

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО МИЕЛОЛЕЙКОЗА, ПРОТЕКАВШЕГО С ВАРИАНТНОЙ ТРАНСЛОКАЦИЕЙ И ДОПОЛНИТЕЛЬНОЙ ПЕРЕСТРОЙКОЙ $t(1;8)(q23;24.3)$

Ассесорова Ю. Ю.^{*}, Мустафина Л. К., Юсупова С. А., Самарина К. С.

Научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Министерства Здравоохранения Республики Узбекистан, 100059, Ташкент, Республика Узбекистан

РЕЗЮМЕ

Введение. Часть больных хроническим миелолейкозом (ХМЛ) имеют цитогенетически варианты формы транслокации, приводящей к образованию химерного гена *BCR-ABL*. Неблагоприятное течение и прогрессия заболевания часто сопровождаются появлением в кариотипе большого количества дополнительных хромосомных аномалий.

Цель — описать клиническое наблюдение больной, у которой ХМЛ протекал с одновременным присутствием в кариотипе вариантной транслокации и уникальной дополнительной реаранжировки $t(1;8)(q23;24.3)$.

Основные сведения. Стандартное цитогенетическое исследование (СЦИ), проведенное у больной первичной иммунной тромбоцитопенией и развившимся впоследствии ХМЛ, позволило выявить вариантную транслокацию $t(X;9;22)(q28;q34;q11.2)$, а также дополнительную хромосомную аномалию $t(1;8)(q23;q24.1)$. Представленный случай наблюдения показывает, что СЦИ является важной частью обследования больных с гематологическими патологиями, поскольку позволяет выявлять дополнительные хромосомные перестройки, имеющие диагностическое и прогностическое значение.

Ключевые слова: хронический миелолейкоз, стандартное цитогенетическое исследование, вариантная транслокация, дополнительные хромосомные перестройки

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: работа выполнена при поддержке гранта ПЗ-20170928301 «Разработка новых молекулярно-биологических способов ранней диагностики, мониторинга лечения и прогнозирования формирования резистентных форм лимфоидных клонально-пролиферативных заболеваний».

Для цитирования: Ассесорова Ю.Ю., Мустафина Л.К., Юсупова С.А., Самарина К.С. Клиническое наблюдение хронического миелолейкоза, протекавшего с вариантной транслокацией и дополнительной перестройкой $t(1;8)(q23;q24.3)$. Гематология и трансфузиология. 2021; 66(3):424–432. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2021-66-3-424-432>

CLINICAL OBSERVATION OF CHRONIC MYELOID LEUKEMIA WITH VARIANT TRANSLOCATION AND SUPPLEMENTARY REARRANGEMENT t(1;8)(q23;q24.3)

Assesorova Yu. Yu.*, Mustafina L. K., Yusupova S. A., Samarina K. S.

Scientific Research Institute of Hematology and Blood Transfusion of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, 100059, Tashkent, Republic of Uzbekistan

ABSTRACT

Introduction. Some patients with chronic myeloid leukemia (CML) have cytogenetically variant forms of translocation that lead to the formation of the coalesced *BCR-ABL* gene. The adverse course and progression of the disease are often accompanied by the appearance of additional chromosomal abnormalities in the karyotype of the patient.

Aim — to describe a clinical observation of CML that occurred with the simultaneous presence of a variant translocation and a unique additional rearrangement in the patient's karyotype.

Main findings. A conventional cytogenetic analysis performed in a patient with primary immune thrombocytopenia and subsequently developed chronic myeloid leukemia revealed a variant translocation t(X;9;22)(q28;q34;q11.2), as well as an additional chromosomal anomaly t(1;8)(q23;q24.1). The presented case of observation shows that a standard cytogenetic study is an important part of the examination of patients with hematological pathologies, since it allows identifying chromosomal changes that have diagnostic and prognostic significance.

Keywords: chronic myeloid leukemia, conventional cytogenetic analysis, variant translocation, additional chromosomal rearrangements

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Financial disclosure: This work was supported by the State Grant of the Republic of Uzbekistan ПЗ-20170928301 "Development of new molecular biological methods for early diagnosis, monitoring of treatment and prediction of the formation of resistant forms of lymphoid clonal proliferative diseases."

For citation: Assesorova Yu.Yu., Mustafina L.K., Yusupova S.A., Samarina K.S. Clinical observation of chronic myeloid leukemia with variant translocation and supplementary rearrangement t(1;8)(q23;q24.3). Russian Journal of Hematology and Transfusiology (*Gematologiya i transfuziologiya*). 2021; 66(3): 424–432 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2021-66-3-424-432>

Введение

Основную роль в патогенезе хронического миелолейкоза (ХМЛ) играет химерный белок с повышенной тирозинкиназной активностью — продукт экспрессии слитного гена *BCR-ABL*. Данный ген образуется в результате взаимного обмена участков между хромосомами 9 и 22 после их разрывов в локусах 9q34 и 22q11.2. Цитогенетическим проявлением t(9;22)(q34;q11.2) является филадельфийская (Ph) хромосома, которая может быть обнаружена конвенциональным кариотипированием в лейкозных клетках у 90–100% больных [1]. У 5–10% больных ХМЛ патогенетическая транслокация имеет варианты формы, когда в перестройку, помимо хромосом 9 и 22, вовлекаются одна или нескольких дополнительных хромосом [2,

3]. Обычно варианты транслокации обнаруживаются в хронической стадии заболевания при первичной диагностике. При этом один или оба хромосомных деривата (*der9*, *der22*), появляющиеся при t(9;22)(q34;q11.2), имеют нехарактерный вид, поскольку «замаскированы» фрагментами других вовлеченных в сложную перестройку хромосом. Считается, что варианты транслокации не оказывают влияния на течение и исход ХМЛ, хотя данный вопрос остается дискуссионным [4, 5].

ХМЛ, как и другие хронические миелопролиферативные заболевания, имеет неуклонно прогрессирующее течение. Как правило, прогрессия ХМЛ сопровождается клональной эволюцией, являющейся

следствием нарастающей генетической нестабильности и характеризующейся появлением разнообразных количественных и структурных изменений (мутаций) хромосом — дополнительных хромосомных аномалий (ДХА). Определенные типы ДХА могут встречаться с различной частотой. Среди наиболее часто встречаемых вторичных цитогенетических изменений при ХМЛ отмечают такие, как дополнительная Ph-хромосома (+der22), изохромосома 17 по длинному плечу (i(17q)), дополнительные хромосомы +8, +17, +19, +21, потеря хромосом -7, -17, -Y, структурные перестройки хромосомы 3 [6, 7]. По версии ELN 2020 [8], такие ДХА, как +8, вторая Ph-хромосома, i(17q), +19, -7/7q-, структурные перестройки с вовлечением хромосомных локусов 3q26.2 и 11q23, а также сложные aberrантные кариотипы признаны ценными прогностическими факторами риска прогрессии заболевания и слабого ответа на ингибиторы тирозинкиназы (ИТК), в связи с чем рекомендованы их выявление и классификация.

Нередко при прогрессии заболевания возникают уникальные реаранжировки, известные по единичным случаям, описанным в литературе, или неизвестные вообще. Как правило, это структурные внутрихромосомные и межхромосомные перестройки. При стандартном цитогенетическом исследовании (СЦИ) кариотип больных ХМЛ с вариантной патогенетической транслокацией отличается от кариотипа с дополнительными структурными перестройками тем, что в последнем случае дериваты хромосом 9 и 22 остаются неизменными и имеют «классический» вид. Несмотря на исключительную редкость отдельных дополнительных мутаций при ХМЛ, сам факт их появления свидетельствует о клональной эволюции. Локусы разрывов хромосом при дополнительных перестройках непредсказуемы и могут затрагивать гены, контролирующие процессы клеточного роста, деления, дифференцировки, апоптоза, изменения которых могут привести к появлению более злокачественного клона лейкозных клеток и прогрессии заболевания. В этой связи выявление дополнительных транслокаций может иметь большое клиническое значение для определения варианта течения заболевания и прогноза.

Целью настоящей работы является описание клинического наблюдения больной, у которой ХМЛ протекал с одновременным присутствием в кариотипе вариантной транслокации и уникальной дополнительной реаранжировки t(1;8)(q23;q24.3).

Материалы и методы

Материалом для исследования были костный мозг и периферическая кровь больной хроническим миелопротеративным заболеванием (ХМПЗ), проходившей обследование в НИИ гематологии и переливания крови Минздрава Республики Узбекистан (НИИГиПК, Ташкент). Объектом исследования яв-

лялся кариотип лейкозных клеток. Оценку пролиферативной активности культивируемых *in vitro* клеток костного мозга и периферической крови проводили на основании подсчета количества метафазных пластинок на единицу площади хромосомного препарата (МФП/С), равную 287,5 мм² или 10 полям зрения при поперечном сканировании стандартного предметного стекла. Хромосомный анализ проводили методом СЦИ с использованием технологии GTG-бэндинга. Анализ метафазных пластинок ($n = 22$) осуществляли при увеличении $\times 1000$ (микроскоп АХЮ Score. А1, «Zeiss», компьютерная программа ВидеоТест-Карио 3.1). Идентификацию хромосом проводили в соответствии с международной системой цитогенетической номенклатуры ISCN [9]. Анализ ассоциативной связи хромосомных локусов с нозологическими формами осуществлялся на основании информации, представленной в базе данных «Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Haematology».

Клиническое наблюдение

Больная К.М., 1984 года рождения, находилась на учете в НИИ гематологии и переливания крови с 2003 г. Основанием для первого обращения в специализированное учреждение стало неудовлетворительное самочувствие, общая слабость и геморрагические проявления — обширные синяки на теле, носовые кровотечения и обильные менструации. Общий анализ крови: гемоглобин — 79 г/л, эритроциты — $3,8 \times 10^{12}$ /л, цветной показатель — 0,6, тромбоциты — $83,8 \times 10^9$ /л, лейкоциты — $4,2 \times 10^9$ /л, сегментоядерные клетки — 66%, лимфоциты — 31%, моноциты — 3%, СОЭ — 3 мм/ч. На основании клинико-лабораторных данных у больной была диагностирована идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура и назначено лечение преднизолоном 1 мг/кг, этамзилатом, транексамовой кислотой, препаратами железа, трансфузиями свежезамороженной плазмы. В дальнейшем на протяжении ряда лет количество тромбоцитов периодически уменьшалось, однако после гормонотерапии наступала ремиссия. При этом показатель гемоглобина оставался сниженным, а количество лейкоцитов соответствовало норме.

С 2016 по 2020 гг. больная к гематологу не обращалась. Анализ крови, 14.01.20 на фоне общего ухудшения самочувствия: гемоглобин — 120 г/л, эритроциты — $3,9 \times 10^{12}$ /л, цветной показатель — 0,9, тромбоциты — 134×10^9 /л, лейкоциты — $103,4 \times 10^9$ /л, бластные клетки — 1%, промиелоциты — 2%, миелоциты — 7%, метамиелоциты — 4%, палочкоядерные клетки — 12%, сегментоядерные — 70%, эозинофилы — 0,8%, базофилы — 1,4%, лимфоциты — 3%, моноциты — 1%, СОЭ — 14 мм/ч. Физикальное и инструментальное обследования больной не выявили гепатоспленомегалии. В миелограмме отмечено увеличение количества сегментоядерных клеток, а также мегакариоцитов с нарушенной функцией («недеятельные мегакарио-

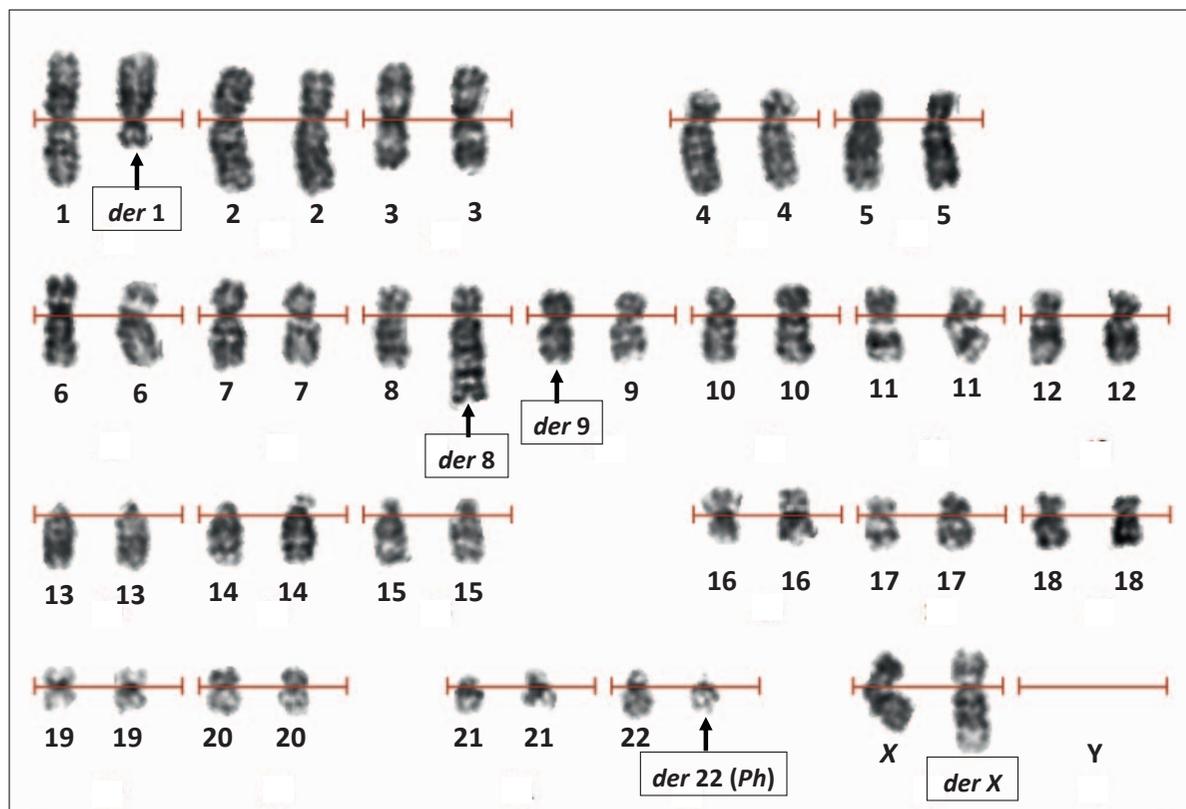


Рисунок 1. Кариотип больной К. М. (1984 г. р.) с вариантной транслокацией $t(X;9;22)(q28;q34;q11.2)$ и дополнительной хромосомной перестройкой $t(1;8)(q23;q24.3)$. Вовлеченные в перестройки хромосомы обозначены как дериваты (derX, der9, der22; der1, der8). G-окрашивание (GTG). Увеличение $\times 1000$

Figure 1. Karyotype of the patient K.M. (born in 1984) with variant translocation $t(X;9;22)(q28;q34;q11.2)$ and additional chromosomal re-arrangement $t(1;8)(q23;q24.3)$. The chromosomes involved in the re-arrangements are designated as derivatives (derX, der9, der22; der1, der8). G-painting (GTG). Magnification $\times 1000$

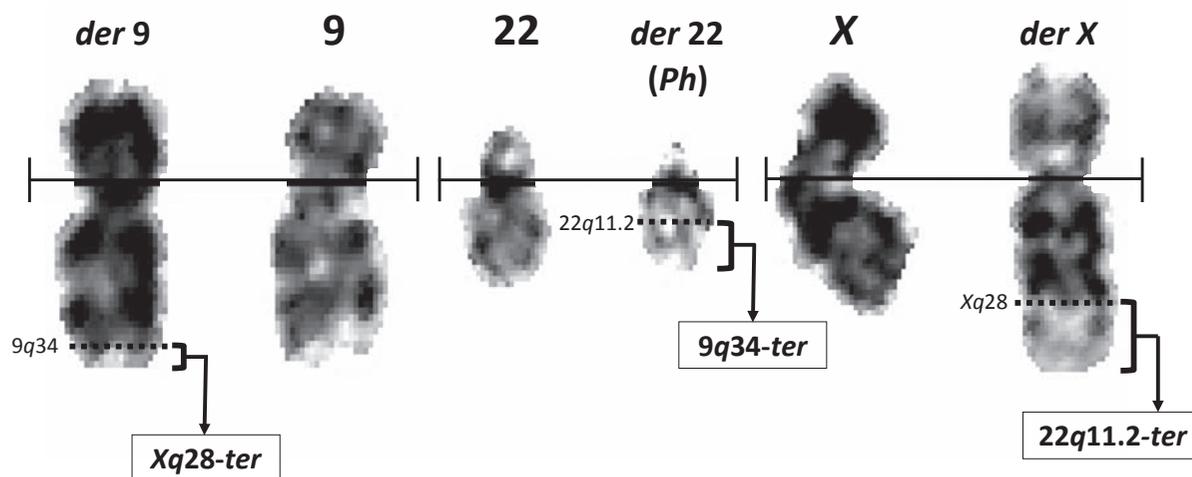


Рисунок 2. Дериватные хромосомы X, 9, 22, вовлеченные в вариантную транслокацию $t(X;9;22)(q28;q34;q11.2)$, и их неизменные гомологи. Пунктирной линией обозначены локусы разрывов хромосом. Скобками обозначены транслоцированные хромосомные фрагменты. G-окрашивание (GTG). Увеличение $\times 1000$

Figure 2. The derivative chromosomes X, 9, 22, involved in the variant translocation $t(X;9;22)(q28;q34;q11.2)$, and their unchanged homologues. The dotted line indicates the loci of chromosome breaks. Brackets indicate translocated chromosomal fragments. G-painting (GTG). Increase $\times 1000$

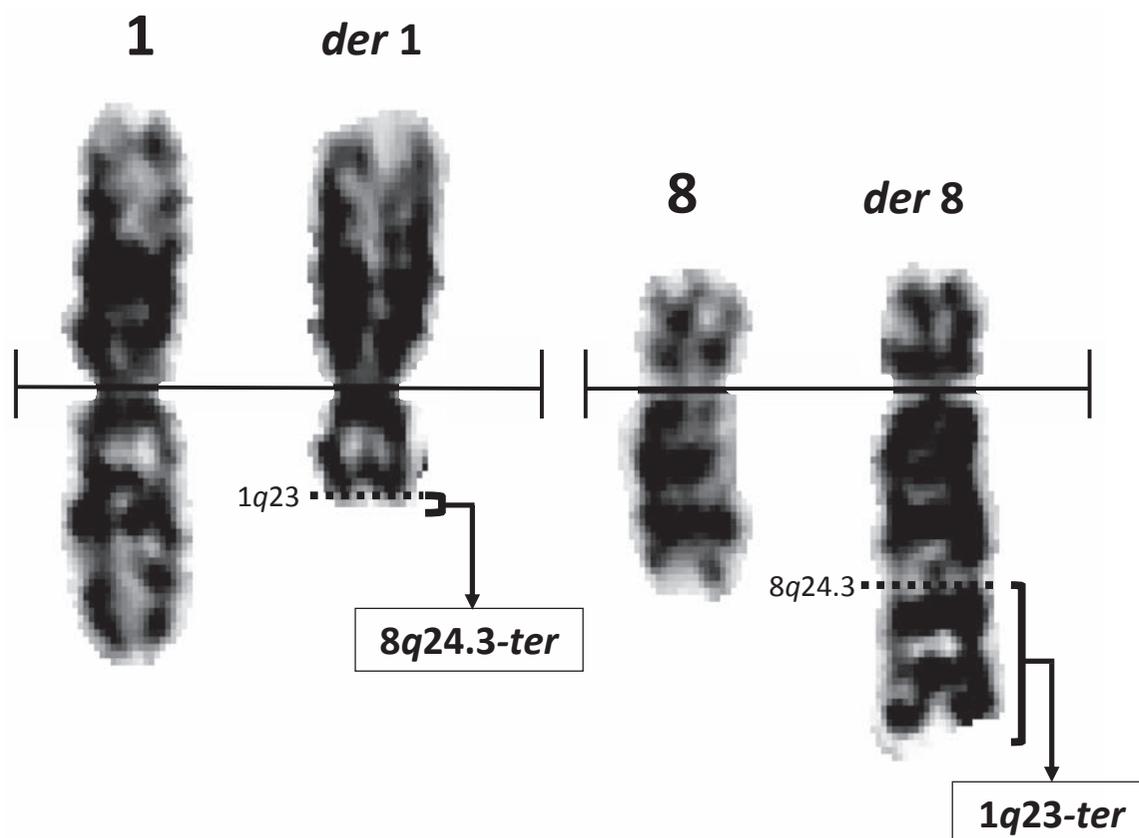


Рисунок 3. Дериватные хромосомы 1 и 8, вовлеченные в дополнительную транслокацию $t(1;8)(q23;q24.3)$, и их неизменные гомологи. Пунктирной линией обозначены локусы разрывов хромосом. Скобками обозначены транслоцированные хромосомные фрагменты. G-окрашивание (GTG). Увеличение $\times 1000$

Figure 3. The derivative chromosomes 9, 22, X, involved in additional translocation $t(1;8)(q23;q24.3)$, and their unchanged homologues. The dotted line indicates the loci of chromosome breaks. Brackets indicate translocated chromosomal fragments. G-painting (GTG). Magnification $\times 1000$

циты»). Лейкоэритробластический индекс составил 16,8:1. На основании проведенного обследования диагноз был пересмотрен в пользу ХМПЗ. Было проведено СЦИ. Предварительная оценка пролиферативной активности клеток при их краткосрочном (до 24 ч) культивировании на питательной среде показала более высокий показатель роста ядродержащих клеток периферической крови: количество метафазных пластинок на единицу площади хромосомного препарата, полученных из периферической крови, составило 262/S, тогда как полученных из костного мозга — 18/S. Кроме того, хромосомы МФП, полученные из периферической крови, имели удовлетворительные критерии качества (относительно четкие контуры, выраженную центромеру, различимые q- и p-плечи, минимальное количество взаимных наложений и дифференцированную окраску), что позволяло идентифицировать их в соответствии с системой ISCN и определять наличие клональных изменений кариотипа. Критерии качества МФП, полученных из костного мозга, были неудовлетворительными, что делало их непригодными для анализа кариотипа. В связи с этим в дальнейшем проводили СЦИ метафазных пластинок, полученных из периферической крови.

При СЦИ лейкозных клеток больной был определен кариотип $46,XX,t(X;9;22)(q28;q34;q11.2),t(1;8)$

$(q23;q24.3)$ [22]. Хромосомные аномалии (дериваты хромосом 1, 8, 9, 22 и X) были обнаружены в 100% проанализированных метафазных пластинок [22/22]. Исследование показало наличие в кариотипе лейкозных клеток классического цитогенетического изменения, характерного для транслокации $t(9;22)(q34;q11.2)$ — филадельфийской хромосомы (der22) (рис. 1). При классической реаранжировке терминальный фрагмент q-плеча хромосомы 22 (22q11.2-ter), транслоцирующийся на хромосому 9 в место разрыва по локусу 9q34, компенсирует повреждение последней и придает деривату 9 характерный вид. Однако der9 не имел фрагмента 22q11.2-ter (рис. 2). Дальнейший анализ кариотипа выявил данный фрагмент в терминальной части длинного плеча хромосомы X. Определение локуса разрыва на хромосоме X и уточнение локуса, связанного со вторым изменением хромосомы 9, позволили установить наличие в кариотипе больной вариантной транслокации, в которую, кроме хромосом 9 и 22, была вовлечена хромосома X. Таким образом, цитогенетический анализ выявил присутствие в кариотипе измененных хромосом 9, 22 и X (der9, der22, derX), которые возникли в результате сложной (вариантной) транслокации.

Кроме дериватных хромосом 9, 22 и X в кариотипе больной были обнаружены еще две измененные хро-

мосомы — первая и восьмая (рис. 1). Der1 характеризовался отсутствием терминального участка длинного плеча хромосомы 1 (фрагмент 1q23-ter). Данный сегмент хромосомы 1 присутствовал в терминальной части длинного плеча хромосомы 8. Регион разрыва на восьмой хромосоме определялся в локусе 8q24.3, а образовавшийся после этого разрыва мелкий ацентрический фрагмент 8q24.3-ter компенсировал разрыв на хромосоме 1 (рис. 3). Выявленные генетические изменения кариотипа свидетельствовали о возникновении дополнительной хромосомной аномалии — $t(1;8)(q23; q24.3)$.

При вариантной перестройке транслоцированный на дериват хромосомы 9 ацентрический фрагмент Xq28-ter не визуализировался в связи с ограничениями в разрешающей способности СЦИ, аналогично региону 8q24.3-ter, перенесенному на der1 при транслокации $t(1;8)(q23; q24.3)$. Однако идентификация транслокации как генетического события требует теоретического понимания необходимости компенсации всех хромосомных разрывов, обусловивших образование лишенных теломеров концов, путем присоединения ацентрических фрагментов.

После подтверждения диагноза ХМЛ данными СЦИ больной была назначена терапия ингибиторами тирозинкиназ (ИТК) первой линии — иматиниб («Гливек», NOVARTIS) в дозе 400 мг/сут. Лечение и клинико-лабораторный контроль состояния больной осуществляется по месту жительства. Общий анализ крови, выполненный спустя 3 мес. после начала терапии ИТК, показал нормализацию количества лейкоцитов ($6,2 \times 10^9/\text{л}$) и тромбоцитов ($226,0 \times 10^9/\text{л}$); концентрация гемоглобина составила 114 г/л, количество эритроцитов — $3,4 \times 10^{12}/\text{л}$, цветной показатель — 0,80, СОЭ — 7 мм/ч. Общее состояние больной остается удовлетворительным. Физикальное и инструментальное обследование не выявило патологического увеличения печени и селезенки. Контрольное цитогенетическое исследование для оценки ответа на лечение запланировано через 6 мес. после начала терапии ИТК.

Обсуждение

Исследование кариотипа клеток периферической крови больной с первоначально установленным диагнозом первичной иммунной тромбоцитопении [10] выявило наличие маркерного изменения, характерного для ХМЛ — Ph-хромосомы. На основании клинико-лабораторных данных и результатов СЦИ больной был диагностирован ХМЛ в хронической стадии.

Цитогенетическое исследование показало, что в патогенетическую реаранжировку, помимо хромосом 9 и 22, была вовлечена хромосома X, что придавало данной перестройке статус вариантной транслокации. Согласно общепринятой цитогенетической символике и принципам, используемым для обозна-

чения вариантных транслокаций, выявленная реаранжировка обозначается как $t(X;9;22)(q28;q34;q11.2)$. Патогенетически важным является не столько момент генетических событий, определяющих последовательность или одновременность образования разрывов и слияний хромосом при возникновении вариантных транслокаций, сколько местонахождение участков разрывов на вовлеченных хромосомах, поскольку в них могут быть локализованы гены, изменение которых определяет агрессивность лейкозного клона и вариант течения заболевания. Выявленная вариантная транслокация затрагивала определяемые СЦИ локусы разрывов Xq28, 9q34 и 22q11.2. Однако применение методов с более высоким разрешением (например, молекулярно-цитогенетического исследования с использованием технологии многоцветного бэндинга — m-BAND) может внести корректировку в локализацию разрывов с уточнением сегментов и субсегментов регионов, что найдет отражение в цитогенетической записи вариантной транслокации.

Конвенциональное цитогенетическое исследование показало, что вариантная транслокация была не единственным изменением кариотипа. Дополнительная реаранжировка $t(1;8)(q23; q24.3)$, выявленная по наличию дериватных хромосом 1 и 8, свидетельствует о клональной эволюции заболевания. В доступных источниках информации о цитогенетических аномалиях, детектируемых в кариотипе лейкозных клеток при ХМЛ, не было обнаружено описаний $t(1;8)(q23; q24.3)$, что свидетельствует о редкости данной аберрации и не позволяет оценить ее потенциальную значимость как фактора риска прогрессии заболевания. Для окончательной оценки роли выявленной перестройки в патогенезе ХМЛ требуется дальнейшее изучение вопроса по мере накопления данных.

Выявление описанных реорганизаций генома позволило установить факт наличия клонального миелопролиферативного заболевания и уточнить диагноз, что означало пересмотр тактики терапии. Однако открытыми остаются вопросы о том, являлось ли возникновение транслокации $t(9;22)(q34;q11.2)$ первичным событием, а формирование вариантной транслокации — проявлением клональной эволюции, и с какими клиническими последствиями могут быть связаны генетические перестройки с хромосомными повреждениями в локусах 1q23 и 8q24.

Анализ базы данных «Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Haematology» показал, что хромосомные локусы 1q23 [11] и 8q24 [12] вовлечены во множество перестроек различных типов (транслокации, делеции, дупликации, инверсии), из которых несколько десятков мутаций ассоциированы с различными нозологическими формами лимфопролиферативных заболеваний — острым и хроническим лимфобластным лейкозом, лимфомой Беркитта, диффузной

крупноклеточной В-лимфомой, дифференцированной В-клеточной неоплазией, фолликулярной лимфомой, мантийно-клеточной лимфомой, бифенотипическим лейкозом, Т-клеточным лейкозом/лимфомой взрослых и др. Большинство генов, локализованных на данных хромосомных участках, не аннотированы, и их функциональный вклад в развитие заболеваний неизвестен. Однако два гена, расположенных в хромосомном локусе 1q23.3 — *FCGR2B* (Fc fragment of IgG, low affinity IIb) [13, 14, 15] и *PBX1* (pre-B-cell leukemia homeobox 1 или пре-В-клеточный транскрипционный фактор лейкоми-1) [16, 17], ассоциированы с регуляцией иммунной системы и лимфопротеративными заболеваниями, а следовательно могут вносить вклад в развитие данной патологии. Из числа генов, расположенных в хромосомном локусе 8q24 [12], с лимфопротеративными заболеваниями ассоциированы ген фактора, регулирующего транскрипцию — *EEF1D* (eukaryotic translation elongation factor 1 delta) [18], а также протоонкоген *myc* (bHLH transcription factor) [19, 20, 21], гиперэкспрессия которого обуславливает инициацию и прогрессию опухолевого процесса. Реаранжировка $t(1;8)(q23;q24.3)$, выявленная как дополнительная хромосомная мутация и признак клональной эволюции у больной Ph-положительным ХМПЗ, может быть не только фактором, способствующим дальнейшей прогрессии заболевания с присоединением лимфоидного компонента, но и детерминантой, сдерживающей пролиферативную активность лейкозного клона в случае, если данная мутация привела к снижению экспрессии протоонкогена *myc*. Для понимания того, какой именно вариант развития событий может иметь место при возникновении дополнительных хромосом-

ных реаранжировок, необходимо выполнение молекулярно-генетических исследований с оценкой вовлеченности в перестройку генов, расположенных в локусах, определенных методом GTG-СЦИ, в данном случае — генов *PBX1*, *FCGR2B*, *ENPP2*, *EEF1D* и *myc*.

Таким образом, конвенциональный хромосомный анализ является важной частью алгоритма обследования больных с хроническими миелопротеративными заболеваниями, поскольку позволяет выявлять не только диагностические маркеры лейкоза, но и цитогенетические изменения, имеющие прогностическое значение. Однако оценка состояния кариотипа кроветворных клеток также может быть целесообразной и при других гематологических патологиях. СЦИ, проведенное у больной первичной иммунной тромбоцитопенией и развившимся впоследствии ХМЛ, позволило выявить вариантную транслокацию $t(X;9;22)(q28;q34;q11.2)$, а также дополнительную хромосомную аномалию $t(1;8)(q23;q24.1)$. В связи с редкостью аберрации с участием хромосом 1 и 8 и отсутствием какой-либо информации о выявленной перестройке, в настоящее время не представляется возможным сделать вывод о ее прогностическом значении при ХМЛ. Тем не менее, накопление данных о ДХА, возникающих при клональной эволюции заболевания, их классификация и дальнейшая оценка как прогностических факторов являются важной научно-практической задачей, поскольку выявление мутаций, указывающих на высокий риск прогрессии заболевания, дает возможность проводить дополнительные диагностические и лечебные мероприятия до манифестации клинических признаков неблагоприятного течения гемобластога.

Литература

1. Morris C.M. Chronic myeloid leukemia: Cytogenetic methods and applications for diagnosis and treatment. In: Campbell L. (eds) Cancer Cytogenetics. Methods in Molecular Biology (Methods and Protocols), vol. 730. Humana Press. DOI: 10.1007/978-1-61779-074-4_4.
2. Yokota S., Nakamura Y., Bessho M. A novel five-way translocation $t(7;11;9;22;9)(q22;q13;q34;q11.2;q34)$ involving Ph chromosome in a patient of chronic myeloid leukemia: A case report. Mol Cytogenet. 2012; 5(1): 20. DOI: 10.1186/1755-8166-5-20.
3. Acar K., Uz B. A chronic myeloid leukemia case with a variant translocation $t(11;22)(q23;q11.2)$: Masked Philadelphia or simple variant translocation? Pan Afr Med J. 2018; 30: 161. DOI: 10.11604/pamj.2018.30.161.9318.
4. Kanakasetty G.B., Kuntejowdahlalli L., Thanky A.H., et al. Predictive and prognostic implications of variant Philadelphia translocations in CML: Experience from a tertiary oncology center in Southern India. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2017; 17(1): 52–9. DOI: 10.1016/j.clml.2016.09.007.
5. Ciftciler R., Saglam E.A., Inanc A., et al. A unique case of complex variant translocation of $t(6;9;22)(p22;q34;q11.2)$, der(19) in a newly diagnosed patient with chronic myeloid leukemia. Cancer Genet. 2019; 237: 78–81. DOI: 10.1016/j.cancergen.2019.06.008.

References

1. Morris C.M. Chronic myeloid leukemia: Cytogenetic methods and applications for diagnosis and treatment. In: Campbell L. (eds) Cancer Cytogenetics. Methods in Molecular Biology (Methods and Protocols), vol. 730. Humana Press. DOI: 10.1007/978-1-61779-074-4_4.
2. Yokota S., Nakamura Y., Bessho M. A novel five-way translocation $t(7;11;9;22;9)(q22;q13;q34;q11.2;q34)$ involving Ph chromosome in a patient of chronic myeloid leukemia: A case report. Mol Cytogenet. 2012; 5(1): 20. DOI: 10.1186/1755-8166-5-20.
3. Acar K., Uz B. A chronic myeloid leukemia case with a variant translocation $t(11;22)(q23;q11.2)$: Masked Philadelphia or simple variant translocation? Pan Afr Med J. 2018; 30: 161. DOI: 10.11604/pamj.2018.30.161.9318.
4. Kanakasetty G.B., Kuntejowdahlalli L., Thanky A.H., et al. Predictive and prognostic implications of variant Philadelphia translocations in CML: Experience from a tertiary oncology center in Southern India. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2017; 17(1): 52–9. DOI: 10.1016/j.clml.2016.09.007.
5. Ciftciler R., Saglam E.A., Inanc A., et al. A unique case of complex variant translocation of $t(6;9;22)(p22;q34;q11.2)$, der(19) in a newly diagnosed patient with chronic myeloid leukemia. Cancer Genet. 2019; 237: 78–81. DOI: 10.1016/j.cancergen.2019.06.008.

6. Theil K.S., Cotta C.V. The prognostic significance of an inv(3)(q21q26.2) in addition to a t(9;22)(q34;q11.2) in patients treated with tyrosine kinase inhibitors. *Cancer Genet.* 2014; 207(5): 171–6. DOI: 10.1016/j.cancer.2014.05.006.
7. Crisan A.M., Coriu D., Arion C., et al. The impact of additional cytogenetic abnormalities at diagnosis and during therapy with tyrosine kinase inhibitors in Chronic Myeloid Leukaemia. *J Med Life.* 2015; 8(4): 502–8.
8. Hochhaus A., Baccarani M., Silver R.T., et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia.* 2020; 34(4): 966–84. DOI: 10.1038/s41375-020-0776-2.
9. McGowan-Jordan J., Simons A., Schmid M. *ISCN: An international system for human cytogenomic nomenclature.* Basel, New York: Karger; 2016: 140 p.
10. Provan D., Stasi R., Newland A., et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood.* 2010; 115(2): 168–86. DOI: 10.1182/blood-2009-06-225565.
11. Dessen P., Huret J.L. Chromosomal band 1q23. *Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol.* 2012; <http://atlasgeneticsoncology.org/Bands/1q23.html>
12. Dessen P., Huret J.L. Chromosomal band 8q24. *Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol.* 2012; <http://atlasgeneticsoncology.org/Bands/8q24.html>
13. Bosch R., Mora A., Vicente E.P., et al. FcγRIIb expression in early stage chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma.* 2017; 58(11): 2642–8. DOI: 10.1080/10428194.2017.1307981.
14. Arthur S.E., Jiang A., Grande B.M., et al. Genome-wide discovery of somatic regulatory variants in diffuse large B-cell lymphoma. *Nat Commun.* 2018; 9(1): 4001. DOI: 10.1038/s41467-018-06354-3.
15. Morris A.B., Farley C.R., Pinelli D.F., et al. Signaling through the inhibitory Fc receptor FcγRIIb induces CD8⁺ T cell apoptosis to limit T cell immunity. *Immunity.* 2020; 52(1): 136–50. DOI: 10.1016/j.immuni.2019.12.006.
16. Xu X., Han K., Tang X., et al. The ring finger protein RNF6 induces leukemia cell proliferation as a direct target of pre-B-cell leukemia homeobox 1. *J Biol Chem.* 2016; 291(18): 9617–28. DOI: 10.1074/jbc.M115.701979.
17. Ji D., Zhang P., Ma W., et al. Oncogenic heterogeneous nuclear ribonucleoprotein D-like modulates the growth and imatinib response of human chronic myeloid leukemia CD34⁺ cells via pre-B-cell leukemia homeobox 1. *Oncogene.* 2020; 39(2): 443–53. DOI: 10.1038/s41388-019-0998-9.
18. Kaitsuka T., Matsushita M. Regulation of translation factor EEF1D gene function by alternative splicing. *Int J Mol Sci.* 2015; 16(2): 3970–9. DOI: 10.3390/ijms16023970.
19. Mohamed A.N. MYC (MYC proto-oncogene, bHLH transcription factor). *Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol.* 2018; 22(6): 227–32. DOI: 10.4267/2042/68908.
20. Chamuleau M.E.D., Burggraaff C.N., Nijland M., et al. Treatment of patients with MYC rearrangement positive large B-cell lymphoma with R-CHOP plus lenalidomide: Results of a multicenter HOVON phase II trial. *Haematologica.* 2020; 105(12): 2805–12. DOI: 10.3324/haematol.2019.238162.
21. Panea R.I., Love C.L., Shingleton J.R., et al. The whole-genome landscape of Burkitt lymphoma subtypes. *Blood.* 2019; 134(19): 1598–607. DOI: 10.1182/blood.2019001880.

Информация об авторах

Ассесорова Юлиана Юрьевна*, кандидат биологических наук, младший научный сотрудник лаборатории цитогенетики отдела молекулярной медицины и клеточных технологий, НИИ гематологии и переливания крови Министерства здравоохранения Республики Узбекистан,
e-mail: yuliana-as@mail.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2345-100X>

Мустафина Лия Камилевна, врач-лаборант лаборатории цитогенетики отдела молекулярной медицины и клеточных технологий, НИИ гематологии и переливания крови Министерства здравоохранения Республики Узбекистан,
e-mail: mustafinaliya73@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9894-2554>

Юсупова Ситора Ахроровна, младший научный сотрудник лаборатории цитогенетики отдела молекулярной медицины и клеточных технологий, НИИ гематологии и переливания крови Министерства здравоохранения Республики Узбекистан,
e-mail: Sitachocolate@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8035-1614>

Самарина Кристина Сергеевна, врач-гематолог консультативно-диагностического отделения, НИИ гематологии и переливания крови Министерства здравоохранения Республики Узбекистан,
e-mail: nickolays_rwc@mail.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9046-851X>

* Автор, ответственный за переписку

Поступила: 14.03.2020

Принята в печать: 01.08.2021

Information about the authors

Yuliana Yu. Assesorova*, Cand. Sci. (Biol.), Junior Researcher, Laboratory of Cytogenetics, Department of Molecular Medicine and Cell Technologies, Research Institute of Hematology and Blood transfusion of the Republic Uzbekistan,
e-mail: yuliana-as@mail.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2345-100X>

Liya K. Mustafina, Laboratory Doctor, Laboratory of Cytogenetics, Department of Molecular Medicine and Cell Technologies, Research Institute of Hematology and Blood transfusion of the Republic Uzbekistan,
e-mail: mustafinaliya73@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9894-2554>

Sitora A. Yusupova, Junior Researcher, Laboratory of Cytogenetics, Department of Molecular Medicine and Cell Technologies, Research Institute of Hematology and Blood transfusion of the Republic Uzbekistan,
e-mail: Sitachocolate@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8035-1614>

Kristina S. Samarina, Hematologist, Consultative and Diagnostic Department, Research Institute of Hematology and Blood transfusion of the Republic Uzbekistan,
e-mail: nickolays_rwc@mail.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9046-851X>

* Corresponding author

Received 14.03.2020

Accepted 01.08.2021