

АНАЛИЗ МИКРОСАТЕЛЛИТНОЙ НЕСТАБИЛЬНОСТИ ПРИ ПЕРВИЧНОЙ МЕДИАСТИНАЛЬНОЙ В-КЛЕТОЧНОЙ КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЕ: ФОКУС НА *PD-L1/PD-L2* И *СИТА*

Абдурашидова Р.Р.^{1,*}, Рисинская Н.В.¹, Мангасарова Я.К.¹, Сурин В.Л.¹, Шуплецова И.А.¹, Чабаяева Ю.А.¹, Магомедова А.У.¹, Абрамова Т.В.¹, Никулина Е.Е.¹, Юсупов Р.Ю.³, Куликов С.М.¹, Звонков Е.Е.¹, Ковригина А.М.^{1,2}, Судариков А.Б.¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125167, г. Москва, Российская Федерация

² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), 119991, г. Москва, Российская Федерация

³ ФГБОУ «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова», 119991, г. Москва, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Введение. Первичная медиастинальная В-клеточная крупноклеточная лимфома (ПМВКЛ) — редкая неходжкинская лимфома. Учитывая иммунофенотип ПМВКЛ, отличный от диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы (ДВКЛ), исследовали aberrации микросателлитных повторов (МСП) в регионах, включающих гены *PD-L1/PD-L2* и *СИТА*.

Цель: изучить встречаемость aberrаций МСП по 19 локусам панели COrDIS Plus и в регионах генов *PD-L1/PD-L2*, *СИТА* при ПМВКЛ и ДВКЛ, сопоставить с выраженностью иммуногистохимической (ИГХ) экспрессии PD-L1, HLA-DR при ПМВКЛ.

Материалы и методы. В исследование включены 137 больных, из них 86 (62,8 %) ПМВКЛ и 51 (37,2%) ДВКЛ. Проведен анализ с использованием стандартной панели COrDIS Plus, включающей набор праймеров на 19 локусов тетра nukлеотидных повторов. Исследован аллельный дисбаланс (АД) МСП, ближайших к генам *PD-L1/PD-L2* (9p24.1) ($n = 68/86$ (79,1 %) при ПМВКЛ; $n = 36/51$ (70,6 %) при ДВКЛ) и *СИТА* (16p13.13) ($n = 71/86$ (82,6 %) при ПМВКЛ; $n = 29/51$ (56,9 %) при ДВКЛ) методом STR-анализа. Больных с гомозиготным наследованием по каждому из исследуемых маркеров в отдельности в дальнейшем не включали в анализ в связи с невозможностью оценки потери гетерозиготности (loss of heterozygosity, LOH). Оценена экспрессия PD-L1 и HLA-DR иммуногистохимическим методом у 27/86 (31,4 %) больных ПМВКЛ.

Результаты. Гомозиготность по обоим маркерам вблизи генов *PD-L1/PD-L2* — у 5/68 (7,4 %) больных ПМВКЛ и 10/36 (27,8 %) ДВКЛ ($p = 0,008$). Aberrации МСП, фланкирующих гены *PD-L1/PD-L2*, были выявлены у 33/63 (52,4 %) больных ПМВКЛ и у 5/26 (19,2 %) больных ДВКЛ ($p = 0,003$; отношение шансов (ОШ) 5,8; 95 % доверительный интервал (ДИ) [2,8–18,7]). Гомозиготность по обоим маркерам вблизи гена *СИТА* была выявлена у 8/71 (11,3 %) больных ПМВКЛ и 7/29 (24,1 %) ДВКЛ ($p = 0,13$). АД вблизи гена *СИТА* выявлен у 24/63 (38,1 %) больных ПМВКЛ, в группе ДВКЛ не было изменений региона *СИТА* ($p = 0,0001$; ОШ 14,3; 95 % ДИ [2,8–262,5]). При использовании панели COrDIS Plus при ПМВКЛ и ДВКЛ частоты aberrаций тетра nukлеотидных повторов значимо не отличались ($p = 0,78$ для LOH, $p = 0,17$ для EMAST). Не выявлено корреляции между aberrациями МСП вблизи генов *PD-L1/PD-L2* и *СИТА* и выраженностью экспрессии PD-L1 и HLA-DR ($p = 0,402$ и $p = 0,668$ соответственно).

Заключение. Обнаружено значимое более частое изменение профиля МСП регионов генов *PD-L1/PD-L2* и *СИТА* у больных ПМВКЛ по сравнению с ДВКЛ. Хромосомный микроматричный анализ в 2 из 3 случаев ПМВКЛ выявил генетические aberrации с участием генов *PD-L1/PD-L2* и/или *СИТА* и одновременно наблюдался АД вблизи этих генов по оценке профиля МСП. Это подтверждает различный патогенез этих заболеваний и дает основание полагать, что наличие АД в указанных локусах свидетельствует о вовлеченности генов в патогенез. Отсутствовала корреляция между АД областей генов *PD-L1/PD-L2* и *СИТА* и экспрессией PD-L1 и HLA-DR соответственно.

Ключевые слова: первичная медиастинальная В-клеточная крупноклеточная лимфома, аллельный дисбаланс, MSI, LOH, EMAST, PD-L1, PD-L2, CIITA, HLA-DR, CTLA-4

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа поддержана грантом Ракфонда 2/2020.

Для цитирования: Абдурашидова Р.Р., Рисинская Н.В., Мангасарова Я.К., Сурин В.Л., Шуплецова И.А., Чабаяева Ю.А., Магомедова А.У., Абрамова Т.В., Никулина Е.Е., Юсупов Р.Ю., Куликов С.М., Звонков Е.Е., Ковригина А.М., Судариков А.Б. Анализ микросателлитной нестабильности при первичной медиастинальной В-клеточной крупноклеточной лимфоме: фокус на PD-L1/PD-L2 и CIITA. Гематология и трансфузиология. 2024; 69(3):297–318. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2024-69-3-297-318>

ANALYSIS OF MICROSATELLITE INSTABILITY IN PRIMARY MEDIASTINAL LARGE B-CELL LYMPHOMA: FOCUS ON PD-L1/PD-L2 AND CIITA

Abdurashidova R.R.^{1*}, Risinskaya N.V.¹, Mangasarova Y.K.¹, Surin V.L.¹, Shupletsova I.A.¹, Chabaeva Yu.A.¹, Magomedova A.U.¹, Abramova T.V.¹, Nikulina E.E.¹, Iusupov R.I.³, Kulikov S.M.¹, Zvonkov E.E.¹, Kovrigina A.M.^{1,2}, Sudarikov A.B.¹

¹ National Medical Research Center for Hematology, 125167, Moscow, Russian Federation

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 119991, Moscow, Russian Federation

³ Lomonosov Moscow State University, 119991, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. Primary mediastinal large B-cell lymphoma (PMBCL) is a rare non-Hodgkin lymphoma. Considering the immunophenotype of PMBCL, which differs from diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), Microsatellite Repeat (MSR) aberrations in regions flanking PD-L1/PD-L2 and CIITA genes were investigated.

Aim: to study the prevalence of MSR aberrations in 19 loci of the COrDIS Plus panel and in the regions of the PD-L1/PD-L2, CIITA genes in PMBCL and DLBCL, and to compare it with the expression level of PD-L1 and HLA-DR in PMBCL.

Materials and methods. The study included 137 patients, 86 (62,8%) with PMBCL and 51 (37,2%) with DLBCL. The analysis was conducted using the standard COrDIS Plus panel, which includes a set of primers for 19 loci of tetranucleotide repeats. The allelic imbalance (AI) of MSR close to the PD-L1/PD-L2 genes (9p24.1) ($n = 68/86$ (79.1%) for PMBCL, $n = 36/51$ (70.6 %) for DLBCL) and CIITA (16p13.13) ($n = 71/86$ (82.6 %) for PMBCL, $n = 29/51$ (56.9 %) for DLBCL) was investigated using STR analysis. Patients with homozygous inheritance for each of the studied markers were excluded from further analysis due to the inability to assess loss of heterozygosity (LOH). The expression of PD-L1 and HLA-DR was assessed by immunohistochemistry in 27/86 (31.4 %) PMBCL patients.

Results. Homozygosity for both markers near the PD-L1/PD-L2 genes was found in 5/68 (7.4 %) of PMBCL patients and 10/36 (27.8 %) of DLBCL patients ($p = 0.008$). Aberrations of MSR flanking the PD-L1/PD-L2 genes were detected in 33/63 (52.4%) of PMBCL patients and 5/26 (19.2 %) of DLBCL patients ($p = 0.003$; OR 5.8; 95% CI [2.8–18.7]). Homozygosity for both markers near the CIITA gene was identified in 8/71 (11.3%) of PMBCL patients and 7/29 (24.1%) of DLBCL patients ($p = 0.13$). AI near the CIITA gene was found in 24/63 (38.1 %) of PMBCL patients, while no changes in the CIITA region were observed in the DLBCL group ($p = 0.0001$; OR 14.3; 95% CI [2.8–262.5]). Using the COrDIS Plus panel, the frequencies of tetranucleotide repeat aberrations did not significantly differ between PMBCL and DLBCL ($p = 0.78$ for LOH, $p = 0.17$ for EMAST). No correlation was found between MSR aberrations near the PD-L1/PD-L2 and CIITA genes and the expression levels of PD-L1 and HLA-DR ($p = 0.402$ and 0.668, respectively).

Conclusion. A statistically significant more frequent alteration in the MSR marker profile of the PD-L1/PD-L2 and CIITA gene regions was found in PMBCL patients compared to DLBCL. Chromosomal microarray analysis in 2 out of 3 PMBCL cases revealed genetic aberrations involving the PD-L1/PD-L2 and/or CIITA genes, and AI of these genes was observed simultane-

ously with the MSR profile evaluation. This confirms the different pathogenesis of these diseases and suggests that the presence of AI in these loci indicates the involvement of these genes in the pathogenesis. There is no correlation between AI in the *PD-L1/PD-L2* and *CIITA* gene regions and the expression of PD-L1 and HLA-DR, respectively.

Keywords: primary mediastinal large B-cell lymphoma, allelic imbalance, MSI, LOH, EMAS, PD-L1, PD-L2, *CIITA*, HLA-DR, CTLA-4

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

Financial disclosure: this study was supported by rakfond grant 2/2020.

For citation: Abdurashidova R.R., Risinskaya N.V., Mangasarova Y.K., Surin V.L., Shupletsova I.A., Chabaeva Yu.A., Magomedova A.U., Abramova T.V., Nikulina E.E., Iusupov R.I., Kulikov S.M., Zvonkov E.E., Kovrigina A.M., Sudarikov A.B. Analysis of microsatellite instability in primary mediastinal large B-cell lymphoma: Focus on *PD-L1/PD-L2* and *CIITA*. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (*Gematologiya i transfuziologiya*). 2024; 69(3):297–318 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2024-69-3-297-318>

Введение

Первичная медиастинальная В-клеточная крупноклеточная лимфома (ПМВКЛ) — это экстранодальная опухоль, которая происходит из В-клеток мозгового слоя тимуса [1]. ПМВКЛ является редким подтипом агрессивной В-клеточной лимфомы, составляя всего 2–4% всех случаев неходжкинских лимфом (НХЛ) [2]. Редкость ПМВКЛ изначально усложняла ее диагностику, но благодаря специфическим клиническим, морфологическим, иммунологическим и генетическим характеристикам эта опухоль была выделена из диффузных В-клеточных крупноклеточных лимфом (ДВКЛ). Впервые этот подтип лимфомы был описан в 1980-х гг. А. Lichtenstein и соавт. [3]. В пересмотренной европейско-американской классификации лимфоидных неоплазий (REAL) данный тип лимфомы классифицировали как ДВКЛ с поражением средостения [4]. В 1990-х гг. международная группа по изучению экстранодальных лимфом (IELSG) предложила выделить ПМВКЛ в самостоятельный клинико-иммуноморфологический вариант В-клеточных неходжкинских лимфом. В 2008 г. в классификацию ВОЗ ПМВКЛ была внесена как отдельная нозологическая единица [5]. Профилирование экспрессии генов подтвердило различное происхождение ПМВКЛ и ДВКЛ [6, 7]. Исследования последних 10–20 лет были посвящены биологическим особенностям ПМВКЛ, они показали схожий молекулярный портрет ПМВКЛ и классической лимфомы Ходжкина [7, 8].

Ключевой особенностью, характерной для обеих лимфом, является «уход» от иммунного надзора с помощью приобретения множественных генетических aberrаций, включая JAK-STAT и NF-κB сигнальные пути, приводящие к амплификации 9p и гиперэкспрессии PD-L1 (лиганд белка запрограммированной гибели клеток-1) и PD-L2 (лиганд белка запрограммированной гибели клеток-2) [9, 10]. Опухолевые клетки используют PD-1/PD-L1-сигнальный путь для «ухода» от иммунного надзора, предотвращая активацию опухолеспецифических Т-лимфоцитов [10].

Для ПМВКЛ характерно снижение экспрессии МНС-II (Major Histocompatibility Complex II, глав-

ный комплекс гистосовместимости 2-го класса), которая может быть следствием транслокаций с участием гена *CIITA* (Class II Major Histocompatibility Complex Transactivator, трансактиватор главного комплекса гистосовместимости II класса), что наблюдается в 40% случаев ПМВКЛ [7, 11, 12]. Кроме того, при гапло-недостаточности *CIITA* за счет делеций в области 16p экспрессия МНС класса II может подавляться доминантно-негативным образом [13]. Это приводит к снижению иммуногенности опухолевых клеток и «уходу» от иммунного надзора. Последствия перестроек гена *CIITA*, по-видимому, разнообразны, о чем свидетельствует наличие множественных транслокационных партнеров. Функциональные последствия слияния *CIITA* с генами-партнерами *PD-L1* и *PD-L2* представляют собой гиперэкспрессию PD-L1 и PD-L2, что усиливает эффект иммунной толерантности [8, 11]. Многие из этих генетических особенностей не являются специфическими и могут встречаться при ДВКЛ, но только иммунопривилегированных локализаций, таких как яички, центральная нервная система, стекловидное тело, что предполагает биологический «перекрест» с ПМВКЛ [14–17]. Особенности патогенезов этих заболеваний обусловлена чувствительность к ингибиторам иммунных контрольных точек (ИИКТ) при ПМВКЛ и неэффективность их у больных ДВКЛ NOS (Not Otherwise Specified) [18, 19].

ПМВКЛ и ДВКЛ имеют существенные различия не только в патогенезе, но и в эпидемиологических характеристиках. ПМВКЛ чаще диагностируют у молодых женщин [20, 21]. Средний возраст больных составляет 30 лет, в то время как ДВКЛ чаще болеют мужчины старшей возрастной группы с медианой возраста 60 лет [22]. Несмотря на это, существуют случаи, когда ПМВКЛ встречается в старшей возрастной группе, а ДВКЛ протекает с изолированным поражением средостения [16, 23]. Это может приводить к диагностическим ошибкам и неправильному выбору лечения. При использовании профилирования экспрессии генов или секвенирования нового поколения (next generation sequencing, NGS) подобные ошиб-

ки были бы исключены, однако сложность и высокая стоимость методик ограничивает их использование в клинической практике [14, 17].

Микросателлитные повторы (МСП), или короткие tandemные повторы (Short Tandem Repeats, STRs), занимающие около 3% генома человека, представляют собой участки ДНК, состоящие из повторяющихся коротких последовательностей длиной от 1 до 6 пар нуклеотидов [24, 25]. Эти повторы за счет своей мультиаллельности и высокого индекса гетерозиготности могут служить маркерами потери генетического материала в исследуемых регионах генов, приводящей к их гаплонедостаточности [26]. Кроме того, появление в геноме опухоли мутантных аллелей STR за счет вставок/делеций мономеров tandemных повторов может свидетельствовать о дефиците системы репарации ДНК и нестабильности генома [27].

Микросателлитная нестабильность (Microsatellite Instability, MSI) — это состояние, при котором выявляется накопление ошибок в микросателлитных участках из-за нарушений в системе репарации ДНК (Mismatch Repair, MMR) [28]. Инактивация любого из генов MMR (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6* и *PMS2*) приводит к гипермутабельности МСП и MSI [29]. Нарушения в системе репарации, выявляемые по нестабильности микросателлитов, приводят к широкомасштабным изменениям в геноме, включая дисрегуляцию генов, нарушения клеточного цикла и апоптоза [30].

MSI является характерной чертой некоторых типов рака, включая колоректальный рак, некоторые формы эндометриального рака [28, 31]. Для выявления MSI используются иммуногистохимические (ИГХ) и молекулярно-генетические методы [29]. В рекомендациях семинара Национального института рака 1998 г., называемых рекомендациями Bethesda, приведена эталонная панель из 5 микросателлитных маркеров, включающая 2 мононуклеотидных (*BAT-25* и *BAT-26*) и 3 динуклеотидных повтора (*D2S123*, *D5S346* и *D17S250*) для MSI-ПЦР-тестирования [32]. Нестабильность 2 или более из этих маркеров классифицируется как MSI высокого уровня (Microsatellite Instability — high, MSI-H), один aberrантный маркер или отсутствие aberrаций маркеров — как микросателлитная стабильность (Microsatellite Stability, MSS) [32]. В 2004 г. рекомендации Bethesda были пересмотрены, и теперь рекомендуют использовать панель, полностью состоящую из мононуклеотидных повторов [33]. Панель Bethesda показала наилучшую чувствительность при колоректальном раке [34]. Обнаружение MSI при помощи мультигенных NGS панелей (Illumina MiSeq, MSK-IMPACT, Foundation One, MSI-sensor и др.) стало альтернативой стандартному тестированию MSI-полимеразной цепной реакцией (ПЦР), эта технология позволяет одновременно оценивать большое количество МСП и мутационную нагрузку опухоли, но высокая стоимость и отсутствие стандартиза-

ции методики ограничивает применение в практике [35, 36].

Идентифицируемые в лабораторной практике aberrации тетрануклеотидных МСП позволяют исследовать EMAST (elevated microsatellite alterations at selected tetranucleotide repeats, aberrации микросателлитных тетрануклеотидных повторов) и LOH (loss of heterozygosity, феномен потери гетерозиготности). EMAST ассоциирован с функциональным дефицитом MSH3 — компонента комплекса MMR, ответственного за репарацию олигонуклеотидных участков неспаренных цепей ДНК, клиническое значение EMAST и его связь с MSI остаются неясными [37].

Феномен LOH гетерогенен и может быть вызван различными нарушениями, включая изменения кариотипа, митотический кроссинговер, явление однородительской дисомии, а также нарушениями систем репарации, такими как NHEJ (Non-Homologous End Joining) [38, 39]. LOH отражает утрату одной из копий гена или хромосомной области, что может быть потенциально онкогенным событием, а локализация хромосомной aberrации указывает на вовлеченные в онкогенез гены [39]. Механизмы возникновения LOH варьируемы, и их варианты напрямую не могут быть идентифицированы по изменению микросателлитного профиля. Влияние LOH на экспрессию белка также гетерогенно, например при делеции экспрессия снижается, копий-нейтральная потеря гетерозиготности (Copy neutral Loss Of Heterozygosity, cnLOH) может не влиять на выраженность экспрессии, а дупликация и амплификация, наоборот, приводят к гиперэкспрессии.

В онкогематологии нестабильность МСП изучена недостаточно, в единичных публикациях показано, что aberrации МСП в большей степени характерны для агрессивных В-клеточных лимфом ($p < 0,05$) [40, 41]. Ранее в исследовании ПМВКЛ ($n = 72$) с использованием стандартной панели Bethesda и панели STR-маркеров COrDIS Plus, включающей 19 локусов, MSI-H не была обнаружена ни у одного больного, и только у 55,5% (40/72) больных были выявлены aberrации тетрануклеотидных STR-повторов, не оказавшие влияния на прогноз заболевания [42]. Возможно, редкая встречаемость aberrаций МСП при ПМВКЛ обусловлена тем, что стандартные панели исследования не включают локусы генов, участвующие в патогенезе ПМВКЛ. Исследование МСП и связанной с ними нестабильности при ПМВКЛ может помочь в разработке новых терапевтических подходов и способов прогнозирования эффективности ИКТ.

Цель настоящей работы — изучить встречаемость aberrаций МСП по 19 локусам панели COrDIS Plus и в регионах *PD-L1/PD-L2*, *CIITA* при ПМВКЛ и ДВКЛ, сопоставить полученные данные с выраженностью ИГХ-экспрессии *PD-L1* и *HLA-DR* при ПМВКЛ.

Материалы и методы

В исследование включены 137 больных, из них 86 (62,8%) ПМВКЛ и 51 (37,2%) ДВКЛ. Группа больных ДВКЛ выбрана в качестве группы сравнения в связи с молекулярно-генетическими отличиями от ПМВКЛ и редким ответом на терапию и ИКТ [19]. В контрольную группу были включены больные с *de novo* ДВКЛ (88,2%, $n = 45/51$) и ДВКЛ в результате трансформации из фолликулярной лимфомы (11,8%, $n = 6/51$), из них 88,2% (45/51) нодальных, 11,8% (6/51) экстра nodальных ДВКЛ, в том числе 1,9% (1/51) ДВКЛ, ассоциированной с вирусом Эпштейна — Барр. Преимущественно это были больные с nonGCB подтипом 68,6% (35/51). Больные, включенные в исследование, проходили обследование и лечение в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России с апреля 2007 по декабрь 2022 г. В качестве критериев формирования выборки были использованы следующие показатели: впервые установленный диагноз лимфомы, отсутствие предшест-

вующего лечения. Объем выборки больных ПМВКЛ и ДВКЛ был обусловлен наличием материала. Объем исследования для каждого больного по различным маркерам определялся только количеством и качеством биоматериала. Диагноз устанавливали согласно критериям ВОЗ [43]. Дизайн исследования представлен на рисунке 1. Медиана возраста больных ПМВКЛ составила 31 год (19–69), для ДВКЛ — 56 лет (18–81) ($p < 0,0001$). Группы не были сбалансированы по полу, возрасту и стадии, что объясняется эпидемиологическими особенностями заболеваний.

Молекулярный анализ

Опухолевый материал для исследования был представлен биоптатами образования средостения ($n = 82/137$, 59,9%), лимфатических узлов ($n = 48/137$, 35%), экстра nodальной локализации ($n = 7/137$, 5,1%). Использовали замороженные образцы тканей ($n = 90/137$, 65,7%) банка лаборатории молекуляр-



Рисунок 1. Дизайн проспективного исследования

Примечание: Здесь и в таблицах 1–3, рисунках 2–9: STR — короткий tandemный повтор; PD-L1 — лиганд рецептора программируемой клеточной гибели; PD-L2 — лиганд рецептора программируемой клеточной гибели; CIITA — трансактиватор главного комплекса гистосовместимости II класса; HLA-DR — человеческий лейкоцитарный антиген, сублокус –DR.

Figure 1. Design of the prospective study

Note. Here and in Tables 1–3, Figures 2–9: STR — Short Tandem Repeat; PD-L1 — Programmed cell death 1 ligand 1; PD-L2 — Programmed cell death 1 ligand 2; CIITA — Class II Major Histocompatibility Complex Transactivator; IHC-expression — protein expression assessed by immunohistochemistry; HLA-DR — human leucocytes antigen sublocus –DR.

ной гематологии «НМИЦ гематологии» Минздрава России и срезы с парафиновых блоков ($n = 47/137$, 34,3%), находящихся на хранении в патологоанатомическом отделении ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России.

ДНК опухоли была выделена из биоптатов, взятых при установлении диагноза. У всех больных для исключения герминального характера изменения ДНК, неспецифических генетических aberrаций, сопутствующих воспалительному процессу, помимо анализа опухолевого материала проводили исследование клеток периферической крови или костного мозга без специфического поражения.

В соответствии с источником исследуемого материала применяли стандартные методики пробоподготовки [44, 45]. Определение концентрации раствора ДНК выполняли на флуориметре «Qubit 4,0» (Thermo Fisher Scientific, США). Паттерны LOH и EMAST были проанализированы с использованием набора мультиплексной ПЦР «COrDIS Plus» для амплификации 19 локусов STR (D3S1358, D5S818, D7S820, D8S1179, D13S317, D16S539, D18S51, D21S11, CSF1PO, FGA, TH01, TPOX, VWA, DIS1656, D 2 C441, D10S1248, D12S391, D22S1045 и SE33) и локусов амелогенина X и амелогенина Y (ООО «Гордиз», Москва, Россия).

Авторами разработана диагностическая система для исследования аллельного дисбаланса (АД) МСП, ближайших к генам *PD-L1/PD-L2* (локусы 9p24.1 ((gt)n и (ttat)m)) и *СИТА* (локусы 16p13.13 ((ca)n и (gt)m)) методом STR-ПЦР (авторские праймеры В.Л. Сурина). Подобный подход ранее нередко был использован для выявления потери HLA-гаплотипа [46].

Пары праймеров для специфической амплификации МСП области 16p13.13. имели следующие нуклеотидные последовательности: FAM-tgcattgtgcatccagcct прямой и aggggtgcgtgcgtggttatg обратный для (CA)_n и FAM-ccagcccagcactgtgacct прямой и ttagcctctagagtagctggg обратный для (GT)_m. Локализация исследуемых МСП *СИТА*-20kbp- (CA)_n-130kbp- (GT)_m-180kbp-*SOCS1*. Пары праймеров для специфической амплификации МСП 9p24.1 имели следующие нуклеотидные последовательности: ggcattctgcttgaccatga прямой и FAM-agtagtgagccgagatcttg обратный для (TTAT)_m и tccatgttgccacaatgaca прямой и FAM-gaggctgtgggtgggacgat обратный для (GT)_n. Локализация исследуемых МСП *ЖАК-2*—*INSL6*—*PD-L1*-11kbp- (GT)_n-31.5kbp-*PD-L2*-9.5kbp- (TTTA)_m. Исследование проводили путем амплификации искомым локусов в четырех ПЦР-реакциях с использованием специфических праймеров на автоматическом термоциклере DNAEngine (BioRad, США) с последующим капиллярным электрофорезом ПЦР-продуктов на генетическом анализаторе «Нанофор-05» (ООО «Синтол», Россия). На рисунке 2 на примере МСП GT вблизи гена *PD-L1* представлена схема, отражающая локализацию МСП, этапы работы и примеры полученных

результатов. Больные с гомозиготным наследованием имели одинаковое количество МСП по обоим аллелям, в отличие от гетерозигот (рис. 2 А и Б). В качестве LOH-положительных случаев рассматривали изменение интенсивности флуоресценции продукта одного из аллелей при их гетерозиготном наследовании в сравнении с контрольным образцом (рис. 2 В). В качестве EMAST-положительных случаев рассматривали примеры появления нового аллеля как минимум одного ди-три или тетра-нуклеотидного локуса (рис. 2 Е). В случае *cnLOH* утрачивается один аллель и происходит дупликация второго аллеля, что в результате дает две абсолютно идентичные копии фрагмента ДНК на гомологичных хромосомах (рис. 2 Г). В случае дупликации или амплификации фрагмента ДНК, содержащего МСП, наблюдается АД, то есть разное количество копий аллелей МСП дают разную высоту пиков флуоресценции ПЦР ампликонов гетерозиготного локуса (рис. 2 Д). Таким образом, различные количественные изменения МСП в опухоли, в сравнении с контрольным образцом, могут проявляться АД, и на основании фрагментного анализа нельзя достоверно предположить, какое нарушение привело к АД (делеция, дупликация и т. д.).

Хромосомный микроматричный анализ

С целью подтверждения диагностической достоверности разработанной системы праймеров для 3 больных ПМВКЛ выполнили хромосомный микроматричный анализ (ХМА) образцов опухолевой ДНК. Анализ выполняли с использованием системы «Геноскан 3000» (Thermo Fisher Scientific, США) (РУ № ФСР 2010/08511 от 11.08.2010) согласно протоколу производителя на микроматрице «FFPE OncoScan». Анализ проводили в лаборатории молекулярной патологии «Геномед» (Москва, Россия). Результаты обрабатывали с помощью программного обеспечения «Multi Sample Viewer» (v.1.1.0,11) и «Chromosome Analysis Suite» (ChAS 4.3.0,71) (Thermo Fisher Scientific, США). Использовалось пороговое значение ≥ 5000 Кб для участков *cnLOH* и 50 Кб для делеций и дупликаций [47].

Оценка экспрессии *PD-L1*, *HLA-DR*

В проспективное исследование по оценке ИГХ-экспрессии *PD-L1*, *HLA-DR* включены 27/86 (31,4%) больных ПМВКЛ. Патоморфологическое исследование выполнено на биоптатах опухоли средостения ($n = 25/27$, 92,6%), лимфатических узлов ($n = 1/27$, 3,7%), биоптатах экстрамедиастинального поражения ($n = 1/27$, 3,7%). Дополнительно к основной диагностической ИГХ-панели (CD20, CD3, CD30, PAX5, CD23, IgM, Ki-67) проведены реакции с антителами к исследуемым антигенам: *PD-L1* (кроличьи моноклональные антитела *PD-L1* (28-2, CELL MARQUE (США)), *HLA-DR* (моноклональные мышинные антитела *HLA-*

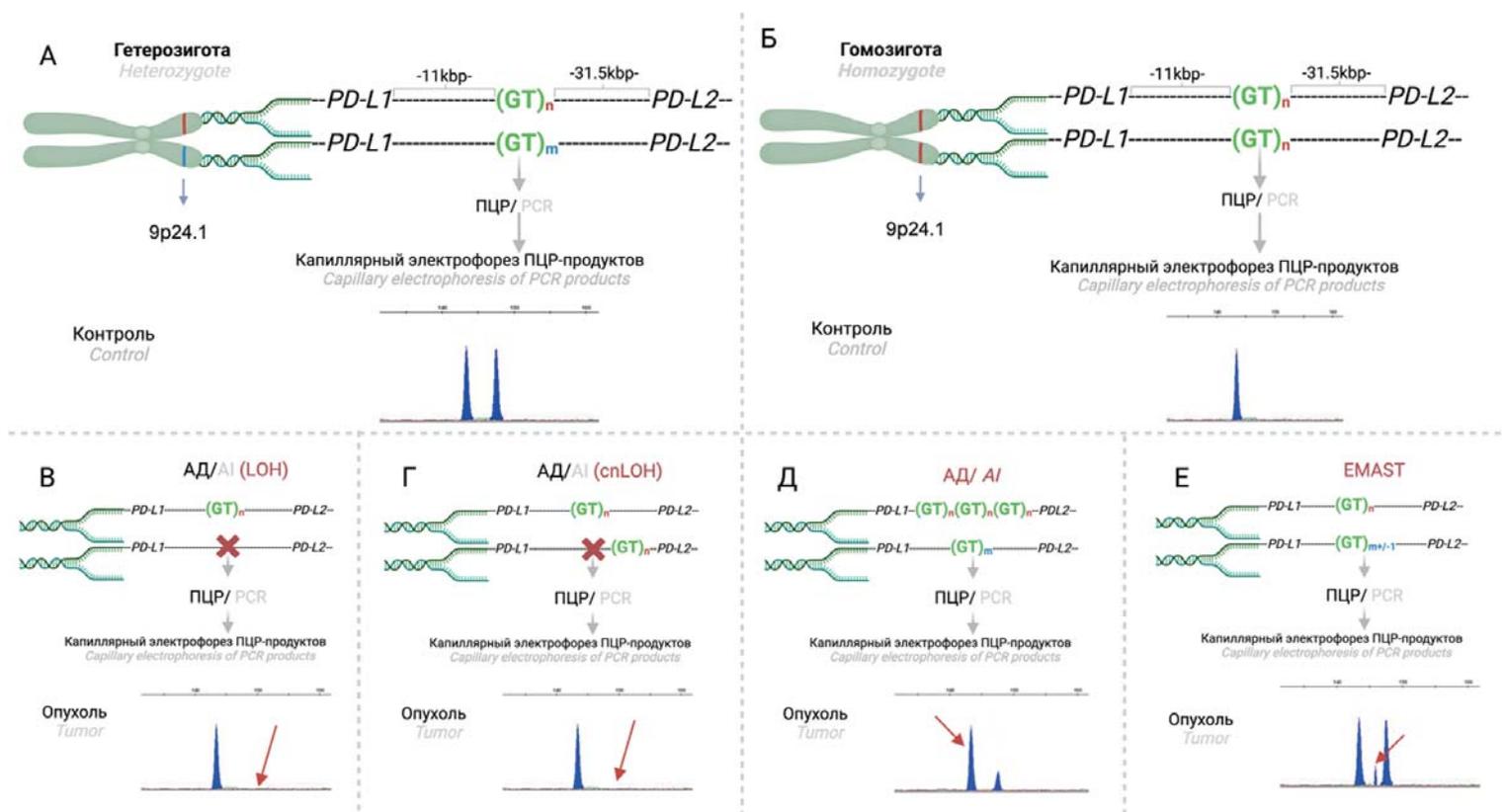


Рисунок 2. Схема, представляющая хромосомные события, приводящие к АД микросателлитного повтора GT, и их отражение в изменении профиля МСП
Примечание. здесь и в таблицах 1–3, рисунках 2–9: GT — повторяющиеся динуклеотидные последовательности вблизи гена PD-L1; АД — аллельный дисбаланс; ПЦР — полимеразная цепная реакция; LOH — феномен потери гетерозиготности; cnLOH — количественно-нейтральная потеря гетерозиготности; EMAST — инделы (инсерции/делеции) микросателлитных тетра-нуклеотидных повторов. Рисунок сформирован с помощью программы BioRender.
Figure 2. Diagram representing chromosomal events leading to AI of the GT microsatellite repeat and their reflection in the alteration of the MSR profile
Note. here and in Tables 1–3, Figures 2–9: GT are repeating dinucleotide sequences near the PD-L1 gene; AI — allelic imbalance; PCR — polymerase chain reaction; LOH — loss of heterozygosity; cnLOH — copy neutral loss of heterozygosity; EMAST — elevated microsatellite alterations at selected tetranucleotide repeats. The figure was generated using the BioRender program.

DR (TAL.1B5, Dako (Дания)). Окрашивание проводили по стандартному протоколу «ИНС protocol F» с использованием готовой системы детекции, имеющей высокую степень усиления сигнала без биотина с использованием иммуностейнера Leica Bond-MAX. Все этапы окрашивания проводились автоматически. В качестве заключающей среды использовали среду Surgipath Sub-X Leica. Предварительно были подобраны опытным путем разведения необходимых антител и тип буфера для демаскировки ER1 (pH = 6) или ER2 (pH = 9).

Для антител к PD-L1 и HLA-DR оценку экспрессии производили в крупных опухолевых клетках CD20+ полуколичественным методом. Реакцию считали достоверной при наличии «внутреннего» позитивного контроля — мелких Т-клеток, макрофагов. Пороговое значение составило 50% позитивных крупных опухолевых клеток.

Статистический анализ

Для проверки гипотез о различиях распределений категориальных признаков в группах сравнения использовали анализ таблиц сопряженности. Для оценки значимости применяли двусторонний критерий

Фишера и критерий χ^2 в случае, если минимальное ожидаемое значение для каждой градации было более 5. В качестве мер связи приведен расчет отношения шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ). Анализ проводили с использованием процедур пакета R 4.1 (США). Различия признавали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Анализ aberrаций МСП с использованием стандартной панели праймеров. Первым этапом для выборки из 86/86 (100%) больных ПМВКЛ и 51/51 (100%) случая ДВКЛ провели анализ STR-маркеров с использованием панели COrDIS Plus. В таблице 1 показана частота встречаемости aberrаций LOH и EMAST по 19 STR-локусам и локусам амелогенина.

Не обнаружено статистически достоверных отличий в частоте встречаемости LOH и EMAST в исследуемых группах. LOH в локусах STR обнаружен у 43/86 больных (50%) ПМВКЛ и 26/51 ДВКЛ (50,9%) ($p = 0,78$). EMAST был обнаружен у 44/86 больных (51,2%) ПМВКЛ и 12/51 ДВКЛ (23,5%) ($p = 0,17$). Однако при сравнительном анализе частоты встречаемости EMAST отдельно по каждому локусу были

Таблица 1. LOH и EMASТ по локусам панели COrDIS Plus при ПМВКЛ и ДВКЛ
Table 1. LOH and EMASТ by loci of the COrDIS Plus panel in PMBCL and DLBCL

Маркер Marker	Хромосомная локализация Chromosomal localization	ПМВКЛ/ <i>PMBCL</i> , n = 86		ДВКЛ/ <i>DLBCL</i> , n = 51		p-value LOH/ <i>EMASТ</i>
		LOH, n (%)	EMASТ, n (%)	LOH, n (%)	EMASТ, n (%)	
D1S1656	1q42	9 (10,5)	1 (1,2)	2 (3,9)	2 (3,9)	0,149/0,311
D2S441	2p14	9 (10,5)	3 (3,5)	3 (5,9)	1 (2)	0,316/0,523
D3S1358	3p21.31	3 (3,5)	0	4 (7,8)	1 (2)	0,233/0,372
D5S818	5q23.2	3 (3,5)	3 (3,5)	1 (2)	1 (2)	0,523/0,523
D7S820	7q21.11	4 (4,7)	4 (4,7)	6 (11,8)	0	0,115/0,151
D8S1179	8q24.13	8 (9,3)	2 (2,3)	3 (5,9)	1 (2)	0,358/0,689
D10S1248	10q26.3	3 (3,5)	4 (4,7)	6 (11,8)	0	0,065/0,151
D12S391	12p13.2	12 (14)	10 (11,6)	2 (3,9)	2 (3,9)	0,052/0,106
D13S317	13q31.1	5 (5,8)	10 (11,6)	1 (2)	2 (3,9)	0,273/0,106
D16S539	16q24.1	6 (7)	3 (3,5)	5 (9,8)	1 (2)	0,388/0,523
D18S51	18q21.33	4 (4,7)	6 (7)	5 (9,8)	2 (3,9)	0,204/0,371
D21S11	21q21.1	6 (7)	7 (8,1)	1 (2)	0	0,191/0,035
D22S1045	22q12.3	2 (2,3)	2 (2,3)	1 (2)	1 (2)	0,689/0,689
CSF1PO	5q33.1	3 (3,5)	2 (2,3)	0	0	0,244/0,392
FGA	4q31.3	5 (5,8)	4 (4,7)	3 (5,9)	3 (5,9)	0,629/0,520
SE33	6q14	4 (4,7)	18 (20,9)	7 (13,7)	2 (3,9)	0,061/0,004
TH01	11p15.5	1 (1,2)	2 (2,3)	1 (2)	0	0,608/0,392
TPOX	2p25.3	2 (2,3)	1 (1,2)	1 (2)	0	0,689/0,628
VWA	12p13.31	3 (3,5)	1 (1,2)	1 (2)	2 (3,9)	0,316/0,311
Амелогенин X M55418 <i>Amelogenin X M55418</i>	Xp22.1–22.3	0	0	0	0	-
Амелогенин Y M55419 <i>Amelogenin Y M55419</i>	Yp11.2	3 (3,5)	0	6 (11,8)	0	0,065/-*

Примечание: p для LOH 0,065, «-» — отсутствие данных для p по EMASТ, что связано с отсутствием или редкой встречаемостью маркера.

Note: * p-value for LOH 0.065, «-» — indicates the absence of p-value data for EMASТ due to the absence or rare occurrence of the marker.

обнаружены статистически достоверные отличия в локусах 21q21.1 и 6q14. EMASТ 21q21.1 выявлен у 7/86 (8,1%) больных ПМВКЛ, в группе с ДВКЛ не было изменений вблизи анализируемого маркера (p = 0,035). Вовлечение STR-локусов вблизи 6q14 было выявлено у 18/86 (20,9%) и в 2/51 (3,9%) случаев (p = 0,004) в группах ПМВКЛ и ДВКЛ соответственно. EMASТ в локусах 21q21.1 и 6q14 чаще выявляли при ПМВКЛ.

Таким образом, около половины случаев ПМВКЛ и ДВКЛ имели аберрации МСП по одному или нескольким локусам, включенным в стандартную панель COrDIS Plus, но EMASТ в локусах 21q21.1 и 6q14 чаще встречались при ПМВКЛ (p = 0,035 и p = 0,004 соответственно).

Результаты анализа аберраций микросателлитных повторов с использованием оригинальной панели праймеров

Исследован АД МСП регионов генов PD-L1/PD-L2 (локусы 9p24.1 ((gt)n и (ttat)m) (n = 68/86 (79,1%) при ПМВКЛ, n = 36/51 (70,6%) при ДВКЛ) и СИТА

(локусы 16p13.13 ((ca)n и (gt)m) (n = 71/86 (82,6%) при ПМВКЛ, n = 29/51 (56,9%) при ДВКЛ) методом STR-ПЦР с помощью оригинальной панели праймеров.

Всем больным исходно на материале без специфического поражения был проведен анализ наследования по изучаемым маркерам методом STR-ПЦР. Больные с гомозиготным наследованием по каждому из исследуемых маркеров в отдельности в дальнейшем не включались в анализ в связи с невозможностью оценки LOH. Гомозиготность по обоим маркерам вблизи гена СИТА была выявлена у 8/71 (11,3%) больных ПМВКЛ и 7/29 (24,1%) ДВКЛ (p = 0,13). Гомозиготность по обоим маркерам вблизи генов PD-L1/PD-L2 — у 5/68 (7,4%) больных ПМВКЛ и 10/36 (27,8%) ДВКЛ (p = 0,008). Гомозиготное наследование обоих маркеров вблизи генов PD-L1/PD-L2 чаще встречалось у больных ДВКЛ, тогда как частота гомозиготности по маркерам вблизи гена СИТА не отличалась. Характеристика больных по варианту наследования представлена в таблице 2.

Феномен АД хотя бы по одному локусу исследуемых МСП (9p24.1 и 16p13.13) был идентифицирован

Таблица 2. Варианты наследования 9p24.1 (вблизи PD-L1/PD-L2) и 16p13.13 (вблизи СИТА (CA/GT))
Table 2. Inheritance patterns of 9p24.1 (near the PD-L1/PD-L2) and 16p13.13 (near the CIITA (CA/GT))

Хромосомная локализация (гены) Chromosomal localization (genes)	ПМВКЛ/ <i>PMVCL</i> , n = 68			ДВКЛ/ <i>DLVCL</i> , n = 36		
Гомозигота 9p24.1 (вблизи PD-L1 и PD-L2), n (%) Homozygote 9p24.1 (near PD-L1 and PD-L2), n (%)	5/68 (7,4)			10/36 (27,8)		
Гетерозигота 9p24.1 (вблизи PD-L1 и/или PD-L2), n (%) Heterozygote 9p24.1 (near PD-L1 and/or PD-L2), n (%)	63/68 (92,6%)			26/36 (72,2%)		
	PD-L1, PD-L2, n (%)	PD-L1, n (%)	PD-L2, n (%)	PD-L1, PD-L2, n (%)	PD-L1, n (%)	PD-L2, n (%)
	26/68 (38,2)	41/68 (60,3)	48/68 (70,6)	9/36 (25)	18/36 (50)	17/36 (47,2)
	ПМВКЛ/ <i>PMVCL</i> , n = 71			ДВКЛ/ <i>DLVCL</i> , n = 29		
Гомозигота 16p13.13 (вблизи СИТА (CA и GT)), n (%) Homozygote 16p13.13 (near the CIITA (CA and GT)), n (%)	8/71 (11,3)			7/29 (24,1)		
Гетерозигота 16p13.13 (вблизи СИТА (CA и/или GT)), n (%) Heterozygote 16p13.13 (near the CIITA (CA and/or GT)), n (%)	63/71 (88,7%)			22 (75,9%)		
	CA, GT, n (%)	CA, n (%)	GT, n (%)	CA, GT, n (%)	CA, n (%)	GT, n (%)
	38/71 (53,5)	51/71 (71,8)	50/71 (70,4)	8/29 (27,6)	15/29 (51,7)	15/29 (51,7)

Примечание: Здесь и в таблице 3, рисунке 7: CA и GT — повторяющиеся динуклеотидные последовательности вблизи гена СИТА.
 Note: here and in Table 3, Figure 7: CA and GT are repeating dinucleotide sequences near the CIITA gene.

у 48/63 (76,2%) и 5/26 (19,2%) больных ПМВКЛ и ДВКЛ соответственно ($p < 0,0001$; ОШ 10,9; 95% ДИ [3,9–35,4]). По обоим исследуемым хромосомам у 9/63 (14,3%) и у 0/26 больных ПМВКЛ и ДВКЛ соответственно ($p = 0,022$). Вовлечение STR-локусов, локуса 9p24.1 было выявлено у 33/63 (52,4%) и в 5/26 (19,2%) случаев ($p = 0,003$; ОШ 5,8; 95% ДИ [2,8–18,7]) ПМВКЛ и ДВКЛ соответственно. АД по обоим маркерам локуса 9p24.1 был обнаружен у 14/63 (22,2%) больных ПМВКЛ.

АД локуса 16p13.13 выявлен у 24/63 (38,1%) больных ПМВКЛ, в группе с ДВКЛ не было изменений вблизи СИТА ($p = 0,0001$; ОШ 14,3; 95% ДИ [2,8–262,5]). АД по обоим маркерам локуса 16 p13.13 был обнаружен у 13/63 (20,6%) больных ПМВКЛ. Результаты исследования частоты встречаемости АД МСП, ближайших к генам PD-L1/PD-L2 и СИТА у больных ПМВКЛ и контрольной группы больных ДВКЛ представлены в таблице 3.

Полученные данные свидетельствуют о более частом АД МСП ближайших к генам PD-L1/PD-L2 и СИТА у больных ПМВКЛ в сравнении с ДВКЛ ($p = 0,003$ и $p = 0,0001$ соответственно).

Сопоставление стандартной и новой панели анализа микросателлитных повторов

На тепловой карте (рис. 3) показано сопоставление результатов анализа aberrаций МСП по локусам стандартной панели и локусам 9p24.1 и 16p13. Для ПМВКЛ показано более частое выявление aberrаций МСП по локусам 9p24.1 и 16p13. А для ДВКЛ информативность стандартной и оригинальной панели праймеров значимо не отличалась.

Результаты хромосомного микроматричного анализа

Для подтверждения полученных данных методом ПЦР и верификации хромосомных aberrаций, приводящих к АД 3/68 (4,4%), большим ПМВКЛ выполнили ХМА опухолевой ДНК.

У больного № 1 с потерей гетерозиготности МСП, ближайших к 9p24.1, был выявлен aberrантный молекулярный кариотип с признаками гетерогенности опухоли и амплификацией 9p24.1 (рис. 4). У больного № 2 с потерей гетерозиготности МСП, ближайших к 9p24.1 и 16p13.13, был выявлен aberrантный молекулярный кариотип с псевдогипердиплоидией фрагментов короткого плеча 9-й хромосомы (потеря гетерозиготности + увеличение количества полностью идентичных копий ДНК) и *cnLOH* на коротком плече 16-й хромосомы (рис. 5). У больной № 3 без АД МСП, ближайших к 9p24.1 и 16p13.13, методом ХМА вариации копий количества ДНК (CNV) и *cnLOH* не были выявлены (рис. 6).

При проведении ХМА опухолевой ДНК продемонстрировано, что амплификация, псевдогиперплоидия и *cnLOH* проявляются aberrациями МСП. Таким образом, aberrации МСП вблизи интересующих регионов могут быть проявлением геномной нестабильности. Однако на основании исследования aberrаций МСП можно выявить вовлечение исследуемых локусов в патогенез, но невозможно верифицировать хромосомное событие (например, делеция или дупликация), ведущее к АД.

Результаты оценки экспрессии PD-L1 и HLA-DR

ИГХ выполнено у 27 (31,4%) из 86 больных ПМВКЛ. В исследованной группе у 10/27 (41,3%) больных от-

Таблица 3. Частота встречаемости аллельного дисбаланса микросателлитных повторов, ближайших к генам PD-L1/PD-L2 и CIITA, у больных ПМВКЛ и ДВКЛ

Table 3. Frequency of allelic imbalance in microsatellite repeats adjacent to PD-L1/PD-L2 and CIITA genes in patients with PMBCL and DLBCL

Хромосомная локализация (гены) Chromosomal localization (genes)	ПМВКЛ/PMBCL, n = 63				ДВКЛ/DLBCL, n = 26				p	Отношение шансов [95% ДИ] Odds ratio [95% CI]			
АД 9p24.1 (вблизи PD-L1/PD-L2), n (%) AI 9p24.1 (near PD-L1/PD-L2), n (%)	33/63 (52,4)				5/26 (19,2)				p = 0,003	5,8 [2,8–18,7]			
	ЛОH, n (%)		EMAST, n (%)		ЛОH, n (%)		EMAST, n (%)			ЛОH		EMAST	
	30/63 (47,6)		5/63 (7,9)		4/26 (15,4)		1/26 (3,8)		ЛОH-p = 0,004 EMAST-p = 0,433	6,3 [2,2–22,9]		2,8 [0,4–54,3]	
	PD-L1	PD-L2	PD-L1	PD-L2	PD-L1	PD-L2	PD-L1	PD-L2	ЛОH-p < 0,05 EMAST-p > 0,05	PD-L1	PD-L2	PD-L1	PD-L2
	19/41 (46,3)	23/48 (47,9)	3/41 (7,3)	2/48 (4,2)	1/18 (5,6)	3/17 (17,6)	0/18	1/17 (5,9)		13,6 [2,6–249,5]	5,6 [1,8–25,1]	-	1,6 [0,2–33,3]
	ПМВКЛ/PMBCL, n = 63				ДВКЛ/DLBCL, n = 22								
АД 16p13.13 (вблизи CIITA – нуклеотидные повторы CA и GT), n (%) AI 16p13.13 (near CIITA – nucleotide repeats CA и GT), n (%)	24 из 63 (38,1%)				0				p = 0,0001	14,3 [2,8–262,5]			
	ЛОH, n (%)		EMAST, n (%)		ЛОH, n (%)		EMAST, n (%)			ЛОH		EMAST	
	20 из 63 (31,7%)		5 из 63 (7,9%)		0		0		ЛОH-p = 0,001 EMAST-p = 0,214	-		2,1 [0,3–41,6]	
	CA	GT	CA	GT	0	0	ЛОH-p < 0,05 EMAST-p > 0,05	-					
	18 из 51 (35,3%)	15 из 50 (30%)	4 из 51 (7,8%)	0									

- Аллельный дисбаланс / Allelic imbalance
- Стабильный STR-профиль / Stable STR profile
- Нет данных / No data



Рисунок 3. Аллельный дисбаланс при ПМВКЛ и ДВКЛ

Figure 3. Allelic imbalance in PMBCL and DLBCL

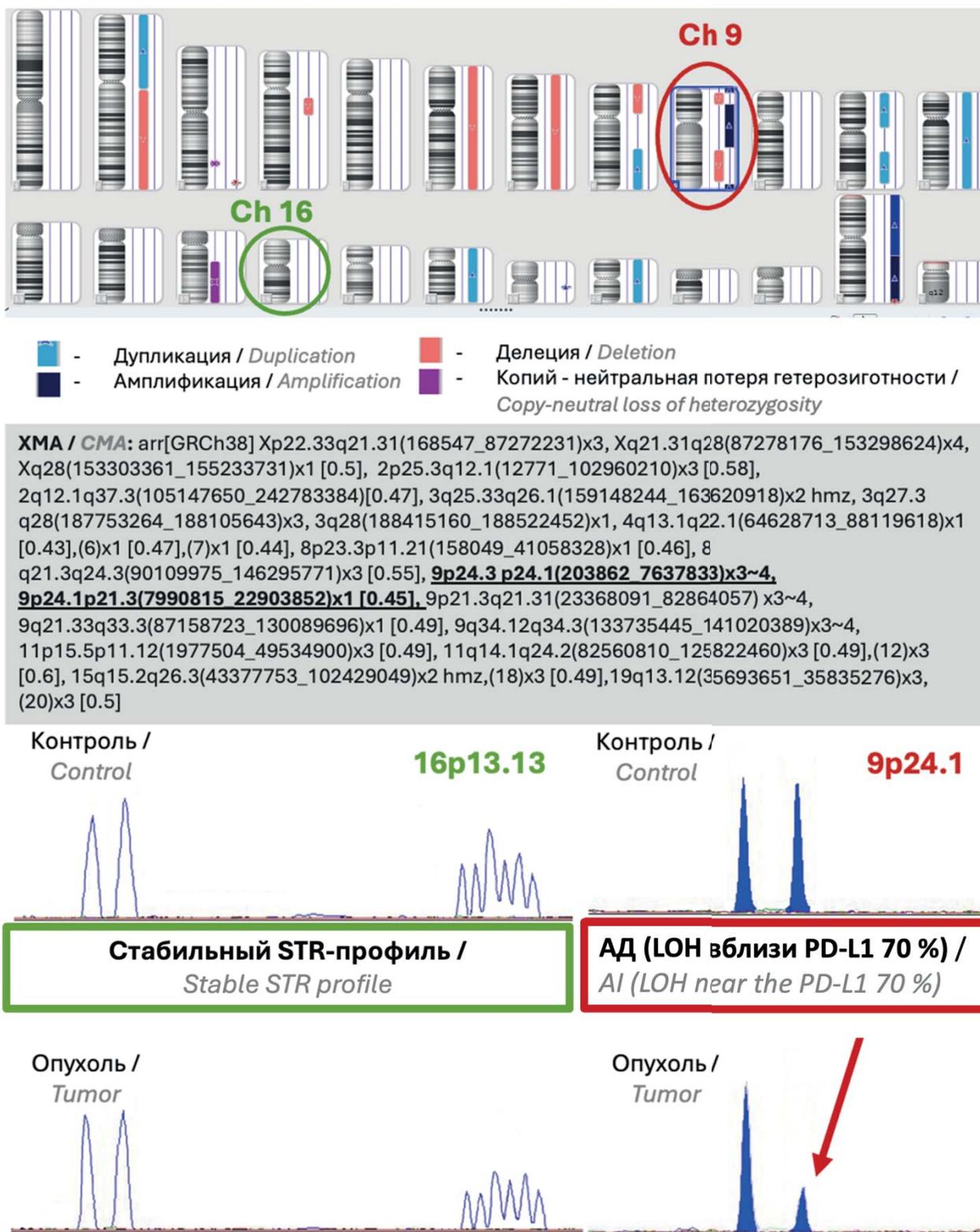


Рисунок 4. Результат хромосомного микроматричного анализа больного № 1 с амплификацией 9p24.1 и стабильным STR-профилем 16p13.13

Примечание: здесь и на рисунках 5, 6 и 9: Ch — хромосома; ХМА — хромосомный микроматричный анализ.

Figure 4. Result of chromosomal microarray analysis for patient No. 1 with amplification at 9p24.1 and a stable STR profile at 16p13.13

Note. Here and in Figures 5, 6 and 9: Ch — chromosome; CMA — chromosomal microarray analysis.

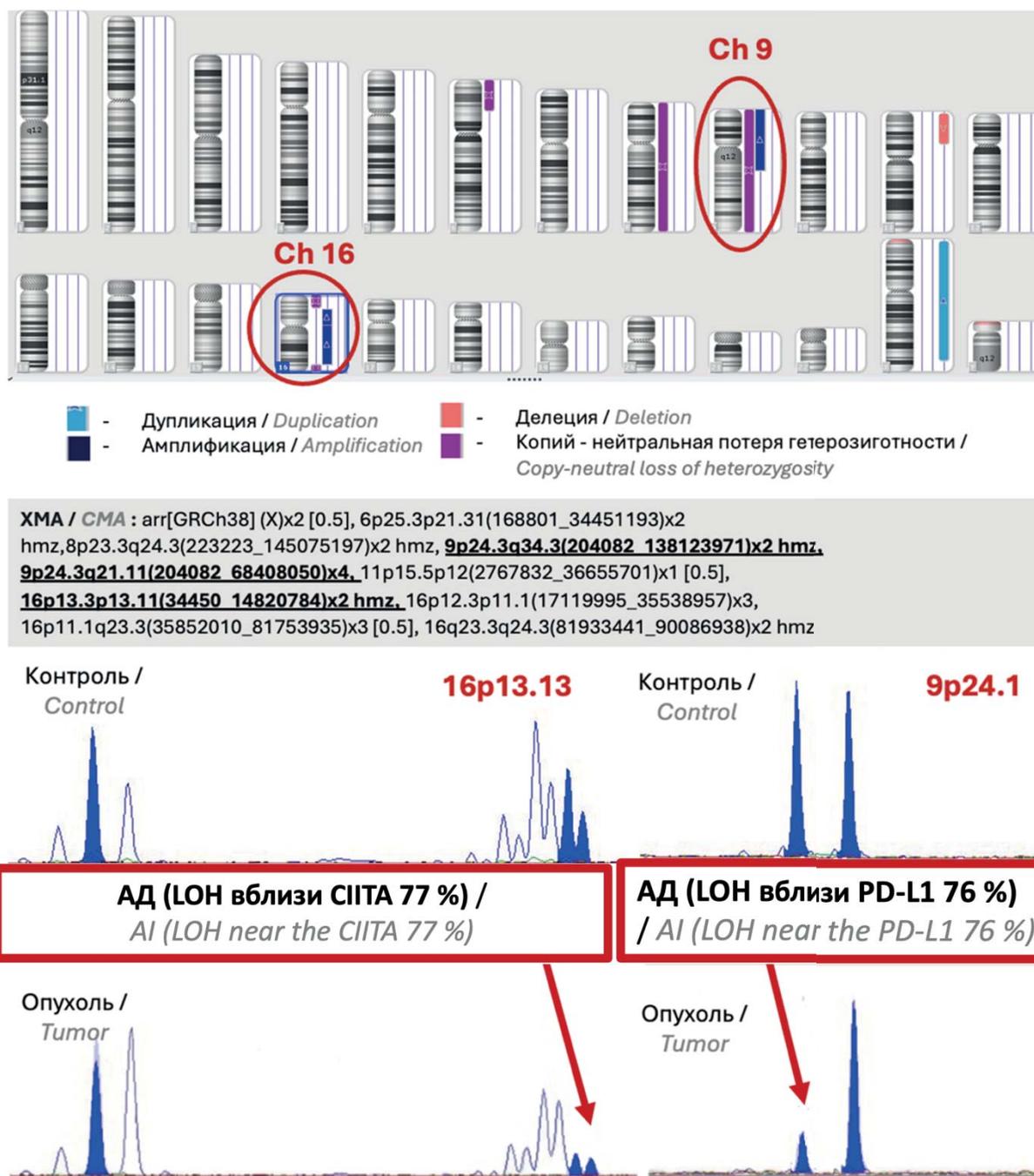


Рисунок 5. Результат хромосомного микроматричного анализа больного № 2 с псевдогипердиплоидией 9p24.1 и количественно-нейтральной потерей гетерозиготности (cnLOH) 16p13.13

Figure 5. Result of chromosomal microarray analysis for patient N° 2 with pseudohyperdiploidy at 9p24.1 and copy-neutral loss of heterozygosity (cnLOH) at 16p13.13

мечалась экспрессия PD-L1 в крупных опухолевых клетках (мембранная реакция) (рис. 7 а). Экспрессия HLA-DR отмечалась в 20/27 (76,1%) случаев, из них в 10/27 (54,3%) — в более 50% крупных опухолевых клеток (рис. 7 б).

Сопоставление результатов молекулярного и ИГХ исследований

Выборке из 27/86 (31,4%) больных ПМВКЛ методом STR-ПЦР был исследован АД в области генов *PD-L1/PD-L2* (локусы 9p24.1 ((gt)n и (ttat)m)), *СИТА* (локусы 16p13.13 ((ca)n и (gt)m)) и выполнена ИГХ оценка экс-

прессии *PD-L1* и *HLA-DR*. Стабильный STR-профиль в области 9p24.1 выявлен у 13/27 (48%), и у 4/13 (30,7%) была выявлена экспрессия PD-L1. Экспрессия PD-L1 также была выявлена у 6/14 (42,9%) больных с АД локуса 9p24.1.

Стабильный STR-профиль вблизи гена *СИТА* выявлен у 19/27 (70%), и у 14/19 (73,7%) из них определялась экспрессия HLA-DR на опухолевых клетках. Также экспрессия HLA-DR была выявлена у 5/8 (62,5%) больных с АД региона *СИТА*.

При анализе таблиц сопряженности с использованием точного критерия Фишера значимой связи между

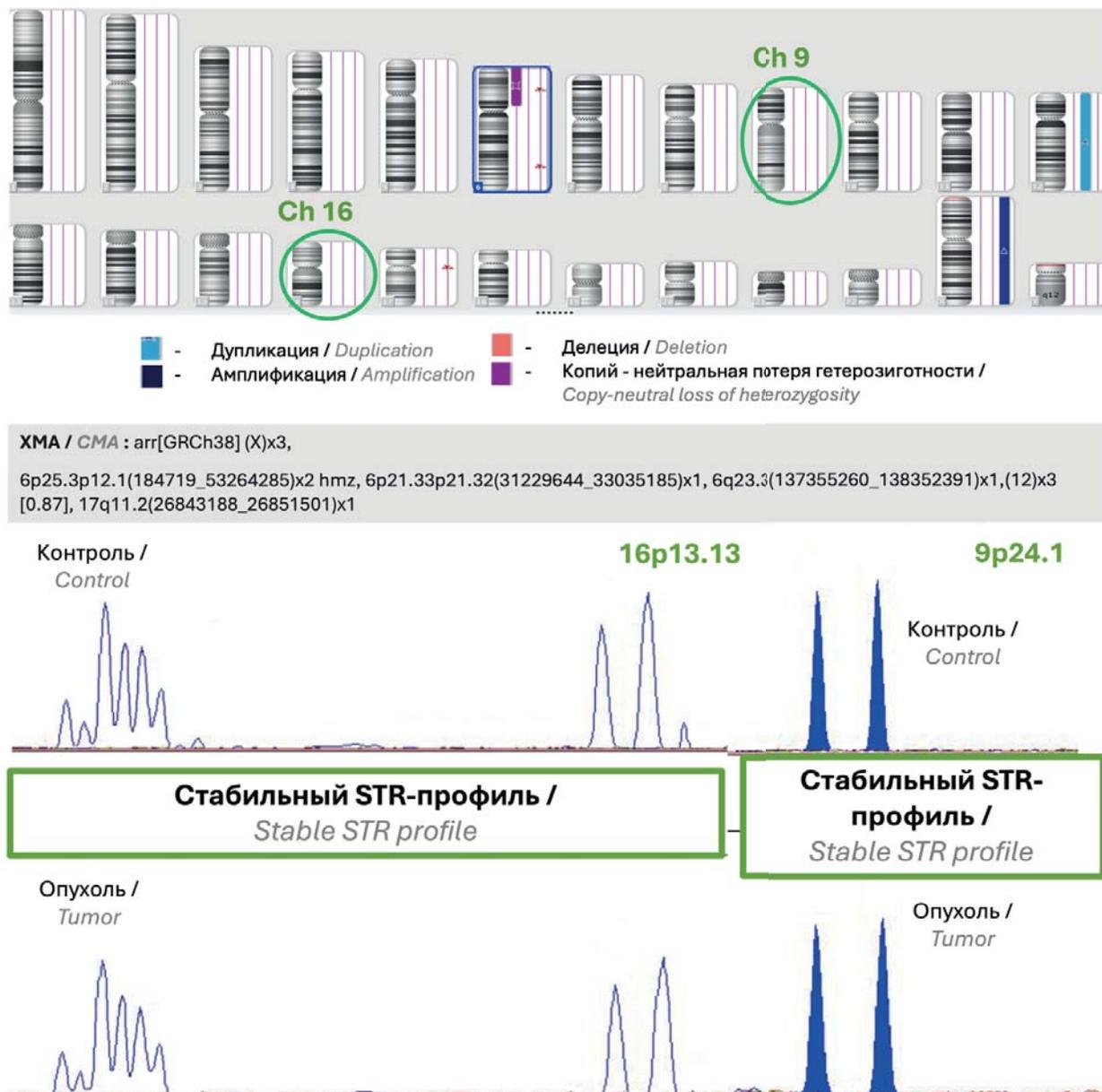


Рисунок 6. Результат хромосомного микроматричного анализа больной № 3 без хромосомных aberrаций 9p24.1 и 16p13.13
Figure 6. Result of chromosomal microarray analysis for patient № 3 without chromosomal aberrations at 9p24.1 and 16p13.13

АД вблизи генов *PD-L1/PD-L2* и *СИТА* и экспрессией *PD-L1* и *HLA-DR* соответственно не получено ($p = 0,402$ и $p = 0,668$ соответственно).

Обсуждение

Обнаружено, что примерно половина изученных случаев ПМВКЛ и ДВКЛ демонстрирует aberrации МСП по одному или нескольким локусам панели COrDIS Plus, что не противоречит результатам другого исследования, выполненного у больных ПМВКЛ ($n = 72$) [42]. Значение выявленных aberrаций в развитии и прогрессировании гемобластозов на сегодняшний день до конца не изучено. При ПМВКЛ на протоколе лечения R-DA-EPOCH-21 было показано, что выявленные aberrации тетра-нуклеотидных повторов не оказали влияния на общую и бессобытийную выживаемость [42]. Однако EMAST и LOH

ассоциировались со снижением бессобытийной выживаемости больных фолликулярной лимфомой ($p = 0,02$) и В-клеточной лимфомой высокой степени злокачественности (HGBL) ($p = 0,017$) [40].

При сравнении ПМВКЛ и ДВКЛ по каждому локусу в отдельности обнаружено, что EMAST в локусах 21q21.1 и 6q14 чаще встречался при ПМВКЛ. На выборках EMAST 21q21.1 выявлен у 7/86 (8,1%) больных ПМВКЛ, в группе с ДВКЛ не было изменений вблизи анализируемого маркера ($p = 0,035$). В солидной онкологии встречаемость и прогностическое значение MSI, в частности EMAST в локусе 21q21.1, не описано. Однако потеря гетерозиготности 21q описана при нескольких видах солидных неоплазий, включая рак молочной железы, желудка, полости рта и немелкоклеточный рак легкого [48]. Потеря гетерозиготности в участке 21q21 при раке легких

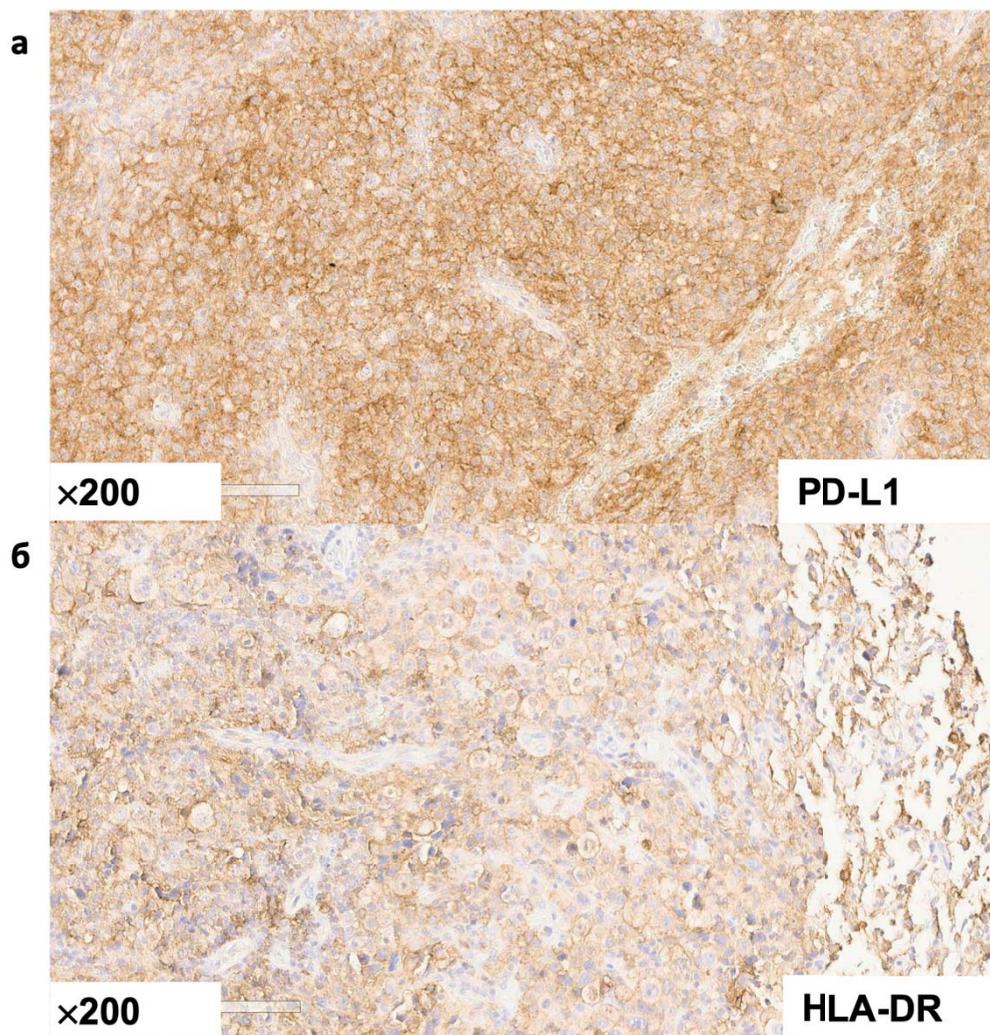


Рисунок 7. Реакция с антителами к PD-L1 и HLA-DR. Увеличение $\times 200$. Интенсивная мембранная экспрессия PD-L1 практически во всех крупных опухолевых клетках. Интенсивная мембранная экспрессия HLA-DR < 50% крупных опухолевых клеток

Figure 7. Reaction with antibodies to PD-L1 and HLA-DR. Magnification $\times 200$. Intense membranous expression of PD-L1 in almost all large tumor cells. Intense membranous expression of HLA-DR in less than 50% of large tumor cells

приводит к подавлению генов-супрессоров опухоли (SAMS1 и USP25), прогностическое значение вовлечения 21q21 не известно [48].

В настоящем исследовании феномен EMAST 6q14 был выявлен у 18/86 (20,9%) и в 2/51 (3,9%) случаев ($p = 0,004$) ПМВКЛ и ДВКЛ соответственно. В исследовании 2022 г. EMAST 6q14 был выявлен у 10% (3/29) больных ДВКЛ [40]. Различная частота выявления aberrаций 6q14 обусловлена разными выборками и включением в анализ ДВКЛ иммунопривилегированных локализаций и требует изучения на большей выборке больных. Лocus 6q14 включает ген *ACTBP8* (актин бета, псевдоген 8) [49]. Роль aberrаций этого локуса в развитии и прогрессировании ПМВКЛ неизвестна. Показано, что MSI 6q выявляется при тимоммах типа В2 (1 случай) и В3 (3 случая). LOH 6q14 был обнаружен в 26,3% ($n = 38$) и более характерен для агрессивных типов тимом В3 и С ($p = 0,0232$) [49]. При ХМА у 3 больных ПМВКЛ обнаружили, что все они имели события на 6 хромосоме (моносомия 6-й хромосомы, $cnLOH$ 6p25.3-p21.3 и $cnLOH$ 6p25.3-p12.1).

Выявленные aberrации МСП локуса 6q14 являются отражением крупных хромосомных нарушений 6-й хромосомы. Учитывая локализацию на ней генов главного комплекса гистосовместимости, его роль в резистентности к иммунотерапии, этот феномен требует дальнейшего изучения [50].

Потенциальная ценность выявления aberrаций МСП высока, учитывая данные об эффективности иИКТ у больных с MSI-H [51]. Однако при проведении анализов с использованием мультигенных панелей информативность неодинакова для различных нозологий [52]. Поэтому необходима разработка панелей для анализа МСП для каждого варианта заболевания. Для гемобластозов панели на сегодняшний день не разработаны.

Учитывая особенности патогенеза ПМВКЛ, а именно способность «ухода» от иммунного надзора и эффективность иИКТ у больных с рецидивами или резистентным течением заболевания, предполагается, что перспективным будет анализ МСП в локусах, отвечающих за иммунную привилегию ПМВКЛ.

В литературе нет исследований АД коротких tandemных повторов, ближайших к генам *PD-L1/PD-L2* и *СИТА*. В настоящей работе впервые разработана диагностическая панель для исследования АД МСП, ближайших к генам *PD-L1/PD-L2* (локус 9p24.1) и *СИТА* (локус 16p13.13). АД вблизи генов *PD-L1/PD-L2* и *СИТА* наблюдался у 33/63 (52,4%) и у 24/63 (38,1%) больных ПМВКЛ соответственно. Показано более частое вовлечение исследуемых маркеров для больных ПМВКЛ в сравнении с контрольной группой больных ДВКЛ, у которых АД близи гена *СИТА* не встречался ($p = 0,0001$), а АД вблизи генов *PD-L1/PD-L2* наблюдался только в 5/26 (19,2%) случаев ($p = 0,003$). Выявление АД вблизи *PD-L1/PD-L2* при ДВКЛ не противоречит литературным данным: было установлено, что 10% ДВКЛ по молекулярно-генетическим и клиническим особенностям напоминает ПМВКЛ [53, 54]. Вовлечение короткого плеча 9-й хромосомы в патологический процесс встречается в 70% случаев ПМВКЛ, перестройка *СИТА* определяется у 40–70% больных [10, 12]. В настоящем исследовании выявлено, что АД по обоим маркерам локусов 9p24.1 и 16p13.13 был обнаружен у 14/63 (22,2%) и 13/63 (20,6%) больных ПМВКЛ соответственно (рис. 8). Аберрации обоих МСП, фланкирующих гены *PD-L1/PD-L2* и *СИТА*, свидетельствуют о более масштабных генетических нарушениях и отражают хромосомные события, затронувшие эти гены. Таким образом, на основании изменения МСП региона интересующего гена можно судить о его вовлечении в патологический процесс. Для подтверждения необходимо провести верификацию хромосомных нарушений цитогенетическими методами или ХМА. На примере колоректального рака, рака поджелудочной железы было показано, что хромосомная нестабильность имеет отражение в MSI [55–57].

Ассоциация аберраций МСП с изменением экспрессии ближайших генов продемонстрирована в нескольких исследованиях [58, 59]. В 2024 г. с помощью секвенирования всего генома и РНК-секвенирования была создана панель, позволяющая прогнозировать изменения экспрессии генов в ответ на соматические мутации в STR-повторах у больных колоректальным раком [59].

На небольшой выборке ($n = 27/86$, 34,1%) показано, что ИГХ-экспрессия PD-L1 и HLA-DR не зависит от стабильности МСП вблизи *PD-L1/PD-L2* и *СИТА*. Полученный результат имеет возможное объяснение. В группе больных с АД могут быть различные хромосомные события. Делеция может приводить к снижению экспрессии PD-L1, а дупликации, амплификации и псевдогипердиплоидия, наоборот, — к гиперэкспрессии (рис. 9). Кроме того, синтез белкового фактора — процесс многостадийный, и на каждом этапе возможны изменения, влияющие на экспрессию. Поэтому вполне допустимо отсутствие прямой зависимости экспрессии белка от количества копий кодирующего его гена.

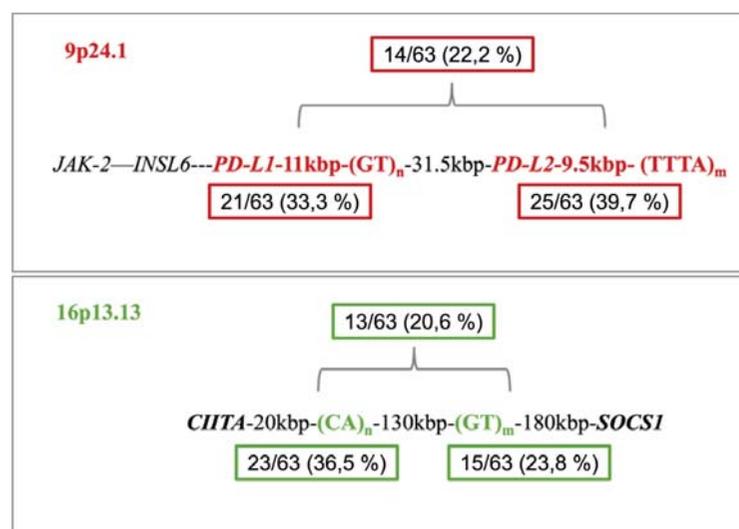


Рисунок 8. Локализация и частота аберраций исследуемых микросателлитных повторов 9p24.1 и 16p13.13

Примечание: В данном исследовании не встретили комбинации в одном локусе нормального гетерозиготного МСП и второго с АД. АД наблюдался или сразу в двух исследуемых МСП локусах, или в одном при втором гомозиготном.

Figure 8. Localization and frequency of aberrations in the microsatellite repeats 9p24.1 and 16p13.13

Note. In this study, there were not any instances where a single locus contained a normal heterozygous MSR along with a second MSR showing AI. AI was either observed simultaneously in both MSR loci under study, or in one locus with the other being homozygous.

Исследование МСП доступно в клинической практике и может быть внедрено в алгоритм обследования для выделения группы больных, требующих уточнения хромосомного события, приведшего к АД. Учитывая высокую частоту встречаемости аберраций МСП *PD-L1/PD-L2* и *СИТА* при ПМВКЛ, необходимо продолжить исследование, оценить влияние выявленных маркеров на прогноз ПМВКЛ и исследовать возможность использования данных маркеров для оценки минимальной остаточной болезни по свободно циркулирующей ДНК [60].

Таким образом, разработанная панель праймеров подтвердила вовлечение МСП, регионов генов *PD-L1/PD-L2* и *СИТА* у больных ПМВКЛ в 52,4 и 38,1% случаев ПМВКЛ соответственно. ХМА в 2/3 случаях ПМВКЛ выявил аберрации с участием генов *PD-L1/PD-L2* и/или *СИТА*, и одновременно наблюдался АД этих генов по оценке профиля МСП. Это позволяет полагать, что наличие АД в указанных локусах свидетельствует о вовлеченности генов в патогенез. Влияние на прогноз заболевания обнаруженного феномена требует дальнейших исследований. Отсутствует корреляция между АД областей генов *PD-L1/PD-L2* и *СИТА* и экспрессией PD-L1 и HLA-DR соответственно. Эти данные подтверждают, что экспрессия PD-L1, HLA-DR, определяемая иммуногистохимически, сопряжена со значимыми генетическими нарушениями: амплификацией, реаранжировкой генов, полиплоидией.

Чем объяснить аллельный дисбаланс 9p24.1/16p13.13? How to explain the allelic imbalance at 9p24.1/16p13.13?

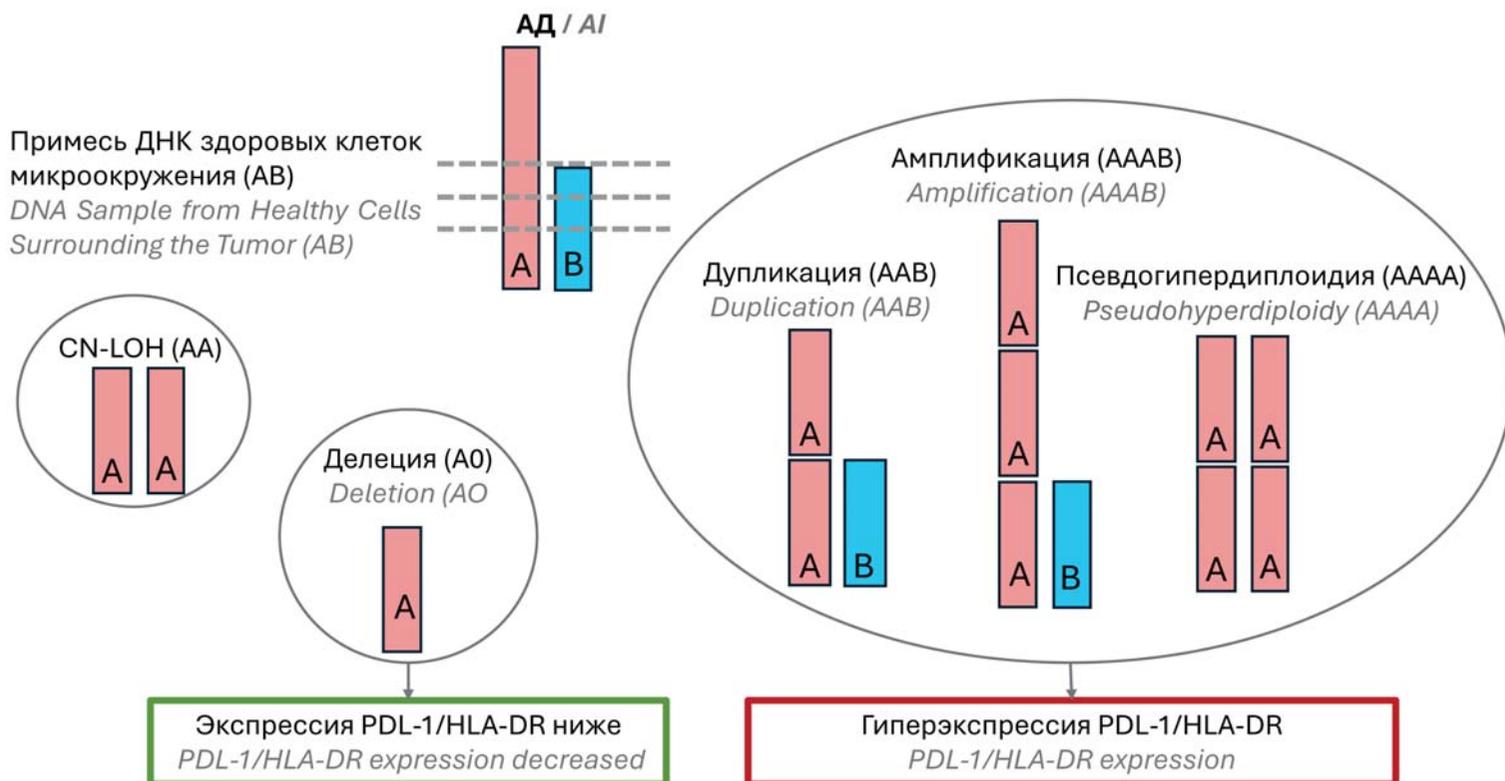


Рисунок 9. Хромосомные события, приводящие к аллельному дисбалансу
Figure 9. Chromosomal events leading to allelic imbalance

Литература

- Besien K. van, Kelta M, Bahaguna P. Primary mediastinal B-cell lymphoma: a review of pathology and management. *J Clin Oncol.* 2001; 19(6): 1855–64. DOI: 10.1200/JCO.2001.19.6.1855.
- Camus V, Drieux F, Jardin F. State of the art in the diagnosis, biology and treatment of primary mediastinal B-cell lymphoma: a review. *Ann Lymphoma.* 2022; 6: 13. DOI: 10.21037/aol-22-13.
- Lichtenstein A.K., Levine A., Taylor C.R., et al. Primary mediastinal lymphoma in adults. *Am J Med.* 1980; 68(4): 509–14. DOI: 10.1016/0002-9343(80)90294-6.
- Harris N., Jaffe E., Stein H., et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood.* 1994; 84(5): 1361–92. DOI: 10.1182/blood.V84.5.1361.1361
- Campo E., Swerdlow S.H., Harris N.L., et al. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood.* 2011; 117(19): 5019–32. DOI: 10.1182/blood-2011-01-293050
- Morin R.D., Arthur S.E., Hodson D.J. Molecular profiling in diffuse large B-cell lymphoma: why so many types of subtypes? *Br J Haematol.* 2022; 196(4): 814–29. DOI: 10.1111/bjh.17811
- 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.
- Green M.R., Monti S., Rodig S.J., et al. Integrative analysis reveals selective 9p24.1 amplification, increased PD-1 ligand expression, and further induction via JAK2 in nodular sclerosing Hodgkin lymphoma and primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Blood.* 2010; 116(17): 3268–77. DOI: 10.1182/blood-2010-05-282780.

References

- Besien K. van, Kelta M, Bahaguna P. Primary mediastinal B-cell lymphoma: a review of pathology and management. *J Clin Oncol.* 2001; 19(6): 1855–64. DOI: 10.1200/JCO.2001.19.6.1855.
- Camus V, Drieux F, Jardin F. State of the art in the diagnosis, biology and treatment of primary mediastinal B-cell lymphoma: a review. *Ann Lymphoma.* 2022; 6: 13. DOI: 10.21037/aol-22-13.
- Lichtenstein A.K., Levine A., Taylor C.R., et al. Primary mediastinal lymphoma in adults. *Am J Med.* 1980; 68(4): 509–14. DOI: 10.1016/0002-9343(80)90294-6.
- Harris N., Jaffe E., Stein H., et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood.* 1994; 84(5): 1361–92. DOI: 10.1182/blood.V84.5.1361.1361
- Campo E., Swerdlow S.H., Harris N.L., et al. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood.* 2011; 117(19): 5019–32. DOI: 10.1182/blood-2011-01-293050.
- Morin R.D., Arthur S.E., Hodson D.J. Molecular profiling in diffuse large B-cell lymphoma: why so many types of subtypes? *Br J Haematol.* 2022; 196(4): 814–29. DOI: 10.1111/bjh.17811.
- 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.
- Green M.R., Monti S., Rodig S.J., et al. Integrative analysis reveals selective 9p24.1 amplification, increased PD-1 ligand expression, and further induction via JAK2 in nodular sclerosing Hodgkin lymphoma and primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Blood.* 2010; 116(17): 3268–77. DOI: 10.1182/blood-2010-05-282780.

9. Chapuy B., Stewart C., Dunford A.J., et al. Genomic analyses of PMBL reveal new drivers and mechanisms of sensitivity to PD-1 blockade. *Blood*. 2019; 134(26): 2369–82. DOI: 10.1182/blood.2019002067.
10. Mottok A., Wright G., Rosenwald A., et al. Molecular classification of primary mediastinal large B-cell lymphoma using routinely available tissue specimens. *Blood*. 2018; 132(22): 2401–5. DOI: 10.1182/blood-2018-05-851154.
11. Steidl C., Shah S.P., Woolcock B.W., et al. MHC class II transactivator CIITA is a recurrent gene fusion partner in lymphoid cancers. *Nature*. 2011; 471(7338): 377–81. DOI: 10.1038/nature09754.
12. 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.
13. Steidl C., Gascoyne R.D. The molecular pathogenesis of primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Blood*. 2011; 118(10): 2659–69. DOI: 10.1182/blood-2011-05-326538.
14. Roschewski M., Phelan J.D., Jaffe E.S. Primary Large B-cell Lymphomas of Immune-Privileged Sites. *Blood J*. 2024. DOI: 10.1182/blood.2023020911.
15. Chapuy B., Roemer M.G., Stewart C., et al. Targetable genetic features of primary testicular and primary central nervous system lymphomas. *Blood*. 2016; 127(7): 869–81. DOI: 10.1182/blood-2015-10-673236.
16. Мангасарова Я.К., Мисюрин А.В., Магомедова А.У. и др. Молекулярная диагностика первичной медиастинальной В-клеточной лимфомы и диффузной В-крупноклеточной лимфомы с первичным вовлечением лимфоузлов средостения. *Клиническая онкогематология*. 2011; 4(2): 142–5.
17. Roschewski M., Phelan J.D., Wilson W.H. Molecular Classification and Treatment of Diffuse Large B-Cell Lymphoma and Primary Mediastinal B-Cell Lymphoma. *Cancer J*. 2020; 26(3): 195–205. DOI: 10.1097/PPO.0000000000000450.
18. Zinzani P.L., Thieblemont C., Melnichenko V., et al. Pembrolizumab in relapsed or refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma: final analysis of KEYNOTE-170. *Blood*. 2023; 142(2): 141–5. DOI: 10.1182/blood.2022019340.
19. Ansell S.M., Minnema M.C., Johnson P., et al. Nivolumab for Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma in Patients Ineligible for or Having Failed Autologous Transplantation: A Single-Arm, Phase II Study. *J Clin Oncol*. 2019; 37(6): 481–9. DOI: 10.1200/JCO.18.00766.
20. Мангасарова Я.К., Магомедова А.У., Кравченко С.К. и др. Восьмилетний опыт лечения агрессивных В-крупноклеточных лимфом средостения. *Терапевтический архив*. 2013; 7: 50–6.
21. Бабичева Л.Г., Поддубная И.В. Гетерогенная диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома: правильный диагноз как залог успешной терапии. *Современная онкология*. 2023; 25(2): 168–77. DOI: 10.26442/18151434.2023.2.
22. Magomedova A., Kravchenko S., Misyurina A., et al. Multicenter randomized controlled (comparative) open prospective study to evaluate the efficacy of the R-DA-EPOCH-21 and R-MNHL-BFM-90 ± auto- HSCT programs in patients with de novo diffuse b-cell lar. *Hemasphere*. 2022; 6 (Suppl.): 1093–4. DOI: 10.1097/01.HS9.0000847692.97408.4c.
23. Gibson S.E., Dojcinov S., Dotlic S., et al. Mediastinal large B cell lymphoma and surrounding gray areas: a report of the lymphoma workshop of the 20th meeting of the European Association for Haematopathology. *Virchows Arch*. 2023; 483(6): 733–49. DOI: 10.1007/s00428-023-03550-5.
24. Baretta M., Le D.T. DNA mismatch repair in cancer. *Pharmacol Ther*. 2018; 189: 45–62. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2018.04.004.
25. Ma J., Setton J., Lee N.Y., Riaz N. et al. The therapeutic significance of mutational signatures from DNA repair deficiency in cancer. *Nat Commun*. 2018; 9(1): 3292. DOI: 10.1038/s41467-018-05228-y.
9. Chapuy B., Stewart C., Dunford A.J., et al. Genomic analyses of PMBL reveal new drivers and mechanisms of sensitivity to PD-1 blockade. *Blood*. 2019; 134(26): 2369–82. DOI: 10.1182/blood.2019002067.
10. Mottok A., Wright G., Rosenwald A., et al. Molecular classification of primary mediastinal large B-cell lymphoma using routinely available tissue specimens. *Blood*. 2018; 132(22): 2401–5. DOI: 10.1182/blood-2018-05-851154.
11. Steidl C., Shah S.P., Woolcock B.W., et al. MHC class II transactivator CIITA is a recurrent gene fusion partner in lymphoid cancers. *Nature*. 2011; 471(7338): 377–81. DOI: 10.1038/nature09754.
12. Kuznetsova S.A., Surin V.L., Mangasarova Ya.K., et al. Cytogenetic and Molecular Genetic Abnormalities of CIITA Gene in Patients with Primary Mediastinal (Thymic) Large B-Cell Lymphoma. *Klinicheskaya onkogematologiya*. 2021; 14(2): 173–8 (In Russian). DOI: 10.21320/2500-2139-2021-14-2-173-178.
13. Steidl C., Gascoyne R.D. The molecular pathogenesis of primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Blood*. 2011; 118(10): 2659–69. DOI: 10.1182/blood-2011-05-326538.
14. Roschewski M., Phelan J.D., Jaffe E.S. Primary Large B-cell Lymphomas of Immune-Privileged Sites. *Blood J*. 2024. DOI: 10.1182/blood.2023020911.
15. Chapuy B., Roemer M.G., Stewart C., et al. Targetable genetic features of primary testicular and primary central nervous system lymphomas. *Blood*. 2016; 127(7): 869–81. DOI: 10.1182/blood-2015-10-673236.
16. Mangasarova Ya.K., Misyurin A.V., Magomedova A.U., et al. Molecular Differential Diagnosis Distinguishes between Primary Mediastinal B-Cell Lymphoma and Diffuse Large B-Cell Lymphoma with Primary Involvement of Mediastinal Lymph Nodes]. *Klinicheskaya onkogematologiya*. 2011; 4(2): 142–5 (In Russian).
17. Roschewski M., Phelan J.D., Wilson W.H. Molecular Classification and Treatment of Diffuse Large B-Cell Lymphoma and Primary Mediastinal B-Cell Lymphoma. *Cancer J*. 2020; 26(3): 195–205. DOI: 10.1097/PPO.0000000000000450.
18. Zinzani P.L., Thieblemont C., Melnichenko V., et al. Pembrolizumab in relapsed or refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma: final analysis of KEYNOTE-170. *Blood*. 2023; 142(2): 141–5. DOI: 10.1182/blood.2022019340.
19. Ansell S.M., Minnema M.C., Johnson P., et al. Nivolumab for Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma in Patients Ineligible for or Having Failed Autologous Transplantation: A Single-Arm, Phase II Study. *J Clin Oncol*. 2019; 37(6): 481–9. DOI: 10.1200/JCO.18.00766.
20. Mangasarova Ya.K., Magomedova A.U., Kravchenko S.K., et al. Eight-year experience in treating aggressive mediastinal large B-cell lymphomas. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2013; 7: 50–6 (In Russian).
21. Babicheva L.G., Poddubnaya I.V. [Heterogeneous diffuse large B-cell lymphoma: accurate diagnosis as a key to successful therapy]. *Sovremennaya onkologiya*. 2023; 25(2): 168–77 (In Russian). DOI: 10.26442/18151434.2023.2.
22. Magomedova A., Kravchenko S., Misyurina A., et al. Multicenter randomized controlled (comparative) open prospective study to evaluate the efficacy of the R-DA-EPOCH-21 and R-MNHL-BFM-90 ± auto- HSCT programs in patients with de novo diffuse b-cell lar. *Hemasphere*. 2022; 6 (Suppl.): 1093–4. DOI: 10.1097/01.HS9.0000847692.97408.4c.
23. Gibson S.E., Dojcinov S., Dotlic S., et al. Mediastinal large B cell lymphoma and surrounding gray areas: a report of the lymphoma workshop of the 20th meeting of the European Association for Haematopathology. *Virchows Arch*. 2023; 483(6): 733–49. DOI: 10.1007/s00428-023-03550-5.
24. Baretta M., Le D.T. DNA mismatch repair in cancer. *Pharmacol Ther*. 2018; 189: 45–62. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2018.04.004.
25. Ma J., Setton J., Lee N.Y., Riaz N. et al. The therapeutic significance of mutational signatures from DNA repair deficiency in cancer. *Nat Commun*. 2018; 9(1): 3292. DOI: 10.1038/s41467-018-05228-y.

26. Kolodner R.D., Marsischky G.T. Eukaryotic DNA mismatch repair. *Curr Opin Genet Dev.* 1999; 9(1): 89–96. DOI: 10.1016/S0959-437X(99)80013-6.
27. Modrich P., Lahue R. Mismatch repair in replication fidelity, genetic recombination, and cancer biology. *Annu Rev Biochem.* 1996; 65(1): 101–33. DOI:10.1146/annurev.bi.65.070196.000533.
28. Cortes-Ciriano I., Lee S., Park W.Y., et al. A molecular portrait of microsatellite instability across multiple cancers. *Nat Commun.* 2017; 8(1): 15180. DOI: 10.1038/ncomms15180.
29. Luchini C., Bibeau F., Ligtenberg M.J., et al. ESMO recommendations on microsatellite instability testing for immunotherapy in cancer, and its relationship with PD-1/PD-L1 expression and tumour mutational burden: a systematic review-based approach. *Ann Oncol.* 2019; 30(8): 1232–43. DOI: 10.1093/annonc/mdz116.
30. Сычевская К.А., Кравченко С.К., Рисинская Н.В. и др. Микросателлитная нестабильность (MSI, EMAST) в патогенезе фолликулярной лимфомы. *Онкогематология.* 2021; 16(2): 56–69. DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-2-56-69.
31. Diao Z., Han Y., Chen Y., et al. The clinical utility of microsatellite instability in colorectal cancer. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2021; 157: 103171. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2020.103171.
32. Boland C.R., Thibodeau S.N., Hamilton S.R., et al. A National Cancer Institute Workshop on Microsatellite Instability for cancer detection and familial predisposition: development of international criteria for the determination of microsatellite instability in colorectal cancer. *Cancer Res.* 1998; 58(22): 5248–57.
33. Umar A., Boland C.R., Terdiman J.P., et al. Revised Bethesda Guidelines for Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer (Lynch Syndrome) and Microsatellite Instability. *J Nat Cancer Inst.* 2004; 96(4): 261–8. DOI: 10.1093/jnci/djh034.
34. Kawakami H., Zaanani A., Sinicrope F.A. Microsatellite Instability Testing and Its Role in the Management of Colorectal Cancer. *Curr Treat Options Oncol.* 2015; 16(7): 30. DOI: 10.1007/s11864-015-0348-2.
35. Bonneville R., Krook M.A., Kautto E.A., et al. Landscape of Microsatellite Instability Across 39 Cancer Types. *JCO Precis Oncol.* 2017; 1: 1–15. DOI: 10.1200/PO.17.00073.
36. Bacher J.W., Udho E.B., Strauss E.E., et al. A Highly Sensitive Pan-Cancer Test for Microsatellite Instability. *J Mol Diagn.* 2023; 25(11): 806–26. DOI: 10.1016/j.jmoldx.2023.07.003.
37. Haugen A.C., Goel A., Yamada K., et al. Genetic Instability Caused by Loss of MutS Homologue 3 in Human Colorectal Cancer. *Cancer Res.* 2008; 68(20): 8465–72. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-0002.
38. Risinskaya N., Kozhevnikova Y., Gavrilina O., et al. Loss of Heterozygosity in the Tumor DNA of De Novo Diagnosed Patients Is Associated with Poor Outcome for B-ALL but Not for T-ALL. *Genes (Basel).* 2022 Feb 23; 13(3): 398. DOI: 10.3390/genes13030398.
39. Couto S.S. The Pathologist's Slide Reveals More Than Meets the Eye. *Vet Pathol.* 2011; 48(1): 236–44. DOI: 10.1177/0300985810379432.
40. Сычевская К.А., Мисюрин А.Е., Никулина Е.Е. и др. Анализ вариантов нестабильности микросателлитных повторов и потери гетерозиготности у пациентов с фолликулярной лимфомой, диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой и В-клеточной лимфомой высокой степени злокачественности. *Онкогематология.* 2022; 17(2): 60–74. DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-2-60-74.
41. Couronné L., Ruminy P., Wautier-Rascalou A., et al. Mutation mismatch repair gene deletions in diffuse large B-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 2013; 54(5): 1079–86. DOI: 10.3109/10428194.2012.739687.
26. Kolodner R.D., Marsischky G.T. Eukaryotic DNA mismatch repair. *Curr Opin Genet Dev.* 1999; 9(1): 89–96. DOI: 10.1016/S0959-437X(99)80013-6.
27. Modrich P., Lahue R. Mismatch repair in replication fidelity, genetic recombination, and cancer biology. *Annu Rev Biochem.* 1996; 65(1): 101–33. DOI: 10.1146/annurev.bi.65.070196.000533.
28. Cortes-Ciriano I., Lee S., Park W.Y., et al. A molecular portrait of microsatellite instability across multiple cancers. *Nat Commun.* 2017; 8(1): 15180. DOI: 10.1038/ncomms15180.
29. Luchini C., Bibeau F., Ligtenberg M.J., et al. ESMO recommendations on microsatellite instability testing for immunotherapy in cancer, and its relationship with PD-1/PD-L1 expression and tumour mutational burden: a systematic review-based approach. *Ann Oncol.* 2019; 30(8): 1232–43. DOI: 10.1093/annonc/mdz116.
30. Sychevskaya K.A., Kravchenko S.K., Risinskaya N.V., et al. Microsatellite instability (MSI, EMAST) in the pathogenesis of follicular lymphoma. *Oncogematologiya.* 2021; 16(2): 56–69 (In Russian). DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-2-56-69.
31. Diao Z., Han Y., Chen Y., et al. The clinical utility of microsatellite instability in colorectal cancer. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2021; 157: 103171. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2020.103171.
32. Boland C.R., Thibodeau S.N., Hamilton S.R., et al. A National Cancer Institute Workshop on Microsatellite Instability for cancer detection and familial predisposition: development of international criteria for the determination of microsatellite instability in colorectal cancer. *Cancer Res.* 1998; 58(22): 5248–57.
33. Umar A., Boland C.R., Terdiman J.P., et al. Revised Bethesda Guidelines for Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer (Lynch Syndrome) and Microsatellite Instability. *J Nat Cancer Inst.* 2004; 96(4): 261–8. DOI: 10.1093/jnci/djh034.
34. Kawakami H., Zaanani A., Sinicrope F.A. Microsatellite Instability Testing and Its Role in the Management of Colorectal Cancer. *Curr Treat Options Oncol.* 2015; 16(7): 30. DOI: 10.1007/s11864-015-0348-2.
35. Bonneville R., Krook M.A., Kautto E.A., et al. Landscape of Microsatellite Instability Across 39 Cancer Types. *JCO Precis Oncol.* 2017; 1: 1–15. DOI: 10.1200/PO.17.00073.
36. Bacher J.W., Udho E.B., Strauss E.E., et al. A Highly Sensitive Pan-Cancer Test for Microsatellite Instability. *J Mol Diagn.* 2023; 25(11): 806–26. DOI: 10.1016/j.jmoldx.2023.07.003.
37. Haugen A.C., Goel A., Yamada K., et al. Genetic Instability Caused by Loss of MutS Homologue 3 in Human Colorectal Cancer. *Cancer Res.* 2008; 68(20): 8465–72. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-0002.
38. Risinskaya N., Kozhevnikova Y., Gavrilina O., et al. Loss of Heterozygosity in the Tumor DNA of De Novo Diagnosed Patients Is Associated with Poor Outcome for B-ALL but Not for T-ALL. *Genes (Basel).* 2022 Feb 23; 13(3): 398. DOI: 10.3390/genes13030398.
39. Couto S.S. The Pathologist's Slide Reveals More Than Meets the Eye. *Vet Pathol.* 2011; 48(1): 236–44. DOI: 10.1177/0300985810379432.
40. Sychevskaya K.A., Misyurina A.E., Nikulina E.E., et al. Analysis of microsatellite aberrations and loss of heterozygosity in follicular lymphoma, diffuse large B-cell lymphoma, and high-grade B-cell lymphoma patients. *Oncohematologiya.* 2022; 17(2): 60–74 (In Russian). DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-2-60-74.
41. Couronné L., Ruminy P., Wautier-Rascalou A., et al. Mutation mismatch repair gene deletions in diffuse large B-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 2013; 54(5): 1079–86. DOI: 10.3109/10428194.2012.739687.

42. Risinskaya N., Mangasarova Y., Nikulina E., et al. STR Profiling Reveals Tumor Genome Instability in Primary Mediastinal B-Cell Lymphoma. *Curr Oncol.* 2022; 29(5): 3449–59. DOI: 10.3390/currncol29050278.
43. Барам Д.В., Асауленко З.П., Спиридонов И.Н., Криволапов Ю.А. Классификация ВОЗ опухолей гемопоэтической и лимфоидной тканей, 2022 г. (5-е издание): опухоли лимфоидной ткани. *Архив патологии.* 2023; 85(4): 24–31. DOI: 10.17116/patol20238504124.
44. Sidorova J.V., Biderman B.V., Nikulina E.E., Sudarikov A.B. A simple and efficient method for DNA extraction from skin and paraffin-embedded tissues applicable to T-cell clonality assays. *Exp Dermatol.* 2012; 21(1): 57–60. DOI: 10.1111/j.1600-0625.2011.01375.
45. Сидорова Ю.В., Сорокина Т.В., Бидерман Б.В. и др. Определение минимальной остаточной болезни у больных В-клеточным хроническим лимфолейкозом методами ПЦР. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2011; 12: 22–4.
46. Vago L., Perna S.K., Zanussi M., et al. Loss of Mismatched HLA in Leukemia after Stem-Cell Transplantation. *N Engl J Med.* 2009; 361(5): 478–88. DOI: 10.1056/NEJMoa0811036. PMID: 19641204
47. Schoumans J., Suela J., Hastings R., et al. Guidelines for genomic array analysis in acquired haematological neoplastic disorders. *Genes Chromosomes Cancer.* 2016; 55(5): 480–91. DOI: 10.1002/gcc.22350. PMID: 26774012
48. Yamada H., Yanagisawa K., Tokumaru S., et al. Detailed characterization of a homozygously deleted region corresponding to a candidate tumor suppressor locus at 21q11-21 in human lung cancer. *Genes Chromosomes Cancer.* 2008; 47(9): 810–818. DOI: 10.1002/gcc.20582.
49. Inoue M., Marx A., Zettl A., et al. Chromosome 6 Suffers Frequent and Multiple Aberrations in Thymoma. *Am J Pathol.* 2002; 161(4): 1507–1513. DOI: 10.1016/S0002-9440(10)64426-4.
50. Wang M.M., Coupland S.E., Aittokallio T., Figueiredo C.R. Resistance to immune checkpoint therapies by tumour-induced T-cell desertification and exclusion: key mechanisms, prognostication and new therapeutic opportunities. *Br J Cancer.* 2023; 129(8): 1212–24. DOI: 10.1038/s41416-023-02361-4.
51. Cancanelli L., Rivano M., Di Spazio L., et al. Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitors in Patients with Mismatch Repair-Deficient or Microsatellite Instability-High Metastatic Colorectal Cancer: Analysis of Three Phase-II Trials. *Cureus.* 2021; 13(11): e19893. DOI: 10.7759/cureus.19893.
52. Fujimoto A., Fujita M., Hasegawa T., et al. Comprehensive analysis of indels in whole-genome microsatellite regions and microsatellite instability across 21 cancer types. *Genome Res.* 2020; 30(3): 334–46. DOI: 10.1101/gr.255026.119.
53. Wang Y., Wenzl K., Manske M.K., et al. Amplification of 9p24.1 in diffuse large B-cell lymphoma identifies a unique subset of cases that resemble primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Blood Cancer J.* 2019; 9(9): 73. DOI: 10.1038/s41408-019-0233-5.
54. Duns G., Viganò E., Ennishi D., et al. Characterization of DLBCL with a PMBL gene expression signature. *Blood.* 2021; 138(2): 136–48. DOI: 10.1182/blood.2020007683.
55. Shin G., Greer S.U., Hopmans E., et al. Profiling diverse sequence tandem repeats in colorectal cancer reveals co-occurrence of microsatellite and chromosomal instability involving Chromosome 8. *Genome Med.* 2021; 13(1): 145. DOI: 10.1186/s13073-021-00958-z.
56. Li L.S., Kim N.G., Kim S.H., et al. Chromosomal imbalances in the colorectal carcinomas with microsatellite instability. *Am J Pathol.* 2003; 163(4): 1429–36. DOI: 10.1016/S0002-9440(10)63500-6.
57. Levine J., Venkata A.T. Analyzing imbalance of short tandem repeats for pancreatic cancer detection. 2024; 42: e16359. DOI: 10.1200/JCO.2024.42.16suppl.e16359.
42. Risinskaya N., Mangasarova Ya., Nikulina E., et al. STR Profiling Reveals Tumor Genome Instability in Primary Mediastinal B-Cell Lymphoma. *Curr Oncol.* 2022; 29(5): 3449–59. DOI: 10.3390/currncol29050278.
43. Baram D.V., Asaulenko Z.P., Spiridonov I.N. et al. WHO classification of tumors of hematopoietic and lymphoid tissues, 2022 (5th edition): lymphoid tumors. *Arkhiv Patologii.* 2023; 85(4): 24–31 (In Russian). DOI: 10.17116/patol20238504124.
44. Sidorova J.V., Biderman B.V., Nikulina E.E., Sudarikov A.B. A simple and efficient method for DNA extraction from skin and paraffin-embedded tissues applicable to T-cell clonality assays. *Exp Dermatol.* 2012; 21(1): 57–60. DOI: 10.1111/j.1600-0625.2011.01375.
45. Sidorova Yu.V., Sorokina T.V., Biderman B.V., et al. Determination of minimal residual disease in patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia by patient-specific PCR. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika.* 2011; 12: 22–4 (In Russian).
46. Vago L., Perna S.K., Zanussi M., et al. Loss of Mismatched HLA in Leukemia after Stem-Cell Transplantation. *N Engl J Med.* 2009; 361(5): 478–88. DOI: 10.1056/NEJMoa0811036. PMID: 19641204
47. Schoumans J., Suela J., Hastings R., et al. Guidelines for genomic array analysis in acquired haematological neoplastic disorders. *Genes Chromosomes Cancer.* 2016; 55(5): 480–91. DOI: 10.1002/gcc.22350. PMID: 26774012
48. Yamada H., Yanagisawa K., Tokumaru S., et al. Detailed characterization of a homozygously deleted region corresponding to a candidate tumor suppressor locus at 21q11-21 in human lung cancer. *Genes Chromosomes Cancer.* 2008; 47(9): 810–8. DOI: 10.1002/gcc.20582.
49. Inoue M., Marx A., Zettl A., et al. Chromosome 6 Suffers Frequent and Multiple Aberrations in Thymoma. *Am J Pathol.* 2002; 161(4): 1507–13. DOI: 10.1016/S0002-9440(10)64426-4.
50. Wang M.M., Coupland S.E., Aittokallio T., Figueiredo C.R. Resistance to immune checkpoint therapies by tumour-induced T-cell desertification and exclusion: key mechanisms, prognostication and new therapeutic opportunities. *Br J Cancer.* 2023; 129(8): 1212–24. DOI: 10.1038/s41416-023-02361-4.
51. Cancanelli L., Rivano M., Di Spazio L., et al. Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitors in Patients with Mismatch Repair-Deficient or Microsatellite Instability-High Metastatic Colorectal Cancer: Analysis of Three Phase-II Trials. *Cureus.* 2021; 13(11): e19893. DOI: 10.7759/cureus.19893.
52. Fujimoto A., Fujita M., Hasegawa T., et al. Comprehensive analysis of indels in whole-genome microsatellite regions and microsatellite instability across 21 cancer types. *Genome Res.* 2020; 30(3): 334–46. DOI: 10.1101/gr.255026.119.
53. Wang Y., Wenzl K., Manske M.K., et al. Amplification of 9p24.1 in diffuse large B-cell lymphoma identifies a unique subset of cases that resemble primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Blood Cancer J.* 2019; 9(9): 73. DOI: 10.1038/s41408-019-0233-5.
54. Duns G., Viganò E., Ennishi D., et al. Characterization of DLBCL with a PMBL gene expression signature. *Blood.* 2021; 138(2): 136–48. DOI: 10.1182/blood.2020007683.
55. Shin G., Greer S.U., Hopmans E., et al. Profiling diverse sequence tandem repeats in colorectal cancer reveals co-occurrence of microsatellite and chromosomal instability involving Chromosome 8. *Genome Med.* 2021; 13(1): 145. DOI: 10.1186/s13073-021-00958-z.
56. Li L.S., Kim N.G., Kim S.H., et al. Chromosomal imbalances in the colorectal carcinomas with microsatellite instability. *Am J Pathol.* 2003; 163(4): 1429–36. DOI: 10.1016/S0002-9440(10)63500-6.
57. Levine J., Venkata A.T. Analyzing imbalance of short tandem repeats for pancreatic cancer detection. 2024; 42: e16359. DOI: 10.1200/JCO.2024.42.16suppl.e16359.

58. Fotsing S.F., Margoliash J., Wang C., et al. The impact of short tandem repeat variation on gene expression. *Nat Genet.* 2019; 51(11): 1652–9. DOI: 10.1038/s41588-019-0521-9.

59. Verbiest M.A., Lundström O., Xia F., et al. Short tandem repeat mutations regulate gene expression in colorectal cancer. *Sci Rep.* 2024; 14(1): 3331. DOI: 10.1038/s41598-024-53739-0.

60. Смирнова С.Ю., Никулина Е.Е., Габеева Н.Г. и др. Свободно циркулирующая ДНК в плазме у пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой и В-клеточной лимфомой высокой степени злокачественности («double hit» / «triple hit»). *Клиническая онкогематология.* 2023; 16(2): 200–8. DOI: 10.21320/2500-2139-2023-16-2-200-208.

58. Fotsing S.F., Margoliash J., Wang C., et al. The impact of short tandem repeat variation on gene expression. *Nat Genet.* 2019; 51(11): 1652–9. DOI: 10.1038/s41588-019-0521-9.

59. Verbiest M.A., Lundström O., Xia F., et al. Short tandem repeat mutations regulate gene expression in colorectal cancer. *Sci Rep.* 2024; 14(1): 3331. DOI: 10.1038/s41598-024-53739-0.

60. Smirnova S.Yu., Nikulina E.E., Gabeeva N.G., et al. Plasma Cell-Free DNA in Patients with Diffuse Large B-Cell and B-Cell High-Grade (Double Hit/Triple Hit) Lymphomas. *Klinicheskaya onkogematologiya.* 2023; 16(2): 200–8 (In Russian). DOI: 10.21320/2500-2139-2023-16-2-200-208.

Информация об авторах

Абдурашидова Руниза Равильевна*, гематолог отделения химиотерапии лимфатических опухолей с блоком трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток с дневным стационаром ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: runiza.abdurashidova@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-51488355>

Рисинская Наталья Владимировна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: risinska@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2957-1619>

Мангасарова Яна Константиновна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением химиотерапии лимфатических опухолей с блоком трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: v.k.jana@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1936-5934>

Сурин Вадим Леонидович, старший научный сотрудник лаборатории геномной инженерии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: vadsurin@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1890-4492>

Шуплетова Ирина Александровна, кандидат медицинских наук, патологоанатом патолого-анатомического отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: shupletsova.i@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0922-9314>

Information about the authors

Runiza R. Abdurashidova*, hematologist of the Department of Lymphatic Tumors with Hematopoietic stem cell transplantation unit, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: runiza.abdurashidova@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-51488355>

Natalya V. Risinskaya, Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher, Laboratory of Molecular Hematology, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: risinska@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2957-1619>

Yana K. Mangasarova, Cand. Sci. (Med), Head of the Department of Lymphatic Tumors with Hematopoietic stem cell transplantation unit, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: v.k.jana@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1936-5934>

Vadim L. Surin, Senior Researcher, Laboratory of Genetic Engineering, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: vadsurin@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1890-4492>

Irina A. Shupletsova, Cand. Sci. (Med.), Pathologist, Department of Pathology, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: shupletsova.i@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0922-9314>

Чабаяева Юлия Александровна, кандидат технических наук, заместитель заведующего информационно-аналитическим отделом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: uchabaeva@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8044-598X>

Магомедова Аминат Умарасхабовна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения химиотерапии лимфатических опухолей с блоком трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: maminat@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4263-8275>

Абрамова Татьяна Валерьевна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории генной инженерии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: abramova.blood@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3163-4930>

Никулина Елена Евгеньевна, научный сотрудник лаборатории молекулярной гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: nikulina.e@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3914-8611>

Юсупов Расул Юсупович, студент факультета фундаментальной медицины ФГБОУ «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова»,
e-mail: iusupov.iusupov@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-0071-898X>

Куликов Сергей Михайлович, кандидат технических наук, начальник информационно-аналитического отдела ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: smkulikov@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6288-7570>

Звонков Евгений Евгеньевич, доктор медицинских наук, руководитель научного отдела лимфопролиферативных заболеваний ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: zvonkov.e@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2639-7419>

Ковригина Алла Михайловна, доктор биологических наук, заведующая патологоанатомическим отделением ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; профессор Института клинической морфологии и цифровой патологии ² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет),
e-mail: kovrigina.a@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1082-8659>

Yuliya A. Chabaeva, Cand. Sci. (Tech.), deputy Head of the information and analytical Department, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: uchabaeva@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8044-598X>

Aminat U. Magomedova, Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher of the Department of Lymphatic Tumors with a hematopoietic stem cell transplantation unit, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: maminat@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4263-8275>

Tatyana V. Abramova, Cand. Sci. (Med), Research associate Laboratory of Genetic Engineering, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: abramova.blood@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3163-4930>

Elena E. Nikulina, Research associate Laboratory of Molecular Hematology, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: nikulina.e@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3914-8611>

Rasul I. Iusupov, student of medicine faculty, Lomonosov Moscow State University,
e-mail: iusupov.iusupov@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-0071-898X>

Sergey M. Kulikov, Cand. Sci. (Tech.), Head of the Information and Analysis Department, National Medical Research Centre of Hematology,
e-mail: smkulikov@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6288-7570>

Evgeny E. Zvonkov, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Intensive High-dose Chemotherapy of Lymphomas, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: dr.zvonkov@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2639-7419>

Alla M. Kovrigina, Dr. Sci. (Biol.), Head of the Pathology Department, National Medical Research Center for Hematology, Professor, Institute Clinical Morphology and Digital Pathology, Sechenov University,
e-mail: kovrigina.alla@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1082-8659>

Судариков Андрей Борисович, доктор биологических наук, заведующий лабораторией молекулярной гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: dusha@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9463-9187>

Andrey B. Sudarikov, Dr. Sci. (Biol.), Head of the Laboratory of Molecular Hematology, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: dusha@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9463-9187>

*** Автор, ответственный за переписку**

Поступила: 01.08.2024

Принята к печати: 14.10.2024

*** Corresponding author**

Received 01 Aug 2024

Accepted 14 Oct 2024
