



Мурзабекова М.А.¹✉, Марченко Я.М.^{1,2}, Шихбабаева Д.И.³, Виноградова О.Ю.³⁻⁵

¹ Ставропольский краевой клинический онкологический диспансер, Ставрополь, Россия

² Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Россия

³ Городская клиническая больница имени С.П. Боткина, Москва, Россия

⁴ Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева, Москва, Россия

⁵ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия

Генетические аспекты классических Rh-негативных миелопролиферативных новообразований (обзор литературы)

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн обзора, редактирование, окончательный вариант – Мурзабекова М.А.; анализ литературы, сбор данных, обработка, написание текста – Марченко Я.М.; Шихбабаева Д.И. – подготовка рукописи; Виноградова О.Ю. – окончательное одобрение рукописи, административная поддержка.

Подана: 12.03.2024

Принята: 29.04.2024

Контакты: maret2@ya.ru, yandex2005@mail.ru, djeri.shih@mail.ru, olgavinz@mail.ru

Резюме

Rh-негативные миелопролиферативные новообразования – это группа заболеваний, которые характеризуются клональной пролиферацией одной или нескольких клеточных линий миелоидных предшественников, а также соединительнотканых компонентов костного мозга и сопровождаются изменениями показателей крови. В соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения 2022 года к Rh-негативным новообразованиям относятся истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия, первичный миелофиброз, хронический нейтрофильный лейкоз, хронический эозинофильный лейкоз, ювенильный миеломоноцитарный лейкоз и миелопролиферативное новообразование, неклассифицируемое. Патогенез миелопролиферативных новообразований связан с клональной пролиферацией неопластически измененной стволовой клетки. При этом центральным патогенетическим механизмом является независимая от цитокинов активация пути JAK-STAT, приводящая к изменениям экспрессии генов, которые вызывают патологическую пролиферацию и дальнейшее функциональное нарушение костного мозга. К активации JAK/STAT-сигнального пути приводят так называемые драйверные мутации: замена фенилаланина на валин в 617-м положении гена янускиназы второго типа (JAK2V617F), мутации в 9-м экзоне гена кальретикулина (CALR), в гене рецептора тромбопоэтина (MPL), а также эпигенетические мутации, такие как SF3B1, TP53, ASXL1, ETV6, RUNX1, GATA2, DNMT3A, TET2, IDH1/2, SRSF2, SETBP1, NRAS/KRAS, CBL, PTPN11, EZH2. В статье представлен обзор литературы, посвященный генетическим аспектам миелопролиферативных новообразований, представляющих важность как для диагностики, так и для оценки риска прогрессирования заболеваний.



Ключевые слова: Ph-негативные миелопролиферативные новообразования, миелофиброз, истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия, ген JAK2, ген CALR, ген MPL, драйверные мутации, эпигенетические мутации

Murzabekova M.¹, Marchenko Ya.^{1,2}, Shikhbabaeva D.³, Vinogradova O.³⁻⁵

¹ Stavropol Regional Clinical Oncology Center, Stavropol, Russia

² Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia

³ Botkin Hospital, Moscow, Russia

⁴ Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russia

⁵ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Genetic Aspects Classical Ph-negative Myeloproliferative Neoplasms (Literature Review)

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: the concept and design of the review, editing, final version – Murzabekova M.; literature analysis, data collection, processing, writing the manuscript – Marchenko Y.; Shikhbabaeva D. – preparation of the manuscript for printing; Vinogradova O. – final approval of the article, administrative support.

Submitted: 12.03.2024

Accepted: 29.04.2024

Contacts: maret2@ya.ru, yandex2005@mail.ru, djeri.shih@mail.ru, olgavinz@mail.ru

Abstract

Ph-negative myeloproliferative neoplasms are a group of diseases characterized by clonal proliferation of one or more cell lines of myeloid precursors, as well as connective tissue components of the bone marrow and accompanied by changes in blood parameters. According to the classification of the World Health Organization 2022, classic Ph-negative neoplasms include polycythemia vera, essential thrombocythemia and primary myelofibrosis, chronic neutrophilic leukemia, chronic eosinophilic leukemia, juvenile myelomonocytic leukemia and myeloproliferative neoplasm, unclassified. The pathogenesis of myeloproliferative neoplasms is associated with clonal proliferation of neoplastically formed stem cells. The central pathogenetic mechanism is cytokine-independent activation of the JAK-STAT pathway, leading to changes in gene expression that cause pathological proliferation and further functional impairment of the bone marrow. The activation of the JAK/STAT signaling pathway is caused by so-called driver mutations: replacement of phenylalanine with valine at position 617 of the type II januskinase gene (JAK2V617F), mutations in exon 9 of the calreticulin gene (CALR), in the thrombopoietin receptor gene (MPL), as well as epigenetic mutations such as SF3B1, TP53, ASXL1, ETV6, RUNX1, GATA2, DNMT3A, TET2, IDH1/2, SRSF2, SETBP1, NRAS/KRAS, CBL, PTPN11, EZH2. The article presents a review of the literature on the genetic aspects of myeloproliferative neoplasms, which are important both for the diagnosis and for assessment of the risk of complications and disease progression.

Keywords: Ph-negative myeloproliferative neoplasms, myelofibrosis, polycythemia vera, essential thrombocythemia, JAK2 gene, CALR gene, MPL gene, driver mutations, epigenetic mutations

Классические Rh-негативные миелопролиферативные новообразования (МПН) – это группа заболеваний, которые характеризуются клональной пролиферацией одной или нескольких клеточных линий миелоидных предшественников, а также соединительнотканых компонентов костного мозга и сопровождаются изменениями показателей крови. В соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2022 г. Rh-негативные МПН подразделяются на истинную полицитемию (ИП), эссенциальную тромбоцитемию (ЭТ), первичный миелофиброз (ПМФ), хронический нейтрофильный лейкоз, хронический эозинофильный лейкоз, ювенильный миеломоноцитарный лейкоз и миелопролиферативное новообразование, неклассифицируемое. При этом первые три нозологии традиционно относят к так называемым классическим Rh-негативным МПН, они составляют до 98% от всех Rh-негативных МПН [1].

Для классических Rh-негативных МПН характерно длительное хроническое течение с постепенным прогрессированием в виде значимого нарушения качества жизни пациентов. Эта группа заболеваний может манифестировать повышением количества тромбоцитов, эритроцитов и лейкоцитов по отдельности или в комбинации, а также в виде фиброза костного мозга или экстрамедуллярного гемопоэза, спленомегалии. Для МПН характерен высокий риск тромбгеморрагических осложнений по сравнению с популяцией здоровых лиц аналогичного возраста [2]. Прогрессирование истинной полицитемии и эссенциальной тромбоцитемии приводит к трансформации в постполицитемический или посттромбоцитемический МФ с последующим риском трансформации в острый миелоидный лейкоз.

Причины возникновения МПН до сих пор остаются невыясненными. Предполагается сочетание генетической предрасположенности и внешних воздействий (ионизирующей радиации и химических мутагенов), приводящих к повреждению генетического аппарата клетки и блокированию механизма апоптоза [3].

Патогенез МПН связан с клональной пролиферацией неопластически измененной стволовой клетки. На поздних стадиях злокачественного перерождения клетки возникают так называемые драйверные мутации, запускающие молекулярно-генетический каскад с развитием неконтролируемого деления клеток. Центральным патогенетическим механизмом МПН является независимая от цитокинов активация пути JAK-STAT, приводящая к изменениям экспрессии генов, которые вызывают патологическую пролиферацию и дальнейшее функциональное нарушение костного мозга [4]. Цитокин-независимый рост клеток приводит к увеличению количества эритроцитов, лейкоцитов и/или тромбоцитов в периферической крови [3]. Активации JAK/STAT-сигнального пути способствуют драйверные мутации: замена на валин фенилаланина в 617-м положении гена янускиназы второго типа (JAK2V617F), мутации в 9-м экзоне гена кальретикулина (CALR), в гене рецептора тромбопоэтина (MPL), а также эпигенетические мутации, такие как SF3B1, TP53, ASXL1, ETV6, RUNX1, GATA2, DNMT3A, TET2, IDH1/2, SRSF2, SETBP1, NRAS/KRAS, CBL, PTPN11, EZH2 [5–7].

В настоящее время нет однозначного объяснения, почему одинаковая стимуляция JAK-STAT сигнального пути приводит к развитию различных нозологических форм МПН (ЭТ, ИП или ПМФ). Существует несколько гипотез, объясняющих это явление:

- мутация возникает в различных стволовых клетках при разных нозологических формах;



- гипотеза мутационной нагрузки, предполагающая, что разная аллельная нагрузка мутации JAK2V617F в гене JAK2 предопределяет разные болезни;
- носительство различных вариантов генотипа, обуславливающих наследственную предрасположенность к различным формам МПН;
- различные генетические повреждения до появления мутации [8].

Определенный интерес представляют исследования взаимосвязи аллельной нагрузки с нозологическими формами МПН. Было отмечено, что самая низкая аллельная нагрузка – $26\pm 15\%$ – наблюдалась у пациента с ЭТ, более высокая – у пациентов с ИП ($48\pm 26\%$) и ПМФ ($72\pm 24\%$), а также с постполицитемическим и посттромбоцитемическим миелофиброзом ($46\pm 30\%$) [9].

Наиболее распространенным маркером клональной пролиферации у пациентов с Ph-негативными МПН является мутация V617F гена JAK2, встречающаяся с частотой 95–98% при ИП и 50–60% при ПМФ и ЭТ [2]. Она возникает в мультипотентном гемопоэтическом предшественнике и присутствует во всех миелоидных линиях, что делает ее четким маркером клональной пролиферации ХМПН. В частности, эта мутация наблюдается в 2–13% случаев при хроническом миеломоноцитарном лейкозе (ХММЛ), в 50–70% случаев рефрактерной анемии с кольцевыми сидеробластами и тромбоцитозом (РАКС-Т) и менее чем у 10% пациентов с острым миелоидным лейкозом (ОМЛ) [10]. Гомозиготность мутации JAK2V617F и выраженность аллельной нагрузки прямо коррелируют с вариантом и течением заболеваний. В частности, пациенты с МПН – носители гомозиготной мутации JAK2V617F имеют более выраженные симптомы заболевания, такие как массивная спленомегалия, высокий риск тромботических осложнений. Мутация JAK2V617F в гомозиготном состоянии чаще всего наблюдается у пациентов с ИП и ПМФ – около 30% случаев, тогда как при ЭТ – только у 2–4% пациентов. У пациентов с ИП высокая аллельная нагрузка JAK2V617F ассоциирована с увеличением уровня гемоглобина и нейтрофилов, выраженностью симптомов опухолевой интоксикации (аквагенный зуд), а также скоростью трансформации с развитием постполицитемического миелофиброза (МФ) [11]. При ЭТ мутация JAK2V617F ассоциирована с высоким уровнем гемоглобина и лейкоцитозом, умеренным тромбоцитозом, высоким риском венозных тромбозов [12]. Пациенты с ПМФ с мутацией JAK2V617F имеют большие размеры селезенки, высокий лейкоцитоз, тромбоцитоз, низкий уровень гемоглобина, что является прогностическими факторами развития бластного криза и невысоких показателей общей выживаемости [13]. Самая низкая аллельная нагрузка ($26\pm 15\%$) наблюдается у пациентов с ЭТ, более высокая – у пациентов с ИП ($48\pm 26\%$) и ПМФ ($72\pm 24\%$), а также постполицитемическим и посттромбоцитемическим МФ ($46\pm 30\%$) [14]. Полученные результаты дали основание для возникновения теории «мутационной нагрузки» патогенеза МПН, основное положение которой гласит, что разный уровень аллельной нагрузки JAK2V617F обуславливает разную степень гиперфункции сигнального пути JAK-STAT и обуславливает разный фенотип МПН [8].

Клональность патологического процесса у пациентов с JAK2V617F-негативным статусом обеспечивается другими драйверными мутациями, в частности в гене (MPL), который кодирует рецептор тромбопоэтина (ТРО), расположенный в экзоне 10: мутация MPLW515L (замена гуанина на тимидин) и MPLW515K (замена триптофана на лизин). Мутация MPLW515L вызывает спонтанную активацию рецептора MPL и сигнального пути JAK-STAT, а также цитокин-независимую пролиферацию

кроветворных клеток. Мутация MPLW515L стимулирует пролиферацию клеток из-за повышения чувствительности рецептора к тромбопоэтину. На мышинных моделях показано, что мутация MPLW515L приводит к развитию МПН, протекающему с тромбоцитозом, спленомегалией, инфарктами селезенки и фиброзом костного мозга [10]. Мутации гена MPL не встречаются у пациентов с ИП, но могут быть выявлены у пациентов со вторичным ОМЛ [15]. Частота выявления мутаций MPLW515L и MPLW515K у пациентов с ПМФ и ЭТ составляет 2,6% и 8,5% соответственно. При наличии мутации MPL заболевание характеризуется высоким тромбоцитозом, низким содержанием гемоглобина, низкой клеточностью костного мозга [16].

Активация сигнального пути JAK-STAT также может осуществляться посредством драйверной мутации в гене кальретикулина (CALR), выявляемой у 30–45% пациентов с МПН с отсутствием мутаций генов JAK2 и MPL [10]. В настоящее время насчитывается в общей сложности более 50 типов соматических мутаций (инсерции и делеции) в экзоне 9 гена CALR. В исследовании T. Klampfl и соавт. (2013) [17] мутации были обнаружены у 67% пациентов с ЭТ и 88% – с ПМФ при отсутствии мутаций MPL, JAK2. В том же году J. Nangalia и соавт. [18] провели полноэкзомное секвенирование на большом количестве образцов ДНК. Авторы выявили соматические мутации CALR у 70–84% пациентов с МПН с отсутствием мутаций JAK2. Кроме того, мутации гена CALR определяются при миелодиспластическом синдроме (МДС), ХММЛ, атипичном хроническом миелолейкозе (ХМЛ), но не при РАКС-Т, ОМЛ, системном мастоцитозе, эозинофильных расстройствах, реактивных состояниях, идиопатических эритроцитозах, лимфомах, солидных опухолях и в контрольной группе [10]. Наиболее распространенные варианты мутаций гена CALR представлены мутациями p.L367fs*46 (тип 1) и p.K385fs*47 (тип 2). Тип 1 (52-bp делеция) и тип 2 (5-bp инсерция) были обнаружены в 45–53 и 32–41% случаев соответственно [17, 18]. JAK2V617F и мутации гена CALR считаются взаимоисключающими. Тем не менее встречаются отдельные сообщения о случаях с одновременным выявлением этих мутаций [19]. Пациенты с мутациями CALR имеют фенотип заболевания, отличающийся от фенотипа при мутациях JAK2, MPL. ЭТ протекает с более низким уровнем гемоглобина и количеством лейкоцитов, более высоким тромбоцитозом и низким риском развития тромбозов, высоким риском посттромбоцитемического МФ. Пациенты обычно молодого возраста, преимущественно мужчины [17, 18]. У пациентов с ПМФ мутации CALR были связаны с высоким тромбоцитозом, нормальным количеством лейкоцитов, низкой частотой анемии и трансфузионной зависимости от переливания эритроцитарной взвеси. Заболевание преимущественно диагностировалось в молодом возрасте, а пациенты относились к группе низкого риска в соответствии со шкалой DIPSS+ [19]. У пациентов с ПМФ с мутацией CALR 1-го типа установлена более длительная общая выживаемость по сравнению с пациентами с мутацией CALR 2-го типа и JAK2 [20].

В настоящее время накоплено достаточно знаний о диагностической ценности основных драйверных мутаций, и они включены в критерии для постановки диагноза Ph-негативного МПН по критериям ВОЗ, 2022 [1]. В частности, для ПМФ разработаны прогностические шкалы MIPSS70, MIPSSv2 и GIPSS, учитывающие мутации JAK2, MPL и CALR. Шкала MIPSS70 (Mutation-enhanced International Prognostic Scoring System for transplant-age patients) основана на мутациях и клинических показателях, MIPSSv2 (версия 2.0 шкалы MIPSS70) учитывает мутационный статус, кариотип и клинические показатели; GIPSS (the Genetically-Gnspired Prognostic Scoring System)



основана исключительно на мутациях и кариотипе. Кроме того, существует прогностическая шкала MYSEC-PM (Myelofibrosis Secondary to PV and ET Prognostic Model), которая учитывает характер (первичный или вторичный) МФ и определяет прогностическую роль мутационного статуса CALR при вторичном МФ. Для прогнозирования исхода после алло-ТГСК разработана прогностическая шкала MTSS (Myelofibrosis Transplant Scoring System), которая учитывает драйверные мутации CALR и MPL [21]. Драйверная мутация JAK2 также учитывается при стратификации риска тромбгеморрагических осложнений при ЭТ.

Вместе с тем около 5–10% пациентов с Ph-негативными МПН являются «тройными негативными», т. е. у них не обнаруживаются мутации в генах JAK2, MPL и CARL. Эта группа пациентов считается прогностически наиболее неблагоприятной по выживаемости, имеет повышенный риск трансформации в ОМЛ и относится к группе высокого риска. Кроме того, в 80% случаев «трижды негативных» Ph-негативных МПН встречается хотя бы одна из эпигенетических мутаций, таких как SF3B1, TP53, ASXL1, ETV6, RUNX1, GATA2, DNMT3A, TET2, IDH1/2, SRSF2, SETBP1, NRAS/KRAS, CBL, PTPN11, EZH2. Их наличие имеет прогностическое значение, а также используется для верификации диагноза (подтверждение клональности) при «трижды негативных» случаях классических Ph-негативных МПН.

Указанные мутации не являются специфичными для классических Ph-негативных МПН, они встречаются при других миелоидных опухолях – МДС, ОМЛ. Было показано, что большинство из них участвует в прогрессии клонального гемопоэза заболевания, причем соматические мутации могут происходить до появления клона с мутацией JAK2, одновременно или как позднее молекулярное событие во время прогрессирования заболевания [22].

TET2 представляет собой ген, кодирующий метилцитозиндиоксигеназу. Данный фермент катализирует превращение 5-метилцитозина до 5-гидроксиметилцитозина, который играет ключевую роль в активном деметилировании ДНК. Мутации этого гена встречаются в 19% наблюдений при МДС, 12% – МПН, 24% – вторичном ОМЛ и 22% – ХММЛ. При ИП мутация гена выявляется в 16% наблюдений, ЭТ – в 5%, ПМФ – в 17%, при постполицитемическом и посттромбоцитемическом МФ – в 14%, в фазе бластного криза классических Ph-негативных МПН – в 17% [2, 13]. Мутация TET2 представляет собой позднее молекулярное событие, т. е. JAK2V617F предшествует ее появлению [22]. Мутация TET2 может присутствовать в независимых клонах у пациентов при прогрессировании заболевания с развитием вторичного ОМЛ [23].

Ген ASXL1 находится на хромосоме 20q11.1. Мутации данного гена являются одними из наиболее часто встречающихся у пациентов с миелоидными новообразованиями. Мутации ASXL1 были описаны у 11% пациентов с МДС, у 43% – с ХММЛ, у 7% – с первичным ОМЛ и у 47% – со вторичным ОМЛ. Мутации ASXL1 могут быть выявлены одновременно с мутацией TET2 [24]. В исследовании О. Abdel-Wahab и соавт. было показано, что мутации TET2 и ASXL1 были обнаружены у 26,3 и 19,3% пациентов со вторичным ОМЛ, развившимся в результате прогрессирования МПН. В исследовании мутационного статуса у 149 пациентов с МПН мутации ASXL1 встречались с высокой частотой у пациентов с ПМФ (20 %) по сравнению с ИП (7%) и ЭТ (4%) [25]. Данное молекулярное событие приводит к изменению уровня транскрипции и связано с неблагоприятным прогнозом у пациентов с МПН.

Изменения структуры хромосомы 7 или 7q часто встречаются и коррелируют с плохим прогнозом у пациентов с МПН. Одним из генов, расположенных на 7q36.1, является EZH2. В случае миелоидных заболеваний определяются мутации с потерей функции белка: при МДС/МПН – 12%, ПМФ – 13%, ИП – 3% [26]. В когорте 879 пациентов с ПМФ мутации EZH2 были связаны с не менее 1% циркулирующих бластных клеток и невысокой выживаемостью [27].

Гены IDH1 и IDH2 (isocitrate dehydrogenase 1 and 2) кодируют цитозольную и митохондриальную формы изоцитратдегидрогеназы, катализирующей превращение изоцитрата в α -кетоглутарат. В результате мутации генов IDH1/2 изменяется активность фермента и, как следствие, гиперметилирование ДНК. Нарушение эпигенетической регуляции, в свою очередь, вызывает подавление процесса дифференцировки гемопоэтических клеток. Частота мутаций IDH1/2 при ПМФ встречается до 4%, а при ОМЛ может достигать 33% [2]. При этом в хронической фазе МПН встречаются с низкой частотой (<5%), в фазе бластного криза частота возрастает до 21%. Риск прогрессирования заболевания с трансформацией во вторичный ОМЛ в группе 879 пациентов с ПМФ был значительно выше в случае выявления мутации IDH1 или IDH2 [28].

Ген DNMT3A (DNA methyltransferase) кодирует ДНК-метилтрансферазу 3A, осуществляющую метилирование de novo CpG-островков различных генов, тем самым участвуя в эпигенетической модификации экспрессии генов. Мутации DNMT3A диагностируются в 18–22% случаев ОМЛ у взрослых и связаны с плохим прогнозом вне зависимости от возраста пациентов, в 8% – МДС, в 7% – ИП, в 3% – ЭТ [2].

Ген CBL (гомологи c-Cbl, Cbl-b и Cbl-c) представляет собой протоонкоген, который расположен на хромосоме 11q23. Функция белка, кодируемого данным геном, заключается в фосфорилировании тирозинкиназ. В экспериментах на мышиных моделях показано, что наличие мутации CBL приводит к активации пролиферации стволовых клеток, спленомегалии, повышению чувствительности к факторам роста и развитию инвазивного рака. Мутация в области RING домена c-Cbl является причиной МПН с быстрой прогрессией заболевания и трансформацией во вторичный ОМЛ [29]. Впервые мутация CBL выявлена у пациентов с ОМЛ, позднее миссенс-мутации описаны у пациентов с МПН, ХММЛ, ювенильным ХММЛ, атипичным ХМЛ. Частота мутаций CBL составляет около 5–17% при ХММЛ, 19% при ювенильном ХММЛ и 6% при ПМФ [2]. Мутации CBL сосуществуют с RUNX1, TP53, FLT3 и JAK2 [29]. Мутации CBL встречаются в случае бластного криза классических JAK2V617F-позитивных МПН, что позволяет предположить их значение в прогрессировании заболевания [23].

Ген TP53 кодирует белок – опухолевый супрессор, участвующий в регуляции экспрессии генов-мишеней, регулирующих клеточный цикл, апоптоз, репарацию ДНК. Потеря функции гена связана с появлением различных злокачественных опухолей человека. Мутация гена TP53 выявлена в 45,5% МПН в фазе бластного криза и только в 4% в хронической фазе [30]. Таким образом, мутации TP53 играют важную роль в процессе трансформации заболевания.

Белки, кодируемые генами NRAS/KRAS, являются членами семейства RAS. Они контролируют передачу сигнала внутри клетки и играют важную роль в прогрессии заболевания. Выявляются у 13% пациентов с МПН в фазе бластного криза [23].

Таким образом, разнообразие фенотипа МПН определяется генетической гетерогенностью. Мутации в первую очередь затрагивают гены, осуществляющие контроль цитокиновых сигнальных путей, в частности путь JAK-STAT, который имеет решающее



значение в пролиферации и дифференцировке гемопоэтических клеток. JAK2V617F, CALR и реже MPL являются основными клональными маркерами МПН. С другой стороны, эпигенетические нарушения также играют важную роль в развитии МПН. Гены ASXL1, EZH2, TET2, IDH1/2 и DNMT3A участвуют в эпигенетической регуляции и формируют фенотип МПН, а также МДС и заболеваний из группы МДС/МПН [29]. Гены ASXL1, EZH2, TP53, CBL, IKZF, NF1, RUNX1, LNK, NRAS/KRAS и SRSF2 условно объединены в группу, отвечающую за лейкозную прогрессию заболевания [30].

Современные знания свидетельствуют, что мутация JAK2V617F не может быть первым событием в сложном патогенезе МПН. В возникновении, развитии данных заболеваний принимают участие гены, контролирующие передачу сигналов внутри клетки, ремоделирование хроматина, метилирование ДНК, онкогены и опухолевые супрессоры. Несмотря на то, что на сегодняшний день определена роль многих мутаций, существенно влияющих на прогноз и течение заболеваний, остаются вопросы, которые требуют дальнейших исследований для уточнения роли других молекулярных событий в формировании фенотипа каждой отдельной нозологии в группе Ph-негативных МПН и выявления дополнительных молекулярных маркеров. Новые данные имеют неоспоримое значение для синтеза таргетных препаратов.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Khuory et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia*. 2022;36(7):1703–1719. doi: 10.1038/s41375-022-01613-1
2. Pop V.P. Classification and pathogenesis myeloid neoplasms. *Hematology: national guidelines*. Edited by Rukavitsyn. Moscow: GEOTAR-Media; 2015 (in Russian)
3. Lundberg P, Karow A, Nienhold R. et al. Clonal evolution and clinical correlates of somatic mutations in myeloproliferative neoplasms. *Blood*. 2014;123(14):2220.
4. Subbotina T, Maslyukova I, Semashchenko K. et al. Analysis of somatic mutations in the JAK2, CALR, MPL and ASXL1 genes and evaluation of their impact on the survival of patients with myelofibrosis. *Oncohematology*. 2023;18(1):63–75. (in Russian). doi: 10.17650/1818-8346-2023-18-1-63-75
5. Levine R.L., Wadleigh M., Cools J. et al. Activating mutation in the tyrosine kinase JAK2 in polycythemia vera, essential thrombocythemia, and myeloid metaplasia with myelofibrosis. *Cancer Cell*. 2005;7(4):387–397.
6. Klampfl T., Gisslinger H., Harutyunyan A.S. et al. Somatic mutations of calreticulin in myeloproliferative neoplasms. *N Engl J Med*. 2013;369:2379–2390.
7. Beer P.A., Campbell P.J., Scott L.M. et al. MPL mutations in myeloproliferative disorders: analysis of the PT-1 cohort. *Blood*. 2008;112(1):141–149.
8. Shuvaev V. Optimization of diagnostic and treatment programs for patients with myeloproliferative neoplasms. Saint-Peterburg. 2020;286 p. (in Russian)
9. Vannucchi A.M., Antonioli E., Guglielmelli P. et al. Clinical correlates of JAK2V617F presence or allele burden in myeloproliferative neoplasms: a critical reappraisal. *Leukemia*. 2008;22(7):1299–1307.
10. Melikyan A., Subortseva I. Biology of Myeloproliferative Malignancies. *Clinical oncohematology*. 2016;9(3):314–25. (in Russian). doi: 10.21320/2500-2139-2016-9-3-314-325
11. Tefferi A., Pardanani A. Myeloproliferative neoplasms – a contemporary review. *JAMA Oncol*. 2015;1(1):97–105. doi: 10.1001/jamaoncol.2015.89
12. Wang M., He N., Tian T., et al. Mutation analysis of JAK2V617F, FLT3-ITD, NPM1, and DNMT3A in Chinese patients with myeloproliferative neoplasms. *BioMed Res Int*. 2014;2014:485645. doi: 10.1155/2014/485645
13. Barosi G., Bergamaschi G., Marchetti M., et al. JAK2 V617F mutational status predicts progression to large splenomegaly and leukemic transformation in primary myelofibrosis. *Blood*. 2007;110(12):4030–6. doi: 10.1182/blood-2007-07-099184
14. Vannucchi A.M., Antonioli E., Guglielmelli P. et al. Clinical correlates of JAK2V617F presence or allele burden in myeloproliferative neoplasms: a critical reappraisal. *Leukemia*. 2008;22(7):1299–1307.
15. Hussein K., Bock O., Theophile K., et al. MPLW515L mutation in acute megakaryoblastic leukaemia. *Leukemia*. 2009;23(5):852–5. doi: 10.1038/leu.2008.371
16. Beer P.A., Campbell P.J., Scott L.M., et al. MPL mutations in myeloproliferative disorders: analysis of the PT-1 cohort. *Blood*. 2008;112(1):141–9. doi: 10.1182/blood-2008-01-131664
17. Klampfl T., Gisslinger H., Harutyunyan A.S., et al. Somatic mutations of calreticulin in myeloproliferative neoplasms. *N Engl J Med*. 2013;369(25):2379–90. doi: 10.1056/NEJMoa1311347
18. Nangalia J., Massie C.E., Baxter E.J., et al. Somatic CALR mutations in myeloproliferative neoplasms with nonmutated JAK2. *N Engl J Med*. 2013;369(25):2391–405. doi: 10.1056/NEJMoa1312542
19. Cervantes F., Colomer D., et al. Role of calreticulin mutations in the aetiological diagnosis of splanchnic vein thrombosis. *J Hepatol*. 2015;62(1):72–4. doi: 10.1016/j.jhep.2014.08.032.

20. Tefferi A., Lasho T.L., Finke C., et al. Type 1 vs type 2 calreticulin mutations in primary myelofibrosis: differences in phenotype and prognostic impact. *Leukemia*. 2014;28(7):1568–70. doi: 10.1038/leu.2014.83
21. Morsia E., Torre E., Poloni A., et al. Molecular Pathogenesis of Myeloproliferative Neoplasms: From Molecular Landscape to Therapeutic Implications. *Int J Mol Sci*. 2022;23(9):4573. doi: 10.3390/ijms23094573
22. Delhommeau F., Dupont S., Della Valle V., et al. Mutation in TET2 in myeloid cancers. *N Engl J Med*. 2009;360(22):2289–301. doi: 10.1056/NEJMoa0810069
23. Beer P.A., Delhommeau F., LeCouedic J.P., et al. Two routes to leukemic transformation after a JAK2 mutation-positive myeloproliferative neoplasm. *Blood*. 2010;115(14):2891–900. doi: 10.1182/blood-2009-08-236596.
24. Carbuca N., Murati A., Trouplin V., et al. Mutations of ASXL1 gene in myeloproliferative neoplasms. *Leukemia*. 2009;23(11):2183–6. doi: 10.1038/leu.2009.141.
25. Brecqueville M., Rey J., Bertucci F., et al. Mutation analysis of ASXL1, CBL, DNMT3A, IDH1, IDH2, JAK2, MPL, NF1, SF3B1, SUZ12, and TET2 in myeloproliferative neoplasms. *Genes Chromos Cancer*. 2012;51(8):743–55. doi: 10.1002/gcc.21960.
26. Ernst T., Chase A.J., Score J., et al. Inactivating mutations of the histone methyltransferase gene EZH2 in myeloid disorders. *Nat Genet*. 2010;42(8):722–6. doi: 10.1038/ng.621.
27. Vannucchi A.M., Lasho T.L., Guglielmelli P., et al. Mutations and prognosis in primary myelofibrosis. *Leukemia*. 2013;27(9):1861–9. doi: 10.1038/leu.2013.119.
28. Rathinam C., Thien C.B., Flavell R.A., Langdon W.Y. Myeloid leukemia development in c-Cbl RING finger mutant mice is dependent on FLT3 signaling. *Cancer Cell*. 2010;18(4):341–52. doi: 10.1016/j.ccr.2010.09.008
29. Raza S., Viswanatha D., Frederick L., et al. TP53 mutations and polymorphisms in primary myelofibrosis. *Am J Hematol*. 2012;87(2):204–6. doi: 10.1002/ajh.22216
30. Tefferi A. Novel mutations and their functional and clinical relevance in myeloproliferative neoplasms: JAK2, MPL, TET2, ASXL1, CBL, IDH and IKZF1. *Leukemia*. 2010;24(6):1128–38. doi: 10.1038/leu.2010.69