

DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-2-56-69



Микросателлитная нестабильность (MSI, EMAST) в патогенезе фолликулярной лимфомы

К.А. Сычевская, С.К. Кравченко, Н.В. Рисинская, А.Е. Мисюрина, Е.Е. Никулина, Ф.Э. Бабаева, А.Б. Судариков

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России; Россия, 125167 Москва, Новый Зыковский проезд, 4

Контакты: Ксения Андреевна Сычевская sychevskaya-ka@yandex.ru

Введение. Генетическая нестабильность, играющая важную роль в процессах опухолевой трансформации и прогрессии, ассоциирована с недостаточностью многокомпонентного комплекса репарации ДНК, в частности системы репарации неспаренных нуклеотидов (mismatch repair, MMR). Дефект MMR проявляется в аномалиях микросателлитных повторов ДНК, или микросателлитной нестабильности (microsatellite instability, MSI). На примере колоректального рака была доказана роль MSI в определении прогноза заболевания и выборе специфической терапии ингибиторами иммунных контрольных точек. Однако при опухолях лимфатической системы значение феномена не определено. Для фолликулярной лимфомы – заболевания, протекающего гетерогенно, – исследование генетической нестабильности может быть прогностически значимым.

Цель исследования – определение генетической нестабильности в дебюте фолликулярной лимфомы.

Материалы и методы. В целях определения роли MSI в прогнозе фолликулярной лимфомы проведен анализ 24 микросателлитных повторов и локусов амелогенина у 46 больных.

Результаты. В исследованной когорте аномалии микросателлитных повторов были представлены нестабильностью в 9 (19,6 %) случаях и потерей гетерозиготности – в 19 (41,3 %). С большей частотой встречались нарушения маркера SE33, расположенного в локусе q14 хромосомы 6. Выявлена достоверная ассоциация наличия MSI с перестройками генов *MYC* и *BCL2/BCL6* в группе double-hit фолликулярной лимфомы.

Заключение. Получены результаты, свидетельствующие о существовании феномена MSI при фолликулярной лимфоме и позволяющие предположить его участие в патогенезе данного заболевания.

Ключевые слова: фолликулярная лимфома, генетическая нестабильность, короткий тандемный повтор, микросателлитная нестабильность, экспансия тетра-нуклеотидных повторов, потеря гетерозиготности

Для цитирования: 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.

Microsatellite instability (MSI, EMAST) in the pathogenesis of follicular lymphoma

K.A. Sychevskaya, S.K. Kravchenko, N.V. Risinskaya, A.E. Misyurina, E.E. Nikulina, F.E. Babaeva, A.B. Sudarikov

National Medical Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia; 4 Novyy Zykovskiy Proezd, Moscow 125167, Russia

Contacts: Kseniya Andreevna Sychevskaya sychevskaya-ka@yandex.ru

Background. Genetic instability, an important phenomenon involved in oncogenic transformation and tumor progression, is associated with the insufficiency of the multicomponent DNA repair complex, in particular, the nucleotide mismatch repair (MMR) system. The MMR defect manifests itself as abnormalities in DNA microsatellite repeats, or microsatellite instability (MSI). In the studies of colorectal cancer, the role of MSI in prognostication of the disease, and defining the choice of specific therapy with immune checkpoint inhibitors has been proven. However, in lymphatic system tumors, the significance of this phenomenon is poorly understood. Determination of genetic instability in the onset of follicular lymphoma, a disease characterized by a heterogeneous course, may have prognostic value.

Objective: to determine the genetic instability at the onset of follicular lymphoma.

Materials and methods. Here we report an analysis of 24 microsatellite repeats and amelogenin loci in tumor cells of 46 follicular lymphoma patients.

Results. In the studied cohort, lesions in microsatellite repeats were presented by MSI in 9 cases (19.6 %) and the loss of heterozygosity (LOH) in 19 cases (41.3 %). Most frequent lesions were found for the SE33 marker located at the q14 locus

of chromosome 6. A significant association was shown between MSI and the double-hit follicular lymphoma group with rearrangements of the *MYC* and *BCL2/BCL6* genes.

Conclusion. Thus, our data indicate that the MSI phenomenon might be involved in the pathogenesis of the lymphatic tumors and particularly follicular lymphoma. However further studies on the expanded cohorts of patients are required to define the possible prognostic value of MSI in lymphatic tumors.

Key words: follicular lymphoma, genetic instability, short tandem repeat, microsatellite instability, elevated microsatellite alterations at selected tetranucleotide repeats, loss of heterozygosity

For citation: Sychevskaya K.A., Kravchenko S.K., Risinskaya N.V. et al. Microsatellite instability (MSI, EFAST) in follicular lymphoma. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2021;16(2):56–69. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-2-56-69.

Введение

Фолликулярная лимфома (ФЛ) характеризуется прогрессивным накоплением генетических аномалий в опухолевой клетке, которые приводят к нарушению сигнальных каскадов, определяющих опухолевую трансформацию и развитие лекарственной резистентности. Нарушения сигнальных путей обусловлены накоплением мутационных событий, которое может рассматриваться как результат генетической нестабильности.

Генетический гомеостаз охватывает широкое разнообразие процессов, необходимых для поддержания структуры ДНК. Известно несколько вариантов генетической нестабильности, каждый из которых соответствует определенному уровню организации генетического материала. Сохранение первичной структуры ДНК реализуется за счет механизма системы репарации неспаренных нуклеотидов (mismatch repair, MMR).

Классическим примером и наиболее полным выражением дефицита MMR служат наследственные онкологические синдромы, в частности синдром Линча [1]. Опухоли при синдроме Линча характеризуются особым генетическим профилем множественных мутаций отдельных нуклеотидов и мутаций коротких тандемных повторов (short tandem repeats, STR), или микросателлитов, которые являются субстратом системы MMR [2, 3]. Исследование наиболее показательного и удобного для тестирования феномена микросателлитной нестабильности (microsatellite instability, MSI) используется в диагностике при ряде случаев наследственного рака. Более того, генетический профиль, патогномичный для нарушения MMR, был также идентифицирован при вариантах спорадического рака кишечника [4], рака эндометрия [5], новообразований предстательной железы [6] и др. Таким образом, можно предполагать, что нарушение механизма репарации первичной структуры ДНК лежит в основе формирования по крайней мере некоторых солидных опухолей, что представляется наиболее значимым и определяет особенности их клинического течения.

Значение MSI в онкогематологии исследовано недостаточно. Несмотря на существование отдельных работ по острым лейкозам, миелодиспластическим синдромам, лимфопролиферативным заболеваниям (ЛПЗ), единая концепция не определена и подлежит

дальнейшему развитию. Экспериментальная и теоретическая разработка данной темы не только расширит фундаментальные представления об опухолевой трансформации, но и, вероятно, позволит выделить новые категории заболеваний и подходы к диагностике и терапии ЛПЗ.

Фолликулярная лимфома представляет собой гетерогенную группу заболеваний [7] с разнообразием морфологических форм и клинического течения. По данным С. Casulo и соавт., у 20 % больных ФЛ в течение 2 лет после начала терапии происходит раннее событие: рецидив или прогрессирование [8]. Половина из этих пациентов погибают в последующие 5 лет. Прогностические модели, FLIPI [9], FLIPI-2 [10], m7-FLIPI [11], POD-24 [8], недостаточно надежны, и актуальным остается выявление новых прогностических факторов на основе углубленного анализа патогенеза заболевания.

Цель исследования – изучение вклада генетической нестабильности в патогенез ФЛ на основе сопоставления частоты встречаемости аберраций микросателлитных повторов как маркеров дефекта системы репарации с клиническими данными.

Материалы и методы

В исследование были включены 46 пациентов с ФЛ, которые наблюдались в отделении интенсивной высокодозной химиотерапии гемобластозов НМИЦ гематологии с 2016 по 2020 г.

Анализ профиля микросателлитных маркеров проводили в материале биоптата опухолевого лимфатического узла (замороженный материал, $n = 35$; парафиновые блоки, $n = 4$), печени ($n = 1$), желудка ($n = 3$) и аспирата костного мозга ($n = 3$) при поражении лимфомой, доказанном гистологически и определением В-клеточной клональности по перестройкам генов иммуноглобулинов. В качестве контрольного образца здоровой ткани использованы лейкоциты периферической крови ($n = 16$), аспират костного мозга (в дебюте без вовлечения или после санации, $n = 27$), биоптат желудка ($n = 1$), биоптат кишки ($n = 1$), биоптат кожи без специфического поражения ($n = 1$), что было доказано путем исключения В-клеточной клональности.

Выделение ДНК из замороженного материала и парафиновых блоков проводили описанным ранее

способом [12, 13]. Определение концентрации раствора ДНК выполняли на флуориметре Qubit 4,0 (Thermo Fisher Scientific, США).

В-клеточную клональность определяли по перестройкам генов тяжелых цепей *IGH* (VH–JH–FR1/FR2/FR3/DH–JH), легкой цепи к *IGK* (Vk–Jk/Vk–KDE/IntronRSS–KDE) с последующим фрагментным анализом продуктов полимеразной цепной реакции (ПЦР) в соответствии с протоколом BIOMED-2 [14]. Условия ПЦР соответствовали изложенным ранее [15].

Исследование MSI выполняли с использованием диагностических панелей COrDIS Plus и COrDIS MSI (Гордиз, Россия), в которые включены 19 тетрануклеотидных маркеров, локусы амелогенина X и Y и 5 мононуклеотидных маркеров, перечисленные в табл. 1.

Состав реакционной смеси соответствовал рекомендациям производителя. В каждую реакцию было внесено не менее 10 нг ДНК. Условия ПЦР COrDIS Plus были следующими: 94 °C (3 мин); 4 цикла: 98 °C (30 с), 59 °C (120 с), 72 °C (90 с); 6 циклов: 94 °C (30 с), 59 °C (120 с), 72 °C (90 с); 18 циклов: 90 °C (30 с), 59 °C (120 с), 72 °C (75 с); 68 °C (10 мин). Условия ПЦР COrDIS MSI были следующими: 95 °C (2 мин); 28 циклов: 95 °C (10 с), 58 °C (30 с), 72 °C (30 с); 68 °C (10 мин). Амплификацию проводили на автоматическом термоджиклере DNAEngine (Bio-Rad, США). Последующий фрагментный анализ был выполнен на генетическом анализаторе Нанофор-05 (Синтол, Россия).

Для статистического анализа использовали программы Microsoft Excel (Microsoft Corporation, США)

Таблица 1. Характеристика локусов микросателлитных повторов

Table 1. Characterization of microsatellite repeats loci

Маркер Marker	Длина мономера Monomer length	Хромосомный локус Chromosomal locus	Ген Gene	Частота спонтанного мутагенеза, % Frequency of spontaneous mutagenesis, %
D1S1656	Тетра Tetra	1q42*	—	—
D2S441	Тетра Tetra	2p14*	—	—
D3S1358	Тетра Tetra	3p21.31*	—	0,12**
D5S818	Тетра Tetra	5q23.2*	—	0,11**
D7S820	Тетра Tetra	7q21.11*	—	0,1**
D8S1179	Тетра Tetra	8q24.13*	—	0,14**
D10S1248	Тетра Tetra	10q26.3*	—	—
D12S391	Тетра Tetra	12p13.2*	—	—
D13S317	Тетра Tetra	13q31.1*	—	0,14**
D16S539	Тетра Tetra	16q24.1*	—	0,11**
D18S51	Тетра Tetra	18q21.33*	—	0,22**
D21S11	Тетра Tetra	21q21.1*	—	0,19*
D22S1045	Тетра Tetra	22q12.3*	—	—
CSF1PO	Тетра Tetra	5q33.1*	c-fms proto-oncogene for CSF1R, интрон 6** c-fms proto-oncogene for CSF1R, intron 6**	0,16**

Окончание табл. 1

End of table 1

Маркер Marker	Длина мономера Monomer length	Хромосомный локус Chromosomal locus	Ген Gene	Частота спонтанного мутагенеза, % Frequency of spontaneous mutagenesis, %
FGA	Тетра Tetra	4q31.3**	FGA, интрон 3** FGA, intron 3**	0,28**
SE33	Тетра Tetra	6q14**	ACTBP8**	0,64**
TH01	Тетра Tetra	11p15.5**	TH, интрон 1** TH, intron 1**	0,01**
TPOX	Тетра Tetra	2p25.3**	TPO, интрон 10** TPO, intron 10**	0,01**
VWA	Тетра Tetra	12p13.31*	VWF, интрон 40** VWF, intron 40**	0,17**
Амелогенин X Amelogenin X	—	Xp22.1–22.3*	AMELX*	—
Амелогенин Y Amelogenin Y	—	Yp11.2*	AMELY*	—
BAT-25	Моно Mono	4q12*	cKIT [16]	—
BAT-26	Моно Mono	2p16.2*	hMSH2 [16]	—
NR-21	Моно Mono	14q11.2*	SLC7A8 [16]	—
NR-24	Моно Mono	2q11*	ZNF2 [16]	—
NR-27	Моно Mono	11q22.2*	BIRC3 [16]	—

*База данных <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene>.

**База данных https://strbase.nist.gov/str_fact.htm.

Примечание. «—» — информация не найдена в доступных базах данных.

*Database <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene>.

**Database https://strbase.nist.gov/str_fact.htm.

Note. "—" — information was not found in the available databases.

и Statistica 13.0 (StatSoft, Россия). Сравнение выборок проводили с помощью χ^2 -критерия Пирсона и точного критерия Фишера. Анализ выживаемости был выполнен методом Каплана–Майера.

Результаты

Подробные результаты исследования профиля микросателлитных повторов у 46 пациентов представлены в табл. 2.

В целом нестабильность микросателлитных повторов была выявлена у 9 (19,6 %) больных, из них по 1 маркеру — у 7 пациентов, по 2 маркерам — у 2. Ни один случай не соответствовал определению нестабильности высокой степени (MSI-H) согласно критериям Bethesda (>40 % исследованных маркеров) [17].

Феномен потери гетерозиготности (loss of heterozygosity, LOH) оказался более частым генетическим со-

бытием и был идентифицирован у 19 (41,3 %) пациентов, из них по 1 маркеру — у 14, по 2 — у 2, по 3 — у 2 больных, и у 1 больного был обнаружен множественный аллельный дисбаланс по 5 маркерам.

На рисунке представлены иллюстративные примеры MSI и LOH.

Распределение частот aberrаций отдельных микросателлитных повторов отражено в табл. 3. Для MSI были характерны единичные события большинства локусов, за исключением маркера SE33. С учетом того что частоты встречаемости прочих локусов были приблизительно равными, мы посчитали возможным объединить их в одну группу для последующей статистической обработки. Различия частоты MSI между этой объединенной группой локусов и локусом SE33 не достигали, но стремились к статистической значимости.

Окончание табл. 2
End of table 2

Пациент Patient	DIS1656	D2S441	D3S1358	D5S818	D7S820	D8S1179	D10S1248	D12S391	D13S317	D16S539	D18S51	D21S11	D22S1045	CSF1PO	FGA	SE33	TH01	TPOX	VWA	Амелогенин X Amelogenin X	Амелогенин Y Amelogenin Y	BAT-25	BAT-26	NR-21	NR-24	NR-27	
28		-				M		M	H			H			H	H			-		-						
29	H			H		H			H						H	H		H	-								
30	L						H		H				H		H			H	M								
31	H				H						H				H		H		-								
32	H			-			L								H			H	H								
33		H											H														
34		H			H				H									H									
35	H					H			H							L	H		-								
36					H			H			-	H			H	L	H	H	H		L						
37	H				H			H		H		H				H			H								
38									H																		
39		L	L		H					H	H		H			L	L	L	-								
40						H				L							H	H	H								
41	M	H				H	H			H		L			H	M	H	H	-								
42					H	H			H	H					H			H	-								
43	H					H			H				H					L	H								
44			H					L	H		L					L											
45											H	H				L											
46			H	H						L	H					L	H	H	H	H							

Примечание. «-» — нет амплификации или генотип пациента XX (для локуса амелогенина Y); H (серые ячейки) — гомозиготность; M (красные ячейки) — микросателлитная нестабильность; L (зеленые ячейки) — потеря гетерозиготности; пустые ячейки — генетические аномалии не выявлены.
 Note. «-» — no amplification or patient genotype XX (for amelogenin Y locus); H (gray cells) — homozygosity; M (red cells) — microsatellite instability; L (green cells) — loss of heterozygosity; empty cells — no genetic abnormalities detected.

Таблица 3. Результаты анализа преимуществ вовлечения локусов микросателлитных повторов

Table 3. Results of the predominant involvement of microsatellite repeat loci analysis

Показатель Parameter	Маркер* Marker*									Группа 1 Group 1	Группа 2 Group 2
	D1S1656	D7S820	D8S1179	D12S391	D16S539	D21S11	SE33	VWA	BAT-25		
MSI–	44	44	44	44	44	45	43	26	45	336	43
MSI+	1	1	1	1	1	1	3	1	1	8	3
MSI**, %	2,2	2,2	2,2	2,2	2,2	2,17	6,5	3,7	2,17	<5	>5

*Только маркеры с соответствующими аномалиями.

**Процент генетических событий от количества случаев с успешной амплификацией.

Примечание. MSI – микросателлитная нестабильность.

Группа 1: D1S1656, D7S820, D8S1179, D12S391, D16S539, D21S11, VWA, BAT-25; группа 2: SE33.

Группа 1 vs группа 2: критерий Пирсона $df = 1$, $\chi^2 = 2,61$, $p = 0,1$; точный критерий Фишера $p = 0,13$.

*Only markers with corresponding anomalies.

**Percentage of genetic events from the number of cases with successful amplification.

Note. MSI – microsatellite instability.

Group 1: D1S1656, D7S820, D8S1179, D12S391, D16S539, D21S11, VWA, BAT-25; group 2: SE33.

Group 1 vs group 2: Pearson's test $df = 1$, $\chi^2 = 2.61$, $p = 0.1$; Fisher's exact test $p = 0.13$.

Феномен LOH был выявлен по 16 маркерам, которые перечислены в табл. 4. Аналогично анализу MSI мы разделили эти локусы на 3 группы согласно частотам аллельного дисбаланса, выбранным произвольно в целях последующего статистического анализа: <5, 5–10, >10 % соответственно. Результаты попарных сравнений 3 групп отражены в табл. 4. Наибольшие различия были выявлены для пары групп 1 и 3. Стоит отметить, что для локусов TPOX и VWA были характерны низкое качество амплификации и высокий процент гомозиготности, что обусловило меньшее число валидных результатов по сравнению с другими маркерами. Таким образом, при интерпретации результатов сравнения группы 3 с частотой LOH >10 % наиболее достоверны различия частоты LOH по локусу SE33.

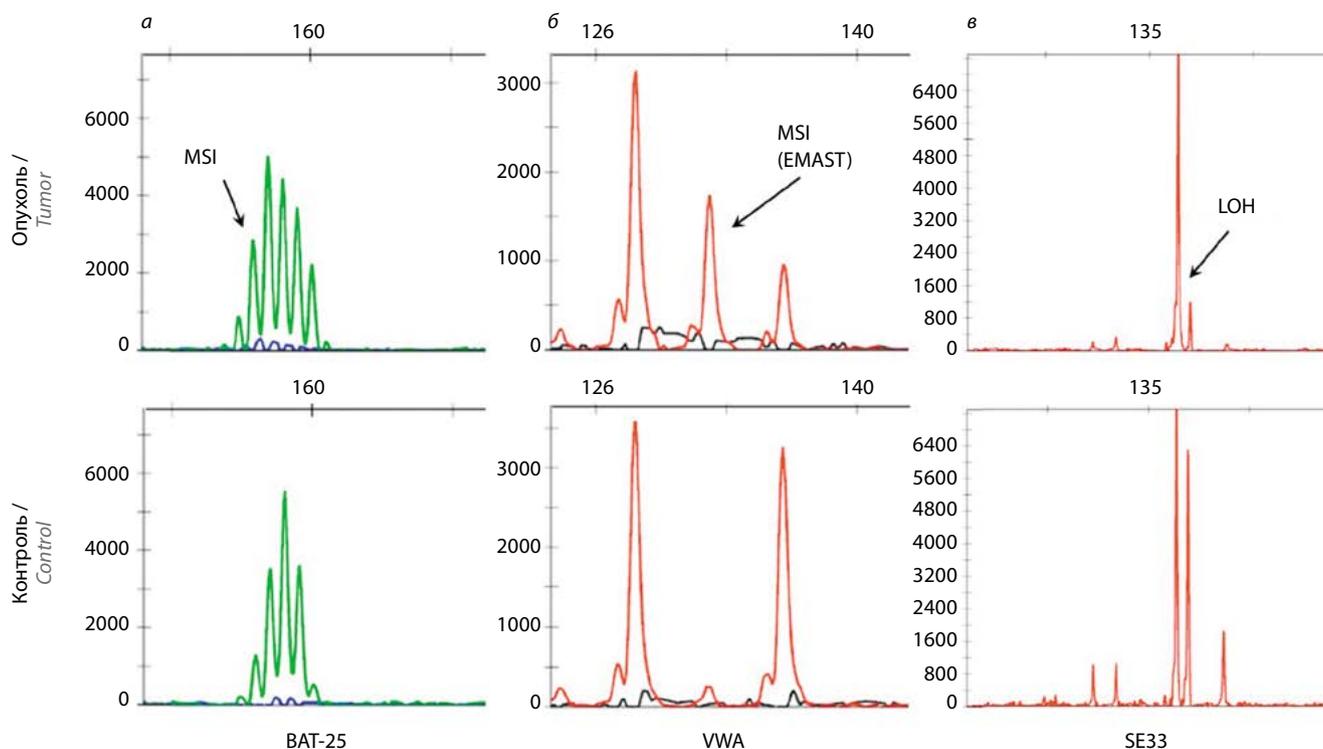
Неслучайное преобладание нестабильности некоторых маркеров может отражать особенности патогенеза ФЛ.

Группы пациентов с наличием и отсутствием MSI (MSI+ и MSI– соответственно) по любому из локусов, как и группы с наличием и отсутствием LOH (LOH+ и LOH– соответственно), не различались по следующим клинико-лабораторным характеристикам: возрасту, активности лактатдегидрогеназы, стадии по классификации Ann-Arbor, поражению костного мозга, группе риска согласно прогностическому индексу FLIPI,

морфологическому типу ФЛ, наличию моноклональной секрети, результатам терапии 1-й линии, числу рецидивов при достижении полной ремиссии и числу случаев прогрессирования при ее отсутствии.

Была отмечена тенденция в сторону более высокого пролиферативного индекса Ki-67 у больных группы MSI+ (табл. 5), однако статистическая значимость на исследованной выборке не достигнута. Известно, что изменение микросателлитного повтора происходит в процессе репликации, следовательно, ассоциировано с фазой клеточного цикла. Можно допустить, что высокая митотическая активность опухоли предрасполагает к накоплению подобных генетических событий. Эта гипотеза уже рассматривалась ранее и получила косвенное подтверждение при сравнении частоты MSI и пролиферативной активности эпителия толстой кишки в норме и при различных патологических состояниях [18]. Стоит заметить, что взаимосвязи LOH и уровня экспрессии Ki-67 не выявлено, что указывает на иной механизм возникновения аллельного дисбаланса.

Также необходимо указать на тенденцию к взаимоисключающему характеру 2 вариантов генетических событий (см. табл. 5). Даже с учетом отсутствия статистической значимости следует признать, что MSI и LOH возникают как минимум независимо друг от дру-



Электрофореграммы случаев микросателлитной нестабильности (MSI) (а, б) и потери гетерозиготности (LOH) (в). По оси X указана длина продукта полимеразной цепной реакции, пар нуклеотидов; по оси Y – интенсивность флуоресценции продукта полимеразной цепной реакции. EMASТ – экспансия тетра нуклеотидных повторов
 Electropherograms of microsatellite instability (MSI) (a, б) and loss of heterozygosity (LOH) (в). The X-axis indicates the length of the polymerase chain reaction product, nucleotide pairs; Y-axis – fluorescence intensity of the polymerase chain reaction product. EMASТ – elevated microsatellite alterations at selected tetranucleotide repeats

га и механизмы генетической нестабильности различаются в 2 случаях.

Наиболее ярким различием между группами MSI+ и MSI– была ассоциация нестабильности с типом ФЛ double-hit (DH), определяемым по наличию транслокаций гена MYC и генов BCL2/BCL6, подтвержденная в тесте Спирмена ($r_s = 0,55; p < 0,001$). Лимфомы с цитогенетическими aberrациями, соответствующими определению DH (как ФЛ, так и высокой степени злокачественности согласно классификации Всемирной организации здравоохранения 2017 г. [7]), отличаются агрессивным течением и крайне неблагоприятным прогнозом [19]. Тем не менее в нашей когорте DH ФЛ полной ремиссии достигли 4 пациента, у 2 из них сохраняется ответ на протяжении более 3 лет наблюдения. У всех пациентов в полной ремиссии ФЛ был выявлен феномен MSI, среди них в 3 случаях по локусу SE33. Этот результат представляется нам крайне важным, поскольку может отражать закономерности DH ФЛ с наличием MSI, которые определяют благоприятный прогноз и нивелируют отрицательное влияние цитогенетических аномалий на течение заболевания.

С учетом тесной связи феномена нестабильности микросателлитных повторов с наследственными онкологическими синдромами мы провели анализ индивидуального онкологического анамнеза и семейного

анамнеза у больных с генетическими событиями MSI и LOH и без них. Согласно полученным результатам вероятность онкологических заболеваний у родственников была одинакова в сравниваемых группах. В группе MSI+ частота второго опухолевого процесса у самого пациента была значимо выше (см. табл. 5). Ассоциация MSI и сопутствующего новообразования подтверждена в тесте Спирмена ($r_s = 0,35; p < 0,015$), при этом ассоциация усиливалась при изолированном анализе только злокачественных опухолей ($r_s = 0,55; p < 0,001$). На момент диагностики лимфомы у больных группы MSI+ сохранялась ремиссия заболевания после проведенного хирургического лечения, химиолучевая терапия была выполнена только в 1 случае. Таким образом, наличие MSI нельзя объяснить предшествующим цитотоксическим воздействием и вторичным повреждением ДНК.

В целях определения прогностической значимости наличия MSI и LOH нами был проведен анализ общей, безрецидивной, беспрогрессивной и бессобытийной выживаемости. Ассоциации феномена генетической нестабильности MSI и LOH с перечисленными показателями не обнаружено.

Обсуждение

В период с 1995 по 2005 г. работы по определению значения MSI в онкогематологии были довольно

Таблица 4. Результаты анализа преобладающего вовлечения локусов микросателлитных повторов
 Table 4. Results of the predominant involvement of microsatellite repeat loci analysis

Показатель Parameter	Маркер* Marker*														Группа 1 Group 1	Группа 2 Group 2	Группа 3 Group 3		
	D1S1656	D2S441	D3S1358	D5S818	D7S820	D10S1248	D12S391	D16S539	D18S51	D21S11	CSF1PO	SE33	TH01	TPOX				VWA	Амелогенин Y Amelogenin Y
LOH –	34	32	40	24	33	30	42	31	36	33	31	37	33	23	14	19	267	151	74
LOH +	1	2	1	1	1	1	1	3	3	1	1	6	2	3	3	1	8	11	12
LOH**, %	2,9	5,88	2,4	4,0	2,9	3,2	2,3	8,8	7,8	2,9	3,1	13,9	5,7	11,5	17,6	5,0	<5	5–10	>10

* Только маркеры с соответствующими аномалиями.

** Процент генетических событий от количества случаев с успешной амплификацией.

Примечание. LOH – потеря гетерозиготности.

Группа 1: D1S1656, D3S1358, D5S818, D7S820, D10S1248, D12S391, D21S11, CSF1PO; группа 2: D2S441, D16S539, D18S51, TH01, амелогенин Y; группа 3: SE33, TPOX, VWA.

Группа 1 vs группа 2: критерий Пирсона $df = 1$, $\chi^2 = 3,69$, $p = 0,054$; точный критерий Фишера $p = 0,048$.

Группа 1 vs группа 3: критерий Пирсона $df = 1$, $\chi^2 = 15,27$, $p = 0,0001$; точный критерий Фишера $p = 0,0004$.

Группа 2 vs группа 3: критерий Пирсона $df = 1$, $\chi^2 = 3,43$, $p = 0,064$; точный критерий Фишера $p = 0,055$.

* Only markers with corresponding anomalies.

** Percentage of genetic events from the number of cases with successful amplification.

Note. LOH – loss of heterozygosity.

Group 1: D1S1656, D3S1358, D5S818, D7S820, D10S1248, D12S391, D21S11, CSF1PO; group 2: D2S441, D16S539, D18S51, TH01, amelogenin Y; group 3: SE33, TPOX, VWA.

Group 1 vs group 2: Pearson's test $df = 1$, $\chi^2 = 3,69$, $p = 0,054$; Fisher's exact test $p = 0,048$.

Group 1 vs group 3: Pearson's test $df = 1$, $\chi^2 = 15,27$, $p = 0,0001$; Fisher's exact test $p = 0,0004$.

Group 2 vs group 3: Pearson's test $df = 1$, $\chi^2 = 3,43$, $p = 0,064$; Fisher's exact test $p = 0,055$.

Таблица 5. Результаты сравнения групп MSI+/MSI– и LOH+/LOH– по клинико-лабораторным характеристикам

Table 5. Comparison results of groups MSI+/MSI– and LOH+/LOH– by clinical and laboratory characteristics

Характеристика Characteristic	MSI+, n (%)	MSI–, n (%)	df; χ^2 ; p	LOH+, n (%)	LOH–, n (%)	df; χ^2 ; p
Ki-67, %: <40 40–60 >60	2 (25,0) 1 (12,5) 5 (62,5)	14 (41,2) 8 (23,5) 12 (35,3)	2; 1,99; 0,37	8 (44,4) 3 (16,7) 7 (38,9)	8 (33,3) 6 (25,0) 10 (41,7)	2; 0,68; 0,7
Double-hit: да yes нет no	5 (55,6) 4 (44,4)	2 (5,4) 35 (94,6)	1; 14,1; 0,0002	3 (15,7) 16 (84,3)	4 (14,8) 23 (85,2)	1; 0,008; 0,92
Другой тип генетических нарушений (LOH или MSI): Another type of genetic anomalies (LOH or MSI): есть yes нет no	2 (22,2) 7 (77,8)	17 (45,9) 20 (54,1)	1; 1,68; 0,2	2 (10,5) 17 (89,5)	7 (25,9) 20 (74,1)	1; 1,68; 0,2
Опухоль в анамнезе: History of tumor: есть yes нет no	3 (33,3) 6 (66,7)	2 (5,4) 35 (94,6)	1; 5,8; 0,016	3 (15,8) 16 (84,2)	2 (7,4) 25 (92,6)	1; 0,8; 0,37
Злокачественная опухоль в анамнезе: History of malignant tumor: есть yes нет no	2 (22,2) 7 (77,8)	0 37 (100)	1; 8,6; 0,0034	1 (5,3) 18 (94,7)	1 (3,7) 26 (96,3)	1; 0,065; 0,8

Примечание. Представлены данные сравнения при достижении статистической значимости или приближении к ней.

MSI – микросателлитная нестабильность; LOH – потеря гетерозиготности.

Note. Comparison data are presented when reaching statistical significance or approaching it. MSI – microsatellite instability; LOH – loss of heterozygosity.

многочисленны, что можно объяснить актуальностью нового направления в области солидной онкологии, в котором в тот момент были достигнуты значительные успехи [20–24]. Проведенные исследования позволили приблизительно оценить распространенность феномена аберраций tandemных повторов при ЛПЗ, однако значимых клинических ассоциаций не обнаружено.

Фолликулярная лимфома в качестве самостоятельной категории больных была выделена только в 5 ис-

следованиях, которые нам удалось найти [25–29]. Согласно их результатам, частота MSI варьирует в широких пределах – от 5 до 100 % в зависимости от принятого определения нестабильности, выбранной панели маркеров и характеристик группы пациентов и в среднем составляет 18,7 %. В подавляющем большинстве случаев нестабильность затрагивает только 1 маркер, значительно реже (6,25 %) – более 2. Число случаев, соответствующих определению MSI-H, невелико (2,3 %), однако сам факт

их существования свидетельствует о том, что MSI-H ассоциирована с отдельными опухолями. Частота LOH в среднем составляет 23,3 %. Связь феномена MSI с морфологическим типом ФЛ не ясна, однако из исследования М. Nagy и соавт. следует, что генетические события более характерны для прогрессирующего течения лимфомы [27]. К сожалению, авторами перечисленных публикаций также не были проведены клинико-лабораторные сопоставления и анализ выживаемости у пациентов с ФЛ в зависимости от статуса MSI и LOH [25–29].

В силу различий методологии каждого исследования сравнение представленных данных друг с другом и с полученными в нашей работе результатами затруднительно. В наибольшей степени корректной интерпретации препятствуют произвольный выбор авторами ранее выполненных работ панели анализируемых микросателлитных локусов. В отличие от синдрома Линча, единая диагностическая панель MSI для ЛПЗ не разработана. Кроме этого, известно, что для некоторых нозологических форм ЛПЗ существуют повторяющиеся от случая к случаю хромосомные аномалии. Подобная зависимость может быть характерна и для феномена MSI и LOH.

В нашем исследовании первичный выбор микросателлитных локусов был обусловлен техническими возможностями лаборатории, однако панель из 19 тетра-нуклеотидных и 5 мононуклеотидных маркеров оказалась крайне удачной.

Ранее было показано, что в отношении опухолей, ассоциированных с дефицитом MMR, большей чувствительностью и специфичностью обладает исследование микросателлитов с длиной мономера, равной 1 нуклеотиду, что объясняется особенностями дефекта системы MMR [30]. Функция MMR осуществляется посредством комплексов MutS α , MutS β и MutL α , каждый из которых является гетеродимером белков MSH2/MSH6, MSH2/MSH3 и MLH1/PMS2 соответственно [31, 32]. Комплексы MutS и MutS α играют важную роль в «узнавании» дефекта ДНК и обладают избирательностью в отношении его длины, а именно MutS α связывается с единичными неспаренными нуклеотидами и в меньшей степени — с динуклеотидными петлями ДНК, а MutS β фиксирует участки некомплементарности не короче 2 оснований. Дефект MMR при наследственных солидных опухолях определен, как правило, мутациями или эпигенетической инактивацией генов *MSH2*, *MSH6* и *MLH1*, что предопределяет сдвиг профиля нестабильности в сторону мононуклеотидных повторов и затрагивает одновременно несколько локусов в рамках MSI-H [33–35]. Именно этот вариант генетических нарушений ассоциирован с благоприятным течением колоректального рака [36] и эффективностью применения ингибиторов иммунных контрольных точек [37].

Случаи нестабильности микросателлитов с большей длиной мономера, в частности тетра-нуклеотидных повторов, предполагают дефицит функции MutS β .

Нестабильность указанных локусов рассматривается в качестве самостоятельного феномена, названного EMAST (elevated microsatellite alterations at selected tetranucleotide repeats, экспансия тетра-нуклеотидных повторов) [38]. Возникновение EMAST связывают с дефектом белка MSH3 [39], и у пациентов с раком толстой кишки этот частный вариант MSI характеризует отдельную группу с агрессивным течением заболевания и неблагоприятным прогнозом [40].

Таким образом, явления MSI-H и EMAST обладают патогенетической и клинической уникальностью, и выбранные нами панели микросателлитных повторов позволили исследовать каждый из 2 феноменов.

Из 9 случаев нестабильности в представленной нами когорте больных 8 могут быть отнесены к EMAST. Аномалия мононуклеотидного маркера у 9-го пациента не соответствует определению MSI-H. Наши результаты в целом соответствуют данным, представленным в рассмотренных ранее публикациях.

Таким образом, между значением нестабильности микросателлитных повторов в патогенезе ЛПЗ, в частности ФЛ, и феноменологией синдрома Линча и подобных спорадических новообразований нельзя проводить параллель ни с точки зрения лабораторной диагностики, ни с позиций обобщения клинической картины и терапевтических подходов. Конкретно в нашей работе несоответствие значения EMAST при ФЛ и раке проявилось в ассоциации наличия нестабильности с достижением ремиссии в группе пациентов ДН ФЛ, которая в целом обладает весьма неблагоприятным прогнозом. Также стоит обратить внимание на выявленные преимущества вовлечения некоторых локусов в MSI и LOH. В большей степени это относится к маркеру SE33 с хромосомной локализацией 6q14 в области последовательности *ACTBP8* (β -actin related pseudogene 8), которая находится на удалении 30 кб от ближайшего кодирующего участка ДНК и является псевдогеном, не экспрессирующим белковый продукт [41].

Известно, что отрицательным прогностическим значением при ФЛ обладают несколько хромосомных aberrаций, вовлекающих участки 1p21–22, 6q23–26, 17p [42]. В исследовании К. Offit и соавт. были определены 3 области минимальной цитогенетической делеции (6q21, 6q23 и 6q25–27) и описана связь конкретных хромосомных локусов с морфологическими особенностями неходжкинских лимфом [43]. В указанных регионах хромосомы 6 находятся гены-супрессоры опухолей, роль которых в развитии неходжкинских лимфом и ФЛ считается доказанной: *TNFAIP3*, *EPHA7* и *PRDM1* [44–46].

Маркер SE33 располагается в локусе 6q14 и фактически не имеет отношения к перечисленным маркерам опухоли. Однако, если принимать во внимание, что как хромосомные аномалии и мутации генов, так и MSI могут быть отражением единого процесса перестройки хроматина на большом протяжении ДНК и его транскрипционной активности, мы считаем необходимым

дальнейшее изучение роли хромосомы 6 в патогенезе ФЛ, в частности при исследовании MSI и LOH.

Заключение

У 46 пациентов с ФЛ было проведено исследование аномалий микросателлитных повторов. В целом феномен MSI был выявлен у 9 (19,6 %) больных. Ни один случай не соответствовал определению MSI-H. Аллельный дисбаланс оказался более частым генетическим событием и был идентифицирован у 19 (41,3 %) пациентов. С большей частотой встречались нарушения, как MSI, так и LOH, маркера SE33, расположенного в локусе q14 хромосомы 6, что может указывать на вовлечение данного региона в патогенез ФЛ.

В проведенных клинико-лабораторных сопоставлениях не обнаружено связи генетических событий с клиническими характеристиками пациентов, морфологическим типом ФЛ, результатами терапии и выживаемостью. Однако выявлена достоверная ассоциация MSI и DH ФЛ с перестройками генов *MYC* и *BCL2/BCL6*. Стоит отметить, что, несмотря на крайне неблагоприятный прогноз больных в общей группе ФЛ с генотипом DH, в нашей когорте 4 из 5 больных с DH/MSI+ достигли полной ремиссии, что является указанием на возможное прогностическое значение феномена MSI при конкретных вариантах ФЛ.

Кроме этого, в группах MSI+ и MSI– были выявлены различия в частоте сопутствующих новообразований. Однако ассоциация MSI и второй злокачественной опухоли не может служить доказательством наследственной предрасположенности, подобной синдрому Линча, поскольку у пациентов с сочетанным онкологическим процессом не отмечен соответствующий анамнез, а генетические исследования биоптатов рака не были проведены в силу отсутствия технической возможности.

Полученные результаты, а именно профиль генетической нестабильности, характер распределения аномалий локусов, невысокая частота встречаемости феномена, отсутствие яркой связи с клиническим течением и анамнезом не позволяют проводить параллель между MSI+ ФЛ и ЛПЗ в целом и MSI+ солидными опухолями. В частности, назначение терапии ингибиторами иммунных контрольных точек пациентам с ФЛ на основании детекции MSI не следует считать обоснованным до проведения детальных исследований, которые бы показали тождественность генеза противоопухолевого эффекта, определяющего успех лечения больных с синдромом Линча и подобными спорадическими новообразованиями, при раке и лимфоме.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Boland C.R., Troncale F.J. Familial colonic cancer without antecedent polyposis. *Ann Intern Med* 1984;100(5):700–1. DOI: 10.7326/0003-4819-100-5-700.
2. Ionov Y., Peinado M.A., Malkhosyan S. et al. Ubiquitous somatic mutations in simple repeated sequences reveal a new mechanism for colonic carcinogenesis. *Nature* 1993;363(6429):558–61. DOI: 10.1038/363558a0.
3. Thibodeau S.N., Bren G., Schaid D. Microsatellite instability in cancer of the proximal colon. *Science* 1993;260(5109):816–9. DOI: 10.1126/science.8484122.
4. Boland C.R., Goel A. Microsatellite instability in colorectal cancer. *Gastroenterology* 2010;138(6):2073–87.e3. DOI: 10.1053/j.gastro.2009.12.064.
5. Hause R.J., Pritchard C.C., Shendure J., Salipante S.J. Classification and characterization of microsatellite instability across 18 cancer types. *Nat Med* 2016;22(11):1342–50. DOI: 10.1038/nm.4191.
6. Fujimoto A., Fujita M., Hasegawa T. et al. Comprehensive analysis of indels in whole-genome microsatellite regions and microsatellite instability across 21 cancer type. *Genome Res* 020;30(3): 334–46. DOI: 10.1101/gr.255026.119.
7. Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L. et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, Revised 4th edn. Lyon, France: IARC, 2017.
8. Casulo C., Byrtek M., Dawson K.L. et al. Early relapse of follicular lymphoma after rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone defines patients at high risk for death: an analysis from the National LymphoCare Study. *J Clin Oncol* 2015;33(23):2516–22. DOI: 10.1200/JCO.2014.59.7534.
9. Solal-Céligny P., Roy P., Colombat P. et al. Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood* 2004;104(5):1258–65. DOI: 10.1182/blood-2003-12-4434.
10. Federico M., Bellei M., Marcheselli L. et al. Follicular lymphoma international prognostic index 2: a new prognostic index for follicular lymphoma developed by the international follicular lymphoma prognostic factor project. *J Clin Oncol* 2009;27(27):4555–62. DOI: 10.1200/JCO.2008.21.3991.
11. Pastore A., Jurinovic V., Kridel R. et al. Integration of gene mutations in risk prognostication for patients receiving first-line immunochemotherapy for follicular lymphoma: a retrospective analysis of a prospective clinical trial and validation in a population-based registry. *Lancet Oncol* 2015;16(9):1111–22. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00169-2.
12. Сидорова Ю.В., Сорокина Т.В., Бидерман Б.В. и др. Определение минимальной остаточной болезни у больных В-клеточным хроническим лимфолейкозом методом пациентспецифичной ПЦР. *Клиническая лабораторная диагностика* 2011;12:22–4. [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 = Clinical Laboratory Diagnostics* 2011;12:22–4. (In Russ.).]
13. 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.x.
14. van Dongen J.J., Langerak A.W., Brüggemann M. et al. Design and standardization of PCR primers and protocols for detection of clonal immunoglobulin and T-cell receptor gene recombinations in suspect lymphoproliferations: report of the BIOMED-2 Concerted Action BMH4-CT98–3936. *Leukemia* 2003;17(12):2257–317. DOI: 10.1038/sj.leu.2403202.

15. Смирнова С.Ю., Сидорова Ю.В., Рыжикова Н.В. и др. Эволюция опухолевых клонов при остром лимфобластном лейкозе взрослых. *Acta Naturae* 2016;8:108–17. [Smirnova S.Yu., Sidorova Yu.V., Ryzhikova N.V. et al. Evolution of tumor clones in adult acute lymphoblastic leukemia. *Acta Naturae* 2016;8:108–17. (In Russ.)].
16. Buhard O., Suraweera N., Lectard A. et al. Quasimonomorphic mononucleotide repeats for high-level microsatellite instability analysis. *Dis Markers* 2004;20(4–5):251–7. DOI: 10.1155/2004/159347.
17. 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.
18. Jin S.Y., Noffsinger A.E., Bejarano P. et al. Microsatellite instability is absent in liver and biliary mucosa of patients with primary sclerosing cholangitis. *Dig Dis Sci* 1999;44(3):595–601. DOI: 10.1023/a:1026621827208.
19. Мисюрина А.Е., Кравченко С.К., Ковригина А.М. и др. Роль транслокации с участием локусов генов с-МYC/8q24, BCL2/18q21 и/или BCL6/3q27 у больных фолликулярной лимфомой. Ретроспективный анализ данных одноцентрового исследования. *Терапевтический архив* 2019;91(7):52–62. [Misyurina A.E., Kravchenko S.K., Kovrigina A.M. et al. The role of translocations involving с-MYC/8q24, BCL2/18q21 and/or BCL6/3q27 genes in patients with follicular lymphoma. Retrospective analysis of single-center data. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive* 2019;91(7):52–62. (In Russ.)].
20. Robledo M., Martinez B., Arranz E. et al. Genetic instability of microsatellites in hematological neoplasms. *Leukemia* 1995;9(6):960–4.
21. Bedi G.C., Westra W.H., Farzadegan H. et al. Microsatellite instability in primary neoplasms from HIV+ patients. *Nat Med* 1995;1(1):65–8. DOI: 10.1038/nm0195-65.
22. Borie C., Raphael M., Buhard O. et al. Non Hodgkin lymphomas showing microsatellite instability (MSI-H NHL) are characterized by both specific biological and clinical features. *Blood* 2006;108:4754.
23. Indraccolo S., Minuzze S., Nicoletti L. et al. Mutator phenotype in human hematopoietic neoplasms and its association with deletions disabling DNA repair genes and bcl-2 rearrangements. *Blood* 1999;94(7):2424–32.
24. Herranz M., Urioste M., Santos J. et al. Analysis of the INK4a/ARF locus in non-Hodgkin's lymphomas using two new internal microsatellite markers. *Leukemia* 1999;13(5):808–10. DOI: 10.1038/sj.leu.2401409.
25. Randerson J., Cawkwell L., Jack A. et al. Microsatellite instability in follicle centre cell lymphoma. *Br J Haematol* 1996;93(1):160–2. DOI: 10.1046/j.1365-2141.1996.456994.x.
26. Gamberi B., Gaidano G., Parsa N. et al. Microsatellite instability is rare in B-cell non-Hodgkin's lymphomas. *Blood* 1997;89(3):975–9.
27. Nagy M., Balázs M., Adám Z. et al. Genetic instability is associated with histological transformation of follicle center lymphoma. *Leukemia* 2000;14(12):2142–8. DOI: 10.1038/sj.leu.2401978.
28. Takakuwa T., Hongyo T., Syaifudin M. et al. Microsatellite instability and k-ras, p53 mutations in thyroid lymphoma. *Jpn J Cancer Res* 2000;91(3):280–6. DOI: 10.1111/j.1349-7006.2000.tb00942.x.
29. Miyashita K., Fujii K., Yamada Y. et al. Frequent microsatellite instability in non-Hodgkin lymphomas irresponsive to chemotherapy. *Leuk Res* 2008;32(8):1183–95. DOI: 10.1016/j.leukres.2007.11.024.
30. Umar A., Boland C.R., Terdiman J.P. et al. Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. *J Natl Cancer Inst* 2004;96(4):261–8. DOI: 10.1093/jnci/djh034.
31. Reyes G.X., Schmidt T.T., Kolodner R.D., Hombauer H. New insights into the mechanism of DNA mismatch repair. *Chromosoma* 2015;124(4):443–62. DOI: 10.1007/s00412-015-0514-0.
32. Liu D., Keijzers G., Rasmussen L.J. DNA mismatch repair and its many roles in eukaryotic cells. *Mutat Res* 2017;773:174–87. DOI: 10.1016/j.mrrev.2017.07.001.
33. Fishel R., Kolodner R.D. Identification of mismatch repair genes and their role in the development of cancer. *Curr Opin Genet Dev* 1995;5(3):382–95. DOI: 10.1016/0959-437x(95)80055-7.
34. Miyaki M., Konishi M., Tanaka K. et al. Germline mutation of MSH6 as the cause of hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Nat Genet* 1997;17(3):271–2. DOI: 10.1038/ng1197-271.
35. Kane M.F., Loda M., Gaida G.M. et al. Methylation of the hMLH1 promoter correlates with lack of expression of hMLH1 in sporadic colon tumors and mismatch repair-defective human tumor cell lines. *Cancer Res* 1997;57(5):808–11.
36. Gryfe R., Kim H., Hsieh E.T. et al. Tumor microsatellite instability and clinical outcome in young patients with colorectal cancer. *N Engl J Med* 2000;342(2):69–77. DOI: 10.1056/NEJM200001133420201.
37. Oliveira A.F., Bretes L., Furtado I. Review of PD-1/PD-L1 inhibitors in metastatic dMMR/MSI-H colorectal cancer. *Front Oncol* 2019;9:396. DOI: 10.3389/fonc.2019.00396.
38. Wang Y., Vnencak-Jones C.L., Cates J.M., Shi C. Deciphering elevated microsatellite alterations at selected tetra/pentanucleotide repeats, microsatellite instability, and loss of heterozygosity in colorectal cancers. *J Mol Diagn* 2018;20(3):366–72. DOI: 10.1016/j.jmoldx.2018.02.001.
39. 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.
40. Torshizi Esfahani A., Seyedna S.Y., Nazemalhosseini Mojarad E. et al. MSI-L/EMAST is a predictive biomarker for metastasis in colorectal cancer patients. *J Cell Physiol* 2019;234(8):13128–36. DOI: 10.1002/jcp.27983.
41. Bhinder M.A., Zahoor M.Y., Sadia H. et al. SE33 locus as a reliable genetic marker for forensic DNA analysis systems. *Turk J Med Sci* 2018;48(3):611–4. DOI: 10.3906/sag-1801-21.
42. Tilly H., Rossi A., Stamatoullas A. et al. Prognostic value of chromosomal abnormalities in follicular lymphoma. *Blood* 1994;84(4):1043–9.
43. Offit K., Parsa N.Z., Gaidano G. et al. 6q deletions define distinct clinicopathologic subsets of non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1993;82(7):2157–62.
44. Compagno M., Lim W.K., Grunn A. et al. Mutations of multiple genes cause deregulation of NF-kappaB in diffuse large B-cell lymphoma. *Nature* 2009;459(7247):717–21. DOI: 10.1038/nature07968.
45. Oricchio E., Nanjangud G., Wolfe A.L. et al. The Eph-receptor A7 is a soluble tumor suppressor for follicular lymphoma. *Cell* 2011;147(3):554–64. DOI: 10.1016/j.cell.2011.09.035.
46. Boi M., Zucca E., Inghirami G., Bertoni F. PRDM1/BLIMP1: a tumor suppressor gene in B and T cell lymphomas. *Leuk Lymphoma* 2015;56(5):1223–8. DOI: 10.3109/10428194.2014.953155.

Вклад авторов

К.А. Сычевская: разработка концепции и дизайна исследования, сбор и обработка материала, статистическая обработка, написание текста статьи;
С.К. Кравченко: разработка концепции и дизайна исследования, редактирование текста;
Н.В. Рисинская, А.Е. Мисюрина, Е.Е. Никулина, Ф.Э. Бабаева: сбор и обработка материала;
А.Б. Судариков: редактирование текста.

Authors' contributions

K.A. Sychevskaya: concept and design development, data collection and analysis, statistical analysis, article writing;
S.K. Kravchenko: concept and design development, article editing;
N.V. Risinskaya, A.E. Misyurina, E.E. Nikulina, F.E. Babaeva: data collection and analysis;
A.B. Sudarikov: article editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

К.А. Сычевская / K.A. Sychevskaya: <https://orcid.org/0000-0001-8053-9724>
С.К. Кравченко / S.K. Kravchenko: <https://orcid.org/0000-0001-9086-8521>
Н.В. Рисинская / N.V. Risinskaya: <https://orcid.org/0000-0003-2957-1619>
А.Е. Мисюрина / A.E. Misyurina: <https://orcid.org/0000-0002-9535-6688>
Е.Е. Никулина / E.E. Nikulina: <https://orcid.org/0000-0003-3914-8611>
Ф.Э. Бабаева / F.E. Babaeva: <https://orcid.org/0000-0002-5404-9024>
А.Б. Судариков / A.B. Sudarikov: <https://orcid.org/0000-0001-9463-9187>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of National Medical Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia. All patients gave written informed consent to participate in the study.