ЛИМФОИДНЫЕ ОПУХОЛИ

Прогностическое значение экспрессии гена *PRAME* у пациентов с Т-клеточными лимфопролиферативными заболеваниями

Е.А. Пенская[1], В.А. Мисюрин[2], А.Е. Мисюрина[1], С.К. Кравченко[1], Л.Г. Горенкова[1], Л.В. Пластинина[1], В.В. Тихонова[2], Ю.П. Финашутина[2], Н.А. Лыжко[2], Н.Н. Касаткина[2], Л.А. Кесаева[2], О.Н. Солопова[2], А.В. Мисюрин[2]

[1] ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, Новый Зыковский пр-д, д. 4а, Москва, Российская Федерация, 125167

[2] ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Каширское ш., д. 24, Москва, Российская Федерация, 115478

РЕФЕРАТ

Актуальность. Т-клеточные лимфомы (Т-кЛ) представляют собой гетерогенную группу злокачественных лимфопролиферативных заболеваний, отличающихся неблагоприятным прогнозом. Раково-тестикулярный ген *PRAME* обладает свойством спонтанной экспрессии в трансформированных клетках, что наблюдается при солидных опухолях, В-клеточных лимфопролиферативных и хронических миелопролиферативных заболеваниях. Активность и клиническое значение *PRAME* при Т-кЛ ранее не исследовались, что определяет актуальность и послужило основанием для проведения настоящего исследования.

Цель. Определить клиническое значение экспрессии гена *PRAME* при Т-кЛ.

Материалы и методы. Исследовали образцы лимфатических узлов, крови и костного мозга у 35 больных Т-кЛ, в которых оценивали уровень экспрессии гена *PRAME*. У 3 больных выполнена трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток, у 6 — аутологичных. Оценена связь экспрессии *PRAME* в костном мозге и периферической крови с морфологическими признаками диссеминированной болезни с поражением костного мозга и лейкемическим составом крови. Выполнено сопоставление уровня экспрессии *PRAME* с параметрами выживаемости, а также с пролиферативной активностью опухоли (показатель Ki-67).

Результаты. Активность гена *PRAME* наблюдалась у 21 (60 %) больного. Гиперэкспрессия *PRAME* связана с более распространенными стадиями заболевания (p = 0,0734), поражением костного мозга (p = 0,0289), опухолевым лейкоцитозом (p = 0,0187), ухудшением параметров общей (ОВ) (p = 0,0787) и бессобытийной выживаемости (БСВ) (p = 0,7185), в т. ч. после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (p = 0,2661 для ОВ; p = 0,0452 для БСВ), а также с высоким уровнем экспрессии Ki-67 (p = 0,0155).

Заключение. Экспрессия гена *PRAME* при Т-кЛ наблюдается относительно часто и связана с неблагоприятным клиническим прогнозом.

Клиническая онкогематология. 2019;12(1):73–8

LYMPHOID TUMORS

Prognostic Value of the *PRAME* Gene Expression in T-Cell Lymphoproliferative Disorders

EA Penskaya[1], VA Misyurin[2], AE Misyurina[1], SK Kravchenko[1], LG Gorenkova[1], LV Plastinina[1], VV Tikhonova[2], YuP Finashutina[2], NA Lyzhko[2], NN Kasatkina[2], LA Kesaeva[2], ON Solopova[2], AV Misyurin[2]

[1] National Medical Hematology Research Center, 4a Novyi Zykovskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125167

[2] NN Blokhin National Medical Cancer Research Center, 24 Kashirskoye sh., Moscow, Russian Federation, 115478

ABSTRACT

Background. T-cell lymphomas (T-CL) represent a heterogeneous group of malignant lymphoproliferative disorders characterized by unfavorable prognosis. The cancer-testis *PRAME* gene is notable for its spontaneous expression in transformed cells as observed in solid tumors, B-cell lymphoproliferative and chronic myeloproliferative diseases. Activity and clinical significance of *PRAME* in T-CL was not studied before, which determines the relevance and provides ground for the present trial.

Aim. To assess the clinical significance of the *PRAME* gene expression in T-CL.

Materials & Methods. *PRAME* gene expression level was measured in samples of lymph nodes, blood, and bone marrow from 35 T-CL patients. Among them 3 patients received allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, and 6 patients received autologous hematopoietic stem cell transplantation. A correlation was established between the *PRAME* expression in bone marrow and peripheral blood with morphological markers of disseminated disease with bone marrow lesions and leukemic blood. *PRAME* expression level was correlated with survival parameters and tumor proliferative activity (Ki-67).

Results. *PRAME* activity was observed in 21 (60 %) patients. *PRAME* hyperexpression is associated with advanced stages of disease (p = 0.0734), bone marrow lesions (p = 0.0289), leukemic blood (p = 0.0187), worsening of the overall survival (OS) (p = 0.0787) and event-free survival (EFS) (p = 0.7185), also after hematopoietic stem cell transplantation (p = 0.2661 for OS and p = 0.0452 for EFS), and with a high Ki-67 expression level (p = 0.0155).

Conclusion. *PRAME* expression in T-CL is often observed and related with unfavorable clinical prognosis.

Ключевые слова: ген *PRAME*, Т-клеточные лимфопролиферативные заболевания, прогностическое значение.

Keywords: *PRAME*, T-cell lymphoproliferative disorders, prognostic value.

Получено: 24 апреля 2018 г.
Принято в печать: 27 декабря 2018 г.

Received: April 24, 2018
Accepted: December 27, 2018

Для переписки: Всеволод Андреевич Мисюрин, канд. биол. наук, Каширское ш., д. 24, Москва, Российская Федерация, 115478; тел.: +7(985)436-30-19; e-mail: vsevolod.misyurin@gmail.com

For correspondence: Vsevolod Andreevich Misyurin, PhD in Biology, 24 Kashirskoye sh., Moscow, Russian Federation, 115478; Tel.: +7(985)436-30-19; e-mail: vsevolod.misyurin@gmail.com

Для цитирования: Пенская Е.А., Мисюрин В.А., Мисюрина А.Е. и др. Прогностическое значение экспрессии гена PRAME у пациентов с Т-клеточными лимфопролиферативными заболеваниями. Клиническая онкогематология. 2019;12(1):73–8.

DOI: 10.21320/2500-2139-2019-12-1-73-78

For citation: Penskaya EA, Misyurin VA, Misyurina AE, et al. Prognostic Value of the PRAME Gene Expression in T-Cell Lymphoproliferative Disorders. Clinical oncohematology. 2019;12(1):73–8.

DOI: 10.21320/2500-2139-2019-12-1-73-78

ВВЕДЕНИЕ

Т-клеточные лимфомы (Т-кЛ) представляют собой гетерогенную группу онкогематологических заболеваний, морфологическим субстратом которых являются Т-клетки [1]. Прогноз при большинстве Т-клеточных лимфопролиферативных заболеваний обычно менее благоприятный, чем при В-клеточных [2, 3]. Т-кЛ встречаются относительно редко (всего 8 % среди всех лимфопролиферативных онкогематологических заболеваний), в связи с чем недостаточно изучены биологические характеристики трансформированной Т-клетки [4, 5]. По этой причине актуальны поиск новых лечебных подходов и углубленное изучение молекулярных механизмов патогенеза данных заболеваний.

Одним из перспективных объектов для изучения при Т-кЛ является ген *PRAME*. Этот ген относится к группе раково-тестикулярных и в норме не экспрессируется в соматических тканях взрослого человека [6]. Однако при трансформации соматической клетки в злокачественную ген *PRAME* активируется и работает как в клетках солидных опухолей, так и в кроветворных клетках [6, 7]. Особенно часто *PRAME* экспрессируется при острых лимфоидных и миелоидных лейкозах, в т. ч. в 100 % случаев острого промиелоцитарного лейкоза [8, 9].

Согласно ряду наблюдений, активность *PRAME* значимо ухудшает параметры выживаемости больных раком молочной железы, раком легкого, ретинобластомой и диффузной В-крупноклеточной лимфомой [10–12]. При хроническом миелолейкозе активность *PRAME* связана с более распространенными стадиями заболевания [13].

Значение гена *PRAME* при Т-кЛ совершенно не изучено, за исключением упоминания о его активности при Т-клеточном остром лимфобластном лейкозе взрослых [14] и установленного факта экспрессии *PRAME* в линиях клеток SU-DHL-1 и HuT78, полученных из опухоли больных Т-кЛ [15].

Предположительно активность *PRAME* при Т-кЛ может ухудшать прогноз. В связи с этим в настоящем исследовании сопоставлены различные уровни экспрессии *PRAME*, зафиксированные в разных биологических материалах, с параметрами выживаемости больных Т-кЛ.

Цель исследования — определить клиническое значение экспрессии гена *PRAME* при Т-кЛ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Всего в исследование включено 35 больных (18 мужчин, 17 женщин). Медиана возраста составила 53 года (диапазон 18–81 год). Иммуноморфологические варианты Т-клеточных лимфопролиферативных заболеваний у больных, включенных в настоящее исследование, представлены в табл. 1.

В связи с гетерогенностью Т-кЛ больные получали различные протоколы терапии, поэтому их было трудно сгруппировать по принципу «одинаковый диагноз с одинаковой терапией». По этой причине мы приводим только список схем и протоколов программной терапии, которые использовались для

Таблица 1. Иммуноморфологические варианты злокачественных лимфопролиферативных заболеваний у больных, включенных в исследование (n = 35)

Вариант Т-клеточных лимфом	Число больных
Ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома	4
Периферическая Т-клеточная лимфома, неспецифицированная	7
Грибовидный микоз	4
Анапластическая Т-крупноклеточная лимфома, ALK+	7
Синдром Сезари	2
Т-клеточный лейкоз из больших гранулярных лимфоцитов	2
Первичная кожная γ/δ Т-клеточная лимфома	1
Первичная кожная анапластическая крупноклеточная лимфома	1
Гепатоспленическая Т-клеточная лимфома	1
Т-клеточная лимфома, связанная с энтеропатией	1
Первичная кожная CD8+ агрессивная эпидермотропная лимфома из цитотоксических Т-клеток	1
Экстранодальная NK/Т-клеточная лимфома, назальный тип	1
Т-лимфобластный лейкоз/лимфома взрослых	2
Т-клеточный пролимфоцитарный лейкоз	1

лечения включенных пациентов: GMALL, SMILE, ALL-2009, NHL-BFM-90, TL-REZ-2008, интерферон, CHOP, ABVD и лучевая терапия. Трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК) выполнена у 3 больных, аутологичных (аутоТГСК) — у 6.

Выделение РНК и количественная ПЦР в реальном времени

Выделение тотальной РНК из материалов костного мозга, крови, лимфатических узлов и образцов кожи с последующим синтезом кДНК проводили с помощью набора реагентов «РНК-экстракт» («ГеноТехнология», Россия) согласно рекомендациям, предоставленным разработчиком. Уровень экспрессии гена *PRAME* и гена «домашнего хозяйства» *ABL* (необходимого для жизнедеятельности каждой клетки и экспрессирующегося стабильно) определяли соответственно с помощью наборов «Онкоскрин-9Q» и «Онкоскрин-14Q» («ГеноТехнология», Россия) согласно рекомендациям, предоставленным разработчиком. Для создания отрицательного контроля экспрессии *PRAME* собраны образцы крови 12 здоровых добровольцев и проведен анализ активности данного гена в 2 образцах костного мозга у пациентов с негематологическими заболеваниями и 8 образцах лимфатических узлов без иммуногистохимических признаков опухолевого поражения.

Статистический анализ

Для поиска различий между группами по качественным признакам использовался критерий χ^2. Для оценки связи между количественными переменными применялся корреляционный анализ Пирсона. Для сопоставления количественных признаков в двух группах больных использовался критерий Манна—Уитни. В случае, если в сравнении было больше двух групп, применялся медианный тест. При анализе параметров выживаемости осуществлялся подбор такого порогового уровня экспрессии *PRAME*, при котором достигались наиболее значимые различия между группами больных с бóльшим и меньшим уровнем экспрессии данного гена. При анализе общей выживаемости (ОВ) событием считалась смерть больного, бессобытийной выживаемости (БСВ) — смерть больного, рецидив или прогрессирование заболевания. Параметры выживаемости рассчитывались от момента исследования уровня экспрессии *PRAME*. Для оценки связи между уровнем экспрессии *PRAME* и активностью Ki-67 строили линейную регрессионную модель. Не все образцы больных были доступны для исследования, вследствие чего для некоторых случаев данные были неполными. Поскольку выборки были небольшие, выявленные различия считались статистически значимыми при $p < 0,1$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Особенности экспрессии гена *PRAME* при Т-клеточных лимфомах

В образцах крови 12 здоровых добровольцев и костном мозге 2 пациентов с негематологическими заболеваниями активность *PRAME* не была выявлена.

Экспрессия *PRAME* обнаружена у 21 (60 %) из 35 больных, включенных в настоящее исследование. В 9 из 20 образцов крови и в 6 из 23 образцов костного мозга больных Т-кЛ экспрессировался ген *PRAME* на уровне 11,66 (диапазон 0,42–65,98 %) и 4,59 % (диапазон 0,45–8,25 %) соответственно. В 2 из 8 реактивных лимфатических узлов наблюдалась активность гена *PRAME* на уровне 0,05 и 1,79 % соответственно. В пораженных лимфатических узлах больных активность *PRAME* выявлена в 12 из 14 образцов на уровне 5,83 % (диапазон 0,04–75,8 %), что было значимо больше по сравнению с реактивными образцами (p = 0,0138). В 3 из 9 случаев экспрессия *PRAME* наблюдалась в образцах кожи, инфильтрированной трансформированными Т-клетками.

Уровень экспрессии *PRAME* не различался в зависимости от пола и не зависел от возраста больных. При оценке уровня экспрессии *PRAME* у больных с различными стадиями установлено, что наибольшие значения отмечались при IV стадии распространения опухоли по классификации Ann Arbor (p = 0,0734).

Активность гена *PRAME* была на разных уровнях при различных вариантах Т-кЛ. Например, активность гена *PRAME* у больных периферической Т-кЛ, неуточненной, была на уровне 6,35 % (диапазон 0–65,98 %). Активность гена *PRAME* при ангиоиммунобластной Т-кЛ, грибовидном микозе и анапластической Т-крупноклеточной лимфоме ALK+ была ниже и составила 0 (диапазон 0–0,13 %), 0,45 (диапазон 0–0,96 %) и 5,83 % (диапазон 0–15,39 %) соответственно. Другие заболевания в данном сравнении не приведены в силу небольшого числа наблюдений.

Опухолевый лейкоцитоз периферической крови в контексте экспрессии *PRAME*

У 8 больных поражение костного мозга было доказано с помощью гистологического исследования. Из них 4 были *PRAME*-позитивными. У 7 больных в костном мозге поражения отсутствовали. У этих больных *PRAME* не экспрессировался в костном мозге. Таким образом, активность *PRAME* в костном мозге была часто связана с поражением, выявленным при гистологическом исследовании (p = 0,0289).

У 8 больных заболевания протекали с опухолевым лейкоцитозом, у 7 — без признаков опухолевого лейкоцитоза в гемограмме. В 6 из 8 случаев с с наличием опухолевых клеток, циркулирующих в периферической крови, в гемограмме экспрессировался ген *PRAME*. В 1 из 7 случаев с нормальными показателями крови также отмечена экспрессия *PRAME*. У этого больного наблюдалась экспрессия *PRAME* и в лимфатическом узле. Таким образом, экспрессия *PRAME* в крови больных Т-кЛ связана с наличием опухолевого лейкоцитоза (p = 0,0187).

Интересно отметить, что все больные, имеющие активный *PRAME* в костном мозге при гистологически доказанном его поражении или в крови с признаками опухолевого лейкоцитоза, одновременно имели экспрессию *PRAME* и в лимфатических узлах. С другой стороны, ни один из больных, у которых *PRAME* не экспрессировался в лимфатических узлах, не имел его экспрессию в костном мозге даже в случае гистологически доказанного его поражения.

Связь параметров выживаемости больных с уровнем экспрессии *PRAME*

При сопоставлении активности *PRAME* с параметрами выживаемости установлено, что больные, у которых экспрессия данного гена выявлена в любом материале, имели несколько худшие показатели ОВ и БСВ по сравнению с *PRAME*-негативными больными, однако результаты статистически незначимы (p = 0,941 и p = 0,8566 соответственно). При выборе различных пороговых значений (cut-off) экспрессии *PRAME* параметры выживаемости всегда были хуже у больных, имеющих больший уровень экспрессии данного гена. Однако статистически значимых различий не выявлено.

При оценке значения экспрессии *PRAME* только в лимфатических узлах установлено, что экспрессия данного гена на уровне выше 10 % относительно гена *ABL* связана с худшими параметрами ОВ (p = 0,0787) (рис. 1). БСВ при данном пороговом уровне экспрессии *PRAME* не различалась (p = 0,7185) (табл. 2).

Части больных (n = 9) была выполнена алло- или аутоТГСК. Оценивая показатели выживаемости у всех больных, мы установили, что ОВ и БСВ были лучше у пациентов, которым была выполнена ТГСК, по сравнению с больными без трансплантации (p = 0,0897 и p = 0,1262 соответственно).

Далее мы оценили выживаемость в группе *PRAME*-позитивных больных в зависимости от осуществления ТГСК. Показатели ОВ и БСВ в данной группе больных различались менее значимо (p = 0,2305 и p = 0,697 соответственно), однако проведение трансплантации несколько улучшило эти результаты.

На завершающем этапе мы определили значение ТГСК у *PRAME*-негативных больных. После проведения трансплантации показатели ОВ несколько улучшались по сравнению с *PRAME*-негативными больными без трансплантации (p = 0,2661). При этом показатели БСВ у *PRAME*-негативных больных, которым была выполнена ТГСК, оказались существенно лучше по сравнению с *PRAME*-негативными больными без трансплантации, различия статистически значимы (p = 0,0452).

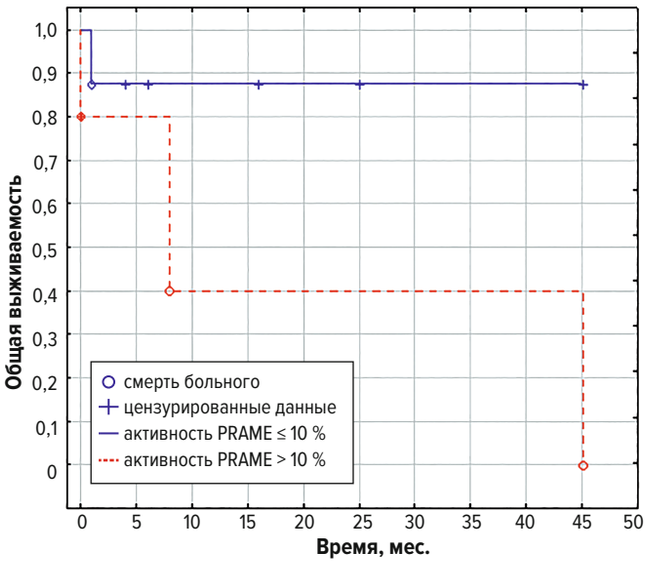

Рис. 1. Общая выживаемость больных с различным уровнем экспрессии гена *PRAME* в лимфатических узлах

Fig. 1. Overall survival of patients with different *PRAME* expression level in lymph nodes

Исследование связи уровня экспрессии *PRAME* с некоторыми клиническими признаками

Мы оценили связь активности гена *PRAME* в лимфатических узлах больных с экспрессией антигена Ki-67, отражающего степень клеточной пролиферации. Построение модели линейной регрессии показало прямую зависимость между уровнями экспрессии *PRAME* и Ki-67 (R^2 = 0,5399; p = 0,0155).

Связь экспрессии гена *PRAME* с другими показателями, такими как активность лактатдегидрогеназы, иммунофенотип трансформированных Т-клеток и наличие либо отсутствие гипергаммаглобулинемии, не обнаружена.

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные в работе данные свидетельствуют о значительной активности гена *PRAME* при Т-клеточных лимфопролиферативных заболеваниях. Экспрессия *PRAME* в крови и костном мозге больных коррелировала с поражением костного мозга, выявляемым с помощью гистологического исследования. Обнаружение транскриптов *PRAME* в таких случаях надежно свидетельствует о наличии опухолевых клеток в крови и костном мозге. Таким образом, выявление маркера *PRAME* позволяет оценивать распространенность опухолевого процесса, особенно у больных с периферической Т-кЛ неуточненной и анапластической крупноклеточной лимфомой ALK+. Кроме того,

Таблица 2. Параметры выживаемости больных в зависимости от экспрессии гена *PRAME* в лимфатических узлах

Группирующий признак	2-летняя ОВ у имеющих признак, %	2-летняя ОВ у не имеющих признак, %	*p*	2-летняя БСВ у имеющих признак, %	2-летняя БСВ у не имеющих признак, %	*p*
Экспрессия *PRAME* в любом материале > 10 % (n = 35)	73	77	0,9410	62	76	0,3010
Экспрессия *PRAME* в лимфатическом узле > 10 % (n = 14)	40	87	0,0787	80	63	0,7185
Пациенты с трансплантацией костного мозга (n = 9)	100	65	0,0897	87	63	0,1262
Проведение трансплантации (только *PRAME*-позитивные пациенты) (n = 20)	100	66	0,2305	83	76	0,6970
Проведение трансплантации (только *PRAME*-негативные пациенты) (n = 12)	100	63	0,2661	100	51	0,0452

БСВ — бессобытийная выживаемость; ОВ — общая выживаемость.

наличие или отсутствие активности гена *PRAME* можно применять в качестве маркера достижения и сохранения ремиссии заболевания.

Интересно, что в контрольных образцах крови и костного мозга активность *PRAME* не была выявлена, однако наблюдалась в реактивных лимфатических узлах. Общий уровень экспрессии в реактивных лимфатических узлах был значительно ниже, чем в пораженных. Причины спонтанной экспрессии *PRAME* в таких случаях не были связаны с трансформацией. Активность данного гена могла быть вызвана работой провоспалительных сигнальных путей в лимфоцитах, заселивших реактивный лимфатический узел [16].

Благодаря тому, что в пораженных лимфатических узлах имел место высокий уровень экспрессии гена *PRAME*, появилась возможность определения такого порогового значения его активности, который позволял бы разделять больных на группы с относительно высоким и низким уровнями экспрессии гена. Мы проводили границу на разном уровне и сравнивали параметры выживаемости в образовавшихся группах больных. Оказалось, что наиболее удачное разделение — это граница уровня экспрессии *PRAME*, составившая 10 % относительно уровня экспрессии гена «домашнего хозяйства» *ABL*. Больные, у которых *PRAME* в лимфатических узлах экспрессировался на уровне выше 10 %, имели худшие параметры ОВ.

Наше наблюдение не противоречит известным данным о неблагоприятном прогностическом значении высокого уровня экспрессии *PRAME* при множестве заболеваний [6, 7]. Более того, оно подтверждается связью экспрессии *PRAME* и Ki-67 в опухолевых клетках. Благодаря этому можно сделать вывод о том, что *PRAME*-экспрессирующая клетка отличается большей скоростью пролиферации. Именно это служит причиной ухудшения прогноза.

Возможный способ улучшить результаты лечения больных Т-кЛ — это ТГСК. Если не рассматривать влияние уровня экспрессии *PRAME*, то больные, получившие трансплантацию костного мозга (аутологичную или аллогенную), имели лучшие параметры ОВ и БСВ по сравнению с больными без трансплантации (см. табл. 2). Если рассматривать только *PRAME*-негативных пациентов, то показатели ОВ и БСВ также были лучше при проведении трансплантации. Однако в группе *PRAME*-позитивных больных параметры ОВ и БСВ изменились незначительно после трансплантации. Из полученных данных видно, что экспрессия гена *PRAME* ухудшает результативность трансплантации.

Таким образом, экспрессия *PRAME* оказалась неблагоприятным фактором прогноза при Т-кЛ. В будущем при планировании лечения подобных больных следует учитывать активность гена *PRAME* и рассматривать возможности, связанные с этим.

Одна из таких возможностей — это иммунотерапия против *PRAME*-экспрессирующей клетки [17]. Данный способ возможен благодаря тому, что наличие эпитопов белка PRAME отличает опухолевую клетку от здоровой. Клетка становится уязвимой перед такими средствами, как моноклональные антитела или Т-клетки, трансфицированные химерным рецептором, распознающим эпитопы PRAME [18, 19].

Другая возможность заключается в использовании уже известного средства, эффективного при экспрессии *PRAME* у онкогематологических больных. Это бортезомиб, показавший одинаковую эффективность у *PRAME*-позитивных и *PRAME*-негативных больных множественной миеломой [20–23], в то время как иные препараты были менее эффективны в группе *PRAME*-негативных больных. Бортезомиб эффективен благодаря ингибированию работы протеасом. Свойства белка PRAME тесно связаны со свойствами убиквитинлигазы Cul2 [24]. Предполагается даже, что PRAME сам является субстрат-распознающей единицей данной убиквитинлигазы и направляет белковые молекулы на деградацию в протеасоме. Применение бортезомиба не позволяет белку PRAME реализовать свойства распознавания субстрата. Вероятно, по этой причине клинический исход у *PRAME*-экспрессирующих больных множественной миеломой, получавших бортезомиб, улучшился. Мы предполагаем, что использование бортезомиба в терапии *PRAME*-экспрессирующих Т-кЛ может улучшить показатели выживаемости больных. Разумеется, для этого нужно провести специальные клинические исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявление экспрессии гена *PRAME* может использоваться как надежный биомаркер поражения костного мозга и крови. Отсутствие экспрессии гена *PRAME* может быть признаком достижения и сохранения ремиссии при Т-кЛ. Увеличение уровня экспрессии *PRAME* связано с ухудшением показателей выживаемости больных, т. к. сопровождается бóльшим уровнем пролиферативной активности опухолевых клеток. Аутологичная и аллогенная трансплантации костного мозга менее результативны у *PRAME*-позитивных больных по сравнению с *PRAME*-негативными. В будущем для улучшения исхода у *PRAME*-позитивных больных Т-кЛ можно рекомендовать применение новых методов иммунотерапии, в т. ч. использование CAR Т-клеток, либо добавить к стандартной терапии ингибиторы протеасом, такие как бортезомиб.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа частично поддержана в рамках НИР № 114112440124.

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: В.А. Мисюрин, Е.А. Пенская, А.Е. Мисюрина, С.К. Кравченко, А.В. Мисюрин.
Сбор и обработка данных: Е.А. Пенская, В.А. Мисюрин, А.Е. Мисюрина, Л.Г. Горенкова, Л.В. Пластинина,

В.В. Тихонова, Ю.П. Финашутина, Н.А. Лыжко, Н.Н. Касаткина, Л.А. Кесаева, О.Н. Солопова.
Анализ и интерпретация данных: Е.А. Пенская, В.А. Мисюрин, А.Е. Мисюрина.
Подготовка рукописи: В.А. Мисюрин, А.Е. Мисюрина, С.К. Кравченко.
Окончательное одобрение рукописи: В.А. Мисюрин, А.Е. Мисюрина, С.К. Кравченко, А.В. Мисюрин.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Greer JP, Kinney MC, Loughran TP Jr. T cell and NK cell lymphoproliferative disorders. Hematology. 2001;2001(1):259–81. doi: 10.1182/asheducation-2001.1.259.

2. Bo J, Zhao Y, Zhang S, et al. Long-term outcomes of peripheral blood stem cell transplantation for 38 patients with peripheral T-cell lymphoma. J Cancer Res Ther. 2016;12(3):1189–97. doi: 10.4103/0973-1482.189235.

3. Мангасарова Я.К., Магомедова А.У., Кравченко С.К. и др. Восьмилетний опыт лечения агрессивных В-крупноклеточных лимфом средостения. Терапевтический архив. 2013;85(7):50–6.

[Mangasarova YaK, Magomedova AU, Kravchenko SK, et al. Eight-year experience in treating aggressive mediastinal large B-cell lymphomas. Terapevticheskii arkhiv. 2013;85(7):50–6. (In Russ)]

4. Turgeon ML. Clinical hematology: theory and procedures. Hagerstown, MD: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. pp. 283.

5. Горенкова Л.Г., Пенская Е.А., Кравченко С.К. и др. Лечение резистентных форм грибовидного микоза и синдрома Сезари. Клиническая онкогематология. 2017;10(3):366–71. doi: 10.21320/2500-2139-2017-10-3-366-371.

[Gorenkova LG, Penskaya EA, Kravchenko SK, et al. Treatment of Drug-Resistant Mycosis Fungoides and Sezary Syndrome. Clinical oncohematology. 2017;10(3):366–71. doi: 10.21320/2500-2139-2017-10-3-366-371. (In Russ)]

6. Мисюрин В.А. Клиническое значение экспрессии гена PRAME при онкогематологических заболеваниях. Клиническая онкогематология. 2018;11(1):26–33. doi: 10.21320/2500-2139-2018-11-1-26-33.

[Misyurin VA. Clinical Significance of the PRAME Gene Expression in Oncohematological Diseases. Clinical oncohematology. 2018;11(1):26–33. doi: 10.21320/2500-2139-2018-11-1-26-33. (In Russ)]

7. Мисюрин В.А. Прогностическое значение экспрессии гена PRAME при солидных опухолях. Иммунология. 2018;39(1):67–73. doi: 10.18821/0206-4952-2018-39-1-67-73.

[Misyurin VA. Prognostic value of prame's gene expression in solid tumors. Immunology. 2018;39(1):67–73. doi: 10.18821/0206-4952-2018-39-1-67-73. (In Russ)]

8. Мисюрин В.А., Лукина А.Е., Мисюрин А.В. и др. Особенности соотношения уровней экспрессии генов PRAME и PML/RARα в дебюте острого промиелоцитарного лейкоза. Российский биотерапевтический журнал. 2014;13(1):9–16.

[Misyurin VA, Lukina AE, Misyurin AV, et al. A ratio between gene expression levels of PRAME and PML/RARα at the onset of acute promyelocytic leukemia. Rossiiskii bioterapevticheskii zhurnal. 2014;13(1):9–16. (In Russ)]

9. Santamaria C, Chillon MC, Garcia-Sanz R, et al. The relevance of preferentially expressed antigen of melanoma (PRAME) as a marker of disease activity and prognosis in acute promyelocytic leukemia. Haematologica. 2008;93(12):1797–805. doi: 10.3324/haematol.13214.

10. Doolan P, Clynes M, Kennedy S, et al. Prevalence and prognostic and predictive relevance of PRAME in breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 2008;109(2):359–65. doi: 10.1007/s10549-007-9643-3.

11. Nalini V, Segu R, Deepa PR, et al. Molecular insights on post-chemotherapy retinoblastoma by microarray gene expression analysis. Bioinform Biol Insights. 2013;7:289–306. doi: 10.4137/BBI.S12494.

12. Mitsuhashi K, Masuda A, Wang YH, et al. Prognostic significance of PRAME expression based on immunohistochemistry for diffuse large B-cell lymphoma patients treated with R-CHOP therapy. Int J Hematol. 2014;100(1):88–95. doi: 10.1007/s12185-014-1593-z.

13. Мисюрин В.А., Мисюрин А.В., Кесаева Л.А. и др. Новые маркеры прогрессирования хронического миелолейкоза. Клиническая онкогематология. 2014;7(2):206–12.

[Misyurin VA, Misyurin AV, Kesaeva LA, et al. New molecular markers of CML progression. Klinicheskaya onkogematologiya. 2014;7(2):206–12. (In Russ)]

14. Matsushita M, Ikeda H, Kizaki M, et al. Quantitative monitoring of the PRAME gene for the detection of minimal residual disease in leukaemia. Br J Haematol. 2001;112(4):916–26. doi: 10.1046/j.1365-2141.2001.02670.x.

15. Liggins AP, Lim SH, Soilleux EJ, et al. A panel of cancer-testis genes exhibiting broad spectrum expression in haematological malignancies. Cancer Immun. 2010;10:8.

16. Wadelin FR, Fulton J, Collins HM, et al. PRAME is a golgi-targeted protein that associates with the Elongin BC complex and is upregulated by interferon-gamma and bacterial PAMPs. PLoS One. 2013;8(2):e58052. doi: 10.1371/journal.pone.0058052.

17. Мисюрин В.А. Теория и практика иммунотерапии, направленной против антигена PRAME. Клиническая онкогематология. 2018;11(2):138–49. doi: 10.21320/2500-2139-2018-11-2-138-149.

[Misyurin VA. Theory and practice of immunotherapy directed against the PRAME antigen. Clinical oncohematology. 2018;11(2):138–49. doi: 10.21320/2500-2139-2018-11-2-138-149. (In Russ)]

18. Финашутина Ю.П., Мисюрин А.В., Ахлынина Т.В. и др. Получение рекомбинантного раково-тестикулярного белка PRAME и моноклональных антител к нему. Российский биотерапевтический журнал. 2015;4(3):29–36.

[Finashutina YuP, Misyurin AV, Akhlynina TV, et al. Production of purified human recombinant antigen PRAME and specific monoclonal antibodies. Rossiiskii bioterapevticheskii zhurnal. 2015;(4)3:29–36. (In Russ)]

19. Лыжко Н.А., Мисюрин В.А., Финашутина Ю.П. и др. Проявление цитостатического эффекта моноклональных антител к белку PRAME. Российский биотерапевтический журнал. 2016;15(4):53–8. doi: 10.17650/1726-9784-2016-15-4-53-58.

[Lyzhko NA, Misyurin VA, Finashutina YuP, et al. Development of cytostatic effect of monoclonal antibodies to the protein PRAME. Rossiiskii bioterapevticheskii zhurnal. 2016;15(4):53–58. doi: 10.17650/1726-9784-2016-15-4-53-58. (In Russ)]

20. Epping MT, Wang L, Plumb JA, et al. A functional genetic screen identifies retinoic acid signaling as a target of histone deacetylase inhibitors. Proc Natl Acad Sci USA. 2007;104(45):17777–82. doi: 10.1073/pnas.0702518104.

21. Qin Y, Lu J, Bao L, et al. Bortezomib improves progression-free survival in multiple myeloma patients overexpressing preferentially expressed antigen of melanoma. Chinese Med J. 2014;127(9):1666–71.

22. Гапонова Т.В., Менделеева Л.П., Мисюрин А.В. и др. Экспрессия опухолеассоциированных генов PRAME, WT1 и XIAP у больных множественной миеломой. Онкогематология. 2009;2:52–7.

[Gaponova TV, Mendeleeva LP, Misyurin AV, et al. Expression of PRAME, WT1 and XIAP tumor-associated genes in patients with multiple myeloma. Onkogematologiya. 2009;2:52–7. (In Russ)]

23. Вотякова О.М. Новые возможности лечения рецидивов и рефрактерной множественной миеломы (обзор литературы). Клиническая онкогематология. 2017;10(4):425–34. doi: 10.21320/2500-2139-2017-10-4-425-434.

[Votyakova OM. New Possibilities of Treatment for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: A Literature Review. Clinical oncohematology. 2017;10(4):425–34. doi: 10.21320/2500-2139-2017-10-4-425-434. (In Russ)]

24. Costessi A, Mahrour N, Tijchon E, et al. The tumour antigen PRAME is a subunit of a Cul2 ubiquitin ligase and associates with active NFY promoters. EMBO J. 2011;30(18):3786–98. doi: 10.1038/emboj.2011.262.