Клиническая онкогематология. 2026;19(1):70–80

ОНКО клиническая ГЕМАТОЛОГИЯ

ЛИМФОИДНЫЕ ОПУХОЛИ

https://doi.org/10.21320/2500-2139-2026-19-1-70-80

Экспрессия белка TWIST1 при плазмоклеточных неоплазиях и плазмобластной лимфоме

М.В. Мельникова[1], А.М. Ковригина[1,2], М.В. Соловьева[1], Ю.А. Чабаева[1], С.М. Куликов[1], Т.Н. Обухова[1], Б.В. Бидерман[1], И.А. Якутик[1], А.Б. Сударикова[1]

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

[2] ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Минздрава России, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, Москва, Российская Федерация, 119991

РЕФЕРАТ

АКТУАЛЬНОСТЬ. При злокачественных новообразованиях гиперэкспрессия транскрипционного фактора TWIST1 ассоциируется с высокой частотой метастазирования, диссеминацией опухолевых клеток, уклонением их от апоптоза и возникновением химиорезистентности. В настоящее время практически отсутствуют данные об экспрессии белка TWIST1 при плазмоклеточных неоплазиях (ПН) и плазмобластной лимфоме (ПБЛ).

ЦЕЛЬ. Определить частоту и характер экспрессии TWIST1 на материале трепанобиоптатов костного мозга и биоптатов опухолевого субстрата у пациентов с различными ПН и ПБЛ, а также провести сопоставление экспрессии TWIST1 с наличием t(4;14)(p16;q32) и мутационным статусом генов *KRAS, NRAS, BRAF*.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В исследование включено 235 пациентов с различными ПН в возрасте 19–87 лет (медиана 56 лет), проходивших обследование в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России в 2018–2025 гг. Соотношение мужчин и женщин было 1,53:2 (102 мужчины, 133 женщины). Распределение по нозологическим вариантам было следующим: моноклональная гаммапатия неопределенного значения (МГНЗ; *n* = 28), тлеющая миелома (*n* = 31), множественная миелома (*n* = 102), плазмоцитома (ПМ; *n* = 20), плазмоклеточный лейкоз (ПКЛ; *n* = 19), ПБЛ (*n* = 35). Гистологическое и иммуногистохимическое исследования проводили на срезах с парафино-

Clinical oncohematology. 2026;19(1):70–80

ONCO clinical HEMATOLOGY

LYMPHOID TUMORS

https://doi.org/10.21320/2500-2139-2026-19-1-70-80

TWIST1 Protein Expression in Plasma Cell Neoplasias and Plasmablastic Lymphoma

M.V. Melnikova[1], A.M. Kovrigina[1,2], M.V. Soloveva[1], Yu.A. Chabaeva[1], S.M. Kulikov[1], T.N. Obukhova[1], B.V. Biderman[1], I.A. Yakutik[1], A.B. Sudarikov[1]

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

[2] IM Sechenov First Moscow State Medical University, 8 korp. 2 Trubetskaya ul., Moscow, Russian Federation, 119991

ABSTRACT

BACKGROUND. In malignant neoplasms, overexpression of transcription regulator TWIST1 is associated with high metastasis rate and spread of tumor cells as well as their evasion of apoptosis and chemoresistance occurrence. At present, there are essentially no data on TWIST1 protein expression in plasma cell neoplasias (PN) and plasmablastic lymphoma (PBL).

AIM. To determine the rate and pattern of TWIST1 expression based on the analysis of bone marrow core biopsy samples and biopsy samples of tumor substrate from patients with various PNs and PBLs as well as to compare TWIST1 expression with t(4;14)(p16;q32) and the mutation status of *KRAS, NRAS,* and *BRAF* genes.

MATERIALS & METHODS. The study enrolled 235 patients with various PNs aged 19–87 years (median 56 years) examined at the National Research Center for Hematology in the period of 2018–2025. Male/female ratio was 1.53:2 (102 men and 133 women). Distribution of patients according to the nosologies was as follows: monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS; *n* = 28), smoldering myeloma (*n* = 31), multiple myeloma (*n* = 102), plasmacytoma (PM; *n* = 20), plasma cell leukemia (PCL; *n* = 19), and PBL (*n* = 35). Paraffin block sections of bone marrow core/tumor biopsy samples were histologically and immunohistochemically analyzed using anti-TWIST1 antibodies. *KRAS* and *NRAS* mutations in bone marrow CD138+ cells were de-

вых блоков трепанобиоптатов костного мозга/биоптатов опухоли с использованием антител к TWIST1. Мутации в генах *KRAS* и *NRAS* в клетках CD138+ костного мозга определяли методом секвенирования по Сэнгеру. Мутационный профиль гена *BRAF*V600E изучался методом аллель-специфичной ПЦР в реальном времени.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Установлено, что доля TWIST1-позитивных плазматических клеток, интенсивность и характер экспрессии существенно различались при ПН. Наибольшая доля положительных плазматических клеток наблюдалась при ПКЛ (0–30 %, медиана 4,4 %), ПМ (0–30 %, медиана 4,4 %) и ПБЛ (0–15 %, медиана 4,9 %). Интенсивная реакция также преобладала в опухолевой ткани у пациентов с ПМ (12/20; 60 %) и ПБЛ (25/35; 71,4 %). Мономорфный характер реакции наиболее часто отмечался при ПКЛ (10/19; 52,6 %) и ПБЛ (26/35; 74,3 %). Получены данные о возможности использования экспрессии TWIST1 в качестве дополнительного критерия для подтверждения МГНЗ и при проведении дифференциальной диагностики ПБЛ и ПН. Статистически значимой связи между экспрессией TWIST1 и наличием t(4;14)(p16;q32), равно как и мутационным статусом генов *KRAS, NRAS* и *BRAF,* не обнаружено.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Иммуногистохимическое исследование с антителами к TWIST1 на материале трепанобиоптатов костного мозга и биоптатов опухолевого субстрата может использоваться в качестве дополнительного критерия в дифференциальной диагностике различных ПН.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: TWIST1, множественная миелома, плазмоцитома, тлеющая миелома, моноклональная гаммапатия неопределенного значения, плазмоклеточный лейкоз, плазмобластная лимфома.

tected by Sanger sequencing. The mutation profile of gene *BRAF*V600E was analyzed by allele-specific real-time PCR.

RESULTS. The proportion of TWIST1-positive plasma cells as well as the intensity and pattern of its expression considerably varied in PNs. The highest proportion of positive plasma cells was observed in PCL (0–30 %, median 4.4 %), PM (0–30 %, median 4.4 %), and PBL (0–15 %, median 4.9 %). Intense reaction also predominated in tissues from PM (12/20; 60 %) and PBL (25/35; 71.4 %) patients. Monomorphic reaction was typically detected in PCL (10/19; 52.6 %) and PBL (26/35; 74.3 %). The study demonstrated the potential of TWIST1 expression to be used as an additional criterion for MGUS diagnosis and for differential diagnosis of PBL and PN. No significant association of TWIST1 expression with either t(4;14)(p16;q32) or mutation status of *KRAS, NRAS,* and *BRAF* was noted.

CONCLUSION. Immunohistochemical analysis of bone marrow core/tumor substrate biopsy samples with anti-TWIST1 antibodies can be used as an additional criterion for differential diagnosis of various PNs.

KEYWORDS: TWIST1, multiple myeloma, plasmacytoma, smoldering myeloma, monoclonal gammopathy of undetermined significance, plasma cell leukemia, plasmablastic lymphoma.

Получено: 28 июня 2025 г.
Принято в печать: 1 декабря 2025 г.

Received: June 28, 2025
Accepted: December 1, 2025

Для переписки: Мария Владимировна Мельникова, Новый Зыковский пр-д, д. 4, Москва, Российская Федерация, 125167; тел.: +7(903)012-47-73; e-mail: melnikova.m.v@list.ru

For correspondence: Mariya Vladimirovna Melnikova, 4 Novyi Zykovskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125167; Tel.: +7(903)012-47-73; e-mail: melnikova.m.v@list.ru

Для цитирования: Мельникова М.В., Ковригина А.М., Соловьева М.В. и др. Экспрессия белка TWIST1 при плазмоклеточных неоплазиях и плазмобластной лимфоме. Клиническая онкогематология. 2026;19(1):70–80. doi: 10.21320/2500-2139-2026-19-1-70-80.

For citation: Melnikova M.V., Kovrigina A.M., Soloveva M.V., et al. TWIST1 Protein Expression in Plasma Cell Neoplasias and Plasmablastic Lymphoma. Clinical oncohematology. 2026;19(1):70–80. (In Russ). doi: 10.21320/2500-2139-2026-19-1-70-80.

ВВЕДЕНИЕ

Белок TWIST1 — транскрипционный фактор, представитель семейства белков с базовой структурой «спираль-петля-спираль» (basic helix-loop-helix, bHLH), играющий важную роль в раннем развитии мезодермы и регуляции морфогенеза во время гаструляции посредством активации экспрессии N-кадгерина [1, 2]. Ген *TWIST* впервые описан P. Simpson в 1983 г. у *Drosophila melanogaster* [3]. У человека ген *TWIST* впервые картирован S.M. Wang и соавт. в 1997 г. на хромосоме 7p21 [4].

В эмбриогенезе TWIST1 принимает участие в регулировании миграции клеток, гистогенезе, гаструляции бластулы, дифференцировке мезодермы, соматических мышц на ранних этапах эмбриогенеза [5–7]. Делеция гена *TWIST1* в костномозговой нише приводит к значительному снижению числа мезенхимных стволовых клеток и зрелых остеобластов, повышению числа клеток эндотелия и сосудов микроциркуляторного русла, что позволяет предположить существование непрямого механизма стимулирования ангиогенеза *in vivo*. При потере TWIST1 отмечается снижение экспрессии CXCL12 (хемокинового лиганда мотива C-X-C 12), VCAM1 (васкулярной молекулы клеточной адгезии 1) и SCF (фактора стволовых клеток), а также повышение экспрессии остеопон-

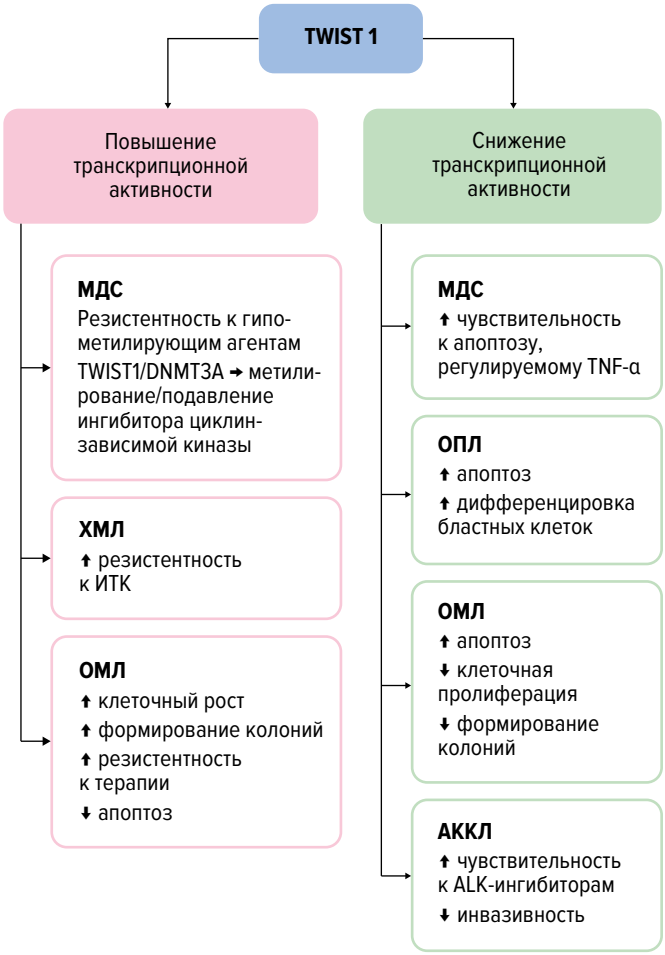

Рис. 1. Роль TWIST1 в патогенезе гематологических опухолей (цит. по [10])

TNF-α — фактор некроза опухоли α; АККЛ — анапластическая крупноклеточная лимфома; ИТК — ингибитор тирозинкиназы; МДС — миелодиспластический синдром; ОМЛ — острый миелоидный лейкоз; ОПЛ — острый промиелоцитарный лейкоз; ХМЛ — хронический миелолейкоз.

Fig. 1. The role of TWIST1 in the pathogenesis of hematologic tumors (quoted from [10])

TNF-α — tumor necrosis factor α; АККЛ — anaplastic large-cell lymphoma; ИТК — tyrosine kinase inhibitor; МДС — myelodysplastic syndrome; ОМЛ — acute myeloid leukemia; ОПЛ — acute promyelocyte leukemia; ХМЛ — chronic myeloid leukemia.

тина, что, в свою очередь, вызывает заметные нарушения процессов миграции, самообновления и дифференцировки гемопоэтических стволовых клеток. На мышиных моделях было показано, что делеция *TWIST1* способствовала ускорению развития лейкоза, в ряде случаев посредством активации сигнального пути Notch. Делеция *TWIST1* приводит к повышенной экспрессии лиганда Notch Jagged-2 в мезенхимных стволовых клетках, эндотелиоцитах и клетках остеогенной дифференцировки. Активация Notch способствует выходу гемопоэтических стволовых клеток из состояния покоя и зачастую связана с нарушением их способности к самообновлению [8].

Высокая экспрессия TWIST1 описана при многих злокачественных новообразованиях. При злокачественных эпителиальных опухолях отмечается связь между высокой экспрессией белка TWIST1 и метастазированием опухолевых клеток за счет стимулирования эпителиально-мезенхимального перехода (ЭМП) и уклонения от апоптоза. TWIST1 индуцирует ЭМП посредством регуляции транскрипции ЭМП-ассоциированных белков: E-кадгерина, N-кадгерина, матриксной металлопротеиназы-1 (MMP-1), Slug (Snail2) и Bmi1. Активация сигнального преобразователя и активатора транскрипции 3 (STAT3) приводит к увеличению экспрессии *TWIST1*, что, в свою очередь, инициирует ЭМП и инвазию опухолевых клеток [2]. Согласно литературным данным, опосредованное ядерным фактором каппа B (NF-κB) стимулирование экспрессии гена *TWIST1* связано с устойчивостью клеток рака яичников к цисплатину и паклитакселу. Взаимодействие TWIST1 с p53 (связанный с трансформацией белок 53) индуцирует MDM2 (убиквитин-протеинлигаза E3)-опосредованную деградацию p53, способствуя уклонению от апоптоза [2, 9].

Экспрессия белка TWIST1 при опухолях гемопоэтической и лимфоидной тканей изучена мало. Результаты исследований TWIST1 описаны в единичных публикациях. При хроническом миелоидном лейкозе и миелодиспластическом синдроме (МДС) прослеживалась связь между уровнем экспрессии TWIST1, стадией заболевания и резистентностью к лечению (рис. 1). Нокдаун TWIST1 в клеточных линиях МДС сделал их более чувствительными к TNF-α (фактор некроза опухоли α)-индуцированной гибели клеток, что частично обусловлено скоординированной регуляцией апоптоза TWIST1, miRs10a/b, NF-κB и p53 [9, 10].

Одним из активаторов TWIST1 является белковый продукт гена *NSD2* (гена, кодирующего ядерный рецептор, связывающий SET домен 2), активация которого, в свою очередь, происходит при транслокации t(4;14) — цитогенетическом нарушении высокого риска, встречающемся в 15 % случаев множественной миеломы (ММ). По данным C.M. Cheong и соавт., отмечается повышение экспрессии TWIST1 в клеточных линиях ММ с наличием t(4;14) [11, 12].

Одним из механизмов развития резистентности к бортезомиб-содержащим схемам при ММ может быть активация сигнального пути RAS-RAF-MAPK, мутации в генах которого часто обнаруживаются при плазмоклеточных неоплазиях (ПН) и могут оказывать негативное влияние на эффективность терапии. На мышиных моделях было показано, что высокая экспрессия белка TWIST1 при раке легкого в сочетании с мутацией в гене *KRAS*, определяющем резистентность к химиотерапии и таргетным препаратам, способствует ускорению онкогенеза и прогрессированию заболевания. Предполагается, что подавление TWIST1 в опухолях человека может быть эффективным вариантом лечения [13–15], поэтому интерес представляет сопоставление экспрессии белка TWIST1 и мутационного статуса генов семейства *RAS* при ММ.

В настоящее время отсутствуют данные об экспрессии белка TWIST1 в опухолевой ткани пациентов с различными ПН: моноклональной гаммапатией неопределенного значения (МГНЗ), тлеющей миеломой (ТМ), симптоматической ММ, плазмоклеточным лейкозом (ПКЛ), плазмоцитомой (ПМ), плазмобластной лимфомой (ПБЛ). Проблема дифференциальной диагностики ПБЛ и плазмобластной миеломы по-прежнему не решена. Существующие на

сегодня диагностические алгоритмы обладают как преимуществами, так и ограничениями, вследствие чего постановка достоверного диагноза, к сожалению, не во всех случаях возможна [16]. В настоящее время данные об экспрессии TWIST1 при ПБЛ в литературе отсутствуют. Таким образом, изучение экспрессии транскрипционного фактора в опухолевом субстрате ПБЛ представляется актуальным и перспективным в рамках поиска дополнительного дифференциально-диагностического параметра.

Цель настоящей работы — определить частоту и характер экспрессии TWIST1 на материале трепанобиоптатов костного мозга и биоптатов опухолевого субстрата у пациентов с ПН и ПБЛ, а также провести сопоставление экспрессии TWIST1 с наличием t(4;14) и мутационным статусом генов *KRAS, NRAS* и *BRAF*.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 235 пациентов с различными вариантами ПН в возрасте 19–87 лет (медиана 56 лет), проходивших обследование в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России в 2018–2025 гг. Соотношение мужчин/женщин было 1,53:2 (102 мужчины, 133 женщины). Диагноз заболевания поставлен на основании предоставленных клинико-лабораторных и инструментальных данных в соответствии с критериями классификации ВОЗ опухолей гемопоэтической природы 5-го издания (2024) [11].

МГНЗ установлена у 28 пациентов в возрасте 27–78 лет (медиана 58 лет), соотношение мужчин и женщин 1,3:2 (11 мужчин, 17 женщин). Сроки наблюдения варьировали от 0,2 до 59,3 мес. (медиана 25,8 мес.). За время наблюдения прогрессирования в ТМ или симптоматическую ММ не отмечено.

Диагноз ТМ был верифицирован у 31 пациента в возрасте 37–81 год (медиана 58 лет), соотношение мужчин и женщин 1,2:4 (7 мужчин, 24 женщины). Срок наблюдения составлял от 0,4 до 71 мес. (медиана 28,8 мес.). За время наблюдения у 7 (22,6 %) из 31 пациента отмечено прогрессирование в симптоматическую ММ.

Почти у половины (n = 102) пациентов диагностирована симптоматическая ММ в возрасте 35–82 года (медиана 56 лет), соотношение мужчин и женщин 1,29:2 (40 мужчин, 62 женщины). Медиана наблюдения равна 37,2 мес. (диапазон 0,8–77,1 мес.). Смертность за этот период наблюдения составила 26,4 % (27/102).

Диагноз ПКЛ верифицирован у 19 пациентов (12 мужчин и 7 женщин) в возрасте 34–72 года (медиана 54 года). Медиана наблюдения составила 19,4 мес. (диапазон 0,9–76,4 мес.). За время наблюдения умерло 6/19 пациентов (31,6 %).

Диагноз ПМ был подтвержден на биопсийном материале у 20 пациентов (соотношение мужчин/женщин одинаковое) в возрасте 40–75 лет (медиана 58 лет). В 11/20 случаев (55,5 %) диагностирована солитарная ПМ, причем у 4/11 пациентов (36,4 %) за время наблюдения отмечено прогрессирование в ММ. У 9/20 пациентов (45 %) ПМ диагностирована в дебюте симптоматической ММ. Медиана наблюдения составила 18,6 мес. (диапазон 0,4–69 мес.), летальный исход был в 1/20 случаев (5 %).

ПБЛ установлена у 35 пациентов в возрасте 19–72 года (медиана 46 лет), из них 22 мужчины. Медиана наблюдения составила 7,6 мес. (диапазон 0,2–68,3 мес.). За время наблюдения умерло 7/35 пациентов (20 %).

В качестве контроля в исследование был включен материал парафиновых блоков трепанобиоптатов костного мозга 14 человек в возрасте 19–87 лет (медиана 49 лет), половина из них (n = 7) мужчины, у которых при обследовании в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России в 2022–2023 гг. не было выявлено гематологическое или онкологическое заболевание.

Иммуногистохимическое (ИГХ) исследование проводилось на материале трепанобиоптатов костного мозга и биоптатов опухолевого субстрата у всех 235 пациентов до начала терапии и на материале трепанобиоптатов костного мозга 14 человек из контрольной группы с использованием антител к TWIST1 (Polyclonal, Affinity Biosciences; 1:150) на иммуностейнере Leica Bond-Max (Leica Microsystems, Германия) по стандартной методике IHC protocol F с применением готовой системы определения. Завершающая проводка включала поэтапное инкубирование срезов в этаноле и ксилоле. Заключение срезов под покровные стекла выполнялось с использованием монтирующей среды Surgipath Sub-X (Leica Biosystems, Германия). Экспрессия белка TWIST1 оценивалась в скоплениях плазматических клеток, учитывались доля положительных плазматических клеток (от общего числа плазматических клеток) с ядерным/ядерно-цитоплазматическим типом реакции, интенсивность (слабая, умеренная, интенсивная) и характер (гетерогенная, мономорфная) реакции.

У 115 (57,5 %) пациентов с ПН до начала лечения с целью определить транслокацию t(4;14) выполнялось цитогенетическое исследование отобранных клеток CD138+ костного мозга методом флюоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) с использованием ДНК-зонда X t(4;14) (MetaSystems, Германия).

Молекулярно-генетическое исследование проведено 33 пациентам в лаборатории молекулярной гематологии ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России. Мутации в генах *KRAS* и *NRAS* изучали методом высокопроизводительного секвенирования (MiSeq, Illumina, США), с подтверждением находок методом секвенирования по Сэнгеру (Нанофор 05, ЗАО «Синтол», Россия). Мутацию *BRAF*V600E определяли методом аллель-специфичной ПЦР в реальном времени (CFX96 Touch, Bio-Rad, США).

Статистический анализ

Для анализа полученных данных использовали стандартные методы описательной статистики, частотного, регрессионного и ROC-анализов. Для проверки гипотез о различии распределений категориальных признаков в группах сравнения использовался анализ таблиц сопряженности. Для оценки значимости применяли двусторонний критерий Фишера (для таблиц 2x2) и критерий χ^2 для таблиц большей размерности в случае, если минимальное ожидаемое значение для каждой градации было

Таблица 1. Иммуногистохимическое исследование экспрессии белка TWIST1

	Наличие ядерного/ядерно-цитоплазматического типа реакции, *n* (%)		Доля положительных плазматических клеток, %	Интенсивность реакции, *n* (%)			Характер реакции, *n* (%)	
Нозология	Есть	Нет	Среднее (диапазон)	Слабая	Умеренная	Интенсивная	Мономорфная	Гетерогенная
МГНЗ	26 (92,9)	2 (7,1)	4,1 (0–10,0)	0 (0)	17 (60,7)	9 (32,1)	10 (35,7)	16 (57,1)
ТМ	31 (100)	0 (0)	3,8 (0–15,0)	8 (25,8)	18 (58,1)	5 (16,1)	15 (48,4)	16 (51,6)
ММ	96 (94,1)	6 (5,9)	3,3 (0–15,0)	15 (14,7)	44 (43,1)	37 (36,3)	49 (48,0)	47 (46,1)
ПКЛ	18 (94,7)	1 (5,3)	4,4 (0–30,0)	3 (15,8)	8 (42,1)	7 (36,8)	10 (52,6)	8 (42,1)
ПМ	17 (85,0)	3 (15,0)	4,4 (0–30,0)	0 (0)	5 (25,0)	12 (60,0)	10 (50,0)	7 (35,0)
ПБЛ	34 (97,1)	1 (2,9)	4,9 (0–15,0)	2 (5,7)	7 (20,0)	25 (71,4)	26 (74,3)	8 (22,9)
Контроль	10 (71,4)	4 (28,6)	1,1 (0,0–5,0)	0 (0)	8 (57,1)	2 (14,3)	0 (0)	10 (71,4)

МГНЗ — моноклональная гаммапатия неопределенного значения; ММ — множественная миелома; ПБЛ — плазмобластная лимфома; ПКЛ — плазмоклеточный лейкоз; ПМ — плазмоцитома; ТМ — тлеющая миелома.

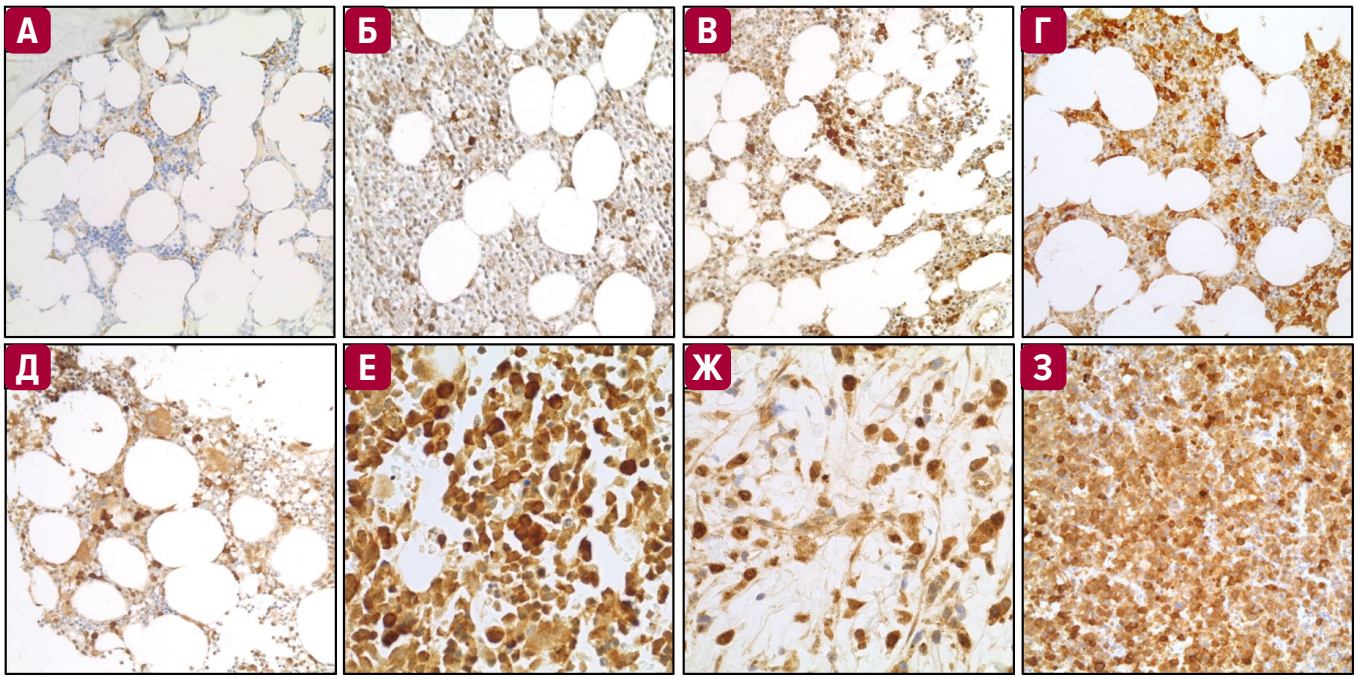

Рис. 2. Иммуногистохимическое исследование экспрессии белка TWIST1. Иммуноферментный метод, (*А–Д, З*) ×200, (*Е, Ж*) ×400:
А — контрольная группа, трепанобиоптат костного мозга. Отсутствие положительных плазматических клеток с ядерным/ядерно-цитоплазматическим типом реакции; *Б* — контрольная группа, трепанобиоптат костного мозга. Доля положительных плазматических клеток с ядерным/цитоплазматическим типом реакции составляет в среднем 2 %, характер реакции гетерогенный; *В* — моноклональная гаммапатия неопределенного значения, трепанобиоптат костного мозга. Доля положительных плазматических клеток с ядерным/ядерно-цитоплазматическим типом реакции составляет в среднем 10 %, реакция интенсивная гетерогенная; *Г* — тлеющая миелома, трепанобиоптат костного мозга. Доля положительных плазматических клеток с ядерным/ядерно-цитоплазматическим типом реакции составляет в среднем 15 %, реакция интенсивная мономорфная; *Д* — симптоматическая множественная миелома, трепанобиоптат костного мозга. Доля положительных плазматических клеток с ядерным/ядерно-цитоплазматическим типом реакции составляет в среднем 10 %, реакция интенсивная мономорфная; *Е* — плазмоклеточный лейкоз, трепанобиоптат костного мозга. Доля положительных плазматических клеток с ядерным/ядерно-цитоплазматическим типом реакции составляет в среднем 10 %, реакция интенсивная мономорфная; *Ж* — плазмоцитома, биоптат новообразования левой ключицы. Доля положительных опухолевых клеток с ядерным/ядерно-цитоплазматическим типом реакции составляет в среднем 30 %, реакция интенсивная гетерогенная; *З* — плазмобластная лимфома, биоптат лимфатического узла. Доля положительных плазматических клеток с ядерным/ядерно-цитоплазматическим типом реакции составляет в среднем 10 %, реакция интенсивная мономорфная

Fig. 2. Immunohistochemical analysis of TWIST1 protein expression. Immunoassay, (*А–Д, З*) ×200, (*Е, Ж*) ×400:
А — control group, bone marrow core biopsy sample. No positive plasma cells with nuclear/nucleo-cytoplasmic reaction; *Б* — control group, bone marrow core biopsy sample. The mean proportion of positive plasma cells with nuclear/cytoplasmic reaction is 2 %, heterogeneous reaction pattern; *В* — monoclonal gammopathy of undetermined significance, bone marrow core biopsy sample. The mean proportion of positive plasma cells with nuclear/nucleo-cytoplasmic reaction is 10 %, intense heterogeneous reaction; *Г* — smoldering myeloma, bone marrow core biopsy sample. The mean proportion of positive plasma cells with nuclear/nucleo-cytoplasmic reaction is 15 %, intense monomorphic reaction; *Д* — symptomatic multiple myeloma, bone marrow core biopsy sample. The mean proportion of positive plasma cells with nuclear/nucleo-cytoplasmic reaction is 10 %, intense monomorphic reaction; *Е* — plasma cell leukemia, bone marrow core biopsy sample. The mean proportion of positive plasma cells with nuclear/nucleo-cytoplasmic reaction is 10 %, intense monomorphic reaction; *Ж* — plasmacytoma, biopsy sample of neoplasm in the left clavicle. The mean proportion of positive tumor cells with nuclear/nucleo-cytoplasmic reaction is 30 %, intense heterogeneous reaction; *З* — plasmablastic lymphoma, lymph node biopsy. The mean proportion of positive plasma cells with nuclear/nucleo-cytoplasmic reaction is 10 %, intense monomorphic reaction

более 5. Для проверки гипотез о наличии различий в распределении числовых показателей в группах сравнения использовался непараметрический ранговый критерий Манна—Уитни. В ряде случаев после проверки гипотезы о нормальности распределения количественных показателей и в случае применения при необходимости нормализующих преобразований использовались методы регрессионного и дисперсионного анализов.

РЕЗУЛЬТАТЫ

По результатам ИГХ-исследования с использованием антител к TWIST1 было обнаружено, что доля положительных плазматических клеток, интенсивность и характер реакции существенно различались (табл. 1, рис. 2). Методами статистической обработки полученных результатов проведен анализ указанных выше параметров в разных нозологических группах.

Ядерный/ядерно-цитоплазматический тип реакции наиболее часто отмечался при ТМ, ПБЛ и ПКЛ (100, 97,1 и 94,7 % соответственно). Единичный случай отсутствия ядерного/ядерно-цитоплазматического типа реакции при ПБЛ может быть объяснен снижением антигенной сохранности консультативного диагностического материала (нарушение фиксации либо технологии изготовления парафинового блока). Реже всего ядерный/ядерно-цитоплазматический тип реакции обнаруживался в контрольной группе (71,4 %).

Доля положительных плазматических клеток с ядерным/цитоплазматическим типом реакции статистически значимо различалась в группах (p = 0,0035). В контрольной группе отмечалась наименьшая доля положительных плазматических клеток (0–5 %, медиана 1,1 %). При этом наибольшая доля положительных плазматических клеток наблюдалась при ПКЛ (0–30 %, медиана 4,4 %), ПМ (0–30 %, медиана 4,4 %) и ПБЛ (0–15 %, медиана 4,9 %).

Частотный профиль интенсивности реакции (рис. 3) в исследованных группах статистически значимо отличался (p < 0,0001). Интенсивная реакция преобладала при ПМ (12/20; 60 %) и ПБЛ (25/35; 71,4 %).

При анализе частотного профиля характера реакции также обнаружены различия в группах/нозологиях (p = 0,0239). Преобладание мономорфной реакции наблюдалось при ПКЛ (10/19; 52,6 %) и ПБЛ (26/35; 74,3 %). В контрольной группе реакция носила гетерогенный характер.

Одним из диагностических критериев МГНЗ является наличие менее 10 % клональных плазматических клеток в костном мозге [11]. Ввиду малого объема субстрата с целью уточнить возможность использования экспрессии TWIST1 в качестве дополнительного диагностического критерия МГНЗ был проведен классический ROC-анализ. Исходной переменной для предсказания МГНЗ была доля положительных плазматических клеток. По результатам анализа оптимальным порогом было выбрано значение 2 % (AUC 0,7908). Согласно данным сравнительного частотного анализа, в группе МГНЗ по сравнению с контрольной

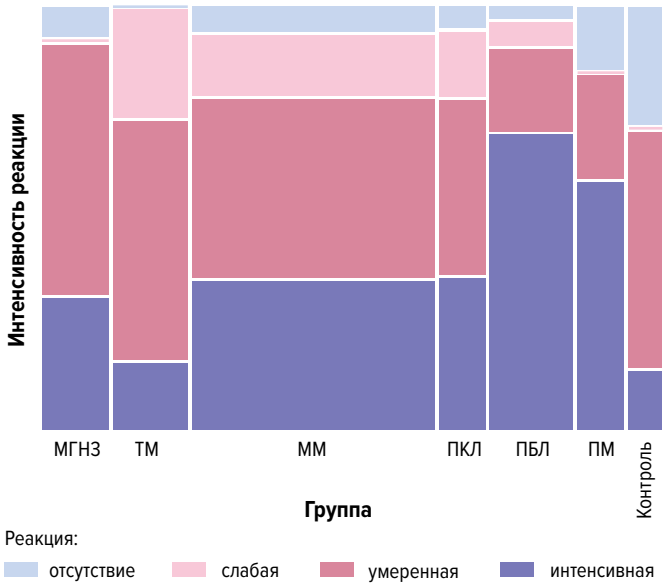

Рис. 3. Иммуногистохимическое исследование экспрессии белка TWIST1. Распределение интенсивности реакции по группам
МГНЗ — моноклональная гаммапатия неопределенного значения; ММ — множественная миелома; ПБЛ — плазмобластная лимфома; ПКЛ — плазмоклеточный лейкоз; ПМ — плазмоцитома; ТМ — тлеющая миелома.

Fig. 3. Immunohistochemical analysis of TWIST1 protein expression. Reaction intensity in different groups
МГНЗ — monoclonal gammopathy of undetermined significance; ММ — multiple myeloma; ПБЛ — plasmablastic lymphoma; ПКЛ — plasma cell leukemia; ПМ — plasmacytoma; ТМ — smoldering myeloma.

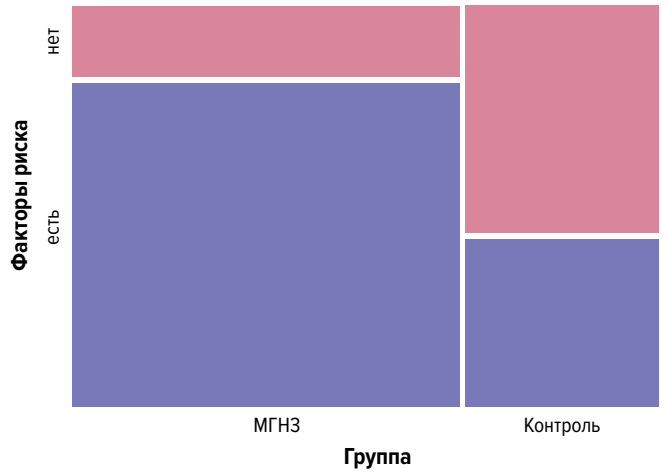

Рис. 4. Распределение моноклональной гаммапатии неопределенного значения (МГНЗ) по суммарному индексу риска

Fig. 4. Total-risk-score distribution of monoclonal gammopathy of undetermined significance (МГНЗ)

группой была выше доля интенсивной (32,1 *vs* 14,3 %) и мономорфной реакций (35,7 *vs* 0,0 %). Распределение по суммарному индексу риска, учитывающему количество факторов риска (превышение порогового значения доли положительных плазматических клеток, наличие интенсивной реакции, мономорфный характер реакции), представлено на рис. 4 (p = 0,0094). Таким образом, отсутствие всех факторов риска свойственно контрольной группе, в то время как наличие хотя бы одного фактора риска свидетельствует в

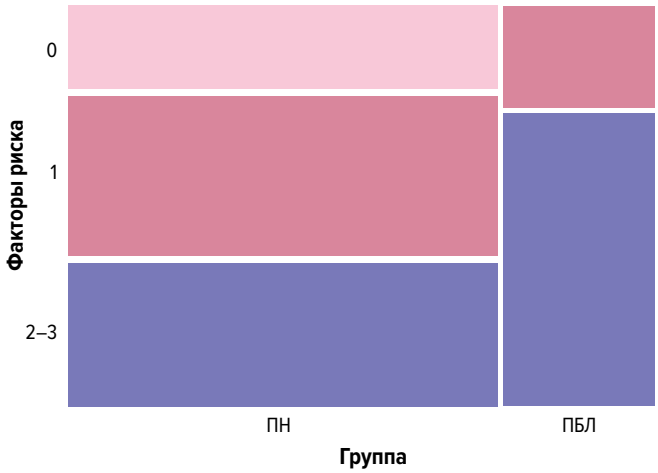

Рис. 5. Распределение плазмоклеточных неоплазий (ПН) и плазмобластной лимфомы (ПБЛ) по суммарному индексу риска

Fig. 5. Total-risk-score distribution of plasma cell neoplasias (ПН) and plasmablastic lymphoma (ПБЛ)

Таблица 2. Данные цитогенетического исследования у 115 пациентов с плазмоклеточными неоплазиями

Показатель	МГНЗ (*n* = 1), *n* (%)	ТМ (*n* = 10), *n* (%)	ММ (*n* = 85), *n* (%)	ПКЛ (*n* = 9), *n* (%)	ПМ, (*n* = 10), *n* (%)
t(4;14)(p16;q32)	0 (0)	6 (60,0)	29 (34,1)	2 (22,2)	0 (0)

МГНЗ — моноклональная гаммапатия неопределенного значения; ММ — множественная миелома; ПКЛ — плазмоклеточный лейкоз; ПМ — плазмоцитома; ТМ — тлеющая миелома.

пользу МГНЗ, что может использоваться в качестве дополнительного диагностического критерия.

Сходные морфологические черты, общность иммунофенотипа, относительная редкость ПБЛ и плазмобластной миеломы существенно осложняют постановку достоверного диагноза [16]. Для оценки экспрессии TWIST1 как дополнительного диагностического параметра при дифференциальной диагностике ПБЛ и ПН был проведен классический ROC-анализ. Исходной переменной для предсказания ПБЛ была доля положительных опухолевых клеток. По результатам анализа оптимальным порогом было выбрано значение 3 % (AUC 0,6601; $p = 0,0034$). Согласно данным сравнительного частотного анализа, в группе ПБЛ по сравнению с ПН была выше доля интенсивной (71,4 *vs* 35,0 %) и мономорфной реакций (74,3 *vs* 47,0 %). Распределение по суммарному индексу риска, учитывающему количество факторов риска (превышение порогового значения доли положительных опухолевых клеток, наличие интенсивной реакции, мономорфный характер реакции), представлено на рис. 5. Отсутствие всех факторов риска встречалось только при ПН, что может использоваться в качестве дополнительного дифференциально-диагностического признака.

При цитогенетическом исследовании транслокация t(4;14)(p16;q32) была обнаружена у 37 (32,2 %) из 115 пациентов с ПН (табл. 2). В группах МГНЗ ($n = 1$) и ПМ ($n = 10$) транслокации не выявлено, в то время как при ММ ($n = 85$) и ТМ ($n = 10$) данное цитогенетическое нарушение отмечалось в 34,1 и 60,0 % случаев соответственно. При статистическом анализе значимой связи между экспрессией TWIST1 и наличием t(4;14) не обнаружено ($p = 0,35$).

У 33 из 37 пациентов с транслокацией t(4;14) проведено молекулярно-генетическое исследование, по результатам которого мутация в гене *KRAS* была обнаружена у 1/7 (14,3 %) пациентов с ТМ, у 7/25 (28 %) — с ММ, причем в 1/25 случаев (4 %) в сочетании с мутацией в гене *BRAF*, и не встречалась при ПКЛ ($n = 1$). Мутация в гене *NRAS* выявлена у 3/25 (12 %) больных ММ и отсутствовала у пациентов с ТМ ($n = 7$) и ПКЛ ($n = 1$). Мутация в гене *BRAF* определялась у 5/25 (20 %) пациентов с ММ и не выявлена при ТМ ($n = 7$) и ПКЛ ($n = 1$). При статистическом анализе значимой связи между ИГХ-экспрессией TWIST1 и мутационным статусом генов *KRAS* ($p = 0,69$), *NRAS* ($p = 0,73$) и *BRAF* ($p = 0,45$) не обнаружено.

ОБСУЖДЕНИЕ

ММ — злокачественная опухоль из В-клеток конечных этапов дифференцировки, которая характеризуется мультифокальной пролиферацией плазматических клеток в костном мозге [11, 17]. Для ММ характерна генетическая гетерогенность с повторяющимися первичными цитогенетическими нарушениями, обнаруживаемыми у большинства пациентов на момент диагностики. По мере развития болезни в субклонах опухоли происходят вторичные цитогенетические события, способствующие выживанию опухолевых клеток. Как первичные, так и вторичные цитогенетические нарушения оказывают влияние на течение заболевания, прогноз и эффективность противоопухолевого лечения [18].

Согласно ряду прогностических моделей, в ближайшие десятилетия ожидается продолжение роста заболеваемости и распространенности ММ. В то же время предполагается, что показатели смертности и продолжительности жизни, скорректированной по нетрудоспособности, достигнут плато. Все это подчеркивает необходимость расширения программ профилактики и скрининга, в частности направленных на контроль массы тела (высокий индекс массы тела относится к факторам риска развития ММ), раннее выявление заболевания, разработку эффективных протоколов лечения пациентов из группы высокого риска [19, 20]. Несмотря на значительный арсенал новых лекарственных препаратов при ММ, ответы на проводимое лечение могут существенно различаться. Во многом это обусловлено генетической гетерогенностью заболевания, вследствие чего общая выживаемость пациентов может как составлять всего несколько месяцев, так и превышать 10 лет [21].

В ряде исследований было продемонстрировано, что высокая экспрессия транскрипционного фактора TWIST1 связана с диссеминацией и инвазией опухолевых клеток, уклонением их от апоптоза и развитием химиорезистентности [2, 5–10, 12, 22–27]. На мышиных моделях было показано, что нокдаун TWIST1 снижает миграцию клеток, тогда как гиперэкспрессия белка в клеточных линиях *in vitro* увеличивает миграцию и инвазию клеток [12, 26].

В настоящей работе наибольшая доля TWIST1-позитивных плазматических клеток была обнаружена при ПКЛ, ПМ и ПБЛ. ПКЛ — агрессивное В-клеточное лимфопролиферативное заболевание с экстрамедуллярной диссеминацией и неблагоприятным прогнозом, характеризующееся циркуляцией 5 % и более плазматических клеток в периферической крови пациентов с ММ [28]. Высокая экспрессия белка TWIST1 при ПКЛ, вероятно, обусловлена непосредственной активацией транскрипционного фактора, что, в свою очередь, приводит к диссеминации опухолевых клеток. При ПМ наибольшая доля плазматических клеток (7–30 %, медиана 13,6 %) определялась у 4 (20 %) из 20 пациентов, причем у всех субстрат ПМ был получен в дебюте ММ. Таким образом, эти случаи можно рассматривать как терминальные стадии развития ММ, при которых происходит экстрамедуллярное распространение опухолевых клеток [29], что так же, как и при ПКЛ, может объясняться высокой активностью транскрипционного фактора TWIST1.

Плазмобластная миелома — редкое заболевание с агрессивным клиническим течением и неблагоприятным прогнозом, характеризующееся наличием более 30 % плазмобластов в опухолевом субстрате. Редкость, практически идентичная морфологическая картина, схожесть иммунофенотипа, неблагоприятное клиническое течение затрудняют проведение дифференциальной диагностики с ПБЛ. Постановка достоверного диагноза критически значима, поскольку терапевтические стратегии при этих двух новообразованиях существенно различаются [16].

При ПБЛ высокая доля положительных опухолевых клеток при ИГХ-исследовании с антителами к TWIST1, возможно, отражает распространенность поражения и агрессивность течения заболевания. В научной литературе встречаются публикации о связи высокой экспрессии TWIST1 при анапластической крупноклеточной Т-клеточной лимфоме с повышением способности опухолевых клеток к инвазии и с развитием химиорезистентности [9, 10]. Полученные нами данные свидетельствуют о том, что при ПБЛ отмечалось наличие, как правило, нескольких факторов риска (доля TWIST1+ опухолевых клеток более 3 %, высокая интенсивность и мономорфный характер реакции). В то же время отсутствие всех факторов риска обнаружено при ПН. Таким образом, при проведении дифференциальной диагностики между ПН и ПБЛ в качестве дополнительного дифференциально-диагностического признака может использоваться ИГХ-исследование с антителами к TWIST1.

Доля TWIST1-позитивных плазматических клеток статистически значимо отличалась в группе МГНЗ по сравнению с контрольной группой (p = 0,0023). Нами получены данные о возможности применения ИГХ-исследования с антителами к TWIST1 в качестве дополнительного признака при диагностике МГНЗ на материале трепанобиоптатов костного мозга.

Экспрессия TWIST1 может быть косвенным отражением первичных цитогенетических событий, происходящих в плазматической клетке и инициирующих начальные этапы развития ММ. В частности, к ним относится транслокация t(4;14), при которой происходит активация онкогена *NSD2*, находящегося в локусе 4p16. Продукт этого гена усиливает регуляцию белка TWIST1 [12]. В то же время в нашем исследовании не было обнаружено статистически значимой связи между уровнем экспрессии TWIST1 и наличием t(4;14). Это может объясняться тем, что активность гена *TWIST1* регулируется большой группой вышестоящих регуляторов (рис. 6) помимо NSD2. К ним относятся AKT (протеинкиназа B), STAT3 (преобразователь сигнала и активатор транскрипции 3), HIF-α (индуцируемый гипоксией фактор α), NF-κB (ядерный фактор каппа B), SRC (коактиватор ядерного рецептора), ось Wnt/β-катенин, гомеобокс-белок Ras/Msh (MSX2), MAPK (митоген-активируемые протеинкиназы) [5, 8–12]. Активация TWIST1 может происходить под воздействием внешних факторов (цитокинов, гормонов, γ-облучения) [2].

Кроме того, в регуляции функции и активности белка TWIST1 участвует сигнальный путь RAS-RAF-MAPK (см. рис. 6) с реципрокным механизмом действия. Мутации в генах этого сигнального пути (*KRAS, NRAS, BRAF*) часто обнаруживаются при ПН [27]. Следует отметить, что мутации в генах семейства *RAS* встречаются практически в 50 % симптоматической ММ, более чем в 70 % ПКЛ и менее чем в 10 % МГНЗ, что указывает на активацию сигнального пути RAS-RAF-MAPK при прогрессировании заболевания [13, 30]. В ряде исследований обнаружено негативное влияние мутаций в генах *KRAS* и *NRAS* на эффективность терапии по бортезомиб-содержащим схемам при ММ [14, 15]. При раке молочной железы было показано, что ингибирование оси c-Src/TWIST вызывало подавление регуляции экспрессии генов семейства *RAS*, что, в свою очередь, приводило к нарушению инвазии и снижению метастатического потенциала опухолевых клеток [27]. Преодоление резистентности к проводимому лечению потенциально возможно посредством подавления TWIST1 в опухолевых клетках [25]. Отсутствие статистически значимой связи экспрессии TWIST1 и мутационного статуса генов *KRAS, NRAS* и *BRAF* при ММ (n = 33) может объясняться генетической гетерогенностью опухолевого субстрата и требует дальнейшего исследования на большем числе наблюдений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящей работе впервые продемонстрирована экспрессия белка TWIST1, определяемая ИГХ-методом, при МГНЗ, ТМ, ПКЛ и ПБЛ. Проведенное исследование позволило охарактеризовать экспрессию белка TWIST1 на материале трепанобиоптатов костного мозга и биоптатов опухолевого субстрата у пациентов с ПН. При этом наиболее высокий уровень TWIST1-позитивных плазматических клеток ПН отмечался в группах с наличием экстрамедуллярного поражения — при ПКЛ и ПМ. Кроме того, данные ИГХ-исследования с антителами к TWIST1 могут использоваться в качестве дополнительного дифференциально-диагностического признака при МГНЗ на субстрате трепанобиоптатов костного мозга.

Активность транскрипционного фактора TWIST1 в патогенезе злокачественных новообразований связана с метастазированием, диссеминацией и инвазией опу-

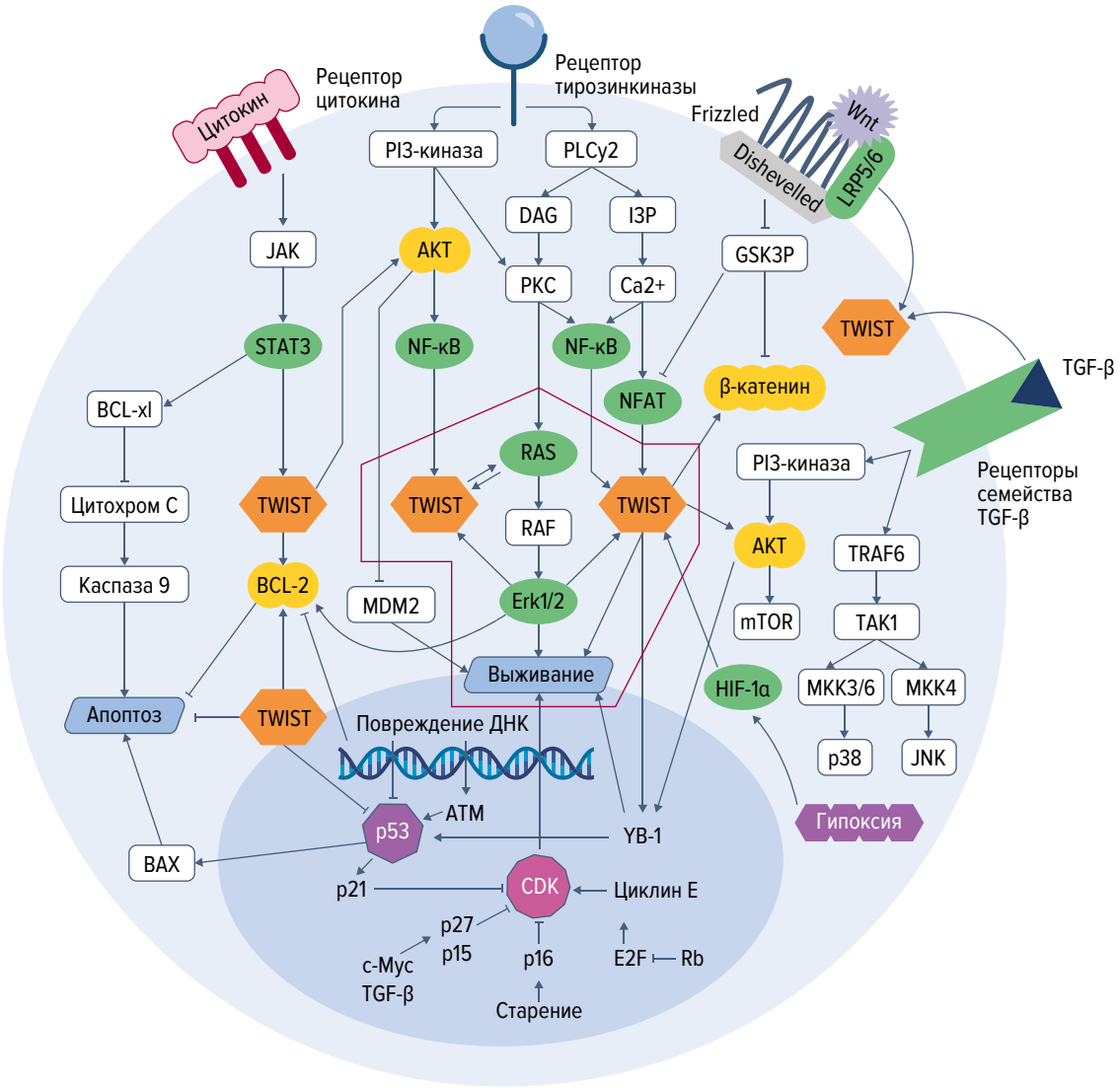

Рис. 6. Ключевые сигнальные пути в регуляции транскрипционного фактора TWIST. Молекулы вышестоящих сигнальных путей (NF-κB, STAT3, Wnt/β-катенин, NFAT, RAS, MAPK (Erk1/2) и HIF-1α; отмечены зеленым) индуцируют экспрессию белков TWIST, которая, в свою очередь, влияет на активность белков AKT, YB-1, BCL-2 и β-катенин (отмечены желтым). Все эти события связаны с выживанием клеток и блокировкой апоптоза. Оранжевым отмечена реципрокная регуляция транскрипционного фактора TWIST1 и сигнального пути RAS-RAF-MAPK. Повреждение ДНК способствует активации ATM в ядре, тем самым запуская p53-регулируемый путь апоптоза. TWIST связывается с С-концом p53 и способствует его деградации, опосредованной MDM2. TWIST также взаимодействует с антиапоптотическим белком BCL-2. YB-1 как молекула, входящая в состав TWIST, может ингибировать p53 и апоптоз (цит. по [9])

NF-κB — ядерный фактор к-В; NFAT — ядерный фактор активированных Т-клеток; TGF-β — трансформирующий фактор роста β; TRAF6 — фактор 6, ассоциированный с рецептором фактора некроза опухолей; ➝ — индукция; ⊥ — ингибирование.

Fig. 6. Key signal pathways in regulating the TWIST transcription factor. Molecules of higher-level signaling pathways (NF-κB, STAT3, Wnt/β-catenin, NFAT, RAS, MAPK (Erk1/2), and HIF-1α; marked in green) induce TWIST protein expression which in its turn affects the activity of proteins AKT, YB-1, BCL-2, and β-catenin (marked in yellow). All these events are related to cell survival and apoptosis inhibition. Reciprocal regulation of the TWIST transcription factor and the RAS-RAF-MAPK signal pathway is marked in orange. DNA damage promotes ATM activation in the nucleus, thereby initiating p53-regulated apoptosis pathway. TWIST binds to the C-terminus of p53 and promotes its MDM2-mediated degradation. TWIST also interacts with the antiapoptotic protein BCL-2. YB-1 as a TWIST-molecule can inhibit p53 and apoptosis (quoted from [9])

NF-κB — nuclear factor kappa B; NFAT — nuclear factor of activated T-cells; TGF-β — transforming growth factor beta; TRAF6 — tumor necrosis factor receptor–associated factor 6; ➝ — induction; ⊥ — inhibition.

холевых клеток, уклонением их от апоптоза и возникновением резистентности к проводимой терапии. ПБЛ характеризовалась наибольшей долей TWIST1-позитивных опухолевых клеток, высокой интенсивностью и мономорфным характером реакции, что позволяет использовать ИГХ-исследование с антителами к TWIST1 в качестве дополнительного критерия при проведении дифференциальной диагностики ПБЛ и миеломы с плазмобластной морфологией.

Отсутствие статистически значимой связи между экспрессией TWIST1 с наличием t(4;14) и мутационным статусом генов *KRAS, NRAS* и *BRAF* обусловлено разнообразием многочисленных регуляторов сигнальных каскадов данного транскрипционного фактора, а также многообразием молекулярно-генетических событий, происходящих в генах сигнальных путей в процессе клональной эволюции ММ.

Таким образом, ИГХ-исследование с антителами к TWIST1 может использоваться в качестве дополнительного диагностического критерия при МГНЗ и в качестве дополнительного информативного признака при проведении дифференциальной диагностики ПБЛ и ПН с установленными в процессе исследования пороговыми значениями.

УВЕДОМЛЕНИЯ / ACKNOWLEDGMENT

ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ. А.М. Ковригина, член редакционной коллегии журнала «Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика», в рецензировании рукописи не участвовала. Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

DISCLOSURE. A.M. Kovrigina, member of the Editorial Board of *Clinical Oncohematology. Basic research and clinical practice*, did not participate in reviewing the manuscript. Other authors declare no conflicts of interest.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ. Исследование не имело спонсорской поддержки.

FUNDING. This study received no external financial support.

ВКЛАД АВТОРОВ. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства, согласно международным критериям ICMJE. При этом наибольший вклад распределен следующим образом.
Концепция и дизайн: А.М. Ковригина, М.В. Мельникова.
Сбор и обработка данных: М.В. Мельникова, Ю.А. Чабаева, С.М. Куликов, Б.В. Бидерман, И.А. Якутик.
Предоставление материалов исследования: М.В. Мельникова, М.В. Соловьева, Т.Н. Обухова, Б.В. Бидерман, И.А. Якутик, А.Б. Судариков.
Анализ и интерпретация данных: М.В. Мельникова, А.М. Ковригина.
Подготовка рукописи: М.В. Мельникова.
Окончательное одобрение рукописи: А.М. Ковригина, М.В. Соловьева.

AUTHOR CONTRIBUTION. All authors meet the ICMJE criteria for authorship and declare their special contribution as follows:
Conception and design: A.M. Kovrigina, M.V. Melnikova.
Data collection and processing: M.V. Melnikova, Yu.A. Chabaeva, S.M. Kulikov, B.V. Biderman, I.A. Yakutik.
Research materials provision: M.V. Melnikova, M.V. Soloveva, T.N. Obukhova, B.V. Biderman, I.A. Yakutik, A.B. Sudarikov.
Data analysis and interpretation: M.V. Melnikova, A.M. Kovrigina.
Manuscript writing: M.V. Melnikova.
Final approval of manuscript: A.M. Kovrigina, M.V. Soloveva.

СОГЛАСИЕ НА ПУБЛИКАЦИЮ. Не требуется.

CONSENT FOR PUBLICATION. Not required.

ЭТИЧЕСКОЕ ОДОБРЕНИЕ. Не требуется.

ETHICS APPROVAL. Not required.

ORCID

М.В. Мельникова — https://orcid.org/0009-0003-1694-6861
А.М. Ковригина — https://orcid.org/0000-0002-1082-8659
М.В. Соловьева — https://orcid.org/0000-0003-4142-171X
Ю.А. Чабаева — https://orcid.org/0000-0001-8044-598X
С.М. Куликов — https://orcid.org/0000-0002-6288-7570
Т.Н. Обухова — https://orcid.org/0000-0003-1613-652X
Б.В. Бидерман — https://orcid.org/0000-0002-6253-3334
И.А. Якутик — https://orcid.org/0000-0002-5532-1122
А.Б. Судариков — https://orcid.org/0000-0001-9463-9187

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Pei H, Li Y, Liu M, Chen Y. Targeting Twist expression with small molecules. Medchemcomm. 2016;8(2):268–75. doi: 10.1039/c6md00561f.
2. Wang T, Rho O, Eguiarte-Solomon F, DiGiovanni J. TWIST1 as a target for prevention of cutaneous squamous cell carcinoma. Mol Carcinog. 2023;62(1):62–76. doi: 10.1002/mc.23482.
3. Simpson P. Maternal-Zygotic Gene Interactions during Formation of the Dorsoventral Pattern in Drosophila Embryos. Genetics. 1983;105(3):615–32. doi: 10.1093/genetics/105.3.615.
4. Wang SM, Coljee VW, Pignolo RJ, et al. Cloning of the human twist gene: its expression is retained in adult mesodermally-derived tissues. Gene. 1997;187(1):83–92. doi: 10.1016/S0378-1119(96)00727-5.
5. Bertol JW, Johnston S, Ahmed R, et al. TWIST1 interacts with β/δ-catenins during neural tube development and regulates fate transition in cranial neural crest cells. Development. 2022;149(15):dev200068. doi: 10.1242/dev.200068.
6. Tseng JC, Chen HF, Wu KJ. A twist tale of cancer metastasis and tumor angiogenesis. Histol Histopathol. 2015;30(11):1283–94. doi: 10.14670/HH-11-638.
7. Qin Q, Xu Y, He T, et al. Normal and disease-related biological functions of TWIST1 and underlying molecular mechanisms. Cell Res. 2012;22(1):90–106. doi: 10.1038/cr.2011.144.
8. Liu X, Ma Y, Li R, et al. Niche TWIST1 is critical for maintaining normal hematopoiesis and impeding leukemia progression. Haematologica. 2018;103(12):1969–79. doi: 10.3324/haematol.2018.190652.
9. Norozi F, Ahmadzadeh A, Shahjahani M, et al. Twist as a new prognostic marker in hematological malignancies. Clin Transl Oncol. 2016;18(2):113–24. doi: 10.1007/s12094-015-1357-0.
10. Radhakrishnan K, Truong L, Carmichael CL. An “unexpected” role for EMT transcription factors in hematological development and malignancy. Front Immunol. 2023;14:1207360. doi: 10.3389/fimmu.2023.1207360.
11. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Haematolymphoid tumours. Lyon: IARC; 2024. (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 11). Available from: https://tumourclassification.iarc.who.int/chapters/63 (accessed 06.06.2025).
12. Cheong CM, Mrozik KM, Hewett DR, et al. Twist-1 is upregulated by NSD2 and contributes to tumour dissemination and an epithelial-mesenchymal transition-like gene expression signature in t(4;14)-positive multiple myeloma. Cancer Lett. 2020;475:99–108. doi: 10.1016/j.canlet.2020.01.040.
13. Hu Y, Chen W, Wang J. Progress in the identification of gene mutations involved in multiple myeloma. Onco Targets Ther. 2019;12:4075–80. doi: 10.2147/OTT.S205922.
14. Mulligan G, Lichter DI, Di Bacco A, et al. Mutation of NRAS but not KRAS significantly reduces myeloma sensitivity to single-agent bortezomib therapy. Blood. 2014;123(5):632–9. doi: 10.1182/blood-2013-05-504340.
15. Сергеева А.М., Сурин В.Л., Чабаева Ю.А. и др. Мутации в генах KRAS/NRAS и эффективность индукционной терапии по трехкомпонентным схемам на основе бортезомиба у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой. Клиническая онкогематология. 2024;17(3):256–65. doi: 10.21320/2500-2139-2024-17-3-256-265. [Sergeeva A.M., Surin V.L., Chabaeva Yu.A., et al. KRAS/NRAS Gene Mutations and the Efficacy of Bortezomib-Based Triplet Induction Therapy in Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma. Clinical oncohematology. 2024;17(3):256–65. doi: 10.21320/2500-2139-2024-17-3-256-265. (In Russ)]
16. Мельникова М.В., Ковригина А.М., Соловьева М.В. Плазмобластная лимфома и плазмобластная миелома: диагностическая дилемма (обзор литературы). Клиническая онкогематология. 2024;17(2):129–40. doi: 10.21320/2500-2139-2024-17-2-129-140. [Melnikova M.V., Kovrigina A.M., Soloveva M.V. Plasmablastic Lymphoma and Plasmablastic Myeloma: A Diagnostic

Dilemma (Literature Review). Clinical oncohematology. 2024;17(2):129–40. doi: 10.21320/2500-2139-2024-17-2-129-140. (In Russ)]

17. Менделеева Л.П., Соловьев М.В., Рехтина И.Г. и др. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации «Множественная миелома». Ассоциация онкологов России, Национальное гематологическое общество, Региональная общественная организация «Общество онкогематологов», 2024. (электронный документ) Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/144_2. Ссылка активна на 08.09.2025. [Mendeleeva L.P., Solovev M.V., Rekhtina I.G., et al. Clinical guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation “Multiple myeloma”. Russian Association of Oncologists, National Hematology Society, Regional Public Organization “Society of Oncohematology”. (Internet) Available from: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/144_2. Accessed 08.09.2025. (In Russ)]

18. Clarke SE, Fuller KA, Erber WN. Chromosomal defects in multiple myeloma. Blood Rev. 2024;64:101168. doi: 10.1016/j.blre.2024.101168.

19. Hou Q, Li X, Ma H, et al. A systematic epidemiological trends analysis study in global burden of multiple myeloma and 29 years forecast. Sci Rep. 2025;15(1):2204. doi: 10.1038/s41598-024-83630-x.

20. Zhuge L, Lin X, Fan Z, et al. Global, regional and national epidemiological trends of multiple myeloma from 1990 to 2021: a systematic analysis of the Global Burden of Disease study 2021. Front Public Health. 2025;13:1527198. doi: 10.3389/fpubh.2025.1527198.

21. Maura F, Rajanna AR, Zicchеddu B, et al. Genomic Classification and Individualized Prognosis in Multiple Myeloma. J Clin Oncol. 2024;42(11):1229–40. doi: 10.1200/JCO.23.01277.

22. Zhao Z, Rahman MA, Chen ZG, et al. Multiple biological functions of TWIST1 in various cancers. Oncotarget. 2017;8(12):20380–93. doi: 10.18632/oncotarget.14608.

23. Ning X, Zhang K, Wu Q, et al. Emerging role of TWIST1 in fibrotic diseases. J Cell Mol Med. 2018;22(3):1383–91. doi: 10.1111/jcmm.13465.

24. Wu YH, Huang YF, Chang TH, Chou CY. Activation of TWIST1 by COL11A1 promotes chemoresistance and inhibits apoptosis in ovarian cancer cells by modulating NF-κB-mediated IKKβ expression. Int J Cancer. 2017;141(11):2305–17. doi: 10.1002/ijc.30932.

25. Tran PT, Shroff EH, Burns TF, et al. TWIST1 suppresses senescence programs and thereby accelerates and maintains mutant Kras-induced lung tumorigenesis. PLoS Genet. 2012;8(5):e1002650. doi: 10.1371/journal.pgen.1002650.

26. Yang JZ, Lian WG, Sun LX, et al. High nuclear expression of TWIST1 in the skeletal extramedullary disease of myeloma patients predicts inferior survival. Pathol Res Pract. 2016;212(3):210–6. doi: 10.1016/j.prp.2015.12.011.

27. Bourguignon LY, Wong G, Earle C, et al. Hyaluronan-CD44 interaction promotes c-Src-mediated twist signaling, microRNA-10b expression, and RhoA/RhoC up-regulation, leading to Rho-kinase-associated cytoskeleton activation and breast tumor cell invasion. J Biol Chem. 2010;285(47):36721–35. doi: 10.1074/jbc.M110.162305.

28. Менделеева Л.П., Соловьев М.В., Рехтина И.Г. и др. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации «Плазмоклеточный лейкоз». Ассоциация онкологов России, Национальное гематологическое общество, Региональная общественная организация «Общество онкогематологов», 2024. (электронный документ) Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/808_1. Ссылка активна на 08.09.2025 г. [Mendeleeva L.P., Solovev M.V., Rekhtina I.G., et al. Clinical guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation “Plasma cell leukemia”. Russian Association of Oncologists, National Hematology Society, Regional Public Organization “Society of Oncohematology”. (Internet) Available from: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/808_1. Accessed 08.09.2025. (In Russ)]

29. Heider M, Nickel K, Högner M, Bassermann F. Multiple Myeloma: Molecular Pathogenesis and Disease Evolution. Oncol Res Treat. 2021;44(12):672–81. doi: 10.1159/000520312.

30. Rebmann Chigrinova E, Porret NA, Andres M, et al. Correlation of plasma cell assessment by phenotypic methods and molecular profiles by NGS in patients with plasma cell dyscrasias. BMC Med Genomics. 2022;15(1):203. doi: 10.1186/s12920-022-01346-1.