

## ОБЗОРЫ

## Клиническое значение экспрессии гена *PRAME* при онкогематологических заболеваниях

**В.А. Мисюрин**

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

## РЕФЕРАТ

Хотя активность *PRAME* была впервые установлена при солидных опухолях, данный ген чрезвычайно часто экспрессируется при онкогематологических заболеваниях. Ген *PRAME* может быть использован как надежный биомаркер наличия опухолевых клеток. Определение транскриптов *PRAME* используется при мониторинге минимальной остаточной болезни и диагностике молекулярного рецидива. При проведении экспериментов с *PRAME*-экспрессирующими линиями лейкозных клеток получены противоречивые результаты. По этой причине объяснить наблюдаемое влияние экспрессии *PRAME* на прогноз очень сложно. Тем не менее при хронических миелопролиферативных заболеваниях и хроническом миелоидном лейкозе активность *PRAME* связана с худшим прогнозом, а при острых лейкозах лимфоидной и миелоидной направленности — с лучшим. Несмотря на большой объем клинических наблюдений, при некоторых нозологических формах влияние экспрессии *PRAME* на прогноз остается неизвестным. В настоящем обзоре литературы широко представлены известные данные об экспрессии гена *PRAME* при онкогематологических заболеваниях.

**Ключевые слова:** *PRAME*, лейкозы, лимфомы, прогноз.

**Получено:** 14 сентября 2017 г.

**Принято в печать:** 2 декабря 2017 г.

*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

*Для цитирования:* 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

## REVIEWS

## Clinical Significance of the *PRAME* Gene Expression in Oncohematological Diseases

**VA Misyurin**

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

## ABSTRACT

Although the *PRAME* activity was first discovered in solid tumors, this gene is very frequently expressed in oncohematological diseases. *PRAME* can be regarded as a reliable biomarker of tumor cells. Determination of *PRAME* transcripts is used in residual disease monitoring and molecular relapse diagnostics. Experimentation with *PRAME* expressing lines of leukemia cells yielded controversial results. Therefore, it is hardly possible to estimate the prognostic value of *PRAME* activity in oncohematological diseases. In chronic myeloproliferative disease and chronic myeloid leukemia, however, *PRAME* activity proves to be a predictor of negative prognosis, and on the contrary, it can be regarded as a positive prognostic factor in acute myeloid or lymphoid leukemia. Despite many clinical studies prognostic value of *PRAME* expression in some diseases requires further investigation. The present literature review contains the data concerning *PRAME* expression in oncohematological diseases.

**Keywords:** *PRAME*, leukemia, lymphoma, prognosis.

**Received:** September 14, 2017

**Accepted:** December 2, 2017

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

*For citation:* Misyurin AV. 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



## ВВЕДЕНИЕ

Ген *PRAME* относится к семейству так называемых раково-тестикулярных генов, активных в основном в клетках гамет и в опухолевых клетках. Иммунная система человека распознает *PRAME* и другие раково-тестикулярные белки как чужеродные и может развить иммунный ответ против них.

Белок *PRAME* открыт в 1997 г. [1]. *PRAME* экспрессируется при многих онкологических заболеваниях: меланоме, нейробластоме и остеосаркомах. При меланоме и некоторых других солидных опухолях экспрессия *PRAME* в основном связана с метастазированием и лекарственной резистентностью, а также с неблагоприятным исходом заболевания [1, 2].

Негативное влияние на прогноз при солидных опухолях объясняется функциями белка. Так, *PRAME* блокирует сигнальный путь ретиноевой кислоты, благодаря чему останавливается дифференцировка клеток [3]. При экспрессии гена *PRAME* в клетке снижается уровень экспрессии гена *TRAIL*, кодирующего рецептор гибели. Благодаря этому снижается чувствительность клетки к апоптозу [4]. При этом белок *PRAME* активирует экспрессию генов, контролируемых NFY-зависимыми промоторами. Данные гены отвечают за ускорение метаболизма, выживание клетки и способствуют преодолению стресса [5]. Кроме того, известно, что активность *PRAME* связана с сопротивлением клетки отравлению солями тяжелых металлов [6]. По этим причинам интерес к исследованию свойств белка *PRAME* и влияния его экспрессии на исход онкологических заболеваний в настоящее время очень высок. Следует подчеркнуть, что среди раково-тестикулярных генов, спонтанно активных при солидных опухолях, *PRAME* отличается наибольшей частотой экспрессии. Его транскрипты могут быть обнаружены примерно у половины больных с солидными опухолями [7].

При онкогематологических заболеваниях активность гена *PRAME* также наблюдается очень часто. Показано, что уровень экспрессии *PRAME* тем выше, чем больше деметилированы промотор и первые экзоны гена, полностью метилированные в соматических клетках здорового человека [8–11]. Имеются упоминания о том, что *PRAME* может быть активен в здоровых клетках CD34+. Однако уровень экспрессии в них очень мал и исчисляется примерно 1–2 молекулами мРНК на клетку. В лейкозных клетках уровень экспрессии *PRAME* может быть выше в тысячи раз [12]. Таким образом, обнаруженная активность *PRAME* может считаться облигатным признаком наличия лейкозной клетки. Благодаря этому определение экспрессии *PRAME* удобно использовать при оценке результатов терапии и минимальной остаточной болезни.

Свойства *PRAME*, ухудшающие прогноз при солидных опухолях, могут обнаруживаться также при лимфомах и лейкозах различной линейной направленности. Можно предположить, что прогноз у больных, имеющих высокий уровень экспрессии *PRAME* в лейкозных клетках, будет наихудшим. Неудивительно, что к настоящему времени множество исследовательских групп использовало данные особенности гена *PRAME* для диагностики и оценки риска

при онкогематологических заболеваниях. Следует отметить, что фактор экспрессии *PRAME* не всегда оказывал только негативное влияние. При ряде нозологических форм активность этого гена имела благоприятное прогностическое значение.

В представленном обзоре систематизированы результаты исследований роли экспрессии *PRAME* при онкогематологических заболеваниях. Данные литературы были собраны при использовании ключевого слова «*PRAME*» в базах данных pubmed и elibrary.

## ПОДХОДЫ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ПРИ ОПРЕДЕЛЕНИИ УРОВНЯ ЭКСПРЕССИИ *PRAME* В ДИАГНОСТИЧЕСКИХ ЦЕЛЯХ

При оценке частоты активности *PRAME* при различных нозологиях разные исследовательские группы не всегда получали одинаковые результаты. Это объясняется различиями в методах определения, прежде всего в выбранном пороговом уровне экспрессии, разделяющем положительные и отрицательные случаи. Самые чувствительные системы для проведения полимеразной цепной реакции позволяли определять экспрессию *PRAME* у здоровых доноров. Однако активность гена у больных была выше как минимум на порядок [13–17].

Прогностические модели на основе уровня экспрессии *PRAME* также создавались разными методами. В некоторых случаях исследователи сравнивали между собой клинические параметры пациентов, абсолютно негативных по экспрессии *PRAME*, и больных, у которых наблюдалась активность *PRAME* [15, 16, 18–35]. При определении активности *PRAME* количественно в клетках здоровых доноров для выделения неблагоприятных групп иногда устанавливались значения экспрессии гена на уровне в 10 или 100 раз больше в сравнении со здоровыми донорами [13–16, 36–45]. Использовался также способ ранжирования групп больных согласно величине уровня экспрессии *PRAME*. Например, результаты лечения 25 % больных с наиболее высоким уровнем сравнивали с данными, полученными у 50 % больных с промежуточным уровнем экспрессии и у 25 % — с самым низким из наблюдаемых уровней [42, 46–50]. Наконец, для выделения неблагоприятной прогностической группы больных в исследованиях К. Mitsuhashi и соавт. [29] и V. Ergolak и соавт. [51] были подобраны такие значения уровня экспрессии *PRAME*, при которых кривые выживаемости расходились в наибольшей степени.

Данные о числе пациентов с *PRAME*-экспрессией при различных заболеваниях и о выявленном клиническом значении представлены в табл. 1.

## ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЭКСПРЕССИИ *PRAME* ПРИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Достаточно много работ посвящено активности белка *PRAME* при В-клеточных злокачественных лимфопролиферативных заболеваниях.

**Таблица 1.** Экспрессия и прогностическое значение PRAME при различных онкогематологических заболеваниях

Доноры/ заболевание (материал)	Публикация и доля пациентов с экспрессией, %	Влияние на прогноз
Здоровые (кровь)	[8] 0; [15] 0; [39] 30; [25] 2; [33] 0; [64] 0; [42] 7; [14] 5; [27] 1; [13] 8	—
Здоровые (костный мозг)	[8] 0; [21] 0; [2] 0; [15] 0; [39] 33; [14] 9; [10] 0; [23] 0; [9] 0; [60] 0; [35] 0	—
Здоровые (клетки CD34+)	64 0; 9 0; 60 0	—
ММ, в целом	[19] 69; [18] 62; [8] 22; [22] 60; [15] 0; [23] 23; [24] 46	Негативное [18, 19, 24]
ММ, стадия I	[21] 11	—
ММ, стадия III	[21] 56	—
В-ХЛЛ	[25] 16; [26] 18; [13] 27	Негативное [27]
ВКЛ	[8] 0; [13] 8	—
ЛХ	[46] 22; [8] 14	Негативное [51]
НЛХ	[46] 31; [8] 15; [15] 23; [25] 44	—
ДВКЛ	[28] 38; [29] 32	Негативное [28, 29]
МКЛ	[46] 44; [26] 57	—
ХМЛ, ХФ	[20] 7; [15] 23; [59] 42; [27] 20; [30] 58; [10] 36; [9] 50; [60] 28	Негативное [59]
ХМЛ, ФА	[20] 28; [15] 29; [59] 17; [60] 50	—
ХМЛ, БК	[20] 80; [15] 64; [42] 33; [59] 32; [27] 22; [30] 70; [10] 70; [9] 97; [60] 67	—
МДС	[37] 74	Негативное [31, 37, 47]
В-ОЛЛ, дети	[38] 42; [16] 35	Позитивное [38, 62, 63]
ОМЛ, дети	[39] 62; [14] 65; [16] 41; [48] 82; [40] 55; [11] 31	Позитивное [49]
Острые лейкозы взрослых, Ph <sup>-</sup>	[15] 50	Негативное [15]
Острые лейкозы взрослых, Ph <sup>+</sup>	[15] 84	—
ОЛЛ взрослых	[42] 17	—
В-ОЛЛ взрослых	[8] 20	—
Т-ОЛЛ взрослых	[8] 0; [15] 50	—
ОМЛ взрослых, билинейный	[8] 7	—
ОМЛ взрослых	[33] 64; [34] 67; [42] 30; [16] 40; [35] 53; [32] 41	Позитивное [44, 46, 50]
ОМЛ взрослых, нормальный кариотип	[45] 55	Позитивное [50]

В-ХЛЛ — В-клеточный хронический лимфоцитарный лейкоз; Ph — филадельфийская хромосома; БК — бластный криз; ВКЛ — волосатоклеточный лейкоз; ДВКЛ — диффузная В-крупноклеточная лимфома; ЛХ — лимфома Ходжкина; МДС — миелодиспластический синдром; МКЛ — мантийноклеточная лимфома; ММ — множественная миелома; НЛХ — неходжкинские лимфомы; ОЛЛ — острый лимфобластный лейкоз; ОМЛ — острый миелоидный лейкоз; ХМЛ — хронический миелоидный лейкоз; ФА — фаза акселерации; ХФ — хроническая фаза.

Экспрессия PRAME при множественной миеломе (ММ) наблюдается чаще при более поздних стадиях [21]. В клетках костного мозга больных уровень активности PRAME выше, чем в крови [22].

Было установлено, что при одновременной экспрессии менее 6 из 14 раково-тестикулярных

генов, в числе которых был PRAME, медиана общей выживаемости больных была значимо выше, чем у пациентов с экспрессией большего числа генов (24 vs 7 мес.;  $p = 0,0062$ ). Регрессионный анализ Кокса показал, что данные прогностические факторы были независимыми. Однако уровень экспрессии PRAME как самостоятельного фактора не демонстрировал прогностической значимости [23].

У больных ММ без экспрессии PRAME терапия по протоколу VAD (винкристин, доксорубин, дексаметазон) была более эффективной ( $p = 0,06$ ) [18]. При терапии, не включавшей бортезомиб, гиперэкспрессия PRAME была незначимо связана со снижением показателей 2-летней общей выживаемости ( $p = 0,071$ ). При высоком уровне экспрессии PRAME показатели 2-летней выживаемости были выше в группе получавших лечение на основе бортезомиба ( $p = 0,027$ ). При этом бортезомиб не оказал влияния на параметры выживаемости у PRAME-негативных больных ММ [24].

Рассматривалась возможность использования транскриптов PRAME как маркера при мониторинге ММ. Так, после проведения аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у 8 из 12 больных сохранилась активность PRAME в клетках костного мозга. В течение 1 года наблюдения 2 из 5 больных, имевших активный PRAME в ремиссии, умерли. У 3-го больного развился рецидив. Таким образом, сохранение активности гена PRAME является неблагоприятным фактором, свидетельствующим о наличии популяции клеток ММ в костном мозге [19].

Установлено, что при ММ практически не развивается гуморальный ответ против белка-антигена PRAME. Так, в плазме 195 больных ММ, большинству из которых к моменту исследования выполнена аллогенная трансплантация костного мозга, антитела против антигенов PRAME и MAGEA3 обнаружены не были. Только у 5 пациентов с прогрессированием заболевания выявлены антитела к антигену NY-ESO-1, а у 6 больных в ремиссии — к SSX-2. Авторы предположили, что отсутствие антител связано с низкой активностью Th2-клеток [52].

При В-клеточном хроническом лимфоцитарном лейкозе (В-ХЛЛ) PRAME чаще активен на более поздних стадиях [27]. Учитывая, что ген PRAME локализован в локусе гена  $\lambda$ -цепи иммуноглобулина, некоторые исследователи предположили возможность потери аллеля PRAME у больных с клональностью В-ХЛЛ по  $\lambda$ -цепи. У 15 % обследованных больных В-ХЛЛ в регионе 22q11 была обнаружена делеция размером от 0,34 до  $\sim 1 \times 10^6$  пар оснований. Данная делеция во всех случаях приводила к потере участка, содержащего гены ZNF280A, ZNF280B, GGTLC2 и PRAME. Медиана уровня экспрессии PRAME была в 11 раз ниже у больных, имеющих делецию. В случае биаллельной делеции ген PRAME был полностью утрачен [53]. В другом исследовании делеции 22q11 наблюдались у 17,5 % больных В-ХЛЛ, но утрата аллеля PRAME происходила не во всех случаях [54]. Связи этих делеций и уровня экспрессии PRAME с клиническими характеристиками больных В-ХЛЛ не обнаружено [53, 54].

Была продемонстрирована возможность оценки минимальной остаточной болезни при В-ХЛЛ путем



детекции транскриптов *PRAME*. Так, E. Agons и соавт. установили, что величина экспрессии *PRAME* напрямую связана с количеством лимфоцитов. По мере снижения числа лимфоцитов при проведении терапии уровень экспрессии *PRAME* также уменьшался [13].

Интересно, что при волосатоклеточном лейкозе *PRAME* экспрессировался реже и на меньшем уровне, чем при В-ХЛЛ [13].

При некоторых вариантах неходжкинских лимфом значение экспрессии *PRAME* изучено более подробно, чем при В-ХЛЛ. При лимфоме Ходжкина (ЛХ) активность *PRAME* считается строго негативным прогностическим фактором. Такие препараты, как цисплатин, этопозид и мелфалан, действовали менее эффективно на клеточные линии ЛХ L-1236, HDLM-2 и KM-H2, чем на линию L-540, имеющую более низкий (приблизительно в 50 раз) уровень экспрессии *PRAME* по сравнению с другими [55]. После воздействия азациитидина для увеличения уровня экспрессии *PRAME* клетки линии L-540 приобретали большую устойчивость к цисплатину, ретовикрину и ATRA (полностью транс-ретиноевая кислота) [56]. У больных ЛХ активность *PRAME* прямо коррелировала с худшими показателями общей и безрецидивной выживаемости ( $p = 0,0005$ ), старшим возрастом и худшим соматическим статусом [51].

R. Kawano и соавт. установили, что ген *PRAME* в значительной степени связан с резистентностью к стандартной терапии у больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой (ДВКЛ). Показатели выживаемости без прогрессирования у пациентов с экспрессией *PRAME* в дебюте заболевания были хуже, чем у *PRAME*-негативных пациентов ( $p = 0,0373$ ) [28]. Показатели выживаемости без прогрессирования у больных ДВКЛ с *PRAME*-экспрессией, получавших терапию R-CHOP, были значимо меньше, чем у *PRAME*-негативных лиц ( $p = 0,013$ ). Такая тенденция прослеживается при анализе общей выживаемости ( $p = 0,159$ ) [29].

Активность *PRAME* установлена также у больных мантийноклеточной лимфомой (МКЛ). Уровень экспрессии гена *PRAME* при МКЛ был выше, чем у больных В-ХЛЛ [25]. Согласно нашим данным, при МКЛ *PRAME* активен чаще, чем при других наиболее распространенных вариантах неходжкинских лимфом [46]. Корреляции экспрессии *PRAME* с другими клинико-лабораторными параметрами при МКЛ не наблюдалось [25]. Интересно, что у 2 из 28 обследованных больных МКЛ наблюдалась гетерозиготная делеция участка, несущего ген *PRAME*. Причиной этого так же, как и при В-ХЛЛ, была перестройка гена  $\lambda$ -цепи [57].

A.P. Liggins и соавт. упомянули, что *PRAME* активен в линиях клеток SU-DHL-1 и NuT78, полученных от больных Т-клеточными лимфомами [58].

## АКТИВНОСТЬ PRAME ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ МИЕЛОИДНОМ ЛЕЙКОЗЕ И МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

Данные транскриптомного анализа показали, что паттерн экспрессии генов в опухолевой клетке у больных хроническим миелоидным лейкозом (ХМЛ) в

фазе акселерации и при бластном кризе (БК) обладает значительным сходством [59]. По нашим собственным данным, экспрессия *PRAME* при поздних стадиях ХМЛ происходит чаще и на более высоком уровне [20].

Применение ингибиторов тирозинкиназ (ИТК), например иматиниба, не изменяет уровень экспрессии *PRAME* [20, 60]. При этом у больных, находящихся в хронической фазе (ХФ), но утративших чувствительность к иматинибу, повышается активность гена *PRAME* [59]. Потенциальные драйверные функции *PRAME* могут сделать клетку ХМЛ независимой от белка BCR-ABL и неподдающейся воздействию ИТК. Это подтверждается тем, что уровень экспрессии *PRAME* увеличивается до того, как в крови больного нарастает число лейкозных клеток. Таким образом, *PRAME* связан с потерей чувствительности к иматинибу и является ранним предиктором прогрессирования ХМЛ [59].

Транскрипты генов *PRAME* и *BCR-ABL* коэкспрессируются друг с другом, благодаря чему их определение можно использовать для мониторинга минимальной остаточной болезни [30]. При успешной терапии ХМЛ оба транскрипта постепенно исчезают [27]. В ремиссии ХМЛ мРНК *PRAME* практически не определяется [30].

Проблема применения ИТК при ХМЛ усугубляется и тем, что этот вид препаратов может быть малоэффективным в тех случаях, когда лейкозная клетка приобретает черты стволовой кроветворной и находится в состоянии покоя. Учитывая иммуногенность *PRAME*, активность гена оценивалась в обогащенных CD34+ клетках ХМЛ для разработки методов иммунотерапии. Такие иммуногенные антигены, как PR3, SURVIVIN и hTERT, экспрессировались на сопоставимом уровне в стволовых клетках больных ХМЛ и здоровых доноров. В отличие от них *PRAME* экспрессировался на очень низком либо неопределяемом уровне в популяции клеток CD34+ здоровых доноров. По сравнению со здоровыми донорами в клетках CD34+ больных в ХФ и БК ХМЛ активность гена *PRAME* была выше приблизительно в 30 и 300 раз соответственно [36]. Доказано, что BCR-ABL+ CD34+ клетки ХМЛ экспрессируют молекулы HLA классов I и II. Благодаря этому они могут осуществлять презентацию эпитопов *PRAME* и подвергаться иммунной атаке [30].

Вследствие иммуногенности клеток ХМЛ, экспрессирующих *PRAME*, успешная аллогенная трансплантация способна привести к полному излечению больного [60]. Действительно, аллогенная трансплантация и инфузии лимфоцитов донора в случае рецидива обладают значительной эффективностью при ХМЛ [30]. Однако собственная иммунная система больного также способна устранять лейкозные клетки. В своем недавнем исследовании A. Hughes и соавт. [61] показали, что при достижении глубокого молекулярного ответа при ХМЛ в крови больных циркулируют активированные NK-клетки, а количество миелоидных супрессоров и регуляторных Т-клеток (Treg) сопоставимо с таковым у здоровых доноров. В дебюте ХМЛ и при неудаче терапии ИТК в крови больных обнаружено значительное количество миелоидных супрессоров и Treg, а на поверхности Т-клеток экспрессировался ингибирующий рецептор PD-1. Авторы предположили,

что в начальной стадии заболевания пул лейкозных клеток быстро увеличивается, но параллельно с ним развивается толерантность, которая поддерживается в дальнейшем. При успешной терапии ИТК клетки-супрессоры лишаются своего субстрата и постепенно перестают функционировать. В результате иммунный ответ против оставшихся лейкозных клеток осуществляется эффективнее. Так, при достигнутом глубоком ответе у 42 % больных клетки CD8+ распознавали пептиды *PRAME*. В дебюте ХМЛ CD8-зависимый ответ против *PRAME* был выявлен только у 10 % пациентов [61]. Таким образом, нормальная работа иммунной системы больного имеет важное значение в достижении стабильной ремиссии при ХМЛ.

При миелодиспластическом синдроме (МДС) прогностическое значение *PRAME* оценивается как негативное. Так, гипометилирование промотора и гиперэкспрессия гена *PRAME* наблюдались реже в случаях с нормальным кариотипом по сравнению с больными, имеющими хромосомные аберрации. Гипометилирование было связано с более поздними стадиями МДС. Параметры общей выживаемости у больных с гипометилированием были ниже (медиана 12 мес.), чем у больных с нормальным уровнем метилирования (медиана 25 мес.;  $p = 0,026$ ). Регрессионный анализ Кокса показал, что статус метилирования был независимым прогностическим признаком [31].

По сравнению с прогностически значимым геном *WT1* экспрессия *PRAME* при МДС наблюдалась чаще. Перед развитием рецидива МДС отмечалось увеличение уровня экспрессии *PRAME* либо *PRAME* и *WT1* одновременно [37].

Согласно F.G. Liberante и соавт., 25 % больных с наиболее низким уровнем экспрессии и 25 % — с высоким имели худшие результаты общей выживаемости, чем остальные 50 % ( $p = 0,009$  и  $p = 0,005$  соответственно). Авторы предположили, что низкий уровень активности *PRAME* позволяет клеткам уходить от иммунного ответа, а высокий — наблюдается при значительной опухолевой нагрузке [47].

## АКТИВНОСТЬ И ЗНАЧЕНИЕ ЭКСПРЕССИИ *PRAME* ПРИ ОСТРЫХ ЛЕЙКОЗАХ У ДЕТЕЙ

При В-клеточных острых лимфобластных лейкозах (ОЛЛ) у детей активность *PRAME* коррелирует с более низким уровнем лейкоцитов, лучшими параметрами безрецидивной ( $p < 0,05$ ) [38, 62] и общей выживаемости ( $p = 0,039$ ) [63]. В отдельно рассмотренной группе больных, не имеющих неблагоприятные цитогенетические аномалии, риск развития рецидива и параметры общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования также были лучше у *PRAME*-положительных больных ( $p < 0,05$ ) [63]. Уровень экспрессии *PRAME* был сопоставим в дебюте и при рецидивах ОЛЛ [38]. *PRAME* был активен чаще, чем другой значимый ген *WT1* [62].

При Т-клеточных ОЛЛ у детей экспрессия *PRAME* не влияла на прогноз [63].

При острых миелоидных лейкозах (ОМЛ) у детей уровень экспрессии *PRAME* в крови и костном мозге был сопоставим [14]. Наблюдалась обратная корреляция

с количеством лейкоцитов и бластных клеток у первичных больных [39, 48], а также с нормальным кариотипом [39]. У больных, имеющих транслокацию  $t(8;21)$ , также отмечался высокий уровень экспрессии *PRAME* ( $p = 0,021$ ) [39, 48]. У пациентов с нормальным кариотипом активность *PRAME* была низкой либо не определялась [39]. Показатели безрецидивной выживаемости были лучше у *PRAME*-положительных больных ( $p < 0,05$ ). Учитывая связь *PRAME* с прогностически благоприятными транслокациями, N. Tajeddine и соавт. провели анализ в группе больных без транслокаций. Безрецидивная выживаемость *PRAME*-положительных больных в данной группе была несколько лучше ( $p = 0,13$ ) [49].

Среди генов для мониторинга минимальной остаточной болезни при ОМЛ у детей *PRAME* признан наилучшим, т. к. его активность специфична для лейкозных клеток и определяется в них на очень высоком уровне [14]. У больных, достигших ремиссии, число транскриптов *PRAME* снижается до уровня, соответствующего значениям у здорового донора [14]. При отсутствии снижения уровня экспрессии *PRAME* во время терапии риск рецидива увеличивается [41], при рецидивах уровень экспрессии *PRAME* был сопоставим с таковым в дебюте [14, 39]. После аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток активность *PRAME* снижалась до неопределяемого уровня, однако за 10 нед. до рецидива обнаруживалась снова [39].

Установлено также, что *PRAME* является идеальным маркером, позволяющим предсказывать развитие острого мегакариоцитарного лейкоза у детей с синдромом Дауна [64].

## АКТИВНОСТЬ И ЗНАЧЕНИЕ ЭКСПРЕССИИ *PRAME* ПРИ ОСТРЫХ ЛЕЙКОЗАХ У ВЗРОСЛЫХ

При ОЛЛ у взрослых активность *PRAME* в значительной степени связана с наличием филадельфийской хромосомы (Ph) [15]. При наличии аномалий кариотипа уровень экспрессии *PRAME* у больных ОЛЛ выше, чем у пациентов с нормальным кариотипом [32].

При успешной терапии ОЛЛ у взрослых экспрессия *PRAME* падает ниже определяемого уровня. Замечено, что активность гена может быть выявлена перед развитием рецидива [32, 42]. В дебюте заболевания и во время рецидива активность *PRAME* определяется на сопоставимом уровне [65].

У взрослых больных ОМЛ *PRAME* экспрессируется чаще, чем при ОЛЛ ( $p < 0,05$ ) [32, 42]. При вариантах М2, М3, М4 и М6 по FAB-классификации *PRAME* активен чаще, чем при вариантах М0, М1, М5 и М7 [8, 15]. Предполагается, что экспрессия *PRAME* в опухолевых клетках происходит неравномерно и в большинстве случаев (кроме тех, когда присутствует перестройка  $t(8;21)$ ) не зависит от их количества [15, 16]. При высоком уровне экспрессии *PRAME* поверхностный антиген CD15 на лейкозных клетках встречается реже, а CD33 — чаще [32, 42].

Показатели общей выживаемости больных острым промиелоцитарным лейкозом были лучше в группе с высоким уровнем экспрессии *PRAME* ( $p = 0,031$ )

[44]. Рецидивы в данной группе также наступали не- сколько реже ( $p = 0,103$ ) [44]. Согласно нашим данным, фактором высокого риска раннего рецидива острого промиелоцитарного лейкоза является экспрессия *PRAME* на уровне менее 5 % относительно *PML-RAR $\alpha$*  ( $p = 0,0231$ ) [46].

У больных ОМЛ с нормальным кариотипом низкий уровень экспрессии *PRAME* был связан с худшими показателями общей ( $p = 0,035$ ) и безрецидивной выживаемости ( $p = 0,017$ ). У больных с рефрактерным течением уровень экспрессии *PRAME* был ниже, чем у остальной популяции [50]. В группе больных ОМЛ старше 60 лет *PRAME* был активен чаще при наличии прогностически благоприятных цитогенетических аномалий. Однако связь с параметрами выживаемости в данной группе не обнаружена [35].

Количество мРНК *PRAME* при ОМЛ уменьшается при успешной терапии и после аллогенной трансплантации костного мозга. Согласно ряду наблюдений, в случаях, когда экспрессия *PRAME* не определялась во время ремиссии, рецидивы не развивались [15, 42, 45]. Выявление транскриптов гена *PRAME* и увеличение уровня его экспрессии во время ремиссии обычно происходили перед развитием рецидива ОМЛ [16, 45].

## ПАРАДОКСАЛЬНОСТЬ *PRAME*

При лимфомах, течение которых связано с формированием опухолевых образований, состоящих из трансформированных лимфоцитов, активность *PRAME* ухудшает прогноз. Возможно, в этом случае иммуногенность белка не делает клетки лимфомы более уязвимыми, т. к. многослойная структура опухоли защищена от литического воздействия *PRAME*-специфичных Т-клеток CD8+. Кроме того, упомянутые выше результаты, полученные группой M.S. Staeger и соавт., демонстрируют *PRAME*-опосредованную резистентность клеток ЛХ [55].

Экспрессия *PRAME* у больных ХМЛ связана с прогрессированием болезни и, как следствие, с ухудшением прогноза. При ХМЛ негативную роль экспрессии *PRAME* можно объяснить иммуносупрессией [61] и способностью белка блокировать дифференцировку клеток путем супрессии сигнального пути ретиноевой кислоты [3]. Негативный эффект экспрессии *PRAME* может усугубляться снижением экспрессии *TRAIL*, важного активатора апоптоза [66]. Однако при рассмотрении результатов экспериментов с линией лейкозных клеток K562, полученных от больной, находящейся в БК ХМЛ, значимость *PRAME* при ХМЛ покажется парадоксальной. Для клеток K562 характерен очень высокий уровень экспрессии *PRAME*, поэтому они использовались как положительный контроль во многих исследованиях [1, 13–14, 34, 40, 43, 45, 60, 67].

N. Tanaka и соавт. [65] и H. Yan соавт. [68] осуществляли прекращение (нокаут) экспрессии *PRAME* в этой линии. Согласно их данным, после нокаута пролиферация клеток K562 замедлилась как в культуральной среде, так и в ксенографтных моделях (человеческая опухолевая ткань трансплантируется реципиенту — животному с иммунодефицитом). Авторы предположили, что *PRAME* усиливает пролиферативную

активность лейкозных клеток, а его нокаут, соответственно, ее подавляет. Однако N. Tajeddine и соавт. [67], V.G. Oehler и соавт. [9] и Y. Xu и соавт. [69] наблюдали увеличение скорости роста клеток линии K562 после нокаута *PRAME* в культуре и в ксенографтной модели. Было установлено, что при экспрессии *PRAME* увеличивается активность гена *TP53* за счет снижения уровня экспрессии гена *S100A4*, блокирующего активность *TP53* [67, 70]. Наконец, V.G. Oehler и соавт. оценивали эффекты нокаута *PRAME* в клетках, полученных от 3 больных ХМЛ, находящихся в стадии БК. В 1 наблюдении скорость пролиферации клеток увеличилась, а в 2 других — не изменилась [9].

В отличие от лимфом и ХМЛ активность *PRAME* у больных ОМЛ оказалась благоприятным фактором. Вероятно, это вызвано большей доступностью лейкозных клеток, циркулирующих в крови, для иммунной атаки. Однако при ОМЛ не наблюдается *PRAME*-опосредованного снижения уровня экспрессии гена *TRAIL* [71]. При этом результаты экспериментов с клеточными линиями не упрощают объяснение позитивного значения экспрессии *PRAME* при ОМЛ. Так, клетки линии KG1 после трансфекции (процесс введения нуклеиновой кислоты в клетки эукариот невирусным методом) геном *PRAME* медленнее росли, хуже формировали колонии, а интенсивность каспаза-3-независимого апоптоза в них увеличивалась [67, 69, 71]. В то же время клетки линий HL60 и NB4 после трансфекции геном *PRAME* повышали скорость пролиферации [9]. Кроме того, значимым может быть *PRAME*-опосредованное блокирование дифференцировки клеток. Доказано, что *PRAME* является блокатором сигнального пути ретиноевой кислоты. Его присутствие может приводить к тем же эффектам, что и наличие в клетке белков PML-RAR $\alpha$  и PLZF-RAR $\alpha$  (так называемая фенокопия PML-RAR $\alpha$ ) [3]. Однако негативный эффект, вызванный блоком дифференцировки, может быть нивелирован включением ATRA в протоколы лечения больных ОМЛ. Действительно, ATRA позволила добиться лучших результатов терапии в группе больных с гиперэкспрессией *PRAME* по сравнению с остальными [71].

Таким образом, эффекты экспрессии *PRAME* оказываются линейно-специфичными. Вполне возможно, что функции *PRAME*, лишённого собственного каталитического домена, зависят от белков, с которыми он образует комплекс. Интересно, что трансфекция *PRAME* в нормальные клетки CD34+ не повлияла на скорость их пролиферации, хотя и блокировала дифференцировку в сторону гранулоцитов при физиологических и относительно высоких концентрациях ATRA [9]. Клетки CD34+ не трансформировались, т. к. для них не был характерен белковый контекст лейкозных клеток, в котором мог бы быть задействован *PRAME*. В связи с этим клинический исход у больных с *PRAME*-экспрессией может быть различным и зависит от характера заболевания.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Имуногенность белка *PRAME* доказана. При некоторых заболеваниях она может улучшать исход у



пациентов с PRAME-экспрессией. В настоящем обзоре не рассматривались результаты разработки иммунологических методов терапии, т. к. их объем очень велик.

Транскрипты гена *PRAME* могут присутствовать в лейкозных клетках, благодаря чему возможен мониторинг минимальной остаточной болезни при разных онкогематологических заболеваниях. Выявление мРНК гена *PRAME* в период гематологической ремиссии может свидетельствовать о развитии так называемого молекулярного рецидива, при котором наблюдается небольшая, но растущая популяция клеток опухоли.

Влияние *PRAME* на прогноз для больных оказалось значимым, хотя и неодинаковым при разных нозологических формах заболеваний. Биологические эффекты, выявленные при изучении экспрессии *PRAME* в клеточных линиях, были разнообразными. Объяснять с помощью этих данных клиническое значение следует с большой осторожностью. При оценке прогностического значения необходимо ориентироваться на результаты клинических наблюдений. Можно исходить из того, что при хронических лимфопрлиферативных заболеваниях и ХМЛ активность *PRAME* связана скорее с неблагоприятным прогнозом, тогда как при острых лейкозах у детей и взрослых (за исключением Ph-положительных) наблюдается связь с лучшим исходом. Возможно, включение в протоколы терапии ATRA и бортезомиба улучшит прогноз у пациентов с *PRAME*-экспрессией.

Значение экспрессии *PRAME* при хронических лимфопрлиферативных заболеваниях или ОЛЛ, особенно Т-ОЛЛ взрослых, остается малоизученным. Больные с данными заболеваниями если и рассматривались, то только в небольших выборках. Исследования *PRAME* следует продолжить в целях улучшения тактики лечения пациентов с онкогематологическими заболеваниями.

## КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Автор заявляет об отсутствии конфликтов интересов.

## ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Ikeda H, Lethe B, Lehmann F, et al. Characterization of an antigen that is recognized on a melanoma showing partial HLA loss by CTL expressing an NK inhibitory receptor. *Immunity*. 1997;6(2):199–208. doi: 10.1016/S1074-7613(00)80426-4.
- Greiner J, Ringhoffer M, Simikopinko O, et al. Simultaneous expression of different immunogenic antigens in acute myeloid leukemia. *Exp Hematol*. 2000;28(12):1413–22. doi: 10.1016/S0301-472X(00)00550-6.
- Epping MT, Wang L, Edel MJ, et al. The human tumor antigen PRAME is a dominant repressor of retinoic acid receptor signaling. *Cell*. 2005;122(6):835–47. doi: 10.1016/j.cell.2005.07.003.
- De Carvalho DD, Mello BP, Pereira WO, Amarante-Mendes GP. PRAME/EZH2-mediated regulation of TRAIL: a new target for cancer therapy. *Curr Mol Med*. 2013;13(2):296–304. doi: 10.2174/156652413804810727.
- 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.

- Kim HL, Seo YR. Molecular and genomic approach for understanding the gene-environment interaction between Nrf2 deficiency and carcinogenic nickel-induced DNA damage. *Oncol Rep*. 2012;28(6):1959–67. doi: 10.3892/or.2012.2057.
- Yao J, Caballero OL, Yung WK, et al. Tumor subtype-specific cancer-testis antigens as potential biomarkers and immunotherapeutic targets for cancers. *Cancer Immunol Res*. 2014;2(4):371–9. doi: 10.1158/2326-6066.CIR-13-0088.
- van Baren N, Chambost H, Ferrant A, et al. PRAME, a gene encoding an antigen recognized on a human melanoma by cytolytic T cells, is expressed in acute leukaemia cells. *Br J Haematol*. 1998;102(5):1376–9. doi: 10.1046/j.1365-2141.1998.00982.x.
- Oehler VG, Guthrie KA, Cummings CL, et al. The preferentially expressed antigen in melanoma (PRAME) inhibits myeloid differentiation in normal hematopoietic and leukemic progenitor cells. *Blood*. 2009;114(15):3299–308. doi: 10.1182/blood-2008-07-170282.
- Roman-Gomez J, Jimenez-Velasco A, Agirre X, et al. Epigenetic regulation of PRAME gene in chronic myeloid leukemia. *Leuk Res*. 2007;31(11):1521–8. doi: 10.1016/j.leukres.2007.02.016.
- Ortmann CA, Eisele L, Nuckel H, et al. Aberrant hypomethylation of the cancer-testis antigen PRAME correlates with PRAME expression in acute myeloid leukemia. *Ann Hematol*. 2008;87(10):809–18. doi: 10.1007/s00277-008-0514-8.
- Gutierrez-Cosio S, de la Rica L, Ballestar E, et al. Epigenetic regulation of PRAME in acute myeloid leukemia is different compared to CD34+ cells from healthy donors: Effect of 5-AZA treatment. *Leuk Res*. 2012;36(7):895–9. doi: 10.1016/j.leukres.2012.02.030.
- Arons E, Suntum T, Margulies I, et al. PRAME expression in Hairy Cell Leukemia. *Leuk Res*. 2008;32(9):1400–6. doi: 10.1016/j.leukres.2007.12.010.
- Steinbach D, Schramm A, Eggert A, et al. Identification of a Set of Seven Genes for the Monitoring of Minimal Residual Disease in Pediatric Acute Myeloid Leukemia. *Clin Cancer Res*. 2006;12(8):2434–41. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-05-2552.
- 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.
- Tajeddine N, Millard I, Gailly P, Gala JL. Real-time RT-PCR quantification of PRAME gene expression for monitoring minimal residual disease in acute myeloblastic leukaemia. *Clin Chem Lab Med*. 2006;44(5):548–55. doi: 10.1515/CCLM.2006.106.
- Schneider V, Zhang L, Rojewski M, et al. Leukemic progenitor cells are susceptible to targeting by stimulated cytotoxic T cells against immunogenic leukemia-associated antigens. *Int J Cancer*. 2015;137(9):2083–92. doi: 10.1002/ijc.29583.
- 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)]
- Абраменко И.В., Белоус Н.И., Крячок И.А. и др. Экспрессия гена PRAME при множественной миеломе. *Терапевтический архив*. 2004;74(7):77–81. [Abramenko IV, Belous NI, Kryachok IA, et al. Expression of PRAME gene in multiple myeloma. *Terapevticheskii arkhiv*. 2004;74(7):77–81. (In Russ)]
- 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, Kesayeva LA, et al. New molecular markers of CML progression. *Klinicheskaya onkogematologiya*. 2014;7(2):206–12. (In Russ)]
- van Baren N, Brasseur F, Godelaine D, et al. Genes encoding tumor-specific antigens are expressed in human myeloma cells. *Blood*. 1999;94(4):1156–64.
- Pellat-Deceunynck C, Mellerin M., Labarriere N, et al. The cancer germ-line genes MAGE-1, MAGE-3 and PRAME are commonly expressed by human myeloma cells. *Eur J Immunol*. 2000;30(3):803–9. doi: 10.1002/1521-4141(200003)30:3<803::AID-IMMU803>3.0.CO;2-P.
- Andrade VC, Vettore AL, Felix RS, et al. Prognostic impact of cancer/testis antigen expression in advanced stage multiple myeloma patients. *Cancer Immun*. 2008;8:2.
- Qin Y, Lu J, Bao L, et al. Bortezomib improves progression-free survival in multiple myeloma patients overexpressing preferentially expressed antigen of melanoma. *Chin Med J (Engl)*. 2014;127(9):1666–71. doi: 10.3760/cma.j.issn.0366-6999.20132356.
- Proto-Siqueira R, Falcao RP, de Souza CA, et al. The expression of PRAME in chronic lymphoproliferative disorders. *Leuk Res*. 2003;27(5):393–6. doi: 10.1016/S0145-2126(02)00217-5.
- Proto-Siqueira R, Figueiredo-Pontes LL, Panepucci RA, et al. PRAME is a membrane and cytoplasmic protein aberrantly expressed in chronic lymphocytic leukemia and mantle cell lymphoma. *Leuk Res*. 2006;30(11):1333–39. doi: 10.1016/j.leukres.2006.02.031.
- Paydas S, Tanriverdi K, Yavuz S, Seydaoglu G. PRAME mRNA levels in cases with chronic leukemia: Clinical importance and review of the literature. *Leuk Res*. 2007;31(3):365–9. doi: 10.1016/j.leukres.2006.06.022.
- Kawano R, Karube K, Kikuchi M, et al. Oncogene associated cDNA microarray analysis shows PRAME gene expression is a marker for response to anthracycline containing chemotherapy in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Exp Hematop*. 2009;49(1):1–7. doi: 10.3960/jslr.49.1.

29. 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.
30. Schmitt M, Li L, Giannopoulos K, et al. Chronic myeloid leukemia cells express tumor-associated antigens eliciting specific CD8+ T-cell responses and are lacking costimulatory molecules. *Exp Hematol*. 2006;34(12):1709–19. doi: 10.1016/j.exphem.2006.07.009.
31. Qian J, Zhu ZH, Lin J, et al. Hypomethylation of PRAME promoter is associated with poor prognosis in myelodysplastic syndrome. *Br J Haematol*. 2011;154(1):153–5. doi: 10.1111/j.1365-2141.2011.08585.x.
32. Ding K, Wang XM, Fu R, et al. PRAME Gene Expression in Acute Leukemia and Its Clinical Significance. *Cancer Biol Med*. 2012;9(1):73–6. doi: 10.3969/j.issn.2095-3941.2012.01.013.
33. Greiner J, Ringhoffer M, Taniguchi M, et al. mRNA expression of leukemia-associated antigens in patients with acute myeloid leukemia for the development of specific immunotherapies. *Int J Cancer*. 2004;108(5):704–11. doi: 10.1002/ijc.11623.
34. Li L, Reinhardt P, Schmitt A, et al. Dendritic cells generated from acute myeloid leukemia (AML) blasts maintain the expression of immunogenic leukemia associated antigens. *Cancer Immunol Immunother*. 2005;54(7):685–93. doi: 10.1007/s00262-004-0631-8.
35. Atanackovic D, Luetkens T, Kloth B, et al. Cancer-testis antigen expression and its epigenetic modulation in acute myeloid leukemia. *Am J Hematol*. 2011;86(11):918–22. doi: 10.1002/ajh.22141.
36. Gerber JM, Qin L, Kowalski J, et al. Characterization of chronic myeloid leukemia stem cells. *Am J Hematol*. 2011;86(1):31–7. doi: 10.1002/ajh.21915.
37. Qin YZ, Zhu HH, Liu YR, et al. PRAME and WT1 transcripts constitute a good molecular marker combination for monitoring minimal residual disease in myelodysplastic syndromes. *Leuk Lymphoma*. 2013;54(7):1442–9. doi: 10.3109/10428194.2012.743656.
38. Steinbach D, Viehmann S, Zintl F, Gruhn B. PRAME gene expression in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Genet Cytogenet*. 2002;138(1):89–91. doi: 10.1016/S0165-4608(02)00582-4.
39. Steinbach D, Hermann J, Viehmann S, et al. Clinical implications of PRAME gene expression in childhood acute myeloid leukemia. *Cancer Genet Cytogenet*. 2002;133(2):118–23. doi: 10.1016/S0165-4608(01)00570-2.
40. Spanaki A, Perdikogianni C, Linardakis E, Kalmanti M. Quantitative assessment of PRAME expression in diagnosis of childhood acute leukemia. *Leuk Res*. 2007;31(5):639–42. doi: 10.1016/j.leukres.2006.06.006.
41. Steinbach D, Bader P, Willasch A, et al. Prospective Validation of a New Method of Monitoring Minimal Residual Disease in Childhood Acute Myelogenous Leukemia. *Clin Cancer Res*. 2015;21(6):1353–9. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-1999.
42. Paydas S, Tanriverdi K, Yavuz S, et al. PRAME mRNA levels in cases with chronic leukemia: Clinical Importance and Future Prospects. *Am J Hematol*. 2005;79(4):257–61. doi: 10.1002/ajh.20425.
43. Steinbach D, Pfaffendorf N, Wittig S, Gruhn B. PRAME expression is not associated with down-regulation of retinoic acid signaling in primary acute myeloid leukemia. *Cancer Genet Cytogenet*. 2007;177(1):51–4. doi: 10.1016/j.cancergen-cyto.2007.05.011.
44. 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.
45. Qin Y, Zhu H, Jiang B, et al. Expression patterns of WT1 and PRAME in acute myeloid leukemia patients and their usefulness for monitoring minimal residual disease. *Leuk Res*. 2009;33(3):384–90. doi: 10.1016/j.leukres.2008.08.026.
46. Мисюрин В.А., Лукина А.Е., Мисюрин А.В. и др. Особенности соотношения уровней экспрессии генов PRAME и PML/RARa 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/RARA at the onset of acute promyelocytic leukemia and clinical features of the disease. *Rossiiskii bioterapevticheskii zhurnal*. 2014;13(1):9–16. (In Russ)]
47. Liberante FG, Pellagatti A, Boncheva V, et al. High and low, but not intermediate, PRAME expression levels are poor prognostic markers in myelodysplastic syndrome at disease presentation. *Br J Haematol*. 2013;162(2):282–5. doi: 10.1111/bjh.12352.
48. Goellner S, Steinbach D, Schenk T, et al. Childhood acute myelogenous leukaemia: Association between PRAME, apoptosis- and MDR-related gene expression. *Eur J Cancer*. 2006;42(16):2807–14. doi: 10.1016/j.ejca.2006.06.018.
49. Tajeddine N, Louis M, Vermylen C, et al. Tumor associated antigen PRAME is a marker of favorable prognosis in childhood acute myeloid leukemia patients and modifies the expression of S100A4, Hsp 27, p21, IL-8 and IGFBP-2 in vitro and in vivo. *Leuk Lymphoma*. 2008;49(6):1123–31. doi: 10.1080/10428190802035933.
50. Santamaria CM, Chillon MC, Garcia-Sanz R, et al. Molecular stratification model for prognosis in cytogenetically normal acute myeloid leukemia. *Blood*. 2009;114(1):148–52. doi: 10.1182/blood-2008-11-187724.
51. Ercolak V, Paydas S, Bagir E, et al. PRAME Expression and Its Clinical Relevance in Hodgkin's Lymphoma. *Acta Haematol*. 2015;134(4):199–207. doi: 10.1159/000381533.
52. Luetkens T, Kobold S, Cao Y, et al. Functional autoantibodies against SSX-2 and NY-ESO-1 in multiple myeloma patients after allogeneic stem cell transplantation. *Cancer Immunol Immunother*. 2014;63(11):1151–62. doi: 10.1007/s00262-014-1588-x.
53. Gunn SR, Bolla AR, Barron LL, et al. Array CGH analysis of chronic lymphocytic leukemia reveals frequent cryptic monoallelic and biallelic deletions of chromosome 22q11 that include the PRAME gene. *Leuk Res*. 2009;33(9):1276–81. doi: 10.1016/j.leukres.2008.10.010.
54. Mraz M, Stano Kozubik K, Plevova K, et al. The origin of deletion 22q11 in chronic lymphocytic leukemia is related to the rearrangement of immunoglobulin lambda light chain locus. *Leuk Res*. 2013;37(7):802–8. doi: 10.1016/j.leukres.2013.03.018.
55. Staeger MS, Banning-Eichenseer U, Weissflog G, et al. Gene expression profiles of Hodgkin's lymphoma cell lines with different sensitivity to cytotoxic drugs. *Exp Hematol*. 2008;36(7):886–96. doi: 10.1016/j.exphem.2008.02.014.
56. Kewitz S, Staeger MS. Knock-Down of PRAME Increases Retinoic Acid Signaling and Cytotoxic Drug Sensitivity of Hodgkin Lymphoma Cells. *PLoS One*. 2013;8(2):e55897. doi: 10.1371/journal.pone.0055897.
57. Bea S, Salaverria I, Armengol L, et al. Uniparental disomies, homozygous deletions, amplifications, and target genes in mantle cell lymphoma revealed by integrative high-resolution whole-genome profiling. *Blood*. 2009;113(13):3059–69. doi: 10.1182/blood-2008-07-170183.
58. Liggins AP, Lim SH, Soilleux EJ, et al. A panel of cancer-testis genes exhibiting broadspectrum expression in haematological malignancies. *Cancer Immun*. 2010;10:8.
59. Radich JP, Dai H, Mao M, et al. Gene expression changes associated with progression and response in chronic myeloid leukemia. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006;103(8):2794–9. doi: 10.1073/pnas.0510423103.
60. Luetkens T, Schaffhausen P, Uhlich F, et al. Expression, epigenetic regulation, and humoral immunogenicity of cancer-testis antigens in chronic myeloid leukemia. *Leuk Res*. 2010;34(12):1647–55. doi: 10.1016/j.leukres.2010.03.039.
61. Hughes A, Clarkson J, Tang C, et al. CML patients with deep molecular responses to TKI have restored immune effectors and decreased PD-1 and immune suppressors. *Blood*. 2017;129(9):1166–76. doi: 10.1182/blood-2016-10-745992.
62. Khateeb EE, Morgan D. Preferentially Expressed Antigen of Melanoma (PRAME) and Wilms' Tumor 1 (WT 1) Genes Expression in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia, Prognostic Role and Correlation with Survival. *Open Access Maced J Med Sci*. 2015;3(1):57–62. doi: 10.3889/oamjms.2015.001.
63. Zhang YH, Lu AD, Yang L, et al. PRAME overexpression predicted good outcome in pediatric B-cell acute lymphoblastic leukemia patients receiving chemotherapy. *Leuk Res*. 2017;52:43–9. doi: 10.1016/j.leukres.2016.11.005.
64. McElwaine S, Mulligan C, Groet J, et al. Microarray transcript profiling distinguishes the transient from the acute type of megakaryoblastic leukaemia (M7) in Down's syndrome, revealing PRAME as a specific discriminating marker. *Br J Haematol*. 2004;125(6):729–42. doi: 10.1111/j.1365-2141.2004.04982.x.
65. Tanaka N, Wang YH, Shiseki M, et al. Inhibition of PRAME expression causes cell cycle arrest and apoptosis in leukemic cells. *Leuk Res*. 2011;35(9):1219–25. doi: 10.1016/j.leukres.2011.04.005.
66. De Carvalho D.D, Binato R, Pereira W.O, et al. BCR-ABL-mediated up-regulation of PRAME is responsible for knocking down TRAIL in CML patients. *Oncogene*. 2011;30(2):223–33. doi: 10.1038/onc.2010.409.
67. Tajeddine N, Gala JL, Louis M, et al. Tumor-associated antigen preferentially expressed antigen of melanoma (PRAME) induces caspase-independent cell death in vitro and reduces tumorigenicity in vivo. *Cancer Res*. 2005;65(16):7348–55. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-04-4011.
68. Yan H, Zhao RM, Wang ZJ, et al. Knockdown of PRAME enhances adriamycin-induced apoptosis in chronic myeloid leukemia cells. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015;19(24):4827–34. doi: 10.18632/oncotarget.9977.
69. Xu Y, Yue Q, Wei H, Pan G. PRAME induces apoptosis and inhibits proliferation of leukemic cells in vitro and in vivo. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015;8(11):14549–55.
70. Xu Y, Rong LJ, Meng SL, et al. PRAME promotes in vitro leukemia cells death by regulating S100A4/p53 signaling. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016;20(6):1057–63.
71. Bullinger L, Schlenk RF, Gotz M, et al. PRAME-Induced Inhibition of Retinoic Acid Receptor Signaling-Mediated Differentiation – Possible Target for ATRA Response in AML without t(15;17). *Clin Cancer Res*. 2013;19(9):2562–71. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-2524.