

© Е. Л. Назарова, В. И. Шардаков, 2017 г.
УДК 616.155.1-007.1:575.15

Е. Л. Назарова*, В. И. Шардаков

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства», г. Киров, Российская Федерация

РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ СИГНАЛЬНЫХ ПУТЕЙ ТОЛЛ-ПОДОБНЫХ РЕЦЕПТОРОВ В РАЗВИТИИ ГЕМОБЛАСТОЗОВ

РЕЗЮМЕ

Большинство гемобластозов характеризуется aberrantным функционированием иммунной системы. Проведенные исследования указывают на важную роль в возникновении злокачественных заболеваний гемопоэтической системы генетических факторов, одними из которых являются гены внутриклеточных сигнальных путей, особенно тех, которые вовлечены в реализацию противоопухолевого иммунного ответа. В обзоре представлены обобщенные данные, касающиеся исследований полиморфизма генов молекул сигнальных путей Толл-подобных рецепторов, чья роль в развитии и течении различных типов гемобластозов считается доказанной.

Ключевые слова: лимфома, лейкоз, множественная миелома, Толл-подобные рецепторы, полиморфизм генов

Назарова Е. Л., Шардаков В. И. Роль полиморфизма генов сигнальных путей Толл-подобных рецепторов в развитии гемобластозов. Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. 2017; 24 (3): 7 – 21. DOI: 10.24884/1607-4181-2017-24-3-7-21.

* **Автор для связи:** Елена Львовна Назарова, ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства», ул. Красноармейская, д. 72, г. Киров, Россия. E-mail: nazarova@niigpk.ru.

© Е. Л. Назарова, В. И. Шардаков, 2017
UDC 616.155.1-007.1:575.15

E. L. Nazarova*, V. I. Shardakov

Federal State Budget Institution of Science «Kirov Scientific Research Institute of Hematology and Blood Transfusion of the Federal Medical-Biological Agency», Russia

ROLE OF POLYMORPHISMS OF TOLL-LIKE RECEPTORS SIGNALING PATHWAY GENES IN THE DEVELOPMENT OF HEMATOLOGICAL MALIGNANCIES

ABSTRACT

Most hematological malignancies are characterized with aberrant functioning of the immune system. The conducted studies indicate an important role in the development of malignant hematopoietic diseases arising from genetic factors, including the genes of intracellular signalling pathways, especially those involved in the implementation of an antitumor immune response. The review presents aggregated data on polymorphism studies of the toll-like receptors signalling pathway molecules of genes whose role in the development and course of various types of hematological malignancies is considered to be proven.

Keywords: lymphoma, leukemia, multiple myeloma, toll-like receptors, gene polymorphism

Nazarova E. L., Shardakov V. I. Role of Polymorphisms of Toll-like Receptors Signaling Pathway Genes in the Development of Hematological Malignancies. The Scientific Notes of IPP-SPSMU. 2017;24(3):7 – 21. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2017-24-3-7-21.

* **Corresponding author:** Elena L. Nazarova, Federal State Budget Institution of Science «Kirov Scientific Research Institute of Hematology and Blood Transfusion of the Federal Medical-Biological Agency», Russia, Krasnoarmeyskaya street, 72, Kirov, Russia. E-mail: nazarova@niigpk.ru.

Субстратом заболеваний системы крови являются гемопоэтические клетки, находящиеся на различных стадиях дифференцировки, которая генетически строго регламентирована. В эпоху расшифровки генома достигнут фундаментальный прогресс в понимании основных механизмов патогенеза гемобластозов, позволяющий сделать

шаг в направлении развития персонализированной медицины [1]. Паттерн-распознающие рецепторы — это первое звено в сложном механизме распознавания «своего» и «чужого» генетического материала, где в качестве последнего могут выступать опухолевые клетки и молекулы, образующиеся в процессе их жизнедеятельности

и гибели [2]. Среди этих рецепторов наиболее хорошо изученными являются Толл-подобные рецепторы (TLRs — toll-like receptors), которые у человека представлены 10 изоформами [3]. Они представляют собой трансмембранные протеины I типа с внеклеточным доменом в виде лейцин-богатых повторов (LRR — leucine-rich repeats) и цитоплазматическим доменом, гомологичным рецептору интерлейкина (IL — interleukin) 1 [2]. Для большинства из них установлены лиганды, а также молекулярные компоненты путей сигнальной трансдукции, приводящие к активации факторов транскрипции, которые ответственны за регуляцию определенного набора генов иммунного ответа [3]. Изучено четыре адапторных белка, взаимодействующих с TIR (Toll/interleukin-1 receptor)-доменами TLRs: MYD88 (myeloid differentiation primary response protein), MAL/TIRAP (MYD88 adapter-like/toll-interleukin 1 receptor (TIR) domain containing adaptor protein), TRIF (TIR-domain-containing adapter-inducing interferon- β protein) и TRAM (translocating chain-associating membrane protein) [4, 5]. Эти адапторные белки обеспечивают проведение сигналов с TLRs, IL1R и IL18R путем гомофильного взаимодействия с TIR-доменами рецепторов, с одной стороны, и доменами смерти серин-треониновых протеиназ IRAK (interleukin-1 receptor-associated kinase), TBK1 (TANK-binding kinase 1) — с другой. Благодаря этим адапторным протеинам формируются межбелковые контакты в проксимальных частях путей сигнальной трансдукции, которые завершаются активацией соответствующих транскрипционных факторов (NF- κ B — nuclear factor κ B), IRFs (interferon regulatory factors) и т. д.), транслирующихся из цитоплазмы в ядро и взаимодействующих со специфическими

сайтами в области промоторов и энхансеров генов иммунного ответа, ответственных за синтез белков и пептидов, вовлеченных в той или иной степени в иммунный ответ организма [3, 4]. Было высказано предположение, что именно активация NF- κ B является важным условием для роста и прогрессирования опухолей, которая реализуется передачей сигналов через различные адаптеры [5–7]. В большинстве случаев при связывании лиганда с TLRs инициируется внутриклеточная передача сигналов посредством включения цитоплазматического адаптера MYD88 (рис. 1).

После стимуляции TLRs MYD88 встраивается в активированный рецепторный комплекс в качестве гомодимера и образует комплекс с IRAK4, что способствует активации киназ IRAK1 и IRAK2. IRAK1 затем приводит к запуску TRAF (TNF-receptor-associated factor) 6 и катализирует полиубиквитинирование киназы MAP3K (mitogen activated protein kinase) 7, которая, в свою очередь, фосфорилирует IKK β (каталитический компонент мультибелкового комплекса IKK) и запускает активацию NF- κ B [1].

Исследования с использованием метода секвенирования нового поколения (next-generation sequencing — NGS) выявили мутации гена MYD88 при ряде злокачественных новообразований гемопoэтической системы, большинство из которых представлено опухолями лимфатической системы [1, 5]. Продукт гена MYD88 — белок, состоящий из N-концевого домена смерти, участка связывания и C-концевого TIR-домена, который обеспечивает контакт с TIR-доменами TLRs после активации ими процесса передачи сигнала. Почти все мутации гена MYD88 при В-клеточных опухолях затрагивают TIR-домен. Хотя существует много разнообразных мутаций гена MYD88, наиболее распространенным является замещение L265P [8]. Мутация MYD88 L265P встречается в 90–100 % макроглобулинемии Вальденстрема (WM — Waldenstrom macroglobulinemia), ~50 % IgM-секретирующей моноклональной гаммапатии неясного значения (MGUS — monoclonal gammopathy of undetermined significance), ~30 % диффузной В-крупноклеточной лимфомы из активированных В-клеток (ABC DLBCL — activated B-cell type of diffuse large B-cell lymphoma), ~10 % лимфомы маргинальной зоны селезенки (SMZL — splenic marginal zone lymphoma), 2–10 % хронического лимфолейкоза (CLL — chronic lymphocytic leukemia), 69 % случаев кожной диффузной В-крупноклеточной лимфомы (CBCL — cutaneous diffuse large B cell lymphoma) и 38 % первичной лимфомы центральной нервной

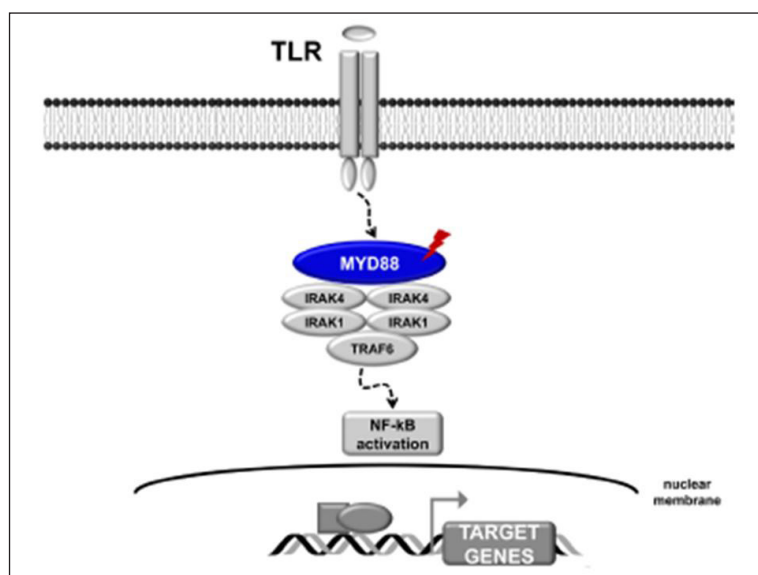


Рис. 1. Путь передачи сигналов TLRs с участием адапторных белков [1]

Fig. 1. The path of TLRs signaling with the participation of adapter proteins [1]

системы (PCNSL — primary central nervous system lymphoma) [1, 2]. В целом мутации MYD88 обнаружены в 22 % случаев лимфоидных опухолей в соответствии с базой данных COSMIC (Catalog of somatic mutations in cancer, Sanger Institute, UK) [5]. ABC DLBCL, особенно агрессивный подтип DLBCL, чей патогенез базируется на постоянно активированном NF- κ B, часто содержит мутации MYD88. Так, 39 % образцов опухоли имели мутации MYD88, и 29 % из них заключались в единичной замене нуклеотида лейцина на пролин в положении 265 (L265P). Изучение клеточных линий лимфомы с нокаутом shRNA (small hairpin RNA) MYD88 выявило, что мутации MYD88 являются ключевыми для выживания этих клеток и для высокой транскрипционной активности фактора NF- κ B [2]. Мутация L265P, так же, как и другие MYD88-мутации, кластеризована в эволюционно-консервативной β - β -петле TIR-домена, которая предназначена для изменения структуры MYD88 в целях обеспечения спонтанного и независимого от активации его взаимодействия с IRAK4 и IRAK1. В клетках В-лимфоидных опухолей, содержащих мутации MYD88, отмечается постоянный измененный транспорт в ядро сигнального комплекса, который включает в себя фосфорилированный IRAK1, что приводит к конститутивной активации NF- κ B [1, 2], увеличению пролиферативного потенциала опухолевых клеток и продолжительности их жизни. Мутация L265P влияет не только на повышенную активность NF- κ B, но и на усиленную передачу сигнала комплексом JAK-STAT3 (Janus kinase-signal transducer and activator of transcription 3), а также на продукцию таких провоспалительных цитокинов, как IL-6, IL-10 и интерферон (IFN — interferon)- β . Синтез этих цитокинов дополнительно активирует передачу сигнала JAK-STAT3, увеличивая выживаемость клеток лимфомы (рис. 2) [2, 9].

Злокачественные В-клетки способны манипулировать различными сигнальными путями, которые являются основными для поддержания нормального гомеостаза В-лимфоцитов. Многие из этих путей передачи сигнала способствуют постоянной активации NF- κ B. NF- κ B включает в себя небольшое семейство факторов транскрипции, в том числе членов NF- κ B/Rel (reticuloendotheliosis viral oncogene homolog) — RelA, RelB, c-Rel, NF- κ B B1 и NF- κ B B2. Эти белки в цитоплазме неактивны за счет их ассоциации с ингибирующим протеином — I κ B β . Передача сигналов NF- κ B может происходить по классическому и альтернативному путям (рис. 3*).

Классический путь передачи сигналов NF- κ B активируется рядом триггеров при стимуляции рецепторов фактора некроза опухоли (TNF — tumor necrosis factor). Начальный сигнальный каскад вовлекает TRAF5 и TRAF6, которые активируют се-

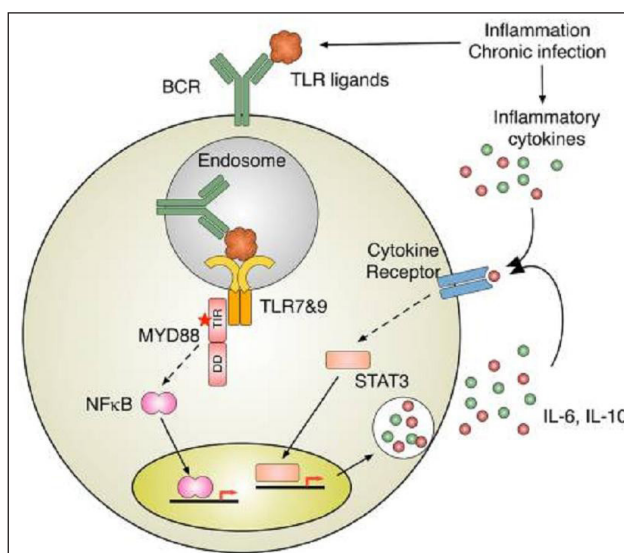


Рис. 2. Индукция активации В-клеток [2]

Fig. 2. Induction of B-cell activation [2]

рин-треонинкиназу MAP3K7, фосфорилирующую киназу IKK β (IKKB). Этот путь может быть заблокирован на данном этапе белком TNFAIP3 (TNF alpha induced protein 3), который способствует инактивации передачи сигнала через нарушение убиквитинирования IKK β и TRAF6. Активированная IKK β фосфорилирует I κ B β -протеин, индуцируя его многократное убиквитинирование и последующую деградацию в протеасомах. После деградации I κ B β высвобождается цитоплазматический транскрипционный фактор NF- κ B, который затем транслоцируется в ядро, где он регулирует синтез генов [1].

Альтернативный путь NF- κ B связан с рецепторами CD40 и BAFF (B-cell activating factor). После связывания с рецептором разрушается негативный регуляторный комплекс TRAF3/MAP3K14-TRAF2/BIRC3 (Baculoviral IAP Repeat Containing 3), что способствует цитоплазматическому высвобождению и стабилизации MAP3K14 — основной активирующей киназы альтернативного пути передачи сигнала NF- κ B. Стабилизированный MAP3K14 активирует IKK α -киназу, которая, в свою очередь, непосредственно фосфорилирует NF- κ B/p100, вызывая частичный протеолиз частицы p100 в p52 в протеасомах. Белок p52 димеризуется с RelB для транслокации в ядро, где он регулирует транскрипцию генов [1].

Обнаружена также связь между развитием злокачественных заболеваний системы крови и мутациями каскада генов ERK1/2 (extracellular signal — regulated kinases 1/2) MAPK (рис. 4) [5]. Пути передачи сигнала TLRs на рис. 4 схематично разделены на три секции: верхняя включает в себя сенсоры, центральная является общей для

* Цветное исполнение рис. 3–5 см. на сайте: <http://www.sci-notes.ru/jour/index>. — Ред.

MYD88-зависимой передачи сигналов, нижняя — нисходящие эффекторные пути. Продукты генов, которые часто мутируют при лимфоидных новообразованиях, выделены желтым цветом в верхней и центральной частях или зеленым — в эффекторных путях. В центральной части серые кружки представляют собой цепочки убиквитина, связанные через лизин, а бледно-желтые шестиугольники — линейные убиквитиновые цепи. В клетках культуры HEK293 (human embryonic kidney 293) найдена неоднородная экспрессия MYD88 [L265P], приводящая к фосфорилированию ERK1/2 MAPK в дополнение к активации NF- κ B. Более того, эта активация зависит от протеинкиназы TPL2 (tumor promoting locus 2, также известной как MAP3K8 или COT), расположенной ниже комплекса IKK. Запуск ERK1/2 приводил к активации MYC (avian myelocytomatosis viral oncogene homolog) и hnRNP A1 (heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A1) — двух белков, способствующих образованию злокачественных лимфоидных новообразований. Предполагают, что TLRs-опосредованная активация

ERK1/2 через TPL2 может быть одним из путей онкогенеза. Передача сигнала киназами MAPK также может быть важным фактором развития опухолей. Интересно, что все семь генов, идентифицированных как несущие мутации с порогом, превышающим частоту встречаемости 0,25 %, являются частью эффекторных путей TLRs и могут быть связаны с ERK1/2 MAPK-путями. В связи с обнаружением мутаций в сетях передачи сигнала TLRs была сформулирована следующая гипотеза: ингибирование активации ERK1/2 MAPK нарушает трансформацию лимфоцитов в зависимости от активации MYD88. Постоянная активность ERK является отличительной чертой многих злокачественных В-клеточных новообразований. Удивительно, но восходящие сигналы, регулирующие активацию ERK в В-клетках, плохо изучены. Активация ERK1/2 может происходить по классическому пути RAS-RAF-MKK1/2 в ответ на активацию фактора роста. Однако ERK1/2 может также активироваться и другим сигнальным путем, через активацию TPL2. Активация TPL2 требует фосфорилирования

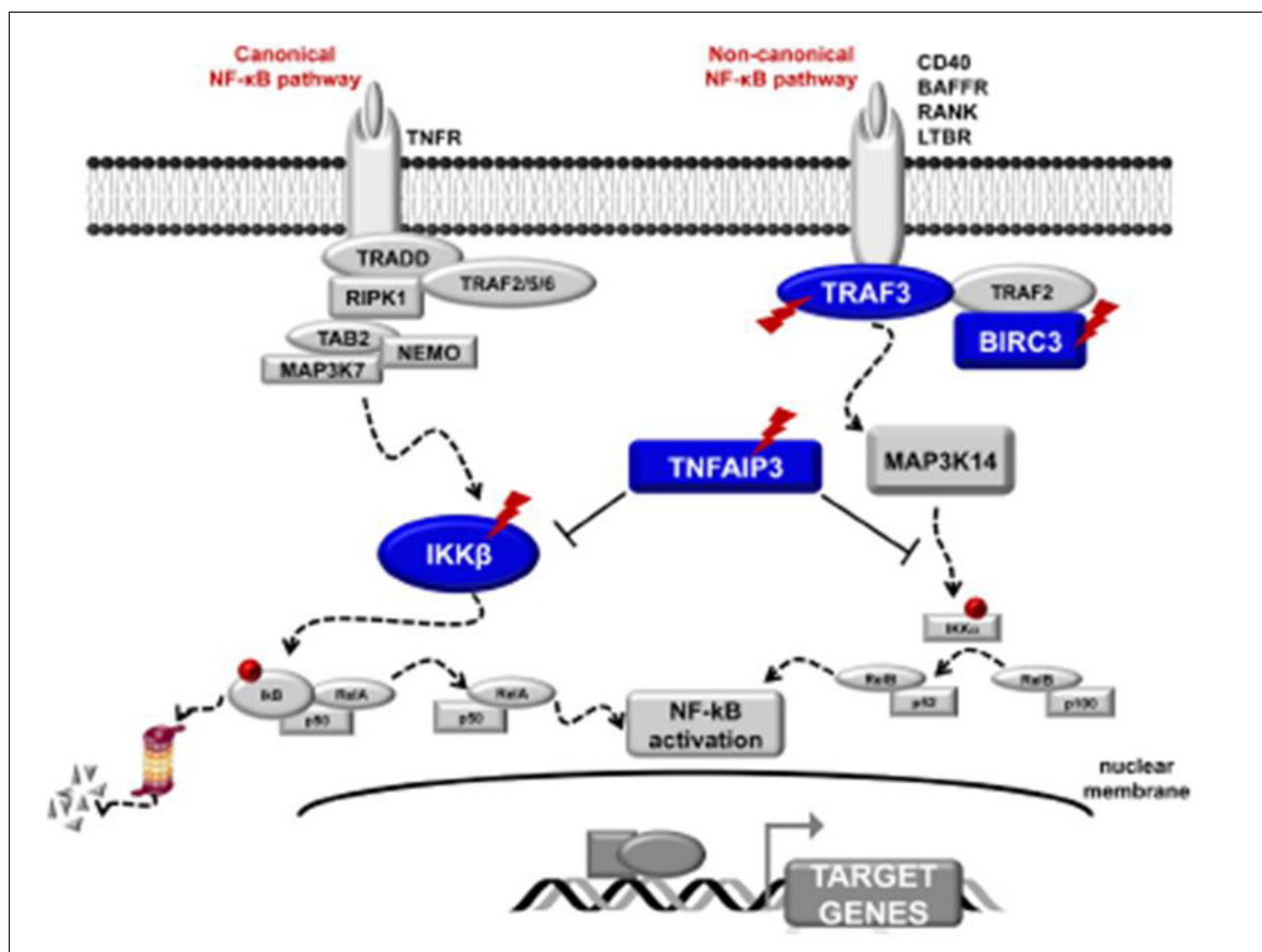


Рис. 3. Классический и альтернативный пути передачи сигналов NF- κ B. Гены классического и альтернативного путей NF- κ B, имеющие соматические мутации при В-клеточных опухолях, выделены синим цветом и отмечены стрелкой [1]

Fig. 3. Canonical and non-canonical pathways of NF- κ B signaling. Genes of the canonical and non-canonical NF- κ B pathways with somatic mutations in B-cell lymphoid malignancies are highlighted in blue and marked with an arrow [1]

и деградации частицы p105 NFκB1 комплексом IκB-киназ. После активации TPL2 фосфорилирует MKK (mitogen-activated protein kinase kinase)1/2, прямые активаторы ERK1/2. Этот путь описан как необходимый для запуска ERK1/2 после активации TLRs. Важно еще раз подчеркнуть, что после запуска передачи сигнала TLRs активация ERK1/2 происходит параллельно с NF-κB через общий фактор. Интересно отметить, что мутация IKKβ [K171E], идентифицированная при некоторых лимфоидных новообразованиях, обладает большей активностью в отношении активации NF-κB, но не была протестирована на способность активировать ERK1/2. Исходя из важной роли IKKβ в активации TPL2, предполагают, что эта мутация также приводит к большей активности ERK1/2. Считается, что ингибирование активации ERK1/2 MAPK будет предотвращать рост опухоли при наличии мутации

MYD88 [L265]. Особенно интересно проверить это предположение при WM, где большинство клеток несет мутацию MYD88 [L265P] [5].

В настоящее время известно, что TLRs-опосредуемая сигнальная сеть содержит 79 различных молекул, участвующих в передаче сигналов MYD88. Каждая из этих молекул была исследована на наличие несинонимичных соматических мутаций при лимфоидных новообразованиях с использованием полноэкзомного и полногеномного секвенирования. Архитектура сигнальной сети TLRs, использующая основной сигнальный модуль (MYD88-TRAF6-TAK1), напоминает форму песочных часов. Мутации, которые ведут к стимуляции опухолевого роста, находятся в верхней и центральной частях сети TLRs и составляют более трети всех мутаций, обнаруженных при лимфоидных новообразованиях. В контексте биологии

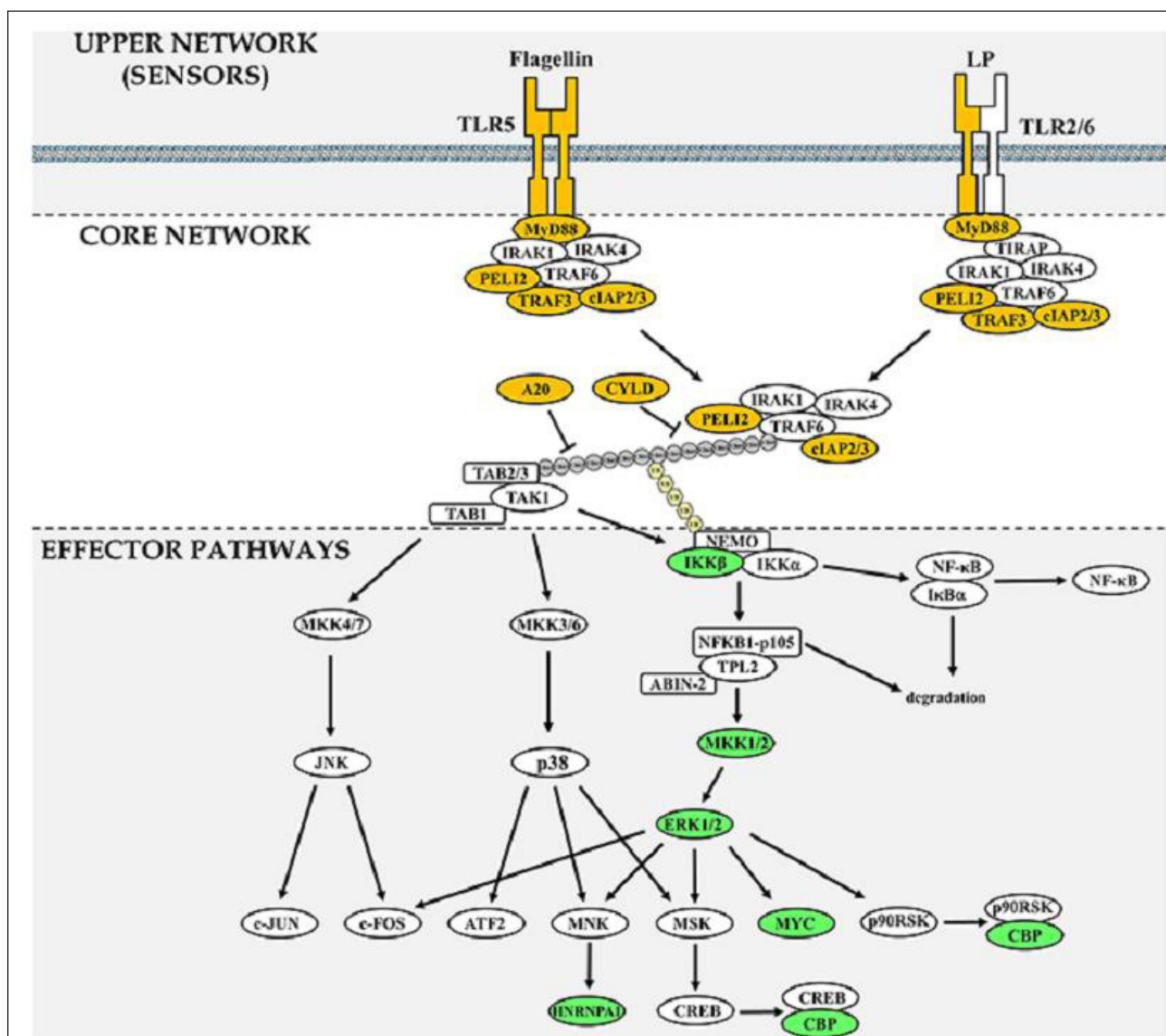


Рис. 4. Пример компонентов сигнальной сети TLRs, часто мутирующих при злокачественных лимфоидных новообразованиях [5]

Fig. 4. Example of TLRs components signaling network, often mutating in lymphoid malignancies [5]

новообразований TLRs-опосредованная активация провоспалительной передачи сигнала MYD88 связана с формированием и ростом опухоли, тогда как активация IFN типа I через адаптер TRIF — с развитием противоопухолевого иммунитета [5]. Отсутствие мутаций описано для TRIF и TRAM, участвующих в передаче сигналов IFN I типа. Эти мутации могут действовать в ассоциации с MYD88 в целях передачи сигнала на поверхность клетки вместо эндосом посредством уменьшения взаимодействия с TRAF3. Две из описанных мутаций TRAF3 представляют собой делеции целого гена, еще две — формирование преждевременного стоп-кодона, который, вероятно, благоприятен для MYD88-зависимой передачи сигналов [5].

Ранее опубликованные экспериментальные данные показали важный вклад MYD88-опосре-

дованной передачи сигналов в развитие ряда злокачественных В-клеточных опухолей. Кроме того, путь ERK1/2 MAPK выступает как потенциальный ключевой эффекторный путь образования опухолей посредством активации MYC и hnRNPA1. Общий результат этой TLRs-опосредованной передачи сигналов, по меньшей мере, в два раза способен увеличивать пролиферацию клеток посредством активации MYC и анаэробного гликолиза, а также усиливать провоспалительную передачу сигнала, в частности, экспрессию TNF α , которая необходима для поддержания изменений в микроокружении опухоли, обеспечивающих ее рост [5].

Таким образом, однонуклеотидные полиморфизмы (SNP — single nucleotide polymorphism) в генах молекул сигнальных путей TLRs могут приводить к аминокислотным заменам, наруша-

Связь между полиморфизмом генов молекул сигнальных путей TLR и риском развития гемобластозов
The relationship between gene polymorphism of TLR signaling pathway molecules, and the risk of hematological malignancies

Тип гемобластоза	Ген, кластер генов	SNP ID	Размер выборки (соотношение больных/группы сравнения)	Достоверность различий при наличии ассоциаций
NHL	TRAF1	rs4836834	458/484	p = 0,03 [11]
		rs2269059	458/484	p = 0,0007 [11]
		rs3761846	458/484	p = 0,02 [11]
	NFKBIL1	rs2857605	1946/1808	p = 0,0005 [12]
		rs2239707	1946/1808	p = 0,0005 [12]
		rs2230365	1946/1808	p = 0,0005 [12]
DLBCL	NFKB1	rs1585215	157/435	p = 0,044 [13]
		IRF4	1946/1808	p = 0,0026 [12]
		IRF4	545/1808	p = 0,0100 [12]
	MYD88	rs38182641	155/н/д	p = 0,023 [14]
		TRAF1	126/484	p = 0,0001 [11]
		IRF4	156/1808	p = 0,0408 [12]
CLL/SLL	MYD88	rs38182641	310/н/д	p < 0,001 [9]
			19/587	p < 0,001 [15]
	NF κ B1	rs1020759	100/100	p < 0,01 [16]
		rs1585215	473/373	p < 0,001 [17]
MM	TRAF3	rs12147254	252/275	p < 0,001 [18]
		rs11160707	252/275	p = 0,018 [18]
		rs11160707	252/275	p = 0,028 [18]
	NFKB1A	rs3138054	157/196	p = 0,042 [19]
		NFKB1-94	146/150	p = 0,042 [20]
		NFKB2	252/275	p = 0,020 [18]
WM	MAL	rs1056890	252/275	p = 0,037 [18]
		rs1316873	103/475	p = 0,0207 [21]
		MYD88	н/д	p = 0,006 [22]
	MYD88	rs38182641	30/72	p < 0,001 [7]
AML	TRAF3	rs12147254	62/126	p = 0,0392 [23]

Примечание: н/д — нет данных.

ющим функцию белка или его сплайсинг, изменять структуру энхансерных последовательностей во время сплайсинга, влиять на стабильность мРНК. SNPs способны повреждать связывание факторов транскрипции, изменяя эффективность энхансерных или супрессорных элементов, а также структуру иницирующих кодонов трансляции, что приводит к ослаблению регуляции транскриптов «дикого» типа [4]. В контексте сигнальных путей TLRs различные SNPs, затрагивающие сигнальные молекулы, влияют на функцию TLRs — индукции адекватного иммунного ответа — и коррелируют с различным риском возникновения злокачественных заболеваний [10].

Цель данного обзора — оценка влияния полиморфизмов генов, кодирующих молекулы сигнальных путей TLRs, на риск развития гемобластозов (таблица).

При анализе опубликованных научных работ установлено, что большая часть из них посвящена изучению SNPs в генах TLRs-сигнальных путей у больных неходжкинскими лимфомами (NHL). NHL представляют собой гетерогенную группу злокачественных опухолей, развитие которых тесно связано с иммунной дисфункцией. Учитывая значительный объем данных об участии иммунной системы в развитии NHL, представлялось важным изучить характерные вариации в генах иммунного ответа и их сигнальных путей, чтобы понять механизм, лежащий в основе патогенеза лимфом. Большая роль в этом процессе отводится цитокинам, которые участвуют в регуляции дифференцировки клеток, их пролиферации, смерти, а также в реализации воспалительных реакций и иммунном ответе. Влиянию иммунной регуляции, в которой очень важную роль играет функциональный статус NF-κB, чрезвычайно подвержены уровни цитокинов. Непосредственные мишени NF-κB-зависимых провоспалительных цитокинов, например, TNFα, как правило, являются рецепторами, которые, в свою очередь, активируют NF-κB. Помимо участия в опухолевом росте, активированный NF-κB может ингибировать апоптоз клеток, индуцированный TNFα [13]. Среди генов, кодирующих белки сигнальных путей TLRs, в развитии NHL выявлено участие некоторых из них, например, три из пяти исследованных полиморфных локусов гена TRAF1 (rs4836834, rs2269059, rs3761846). Ген TRAF1 локализован на хромосоме 9q33-q34 и кодирует одноименный белок, который совместно с TRAF2 образует гетеродимерный комплекс, необходимый для TNF-α-опосредованной активации MAPK8/JNK (c-Jun N-terminal kinase) и NF-κB; этот комплекс также участвует в передаче антиапоптотических сигналов от рецепторов семейства TNF. Усиленная экспрессия TRAF1 наблюдается не только при NHL в целом, но и при CLL в частности [11]. Найдена связь между мутационным статусом гена

NFKBIL1 в локусах rs2857605, rs2239707, rs2230365 и риском развития NHL. Ген NFKBIL1 кодирует белок IKBL1, который считается отрицательным регулятором активации NF-κB. NFKBIL1 расположен на хромосоме 6p21.3 рядом с генами TNF и LTA, роль полиморфизма которых в развитии NHL хорошо известна. Среди генов, индуцируемых NF-κB, также найдена ассоциация между развитием NHL и мутациями гена IRF4 (rs12211228), кодирующего активатор транскрипции, который объединяется с промотором MHC I класса и энхансером легкой цепи лямбда-иммуноглобулина. IRF4 имеет решающее значение при переключении классов иммуноглобулинов и созревании антител. Его экспрессия отменяет образование зародышевого центра путем связывания с BCL6 (B-cell lymphoma 6 protein), таким образом подавляя его. Мыши с нокаутом гена IRF4 не способны генерировать продукцию антител или формировать противоопухолевый иммунный ответ [12]. В свою очередь, X. Gu et al. [13] обнаружили ассоциацию полиморфизма гена NF-κB1 в локусе rs1585215 с риском развития NHL в китайской популяции Хан, т. е. неопластический процесс, ведущий к развитию NHL, может быть узурпирован нарушениями в сигнальных путях TLRs для поддержания прогрессирования злокачественного процесса, что предполагает открытие новых терапевтических мишеней [24].

Принятая в настоящее время молекулярная таксономия DLBCL различает три основных подтипа лимфомы по источнику клеток: В-клеток герминального происхождения (GCB), активированных В-клеток (ABC) и, особый тип, — первичную медиастинальную В-клеточную лимфому (PMBL). Подтип DLBCL из активированных В-клеток (ABC DLBCL) остается наименее курабельной формой этой злокачественной опухоли, несмотря на последние достижения в ее терапии, которая эффективна менее чем в 40 % случаев [14]. Примечательно, что 29 % случаев ABC DLBCL содержат одинаковую аминокислотную замену — L265P в TIR-домене MYD88 при эволюционно-инвариантном остатке в его гидрофобном ядре (рис. 5) [14, 25].

На рис. 5 схематично изображены домены и основные мутации гена MYD88 при DLBCL. Каждый ромб обозначает расположение мутации пропор-

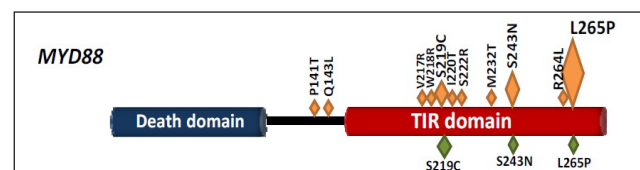


Рис. 5. Структура гена MYD88 с соматическими мутациями, обнаруженными в клетках DLBCL [25]

Fig. 5. Structure of the MYD88 gene with somatic mutations detected in DLBCL cells [25]

ционально ее встречаемости при ABC- (оранжевый) или GCB-подтипах (зеленый) DLBCL [25]. Исследование РНК-интерференции показало, что MYD88 и связанные с ним киназы IRAK1 и IRAK4 являются крайне важными для выживания клеток при ABC DLBCL [14, 25]. Клетки, несущие мутацию L265P при ABC DLBCL, имеют более длительные сроки выживания. Мутантный аллель проявляется усилением функции гена и поддерживает выживание опухолевых клеток путем спонтанной сборки белкового комплекса, содержащего IRAK1 и IRAK4, что приводит к активации киназы IRAK4, фосфорилированию IRAK1, передаче сигналов NF- κ B, JAK-киназной активации STAT3 и секреции IL-6, IL-10 и IFN- β [12, 26]. Следовательно, путь передачи сигнала MYD88 является неотъемлемой частью патогенеза ABC DLBCL [12]. Антиапоптотический путь передачи сигналов NF- κ B при ABC DLBCL тоже постоянно активирован вследствие онкогенных мутаций CARD11 (caspase recruitment domain family member 11) или постоянной активации B-клеточного рецептора, дополненной ингибированием гена A20 [14, 26]. Клетки при ABC DLBCL используют передачу сигнала JAK-киназами для активации транскрипционного фактора STAT3 — пути, который синергичен NF- κ B в обеспечении выживаемости клеток [14]. В целом мутации в сигнальных путях, приводящих к активации NF- κ B, были обнаружены в 63 % случаев ABC DLBCL и в 31 % GCB-DLBCL [26]. Низкая частота мутаций в гене MYD88, наблюдаемая в корейской популяции больных DLBCL, отражает возможные межэтнические различия [25]. Среди генов пути NF- κ B ген TNFAIP3, являющийся негативным регулятором передачи сигналов NF- κ B, параллельно обнаруживается в неактивном состоянии ~ в 30 % случаев ABC DLBCL вследствие мутаций и/или делеций. Генетические модификации TNFAIP3 при ABC DLBCL обуславливают раннюю физиологическую активацию передачи сигналов NF- κ B, которая, в свою очередь, обладает онкогенными свойствами, ингибируя апоптоз и способствуя пролиферации клеток [1]. Найдена достоверная корреляция между риском развития DLBCL и полиморфным статусом гена IRF4 в локусе rs12211228 [12]. На сегодняшний день опубликованы результаты полноэкзомного секвенирования приблизительно 220 случаев DLBCL и родственных ей подтипов, которые полностью определили генетический ландшафт DLBCL путем выявления рекуррентных одиночных нуклеотидных вариантов (SNV). Несмотря на колоссальную генетическую гетерогенность, лежащую в основе DLBCL, несколько повторяющихся мутаций представляют особый интерес, потому что они встречаются в так называемых «лекарственных» мишенях и выраженно коррелируют с противоопухолевым ответом на таргетную терапию. Эти повторяющиеся мутации активируются прямо или

косвенно, приводя к запуску путей, включающих в себя передачу сигнала B-клеточным рецептором (BCR), TLRs-, NF- κ B-, PI3K- и MAP-киназами или более глобальные эпигенетические модификации [25]. Исследования по поиску геномных изменений NGS пока не закончены. В отчете American Society of Hematology в 2013 г. указано, что пациенты с DLCL, у которых найдена мутация MYD88, значительно старше тех, у кого нет этой мутации, что согласуется с более высокой частотой обнаружения L265P в случаях ABC DLBCL и ростом доли случаев ABC DLBCL параллельно увеличению возраста больных. Установлено, что экспрессия белка MYD88, независимо от статуса гена MYD88, может быть связана с рецидивом опухоли и сокращением продолжительности ремиссий. Белок MYD88, обнаруживаемый с помощью иммуногистохимии, гиперэкспрессирован приблизительно в 40 % случаев DLBCL и, главным образом, при подтипе ABC и локализован в цитоплазме клеток лимфомы. Поскольку мутации гена MYD88 вызывают усиление функции гена, они являются потенциальными терапевтическими мишенями для новых лекарственных препаратов, часть из которых уже прошла тестирование и может быть использована для лечения DLBCL. К ним относятся ингибиторы группы киназ IRAK и средства, блокирующие передачу сигнала BCR. Перспективные стратегии лечения также включают в себя препараты, нацеленные на белки-медиаторы передачи сигнала и гомодимеризацию MYD88, например, TAK1 [25].

Мутации MYD88 обнаруживаются с высокой частотой при новообразованиях, расположенных в иммунопривилегированных экстранодальных областях. Так, мутация MYD88 в положении L265P наблюдается в 68 % случаев первичной тестикулярной лимфомы [25].

Недавние данные NGS, полученные при FL и впоследствии при трансформированной FL (t-FL), дают представление об онкогенных соматических явлениях, которые могут способствовать преобразованию FL в агрессивную DLCL. Среди этих соматических мутаций появление MYD88 SNV может быть ключевым, так как они наблюдаются исключительно при t-FL, но не в исходной FL, указывая на возможную роль активации MYD88 во время процесса трансформации клеток опухоли в более злокачественный ее вариант [25].

В последние пять лет геном клеток при CLL тщательно изучен с использованием метода NGS [27]. Мутационный статус вариабельного региона тяжелой цепи иммуноглобулинов (IGHV) остается одним из самых важных прогностических молекулярных маркеров CLL на протяжении длительного времени [15]. Однако недавно появились новые, перспективные гены-кандидаты, описанные у пациентов с CLL. Первые научные отчеты, полученные при NGS, показали повторяющиеся

соматические мутации во множестве генов, среди которых наиболее часто упоминались гены TP53, SF3B1, NOTCH1, MYD88 и ATM [9, 15, 26–29]. В гене MYD88 встречалась мутация p.Leu265Pro, локализованная в 5-м экзоне [8, 30]. Мутантный аллель MYD88mut часто обнаруживался у пациентов, имеющих к тому же del(13q) и IGHVmut, и был связан с низкой экспрессией CD38 и ZAP70 [22, 31–33]. В целом MYD88mut выявлялся у больных с более индолентным течением CLL. MYD88mut также был найден при варианте CLL с преобладанием пролимфоцитов [22]. В клетках CLL с мутациями MYD88 выявлена активация эффекторных молекул — STAT3 и p65-субъединицы NF-κB. Стимуляция рецептора к IL-1 и TLRs в клеточных линиях CLL приводила к секреции IL-6, хемокиновых лигандов 2, 3 и 4 (CCL2, CCL3, CCL4) и антагонистов IL-1R; в клеточных линиях с мутациями с MYD88 эта секреция была значительно выше, чем в клетках без мутаций MYD88 [9]. Эти цитокины и хемокины привлекают к клеткам CLL макрофаги и Т-лимфоциты, таким образом создавая ниши, обеспечивающие жизнеспособность опухолевых клеток [33]. Мутации в генах MyD88 при CLL встречались чаще всего у молодых больных (83 % в возрасте ≤50 лет). Так, в исследованиях A. Martinez-Trillos et al. [15] найдено присутствие мутаций в генах TLR/MyD88-пути у 3,9 % пациентов с CLL. Из них у 82,6 % выявлена мутация гена MyD88 (в 4,4 % — параллельно с мутацией гена IRAK1), у 8,7 % — мутация гена TLR2 (в 4,4 % случаев — параллельно с мутацией гена TLR6), у 4,4 % — мутация гена IRAK1 и у 4,4 % — гена TLR5. При наличии мутаций в комплексе генов TLR/MyD88 у больных CLL параллельно отмечена чрезмерная экспрессия генов пути NF-κB, более высокая частота мутаций генов варибельного региона тяжелой цепи иммуноглобулинов, более низкая экспрессия CD38 и ZAP-70 и более продолжительный период общей выживаемости (ОВ) (10-летняя ОВ: 100 % против 62 %; $p=0,002$), а в подгруппе пациентов ≤50 лет — 100 % против 70 %, $p=0,02$. ОВ у больных CLL с мутациями генов TLR/MyD88 сходна с таковой у здоровых лиц, сопоставимых по возрасту и полу. Следовательно, мутации гена MYD88 характеризуют специфическую клиническую подгруппу пациентов молодого возраста в дебюте заболевания, с мутированными генами IGHV и ожидаемой выживаемостью, сходной по возрастным и гендерным характеристикам с соответствующим периодом у здоровых лиц [8, 15, 30]. Считается, что мутации MYD88 при CLL (L265P) потенциально могут подаваться терапевтическому воздействию через прямое ингибирование комплекса MYD88-IRAK посредством применения ингибиторов протеасом или путем торможения тирозинкиназы Брутона [34]. J. R. Cherhan et al. [11] нашли, что среди генов, кодирующих белки сигнальных путей TLRs, мута-

ции в гене TRAF1 (rs4836834) также ассоциировались с увеличением риска развития CLL. Обнаружена связь между мутационным статусом гена IRF4 в локусе rs12211228 и риском развития CLL [12]. При анализе большой когорты из 969 пациентов с CLL выявлено, что присутствие мутантного аллеля в гаплотипе гена MYD88 связано с мутированным статусом генов тяжелой цепи иммуноглобулинов. При CLL передача сигналов NF-κB, как правило, активируется посредством специфических взаимодействий между защитными факторами микроокружения и клетками CLL. При CLL альтернативный путь NF-κB задействует CD40- и BAFF-рецепторы. После связывания с рецептором негативный регуляторный комплекс TRAF3/MAP3K14-TRAF2/BIRC3 альтернативной передачи сигналов NF-κB нарушается, способствуя высвобождению в цитоплазму и стабилизации MAP3K14, центральной активирующей киназы альтернативного пути передачи сигнала NF-κB. Стабилизированная MAP3K14 активирует киназу IKKα, которая, в свою очередь, непосредственно фосфорилирует NF-κB/p100, вызывая частичный протеолиз частицы p100 в p52 при помощи протеасом. Белок p52 образует димер с RelB для транслокации в ядро, где он регулирует транскрипцию генов. Ген BIRC3, который взаимодействует с негативным регуляторным комплексом TRAF3/MAP3K14-TRAF2/BIRC3 альтернативного пути передачи сигналов NF-κB, мутирует примерно в 2 % случаев CLL. На биохимическом уровне мутация BIRC3 вызывает сокращение С-терминального RING-домена белка BIRC3, у которого Е3-убиквитинлигазная активность необходима для выключения MAP3K14 через деградацию в протеасомах, что приводит к постоянной альтернативной активации NF-κB. С клинической точки зрения, мутации BIRC3 определяют генетическую подгруппу случаев, характеризующихся низким риском развития заболевания [8]. Однако ген BIRC3, который часто изменяет свой статус при CLL вследствие мутаций, делеций или их комбинаций, вносит вклад в формирование агрессивного течения болезни и резистентность к химиотерапии. Определение участия BIRC3 в развитии CLL также важно для выяснения молекулярной биологии делеции 11q22-q23. Фактически, несмотря на то, что ген ATM (ataxia telangiectasia mutated) рассматривается как соответствующий этой хромосомной аномалии, биаллельная инактивация ATM с делецией 11q22-q23 не превышает ~30 % случаев CLL. На основании этого, наряду с ATM, ген BIRC3 был предложен в качестве второго опухолевого супрессора, расположенного в области 11q22-q23, который картирован центромерно на расстоянии 6Mb по отношению к локусу ATM [1]. NF-κB-эпсилон (NFKBIE) относится к семейству ингибирующих белков IκB и препятствует активации NF-κB посредством удержания в цитоплазме

Rel-белков. Ген NFKBIE повреждается в результате рекуррентной делеции размером 4 пар оснований в 5 % случаев CLL. Мутация NFKBIE приводит к сокращению белка, уменьшает ингибирующее взаимодействие с фактором транскрипции Rel и усиливает активацию NF-κB. Клиническое значение мутаций NFKBIE еще предстоит уточнить, поскольку увеличение частоты их выявления на продвинутых этапах CLL позволяет предположить их вовлечение в прогрессирование заболевания [8].

Среди В-клеточных опухолей SMZL связана с конститутивной передачей сигналов NF-κB. При SMZL активация NF-κB запускается генетическими нарушениями, затрагивающими ключевые регуляторы как классического (TNFAIP3 и IKBKB), так и альтернативного (BIRC3, TRAF3, MAP3K14) путей передачи сигналов. Мутации, делеции или их комбинации гена BIRC3 наблюдаются ~ в 10 % случаев SMZL. Инактивирующие мутации BIRC3 представлены в основном нарушениями рамки сдвига или нечувствительными заменами, вызывающими усечение С-концевого RING (really interesting new gene) — домена белка BIRC3, чья E3-убиквитинлигазная активность необходима для направления MAP3K14 в сторону протеасомной деградации. Помимо BIRC3, при SMZL мутирует и другой компонент негативного регуляторного комплекса TRAF3/MAP3K14-TRAF2/BIRC3 альтернативной передачи сигнала — TRAF3. Мутации гена TRAF3 встречаются ~ в 5 % случаев SMZL и представлены инактивирующими мутациями, вызывающими элиминацию С-концевого MATH (meprin and TRAF homology) — домена белка, который обеспечивает докинг-сайт для MAP3K14 и необходим для вовлечения MAP3K14 в деградацию BIRC3. На основании этих данных можно сделать вывод о том, что последовательность мутаций BIRC3 и TRAF3 при SMZL приводит к стабилизации MAP3K14 в цитоплазме и постоянной активации альтернативной передачи сигналов NF-κB. Определение BIRC3-инактивирующих мутаций при SMZL указывает на вариации гена BIRC3 в качестве типичного механизма развития лимфом из В-клеток маргинальной зоны. Фактически разрушение RING-домена BIRC3, которое при SMZL является результатом инактивирующих мутаций, при экстранодальной лимфоме маргинальной зоны вызвано t(11;18). Данная транслокация наблюдается у 45 % больных и приводит к образованию комбинированного белка BIRC3/MALT1, в котором отсутствует RING-домен BIRC3 [1, 26]. Геномный анализ с использованием подходов NGS выявил множественные мутации в сигнальном пути NF-κB, который активирован в 58 % случаев SMZL [26].

Среди генов, кодирующих белки сигнальных путей TLRs, при MM отмечена связь повышения риска развития данного заболевания с мутациями гена TRAF3 [18]. TRAF3 является предполагаемой

убиквитинлигазой, которая может ингибировать передачу сигнала по классическому или альтернативному пути NF-κB, через изменение деградации NF-κB-индуцирующей киназы при прямом связывании с этой киназой или при воздействии на другие члены семейства TRAF [35]. Ген TRAF3 выступает в качестве гена-супрессора опухолей, который инактивируется чаще, чем любые другие известные при MM [18]. В результате проведенных исследований отмечено, что мутации в локусе rs12147254 гена TRAF3, аллель А и специфический гаплотип 1 гена TRAF3 [GAACAG] связаны с уменьшением риска развития MM, тогда как гаплотип 4 гена TRAF3 [GGACAG] в том же локусе ассоциировался с повышенным риском развития заболевания. Хотя SNP rs12147254 находится в области интрона гена, такой полиморфизм может влиять на функцию гена через промоторную область, сайты сплайсинга или интронную микроРНК. Генотипы GA + AA гена TRAF3 в локусе rs11160707 связаны со значительно лучшей выживаемостью больных без признаков прогрессирования заболевания [18]. J. J. Kears et al. [35] сообщили о том, что у пациентов с низким уровнем TRAF3 отмечался лучший ответ на бортезомиб и более длительный период выживаемости без прогрессирования, предполагая, что постоянная активация альтернативного пути NF-κB через инактивацию TRAF3 может коррелировать с более высокой чувствительностью к препарату. Исследованиями T. Bagratuni et al. показано, что вариант S180L гена TIRAP был ассоциирован с усиленной продукцией провоспалительных цитокинов (TNF, IFN-γ, IL6, IL10) и индукцией передачи сигналов NF-κB по сравнению с носителями аллеля «дикого» типа. Поскольку NF-κB действует как ключевой компонент выживаемости клеток MM, полагают, что различный ответ вследствие мутаций TIRAP может играть важную роль в исходе заболевания либо путем индукции резистентности к препарату, либо — создания более благоприятного провоспалительного микроокружения [36]. Мутации в локусе rs3138054 гена NFKB1A в позиции +1678 у больных MM ассоциировались с повышенным риском развития заболевания [19], а продолжительность периода ОБ напрямую зависела от наличия мутаций в гене NFKB2. Так, при носительстве гаплотипов GA + AA в локусе rs12769316 отмечался длительный период ОБ, тогда как у пациентов с генотипами CT + TT в локусе rs1056890 — более короткая ОБ. Примечательно, что rs12769316 находится в области промотора гена, а rs1056890 — в 3'UTR-нетранслируемой области. Предполагается, что они могут регулировать передачу сигналов NF-κB посредством избыточной экспрессии NF-κB2 [18]. Эффективность ингибиторов протеасом, специфичных для классического и альтернативного путей NF-κB, уже изучена при MM. Альтернативный путь NF-κB-активации при MM

преимущественно регулируется контролем преобразования NF-κB2 (p100) в активную изоформу p52. NFκB2 считается важным и необходимым геном для развития и функционирования целого ряда органов и клеточных линий, как показали исследования у генетически модифицированных мышей с выключенной или измененной функцией NF-κB2 [35]. Исследование полиморфизма ins/delATTG гена NFκB1-94 при мультивариантном анализе Кокса выявило, что аллель дикого типа ins был связан с более длительными периодами до начала лечения ($p = 0,01$) и ОВ ($p = 0,0084$) при сравнении групп пациентов, пролеченных с помощью IFN-α и других лекарственных препаратов. Эти результаты могут указывать на то, что эффект лечения IFN-α зависит от функционального статуса NF-κB и SNP в гене NFκB1 у больных ММ. Полиморфизм в виде инсерции/делеции четырех оснований найден в промоторной области гена NFκB1, кодирующего оба фактора транскрипции NF-κB — p50 и p105. Аллель, содержащий делецию, в меньшей степени способен связывать факторы транскрипции и продуцирует более низкие уровни транскрипции в репортерных системах люциферазы. Следовательно, носители del-аллеля имеют более низкие уровни NF-κB. У человека IFN и NF-κB являются центральными регуляторами апоптоза и роста клеток, влияющими на функции иммунной системы. Нормальная функция NF-κB необходима для реализации врожденного и адаптивного иммунитета, поэтому больные с ММ, получающие лечение IFN-α с неизменным уровнем NF-κB, имеют значительно более продолжительный период ОВ. Предполагается, что полиморфизм NFκB1-94 ins/delATTG является основой отбора пациентов с ММ, у которых поддерживающая терапия IFN-α после высокодозной химиотерапии может быть успешной [20]. Поскольку опухолевые клетки часто используют NF-κB для установления резистентности к противоопухолевым лекарственным препаратам и ионизирующему облучению, основные молекулы сигнальных путей NF-κB являются молекулярными мишенями для разработки лекарственных препаратов в целях лечения ММ [18]. Изучение сигнального пути NF-κB при ММ представляет собой особый интерес, поскольку считается, что он является мишенью двух терапевтических препаратов для лечения данного заболевания. Велкейд (бортезомиб) относится к ингибиторам протеасом, который, как полагают, воздействует на комплекс NF-κB/IκB путем ингибирования белка деградации протеасом — IκBa. Показано, что талидомид ингибирует связывание NF-κB с ДНК и в высоких концентрациях препятствует активности киназы IκB. Влияние на активацию NF-κB любым из этих механизмов приводит к усилению апоптоза, поэтому вариации в комплексе генов NF-κB могут сказываться на эффективности ответа на лечение. SNPs

в гене IκBa (NFKBIA) действуют на экспрессию и функцию кодируемых ими белков. В частности, аллельные различия в промоторе и 3'UTR-нетранслируемом регионе гена NFKBIA могут изменять экспрессию IκBa, нарушая формирование комплекса с NF-κB, регулировать рост клеток и препятствовать их апоптозу. В промоторной области гена IκBa имеются три консенсусных мотива связывания NF-κB (κB1, κB2, κB3), с помощью которых NF-κB осуществляет автоматическое регулирование по типу обратной связи при его активации. Изменение одного из этих или других сайтов связывания транскрипционных факторов может снижать уровень IκBa и повышать устойчивость клеток к апоптозу. Ключевые сайты, необходимые для индукции и базальной деградации IκBa, находятся в 5'- и 3'UTR-регионах NFKBIA соответственно и также могут играть важную роль в регулировании уровня белка IκBa. Считается, что полиморфизм гена NFKBIA может быть важен для прогнозирования развития ММ и эффективности лечения, так как продукт гена NFKBIA, IκBa, связывается с NF-κB, препятствуя его активации, участвующей в развитии резистентности к апоптозу. Это может иметь особое значение для пациентов, получающих велкейд, талидомид или ревлимид, которые действуют на комплекс NF-κB/IκBa [19].

Следовательно, при В-клеточных опухолях в основном мутации MYD88 приводят к неконтролируемому образованию комплекса MYD88/IRAK, что влечет за собой привлечение TRAF6, постоянное фосфорилирование TAK1 и, в конечном счете, повышение активности NF-κB и секреции цитокинов, обеспечивая преимущество в пролиферации и выживании опухолевых клеток [8, 30].

Лимфома Ходжкина (HL) — относительно редкая злокачественная опухоль, этиология которой сложна и плохо изучена. HL является одним из наиболее распространенных видов злокачественных новообразований у детей и молодых людей, поэтому исследование факторов риска развития HL, в том числе генетических, в целях разработки мер первичной профилактики является важной задачей здравоохранения [17]. E. T. Chang et al. [17] сравнили в общей сложности 20 SNPs в семи генах у 473 больных HL и 373 здоровых лиц и обнаружили, что полиморфизм гена NF-κB1 (rs1585215) был связан с повышенным риском развития заболевания. У носителей генотипов AG и GG этот риск был, соответственно, в 2,1 и 3,5 раза выше, чем у пациентов с гаплотипом AA. Поскольку передача сигналов NF-κB включает в себя каскад взаимодействующих белков, генетические вариации в любом из кодирующих их генов могут влиять на активность NF-κB и, как следствие, на развитие HL [17].

Макроглобулинемия Вальденстрема (WM) является IgM-секретирующей лимфоплазмочитарной лимфомой [7, 25]. Описание семейных случаев WM

наталкивает исследователей на мысль об участии в ее патогенезе генетических факторов. IgM-моноклональная гаммапатия неизвестного значения (MGUS) может предшествовать развитию WM с вероятностью прогрессирования в ММ от 1,5 до 3 % в год. Онкогенные события, ответственные за прогрессирование IgM-MGUS в WM, до настоящего времени полностью не раскрыты. В работе S. P. Treon et al. [7] среди пациентов с WM в позиции 38182641 на хромосоме 3p22,2 идентифицирована соматическая мутация (T→C) гена MYD88 в локусе L265P, которая выявлена у 91 % пациентов с WM [7]. Таким образом, MYD88 L265P является часто встречающейся мутацией у пациентов с WM, которая может быть использована для дифференциальной диагностики данного заболевания от других В-клеточных неоплазий [7, 37]. В нормальных клетках после стимуляции рецепторов TLRs и IL1R MYD88 включается в активированный рецепторный комплекс в виде гомодимера и образует комплекс с IRAK4, что приводит к активации IRAK1 и IRAK2. TRAF6 затем активируется IRAK1 с последующим фосфорилированием IκBα и активацией NF-κB. При WM показано, что подавление передачи сигналов MYD88 при наличии мутаций в этом гене снижало активность NF-κB и выживаемость клеток [7]. MYD88 является ключевым связующим белком для TLR7-, 8- и 9-сигнальных путей. На сегодняшний день олигонуклеотид IMO-8400, предназначенный для ингибирования TLR7, 8 и 9, находится в I/II фазе клинических испытаний у пациентов с рецидивом или рефрактерным течением WM (№ NCT02092909 на clinicaltrials.gov) [25].

Острый миелоидный лейкоз (AML) связан с вовлечением в опухолевый процесс клеток миелоидного ростка гемопоэза. Этиология этого заболевания гетерогенна и комплексна, но общепризнано, что генетические факторы играют не последнюю роль в развитии AML. Исследования при AML показывают, что NF-κB влияет на процесс возникновения патологического процесса путем прямого действия на клетки и косвенно — посредством двунаправленного перекрестного реагирования между опухолевыми и соседними стромальными клетками. Более того, конститутивная активация NF-κB при его ядерной локализации была обнаружена в первичных клетках AML у человека. Как известно, NF-κB может активироваться двумя различными сигнальными путями — классическим и альтернативным. Оба пути не существуют независимо друг от друга и имеют тесную связь. Факторы, связанные с TRAFs, особенно с TRAF3, по-видимому, важны для одновременной регуляции этих двух путей активации NF-κB [24]. При исследовании полиморфизма rs12147254 гена TRAF3 при AML установлено, что он влияет на развитие и прогрессирование заболевания. В частности, вариант А гена TRAF3 в локусе rs12147254 наблюдался чаще всего у па-

циентов с рецидивирующим течением процесса, в то время как гомозиготы AA ассоциировались с 2,8-кратно повышенным риском развития AML [9].

Таким образом, полученные к настоящему времени данные о связи полиморфизма молекул генов сигнальных путей TLRs с риском развития гемобластозов в большинстве случаев являются довольно убедительными, но все же требуют подтверждения в дальнейших исследованиях.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов.

Conflicts of interest

Authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. Rossi D., Ciardullo C., Gaidano G. Genetic aberrations of signaling pathways in lymphomagenesis: revelations from next generation sequencing studies // *Seminars in Cancer Biology*. — 2013. — № 23 (6). — P. 422–430. doi: 10.1016/j.semcancer.2013.04.002.
2. Toll-like receptors and cancer: MYD88 mutation and inflammation // J. Q. Wang, Y. S. Jeelall, L. L. Ferguson, K. Horioka // *Frontiers in Immunology*. — 2014. — № 5. — P. 367. doi: 10.3389/fimmu.2014.00367.
3. Кокряков В. Н. Очерки о врожденном иммунитете. — СПб.: Наука, 2006. — 261 с.
4. Kutikhin A. G. Association of polymorphisms in TLR genes and in genes of the Toll-like receptor signaling pathway with cancer risk // *Human Immunology*. — 2011. — № 72 (11). — P. 1095–1116. doi: 10.1016/j.humimm.2011.07.307.
5. Rousseau S., Martel G. Gain-of-function mutations in the Toll-like receptor pathway: TPL2-mediated ERK1/ERK2 MAPK activation, a path to tumorigenesis in lymphoid neoplasms? // *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. — 2016. — № 4. — P. 50. doi: 10.3389/fcell.2016.00050.
6. TLR-2 gene polymorphisms and susceptibility to cancer: evidence from meta-analysis // X. Q. Wang, L. Liu, Y. Liu, K. Zhang // *Genetic testing and molecular biomarkers*. — 2013. — P. 1–9. doi: 10.1089/gtmb.2013.0246.
7. Treon S. P., Xu L., Yang G. et al. MYD88 L265P somatic mutation in Waldenstrom's macroglobulinemia // *The New Engl. Journ. of Med.* — 2012. — № 367 (9). — P. 826–833. doi: 10.1056/NEJMoa1200710.
8. Rossi D., Gaidano G. The clinical implications of gene mutations in chronic lymphocytic leukaemia // *Br. Journ. of Cancer*. — 2016. — № 114 (8). — P. 849–854. doi: 10.1038/bjc.2016.78.
9. Puente X. S., Pinyol M., Quesada V. et al. Whole-genome sequencing identifies recurrent mutations in chronic lymphocytic leukaemia // *Nature*. — 2011. — № 475 (7354). — P. 101–105. doi: 10.1038/nature10113.
10. Ntoufa S., Vilia M. G., Stamatopoulos K. et al. Toll-like receptors signaling: A complex network for NF-κB activation in B-cell lymphoid malignancies // *Seminars in Cancer Biology*. — 2016. — № 39. — P. 15–25. doi: 10.1016/j.semcancer.2016.07.001.
11. Cerhan J. R., Ansell S. M., Fredericksen Z. S. et al. Genetic variation in 1253 immune and inflammation genes and risk of non-Hodgkin lymphoma // *Blood*. — 2007. — № 110 (13). — P. 4455–4463. doi: 10.1182/blood-2007-05-088682.
12. Wang S. S., Purdue M. P., Cerhan J. R. et al. Common gene variants in the tumor necrosis factor (TNF) and TNF receptor superfamilies and NF-κB transcription factors and non-Hodgkin

lymphoma risk // PLoS One. — 2009. — № 4 (4). — P. e5360. doi: 10.1371/journal.pone.0005360.

13. Gu X., Shen Y., Fu L. et al. Polymorphic variation of inflammation-related genes and risk of non-Hodgkin lymphoma for Uyghur and Han Chinese in Xinjiang // Asian Pacific Journal of Cancer Prevention. — 2014. — № 15 (21). — P. 9177–9183. doi: http://dx.doi.org/10.7314/APJCP.2014.15.21.9177.

14. Ngo V. N., Young R. M., Schmitz R. et al. Oncogenically active MYD88 mutations in human lymphoma // Nature. — 2011. — № 470 (7332). — P. 115–119. doi: 10.1038/nature09671.

15. Martinez-Trillos A., Pinyol M., Navarro A. et al. Mutations in TLR/MYD88 pathway identify a subset of young chronic lymphocytic leukemia patients with favorable outcome // Blood. — 2014. — № 123 (24). — P. 3790–3796. doi: 10.1182/blood-2013-12-543306.

16. Monroy C. M., Cortes A. C., Lopez M. S. et al. Hodgkin disease risk: role of genetic polymorphisms and gene–gene interactions in inflammation pathway genes // Molecular Carcinogenesis. — 2011. — № 50 (1). — P. 36–46. doi: 10.1002/mc.20688.

17. Chang E. T., Birmann B. M., Kasperzyk J. L. et al. Polymorphic variation in NFKB1 and other aspirin-related genes and risk of Hodgkin lymphoma // Cancer epidemiology, biomarkers & prevention. — 2009. — № 18 (3). — P. 976–986. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-08-1130.

18. Du J., Huo J., Shi J. et al. Polymorphisms of nuclear factor- κ B family genes are associated with development of multiple myeloma and treatment outcome in patients receiving bortezomib-based regimens // Haematologica. — 2011. — № 96 (5). — P. 729–737. doi: 10.3324/haematol.2010.030577.

19. Spink C. F., Gray L. C., Davies F. E. et al. Haplotypic structure across the I κ B α gene (NFKB1A) and association with multiple myeloma // Cancer Letters. — 2007. — № 246 (1–2). — P. 92–99. doi: 10.1016/j.canlet.2006.02.001.

20. Vangsted A. J., Klausen T. W., Gimsing P. et al. A polymorphism in NFKB1 is associated with improved effect of interferon- α maintenance treatment of patients with multiple myeloma after high-dose treatment with stem cell support // Haematologica. — 2009. — № 94 (9). — P. 1274–1281. doi: 10.3324/haematol.2008.004572.

21. Purdue M. P., Lan Q., Menashe I. et al. Variation in innate immunity genes and risk of multiple myeloma // Journ. of Hematology & Oncology. — 2011. — № 29 (1). — P. 42–46. doi: 10.1002/hon.954.

22. Jeromin S., Weissmann S., Haeflrich C. et al. SF3B1 mutations correlated to cytogenetics and mutations in NOTCH1, FBXW7, MYD88, XPO1 and TP53 in 1160 untreated CLL patients // Leukemia. — 2014. — № 28 (1). — P. 108–117. doi: 10.1038/leu.2013.263.

23. Rybka J., Gezbura K., Wrobel T. et al. Variations in genes involved in regulation of the nuclear factor - κ B pathway and the risk of acute myeloid leukaemia // Int. Journ. of Immunogenetics. — 2016. — № 43 (2). — P. 101–106. doi: 10.1111/iji.12255.

24. Carvalho A., Cunha C., Almeida A. J. et al. The rs5743836 polymorphism in TLR9 confers a population-based increased risk of non-Hodgkin lymphoma // Genes & Immunity. — 2012. — № 13 (2). — P. 197–201. doi: 10.1038/gene.2011.59.

25. Bohers E., Mareschal S., Bertrand P. et al. Activating somatic mutations in diffuse large B-cell lymphomas: lessons from next generation sequencing and key elements in the precision medicine era // Leukemia & Lymphoma. — 2015. — № 56 (5). — P. 1213–1222. doi: 10.3109/10428194.2014.941836.

26. Vaqué J. P., Martínez N., Batlle-López A. et al. B-cell lymphoma mutations: improving diagnostics and enabling targeted therapies // Haematologica. — 2014. — № 99 (2). — P. 222–231. doi: 10.3324/haematol.2013.096248.

27. Guieze R., Robbe P., Clifford R. et al. Presence of multiple recurrent mutations confers poor trial outcome of relapsed/re-

fractory CLL // Blood. — 2015. — № 126 (18). — P. 2110–2117. doi: 10.1182/blood-2015-05-647578.

28. Mullighan C. G. Genome sequencing of lymphoid malignancies // Blood. — 2013. — № 122 (24). — P. 3899–3907. doi: 10.1182/blood-2013-08-460311.

29. O'Neill L. A., Bowie A. G. The family of five: TIR-domain-containing adaptors in Toll-like receptor signaling // Nature Reviews Immunology. — 2007. — № 7 (5). — P. 353–364. doi: 10.1038/nri2079.

30. Ghia P., Rosenquist R. Prognostic relevance of MYD88 mutations in CLL: the jury is still out // Blood. — 2015. — № 126 (8). — P. 1043–1044. doi: 10.1182/blood-2015-05-648634.

31. Zenz T., Mertens D., Küppers R. et al. From pathogenesis to treatment of chronic lymphocytic leukaemia // Nature Reviews Cancer. — 2010. — № 10 (1). — P. 37–50. doi: 10.1038/nrc2764.

32. Zenz T., Mertens D., Stilgenbauer S. Biological diversity and risk-adapted treatment of chronic lymphocytic leukemia // Haematologica. — 2010. — № 95 (9). — P. 1441–1443. doi: 10.3324/haematol.2010.027151.

33. Мутации генов при хроническом лимфолейкозе: новые аспекты патогенеза, открытые с помощью технологий полногеномного секвенирования / Н. А. Северина, Б. В. Бидерман, Е. А. Никитин, А. Б. Сударилов // Гематол. и трансфузиол. — 2014. — № 59 (3). — С. 40–48.

34. Landau D. A., Wu C. J. Chronic lymphocytic leukemia: molecular heterogeneity revealed by high-throughput genomics // Genome Medicine. — 2013. — № 5 (5). — P. 47. doi: 10.1186/gm451.

35. Keats J. J., Fonseca R., Chesi M. et al. Promiscuous mutations activate the noncanonical NF- κ B pathway in multiple myeloma // Cancer Cell. — 2007. — № 12 (2). — P. 131–144. doi: 10.1016/j.ccr.2007.07.003.

36. Bagratuni T., Terpos E., Eleutherakis-Papaiakovou E. et al. TLR4/TIRAP polymorphisms are associated with progression and survival of patients with symptomatic myeloma // Br. Journ. of Haematology. — 2016. — № 172 (1). — P. 44–47. doi: 10.1111/bjh.13786.

37. Poulain S., Herbaux C., Bertrand E. et al. Genomic studies have identified multiple mechanisms of genetic changes in Waldenström macroglobulinemia // Cl. Lymphoma, Myeloma & Leukemia. — 2013. — № 13 (2). — P. 202–204. doi: 10.1016/j.clml.2013.02.008.

REFERENCES

1. Rossi D., Ciardullo C., Gaidano G. Genetic aberrations of signaling pathways in lymphomagenesis: revelations from next generation sequencing studies. Seminars in Cancer Biology. 2013;23(6):422-430. doi: 10.1016/j.semcancer.2013.04.002.

2. Wang J.Q., Jeelall Y.S., Ferguson L.L., Horikawa K. Toll-like receptors and cancer: MYD88 mutation and inflammation. Frontiers in Immunology. 2014;5:367. doi: 10.3389/fimmu.2014.00367.

3. Кокряков В.Н. Очерки о врожденном иммунитете. СПб.: Наука; 2006. 261 с.

Vladimir N. Kokryakov. Essays on innate immunity. SPb.: Nauka; 2006. 261 p. (In Russ.)

4. Kutikhin A.G. Association of polymorphisms in TLR genes and in genes of the Toll-like receptor signaling pathway with cancer risk. Human Immunology. 2011;72(11):1095-1116. doi: 10.1016/j.humimm.2011.07.307.

5. Rousseau S., Martel G. Gain-of-function mutations in the Toll-like receptor pathway: TPL2-mediated ERK1/ERK2 MAPK activation, a path to tumorigenesis in lymphoid neoplasms? Frontiers in Cell and Developmental Biology. 2016;4:50. doi: 10.3389/fcell.2016.00050.

6. Wang X.Q., Liu L., Liu Y., Zhang K. TLR-2 gene polymorphisms and susceptibility to cancer: evidence from meta-analysis. Genetic testing and molecular biomarkers. 2013;00(00):1-9. doi: 10.1089/gtmb.2013.0246.

7. Treon S.P., Xu L., Yang G., Zhou Y., Liu X., Cao Y., Sheehy P., Manning R.J., Patterson C.J., Tripsas C., Arcaini L., Pinkus G.S., Rodig S.J., Sohani A.R., Harris N.L., Laramie J.M., Skifter D.A., Lincoln S.E., Hunter Z.R. MYD88 L265P somatic mutation in Waldenstrom's macroglobulinemia. *The New England Journal of Medicine*. 2012;367(9):826-833. doi: 10.1056/NEJMoa1200710.
8. Rossi D., Gaidano G. The clinical implications of gene mutations in chronic lymphocytic leukaemia. *British Journal of Cancer*. 2016;114(8):849-854. doi: 10.1038/bjc.2016.78.
9. Puente X.S., Pinyol M., Quesada V., Conde L., Ordóñez G.R., Villamor N., Escaramis G., Jares P., Beà S., González-Díaz M., Bassaganyas L., Baumann T., Juan M., López-Guerra M., Colomer D., Tubío J.M., López C., Navarro A., Tornador C., Aymerich M., Rozman M., Hernández J.M., Puente D.A., Freije J.M., Velasco G., Gutiérrez-Fernández A., Costa D., Carrió A., Gujjarro S., Enjuanes A., Hernández L., Yagüe J., Nicolás P., Romeo-Casabona C.M., Himmelbauer H., Castillo E., Dohm J.C., de Sanjosé S., Piris M.A., de Alava E., San Miguel J., Royo R., Gelpi J.L., Torrents D., Orozco M., Pisano D.G., Valencia A., Guigó R., Bayés M., Heath S., Gut M., Klatt P., Marshall J., Raine K., Stebbings L.A., Futreal P.A., Stratton M.R., Campbell P.J., Gut I., López-Guillermo A., Estivill X., Montserrat E., López-Otín C., Campo E. Whole-genome sequencing identifies recurrent mutations in chronic lymphocytic leukaemia. *Nature*. 2011;475(7354):101-105. doi: 10.1038/nature10113.
10. Ntoufa S., Vilia M.G., Stamatopoulos K., Ghiac P., Muzio M. Toll-like receptors signaling: A complex network for NF- κ B activation in B-cell lymphoid malignancies. *Seminars in Cancer Biology*. 2016;39:15-25. doi: 10.1016/j.semcan.2016.07.001.
11. Cerhan J.R., Ansell S.M., Fredericksen Z.S., Kay N.E., Liebow M., Call T.G., Dogan A., Cunningham J.M., Wang A.H., Liu-Mares W., Macon W.R., Jelinek D., Witzig T.E., Habermann T.M., Slager S.L. Genetic variation in 1253 immune and inflammation genes and risk of non-Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2007;110(13):4455-4463. doi: 10.1182/blood-2007-05-088682.
12. Wang S.S., Purdue M.P., Cerhan J.R., Zheng T., Menashe I., Armstrong B.K., Lan Q., Hartge P., Krickler A., Zhang Y., Morton L.M., Vajdic C.M., Holford T.R., Severson R.K., Grulich A., Leaderer B.P., Davis S., Cozen W., Yeager M., Chanock S.J., Chatterjee N., Rothman N. Common gene variants in the tumor necrosis factor (TNF) and TNF receptor superfamilies and NF- κ B transcription factors and non-Hodgkin lymphoma risk. *PLoS One*. 2009;4(4):e5360. doi: 10.1371/journal.pone.0005360.
13. Gu X., Shen Y., Fu L., Zuo H.Y., Yasen H., He P., Guo X.H., Shi Y.W., Yusufu M. Polymorphic variation of inflammation-related genes and risk of non-Hodgkin lymphoma for Uygur and Han Chinese in Xinjiang. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2014;15(21):9177-9183. doi: http://dx.doi.org/10.7314/APJCP.2014.15.21.9177.
14. Ngo V.N., Young R.M., Schmitz R., Jhavar S., Xiao W., Lim K.H. Oncogenically active MYD88 mutations in human lymphoma. *Nature*. 2011;470(7332):115-119. doi: 10.1038/nature09671.
15. Martinez-Trillos A., Pinyol M., Navarro A., Aymerich M., Jares P., Juan M., Rozman M., Colomer D., Delgado J., Giné E., González-Díaz M., Hernández-Rivas J.M., Colado E., Rayón C., Payer A.R., Terol M.J., Navarro B., Quesada V., Puente X.S., Rozman M., López-Otín C., Campo E., López-Guillermo A., Villamor N. Mutations in TLR/MYD88 pathway identify a subset of young chronic lymphocytic leukemia patients with favorable outcome. *Blood*. 2014;123(24):3790-3796. doi: 10.1182/blood-2013-12-543306.
16. Monroy C.M., Cortes A.C., Lopez M.S., D'Amelio Jr. A.M., Etzel C.J., Younes A., Strom S.S., El-Zein R.A. Hodgkin disease risk: role of genetic polymorphisms and gene-gene interactions in inflammation pathway genes. *Molecular Carcinogenesis*. 2011;50(1):36-46. doi: 10.1002/mc.20688.
17. Chang E.T., Birman B.M., Kasperzyk J.L., Conti D.V., Kraft P., Ambinder R.F., Zheng T., Mueller N.E. Polymorphic variation in NFKB1 and other aspirin-related genes and risk of Hodgkin lymphoma. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention*. 2009;18(3):976-986. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-08-1130.
18. Du J., Huo J., Shi J., Yuan Z., Zhang C., Fu W., Jiang H., Yi Q., Hou J. Polymorphisms of nuclear factor- κ B family genes are associated with development of multiple myeloma and treatment outcome in patients receiving bortezomib-based regimens. *Haematologica*. 2011;96(5):729-737. doi: 10.3324/haematol.2010.030577.
19. Spink C.F., Gray L.C., Davies F.E., Morgan G.J., Bidwell J.L. Haplotypic structure across the I κ B α gene (NFKB1A) and association with multiple myeloma. *Cancer Letters*. 2007;246(1-2): 92-99. doi: 10.1016/j.canlet.2006.02.001.
20. Vangsted A.J., Klausen T.W., Gimsing P., Andersen N.F., Abildgaard N., Gregersen H., Vogel U. A polymorphism in NFKB1 is associated with improved effect of interferon- α maintenance treatment of patients with multiple myeloma after high-dose treatment with stem cell support. *Haematologica*. 2009;94(9):1274-1281. doi: 10.3324/haematol.2008.004572.
21. Purdue M.P., Lan Q., Menashe I., Zheng T., Zhang Y., Yeager M., Hosgood H.D. 3rd, Zahm S.H., Chanock S.J., Rothman N., Baris D. Variation in innate immunity genes and risk of multiple myeloma. *Journal of Hematology & Oncology*. 2011;29(1):42-46. doi: 10.1002/hon.954.
22. Jeromin S., Weissmann S., Haferlach C., Dicker F., Bayer K., Grossmann V., Alpermann T., Roller A., Kohlmann A., Haferlach T., Kern W., Schnittger S. SF3B1 mutations correlated to cytogenetics and mutations in NOTCH1, FBXW7, MYD88, XPO1 and TP53 in 1160 untreated CLL patients. *Leukemia*. 2014;28(1):108-117. doi: 10.1038/leu.2013.263.
23. Rybka J., Gezbura K., Wrobel T., Wysoczanska B., Stefanko E., Kuliczowski K., Bogunia-Kubik K. Variations in genes involved in regulation of the nuclear factor - κ B pathway and the risk of acute myeloid leukaemia. *International Journal of Immunogenetics* 2016;43(2):101-106. doi: 10.1111/iji.12255.
24. Carvalho A., Cunha C., Almeida A.J., Osório N.S., Saraiva M., Teixeira-Coelho M., Pedreiro S., Torrado E., Domingues N., Gomes-Alves A.G., Marques A., Lacerda J.F., da Silva M.G., Gomes M., Pinto A.C., Torres F., Rendeiro P., Tavares P., Di Ianni M., Medeiros R., Heutink P., Bracci P.M., Conde L., Ludovico P., Pedrosa J., Maciel P., Pitzurra L., Aversa F., Marques H., Paiva A., Skibola C.F., Romani L., Castro A.G., Rodrigues F. The rs5743836 polymorphism in TLR9 confers a population-based increased risk of non-Hodgkin lymphoma. *Genes & Immunity*. 2012;13(2):197-201. doi: 10.1038/gene.2011.59.
25. Bohers E., Mareschal S., Bertrand P., Viailly P.J., Dubois S., Maingonnat C., Ruminy P., Tilly H., Jardin F. Activating somatic mutations in diffuse large B-cell lymphomas: lessons from next generation sequencing and key elements in the precision medicine era. *Leukemia & Lymphoma*. 2015;56(5):1213-1222. doi: 10.3109/10428194.2014.941836.
26. Vaqué J.P., Martínez N., Batlle-López A., Pérez C., Montes-Moreno S., Sánchez-Beato M., Piris M.A. B-cell lymphoma mutations: improving diagnostics and enabling targeted therapies. *Haematologica*. 2014;99(2):222-231. doi: 10.3324/haematol.2013.096248.
27. Guéze R., Robbe P., Clifford R., de Guibert S., Pereira B., Timbs A., Dilhuydy M.S., Cabes M., Ysebaert L., Burns A., Nguyen-Khac F., Davi F., Véronèse L., Combes P., Le Garff-Tavernier M., Leblond V., Merle-Béral H., Alsolami R., Hamblin A., Mason J., Pettitt A., Hillmen P., Taylor J., Knight S.J., Tournilhac O., Schuh A. Presence of multiple recurrent mutations confers poor trial outcome of relapsed/refractory CLL. *Blood*. 2015;126(18):2110-2117. doi: 10.1182/blood-2015-05-647578.
28. Mullighan C.G. Genome sequencing of lymphoid malignancies. *Blood*. 2013;122(24):3899-3907. doi: 10.1182/blood-2013-08-460311.

29. O'Neill L.A., Bowie A.G. The family of five: TIR-domain-containing adaptors in Toll-like receptor signalling. *Nature Reviews Immunology*. 2007;7(5):353-364. doi: 10.1038/nri2079.
30. Ghia P., Rosenquist R. Prognostic relevance of MYD88 mutations in CLL: the jury is still out. *Blood*. 2015;126(8):1043-1044. doi: 10.1182/blood-2015-05-648634.
31. Zenz T., Mertens D., Küppers R., Döhner H., Stilgenbauer S. From pathogenesis to treatment of chronic lymphocytic leukaemia. *Nature Reviews Cancer*. 2010;10(1):37-50. doi: 10.1038/nrc2764.
32. Zenz T., Mertens D., Stilgenbauer S. Biological diversity and risk-adapted treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica*. 2010;95(9):1441-1443. doi: 10.3324/haematol.2010.027151.
33. Natalija N. A., Severina, B.V. Biderman, E.A. Nikitin, A.B. Sudarikov A.B. Gene mutations in chronic lymphocytic leukemia: new aspects of pathogenesis, discovered through of whole genomic sequencing. *Gematologiya i transfusiologiya*. 2014;59(3):40-48. (In Russ.)
34. Landau D.A., Wu C.J. Chronic lymphocytic leukemia: molecular heterogeneity revealed by high-throughput genomics. *Genome Medicine*. 2013;5(5):47. doi: 10.1186/gm451.
35. Keats J.J., Fonseca R., Chesi M., Schop R., Baker A., Chng W.J., Van Wier S., Tiedemann R., Shi C.X., Sebas M., Braggio E., Henry T., Zhu Y.X., Fogle H., Price-Troska T., Ahmann G., Mancini C., Brents L.A., Kumar S., Greipp P., Dispenzieri A., Bryant B., Mulligan G., Bruhn L., Barrett M., Valdez R., Trent J., Stewart A.K., Carpten J., Bergsagel P.L. Promiscuous mutations activate the noncanonical NF-kappaB pathway in multiple myeloma. *Cancer Cell*. 2007;12(2):131-144. doi: 10.1016/j.ccr.2007.07.003.
36. Bagratuni T., Terpos E., Eleutherakis-Papaiakovou E., Kalapanida D., Gavriatopoulou M., Migkou M., Liacos C.I., Tasidou A., Matsouka C., Mparmparousi D., Dimopoulos M.A., Kastritis E. TLR4/TIRAP polymorphisms are associated with progression and survival of patients with symptomatic myeloma. *British Journal of Haematology*. 2016;172(1):44-47. doi: 10.1111/bjh.13786.
37. Poulain S., Herbaux C., Bertrand E., Decambron A., Fouquet G., Boyle E., Gay J., Manier S., Duthilleul P., Roumier C., Leleu X. Genomic studies have identified multiple mechanisms of genetic changes in Waldenström macroglobulinemia. *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia*. 2013.13(2):202-204. doi: 10.1016/j.clml.2013.02.008.

Дата поступления статьи 04.08.2017

Дата публикации статьи 27.11.2017