

# Nowotwory układu krwiotwórczego

Redakcja:

**Krzysztof Warzocha, Monika Prochorec-Sobieszek, Krzysztof Lewandowski**

Zespół autorski:

**Jadwiga Dwilewicz-Trojaczek, Joanna Góra-Tybor,  
Przemysław Juszczynski, Krzysztof Lewandowski, Krzysztof Mądry,  
Monika Prochorec-Sobieszek, Agnieszka Wierzbowska**

---

Zdaniem autorów opracowanie zawiera najbardziej uzasadnione zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego. Zasady te powinny być jednak interpretowane w kontekście indywidualnej sytuacji klinicznej. Zalecenia nie zawsze odpowiadają bieżącym zasadom refundacji obowiązującym w Polsce. W przypadku wątpliwości należy się upewnić co do aktualnych możliwości refundacji poszczególnych procedur.

## Spis treści

Patogeneza nowotworów układu krwiotwórczego.....	657
Definicja.....	657
Prawidłowa hematopoeza.....	657
Predyspozycje genetyczne nowotworów układu krwiotwórczego.....	660
Zaburzenia cytogenetyczne w nowotworach układu krwiotwórczego.....	661
Mutacje punktowe i zaburzenia ekspresji genów w nowotworach układu krwiotwórczego.....	664
Zaburzenia ekspresji genów o znaczeniu prognostycznym w nowotworach układu krwiotwórczego.....	668
MikroRNA w patogenezie nowotworów układu krwiotwórczego.....	668
Klasyfikacja i kryteria diagnostyczne nowotworów układu krwiotwórczego.....	670
Nowotwory mieloproliferacyjne.....	671
Nowotwory mieloidalne lub limfoidalne z eozynofilią i nieprawidłowościami <i>PDGFRA</i> , <i>PDGFRB</i> i <i>FGFR1</i> .....	677
Nowotwory mielodysplastyczno-mieloproliferacyjne.....	677
Zespoły mielodysplastyczne.....	677
Ostre białaczki szpikowe.....	679
Ostre białaczki o nieokreślonym pochodzeniu liniowym.....	681
Zalecenia diagnostyczne w nowotworach układu krwiotwórczego.....	681
Korelacja danych i raport diagnostyczny.....	684
Przewlekła białaczka szpikowa.....	685
Definicja.....	685
Epidemiologia.....	685
Etiopatogeneza.....	685
Obraz kliniczny.....	687
Kryteria rozpoznania.....	690
Różnicowanie.....	690
Ocena stopnia zaawansowania.....	690
Czynniki rokownicze.....	690
Kryteria odpowiedzi na leczenie.....	691
Leczenie.....	692
Monitorowanie odpowiedzi na leczenie.....	696
Rokowanie.....	698
Czerwienica prawdziwa.....	700
Definicja.....	700
Epidemiologia.....	700
Etiopatogeneza.....	700
Obraz kliniczny.....	700
Kryteria rozpoznania.....	701
Czynniki rokownicze.....	701
Różnicowanie.....	702
Leczenie.....	702
Kryteria odpowiedzi na leczenie.....	703

Rokowanie.....	704
Szczególne sytuacje kliniczne .....	704
Pierwotna mielofibroza .....	705
Definicja .....	705
Epidemiologia .....	705
Etiopatogeneza .....	705
Obraz kliniczny .....	706
Kryteria rozpoznania .....	706
Czynniki rokownicze.....	706
Różnicowanie.....	708
Leczenie.....	708
Kryteria odpowiedzi na leczenie .....	709
Rokowanie.....	709
Szczególne sytuacje kliniczne .....	709
Nadpłytkowość samoistna.....	711
Definicja .....	711
Epidemiologia .....	711
Etiopatogeneza .....	711
Obraz kliniczny .....	711
Kryteria rozpoznania .....	712
Czynniki rokownicze.....	712
Różnicowanie.....	713
Leczenie.....	713
Kryteria odpowiedzi na leczenie .....	714
Rokowanie.....	714
Szczególne sytuacje kliniczne .....	714
Mastocytoza .....	716
Definicja .....	716
Epidemiologia .....	716
Etiopatogeneza .....	716
Obraz kliniczny .....	717
Kryteria rozpoznania .....	717
Ocena stopnia zaawansowania.....	718
Czynniki rokownicze.....	719
Różnicowanie.....	719
Leczenie.....	719
Kryteria odpowiedzi na leczenie .....	721
Rokowanie.....	722
Nowotwory mieloidalne lub limfoidalne z eozynofilią i nieprawidłowościami genów <i>PDGFRA</i> , <i>PDGFRB</i> lub <i>FGFR1</i> .....	723
Definicja .....	723
Epidemiologia .....	723
Różnicowanie.....	724
Nowotwory mieloidalne lub limfoidalne powiązane z nieprawidłowościami genu <i>PDGFRA</i> .....	724
Nowotwory mieloidalne lub limfoidalne z rearanzacją genu <i>PDGFRB</i> .....	726
Nowotwory mieloidalne lub limfoidalne z rearanzacją genu <i>FGFR1</i> .....	728

Nowotwory mielodysplastyczne/mieloproliferacyjne .....	731
Definicja .....	731
Etiopatogeneza .....	732
Przewlekła białaczka mielomonocytoza .....	732
Atypowa przewlekła białaczka szpikowa .....	737
Młodzieńcza białaczka mielomonocytoza .....	739
Nowotwory mielodysplastyczne/mieloproliferacyjne niesklasyfikowane .....	740
Zespoły mielodysplastyczne .....	743
Definicja .....	743
Epidemiologia .....	743
Etiopatogeneza .....	743
Obraz kliniczny .....	744
Kryteria rozpoznania .....	744
Różnicowanie .....	746
Czynniki rokownicze .....	746
Leczenie .....	747
Kryteria odpowiedzi na leczenie .....	751
Rokowanie .....	751
Ostra białaczka szpikowa .....	753
Definicja .....	753
Epidemiologia .....	753
Etiopatogeneza .....	753
Obraz kliniczny .....	754
Kryteria rozpoznania .....	755
Różnicowanie .....	756
Czynniki rokownicze .....	757
Leczenie .....	758
Kryteria odpowiedzi na leczenie .....	763
Rokowanie .....	763
Szczególne sytuacje kliniczne .....	764

# Patogeneza nowotworów układu krwiotwórczego

Przemysław Juszczynski

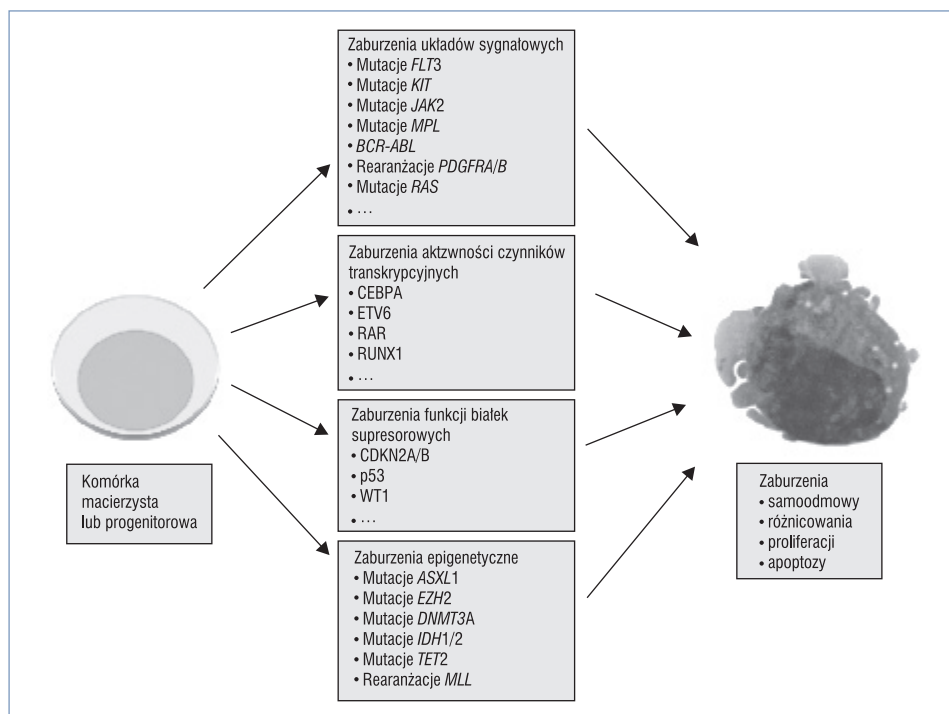
## Definicja

Nowotwory układu krwiotwórczego są chorobami klonalnymi krwiotwórczych komórek macierzystych lub komórek progenitorowych linii mieloidalnej. Czynnikiem powodującymi transformację nowotworową są zmiany genetyczne oraz epigenetyczne prowadzące do zaburzeń w transdukcji sygnałów i ekspresji genów, a w konsekwencji do zaburzeń w kluczowych procesach hematopoezy — samoodnowy, proliferacji oraz różnicowania (ryc. 1).

## Prawidłowa hematopoeza

Hematopoeza jest wieloetapowym i hierarchicznym procesem różnicowania się wszystkich rodzajów komórek krwi z wielopotencjalnych krwiotwórczych komórek macierzystych (HSC, *hematopoietic stem cells*). Proces hematopoezy rozpoczyna się od asymetrycznego podziału HSC, w wyniku którego jedna z komórek potomnych pozostaje komórką macierzystą, zapewniając samoodnowę populacji HSC, natomiast druga komórka ulega dalszemu różnicowaniu (ryc. 2). Krwiotwórcze komórki macierzyste wymagają wsparcia mikrośrodowiska, które wpływa także na wzrost i różnicowanie komórek potomnych. Mikrośrodowisko ukształtowane jest między innymi przez komórki stromalne szpiku, adipocyty, fibroblasty, komórki endotelialne, makrofagi oraz pozakomórkową macierz. Istotną rolę komórek stromalnych jest wydzielanie cytokin i czynników wzrostu, podtrzymujących populację HSC oraz wpływających na ich różnicowanie. Duża zdolność do samoodnowy jest jedną z głównych cech, które odróżniają HSC od komórek późniejszych stadiów rozwojowych.

Wielopotencjalne komórki progenitorowe (MPPs, *multipotent progenitors*), powstające z HSC, mogą się różnicować do komórek progenitorowych linii mieloidalnej (CMP, *common myeloid progenitor*) i limfoidalnej (CLP, *common lymphoid progenitor*) (ryc. 2). Wybór i przebieg dalszej drogi różnicowania podlegają ścisłej kontroli przez skoordynowane działanie

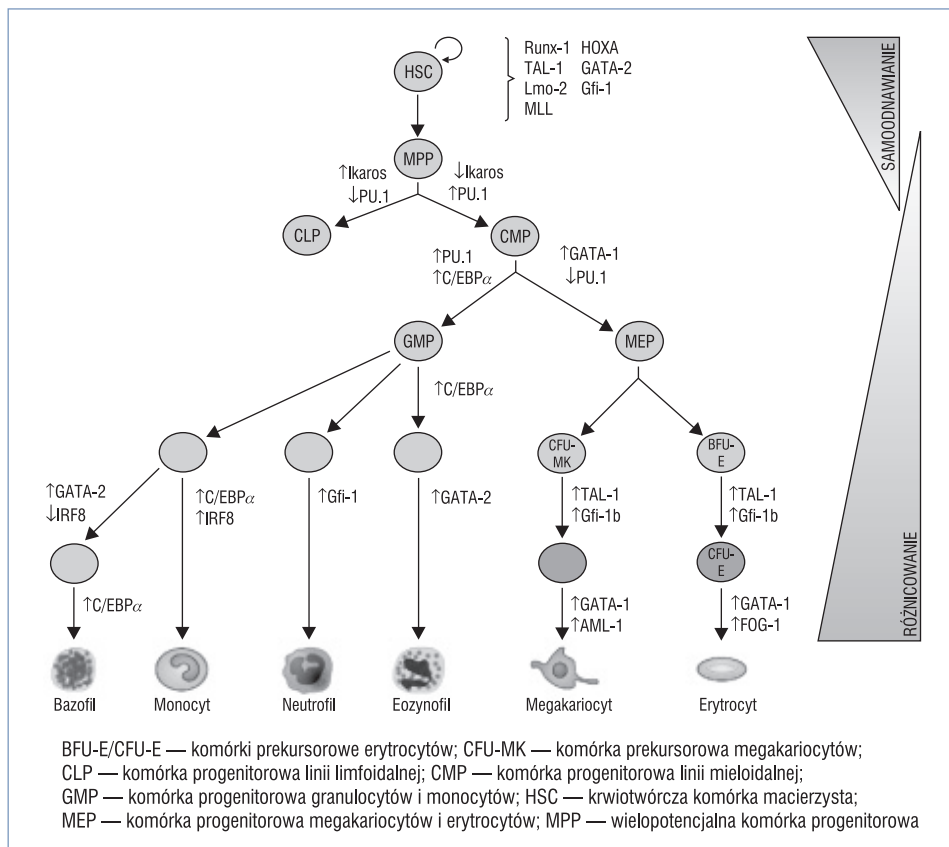


**Rycina 1.** Najważniejsze mechanizmy patogenetyczne chorób nowotworowych układu krwiotwórczego

cytokin, czynników wzrostu, aktywowanych czynników transkrypcyjnych oraz czynników epigenetycznych.

Cytokiny i czynniki wzrostu są glikoproteinami regulującymi proliferację i różnicowanie się komórek progenitorowych oraz funkcje dojrzałych komórek krwi (tab. 1). Białka te działają hierarchicznie, w niskich stężeniach, często na komórki więcej niż jednej linii, wiążąc się ze swoistym receptorem i prowadząc do aktywacji wewnątrzkomórkowych szlaków sygnałowych zależnych od danego receptora. Kluczowymi receptorami na wczesnych etapach hematopoezy są receptory kinaz tyrozynowych FLT3 oraz KIT. Receptor FLT3 pełni istotną funkcję w indukowaniu ekspansji wczesnych komórek progenitorowych, ale także w późniejszym rozwoju limfocytów NK/T i komórek dendrycznych. Aktywność receptora KIT jest niezbędna dla podtrzymania populacji HSC oraz ukierunkowanych komórek progenitorowych CMP, komórek progenitorowych granulocytów i makrofagów (GMPs, *granulocyte-macrophage progenitors*) oraz komórek progenitorowych megakariocytów i erytrocytów (MEPs, *megakaryocyte-erythroid progenitors*).

Czynniki transkrypcyjne należą do głównych białek efektorowych ścieżek sygnałowych aktywowanych przez czynniki wzrostu i cytokiny, a ich działanie determinuje funkcjonalne konsekwencje aktywacji szlaków sygnałowych w komórce. Większość czynników transkrypcyjnych wykazuje ekspresję ograniczoną tylko dla komórek konkretnej linii i określonych stadiów rozwojowych (ryc. 2), co wskazuje na istnienie mechanizmów zapewniających precyzyjną kontrolę ich aktywności na poszczególnych etapach hematopoezy. Deregulacja ekspresji tych czynników lub ich mutacje są częstymi przyczynami zablokowania programu różni-



**Rycina 2.** Mielopoiza. Zaznaczono czynniki transkrypcyjne regulujące różnicowanie w kolejnych etapach mielopoizy, których zaburzenia odgrywają patogenetyczną rolę w rozwoju nowotworów układu krwiotwórczego (↑ — wysoka ekspresja, ↓ — niska ekspresja)

**Tabela 1.** Cytokiny i czynniki wzrostu regulujące hematopoizę

Komórki docelowe	Czynnik wzrostu
Komórki macierzyste hematopoizy	SCF FLT3-L
Wielopotencjalne komórki progenitorowe	IL-3 GM-CSF IL-6 G-CSF Trombopoetyna
Ukierunkowane komórki prekursorowe	G-CSF M-CSF IL-5 Erytropoetyna Trombopoetyna

FLT3-L — ligand receptora FLT3; G-CSF — czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów; GM-CSF — czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów; IL — interleukina; M-CSF — czynnik stymulujący tworzenie kolonii makrofagów; SCF — czynnik wzrostu komórek macierzystych

cowania się komórek macierzystych i progenitorowych, co jest jedną z podstawowych cech komórek nowotworów układu krwiotwórczego.

Kolejnym istotnym czynnikiem regulującym prawidłowy przebieg hematopoezy są modyfikacje epigenetyczne. Metylacja DNA oraz metylacja i acetylacja białek histonowych prowadzą do zmian struktury chromatyny i modulują ekspresję genów. Zmiany te mogą być dziedziczne przez komórki potomne, przez co pozwalają na „zapamiętanie” profilu ekspresji genów po kolejnych podziałach i mogą służyć „wzmocnieniu” kierunkowania komórek progenitorowych do konkretnej linii. Metylacja DNA pełni ponadto ważną funkcję w utrzymaniu potencjału samoodnowy HSC oraz w różnicowaniu się komórek MPP do linii mieloidalnej lub limfoidalnej. Mutacje białek odpowiadających za modyfikacje epigenetyczne są często obserwowane w nowotworach układu krwiotwórczego i odgrywają rolę w patogenezie tych chorób.

## Predyspozycje genetyczne nowotworów układu krwiotwórczego

Ryzyko rozwoju nowotworów układu krwiotwórczego jest znacznie podwyższone u osób z niektórymi chorobami wrodzonymi, związanymi najczęściej z zaburzeniem funkcjonowania mechanizmów naprawy DNA, deregulacją cyklu komórkowego i różnicowania.

Zespół Blooma jest zaburzeniem spowodowanym mutacjami helikazy DNA (15q21.1). U około 25% osób z tym zaburzeniem dochodzi do rozwoju nowotworu układu krwiotwórczego, najczęściej ostrej białaczki szpikowej (AML, *acute myeloid leukemia*). Niedokrwiistość Fanconiego jest zaburzeniem prowadzącym do niewydolności szpiku, któremu towarzyszą liczne wady rozwojowe. Zaburzenie to jest dziedziczne najczęściej w sposób autosomalny recesywny, a wiąże się z mutacją genów *FANCF*, których produkty białkowe są zaangażowane w naprawę DNA. U około 50% chorych z niedokrwiistością Fanconiego średnio w wieku 40 lat rozwija się mielodysplazja szpiku lub AML. Zespół Noonan jest zaburzeniem występującym z częstością 1/1000–1/2500 urodzeń, związanym z mutacjami genów kodujących białka szlaku sygnałowego RAS/MAPK [np. *PTPN11* (> 50%), *SOS1*, *RAF1*, *K-RAS*, *BRAF*, *N-RAS*] prowadzącymi do deregulacji tego szlaku. U osób z zespołem Noonan obserwuje się zwiększoną częstość występowania JMML (*juvenile myelomonocytic leukemia*), AML i B-komórkowej ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL, *acute lymphoblastic leukemia*). Ciężka wrodzona neutropenia to grupa wrodzonych zaburzeń objawiających się długotrwałym i istotnym obniżeniem liczby neutrofilii. Najczęstszą przyczyną zespołu są zaburzenia różnicowania i dojrzewania neutrofilów spowodowane mutacjami genów *HAX1* i *ELANE*. U chorych z ciężką wrodzoną neutropenią długotrwałe leczenie czynnikiem stymulującym tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF, *granulocyte colony-stimulating factor*) sprzyja mutacjom receptora CSF3R (obserwowanym u 30% leczonych) i rozwojowi białaczek szpikowych. Trisomia chromosomu 21. (zespół Downa) sprzyja rozwojowi białaczek w wieku dziecięcym. Ryzyko zachorowania jest 10–20 razy większe niż u dzieci bez tej aberracji, a szczególnie wysokie ryzyko dotyczy wystąpienia ostrej białaczki megakarioblastycznej.



## Zaburzenia cytogenetyczne w nowotworach układu krwiotwórczego

### Translokacje prowadzące do powstania genów fuzyjnych

Translokacje t(8;21): *CBF $\alpha$ -ETO* i t(16;16): *CBF $\beta$ -SMMHC* i/lub inv(16) prowadzą do zaburzenia funkcji czynnika transkrypcyjnego CBF (*core binding factor*). Występuje on w postaci heterodimeru złożonego z jednej z podjednostek wiążących DNA: RUNX1, RUNX2 lub RUNX3, oraz z podjednostki niewiążącej DNA — *CBF $\beta$* . Podjednostki RUNX1 (znana także jako *CBF $\alpha$*  lub *AML1*) i *CBF $\beta$*  odgrywają istotną rolę w aktywacji genów niezbędnych do różnicowania się HSC podczas embriogenezy (tab. 2).

Translokacja t(8;21), występująca w około 8% przypadków AML, powoduje fuzję genu *AML1* z chromosomu 21. z genem *ETO* z chromosomu 8. Powstały gen chimeryczny koduje białko fuzyjne *AML1-ETO*, które działa antagonistycznie do *AML1* typu dzikiego, blokując niezbędną dla prawidłowej hematopoezy aktywację transkrypcji genów zależnych od czynnika. Inwersja chromosomu 16. (p13.1;q22) lub translokacja 16;16(p13.1;q22), występująca w około 9% przypadków AML, prowadzi do fuzji genu *CBF $\beta$*  z genem *SMMHC*. Funkcja powstałego białka fuzyjnego jest podobna jak w przypadku *AML1-ETO* i prowadzi do zablokowania transkrypcji zależnej od CBF. Występowanie translokacji t(8;21) i t(16;16) jest korzystnym czynnikiem rokowniczym w AML (tab. 2).

Translokacja t(15;17) (q22;q12): *PML-RAR $\alpha$*  obejmuje receptor *RAR $\alpha$* , będący czynnikiem transkrypcyjnym regulującym ekspresję genów istotnych dla różnicowania się komórek progenitorowych linii mieloidalnej, którego aktywność jest regulowana kwasem retinowym. Translokacje genu *RAR $\alpha$* , znajdującego się na chromosomie 17., są typowe dla ostrej białaczki promielocytowej (APL, *acute promyelocytic leukemia*). Translokacja t(15;17) powoduje ekspresję białka fuzyjnego *PML-RAR $\alpha$* , które zachowuje zdolność wiązania się do swoistych

**Tabela 2. Najczęstsze translokacje w nowotworach układu krwiotwórczego**

Translokacja	Gen fuzyjny	Choroba/uwagi
t(8;21)	<i>CBF<math>\alpha</math>-ETO</i>	AML/korzystne rokowanie
t(16;16)(p13.1;q22)	<i>CBF<math>\beta</math>-SMMHC</i>	AML/korzystne rokowanie
t(8;21)(q22;q22)	<i>RUNX1-RUNX1</i>	AML/korzystne rokowanie
t(15;17)(q22;q12)	<i>PML-RAR<math>\alpha</math></i>	AML (APL)/korzystne rokowanie
t(9;11)(p23;q23)	<i>AF9-MLL</i>	AML, ALL/niekorzystne rokowanie
t(9;22)(q34;q11.2)	<i>BCR-ABL1</i>	CML (> 95%), ALL (ok. 30%)
t(5;12)(q31~33;p12)	<i>ETV6-PDGFRB</i>	CMML, aCML, CEL
t(6;9)(p23;q34)	<i>DEK-NUP214</i>	AML/niekorzystne rokowanie
t(1;22)(p13;q13)	<i>RBM15-MKL1</i>	AML/niekorzystne rokowanie
t(3;3)(q21;q26.2)	<i>RPN1-EVI1</i>	AML/niekorzystne rokowanie

ALL — ostra białaczka limfoblastyczna; AML — ostra białaczka szpikowa; APL — ostra białaczka promielocytowa; CEL — przewlekła białaczka eozynofilowa; CML — przewlekła białaczka szpikowa; aCML — atypowa przewlekła białaczka szpikowa; CMML — przewlekła białaczka mielomonocytoza

sekwencji DNA, ale nie indukuje transkrypcji. Działa zatem antagonistycznie do funkcji RAR $\alpha$  typu dzikiego. Dzieje się tak wskutek przyłączenia jądrowego kompleksu represorowego deacetylaz histonowych, który poprzez deacetylację okolicznych białek histonowych prowadzi do zablokowania transkrypcji. Zastosowanie kwasu retinowego w komórkach APL powoduje zmiany konformacyjne w białku fuzyjnym prowadzące do uwolnienia kompleksu deacetylaz histonowych, acetylację histonów, a w konsekwencji indukcję transkrypcji i różnicowanie się komórek (tab. 2).

Translokacje MLL, t(11q23;...) obejmują gen *MLL* (*mixed-lineage leukemia*), który koduje modulator epigenetyczny posiadający domenę SET o aktywności transferazy grup metylo- wych dla lizyny 4 histonu H3 (H3K4). Białko MLL pełni istotną funkcję w rozwoju i ekspan- sji komórek macierzystych i progenitorowych poprzez wpływ na ekspresję genów *HOX* oraz niektórych genów regulatorowych cyklu komórkowego. Translokacje genu *MLL* dotyczą oko- ło 10% wszystkich przypadków ostrych białaczek (AML i ALL). Dotychczas opisano ponad 80 różnych translokacji *MLL* oraz ponad 50 odmiennych genów partnerskich ulegających fuzji z *MLL*. Do najczęstszych translokacji genu *MLL* zlokalizowanego na chromosomie 11q23 na- leżą: t(9;11)(p23;q23) *AF9-MLL*, t(4;11)(q21;q23) *AF4-MLL*, t(10;11)(p12;q23) *AF10-MLL*, t(19;11)(p13.3;q23) *ENL-MLL* i t(19;11)(p13.1;q23) *ELL-MLL*, występujące w około 80% ostrych białaczek z rearanżacją MLL. Wymienione translokacje prowadzą do utraty domeny SET przez MLL, natomiast większość białek, które uległy fuzji z MLL, wykazuje zdolność przyłączania białka DOT1L, mającego aktywność transferazy grup metylo- wych dla lizyny 79 histonu H3 (H3K79) i związanego z aktywacją transkrypcji. Ekspresja białek fuzyjnych MLL (np. *AF9-MLL*) w komórkach progenitorowych powoduje aktywację programu transkrypcyjne- go charakterystycznego dla HSC (m.in. nadekspresję genów *HOX*) i zwiększenie potencjału samoodnowy tak stransformowanych komórek (LSC, *leukemia stem cells*). Rearanżacje MLL są niekorzystnym czynnikiem rokowniczym u chorych z AML i ALL (tab. 2).

Translokacja t(9;22)(q34;q11.2): *BCR-ABL1* prowadzi do powstania chromosomu Philadel- phia (Ph). Jest ona charakterystyczna dla komórek przewlekłej białaczki szpikowej (CML, *chronic myeloid leukemia*) (> 95% przypadków), ale jest też wykrywana u części chorych z ALL (ok. 30%). Chimeryczny gen *BCR-ABL1* koduje białko o konstytutywnej aktywności kinazy tyrozynowej. Aktywność kinazy *BCR-ABL1* powoduje aktywację wielu szlaków sygnałowych, głównie MAPK i PI3K-AKT oraz czynników transkrypcyjnych STAT5 i c-MYC, prowadząc do zahamowania apopto- zy i nasilenia proliferacji komórek (patrz rozdział *Przewlekła białaczka szpikowa*).

Translokacja t(5;12)(q31~33;p12) *ETV6-PDGFRB* i rearanżacje *PDGFRA-FIP1L1*, *PDGFRB* i *PDGFRA* (*platelet-derived growth factor receptor beta/alpha*) prowadzą do zwiększenia ak- tywności receptorowych kinaz tyrozynowych zaangażowanych w regulację proliferacji i apop- tozy. W wyniku translokacji t(5;12)(q31~33;p12) dochodzi do ekspresji białka fuzyjnego *ETV6-PDGFRB*, charakteryzującego się konstytutywną aktywnością kinazy tyrozynowej, któ- ra silnie promuje proliferację. Translokacja t(5;23)(q31~33;p12) jest spotykana u chorych z przewlekłą białaczką mielomonocytową (CMML, *chronic myelomonocytic leukemia*), atypo- wą przewlekłą białaczką szpikową (aCML, *atypical chronic myeloid leukemia*) i przewlekłą białaczką eozynofilową (CEL, *chronic eosinophilic leukemia*). U chorych z CEL może występo- wać także submikroskopowa delecja chromosomu 4q12, prowadząca do fuzji genu *PDGFRA* z genem *FIP1L1*. Rezultatem tej fuzji jest ekspresja białka chimerycznego *PDGFRA-FIP1L1*, które, podobnie jak *ETV6-PDGFRB*, charakteryzuje się toniczną aktywnością kinazy tyrozy- nowej. Nowotwory mieloidalne lub limfoidalne z eozynofilią i nieprawidłowościami genów *PDGFRA*, *PDGFRB* lub *FGFR1* są wrażliwe na inhibitory kinaz tyrozynowych (patrz rozdział

Nowotwory mieloidalne lub limfoidalne z eozynofilią i nieprawidłowościami genów *PDGFRA*, *PDGFRB* lub *FGFR1*).

Translokacje t(6;9)(p23;q34) *DEK-NUP214* i t(1;22)(p13;q13) *RBM15-MKL1*, prowadzące do ekspresji białek chimerycznych *DEK-NUP214* i *RBM15-MKL1*, należą do rzadko występujących aberracji w AML (< 2% wszystkich przypadków). Aktywność *DEK-NUP214* powoduje zaburzenia w regulacji transkrypcji, natomiast białko fuzyjne *RBM15-MKL1* może wpływać na niewłaściwą organizację chromatyny oraz szlaki sygnałowe związane z procesem różnicowania. Występowanie translokacji t(6;9) lub t(1;22) jest niekorzystnym czynnikiem rokowniczym u chorych z AML (tab. 2).

## Aneuploidie i nie zrównoważone aberracje chromosomalne

Aneuploidie oraz nie zrównoważone aberracje chromosomalne są identyfikowane u ponad 50% chorych z zespołami mielodysplastycznymi (MDS, *myelodysplastic syndrome*), AML i CML. U osób z wtórnym MDS zmiany te dotyczą nawet 80% przypadków (tab. 3).

Chorzy z MDS i izolowaną utratą długiego ramienia chromosomu 5 (5q-) charakteryzują się zespołem objawów klinicznych, obejmującym między innymi głęboką niedokrwistość z monocytozą, prawidłową lub nieznacznie obniżoną liczbą neutrofilii i prawidłową lub podwyższoną liczbą płytek krwi. Jeśli jest to jedyne występujące zaburzenie, wiąże się ono z dobrym rokowaniem. U osób z zespołem 5q- stosunkowo rzadko dochodzi do progresji do AML. Nie zidentyfikowano jednoznacznie genu supresorowego, którego utrata miałaby kluczowe znaczenie u chorych z zespołem 5q-. Prawdopodobnym mechanizmem molekularnym odpowiadającym za fenotyp 5q- jest utrata rybosomalnego białka *RPS14* oraz wywołana stresem rybosomalnym aktywacja *TP53*.

Monosomia chromosomu 7. i delecja 7q są często obserwowanymi aberracjami u chorych z MDS. Wiążą się one z hiperproliferacją, cytopenią oporną na leczenie, nawracającymi infekcjami oraz stopniową progresją do AML. Zaburzenia chromosomu 7. często są związane z występowaniem wtórnych MDS lub AML po przebytej terapii z użyciem środków alkilują-

**Tabela 3. Niezrównoważone aberracje chromosomalne i aneuploidie najczęściej spotykane w nowotworach układu krwiotwórczego**

Zaburzenie	Choroba	Częstość występowania (%)	Znaczenie prognostyczne
Delecja 5q lub -5	AML MDS	6 30	Niekorzystne Korzystne (5q)
Delecja 7q lub -7	AML MDS	8 15-20	Niekorzystne Niekorzystne
Delecja chromosomu 20.	AML	3	Korzystne
Trisomia chromosomu 8.	AML MDS CML	9 19 40 (faza blastyczna)	Pośrednie Pośrednie Niekorzystne
Trisomia chromosomu 21.	AML	3	Brak danych
Kariotyp złożony	AML MDS	10-12 12	Niekorzystne Niekorzystne

AML — ostra białaczka szpikowa; CML — przewlekła białaczka szpikowa; MDS — zespoły mielodysplastyczne

cych. U chorych z izolowaną monosomią chromosomu 7. rokowanie jest mniej korzystne niż w przypadku izolowanej delecji 7q.

Za kariotypy złożone (CK, *complex karyotype*) uważa się występowanie kilku (zwykle  $\geq 3$ ) niepowiązanych aberracji cytogenetycznych w tym samym klonie komórkowym. W porównaniu z aberracjami izolowanymi występowanie CK ma zwykle niekorzystne znaczenie rokownicze. W MDS i AML dotyczą najczęściej zaburzeń chromosomów 5. i 7. [ $-5/\text{del}(5q)$  i  $-7/\text{del}(7q)$ ] (tab. 3).

## Mutacje punktowe i zaburzenia ekspresji genów w nowotworach układu krwiotwórczego

Zaburzenia cytogenetyczne nie występują u wszystkich chorych na MPN. W nowotworach przebiegających z prawidłowym kariotypem zaburzenia proliferacji, apoptozy, odnawialności i przebiegu różnicowania mogą wynikać z genetycznych zaburzeń submikroskopowych. Zmiany te dotyczą przeważnie genów wpływających na transdukcję sygnału, aktywność czynników transkrypcyjnych i/lub epigenetycznych modulatorów ekspresji genów oraz nowotworowych genów supresorowych. Zaburzenia te często wpływają na agresywność klinicznego przebiegu choroby (tab. 4, 5).

## Mutacje genów kodujących receptorowe i niereceptorowe kinazy tyrozynowe oraz białka sygnałowe

Mutacje receptora FLT3 występują w około 30% przypadków AML i 5% przypadków MDS. Najczęstszymi mutacjami FLT3 spotykanymi w AML są duplikacje (*FLT3-ITD*) i mutacje punktowe (*FLT3-TKD*) prowadzące do konstytutywnej i niezależnej od ligandu aktywacji receptora oraz szlaków sygnałowych PI3K-AKT, RAS/RAF/MEK/ERK i aktywacji czynnika transkrypcyjnego STAT5, które chronią komórki ze zmutowanym FLT3 przed apoptozą oraz stymulują proliferację.

Mutacje receptora KIT dotyczą około 2% przypadków AML i prowadzą do jego patologicznej aktywacji. Mutacje występujące w obrębie domeny pozakomórkowej, odpowiedzialnej za interakcje receptor–receptor (najczęściej delecje lub insercje), powodują dimeryzację receptorów KIT prowadzącą do wzrostu aktywności kinazy i aktywacji zależnych od receptora ścieżek sygnałowych RAS i PI3K-AKT. Mutacje w obrębie pętli aktywującej (substytucje lub małe insercje) powodują aktywację kaskady PI3K-AKT, natomiast najprawdopodobniej nie pobudzają osi RAS/RAF/MEK/ERK. Receptor KIT typu dzikiego ulega ekspresji w 80–90% komórek AML i również może odgrywać rolę w patogenezie tej choroby. W tym przypadku jego konstytutywna aktywacja może wynikać z auto- lub parakrynnnej stymulacji przez czynnik wzrostu komórek macierzystych (SCF, *stem cell factor*).

Kinaza JAK2 (*Janus kinase 2*) należy do cytoplazmatycznych kinaz tyrozynowych i jest elementem szlaku sygnałowego zależnego od receptorów cytokinowych, prowadzącego do aktywacji czynników transkrypcyjnych STAT. Mutacje genu *JAK2* dotyczące eksonów 12., 13., 14. i 15. są często spotykanymi mutacjami w przewlekłych MPN. Mutacja V617F jest najczęściej spotykaną mutacją w tych chorobach i prowadzi do konstytutywnej aktywacji osi JAK/STAT. Charakteryzuje ona 80–90% przypadków czerwienicy prawdziwej (PV, *polycythemia vera*), 35–45% przypadków nadpłytkowości samoistnej (ET, *essential thrombocythemia*) i 35–45% przypadków pierwotnej mielofibrozy (PMF, *primary myelofibrosis*).

Tabela 4. Mutacje punktowe i zaburzenia ekspresji genów w nowotworach układu krwiotwórczego

Zaburzenie genetyczne	Choroba	Uwagi
Mutacje <i>KIT</i>	AML	Konstytutywna aktywacja <i>KIT</i> . Niekorzystne rokowanie u chorych z mutacjami <i>KIT</i> i t(8;21)(q22;q22), inv(16)(p13.1;q22) lub t(16;16)(p13.1;q22)
Mutacje <i>FLT3-ITD</i> i <i>FLT3-TKD</i>	AML	Konstytutywna aktywacja <i>FLT3</i> . Niekorzystne rokowanie u chorych z CN-AML
<i>MLL-PTD</i>	AML	Deregulacja ekspresji genów zależnych od <i>MLL</i> i zwiększenie potencjału samoodnowy. Niekorzystne rokowanie u chorych z CN-AML
Mutacje <i>CEBPA</i>	AML	Utrata funkcji <i>CEBPA</i> . Korzystne rokowanie (zwłaszcza mutacje bialleliczne)
Mutacje <i>NPM1</i>	AML	Korzystne rokowanie u chorych z CN-AML i bez <i>FLT3-ITD</i>
Mutacje <i>WT1</i>	AML	Utrata funkcji genu supresorowego. Niekorzystne rokowanie u chorych z CN-AML
Mutacje <i>TP53</i>	AML Wtórna AML Wtórny MDS	Utrata funkcji genu supresorowego. Niekorzystne rokowanie
Mutacja <i>JAK2 V617F</i>	PV ET	Konstytutywna aktywność kinazy <i>JAK2</i> . Mieloprolifercja, nadreaktywność na czynniki wzrostu. Niejasne znaczenie rokownicze
Mutacje <i>RAS</i>	AML MDS	Konstytutywna aktywacja <i>RAS</i> i szlaku kinaz <i>MAPK</i> . Niekorzystne rokowanie
Mutacje <i>MPL</i>	PMF ET	Receptor trombopoetyny, mutacje sprzyjają proliferacji megakariocytów. Niejasne znaczenie rokownicze
Mutacje <i>SETBP1</i>	aCML	Niekorzystne rokowanie
Mutacje <i>SF3B1</i>	MDS CMML AML RARS	Zaburzenia procesów edycji mRNA
Nadekspresja <i>BAALC</i>	AML	Niekorzystne rokowanie u chorych z CN-AML
Nadekspresja <i>ERG</i>	AML	Niekorzystne rokowanie u chorych z CN-AML
Nadekspresja <i>MN1</i>	AML	Niekorzystne rokowanie u chorych z CN-AML

*BAALC* — brain and acute leukemia, cytoplasmic; *CEBPA* — CCAAT/enhancer binding protein alpha; *ERG* — ETS-related gene; *FLT3* — fms-like tyrosine kinase receptor 3; *ITD* — internal tandem duplication; *JAK2* — Janus kinase 2; *KIT* — proto-oncogene tyrosine-protein kinase Kit; *MLL* — mixed-lineage leukemia; *MN1* — meningioma 1; *MPL* — myeloproliferative leukemia virus oncogene; *NPM1* — nucleophosmin 1; *PTD* — partial tandem duplication; *RAS* — rat sarcoma; *SETBP1* — SET binding protein 1; *SF3B1* — splicing factor 3b, subunit 1; *TKD* — tyrosine kinase domain; *TP53* — tumor protein p53; *WT1* — Wilms tumor 1; AML — ostra białaczka szpikowa; aCML — atypowa przewlekła białaczka szpikowa; CMML — przewlekła białaczka mielomonocytoza; CN-AML — ostra białaczka szpikowa z prawidłowym kariotypem; ET — nadpłytkowość samoistna; MDS — zespoły mielodysplastyczne; PMF — pierwotna mielofibroza; PV — czerwieńca prawdziwa; RARS — niedokrwistość oporna na leczenie z obecnością pierścieniowatych syderoblastów

**Tabela 5. Mutacje genów kodujących czynniki epigenetyczne w chorobach nowotworowych układu krwiotwórczego**

Gen	Choroba	Częstość mutacji (%)	Biologia	Znaczenie kliniczne
<i>TET2</i>	AML	7–23	Hipermetylacja DNA i zwiększenie potencjału samoodnowy HSC oraz zaburzenia w różnicowaniu	Gorsze rokowanie u chorych z CN-AML. Znaczenie prognostyczne dla MDS i MPN nieznane
	MDS	20–25		
	MPN	4–13		
<i>IDH1 i IDH2</i>	AML	15–33	Zmutowane białka syntetyzują 2-hydroksyglutaran (2-HG), który hamuje aktywność <i>TET2</i>	Mutacje <i>IDH2-R140Q</i> mają korzystne znaczenie prognostyczne w AML
	MDS	3,5		
	MPN	2,5–5		
<i>DNMT3A</i>	AML	12–22	Metylacja DNA <i>de novo</i> , mutacje prowadzą do utraty aktywności	Krótszy OS u chorych z AML. Niekorzystny czynnik prognostyczny w MDS (?)
	MDS	8		
	MPN	7–15		
<i>ASXL1</i>	AML	5,2	Niejasne konsekwencje mutacji	Krótszy OS u chorych z MDS i AML
	MDS	14		
	MPN	2–23		
<i>EZH2</i>	AML	Rzadkie	Transferaza grup metylo- wych H3K27. Mutacje powodują utratę funkcji w komórkach no- wotworów mieloidalnych	Krótszy OS w MDS, PMF i CMML
	MDS	6,4		
	MPN	3–13		
<i>MLL</i>	AML	4–7 (z duplikacją <i>MLL</i> ) 10–15 (z translokacją <i>MLL</i> )	Deregulacja ekspresji genów odpowiedzialnych za samoodnowę	Niekorzystne rokowanie

*ASXL1* — additional sex combs-like protein 1; *DNMT3A* — DNA (cytosine-5)-methyltransferase 3 alpha; *EZH2* — enhancer of zeste homolog 2; *IDH1/2* — isocitrate dehydrogenase 1/2 (NADP+), soluble; *MLL* — mixed-lineage leukemia; *TET2* — tet methylcytosine dioxygenase 2; AML — ostra białaczka szpikowa; CMML — przewlekła białaczka mielomonocytoza; CN-AML — ostra białaczka szpikowa z prawidłowym karyotypem; HSC — krwiotwórcza komórka macierzysta; MDS — zespoły mielodysplastyczne; MPN — nowotwory mieloproliferacyjne; OS — całkowity czas przeżycia; PMF — pierwotna mielofibroza

Białka RAS pełnią ważną funkcję w transdukcji sygnałów z receptorów błonowych, takich jak KIT czy FLT3, i są zaangażowane w regulację proliferacji, różnicowania i apoptozy. Posiadają one aktywność GTPazy i zdolność wiązania guanozyno-5'-trifosforanu (GTP) i guanozyno-5'-difosforanu (GDP). Formy związane z GTP są aktywne, a związane z GDP — nieaktywne. Mutacje punktowe genów *N-RAS* i *K-RAS* dotyczą odpowiednio 10–15% i 5% chorych z AML oraz 40% chorych z MDS. Dotyczą one prawie wyłącznie kodonów 12., 13. i 61. tych białek i prowadzą do utraty funkcji GTPazy, a w konsekwencji do konstytutywnej aktywacji RAS oraz wzbudzenia białek efektorowych RAS, między innymi kinaz RAF, ERK i PI3K. Występowanie mutacji *RAS* u chorych z MDS jest niekorzystne rokowniczo i wiąże się ze zwiększonym prawdopodobieństwem progresji do AML.



Mutacje genu *MPL*, kodującego receptor trombopoetyny, są identyfikowane w niektórych MPN, w tym PMF (ok. 5%) i ET (ok. 1%). Mutacje *MPL* W515L/K są najczęściej spotykanymi mutacjami *MPL* w MPN i — podobnie jak w przypadku mutacji *JAK2* V617F — prowadzą do aktywacji ścieżki JAK-STAT. U chorych z ET mutacje *MPL* występują częściej u osób w starszym wieku i wiążą się z obniżonym stężeniem hemoglobiny, podwyższoną liczbą płytek krwi i zwiększonym ryzykiem wystąpienia zakrzepicy. Mutacje *MPL* w PMF występują głównie u kobiet, są związane z bardziej zaawansowanym wiekiem, obniżonym stężeniem hemoglobiny i zwiększonym prawdopodobieństwem wystąpienia zależności od transfuzji.

## Mutacje genów kodujących białka supresorowe

Gen *TP53* koduje czynnik transkrypcyjny należący do najczęściej mutowanych białek supresorowych (ok. 50% wszystkich przypadków nowotworów litych i hematologicznych). Aktywowane przez różne czynniki (np. uszkodzenia DNA, hipoksja) białko p53 wpływa na zatrzymanie cyklu komórkowego lub indukcję apoptozy. Zaburzona funkcja p53 w AML może być spowodowana delecjami i mutacjami punktowymi, prowadzącymi najczęściej do zmian w sekwencji aminokwasów białka. Mutacje te występują w około 10% przypadków *de novo* AML. Częstość występowania mutacji genu *TP53* jest większa także we wtórnych MDS i AML, związanych z wcześniejszym stosowaniem czynników alkilujących, pochodnych platyny lub inhibitorów topoizomerazy II. Chorych z mutacjami *TP53* charakteryzuje skrócony całkowity czas przeżycia.

Gen *WT1* zlokalizowany na chromosomie 11p13 koduje czynnik transkrypcyjny, który może pełnić funkcję supresorową i onkogeną. Jego mutacje są spotykane u 5–10% chorych z AML. Większość mutacji dotyczy eksonów 7. i 9. i ma charakter mutacji punktowych i insercji. Obecność tych mutacji u chorych z AML poniżej 60. roku życia wiąże się z krótszym czasem przeżycia wolnym od progresji oraz krótszym całkowitym czasem przeżycia.

## Zmiany epigenetyczne w nowotworach układu krwiotwórczego

Zaburzenia epigenetycznej regulacji ekspresji genów zaangażowanych w proces różnicowania stanowią częstą cechę chorych z MPN, MDS i AML. Mechanizmami odpowiedzialnymi za te zaburzenia są mutacje genów kodujących białka odpowiedzialne za modyfikacje epigenetyczne, między innymi *IDH1*, *IDH2*, *TET2*, *DNMT3A*, *ASXL1* i *EZH2*. Oprócz roli w patogenezie MDS, MPN i AML, ich mutacje wpływają na przebieg kliniczny tych nowotworów (tab. 5).

## Mutacje genów kodujących inne białka związane z patogenezą nowotworów układu krwiotwórczego o znaczeniu prognostycznym

Gen *CEBPA* (*CCAAT/enhancer binding protein alpha*) koduje czynnik transkrypcyjny, który odgrywa istotną rolę w proliferacji i różnicowaniu granulocytów. Stymuluje on transkrypcję genów kodujących między innymi interleukinę 6 (IL-6), G-CSF i mieloperoksydazę. Mutacje tego genu są spotykane w 5–15% przypadków AML i powodują ekspresję skróconej formy białka o utraconej funkcji transaktywacyjnej lub formy niezdolnej do dimeryzacji i wiązania DNA. Komórki białaczkowe z mutacjami *CEBPA* wykazują odmienny profil ekspresji genów od komórek niezmutowanych, obserwowany zwłaszcza w przypadkach mutacji biallelicznych. Mutacja *CEBPA* jest korzystnym czynnikiem rokowniczym, szczególnie wśród chorych z niezmutowanym receptorem FLT3.

Gen *NPM1* koduje wielofunkcyjne białko, zaangażowane między innymi w biogenezę rybosomów, duplikację centrosomu, naprawę DNA, odpowiedź na stres oraz regulacje białek supresorowych p53 i ARF. Mutacje *NPM1* występują w około 50% przypadków AML z prawidłowym kariotypem. W 5–15% przypadków AML z mutacją tego genu diagnozowane są dodatkowe zaburzenia, takie jak trisomia chromosomu 8. lub delecja chromosomu 9. Białko *NPM1* typu dzikiego przemieszcza się dynamicznie między jądrem a cytozolem, a jego mutacje w AML prowadzą do retencji *NPM1* w cytoplazmie. Komórki białaczkowe z mutacjami *NPM1* charakteryzują się unikalnym profilem ekspresji genów, obejmującym między innymi nadekspresję genów *HOX* i niską ekspresję niekorzystnych rokowniczo *BAALC* i *ERG*. U chorych, u których nie występują dodatkowe zaburzenia, mutacja *NPM1* jest korzystnym czynnikiem rokowniczym.

Mutacje *SETBP1* występują u około 25% chorych z aCML, różniącą się od CML brakiem genu fuzyjnego *BCR-ABL1*. Mutacje tego genu występują również u chorych z CMML (ok. 4% przypadków). U chorych z aCML wiążą się z gorszym rokowaniem w porównaniu z chorymi bez mutacji. Gen *SF3B1* koduje białko regulujące proces edycji i składania RNA (*splicing*), a jego mutacje są najczęściej identyfikowane u chorych z MDS. Ich konsekwencjami są zaburzenia *splicingu* (retencja intronów lub niewłaściwy alternatywny *splicing*) transkrybowanych genów. W przypadku mutacji *SF3B1* są one związane najprawdopodobniej z niewłaściwą edycją mRNA dla białka *RUNX1*. Mutacje *SF3B1* występują u 7% chorych na MDS, 4,5% chorych na CMML i 5% chorych na AML/MDS.

## Zaburzenia ekspresji genów o znaczeniu prognostycznym w nowotworach układu krwiotwórczego

Prawidłowe komórki progenitorowe charakteryzują się niską ekspresją genu *BAALC* (*brain and acute leukemia, cytoplasmic*). Jego wysoka ekspresja u chorych z AML z prawidłowym kariotypem (CN-AML, *cytogenetically normal AML*) jest niekorzystnym czynnikiem rokowniczym. Najsilniejszy efekt prognostyczny związany z nadekspresją *BAALC* jest obserwowany u chorych, u których nie stwierdzono towarzyszących mutacji *CEBPA* i *FLT3-ITD*. Wysoka ekspresja genu *ERG* (*Ets-related gene*), podobnie jak w przypadku *BAALC*, jest niekorzystnym czynnikiem rokowniczym u chorych z CN-AML i wiąże się ze zwiększonym ryzykiem nawrotu choroby oraz krótszym czasem przeżycia chorych.

Gen *MN1* koduje koaktywator transkrypcyjny związany z regulacją aktywności p53 i Bim. Ekspresja genu *MN1* jest niezależnym czynnikiem prognostycznym u chorych z CN-AML. Wysoka ekspresja tego genu koreluje ze słabą odpowiedzią na leczenie indukujące, zwiększonym prawdopodobieństwem nawrotu choroby oraz krótkim całkowitym czasem przeżycia u tych chorych.

## MikroRNA w patogenezie nowotworów układu krwiotwórczego

MikroRNA (miRNA) należą do krótkich (18–25 zasad) niekodujących RNA, które regulują ekspresję genów poprzez wiązanie się z częściowo komplementarnymi sekwencjami zlokalizowanymi w 3'UTR (*untranslated region*) mRNA, prowadząc do zahamowania translacji białka lub degradacji mRNA. Ekspresja niektórych mikroRNA (np. miR-155, miR-196b, miR-223, miR-29b-1) wpływa na prawidłowy przebieg różnicowania komórek krwi, a zaburzenia w ich ekspresji prowadzą do aktywacji onkogenów lub inaktywacji białek supresorowych (m.in. *MCL1*,



SHIP1) i stanowią istotny czynnik w patogenezie białaczek. Patogenetyczny wpływ ekspresji poszczególnych mikroRNA lub ich grup w AML sugeruje również ich związek z przebiegiem klinicznym choroby. Wysoka ekspresja miR-181a wiąże się z większym odsetkiem uzyskiwanych remisji całkowitych i dłuższym całkowitym czasem przeżycia u chorych z CN-AML oraz u osób z obecnością molekularnych czynników ryzyka.

### Zalecane piśmiennictwo

- Abeloff M.D., Armitage J.O., Niederhuber J.E., Kastan M.B., McKenna W.G. (red.). *Clinical Oncology*. Elsevier/Churchill Livingstone, Philadelphia 2004.
- Broske A.M., Vockentanz L., Kharazi S. i wsp. DNA methylation protects hematopoietic stem cell multipotency from myeloerythroid restriction. *Nat Genet*. 2009; 41: 1207–1215.
- Cedar H., Bergman Y. Epigenetics of haematopoietic cell development. *Nat. Rev. Immunol*. 2011; 11: 478–488.
- Grimwade D., Hills R.K. Independent prognostic factors for AML outcome. *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program* 2009: 385–395.
- Lewandowski K. Znaczenie prognostyczne zaburzeń molekularnych u chorych na ostrą białaczkę szpikową z prawidłowym kariotypem. *Hematologia* 2012; 3: 231–242.
- Marcucci G., Mrozek K., Radmacher M.D., Garzon R., Bloomfield C.D. The prognostic and functional role of microRNAs in acute myeloid leukemia. *Blood* 2011; 117: 1121–1129.
- Metzeler K.H., Dufour A., Benthaus T. i wsp. ERG expression is an independent prognostic factor and allows refined risk stratification in cytogenetically normal acute myeloid leukemia: a comprehensive analysis of ERG, MN1, and BAALC transcript levels using oligonucleotide microarrays. *J. Clin. Oncol*. 2009; 27: 5031–5038.
- Murati A., Brecqueville M., Devillier R., Mozziconacci M.J., Gelsi-Boyer V., Birnbaum D. Myeloid malignancies: mutations, models and management. *BMC Cancer* 2012; 12: 304.
- Rosenbauer F., Tenen D.G. Transcription factors in myeloid development: balancing differentiation with transformation. *Nat. Rev. Immunol*. 2007; 7: 105–117.
- Shih A.H., Abdel-Wahab O., Patel J.P., Levine R.L. The role of mutations in epigenetic regulators in myeloid malignancies. *Nat. Rev. Cancer* 2012; 12: 599–612.
- Swerdlow S., Campo E., Harris N. i wsp. (red.). *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. IARC Press, Lyon 2008.
- Trowbridge J.J., Snow J.W., Kim J., Orkin S.H. DNA methyltransferase 1 is essential for and uniquely regulates hematopoietic stem and progenitor cells. *Cell Stem Cell*. 2009; 5: 442–449.
- Yoshida K., Sanada M., Shiraishi Y. i wsp. Frequent pathway mutations of splicing machinery in myelodysplasia. *Nature* 2011; 478: 64–69.