

УДК 616.155.392:616-006:575.1

## РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ EVI1 В ОНКОГЕНЕЗЕ ГЕМОБЛАСТОЗОВ (ОБЗОР)

Ассесорова Ю.Ю.

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр гематологии МЗ РУз, г. Ташкент

### XULOSA

*Sharh gemoblastozlar patogenezida EVI1 geni va 3q26.2 lokusi o'zgarishlarining rolini tahlil qilishga bog'ishlangan. Xromosoma qayta qurishlari natijasida yuzaga keladigan EVI1 genining yuqori darajada ifodalanishi myeloid differensialanishni bloklashi, proliferatsiyani rag'batlantirishi va ximioirezistentlikni keltirib chiqarishi aniqlangan. EVI1 aberratsiyalari leykozning agressiv kechishi va o'ta noxush prognoz bilan bog'liqdir. Xavf guruhlarini aniq stratifikatsiya qilish va davolashga javobni bashorat qilish uchun onkogematologik bemorlarni majburiy diagnostika va monitoring qilish protokollariga EVI1 molekulyar-genetik tahlilini kiritish zarurligi asoslab berilgan.*

**Kalits o'zlar:** *EVI1 geni, onkogenez, mieloproliferativ neoplaziyalar, o'tkir leykozlar.*

Гемобластозы – это гетерогенная группа клональных заболеваний кроветворной и лимфатической систем, различающихся по патогенезу и прогнозу [3,13]. Согласно данным GLOBOCAN (Global Cancer Observatory – Глобальная онкологическая обсерватория), в 2020 году лейкозы заняли 11-е место в структуре мировой смертности от рака (более 311 тыс. случаев), что составляет около 2,5% всех новых онкологических диагнозов [23].

Несмотря на высокую медико-социальную значимость проблемы, прогресс последних десятилетий кардинально изменил тактику ведения пациентов. Понимание молекулярной природы лейкозогенеза позволило внедрить принципиально новые подходы к диагностике и терапии. Установлено, что злокачественная трансформация – это результат мутаций в стволовых клетках, активирующих онкогены и инактивирующих гены-супрессоры. В итоге клетка утрачивает контроль над делением и дифференцировкой, а экспансия опухолевого клона подавляет нормальное кроветворение, формируя клиническую картину болезни (Vogelstein B., Kinzler K.W., 2004; Hanahan D., Weinberg R.A., 2011).

Исследования последних лет показывают, что соматические мутации выявляются примерно у 90%

### SUMMARY

*The review analyzes the role of the EVI1 gene and the 3q26.2 locus in the pathogenesis of hematologic malignancies. It has been established that EVI1 overexpression, induced by chromosomal rearrangements, blocks myeloid differentiation, stimulates proliferation, and confers resistance to chemotherapy. The presence of EVI1 aberrations is associated with aggressive disease progression and highly unfavorable prognosis. The review substantiates the necessity of including EVI1 molecular genetic analysis in mandatory diagnostic and monitoring protocols for hemato-oncological patients to ensure accurate risk stratification and prediction of treatment response.*

**Keywords:** *EVI1 gene, oncogenesis, myeloproliferative neoplasms, acute leukemias.*

больных лейкозами. Спектр изменений охватывает системы репарации ДНК, сплайсинга РНК, регуляции транскрипции и передачи сигналов. При этом предлейкозные изменения часто служат «плацдармом» для возникновения триггерных мутаций [2,4,21].

Несмотря на идентификацию сотен мутаций, последствия многих из них остаются недостаточно изученными, хотя именно они открывают перспективы для таргетной терапии. В этом контексте особое значение имеет протоонкоген EVI1, контролирующий смену фаз клеточного цикла G1-S. Однако, несмотря на его очевидную значимость для онкогенеза, роль EVI1 в клональной эволюции гемобластозов всё еще требует детального осмысления.

### ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Аналитический обзор современных взглядов на клинико-биологические аспекты транскрипционного фактора EVI1, а также роли генетических изменений локуса 3q26.2 в возникновении и прогрессии злокачественных новообразований системы кроветворения.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обзор основан на анализе публикаций из баз данных PubMed и MEDLINE. Поисковый запрос включал ключевые слова: ген EVI1 (MECOM), онкогенез, миелопролиферативные неоплазии, острые лейкозы.

Рассматривались преимущественно англоязычные работы за последние 10 лет. Найденная информация систематизирована и изложена в виде аналитического обобщения актуальных данных.

### **Биологическая роль гена EVI1.**

Ген EVI1 (Ecotropic Viral Integration site 1) (синоним – MECOM), локализован в хромосомном регионе 3q26.2. Известны три изоформы данного гена: EVI1 – короткая изоформа, представляет собой ядерный транскрипционный фактор с цинковым пальцем, играющий ключевую роль в развитии ГСК; MDS1-EVI1 – более длинная гибридная изоформа, образующаяся путем альтернативного сплайсинга третьего экзона гена MDS1 со вторым экзоном гена EVI1 и имеет богатый пролином домен с метилтрансферазной активностью, которая может изменять регуляцию транскрипции и ремоделирование хроматина. Третий вариант EVI1 – EVI1Δ324 – лишен части домена с цинковым пальцем и, следовательно, не способен связываться с ДНК, в связи с чем не участвует в развитии гемобластозов [12].

EVI1 играет важную роль в эмбриональном развитии и важен для кроветворения, ангиогенеза, а также развития сердца и нервной системы [17]. В норме EVI1 экспрессируется преимущественно в гемопоэтических стволовых клетках (ГСК), активизируя их пролиферацию и блокируя миелоидную дифференцировку, и, тем самым, играет ключевую роль в поддержании их способности к самообновлению [6,17]. Удаление гена EVI1 в экспериментальных моделях приводит к тяжелым нарушениям кроветворения: у мышей с нокаутом EVI1 наблюдаются пороки развития и гибель эмбриона к ~10,5 дню, а у взрослых животных условная инактивация EVI1 вызывает резкое снижение числа долгоживущих ГСК и утрату способности костного мозга к репопуляции [6]. Таким образом, EVI1 необходим для сохранения пула ГСК и регуляции их самообновления.

Помимо поддержки пролиферации стволовых клеток, EVI1 влияет на дифференцировку кроветворения. Повышенная экспрессия EVI1 блокирует созревание клеток миелоидного ряда – гранулоцитарного, эритроидного, дендритного и моноцитарного – что связано с подавлением ключевых факторов дифференцировки. В частности, продукт экспрессии гена EVI1 прямо или косвенно репрессирует транскрипционные факторы C/EBPα, RUNX1(AML1) и ген миелопероксидазы, а также нарушает функцию эритроидного фактора GATA1 и миелоидного фактора PU.1, препятствуя нормальной дифференцировке этих клеточных линий [6]. Таким образом, биологическая роль EVI1 связана с поддержанием пула незрелых кроветворных клеток, подавлением их дифференцировки и повышением выживаемости клеток.

Изменения, приводящие к аномальной экспрессии гена EVI1, способствуют нарушению баланса нормальной пролиферации и дифференцировки клеток, в связи с чем EVI1 признан одним из важных он-

когенов, имеющих большое значение в генезе гемобластозов миелоидного ряда. Гиперэкспрессия данного гена приводит к формированию гемобластома с агрессивным фенотипом лейкозных клеток, обусловленного усиленной пролиферацией и резистентностью к апоптозу, что клинически проявляется устойчивостью к химиотерапии и неблагоприятным прогнозом заболевания [6,9]. Кроме того показано, что в клетках с высоким уровнем протеина EVI1 отмечена повышенная выработка антиапоптотических белков (например, Bcl-xL и Bcl-2) и протоонкогенов (например, MYC), тогда как подавление экспрессии EVI1 вызывает снижение этих показателей и усиливает апоптоз [6,20]. Таким образом, генетические изменения EVI1, нарушающие его нормальную регуляцию, приводят к повышению экспрессии и, как следствие, к усилению клеточной пролиферации, блоку дифференцировки, подавлению апоптоза, коэкспрессии протоонкогенов и приобретению клетками злокачественного фенотипа.

### **Хромосомные перестройки гена EVI1 при лейкозах.**

Среди генетических изменений локуса EVI1, выявленных при различных видах лейкозов, наиболее частыми являются перестройки хромосомного региона 3q26.2 – инверсии и транслокации, приводящие к усиленной экспрессии EVI1. Некоторые из этих хромосомных аномалий приводят к сверхэкспрессии EVI1 за счет использования энхансеров от партнеров по транслокации, тогда как другие перестройки генерируют химерные факторы транскрипции [12].

Наиболее распространенными изменениями, вовлекающими локус EVI1, являются inv(3)(q21q26) и аналогичная ей t(3;3)(q21;q26). Эти аномалии перестраивают регуляторные элементы гена GATA2 (3q21) в область расположения EVI1 (3q26), вызывая патологическую гиперэкспрессию EVI1 при одновременном снижении экспрессии GATA2. В результате клетки приобретают мегакариоцитарный уклон и пролиферативные преимущества, способствующие лейкозогенезу [8].

Другой известной хромосомной аномалией является t(3;21)(q26;q22) – транслокация между хромосомой 3 и 21, встречающаяся при бластном кризе хронического миелоидного лейкоза (ХМЛ), в некоторых случаях миелодиспластического синдрома (МДС) и острых миелоидных лейкозов (ОМЛ) [15, 24]. Данная перестройка приводит к слиянию гена *AML1(RUNX1)* на 21q22 с локусом *EVI1* на 3q26, образуя химерный ген *AML1::EVI1*, кодирующий аномальный фактор транскрипции, по функциям схожий с EVI1, и способствующий лейкозной трансформации [16].

Еще одной рекуррентной перестройкой является t(3;12)(q26;p13) – транслокация, затрагивающая помимо EVI1(3q26) и 12p13 локус гена ETV6 (TEL) на 12p13. В результате образуется слияние ETV6::EVI1, нарушающее функцию обоих генов [6]. Такая пере-

стройка описана при ОМЛ и ассоциирована с неблагоприятным прогнозом.

Более редкими хромосомными аномалиями с вовлечением локуса 3q26.2 являются t(2;3)(p15-23;q26), t(3;6)(q26;q26), t(2;3)(p21-22;q26), t(3;17)(q26;q22), t(3;7)(q26;q21), t(3;8)(q26;q24), t(3;10)(q26;q21), t(3;6)(q26;q25) и t(3;5)(q26;q22), также выявляемых у пациентов с миелоидными неоплазиями [5,10,12]. В ряде случаев точные партнеры по транслокациям, затрагивающим локус 3q26.2, не идентифицированы, но при всех таких перестройках результатом является эктопическая активация онкогена за счет перемещения чужеродных энхансеров к промотору гена EVI1.

Кроме транслокаций и инверсий, возможны другие виды перестроек локуса EVI1: интерстициальные дубликации, инсерции фрагментов 3q26.2 в другие хромосомы, а также амплификации. На сегодняшний день зарегистрировано более 30 геномных локусов, сливающихся с локусом EVI1 при миелоидных новообразованиях человека [18,19]. Все они приводят к дисрегуляции экспрессии EVI1. При этом описаны случаи скрытых (криптических) хромосомных аномалий, повышающих уровень протеина EVI1 без видимых изменений кариотипа. В совокупности, хромосомные перестройки гена EVI1 – ключевой механизм его онкогенной активации. Обычно они не нарушают рамку считывания самого гена, но вызывают чрезмерную продукцию патологического транскрипционного фактора EVI1, что запускает каскад нарушений дифференцировки и пролиферации в клетках крови.

#### **Роль изменений EVI1 при миелопролиферативных неоплазиях.**

*Миелодиспластический синдром.* Генетические аномалии, затрагивающие EVI1, относительно редки при МДС, однако их появление резко ухудшает течение болезни. Перестройки EVI1(3q26.2) встречаются менее чем у 5% пациентов с МДС, но ассоциированы с агрессивным клиническим течением [8,10,25]. При этом гиперэкспрессия EVI1 наблюдается примерно у 8-10% больных МДС; данный факт свидетельствует о том, что aberrантная экспрессия EVI1 может также возникать и при отсутствии перестроек 3q26.2 [6].

МДС с перестройкой EVI1 характеризуется снижением количества тромбоцитов с дисмегакариопозом, дисэритропозом и дисгранулопозом в 100%, 79,5% и 71,8% случаев соответственно [25]. Этот подтип относится к категории высокорисковых: более половины таких случаев прогрессируют в острый миелоидный лейкоз в течение ~2 лет от момента диагностики МДС. Общая выживаемость пациентов с МДС и перестройками EVI1 в среднем составляет лишь около 13-17 месяцев [5,6]. Неблагоприятный прогноз связан как с самой биологией EVI1-позитивного клона (рефрактерность к терапии, генетическая нестабильность), так и с частым развитием острого лейкоза. Клинические наблюдения подтверждают, что высокая экспрессия EVI1 – независи-

мый неблагоприятный прогностический фактор при МДС, сопряженный с худшим ответом на лечение и снижением выживаемости.

*Хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ).* В дебюте Ph-положительного ХМЛ ген EVI1 обычно не активирован, однако по мере прогрессии болезни его роль возрастает. В фазе бластной трансформации ХМЛ аномально высокая экспрессия EVI1 отмечается примерно у 30% пациентов [1,6]. Цитогенетические перестройки 3q26.2 нередко выявляются в бластном кризе ХМЛ. Появление таких аномалий считается одним из признаков клональной эволюции с неблагоприятным прогнозом. EVI1-позитивные бластные клоны ХМЛ демонстрируют повышенную устойчивость к апоптозу. Соответственно, утрата контроля над EVI1 способствует лекарственной резистентности и быстрому нарастанию бластоза. Клинически присутствие aberrаций EVI1 при ХМЛ связано с более быстрым переходом в бластную фазу и резким ухудшением прогноза [6,10]. Хотя в хронической фазе ХМЛ EVI1 не участвует в патогенезе, его активация на поздних стадиях указывает на вторичное генетическое событие, усиленно продвигающее онкогенез.

*Ph-негативные хронические миелопролиферативные неоплазии (ХМПН).* Как и в случае ХМЛ, перестройки локуса EVI1(3q26.2) в исходной, хронической фазе истинной полицитемии, эссенциальной тромбоцитемии, первичного миелофиброза и других ХМПН крайне редки, однако могут возникать при прогрессии заболевания. В обзоре Z.Hu и соавт. (2017) были обобщены 15 случаев ХМПН, при которых в ходе развития болезни появилась перестройка 3q26.2 (в большинстве наблюдений – inv(3) или t(3;3)) [11]. Авторы отмечают, что эти перестройки возникали спустя ~4 года после установления диагноза ХМПН и почти всегда знаменовали переход к острым формам: на момент обнаружения аномалии EVI1 бластная трансформация отмечается у 73% пациентов, и у 13% пациентов наблюдается нарастание бластов до 19%. В половине случаев inv(3)/t(3;3) была единственной цитогенетической аномалией, в остальных сочеталась с другими нарушениями (чаще -7/7q- или -5/5q-). Также отмечается, что появление перестройки EVI1 при Ph-негативном ХМПН сопровождается злокачественной эволюцией: у всех пациентов отмечается быстрая утрата ремиссии и рефрактерность к терапии цитостатиками с плохим прогнозом. Медиана выживаемости у больных ХМПН с EVI1 составляет всего ~3 месяца после выявления перестройки. Таким образом, при Ph-негативных ХМПН приобретение клоном перестройки гена EVI1 служит маркером лейкоэмической трансформации, сопровождающейся быстрым прогрессированием и неблагоприятным исходом.

#### **Роль изменений EVI1 при острых миелоидных лейкозах.**

Наиболее широко перестройки гена EVI1 изучены именно при ОМЛ. EVI1 относится к числу

ключевых онкогенных драйверов в подгруппе ОМЛ неблагоприятного прогноза. По данным клинико-генетических исследований, высокая экспрессия EVI1 наблюдается при 8-10% всех случаев *de novo* ОМЛ [7]. Как правило, такие лейкозы связаны с цитогенетическими аномалиями хромосомного локуса 3q26.2, приводящими к патологическому повышению уровня протеина EVI1 в бластных клетках. Однако гиперэкспрессия EVI1 встречается и при отсутствии видимых аномалий хромосомы 3. Механизмы эктопичной активации EVI1 в таких случаях до конца не ясны; предполагается участие других онкогенных событий, например, транслокаций гена MLL (KMT2A), который способен связываться с регуляторным участком EVI1 и усиливать его транскрипцию [6]. Тем не менее, независимо от пути активации, повышенная экспрессия EVI1 служит мощным неблагоприятным фактором при ОМЛ.

На морфологическом уровне ОМЛ с перестройками 3q26.2 часто характеризуются признаками миелодисплазии костного мозга – особенно выражены дисэритропоэз и аномалии мегакариоцитарного роста. Клинически эти лейкозы склонны к рефрактерности: гиперэкспрессия EVI1 ассоциирована с первичной резистентностью, слабым ответом на индукционную химиотерапию и более короткой выживаемостью больных ОМЛ. Даже на фоне интенсивного лечения медиана общей выживаемости пациентов с 3q26-ассоциированным ОМЛ составляет менее 12 месяцев. Долгосрочная 5-летняя выживаемость при таких лейкозах не превышает ~15% [6,12], несмотря на применение трансплантации костного мозга и других агрессивных подходов. Таким образом, присутствие перестройки EVI1 определяет особо агрессивный подтип ОМЛ.

На молекулярном уровне EVI1-позитивные ОМЛ имеют свои особенности. Часто выявляются сопряженные мутации генов сигнальных путей (например, RAS), эпигенетических регуляторов (DNMT3A, TET2) и факторов сплайсинга (SF3B1), которые совместно с EVI1 создают злокачественный фенотип клетки [10]. Высокая экспрессия EVI1 сопровождается активацией антиапоптотических механизмов (BCL2, BCL-xL) и молекул адгезии (ITGA6, GPR56), обеспечивая бластам выживание и уклонение от действия цитостатиков. Интересно, что, нокаут EVI1 в EVI1-положительных клетках ОМЛ приводил к падению уровня Bcl-xL в ~5 раз и повышению чувствительности клеток к цитарабину [6]. Эти данные объясняют, почему стандартная терапия малоэффективна против EVI1-ассоциированных лейкозов.

Таким образом, совокупность фактов указывает, что EVI1 является драйвером развития и прогрессии значимой доли ОМЛ. EVI1 уже сегодня служит важным прогностическим маркером, а в будущем на основе углубления понимания его роли возможна разработка более эффективной терапии для этого агрессивного подтипа ОМЛ с таргетным подходом в

отношении EVI1-положительных клонов.

### **Роль изменений EVI1 при лимфоидных неоплазиях.**

В отличие от миелоидных новообразований, структурные перестройки гена EVI1 при лимфоидных опухолях встречаются крайне редко. Тем не менее, патологическая экспрессия этого транскрипционного фактора без цитогенетических aberrаций локуса 3q26.2 признана важным молекулярным маркером прогрессии заболевания [14].

При хроническом лимфолейкозе (ХЛЛ) роль EVI1 тесно связана с регуляцией выживаемости В-клеток через ось TCL1A::BCR. Молекулярный механизм регуляции выживаемости В-клеток через ось EVI1::TCL1A, впервые описанный в работе E.Vasyutina и др. (2015), остается центральным объектом современных исследований патогенеза ХЛЛ и подтвержден в работах последнего десятилетия, включая данные J.Stachelscheid и др. [22], раскрывающие роль TCL1A в геномной нестабильности опухолевого клона.

Современные данные подтверждают, что EVI1 выступает негативным регулятором этого пути: активируя микроРНК-484, он подавляет онкоген TCL1A. В результате наиболее агрессивные подтипы ХЛЛ характеризуются «репрессивным» профилем EVI1 на фоне гиперэкспрессии TCL1A, что коррелирует с резистентностью к современной таргетной терапии [22].

Особый интерес представляют данные последних лет об острых лимфобластных лейкозах (ОЛЛ). Если ранее EVI1 рассматривался исключительно как фактор выживаемости через антиапоптотические белки (BCL2, XIAP), то исследования 2021–2026 гг. выявили прогностический парадокс. Установлено, что в подгруппе Ph-отрицательных В-линейных ОЛЛ именно низкий уровень экспрессии EVI1 является независимым маркером высокого риска рецидива и низкой общей выживаемости [14]. Это отличает лимфоидный онкогенез от миелоидного, где неблагоприятный прогноз всегда ассоциирован с гиперэкспрессией гена.

Таким образом, оценка статуса *EVI1* при лимфоидных неоплазиях позволяет уточнить группу риска даже в отсутствие специфических хромосомных аномалий. Понимание этих эпигенетических механизмов открывает новые возможности для персонализированного мониторинга больных ОЛЛ и ХЛЛ, особенно в случаях, резистентных к стандартным протоколам.

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Являясь ключевым регулятором самообновления гемопоэтических стволовых клеток, EVI1 выступает критически важным онкогенным фактором в патогенезе гемобластозов, прежде всего миелоидного ряда. Хромосомные aberrации, вызывающие дисрегуляцию EVI1, индуцируют транскрипционную программу, которая поддерживает высокую пролиферативную активность клеток, блокирует их терминальную

дифференцировку и обеспечивает селективное преимущество опухолевых клонов.

При МДС, ХМЛ и хронических миелопролиферативных новообразованиях активация EVI1 часто служит маркером клональной эволюции и перехода заболевания в более агрессивную фазу, сопряженную с резистентностью к стандартной терапии и высоким риском бластной трансформации. В структуре ОМЛ EVI1-положительные субклоны отличаются выраженной агрессивностью, что определяет крайне неблагоприятный прогноз. В случае лимфоидных неоплазий аберрантная экспрессия гена встречается реже, однако ее влияние на ключевые сигнальные пути выживания клеток также существенно отражается на клинических исходах.

Таким образом, накопленные к настоящему времени данные подтверждают, что перестройки гена EVI1 являются фундаментальным патогенетическим событием, определяющим возникновение, прогрессию и прогноз гемобластозов. Дальнейшее изучение биологии этого онкогена открывает перспективы для совершенствования методов диагностики, мониторинга минимальной остаточной болезни (МОБ) и поиска новых терапевтических мишеней. В перспективе направленное подавление функций EVI1 или коррекция вызванных им молекулярных нарушений может стать эффективной стратегией лечения наиболее агрессивных форм лейкозов, ассоциированных с аномалиями локуса 3q26.2.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Каримов Х.Я., Ассесорова Ю.Ю., Казакбаева Х.М. Случай хронического миелоидного лейкоза с редкой вторичной транслокацией t(3;7)(q26;q21) // *Гематол. и трансфузиол.* – 2017. – Т.62, №2. – С.101-104.
2. Кузьмина Е.А., Челышева Е.Ю., Бидерман Б.В. и др. Роль соматических мутаций и вопрос резистентности к ингибиторам тирозинкиназ у больных ХМЛ // *Клин. онкогематол.* – 2025. – Т.18, №1. – С.10–20.
3. Поляцкин И.Л., Артемьева А.С., Криволапов Ю.А. Пересмотренная классификация ВОЗ опухолей кроветворной и лимфоидной тканей, 2017: лимфоидные опухоли // *Арх. патол.* – 2019. – Т.81, №3. – С.59-65.
4. Alves R., Gonçalves A.C., Jorge J. et al. Genetic Variants of ABC and SLC Transporter Genes and Chronic Myeloid Leukaemia // *Int. J. Mol. Sci.* – 2022. – Vol.23, №17. – P.9815.
5. Andersen K., Tjønnfjord G.E., Hestdalen M.L. et al. Complex Genetic Evolution and Treatment Challenges in Myeloid Neoplasms // *Cancer Genomics Proteomics.* – 2025. – Vol.22, №1. – P.24-33.
6. Birdwell C., Fiskus W., Kadia T.M. et al. EVI1 dysregulation: impact on biology and therapy of myeloid malignancies // *Blood Cancer J.* – 2021. – Vol.11, №3. – P.64.
7. Fleming T.J., Antoszewski M., Lambo S. et al. CEBPA repression by MECOM blocks differentiation to drive aggressive leukemias // *bioRxiv.* – 2024. [Preprint]. – doi:10.1101/2024.12.30.630680.
8. Gao J., Gurbuxani S., Zak T. et al. Comparison of myeloid neoplasms with nonclassic 3q26.2/MECOM versus classic inv(3)/t(3;3) rearrangements // *Genes Chromosomes Cancer.* – 2022. – Vol.61, №2. – P.71-80.
9. Hinai A.A., Valk P.J. Review: Aberrant EVI1 expression in acute myeloid leukaemia // *Br. J. Haematol.* – 2016. – Vol.172, №6. – P.870-878.
10. Hu Z., Hu S., Ji C. et al. 3q26/EVI1 rearrangement in myelodysplastic neoplasms: An early event associated with poor prognosis // *Leuk. Res.* – 2018. – Vol.65. – P.25-28.
11. Hu Z., Medeiros L.J., Wang W. et al. 3q26.2/EVI1 rearrangement is associated with poor prognosis in Ph-negative MPN // *Mod. Pathol.* – 2017. – Vol.30, №7. – P.940-951.
12. Joshi U., Shallis R.M. MECOM-Rearranged Acute Myeloid Leukemia: Pathobiology and Management Strategies // *Hematol. Rep.* – 2025. – Vol.17, №6. – P.59.
13. Khoury J.D., Solary E., Abla O. et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours // *Leukemia.* – 2022. – Vol.36, №7. – P.1703-1719.
14. Kong S., Wang X., Chen W.M. et al. Low EVI1 expression at diagnosis identifies a high-risk subgroup in adult Ph-negative B-cell acute lymphoblastic leukemia // *Front. Med.* – 2026. – Vol.13. – P.1701539. (doi: 10.3389/fmed.2025.1701539).
15. Lee J., Kim S.M., Kim S. et al. Clinical and Genomic Profiles of Patients with MECOM Rearrangement and the t(3;21) Translocation // *Ann. Lab. Med.* – 2022. – Vol.42, №5. – P.590-596.
16. Liang B., Wang J. EVI1 in Leukemia and Solid Tumors // *Cancers (Basel).* – 2020. – Vol.12, №9. – P.2667.
17. Lux S., Milsom M.D. EVI1-mediated Programming of Normal and Malignant Hematopoiesis // *Hemasphere.* – 2023. – Vol.7, №10. – P.e959.
18. Mikkilineni S., Pineda-Reyes J.P., Wilde L. et al. Myeloid neoplasms with the t(3;12)(q26.2;p13.1)/MECOM-ETV6 translocation // *Front. Oncol.* – 2025. – Vol.15. – P.1526044.
19. Ottema S., Mulet-Lazaro R., Beverloo H.B. et al. Atypical 3q26/MECOM rearrangements genocopy inv(3)/t(3;3) in AML // *Blood.* – 2020. – Vol.136, №2. – P.224-234.
20. Saha H.R., Kaneda-Nakashima K., Shimosaki S. et al. Suppression of GPR56 expression represents a novel therapeutic drug for AML with high EVI1 // *Sci. Rep.* – 2018. – Vol.8, №1. – P.13741.
21. Salimizand H., Amini S., Abdi M. et al. Concurrent effects of genetic polymorphisms with risk of cancer and response to imatinib in CML // *Tumour Biol.* –

2016. – Vol.37, №1. – P.791-798.
22. Stachelscheid J., Jiang Q., Bloehdorn J. et al. The proto-oncogene *TCL1A* deregulates cell cycle and genomic stability in CLL // *Blood*. – 2023. – Vol.141, №12. – P.1425-1438.
23. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L. et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries // *CA Cancer J. Clin.* – 2021. – Vol.71, №3. – P.209-249. doi: 10.3322/caac.21660.
24. Tanaka K., Oshikawa G., Akiyama H. et al. AML with t(3;21) developing following low-dose methotrexate therapy for rheumatoid arthritis // *Oncol. Lett.* – 2017. – Vol.14, №1. – P.97-102.
25. Wang H.Y., Rashidi H.H. New Findings in Myeloid Neoplasms With inv(3)(q21q26)/t(3;3) // *Arch. Pathol. Lab. Med.* – 2016. – Vol.140, №12. – P.1404-1410.

УДК 618.146 - 006.6:616.9:578.827.1

## ВОЗМОЖНОСТИ МЕТОДА FISH В ВЫЯВЛЕНИИ РАННЕЙ НЕОПЛАСТИЧЕСКОЙ ТРАНСФОРМАЦИИ ЭПИТЕЛИЯ ШЕЙКИ МАТКИ

Ахмедова К.А., Надырханова Н.С., Алиева Д.А.

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр охраны здоровья матери и ребёнка, г. Ташкент

### XULOSA

*Bachadon bo'yni epiteliyasida neoplastik transformatsiyani erta aniqlash zamonaviy ginekologiya va onkoprofilaktikaning muhim muammolaridan biridir.*

*Ushbu tadqiqotning maqsadi bachadon bo'yni intraepithelial neoplaziyasi (CIN) bo'lgan bemorlarda epiteliy hujayralarida erta molekulyar-genetik o'zgarishlarni aniqlashda fluoressan in situ gibridizatsiya (FISH) usulining diagnostic va prognostic imkoniyatlarini baholashdan iborat.*

*Materiallar va usullar. Tadqiqotga 30-65 yoshdagi 70 nafar ayol (CIN I-II va invaziv bachadon bo'yni saratoni bilan og'rigan) kiritildi. Barcha bemorlarda suyuq asosli sitologiya, yuqori kanserogen xavfli inson papilloma virusi (YuKX OPV) testlari hamda p16 (CDKN2A), TP53 va ATM genlariga yo'naltirilgan lokus-spetsifik DNK-zondlar yordamida FISH-tahlil o'tkazildi. Statistik tahlil p-qiymatlar, 95% ishonch oralig'i, korrelyatsion va logistic regressiya tahlillarini o'z ichiga oldi. FISH yordamida aniqlangan genetik aberratsiyalar chastotasi CIN darajasi oshishi bilan sezilarli ravishda ortdi: CIN I da – 44,0%, CIN II da – 58,3%, bachadon bo'yni saratonida – 57,1% (p= 0,03). CIN darajasi va FISH-pozitivlik o'rtasida o'rtacha musbat korrelyatsiya aniqlandi (r= 0,46; p= 0,002). ATM geni amplifikatsiyasi holatlarning 36% ida aniqlanib, neoplastik jarayonning progressiyasi xavfi bilan bog'liq ekanligi ko'rsatildi. Klinik ahamiyatli FISH-pozitivlik chegarasi epithelial hujayralarning  $\geq 10\%$  ida patologik signallar aniqlanishi sifatida belgilandi.*

*Natijalar. FISH usuli yuqori diagnostic va prognostic ahamiyatga ega bo'lib, CIN bilan og'rigan bemorlarni individual boshqarish va xavfni stratifikatsiya qilishda qo'shimcha metod sifatida tavsiya etilishi mumkin.*

### SUMMARY

*Early detection of neoplastic transformation of the cervical epithelium remains one of the key challenges in modern gynecology and cancer prevention.*

*The aim of this study was to evaluate the diagnostic and prognostic potential of fluorescence in situ hybridization (FISH) for the detection of early molecular genetic alterations in cervical epithelium in patients with cervical intraepithelial neoplasia (CIN).*

*Materials and methods. The study included 70 women aged 30-65 years with CIN I-II and invasive cervical cancer. All patients underwent comprehensive examination including liquid-based cytology, high-risk human papillomavirus (HR-HPV) testing, and FISH analysis using locus-specific DNA probes targeting the p16 (CDKN2A), TP53, and ATM genes. Statistical analysis included calculation of p-values, 95% confidence intervals, correlation analysis, and binary logistic regression. The frequency of genetic aberrations detected by FISH increased significantly with CIN progression: 44.0% in CIN I, 58.3% in CIN II, and 57.1% in cervical cancer (p = 0.03). A moderate positive correlation was found between CIN grade and FISH positivity (r = 0.46; p = 0.002). ATM gene amplification was identified in 36% of cases and was associated with an increased risk of neoplastic progression. A threshold of  $\geq 10\%$  of epithelial cells with abnormal FISH signals was considered clinically significant.*

*Results. FISH demonstrated high diagnostic and prognostic value and may be recommended as an adjunct method for risk stratification and individualized management of patients with CIN.*

*Keywords: human papillomavirus, cervical intraepithelial neoplasia, FISH, liquid-based cytology, p16,*