

Μυελοδυσπλαστικά Σύνδρομα με απώλεια των μακρών σκελών του χρωμοσώματος 5 και «Σύνδρομο» del-5q

Αργύρης Σ. Συμεωνίδης

ΠΕΡΙΛΗΨΗ: Το σύνδρομο del-5q αποτελεί ιδιαίτερη νοσολογική οντότητα στον χώρο των ΜΔΣ, όχι μόνο λόγω των ιδιαίτερων κλινικών και αιματολογικών του εκδηλώσεων, αλλά και επειδή χαρακτηρίζεται από ιδιαίτερο προφίλ γονιδιακής έκφρασης και παθογενετικούς μηχανισμούς. Με την αποσαφήνιση και οριοθέτηση της κοινά διατεμνόμενης περιοχής αναγνωρίστηκαν τα γονίδια τα οποία χάνονται και παύουν να λειτουργούν. Έτσι το σύνδρομο Del-5q προκύπτει από απλοτυπική ανεπάρκεια των γονιδίων αυτών, τα σημαντικότερα των οποίων είναι το EGR1, που κωδικοποιεί ένα μεταγραφικό παράγοντα των T-λεμφοκυττάρων, το IRF1 που κωδικοποιεί ένα ρυθμιστικό παράγοντα την ιντερφερόνη, το SPARC, που κωδικοποιεί μια γλυκοπρωτεΐνη της θεμέλιας ουσίας, τα CDC25C και PP2A που κωδικοποιούν ρυθμιστικές πρωτεΐνες του κυτταρικού κύκλου, τα miR-145 και miR-146a που ενοχοποιούνται στη διαταραχή της μεγακαρυοποίησης και την επαγωγή θρομβοκυττάρωσης, και το RPS14, που συντελεί στη σύνδεση της μικρής με τη μεγάλη ριβοσωματική υπομονάδα. Η ανεπάρκεια του RPS14 συμβάλλει τα μέγιστα στην πρόκληση μη αποδοτικής ερυθροποίησης και την απόπτωση των πρώιμων ερυθροποιητικών κυττάρων. Μολονότι χαμηλός, ο κίνδυνος εκτροπής των ασθενών με σύνδρομο del-5q προς επιθετικότερο ΜΔΣ ή ΟΜΛ είναι υπαρκτός, και υπολογίζεται σε 15% στα 5 χρόνια. Η αντιμετώπιση της νόσου αυτής άλλαξε ριζικά, με την αναγνώριση της υψηλής αποτελεσματικότητας της λεναλιδομίδης. Το φάρμακο αυτό επιφέρει αιματολογικές και κυτταρογενετικές ανταποκρίσεις σε ποσοστά 60% έως 85%, που διατηρούνται ενίοτε έως αρκετά χρόνια. Υπό διερεύνηση είναι ακόμα το ενδεχόμενο ευόδωσης της εκτροπής σε ΟΜΛ, αλλά χρειάζεται μεγαλύτερη κλινική εμπειρία για να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα. Όταν χαθεί η ανταπόκριση στη θεραπεία δύσκολα αποκτάται εκ νέου, και οι ασθενείς θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με άλλους, συνήθως επιθετικότερους θεραπευτικούς χειρισμούς, εάν η κατάστασή τους το επιτρέπει.

Haema 2011; 2(2): 205-213 Copyright EAE

ΑΡΧΙΚΗ ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΚΑΙ ΟΡΙΣΜΟΣ ΤΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ ΑΠΩΛΕΙΑΣ ΤΩΝ ΜΑΚΡΩΝ ΣΚΕΛΩΝ ΤΟΥ ΧΡΩΜΟΣΩΜΑΤΟΣ 5

Το 1974 οι van den Berghe και συν. περιέγραψαν 3 ασθενείς με ανθεκτική μακροκυτταρική αναιμία, ήπια λευκοπενία και φυσιολογικό ή αυξημένο αριθμό αιμοπεταλίων, οι οποίοι παρουσίαζαν απώλεια των μακρών σκελών του χρωμοσώματος 5 (del-5q) στον καρυότυπο των αιμοποιητικών τους κυττάρων.¹ Με την ευρεία εφαρμογή της κυτταρογενετικής μελέτης των Μυελοδυσπλαστικών Συνδρόμων (ΜΔΣ) έγινε φανερό ότι, Del-5q

μόνον, ή σε συνδυασμό με άλλες ανωμαλίες εμφανίζεται στο 15% περίπου των ασθενών με ΜΔΣ όλων των κατηγοριών, ενώ Del-5q σαν μοναδική ανωμαλία έχουν το 3-5% του συνόλου των ΜΔΣ.²⁻⁴ Στην πλειονότητα των περιπτώσεων (~70%) οι ασθενείς αυτοί κατατάσσονται σύμφωνα με την FAB ταξινόμηση ως ανθεκτική αναιμία (RA), κατά 15-20% εμφανίζονται με περίσσεια βλαστών (RAEB ή RAEB-T), κατά 10% σαν σιδηροβλαστική αναιμία (RARS), ενίοτε μάλιστα με θρομβοκυττάρωση (RARS-T)⁵ και σχεδόν ποτέ σαν χρόνια μυελομονοκυτταρική λευχαιμία (CMML).²⁻⁵ Λόγω ύπαρξης πολλών κοινών χαρακτηριστικών και μικρής σχετικά ετερογένειας, η WHO ταξινόμηση του 2001 και η νεότερη του 2008, αναγνώρισε μια υποομάδα ασθενών με Del-5q σαν μοναδική ανωμαλία, ότι συνιστούν διακριτή κλινική οντότητα το «Σύνδρομο Del-5q».⁶ Το σύνδρομο αυτό

Αναπληρωτής Καθηγητής Αιματολογίας Πανεπιστημίου Πατρών
Διεύθυνση Αλληλογραφίας: Αργύρης Σ. Συμεωνίδης, Αιματολογικό Τμήμα
Παθολογικής Κλινικής Πίο Πατρών, 265 04, e-mail: argirsi symeonidis@
yahoo.gr

παρουσιάζεται συχνότερα σε γυναίκες της έβδομης δεκαετίας (σχέση γυναικών/ανδρών 1.7) και χαρακτηρίζεται από μακροκυτταρική αναιμία, φυσιολογικό αριθμό λευκών ή μέτρια λευκοπενία, με ελαττωματική κοκκίωση των ουδετεροφίλων και από φυσιολογικό ή αυξημένο αριθμό αιμοπεταλίων. Ο μυελός εμφανίζει ποικίλη κυτταροβρίθεια, ποσοστό ερυθράς σειράς συνήθως φυσιολογικό ή χαμηλό και βλάστες <5%. Το χαρακτηριστικότερο μορφολογικό εύρημα είναι η υπερπλασία της μεγακαρυοκυτταρικής σειράς με παρουσία μικρού μεγέθους μεγακαρυοκυττάρων με χαμηλή λόβωση πυρήνα αλλά πλήρη ωρίμαση του κυτταροπλάσματος (Εικόνα 1). Η αναιμία έχει ποικίλη βαρύτητα, δεν ανταποκρίνεται συνήθως στην ερυθροποιητίνη και οι ασθενείς απαιτούν περιοδικά ή μόνιμα μεταγγίσεις ερυθροκυττάρων για τη σταθεροποίησή τους. Η κλινική συμπεριφορά του συνδρόμου είναι ήπια, ο κίνδυνος εκτροπής σε επιθετικότερο ΜΔΣ ή οξεία μυελογενή λευχαιμία (ΟΜΛ) είναι χαμηλός, και η διάμεση επιβίωση συνήθως ξεπερνάει τα 5-6 χρόνια.^{3,4,7}

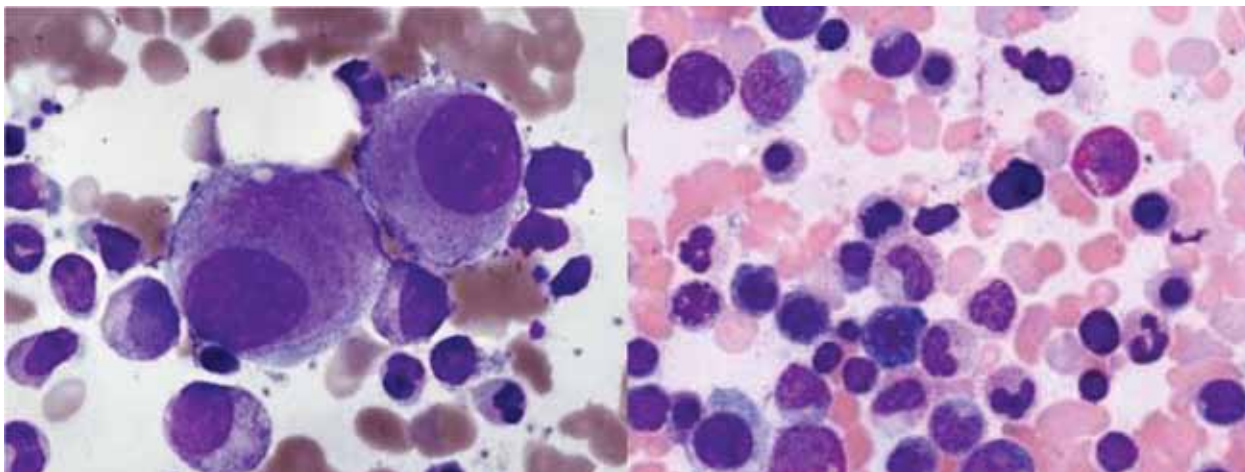
ΑΡΧΙΚΗ ΠΑΘΟΓΕΝΕΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ – ΜΕΛΕΤΗ ΣΕ ΕΠΙΠΕΔΟ ΚΥΤΤΑΡΟΓΕΝΕΤΙΚΟ

Την καθιέρωση του συνδρόμου del-5q σαν ιδιαίτερης νοσολογικής οντότητας, ακολούθησε προσπάθεια ανάδειξης των πιθανών παθογενετικών του μηχανισμών. Η αρχική βλάβη, όπως ισχύει για όλα τα ΜΔΣ, επισυμβαίνει σε ένα πρώιμο αιμοποιητικό κύτταρο, πολυδύναμης ή μυελικής κατεύθυνσης. Οι Nilsson και συν. απομόνωσαν ένα τέτοιο κύτταρο με φαινότυπο CD34+CD38-, από ασθενείς με MDS-del-5q(q13;q33). Στους ασθενείς αυτούς, όλος ο πληθυσμός των CD34+CD38- κυττάρων του μυελού ανήκε στον δυσπλαστικό κλώνο, υποδηλώ-

νοντας την ύπαρξη ενός κοινού λεμφο-μυελικού αιμοποιητικού κυττάρου, σαν το επίπεδο που επισυνέβη η αρχική διαταραχή.⁸

Η ανάλυση του γονιδιακού profile με χρήση μικροσυστοιχιών ταυτόχρονης έκφρασης πολλαπλών γονιδίων (Gene Expression Microarrays) έδειξε ότι οι ασθενείς με ΜΔΣ και del-5q έχουν διαφορετικό profile γονιδιακής έκφρασης, σε σχέση με ασθενείς ίδιας κατηγορίας κατά FAB, WHO ή IPSS, με φυσιολογικό καρυότυπο ή με άλλες κυτταρογενετικές ανωμαλίες.^{9,10} Το 40% περίπου των ασθενών με Del-5q εμφανίζουν χαμηλότερη έκφραση ενός set γονιδίων που εδράζονται στο χρωμόσωμα 5, εύρημα που υποδηλώνει πιθανή παθογενετική επίδραση της «δόσης» αρκετών γονιδίων, λόγω της απώλειας του ενός αλληλίου. Εξ άλλου η ποικιλία των περιοχών θραύσης του χρωμοσώματος 5, παρά την ομοιόμορφη κλινική και αιματολογική εικόνα, προφανώς αποκλείει το ενδεχόμενο σχηματισμού ή ενεργοποίησης κάποιου ογκογονιδίου σαν παθογενετικό μηχανισμό του συνδρόμου. Τα δεδομένα αυτά συνεπώς καταλήγουν στη διατύπωση ενός «υπολειπόμενου» παρά «επικρατούντα» παθογενετικού μηχανισμού ογκογένεσης, ο οποίος θα μπορούσε να είναι το αποτέλεσμα απώλειας ογκοκατασταλτικών γονιδίων.^{10,11}

Η πρωτογενής θεώρηση της παθογένειας της αιμοποιητικής ανεπάρκειας του συνδρόμου την απέδιδε την υστέρηση της λειτουργίας πολλών γονιδίων που κωδικοποιούν αιμοποιητικές κυτταροκίνες, όπως οι ιντερλευκίνες (IL)-3, IL-4, IL-5, IL-7, IL-9, IL-13, ο GM-CSF, ο M-CSF και ο υποδοχέας του (CSF1R), τα οποία εδράζονται στην περιοχή 5q23;q33. Η ανεπαρκής βιοσύνθεση των βασικών αυτών αιμοποιητικών παραγόντων, οι περισσότεροι από τους οποίους είναι παράγοντες επιβίωσης και διαφοροποίησης για τα προγονικά αιμοποιητικά



Εικόνα 1. Μορφολογικά ευρήματα στον μυελό των οστών επί ασθενούς με Σύνδρομο del-5q. Διακρίνονται μεγαλοβλαστοειδείς αλλοιώσεις της ερυθράς σειράς, ανωμαλία Pelger-Huet στην κοκκίωδη σειρά και τα χαρακτηριστικά μικρού μεγέθους αλλά πλήρους ωρίμανσης κυτταροπλάσματος μεγακαρυοκύτταρα με μονόλοβο πυρήνα.

κύτταρα, οδηγεί αυτά τα κύτταρα σε απόπτωση ή αναστολή διαφοροποίησης.^{12,13}

ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΤΗΣ ΜΟΡΙΑΚΗΣ ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑΣ ΤΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ del-5q

Τα σημεία θραύσης του χρωμοσώματος 5 ποικίλουν και ξεκινούν από την περιοχή 5q13 μέχρι το 5qter. Η συχνότερη και επιμηκέστερη θραύση αφορά το τμήμα 5q13;q33 και η δεύτερη σε συχνότητα το τμήμα 5q13;q31, ακολουθούμενες από τις θραύσεις 5q14;q31, 5q22;q33 και 5q12;q34. Έχουν επίσης αναφερθεί και οι θραύσεις 5q15;q34, 5q15;q35, 5q21;q33, 5q22;q34, και οι μικρότερες 5q31;q34 και 5q31;q35. Όπως γίνεται αντιληπτό σε όλες τις περιπτώσεις το τμήμα του χρωμοσώματος 5 που απόλλυται είναι το q31;q33, το οποίο και ονομάστηκε Commonly Deleted Region – CDR. Η περιοχή αυτή θεωρείται ότι περιλαμβάνει γονίδια, η απώλεια ή η διαταραχή της λειτουργίας των οποίων προκαλεί τον φαινότυπο της νόσου.^{13,14}

Οι Le Beau και συν. μελετώντας 135 ασθενείς προσδιόρισαν ότι η CDR εντοπίζεται στο 5q31.1 και έχει μήκος 2.8 kB. Ακολούθως κατασκεύασαν χρωμοσωματικό χάρτη της περιοχής και εντόπισαν αρκετά γονίδια, τα οποία ενδεχομένως συμμετέχουν στην παθογένεια του συνδρόμου. Τέτοια είναι τα γονίδια των α1 και β2-αδρενεργικών υποδοχέων, του ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (EGFA), του αντιγόνου CD14, του ρυθμιστικού παράγοντα-1 της ιντερφερόνης (IRF1), της πρωτεΐνης της πρώιμης αύξησης-1 (Early Growth Response-1: EGR1), ενός μεταγραφικού παράγοντα των T-λεμφοκυττάρων (TCF7), της οστεονεκτίνης, της πρωτεΐνης SPARC και του υποδοχέα των γλυκοκορτικοειδών (GRL). Τα γονίδια αυτά θα μπορούσαν να έχουν ογκοκατασταλτική δράση, και η έλλειψή τους να συνεισφέρει σε ανάπτυξη μυελοδυσπλασίας ή λευχαιμογένεση. Από αυτά, το EGR1 χαρακτηρίστηκε πλησιέστερα στην αποκοπτόμενη περιοχή, και ήταν το μόνο γονίδιο που απουσίαζε από τα δείγματα όλων των ασθενών που ελέγχθηκαν. Η πρωτεΐνη EGR1 είναι ένας ρυθμιστικός μεταγραφικός παράγων, η έκφρασή του οποίου αυξάνεται κατά την τελική διαφοροποίηση των μυελοβλαστών, τους οποίους κατευθύνει προς τη μονοκυτταρική σειρά. Η EGR1 προσδέεται στην ίδια περιοχή του DNA που επιδρά και η πρωτεΐνη του γονιδίου WT, ογκοκατασταλτικού γονιδίου, που ενοχοποιείται στην ανάπτυξη του νεφροβλαστώματος (Wilms Tumor). Η λειτουργία της πρωτεΐνης EGR1 στην ΟΜΑ δεν είναι γνωστή, αλλά δεν έχουν διαπιστωθεί μεταλλάξεις της στα μονοκύτταρα του συνδρόμου Del-5q. Θεωρείται πιθανό ότι η απλοτυπική ανεπάρκεια της EGR1 συνεισφέρει στο πλεονέκτημα ανάπτυξης και την εξάπλωση του κλώνου σε αυτούς τους ασθενείς.¹²⁻¹⁵

Η έκφραση των ρυθμιστικών-διεγερτικών της παρα-

γωγής ιντερφερόνης γονιδίων IFITM1 και IFIT1 ευρίσκεται πολύ συχνά αυξημένη σε όλο το φάσμα των ασθενών με MDS, περιλαμβανομένου του συνδρόμου Del-5q, και πιθανότατα παριστάνει αντίδραση του ανοσοποιητικού συστήματος εναντίον του δυσπλαστικού κλώνου. Σαν αποτέλεσμα αυξάνεται η παραγωγή IFN-γ στον μυελό, η οποία εμπλέκεται σημαντικά στην παθογένεια των MDS, όπως και άλλων συνδρόμων μυελικής ανεπάρκειας. Στους ασθενείς με Del-5q ευρίσκεται επίσης αυξημένη έκφραση των ρυθμιστικών γονιδίων της ιστόνης, εντός του γονιδιακού τόπου HIST1 στο χρωμόσωμα 6q21, ενίοτε >100 φορές σε σύγκριση με φυσιολογικά άτομα. Άλλα γονίδια, η έκφραση των οποίων αυξάνεται σε αυτούς τους ασθενείς είναι των πρωτεϊνών πρόσδεσης της ακτίνης (actin-binding proteins) και των σχετιζόμενων με τη μυοσίνη γονιδίων ARPC2, CORO1C και CAPZA2, που διαταράσσουν τη συνοχή του κυτταροσκελετού και παρεμβαίνουν σε πολλές οδούς μεταγωγής μηνύματος. Τέλος άλλα υπερεκφραζόμενα γονίδια στους ασθενείς με Del-5q είναι τα PF4V1, PPBP και CD61, τα οποία αφορούν τη μεγακαρυοκυτταροποίηση/θρομβοποίηση, η αυξημένη λειτουργία των οποίων θα μπορούσε να ερμηνεύσει τις διαταραχές των μεγακαρυοκυττάρων και τη θρομβοκυττάρωση του συνδρόμου. Αυξημένα επίπεδα ορού του αιμοπεταλιακού παράγοντα-4 (PF4) θεωρούνται χαρακτηριστικό εύρημα των ασθενών με ΜΔΣ. Επιπλέον, στη θρομβοκυττάρωση του συνδρόμου del-5q είναι πολύ πιθανό να συνεισφέρει και η απλοτυπική ανεπάρκεια των γονιδίων miR-145 and miR-146a, τα οποία κωδικοποιούνται στην CDR περιοχή. Η πλήρης λίστα των γονιδίων που περιέχει η περιοχή αυτή παρουσιάζεται στον Πίνακα 1.^{13,14,16}

ΑΚΡΙΒΕΣΤΕΡΗ ΟΡΙΟΘΕΤΗΣΗ ΤΗΣ CDR ΠΕΡΙΟΧΗΣ

Σε μία εξαιρετική μελέτη, με ανάλυση και λεπτομερή χαρτογράφηση της προτεινόμενης CDR περιοχής η Boultswood και συν. προσδιόρισαν σαφέστερα τα όρια και την έκταση της περιοχής αυτής, και την περιόρισαν σε μήκος 1.5 Kb, μεταξύ 5q31 και 5q32, μεταξύ των γονιδίων D5S413 επί τα εγγύς, και του Glutamate Receptor Alpha-1 (GLRA1) επί τα άπω, το οποίο συχνά θραύεται στο σύνδρομο Del-5q. Έτσι, στην περιοχή αυτή δεν περιλαμβάνονται τα γονίδια IRF1 και GM-CSF. Αυτή η CDR περιοχή περιέχει 24 γνωστά και 16 ακόμα άγνωστα ή διαφανόμενης δράσης γονίδια, από τα οποία 33 εκφράζονται στα CD34+ πολυδύναμα προγονικά αιμοποιητικά κύτταρα.¹⁵ Μέχρι σήμερα δεν έχουν διαπιστωθεί μεταλλάξεις ή απαιλίψεις περιοχών στα γονίδια αυτά, συνεπώς ο πιθανότερος παθογενετικός μηχανισμός στο σύνδρομο Del-5q φαίνεται πως είναι η απλοτυπική ανεπάρκεια (haploinsufficiency). Πιθανά γονίδια των οποίων η απώλεια μπορεί να συνεισφέρει στην παθογενετικά είναι το

Πίνακας 1. Γονίδια που έχουν εντοπιστεί στο μακρό σκέλος του χρ. 5(q31-q33)

| Γονίδιο | Περιγραφή δράσης | Εντόπιση |
|------------------------|---|--------------|
| IL-17b | Interleukin17H | 5q32-q34 |
| CSNK1A1 | Casein kinase 1, alpha 1 | 5q32 |
| FLJ41603 | Codes for unknown protein | 5q32 |
| PPARGC1B | Selective coactivator of estrogen receptor a coactivator | 5q32 |
| PDE6A | 6A a subunit of cyclic-GDP 3,5-monophosphate specific phosphodiesterase | 5q31.2-5q34 |
| DTD | Solute carrier family 26 (sulfate transporter), member 2 | 5q31-q34 |
| TIGD6 | Codes for unknown protein | 5q32 |
| CSF1R | Colony stimulating factor1 receptor | 5q33-5q35 |
| PDGFRb | Platelet-derived growth factor h | 5q31-q32 |
| CDX1 | Caudal type homeo box transcription factor1 | 5q31-q33 |
| SLC6A7 | Neurotransmitter transporter, member 7 | 5q31-q32 |
| CAMK2A | Calcium/calmodium dependent protein kinase II a-B subunit (CaMkinase) | 5q32 |
| ARSI | Arylsulfatase I | 5q32 |
| BEC31 | BEC31612 ASB | 5q31-5q33 |
| TCOF1 | Treacher Collins-Franceschetti syndrome | 5q32-q33.1 |
| CD74 | CD74 antigen | 5q32 |
| RPS14 | Ribosomal protein S14 | 5q31-q33 |
| NDST1 | Heparan sulfate N-deacetylase/N-sulfotransferase1 | 5q33.1 |
| SYNPO | Synaptopodin | 5q33.1 |
| MYOZ3 | Myozenin 3 | 5q33.1 |
| RBM22 | RNA binding motif protein 22 | 5q33.1 |
| DCTN4 | Dynactin p62 | 5q31-q32 |
| NID67 | Putative smallmembrane protein NID67 | 5q33.1 |
| IGRM | Immunity-related GTPase family,M | 5q33.1 |
| ZNF300 | Zinc finger protein 300 | 5q33.1 |
| GPX3 | Glutathione peroxidase 3 | 5q23 |
| NAF1 (TNIP1) | Nef-associated factor1 | 5q32-q33.1 |
| ANXA6 | Annexin A6 | 5q32-q34 |
| LOC442141 | Similar to PDGFR-like | 5q33.1 |
| DKFZP434C171 | Protein | 5q33.1 |
| GM2A | Ganglioside G-M2 activator protein | 5q31.3-q33-1 |
| SLC36A3 | Solute carrier family 36, member 3 | 5q33.1 |
| SLC36A2 | Solute carrier family 36, member 2 | 5q33.1 |
| LOC 391840 | Similar to thyroid hormone receptor-associated protein 240 kDa comp. | 5q33.1 |
| SLC36A1 | Solute carrier family 36, member1 | 5q33.1 |
| MEGF1 (FAT2) | FAT tumor suppressor homologue 2 | 5q32-q33 |
| SPARC | Secreted protein, acidic, cysteine rich (osteonectin) | 5q31.3-q32 |
| ATOX1 | Antioxidant protein1homologue | 5q32 |
| LOC441112 | Similar to ribosomal protein P1 isoform | 5q33.1 |
| G3BP | Ras-GTPase activating protein-binding protein | 5q33.1 |
| 5qNCA (LOC51780) | Zinc finger protein | 5q33.1 |
| KIAA0843 | Actin-binding double zinc finger protein | 5q32-5q33 |
| GRPE | GRPE protein homolog 2 precursor MT | 5q31-5q33 |
| Q9NSU6 | Phenylcysteine-lyase precursor protein | 5q31-5q33 |
| KIAA0194 | Y194 protein, function unknown, contains HMG1 box | 5q31-5q33 |
| RPL7 | 60S Ribosomal protein L7 | 5q31-5q33 |
| Q9HOX7 | Centromere protein B | 5q31-5q33 |
| PDGFRβ | Platelet-Derived Growth Factor beta | 5q31-5q33 |
| NDST1 | Heparan sulfate N-deacetylase/N-sulphotransferase | 5q31-5q33 |
| Q9NW64 | 199G4 protein, RNA-binding region RNP-1 | 5q31-5q33 |
| AC010441 | Kruppel-type zing finger gene | 5q31-5q33 |
| AC008385-034205-025443 | Permeases for amino acids | 5q31-5q33 |
| AC011417 | 60S Ribosomal protein P1 family member | 5q31-5q33 |

Γονίδια τα οποία έχουν διαπιστωθεί να κωδικοποιούνται στην CDR περιοχή η οποία αποκόπτεται στο σύνδρομο Del-5q. Ορισμένων από αυτά η δράση δεν είναι ακόμα διεκκρισμένη.

FAT2 (Fat tumor suppressor homolog 2), ένα ομόλογο του οποίου στην *Drosophila* κωδικοποιεί μια ογκοκατασταλτική πρωτεΐνη, το SPARC (Secreted Protein Acidic and Rich in Kysteine), μια γλυκοπρωτεΐνη της θεμέλιας ουσίας, που εκφράζεται κυρίως σε ταχέως αποδομούμενους και αναπαραγόμενους ιστούς, και το RPS14 (Ribosomal Protein 14) που είναι συστατικό της 40S ριβοσωματικής υπομονάδας.^{15,17-19}

Ποσοτική ανεπάρκεια του RPS14 έχει επιβεβαιωθεί σε CD34+ κύτταρα ασθενών με Del-5q. Το γονίδιο αυτό φαίνεται πως παίζει καθοριστικό ρόλο στην ωρίμανση της ερυθράς σειράς. Η ανεπάρκεια ενός άλλου γονιδίου με παρόμοια δράση του RPS19 έχει συνδεθεί με την επίκτητη αμιγή απλασία της ερυθράς σειράς (αναιμία Blackfan-Diamond). Απλοτυπική ανεπάρκεια του RPS14 σε μοντέλα συνδρόμου Del-5q επί πειραματοζώων, επηρεάζει κυρίως την ερυθροποίηση και όχι τόσο την ωρίμανση των άλλων αιμοποιητικών σειρών, προκαλώντας μακροκυτταρική αναιμία, παρόμοια με αυτήν που παρατηρείται στο σύνδρομο Del-5q. Αντιθέτως, υπερέκφραση του παραμένοντος RPS14 σε αιμοποιητικά κύτταρα ασθενών με Del-5q, βελτιώνει την ερυθροποίηση *in vitro*. Ανεπαρκής δράση του γονιδίου αυτού σε μη αιμοποιητικά κύτταρα προκαλεί αναστολή της επεξεργασίας του 18S ριβοσωματικού RNA και ανεπαρκή σύνθεση της 40S ριβοσωματικής υπομονάδας. Οι διαταραχές αυτές συνοδεύονται από αύξηση της έκφρασης της πρωτεΐνης p53, αναστολή της εξέλιξης του κυτταρικού κύκλου στη φάση G0/G1, και ώθησή τους σε αποπτωτικό θάνατο.²⁰ Με βάση αυτή την παθογενετική ερμηνεία, το σύνδρομο Del-5q αποτελεί μία επίκτητη πάθηση των ριβοσωματίων, η βλάβη των οποίων αναδεικνύεται πιά καθοριστική για την ερυθροποίηση.^{19,21}

Άλλα γονίδια η απλοτυπική ανεπάρκεια των οποίων πιθανώς να συμμετέχει στην παθογένεια του συνδρόμου Del-5q είναι τα PDEA, CSF1R, CD74, TCOF1, HSPA9, ANX6, CDC25C, MEGF1, G3BP (Ras-GTPase activating protein-binding protein) και το CTNNA1 (aE-catenin). Το τελευταίο κωδικοποιεί μία πρωτεΐνη που συνδέεται με την καντχερίνη και παίζει σημαντικό ρόλο στη διαφοροποίηση των αιμοποιητικών κυττάρων. Μεταλλάξεις του έχουν διαπιστωθεί στον καρκίνο του παχέος εντέρου, και ευνοούν τη διασπορά της νόσου.¹⁵⁻¹⁹ Στην ίδια οικογένεια ανήκει και το γονίδιο MEGF1. Ένα άλλο γονίδιο, το CDC25C κωδικοποιεί μία κυκλινεξαρτώμενη κινάση, ρυθμιστική πρωτεΐνη του κυτταρικού κύκλου, που είναι απαραίτητη για την είσοδο του κυττάρου στη φάση της μίτωσης. Δεν έχουν διαπιστωθεί μεταλλάξεις του γονιδίου αυτού σε ασθενείς με σύνδρομο Del-5q είτε με OML και Del-5q, συνεπώς και εδώ το πρόβλημα πιθανώς είναι η απλοτυπική ανεπάρκεια. Τέλος το γονίδιο HSPA9 κωδικοποιεί μία πρωτεΐνη (μορταλίνη) η οποία συμμετέχει στη ρύθμιση του κυτταρικού πολλαπλασιασμού, της κυτταρικής γήρανσης και της απόπτωσης.^{18,19}

ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΟΡΕΙΑ ΚΑΙ ΕΞΕΛΙΞΗ ΤΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ del-5q

Μολονότι το σύνδρομο χαρακτηρίζεται από σχετική κλινική και κυτταρογενετική σταθερότητα, η εξέλιξη προς OML, με, η χωρίς την απόκτηση επιπρόσθετων κυτταρογενετικών ανωμαλιών, έχει σαφώς αναγνωριστεί σε ένα ποσοστό ασθενών. Εξ άλλου δεν είναι γνωστό σε πόσους ασθενείς με ΜΔΣ και περίσσεια βλαστών, που έχουν del-5q σαν κυτταρογενετική ανωμαλία, ή ανεξάρτητα ποσοστού βλαστών, που έχουν del-5q και επιπρόσθετες κυτταρογενετικές ανωμαλίες προϋπήρχε ασυμπτωματική περίοδος υποκλινικού del-5q συνδρόμου, και συνεπώς τα νοσήματα αυτά αποτελούν κλωνική εξέλιξη ενός προϋπάρχοντος μη διαγνωσθέντος del-5q συνδρόμου. Ο κίνδυνος εκτροπής σε OML έχει εκτιμηθεί σε 15% περίπου στα 5 χρόνια. Οι σημαντικότεροι υποκείμενοι παθογενετικοί μηχανισμοί που οδηγούν σε κλωνική εξέλιξη περιλαμβάνουν μεταλλάξεις ή απώλεια του ογκοκατασταλτικού γονιδίου Trp53 και αύξηση της έκφρασης του γονιδίου FLT3. Τα γεγονότα αυτά αυξάνουν τη γονιδιωματική αστάθεια και προδιαθέτουν στην εμφάνιση επιπρόσθετων κυτταρογενετικών ανωμαλιών.²²

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ: Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΛΕΝΑΛΙΔΟΜΙΔΗΣ

Σε όλους τους ασθενείς με del-5q σημαντικό ρόλο παίζει η επαρκής υποστηρικτική θεραπεία, που περιλαμβάνει σωστό πρόγραμμα μεταγγίσεων, αντιμετώπιση των συνοδών προβλημάτων, υποκατάσταση πιθανώς ελλειπόντων αιματινικών παραγόντων και αποτελεσματική αποσιδήρωση. Η χορήγηση ερυθροποιητικών παραγόντων (ESA) συνοδεύεται από μικρό ποσοστό παροδικών ανταποκρίσεων, που συνήθως είναι μερική ύφεση ή μικρή ανταπόκριση και σπανιότατα πλήρης ανταπόκριση. Με δεδομένη την προαναφερθείσα ανεπαρκή έκφραση του RPS14 γονιδίου είναι κατανοητή η πτωχή ή μερική ανταπόκριση στους ESA. Δεν υπάρχουν στοιχεία για την αποτελεσματικότητα της ανοσοκατασταλτικής θεραπείας στο συγκεκριμένο αυτό σύνδρομο, ωστόσο έχουν αναφερθεί σποραδικές ανταποκρίσεις στη θεραπεία με κορτικοειδή, κυκλοσπορίνη ή ATG.

Ένας παράγων που, όχι μόνο άλλαξε την πορεία των ασθενών, αλλά βοήθησε αρκετά στην κατανόηση της μοριακής παθογένειας του συνδρόμου del-5q ήταν η ευεργετική επίδραση του ανοσοτροποποιητικού φαρμάκου λεναλιδομίδης, που οδηγεί σε αιματολογική ανταπόκριση-ύφεση το 75% περίπου των ασθενών, ενώ στο 50% των περιπτώσεων προκαλεί και πλήρη κυτταρογενετική ύφεση, υποδηλώνοντας μια ως ένα βαθμό στοχευμένη δράση.^{23,24} Πράγματι, η λεναλιδομίδα προκαλεί επιλεκτικά απόπτωση των κυττάρων του Del-5q κλώνου και τροποποιεί το profile των παραγόμενων από τα

Τ-λεμφοκύτταρα κυτταροκινών, αναστέλλοντας την παραγωγή IFN- γ .²⁵⁻²⁷ Επίσης έχει άμεσα διεγερτική δράση στην ερυθροποίηση, ευοδώνοντας τη μεταγωγή μηνύματος μέσω της οδού JAK-STAT, αναστέλλει 2 φωσφατάσες που επιδρούν ανασχετικά στην πρόοδο του κυτταρικού κύκλου (CDC25C και PP2A) και ενεργοποιεί τα γονίδια RPS14, Rac1, RhoA και SPARC.²⁵⁻²⁹ Όλες οι παραπάνω δράσεις συνεισφέρουν στη σχεδόν επιλεκτική εξόντωση του Del-5q κλώνου και την αντικατάστασή του από πολυκλωνική (φυσιολογική) αιμοποίηση (Πίνακας 2). Η λεναλιδομίδη δρά συνεργικά με τους ESA στη βελτίωση της αναιμίας των ασθενών με del-5q σε συγχρόνησή τους, όταν καθυστερεί η συρρίκνωση του δυσπλαστικού κλώνου.^{30,31} In vitro μελέτες έχουν δείξει συνεργική διέγερση της οδού JAK-STAT5 σε συνδυασμένη αγωγή με λεναλιδομίδη και ESA.^{32,33} Σαν μονοθεραπεία, η χορήγηση λεναλιδομίδης στη συνιστώμενη δόση των 10 mg/d x 21 ημέρες ανά 4 εβδομάδες, συνοδεύεται από συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης 75-80% και ποσοστό πλήρους ανταπόκρισης 60-65%. Στο 50% περίπου των περιπτώσεων επιτυγχάνεται και κυτταρογενετική ανταπόκριση. Τα ποσοστά ανταπόκρισης είναι σε όλες τις μελέτες μεγαλύτερα σε ασθενείς με del-5q σύνδρομο, ή με del-5q χωρίς επιπρόσθετες κυτταρογενετικές ανωμαλίες, υπάρχουν ωστόσο αρκετοί ασθενείς που δεν ανέχονται καλά τη συνιστώμενη δόση και εμφανίζουν κυτταροπενίες βαθμού 3-4.³⁴ Η εμφάνιση κυτταροπενιών δεν επηρεάζει την ανταπόκριση στη λεναλιδομίδη, ενώ πληρεί ανταποκρίσεις έχουν επιτευχθεί και με δόση 5 mg σε παρήμερο σχήμα.³⁵ Οι ανταποκρίσεις συνοδεύονται συνήθως από διόρθωση της μακροκυττάρωσης και της θρομβοκυττάρωσης, αποκατάσταση της μορφολογίας και από εξαφάνιση των οξωδών λεμφοκυτταρικών αθροίσεων στον μυελό. Εφόσον επιτευχθεί ανταπόκριση συνιστάται η θεραπεία να συνεχίζεται για τουλάχιστον 2 χρόνια.³⁶ Η μέση διάρκεια ανταπόκρισης κυμαίνεται ευρέως στις διάφορες μελέτες μεταξύ 12-60 μήνες.³⁷ Ο καλύτερος τρόπος παρακολούθησης των ασθενών που πέτυχαν κυτταρογενετική αντα-

πόκριση επιτυγχάνεται με την τεχνική FISH.³⁸ Ασθενείς που χάνουν την ανταπόκριση στη λεναλιδομίδη δύσκολα την επαναποκτούν, ανεξάρτητα αν επήλθε κλωνική εξέλιξη της νόσου ή όχι, και στους ασθενείς αυτούς δεν συνιστάται η επί μακρόν συνέχιση της θεραπείας. Η επίτευξη όμως αιματολογικής ακόμα και κυτταρογενετικής ύφεσης και από ασθενείς με άλλες κατηγορίες ΜΔΣ με ανωμαλία del-5q μόνη, ή μαζί με επιπρόσθετες χρωμοσωματικές ανωμαλίες, υποδηλώνει ότι σε αρκετές περιπτώσεις ο κυρίαρχος παθογενετικός μηχανισμός προσδιορίζεται από την παρουσία της απώλειας της CDR περιοχής του χρωμοσώματος 5, συνεπώς ακόμα και οι ασθενείς με περίσσεια βλαστών ή και αυτοί που έχουν μία επιπρόσθετη χρωμοσωματική ανωμαλία είναι σκόπιμο να εκτίθενται σε θεραπεία με λεναλιδομίδη για 6 μηνιαίους κύκλους τουλάχιστον.^{39,40} Ηδη αξιολογείται η αποτελεσματικότητα του φαρμάκου σε μεγαλύτερες δόσεις σαν μονοθεραπεία επι ασθενών με del-5q OMA.⁴¹

Μία αρκετά ανησυχητική ανεπιθύμητη ενέργεια της θεραπείας με λεναλιδομίδη είναι η εξέλιξη προς OMA κατά ή μετά τη θεραπεία.⁴² Το φαινόμενο έχει παρατηρηθεί συνολικά στο 15% περίπου των ασθενών που λαμβάνουν το φάρμακο, και όπως αναμένεται, είναι συχνότερο στους ασθενείς με περίσσεια βλαστών, υψηλότερο IPSS και WPSS, και σε εκείνους με επιπρόσθετες κυτταρογενετικές ανωμαλίες επί του del-5q. Επιπλέον από την ανάλυση της Ελληνικής εμπειρίας επί 87 ασθενών, η εκτροπή σε OMA συσχετίστηκε με την εξάρτηση από μεταγγίσεις, την ύπαρξη θρομβοπενίας και τη μεγαλύτερη ουδετεροπενία προ θεραπείας, την ανάγκη γρηγορότερης χορήγησης λεναλιδομίδης μετά την αρχική διάγνωση, την μη επίτευξη κυτταρογενετικής ανταπόκρισης και την επιμονή μακροκυττάρωσης μετά τη θεραπεία. Μόνο 3 ασθενείς (3.4%) εξετέραψαν σε OMA ενώ ήταν σε πλήρη ύφεση.⁴³ Κάτι τέτοιο θα μπορούσε να αποδοθεί σε πιθανή κατάργηση της ανοσολογικής επιτήρησης επί του δυσπλαστικού κλώνου, λόγω της ανοσοτροποποιητικής δράσης του φαρμάκου και την ευόδωση

Πίνακας 2. Μηχανισμός δράσης της λεναλιδομίδης επί συγκεκριμένων γονιδίων στο σύνδρομο del-5q

| Γονίδιο | Δράση λεναλιδομίδης | Αποτέλεσμα |
|----------|--------------------------|--|
| SPARC | Αύξηση της έκφρασής του | Αναστολή κυτταρικού πολλαπλασιασμού και προσκόλλησης |
| EGR-1 | Επαγωγή της έκφρασής του | Ελάττωση κυτταρικού πολ/σμού |
| CDC25C | Αναστολή φωσφατασών | Αναστολή κυτταρικού κύκλου |
| PP2A | και επαγωγή απόπτωσης | |
| RPS14 | Αύξηση της έκφρασής του | Ευόδωση ερυθροποίησης |
| miR-145 | Αναστολή έκφρασης | Επαγωγή θρομβοκυττάρωσης |
| miR-146a | Αντιφλεγμονώδης δράση | |
| DIAPH1 | Αναστολή έκφρασης | Αντιφλεγμονώδης και αντιπολλαπλασιαστική δράση |

Σύνδεση του παθογενετικού ρόλου των κυριότερων γονιδίων που διαταράσσονται στο σύνδρομο del-5q, των οποίων η δράση τροποποιείται με τη χορήγηση της λεναλιδομίδης.

της κλωνικής εξέλιξης και επέκτασης από υπολειμματικά κύτταρα που διέφυγαν τον αποπτωτικό θάνατο, τα οποία συνεχίζουν να υπάρχουν και στη φάση της πλήρους κυτταρογενετικής ύφεσης.⁴⁴ Με ανάλογο μηχανισμό έχουν ερμηνευτεί και περιπτώσεις εμφάνισης αιματολογικών νεοπλασιών και συμπαγών όγκων επί ασθενών με πολλαπλού μυέλωμα που λαμβάνουν ή έχουν λάβει λενα-

λιδομίδη ή ανάλογες περιπτώσεις επί ασθενών με ΜΔΣ που έχουν λάβει ATG ή κυκλοσπορίνη. Επί του παρόντος η θεραπεία με λεναλιδομίδη συνιστάται επί ασθενών με del-5q και συμπτωματική αναμία που δεν έχει ανταποκριθεί στους ESA και απαιτείται επαγρύπνηση και προσοχή κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Myelodysplastic Syndromes with deletion of the long arm of chromosome 5 and del-5q syndrome

by Argiris S. Symeonidis

Associate Professor Hematology University of Patras, Greece

ABSTRACT: Del-5q syndrome comprises a distinct disease entity in the area of MDS, not only due to its characteristic clinical and hematological manifestations, but also due to its typical gene expression profile, which guides a specific pathogenesis. After the delineation and refinement of the Commonly Deleted Region – CDR, many genes, with a possible pathogenetic role in this syndrome were recognized. Del-5q syndrome is the result of gene haploinsufficiency, of whom the most important are EGR1, which codes for a T-lymphocyte transcription factor, IRF1, an interferon regulatory gene, SPARC, which codes for an important matrix glycoprotein, CDC25 and PP2A, two regulatory cell cycle proteins, miR-145 and miR-146a, which have both been implicated in the deranged megakaryocytopoiesis and thrombocytosis of the syndrome, and finally RPS14, which contributes to association of the 40S and 60S ribosomal subunit. RPS14 haploinsufficiency is the major pathogenetic mechanism of ineffective erythropoiesis and apoptosis of the immature erythropoietic cells, which are dominant features in this syndrome. The risk of leukemic transformation is relatively low, and has been calculated as high as 15% at 5 years. Therapeutic intervention in this disease has changed dramatically the last few years, after the recognition of the high efficacy of lenalidomide, as treatment of symptomatic patients. Lenalidomide induces hematologic and cytogenetic responses in 60-85% of the treated patients, which may last for several years. It has been argued whether this drug may enhance clonal evolution and leukemic transformation, and more clinical experience is clearly needed to answer this question. However, when a favorable response is lost, it is very difficult to be again resumed, and these patients should be managed with more aggressive approaches, when their clinical condition allows such kind of treatment.

Βιβλιογραφία

1. Van den Berghe H, Cassiman JJ, David G, et al. Distinct haematological disorder with deletion of long arm of no. 5 chromosome. *Nature*. 1974; 251:437-438.
2. Van den Berghe H, Vermaelen K, Mecucci C, et al. The 5q-anomaly. *Cancer Genet Cytogenet*. 1985; 17:189-255.
3. Dewald GW, Davis MP, Pierre RV, et al. Clinical characteristics and prognosis of 50 patients with a myeloproliferative syndrome and deletion of part of the long arm of chromosome 5. *Blood*. 1985; 66:189-197.
4. Mathew P, Tefferi A, Dewald GW, et al. The 5q- syndrome: a single-institution study of 43 consecutive patients. *Blood*. 1993; 81:1040-1045.
5. Ziarkiewicz M, Dwilewicz-Trojaczek J, Pastwińska A, et al. Refractory anaemia with ringed sideroblasts associated with marked thrombocytosis (RARS-T) with superimposed 5q-syndrome. *Pol J Pathol*. 2010; 61:105-109.
6. Howe RB, Porwit-MacDonald A, Wanat R, et al. The WHO classification of MDS does make a difference. *Blood*. 2004; 103:3265-3270.
7. Washington LT, Doherty D, Glassman A, et al. Myeloid disorders with deletion of 5q as the sole karyotypic abnormality: the clinical and pathologic spectrum. *Leuk Lymphoma*. 2002; 43:761-765.
8. Nilsson L, Astrand-Grundström I, Arvidsson I, et al. Isolation and characterization of hematopoietic progenitor/stem cells in 5q-deleted myelodysplastic syndromes: evidence for involvement at the hematopoietic stem cell level. *Blood*. 2000; 96:2012-2021.
9. Pellagatti A, Cazzola M, Giagounidis A, et al. Gene expression profiles of CD34+ cells in myelodysplastic syndromes: involvement of interferon-stimulated genes and correlation to FAB subtype and karyotype. *Blood*. 2006; 108:337-345.

10. Boultonwood J, Pellagatti A, Cattani H, et al. Gene expression profiling of CD34+ cells in patients with the 5q syndrome. *Brit J Haematol.* 2007; 139:578-589.
11. Hu Z, Gomes I, Horrigan SK, et al. A novel nuclear protein, 5qNCA (LOC51780) is a candidate for the myeloid leukemia tumor suppressor gene on chromosome 5 band q31. *Oncogene.* 2001; 20:6946-6954.
12. Le Beau M, Espinosa R, Neuman WL, et al. Cytogenetic and molecular delineation of the smallest commonly deleted region of chromosome 5 in malignant myeloid diseases. *Proc Natl. Acad. Sci. USA.* 1993; 90:5484-5488.
13. Jaju RJ, Boultonwood J, Oliver FJ, et al. Molecular cytogenetic delineation of the critical deleted region in the 5q- syndrome. *Genes Chromosomes Cancer.* 1998; 22:251-256.
14. Horrigan SK, Arbieva ZH, Xie HY, et al. Delineation of a minimal interval and identification of 9 candidates for a tumor suppressor gene in malignant myeloid disorders on 5q31. *Blood.* 2000; 95:2372-2377.
15. Boultonwood J, Fidler C, Strickson AJ, et al. Narrowing and genomic annotation of the commonly deleted region of the 5q- syndrome. *Blood.* 2002; 99:4638-4641.
16. Joslin JM, Fernald A, Tennant T, et al. Haploinsufficiency of EGR1, a candidate gene in the del(5q), leads to the development of myeloid disorders. *Blood.* 2007; 110:719-726.
17. Wei S, Chen X, Rocha K, et al. A critical role for phosphatase haploinsufficiency in the selective suppression of deletion 5q MDS by lenalidomide. *Proc Natl. Acad. Sci. USA.* 2009; 106:12974-12979.
18. Graubert TA, Payton MA, Shao J, et al. Integrated genomic analysis implicates haploinsufficiency of multiple chromosome 5q31.2 genes in de novo myelodysplastic syndromes pathogenesis. *Plos One.* 4(2): e4583 2009.
19. Valencia A, Cervera J, Such E, Sanz MA, Sanz GF. Lack of RPS14 promoter aberrant methylation supports the haploinsufficiency model for the 5q- syndrome. *Blood.* 2008; 112:918.
20. Barlow JL, Drynan LF, Hewett DR, et al. A p53-dependent mechanism underlies macrocytic anemia in a mouse model of human 5q- syndrome. *Nat Med.* 2010; 16:59-66.
21. Jädersten M. Pathophysiology and treatment of the myelodysplastic syndrome with isolated 5q deletion *Haematologica.* 2010; 95:348-351.
22. Jädersten M, Saft L, Smith A, et al. TP53 Mutations in Low-Risk Myelodysplastic Syndromes With del(5q) Predict Disease Progression. *J Clin Oncol.* 2011; 29:1971-1979.
23. List A, Dewald G, Bennett J, et al. Lenalidomide in the myelodysplastic syndrome with chromosome 5q deletion. *N Engl J Med.* 2006; 355:1456-1465.
24. Harada H, Watanabe M, Suzuki K, et al. Lenalidomide is active in Japanese patients with symptomatic anemia in low- or intermediate-1 risk myelodysplastic syndromes with a deletion 5q abnormality. *Int J Hematol.* 2009; 90:353-360.
25. Gandhi AK, Kang J, Naziruddin S, Parton A, Schafer PH, Stirling DI. Lenalidomide inhibits proliferation of Namalwa CSN.70 cells and interferes with Gab1 phosphorylation and adaptor protein complex assembly. *Leuk Res.* 2006; 30:849-858.
26. Ximeri M, Galanopoulos A, Klaus M, et al. Hellenic MDS Study Group: Effect of lenalidomide therapy on hematopoiesis of patients with myelodysplastic syndromes associated with chromosome 5q deletion. *Haematologica.* 2010; 95:406-414.
27. Kotla V, Goel S, Nischal S, et al. Mechanism of action of lenalidomide in hematological malignancies. *J Hematol Oncol.* 2009; 2:36.
28. Heise C, Carter T, Schafer P, Chopra R. Pleiotropic mechanisms of action of lenalidomide efficacy in del(5q) myelodysplastic syndromes. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2010; 10:1663-1672.
29. Pellagatti A, Jädersten M, Forsblom AM, et al. Lenalidomide inhibits the malignant clone and up-regulates the SPARC gene mapping to the commonly deleted region in 5q- syndrome patients. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2007; 104:11406-11411.
30. Mohr B, Oelschlaegel U, Thiede C, Stewart MM, Ehninger G, Platzbecker U. The response to lenalidomide of myelodysplastic syndrome patients with deletion del(5q) can be sequentially monitored in CD34+ progenitor cells. *Haematologica.* 2009; 94:430-431.
31. Matsuoka A, Tochigi A, Kishimoto M, et al. Lenalidomide induces cell death in an MDS-derived cell line with deletion of chromosome 5q by inhibition of cytokinesis. *Leukemia.* 2010; 24:748-755.
32. Ebert BL, Galili N, Tamayo P, et al. An erythroid differentiation signature predicts response to lenalidomide in myelodysplastic syndrome. *Plos Medicine.* 2008; 5:e35.
33. Park S, Vassilief D, Bardet V, Vigié F, Dreyfus F. Efficacy of the association of lenalidomide to erythropoiesis-stimulating agents in del (5q) MDS patients refractory to single-agent lenalidomide. *Leukemia.* 2010; 24:1960-1962.
34. Giagounidis A, Fenaux P, Mufti GJ, et al. Practical recommendations on the use of lenalidomide in the management of myelodysplastic syndromes. *Ann Hematol.* 2008; 87:345-352.
35. Sekeres MA, Maciejewski JP, Giagounidis AA, et al. Relationship of treatment-related cytopenias and response to lenalidomide in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol.* 2008; 26:5943-5949.
36. Chen C, Bowen DT, Giagounidis AA, Schlegelberger B, Haase S, Wright EG. Identification of disease- and therapy-associated proteome changes in the sera of patients with myelodysplastic syndromes and del(5q). *Leukemia.* 2010; 24:1875-1884.
37. Kurtin SE, List AF. Durable long-term responses in patients with myelodysplastic syndromes treated with lenalidomide. *Clinical Lymphoma & Myeloma.* 2009; 9: E10-E13.
38. Göhring G, Giagounidis A, Büsche G, et al. Cytogenetic follow-up by karyotyping and fluorescence in situ hybridization: implications for monitoring patients with myelodysplastic syndrome and deletion 5q treated with lenalidomide. *Haematologica.* 2011; 96:319-322.
39. Adès L, Boehrer S, Prebet T, et al. Efficacy and safety of lenalidomide in intermediate-2 or high-risk myelodysplastic syndromes with 5q deletion: results of a phase 2 study. *Blood.* 2009; 113: 3947-3952.

40. Giagounidis AA, Haase S, Heinsch M, Göhring G, Schlegelberger B, Aul C. Lenalidomide in the context of complex karyotype or interrupted treatment: case reviews of del(5q) MDS patients with unexpected responses. *Ann Hematol.* 2007; 86:133-137.
41. Sekeres MA, Gundacker H, Lancet J, et al. A phase 2 study of lenalidomide monotherapy in patients with deletion 5q acute myeloid leukemia: SWOG Study S0605. *Blood.* 2011 (in press)
42. Breccia M, Cannella L, Latagliata R, et al. Sudden acute leukemia transformation in a MDS patient with del(5q) in complete cytogenetic remission after lenalidomide. *Leuk Res.* 2011 (in press).
43. Symeonidis A, Galanopoulos A, Hatzimichail E, et al. Factors affecting leukemic transformation in patients with Del-5q treated with lenalidomide. 11th Intern. Symposium on MDS, *Leukemia Res.* 35 (suppl.1): S88, abstr. 224.
44. Tehranchi R, Woll PS, Anderson K, et al. Persistent malignant stem cells in del(5q) myelodysplasia in remission. *N Engl J Med.* 2010; 363:1025-1037.