

# Avances en los aspectos fisiopatológicos y terapéuticos del Síndrome 5q menos.

Recent advances in the pathophysiology and treatment of the 5q- Syndrome

Chavarri Alicia, Massone Romina

*Servicio de Hematología, Hospital C. Durand, CABA*

Monografía premiada en la Carrera de Médicos Especialistas en Hematología de la Sociedad Argentina de Hematología

*alichavarri@gmail.com / rominamassone@gmail.com*

*Fecha de recepción: 04/02/2014  
Fecha de aprobación: 15/02/2014*



ARTÍCULO  
DE REVISIÓN

HEMATOLOGÍA, Vol.18 N° 1: 31-39  
Enero - Abril 2014

## Resumen

El síndrome 5q- es un subtipo de síndrome mielodisplásico (SMD) que cursa con alteraciones de laboratorio, clínicas y citogenéticas definidas y tiene un tratamiento particular. La delección heterocigota del cromosoma 5 produce la pérdida de varios genes. Entre ellos se encuentra el gen RPS14 cuya expresión disminuida induce un aumento de la proteína p53 en la línea eritroide, generando la anemia característica de este síndrome. Cambios en los microRNA, miR-145 y miR-146 serían a su vez los responsables de las alteraciones en los megacariocitos y las plaquetas. El tratamiento con lenalidomida induce una remisión clínica y citogenética, que se acompaña de altas tasas de independencia transfusional de glóbulos rojos y mejoría en la calidad de vida.

**Palabras claves:** síndrome 5q-, lenalidomida, síndrome mielodisplásico

## Abstract

The 5q- syndrome it's a subtype of a myelodysplastic syndrome (MDS) with a defined clinic, laboratory, cytogenetic alteration and treatment. Some genes are lost as result of the heterozygous deletion of the 5th chromosome. RPS14 is one of these genes, and its decreased expression results in an increase of p53 protein in the erythroid line, leathing to the characteristic anemia of this syndrome. MicroRNA's miR-145 and miR-146a are responsible of the alterations in the megakaryocytes and platelets. Lenalidomide treatment induces clinical and cytogenetic remission, which results in high rates of transfusion independence and improved quality of life.

**Key words:** 5q- syndrome, lenalidomide, myelodysplastic syndrome

## Introducción

El síndrome 5q- fue descrito por primera vez por Van den Berghe en 1974. En 2002 la World Health Organization (WHO) reconoce al síndrome 5q- como una entidad distinta dentro de los síndromes mielodiplásicos, definida por la presencia de menos del 5% de blastos en médula ósea (MO), megacariocitos con núcleo hipolobulado, sin presencia de bastones de Auer y delección del brazo largo del cromosoma 5 como única alteración en el cariotipo<sup>(1)</sup>. Se presenta con mayor frecuencia en mujeres (relación hombre:mujer 1:1,7), representa el 2.3% del total de los SMD. Se asocia a mejor pronóstico y a bajo riesgo de transformación leucémica, aunque la edad, la dependencia transfusional y la disgranulopoyesis son factores pronósticos adversos independientes en esta patología. La morbimortalidad de estos pacientes se debe en gran parte a la sobrecarga de hierro secundaria a la dependencia transfusional<sup>(2,3)</sup>.

La región crítica del cromosoma 5 comúnmente delecionada (CDR) en este síndrome se extiende entre 5q32-5q33 e involucra genes cuya haploinsuficiencia explicaría las características de este síndrome<sup>(4)</sup>.

Está comprobado que la lenalidomida genera disminución de la dependencia transfusional, y revierte las anormalidades citogenéticas en estos pacientes<sup>(5)</sup>. Por este motivo, en 2005 la Food and Drug Administration (FDA) aprobó su utilización en el tratamiento de los pacientes con SMD de riesgo bajo o intermedio-1, asociado a delección del cromosoma 5 con o sin otras anormalidades citogenéticas.

### Región crítica comunmente delecionada (CDR) en el cromosoma 5, su expresión en la stem cell

La alteración del cromosoma 5 es una delección somática y adquirida. Mediante técnicas de mapeo genético y de FISH se logró establecer la extensión y localización de la CDR involucrada en este síndrome<sup>(4,6,7)</sup>.

La misma contiene 40 genes y está flanqueada por los genes D5S413 (como límite proximal) y GLRA1 (como límite distal), su tamaño es de 1.5 Mb y se encuentra ubicada en la región 5q32<sup>(4)</sup>.

Dentro de estos 40 genes se encuentra el gen supresor de tumores SPARC, RPS14 componente de la subunidad ribosomal 40S, y varios microRNA como miR-143 y miR-145. La menor expresión de estos genes jugaría un rol fundamental en el desarrollo del síndrome 5q-<sup>(8)</sup>. El uso de nuevas tecnologías permi-

tió demostrar que, además de la del(5q) existen otras alteraciones que no se ponen en evidencia mediante el estudio citogenético y que pueden influir en la sobrevida global (SG), generando una gran heterogeneidad en la clínica y el pronóstico de este grupo de pacientes<sup>(9,10)</sup>.

La purificación y el estudio posterior del perfil de expresión genético de las CD34+ CD38- Thy-1+ stem cell hematopoyéticas (HSC) permitió demostrar que el 92% al 100% de las células forman parte del clon 5q-, reemplazando a las HSC normales. Esto se debe probablemente a la sobreexpresión del gen BMI1 (regulador de la capacidad de autorrenovación de las HSC), que le conferiría una ventaja competitiva a las células 5q-HSC<sup>(11)</sup>.

### Genes que participan en la fisiopatología del síndrome 5q-

- Deficiencia de RPS14 y la consecuente activación de p53 como responsables de la anemia.

El gen RPS14, codifica para la proteína ribosomal rps14, la cual forma parte de la subunidad 40S. La expresión de este gen se encuentra disminuida en los pacientes con síndrome 5q-, y esta deficiencia sería la responsable del fenotipo eritroide en estos pacientes<sup>(7,13,14)</sup>.

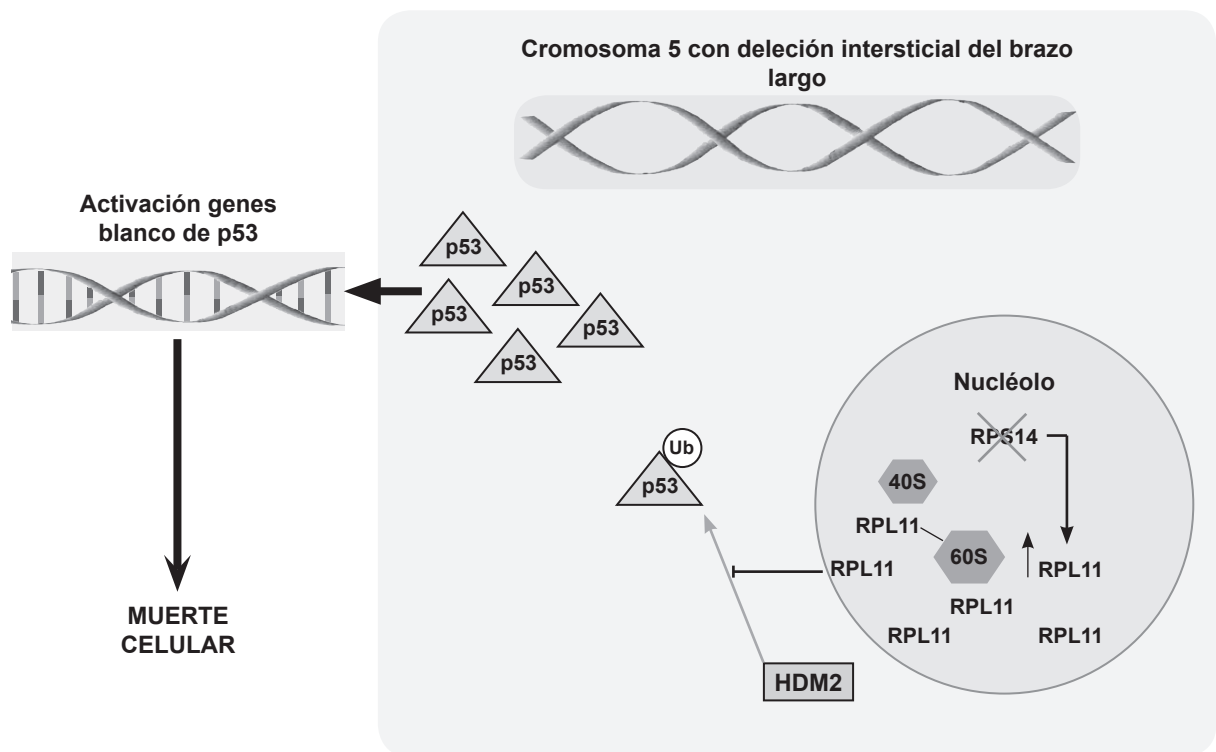
La disminución de RPS14 en células CD34+ produce una marcada disminución de la línea eritroide con preservación del resto de las series. La disminución del RPS14 produce un bloqueo en la diferenciación terminal de la línea eritroide y un aumento de la apoptosis en las células eritroides más diferenciada, que se acompaña de un aumento en la relación célula eritroide inmadura:madura<sup>(15)</sup>. Esto se debe a que en las células con disminución de RPS14, se produce un aumento de la proteína p53, como consecuencia de un aumento en RPL11 (proteína ribosomal) que conlleva a una disminución de la ubiquitina ligasa HDM2, con la consecuente activación de las vías de la apoptosis (Figura 1). Esta activación de p53 es linaje-específica, probablemente causada por la mayor sensibilidad que posee la línea eritroide a la activación de p53 por inhibición de HDM2<sup>(7,13,16)</sup>.

- Deficiencia de miR-145 y miR-146a y su rol en la dismegacariopoyesis.

Los pacientes con síndrome 5q- suelen presentar

un recuento elevado de plaquetas acompañado de micromegacariocitos y megacariocitos hipobulados que son consecuencia de la disminución en la expresión de miR-145 y miR-146a<sup>(2;6)</sup>. Tanto miR-145 como miR-146a son RNA monocatenarios, no codificantes, que regulan la expresión de diversos genes<sup>(16)</sup>. La disminución en la expresión de miR-145 y miR-146 genera trombocitosis y alteraciones fenotípicas en los megacariocitos mediante dos mecanismos. Por un lado, miR-145 y miR-146 son reguladores de las vías de la inmunidad innata. Su disminución produce un aumento de la proteína adaptadora

asociada a receptores Toll (TIRAP) y del receptor del factor de necrosis tumoral asociado a factor 6 (TRAF6). Este aumento genera una activación inapropiada de la inmunidad innata mediante la activación del factor nuclear- $\kappa$ B, produciendo un aumento en la concentración de interleukina-6 (IL-6), la cual actuaría mediante un mecanismo parácrino afectando tanto a células con del(5q), como a aquellas sin del(5q) (Figura 2)<sup>(17)</sup>. Por otro lado, miR-145 es también regulador de la expresión del gen FLI-1, cuya sobreexpresión induce la diferenciación megacariocítica suprimiendo la eritroide<sup>(18)</sup>.

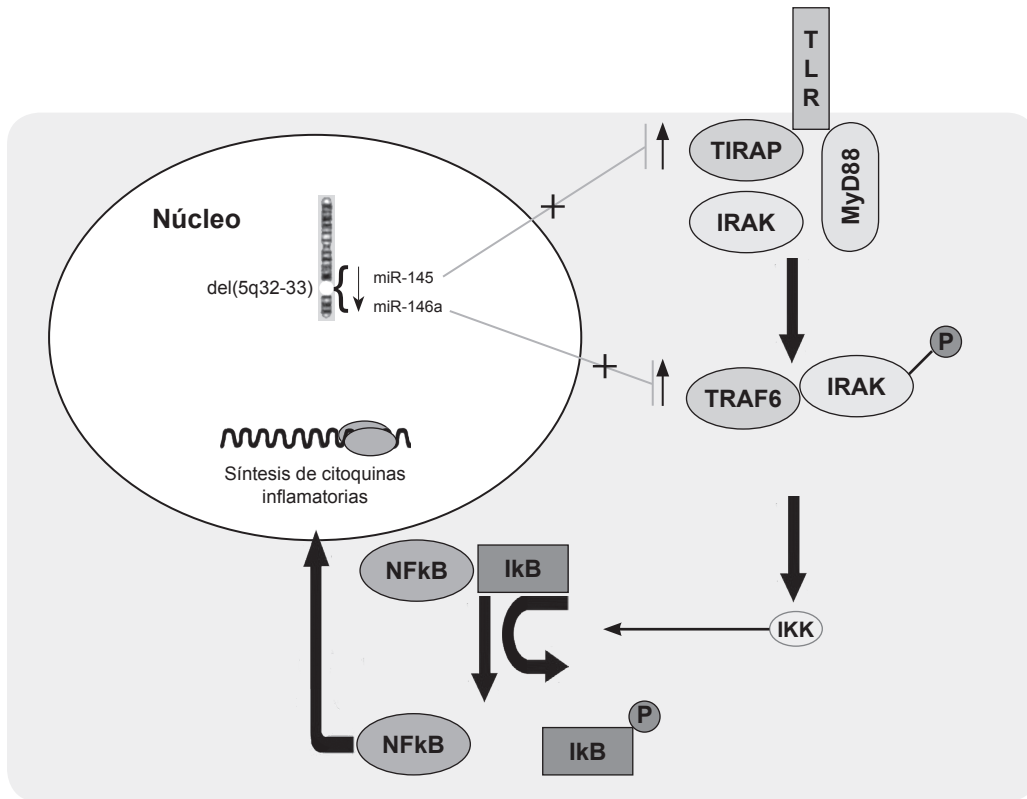


**Figura 1:** Modelo de mecanismo mediado por p53 en el síndrome 5q-. La haploinsuficiencia de RPS14 conduce a un aumento de RPL11, en cual se une a HDM2, bloqueando así la ubiquitinización de p53 lo que lleva a una activación de sus vías y la consecuente muerte celular por apoptosis.

#### • SPARC

Dentro de la CDR se encuentra el gen que codifica para la proteína ácida secretada rica en cisteína (SPARC), cuya expresión se encuentra disminuida en las células CD34+ de los pacientes con este síndrome<sup>(6)</sup>. La disminución en la expresión este gen lleva a un aumento en las propiedades adhesivas de las células lo que podría conducir a una ventaja en el crecimiento y proliferación del clon 5q-<sup>(19)</sup>.

La modulación de la expresión de SPARC jugaría un rol clave en el mecanismo de acción de la lenalidomida, la cual produce un aumento en su expresión (de los 40 genes que codifican dentro de la CDR sólo SPARC aumenta sus niveles de expresión bajo el tratamiento con lenalidomida) normalizando sus valores, e inhibiendo así el crecimiento de los progenitores eritroides con del(5q) sin efectos inhibitorios sobre las células normales<sup>(10;20)</sup>.



**Figura 2:** Modelo de mecanismo de activación de las vías de factor nuclear kappa B (NF-κB). Normalmente, una vez producido un estímulo inflamatorio a través de los receptores tipo Toll (TLR), se reclutan dos moléculas adaptadoras citosólicas, la proteína de diferenciación mielóide 88 (MyD88) y TIRAP. De esta manera ambas proteínas adaptadoras reclutan a la quinasa asociada al receptor de interleukina (IRAK), la cual se activa por fosforilación uniéndose a TRAF6. La oligomerización del TRAF6 activa a la quinasa IκB (IKK). La IKK es capaz de fosforilar al inhibidor de NF-κB (IκB) para su degradación y de esta manera se libera al NF-κB que ingresa al núcleo y estimula la síntesis de citoquinas pro-inflamatorias. La disminución de miR-145 y miR-146a lleva a una desregulación en la expresión de TIRAP y TRAF6 los cuales aumentan, lo que produce una activación inadecuada y ectópica de esta vía.

#### • PP2A y CDC25c

Dentro de la CDR afectada en el síndrome 5q- se encuentran dos fosfatasa implicadas en la regulación del ciclo celular (pasaje de G2-M), la fosfatasa inductora de la fase M (Cdc25C) y la proteína fosfatasa 2 (PP2A). Ambas proteínas se encuentran inactivadas hasta la llegada de la célula a G2-M y una vez que se activan permiten la progresión del ciclo celular<sup>(6; 19)</sup>. Se ha comprobado que la lenalidomida produce una disminución en la expresión de ambas fosfatasas aumentando la sensibilidad de las células a la droga y su consecuente apoptosis<sup>(20)</sup>.

#### Tratamiento

La evolución de los SMD es variable. Algunos pacientes tienen un curso indolente, marcado por las

citopenias y la hematopoyesis inefectiva, mientras que otros, tienen una corta supervivencia con una alta tasa de transformación en LMA<sup>(21)</sup>.

La estratificación en riesgos es crítica para una valoración pronóstica y para establecer las pautas de tratamiento<sup>(22)</sup>. Los pacientes con síndrome 5q-, por definición, se clasifican dentro del grupo de SMD de bajo riesgo y se caracterizan por tener una supervivencia de 3 a 5 años, con baja probabilidad de transformación leucémica. La causa de muerte se debe generalmente a las citopenias y las consecuencias de las mismas (sangrado, infecciones, etc). El tratamiento está dirigido a mejorar los recuentos sanguíneos y la calidad de vida, minimizar las complicaciones infecciosas y disminuir el requerimiento transfusional<sup>(23; 24)</sup>, para lo cual se ha utilizado drogas antiangiogénicas e inmunomoduladoras.

Antes del advenimiento de la lenalidomida, el tratamiento del síndrome 5q- consistía principalmente en reiteradas *transfusiones de glóbulos rojos*. Estos pacientes, comparados con el resto de los SMD de bajo riesgo, suelen requerirlas precozmente, y este requerimiento es muy alto a lo largo de la evolución de la enfermedad (tabla 1)<sup>(27)</sup>. Si bien las transfusiones aumentan los niveles de hemoglobina, el beneficio es transitorio y las mismas tienen además importantes

desventajas: impacto económico negativo, múltiples complicaciones clínicas (sobrecarga de hierro y de volumen, infecciones, aloimmunización y reacciones alérgicas) y disminución de la calidad de vida<sup>(25; 28; 29)</sup>. Lograr disminuir la dependencia transfusional en pacientes con SMD, es un objetivo de suma importancia, ya que es un factor pronóstico independiente que afecta la supervivencia, y se asocia a progresión a LMA<sup>(26)</sup>.

**Tabla 1.** Transfusiones de glóbulos rojos (GR) en SMD de bajo riesgo

	Síndrome 5q-	AR	ARSA	CRDM
Meses hasta 1º transfusión	7.6	15.8	16.6	8.5
Transf. de GR (mediana)	83	36	48	58
Pacientes con más 20 transf.	100%	80%	80%	100%

**AR:** Anemia Refractaria; **ARSA:** Anemia Refractaria con Sideroblastos en Anillo; **CRDM:** Citopenias Refractarias con Displasia Multilineaje.

Tanto la *eritropoyetina (EPO)* o *darbopoyetina (DAR)*, con o sin factores estimulantes de colonias (*G-CSF*) han sido utilizados en los SMD. El Grupo Francés de Mielodisplasia, en un análisis retrospectivo<sup>(30)</sup>, observó que la respuesta eritroide y su duración, fueron significativamente menores en los pacientes con SMD con la delección 5q respecto de los pacientes sin la delección. Cuando se aplica el score predictivo de respuesta a factores estimulantes de la eritropoyesis, elaborado por Hellström<sup>(31)</sup>, menos pacientes con SMD y delección 5q tendrán un score favorable, probablemente debido a los altos niveles endógenos de EPO en estos pacientes y al importante requerimiento transfusional.

La *talidomida* fue el primer inmunomodulador estudiado. Tiene efecto antiangiogénico y modulador de citoquinas en el microambiente medular.

El Grupo Francés de Mielodisplasia publicó 2 estudios<sup>(32, 30)</sup>, en los cuales pacientes con SMD de bajo riesgo fueron tratados con talidomida. Si bien la respuesta eritroide fue similar en todos los grupos (53% para delección 5q), la gran mayoría de los pacientes (78%) debió suspender el tratamiento por toxicidad. A pesar que la talidomida puede mejorar las citopenias en algunos subtipos de SMD, los resultados son modestos y sus efectos adversos limitan su uso.

La *lenalidomida* fue el siguiente inmunomodula-

dor estudiado. Aunque se desconoce el mecanismo exacto de su acción en SMD, se postula que es útil por una combinación de sus propiedades inmunomoduladoras, antineoplásicas y antiangiogénicas.

List y colaboradores fueron los primeros en reportar la seguridad y eficacia de la lenalidomida en el estudio MSD-001<sup>(33)</sup>, en el cual trataron a 43 pacientes con SMD con anemia sintomática o dependiente de transfusiones. Uno de los resultados más importantes de este estudio, fue la demostración de una significativa correlación entre la respuesta hematológica y el cariotipo: el 83% de los pacientes con la delección 5q obtuvieron una respuesta eritroide, comparada con el 57% en los pacientes con cariotipo normal, y el 12% en pacientes con otra alteración citogenética ( $p=0.007$ ). Además la respuesta citogenética completa se logró en el 50% de los pacientes, y en el 75% de los SMD con la delección 5q. El tiempo en obtener las respuestas fue más rápido en pacientes con la del 5q, y se asoció a la desaparición de los megacariocitos hipolobulados, densidad de la microvasculatura y citoquinas inflamatorias.

Estos resultados reveladores de la respuesta preferencial de la lenalidomida en pacientes con SMD con la delección 5q, llevaron a realizar el MDS-003,<sup>(5)</sup> un estudio multicéntrico, que investigó el efecto de esta droga en 148 pacientes con SMD dependientes



de transfusiones, de riesgo bajo/intermedio-1 con la delección 5q, con o sin otra anormalidad citogenética adicional. La independencia transfusional se observó en el 67% de los pacientes, con un aumento en los niveles de hemoglobina que alcanzaron valores cercanos a los normales. Las respuestas fueron rápidas y duraderas; el 62% de los pacientes que respondieron al tratamiento, se mantuvo libre de transfusiones durante al menos 1 año. Tanto las respuestas hematológicas como citogenéticas, fueron mayores en los pacientes con la delección 5q aislada, y se asociaron a la independencia transfusional y a la mejoría de los cambios morfológicos.

Luego de estos dos ensayos clínicos, el MSD-001 y el MDS-003, la lenalidomida fue aprobada por la FDA en el año 2005, para el tratamiento de pacientes dependientes de transfusiones con SMD de riesgo bajo/intermedio-1 con a la delección 5q, aislada o con otras anormalidades citogenéticas adicionales. La dosis de 10 mg/día durante 21 días parece ser más eficaz, y tan segura como la de 5 mg/día durante 28 días, logrando mayor tasa en la independencia transfusional, mayor respuesta citogenética y mayor incremento en los niveles de hemoglobina. Los efectos adversos hematológicos pueden ser controlados con medidas habituales de soporte<sup>(34)</sup>.

El rol de la lenalidomida en la transformación leucémica, ha sido una de las preocupaciones en pacientes con SMD y delección 5q. Distintos estudios han reportado que lenalidomida no parece aumentar la progresión a LMA. El riesgo de evolución a LMA estaría correlacionado con la adquisición de nuevas aberraciones citogenéticas adicionales al 5q, entre ellas la delección del cromosoma 17 (p53), el amplio intervalo entre el diagnóstico de SMD y el inicio de tratamiento con lenalidomida, el recuento de blastos elevado (5-10%), y un elevado requerimiento transfusional.<sup>(35; 36; 37)</sup>

Un estudio reciente permitió demostrar que la lenalidomida reduce de manera más eficiente a los progenitores CD34+ CD38+ con del(5q) que a las HSC con del(5q), las cuales persisten aun en los pacientes en remisión completa (RC). Por lo tanto, la eliminación de la HSC con del(5q) no sería necesaria para obtener respuesta clínica al tratamiento con lenalidomida. Las causas de la resistencia de las HSC a esta droga, podrían atribuirse por un lado a que las células HSC de los pacientes con síndrome 5q- se encuentran en fase G0 del ciclo celular y, por otro

lado, se demostró la presencia en las HSC de grandes concentraciones de ARNm para la síntesis de la bomba de eflujo que genera resistencia a múltiples drogas. Este estudio propone que la resistencia de las HSC a la lenalidomida podría ser la responsable de las recaídas en los pacientes en RC tanto clínica como citogenética<sup>(12)</sup>.

Hay pocos casos reportados en la literatura de pacientes con síndrome 5q- tratados con drogas *hipometilantes o bajas dosis de ARA-C*, que permitan evaluar la respuesta a estas drogas. Frecuentemente son pacientes con SMD de alto riesgo y delección 5q, en los cuales la eficacia a dichos tratamientos se encuentra limitada por la exacerbación de las citopenias existentes.<sup>(38; 39; 40)</sup>

Con respecto al *trasplante de médula ósea*, éste tiene mejores resultados cuando es realizado precozmente en la evolución de la enfermedad, es decir, en jóvenes con un donante HLA histoiéntico. Teniendo en cuenta que al diagnóstico los pacientes tienen una expectativa de vida prolongada, el trasplante no es generalmente para ellos una opción inicial; pero es muy importante detectar en el curso de la enfermedad, la aparición de factores asociados a la mala evolución que permitan ofrecer una mejor intervención terapéutica temprana (Figura 3).<sup>(41)</sup>

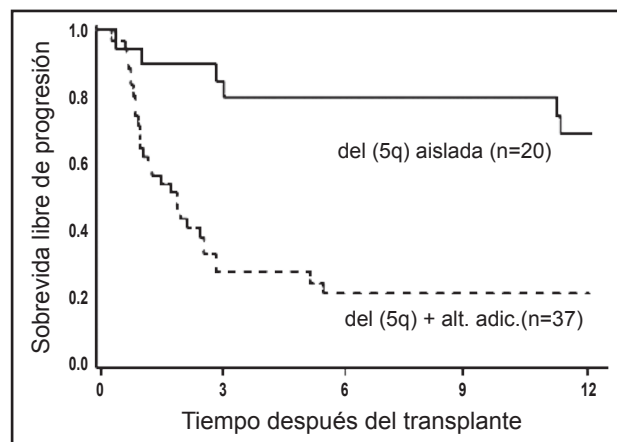


Figura 3: Sobrevivida libre de progresión post-trasplante

## Conclusión

El síndrome 5q es un enfermedad que presenta un atractivo modelo fisiopatológico. La delección intersticial del cromosoma 5 es la única anormalidad en el cariotipo de estos pacientes, y esto permite el estudio del efecto de dicha delección en la funcionalidad de la

médula ósea y la hematopoyesis.

La introducción de la terapia inmunomoduladora y antiangiogénica, ha significado un avance importante en el tratamiento de pacientes con SMD de bajo riesgo o intermedio-1, con delección 5q. La lenalidomida, además de actuar sobre el clon anormal 5q inhibiendo algunos genes haploinsuficientes de la región crítica delecionada, restaura la eritropoyesis y la megacariopoyesis no clonal de la médula ósea. Las consecuencias de tales efectos conducen a altas tasas de independencia transfusional eritroide (con una duración media de 2 años), al logro de una respuesta citogenética completa y parcial en un número considerable de pacientes, y a la mejoría de la calidad de vida con adecuado perfil de seguridad. Lenalidomida per se no parece influir en la progresión a LMA. Ésta dependería de los factores de riesgo previos al inicio del tratamiento, incluyendo las mutaciones del p53, cariotipo complejo, recuento de blastos elevado y mayor requerimiento transfusional.

A pesar del progreso que ha significado la introducción de la terapia inmunomoduladora, no se ha logrado la curación de la enfermedad; en jóvenes con donante HLA histoiéntico, el trasplante alogénico de médula ósea probablemente sea el único tratamiento curativo para un subgrupo de pacientes seleccionados.

Futuras aproximaciones deberían considerar el desarrollo de fármacos que puedan eliminar o inhibir otras vías fisiopatológicas alternativas en esta enfermedad, tales como inhibidores selectivos de PP2A o de la proteína p53.

#### Declaración de conflictos de interés:

Las autoras declaran no poseer conflictos de interés

#### Bibliografía

- Vardiman J., Harris N., Brunning R. The world health organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. *Blood*. 2002; 100(7): 2292-2302
- Giagounidis, A., Germing, U., Wainscoat J., et al. The 5q- syndrome. *Hematology*. 2004; 9 (4): 271-277.
- Patnaik MM, Lasho TL, Finke CM, et al. WHO-defined 'myelodysplastic syndrome with isolated del(5q)' in 88 consecutive patients: survival data, leukemic transformation rates and prevalence of JAK2, MPL and IDH mutations. *Leukemia* 2010; 24(7):1283-1289.
- Boulwood J, Fidler C, Strickson AJ, et al. Narrowing and genomic annotation of the commonly deleted region of the 5q- syndrome. *Blood* 2002; 99 (12): 4638 – 46411.
- List A, Dewald G, Bennett J, et al. Lenalidomide in the myelodysplastic syndrome with chromosome 5q deletion. *N Engl J Med* 2006;355(14): 1456-1465.
- Ebert B. Molecular dissection of the 5q deletion in myelodysplastic syndrome. *National Institutes of Health*. 2011 38 (5): 621-626.
- Boulwood J., Pellagatti A., Andrew N., et al. Advances in the 5q- syndrome. *Blood*. Diciembre 2010; 116: 26 5803-5811.
- Boulwood J, Pellagatti A, Cattani H, et al. Gene expression profiling of CD34+ cells in patients with the 5q- syndrome. *BJH* 2007; 139:578-89.
- Kulasekararaj A., Smith A., Mian S., et al. TP53 Mutations Are Restricted Predominantly to 5q- syndrome and Myelodysplastic Syndrome Patients with Complex Cytogenetics, and Correlate with Adverse Prognosis. *Blood*. 2011; 118 abstract 792.
- Jerez A., Jankowska A., Makishima H., et al. Defining the Topography of Deletion 5q Using SNP-A Identifies Patients with More Aggressive Disease and Correlates with Additional Lesions. *Blood*.2011; 118: abstract 2795.
- Nilsson, L., Eden, P., Olsson, E., et al. The molecular signature of MDS stem cells supports a stem-cell origin of 5q myelodysplastic syndromes. *Blood* 2007; 110(8): 3005-3014.
- Tehranchi R., Woll P., Anderson K., et al. Persistent Malignant Stem Cells in del(5q) Myelodysplasia in Remission. *The new england journal of medicine*. 2010; 363(11):1025-1037.
- Dutt S., Narla A., Lin K., et al. Haploinsufficiency for ribosomal protein genes causes selective activation of p53 in human erythroid progenitor cells. *Blood* 2011; 117 (9): 2567-2576.
- Barlow J., Drynan L., Trim N., et al. New insights into 5q- syndrome as a ribosomopathy. *Cell Cycle* 2010; 9(21): 4286-4293.
- Ebert BL, Pretz J, Bosco J, et al. Identification of RPS14 as a 5q- syndrome gene by RNA interference screen. *Nature* 2008; 451 (17):335-339.
- Pellagatti A., Marafioti T., Paterson J. et al. Induction of p53 and up-regulation of the p53 pathway in the human 5q- syndrome. *Blood* 2012; 115 (13): 2721-2723.

17. Starczynowski D., Kuchenbauer F., Argiropoulos B. Identification of miR 145 and miR 146a as mediators of the 5q- syndrome phenotype. *Nature* 2012; 16 (1): 49-58.
18. Kumar M., Narla A., Nonami A. et al. Coordinate loss of a microRNA and protein-coding gene cooperate in the pathogenesis of 5q- syndrome *Blood*. Octubre 2011; 118 (17):4666-4673.
19. Pellagatti A., Jädersten M., Forsblom A., et al. lenalidomide inhibits the malignant clone and up-regulates the SPARC gene mapping to the commonly deleted region in 5q- syndrome patients. *PNAS* 2007;104(27):11406-11411.
20. Wei S, Chen X, Rocha K, et al. A critical role for phosphatase haplo deficiency in the selective suppression of deletion 5q MDS by lenalidomide. *PNAS* 2009; 106(31):12974-9.
21. Hoffman R., Benz J., Shattil S., et al. *Hematology: Basic Principles and Practice*, 5th ed. 2008, 74.
22. Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood*. 1997;89:2079-2088.
23. Cheson BD, Bennet JM, Kantarjian, et al. Report of an International Working Group to standardize response criteria for myelodysplastic syndromes. *Blood* 2000, 96: 3671-3674.
24. Greenberg PL, Cox C, LeBeau M, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood*. 1997; 89:2079.
25. Balducci L. Transfusion independence in patients with myelodysplastic syndromes: impact on outcomes and quality of life. *Cancer* 2006;106:2087-94.
26. Malcovati L., Germing U., Kuendgen A., et al. Time-dependent prognostic scoring system for predicting survival and leukemic evolution in myelodysplastic syndrome. *J Clin Oncol*. 2007; 25(23): 3503-10.
27. Rose C., Brechignac S., Vassilief D., et al. Does iron chelation therapy improve survival in regularly transfused lower risk MDS patients? A multicenter study by the GFM. *Leuk Res*. 2010; 34(7); 864-70.
28. Gupta P, LeRoy SC, Luikart, et al. Long-term blood product transfusion support for patients with myelodysplastic syndromes (MDS): cost analysis and complications. *Leuk Res*. 1999;23:953-959.
29. Goldberg SL., Chen E., Corral M., et al. Incidence and clinical complications of myelodysplastic syndromes among United States Medicare beneficiaries. *J Clin Oncol* 2010;28:2847-52.
30. Kelaidi , Park S, Brechignac S, et al. Treatment of myelodysplastic syndromes with 5q deletion before the lenalidomide era; the GFM experience with EPO and thalidomide. *Leuk Res* 2008; 32: 1049-53.
31. Hellström-Lindberg E, Gulbrandsen N, Lindberg G, et al. A validated decision model for treating the anaemia of myelodysplastic syndromes with erythropoietin + granulocyte colony-stimulating factor: significant effects on quality of life. *Br J Haematol*. 2003 Mar;120(6):1037-46.
32. Bouscary D, Legros L, Tulliez M, et al. A non-randomised dose-escalating phase II study of thalidomide for the treatment of patients with low-risk myelodysplastic syndromes: the Thal-SMD-2000 trial of the Groupe Francais des Myelodysplasies (GFM). *British J H* 2005;131(5):609-18.
33. List A., Kurting S., Roe DJ., et al. Efficacy of Lenalidomide in myelodysplastic syndromes. *N Engl J Med*. 2005; 352: 549-57.
34. Fenaux P, Giagounidis A., Selleslag D., et al. A randomized phase 3 study of lenalidomide versus placebo in RBC transfusion dependent patients with low-intermediate-1 risk myelodysplastic syndromes with del(5q). *Blood*. 2011; 118: 3765-3776.
35. Jädersten M, Leonie Saft,2 Andrea Pellagatti, et al. Clonal heterogeneity in the 5q- syndrome: p53 expressing progenitors prevail during lenalidomide treatment and expand at disease progression. *Haematologica* 2009; 94(12):1762-6.
36. Jadersten M, Saft L, Smith AE, et al. TP53 mutations in low-risk myelodysplastic syndromes with del(5q) predict disease progression. *J Clin Oncol*. 2011;29(15):1971-9.
37. Andrea Kuendgen, Alan F. Lis, Pierre Fenaux, et al. Lenalidomide Treatment Is Not Related to AML Progression Risk but Is Associated with a Survival Benefit in RBC Transfusion-Dependent Patients with IPSS Low- or Int-1-Risk MDS with del5q: Results From a Comparative Study. *Blood* 2011;118: abstract 119.
38. Aul C, Runde V, Gattermann N. All-trans retinoic acid in patients with myelodysplastic syndromes: results of a pilot study. *Blood*. 1993;82:2967-2974.
39. Giagounidis AA, Haase S, Germing U, et al. Treatment of myelodysplastic syndrome with isolated del(5q) including bands q31-q33 with a combination of all-trans-retinoic acid and tocopherol-alpha: a phase II study. *Ann hematol*. 2005;84:389-394



- 40- Juneja HS, Jodhani M, Gardner FH, et al. Low-dose ARA-C consistently induces hematologic responses in the clinical 5q- syndrome. *Am J Hematol.* 1994;46:338-342.
41. Stewart B, Verdugo M, Guthrie KA, Appelbaum F, Deeg HJ. Outcome following haematopoietic cell transplantation in patients with myelodysplasia and del (5q) karyotypes. *Br J Haematol.* 2003;123:879-885.