

Nota de clase

Síndromes mielodisplásicos genética y biomarcadores.

Myelodysplastic syndromes genetics and biomarkers.

Sebastian Arango-Giraldo^{1,a}, Lina María Martínez-Sánchez^{2,a}

1. Estudiante de Medicina.
2. Bacterióloga, Especialista en Hematología, Magister en Educación, Profesora Escuela de Ciencias de la Salud, Facultad de Medicina.

a. Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Pontificia Bolivariana (Colombia).

CORRESPONDENCIA

Sebastian Arango-Giraldo
ORCID ID <https://orcid.org/0009-0001-5891-0766>
Universidad Pontificia Bolivariana (Colombia)
E-mail: sebastian.arangog.col@upb.edu.co

CONFLICTO DE INTERESES

Las autoras del artículo hacen constar que no existe, de manera directa o indirecta, ningún tipo de conflicto de intereses que pueda poner en peligro la validez de lo comunicado.

RECIBIDO: 27 de diciembre de 2024.

ACEPTADO: 01 de marzo de 2025.

RESUMEN

Los síndromes mielodisplásicos según la organización mundial de la salud se definen como un grupo de trastornos clonales que tiene su origen a nivel del tallo de células madres hematopoyéticas, en este manuscrito se pretende revisar los principales conceptos sobre los síndromes mielodisplásicos, su relación genética y los biomarcadores actuales, para lo cual se llevó a cabo la búsqueda de bibliografía en las bases de datos PubMed, Science Direct, LILACS, EMBASE y Google Scholar, entre otras. Se utilizaron términos de búsqueda como *Leukemia*, *Myeloid*, *Accelerated Phase*, *Biomarkers*, *MicroRNAs*, *Survivorship*, *RNA*, entre otros. Posterior a esto, se seleccionaron 85 artículos de los que la mayor parte no tuviese un tiempo de publicación mayor a 5 años y de éstos se seleccionó la información para redactar la versión final del manuscrito. Los síndromes mielodisplásicos se presentan en personas con mayor edad, sin embargo, pueden abarcar condiciones muy amplias con respecto a la esperanza de vida y el pronóstico. La mediana de supervivencia de los pacientes con SMD después del diagnóstico sigue siendo de sólo 2,5 años. El número de genes mutados en los síndromes mielodisplásicos es elevado y están implicados en algunas vías biológicas resaltando los miARN, los cuales promueven la supervivencia y el crecimiento de células malignas. La presencia de estos en plasma o suero, sugiere que esos podrían ser biomarcadores potenciales en el diagnóstico de cánceres humanos, con la ventaja de que son herramienta de diagnóstico en sangre periférica.

Palabras clave: Leucemia mieloide de fase acelerada, biomarcadores, microARNs, supervivencia, ARN

ABSTRACT

According to the World Health Organization, myelodysplastic syndromes are defined as a group of clonal disorders that have their origin at the stem level of hematopoietic stem cells. This manuscript aims to review the main concepts about myelodysplastic syndromes, their genetic relationship and the current biomarkers, for which the literature search was carried out in the databases PubMed, Science Direct, LILACS, EMBASE and Google Scholar, among others. Search terms such as *Leukemia*, *Myeloid*, *Accelerated Phase*, *Biomarkers*, *MicroRNAs*, *Survivorship*, *RNA*, among others, were used. After this, 85 articles were selected, most of which did not have a publication time of more than 5 years and from these the information was selected to write the final version of the manuscript. Myelodysplastic syndromes occur in older people, however, they can cover very broad conditions with respect to life expectancy and prognosis. The median survival of MDS patients after diagnosis remains only 2.5 years. The number of genes mutated in myelodysplastic syndromes is high and they are involved in some biological pathways, highlighting miRNAs, which promote the survival and growth of malignant cells. The presence of these in plasma or serum suggests that these could be potential biomarkers in the diagnosis of human cancers, with the advantage that they are a diagnostic tool in peripheral blood.

Key words: Leukemia myeloid accelerated phase, biomarkers, microRNAs, survivorship, RNA.

Arango-Giraldo S, Martínez-Sánchez LM. Síndromes mielodisplásicos genética y biomarcadores. *Salutem Scientia Spiritus* 2025; 11(1):88-93.



La Revista *Salutem Scientia Spiritus* usa la licencia Creative Commons de Atribución - No comercial - Sin derivar.

Los textos de la revista son posibles de ser descargados en versión PDF siempre que sea reconocida la autoría y el texto no tenga modificaciones de ningún tipo.

INTRODUCCIÓN

Los síndromes mielodisplásicos (SMD) según la organización mundial de la salud (OMS) se definen como un grupo de trastornos clonales que tiene su origen a nivel del tallo de células madres hematopoyéticas.¹⁻⁵ Los cuales tienen como característica principal, una hematopoyesis inadecuada; la presencia de al menos un 10% de células displásicas en una de las líneas bien sea, eritroide, mieloide o megacariocítica permite establecer el diagnóstico morfológico del SMD. lo cual conduce a un mayor riesgo de leucemia y citopenias en sangre periférica^{1-3,6-8} (Tabla 1).

Los SMD se presentan en personas con mayor edad, sin embargo, pueden abarcar condiciones muy amplias con respecto a la esperanza de vida y el pronóstico.^{1,5,9,10} Y con tal variabilidad de la enfermedad, se debe tener presentes y a la mano, alternativas que se adapten y sean eficaces sobre los diferentes escenarios y complicaciones a los cuales podría evolucionar la enfermedad.^{1,7,9,10}

La evolución del SMD conduce a la aparición de clones mutantes genéticamente inestables y a la transformación en Leucemia Mieloide Aguda (LMA) en aproximadamente el 30% de los casos.^{7,11}

Las anomalías del cariotipo están presentes en alrededor del 50-60% de los SMD de novo y en el 80-90% de los SMD secundarios.^{7,8,12} Las mutaciones más frecuentes identificadas en los SMD se producen en genes que codifican factor de empalme de ARN o en reguladores epigenéticos.^{7,13,14}

En los últimos años, se ha evidenciado la importancia del microambiente de la médula ósea (MO) en la fisiopatología de los SMD. La hematopoyesis normal y patológica tienen lugar en un nicho especializado dentro de este microambiente. La mayoría de las células que constituyen este nicho derivan de las células estromales mesenquimatosas (CMM), pero también hay muchas otras células diferentes de las células hematopoyéticas que definen este nicho.⁷

El objetivo del presente artículo fue revisar los principales conceptos sobre los síndromes mielodisplásicos, su relación genética y los biomarcadores actuales.

METODOLOGÍA

Se llevó a cabo la búsqueda de bibliografía en las bases de datos PubMed, Science Direct, LILACS, EMBASE y Google Scholar, entre otras. Se utilizaron términos de búsqueda como *Leukemia*, *Myeloid*, *Accelerated Phase*, *Biomarkers*, *MicroRNAs*, *Survivorship*, *RNA*, entre otros. Se seleccionaron 85 artículos de los que la mayor parte no tuviese un tiempo de publicación mayor a 5 años y de éstos se seleccionó la información para redactar la versión final del manuscrito.

Tabla 1. Clasificación de los SMD.^{6,8,15,16}

Tipo	Característica
SMD - MLD	Displasia multilineal
SMD - EB	Con exceso de blancos
SMD - SLD	Con displasia de único linaje
SMD - RS	Sideroblastos en anillo
SMD - MPN-U	No clasificable
SDM - LMMJ	Leucemia mielomonocítica juvenil

RESULTADOS

Alternativas terapéuticas

A pesar del uso de quimioterapia y tratamiento de apoyo para pacientes con SMD, la mediana de supervivencia de los pacientes con SMD después del diagnóstico sigue siendo de sólo 2,5 años, el curso clínico natural y el pronóstico son extraordinariamente heterogéneos.^{5,17} Por lo tanto, es particularmente importante identificar objetivos moleculares pertinentes para el tratamiento eficaz de los SMD. Biomarcadores específicos involucrados en la patogénesis de SMD que son relevantes para el diagnóstico y pronóstico de SMD. Para los SMD, se cuenta con diferentes alternativas terapéuticas, pero no todas son aplicables en la misma etapa de evolución de la enfermedad o no presentan la eficacia que se espera.¹ Por ejemplo, los Agentes Estimulantes de la Eritropoyesis (AEE) son una gran alternativa para mejorar la anemia en las etapas iniciales de la enfermedad, debido a que estimulan la producción de nuevos glóbulos rojos y se mejoran los niveles de hemoglobina en sangre, lo que puede aliviar los síntomas que esta provoca.¹ Por otro lado, el trasplante alogénico es el único tratamiento potencialmente curativo para los pacientes con SMD, sin embargo, debe presentarse una selección precisa tanto del paciente como del donante, debido a los riesgos que este conlleva.¹ Además existen otras alternativas como los agentes hipometilantes, que podrían mejorar la supervivencia para aquellos pacientes que no son aptos para el trasplante alogénico.^{1,7,18}

Los pacientes con SMD tienen un mal pronóstico, particularmente cuando se clasifican como de alto riesgo según el Sistema Internacional de Puntuación de Pronóstico Revisado (IPSS-R), que incluye datos clínicos como: porcentaje de blastos en la médula ósea. (MO), datos citogenéticos y gravedad de la citopenia.^{1,19,22}

Genética de la enfermedad

Las células madre hematopoyéticas (CMH) pueden sufrir mutaciones somáticas con baja frecuencia, las cuales se asocian con el envejecimiento y alteración del microambiente medular, pero

Tabla 2. Mutaciones relacionadas con hematopoyesis clonal.^{1,26-31}

Gen/Proteína	Descripción	Vía biológica afectada
DNMT3A	La ADN (citosina-5)-metiltransferasa 3A, es una enzima co-dificada en el humano esencial para el establecimiento de la impronta materna y paterna	Regulador epigenético
TET2	La metilcitosina dioxigenasa 2, es una enzima responsable de controlar la expresión genética	Regulador epigenético
ASXL1	La proteína putativa del grupo Polycomb, está relacionada con el desarrollo embrionario	Regulador epigenético
SF3B1	La subunidad 1 del factor de empalme 3B está mutado en pacientes con SMD que presentan sideroblastos en anillo	Factor de empalme de ARN
TP53	Es una proteína que regula la división celular y es supresora de tumores	Regulador del ciclo celular
JAK2	Proteína que favorece el desarrollo y la división celular, de células sanguíneas ubicadas en la médula ósea	Señalización
NF1	Proteína reguladora multifuncional, que modula la vía de transducción de señal RAS/MAPK y supresión de tumores.	Señalización
KRAS	proteína que participa en las vías de señalización celular que controlan la multiplicación, la maduración y la destrucción de las células.	Señalización

son independientes de la división celular.^{1,23} Cualquier alteración genética en las CMH que provoque una ventaja selectiva conducirá una dominancia clonal, las lesiones genéticas adicionales, inducen un fenotipo hematológico como SMD u otras neoplasias mieloides.^{1,24}

El número de genes mutados en los SMD es elevado y están implicados en algunas vías biológicas que incluyen: factores de empalme de ácido ribonucleico (ARN), reguladores epigenéticos, señales de transducción, factores de transcripción y respuesta al daño del ácido desoxirribonucleico (ADN).^{1,13,25}

Las mutaciones genéticas dependen de la edad, en los menores de 50 años, la frecuencia de presentación es $\leq 1\%$ mientras que en los mayores de 65 años la frecuencia es $\geq 10 - 20\%$.^{1,26-30} (Tabla 2). Hasta el 90% de los pacientes con SMD tienen mutaciones somáticas en al menos un gen, mientras que la mayoría de los pacientes presentaban múltiples mutaciones.^{1,13,25}

Métodos diagnósticos

La detección de los genes o mutaciones en los SMD, se realiza por métodos de secuenciación del genoma y el exoma, cuyos costos y rendimiento, han ayudado a definir el panorama molecular y la capacidad de diagnosticar, estratificar el riesgo y planificar estrategias de tratamiento adecuadas a través de los diferentes perfiles mutacionales asociados a los SMD.^{1,9,31-33}

La citometría de flujo se utiliza para el diagnóstico y pronóstico del SMD, por medio de diferentes patrones de expresión de células mieloides maduras que se relacionan con la supervivencia o mejor pronóstico de los pacientes.^{22,34} Se cuenta con el cariotipo como otro método diagnóstico de SMD, los pacientes con un cariotipo monosómico (por sus siglas en inglés MK: *monosomal karyotype*) mostraron una menor respuesta al tratamiento y baja supervivencia en comparación con pacientes sin MK.²²

Diferentes marcadores de síndromes mielodisplásicos

Los SMD pueden estar relacionados con la presencia de un grupo de mutaciones genéticas que llevan a su fenotipo clínico. Actualmente se utiliza el IPSS-R para evaluar el riesgo de la enfermedad, el cual se base principalmente en cinco parámetros clínicos y hematológicos que son: Porcentaje de blastos, tipo y número de anomalías cromosómicas en las células, nivel de glóbulos rojos en la sangre del paciente, nivel de plaquetas y nivel de neutrófilos.^{1,19-22} En algunos casos, esta herramienta presenta limitaciones para el pronóstico y podría llegar a no captar información confiable, por lo anterior se podría implementar la revisión de diferentes marcadores celulares de la línea mieloide para facilitar el pronóstico de los SMD.^{1,35}

El CD41 (GPIIb plaquetario; integrina IIb) es un marcador de linaje de megacariocitos, los pacientes positivos para este marcador, requieren una atención clínica específica y cuentan con unos

Tabla 3. miRNA en SMD.^{7,38-40,43,44}

miRNA	Característica	Niveles
miR-222	RNA no codificante, involucrado en la regulación post transcripcional y la expresión génica	Elevado
miR-10a	RNA no codificante, involucrado en la regulación post transcripcional y la expresión génica	Elevado
miR-146a	Modulación de las respuestas inmunes tanto innatas como adaptativas	Bajo
miR-150	Regulación genética y diferenciación de células madre megacariocíticas y eritroides	Bajo
Let-7e	Supresión de tumores	Bajo
Let-7a	Regulador post transcripcional	Elevado
miR-17-5p	Supresor y promotor de proliferación celular	Elevado
miR-20a	Oncogénico con valor pronóstico	Elevado

índices de supervivencia mucho más bajos en comparación con los pacientes negativos para este, pero similares con los pacientes positivos para MK.²²

Vesículas extracelulares, exosomas y microRNA

Las micropartículas y los exosomas se separan por criterios de tamaño; durante la gemación de la superficie celular se liberan vesículas extracelulares (VE) grandes o microvesículas, y sus tamaños oscilan entre 100 y 1000 nm de diámetro. Están compuestas por una bicapa lipídica externa que rodea el contenido interno, compuesto de ácido ribonucleico mensajero (ARNm), micro ARN (miARN), ARN no codificantes, proteínas y lípidos. Por el contrario, las VE o exosomas más pequeños se derivan de la membrana endosómica, esto conduce a la formación de endosomas que contienen vesículas intraluminales, llamados cuerpos multivesiculares endosómicos.⁷ Los exosomas están definidos como vesículas membranosas homogéneas revestidas por una bicapa lipídica, sus tamaños varían de 50 a 150 nm. de diámetro. Contienen un conjunto de proteínas, lípidos y ácidos nucleicos (incluidos los miARN) que les permitan operar en procesos de señalización.^{7,36}

En el cáncer, estos exosomas pueden modular el estroma, el endotelio, respuestas inflamatorias e inmunes, reprogramando así el microambiente que favorece la progresión tumoral y la diseminación metastásica.^{7,37}

Los microARN participan en funciones reguladoras en todos los procesos biológicos, incluida la proliferación celular, diferenciación, control del ciclo celular, apoptosis y angiogénesis, pero también pueden actuar como oncogenes. Uno de los procesos más importantes en los que interviene son la diferenciación y el mantenimiento de las células madre hematopoyéticas, y los cambios en sus niveles de expresión que pueden llevar al desarrollo neoplásico de células mieloides y linfoides.⁷

Existe evidencia de que los miARN promueven la supervivencia y el crecimiento de células malignas, especialmente en SMD y LMA. Algunos estudios han demostrado la presencia de miARN específicos de tumores. en plasma o suero, lo que sugiere que esos miARN podrían ser biomarcadores potenciales de cánceres.^{7,38,41-46} El principal problema con el diagnóstico de los SMD es la necesidad de realizar un aspirado o una biopsia de MO, que son bastante invasivas, por esta razón el interés en usar miARN en SMD como herramienta de diagnóstico en. sangre periférica⁷ (Tabla 3).

CONCLUSIONES

Los miARN promueven la supervivencia y el crecimiento de células malignas. La presencia de estos en plasma o suero, sugiere que esos podrían ser biomarcadores potenciales en el diagnóstico de cánceres humanos, con la ventaja de que son herramienta de diagnóstico en. sangre periférica.

REFERENCIAS

- Chiereghin C, Travaglino E, Zampini M, Saba E, Saitta C, Riva E, *et al.* The Genetics of Myelodysplastic Syndromes: Clinical Relevance. *Genes (Basel)*. 2021; 12(8):1144. DOI: 10.3390/genes12081144.
- Fernández N, Hernández P. Síndrome mielodisplásico: I. Biología y clínica. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter*. 2000;16(1):5-20.
- Fenaux P. Myelodysplastic syndromes. *Hematol Cell Ther*. 1996; 38(5):363-80. DOI: 10.1007/s00282-996-0363-7.
- Shameli A, Dharmani-Khan P, Luidier J, Auer I, Shabani-Rad MT. Exploring blast composition in myelodysplastic syndromes and myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms: CD45RA and CD371 improve diagnostic value of flow cytometry through assessment of myeloblast heterogeneity and stem cell aberrancy. *Cytometry B Clin Cytom*. 2021; 100(5):574-89. DOI: 10.1002/cyto.b.21983.

5. Wan C, Wen J, Liang X, Xie Q, Wu W, Wu M, *et al.* Identification of miR-320 family members as potential diagnostic and prognostic biomarkers in myelodysplastic syndromes. *Sci Rep.* 2021; 11(1):183. DOI: 10.1038/s41598-020-80571-z.
6. Grignano E, Jachiet V, Fenaux P, Ades L, Fain O, Mekinian A. Autoimmune manifestations associated with myelodysplastic syndromes. *Ann Hematol.* 2018; 97(11):2015-23. DOI: 10.1007/s00277-018-3472-9.
7. Meunier M, Laurin D, Park S. Extracellular Vesicles and MicroRNA in Myelodysplastic Syndromes. *Cells.* 2023; 12(4):658. DOI: 10.3390/cells12040658.
8. Bersanelli M, Travaglino E, Meggendorfer M, Matteuzzi T, Sala C, Mosca E, *et al.* Classification and Personalized Prognostic Assessment on the Basis of Clinical and Genomic Features in Myelodysplastic Syndromes. *J Clin Oncol.* 2021; 39(11):1223-33. DOI: 10.1200/JCO.20.01659.
9. Cazzola M, Della Porta MG, Travaglino E, Malcovati L. Classification and prognostic evaluation of myelodysplastic syndromes. *Semin Oncol.* 2011; 38(5):627-34. DOI: 10.1053/j.seminoncol.2011.04.007.
10. Malcovati L, Porta MG, Pascutto C, Invernizzi R, Boni M, Travaglino E, Passamonti F, *et al.* Prognostic factors and life expectancy in myelodysplastic syndromes classified according to WHO criteria: a basis for clinical decision making. *J Clin Oncol.* 2005; 23(30):7594-603. DOI: 10.1200/JCO.2005.01.7038.
11. Kuramoto K, Ban S, Oda K, Tanaka H, Kimura A, Suzuki G. Chromosomal instability and radiosensitivity in myelodysplastic syndrome cells. *Leukemia.* 2002; 16(11):2253-8. DOI: 10.1038/sj.leu.2402703.
12. Ogawa S. Genetics of MDS. *Blood.* 2019; 133(10):1049-59. DOI: 10.1182/blood-2018-10-844621.
13. Papaemmanuil E, Gerstung M, Malcovati L, Tauro S, Gundem G, Van Loo P, *et al.* Chronic Myeloid Disorders Working Group of the International Cancer Genome Consortium. Clinical and biological implications of driver mutations in myelodysplastic syndromes. *Blood.* 2013; 122(22):3616-27; quiz 3699. DOI: 10.1182/blood-2013-08-518886.
14. Haferlach T, Nagata Y, Grossmann V, Okuno Y, Bacher U, Nagae G, *et al.* Landscape of genetic lesions in 944 patients with myelodysplastic syndromes. *Leukemia.* 2014; 28(2):241-7. DOI: 10.1038/leu.2013.336.
15. Mekinian A, Grignano E, Braun T, Decaux O, Liozon E, Costedoat-Chalumeau N, *et al.* Systemic inflammatory and autoimmune manifestations associated with myelodysplastic syndromes and chronic myelomonocytic leukaemia: a French multicentre retrospective study. *Rheumatology (Oxford).* 2016; 55(2):291-300. DOI: 10.1093/rheumatology/kev294.
16. Patnaik MM, Lasho TL. Genomics of myelodysplastic syndrome/myeloproliferative neoplasm overlap syndromes. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2020; 2020(1):450-59. DOI: 10.1182/hematology.2020000130.
17. Pfeilstöcker M, Tuechler H, Sanz G, Schanz J, Garcia-Manero G, Solé F, *et al.* Time-dependent changes in mortality and transformation risk in MDS. *Blood.* 2016; 128(7):902-10. DOI: 10.1182/blood-2016-02-700054.
18. Malcovati L, Hellström-Lindberg E, Bowen D, Adès L, Cermak J, Del Cañizo C, *et al.* European Leukemia Net. Diagnosis and treatment of primary myelodysplastic syndromes in adults: recommendations from the European LeukemiaNet. *Blood.* 2013; 122(17):2943-64. DOI: 10.1182/blood-2013-03-492884.
19. Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, Fenaux P, Morel P, Sanz G, *et al.* International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood.* 1997; 89(6):2079-88. Erratum in: *Blood* 1998;91(3):1100.
20. Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, Sanz G, Garcia-Manero G, Solé F, *et al.* Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood.* 2012; 120(12):2454-65. DOI: 10.1182/blood-2012-03-420489.
21. Adès L, Itzykson R, Fenaux P. Myelodysplastic syndromes. *Lancet.* 2014; 383(9936):2239-52. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)61901-7.
22. Ogata K, Sei K, Kawahara N, Ogata M, Yamamoto Y. Clinical, immunophenotypic, and cytogenetic characteristics of high-grade myelodysplastic syndromes with CD41-positive progenitor cells. *Cytometry B Clin Cytom.* 2023; 104(1):98-107. DOI: 10.1002/cyto.b.22052.
23. Abascal F, Harvey LMR, Mitchell E, Lawson ARJ, Lensing SV, Ellis P, *et al.* Somatic mutation landscapes at single-molecule resolution. *Nature.* 2021; 593(7859):405-10. DOI: 10.1038/s41586-021-03477-4.
24. Woll PS, Kjällquist U, Chowdhury O, Doolittle H, Wedge DC, Thongjuea S, *et al.* Myelodysplastic syndromes are propagated by rare and distinct human cancer stem cells in vivo. *Cancer Cell.* 2014; 25(6):794-808. DOI: 10.1016/j.ccr.2014.03.036.
25. Bejar R, Stevenson K, Abdel-Wahab O, Galili N, Nilsson B, Garcia-Manero G, *et al.* Clinical effect of point mutations in myelodysplastic syndromes. *N Engl J Med.* 2011; 364(26):2496-506. DOI: 10.1056/NEJMoa1013343.
26. Jaiswal S, Fontanillas P, Flannick J, Manning A, Grauman PV, Mar BG, *et al.* Age-related clonal hematopoiesis associated with adverse outcomes. *N Engl J Med.* 2014; 371(26):2488-98. DOI: 10.1056/NEJMoa1408617.
27. Xie M, Lu C, Wang J, McLellan MD, Johnson KJ, Wendl MC, *et al.* Age-related mutations associated with clonal hematopoietic expansion and malignancies. *Nat Med.* 2014; 20(12):1472-8. DOI: 10.1038/nm.3733.
28. Genovese G, Kähler AK, Handsaker RE, Lindberg J, Rose SA, Bakhoum SF, *et al.* Clonal hematopoiesis and blood-cancer risk inferred from blood DNA sequence. *N Engl J Med.* 2014; 371(26):2477-87. DOI: 10.1056/NEJMoa1409405.
29. Jaiswal S, Natarajan P, Silver AJ, Gibson CJ, Bick AG, Shvartz E, *et al.* Clonal Hematopoiesis and Risk of Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2017; 377(2):111-21. DOI: 10.1056/NEJMoa1701719.
30. Steensma DP, Bejar R, Jaiswal S, Lindsley RC, Sekeres MA,

- Hasserjian RP, *et al.* Clonal hematopoiesis of indeterminate potential and its distinction from myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2015; 126(1):9-16. DOI: 10.1182/blood-2015-03-631747.
31. Patnaik MM, Lasho TL. Genomics of myelodysplastic syndrome/myeloproliferative neoplasm overlap syndromes. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2020; 2020(1):450-59. DOI: 10.1182/hematology.2020000130.
32. Kennedy JA, Ebert BL. Clinical Implications of Genetic Mutations in Myelodysplastic Syndrome. *J Clin Oncol*. 2017; 35(9):968-74. DOI: 10.1200/JCO.2016.71.0806.
33. Sperling AS, Gibson CJ, Ebert BL. The genetics of myelodysplastic syndrome: from clonal haematopoiesis to secondary leukaemia. *Nat Rev Cancer*. 2017; 17(1):5-19. DOI: 10.1038/nrc.2016.112.
34. Oelschlaegel U, Oelschlaeger L, von Bonin M, Kramer M, Sockel K, Mohr B, *et al.* Comparison of five diagnostic flow cytometry scores in patients with myelodysplastic syndromes: Diagnostic power and prognostic impact. *Cytometry B Clin Cytom*. 2023; 104(2):141-50. DOI: 10.1002/cyto.b.22030.
35. Della Porta MG, Tuechler H, Malcovati L, Schanz J, Sanz G, Garcia-Manero G, *et al.* Validation of WHO classification-based Prognostic Scoring System (WPSS) for myelodysplastic syndromes and comparison with the revised International Prognostic Scoring System (IPSS-R). A study of the International Working Group for Prognosis in Myelodysplasia (IWG-PM). *Leukemia*. 2015; 29(7):1502-13. DOI: 10.1038/leu.2015.55.
36. Théry C, Zitvogel L, Amigorena S. Exosomes: composition, biogenesis and function. *Nat Rev Immunol*. 2002; 2(8):569-79. DOI: 10.1038/nri855.
37. Vallabhaneni KC, Penforis P, Dhule S, Guillonneau F, Adams KV, Mo YY, *et al.* Extracellular vesicles from bone marrow mesenchymal stem/stromal cells transport tumor regulatory microRNA, proteins, and metabolites. *Oncotarget*. 2015; 6(7):4953-67. DOI: 10.18632/oncotarget.3211.
38. Lu J, Getz G, Miska EA, Alvarez-Saavedra E, Lamb J, Peck D, *et al.* MicroRNA expression profiles classify human cancers. *Nature*. 2005; 435(7043):834-8. DOI: 10.1038/nature03702.
39. Sokol L, Caceres G, Volinia S, Alder H, Nuovo GJ, Liu CG, *et al.* Identification of a risk dependent microRNA expression signature in myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol*. 2011; 153(1):24-32. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2011.08581.x.
40. Vasilatou D, Papageorgiou SG, Kontsioti F, Kontos CK, Tsiotra P, Mpakou V, *et al.* Expression analysis of mir-17-5p, mir-20a and let-7a microRNAs and their target proteins in CD34+ bone marrow cells of patients with myelodysplastic syndromes. *Leuk Res*. 2013; 37(3):251-8. DOI: 10.1016/j.leukres.2012.11.011.
41. Veryaskina YA, Titov SE, Kovynev IB, Fedorova SS, Pospelova TI, Zhimulev IF. MicroRNAs in the Myelodysplastic Syndrome. *Acta Naturae*. 2021; 13(2):4-15. DOI: 10.32607/actanaturae.11209.
42. Mardani R, Jafari Najaf Abadi MH, Motieian M, Taghizadeh-Boroujeni S, Bayat A, Farsinezhad A, *et al.* MicroRNA in leukemia: Tumor suppressors and oncogenes with prognostic potential. *J Cell Physiol*. 2019; 234(6):8465-86. DOI: 10.1002/jcp.27776.
43. Szczepanek J. Role of microRNA dysregulation in childhood acute leukemias: Diagnostics, monitoring and therapeutics: A comprehensive review. *World J Clin Oncol*. 2020; 24; 11(6):348-69. DOI: 10.5306/wjco.v11.i6.348.
44. Viswanathan S, Shi Y, Galipeau J, Krampera M, Leblanc K, Martin I, *et al.* Mesenchymal stem versus stromal cells: International Society for Cell & Gene Therapy (ISCT®) Mesenchymal Stromal Cell committee position statement on nomenclature. *Cytotherapy*. 2019; 21(10):1019-24. DOI: 10.1016/j.jcyt.2019.08.002.
45. Rashed WM, Hammad AM, Saad AM, Shohdy KS. MicroRNA as a diagnostic biomarker in childhood acute lymphoblastic leukemia; systematic review, meta-analysis and recommendations. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2019; 136:70-78. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2019.02.008.
46. Pyman B, Sedghi A, Azizi S, Tyryshkin K, Renwick N, Mousavi P. Exploring microRNA Regulation of Cancer with Context-Aware Deep Cancer Classifier. *Pac Symp Biocomput*. 2019; 24:160-171.