



УДК 575.17

## МОЛЕКУЛЯРНЫЕ И ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ПАТОГЕНЕЗА ХРОНИЧЕСКОГО ЛИМФОЛЕЙКОЗА

**С.С. СИРОТИНА**  
**Т.И. ЯКУНЧЕНКО**

*Белгородский государственный  
национальный исследовательский  
университет*

*e-mail: sirotina@bsu.edu.ru*

Проблема хронического лимфолейкоза продолжает оставаться наиболее актуальной задачей современной гематологии. Обзор посвящен новым данным литературы, касающимся молекулярных и генетических механизмов хронического лимфолейкоза

Ключевые слова: хронический лимфолейкоз, механизмы патогенеза, интерлейкины

Хронический лимфолейкоз – заболевание, при котором происходит злокачественная пролиферация мелких лимфоцитов с тенденцией к накоплению их в костном мозге, периферической крови, лимфатических узлах, селезенке, печени и дефектной программируемой клеточной гибелью (апоптозом) [6, 9, 29, 32].

В основе современных представлений о патогенезе хронического лимфолейкоза лежит понятие о моноклональном происхождении лейкозных лимфоцитов с незавершенной или нарушенной дифференцировкой. Эти представления сложились в результате изучения последовательной смены в онтогенезе иммунологических мембранных маркеров [7].

Ключевым моментом в развитии В-лимфоцита является формирование на его поверхности В-клеточного рецептора, в результате чего он приобретает уникальную антигенную специфичность [7, 20].

В норме при формировании В-клеточного рецептора происходят следующие основные события.

В костном мозге происходит «вертикальная» дифференцировка В-лимфоцита, результатом чего является образование из В-клетки-предшественницы «наивного» В-лимфоцита [15].

На ранних этапах созревания в костном мозге в предшественниках В-клеток происходят перестройки ДНК, в результате чего в составе генома появляется участок, кодирующий вариативный регион локуса иммуноглобулинов. Этот процесс называется V(D)J – рекомбинацией и опосредуется ферментативным V(D)J – рекомбинантным комплексом, в состав которого входит TdT [25, 26]. В-лимфоциты, в которых успешно завершились все перестройки, экспрессируют на своей поверхности функциональные Ig M и Ig D в составе В-клеточного рецептора и покидают костный мозг в виде «наивных» В-клеток. На этом заканчивается их антиген-независимый этап созревания [1].

В дальнейшем происходит «горизонтальное созревание» В-лимфоцитов. Эти события, как правило, происходят во вторичном зародышевом фолликуле (герминативном центре) лимфатического узла под воздействием антигена, который является для В-лимфоцитов основным фактором роста и дифференцировки [19]. Если в течение нескольких дней после выхода из костного мозга «наивный» В-лимфоцит не активируется, он погибнет в результате апоптоза. Оставшиеся в живых, проконтактировавшие с антигеном клетки, впоследствии будут осуществлять гуморальный иммунный ответ [1, 11].

В герминативном центре лимфоузла происходит еще одно важнейшее событие – соматическая гипермутация генов вариативных регионов иммуноглобулинов В-клеточного рецептора, что крайне необходимо для продукции высокоспецифичных к конкретному антигену активных антител с высокой степенью «аффинного созревания». Соматическая гипермутация представляет собой множество точечных мутаций, которые происходят в ограниченном районе генов, кодирующих вариативный регион иммуноглобулинов, почти не затрагивая основной части генома [6, 7].

Опухолевая трансформация при ХЛЛ представляет собой цепь первичных и вторичных онкогенных событий, связанных с действием определенных предрасполагающих факторов. Опухолевая клетка может произойти как из субпопуляции «наивных» В-лимфоцитов, в генах которых отсутствует соматическая гипермутация и вариативные участки иммуноглобулинов В-клеточного рецептора у них не перестроены, так и из субпопуляции В-лимфоцитов памяти, прошедших процесс соматической гипермутации [36].

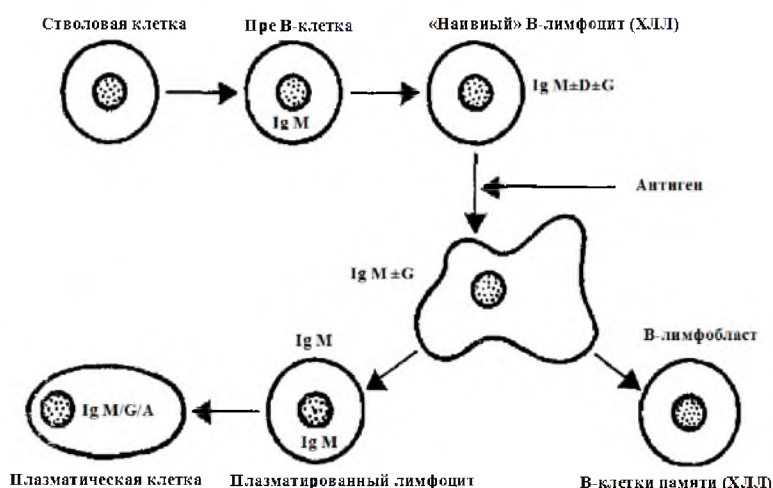


Рис. 1. Схема дифференцировки опухолевых клеток при хроническом лимфолейкозе [25]

Несмотря на различный уровень опухолевой трансформации, клетки ХЛЛ имеют сходный иммунологический профиль. Для них характерна экспрессия антигенов CD19, CD5, CD23, определяется невысокая экспрессия CD20 и CD22. Важной особенностью хронического лимфолейкоза является низкая экспрессия BCR, причем не всего комплекса, а его компонентов CD79a и CD79b. Ig M/Ig D экспрессируют большинство опухолевых клеток при ХЛЛ [30].

Ряд отечественных [2, 9] и зарубежных [13, 35 и др.] ученых указывают на важную роль в патогенезе хронического лимфолейкоза следующих факторов:

1. Особенности формирования, строения и функции В-клеточного рецептора.
2. Хромосомные аномалии, лежащие в основе появления опухолевого роста.
3. Нарушение кровяного микроокружения при лимфопозе, результатом чего является дисбаланс между процессами пролиферации и апоптоза.

В-клеточный рецептор играет значительную роль в развитии нормального и злокачественного В-лимфоцита. Для ХЛЛ характерна низкая экспрессия компонентов В-клеточного рецептора. Несмотря на низкий синтез на мембране, транскрипция и внутриклеточный синтез компонентов BCR не нарушены. Из-за дефекта гликозилирования нарушен транспорт из эндоплазматического ретикулума на поверхность клетки CD79a. С дефектом экспрессии CD79a связана низкая экспрессия CD22 [27, 36].

Ответ на стимуляцию антигеном В-клеточного рецептора при ХЛЛ нарушен. Низкая экспрессия BCR коррелирует со сниженной индукцией активности тирозинкиназы, дефектом внутриклеточной мобилизации кальция и фосфорилированием тирозина [27]. Причем этот ответ отличается у пациентов с различным мутационным статусом.

ZAP-70 – рецептор, ассоциированный с тирозинкиназой. В норме он экспрессируется на мембране Т-лимфоцитов и натуральных киллеров. Нормальные В-лимфоциты не экспрессируют ZAP-70, в то время как на клетках ХЛЛ с немутированными VH – генами его экспрессия высока [17]. В этих клетках, при стимуляции В-клеточного рецептора, ZAP-70 связывается с поверхностным иммуноглобулином и CD79b, после чего происходит повышенное фосфорилирование тирозина и вход кальция в клетку [34, 38]. Экспрессия ZAP-70 ассоциирована с лучшей выживаемостью опухолевых клеток из-за улучшенного доступа в центры пролиферации. У этой группы пациентов заболевание имеет агрессивное течение. Высокий уровень экспрессии ZAP-70 приводит к повышенной чувствительности к цитокинным миграционным сигналам [37].

Другой необычной молекулой, которая может экспрессироваться на клетках ХЛЛ, является CD38. Она не относится к В-клеточным линейным маркерам, но экспрессируется время от времени при созревании В-лимфоцитов, когда принципиально необходимо межклеточное взаимодействие [20]. При ХЛЛ экспрессия CD38 отмечается преимущественно у пациентов с немутированными VH-генами и ассоциирована с плохим прогнозом [23]. Эта молекула способствует росту и выживанию опухолевых клеток за счет последовательного взаимодействия между CD38 и CD31 и между CD100 и плексином V1(PLXNB 1) [8, 21].

На сегодняшний день накоплено много доказательств того, что в патогенезе ХЛЛ ведущую роль играют генетические аномалии, которые могут служить прогностическими факторами [27].

В отличие от других злокачественных лимфопролиферативных заболеваний, для которых характерно наличие сбалансированных транслокаций, при ХЛЛ наиболее часто встречаются

ся делеции, приводящие к потере генетического материала, трисомии и мутации. Так, более чем у 80% больных ХЛЛ выявляются цитогенетические нарушения. Наиболее распространенными из них являются del 13q14 (40-60%), трисомия 12 хромосомы (15-30%), del 11q22-23 (15-20%) и del 17q13 (10%) [12, 16].

Молекулярно-цитогенетические нарушения при хроническом лимфолейкозе подробно описаны Е.А. Никитиным и соавт. в 2000 году. По их мнению, самой частой аберрацией является трисомия хромосомы 12, делеции 13, 6, 11 хромосом. Реже всего обнаруживается делеция короткого плеча хромосомы 17 [7]. Прогностическим фактором может служить и экспрессия рецептора CD38 наряду с вторичной делецией 17p [13].

Анализ имеющихся в настоящее время данных о геноме лейкозных клеток при хроническом лимфоцитарном лейкозе позволяет полагать, что ХЛЛ относится к заболеваниям, чье развитие обусловлено нарушением механизмов регуляции лимфопоэза. Ведущее место в патогенезе ХЛЛ занимает нарушение кроветворного микроокружения при лимфопоэзе, результатом чего является дисбаланс между процессами пролиферации и апоптоза [6, 7, 32].

Известно, что лимфопоэз в норме представляет собой, прежде всего, сбалансированный процесс пролиферации, дифференцировки и апоптоза клеток. Важную роль в данных процессах играют цитокины, в частности интерлейкины (IL). Связывание интерлейкина с высокоаффинными рецепторами на поверхности клеток-мишеней приводит к передаче активационного сигнала к ядру клетки и вызывает ряд последовательных событий, приводящих либо к пролиферации клетки, либо к ее дифференцировке, либо к запуску программы апоптотической гибели. Вызывая и контролируя указанные процессы, интерлейкины, таким образом, оказывают влияние на лимфопоэз в том случае, если в качестве клеток-мишеней служат гемопоэтические предшественники [20, 27] (рис.2).

Так, пролиферация стволовых клеток поддерживается такими интерлейкинами, как IL-1, IL-3, IL-6, IL-7, IL-11, а также ставшим относительно недавно известным фактором стволовых клеток (ФСК) [35].

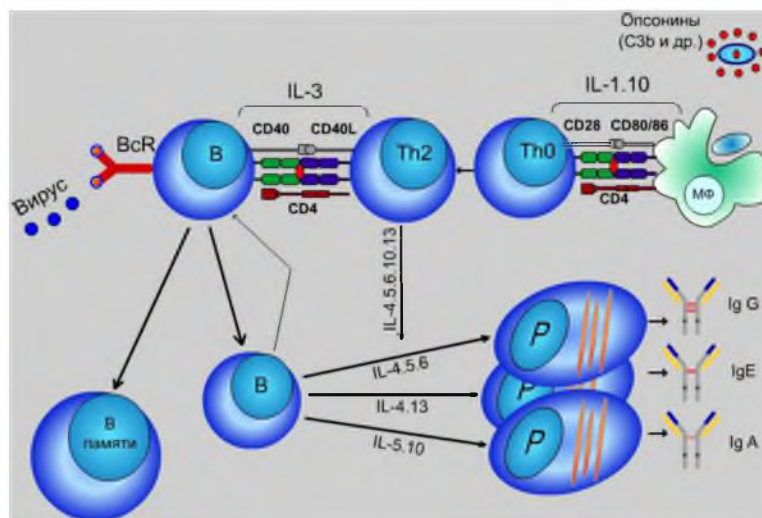


Рис. 2. Схема кроветворного микроокружения при гемопоэзе [3]

Под влиянием IL-3 образуются колонии практически всех типов клеток, которые формируются в костном мозге, в силу чего данный интерлейкин определяет развитие лимфоидного, моноцитарного и эритроцитарного ростков кроветворения, IL-3 работает в синергизме с IL-1, IL-6, IL-10 и др. [28].

По мере созревания происходит смена доминирующих факторов, определяющих дифференцировку. Так, в дифференцировке лимфоцитов на ранних этапах ведущая роль отводится IL-7. Дифференцировка же на более поздних этапах, в том числе в тимусе, обеспечивается целым рядом интерлейкинов: IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-7, IL-9, IL-10 и др. Но основным фактором роста для В-лимфоцитов считается IL-4 [4].

Важным механизмом воздействия интерлейкинов на лимфопоэз является их участие в регуляции запрограммированной клеточной гибели или апоптоза [33].

Апоптоз является общебиологическим механизмом, ответственным за поддержание постоянства численности клеток и тканевого гомеостаза. Однако существует множество эндогенных и экзогенных факторов, которые способны модифицировать его степень выраженности: от



полной блокады до тотального проявления. Это обстоятельство делает процесс апоптоза одним из ключевых в формировании различной патологии человека, включая хронический лимфолейкоз [18, 24]. Интерлейкины же считаются наиболее многочисленной группой биологически активных веществ, оказывающих влияние на процессы программированной гибели [14]. Например, выявлена большая группа интерлейкинов (IL-2, IL-4, IL-5, IL-10), при действии которых на клетку запускается эндогенная программа защиты клеток от апоптоза, опосредованная через белки Bcl-2, Bcl-x и др. [31].

В настоящее время появились данные о том, что цитокиновый статус пациента при лимфопролиферативных заболеваниях в значительной степени определяется количеством клеток, продуцирующих цитокины (в том числе и злокачественно трансформированных), их способностью отвечать или не отвечать на регуляторные сигналы, а также реакциями на эти цитокины различных типов клеток, имеющих соответствующие рецепторы [4]. В связи с этим, начаты исследования по определению связей уровней продукции цитокинов с важнейшими клиническими параметрами, характеризующими размер опухолевой массы и вовлечение в лейкозный процесс некоторых органов и тканей у больных с лимфопролиферативными заболеваниями [11].

Ряд исследователей выявили, что в процессе возникновения и развития опухоли происходит, прежде всего, нарушение баланса между секретами проопухолевых, противоопухолевых и регуляторных интерлейкинов. P. F. di Celle (1994) с группой авторов установили, что интерлейкины способны влиять на рост опухолевых клеток, изменяя экспрессию белков про- и антиапоптотического действия, различных антигенов, пролиферативную активность клеток, основного регулятора клеточного цикла белка p53, что может иметь значение при определении прогноза заболевания [22].

Течение хронического лимфолейкоза характеризуется развитием различных осложнений [7, 11, 23]. Наиболее частыми его осложнениями являются цитопенические синдромы, такие как анемия, тромбоцитопения, ретикулоцитопения.

В основе генеза цитопении при ХЛЛ, как правило, лежат цитолитические и аутоиммунные механизмы, связанные с образованием антител к кроветворным клеткам, к созревающим клеткам костного мозга или к зрелым элементам крови и костного мозга [11, 35].

Одним из центральных звеньев в развитии цитопенических осложнений являются интерлейкины, которые оказывают существенное влияние на кроветворение, регулируя процессы пролиферации, дифференцировки и клеточного апоптоза [4, 27].

Развитие инфекционных осложнений при ХЛЛ является одной из его характерных особенностей (встречаются у 85% пациентов), которые обусловлены вторичным иммунодефицитом. Основными причинами иммунодефицита при хроническом лимфолейкозе являются нарушения системы интерлейкинов [1, 10]. Интерлейкины являются главными участниками развития иммунного ответа на внедрение микроорганизмов, формирования воспалительной реакции, осуществления противоопухолевого иммунитета и др. При остром воспалении основными интерлейкинами являются IL-1 и IL-9, медиаторами подострого и хронического воспаления служат IL-6, IL-8 и IL-10 [10, 5].

Таким образом, следует отметить, что молекулярные основы патогенеза хронического лимфолейкоза сложны и значимую роль в формировании ХЛЛ играют патологические изменения лимфопоэза, кроветворного микроокружения, а также возникновение цитопенических и инфекционных осложнений. Важное значение в развитии этих изменений имеют интерлейкины, обладающие множеством медико-биологических эффектов.

### Литература

1. Алексеева, Ю.А. Хронический лимфолейкоз / Ю.А. Алексеева, М.А. Волкова // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2008. – Т. 1, № 1. – С. 95-98.
2. Бакиров, Б.А. Поиск генетических маркеров прогнозирования и развития хронического лимфолейкоза / Б.А. Бакиров, Д.О. Каримов, Т.В. Викторова // Креативная хирургия и онкология. – 2010. – № 4. – С. 68-70.
3. Иммунная система и основные формы иммунопатологии: учеб. пособие для студентов мед. вузов / ред. В.В. Климов. – Ростов н/Д : Феникс ; Томск : Сиб. гос. мед. ун-т, 2006. – 224 с. – (Высшее образование).
4. Кетлинский, С.А. Цитокины / С.А. Кетлинский, А.С. Симбирцев. – СПб. : Фолиант, 2008. – 552 с.
5. Лысенко, О.В. Использование цитокинов в клинической практике / О.В. Лысенко // Охрана материнства и детства. – 2008. – № 1. – С. 54-65.
6. Некоторые аспекты диагностики и лечения В-клеточного хронического лимфолейкоза / В.В. Войцеховский, Ю.С. Ландышев, В.В. Есенин [и др.] // Сибирский медицинский журнал. – Иркутск, 2007. – Т. 68, № 1. – С. 72-75.



7. Никитин, Е.А. Хронический лимфолейкоз / Е.А. Никитин // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2009. – Т. 2, № 1. – С. 87-91.
8. Ройт, А. Иммунология : пер. с англ. / А. Ройт, Д. Мейл, Д. Бростофф. – 7-е изд. – М. : Мир, 2007. – 568 с.
9. Руководство по гематологии : в 3 т. / под ред. А.И. Воробьева. – 3-е изд., перераб. и доп. – М. : Ньюдиамед, 2002-2005. – Т. 1. – М., 2002. – 280 с. ; Т. 2. – М., 2003. – 277 с. ; Т. 3. – М., 2005. – 409 с.
10. Титов, В.Н. Роль макрофагов в становлении воспаления, действие интерлейкина-1, интерлейкина-6 и активность гипоталамо-гипофизарной системы : обзор лит. / В.Н. Титов // Клиническая лабораторная диагностика. – 2003. – № 12. – С. 3-10.
11. Федоров, А.Б. В-клеточный хронический лимфолейкоз / А.Б. Федоров // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2008. – Т. 1, № 3. – С. 275-277.
12. Цитогенетические нарушения при хроническом В-клеточном лимфолейкозе и их связь с клинико-биологическими особенностями и прогнозом заболевания / А.И. Захарова, Т.Н. Обухова, Ю.Ю. Лорие [и др.] // Терапевтический архив. – 2006. – Т. 78, № 7. – С. 57-62.
13. 1513A/C polymorphism in the P2X7 receptor gene in chronic lymphocytic leukemia: absence of correlation with clinical outcome / H. Nüchel, U.H. Frey, J. Dürig [et al.] // Eur. J. Haematol. – 2004. – Vol. 72, № 4. – P. 259-263.
14. A novel paradigm to trigger apoptosis in chronic lymphocytic leukemia / S. Loeder, T. Zenz, A. Schnaiter [et al.] // Cancer Res. – 2009. – Vol. 69, № 23. – P. 8977-8986.
15. An experience with sixty cases of haematological malignancies; a clinico haematological correlation / M. Idris, S. H. Shah, J. Fareed [et al.] // J. Ayub. Med. Coll. Abbottabad. – 2004. – Vol. 16, № 4. – P. 51-54.
16. Biological and clinical characterization of recurrent 14q deletions in CLL and other mature B-cell neoplasms / F. Dicker, U. Bacher, F. Dicker [et al.] // Br. J. Haematol. – 2010. – Vol. 151, № 1. – P. 25-36.
17. Boelens, J. Steroid effects on ZAP-70 and SYK in relation to apoptosis in poor prognosis chronic lymphocytic leukemia / J. Boelens, S. Lust, F. van Bockstaele // Leuk. Res. – 2009. – Vol. 33, № 10. – P. 1335-1343.
18. Boice, J. D. Cancer mortality among populations residing in counties near the Hanford site, 1950-2000 / J. D. Boice, M. T. Mumma, W. J. Blot // Health Phys. – 2006. – Vol. 90, № 5. – P. 431-445.
19. Caporaso, N. Perspectives on familial chronic lymphocytic leukaemia: genes and the environment / N. Caporaso, G. E. Marti, L. Goldin // Semin. Hematol. – 2004. – Vol. 41, № 3. – P. 201-206.
20. CD38 and chronic lymphocytic leukemia: a decade later / F. Malavasi, S. Deaglio, R. Damle [et al.] // Blood. – 2011. – Vol. 118, № 13. – P. 3470-3478
21. CD38 as a molecular compass guiding topographical decisions of chronic lymphocytic leukemia cells / S. Deaglio, T. Vaisitti, A. Zucchetto [et al.] // Semin. Cancer Biol. – 2010. – Vol. 20, № 6. – P. 416-423.
22. Cytokine gene expression in B-cell chronic lymphocytic leukemia: evidence of constitutive interleukin-8 (IL-8) mRNA expression and secretion of biologically active IL-8 protein / P.F. di Celle, A. Carbone, D. Marchis [et al.] // Blood. – 1994. – Vol. 84, № 1. – P. 220-228.
23. Damle, R.N. Chronic lymphocytic leukaemia: a disease of activated monoclonal B cells / R.N. Damle, C. Calissano, N. Chiorazzi // Best Pract. Res. Clin. Haematol. – 2010. – Vol. 23, № 1. – P. 33-45.
24. Debatin, K.M. Chronic lymphocytic leukemia: keeping cell death at bay / K.M. Debatin // Cell. – 2007. – Vol. 129, № 5. – P. 853-855.
25. Epidemiologic, clinical and therapeutic aspects of chronic lymphocytic leukemia: apropos of 120 cases / M. Khalifa, S. Chehata, M.A. Laatiri [et al.] // Tunis. Med. – 2002. – Vol. 80, № 10. – P. 584-589.
26. Fugmann, S. D. The origins of the Rag genes--from transposition to V(D)J recombination / S. D. Fugmann // Semin. Immunol. – 2010. – Vol. 22, № 1. – P. 10-16.
27. Hallek, M. Хронический лимфолейкоз / М. Hallek // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2010. – Т. 3, № 1. – С. 101-102.
28. Human peripheral blood monocytes express protease receptor-2 and respond to receptor activation by production of IL-6, IL-8, and IL-1{beta} / U Johansson, C. Lawson, M. Dabare [et al.] // J. Leukoc. Biol. – 2005. – Vol. 78, № 4. – P. 967-975.
29. Hyperforin inhibits P-gr end BCRP activities in chronic lymphocytic leukemia cells and myeloid cells / C. Quiney, C Billard, A.M. Faussat [et al.] // Leuk. Lymphoma. – 2007. – Vol. 48, № 8. – P. 1587-1599.
30. IL-8 secreted in a macrophage migration-inhibitory factor- and CD74-dependent manner regulates B cell chronic lymphocytic leukemia survival / I. Binsky, M. Haran, D. Starlets [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2007. – Vol. 104, № 33. – P. 13408-13413.
31. Monitoring treatment response of childhood acute lymphocytic leukemia with certain molecular and biochemical markers / M. Barakat, Z. Elkhayat, N. Kholoussi [et al.] // J. Biochem. and Mol. Toxicol. – 2010. – Vol. 24, № 6. – P. 343-350.
32. Multidrug resistance in chronic lymphocytic leukemia / T.T. Szendrei, T.T. Magyarlaki, G.G. Kovács [et al.] // Orv. Hetil. – 2008. – Vol. 149, № 4. – P. 161-167.
33. Mutational status of the TP53 gene as a predictor of response and survival in patients with chronic lymphocytic leukemia: results from the LRF CLL4 trial / D. Gonzalez, P. Martinez, R. Wade [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2011. – Vol. 29, № 16. – P. 2223-2229.
34. Salinomycin inhibits Wnt signaling and selectively induces apoptosis in chronic lymphocytic leukemia cells / D. Lu, M.Y. Choi, J. Yu [et al.] // PNAS. – 2011. – Vol. 108, № 32. – С. 13253-13257.
35. Stevenson, F.K. Chronic lymphocytic leukemia: revelations from the B-cell receptor / F.K. Stevenson, F. Caligaris-Cappio // Blood. – 2004. – Vol. 103, № 12. – P. 4389-4395.



36. The clinical and epidemiological burden of chronic lymphocytic leukaemia / A. Redaelli, B.L. Laskin, J.M. Stephens [et al.] // *Eur. J. Cancer Care (Engl)*. – 2004. – Vol. 13, № 3. – P. 279-287.
37. ZAP-70 enhances B-cell-receptor signaling despite absent or inefficient tyrosine kinase activation in chronic lymphocytic leukemia and lymphoma B cells / S. Gobessi, L. Laurenti, P.G. Longo [et al.] // *Blood*. – 2007. – Vol. 109, № 5. – P. 2032-2039.
38. ZAP-70 enhances IgM signaling independent of its kinase activity in chronic lymphocytic leukemia / L. Chen, L. Huynh, J. Apgar [et al.] // *Blood*. – 2008. – Vol. 111, № 5. – P. 2685-2692.

## **MOLECULAR AND GENETIC MECHANISMS OF THE PATHOGENESIS OF CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA**

**S.S. SIROTINA  
T.I. YAKUNCHENKO**

*Belgorod National  
Research University*

*e-mail: sirotina@bsu.edu.ru*

The problem of chronic lymphocytic leukemia remains the most urgent problems of modern hematology. The review is devoted to new data from the literature, which deals with the molecular and genetic mechanisms of chronic lymphocytic leukemia.

Keywords: chronic lymphocytic leukemia, the mechanisms of pathogenesis, interleukins