УДК 616.419:616.155.194.76

Н.Я. ТОМАШЕВСЬКА
Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

Механізми розладів гемопоезу при мієлодиспластичному синдромі

Мієлодиспластичний синдром (МДС) – це гетерогенна група гематологічних клональних розладів, які характеризуються дисплазією гемопоезу та різною швидкістю прогресування й трансформації процесу в гостру лейкемію. Виникнення і домінування диспластичних клонів розглядають як наслідок клональних цитогенетичних аномалій клітин кісткового мозку (КМ), що поєднується зі зміненим мікрооточенням [13, 16].

За FAB класифікацією, виділяють такі підтипи МДС: рефрактерна анемія (РА), рефрактерна анемія з кільцеподібними сидеробластами (РАКС), рефрактерна анемія з надлишком бластів (РАНБ), рефрактерна анемія з надлишком бластів у трансформації (РАНБт), хронічна

© Томашевська Н.Я., 2013

мієломоноцитарна лейкемія (ХММЛ) [9]. У 2001 р. ВООЗ запропонувала зміни в класифікації МДС, відповідно до яких РАНБт взагалі не виділяється, ХММЛ відносять до категорії мієлопроліфративних/мієлодиспластичних хвороб, виділено підваріанти РА, окремо категоризовано синдром 5*q*- [6]. Патогенез МДС є складним, сьогодні відомі лише його загальні риси та окремі ланки.

Характерними морфологічними ознаками МДС є одно-, дво- чи трилінійна цитопенія в поєднанні з нормо- або гіперцелюлярним КМ і з диспластичними змінами в ньому [24]. Виявлено, що цитопенія не є результатом зниженого утворення клітин-попередників, оскільки численні дослідження свідчать про їх підвищену проліферативну активність [12]. У розвитку МДС важливим є поєднання збільшеної продукції гемопоетичних клітин з їх підвищеним апоптозом [23, 53, 61].

Апоптоз. Чимало праць, які стосуються МДС, присвячені апоптозу (програмована загибель клітин) і регуляторним впливам на нього. Вважають, що апоптоз клітин-попередників у КМ є одним з основних механізмів неефективного кровотворення при МДС. Після початкового пошкодження стовбурової кровотворної клітини (СКК) токсином або внаслідок спонтанної мутації змінюється її проліферативна активність [24]. Підвищений рівень апоптозу клітин КМ, які здебільшого є елементами аномального клону, призводить до неефективного гемопоезу при МДС. Понад 70% клітин КМ хворих на МДС зазнають апоптозу [41].

Апоптична активність, за даними деяких авторів, підвищена вже на ранніх стадіях МДС, і обернено корелює з прогностичними стадіями хвороби [42]. Прогресування захворювання зумовлене гальмуванням процесів програмованої загибелі клітин і нагромадженням патологічно змінених, нездатних до визрівання клонів. Ці процеси супроводжуються змінами внутрішньоклітинного рівня проапоптичних генів, членів родини *Bcl-2* [42, 61]. Посилення апоптичного сигналу щодо гемопоетичних клітин при МДС відбувається внаслідок збільшення на них рецепторів для *Fas* ліганд, цитотоксичної ліганди *TRAIL* (Apo-2L) і судинного ендотеліального фактора росту (*VEGF*) [63].

Цитогенетичні аномалії. Встановлено прогностичне значення певних цитогенетичних аномалій і комплексних цитогенетичних аномалій щодо трансформації захворювання в гостру лейкемію та виживання хворих. У більш ніж 50% хворих з первинним МДС і 80% з вторинним МДС (який розвивається внаслідок хіміо- чи променевої терапії, впливу інфекції, токсинів та інших чинників) виявляються генетичні порушення, що спричинюють пригнічення диференціації нормальних клітин КМ і проліферацію патологічно змінених. Є повідомлення про поєднання цитогенетичних та специфічних молекулярних аномалій, наприклад $-7/del(7q)$ з мутаціями *RAS*, що може свідчити про комплексність порушень лейкемогенезу. Найчастішими хромосомними аномаліями при МДС є моносомія $5/del(5q)$, моносомія $7/del(7q)$ і $del(20q)$. Інші відомі аномалії – це делеції хромосом 11, 17 і 20 та трисомія 8. Залишається невідомим, чи ці хромосомні аномалії є первинними в розвитку МДС чи вторинними і які патогенетичні механізми їх появи. Транслокації трапляються рідко. Вважають, що делеції фрагментів хромосом призводять до втрати генів-супресорів пухлин, що позначається на процесах контролю за ростом і нормальним гемопоезом [11, 38]. На підставі сучасних даних щодо пошкодження каріотипу клітин КМ розроблена та використовується для прогнозування міжнародна бальна система IPSS [22].

Мутації генів. Сьогодні ідентифіковано гени, які здатні регулювати процеси апоптозу. *Bcl-2* і члени його родини $bcl\text{-}x_L$, *Mcl-1* – антиапоптичні, інші його члени (*Bax*, $bcl\text{-}x_S$, *Bad*), а також *c-myc* і *p53* – потужний індуктор апоптозу гемопоетичних клітин. Встановлено, що

експресія онкопротеїну *c-myc* на *CD*34+ клітинах, порівняно з *Bcl-2*, значно підвищена при МДС, на противагу нормальним клітинам і *CD*34+ клітинам при гострій мієлобластній лейкемії (ГМЛ) [47, 53]. Експресія *Bcl-2* на ранніх мієлоїдних попередниках КМ при МДС корелює зі стадією хвороби (вищий рівень при пізніших стадіях), прогресує з часом і асоціюється з еволюцією в ГМЛ [10]. Це підтверджує гіпотезу, що порушення балансу між програмами клітинної смерті і життя асоціюється з підвищеним апоптозом гемопоетичних попередників при МДС і призводить до неефективного гемопоезу. І навпаки, гальмування апоптозу продовжує життя лейкемічним клітинам, коли МДС прогресує в ГМЛ.

Описано соматичні мутації багатьох генів при МДС. Більшість молекулярних аномалій асоціюються з прогресуванням хвороби, і це може свідчити про те, що вони є первинною ланкою в патогенезі МДС. Жодна з мутацій не є специфічною для цієї патології, чимало з них зустрічаються при ГМЛ. Точкові мутації членів родини гена *RAS* – одна з найчастіших молекулярних аномалій при МДС, вони асоціюються зі зниженням відповіді на лікування і несприятливим прогнозом. Мутації *RAS* часто виникають при ХММЛ (у 40% випадків), рідше трапляються при РА, РАКС та РАНБ і часто виявляються лише після трансформації в гостру лейкемію [11, 38].

Мутації транскрипційного фактора *RUNX1* зі зниженням його трансактиваційного потенціалу описано при РАНБ, РАНБ-т і ГМЛ. Вважають, що втрата його функції лежить в основі механізму трансформації. Пацієнти з мутаціями *RUNX1* часто також мають соматичні мутації генів родини *RAS* [38].

Ген пухлинної супресії *p53* відіграє роль у регуляції клітинного циклу, в процесі апоптозу та підтриманні геномної стабільності. Інактивуючі мутації *p53* виявлені в 5...25% випадків МДС, здебільшого високого ризику, і, як правило, вони асоціюються з лейкемічною прогресією [11].

Було виявлено, що чимало генів піддаються гіперметиляції при МДС і лейкеміях. Найбільш вивчені з них $p15^{INK4B}$ і його функціональний гомолог $p16^{INK4A}$, які кодують протеїн-інгібітор клітинного циклу, проте перелік інактивованих метиляцією генів розширюється. Гени $p15^{INK4B}$ і $p16^{INK4A}$ є важливими негативними регуляторами клітинного циклу, часто інактивуються шляхом делецій, мутацій чи гіперметиляції при пухлинах, чий ріст індукується *TGF*-β. Метилювання *p15* розглядають як маркер лейкемічної трансформації при МДС, такі пацієнти мають значно коротшу тривалість виживання [58].

Цитокіни. Причиною підвищеного апоптозу при МДС вважають збільшення концентрації цитокінів, які індукують запрограмовану клітинну смерть. Фактор некрозу пухлин альфа (*TNF*-α), трансформуючий фактор росту бета (*TGF*-β) та інтерлейкін-1β (*IL-1*β) вважають одними з найважливіших проапоптичних цитокінів при цій патології [16, 39].

TGF-β1, *TNF*-α, природна цитотоксична активність мононуклеарів периферичної крові відіграють важливу роль у підтриманні рівноваги в процесах самовідтворення та регуляції росту різних тканин організму, зокрема гемопоетичних, що може по-різному (позитивно чи негативно) впливати на проліферацію, диференціювання та запрограмовану смерть різноманітних клітин залежно від стадії розвитку останніх, їх мікрооточення, кількості цитокіну та джерела його продукування [19, 49, 54]. Завдяки цим властивостям *TGF*-β1 та *TNF*-α, разом з низкою інших цитокінів, є важливими регуляторами індукції імунологічної відповіді організму при багатьох фізіологічних і патологічних станах.

TNF-α. Результати численних досліджень свідчать про збільшення рівня *TNF*-α, а також його рецептора *CD*95(*Fas*/АРО-1) у хворих на МДС [16, 21, 36, 37]. *TNF*-α синтезується різними типами клітин,

але основне джерело – це *T*-лімфоцити, активовані моноцити та макрофаги. Рецептори для нього є практично на всіх клітинах, зокрема на СКК і на гемопоетичних попередниках. Він є багатофункціональним цитокіном. Дія *TNF*-α на гемопоез неоднозначна, а саме: не виявляючи самостійного ефекту на ранні гемопоетичні попередники (високоочищена популяція клітин *CD*34+), він сильно потенціює дію *IL*-3 і гранулоцитарно-моноцитарного колонієстимулюючого чинника (*GM-CSF*), збільшуючи як кількість клітин відповіді, так і розмір реагуючих клонів, можливо, внаслідок підвищення експресії рецепторів до даних факторів росту на поверхні клітин *CD*34+. *TNF*-α захищає ранніх попередників від дії циклоспецифічних цитостатиків. На пізніших етапах гемопоезу *TNF*-α виявляє інгібіторну дію на гемопоетичні попередники: дія його пряма і полягає у зв'язуванні клітин в G_0/G_1. *TNF*-α повністю блокує формування колонієстимулюючих одиниць гранулоцитів, еритроцитів, моноцитів і мегакаріоцитів (*CFU-GEMM*) і клітин-прогеніторів еритроїдної лінії (*BFU-E*), суттєво інгібує ранні колонієстимулюючі одиниці гранулоцитів і моноцитів (*CFU-GM*), проте пізні *CFU-GM* цей цитокін стимулює.

Дія *TNF*-α на гемопоез *in vivo* також неоднозначна: низькі дози стимулюють як мієло-, так і еритропоез; високі дози спричинюють пригнічення мієлопоезу і виражену анемію, яка не виникає, якщо одночасно вводити еротропоетин. Таким чином, дія *TNF*-α хвилеподібна: стимуляція раннього та пізнього гемопоезу поєднується з „відміною" проміжних етапів. *TNF*-α цитотоксичний для більшості пухлинних клітин. Він сповільнює формування колоній, проліферацію нормальних гемопоетичних попередників і пухлинних гемопоетичних клітинних ліній. Через спорідненість зі своїми рецепторами *TNF*-α активує каскад каспаз, ядерний транскрипційний фактор-каппа В (*NF*κB) або мітогенактивовані протеїнкінази, внаслідок чого знижується проліферація клітин, настає їх апоптоз [15, 30].

Надмірну продукцію проапоптичного *TNF*-α в КМ виявлено в більшості випадків МДС, на відміну від хворих на ГМЛ та здорових осіб. Існують дані про кореляцію між підвищеним рівнем *TNF*-α в КМ та збільшенням апоптозу гемопоетичних клітин [50, 53]. Особливо високий рівень *TNF*-α і *IL*-6 спостерігали при варіантах МДС з високим ризиком: РАНБ, РАНБт, ХММЛ і в хворих з гіпоцелюлярним варіантом РА. Отже, збільшення концентрації *TNF*-α у хворих на МДС може свідчити про високий ризик трансформації хвороби й скорочення тривалості виживання пацієнтів. Клінічно рівень *TNF*-α корелював зі ступенем анемії, а збільшення продукції цього цитокіну було обернено пропорційне до відповіді на еритропоетин [4, 56]. *TNF*-α потенціює інгібіторний ефект інтерферону-γ (*IFN*-γ), індукує експресію *Fas* та рецептора *IFN*-γ на гемопоетичних клітинах. Ефекти *TNF*-α дозозалежні й коливаються від пригнічення проліферації до індукції апоптозу [30].

*CD*95 (*Fas/APO*-1), член родини рецепторів до *TNF*, широко представлений на клітинах різних видів, зокрема, на *T*- і *B*-лімфоцитах. Зв'язування рецептора *Fas* з *Fas*-лігандом (*Fas-L*) індукує апоптоз в клітинах, які його експресують. *Fas-L* секретується цитотоксичними *T*-лімфоцитами і *NK*-клітинами і є „фактором смерті" для клітин-мішеней. З'ясовано, що *Fas* є потенційним індуктором апоптозу, зокрема мієлоїдних і еритроїдних попередників при МДС. Антиген *CD*95+ виявлений на клітинах КМ у половини хворих на МДС. У літературі є дані про підвищення його експресії у хворих на МДС, що корелювало з неефективним еритропоезом. Експресія *Fas* зменшується, коли збільшується відсоток бластів у КМ [12, 21, 53, 63].

***TGF*-β.** *TGF*-β продукується різноманітними типами клітин, але основне джерело – тромбоцити та остеобласти. Рецептори до *TGF*-β

наявні практично на всіх клітинах. Основним механізмом його дії є інгібіція генів ранньої відповіді, що запобігає вступу СКК у *S*-фазу клітинного циклу. *TGF*-β також впливає на сигнальну трансдукцію гемопоетичних факторів росту, таких, як *IL*-3 і гранулоцитарний колонієстимулюючий чинник (*G-CSF*), та інгібує експресію рецепторів *IL*-1, *IL*-3 і *G-CSF*, тоді як дані щодо впливу *TGF*-β на експресію рецепторів до *GM-CSF* суперечливі [1, 16].

Дія *TGF*-β на гемопоез неоднозначна. Повідомляється про автокринну продукцію *TGF*-β СКК, що дає змогу припускати наявність у СКК власного механізму, який утримує дані клітини за межами проліферації. *TGF*-β прямо інгібує всі види ранніх гемопоетичних попередників і стимулює пізні *CFU-GM*. Можливо, *TGF*-β діє на еритропоез як індуктор диференціації, настає скорочення кількості клітинних поділів на рівні *BFU-E*, при цьому продукція дозрілих еритроцитів знижується. *TGF*-β захищає нормальні *CD*34+ клітини-попередники від дії цитостатиків без аналогічного ефекту на злоякісні клітини [1, 16]. Виявлено, що резистентність до рістінгібіторного впливу *TGF*-β з боку неопластичних клітин може опосередковуватись через різні механізми: втрату чи інактивацію відповідних поверхневих рецепторів, нездатність активувати латентну форму цитокіну з навколоклітинного середовища чи порушення внутрішньоклітинної передачі сигналів, пов'язаної із *Smad*-протеїнами. Доведено, що *TGF*-β має властивість пригнічувати продукцію інших цитокінів, зокрема, *TNF*-α та *IFN*-γ, мононуклеарами периферичної крові при різних пухлинах. Завдяки вираженій плейотропній дії, залежно від концентрації та джерела продукції, *TGF*-β1 може бути фактором стимуляції чи пригнічення гемопоезу, насамперед, на рівні ранніх клітин-попередників [34, 45]. Окрім цього, цей цитокін може по-різному впливати на процеси регуляції клітинного циклу та апоптозу гемопоетичних клітин, зокрема, через модулювання *Bcl-2* протеїну [32, 44, 47].

Отримано дані, що інгібіторний ефект *TGF*-β на формування лейкемічної колонії при ранньому МДС зникає при трансформації в ГМЛ. Гальмівний ефект *TGF*-β на процеси проліферації лейкемічних клітин може реалізуватись через циклінзалежні кінази, що контролюються групою антионкогенів *p15*, *p16* [58].

Інтерлейкіни. В процесах проліферації гемопоетичних клітин беруть участь також деякі інтерлейкіни, зокрема *IL*-1, *IL*-2, *IL*-3, *IL*-6, *IL*-11 [1, 27]. Механізми їх дії до певної міри відрізняються між собою, а патогенетична роль при МДС не з'ясована остаточно. Результати досліджень *in vitro* свідчать, що *IL*-1 і *TNF*-α пригнічують експресію гена еритропоетину в печінковій і нирковій тканинах. *IL*-6 пригнічує продукцію еритропоетину в нирках щурів, але підвищує експресію його гена в клітинах людської гепатоми лінії *Hep*3*B* [2]. *IL*-6 продукується різними клітинами, зокрема, фібробластами, *B*- і *T*-лімфоцитами, активованими макрофагами або моноцитами, ендотеліальними клітинами, клітинами строми, а також мегакаріоцитами. Не збільшуючи кількості мегакаріоцитів, *IL*-6 прискорює їх дозрівання, не призводячи до збільшення кількості тромбоцитів у крові. Високий рівень цього цитокіну визначали при множинній мієломі, лімфомах [46]. Підвищення рівнів *IL*-6, *IL*-8 і тромбопоетину спостерігається у хворих на ГМЛ і МДС з тромбоцитопенією [25].

Існують дані, що при хромосомних аберраціях у онкогематологічних хворих гени цитокінів активуються одночасно з онкогенами. Пухлинні клітини починають продукувати цитокіни, які стимулюють неопластичну проліферацію імунокомпетентних клітин, що призводить до зниження функцій останніх (*T*- і *NK*-клітин, моноцитів і макрофагів). Вони також синтезують речовини, які пригнічують продукування та інактивують молекули цитокінів *IL*-2, *IFN* [20].

Результати біологічних спостережень виявили значення тривалої тісної взаємодії між гемопоетичними клітинами та екстрацелюлярним матриксом, необхідної для функціонування нормального кровотворення. Вважають, що дефекти мікрооточення є одними з можливих механізмів розвитку МДС. Підтвердженням цього є виявлені якісні та кількісні зміни клітин строми КМ з порушенням продукції цитокінів. Клітини строми продукують більше інгібіторних цитокінів, таких, як *TNF*-α, *TGF*-β, *IFN*-γ, *IL*-1 та *IL*-6 [14, 16, 18, 43, 64].

Ангіогенез. Сьогодні багато уваги приділяють ролі ангіогенезу не лише при злоякісних, але й незлоякісних проліферативних захворюваннях. Ангіогенез, процес формування нових капілярів з уже існуючих кровоносних судин, відіграє важливу роль у рості, дисемінації і метастазуванні солідних пухлин. Підвищення ангіогенезу спостерігають також при гострих і хронічних лейкеміях, МДС, множинній мієломі та негоджкінських лімфомах [3, 48, 57, 59]. Ангіогенез супроводжується деградацією білків екстрацелюлярного матриксу, а також активацією, проліферацією і міграцією ендотеліальних клітин та перицитів. Ангіогенез регулюється витонченим балансом проангіогенних та антиангіогенних чинників. Проангіогенними чинниками є *VEGF*, ростові фактори фібробластів (*aFGF*, *bFGF*), ангіогенін, ангіопротеїн-1, *TGF*-α, *TGF*-β, *TNF*, *IL*-2, *IL*-6, *G-CSF*, *GM-CSF*, ростовий фактор гепатоцитів (*HGF*) та інші. Одними з антиангіогенних чинників є *IL*-1, *IL*-12, α-, β- і *IFN*-γ, ретиноєва кислота й талідомід. Виявлено, що високий рівень *VEGF* – це негативний прогностичний чинник при ГМЛ і прогресуючих підтипах МДС. З'явились повідомлення щодо посилення ангіогенезу під час лейкемічної трансформації МДС. Можна передбачати зв'язок цих процесів з продукцією проапоптичних та прогемопоетичних цитокінів при цих хворобах [3, 60, 62]. При ХММЛ і ХМЛ виявлено значно вищий рівень *VEGF*, ніж при інших підтипах МДС і ГМЛ, що відображає проліферативну природу ХММЛ всупереч включення його до класифікації МДС [33].

Імунна дизрегуляція гемопоезу. З'ясовано, що порушення регуляції імунної відповіді має значення в патогенезі змін у КМ при МДС [23]. Було запропоновано різні імуноопосередковані механізми, які можуть спричиняти порушення кровотворення при МДС, наприклад, пошкодження *in vitro* еритроїдного і гранулоцитарного попередників *CD*8+ *T*-лімфоцитами [8], олігоклональними *CD*8+ *T*-клітинами КМ [17], цитотоксичними *T*-лімфоцитами або природними клітинами-кілерами (*NK*) [31, 51], поява первинних дефектів контролю за толерантністю периферичних *T*-клітин [9, 55].

За останнє десятиріччя проведено низку досліджень про вплив імуносупресивної терапії, на основі чого отримано докази про причетність імуноопосередкованих механізмів до патогенезу МДС. Імуносупресія циклоспорином і антитимоцитарним глобуліном зменшувала залежність від трансфузій у частини пацієнтів [23].

Запропоновано механізм патогенезу МДС на основі вивчення популяції регуляторних *T*-клітин (*Treg*) [28, 29]. *Treg* фізіологічно беруть участь у негативному контролі за імунною відповіддю. Вони характеризуються високими рівнями молекули *CD*25 (альфа-ланцюг рецептора *ІЛ*-2) за наявності транскрипційного фактора *Foxp*3 [52]. Ця популяція регулює клональну експансію, диференціацію, цитокіновий профіль і тканинну міграцію клітин-ефекторів [35], а також інгібує імунну відповідь у периферичних тканинах [26]. Описано підвищення рівня, функціональні дефекти та зміни міграції *Treg* при МДС. Ця регуляторна група клітин може відігравати дві протилежні патогенетичні ролі при МДС: збільшення кількості *Treg* може сприяти лейкемічній прогресії, пригнічуючи імунну відповідь проти трансформованих клонів у пацієнтів групи високого ризику; виникнення дефектів у *Treg* може

спричиняти імуноопосередковане ушкодження нормальних клітин-попередників у КМ, що призводить до появи диспластичних клонів у групі низького ризику [28, 29].

Глікопротеїн *CD*54 (внутрішньоклітинна молекула адгезії 1, *ICAM*-1) є критичним для трансендотеліальної міграції лейкоцитів. Його експресія на *CD*8-лімфоцитах підвищується у відповідь на розпізнавання антигеном і прозапальними цитокінами. Було виявлено високу експресію *CD*54 на *CD*8-клітинах КМ хворих на МДС проміжного ризику, а також значне збільшення кількості *CD*8-лімфоцитів і зрілих *B*-клітин у КМ групі хворих низького ризику, що асоціювалося з більш виразним дизертиропоезом [5].

У літературі є дані про значення макрофагоопосередкованого фагоцитозу в патогенезі МДС [40]. Слабка експресія *CD*47, антифагоцитарного маркера, і зменшення відсотка клітин-попередників у КМ в групі хворих на МДС низького ризику, як вважають автори, свідчить про підвищення процесів фагоцитозу і апоптозу. На противагу цьому, у хворих на МДС високого ризику (РАНБ) спостерігали високу експресію *CD*47 клітинами-попередниками КМ *CD*34+ і *CD*38+, що може свідчити про гальмування фагоцитозу й прогресію хвороби.

Висновки. Отже, за останні роки досягнуто значних успіхів у вивченні патогенезу МДС. Зокрема, досліджено генні мутації, співвідношення пухлинної та непухлинної продукції цитокінів, взаємозв'язок між концентрацією факторів росту та варіантом хвороби, імуноопосередковані механізми. Розуміння ролі цих процесів у виникненні і прогресуванні МДС є важливим для подальшого опрацювання діагностики й лікування хвороби та прогнозування її перебігу.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. *Владимирская Е.Б.* Роль ростовых факторов в регуляции кроветворения / Е.Б. Владимирская, А.Г. Румянцев // Гематол. и трансфузиол., 2000. – Т. 45, № 6. – С. 4–8. 2. *Елкманн В.* Ингибирование продукции эритропоэтина провоспалительными цитокинами / В. Елкманн, Я. Фандрей, Х. Пагел // Гематол. и трансфузиол., 1997. – Т. 42, № 1. – С. 16–19. 3. *Aguayo A.* Angiogenesis in acute and chronic leukemias and myelodysplastic syndromes / A. Aguayo, H. Kantarjian, T. Manshouri // Blood, 2000. – Vol. 96, № 6. – P. 2240–2245. 4. *Alexandrakis M.* Elevated serum TNF-alpha concentrations are predictive of shortened survival in patients with high-risk myelodysplastic syndromes / M. Alexandrakis, S. Coulocheri, E. Ganotakis et al. // Haematologia (Budap), 1998. – Vol. 29, № 1. – P. 13–24. 5. *Alfinito F.* Immune dysregulation and dyserythropoiesis in the myelodysplastic syndrome / F. Alfinito, M. Sica, L. Luciano et.al. // Br.J.Haemat., 2009. – Vol. 148. – P. 90–98. 6. *Bain B.* The WHO classification of the myelodysplastic syndromes / B. Bain // Exp. Oncol., 2004. – Vol. 26, № 3. – P. 166–169. 7. *Barrett A.* Myelodysplastic syndrome: an example of misguided immune surveillance? / A. Barrett // Leuk. Res., 2004. – Vol. 28. – P. 1123–1124. 8. *Baumann I.* Autologous lymphocytes inhibit haemopoiesis in long-term culture in patients with myelodysplastic syndrome / I. Baumann, C. Scheid, M. Koref et al. // Experimental Hematology, 2002. – Vol. 30. – P. 1405–1411. 9. *Bennett J.* Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes / J. Bennett, D. Catovsky, M. Daniel et al. // Br.J. Haemat. – 1982. – Vol. 51. – P. 189–199. 10. *Boudard D.* Expression and prognostic significance of Bcl-2 family proteins in myelodysplastic syndromes / D. Boudard, C. Vasselon, M. Bertheas et al. // Am.J.Hematol., 2002. – Vol. 70. – P. 115–125. 11. *Boultwood J.* Molecular pathogenesis of the myelodysplastic syndromes, including the 5q- syndrome / J. Boultwood, J. Wainscoat // Hematology (EHA Educ Program), 2006. – Vol. 2. – P. 69–74. 12. *Brady H.* Apoptosis and leukaemia / H. Brady // Br.J. Haemat., 2003. – Vol. 123. – P. 577–582. 13. *Chen G.* Distinctive gene expression profiles of CD34 cells from patients with myelodysplastic syndrome characterized by specific chromosomal abnormalities / G. Chen, W. Zeng, A. Miyazato et al. // Blood, 2004. – Vol. 104. – P. 4210–4218. 14. *Claessens Y.* Physiopathology of myelodysplastic syndromes / Y. Claessens, M. Fontenay-Roupie // Pathol. Biol., 2002. – Vol. 50, № 4. – P. 261–267. 15. *Dai C.* Reduction of cell cycle progression in human erythroid progenitor cell treated with tumor necrosis factor alpha occurs with reduced CDK6 and is partially reversed by CDK6 transduction / C. Dai, I. Chung, S. Jiang et al. // Br.J. Haematol., 2003. – Vol. 121. – P. 919–927. 16. *Deeg H.* Negative regulators of haemopoiesis and stroma function in patients with myelodysplastic syndrome / H. Deeg, C. Beckham, M. Loken et al. // Leukemia and Lymphoma, 2000. – Vol. 37. – P. 405–414. 17. *Epperson D.* Oligoclonal

T cell expansion in Myelodysplastic syndrome: evidence for an autoimmune process / D. Epperson, R. Nakamura, Y. Saunthararaja et al. // Leukemia Research, 2001. – Vol. 25. – P. 1075–1083. 18. *Flores-Figueroa E.* In vitro characterization of hematopoietic cells from in patients with myelodysplastic syndrome / E. Flores-Figueroa, G. Gutierres-Espindola, J. Montesinos et al. // Leuk.Res., 2002. – Vol. 26, № 7. – P. 677–686. 19. *Fortunel O.* Transforming growth factor-β: pleiotropic role in the regulation of hematopoiesis / O. Fortunel, A. Hatzfeld, J. Hatzfeld // Blood, 2000. – Vol. 96, № 6. – P. 2022–2036. 20. *Fujii S.* Severe and selective deficiency of interferon-γ-producing invariant natural killer T cells in patients with myelodysplastic syndromes / S. Fujii, K. Shimizu, V. Klimek et al. // Br. Haemat., 2003. – Vol. 122, № 4. – P. 617–622. 21. *Gersuk G.* A role for tumor necrosis factor-alpha, Fas, and Fas-Ligand in marrow failure associated with myelodysplastic syndrome / G. Gersuk, C. Beckham, M. Loken et al. // Br.J. Haematol., 1998. – Vol. 103. – P. 176–188. 22. *Greenberg F.* International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes / F. Greenberg, C. Cox, M. Le Beau et al. // Blood, 1997. – Vol. 89. – P. 2079–2088. 23. *Hamblin T.* Immunology aspects of the myelodysplastic syndromes / T. Hamblin // The Myelodysplastic Syndromes: Pathobiology and Clinical Management / ed by J. Bennett. – New York: Marcel Dekker, 2002. – P. 65–88. 24. *Hofmann W-K.* Myelodysplastic syndromes / W-K. Hofmann, M.Lübbert, D. Hoelzer, H. Koeffler // The Hematol.J., 2004. – Vol. 5. – P. 1–8. 25. *Hsu H.* Circulating levels of thrombopoietic and inflammatory cytokines in patients with acute myeloblastic leukemia and myelodysplastic syndrome / H. Hsu, Y. Lee, W. Tsai et al. // Oncology, 2002. – Vol. 63, № 1. – P. 64–69. 26. *Huehn J.* Homing to suppress: address codes for Treg migration / J. Huehn, A. Hamann // Trends in Immunolog., 2005. – Vol. 26. – P. 632–636. 27. *Hus A.* Udział cytokin w patogenezie ostrych białaczek. Część I. Cytokiny w ostrej białaczce szpikowej / A. Hus, A. Dmoszyńska // Acta Haematologica Polonica, 1999. – Vol. 30, № 1. – P. 13–21. 28. *Kordasti S.* CD4+CD25+high Foxp3+ regulatory T cells in myelodysplastic syndrome (MDS) / S. Kordasti, W. Ingram, J. Hayden et.al. // Blood, 2007. – Vol. 110. – P. 847–850. 29. *Kotsianidis I.* Kinetics, function and bone marrow trafficking of CD4+CD25+FOXP3+ regulatory T cells in myelodysplastic syndromes (MDS) / I. Kotsianidis, I. Bouchliou, E. Nakou et.al. // Leukemia, 2009. – Vol. 23. – P. 510–518. 30. *Maciejewski J.* A pilot study of the recombinant soluble human tumour necrosis factor receptor (p75)-Fc fusion protein in patients with myelodysplastic syndrome / J. Maciejewski, A. Ristisno, E. Sloand et al. // Br.J.Haematol., 2002. – Vol. 117, № 1. – P. 119–126. 31. *Maciejewski J.* Immune-mediated bone marrow failure syndromes of progenitor and stem cells: molecular analysis of cytotoxic T cell clone / J. Maciejewski // Folia Histochemica et Cytochemica, 2007. – T. 45. – S. 5–14. 32. *Mahmud N.* Possible involvement of bcl-2 in regulation of cell-cycle progression of hematopoietic cells by transforming growth factor-β1 / N. Mahmud, N. Katayama, K. Nishii et al. // Br.J. Haematol., 1999. – Vol. 105, № 2. – P. 470–477. 33. *Mangi M.* Angiogenesis and angiogenic mediators in haematological malignancies / M. Mangi, A. Newland // Br.J. Haemat., 2000. – Vol. 111. – P. 43–51. 34. *Massague J.* Transriptional control by TGF-β/SMAD signalling system / J. Massague, D. Wotton // The EMBO Journal, 2000. – Vol. 19, № 8. – P. 1745–1754. 35. *Miller M.* Imaging the single cell dynamics of CD4+ T cell activation by dendritic cells in lymph nodes / M. Miller, O. Safrina, I. Parker, M. Cahalan // Journal of Experimental Medicine, 2004. – Vol. 200. – P. 847–856. 36. *Moldoveanu E.* Apoptic rate patients with myelodysplastic syndrome treated with modulatory compounds of pro-apoptptic cytokines / E. Moldoveanu, A. Moicean, C. Vidulescu et al. // J.Cell.Mol.Med., 2002. – Vol. 7, № 3. – P. 313–321. 37. *Mundle S.* Correlation of tumor necrosis factor alpha (TNF alpha) with high caspase 3-like activity in myelodysplastic syndrome / S. Mundle, S. Reza, A. Ali et al. // Cancer Lett., 1999. – Vol. 140. – P. 201–207. 38. *Niemeyer C.* Molecular pathogenesis of myelodysplastic syndromes / C. Niemeyer, C. Kratz // Hematology Education: the education program for the annual congress of the European Hematology Associacion, 2007. – Vol. 1. – P. 200–204. 39. *Oster H.* Cytokines in MDS: Abnormalities and Treatment / H. Oster, D. Neumann, M. Mittelman // The Myelodysplastic Syndromes / ed by J. Varkonyi. – 2011. – P. 205–218. 40. *Pang W.* Hematopoietic stem cell and progenitor cell mechanisms in myelodysplastic syndromes / W. Pang, J. Pluvinage, E. Price et.al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA., 2013. – Vol. 110, № 8. – P. 3011–3016. 41. *Parcharidou A.* Extensive apoptosis of bone marrow cells as evaluated by the in situ end-labelling (ISEL) technique may be the basis for ineffective haematopoiesis in patients with myelodysplastic syndromes / A. Parcharidou, A. Raza, T. Economopoulis et al. // Eur.J.Haematol., 1999. – Vol. 62. – P. 19–26. 42. *Parker J.* Excessive apoptosis in Low risk myelodysplastic syndromes (MDS) / J. Parker, G. Mufti // Leukemia and Lymphoma, 2000. – Vol. 40. – P. 1–24. 43. *Pellagatti A.* Gene expression profiles of CD34+ cells in myelodysplastic syndromes: involvement of interferon-stimulated genes and correlation to FAB subtype and karyotype / A. Pellagatti, M. Cazzola, A. Giagounidis et.al. // Blood, 2006. – Vol. 108. – P. 337–345. 44. *Pierelli L.* Modulation of bcl-2 and p27 in human primitive proliferating hematopoietic progenitors by autocrine TGF-β1 is a cell-independent effect and influences their hematopoietic potential / L. Pierelli, M. Marone, G. Bonanno et al. // Blood, 2000. – Vol. 95, № 10. – P. 3001–3010. 45. *Pierelli L.* Transforming growth factor-β1 causes transcriptional activation of CD34 and preserves haematopoietic

stem/progenitor cell activity / L. Pierelli, M. Marone, G. Bonanno et al. // Br.J.Haematol., 2002. – Vol. 118, № 2. – P. 627–637. 46. *Podolak-Dawidziak M.* Stężenie interleukiny 6 (Il-6) w surowicy chorych z zespołem mieloproliferacyjnym (zm) i w nadpłytkowości wtyrnej / M. Podolak-Dawidziak, T. Wróbel, M. Jeleń, Z. Pojda // Acta Haematologica Polonica, 1998. – T. 29, № 2. – S. 251–258. 47. *Rajapaksa R.* Altered oncogene expression and apoptosis in myelodysplastic syndrome marrow cells / R. Rajapaksa, N. Ginzton, L. Rott, P. Greenberg // Blood, 1996. – Vol. 88. – P. 4275–4287. 48. *Rajkumar S.* Bone marrow angiogenesis in 400 patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance, multiple myeloma, and primary amyloidosis / S. Rajkumar, R. Mesa, R. Fonseca et al. // Clin. Cancer Research, 2002. – Vol. 8. – P. 2210–2216. 49. *Robledo M.* Characterization of TGF-β1-binding proteins in human bone marrow stromal cells / M. Robledo, A. Hidalgo, P. Lastres et al. // Br.J.Haematol., 1996. – Vol. 93, № 3. – P. 507–514. 50. *Rosenfeld C.* A hypothesis for the pathogenesis of myelodysplastic syndromes: implications for new therapies / C. Rosenfeld, A. List // Leukemia, 2000. – Vol. 14. – P. 2–8. 51. *Ruggiero G.* A case of myelodysplastic syndrome associated with CD14(+) CD56(+) monocytosis, expansion of NK lymphocytes and defect of HLA-E expression / G. Ruggiero, M. Sica, L. Luciano et.al. // Leukemia Research, 2009. – Vol. 33. – P. 181–185. 52. *Sakaguchi S.* Naturally arising Foxp3-expressing CD25+CD4+ regulatory T cells in immunological tolerance to self and nonself / S. Sakaguchi // Nature Immunology, 2005. – Vol. 6. – P. 345–352. 53. *Shimazaki K.* Evaluation of apoptosis as a prognostic factor in myelodysplastic syndromes / K. Shimazaki, K. Ohshima, J. Suzumiya, C. Kawasaki, M. Kikuchi // Br.J.Haematol., 2000. – Vol. 110, № 3. – P. 584–590. 54. *Shu-Ching C.* Cell Cycle-dependent tumor necrosis factor apoptosis / C. Shu-Ching, O. Stutman // Cancer Res., 1996. – Vol. 56. – P. 1591–1598. 55. *Sloand E.* The role of the immune system in myelodysplasia: implications for therapy / E. Sloand, K. Rezvani // Seminars in Hematology, 2008 – Vol. 45. – P. 39–48. 56. *Stasi R.* Serum levels of tumour necrosis factor-α predict response to recombinant human erythropoietin in patients with myelodysplastic syndrome / R. Stasi, M. Brunetti, M. Conforti et al. // Clin.Lab.Haematol., 1997. – Vol. 19. – P. 197–201. 57. *Stifter G.* Overexpression of tumor necrosis factor-alpha in bone marrow biopsies from patients with myelodysplastic syndromes: relationship to anemia and prognosis / G. Stifter, S. Heiss, G. Gastl et al. // Europ.J.of Haematol., 2005. – Vol. 75. – P. 485–491. 58. *Tien H.* Methylation of the $p15^{INK4B}$ gene in myelodysplastic syndrome: it can be detected early at diagnosis or during disease progression and highly associated with leukaemic transformation / H. Tien, J. Tang, W. Tsay et al. // Br.Haemat., 2001. – Vol. 112, № 1. – P. 148–154. 59. *Tzankov A.* Correlation of high numbers of intratumoral FOXP3+ regulatory T-cells with improved survival in germinal center-like diffuse large B-cell lymphoma, follicular lymphoma and classical Hodgkin's lymphoma / A. Tzankov, C. Meier, P. Hirschmann et al. // Haematologica, 2007. – Vol. 9. – P. 193–200. 60. *Verstovsek S.* Significance of angiogenin plasma concentrations in patients with acute myeloid leukaemia and advanced myelodysplastic syndrome / S. Verstovsek, H. Kantarjian, A. Aguayo et al. // Br.J.Haemat., 2001. – Vol. 114, № 4. – P. 290–295. 61. *Westwood N.* Apoptosis in the myelodysplastic syndromes / N. Westwood, G. Mufti // Curr.Hematol.Rep., 2003. – Vol. 2, № 3. – P. 186–192. 62. *Wierzbowska A.* Angiogeneza i jej znaczenie w biologii ostrej bialaczki szpikowej / A. Wierzbowska, A. Wrzesień-Kuś, T. Robak // Acta Haematologica Polonica, 2002. – T. 33, № 1. – P. 5–17. 63. *Zang D.* Expression of tumor-necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand. Apo2L, and its receptors in myelodysplastic syndrome: effects on in vitro hemopoesis / D. Zang, R. Goodwin, M. Loken et al. // Blood, – 2001. – Vol. 98. – P. 3058–3065. 64. *Zeng W.* Interferon-gamma-induced gene expression in CD34 cells: identification of pathologic cytokine-specific signature profiles / W. Zeng, A. Miyazato, G. Chen et.al. // Blood, 2006. – Vol. 107. – P. 167–175.

Стаття надійшла до редколегії 26.06.13

МЕХАНИЗМЫ РАССТРОЙСТВ ГЕМОПОЭЗА ПРИ МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

Н.Я. ТОМАШЕВСКАЯ

Львовский национальный медицинский университет им. Данила Галицкого

Представлен обзор литературы относительно некоторых аспектов патогенеза миелодиспластического синдрома. Показана роль мутаций онкогенов, значение активации апоптоза клеток, а также роль цитокинов и иммунных механизмов в неэффективном гемопоэзе при этой патологии.

Ключевые слова: миелодиспластический синдром, онкогены, цитокины, апоптоз, ангиогенез.

MECHANISMS OF THE HEMATOPOIETIC DISORDERS IN MYELODYSPLASTIC SYNDROMES

N. TOMASHEVSKA
Danylo Halytskyi Lviv National Medical University

The review presents scientific publications dealing with some aspects of the pathogenesis of myelodysplastic syndromes (MDS). MDS are a heterogeneous group of stem cell disorders characterized by myelodysplastic changes in bone marrow (BM) and peripheral cytopenias due to ineffective hematopoiesis. Differentiation defects, increased apoptosis, and genomic instability leading to leukemia play major roles in disease pathogenesis.

In the MDS, pancytopenia in peripheral blood is a characteristic feature despite the presence of normo- or hypocellular BM. The ineffective hematopoiesis in MDS is owing to increased apoptosis of BM precursors. The progression of the disease is caused by the inhibition of programmed cell death and the accumulation of abnormal, incapable maturing clones.

A large number of genetic alterations have been found in advanced MDS. The most common chromosomal abnormalities in MDS are monosomy 5/*del* (5*q*), monosomy 7/*del* (7*q*) and *del* (20*q*). The chromosomal deletions commonly found in MDS are widely believed to harbour tumor suppressor genes, the loss of which may affect important process such as growth control and normal hematopoiesis.

Somatic mutations in several oncogenes, tumor suppressor genes or genes involved in the regulation of normal hematopoiesis have been described in MDS and implicated in the molecular pathogenesis of this disorder. Increased expression of *Bcl-2* on *CD*34+ cells, point mutations in the *RAS*, *p53* and other genes, methylation of $p15^{INK4B}$ and $p16^{INK4A}$ genes are associated with disease progression and poor survival in MDS.

Increased concentration of cytokines, that induce programmed cell death, is believed to be the reason of induction cell apoptosis. Tumor necrosis factor alpha (*TNF*-□), transforming growth factor β (*TGF*-β) and interleukin 1 beta (*IL*-1β) may be some of the major apoptosis-inducing cytokines in this pathology. Increased expression of *FAS*/*CD*95, a member of the *TNF* receptor superfamily and a potent inducer of apoptosis, has also been noted in MDS and correlated with ineffective erythropoiesis.

A lot of evidence suggests about increased angiogenesis in cases with advanced MDS and leukemic progression of the disease. High vascular endothelial growth factor level is a negative prognostic factor in acute myeloid leukemia and advanced MDS.

Dysregulation of the immune response has been found to be relevant to the pathogenesis of BM failure in MDS. Increase, functional defects and altered migration of the T cell regulatory population have been also described in MDS.

Understanding the role of these processes in the MDS initiation and progression is important for further development of diagnosis and treatment of the disease and for its course prediction.

Key words: myelodysplastic syndromes, oncogenes, cytokines, apoptosis, angiogenesis.