Клиническая онкогематология. 2018;11(4):313–8

Clinical oncohematology. 2018;11(4):313–8

ОБЗОРЫ

REVIEWS

Роль иммунологического синапса в биологии хронического лимфолейкоза

Immunological Synapse in the Biology of Chronic Lymphocytic Leukemia

Д.С. Бадмажапова, И.В. Гальцева, Е.Е. Звонков

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России,
Новый Зыковский пр-д, д. 4, Москва, Российская Федерация, 125167

DS Badmazhapova, IV Gal'tseva, EE Zvonkov

National Research Center for Hematology,
4 Novyi Zykovskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125167

РЕФЕРАТ

Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) — злокачественное лимфопролиферативное заболевание, которое проявляется накоплением опухолевых В-лимфоцитов с характерным иммунофенотипом (CD19+CD5+CD23+) в костном мозге, периферической крови и вторичных лимфоидных органах. По клиническому течению ХЛЛ является гетерогенным заболеванием. Это самый частый вид лейкоза у лиц старшей возрастной группы. Несмотря на применение новых лекарственных средств, остаются рефрактерные формы заболевания. Последние открытия в иммунологии позволили понять некоторые механизмы уклонения опухолевых клеток от иммунного надзора. Взаимодействие клеток иммунной системы друг с другом осуществляется за счет формирования иммунологического синапса, в котором основная роль отводится семейству молекул CD28/B7, так называемым иммунным контрольным точкам, регулирующим активационные и ингибирующие механизмы регуляции клеток. Приобретение клетками опухолевого фенотипа — многоступенчатый процесс, в котором клетка приобретает уникальные биологические свойства, в т. ч. и возможность быть невидимой для иммунитета. В отличие от солидных опухолей при лимфопролиферативных заболеваниях опухолевые В-лимфоциты способны экспрессировать главный комплекс гистосовместимости II класса и костимулирующие молекулы CD80 и CD86. Это свидетельствует о том, что они могут быть антигенпрезентирующими клетками для Т-клеток. Наличие коингибирующих молекул на поверхности опухолевых клеток может служить одним из факторов ингибирования иммунного ответа. В настоящем обзоре рассматриваются современные представления о биологических особенностях и иммунологических взаимодействиях клеток ХЛЛ с клетками микроокружения.

Ключевые слова: хронический лимфолейкоз, иммунологический синапс, иммунитет.

ABSTRACT

Chronic lymphocytic leukemia (CLL) is a lymphoproliferative disease manifested by accumulation of tumor B-cells with characteristic immunophenotype (CD19+CD5+CD23+) in bone marrow, peripheral blood and secondary lymphoid organs. The clinical course of CLL is heterogeneous. This is the most prevalent leukemia among older-aged patients. Despite the use of novel drugs refractory forms of disease remain. The latest discoveries in immunology enabled understanding of some mechanisms of tumor evasion from immune surveillance. The interaction of immune system cells occurs due to the development of immunological synapse that predominantly depends on the family of CD28/B7 molecules, the so-called immune checkpoints able to control the activating and inhibiting mechanisms of cells. The acquisition of tumor phenotype is a multistage process, in which cells obtain unique biological properties including the ability of being invisible to the immune system. As opposed to solid tumors in lymphoproliferative diseases tumor B-cells are able to express major histocompatibility complex class II and CD80 and CD86 co-stimulatory molecules. It proves their ability to present antigens to T-cells. Co-inhibitory molecules on the surface of tumor cells is a factor contributing to the inhibition of immune response. The present paper reviews current conceptions of biological properties and immunological interactions of CLL cells with the microenvironmental cells.

Keywords: chronic lymphocytic leukemia, immunological synapse, immune system.

Получено: 15 марта 2018 г.
Принято в печать: 29 июня 2018 г.

Received: March 15, 2018
Accepted: June 29, 2018

Для переписки: Дарима Сэмункоевна Бадмажапова, Новый Зыковский пр-д, д. 4, Москва, Российская Федерация, 125167; тел.: +7(929)562-93-41; e-mail: badmazhapova-darima@mail.ru

For correspondence: Darima Semunkoevna Badmazhapova, 4 Novyi Zykovskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125167; Tel.: +7(929)562-93-41; e-mail: badmazhapova-darima@mail.ru

© 2018 практическая медицина

Для цитирования: Бадмажапова Д.С., Гальцева И.В., Звонков Е.Е. Роль иммунологического синапса в биологии хронического лимфолейкоза. Клиническая онкогематология. 2018;11(4):313–8.
DOI: 10.21320/2500-2139-2018-11-4-313-318

For citation: Badmazhapova DS, Gal'tseva IV, Zvonkov EE. Immunological Synapse in the Biology of Chronic Lymphocytic Leukemia. Clinical oncohematology. 2018;11(4):313–8.
DOI: 10.21320/2500-2139-2018-11-4-313-318

ВВЕДЕНИЕ

Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) — злокачественное лимфопролиферативное заболевание, которое проявляется накоплением опухолевых В-лимфоцитов в костном мозге, периферической крови и вторичных лимфоидных органах. Опухолевые клетки имеют характерный иммунофенотип: на мембране клеток экспрессируются В-клеточные маркеры CD19 и CD23, а также Т-клеточный маркер CD5 [1]. ХЛЛ является самым распространенным видом лейкоза в старшей возрастной группе, среди заболевших преобладают мужчины, медиана возраста составляет 67–72 года [1, 2]. По клиническому течению ХЛЛ является гетерогенным заболеванием — от индолентного, протекающего бессимптомно и не требующего химиотерапии десятки лет, до агрессивного, с показаниями к немедленному началу специфической терапии. Для оценки прогноза ХЛЛ используется международный прогностический индекс (CLL-IPI). CLL-IPI включает пять параметров, с учетом которых выделяют четыре группы риска (табл. 1) [3].

Однако, согласно международным рекомендациям, срок начала терапии определяется клиническими, а не биологическими факторами [1]. К настоящему времени разработаны новые лекарственные средства, которые позволяют добиться длительных стойких ремиссий у большинства пациентов. Несмотря на это, остаются рефрактерные формы заболевания.

Последние открытия в иммунологии позволили понять некоторые механизмы уклонения опухолевых клеток от иммунного надзора. Общепринятой является теория развития опухоли, предложенная G.P. Dunn и соавт. в 2002 г. [4]. Суть данной теории заключается в том, что процесс развития опухоли включает три фазы: элиминацию, равновесие и уклонение от иммунного надзора. Для клинической манифестации опухолевые клетки должны приобрести способность к уклонению от или подавлению иммунной системы, в частности Т-лимфоцитов [4, 5]. Биологические основы данного процесса обусловлены разнообразными факторами, в т. ч. и способностью опухолевой клетки экспрессировать коингибирующие антигены. Эти антигены влияют на регуляцию иммунных клеток, участвующих в межклеточных иммунных взаимодействиях с опухолевой клеткой, так называемом иммунологическом синапсе (ИС). По данным последних исследований, при ХЛЛ происходит не только накопление опухолевых клеток в результате дефектов апоптоза, но и деление их в псевдогерминативных центрах лимфатических узлов. Клетки ХЛЛ преобразовывают микроокружение и способны взаимодействовать с его элементами (мезенхимными стромальными клетками, фолликулярными дендритными клетками, Т-клетками и т. д.) с формированием ИС [6].

Таблица 1. Международный прогностический индекс ХЛЛ

Параметр	Неблагоприятный фактор	Баллы
17p/*TP53*	Делеция/мутация	4
Статус *IgHV*	Без мутаций	2
β2-микроглобулин	> 3,5 г/л	2
Возраст	> 65 лет	1
Стадия по Binet или Rai	B/C или III–IV	1
Группа риска	**Суммарный балл**	
Низкий	0–1	
Промежуточный	2–3	
Высокий	4–6	
Очень высокий	7–10	

ПОНЯТИЕ ИММУНОЛОГИЧЕСКОГО СИНАПСА

ИС — это структурированная зона контакта между клетками, участвующими в реализации той или иной формы иммунологического распознавания, и связанной с ним передачей сигнала [7]. Синапс в переводе с греческого языка означает «соединение» или «связь». Данный термин используется для обозначения структур, формирующихся в процессе мейоза между хромосомами, нейронами, а с 1998 г. — в иммунологии. Современные методики визуализации клеток и их контактов друг с другом позволили изучить этапы развития межклеточных взаимодействий. Было обнаружено, что рецепторы на поверхности клеток в процессе формирования межклеточного контакта распределяются определенным образом, образуя специализированные кластеры, высокоорганизованные в пространстве и времени. Кроме того, внутриклеточные сигнальные пути, адаптерные белки и белки цитоскелета клетки связаны с этими молекулярными структурами [8].

Было установлено, что на начальном этапе межклеточного взаимодействия Т-клеток с антигенпрезентирующими клетками (АПК) происходит контакт молекул адгезии друг с другом. Такое взаимодействие называется «незрелым» ИС. В «незрелом» ИС молекулы адгезии располагаются в центре ИС, а Т-клеточный рецептор (TCR), антиген в составе главного комплекса гистосовместимости (MHC) I–II класса, — на периферии. Далее происходит перераспределение поверхностных белков клетки: в центр перемещаются MHC I–II класса, представляющие антиген с TCR и костимулирующие (CD28) или коингибирующие (CTLA-4 — цитотоксический Т-лимфоцитарный антиген-4, CD152; PD-1 — программируемая клеточная гибель-1, CD279) антигены,

а на периферию — молекулы адгезии. Такое распределение антигенов называется «зрелым» ИС, который позволяет осуществить доставку сигнала в клетку [7, 9]. Презентация антигена без костимуляции приводит к анергии Т-клеток. В каждой паре взаимодействующих молекул одна является конститутивной, т. е. спонтанно экспрессируется на покоящихся клетках, а вторая индуцируется при активации клетки. На одной клетке могут экспрессироваться лиганды одних и тех же молекул, включающие противоположные по эффекту сигналы [7]. Формирование ИС между клетками может происходить в разных условиях при выполнении различных функций.

При лимфопролиферативных заболеваниях опухолевые В-лимфоциты могут служить АПК для Т-клеток, экспрессируя МНС II класса и костимулирующие молекулы CD80 и CD86. Это наблюдается и при ХЛЛ [10]. Формирование ИС с клетками микроокружения является главным условием для выживания и пролиферации опухолевых клеток. Для клеток ХЛЛ характерна зависимость от стимулов микроокружения, что объясняет быстрое разрушение периферических клеток ХЛЛ *in vitro* [11, 12]. Подтверждением формирования ИС между клетками ХЛЛ и Т-клетками служит сужение репертуара рецепторов Т-лимфоцитов, что может быть обусловлено постоянным взаимодействием В-клеток ХЛЛ с Т-лимфоцитами, специфичными к одному и тому же антигену [13].

Т- И В-КЛЕТОЧНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ

В настоящее время известно, что для Т-лимфоцитов характерна двухсигнальная модель активации: сигнал 1 — взаимодействие TCR с антигеном в составе МНС, расположенного на АПК; сигнал 2 — взаимодействие рецептора Т-клетки CD28 с лигандами CD80 или CD86, экспрессирующихся на поверхности АПК. Периферическая толерантность лимфоцитов к собственным тканям, завершение иммунного ответа при элиминации антигена из организма, осуществляется за счет экспрессии ингибирующих молекул, также выполняющих свою функцию за счет лиганд-рецепторных взаимодействий, основными из которых являются CTLA-4, PD-1 и их лиганды CD80/86, PD-L1/L2 соответственно [7, 14].

Семейство CD28/B7 является одним из самых важных корецепторов, которые организуют и регулируют адаптивные иммунные реакции.

CD28 — гликопротеид, член суперсемейства иммуноглобулинов. CD28 конституционально экспрессируется на большинстве Т-лимфоцитов. Активация Т-клеток приводит к увеличению его экспрессии. CD28 относится к адгезивным молекулам [15]. CD80 и CD86 являются лигандами CD28. Они экспрессируются на АПК и Т-клетках в ответ на активацию. Взаимодействие CD80/86 с CD28 приводит к повышению секреции интерлейкина-2 Т-клетками и к их активации. Отсутствие костимулирующего сигнала вызывает апоптоз или анергию Т-клеток [16].

Взаимодействие CD28 с CD80/86 служит сигналом к экспрессии на Т-клетке CTLA-4. CTLA-4 — член суперсемейства иммуноглобулинов, который представлен на активированных Т-клетках, а также на регуляторных Т-хелперах и ответствен за доставку ингибирующего сигнала, ослабление иммунного ответа и клеточную диссоциацию. Т-клетки начинают синтезировать CTLA-4 вскоре после начала костимуляции, но сперва эта молекула находится внутри клетки и только через 48–72 ч появляется на ее поверхности в зоне ИС. CTLA-4 обладает в 1000–2500 раз более высоким сродством к CD80 или CD86, чем CD28. Главная цель связывания CTLA-4 состоит в доставке ингибирующего сигнала. Другими словами, функция CTLA-4 состоит в блокировании цепи активационных событий [7].

Ингибирующим свойством обладает и рецептор PD-1, который также относится к суперсемейству иммуноглобулинов. PD-1 негативно регулирует TCR посредством ингибирования фосфорилирования ζ-цепи TCR [17, 18].

Таким образом, для активации Т-клеток требуется не только контакт антигена и специфичного к нему TCR, но и взаимодействие костимулирующих молекул АПК CD80/86 с рецептором CD28.

В-лимфоциты также должны получать по меньшей мере два сигнала для включения их программы активации. Сигнал 1 осуществляется после распознавания В-клеточным рецептором (BCR) антигена. Сигнал 2 зависит от взаимодействия активирующих и ингибирующих корецепторов, которые индуцируют положительный или отрицательный сигнал для регуляции клетки. Взаимодействие этих противоположных сигналов определяет степень активации В-клетки и ее дальнейшую судьбу [19].

К основным активационным антигенам В-лимфоцитов относятся CD19, CD21, CD81, которые составляют активационный корецепторный комплекс, взаимодействующий с BCR и снижающий порог чувствительности к антигену [20, 21]. Кроме того, к активационным корецепторам относится и CD20, участвующий в обеспечении оптимального В-клеточного иммунного ответа, в частности, против Т-независимых антигенов [22]. Еще одним важным активационным рецептором В-клетки является CD40-рецептор, взаимодействующий с Т-клеточным лигандом CD154 (CD40L). Взаимодействие CD40-CD40L вызывает активацию, запуск синтеза и экспрессию CD80/CD86 на В-лимфоците.

К основным ингибирующим антигенам В-лимфоцитов отнесены CD22, CD30L (CD153), PD-1, CTLA-4. CD22 экспрессируется на поверхности активированных В-клеток и В-клеток памяти и ингибирует активацию BCR за счет угнетения Ca^{2+}-зависимой передачи сигнала [23].

CD30L (CD153) — лиганд рецептора Т-клеток CD30 (рецептор семейства фактора некроза опухолей). В работе A. Cerutti и соавт. [24] было показано, что взаимодействие CD30-CD30L приводит к нарушению переключения классов иммуноглобулинов в В-лимфоцитах и к ингибированию их активации.

PD-1 представляет собой ингибирующую молекулу В-клеток человека, и ее регуляция в В-лимфоците все еще активно изучается. Первичная функция PD-1 заключается в ослаблении иммунного ответа. В исследовании Y. Agata и соавт. [25] было показано,

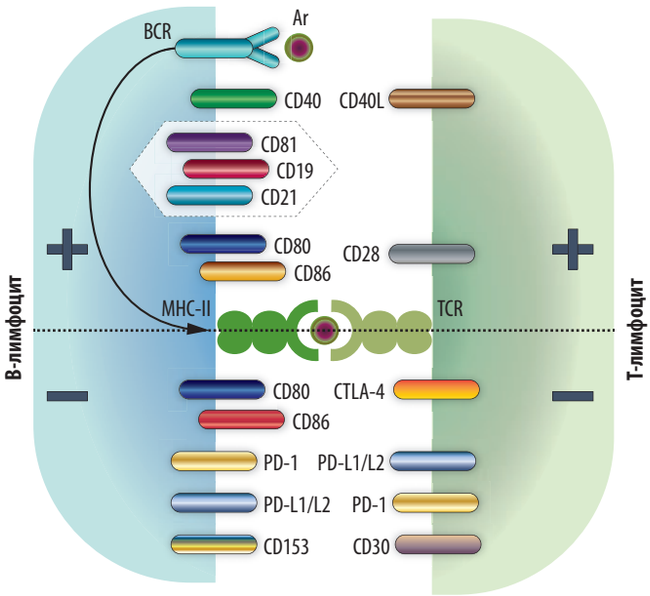

Рис. 1. Основные костимулирующие (+) и коингибирующие (–) молекулы Т- и В-лимфоцитов в составе иммунологического синапса

BCR — В-клеточный рецептор; MHC-II — главный комплекс гистосовместимости, II класс; TCR — Т-клеточный рецептор; Ag — антиген.

Fig. 1. The main co-stimulatory (+) and co-inhibitory (–) molecules of T- and B-cells in the immunological synapse

BCR — B-cell receptor; MHC-II — major histocompatibility complex, class II; TCR — T-cell receptor; Ag — antigen.

что нокаутирование гена *PD-1* у мышей приводит к В-клеточному лимфоцитозу и спленомегалии. Экспрессия PD-1 на В-лимфоцитах снижалась или исчезала в герминативном центре лимфоидных фолликулов, а после выхода В-клетки из герминативного центра PD-1 вновь экспрессировался [19]. Это свидетельствует о том, что PD-1 является регулятором неконтролируемой В-клеточной активации [19, 25].

PD-1 имеет два известных лиганда: PD-L1 (B7-H1 или CD274) и PD-L2 (B7-DC, CD273). PD-L2 экспрессируется на большинстве АПК и активированных Т-клетках CD4+. Напротив, PD-L1 экспрессируется не только на гемопоэтических клетках, но и на эндотелиальных, эпителиальных, мышечных клетках, клетках трофобласта и т. д. [19]. Экспрессия PD-L1 и PD-L2 увеличивается при активации В-клетки [26].

Таким образом, функции Т- и В-клеток регулируются сложной системой, отражающей тонкую взаимосвязь активирующих и ингибирующих сигналов [19] (рис. 1).

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЙ СИНАПС ПРИ ХЛЛ

Биологические особенности клеток ХЛЛ уникальны. Они сочетают в себе характеристики как В-, так и Т-лимфоцитов. Подтверждением этому служит коэкспрессия В-клеточных и Т-клеточных рецепторов, активация тирозинкиназы, характерной для Т-клеток — Lck (от англ. Lymphocyte kinase), необходимой для активации Zap70, в сочетании с активными В-клеточными киназами (тирозинкиназа Брутона, фосфатидилинозитол-3-киназа, селезеночная тирозинкиназа, протеинкиназа С и др.) [27].

Было замечено, что опухолевая популяция клеток ХЛЛ гетерогенна по своим биологическим характеристикам и отличается в зависимости от их локализации. Так, опухолевые клетки ХЛЛ периферической крови являются «плохими» АПК. Это связано с низкой экспрессией костимулирующих молекул на их поверхности, а отсутствие второго костимулирующего сигнала индуцирует Т-клеточную анергию и приводит к еще большему усугублению Т-клеточной функции [28–30]. Напротив, клетки ХЛЛ в костном мозге и лимфатических узлах способны пролиферировать и обладают характеристиками активированных В-клеток [29, 30]. На их поверхности экспрессируются костимулирующие молекулы CD80 и CD86, которые вызывают Т-клеточную активацию [28].

Еще в 1970-е годы было обнаружено, что в периферической крови больных ХЛЛ нарушено соотношение CD4/CD8 и смещено в сторону цитотоксических Т-лимфоцитов [31–34]. В лимфатических узлах и костном мозге преобладали Т-клетки CD4+ [35]. Такое перераспределение Т-клеток обусловлено секрецией опухолевыми клетками ХЛЛ хемокина CCL22, который вызывает миграцию в лимфатические узлы Т-клеток CD4+, экспрессирующих рецептор CCR4 [36], что и служит причиной уменьшения количества Т-клеток CD4+ в периферической крови. Это обусловлено тем, что Т-клетки CD4+ необходимы для формирования ниши ХЛЛ в лимфатических узлах и являются важным компонентом опухолевого микроокружения. На мышиной модели было продемонстрировано, что селективное удаление Т-клеток CD4+ приводило к нарушению пролиферации клеток ХЛЛ [37].

Опухолевые В-лимфоциты ХЛЛ развиваются в специфическом микроокружении ткани лимфатического узла и в костном мозге, где они взаимодействуют с различными популяциями клеток: мезенхимными стромальными клетками, «клетками-няньками», фолликулярными дендритными клетками, Т-клетками и др. Было продемонстрировано, что преобразование микроокружения опухолевыми клетками происходит и за счет переключения метаболизма клеток на анаэробный гликолиз. Интенсивное потребление питательных веществ (глюкозы, глутамина и триптофана) опухолевыми клетками приводит к их дефициту в клетках окружения. Одновременно выделяются и накапливаются токсичные метаболические побочные продукты, которые нарушают нормальную работу клеток иммунного контроля [38]. Особое значение в поддержании пролиферации опухолевых клеток имеют «клетки-няньки». «Клетки-няньки» — это мононуклеарные клетки периферической крови пациентов с ХЛЛ, экспрессирующие CD68 [39, 40], они отличаются от обычных моноцитов и встречаются только у больных ХЛЛ. Было проведено исследование, которое показало, что культивирование моноцитов, полученных от здоровых людей, с клетками ХЛЛ вызывает дифференцировку моноцитов в «клетки-няньки». Нормальные В-клетки не способны индуцировать такую дифференцировку моноцитов [39]. «Клетки-няньки» выделяют хемокины и ростовые факторы, которые облегчают выживание и пролиферацию клеток ХЛЛ [41–43].

Среди цитотоксических Т-лимфоцитов периферической крови преобладают субпопуляции с более зрелым клеточным фенотипом, что, вероятно, связано с постоянной антигенной стимуляцией. Терминальная дифференцировка цитотоксических Т-клеток препятствует распознаванию опухолевых антигенов и элиминации клеток ХЛЛ [44, 45].

Изменение числа циркулирующих Т-клеток в ряде исследований связывают с прогнозом заболевания. В работе F. Herrmann и соавт. [32] показано, что увеличение количества Т-клеток CD8+ коррелировало с более поздней стадией по Rai. В исследовании C. Nunes и соавт. [45] продемонстрировано, что изменение соотношения CD4/CD8 может определять более короткое время до начала лечения и ухудшать выживаемость без прогрессирования.

При ХЛЛ Т-клетки (CD4+ и CD8+) приобретают так называемый истощенный фенотип с нарушенной секреторной функцией [46]. В работе A.G. Ramsay и соавт. [28] у больных ХЛЛ в Т-лимфоцитах были обнаружены изменения экспрессии генов, участвующих в клеточной дифференцировке, формировании цитоскелета и транспорте цитотоксических везикул. Подобные дефекты в экспрессии генов наблюдались и в здоровых Т-клетках при совместном их культивировании с клетками ХЛЛ. Т-клетки при взаимодействии с клетками ХЛЛ не способны к эффективной поляризации мембраны, а следовательно, и к формированию ИС и осуществлению своей функции. На Т-клетках пациентов с ХЛЛ экспрессия PD-1 была повышена в сравнении с донорами [47]. В некоторых исследованиях это расценивалось как фактор плохого прогноза [45, 48]. Экспрессия PD-1 была сопоставима между клетками ХЛЛ из периферической крови и костного мозга. В исследовании M. Grzywnowicz и соавт. [48] экспрессия PD-1 не зависела от пола, возраста, стадии по Binet, экспрессии ZAP-70 и CD38, а также от наличия хромосомных аберраций. Однако в работе J. Li и соавт. в группе пациентов с неблагоприятными хромосомными аномалиями Т-клетки CD8+ экспрессировали PD-1 интенсивнее, чем в группе пациентов с благоприятными хромосомными аберрациями [49]. В работах D. Brusa и соавт. [50] были сообщения о том, что экспрессия PD-L1 повышается на циркулирующих клетках ХЛЛ после стимуляции и клетках ХЛЛ, расположенных в псевдогерминативных центрах, по сравнению с В-клетками здоровых доноров. Было обнаружено, что клетки ХЛЛ PD-L1+ и инфильтрирующие Т-клетки PD-1+ могут образовывать ИС в пролиферативных центрах лимфатических узлов пациентов с ХЛЛ, что приводит к ингибированию функции Т-клеток [50]. A.G. Ramsay и соавт. [47] описали связь экспрессии PD-L1 на клетках ХЛЛ с неблагоприятным прогнозом. Однако данные разных исследователей противоречивы, что затрудняет интерпретацию полученных результатов [47, 51]. Вероятно, они связаны с особенностями пробоподготовки исследуемого материала, лабораторного метода исследования и т. д.

Было доказано, что В-лимфоциты ХЛЛ, культивируемые вместе со стромальными клетками костного мозга, избегают как спонтаного, так и индуцированного лекарственными средствами апоптоза [52, 53]. Этому способствует хемокиновый лиганд CXCL12, который и оказывает антиапоптотическое действие. CXCL12, секретируемый стромальными клетками, направляет миграцию лейкозных клеток, которые экспрессируют рецептор CXCR4 (CD184), через строму и облегчает их проникновение в ткани. Клетки ХЛЛ способны сами секретировать хемокины и обеспечивать аутокринный способ стимуляции В-клеток [6].

Таким образом, ключевые события в развитии ХЛЛ происходят главным образом в лимфоидных тканях и костном мозге под влиянием опухолевого микроокружения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В-лимфоциты ХЛЛ различаются по своим биологическим свойствам в зависимости от места их пребывания. Опухолевые клетки в лимфатических узлах и костном мозге способны преобразовывать микроокружение, что обеспечивает им выживание и лекарственную устойчивость. Изучение биологии опухолевых клеток ХЛЛ, взаимодействия их с Т-клеточным звеном иммунитета позволило глубже понять механизмы регуляции иммунного ответа при этом заболевании. Развитие ХЛЛ связано со способностью опухолевых клеток подавлять иммунный ответ (в частности, Т-клеток) посредством нарушения формирования иммунологического синапса и их анергии. Такие особенности опухолевых В-клеток ХЛЛ могут быть использованы в будущих разработках иммунотерапии.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: все авторы.
Сбор и обработка данных: Д.С. Бадмажапова.
Предоставление материалов исследования: все авторы.
Анализ и интерпретация данных: все авторы.
Подготовка рукописи: все авторы.
Окончательное одобрение рукописи: Е.Е. Звонков, И.В. Гальцева.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. Blood. 2008;111(12):5446–56. doi: 10.1182/blood-2007-06-093906.

2. Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2015;26(Suppl 5):v78–v84. doi: 10.1093/annonc/mdv303.

3. The International CLL-IPI working group. An international prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL-IPI): a meta-analysis of individual patient data. Lancet Oncol. 2016;17(6):779–90. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30029-8.

4. Dunn GP, Bruce AT, Ikeda H, et al. Cancer immunoediting: from immunosurveillance to tumor escape. Nat Immunol. 2002;3(11):991–8. doi: 10.1038/ni1102-991.

5. Mellor AL, Munn DH. Tryptophan catabolism and regulation of adaptive immunity. J Immunol. 2003;170(12):5809–13. doi: 10.4049/jimmunol.170.12.5809.

6. Vladimirova R, Popova D, Vikentieva E, et al. Chronic Lymphocytic Leukemia — Microenvironment and B Cells. In: Guenova M, Balatzenko G, eds. Leukemias: Updates and New Insights [Internet]; 2015. pp. 247–76. doi: 10.5772/60761. Available from: https://www.intechopen.com/books/leukemias-updates-and-new-insights/chronic-lymphocytic-leukemia-microenvironment-and-b-cells (accessed 31.05.2018).

7. Ярилин А.А. Иммунология: учебник. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. С. 394–403.

[Yarilin AA. Immunologiya: uchebnik. (Immunology: a manual.) Moscow: GEOTAR-Media Publ.; 2010. pp. 394–403. (In Russ)]

8. Kupfer A, Kupfer H. Imaging immune cell interactions and functions: SMACs and the immunological synapse. Semin Immunol. 2003;15(6):295–300. doi: 10.1016/j.smim.2003.09.001.

9. Dustin ML. Modular design of immunological synapses and kinapses. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2009;1(1):a002873. doi: 10.1101/cshperspect.a002873.

10. Janeway C, Travers P, Walport M, et al. Immunobiology. The immune system in health and disease, 6th edn. Garland Science; 2005.

11. Burger JA. Nurture versus nature: the microenvironment in chronic lymphocytic leukemia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2011;1:96–103. doi: 10.1182/asheducation-2011.1.96.

12. Pasikowska M, Walsby E, Apollonio B, et al. Phenotype and immune function of lymph node and peripheral blood CLL cells are linked to transendothelial migration. Blood. 2016;128(4):563–73. doi: 10.1182/blood-2016-01-683128.

13. Hofbauer JP, Heyder C, Denk U, et al. Development of CLL in the TCL1 transgenic mouse model is associated with severe skewing of the T-cell compartment homologous to human CLL. Leukemia. 2011;25(9):1452–8. doi: 10.1038/leu.2011.111.

14. Greenwald RJ, Freeman GJ, Sharpe AH. The B7 family revisited. Annu Rev Immunol. 2005;23(1):515–48. doi: 10.1146/annurev.immunol.23.021704.115611.

15. Sansom DM. CD28, CTLA-4 and their ligands: who does what and to whom? Immunology. 2000;101(2):169–77. doi: 10.1046/j.1365-2567.2000.00121.x.

16. Boussiotis VA, Freeman GJ, Gribben GJ, et al. The role of B7-1/B7-2:CD28/CTLA-4 pathways in the prevention of anergy, induction of productive immunity and downregulated of the immune response. Immunol Rev. 1996;153(1):5–26. doi: 10.1111/j.1600-065x.1996.tb00918.x.

17. Yokosuka T, Takamatsu M, Kobayashi-Imanishi W, et al. Programmed cell death 1 forms negative costimulatory microclusters that directly inhibit T cell receptor signaling by recruiting phosphatase SHP2. J Exp Med. 2012;209(6):1201–17. doi: 10.1084/jem.20112741.

18. Sheppard KA, Fitz LJ, Lee JM, et al. PD-1 inhibits T-cell receptor induced phosphorylation of the ZAP70/CD3 zeta signalosome and downstream signaling to PKC theta. FEBS Lett. 2004;574(1–3):37–41. doi: 10.1016/j.febslet.2004.07.083.

19. Thibult M-L, Mamessier E, Gertner-Dardenne J, et al. PD-1 is a novel regulator of human B-cell activation. Int Immunol. 2013;25(2):129–37. doi: 10.1093/intimm/dxs098.

20. Wang K, Wei G, Liu D. CD19: a biomarker for B cell development, lymphoma diagnosis and therapy. Exp Hematol Oncol. 2012;1(1):36. doi: 10.1186/2162-3619-1-36.

21. Mills DM, Stolpa JC, Cambier JC. Modulation of MHC class II signal transduction by CD19. Adv Exp Med Biol. 2007;596:139–48. doi: 10.1007/0-387-46530-8_12.

22. Kuijpers TW, Bende RJ, Baars PA, et al. CD20 deficiency in humans results in impaired T cell-independent antibody responses. J Clin Invest. 2010;120(1):214–22. doi: 10.1172/JCI40231.

23. Nitschke L. CD22 and Siglec-G: B-cell inhibitory receptors with distinct functions. Immunol Rev. 2009;230(1):128–43. doi: 10.1111/j.1600-065X.2009.00801.x.

24. Cerutti A, Kim EC, Shah S, et al. Dysregulation of CD30+ T cells by leukemia impairs isotype switching in normal B cells. Nat Immunol. 2001;2(2):150–6. doi: 10.1038/84254.

25. Agata Y, Kawasaki A, Nishimura H, et al. Expression of the PD-1 antigen on the surface of stimulated mouse T and B lymphocytes. Int Immunol. 1996;8(5):765–72. doi: 10.1093/intimm/8.5.765.

26. Chinai JM, Janakiram M, Chen F, et al. New immunotherapies targeting the PD-1 pathway. Trends Pharmacol Sci. 2015;36(9):587–95. doi: 10.1016/j.tips.2015.06.005.

27. Majolini MB, D'Elios MM, Galieni P, et al. Expression of the T-cell-specific tyrosine kinase Lck in normal B-1 cells and in chronic lymphocytic leukemia B cells. Blood. 1998;91(9):3390–6.

28. Ramsay AG, Johnson AJ, Lee AM, et al. Chronic lymphocytic leukemia T cells show impaired immunological synapse formation that can be reversed with an immunomodulating drug. J Clin Invest. 2008;118(7):2427–37. doi: 10.1172/JCI35017.

29. Caligaris-Cappio F, Bertilaccio MT, Scielzo C. How the microenvironment wires the natural history of chronic lymphocytic leukemia. Semin Cancer Biol. 2014;24:43–8. doi: 10.1016/j.semcancer.2013.06.010.

30. Damle RN, Calissano C, Chiorazzi N. Chronic lymphocytic leukaemia: a disease of activated monoclonal B cells. Clin Haematol. 2010;23(1):33–45. doi: 10.1016/j.beha.2010.02.001.

31. Lauria F, Foa R, Catovsky D. Increase in T gamma lymphocytes in B-cell chronic lymphocytic leukaemia. Scand J Haematol. 1980;24(2):187–90. doi: 0.1111/j.1600-0609.1980.tb02366.x.

32. Herrmann F, Lochner A, Philippen H, et al. Imbalance of T cell subpopulations in patients with chronic lymphocytic leukaemia of the B cell type. Clin Exp Immunol. 1982;49(1):157–62.

33. Mills KH, Worman CP, Cawley JC. T-cell subsets in B-chronic lymphocytic leukaemia (CLL). Br J Haematol. 1982;50(4):710–2. doi: 10.1111/j.1365-2141.1982.tb01974.x.

34. Platsoucas CD, Galinski M, Kempin S, et al. Abnormal T lymphocyte subpopulations in patients with B cell chronic lymphocytic leukemia: an analysis by monoclonal antibodies. J Immunol. 1982;129(5):2305–12.

35. Pizzolo G, Chilosi M, Ambrosetti A, et al. Immunohistologic study of bone marrow involvement in B-chronic lymphocytic leukemia. Blood. 1983;62(6):1289–96.

36. Ghia P, Strola G, Granziero L, et al. Chronic lymphocytic leukemia B cells are endowed with the capacity to attract CD4+, CD40L+ T cells by producing CCL22. Eur J Immunol. 2002;32(5):1403–13. doi: 10.1002/1521-4141(200205)32:5<1403::aid-immu1403>3.0.co;2-y.

37. Bagnara D, Kaufman MS, Calissano C, et al. A novel adoptive transfer model of chronic lymphocytic leukemia suggests a key role for T lymphocytes in the disease. Blood. 2011;117(20):5463–72. doi: 10.1182/blood-2010-12-324210.

38. Qorraj M, Bottcher M, Mougiakakos D. PD-L1/PD-1: new kid on the "immune metabolic" block. Oncotarget. 2017;8(43):73364–5. doi: 10.18632/oncotarget.20639.

39. Burger JA, Tsukada N, Burger M, et al. Blood-derived nurse-like cells protect chronic lymphocytic leukemia B cells from spontaneous apoptosis through stromal cell-derived factor-1. Blood. 2000;96(8):2655–63.

40. Tsukada N, Burger JA, Zvaifler NJ, Kipps TJ. Distinctive features of "nurse-like" cells that differentiate in the context of chronic lymphocytic leukemia. Blood. 2002;99(3):1030–7. doi: 10.1182/blood.V99.3.1030.

41. Schiemann B, Gommerman JL, Vora K, et al. An essential role for BAFF in the normal development of B cells through a BCMA-independent pathway. Science. 2001;293(5537):2111–4. doi: 10.1126/science.1061964.

42. Schneider P, Takatsuka H, Wilson A, et al. Maturation of marginal zone and follicular B cells requires B cell activating factor of the tumor necrosis factor family and is independent of B cell maturation antigen. J Exp Med. 2001;194(11):1691–7. doi: 10.1084/jem.194.11.1691.

43. Mackay F, Schneider P, Rennert P, et al. BAFF and APRIL: a tutorial on B cell survival. Annu Rev Immunol. 2003;21(1):231–64. doi: 10.1146/annurev.immunol.21.120601.141152.

44. Walton JA, Lydyard PM, Nathwani A, et al. Patients with B cell chronic lymphocytic leukaemia have an expanded population of CD4 perforin expressing T cells enriched for human cytomegalovirus specificity and an effector-memory phenotype. Br J Haematol. 2010;148(2):274–84. doi: 10.1111/j.1365-2141.2009.07964.x.

45. Nunes C, Wong R, Mason M, et al. Expansion of a CD8(+) PD-1(+) replicative senescence phenotype in early stage CLL patients is associated with inverted CD4:CD8 ratios and disease progression. Clin Cancer Res. 2012;18(3):678–87. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-2630.

46. Brown JA, Dorfman DM, Ma FR, et al. Blockade of programmed death-1 ligands on dendritic cells enhances T cell activation and cytokine production. J Immunol. 2003;170(3):1257–66. doi: 10.4049/jimmunol.170.3.1257.

47. Ramsay AG, Clear AJ, Fatah R, et al. Multiple inhibitory ligands induce impaired T-cell immunologic synapse function in chronic lymphocytic leukemia that can be blocked with lenalidomide: establishing a reversible immune evasion mechanism in human cancer. Blood. 2012;120(7):1412–21. doi: 10.1182/blood-2012-02-411678.

48. Grzywnowicz M, Karabon L, Karczmarczyk A, et al. The function of a novel immunophenotype candidate molecule PD-1 in chronic lymphocytic leukemia. Leuk Lymphoma. 2015;56(10):2908–13. doi: 10.3109/10428194.2015.1017820.

49. Li J, Pang N, Zhang Z, et al. PD-1/PD-L1 expression and its implications in patients with chronic lymphocytic leukemia. Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi. 2017;38(03):198–203. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.03.005.

50. Brusa D, Serra S, Coscia M, et al. The PD-1/PD-L1 axis contributes to T-cell dysfunction in chronic lymphocytic leukemia. Haematologica. 2013;98(6):953–63. doi: 10.3324/haematol.2012.077537.

51. Xerri L, Chetaille B, Seriari N, et al. Programmed death 1 is a marker of angioimmunoblastic T-cell lymphoma and B-cell small lymphocytic lymphoma/chronic lymphocytic leukemia. Hum Pathol. 2008;39(7):1050–8. doi: 10.1016/j.humpath.2007.11.012.

52. Panayiotidis P, Jones D, Ganeshaguru K, et al. Human bone marrow stromal cells prevent apoptosis and support the survival of chronic lymphocytic leukaemia cells in vitro. Br J Haematol. 1996;92(1):97–103. doi: 10.1046/j.1365-2141.1996.00305.x.

53. Burger M, Hartmann T, Krome M, et al. Small peptide inhibitors of the CXCR4 chemokine receptor (CD184) antagonize the activation, migration and antiapoptotic responses of CXCL12 in chronic lymphocytic leukemia B cells. Blood. 2005;106(5):1824–30. doi: 10.1182/blood-2004-12-4918.