

¹ГУ «Национальный Научный центр радиационной медицины Национальной Академии медицинских наук Украины», Киев

²Национальный институт рака, Киев

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ЛЕЙКЕМИЧЕСКИХ КЛЕТОК С МИКРООКРУЖЕНИЕМ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ЛИМФОЛЕЙКОЗЕ: НОВЫЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА И ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ



И.В. Абраменко¹, И.А. Крячок²

Адрес:

Абраменко Ирина Викторовна
04050, Киев, ул. Мельникова, 53
ГУ «Научный центр радиационной медицины
НАМН Украины»
Тел.: (044) 451-82-63
E-mail: nbilous@yahoo.com

Ключевые слова: хронический лимфолейкоз, В-клеточный рецептор, внутриклеточные пути передачи сигнала, ингибиторы киназ.

В статье представлены современные данные о механизмах взаимодействия опухолевых клеток при хроническом лимфолейкозе (ХЛЛ) с микроокружением. Рассмотрены основные внутриклеточные сигнальные механизмы передачи сигнала и новые подходы к терапии больных ХЛЛ, основанные на воздействии на активность внутриклеточных киназ, белков семейства фактора некроза опухолей (BAFF, APRIL), модуляции иммуногенности лейкемических клеток.

ВВЕДЕНИЕ

В-клеточный хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) относится к наиболее часто встречающимся онкогематологическим заболеваниям взрослого населения Европы и США. Заболевание характеризуется прогрессирующим накоплением в периферической крови, костном мозге и лимфоидных органах моноклональных В-лимфоцитов и типичным фенотипом CD19⁺, CD5⁺, CD23⁺.

Патогенез ХЛЛ сложен и окончательно не изучен. В настоящее время интенсивно изучаются аспекты воздействия антигенного стимула на пролиферацию В-лимфоцитов как на этапе отбора предпухолового клона для последующей трансформации, так и на этапе стимуляции роста лейкемических клеток, а также взаимодействие лейкемических клеток с микроокружением, что обеспечивает их выживание, пролиферацию, резистентность к действию проапоптотических стимулов.

К клеткам микроокружения при ХЛЛ относятся следующие виды клеток костного мозга и лимфоидных органов: мезенхимальные стромальные клетки; «клетки-кормилицы», производные моноцитов; эндотелий сосудов; Т-лимфоциты. Взаимодействие между ними и лейкемическими клетками осуществляется посредством связывания многочисленных пар рецептор-лиганд, что приводит к активации различных внутриклеточных путей передачи сигнала. Наиболее важными являются взаимодействия между антигенным стимулом и В-клеточным рецептором (BCR), хемокинами (CXCL12, CXCL13)

и рецепторами к хемокинам (CXCR4, CXCR5), интегринами (CD49d) и фибронектином и молекулой адгезии клеток сосудов (VCAM-1), лигандами семейства фактора некроза опухолей (BAFF, APRIL) с соответствующими рецепторами, CD40—CD154 и CD38—CD31 взаимодействия [1] (таблица).

В исследовании Herishanu и соавторов, на основании исследования профиля геной экспрессии лейкемических В-лимфоцитов периферической крови, костного мозга и лимфатических узлов больных ХЛЛ впервые было показано, что именно лимфатические узлы являются основным местом пролиферации клеток ХЛЛ, а среди многочисленных сигналов трансдукции наиболее важным — передача сигнала через BCR [2].

Активация клеток ХЛЛ при связывании BCR. BCR — многокомпонентная структура, состоящая из антигенсвязывающего и сигналпередающего элемента. Антигенсвязывающий элемент — молекула иммуноглобулина (Ig), образованная в результате перестройки генов легких и тяжелых цепей. Она нековалентно связана с сигналпередающими молекулами — антигенами CD79a (Ig-a) и CD79b (Ig-b). Связывание антигена вызывает агрегацию молекул Ig и фосфорилирование ITAM (immunoreceptor tyrosine-based activation motif) последовательности в составе CD79a и CD79b под действием ряда киназ, также ассоциированных с BCR (киназы Lyn, Fyn, Blk, ZAP-70). Фосфорилирование CD79a и CD79b способствует включению в комплекс и активации киназы Syk (spleen tyrosine kinase),

Таблица Молекулы клеток В-ХЛЛ и их лиганды, наиболее важные для осуществления межклеточных взаимодействий (пояснение аббревиатур в тексте)

Антигены клеток В-ХЛЛ	Лиганды	Основные эффекты взаимодействия
BCR	Окончательно не установлены (антигены апоптотических клеток, вирусов, бактерий)	Активация В-лимфоцитов
CXCR4 (CD184)	CXCL12 (клетки стромы)	Миграция, выживание, активация интегринов, перестройка цитоскелета
CXCR5 (CD185)	CXCL13 (клетки стромы)	
CD49d	VCAM-1 (эндотелий сосудов)	Адгезия, хоминг в лимфатические узлы
CD44	Гиаруновая кислота, коллагены, металлопротеиназы матрикса	
BAFF-R, BCM, TAC1	BAFF, APRIL (клетки стромы)	Активация, блокада апоптоза
CD38	CD31 (эндотелий сосудов)	Пролиферация лимфоцитов
CD40	CD154 (Т-лимфоциты)	Блокада апоптоза в лейкоэмических клетках

которая активирует киназы Btk (киназа Брутона, гиперэкспрессированная при ХЛЛ) и PI3K (фосфатидил инозитол-3 киназа) [3].

Одной из мишеней киназы Syk является адапторный белок BLNK (B-cell linker protein), который в свою очередь активирует фосфолипазу C- γ 2 (PLC- γ 2). PLC- γ 2 гидролизует фосфатидилинозитол-3,4-бисфосфат (PIP2) на 2 вторичных мессенджера — инозитол-1,4,5-трифосфат (IP3) и диацилглицерол (DAG). IP3 связывается с соответствующим рецептором на мембране эндоплазматического ретикулума, что вызывает выход ионов кальция (Ca^{2+}) из депо. Поступление Ca^{2+} в цитоплазму активирует многочисленные каскады клеточной активации. Как показали Herishanu и соавторы, в лейкоэмических клетках при ХЛЛ прежде всего активируется ядерный фактор транскрипции NF- κ B и каскад кальцинеурин/NAFT (nuclear factor of activated T-cells).

Активация каскада кальцинеурин/NAFT осуществляется следующим образом. Ca^{2+} повышает фосфатазную активность белка кальцинеурина (серин/треонин фосфатаза), что вызывает дефосфорилирование цитоплазматических белков семейства NAFT, их перемещение в ядро и активацию генов-мишеней [4]. Присутствие в ядре транскрипционного фактора NAFT является характерной особенностью лейкоэмических клеток при ХЛЛ, отличающей их от нормальных В-лимфоцитов периферической крови [5], с его активностью связывают экспрессию антигена CD5 [6], индукцию экспрессии антигенов CD38 и ZAP-70 [7].

Общий механизм активации NF- κ B заключается в освобождении фактора транскрипции NF- κ B из комплекса с белком-ингибитором I κ B, который после фосфорилирования подвергается деградации. В нормальных В-лимфоцитах периферической крови связывание BCR приводит, через последовательную активацию ряда киназ и протеинкиназы C, к образованию в клетках комплекса белков CARMA1, BCL10, MALT1 (CBM-комплекс), образованию и активации многокомпонентного комплекса IKK (киназа I κ B), который в итоге и фосфорилирует ингибитор I κ B [8]. В лейкоэмических клетках при ХЛЛ большее значение имеет активация киназы LcK (lymphocyte-specific protein tyrosine kinase), без активности которой невозможно образование активного комплекса

ИКК и, соответственно, всех дальнейших событий [9]. Мишенями фактора транскрипции NF- κ B являются многие гены, в частности — гены, кодирующие антиапоптотические белки Bcl2, Mcl1, Bcl-Xl. Высокая экспрессия указанных белков рассматривается как основная причина низкой чувствительности клеток ХЛЛ к индукции апоптоза.

Наиболее известными терапевтическими агентами, применяемыми в лечении больных ХЛЛ и воздействующие на BCR-опосредованную активацию клеток, являются глюкокортикоиды, которые с помощью различных механизмов ингибируют LcK. Более того, при совместном применении с блокаторами LcK (антисмысловые РНК, дазатиниб — ингибитор Src-киназ, селективный ингибитор LcK) апоптоз лейкоэмических клеток под влиянием глюкокортикоидов усиливается, что открывает перспективы терапии больных ХЛЛ с резистентностью к глюкокортикоидам [9, 10].

Другими перспективными мишенями для терапии является киназа Брутона и PI3K. Подавление их активности при применении специфических ингибиторов (PCI-32765 и CAL-101 соответственно) эффективно блокирует активационные сигналы и снижает пролиферативный потенциал клеток ХЛЛ [11, 12]. В первых проведенных клинических испытаниях ингибиторов киназ, ассоциированных с BCR, показано быстрое уменьшение у пациентов размеров лимфатических узлов, транзиторий лимфоцитоз (связанный с выходом лейкоэмических клеток в периферическую кровь), отсутствие выраженных побочных эффектов, включая миелосупрессию [12–14]. Это указывает на перспективность применения таких и подобных препаратов в терапии больных ХЛЛ, особенно в комплексе с традиционными химиотерапевтическими препаратами.

Активация клеток ХЛЛ при связывании рецепторов хемокинов. На мембране клеток ХЛЛ экспрессируется большое количество рецепторов CXCR4 (CD184), которые активируются хемокином CXCL12 (прежнее название — SDF-1, stromal cell-derived factor-1), продуцируемым «клетками-кормилицами» стромы лимфоидной ткани и костного мозга. Связывание рецептора вызывает активацию ряда киназ, важнейшими из которых являются PI3K, MEKK, PKC и RAF, что ведет к пролиферации клеток и снижает их чувствительность к индукции апоптоза [15]. Ингибиторами

этих киназ являются уже ранее упоминавшиеся ингибиторы киназ Брутона, PI3K, Src-киназ. Получены первые успешные результаты предклинических испытаний у больных ХЛЛ специфического ингибитора RAF киназы сорафениба [16].

Одной из мишеней оси киназ PI3K-PDK1/2-Akt является белок PDCD4 (programmed cell death 4), гиперэкспрессированный в клетках ХЛЛ, который в неактивном состоянии связывает фактор транскрипции AP-1. При фосфорилировании киназой Akt белок PDCD4 разрушается, что приводит к активации AP-1 и экспрессии генов, способствующих выживанию клеток. В настоящее время проводятся интенсивные поиски стабилизаторов PDCD4 для получения новых препаратов в лечении ХЛЛ и ряда других опухолей [17].

Активация клеток ХЛЛ при взаимодействии с молекулами семейства фактора некроза опухолей. Клетки стромы лимфоидных органов («клетки-кормилицы», дендритные клетки, моноциты/макрофаги) секретируют ряд цитокинов, относящихся к семейству фактора некроза опухолей, среди которых в патогенезе ХЛЛ основное значение имеют близкие по структуре BAFF (B-cell activating factor) и APRIL (a proliferation-induced ligand). На мембране В-лимфоцитов они связываются с рецепторами: BAFF-рецептором (BAFF-R, преимущественно реагирует с BAFF), BCMA (B-cell maturation antigen, связывает оба лиганда) и TAC1 (transmembrane activator or the calcium modulator and cyclophilin ligand-interactor, связывает в основном APRIL). Это приводит к привлечению в область рецепторов ряда белков-адапторов, образованию комплекса IKK, фосфорилированию и расщеплению I κ B и активации NF- κ B-фактора транскрипции. Активация NF- κ B-каскада через связывание с BAFF и APRIL — один из механизмов лейкоэмической трансформации, вызванной делецией 13q14, наиболее часто встречающейся генетической аномалии при ХЛЛ. Показано, что минимальная область делеции затрагивает ген *DLEU7* (deleted in lymphocytic leukemia, 7), продукт которого в норме связывается с TAC1 и BCMA и тем самым блокирует их функцию как рецептора [18]. Получены моноклональные антитела, блокирующие активность APRIL, которые планируют использовать в терапии больных ХЛЛ [19].

Активация клеток ХЛЛ при взаимодействии с эндотелием сосудов. Среди многочисленных лиганд-рецепторных взаимодействий клеток ХЛЛ с эндотелием сосудов наиболее хорошо охарактеризованы следующие: интегрин (CD49d) — фибронектин и молекула адгезии клеток сосудов (VCAM-1) — и CD38—CD31.

Связывание интегринов приводит к активации ГТФаз семейства RAS с последующей активацией ERK (extracellular signal-regulated kinase), PAK (p21-activated kinase), JNK (c-Jun NH₂-terminal kinase), PI3K-Akt (посредством активации Syk). Одним из главных механизмов в клетках ХЛЛ при взаимодействии CD49d—VCAM-1 является активация NF-κB-фактора транскрипции [20]. Показано, что применение ингибиторов Syk-киназы, помимо торможения BCR-опосредованного сигнала, также ингибирует активацию, вызванную интегринными [21].

CD38 — молекула с двойной функцией: рецептор, ассоциированный с BCR, и фермент, который катализирует гидролиз циклической АДФ-рибозы, что важно для регуляции уровня кальция в клетке. После связывания с CD31 на клетках ХЛЛ индуцируется экспрессия белка CD100 (семейство семафоринов), что способствует их выживанию. Точный механизм индукции неизвестен [22].

Активация клеток ХЛЛ при взаимодействии с Т-лимфоцитами. Т-лимфоциты играют большую роль в поддержании клеток лейкоемического клона при ХЛЛ. Как показали работы группы Chiarazzi, для пролиферации лейкоемических клеток в организме null мышей необходимо присутствие аутологических Т-лимфоцитов, предварительно активированных аутоантигенами [23]. Центральную роль в этом взаимодействии играют молекула CD40 (рецептор семейства фактора некроза опухоли), экспрессируемая на клетках ХЛЛ, и ее лиганд-антиген CD154 на мембране Т-лимфоцитов, а также интерлейкин 4 — рецептор интерлейкина 4. Связывание рецепторов и лигандов приводит к активации NF-κB-фактора транскрипции и киназы Jun, повышению экспрессии антиапоптотических молекул Bcl2, Mcl1, Bcl-Xl и, соответственно, резистентности лейкоемических клеток к индукции апоптоза. Именно этот механизм рассматривают как одну из причин резистентности лейкоемических клеток при ХЛЛ к действию флударабина [24]. Однако одновременно при взаимодействии CD40-лиганд на лейкоемических клетках повышается экспрессия ко-стимуляторных молекул CD80, CD86, молекулы адгезии CD54 и презентация белков, которые могут рассматриваться как опухолассоциированные антигены при ХЛЛ (в частности ROR1) [25].

Повышение иммуногенности лейкоемических клеток под действием CD40-лиганда было использовано для получения вакцин, которые представляли

собой аутологичные лейкоемические клетки больных с введенным аденовирусным вектором, содержащим ген *CD154*, и интерлейкина 2. Такие генетически модифицированные клетки взаимодействовали с немодифицированными клетками опухоли, повышая иммуногенность последних. Клиническое испытание вакцин показало, что у больных после их введения индуцируется гуморальный и клеточный иммунный ответ, направленный против лейкоемических клеток, а безрецидивная двухлетняя выживаемость составила 46,7% [26].

Особенности взаимодействия клеток ХЛЛ с микроокружением в зависимости от структуры иммуноглобулинового рецептора. Широко известно, что существует 2 подтипа ХЛЛ в зависимости от наличия соматических мутаций

в третьем комплементарном регионе вариабельных участков генов тяжелых цепей молекулы иммуноглобулина — HCDR3 IGHV. Больные с мутированными IGHV-генами отличаются благоприятным течением заболевания (медиана выживаемости — 25 лет), тогда как с немутированными IGHV-генами — неблагоприятным (медиана выживаемости — 8 лет) [27]. Немутированный статус IGHV-генов ассоциирован с экспрессией в лейкоемических клетках киназы ZAP-70 (zeta-chain-associated protein kinase 70), которая, в отличие от других киназ, ассоциированных с BCR, более активна в передаче внутриклеточного сигнала. Одновременно молекулы иммуноглобулина, кодируемые немутированными IGHV-генами, обладают поливалентностью, реагируют с большим числом антигенных стимулов [2]. Это две основные причины, определяющие большую чувствительность лейкоемических клеток к действию антиапоптотических, пролиферативных сигналов микроокружения и неблагоприятный прогноз больных ХЛЛ с немутированным статусом IGHV-генов [28, 29].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В течение последнего десятилетия наблюдается значительный прогресс в понимании процессов взаимодействия лейкоемических клеток ХЛЛ с микроокружением: идентифицированы основные рецепторы и лиганды, внутриклеточные сигнальные механизмы передачи сигнала. Предложены новые подходы к терапии больных ХЛЛ, основанные на воздействии на активность внутриклеточных киназ, белков семейства фактора некроза опухоли, модуляции иммуногенности лейкоемических клеток и т.д. Хотя большинство из предложенных агентов еще не прошли широкомасштабных клинических испытаний, перспективы их применения, особенно в комплексе с ранее известными препаратами, представляются оптимистическими.

ЛИТЕРАТУРА

1. Burger J.A. (2003) Nurture versus Nature: The Microenvironment in Chronic Lymphocytic Leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2011: 96–103.

- Herishanu Y., Pérez-Galán P., Liu D. et al. (2011) The lymph node microenvironment promotes B-cell receptor signaling, NF-κB activation, and tumor proliferation in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, 117(2): 563–574.
- Gauld S.B., Dal Porto J.M., Cambier J.C. (2002) B cell antigen receptor signaling: roles in cell development and disease. *Science*, 296(5573): 1641–1642.
- Oh-hora M., Rao A. (2009) The calcium/NFAT pathway: role in development and function of regulatory T cells. *Microbes Infect.*, 11(5): 612–619.
- Schuh K., Avots A., Tony H.P. et al. (1996) Nuclear NF-ATp is a hallmark of unstimulated B cells from B-CLL patients. *Leuk. Lymphoma*, 23(5–6): 583–592.
- Berland R., Wortis H.H. (1998) An NFAT-dependent enhancer is necessary for anti-IgM-mediated induction of murine CD5 expression in primary splenic B cells. *J. Immunol.*, 161(1): 277–285.
- Marklin M., Bugl S., Bechtel M. (2011) Ca²⁺/NFAT signaling regulated the expression CD38 and ZAP-70 in murine B cells and controls B1a cell homeostasis. *Materials 53rd ASH annual meeting and exposition*, Dec 10–13, 2011: abs. 183.
- Thome M., Charton J.E., Pelzer Ch., Haiflinger S. (2010) Antigen receptor signaling to NF-κB via CARMA1, BCL10, and MALT1. *Cold Spring Harbor Perspect. Biol.*, 2(9): a003004.
- Talab F., Thompson V., Allen J.C. et al. (2010) Characterization of B cell receptor-induced NF-κB activation in chronic lymphocytic leukemia cells. *Materials 52nd ASH annual meeting and exposition*, Dec 6, 2010: abs. 375.
- Harr M.W., Caimi P.F., McColl K.S. et al. (2010) Inhibition of Lck enhances glucocorticoid sensitivity and apoptosis in lymphoid cell lines and in chronic lymphoid leukemia. *Cell Death Different.*, 17: 1381–1391.
- Herman S.E., Gordon A.L., Hertlein E. et al. (2011) Bruton tyrosine kinase represents a promising therapeutic target for treatment of chronic lymphocytic leukemia and is effectively targeted by PCI-32765. *Blood*, 117(23): 6287–6296.
- Furman R.R., Byrd J.C., Brown J.R. et al. (2010) CAL-101, an isoform-selective inhibitor of phosphatidylinositol 3-kinase P110δ, demonstrates clinical activity and pharmacodynamic effects in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, 116(21): 31.
- Burger J.A., O'Brien S., Fowler N. et al. (2010) The Bruton's tyrosine kinase inhibitor, PCI-32765, is well tolerated and demonstrates promising clinical activity in chronic lymphocytic leukemia (CLL) and small lymphocytic lymphoma (SLL): an update on ongoing phase 1 studies. *Blood*, 116(21): 32.
- Friedberg J.W., Sharman J., Sweetenham J. et al. (2010) Inhibition of Syk with fostamatinib disodium has significant clinical activity in non-Hodgkin lymphoma and chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, 115(13): 2578–2585.
- O'Hayre M., Salanga C.L., Kippes Th. J. et al. (2010) Elucidation the CXCL12/CXCR4 signaling network in chronic lymphocytic leukemia through phosphoproteomics analysis. *PLoS One*, 5(7): e11716.
- Messmer D., Fecteau J.F., O'Hayre M. et al. (2011) Chronic lymphocytic leukemia cells receive RAF-dependent survival signals in response to CXCL12 that are sensitive to inhibition by sorafenib. *Blood*, 117(3): 882–889.
- Blees J.S., Schmid T., Thomas Ch.L. et al. (2010) Development of a high-throughput cell-based reporter assay to identify stabilizers of tumor suppressor Pcdcd4. *J. Biol. Screen*, 15(1): 21–29.
- Palamarchuk A., Efanov A., Nazaryan N. et al. (2010) 13q14 deletions in CLL involve cooperating tumor suppressors. *Blood*, 115(19): 3916–3922.
- Guadagnoli M., Kimberley F.C., Phan U. et al. (2011) Development and characterization of APRIL antagonistic monoclonal antibodies for treatment of B-cell lymphomas. *Blood*, 117(25): 6856–6865.
- Buggins A.G., Pepper C., Patten P. et al. (2010) Interaction with vascular endothelium enhances survival in primary chronic lymphocytic leukemia cells via NF-κB activation and de novo gene transcription. *Cancer Res.*, 70(19): 7523–7533.
- Buchner M., Baer C., Prinz G. et al. (2010) Spleen tyrosine kinase inhibition prevents chemokine- and integrin-mediated stromal protective effects in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, 115(22): 4497–4506.
- Deaglio S., Vaisitti T., Aydin S. et al. (2006) In-tandem insight from basic science combined with clinical research: CD38 as both marker and key component of the pathogenetic network underlying chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, 108(4): 1135–1144.
- Bagnara D., Kaufman M.S., Calissano C. et al. (2011) A novel adoptive transfer model of chronic lymphocytic leukemia suggests a key role for T lymphocytes in the disease. *Blood*, 117(20): 5463–5472.
- Dietrich S., Kramer O.H., Hahn E. et al. (2012) Leflunomide Induces Apoptosis in Fludarabine-Resistant and Clinically Refractory CLL Cells. *Clin. Cancer Res.*, 18(2): 417–431.
- Fukuda T., Chen L., Endo T. et al. (2008) Antisera induced by infusions of autologous Ad-CD154-leukemia B cells identify ROR1 as an oncofetal antigen and receptor for Wnt5a. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 105(8): 3047–3052.
- Okur F.V., Yvon E., Biagi E. et al. (2011) Comparison of two CD40-ligand/interleukin-2 vaccines in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Cytotherapy*, 13(9): 1128–1139.

27. Hamblin T.J. (2011) Searching for surrogates for IGHV mutations in chronic lymphocytic leukemia. *Leuk. Res.*, 35(11): 1432–1435.

28. Mougalian S.S., O'Brien S. (2011) Adverse prognostic features in chronic lymphocytic leukemia. *Oncology*, 25(8): 692–699.

29. Buggins A.G., Levi A., Gohil S. et al. (2011) Evidence for a macromolecular complex in poor prognosis CLL that contains CD38, CD49d, CD44 and MMP-9. *Br. J. Haematol.*, 154(2): 216–222.

Взаємодія лейкемічних клітин з мікрооточенням при хронічному лімфолейкозі: нові аспекти патогенезу і таргетної терапії

I.V. Абраменко¹, I.A. Крячок²

¹ДУ «Національний Науковий центр радіаційної медицини Національної Академії медичних наук України», Київ
²Національний інститут раку, Київ

Резюме. В статті представлено сучасні дані щодо механізмів взаємодії пухлинних клітин при хронічному лімфолейкозі (ХЛЛ) з мікрооточенням. Розглянуто основні внутрішньоклітинні сигнальні механізми передачі сигналу і нові підходи до терапії хворих на ХЛЛ, що базуються на впливі на активність внутрішньоклітинних кіназ, білків родини фактора некрозу пухлин (BAFF, APRIL), модуляції імуногенності лейкемічних клітин.

Ключові слова: хронічний лімфолейкоз, В-клітинний рецептор, внутрішньоклітинні шляхи передачі сигналу, інгібітори кіназ.

Interactions between leukemic cells and microenvironment in chronic lymphocytic leukemia: new aspects of pathogenesis and target therapy

I.V. Abramenko¹, I.A. Kryachok²

¹SE «National Research Center of Radiation Medicine, National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv
²National Cancer Institute, Kyiv

Summary. Modern data concerning mechanisms of interaction between leukemic cells and microenvironment in chronic lymphocytic leukemia (CLL) are presented. The main cellular signaling pathways and new approaches to therapy of CLL patients based on inhibition of kinase activity, tumor necrosis factor proteins (BAFF, APRIL), and modulation of immunogenicity of leukemic cells are discussed.

Key words: chronic lymphocytic leukemia, B-cell receptor, cellular signaling pathway, kinase inhibitors.