

Н.Я. Томашевська  
Я.І. Виговська  
З.В. Масляк

Інститут патології крові  
та трансфузійної медицини  
АМН України, Львів, Україна

#### Ключові слова:

мієлодиспластичний синдром,  
трансформуючий фактор  
росту, фактор некрозу пухлин,  
васкулярний ендотеліальний  
фактор росту, інтерлейкіни,  
апоптоз.

## РОЛЬ ЦИТОКІНІВ У ПАТОГЕНЕЗІ МІЄЛОДИСПЛАСТИЧНОГО СИНДРОМУ

**Резюме.** Надано огляд літератури щодо патогенезу мієлодиспластичного синдрому. Показано значення підвищеного апоптозу клітин, а також роль цитокінів у неефективному гемопоезі при цій патології. Описано шляхи медикаментозної корекції надмірної секреції окремих цитокінів.

Мієлодиспластичний синдром (МДС) — гетерогенна група захворювань, що характеризуються одно-, дво- або трилінійною дисплазією гемопоезу та різною швидкістю прогресування та трансформації процесу у гостру лейкемію. За FAB класифікацією виділяють наступні підтипи МДС: рефрактерна анемія (РА), рефрактерна анемія з кільцевидними сидеробластами (РАКС), рефрактерна анемія з надлишком бластів (РАНБ), рефрактерна анемія з надлишком бластів у трансформації (РАНБт), хронічна мієломоноцитарна лейкемія (ХММЛ) [1]. Останнім часом ВООЗ запропонувала зміни у класифікації МДС, відповідно до яких РАНБт взагалі не виділяють, ХММЛ віднесена до категорії «мієлопроліферативні/мієлодиспластичні хвороби», виділені підваріанти РА, окремо категоризовано синдром 5q- [2, 3].

Оскільки різним підтипам МДС властива різна швидкість трансформування у гостру лейкемію, значну увагу приділяють дослідженням клональної еволюції МДС та процесам в організмі, що її супроводжують. У зв'язку з тим розробляють прогностичні критерії, що дають можливість передбачати швидкість прогресування та трансформації МДС. На сьогодні опрацьовано прогностичне значення ряду гематологічних ознак (рівень гемоглобіну, кількість лейкоцитів, тромбоцитів, рівень лактатдегідрогенази, окремих цитогенетичних аберацій, відсоток бластних клітин у крові та кістковому мозку (КМ), кількість уражених паростків гемопоезу, ступінь порушення топографії клітин у кістковому мозку та поширеності у ньому фіброзних змін) [4, 5, 8–10], проте в умовах сучасної терапії вони не завжди задовольняють клініцистів.

Останнім часом багато робіт про МДС стосуються апоптозу (програмована загибель клітин) та регуляторним впливам на нього. Встановлено, що апоптична активність клітин КМ при МДС є різною залежно від підтипу МДС, і вона — причина цитопенії з її розмаїтими клінічними про-

явами. Разом з тим прогресування захворювання, за даними окремих авторів, супроводжується гальмуванням процесів програмованої загибелі клітин та нагромадженням патологічно змінених, нездатних до визрівання клонів [11–15]. Ці процеси корелюють із змінами внутрішньоклітинного рівня проапоптичних генів, членів родини *Bcl-2* [6, 16].

Характерними морфологічними ознаками МДС є одно-, дво-, чи трилінійна цитопенія у комбінації з нормо-, або гіперцелюлярним КМ і з диспластичними змінами у ньому [7]. Встановлено, що цитопенія не є результатом зниженого утворення клітин-попередників, оскільки результати численних досліджень показали їх підвищену проліферативну активність [15].

У розвитку МДС важливим є поєднання збільшеної продукції гемопоетичних клітин з їх підвищеним апоптозом [14, 16–18]. Загальноприйнята думка, що МДС розвивається внаслідок пошкодження поліпотентної клітини-попередника, яка є родоначальницею мієлоїдно-моноцитарного, еритроїдного та мегакаріоцитарного паростків кровотворення. Після початкового пошкодження стовбурової кровотворної клітини (СКК) токсином або внаслідок спонтанної мутації змінюється її проліферативна активність [7]. Очевидно, підвищений рівень апоптозу клітин КМ, які переважно є елементами аномального клону, призводить до неефективного гемопоезу при МДС [18]. Причиною підвищеного апоптозу при МДС вважають підвищення концентрації цитокінів, що індукують запрограмовану клітинну смерть [11, 17, 19]. Фактор некрозу пухлин альфа (TNF- $\alpha$ ), трансформуючий фактор росту бета (TGF- $\beta$ ) та IL-1 $\beta$  вважають одними з найважливіших проапоптичних цитокінів при цій патології [13, 20].

TGF- $\beta$ 1, TNF- $\alpha$ , природна цитотоксична активність мононуклеарів периферичної крові відіграють важливу роль у підтриманні рівноваги у процесах самовідтворення та регуляції рос-

ту різних тканин організму, у тому числі 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 продукції [21–26]. Завдяки цим властивостям TGF- $\beta$ 1 та TNF- $\alpha$ , разом з рядом інших цитокінів, є важливими регуляторами індукції імунологічної відповіді організму при багатьох фізіологічних і патологічних станах організму.

**Зміни експресії TNF- $\alpha$  і його рецептора у хворих на МДС.** Результати численних досліджень демонструють підвищення рівня TNF- $\alpha$ , а також його рецептора (Fas/APO) у хворих на МДС [6, 19, 27–30]. TNF- $\alpha$  синтезується різними клітинними типами, але основне джерело — Т-лімфоцити, активовані моноцити та макрофаги. Рецептори для нього є практично на всіх клітинах, у тому числі на СКК і на гемопоетичних клітинах-попередниках. Він є багатофункціональним цитокіном. Дія TNF- $\alpha$  на гемопоез неоднозначна: не виявляючи самостійного ефекту на ранні гемопоетичні попередники (високоочищена популяція клітин CD34<sup>+</sup>), TNF- $\alpha$  сильно потенціює дію IL-3 і GM-CSF, збільшуючи як число клітин, що відповідають, так і розмір клонів, що реагують, можливо, внаслідок підвищення експресії рецепторів до даних ростових факторів на поверхні клітин CD34<sup>+</sup>. TNF- $\alpha$  захищає ранніх попередників від дії циклоспецифічних цитостатиків. На більш пізніх етапах гемопоезу TNF- $\alpha$  виявляє інгібіторну дію на гемопоетичні попередники: дія його пряма та пов'язана з арештом клітин у фазі G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub>. TNF- $\alpha$  повністю блокує формування CFU-GEMM і BFU-E, суттєво інгібує ранні CFU-GM, проте пізні CFU-GM цей цитокін стимулює.

Дія TNF- $\alpha$  на гемопоез *in vivo* також неоднозначна: низькі дози стимулюють як мієло- так і еритропоєз; високі дози викликають пригнічення мієлопоєзу і виражену анемію, що усувають одночасним призначенням еритропоєтину. Таким чином, дія TNF- $\alpha$  є хвилеподібною: стимуляція раннього і пізнього гемопоєзу поєднується з відміною проміжних етапів [23, 30, 31]. TNF- $\alpha$  — цитотоксичен для більшості пухлинних клітин. TNF- $\alpha$  сповільнює формування колоній, проліферацію нормальних гемопоетичних попередників та пухлинних гемопоетичних клітинних ліній [30]. Через спорідненість до своїх рецепторів, TNF- $\alpha$  активує каскад каспаз, ядерний транскрипційний фактор-каппа В (NF $\kappa$ B), або мітоген-активовані протеїнкінази, у результаті чого знижується проліферація клітин, настає їх апоптоз [31].

Надмірну продукцію проапоптичного TNF- $\alpha$  у КМ виявлено у більшості випадків МДС, на відміну від хворих на гостру мієлоїдну лей-

кемію (ГМЛ) та здорових осіб. Існують дані про кореляцію між підвищеним рівнем TNF- $\alpha$  в КМ та підвищенням апоптозу гемопоетичних клітин [9, 14]. Особливо високий рівень TNF- $\alpha$  і IL-6 відзначали при варіантах МДС з високим ризиком: РАНБ, РАНБт, ХММЛ і у пацієнтів з гіпоцелюлярним варіантом РА. Отже, підвищення концентрації TNF- $\alpha$  у хворих на МДС може вказувати на високий ризик трансформації і скорочення тривалості виживання. Клінічно рівень TNF- $\alpha$  корелював зі ступенем анемії, підвищення продукції цього цитокіну обернено пропорційно до відповіді на еритропоєтин [32–34]. TNF- $\alpha$  потенціює інгібіторний ефект IFN- $\gamma$ , індукує експресію Fas та рецептора IFN- $\gamma$  на гемопоетичних клітинах. Ефекти TNF- $\alpha$  дозозалежні та коливаються від пригнічення проліферації до індукції апоптозу [19, 30].

Fas (CD95/APO-1) — член сім'ї рецепторів до TNF і широко представлений на клітинах різних видів, у тому числі на Т- і В-лімфоцитах. Зв'язування рецептора Fas з Fas-лігандом (Fas-L) індукує апоптоз у клітинах, що його експресують. Fas-L секретується цитотоксичними Т-лімфоцитами та НК-клітинами і є фактором смерті для клітин-мішеней [22]. Встановлено, що Fas є потенційним індуктором апоптозу, зокрема мієлоїдних та еритроїдних попередників при МДС. У літературі існують дані про підвищення його експресії у хворих на МДС, що корелювало з не-ефективним еритропоєзом [14, 15, 27, 35, 36]. Експресія Fas знижується, коли підвищується відсоток бластів у КМ [9].

**TNF- $\beta$  при МДС та лейкоїдній трансформації.** TGF- $\beta$  продукується різноманітними типами клітин, але основне джерело — тромбоцити і остеобласти. Рецептори до TGF- $\beta$  присутні практично на всіх клітинах. Основним механізмом його дії є інгібіція генів ранньої відповіді, що попереджує вступ СКК у S-фазу клітинного циклу. TGF- $\beta$  також впливає на сигнальну трансдукцію гемопоетичних ростових факторів (IL-3 і G-CSF) та інгібує експресію рецепторів IL-1, IL-3 і G-CSF, тоді як дані щодо впливу TGF- $\beta$  на експресію рецепторів до GM-CSF — суперечливі.

Дія TGF- $\beta$  на гемопоєз неоднозначна. Повідомляється про аутокринну продукцію TGF- $\beta$  СКК, що дозволяє припускати наявність у СКК власного механізму, який утримує дані клітини за межами проліферації. TGF- $\beta$  прямо інгібує всі види ранніх гемопоетичних попередників і стимулює пізні CFU-GM. Можливо, TGF- $\beta$  діє на еритропоєз як індуктор диференціації, зменшується число клітинних поділів на рівні BFU-E, при цьому продукція дозрілих еритроцитів знижується. TGF- $\beta$  захищає нормальні CD34<sup>+</sup> клітини-попередники від дії цитостатиків без аналогічного ефекту на злоякісні клітини [23]. Виявлено, що резистентність до рістінгібіторного

впливу TGF- $\beta$  з боку неопластичних клітин може опосередковуватись через різні механізми: втрату чи інактивацію відповідних поверхневих рецепторів, нездатність активувати латентну форму цитокіну з навколочлітинного середовища чи порушення внутрішньоклітинної передачі сигналів, пов'язаної із Smad-протеїнами [37–40]. Доведено, що TGF- $\beta$  має властивість пригнічувати продукцію інших цитокінів, зокрема, TNF- $\alpha$  та IFN- $\gamma$ , мононуклеарами периферичної крові при різних пухлинах. Завдяки вираженій плейотропності дії, залежно від концентрації та джерела продукції, TGF- $\beta$ 1 може бути фактором стимуляції чи пригнічення гемопоезу, насамперед, на рівні ранніх клітин-попередників [18, 41]. Крім того, цей цитокін може по-різному впливати на процеси регуляції клітинного циклу та апоптозу гемопоетичних клітин, зокрема через модулювання bcl-2 протеїну [42–44].

Отримано дані, що інгібіторний ефект TGF- $\beta$  на формування лейкемічної колонії при ранньому МДС відмінється при трансформації у ГМЛ. Транскрипція p15<sup>INK4B</sup> — інгібітора циклінзалежної кінази репрезентує один з механізмів інгібіторного ефекту TGF- $\beta$  [9]. Гальмівний ефект TGF- $\beta$  на процеси проліферації лейкемічних клітин може реалізуватись через циклінзалежні кінази, що контролюються групою антионкогенів *INK4AB* (p15, p16). При МДС, як і при гострій лейкемії, характерні пошкодження цих антионкогенів, а також онкогена p53 шляхом гіперметилування, причому робіт у цьому напрямку небагато [45, 46]. Метилування рамки зчитування p15<sup>INK4B</sup> розглядають як маркер лейкемічної трансформації при МДС. Пацієнти з метилуванням p15<sup>INK4B</sup> мають значно коротшу тривалість виживання [45].

#### **Участь у гемопоезі окремих інтерлейкінів.**

У процесах проліферації гемопоетичних клітин беруть участь також окремі інтерлейкіни, зокрема IL-1, IL-2, IL-3, IL-6, IL-11 [47–51]. Механізми їх дії певною мірою відрізняються між собою, а патогенетична роль при МДС до кінця не з'ясована. Результати досліджень *in vitro* показали, що IL-1 і TNF- $\alpha$  пригнічують експресію гена еритропоетину у печінковій і нирковій тканинах. IL-6 інгібує продукцію еритропоетину у нирках шурів, але підвищує експресію гена у клітинах людської гематоми лінії Нер3В [52]. IL-6 продукують різні клітини, у тому числі фібробласти, В- і Т-лімфоцити, активовані макрофаги або моноцити, ендотеліальні клітини, клітини стромы, а також мегакаріоцити. Не збільшуючи кількість мегакаріоцитів, IL-6 прискорює їх дозрівання, не призводячи до збільшення кількості тромбоцитів у крові. Високий рівень цього цитокіну визначали при множинній мієломі, лімфомах [53]. Підвищення рівнів IL-6, IL-8 і тром-

бопоетину відзначають у хворих на ГМЛ і МДС з тромбоцитопенією [54].

Результатами біологічних спостережень виявлено значення тривалої тісної взаємодії між гемопоетичними клітинами та екстрацелюлярним матриксом, необхідної для функціонування нормального кровотворення [13, 19, 21, 24, 55]. Дефект мікрооточення вважають одним із можливих механізмів розвитку МДС, підтвердженням чого є виявлені якісні та кількісні зміни клітин стромы КМ з порушенням продукції цитокінів [17]. Клітини стромы продукують більшу кількість інгібіторних цитокінів, таких як TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ , IFN- $\gamma$ , IL-1 та IL-6 [55, 56].

**Ангіогенез при різних підтипах МДС.** Останнім часом у літературі звертають увагу на роль процесів ангиогенезу 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 та метастазуванні клітин солідних пухлин. Підвищення ангиогенезу відзначають також при гострих і хронічних лейкеміях, МДС, множинній мієломі та негоджкінських лімфомах. Він включає деградацію білків екстрацелюлярного матриксу, а також активацію, проліферацію та міграцію ендотеліальних клітин та перицитів. Ангіогенез регулюється витонченим балансом проангіогенних та антиангіогенних чинників. Проангіогенними чинниками є фактор росту ендотелію судин (VEGF), ростові фактори фібробластів (aFGF, bFGF), ангиогенін, ангиопротеїн-1, TGF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ , TNF, IL-2, IL-6, G-CSF, GM-CSF, ростовий фактор гепатоцитів (HGF) та інші. Одними з антиангіогенних чинників є IL-1, IL-12,  $\alpha$ -,  $\beta$ - і  $\gamma$ -інтерферон (IFN), ретиноева кислота і талідомід. Виявлено, що високий рівень VEGF є негативним прогностичним чинником при ГМЛ. З'явилися повідомлення щодо посилення ангиогенезу у хворих з прогресуючими підтипами МДС та у процесі лейкемічної трансформації хвороби. Можна передбачати зв'язок цих процесів з продукцією проапоптичних та прогемопоетичних цитокінів при цих хворобах [57–59]. При ХММЛ і ХМЛ виявлено значно вищий рівень VEGF, ніж при інших підтипах МДС і ГМЛ, що відображає проліферативну природу ХММЛ, всупереч включенню його у класифікацію МДС [60].

Є дані, що при хромосомних абераціях у хворих онкогематологічного профілю, гени цитокінів активуються одночасно з онкогенами. Пухлинні клітини починають продукувати цитокіни, які стимулюють неопластичну проліферацію імунокомпетентних клітин, що призводить до зниження функцій останніх (Т- і НК-клітин, моноцитів і макрофагів). Вони також синтезують речовини, що пригнічують продукцію та інактивують молекули цитокінів (IL-2, IFN) [46].

**Клінічне застосування цитокінів у хворих на МДС.**

Цитокіни застосовують при лікуванні МДС. На сьогодні найбільш повні дані отримано щодо безпечності та ефективності використання рекомбінантних G-CSF, GM-CSF та еритропоєтину (ЕРО). Результати лікування хворих на МДС іншими цитокінами (IL-11, IL-3, IL-2, IFN- $\gamma$ , IFN- $\alpha$ ) одержано переважно у пілотних дослідженнях [61].

У доступній літературі немає однозначної відповіді щодо віддалених результатів застосування ростових факторів у хворих з різними підтипами МДС. ЕРО рекомендується для лікування анемії при МДС, що зменшує необхідність переливання еритроцитів [62, 63]. Показано, що терапія ЕРО малоефективна при РАКС, при рівні сироваткового ЕРО вище 200 од./л і наявності трансфузійної залежності. Повідомляють, що додавання G-CSF до ЕРО при РАКС підвищує ефективність еритроїдної відповіді приблизно вдвічі [61]. У хворих на МДС з відомими цитогенетичними аномаліями, які дали відповідь на терапію ЕРО і G-CSF, на відміну від пацієнтів, які не були чутливі до лікування, відзначали значно вищу пропорцію FISH нормальних CD34<sup>+</sup> клітин, ніж до лікування [63]. Не встановлено впливу терапії GM-CSF, G-CSF на виживання та частоту інфекційних епізодів у хворих на МДС. Тому застосування ростових факторів у основному розглядають у контексті інтенсивної терапії і трансплантації СКК [61, 64]. Існують повідомлення про прискорення трансформації МДС у ГМЛ під впливом GM-CSF, G-CSF [19, 33, 61].

Результати пілотного дослідження ефективності низьких доз IL-11 (10 мг/кг/добу) підшкірно показали добру переносимість і достатньо високу ефективність препарату, рівень тромбоцитів підвищувався у 2–3 рази у 5 з 11 хворих на МДС (РА, РАКС, РАНБ). Тривалість відповіді становила 12–30 тиж [61]. Застосування низьких доз IL-2 (1 млн од. підшкірно щодня протягом 12 тиж) у хворих на МДС не приводить до поліпшення гематологічного статусу і не відмінює залежність від гемотрансфузій, хоча у більшості пацієнтів відзначали покращання у кількості CD16<sup>+</sup>/CD56<sup>+</sup> клітин [50].

Оскільки секреція TNF та інших проапоптичних цитокінів відіграє основну роль в неефективному гемопоєзі при МДС, з'являються спроби розробити лікувальну тактику, яка б ефективно нейтралізувала TNF у цих хворих. Встановлено, що пентоксифілін у низьких дозах пригнічує транскрипцію мРНК TNF- $\alpha$ . Комбінована терапія пентоксифілін + ципрофлоксацин + дексаметазон дає 35 гематологічної і 28% — цитогенетичної відповіді при МДС [65, 66].

Альтернативна тактика — нейтралізація біологічно активного TNF- $\alpha$  призначенням препаратів розчинного рецептора TNF- $\alpha$  (Enbrel, TNFR:Fc)

у хворих на МДС, проте клінічна ефективність їх невисока [30, 66, 67]. *In vitro*, інкубація клітин КМ хворих на МДС з TNFR:Fc призводила до посилення формування CFU-GM [9]. Пошуки у цьому напрямку продовжуються. Більш ефективним середником при МДС, як повідомляють деякі дослідники, може бути анти-TNF- $\alpha$  моноклональне антитіло (Infliximab). Воно споріднене до розчинного і мембранозв'язаного TNF- $\alpha$ . Відзначали підвищення під його впливом концентрації CFU-E у периферичній крові і значне зниження апоптозу CD34<sup>+</sup> клітин у КМ [68].

Іншою потенційною терапевтичною стратегією при МДС є вплив на ангиогенез. Перспективними препаратами у цьому контексті є талідомід, завдяки його анти-TNF, антиангіогенній та імуномодуляційній активності [65, 69], циклоспорин [70, 71] і IFN- $\alpha$  [17].

**ВИСНОВОК**

За останні роки зроблено значний крок у вивченні патогенезу МДС. Дослідження співвідношення пухлинної та непухлинної продукції цитокінів, взаємозв'язку між концентрацією ростових факторів та варіантом хвороби, пошуки шляхів корекції надмірної продукції окремих цитокінів є актуальною проблемою сучасної онкогематології.

**ЛІТЕРАТУРА**

1. **Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al.** Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 1982; **51**: 189–99.
2. **Херрис ЛН, Яффе ЭС, Диболь Ж** і др. Классификация Всемирной Организации Здравоохранения опухолей кроветворной и лимфоидной ткани. *Пробл гематологии* 2000; **3**: 35–51.
3. **Bain V.** The WHO classification of the myelodysplastic syndromes. *Exp Oncol* 2004; **26** (3): 166–9.
4. **Исакова ЛМ.** Эпидемиологические и клинико-статистические аспекты миелодиспластического синдрома. *Укр журн гематол трансфузіол* 2003; **1** (3): 10–5.
5. **Nand S, Stock W.** Management of myelodysplastic syndromes. *Cancer J* 1996; **9** (5): 229–35.
6. **Moldoveanu E, Moicean A, Vidulescu C, et al.** Apoptotic rate patients with myelodysplastic syndrome treated with modulatory compounds of pro-apoptotic cytokines. *J Cell Mol Med* 2002; **7** (3): 313–21.
7. **Hofmann W-K, Lübbert M, Hoelzer D, Koefler HP.** Myelodysplastic syndromes. *Hematol J* 2004; **5**: 1–8.
8. **Бишук ВА, Гусева СА, Петруша ОО** та ін. Трансформація різних форм мієлодиспластичного синдрому. *Укр журн гематол трансфузіол* 2002; **1** (2): 47–50.
9. **Rosenfeld C, List A.** A hypothesis for the pathogenesis of myelodysplastic syndromes: implications for new therapies. *Leukemia* 2000; **14**: 2–8.
10. **Maryniak RK, Prochorec-Sobieszek M, Pałanyczko G, et al.** Wieloośrodkowe badania retrospektywne cech histopatologicznych i klinicznych u 85 pacjentów z rozpoznaniem MDS. *Acta Haematol Polonica* 2001; **32** (3): 277–85.
11. **Придулл Г.** Апоптоз в патогенезе МДС, неоплазій и в нормальном эмбриогенезе: Тез докл Междунар симпоз «Современные проблемы панмиелопазий у детей: акцент

на МДС», Москва, 8–12 сентября 1994 г. Гематол и трансфузиол 1995; **40** (2): 11–2.

12. **Smolewski P, Grzybowska O.** Regulacja procesu apoptozy komórek w celach terapeutycznych – dotychczasowe doświadczenia i perspektywy rozwoju. Acta Haematol Polonica 2002; **32** (3): 393–401.

13. **Shetty V, Hussaini S, Alvi S, et al.** Excessive apoptosis, increased phagocytosis, nuclear inclusion bodies and cylindrical confronting cisternae in bone marrow biopsies of myelodysplastic syndrome patients. Br J Haematol 2002; **116** (4): 817–25.

14. **Shimazaki K, Ohshima K, Suzumiya J, et al.** Evaluation of apoptosis as a prognostic factor in myelodysplastic syndromes. Br J Haematol 2000; **110** (3): 584–90.

15. **Brady HJM.** Apoptosis and leukaemia. Br J Haematol 2003; **123**: 577–82.

16. **Westwood NB, Mufti GJ.** Apoptosis in the myelodysplastic syndromes. Curr Hematol Rep 2003; **2** (3): 186–92.

17. **Гайдуква СМ, Сивак ЛА.** Миеلودиспластичний синдром. Лаб діагностика 2004; **1**: 60–8.

18. **Fujii SI, Shimizu K, Klimek V, et al.** Severe and selective deficiency of interferon- $\gamma$ -producing invariant natural killer T cells in patients with myelodysplastic syndromes. Br J Haematol 2003; **122** (4): 617–22.

19. **Kitawaga M, Saito I, Kuwata T, et al.** Overexpression of tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$  and interferon (INF)- $\gamma$  by bone marrow cells from patients with myelodysplastic syndromes. Leukemia 1997; **11**: 2049–54.

20. **Владимирская ЕБ, Масчан АА, Румянцев АГ.** Апоптоз и его роль в развитии опухолевого роста. Гематол и трансфузиол 1997; **42** (5): 4–9.

21. **Владимирская ЕБ, Румянцев АГ.** Роль ростовых факторов в регуляции кроветворения. Гематол и трансфузиол 2000; **45** (6): 4–8.

22. **Фильченков АА, Стойка РС, Быкорез АИ.** Трансформирующие факторы роста. К: Наукова думка, 1994. 292 с.

23. **Шкловская ЕВ, Орловская ИА, Козлов ВА.** Негативные регуляторы гемопоэза. Гематол и трансфузиол 1998; **43** (6): 39–44.

24. **Shih SC, Stutman O.** Cell cycle-dependent tumor necrosis factor apoptosis. Cancer Res 1996; **56** (7): 1591–8.

25. **Fortunel ON, Hatzfeld A, Hatzfeld JA.** Transforming growth factor- $\beta$ : pleiotropic role in the regulation of hematopoiesis. Blood 2000; **96** (6): 2022–36.

26. **Robledo MM, Hidalgo A, Lastres P, et al.** Characterization of TGF- $\beta$ 1-binding proteins in human bone marrow stromal cells. Br J Haematol 1996; **93** (3): 507–14.

27. **Gersuk GM, Beckham C, Loken MR, et al.** A role for tumor necrosis factor-alpha, Fas, and Fas-Ligand in marrow failure associated with myelodysplastic syndrome. Br J Haematol 1998; **103**: 176–88.

28. **Mundle SD, Reza S, Ali A, et al.** Correlation of tumor necrosis factor alpha (TNF alpha) with high caspase 3-like activity in myelodysplastic syndrome. Cancer Lett 1999; **140**: 201–7.

29. **Deeg HJ, Beckham C, Loken MR, et al.** Negative regulators of hemopoiesis and stroma function in patients with myelodysplastic syndrome. Leuk Lymphoma 2000; **37**: 405–14.

30. **Maciejewski JP, Ristiso AM, Sloand EM, et al.** A pilot study of the recombinant soluble human tumour necrosis factor receptor (p75)-Fc fusion protein in patients with myelodysplastic syndrome. Br J Haematol 2002; **117** (1): 119–26.

31. **Dai C, Chung IJ, Jiang S, et al.** 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. Br J Haematol 2003; **121**: 919–27.

32. **Koike M, Ishiyama T, Tomoyasu S, Tsuruoka N.** Spontaneous cytokine overproduction by peripheral blood mononu-

clear cells from patients with myelodysplastic syndromes and aplastic anemia. Leukemia Res 1995; **19**: 639–44.

33. **Stasi R, Brunetti M, Conforti M, et al.** Serum levels of tumour necrosis factor- $\alpha$  predict response to recombinant human erythropoietin in patients with myelodysplastic syndrome. Clin Lab Haematol 1997; **19**: 197–201.

34. **Alexandrakis M, Coulocheri S, Ganotakis E, et al.** Elevated serum TNF-alpha concentrations are predictive of shortened survival in patients with high-risk myelodysplastic syndromes. Haematologia 1998; **29** (1): 13–24.

35. **Mundle S, Mativi BY, Bagai K, et al.** A possible link of tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF  $\alpha$ ) with downregulation of Fas-associated phosphatase-1 (fap-1) and activation of Fas-mediated apoptosis in myelodysplasia. J Clin Oncol 1999; **18**: 22a (Abstr).

36. **Zang DY, Goodwin RG, Loken MR, et al.** Expression of tumor-necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand. Apo2L, and its receptors in myelodysplastic syndrome: effects on *in vitro* hemopoiesis. Blood 2001; **98**: 3058–65.

37. **Xia P, Gamble JR, Rye K-A, et al.** Tumor necrosis factor- $\alpha$  induces adhesion molecule expression through the sphingosine kinase pathway. Proc Natl Acad Sci USA 1998; **95**: 14196–201.

38. **Pierelli L, Marone M, Bonanno G, et al.** Transforming growth factor- $\beta$ 1 causes transcriptional activation of CD34 and preserves haematopoietic stem/progenitor cell activity. Br J Haematol 2002; **118** (2): 627–37.

39. **Massague J, Wotton D.** Transcriptional control by TGF- $\beta$ /SMAD signaling system. EMBO J 2000; **19** (8): 1745–54.

40. **Kurokawa M, Mitani K, Imai Y, et al.** The t(3;21) fusion product, AML1/Evi-1, interacts with Smad3 and blocks transforming growth factor- $\beta$ -mediated growth inhibition of myeloid cells. Blood 1998; **92**: 4003–12.

41. **Yamamoto N, Zon JP, Li YF, et al.** Regulatory mechanisms for production of IFN-gamma and TNF by antitumor T-cells or macrophages in the tumor-bearing state. J Immunol 1995; **154** (5): 2281–90.

42. **Itoh T, Deng X, Carr B, Maay WS.** Bcl-2 phosphorylation required for anti-apoptosis function. J Biol Chem 1997; **272**: 11671–3.

43. **Pierelli L, Marone M, Bonanno G, et al.** Modulation of bcl-2 and p27 in human primitive proliferating hematopoietic progenitors by autocrine TGF- $\beta$ 1 is a cell-independent effect and influences their hematopoietic potential. Blood 2000; **95** (10): 3001–10.

44. **Mahmud N, Katayama N, Nishii K, et al.** Possible involvement of bcl-2 in regulation of cell-cycle progression of hematopoietic cells by transforming growth factor- $\beta$ 1. Br J Haematol 1999; **105** (2): 470–7.

45. **Tien HF, Tang JL, Tsay W, et al.** Methylation of the *p15<sup>INK4B</sup>* gene in myelodysplastic syndrome: it can be detected early at diagnosis or during disease progression and highly associated with leukaemic transformation. Br J Haematol 2001; **112** (1): 148–54.

46. **Au WY, Fung A, Man C, et al.** Aberrant p15 gene promoter methylation in therapy-related myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukaemia: clinicopathological and karyotypic associations. Br J Haematol 2003; **120** (6): 1062–5.

47. **Ветра ЯЯ, Иванова ЛВ, Крейле ИЭ.** Цитокины. Гематол и трансфузиол 2000; **45** (4): 45–50.

48. **Возианов АФ, Бутенко АК, Зак КП.** Цитокины. Биологические и противоопухолевые свойства. Киев: Наукова думка, 1998. 316 с.

49. **Lee C, Evans CA, Spooner E, et al.** Generation of a conditionally immortalized myeloid progenitor cell line requiring the presence of both interleukin-3 and stem cell factor to survive and proliferate. Br J Haematol 2003; **122** (6): 985–95.

50. **Nand S, Stock W, Stiff P, et al.** A phase II trial of interleukin-2 in myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 1998; **101**: 205–7.

51. **Hus A, Dmoszyńska A.** Udział cytokin w patogenezie ostrych białaczek. Część I. Cytokiny w ostrej białaczce szpikowej. *Acta Haematol Polonica* 1999; **30** (1): 13–21.

52. **Елкманн В, Фандрей Я, Пагел Х.** Ингибирование продукции эритропоэтина провоспалительными цитокинами. *Гематол и трансфузиол* 1997; **42** (1): 16–9.

53. **Podolak-Dawidziak M, Wróbel T, Jeleń M, Pojda Z.** Stężenie interleukiny 6 (IL-6) w surowicy chorych z zespołem mieloproliferacyjnym (zm) i w nadpłytkowości wtórnej. *Acta Haematol Polonica* 1998; **29** (2): 251–8.

54. **Hsu HC, Lee YM, Tsai WH, et al.** Circulating levels of thrombopoietic and inflammatory cytokines in patients with acute myeloblastic leukemia and myelodysplastic syndrome. *Oncology* 2002; **63** (1): 64–9.

55. **Flores-Figueroa E, Gutierrez-Espindola G, Montesinos JJ, et al.** In vitro characterization of hematopoietic cells from in patients with myelodysplastic syndrome. *Leuk Res* 2002; **26** (7): 677–86.

56. **Claessens YE, Fontenay-Roupie M.** Physiopathology of myelodysplastic syndromes. *Pathol Biol* 2002; **50** (4): 261–7.

57. **Wierzbowska A, Wrzesień-Kuś A, Robak T.** Angiogeneza i jej znaczenie w biologii ostrej białaczki szpikowej. *Acta Haematol Polonica* 2002; **33** (1): 5–17.

58. **Verstovsek S, Kantarjian H, Aguayo A, et al.** Significance of angiogenin plasma concentrations in patients with acute myeloid leukaemia and advanced myelodysplastic syndrome. *Br J Haematol* 2001; **114** (4): 290–5.

59. **Aguayo A, Kantarjian H, Manshour T.** Angiogenesis in acute and chronic leukemias and myelodysplastic syndromes. *Blood* 2000; **96** (6): 2240–5.

60. **Mangi MH, Newland AC.** Angiogenesis and angiogenic mediators in haematological malignancies. *Br J Haematol* 2000; **111**: 43–51.

61. **Кулагин АД, Лисуков ИА, Козлов ВА.** Современные методы лечения миелодиспластических состояний. *Гематол и трансфузиол* 2003; Ч I. **48** (3): 41–6.

62. **Garypidou V, Verrou E, Vakalopoulou S, et al.** Efficacy of a single, weekly dose of recombinant erythropoietin in myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 2003; **123** (5): 958.

63. **Rigolin GM, Porta MD, Ciccone M, et al.** In patients with myelodysplastic syndromes response to rHuEPO and G-CSF treatment is related to an cytogenetically normal CD34<sup>+</sup> cells. *Br J Haematol* 2004; **126**: 501–7.

64. **Blinder VS, Roboz GJ.** Hematopoietic growth factors in myelodysplastic syndromes. *Curr Hematol Rep* 2003; **2** (6): 453–8.

65. **Zorat F, Shetty V, Dutt D, et al.** The clinical and biological effects of thalidomide in patients with myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 2001; **115**: 881–94.

66. **Rosenfeld C, Bedell C.** Pilot study of recombinant human soluble tumor necrosis factor (TNFR:Fc) in patients with low risk myelodysplastic syndrome. *Leuk Res* 2002; **26** (8): 721–4.

67. **Deeg HL, Gotlib J, Beckham C, et al.** Soluble TNF receptor fusion protein (etanercept) for the treatment of myelodysplastic syndrome: a pilot study. *Leukemia* 2002; **16**: 162–4.

68. **Stasi R, Amadori S.** Infiximab chimaeric anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody treatment for patients with myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 2002; **116** (2): 334–7.

69. **Musto P.** Thalidomide therapy for myelodysplastic syndromes: current status and future perspectives. *Leuk Res* 2004; **28** (4): 325–32.

70. **Talks KI, Harris AL.** Current status of antiangiogenic factors. *Br J Haematol* 2000; **109**: 477–89.

71. **Абдулкадыров КМ, Грицаев СВ, Рукавицын ОА и др.** Применение иммуносупрессивной терапии для лечения больных первичным миелодиспластическим синдромом. *Укр журн гематол та трансфузиол* 2001; **3** (1): 37–42.

72. **Владимирская ЕБ, Кисляк НС, Румянцев АГ.** Пути преодоления лекарственной резистентности при лейкозах и лимфомах у детей. *Гематол и трансфузиол* 1998; **43** (6): 3–7.

## ROLE OF CYTOKINES IN PATHOGENESIS OF MYELODYSPLASTIC SYNDROME

*N.Y. Tomashevskaya, Y.U. Vygovska, Z.V. Maslyak*

**Summary.** *The literature on the pathogenesis of myelodysplastic syndrome is reviewed. The relevance of increased apoptosis of cells is shown as well as the role of cytokines in an inefficient haemopoiesis in this pathology. The ways of medicinal correction of the excessive secretion of some cytokines are described.*

**Key Words:** myelodysplastic syndrome, transforming growth factor, tumor necrosis factor, vascular endothelial growth factor, interleukins, apoptosis.

**Адреса для листування:**

Томашевська Н.Я.

79044, Львів, вул. Генерала Чупринки, 45

Інститут патології крові та трансфузійної медицини АМН України