

ЦИТОКИНЫ ПРИ ОСТРЫХ МИЕЛОИДНЫХ ЛЕЙКОЗАХ

Cytokines in acute myeloid leukemia

Глазанова Т. В., Розанова О. Е., Павлова И. Е., Бубнова Л. Н.

ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства», г. Санкт-Петербург, Россия

Glazanova T. V., Rozanova O. E., Pavlova I. E., Bubnova L. N.

Russian Scientific and Research Institute of Hematology and Transfusiology, St. Petersburg, Russian Federation

РЕЗЮМЕ

Цитокины являются неотъемлемой частью нормального кроветворения и оказывают влияние практически на все его этапы, вызывая и регулируя процессы клеточной пролиферации, дифференцировки и апоптоза. Благодаря исследованиям последних лет удалось показать, что цитокины являются также медиаторами сложных взаимоотношений между кроветворной, иммунной системами и растущей опухолью. С одной стороны, цитокины принимают участие в активации противоопухолевого иммунитета, направленного на элиминацию злокачественных клеток, с другой стороны, синтезируются опухолевыми клетками и участвуют в прогрессии и метастазировании опухолей. В статье обобщены данные современной литературы, касающиеся особенностей изменения цитокинового профиля у больных острыми миелоидными лейкозами (ОМЛ). Показана роль цитокинов в лейкогенезе: в активации путей передачи сигнала, взаимодействии с костномозговым микроокружением, осуществлении противоопухолевого иммунитета и поддержании персистенции клона бластных клеток. Освещена связь отдельных цитокинов с результатами лечения и прогнозом заболевания, в том числе в зависимости от наличия в генотипе пациента различных аллельных вариантов генов цитокинов, кодирующих высокую или низкую продукцию данных факторов. Приведенные в обзоре данные об участии цитокинов в становлении, развитии и элиминации опухолевых клеток при гемобластозах подчас противоречивы, однако эти противоречия может объяснить концепция иммуноредактирования опухолей, согласно которой клетки иммунной системы в процессе канцерогенеза могут трансформироваться опухолью и начать активно содействовать ее росту. В статье использовано 69 источников

ABSTRACT

Cytokines are an integral part of normal hematopoiesis and affect virtually all of its stages, causing and regulating the processes of cell proliferation, differentiation and apoptosis.

According to recent studies, it has been shown that cytokines also mediate complex interactions between hematopoietic, immune systems and a growing tumor. On the one hand, cytokines take part in the activation of antitumor immunity aimed at eliminating malignant cells; on the other hand, they are synthesized by tumor cells and participate in the progression and metastasis of tumors. The article summarizes the data of modern literature on the characteristics of changes in the cytokine profile in patients with acute myeloid leukemia (AML). The role of cytokines in leukemogenesis is shown: in activation of signal transmission pathways, interaction with bone marrow microenvironment, implementation of antitumor immunity and maintenance of persistence of clonal blast cells. The connection of cytokines with the results of treatment and the prognosis of the disease, taking into account the presence in the patient's genotype of various allelic variants of cytokine genes encoding high or low production of these factors, is highlighted. The data presented in the review on the participation of cytokines in the formation, development and elimination of tumor cells in hemoblastoses are sometimes contradictory. However, these contradictions may be explained by the concept of tumor immunoediting, according to which the cells of the immune system can be transformed by a tumor in the process of carcinogenesis and start actively promoting its growth.

Keywords: cytokines; acute myeloid leukemia; cytokine genes; review

For citation: Glazanova T. V., Rozanova O. E., Pavlova I. E., Bubnova L. N. *Cytokines in acute myeloid leukemia*. Russian Journal

литературы, в том числе 9 отечественных и 60 зарубежных, представленных в следующих информационных системах: PubMed, Scopus, Web of Science, РИНЦ.

Ключевые слова: цитокины; острый миелоидный лейкоз; гены цитокинов; обзор

Для цитирования: Глазанова Т. В., Розанова О. Е., Павлова И. Е., Бубнова Л. Н. Цитокины при острых миелоидных лейкозах. Гематология и трансфузиология. 2018; 63(4): 352–362.

doi: 10.25837/HAT.2019.68.90.004

Для корреспонденции: Глазанова Татьяна Валентиновна, д. м. н., гл. н. с. лаборатории иммуногематологии ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России, 191024, г. Санкт-Петербург, Россия.

Электронная почта: tatyana-glazanova@yandex.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 16.05.2018

Принята к печати 15.10.2018

of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i Transfuziologiya). 2018; 63(4): 352–362 (in Russian).

doi: 10.25837/HAT.2019.68.90.004

For correspondence: Glazanova Tatiana V., MD, PhD, DSc., chief researcher of the laboratory of immunohaematology of Russian Research Institute of Haematology and Transfusiology, St. Petersburg, 191024, Russian Federation. E-mail: tatyana-glazanova@yandex.ru

Information about authors:

Glazanova T. V.; <http://orcid.org/0000-0002-1022-8127>

Pavlova I. E.; <http://orcid.org/0000-0001-7756-4902>

Rozanova O. E.; <http://orcid.org/0000-0002-6999-5304>

Bubnova L. N.; <http://orcid.org/0000-0002-6690-3742>

Financial disclosure. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received 16 May 2018

Accepted 15 Oct 2018

Введение

Исторически начало изучению цитокинов было положено в 40-е гг. XX века, когда впервые были описаны эффекты кахектина — фактора, присутствовавшего в сыворотке крови и, как оказалось впоследствии, идентичного фактору некроза опухоли [1]. Термин же «цитокины» впервые был предложен в 1974 г. группой ученых, которые полагали, что эти вещества вырабатываются клетками иммунной системы и являются ее регуляторами [2, 3]. В настоящее время принято считать, что цитокины представляют собой белково-пептидные информационные молекулы с молекулярной массой 8–80 кДа, которые могут вырабатываться любыми клетками и осуществляют короткодистантную регуляцию всего многообразия не только межклеточных взаимодействий, но и межсистемных взаимоотношений. Они определяют выживаемость клеток, их стимуляцию или ингибирование роста, дифференцировку, функциональную активацию и апоптоз [4–6]. В основные функции цитокинов входит регуляция иммунного ответа, гемопоэза, воспалительных процессов; регуляция эмбриогенеза и процессов регенерации, участие в ангиогенезе, апоптозе, хемотаксисе и т. д. [3, 7, 8]. Свои многочисленные биологические функции цитокины осуществляют посредством взаимодействия с комплементарными рецепторами на поверхности клеток-мишеней, при котором происходит передача сигнала в ядро клетки через элементы внутриклеточной трансдукции с последующей активацией соответствующих генов [9].

В настоящее время существует несколько классификаций цитокинов в зависимости от характеристик, положенных в их основу: по особенностям пространственной структуры и даже третичной структуре бел-

ка, по кинетической или функциональной роли в воспалительных реакциях, по клеткам, вырабатывающим цитокины и даже по типу Т-лимфоцитов, которые их синтезируют во время иммунного ответа (Th1, Th2 и Th17 цитокины). Однако более традиционной является классификация, отражающая их функционально-биологические свойства, согласно которой цитокины разделяют на несколько семейств.

1. Интерфероны, представляющие собой большую группу противовирусных полипептидов, — интерфероны (ИФН) α , β , ω и др. (I тип) и ИФН γ (II тип).
2. Суперсемейство интерлейкина (ИЛ)-1, характеризующееся активацией специфического иммунитета и провоспалительным действием, — ИЛ-1, ИЛ-1 α , ИЛ-1 β , ИЛ-33 и др.
3. Факторы некроза опухоли (ФНО) — цитокины с цитотоксическим и регуляторным действием: ФНО α , лимфотоксин- α , ФНО β , лимфотоксин- β , лиганд CD40, Fas-лиганд и др.
4. Хемокины или хемотактические цитокины, обеспечивающие активацию миграции различных типов лейкоцитов и некоторых других клеток, — С, СС, СХС (ИЛ-8), СХ3С.
5. Факторы роста — регуляторы роста, дифференцировки и функциональной активности клеток различной тканевой принадлежности (фактор роста фибробластов, фактор роста эндотелиальных клеток, фактор роста эпидермиса и т. д.).
6. Факторы роста гемопоэтических клеток, активизирующие кроветворение, — фактор роста стволовых клеток (steel factor), лиганд fit-3, колониестимулирующие факторы (КСФ): гранулоцитарный (Г-КСФ), макрофагальный (М-КСФ) и гранулоцитарно-макро-

фагальный (ГМ-КСФ), эритропоэтин, тромбопоэтин и др. [4, 8].

Одними лишь факторами роста гемопоэтических клеток влияние цитокинов на гемопоэз не исчерпывается. Система кроветворения регулируется множеством цитокинов. Они являются неотъемлемой частью нормального кроветворения и оказывают влияние практически на все его этапы, вызывая и регулируя процессы пролиферации, дифференцировки и апоптоза. По какому бы принципу ни классифицировались цитокины, с точки зрения влияния на гемопоэз их можно разделить на две большие группы: факторы, активирующие кроветворение, и факторы, угнетающие его. К первой группе относятся цитокины, поддерживающие пролиферацию и дифференцировку стволовой кроветворной клетки, лимфоидных, эритроидных, гранулоцитарных и других предшественников и, в силу этого, стимулирующие соответствующие ростки кроветворения (вышеперечисленные колониестимулирующие факторы, гемопоэтины, многие интерлейкины — ИЛ-1, ИЛ-3, ИЛ-5, ИЛ-7, ИЛ-11 и др.). Ко второй группе относятся факторы, которые подавляют созревание и пролиферацию кроветворных клеток, снижают клоногенность всех типов гемопоэтических предшественников, в силу чего подавляют эритро-, моно- и гранулопоэз (ФНО, ИФН, трансформирующий ростовой фактор (transforming growth factor, TGF) и др.).

Основная трудность в изучении цитокинов связана с тем, что они характеризуются плеiotропностью, полифункциональностью, действуют в синергизме друг с другом или являются антагонистами и, в зависимости от конкретных условий, оказывают как ингибирующее, так и стимулирующее действие на все типы клеток. Считается, что регуляторные эффекты цитокиновой сети построены на равновесии оппозитных пулов молекул, нарушение которого ведет к патологии [10]. Кроветворение в норме также обеспечивается строго сбалансированным комплексом положительных и отрицательных цитокиновых сигналов. Недостаточность или избыточность синтеза того или иного цитокина в результате мутации или каких-либо функциональных изменений может приводить к серьезным нарушениям кроветворения, патологиям иммунной системы и организма в целом [4]. Поэтому изучение цитокинов при заболеваниях, связанных с нарушением гемопоэза, к которым относятся в первую очередь гемобластозы и депрессии кроветворения, является актуальным и активно разрабатываемым в настоящее время направлением. Данный обзор посвящен исследованиям цитокинов как медиаторов сложных взаимоотношений между кроветворной, иммунной системами и растущей опухолью при острых миелоидных неоплазиях.

Участие в лейкогенезе

Доказано, что цитокины играют важную роль в лейкогенезе, поддержании персистенции миелоидных

бластных клеток при острых миелоидных лейкозах (ОМЛ), а также оказывают воздействие на результаты лечения, включая трансплантацию аллогенных гемопоэтических стволовых клеток. Механизмы действия цитокинов при этих процессах носят комплексный характер. Так, воздействия на цитокиновую сеть могут приводить к нарушению активации сигнальных путей, преодолению резистентности к терапии, могут усиливать избирательность действия противолейкозных препаратов, уменьшать их токсичность, тем самым улучшая результаты лечения ОМЛ у больных всех возрастных групп [11].

Нарушение передачи сигналов от цитокинов, так же как процессы воспаления, существенно влияют на онкогенез, что приводит к опухолевой прогрессии. Эти явления также представляют интерес для изучения при некоторых солидных опухолях [12]. Клетки крови и их костномозговые предшественники отвечают исключительно на свое микроокружение, а цитокины являются его существенной составной частью. После связывания с цитокиновыми рецепторами в клетках активируются сигнальные пути. При ОМЛ нарушение процессов передачи сигнала через эти пути является частым феноменом. При этом запуск автономной пролиферации клеток в процессе лейкогенеза без активации сигнальных путей представляется маловероятным. Частота возникновения активации сигнальных путей при ОМЛ превышает частоту возникновения мутаций и генетических поломок в рецепторах или компонентах сигнальных путей [13]. Это доказывает важную роль активации сигнальных путей, запускаемой в результате связывания цитокинов с немутировавшими рецепторами, в развитии лейкозного процесса.

Результаты исследования конститутивной выработки 28 цитокинов у 79 больных ОМЛ показали различия в характере продукции цитокинов среди отдельных групп больных [14]. Авторы выделили три варианта: высокую, промежуточную и низкую продукцию цитокинов. При этом общая выживаемость после интенсивной химиотерапии была достоверно выше в группе больных с высокой продукцией цитокинов по сравнению с группой с низкой выработкой. Таким образом, разделение больных ОМЛ в соответствии с конститутивным уровнем выработки цитокинов может иметь клиническое значение для прогнозирования чувствительности к химиотерапии.

Результаты ряда наблюдений показывают, что ранние иммунологические изменения, происходящие на фоне химиотерапии, в особенности в период вызванной ею тяжелой цитопении, важны для развития противолейкозного иммунного ответа при ОМЛ. Существующие данные о том, что повышенный уровень цитокинов у больных лейкозом снижается при достижении полной ремиссии [15], подтверждают, что эти события связаны с активностью лейкозного процес-

са при ОМЛ. Возможно, эта связь обусловлена автономной секрецией цитокинов бластными клетками. Вместе с тем выявлен ряд факторов, таких как ИЛ-3, Г-КСФ, ГМ-КСФ, ИЛ-1 и ИЛ-6 [16], которые вносят вклад в преимущественный рост злокачественного клона, стимулируя автономную пролиферацию и аутокринную продукцию этими клетками цитокинов. Продукция этих факторов клетками костномозгового микроокружения играет критическую роль в развитии ОМЛ [17].

Провоспалительные цитокины и факторы, их регулирующие

При исследовании комплекса из 94 цитокинов, продуцируемых клетками микроокружения у больных ОМЛ, было установлено, что ИЛ-1 обладает способностью стимулировать выраженную экспансию миелоидных предшественников у 67% больных. Содержание ИЛ-1 β и рецепторов ИЛ-1 было повышено; блокирование рецептора ИЛ-1 приводило к выраженному угнетению клоногенности и прогрессированию заболевания. Таким образом, ИЛ-1 являлся промотором роста миелобластных клеток, усиливая фосфорилирование р38МАРК и стимулируя синтез других ростовых факторов и провоспалительных цитокинов [17].

Повышение концентрации ряда провоспалительных цитокинов у больных ОМЛ/миелодиспластическим синдромом (МДС) может приводить к появлению провоспалительного и стимулирующего пролиферацию микроокружения. Это вызывает связанные с воспалением симптомы, такие как усталость и повышение температуры. Ответственным за эти симптомы является aberrантный уровень цитокинов. При этом содержание ФНО α , антагониста рецептора ИЛ-1 и ИЛ-6, было связано с выраженностью усталости [18]. При отсутствии корреляции с концентрацией гемоглобина это можно расценивать как свидетельство влияния провоспалительного микроокружения. С другой стороны, повышение концентрации провоспалительного цитокина ИЛ-8 было связано с улучшением памяти [19]. В описываемое исследование были включены больные ОМЛ, а также больные МДС, у которых лечение, в целом, в целом не оказывало нежелательного влияния на когнитивную функцию. Общее качество жизни оказалось приемлемым; авторы полагают, что изучение уровня цитокинов поможет определить новые подходы к лечению и позволит более точно выбирать терапевтические мишени при лейкемогенезе.

ИЛ-6 — цитокин с плеiotропным действием, который может конститутивно экспрессироваться клетками ОМЛ; показано выраженное повышение его уровня при ОМЛ/МДС [20].

Изучение уровня ФНО в плазме крови 44 больных острым лейкозом (ОЛ), из которых у 21 больного был ОМЛ [21], показало, что его содержание (ФНО α + β) существенно превышало нормальные значения, и его

продукция мононуклеарами периферической крови возрастала. Это может быть следствием как противоопухолевого иммунного ответа больного, так и усиления продукции данного цитокина бластными клетками. Повышение концентрации ФНО в крови и усиление его выработки периферическими мононуклеарами у больных ОЛ сопровождалось повышением числа бластных клеток в костном мозге и периферической крови, анемией, тромбоцитопенией и повышением скорости оседания эритроцитов (СОЭ). Поэтому уровень этого цитокина можно использовать в качестве прогностического показателя при ОЛ, а повышенный уровень ФНО при ОЛ следует расценивать как проапоптотическую манифестацию изменений гемопоза, приводящую к развитию анемии и тромбоцитопении [21].

Результаты ряда других исследований также подтверждают, что содержание отдельных цитокинов в сыворотке может быть связано с прогнозом заболевания. В частности, показано изменение содержания цитокинов у больных миелопролиферативными неоплазиями при прогрессировании заболевания. Содержание ИЛ-2, ИЛ-6 и рецептора sИЛ-2R повышалось у больных хроническим миелофиброзом с прогрессией в ОМЛ [22]. У больных ОМЛ с исходно высокой концентрацией в сыворотке фактора роста гепатоцитов, ФНО α или фактора роста сосудистого эндотелия (VEGF) наблюдалось уменьшение долгосрочной выживаемости после интенсивной химиотерапии [23]. Прямая связь уровня целого ряда цитокинов с благоприятным прогнозом и большей частотой достижения ремиссии (низкий уровень ФНО α ; высокий уровень ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10) была показана в работе Kornblau et al. [24].

При развитии системной воспалительной реакции и инфекционных осложнений у больных ОМЛ в первично-активной фазе заболевания наблюдался дисбаланс цитокинового ответа, проявляющийся как активацией одних провоспалительных белков (sICAM-1, ФНО α), так и отсутствием реактивности со стороны других маркеров (ИЛ-1 β , ИЛ-8 и ИЛ-6), который нивелировался в период ремиссии [25].

Регулирующее влияние на продукцию провоспалительных цитокинов оказывает ИЛ-17. Показано, что он способен индуцировать выработку целого ряда провоспалительных цитокинов, включая ФНО α , ИЛ-6 и хемокины [26]. Данные последних лет подтверждают, что клетки Th17 (основная популяция, секретирующая ИЛ-17) играют важную роль при ОМЛ. Рядом авторов установлено, что содержание Th17, ИЛ-17 и ассоциированных с ним цитокинов значительно различаются у здоровых людей и у больных ОМЛ, что подтверждает возможность влияния Th17 на патофизиологические процессы при данном заболевании [27, 28]. Количество Th17 значимо снижается у больных ОМЛ, достигших ремиссии после курса химиотерапии, и это

свидетельствует о клиническом значении изучения содержания Th17 для оценки эффекта лечения [29].

Tian et al. [30] изучали роль Th17, Th1 и ассоциированных с ними цитокинов в патофизиологических процессах у больных с ОМЛ. Относительное содержание клеток Th17 и Th1, а также содержание ИФН γ и TGF β у больных с впервые диагностированным ОМЛ были значительно ниже, чем у больных в полной ремиссии или в группе контроля. Наблюдалась положительная корреляция между содержанием ИЛ-17А и ИЛ-6. Количество Th17 и содержание TGF β -1 были повышены в костном мозге больных ОМЛ, достигших полной ремиссии после химиотерапии. Кроме того, отмечено статистически значимое снижение содержания TGF β -1 в костном мозге у больных М3-вариантом ОМЛ по сравнению с другими вариантами. Таким образом, авторами показана выраженная корреляция угнетения активности Th17, Th1, TGF β -1, снижения выработки ИЛ-17А и возрастания концентрации ИЛ-6 с активностью лейкозного процесса при ОМЛ, что свидетельствует об участии Th17 и родственных с ними цитокинов в патогенезе ОМЛ [30]. При этом стандартная индукционная химиотерапия приводила к частичному устранению перечисленных нарушений.

В то же время есть данные, что относительное количество циркулирующих Tc1 и Th1 у больных ОМЛ с тяжелой цитопенией на фоне химиотерапии было снижено, а показатели Th17 не отличались от показателей у здоровых людей [31]. При этом экзогенный ИЛ-17А, как правило, не влиял или оказывал незначительное влияние *in vitro* на пролиферацию клеток больных ОМЛ. Авторы делают вывод, что эффект интенсивной химиотерапии при ОМЛ для различных субпопуляций циркулирующих клеток разный, а Th17 могут влиять на бластные клетки при ОМЛ не напрямую, через ИЛ-17А, а посредством иммунорегуляторного воздействия.

Факторы роста гемопоэтических клеток и передачи сигнала

ИЛ-6 — цитокин с плеiotропным действием, оказывающий различное влияние в том числе и на гемопоэтические клетки; он может конститутивно экспрессироваться бластными клетками при ОМЛ; показано выраженное повышение его уровня при ОМЛ/МДС [20]. Активация передачи сигнала от ИЛ-6 включает в себя димеризацию gp130 субъединицы рецептора ИЛ-6 с последующим вовлечением gp130-ассоциированных протеин-тирозинкиназ Jak1, Jak2 и Tyk2 и тирозин-фосфорилированием STAT-3. STAT-3 играет ключевую роль в переходе G1-фазы в S-фазу клеточного цикла посредством активации циклинов D2, D3, A и ингибирования p21 и p27 [32], и конститутивная активация STAT-3 наблюдалась примерно у 20% больных ОМЛ [33].

Лиганд Fms-подобной тирозинкиназы 3 (FL) является важным цитокином, регулирующим гемопоэз [34]. Его рецептор, Flt3, экспрессирован на предшественниках миелоидных, лимфоидных и дендритных клеток и считается важным фактором роста и дифференцировки ряда гемопоэтических клеток. Активирующие мутации гена *FLT3* часто присутствуют у больных ОМЛ, и их наличие ассоциировано с худшим прогнозом. Изучение ответа *in vitro* на стимуляцию цитокинами бластных клеток у больных с отсутствием мутаций FLT3-ITD (FMS-подобных удвоений во внутреннем тандеме тирозинкиназы 3) и промежуточным цитогенетическим риском показало, что наиболее выраженный ответ наблюдался под воздействием ИЛ-3, GM-KCF и Г-KCF, однако лишь ответы на ИЛ-1 α и М-KCF оказались прогностическими факторами исхода лечения [35].

Nakase et al. [36] методом проточной цитометрии провели количественную оценку экспрессии рецепторов цитокинов IL-2R α (CD25), IL-2R β , IL-3R α , IL-4R α , IL-5R α , IL-6R α , IL-7R α , общих β -цепи и γ -цепи, GM-CSF-R α , G-CSFR, c-fms, c-mpl, c-kit, FLT3 и GP130 бластными клетками, полученными у большой когорты взрослых больных ОМЛ ($n = 767$), чтобы выявить возможное преобладание каких-либо из этих факторов и их клиническую значимость. Все изученные рецепторы цитокинов характеризовались различной степенью экспрессии на миелобластах, при этом уровень экспрессии IL-3R α , GM-CSFR α , IL-2R α , γ c, c-kit и G-CSFR превышал (с широким диапазоном значений) 10 000 сайтов на одну клетку. По FAB-классификации GM-CSFR α и c-fms в основном экспрессировались у больных с М4/М5, G-CSFR — у больных с М3, а IL-2R α — у больных с не-М3 вариантом ОЛ. Повышение уровня экспрессии IL-3R α , GM-CSFR α и IL-2R α коррелировало с лейкоцитозом, что свидетельствует о роли этих рецепторов в прогрессии лейкозного процесса и исходах лечения.

У больных старше 60 лет более выраженная экспрессия этих рецепторов коррелировала с худшим ответом на стандартную химиотерапию, однако лишь экспрессия IL-2R α была ассоциирована с худшей общей выживаемостью. По мнению авторов, включив определение экспрессии IL-2R α в факторы стратификации цитогенетического риска, можно среди группы с промежуточным цитогенетическим риском выделить отдельную группу больных с достоверным риском развития нежелательных явлений. Что касается фенотипа, то маркер гемопоэтических клеток-предшественников CD34 достоверно коррелировал с более высокой экспрессией IL-2R α и c-kit, а также более низкой экспрессией GM-CSFR α . Это свидетельствует о том, что экспрессия перечисленных рецепторов зависит от степени незрелости клеток [36].

Обнаружение на бластных клетках больных ОМЛ крайне низкого (34 сайта на одну клетку) уровня экс-

прессии β -цепи рецептора ИЛ-2 [36], необходимого для передачи сигнала с помощью ИЛ-2 [37], свидетельствует об отсутствии ответа бластных клеток при ОМЛ на ИЛ-2. Эти результаты позволяют предположить, что IL-2R α играет иную роль, нежели остальные рецепторы ростовых факторов. Примечательно, что имелась тесная связь между экспрессией IL-2R α и молекул CD4, CD11b, CD11c и HLA-DR, а также IL-3R α . Полученные данные свидетельствуют о том, что бластные клетки больных ОМЛ с фенотипом IL-2R α могут иметь фенотип, подобный дендритным клеткам, что способствует межклеточным взаимодействиям [38]. В ряде исследований показано выраженное повышение уровня растворимого рецептора IL-2R α (sIL-2R) в сыворотке больных ОМЛ, бластные клетки которых экспрессировали IL-2R α [39]. Активная роль sIL-2R в биологических процессах описана также при лимфоме [40]. Этот рецептор связывается с ИЛ-2, образовавшийся комплекс способствует дифференцировке окружающих Т-лимфоцитов в регуляторные Т-лимфоциты. Аналогичная ситуация, которая может приводить к ускользанию от противолейкозного иммунного ответа, может развиваться в костномозговом микроокружении бластных клеток, экспрессирующих IL-2R α при ОМЛ. Это может оказаться крайне важным для понимания патогенеза неблагоприятного течения ОМЛ с фенотипом IL-2R α .

Исследования некоторых гемопоэтических цитокинов у больных с ОМЛ, не получавших лечения, показали, что у них в сыворотке в определенных количествах содержатся Г-КСФ, ГМ-КСФ, ИЛ-3, fms-подобный лиганд тирозинкиназы 3 — Flt3-L 01 [41], ИЛ-3, ИЛ-6, тромбopoэтин, ФНО α , фактор стволовых клеток, c-kit лиганд [15], ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8 [42]. Показано, что их содержание может снижаться в ответ на химиотерапию по достижении полной гематологической ремиссии и/или повышаться на фоне тяжелых инфекционных осложнений [20, 43, 41].

Молекулы адгезии

Активация передачи сигнала и предупреждение развития апоптоза как в нормальных, так и в злокачественных клетках может осуществляться также посредством взаимодействия между молекулами адгезии. Была найдена корреляция между экспрессией определенных молекул адгезии и исходом лечения при некоторых опухолевых заболеваниях, включая ОМЛ [44]. По мнению авторов, нарушения взаимодействия цитокинов и молекул адгезии могут непосредственно влиять на злокачественные клетки или опосредовано воздействовать на лейкогенез, нарушая функцию элементов стромы костного мозга.

Результаты оценки исходного содержания сывороточных цитокинов и молекул адгезии у больных ОМЛ различных возрастных групп показали, что с увеличением возраста больных снижается содержание ИЛ-12.

Больные вторичным ОМЛ были старше, отличались более высоким содержанием EGF и ИЛ-7 и сниженным содержанием E-селектина, ИЛ-12 и ИЛ-13 [19]. При гиперлейкоцитозе содержание ИЛ-1 β , ИЛ-2, TNF α , VCAM-1, ICAM-1, E-селектина и L-селектина было повышено, а IFN γ и MCP-1 снижено. Больные, у которых не удалось достичь полной ремиссии после индукционной терапии, характеризовались более низким содержанием E-селектина и P-селектина. У больных из группы высокого риска было ниже содержание IFN γ . Таким образом, способность некоторых субпопуляций лейкозных клеток вырабатывать цитокины, модулирующие микроокружение посредством стимуляции воспаления, приводит к активации эндотелиальных клеток и гиперэкспрессии молекул адгезии. По мнению авторов [19], гиперлейкоцитоз и вторичное происхождение заболевания являются основными факторами, воздействующими на профиль цитокинов и молекул адгезии у больных с вновь диагностированным ОМЛ.

При изучении молекул адгезии эндотелиального происхождения у больных ОМЛ, находящихся в активной фазе заболевания, была найдена корреляция между содержанием E-селектина и концентрацией лейкоцитов крови, а у находящихся в ремиссии — между содержанием P-селектина и концентрацией тромбоцитов крови [45]. Авторы полагают, что в присутствии миелобластов происходит активация эндотелиальных клеток.

Имеются данные о том, что экспрессия молекул адгезии VCAM-1 на стромальных клетках костного мозга у больных МДС была ниже, чем у здоровых людей. В то же время на мезенхимальных клетках больных ОЛ экспрессию VCAM-1 не выявляли [46]. Нарушение синтеза VCAM-1 в стромальных костномозговых клетках может приводить к потере связи кроветворных клеток со стромальным микроокружением в костномозговых нишах, в результате чего кроветворные клетки приобретают способность к неограниченному росту и происходит прогрессирование заболевания.

Взаимодействие костномозгового микроокружения и малигнизированных гемопоэтических клеток может приводить к защите последних от воздействия химиотерапии, как при ОМЛ, так и при МДС. Показано значимое ингибирующее действие мезенхимальных стромальных клеток при МДС на пролиферацию Т-лимфоцитов [47]. Авторы показали, что по сравнению с группой контроля мезенхимальные стромальные клетки больных ОМЛ с миелодиспластическими признаками характеризовались повышенной экспрессией гена ИЛ-6, тогда как у пациентов с *de novo* ОМЛ наблюдалось выраженное повышение уровня экспрессии генов VEGFA, CXCL12, RPGE2, IDO, ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ИЛ-32 и снижение экспрессии гена ИЛ-10 мезенхимальными стромальными клетками. ИЛ-32 регулирует пролиферацию стромальных клеток, об-

ладает хемотактическим потенциалом и участвует во взаимодействиях между стромальными и лейкозными клетками, что может приводить к развитию резистентности к химиотерапии.

Одно из больших семейств рецепторов клеточной адгезии представлено интегринами, которые играют важную роль в поддержании лейкозных клеток при ОМЛ. Альтернативный сплайсинг является важным механизмом увеличения функционального разнообразия интегринов, а растворимые молекулы $\beta 3$ -субъединицы ($s\beta 3$) выявлялись в сыворотке у некоторых категорий больных ОМЛ [48]. Показано также, что при ОМЛ увеличение содержания $s\beta 3$ -интегринов приводит к усилению пролиферации НК-лимфоцитов, повышению продукции интерферона под воздействием ИЛ-2 и продукции ФНО α , экспрессии НК-клетками гранзима В и Fas-лиганда, а также усилению цитотоксической активности НК-лимфоцитов в отношении бластных клеток [49].

Исследование новой биологической функции ИЛ-10 как регулятора экспрессии молекул адгезии бластными клетками при ОМЛ показало, что воздействие ИЛ-10 на миелобластные клетки индуцировало экспрессию E-кадгерина, но не влияло на другие молекулы адгезии, такие как VLA4, CD29 и LFA1. Ингибирование экспрессии E-кадгерина посредством микро-РНК вызывало угнетение адгезии лейкозных клеток к мезенхимальным стволовым клеткам костномозгового происхождения и усиление противоопухолевого эффекта цитарабина [50].

Хемокины

Хемокины — важные регуляторы многих биологических процессов, включая воспаление с активацией и локальным привлечением иммунокомпетентных клеток и ангиогенез как часть воспаления при канцерогенезе; кроме того, они выступают как связующее звено между системой свертывания крови и активацией воспаления/иммунитета [51]. Поэтому системные уровни различных хемокинов могут отражать локальные патологические процессы, а их динамика может быть использована при назначении терапии. Опыт, полученный у больных ОМЛ, показал, что определение системного профиля цитокинов в плазме и сыворотке может быть полезно как в диагностических, так и в прогностических целях.

Даже если клетки ОМЛ способны к конститутивной выработке ряда хемокинов, имеются данные о том, что их содержание в сыворотке у больных, не получавших лечения, не повышено [52]. Авторы показали, что уровни хемокинов с C-C motif лигандами (CCL) не различались (CCL3 у пожилых больных, CCL4, CCL11, CCL18) или были снижены (CCL3 и CCL5 у более молодых больных, CCL17) по сравнению с уровнями у здоровых людей. Единственное исключение составили хемокин CCL5, уровень ко-

торого был повышен у пожилых больных, и, возможно, CCL2, уровень которого был повышен в одном из трех анализировавшихся исследований. Напротив, уровень хемокинов семейства с C-X-C motif лигандами (CXCL), как правило, был повышен (CXCL8, CXCL10, CXCL12), и лишь CXCL5 был снижен у больных ОМЛ.

Цитогенетические нарушения в бластных клетках при ОМЛ оказывали лишь минимальное влияние на системный уровень хемокинов. Только для CCL2 была выявлена связь с цитогенетическими нарушениями, а моноцитарная дифференцировка была ассоциирована с профилем CCL2^{low} CCL5^{low} CXCL8^{high} [53]. У больных с благоприятными цитогенетическими характеристиками уровень CCL2 был относительно низким, тогда как у пациентов с промежуточным и неблагоприятным кариотипом он был повышен в 5 и 6,67 раза соответственно. Для других цитокинов ассоциаций с цитогенетическими нарушениями не выявлено.

В то же время есть данные о высокой конститутивной выработке CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CXCL1 и CXCL8, а также CCL13, CCL17, CCL22, CCL24 и CXCL5, CXCL9, CXCL10, CXCL11 в бластных клетках больных с *de novo* ОМЛ [24]. При этом их повышенная продукция не обязательно была ассоциирована с повышением системного уровня хемокинов, что отчасти может объясняться тем, что на системном уровне содержание этих факторов определяется балансом между их выработкой и связыванием или деградацией. Это показывает также, что системные уровни хемокинов не обязательно отражают локальные события в костномозговой цитокиновой сети.

Clarke et al. [54] изучали наличие связи между уровнем цитокинов в сыворотке перед трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (в том числе хемокинов CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL11 и CXCL5, CXCL8, CXCL10, CXCL11) и развитием тяжелых посттрансплантационных осложнений, включая раннюю полиорганную недостаточность или тяжелую острую реакцию «трансплантат против хозяина». У реципиентов аллогенных гемопоэтических стволовых клеток исследовали уровень более 30 цитокинов. При этом была выявлена подгруппа больных со специфическим цитокиновым профилем и низкой частотой развития ранних посттрансплантационных осложнений. Эта подгруппа характеризовалась нарушением содержания некоторых растворимых медиаторов, в особенности повышением уровня медиаторов с иммуносупрессорным потенциалом, таких как G-CSF, HGF, антагонист рецептора IL-1 (IL-1RA) и рецептор 1-го типа TNF (TNFR1). Из хемокинов единственным фактором, изменение которого было характерным для данной подгруппы, являлся CCL2.

Результаты изучения связи между уровнем цитокинов до начала лечения и выживаемостью после интенсивной химиотерапии показали, что высокий уровень

ССL5 и низкий уровень ССL2 в сыворотке ассоциируются с увеличением выживаемости [24].

Наиболее широко изученным хемокином является CXCL12 (часто называемый фактором стромального происхождения 1 α , SDF-1 α), который считается гомеостатическим хемокином и конститутивно вырабатывается стромальными клетками костного мозга. CXCL12 связывается с CXCR4, и это взаимодействие позволяет удерживать гемопоэтические клетки-предшественники и лейкозные клетки в костном мозге и приводит к накоплению и персистенции костномозговых лейкозных клеток. Кроме того, при связывании CXCL12 с CXCR4 происходит фосфорилирование хемокинового рецептора, что является пусковым механизмом длительной активации сигнальных путей ERK и PI3K [55] и приводит к увеличению выживаемости лейкозных клеток. Повышенная экспрессия CXCR4 клетками ОМЛ является независимым прогностическим фактором и предиктором плохого прогноза при ОМЛ независимо от наличия мутации *FLT3* [56], однако если мутация *FLT3* присутствует, то экспрессия CXCR4 усиливается еще значительно [57].

Приведенные данные свидетельствуют о том, что взаимодействие CXCL12/CXCR4 может играть ключевую роль в развитии лейкозного процесса при ОМЛ и определять исход лечения. Модуляция этого взаимодействия может служить возможным терапевтическим подходом к лечению ОМЛ. Поскольку ингибирование рецептора CXCL12 сенсibiliзирует клетки ОМЛ к воздействию химиотерапии, это может позволить достичь либо стандартного исхода при менее интенсивной химиотерапии и сниженном уровне токсичности, либо даже лучшего исхода без нанесения вреда больным от более агрессивных схем лечения. Важным преимуществом такого подхода может быть также индукция экспрессии CXCR4 в клетках, населяющих костный мозг [58].

Генотип и продукция цитокинов

Содержание отдельных цитокинов и хемокинов в сыворотке зависит не только от стадии заболевания (впервые выявленное заболевание, ремиссия, рецидив) и особенностей больных, но и от наличия в генотипе больных различных аллельных вариантов генов, кодирующих высокую или низкую продукцию данных факторов.

Показано, что различные полиморфные варианты генов, кодирующих хемокин CXCL12 и его рецептор CXCR4, могут вносить свой вклад в различия в уровне экспрессии и активности комплекса CXCL12/CXCR4. Наличие генотипа СТ rs2228014 коррелировало с риском развития ОМЛ, но не с процессом поступления лейкозных клеток в кровотоки, тогда как такой же генотип в позиции rs1801157 и два указанных сочетания SNP (однонуклеотидных последовательностей, от англ. single nucleotide polymorphism) не демонстриро-

вали такой связи [59]. Вместе с тем в работе других исследователей не было обнаружено каких-либо связей между аллельными вариантами CXCL12 и увеличением риска развития ОМЛ и экстрамедуллярных лейкозных поражений [60].

По данным Wang et al. [61], в подгруппах больных ОМЛ различного риска отмечались различия в вариантах кодирующего ИЛ-1 β гена *IL1B* (rs16944): в группе благоприятного цитогенетического прогноза была выше частота генотипа GA. Показано также, что содержание бластных клеток в костном мозге у больных с генотипами GG или GT гена *IL18* (rs1946518) было выше, чем у больных с TT-генотипом. Кроме того, наличие генотипа GT гена *IL18* (rs1946518) связано со статистически более низкой выживаемостью при ОМЛ. Эти данные свидетельствуют о возможности использования вариантов генов *IL1B* (rs16944) и *IL18* (rs1946518) в качестве предикторов при ОМЛ.

Результаты многоцентрового проспективного исследования, включавшего детей в возрасте до 18 лет с *de novo* ОМЛ, позволили выявить связь между рядом SNP и риском инфекционных осложнений. Аллель А гена *IL1B* (rs16944) был связан со снижением частоты микробиологически подтвержденной инфекции, а аллель G гена *IL10* (rs1800896) — с повышенным риском инфекций, вызванных грамположительными организмами [62]. Среди больных ОМЛ китайской популяции у лиц с генотипом СС *IL10* 819T/C (rs1800871) и с генотипом GG *IL10* 592A/G (rs1800872) наблюдался высокий риск развития ОМЛ, причем эти однонуклеотидные замены обладали синергичным эффектом [63].

Имеются данные, что у больных МДС аллельные варианты гена *IL10* могут быть связаны не с развитием заболевания, а с тяжестью его течения и прогнозом [64]. Статистически значимых различий в распределении генотипов, аллельных вариантов и гаплотипов *IL10* 1082 G/A, 819 C/T и 592 C/A между больными МДС и контрольной группой не было. Однако генотип *IL10* 592 СС, при котором наблюдается большая продукция ИЛ-10, был связан со снижением концентрации гемоглобина и худшим прогнозом по сравнению с больными, не имеющими этого аллельного варианта. Кроме того, группа больных с генотипом, при котором наблюдается большая продукция ИЛ-10 (ССС/АСС или АСС/АСС), характеризовалась более низкими показателями гемоглобина и меньшей выживаемостью.

У 71,1% больных ОМЛ наблюдалась гиперэкспрессия гена *FLT3*, при этом ее уровень коррелировал с относительным содержанием CD34+ клеток в костном мозге. Исходно повышенная экспрессия *FLT3* в клетках костного мозга снижалась после достижения ремиссии и оставалась ниже уровня детекции. Ее величина не зависела от аллельных вариантов промоторной области гена, кодирующего ИЛ-10. Сама по себе гиперэкспрессия *FLT3* значимо не влияла на общую выживаемость, однако в группе с генотипом *IL-10*

rs1800896 GA наблюдалась тенденция к более низкой общей выживаемости по сравнению с генотипом *IL10* rs1800896 GG [65]. Анализ полиморфизма гена *IL17F* (rs763780; A7488G) показал, что наличие одиночных мутаций G и гомозигот по GG ассоциировалось с развитием ОМЛ [66]. При этом связи отдельных аллельных вариантов генов *IL17*, *IL17A* и *IL23R* с развитием ОМЛ не выявлено [28].

Заключение

Таким образом, приведенные в обзоре многочисленные данные о цитокинах и их участии в появлении, развитии и элиминации опухолевых клеток при миелоидных лейкозах являются отнюдь не однородными, а, напротив, противоречивыми и подчас взаимоисключающими. До некоторой степени примирить эти противоречия позволяет концепция иммуноредактирования опухолей, согласно которой клетки иммунной системы в процессе канцерогенеза могут трансформироваться опухолью и начать активно содействовать ее росту [67]. Процесс иммуноредактирования имеет три стадии. Первая из них — элиминация, когда клетки иммунной системы активируются и инициируют противоопухолевый иммунный ответ, в том числе путем выработки различных медиаторов (ИФН γ , ФНО, ИЛ-12, различные хемокины и т. д.). Опухолевые клетки, пережившие стадию элиминации, достигают второй стадии — равновесия, когда иммунная система уже не может полностью уничтожить опухоль, но еще в состоянии эффективно ограничивать ее рост. Третья стадия процесса иммуноредактирования — избегание, на которой клетки опухоли путем мутаций и последующего отбора приобретают способность избегать уничтожения, появляются клетки-иммуносупрессоры, активно подавляющие иммунный ответ, и опухоль становится уже малочувствительной к активности клеток иммунной системы, более того, обращает их активность себе на пользу [68].

В настоящее время установлено, что процесс «перепрограммирования» клеток иммунной системы обратим, в связи с чем реактивация иммунного ответа является одним из самых перспективных направлений в онкоиммунологии [69]. Какая роль в этих процессах отведена цитокинам, еще предстоит выяснить. Однако благодаря исследованиям последних лет удалось показать, что цитокины являются медиаторами сложных взаимоотношений между кроветворной, иммунной системами и растущей опухолью. С одной стороны, цитокины принимают участие в активации противоопухолевого иммунитета, направленного на элиминацию опухолевых клеток, с другой стороны, синтезируются опухолевыми клетками и участвуют в прогрессии и метастазировании опухолей [4]. Очевидно, что они могут выступать в роли медиаторов всех многообразных проявлений как процесса иммуноредактирования, так и процесса реактивации клеток. По

мере накопления фактических данных, несомненно, придет и более полное понимание роли цитокинов в регуляции процессов лейкогенеза, а также возможности их применения в качестве терапевтических противоопухолевых средств.

Сведения об авторах

Глазанова Татьяна Валентиновна (Glazanova T. V.), д. м. н., гл. н. с. лаборатории иммуногематологии, tatyana-glazanova@yandex.ru

Розанова Ольга Егоровна (Rozanova O. E.), д. б. н., в. н. с. лаборатории иммуногематологии, olgaroz@mail.ru

Павлова Ирина Евгеньевна (Pavlova I. E.), д. м. н., в. н. с. лаборатории иммуногематологии, dr_pavlova_irina@mail.ru

Бубнова Людмила Николаевна (Bubnova L. N.), д. м. н., проф., руководитель лаборатории иммуногематологии, lnububnova@mail.ru

Литература

- Кадагидзе ЗГ. Цитокины. Практическая онкология. 2003;4:131–9.
- Кетлинский СА, Симбирцев АС. Цитокины. Фолиант. СПб; 2008.
- Чечина ОЕ, Биктасова АК, Сазонова ЕВ, Жукова ОБ, Прохоренко ТС, Крат ИВ и др. Роль цитокинов в редокс-зависимой регуляции апоптоза. Бюллетень сибирской медицины. 2009;8:67–72.
- Лысенко ОВ, Занько СН. Цитокины и sFAS-лиганд при гиперпластических процессах и полипах эндометрия. Проблемы репродукции. 2010;5:31–5.
- Симбирцев АС. Цитокины: классификация и биологические функции. Цитокины и воспаление. 2004;3:16–22.
- Фрейдлин ИС, Тотолян АА. Клетки иммунной системы III–IV. Наука. СПб; 2001.
- Примаков СВ, Матлан ВЛ, Барилка ВА, Шалай ОА, Логинский ВЕ. Фактор некроза опухолей при остром лейкозе. Онкология. 2015;17:17–21.
- Азнабаева ЛФ, Плотникова СВ, Сафуанова ГШ. Предикторы системного воспаления у больных острым лейкозом. Российский иммунологический журнал. 2014;8:499–502.
- Лубкова ОН, Цветаева НВ, Момотюк КС, Белкин ВМ, Манаква ТЕ. Экспрессия VCAM-1 на стромальных клетках из костного мозга больных миелодиспластическими синдромами. Бюл. эксп. биол. мед. 2011;151:17–20.

Остальные источники см. в References.

References

- Carswell E, Old L, Kassel R. An endotoxin-induced serum factor that causes necrosis of tumors. Proc Nat Acad Sci USA. 1975;72:3666–70.
- Cohen S, Bigazzi PE, Yoshida T. Similarities of T cell function in cell-mediated immunity and antibody production. Cellular Immunology. 1974;12:150–59. [https://doi.org/10.1016/0008-8749\(74\)90066-5](https://doi.org/10.1016/0008-8749(74)90066-5)
- Kadagidze ZG. Cytokines. Prakticheskaja Onkologija. 2003;4:131–9 (in Russian).
- Ketilinskiy SA, Simbirtsev AS. Cytokines. Foliant. St.Petersburg; 2008 (in Russian).
- Chechina OYe, Biktasova AK, Sazonova YeV, Zhukova OB, Prokhorenko TS, Krat IV et al. The role of cytokines in redox-dependent

- regulation of apoptosis. *Bjulleten' Sibirskoj Meditsiny*. 2009;8:67–72 (in Russian).
6. Neuhoff S, Moers J, Rieks M, Grunwald T, Jensen A, Dermietzel R et al. Proliferation, differentiation and cytokine secretion of human umbilical cord blood-derived mononuclear cells in vitro. *Exp Hematol*. 2007;35:1119–31.
 7. Lysenko OV, Zan'ko SN. Cytokines and sFas-ligand in endometrial hyperplasia and endometrial polyps. *Problemy Reproduksii*. 2010;5:31–5 (in Russian).
 8. Simbirtsev AS. Cytokines – classification and biologic functions. *Citokiny i Vospalenie*. 2004;3:16–22 (in Russian).
 9. Hebenstreit D, Horejs-Hoeck J, Duschl A. JAK/STAT-dependent gene regulations by cytokines. *Drug News Perspect*. 2005;18:243–9. DOI:10.1358/dnp.2005.18.4.908658
 10. Freydlin IS, Totolyan AA. Cells of the immune system III–IV. Nauka. St. Petersburg; 2001 (in Russian).
 11. Kupsa T, Horacek J, Jebavy L. The role of cytokines in acute myeloid leukemia: a systematic review. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2012;156:291–301.
 12. Zeh H, Winikoff S, Landsittel D, Gorelik E, Marrangoni A, Velikokhatnaya L. Multianalyte profiling of serum cytokines for detection of pancreatic cancer. *Cancer Biomark*. 2005;1:259–69.
 13. Kornblau S, Tibes R, Qiu Y, Chen W, Kantarjian H, Andreeff M et al. Functional proteomic profiling of AML predicts response and survival. *Blood*. 2009;113:154–64.
 14. Brenner A, Tvedt T, Nepstad I, Rye K, Hagen K, Reikvam H et al. Patients with acute myeloid leukemia can be subclassified based on the constitutive cytokine release of the leukemic cells; the possible clinical relevance and the importance of cellular iron metabolism. *Exp Opin Ther Targets*. 2017;21:357–69.
 15. Van Etten R, Baker S, Rane S, Reddy E. Aberrant cytokine signaling in leukemia. *Oncogene*. 2007;26:6738–49.
 16. Birkenkamp K, Esselink M, Kruijer W, Vellenga E. Differential effects of interleukin-3 and interleukin-1 on the proliferation and interleukin-6 protein secretion of acute myeloid leukemic cells; the involvement of ERK, p38 and STAT5. *Eur Cytokine Netw*. 1999;10:479–90.
 17. Carey A, Edwards D, Eide C, Newell L, Traer E, Medeiros B et al. Identification of interleukin-1 by functional screening as a key mediator of cellular expansion and disease progression in acute myeloid leukemia. *Cell Reports*. 2017;18:3204–18. doi:10.1016/j.celrep.2017.03.018
 18. Meyers C, Albitar M, Estey E. Cognitive impairment, fatigue, and cytokine levels in patients with acute myelogenous leukemia or myelodysplastic syndrome. *Cancer*. 2005;104:788–93.
 19. Kupsa T, Vasatova M, Karesova I, Zak P, Horacek JM. Baseline serum levels of multiple cytokines and adhesion molecules in patients with acute myeloid leukemia: results of a pivotal trial. *Exp Oncol*. 2014;36:252–7.
 20. Hsu H, Lee Y, Tsai W, Jiang M, Ho CH, Ho CK et al. Circulating levels of thrombopoietic and inflammatory cytokines in patients with acute myeloblastic leukemia and myelodysplastic syndrome. *Oncology*. 2002;63:64–9.
 21. Primak SV, Matlan VL, Barilka VA, Shalay OA, Loginskiy VE. The tumor necrosis factor in acute leukemia. *Oncology (Onkologija)*. 2015;17:17–21 (in Russian).
 22. Panteli K, Hatzimichael E, Bouranta P, Katsaraki A, Seferiadis K, Stebbing J et al. Serum interleukin (IL)-1, IL-2, sIL-2R α , IL-6 and thrombopoietin levels in patients with chronic myeloproliferative diseases. *Br J Haematol*. 2005;130:709–15.
 23. Aguayo A, Kantarjian H, Estey E, Giles F, Verstovsek S, Manshoury T et al. Plasma vascular endothelial growth factor levels have prognostic significance in patients with acute myeloid leukemia but not in patients with myelodysplastic syndromes. *Cancer*. 2002;95:1923–30.
 24. Kornblau S, McCue D, Singh N, Chen W, Estrov Z, Coombes K. Recurrent expression signatures of cytokines and chemokines are present and are independently prognostic in acute myelogenous leukemia and myelodysplasia. *Blood*. 2010;116:4251–61. doi: 10.1182/blood-2010-01-262071
 25. Aznabaeva LF, Plotnikova SV, Safuanova GS. Predictors of systemic inflammation in patients with acute leukemia. *Russian Journal of Immunology (Rossijskij Immunologicheskij Zhurnal)*. 2014;17:499–502 (in Russian).
 26. Bettelli E, Korn T, Oukka M, Kuchroo VK. Induction and effector functions of Th17 cells. *Nature*. 2008;453:1051–7.
 27. Abousamra N, Salah El-Din M, Helal R. Prognostic value of Th17 cells in acute leukemia. *Med Oncol*. 2013;30:732. doi: 10.1007/s12032-013-0732-3
 28. Zhu B, Zhang J, Wang X, Chen J, Li C. Correlation between acute myeloid leukemia and IL-17A, IL-17F, and IL-23R gene polymorphism. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015;8:5739–43.
 29. Wu C, Wang S, Wang F, Chen Q, Peng S, Zhang Y. Increased frequencies of T helper type 17 cells in the peripheral blood of patients with acute myeloid leukaemia. *Clin Exp Immunol*. 2009;158:199–204.
 30. Tian T, Yu S, Wang M, Yuan C, Zhang H, Ji C et al. Aberrant T helper 17 cells and related cytokines in bone marrow microenvironment of patients with acute myeloid leukemia. *Clin Dev Immunol*. 2013;2013:915873.
 31. Ersvaer E, Liseth K, Skavland J, Gjertsen BT, Bruserud O. Intensive chemotherapy for acute myeloid leukemia differentially affects circulating TC1, TH1, TH17, and Treg cells. *BMC Immunol*. 2010;11:38. doi:10.1186/1471-2172-11-38
 32. Fukada T, Ohtani T, Yoshida Y, Shirogane T, Nishida K, Nakajima K et al. STAT3 orchestrates contradictory signals in cytokine induced G1 to S cell-cycle transition. *EMBO J*. 1998;17:6670–7.
 33. Chaudhari S, Desai J, Adam A, Mishra P. Jak/Stat as a novel target for treatment of leukemia. *Int J Pharm Pharm Sci*. 2014;6:1–7.
 34. Tsapogas P, Mooney C, Brown G, Rolink A. The cytokine Flt3-ligand in normal and malignant hematopoiesis. *Int J Mol Sci*. 2017;18:1115. doi:10.3390/ijms18061115
 35. Estrov Z, Black R, Sleath P, Harris D, Van Q, LaPushin R et al. Effect of interleukin-1 beta converting enzyme inhibitor on acute myelogenous leukemia progenitor proliferation. *Blood*. 1995;86:4594–602.
 36. Nakase K, Kita K, Kyo T, Ueda T, Tanaka I, Katayama N. Prognostic relevance of cytokine receptor expression in acute myeloid leukemia: interleukin-2 receptor α -chain (CD25) expression predicts a poor prognosis. *PLOS ONE*. 2015; September 16. <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0128998>
 37. Malek T. The biology of interleukin-2. *Annu Rev Immunol*. 2008;26:453–79. doi:10.1146/annurev.immunol.26.021607.090357
 38. Derolf A, Laane E, Bjorklund E, Saft L, Bjorkholm M. Dendritic cells in bone marrow at diagnosis and after chemotherapy in adult patients with acute myeloid leukemia. *Scand J Immunol*. 2014;80:424–31. doi:10.1111/sji.12223/pdf
 39. Nakase K, Kita K, Kyo T, Tsuji K, Katayama N. High serum levels of soluble interleukin-2 receptor in acute myeloid leukemia: correlation with poor prognosis and CD4 expression on blast cells. *Cancer Epidemiol*. 2012;36:e306–9. doi: 10.1016/j.canep.2012.03.011

40. Yang Z-Z, Grote D, Ziesmer S, Manske M, Witzig T. Soluble IL-2R α facilitates IL-2-mediated immune responses and predicts reduced survival in follicular B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2011;118:2809–20. doi: 10.1182/blood-2011-03-340885
41. Bruserud O, Foss B, Petersen H. Hematopoietic growth factors in patients receiving intensive chemotherapy for malignant disorders: Studies of granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF), granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF), interleukin-3 (IL-3) and Flt-3 ligand (Flt3L). *Eur Cytokine Netw*. 2001;12:231–8.
42. Tajima N, Fukui K, Uesato N. JTE-607, a multiple cytokine production inhibitor, induces apoptosis accompanied by an increase in p21^{waf1/cip1} in acute myelogenous leukemia cells. *Cancer Sci*. 2010;101:774–81.
43. Tsimberidou A, Estey E, Wen S, Pierce S, Kantarjian H, Albitar M et al. The prognostic significance of cytokine levels in newly diagnosed acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndromes. *Cancer*. 2008;113:1605–13.
44. Konopleva M, Jordan C. Leukemia stem cells and microenvironment: biology and therapeutic targeting. *Clin Oncol*. 2011;29:591–9.
45. Kupsa T, Vanek J, Zak P, Jebavy L, Horacek J. Serum levels of soluble adhesion molecules in newly diagnosed acute myeloid leukemia and in complete remission suggest endothelial cell activation by myeloblasts. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2017;161:92–9. doi: 10.5507/bp.2016.054
46. Lubkova ON, Tzvetaeva NV, Momotyuk KS, Belkin VM, Manakova TE. VCAM-1 expression on bone marrow stromal cells from patients with myelodysplastic syndromes. *Bull Exp Biol Med*. 2011;151:17–20 (in Russian).
47. Lopes MR, Pereira JK, de Melo Campos P, Machado-Neto JA, Traina F, Saad ST et al. De novo AML exhibits greater microenvironment dysregulation compared to AML with myelodysplasia-related changes. *Sci Rep*. 2017;7:40707. doi:10.1038/srep40707
48. Skaik Y, Vahlsing S, Goudeva L, Eiz-Vesper B, Battermann A, Blasczyk R et al. Secreted beta3-integrin enhances natural killer cell activity against acute myeloid leukemia cells. *PLoS ONE*. 2014;9:e98936.
49. Johansen S, Brenner A, Bartaula-Brevik S, Reikvam H, Bruserud O. The possible importance of β 3 integrins for leukemogenesis and chemoresistance in acute myeloid leukemia. *Int J Mol Sci*. 2018;19:251. doi:10.3390/ijms19010251
50. Nishioka C, Ikezoe T, Pan B, Xu K, Yokoyama A. MicroRNA-9 plays a role in interleukin-10-mediated expression of E-cadherin in acute myelogenous leukemia cells. *Cancer Sci*. 2017;108:685–95. <https://doi.org/10.1111/cas.13170>
51. Reikvam H, Fredly H, Kittang A, Bruserud O. The possible diagnostic and prognostic use of systemic chemokine profiles in clinical medicine – the experience in acute myeloid leukemia from disease development and diagnosis via conventional chemotherapy to allogeneic stem cell transplantation. *Toxins (Basel)*. 2013;5:336–62. doi:10.3390/toxins5020336
52. Bruserud O, Rynningen A, Olsnes AM. Subclassification of patients with acute myelogenous leukemia based on chemokine responsiveness and constitutive chemokine release by their leukemic cells. *Haematologica*. 2007;92:332–41.
53. Fredly H, Reikvam H, Gjertsen B, Bruserud O. Disease-stabilizing treatment with all-trans retinoic acid and valproic acid in acute myeloid leukemia: Serum hsp70 and hsp90 levels and serum cytokine profiles are determined by the disease, patient age, and anti-leukemic treatment. *Am J Hematol*. 2012;87:368–76. doi: 10.1002/ajh.23116
54. Clarke C, Smyth M. Calreticulin exposure increases cancer immunogenicity. *Nat Biotechnol*. 2007;25:192–3. doi:10.1038/nbt0207-192
55. Tilton B, Ho L, Oberlin E, Loetscher P, Baleux F, Clark-Lewis I et al. Signal transduction by CXC chemokine receptor 4. Stromal cell derived factor 1 stimulates prolonged protein kinase B and extracellular signal-regulated kinase 2 activation in T lymphocytes. *J Exp Med*. 2000;192:313–24.
56. Konoplev S, Rassidakis G, Estey E, Kantarjian H, Liakou C, Juany X et al. Overexpression of CXCR4 predicts adverse overall and event-free survival in patients with unmutated FLT3 acute myeloid leukemia with normal karyotype. *Cancer*. 2007;109:1152–6.
57. Rombouts E, Pavic B, Lowenberg B, Ploemacher R. Relation between CXCR-4 expression, Flt3 mutations, and unfavorable prognosis of adult acute myeloid leukemia. *Blood*. 2004;104:550–7.
58. Niedermeier M, Hennessy B, Knight Z, Henneberg M, Hu J, Kurtova A et al. Isoform-selective phosphoinositide 3'-kinase inhibitors inhibit CXCR4 signaling and overcome stromal cell-mediated drug resistance in chronic lymphocytic leukemia: a novel therapeutic approach. *Blood*. 2009;113:5549–57.
59. Zheng Q, Shuai X, Ye Y, Jin Y, Jiang N, Chen X et al. The role of polymorphisms of stromal-derived factor-1 and CXC receptor 4 in acute myeloid leukemia and leukemia cell dissemination. *Gene*. 2016;588:103–8.
60. El-Ghany H, El-Saadany Z, Bahaa N, Ibrahim N, Hussien S. Stromal cell derived factor-1 (CXCL12) chemokine gene variant in myeloid leukemias. *Clin Lab*. 2014;60:735–41.
61. Wang H, Hua M, Wang S, Yu J, Chen C, Zhao X et al. Genetic polymorphisms of IL-18 rs1946518 and IL-1 β rs16944 are associated with prognosis and survival of acute myeloid leukemia. *Inflamm Res*. 2017;66:249–58.
62. Sung L, Dix D, Cellot S, Gillmeister B, Ethier MC, Roslin NM et al. Single nucleotide polymorphism in IL-1B is associated with infection risk in paediatric acute myeloid leukaemia. *Clin Microbiol Infect*. 2016;22:563.e9–17.
63. Fei C, Yao XM, Sun Y, Gu XZ, Yu LQ, Lai X. Interleukin-10 polymorphisms associated with susceptibility to acute myeloid leukemia. *Genet Mol Res*. 2015;14:925–30.
64. Kazamatsu T, Saitoh T, Minato Yu, Shimizu H, Yokohama A, Tsukamoto N et al. Polymorphisms of IL-10 affect the severity and prognosis of myelodysplastic syndrome. *Eur J Hematol*. 2016;96:245–51.
65. Kim M, Kim J, Kim JR, Han E, Park J, Lim J et al. FLT3 expression and IL-10 promoter polymorphism in acute myeloid leukemia with RUNX1-RUNX1T1. *Mol Biol Rep*. 2015;42:451–6.
66. Wrobel T, Gebura K, Wysoczanska B, Jazwiec B, Dobrzynska O, Mazur G et al. IL-17F gene polymorphism is associated with susceptibility to acute myeloid leukemia. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2014;140:1551–5. doi:10.1007/s00432-014-1674-7
67. Dunn G, Ikeda H, Bruce A, Koebel C, Uppaluri R, Bui J et al. Interferon gamma and cancer immunoediting. *Immunol Res*. 2005;32:231–45.
68. Teng MW, Galon J, Fridman WH, Smyth MJ. From mice to humans: developments in cancer immunoediting. *J Clin Invest*. 2015;125:3338–46. <https://doi.org/10.1172/JCI80004>
69. Biswas SK, Mantovani A. Macrophage plasticity and interaction with lymphocyte subsets: cancer as a paradigm. *Nature Immunol*. 2010;11:889–96. doi:10.1038/ni.1937