

Иммунологические и молекулярно-генетические механизмы развития грибовидного микоза

А.С. Жуков, И.Э. Белоусова, А.В. Самцов

ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ
194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

В настоящем обзоре отражены современные сведения о возможных механизмах развития лимфом кожи. Обобщены данные о вероятных этиологических факторах заболевания. Описаны основные звенья патогенеза и показано прикладное значение выявленных молекулярных маркеров в диагностике и лечении больных с лимфопролиферативными заболеваниями кожи.

Ключевые слова: **грибовидный микоз, патогенез, этиология, лимфома, механизмы развития.**

Контактная информация: md.zhukov@gmail.com. Вестник дерматологии и венерологии 2015; (4): 42—50.

Immunological and molecular genetic mechanisms of the development of mycosis fungoides

A.S. Zhukov, I.E. Belousova, A.V. Samtsov

Military Medical Academy named after S.M. Kirov Ministry of Defense of the Russian Federation
Akademika Lebedeva str., 2, St. Petersburg, 194044, Russia

This review reflects modern information about the possible mechanisms of skin lymphomas. Generalized the data of the possible etiologic factors of the disease. Described the basic pathogenesis and show practical importance identified molecular markers in the diagnosis and treatment of patients with lymphoproliferative diseases of the skin.

Key words: **mycosis fungoides, pathogenesis, etiology, lymphoma, mechanisms of development.**

Corresponding author: md.zhukov@gmail.com. Vestnik Dermatologii i Venerologii 2015; 4: 42—50.

■ Т-клеточные лимфомы кожи (ТКЛК) относятся к гетерогенной группе лимфопролиферативных заболеваний, характеризующейся клональной пролиферацией и первичным накоплением опухолевых Т-лимфоцитов в коже. Наиболее распространенной и вариабельной формой ТКЛК является грибовидный микоз (ГМ).

Классический ГМ — медленно прогрессирующее заболевание, развивающееся многие годы. Начальные клинические проявления малоинформативны и характеризуются хорошо очерченными зудящими пятнами розово-красного цвета на участках кожи, не подвергающихся солнечному облучению, которые постепенно увеличиваются в размерах. Прогрессирование заболевания наблюдается примерно у 10% больных ГМ, проявляясь бляшками, узлами, а также крупноклеточной трансформацией с вовлечением других органов и систем.

Множество клинических разновидностей, невысокая информативность гистологических и молекулярно-генетических методов исследования в начальной стадии болезни, а также поиск новых мишеней для фармакотерапии обуславливают необходимость изучения патогенеза ГМ.

Этиология и патогенез ГМ

Единого этиологического фактора развития ГМ на сегодняшний день не выявлено, тем не менее считается, что ГМ возникает вследствие хронической антигенной стимуляции, что ведет к неконтролируемой клональной пролиферации и накоплению неопластических Т-клеток в коже [1]. Предполагают роль золотистого стафилококка в возникновении ГМ [2]. Некоторые исследователи сообщают о значении вируса Эпштейна — Барр и цитомегаловируса в этиологии заболевания [3]. Есть данные о развитии ГМ у людей, получающих иммуносупрессивную терапию после трансплантации органов [4], и у ВИЧ-инфицированных [5].

Апоптотические механизмы в патогенезе ГМ

Нарушение регуляции апоптоза является одним из основных признаков ГМ. Нормальные Т-клетки в ходе своего развития подвергаются контролируемому процессу активации-индукции клеточной смерти (апоптозу), сопровождающейся антигензависимой активацией и пролиферацией, таким образом поддерживается гомеостаз лимфоцитов.

Важную роль в регуляции этих процессов играет клеточный рецептор Fas (CD95), который принадлежит к семейству рецепторов фактора некроза опухолей. Существует множество сложных механизмов, способных ослабить экспрессию белков данного рецептора и тем самым уменьшить чувствительность Т-клеток к Fas-опосредованному апоптозу, включающих метилиацию промотера, генные мутации, потерю длинного плеча 10-й хромосомы [6—9]. Кроме того, метилиция промотера и эпигенетическая нестабиль-

ность приводят к инактивации многих генов-супрессоров опухоли, в том числе участвующих в индукции апоптоза. Снижение или нарушение экспрессии Fas неопластическими Т-клетками связано с более агрессивным течением заболевания и ослаблением Fas-опосредованного апоптоза [8, 10—12].

Неопластические Т-клетки могут также aberrантно экспрессировать с-FLIP, внутриклеточный ингибитор апоптозиндуцирующего рецептора смерти, способствующий резистентности Fas-лигандной передачи импульсов в ядро Т-лимфоцитов [10].

Показано, что неопластические клетки могут экспрессировать АПК-лиганд (антигенпрезентирующий комплекс), а также маркеры регуляторных и цитотоксических клеток, которые приводят к ослаблению иммунного ответа и апоптозу окружающих иммунных клеток, что подтверждает теорию о возможном самостимулирующем пути патогенеза [13, 14].

Иммунные механизмы в патогенезе ГМ

Установлено, что большинство неопластических клеток в коже при ГМ представлены CD45RO-клетками памяти. Свойством этих клеток является способность экспрессировать кожные хоминговые молекулы-адресины CLA (cutaneous lymphocyte antigen), которые связывают E-селектины на посткапиллярных венулах в коже, способствуя процессу роллинга лимфоцитов (роллинг — этап проникновения лимфоцитов из крови в ткань, при котором лимфоцит «катится» по стенке сосуда) [15].

Выявлено, что находящиеся в коже Т-клетки экспрессируют в большом количестве хемокиновые рецепторы CCR4, CCR6 и CCR10, которые связывают корреспондирующие кожно-передающие лиганды на эндотелиальных клетках, облегчая миграцию Т-клеток в дерму и эпидермис (рис. 1) [15—17].

По своим свойствам опухолевые Т-клетки при ГМ соответствуют Т-клеткам эффекторной памяти (Т-ЕМ), которые экспрессируют CCR4 и CLA [18] и являются постоянной популяцией тканевых резидентных клеток, способной к быстрому реагированию при повторных антигенных стимуляциях. Причем Т-ЕМ составляют до 80% всех Т-клеток, находящихся в нормальной коже. В отличие от Т-клеток эффекторной памяти (Т-ЕМ) Т-клетки центральной памяти (Т-СМ) экспрессируют CCR7 и L-селектин, которые требуются для хоминга в лимфатические узлы и циркуляции в периферической крови. Сходные свойства с Т-клетками центральной памяти (Т-СМ) имеют опухолевые Т-клетки при синдроме Сезари (СС), которые также экспрессируют CCR7 и L-селектин.

При проведении многочисленных исследований установлено, что опухолевые Т-клетки у больных с СС обнаруживаются в большом количестве в периферической крови, а также лимфатических узлах, в то время как у больных ГМ основным местом клональной

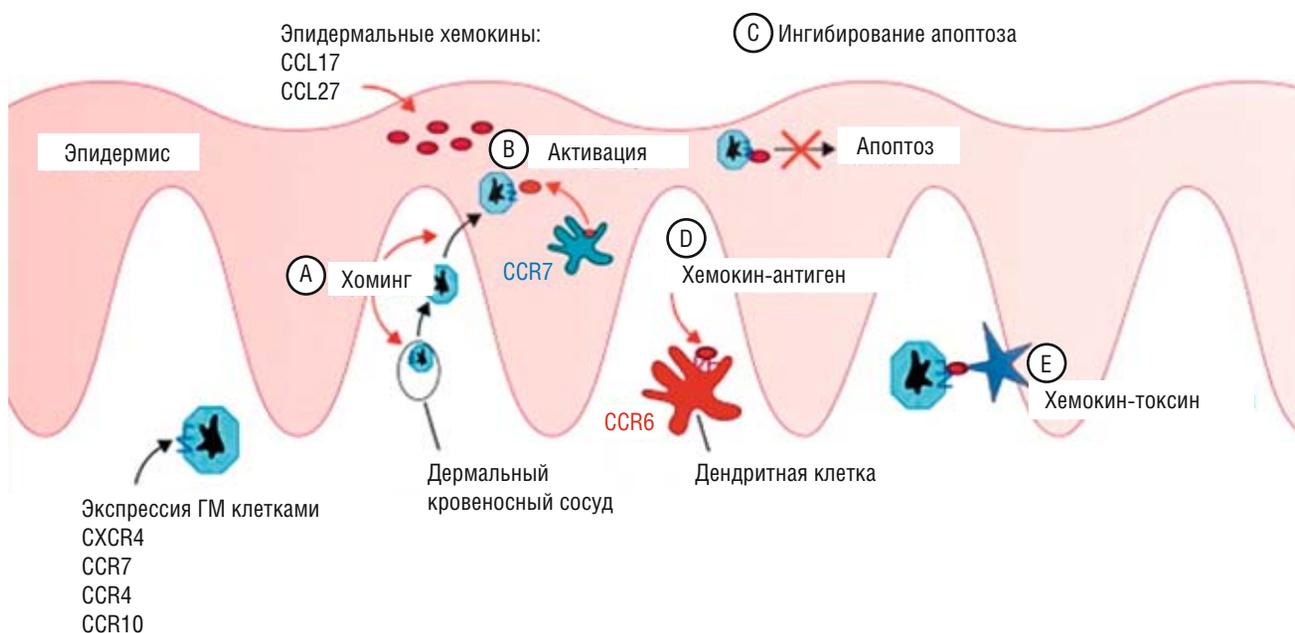


Рис. 1. Схема развития иммунного ответа в коже больных ГМ [15]

пролиферации лимфоцитов является кожа [15, 19]. Таким образом, различный профиль экспрессии генов при ГМ и СС объясняет различную природу этих заболеваний.

Сведения о том, что опухолевые Т-клетки при ГМ и СС имеют разную природу, подтверждаются данными, полученными при сравнительной геномной гибридации и при определении профиля экспрессии генов [20, 21].

Отмечено, что профиль экспрессии рецепторов хемокинов изменяется с прогрессией заболевания (рис. 2) [22]. При увеличении количества неопластических клеток происходит усиление экспрессии лимфатического хоминг-фактора — CCR7 в опухолевую стадию ГМ, напрямую связанного с потерей эпидермотропизма [22]. Установлено, что уровень экспрессии рецептора хемокинов CCR7 коррелирует с вовлечением подкожной жировой клетчатки, а также с метастазированием Т-клеток в лимфатические узлы у больных ГМ [23].

Цитокиновый профиль больных различается в зависимости от стадии ГМ. Если в начале развития ГМ преобладает экспрессия Th1 цитокинов, интерферона гамма и интерлейкинов (ИЛ-2, ИЛ-12), то в прогрессирующих случаях происходит «сдвиг» к Th2 профилю [24]. Экспрессия Th2 цитокинов (ИЛ-4, -5, -10, -13) ассоциирована с эозинофилией, эритродермией, высоким уровнем иммуноглобулина Е, иммуносупрессией и повышенной чувствительностью к бактериальным инфекциям в поздних стадиях ГМ [25, 26]. Кроме того,

установлено, что Т-клеточная дифференцировка связана с высокой пластичностью и, следовательно, фенотип опухолевых Т-клеток может быть гетерогенным и зависеть от сигналов микроокружения [27—30].

Влияние микроокружения опухолевых клеток

В последние годы определена решающая роль микроокружения в развитии, поддержании роста и выживаемости опухолевых клеток [31]. Важнейшими клетками микроокружения неопластических Т-лимфоцитов являются моноцитпроизводные макрофаги. Их роль в патогенезе ходжкинских и неходжкинских лимфом подтверждена изучением профиля экспрессии генов и иммуногистохимическими исследованиями [32, 33]. Моноцитпроизводные клетки обеспечивают опухолевый рост как напрямую, посредством продукции факторов, способствующих росту и выживаемости опухолевой клетки, так и косвенно, поддерживая ангиогенез опухоли и подавляя противоопухолевый ответ [34, 35].

Подтверждением важной роли дендритных клеток (ДК) является исследование С. Berger и соавт., которые обнаружили, что ДК поддерживают длительную выживаемость опухолевых Т-клеток *in vitro* [36]. Позже было проведено исследование, показавшее, что моноциты периферической крови также обеспечивают рост неопластических Т-клеток *in vitro*, вызывая резистентность к химиотерапии и способствуя росту трансплантированных опухолевых клеток у иммунодефицитных мышей [37].

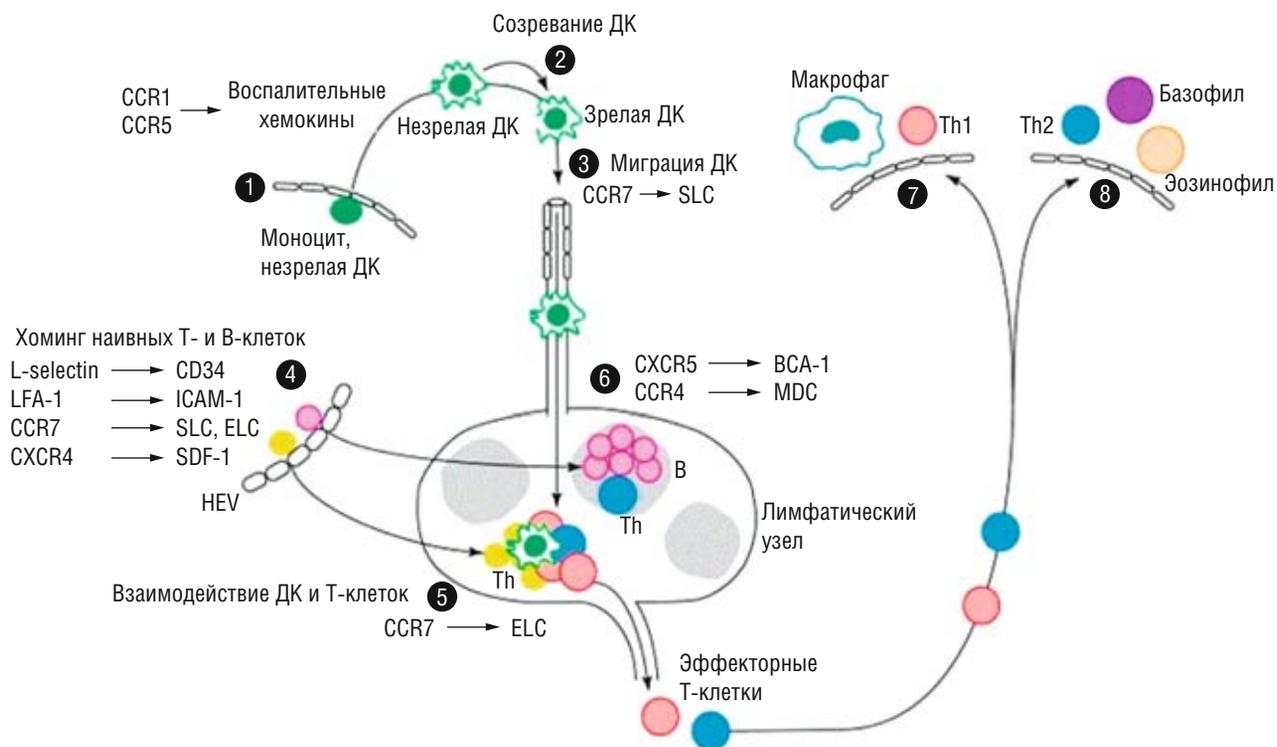


Рис. 2. Схема участия хемокиновых рецепторов в развитии неопластического процесса у больных ГМ [22]

Все ДК в коже находятся на разных стадиях развития. Процесс созревания ДК, т. е. трансформации моноцитов в CD207+, CD83+, CD208+ клетки, может нарушаться, что будет характеризоваться повышенным содержанием промежуточных «незрелых» клеток и, как следствие, дефектом звена иммунитета. Например, у пациентов в поздних стадиях ГМ, а также с рефрактерным течением вырабатывается ИЛ-10, который снижает созревание ДК кожи, делая их иммунологически некомпетентными, таким образом способствуя ускользанию их от иммунного ответа [38]. Также обнаружено, что ДК кожи экспрессируют Т-клеточные коингибиторы лиганд В7-Н1 (PD-L1 и CD274), напрямую ингибирующие пролиферацию опухолевых Т-клеток и косвенно снижающие противоопухолевый ответ путем индукции иммуносупрессивных Т-регуляторных клеток [37]. В нашем исследовании также было обнаружено увеличение количества незрелых ДК у пациентов с ГМ по сравнению с больными мелкобляшечным параспориозом и здоровыми лицами, что подтверждает роль данного подтипа ДК в патогенезе ГМ [39].

Установлено, что у 50% пациентов с ТКЛК в прогрессирующих стадиях возникают инфекционные осложнения, что связывают с качественными дефектами и уменьшением количества натуральных килле-

ров, ДК и Т-лимфоцитов. Отмечается, что у больных в поздних стадиях ГМ происходит значительная потеря Т-клеточного спектра по аналогии с ВИЧ-инфекцией [19, 40].

В дополнение к ДК обнаружены и другие нарушения клеточного состава дермального инфильтрата на фоне развития заболевания, включая изменения количества реактивных Т-лимфоцитов, макрофагов, тучных и плазматических клеток [41]. У больных в начале развития ГМ в коже выявляется значительное количество реактивных CD8+ цитотоксических Т-лимфоцитов, что может быть следствием противоопухолевого ответа организма [42].

Т-регуляторные клетки (Т-рег) экспрессируют транскрипционный фактор Foxp3, важный для поддержания иммунологической толерантности. Установлена прямая корреляционная связь между количеством Т-рег и выживаемостью пациентов с ГМ, что связывают с подавлением пролиферации опухолевых клеток. Вместе с тем уровень и Т-рег, и цитотоксических Т-лимфоцитов значительно уменьшается в бляшечную и опухолевую стадии ГМ [13, 43].

Молекулярные механизмы в патогенезе ГМ

Патогенез ГМ характеризуется накоплением цитогенетических аномалий в течение заболевания, включа-

ющих повышение активности факторов транскрипции, например, такого как белок JUNB, который участвует в Т-клеточной пролиферации, дифференцировке и апоптозе [44]. Сходная активация фактора транскрипции STAT3 наблюдается в поздних стадиях ГМ и предложена в качестве терапевтической мишени [45].

При исследовании кожи больных ТКЛК с помощью ДНК-микрочипов были выявлены различные подтипы микро-РНК, оценка уровня экспрессии которых позволяет с 90% точностью дифференцировать ТКЛК от хронических доброкачественных заболеваний. Показано, что увеличение уровня экспрессии микро-РНК-326, -663, -711 и снижение уровня экспрессии микро-РНК-203, -205 свидетельствует о лимфопротеративном процессе [46].

NF-κB — семейство транскрипционных факторов (c-rel, p65/RelA, RelB, p50/p105 и p52/p100) — играет важную роль в развитии нормальных лимфоцитов, их активации и дифференцировке посредством регуляции генов-мишеней, вовлеченных в клеточный рост, выживаемость и продукцию цитокинов. Описано множество механизмов в В-клеточных лимфомах, приводящих к существенной активации NF-κB, обеспечивающей развитие опухоли. Сходным образом NF-κB активируется при ТКЛК. Иммуногистохимический анализ случаев ГМ показал ядерную локализацию p65/RelA более чем в 90% обследованных случаев. К тому же фармакологическая NF-κB ингибция при ТКЛК клеточных линиях снижает NF-κB ДНК связывающую активность, таким образом, обеспечивая клеточную смерть [47—50].

В дополнение к множественным дефектам апоптоза у больных ТКЛК часто наблюдается нарушенная регуляция клеточного цикла, включающая инактивацию локусов CDKN2A-CDKN2B [51]. Также установлено снижение экспрессии регулирующих протеинов p14, p15, p16, которые способны взаимодействовать с циклинзависимыми киназами и индуцировать остановку клеточного цикла [52—54]. Кроме того, у больных ГМ наблюдаются изменения на 10q и 17p хромосомах [9, 55], а также определено повышение уровня экспрессии циклина D1 и снижение RB1, оказывающие воздействие на клеточный цикл [53].

В недавнем исследовании обнаружено, что амплификации на 4q12 (включающая KIT), 7p11.2 (включающая EGFR) и 17q25.1 могут быть ассоциированы с рефрактерностью к проводимой терапии у больных ГМ [56]. Определение данных молекулярных изменений до начала лечения поможет выбрать терапевтическую тактику у таких пациентов.

Эпигенетические механизмы патогенеза ГМ

Установлено, что STAT-сигнальная система (Signal transducers and activators of Transcription — сигнальные передатчики и активаторы транскрипции) играет центральную роль в процессе канцерогенеза [57].

Передатчики сигналов и активаторы транскрипции (STATs) — семейство из шести транскрибируемых факторов, которые фосфорилируются одной из четырех рецепторсвязанных Янус-киназ (Janus kinases — JAKs) вследствие цитокиновой стимуляции. Значимость белков данного семейства в иммунных реакциях обусловлена их ядерным расположением [45], что обеспечивает возможность STAT3 прямо регулировать множество генов-мишеней в ТКЛК, включая гены апоптоза (например, Bcl-2/Bax), цитокинов (например, ИЛ-5 и ИЛ-13) и супрессоров цитокиновой передачи сигналов (например, SOCS). В дополнение, STAT3 косвенно изменяет генную экспрессию путем индукции экспрессии ДНК метилтрансферазы 1 (DNMT1), которая обеспечивает эпигенетическое подавление генов опухолевых супрессоров [58]. Показано, что фармакологическое ингибирование STAT3 обуславливает апоптоз при ТКЛК [59, 60].

Ученые установили, что в ранних стадиях ТКЛК отмечается повышенная экспрессия STAT4 по сравнению с кожей здоровых лиц (рис. 3) [61, 62]. В ходе дальнейших исследований было выявлено, что при прогрессировании заболевания, когда начинает преобладать экспрессия Th2 фенотипа, наблюдается уменьшение экспрессии данного маркера [28, 63, 64]. В то же время в работе M. Nebozhyn и соавт. доказано, что потеря экспрессии белка STAT4 является важным диагностическим маркером для СС [28].

Выявлено, что другой представитель сигнальной системы — STAT5 оказывает стимулирующее действие на онкогенную микро-РНК — miR-155, которую называют «мостом между воспалением и раком» [65]. Установлено, что кратковременное увеличение экспрессии данного маркера ассоциировано с активацией иммунных клеток и воспалением, в то время как длительная и значительная активация связана с малигнизацией, обусловленной нестабильностью генома [65].

В результате применения таких методов диагностики, как определение профиля экспрессии генов и технологии секвенирования следующего поколения, установлены дополнительные звенья патогенеза, включающие транскрипционный фактор регуляции дифференцировки Т-клеток [28, 63], c-MYC [66, 67], RAS/RAF/MEK передачу сигналов [68], на основании которых можно будет выделить подтипы ТКЛК. Например, приобретенная функциональная мутация (S345) у фосфолипазы C, gamma 1 (PLCG1) гена недавно обнаружена у 19% пациентов с ТКЛК. Она связана с NFAT-активацией, и предполагается, что ингибитор кальциневрина может стать рациональным лечением у таких пациентов [29].

Гистоны представляют собой ядерные белки, связывающиеся с ДНК и участвующие в эпигенетической регуляции ядерных процессов транскрипции, репликации и репарации. В норме баланс между связанными

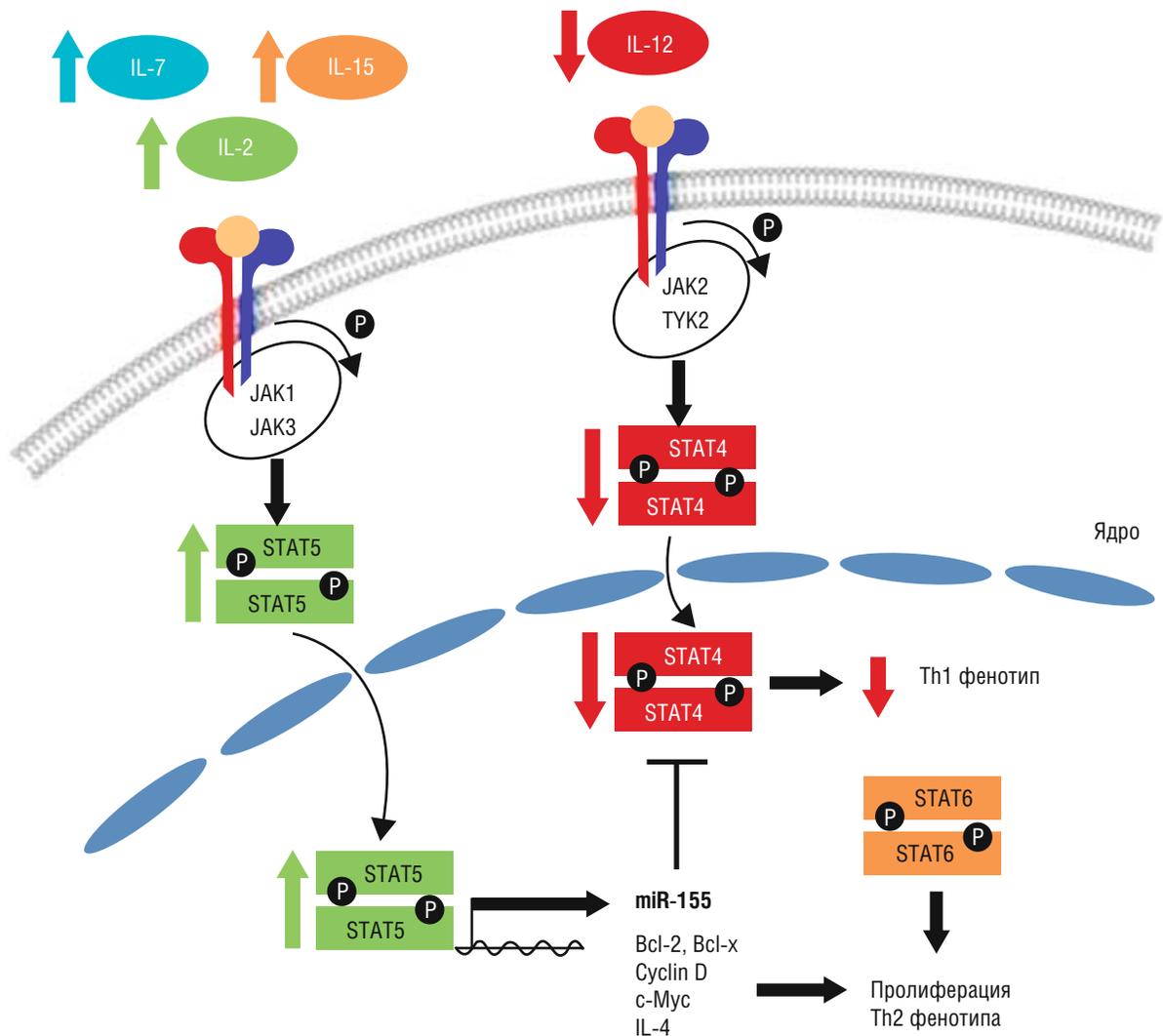


Рис. 3. STAT-передача импульсов в лимфоцитах у больных ГМ [57]

и несвязанными с гистонами участками ДНК поддерживается гистоновыми ацетилазами и деацетилазами. При деацетилировании гистонов происходит гиперметилиция и подавление экспрессии генов, тогда как ацетилирование гистонов в нуклеосомах меняет структуру хроматина, так как деацетилазы гистонов (HDACs — histone deacetylases) освобождают ацетиловые группы, приводя к сжатию хроматина и подавлению процессов транскрипции. Гиперэкспрессия HDACs наблюдается при многих опухолевых заболеваниях, в том числе и при ГМ. В настоящее время синтезированы ингибиторы HDACs, которые используются в терапии ТКЛК, проводятся исследования для создания новых, более эффективных форм ингибиторов HDACs [69].

TOX является ядерным фактором, необходимым для развития CD4⁺ Т-клеток в тимусе. Также наблюдается его незначительная экспрессия в зрелых CD4⁺ Т-клетках кожи и периферической крови здоровых лиц [70]. В ходе исследования с помощью ДНК микрочипов было установлено, что экспрессия данного маркера значительно увеличивается у больных ГМ по сравнению со здоровыми лицами и больными с хроническими дерматозами [71]. TOX кодирует ядерный белок высокоподвижного группового семейства, который периодически экспрессируется в ткани тимуса. Данные белки содержат ДНК-связывающий домен, который позволяет им модифицировать структуру хроматина посредством изгибания и раскручивания структуры

ДНК и, таким образом, функционировать как фактор транскрипции. Показано, что экспрессия TOX строго регулируется при дифференцировке тимоцитов. В ходе же их созревания данный маркер прекращает вырабатываться и уже никогда не экспрессируется в таких высоких значениях в зрелых CD4+ Т-клетках [71].

Заключение

За последнее десятилетие представления исследователей в области механизмов развития лимфом претерпели значительные эволюционные изменения [72]. Такие современные методы диагностики, как ДНК-микрочипирование, обратная полимеразная цепная реакция, секвенирование ДНК и РНК, стали основой для выявления генов и продуктов их экспрессии, способных оказывать прямое или опосредованное воздействие на развитие и течение лимфопролиферативных заболеваний.

Уже на сегодняшний день изучены молекулы, предопределяющие локализацию опухолевых клеток. Например, хемокиновые рецепторы CCR4, CCR6 и CCR10 при ГМ обуславливают тропизм малигнизированных лимфоцитов именно к коже. Установлены маркеры, позволяющие проводить дифференциальную диагностику с другими дерматозами. Так, оценка уровня экспрессии определенных подтипов микроРНК позволяет с 90% точностью дифференцировать ТКЛК от хронических доброкачественных заболеваний. Обнаружены мишени для планируемой терапии. Например, в ходе выявления функциональной мутации (S345) у фосфолипазы C, гамма 1 (PLCG1) гена в качестве рационального терапевтического лечения

предложен ингибитор кальциневрина. Синтезированы ингибиторы HDACs, которые уже используются в терапии ГМ, проводятся исследования по разработке новых форм ингибиторов HDACs. Терапия биологическими модификаторами иммунного ответа (интерферон- α , - γ , ИЛ-2) стимулирует Th1 цитокины и является эффективной при ГМ. Синтезированный на основе ИЛ-2 и дифтерийного токсина химерный белок денилейкин-дифтитокс применяется при неэффективности других методов лечения ТКЛК.

Исследование экспрессии генов позволит разобраться в причинах многочисленных клинических и гистологических вариантов лимфом кожи, понять, какие факторы оказывают решающее воздействие на развитие именно этого клона клеток.

Если еще десять лет назад основным направлением при исследовании лимфом был анализ последовательности нуклеотидов в полипептидной цепи (генома), то сегодня наиболее перспективным направлением является исследование реализации генетического материала (транскриптома), а именно продуктов экспрессии генов и методов регуляции этого процесса.

Таким образом, изучение патогенеза лимфом кожи — сложный и длительный процесс, требующий мультидисциплинарного подхода. Появление новых высокотехнологичных методов исследования позволит проникнуть в молекулярные основы развития лимфопролиферативных заболеваний, что, в свою очередь, сделает возможным проведение ранней диагностики и совершенствование патогенетически обусловленной таргетной терапии. ■

Литература

- Girardi M., Heald P.W., Wilson L.D. The pathogenesis of mycosis fungoides. *N Engl J Med* 2004; 350: 1978—88.
- Talpur R., Bassett R., Duvic M. Prevalence and treatment of *Staphylococcus aureus* colonization in patients with mycosis fungoides and Sezary syndrome. *Br J Dermatol* 2008; 159: 105—12.
- Herne K.L., Talpur R., Breuer-McHam J., Champain R., Duvic M. Cytomegalovirus seropositivity is significantly associated with mycosis fungoides and Sezary syndrome. *Blood* 2003; 101: 2132—6.
- Rodriguez-Gil Y., Palencia S.I., Lopez-Rios F., Ortiz P.L., Rodriguez-Peralto J.L. Mycosis fungoides after solid-organ transplantation: report of 2 new cases. *Am J Dermatopathol* 2008; 30: 150—5.
- Guitart J. HIV-1 and an HTLV-II-associated cutaneous T-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2000; 343: 303—4.
- Wu J., Wood G.S. Reduction of Fas/CD95 promoter methylation, upregulation of Fas protein, and enhancement of sensitivity to apoptosis in cutaneous T-Cell lymphoma. *Arch Dermatol* 2011; 147: 443—449.
- Jones C.L., Wain E.M., Chu C.C., Tosi I., Foster R., McKenzie R.C. et al. Downregulation of Fas gene expression in Sezary syndrome is associated with promoter hypermethylation. *J Invest Dermatol* 2010; 130: 1116—25.
- Dereure O., Levi E., Vonderheid E.C., Kadin M.E. Infrequent Fas mutations but no Bax or p53 mutations in early mycosis fungoides: a possible mechanism for the accumulation of malignant T lymphocytes in the skin. *J Invest Dermatol* 2002; 118: 949—56.
- Scarlsbrick J.J., Woolford A.J., Russell-Jones R., Whittaker S.J. Loss of heterozygosity on 10q and microsatellite instability in advanced stages of primary cutaneous T-cell lymphoma and possible association with homozygous deletion of PTEN. *Blood* 2000; 95: 2937—2942.
- Contassot E., Kerl K., Roques S., Shane R., Gaide O., Dupuis M. et al. Resistance to FasL and tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand-mediated apoptosis in Sezary syndrome T-cells associated with impaired death receptor and FLICE-inhibitory protein expression. *Blood* 2008; 111: 4780—7.
- Dereure O., Portales P., Clot J., Guilhou J.J. Decreased expression of Fas (APO-1/CD95) on peripheral blood CD41 T lymphocytes in cutaneous T-cell lymphomas. *Br J Dermatol* 2000; 143: 1205—10.
- Wu J., Nihal M., Siddiqui J., Vonderheid E.C., Wood G.S. Low FAS/CD95 expression by CTCL correlates with reduced sensitivity to apoptosis that can be restored by FAS upregulation. *J Invest Dermatol* 2009; 129: 1165—73.
- Krejsgaard T., Odum N., Geisler C., Wasik M.A., Woetmann A. Regulatory T cells and immunodeficiency in mycosis fungoides and Sezary syndrome. *Leukemia* 2012; 26: 424—32.

14. Ni X., Hazarika P., Zhang C., Talpur R., Duvic M. Fas ligand expression by neoplastic T lymphocytes mediates elimination of CD81 cytotoxic T lymphocytes in mycosis fungoides: a potential mechanism of tumor immune escape? *Clin Cancer Res* 2001; 7: 2682—92.
15. Clark R.A., Chong B., Mirchandani N. et al. The vast majority of CLA1 T cells are resident in normal skin. *J Immunol* 2006; 176: 4431—4439.
16. Reiss Y., Proudfoot A.E., Power C.A. et al. CC chemokine receptor (CCR)4 and the CCR10 ligand cutaneous T cell-attracting chemokine (CTACK) in lymphocyte trafficking to inflamed skin. *J Exp Med* 2001; 194: 1541—1547.
17. Homey B., Alenius H., Muller A. et al. CCL27-CCR10 interactions regulate T cell-mediated skin inflammation. *Nat Med* 2002; 8: 157—165.
18. Campbell J.J., Clark R.A., Watanabe R., Kupper T.S. Sezary syndrome and mycosis fungoides arise from distinct T-cell subsets: A biologic rationale for their distinct clinical behaviors. *Blood* 2010; 116: 767—771.
19. Wilcox R.A. Cutaneous T-cell lymphoma: 2014 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2014 Aug; 89 (8): 837—51.
20. Laharane E., Oumouhou N., Bonnet F. et al. Genome-wide analysis of cutaneous T-cell lymphomas identifies three clinically relevant classes. *J Invest Dermatol* 2010; 130: 1707—1718.
21. van Doorn R., van Kester M.S., Dijkman R. et al. Oncogenomic analysis of mycosis fungoides reveals major differences with Sezary syndrome. *Blood* 2009; 113: 127—136.
22. Kallinich T., Mucho J.M., Qin S., Sterry W., Audring H., Kroczeck R.A. Chemokine receptor expression on neoplastic and reactive T cells in the skin at different stages of mycosis fungoides. *J Invest Dermatol* 2003; 121: 1045—52.
23. Hu S.C., Lin C.L., Hong C.H., Yu H.S., Chen G.S., Lee C.H. CCR7 expression correlates with subcutaneous involvement in mycosis fungoides skin lesions and promotes migration of mycosis fungoides cells (MyLa) through mTOR activation. *J Dermatol Sci*. 2014 Apr; 74 (1): 31—8.
24. Saed G., Fivenson D.P., Naidu Y., Nickoloff B.J. Mycosis fungoides exhibits a Th1-type cell-mediated cytokine profile whereas Sezary syndrome expresses a Th2-type profile. *J Invest Dermatol* 1994; 103: 29—33.
25. Sigurdsson V., Toonstra J., Bihari I.C., Bruijnzeel-Koomen C.A., van Vloten W.A., Thepen T. Interleukin 4 and interferon-gamma expression of the dermal infiltrate in patients with erythroderma and mycosis fungoides. An immuno-histochemical study. *J Cutan Pathol* 2000; 27: 429—35.
26. Chong B.F., Wilson A.J., Gibson H.M., Hafner M.S., Luo Y., Hedgcock C.J. et al. Immune function abnormalities in peripheral blood mononuclear cell cytokine expression differentiates stages of cutaneous T-cell lymphoma/mycosis fungoides. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 646—53.
27. Berger C.L., Tigelaar R., Cohen J. et al. Cutaneous T-cell lymphoma: Malignant proliferation of T-regulatory cells. *Blood* 2005; 105: 1640—1647.
28. Nebozhyn M., Loboda A., Kari L. et al. Quantitative PCR on 5 genes reliably identifies CTCL patients with 5% to 99% circulating tumor cells with 90% accuracy. *Blood* 2006; 107: 3189—3196.
29. Vaque J.P., Gomez-Lopez G., Monsalvez V. et al. PLCG1 mutations in cutaneous T-cell lymphomas. *Blood* 2014; 123: 2034—2043.
30. Kasprzycka M., Zhang Q., Witkiewicz A. et al. Gamma c-signaling cytokines induce a regulatory T cell phenotype in malignant CD41 T lymphocytes. *J Immunol* 2008; 181: 2506—2512.
31. Yamanaka K., Clark R., Rich B. et al. Skin-derived interleukin-7 contributes to the proliferation of lymphocytes in cutaneous T-cell lymphoma. *Blood* 2006; 107: 2440—2445.
32. Dave S.S., Wright G., Tan B. et al. Prediction of survival in follicular lymphoma based on molecular features of tumor-infiltrating immune cells. *N Engl J Med* 2004; 351: 2159—2169.
33. Steidl C., Lee T., Shah S.P. et al. Tumor-associated macrophages and survival in classic Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2010; 362: 875—885.
34. Schlapbach C., Ochsenbein A., Kaelin U. et al. High numbers of DC-SIGN1 dendritic cells in lesional skin of cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 2010; 62: 995—1004.
35. Wilcox R.A. Cancer-associated myeloproliferation: Old association, new therapeutic target. *Mayo Clin Proc* 2010; 85: 656—663.
36. Berger C.L., Hanlon D., Kanada D. et al. The growth of cutaneous T-cell lymphoma is stimulated by immature dendritic cells. *Blood* 2002; 99: 2929—2939.
37. Wilcox R.A., Wada D.A., Ziesmer S.C. et al. Monocytes promote tumor cell survival in T-cell lymphoproliferative disorders and are impaired in their ability to differentiate into mature dendritic cells. *Blood* 2009; 114: 2936—2944.
38. Shin J., Monti S., Aires D.J. et al. Lesional gene expression profiling in cutaneous T-cell lymphoma reveals natural clusters associated with disease outcome. *Blood* 2007; 110: 3015—3027.
39. Zhukov A.S., Belousova I.E., Khairutdinov V.R., Samtsov A.V. Role of langerin-positive and CD83+ cells in the pathogenesis of mycosis fungoides. *Vestn dermatol venerol* 2013; 4: 38—43.
40. Samimi S., Benoit B., Evans K. et al. Increased programmed death-1 expression on CD41 T cells in cutaneous T-cell lymphoma: Implications for immune suppression. *Arch Dermatol* 2010; 146: 1382—1388.
41. Rabenhorst A., Schlaak M., Heukamp L.C., Forster A., Theurich S. von Bergwelt-Baildon M. et al. Mast cells play a protumorigenic role in primary cutaneous lymphoma. *Blood* 2012; 120: 2042—54.
42. Goteri G., Filosa A., Mannello B., Stramazzotti D., Rupoli S., Leoni P. et al. Density of neoplastic lymphoid infiltrate, CD81 T cells, and CD1a1 dendritic cells in mycosis fungoides. *J Clin Pathol* 2003; 56: 453—8.
43. Zhukov A.S., Belousova I.E., Samtsov A.V. Foxp3+ T-lymphocytes in the pathogenesis of mycosis fungoides. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2014; 5: 68—72.
44. Mao X., Orchard G., Mitchell T.J., Oyama N., Russell-Jones R., Vermeer M.H. et al. A genomic and expression study of AP-1 in primary cutaneous T-cell lymphoma: evidence for dysregulated expression of JUNB and JUND in MF and SS. *J Cutan Pathol* 2008; 35: 899—910.
45. Sommer V.H., Clemmensen O.J., Nielsen O., Wasik M., Lovato P., Brender C. et al. In vivo activation of STAT3 in cutaneous T-cell lymphoma. Evidence for an antiapoptotic function of STAT3. *Leukemia* 2004; 18: 1288—95.
46. Ralfkiaer U., Hagedorn P.H., Bangsgaard N., Lovendorf M.B., Ahler C.B., Svensson L. et al. Diagnostic microRNA profiling in cutaneous T-cell lymphoma (CTCL). *Blood* 2011; 118: 5891—900.
47. Izban K.F., Ergin M., Qin J.Z. et al. Constitutive expression of NF-kappa B is a characteristic feature of mycosis fungoides: Implications for apoptosis resistance and pathogenesis. *Hum Pathol* 2000; 31: 1482—1490.
48. Sors A., Jean-Louis F., Pellet C. et al. Down-regulating constitutive activation of the NF-kappaB canonical pathway overcomes the resistance of cutaneous T-cell lymphoma to apoptosis. *Blood* 2006; 107: 2354—2363.
49. Sors A., Jean-Louis F., Begue E. et al. Inhibition of IkappaB kinase subunit 2 in cutaneous T-cell lymphoma down-regulates nuclear factor-kappaB constitutive activation, induces cell death, and potentiates the apoptotic response to antineoplastic chemotherapeutic agents. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 901—911.
50. Juvekar A., Manna S., Ramaswami S. et al. Bortezomib induces nuclear translocation of IkappaBalpha resulting in gene-specific suppression of NF-kappaB-dependent transcription and induction of apoptosis in CTCL. *Mol Cancer Res* 2011; 9: 183—194.
51. Gunther C., Zimmermann N., Berndt N., Groszer M., Stein A., Koch A. et al. Up-regulation of the chemokine CCL18 by macrophages is a potential immunomodulatory pathway in cutaneous T-cell lymphoma. *Am J Pathol* 2011; 179: 1434—42.
52. Navas I.C., Ortiz-Romero P.L., Villuendas R., Martinez P., Garcia C., Gomez E. et al. p16(INK4a) gene alterations are frequent in lesions of mycosis fungoides. *Am J Pathol* 2000; 156: 1565—72.
53. Mao X., Orchard G., Vonderheid E.C., Nowell P.C., Bagot M., Bensussan A. et al. Heterogeneous abnormalities of CCND1 and RB1 in primary cutaneous T-Cell lymphomas suggesting impaired cell cycle control in disease pathogenesis. *J Invest Dermatol* 2006; 126: 1388—95.
54. Scarisbrick J.J., Woolford A.J., Calonje E., Photiou A., Ferreira S., Orchard G. et al. Frequent abnormalities of the p15 and p16 genes in mycosis fungoides and Sezary syndrome. *J Invest Dermatol* 2002; 118: 493—9.

55. Mao X., Lillington D., Scarisbrick J.J., Mitchell T., Czepulkowski B., Russell-Jones R. et al. Molecular cytogenetic analysis of cutaneous T-cell lymphomas: identification of common genetic alterations in Sezary syndrome and mycosis fungoides. *Br J Dermatol* 2002; 147: 464—75.
56. Lin W.M., Lewis J.M., Filler R.B., Modi B.G., Carlson K.R., Reddy S., Thornberg A., Sakse- na G., Umlauf S., Oberholzer P.A., Karpova M., Getz G., Mane S., Garraway L.A., Dummer R., Berger C.L., Edelson R.L., Girardi M. Characterization of the DNA copy-number genome in the blood of cutaneous T-cell lymphoma patients. *J Invest Dermatol.* 2012 Jan; 132 (1): 188—97.
57. Netchiporouk E., Litvinov I.V., Moreau L., Gilbert M., Sasseville D., Duvic M. Deregulation in STAT signaling is important for cutaneous T-cell lymphoma (CTCL) pathogenesis and cancer progression. *Cell Cycle.* 2014; 13 (21): 3331—5.
58. Zhang Q., Wang H.Y., Woetmann A. et al. STAT3 induces transcription of the DNA methyltransferase 1 gene (DNMT1) in malignant T lymphocytes. *Blood* 2006; 108: 1058—1064.
59. Verma N.K., Davies A.M., Long A. et al. STAT3 knockdown by siRNA induces apoptosis in human cutaneous T-cell lymphoma line Hut78 via downregulation of Bcl-xL. *Cell MolBiolLett* 2010; 15: 342—355.
60. Nielsen M., Kaestel C.G., Eriksen K.W., Woetmann A., Stokkedal T., Kalltoft K. et al. Inhibition of constitutively activated Stat3 correlates with altered Bcl-2/Bax expression and induction of apoptosis in mycosis fungoides tumor cells. *Leukemia* 1999; 13: 735—8.
61. Ivan V., Litvinov B.C., Simon Fredholm, Niel- sodum, Hanieh Zargham, Yuanshen Huang, Youwen Zhou, Kevin Pehr, Kupper Thomas S., Anders Woetmann, Denis Sasseville. Analysis of STAT4 expression in cutaneous T-cell lymphoma (CTCL) patients and patient derived cell lines. *Cell Cycle* 2014; 13: 1—8;
62. Tracey L., Villuendas R., Dotor A.M., Spiteri I., Ortiz P., Garcia J.F., Peralto J.L., Lawler M., Piris M.A. Mycosis fungoides shows concurrent deregulation of multiple genes involved in the TNF signaling pathway: an expression profile study. *Blood* 2003; 102: 1042—50;
63. Johnson V.E., Vonderheid E.C., Hess A.D., Eischen C.M., McGirt L.Y. Genetic markers associated with progression in early mycosis fungoides. *J Eur Acad Dermatol Venereol: JEADV* 2013.
64. Kari L., Loboda A., Nebozhyn M., Rook A.H., Vonderheid E.C., Nichols C., Virok D., Chang C., Horng W.H., Johnston J. et al. Classification and prediction of survival in patients with the leukemic phase of cutaneous T cell lymphoma. *J Exp Med* 2003; 197: 1477—88.
65. Tili E., Michaille J.J., Wernicke D., Alder H., Costinean S., Volinia S., Croce C.M. Mutator activity induced by microRNA-155 (miR-155) links inflammation and cancer. *ProcNatAcadSci USA* 2011; 108: 4908—13.
66. Kennah E., Ringrose A., Zhou L.L. et al. Identification of tyrosine kinase, HCK, and tumor suppressor, BIN1, as potential mediators of AHI-1 oncogene in primary and transformed CTCL cells. *Blood* 2009; 113: 4646—4655.
67. Qin J.Z., Dummer R., Burg G., Dobbeling U. Constitutive and interleukin-7/interleukin-15 stimulated DNA binding of Myc, Jun, and novel Myc-like proteins in cutaneous T-cell lymphoma cells. *Blood* 1999; 93: 260—267.
68. Kiessling M.K., Oberholzer P.A., Mondal C. et al. High-throughput mutation profiling of CTCL samples reveals KRAS and NRAS mutations sensitizing tumors toward inhibition of the RAS/RAF/MEK signaling cascade. *Blood* 2011; 117: 2433—2440.
69. Delmonte A., Ghielmini M., Sessa C. Beyond monoclonal antibodies: new therapeutic agents in nonHodgkin's lymphomas. *Oncologist* 2009; 14: 5: 511—525.
70. Huang Y., Su M.W., Jiang X., Zhou Y. Evidence of an oncogenic role of aberrant TOX activation in cutaneous T cell lymphoma. *Blood* 2014 Dec 29. pii:blood-2014-05-571778.
71. Zhang Y., Wang Y., Yu R, Huang Y., Su M., Xiao C., Martinka M., Dutz J.P., Zhang X., Zheng Z., Zhou Y. Molecular markers of early-stage mycosis fungoides. *J Invest Dermatol* 2012 Jun; 132 (6): 1698—706.
72. Zhukov A.S., Belousova I.E., Samtsov A.V. Immunohistochemistry method and diagnostics of mycosis fungoides. *Vestnik dermatologii i venerologii.* 2014; 2: 38—46.

об авторах:

А.С. Жуков — младший научный сотрудник научной роты ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург

И.Э. Белоусова — д.м.н., доцент кафедры кожных и венерических болезней ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург

А.В. Самцов — д.м.н., профессор, зав. кафедрой кожных и венерических болезней ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье