

Современные представления о патогенезе грибовидного микоза

А.А. Воронцова, А.Э. Карамова, Л.Ф. Знаменская

ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России;
Россия, 107076 Москва, ул. Короленко, 3, стр.6

Контакты: Арфеня Эдуардовна Карамова karamova@cnikvi.ru

Грибовидный микоз — наиболее часто встречающаяся форма Т-клеточной лимфомы кожи. Патогенез заболевания сложен и остается до конца не изученным. В статье представлен обзор литературы, посвященной основным механизмам развития злокачественной пролиферации Т-лимфоцитов. Приведены данные о нарушениях в регуляции иммунных, генетических и эпигенетических механизмов, а также о роли влияния клеток микроокружения на пролиферирующий клон Т-лимфоцитов. Описаны иммунофенотипическая характеристика и клеточный состав инфильтрата у больных грибовидным микозом в зависимости от стадии заболевания. Освещены перспективные направления исследований в области изучения молекулярно-биологических предикторов развития злокачественных лимфопролиферативных заболеваний.

Ключевые слова: Т-клеточная лимфома кожи, грибовидный микоз, механизмы развития, патогенез, цитокины, интерлейкин, Т-лимфоциты, белки сигнальных путей, микроРНК

Для цитирования: Воронцова А.А., Карамова А.Э., Знаменская Л.Ф. Современные представления о патогенезе грибовидного микоза. Онкогематология 2018;13(3):39–46

DOI: 10.17650/1818-8346-2018-13-3-39-46

Modern concepts of the mycosis fungoides pathogenesis

A.A. Vorontsova, A.E. Karamova, L.F. Znamenskaya

State Scientific Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Ministry of Health of Russia;
3, bldg. 6 Korolenko St., Moscow 107076, Russia

Mycosis fungoides — the most common form of cutaneous T-cell lymphoma. The pathogenesis of this disease is complex and remains unclear. The article contains a review of the literature devoted to the main mechanisms of T-lymphocytes malignant proliferation, known to date. Data on dysregulation of immune, genetic and epigenetic mechanisms, as well as the role of microenvironment cells in the proliferation of T lymphocytes, are given. Immunophenotypic characteristics and cellular composition of the infiltrate in patients with mycosis fungoides, are described depending on the stage of the disease. Prospective directions in studying molecular-biological predictors of malignant lymphoproliferative diseases development are highlighted.

Key words: cutaneous T-cell lymphoma, mycosis fungoides, mechanisms of development, pathogenesis, cytokines, interleukin, T-lymphocytes, signaling proteins, micro-RNA

For citation: Vorontsova A.A., Karamova A.E., Znamenskaya L.F. Onkogematologiya = Oncohematology 2018;13(3):39–46

Введение

Грибовидный микоз (ГМ) — первичная эпидермотропная Т-клеточная лимфома кожи, характеризующаяся пролиферацией малых и средних Т-лимфоцитов с церебриформными ядрами [1, 2].

На долю ГМ приходится до 65 % регистрируемых случаев Т-клеточной лимфомы кожи (ТКЛК). По данным ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, среди больных Т-клеточными лимфомами, обратившихся в период с 2001 по 2010 г., экстранодальные ТКЛК составили 31,7 %. Среди них на долю грибовидного микоза пришлось 60,7 % [3].

Более 75 % случаев ГМ наблюдается у людей старше 50 лет, средний возраст дебюта заболевания составляет 55–60 лет. Грибовидный микоз редко возникает у детей и подростков и регистрируется в 1 % случаев. Заболеваемость среди мужчин выше, чем среди женщин, соотношение составляет 1,6:1 [4].

Предполагается, что развитие ТКЛК представляет собой многофакторный и многоэтапный процесс, в котором важную роль играют индивидуальная генетическая предрасположенность, нарушение иммунного надзора и/или неблагоприятное воздействие внешних факторов [5]. Не исключаются роль бактериальной и вирусной инфекции в этиологии ТКЛК, а также

приема препаратов, обладающих иммуносупрессивным действием [6–8].

В обзорной статье рассмотрены основные звенья патогенеза ГМ, а также перспективные направления исследований в области изучения молекулярно-биологических предикторов развития злокачественных лимфопролиферативных заболеваний.

Нарушения регуляции пролиферации и апоптоза Т-лимфоцитов

Ведущее место в патогенезе ГМ занимает неконтролируемая пролиферация Т-лимфоцитов, приводящая к формированию доминирующего клона Т-лимфоцитов в коже, а затем, по мере прогрессирования заболевания, в лимфатических узлах, крови и внутренних органах. В основе этого процесса лежат нарушения апоптотических, иммунных и эпигенетических механизмов, а также влияние на пролиферирующий злокачественный клон Т-лимфоцитов окружающих неопухолевых иммунных клеток [9].

Пропролиферативная активность клеток находится под влиянием многих факторов, одним из которых является экспрессия универсального маркера пролиферации — белка Ki-67. У больных ГМ установлена повышенная экспрессия белка Ki-67, уровень которой увеличивается по мере прогрессирования заболевания [10]. Помимо Ki-67 в поддержании пролиферативной активности у больных ГМ участвует В-лимфоцитарная тирозинкиназа (Blk) — член семейства src-киназ. D.L. Petersen и соавт. (2014) в своем исследовании показали, что активная форма человеческой Blk способна поддерживать клеточный опухолевый рост *in vivo* и рост лимфоидных клеток *in vitro* [11]. В работе T. Krejsgaard и соавт. (2009) показано, что большинство опухолевых Т-лимфоцитов при ТКЛК проявляют эктопическую экспрессию Blk [12].

Наряду с усилением пролиферативной активности Т-лимфоцитов у больных ТКЛК наблюдаются нарушения регуляции апоптоза. Т-клетки, как и другие клетки, подвергаются контролируемому процессу индукции клеточной смерти (апоптозу), благодаря чему поддерживается постоянство клеточного состава [13]. Важную роль в регуляции апоптоза играют фактор, стимулирующий апоптоз (FAS-L), и его рецептор (FAS). За счет генных мутаций, а также метилирования промотора FAS-L и его рецептора происходит нарушение их экспрессии опухолевыми клетками, что приводит к уменьшению чувствительности Т-лимфоцитов к FAS-опосредованному апоптозу, что расценивается как один из механизмов уклонения опухолевых клеток от иммунного надзора [14].

Иммунофенотип клеток и цитокиновый профиль при грибовидном микозе

На раннем этапе развития ГМ в коже преобладают неопухолевые Т-хелперы 1-го типа (Th1) и Т-цитотоксические CD8⁺ клетки. Секретируемые CD8⁺

клетками IFN- α , IFN- γ и другие цитотоксические факторы способны осуществлять контроль над опухолевым процессом [15]. При прогрессировании ГМ происходит снижение количества неопухолевых иммунных клеток, в том числе CD8⁺ клеток и натуральных киллеров, что приводит к снижению иммунного ответа и увеличению числа атипичных Т-лимфоцитов [16]. Снижение содержания CD8⁺ клеток в дермальном инфильтрате до 20 % свидетельствует о прогрессировании заболевания и неблагоприятном прогнозе [17].

Известно, что при развитии злокачественной пролиферации в коже больных ГМ происходит дисбаланс в системе цитокинов: часть цитокинов под действием проонкогенных факторов интенсивно синтезируется и стимулирует опухолевый рост, в то время как синтез цитокинов — ингибиторов опухолевого роста угнетается, что приводит к опухолевой прогрессии [18].

На ранних стадиях ГМ доминирует цитокиновый профиль Th1-типа с повышенной экспрессией TNF- α , IL2, IL12 и IFN- γ . При прогрессировании заболевания и накоплении опухолевых клеток в коже цитокиновый профиль смещается с Th1-фенотипа на Th2. Цитокины Th2-типа (IL4, IL5, IL10, IL13) повышают чувствительность к бактериальным инфекциям, способствуют развитию иммуносупрессии, появлению периферической эозинофилии и повышению сыровоточного уровня IgE, а также развитию эритродермии [19]. Выработка Th2 клетками цитокинов IL4 и IL13 подавляет экспрессию цитокинов Th1-типа и стимулирует пролиферацию злокачественных клеток [20].

При ТКЛК миграция опухолевых клеток в кожу регулируется экспрессией различных хемокиновых рецепторов, в том числе 4 (CCR4), 10 (CCR10), которые связываются с соответствующими лигандами на поверхности эндотелиальных клеток, кератиноцитов и клеток Лангерганса, облегчая миграцию Т-лимфоцитов в дерму и эпидермис. Установлено, что некоторые хемокиновые рецепторы (CCR5, CXCR3) экспрессируются преимущественно клетками Th1-типа или клетками Th2-типа (CCR3, CCR4, CCR8). При переходе от фенотипа Th1 к Th2-типу меняется и профиль экспрессируемых на опухолевых Т-лимфоцитах хемокиновых рецепторов [21]. На ранних стадиях ГМ кератиноциты и дермальные фибробласты экспрессируют хемокиновый лиганд 9/10 (CXCL9/CXCL10), индуцирующий хемотаксис CXCR3⁺ Т-клеток фенотипа Th1 [22]. На более поздних стадиях ГМ клетки Лангерганса и дермальные фибробласты экспрессируют хемокиновый лиганд 17 (CCL17), который индуцирует хемотаксис клеток CCR4⁺, а также CCR10⁺ Th2-фенотипа [21].

Увеличению притока лимфоцитов в очаги поражения при ГМ способствует IL1, синтезируемый эпидермальными клетками и схожий по своим свойствам с эпидермальным тимополиактивирующим фактором,

являющимся ответственным за внутимусную дифференцировку Т-лимфоцитов. IL1 также способствует увеличению экспрессии на поверхности лимфоцитов рецептора к IL2 и синтеза IL2, являющегося фактором Т-клеточного роста [23]. Наряду с IL2 в качестве факторов роста Т-клеток выступают синтезированные кератиноцитами IL7 и IL15 [24].

Облегчению миграции Т-лимфоцитов из микроциркуляторного русла в дерму, а затем в эпидермис способствует кожный лимфоцит-ассоциированный антиген CLA (cutaneous lymphocyte antigen), экспрессируемый в большом количестве Т-клетками памяти, несущими на своей поверхности маркеры CD4⁺CD45RO⁺ и составляющими классический иммунофенотип опухолевых клеток при ГМ [25]. Переход Т-клеток памяти из кровеносных капилляров в дерму осуществляется путем связывания CLA с Е-селектином на поверхности клеток эндотелия сосудов [18, 24].

Помимо Th1-, Th2-фенотипов опухолевые клетки при ТКЛК могут иметь Th17-фенотип. Клетки с Th17-фенотипом продуцируют провоспалительный цитокин IL17 [26]. В последнее время появляются сообщения о том, что у больных ГМ наблюдается повышенная экспрессия 2 типов IL17: IL17A и IL17F. Известно, что увеличение уровня экспрессии IL17A и IL17F наблюдается у больных псориазом, однако ряд авторов указывает, что показатели уровня экспрессии IL17A и IL17F при ГМ выше по сравнению с таковыми при псориазе [27]. IL17A и IL17F — гомологичные провоспалительные цитокины, способствующие запуску множества биологических процессов. Эти цитокины способны стимулировать экспрессию TNF- α , IL1, IL6, IL-8, хемокинов (CCL2, 7, 20, CXCL1), фактора сосудистого роста (VEGF) и матричных металлопероксидаз. В работе T. Krejsgaard и соавт. (2013) отмечено увеличение уровня экспрессии IL17F в очагах поражения у больных ГМ в бляшечной стадии по сравнению с пятнистой, из чего следует, что повышенная экспрессия IL17F в очагах поражения может свидетельствовать о прогрессировании заболевания [27].

Следует отметить, что помимо Т-клеток памяти в патологический процесс при ГМ вовлечены Т-регуляторные лимфоциты (Т-рег), исследования содержания которых в коже у больных ГМ показали, что Т-рег составляют от 10 до 25 % всех лимфоидных клеток с тенденцией к уменьшению их содержания в коже по мере прогрессирования заболевания. В опухолевую стадию доля Т-рег составляет менее 10 % [28]. Т-рег лимфоциты могут влиять на CD4⁺, CD8⁺, натуральные киллеры и антигенпредставляющие клетки, подавляя их активность за счет индукции экспрессии IL2, IL10 TGF- β (трансформирующий фактор роста β) и других цитокинов, нарушающих нормальное функционирование иммунных клеток [29].

Известно, что Т-рег лимфоциты несут на своей поверхности маркеры CD25 и фактор транскрипции FOXP3 [30], играющего важную роль в биологии

Т-регуляторных клеток. Нарушение экспрессии гена *foxp3* приводит к формированию дефектных Т-регуляторных клеток, не способных выполнять функции по иммунному надзору [31]. Исследования J. Gjerdtum и соавт. (2007) выявили, что повышенное содержание FOXP3⁺ клеток в коже положительно коррелирует с выживаемостью больных ГМ [32]. Стимуляция экспрессии FOXP3 Т-рег клетками происходит при участии сигнальной системы STAT5 [33].

Нарушения регуляции экспрессии белков сигнальных систем и микро-РНК

STAT5 относится к внутриклеточной сигнальной системе STATs (signal transducers and activators of transcription — сигнальные передатчики и активаторы транскрипции), которая представляет собой семейство из 6 транскрибируемых факторов, фосфорилирующихся 1 из 4 рецепторсвязанных Янус-киназ (Jak), возникающих вследствие цитокиновой стимуляции. Эта сигнальная система играет центральную роль в процессе канцерогенеза [34].

Характерной чертой ТКЛК является то, что в опухолевых клетках наблюдается aberrантная активация белков Jak и сигнальных систем STAT [34, 35]. Установлено, что на ранних стадиях ГМ отмечается повышенная экспрессия маркера сигнальной системы STAT5, в то время как при прогрессировании заболевания экспрессируется STAT3 [36]. Оказывая негативное влияние на экспрессию цитокинов Th1-типа и предотвращая апоптоз, STAT3 опосредует пролиферацию и выживаемость опухолевых клеток [37].

Известно, что при развитии ТКЛК, как и при развитии многих других злокачественных новообразований, наблюдаются нарушения в регуляции экспрессии микро-РНК. В последнее время выделяют несколько микро-РНК (микро-РНК-155, микро-РНК-21, микро-РНК-22), уровень экспрессии которых может оказаться диагностически значимым признаком при дифференциальной диагностике между злокачественными и доброкачественными дерматозами [38]. В очагах поражения при ТКЛК была зафиксирована повышенная экспрессия микро-РНК-155 [39]. Предполагается, что микро-РНК-155, обладая проонкогенными свойствами, стимулирующими процесс пролиферации опухолевых клеток, служит «мостом» между доброкачественными воспалительными и онкопролиферативными процессами [39]. Известно, что экспрессия микро-РНК-155 регулируется путем активации сигнального пути STAT5 [40].

D. Iliopoulos и соавт. (2016) показали, что наряду с микро-РНК-155 в процессе переключения хронического воспалительного процесса на злокачественный опухолевый участвует микро-РНК-21 [41]. Микро-РНК-21 вовлечена во многие звенья патогенеза злокачественных опухолей, способствуя длительной пролиферации и нарушению апоптоза опухолевых клеток, а также усилению ангиогенеза и нарушению регуляции

цитокиновой экспрессии макрофагами и стромальными клетками [41]. В ходе исследований было обнаружено, что микро-РНК-21 обладает способностью поддерживать пролиферацию CD4⁺ Т-лимфоцитов [42]. М. Lise и соавт. (2016), изучая роль микро-РНК-21 в патогенезе ТКЛК, показали, что в очагах поражения при ТКЛК отмечается повышенная экспрессия микро-РНК-21, на которую влияет связывание IL2 и IL15 с рецептором IL-2Rg. IL2 и IL15 — ключевые факторы роста Т-клеток, экспрессия которых активируется через сигнальную систему STAT5 [41]. С учетом того, что опухолевые Т-клетки демонстрируют гиперэкспрессию IL2 и IL15, создаются условия для возможной стимуляции экспрессии микро-РНК-21 в неопухолевых клетках, несущих на своей поверхности рецептор IL-2Rg [43]. Предполагается, что микро-РНК-21 может способствовать так называемому паракринному перекрестному «диалогу» между кератиноцитами, опухолевыми и неопухолевыми иммунными клетками. Одновременная экспрессия микро-РНК-21 этими клетками усиливает опухолево-пролиферативную активность в пораженной коже, что наблюдается не только при ТКЛК, но и при других злокачественных новообразованиях [44].

В отличие от микро-РНК-155 и -21, микро-РНК-22 относят к опухолевым супрессорам. Известно, что при ТКЛК так же, как и при ряде других опухолей, наблюдается снижение экспрессии микро-РНК-22 [45].

Эпигенетические механизмы развития грибовидного микоза

Среди эпигенетических механизмов, вовлеченных в патогенез ГМ, выделяют изменения в соотношении между гистоновыми деацетилазами и ацетилазами, которые в норме поддерживают баланс между связанными и несвязанными с гистонами участками ДНК. Гистоны — ядерные белки, связывающиеся с ДНК и участвующие в эпигенетической регуляции ядерных процессов транскрипции, репарации и репликации. При ГМ наблюдается гиперэкспрессия деацетилазы гистонов (HDACs). Ингибирование HDACs приводит к увеличению доли ацетилированных гистонов в хроматине и является одним из важных механизмов подавления злокачественного роста [46]. Открытие роли гиперэкспрессии HDACs в патогенезе ТКЛК позволило создать ингибитор HDACs, который в настоящее время используют в качестве лекарственного препарата в лечении Т-клеточной лимфомы кожи [47].

Роль клеток микроокружения в развитии злокачественной пролиферации при грибовидном микозе

В последние годы растет число исследований, направленных на изучение взаимодействия между злокачественным клоном Т-лимфоцитов и клеток, окружающих его. Установлено, что Т-регуляторные клетки, дендритные клетки (ДК), макрофаги и тучные

клетки влияют на развитие неконтролируемой пролиферации опухолевых клеток, а также способствуют уклонению опухолевых клеток от иммунного надзора [9, 48].

В работе С.Л. Berger и соавт. (2002) отмечено, что рост опухолевых Т-клеток в течение длительного времени наблюдался в культурах, совместно культивированных с незрелыми ДК. Авторы также наблюдали, что пролиферация Т-клеток подавлялась при добавлении к культуре клеток антител к CD40 — поверхностному маркеру ДК. При изучении роли ДК в патогенезе ТКЛК было отмечено, что ИЛ10, вырабатываемый клетками Th2-типа, ингибирует созревание ДК за счет нарушения их антигенной нагрузки [49]. По данным И.Э. Белоусовой с соавт. (2013), у пациентов с ГМ наблюдается увеличение числа незрелых ДК по сравнению с больными мелкобляшечным параспориозом и здоровыми людьми [50].

Роль макрофагов в патогенезе ТКЛК мало изучена. М. Sugaya и соавт. (2012) наблюдали, что число тканевых макрофагов (CD163⁺) в очагах поражения при ТКЛК, атопическом дерматите и псориазе значительно выше, чем в здоровой коже. Также было отмечено, что экспрессия CD163⁺ и/или CD68⁺ (макрофаги и моноциты) при ТКЛК повышается одновременно с увеличением числа злокачественных клеток. Макрофаги разделяют на 2 класса: M1 и M2. M1-макрофаги способствуют продукции провоспалительных цитокинов Th1-типа, принимающих участие в противоопухолевой защите. M2-макрофаги, в большей степени экспрессирующие маркер CD163, стимулируют выработку цитокинов Th2-типа, которые обладают иммуносупрессивным эффектом [51]. Вместе со сменой фенотипа клеток Th1 на Th2-тип происходит смена макрофагов M1 на M2. Увеличению CD163⁺ клеток в коже при ГМ может способствовать выраженная экспрессия ИЛ32 [52].

В исследовании Н. Ohmatsu и соавт. (2014) было показано увеличение уровня экспрессии провоспалительного цитокина ИЛ32 в коже больных ГМ, источником которого, как предполагают авторы, могут быть опухолевые клетки. ИЛ32 способствует пролиферации и выживаемости опухолевых клеток при ГМ и среди многих изучаемых цитокинов уровень экспрессии матричной РНК ИЛ32 положительно коррелировал с прогрессированием заболевания [53]. При дальнейшем изучении ИЛ32 Н. Ohmatsu и соавт. (2017) установили, что экспрессия данного интерлейкина наблюдается не только в опухолевых клетках, но также в дендритных клетках CD1a⁺ и макрофагах CD163⁺, CD68⁺ в очагах поражения при ГМ [52].

ИЛ32 индуцирует экспрессию индоламина-2,3-диоксигеназы (ИДО) Т-клетками. ИДО — фермент, способный катаболизировать триптофан и создавать локальный дефицит этой незаменимой аминокислоты, что приводит к подавлению функций лимфоцитов, осуществляющих противоопухолевый иммунный

надзор [54]. Отмечено, что ИДО может влиять на экспрессию IL10 [55]. Высокая экспрессия IL10 в коже больных ГМ положительно коррелирует с экспрессией ИДО и IL32, из чего следует, что эта корреляция может потенциально нарушать противоопухолевый иммунный ответ при ГМ [52].

Генетические предикторы и другие механизмы развития грибовидного микоза

Использование цитогенетических методов исследования позволило открыть новые механизмы развития ГМ путем изучения экспрессии отдельных генов. Известно немало генетических дефектов, встречающихся при лимфопролиферативных заболеваниях, которые с течением времени накапливаются, изменяя структуру антигенных рецепторов пролиферирующих клеток. Злокачественная пролиферация Т-лимфоцитов непосредственно связана с реаранжировкой структур Т-клеточного рецептора (TCR). Более 90 % всех Т-клеток экспрессируют α/β TCR и примерно 5 % — γ/δ TCR. Однако именно γ/δ Т-лимфоциты играют важную роль в поддержании иммунологических функций эпидермального барьера и противоопухолевой защиты [56]. Атипичные лимфоциты с реаранжировкой TCR определяются у больных ГМ в коже, а затем, по мере прогрессирования заболевания, — в крови и лимфатических узлах [38].

Помимо белков сигнальной системы STATs в настоящее время активно изучается роль транскрипционного фактора NF- κ B. Активированный NF- κ B способен стимулировать экспрессию более 200 генов, вовлеченных в реализацию многочисленных клеточных функций. Известно, что белки семейства NF- κ B принимают участие в развитии некоторых злокачественных опухолей кроветворной ткани, например Т-клеточной лимфомы взрослых. При изучении роли NF- κ B в патогенезе ГМ установлено, что активация этого фактора транскрипции способствует устойчивости опухолевых клеток к апоптозу. Механизм действия, благодаря которому NF- κ B влияет на выживаемость злокачественного клона Т-лимфоцитов, остается неизученным. S. Marloes и соавт. (2012) обнаружили, что экспрессия гена NFKBIZ, регулирующего активность экспрессии NF- κ B, снижена при ГМ, что приводит к гиперактивации транскрипционного фактора [57]. При изучении NF- κ B отмечено, что совместная повышенная экспрессия NF- κ B и STAT3 участвует в формировании резистентности к терапии IFN- α , химиотерапии и другим методам лечения [58].

В процессе изучения экспрессии различных генов при ГМ выявлены 2 гена — *TOX* и *PDCD1*, уровень экспрессии которых в очагах поражения при ГМ

существенно отличался от такового при доброкачественных дерматозах. Кроме того, *TOX* показал высокую специфичность при окрашивании опухолевых CD4⁺ клеток при иммуногистохимическом исследовании даже на самых ранних стадиях ГМ [59, 60]. *TOX* — малый ДНК-связывающий протеин, регулирующий процесс развития Т-лимфоцитов CD4⁺ в тимусе. В норме при завершении процесса дифференцировки CD4⁺ лимфоцитов экспрессия белка *TOX* в этих клетках подавляется еще до выхода их из тимуса [59]. Как показывают результаты исследований, Т-лимфоциты в очагах поражения при ГМ показывают aberrantную экспрессию белка *TOX*. Остается неясным, возобновляется ли экспрессия белка *TOX* в опухолевых Т-клетках при ГМ повторно, или же экспрессия этого белка не прекращается после выхода Т-клеток из тимуса [59].

Заключение

Активация различных иммунных процессов, а также наличие множества хромосомных aberrаций приводит к неконтролируемой пролиферации трансформированных Т-лимфоцитов. Основная роль в развитии ГМ обусловлена активацией JAK-STAT пути клеточной передачи сигнала. На ранних стадиях ГМ наблюдается повышение экспрессии белка сигнальной системы STAT5, управляющего уровнем онкогенных микро-РНК-21 и микро-РНК-155. Увеличение уровня активного STAT3, наблюдаемое на поздних стадиях ГМ, регулирует выработку IL-17, а также подавляет экспрессию опухолевой супрессорной микро-РНК-22. В ходе развития ГМ происходит изменение уровня экспрессии и других генов, в основном связанных с воспалительным процессом и апоптозом, а также деацетилазы гистонов HDAC. Стадию развития ГМ можно оценивать по уровню экспрессии гена *TOX*, уровень которого в несколько раз выше, чем при воспалительных дерматозах, и еще более высок на терминальной стадии ГМ.

Таким образом, патогенез ГМ сложен и остается до конца не изученным. Молекулярно-генетическая гетерогенность патологического процесса, возникающего в связи с развитием ГМ, складывается из индивидуальных генетических характеристик, определяющих предрасположенность иммунного ответа на воздействие факторов внешней среды, а также эпигенетической и апоптоза. Изучение индивидуальных особенностей экспрессии генов и микро-РНК при помощи молекулярной диагностики, а также дальнейший поиск новых предикторов развития заболевания помогут существенно улучшить диагностику и прогностическую оценку течения ГМ, а также откроют перспективу для создания персонализированной терапии.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний. Под ред. проф. И.В. Поддубной, проф. В.Г. Савченко. М.: Буки Веди, 2016. [Russian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of lymphoproliferative diseases. Eds.: prof. Poddubnaya I.V., prof. Savchenko V.G. Moscow: Buki Vedi, 2016 (In Russ.).]
2. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. 5-е изд., перераб. и доп. М.: Деловой экспресс, 2016. [Federal clinical guidelines. Dermatovenereology 2015: Skin diseases. Sexually transmitted infections – 5th ed., revised. Moscow: Delovoy express, 2016; 786 p. (In Russ.).]
3. Виноградова Ю.Е., Зингерман Б.В. Нозологические формы и выживаемость пациентов с Т- и НК-клеточными лимфатическими опухолями, наблюдающихся в ГНЦ в течение 10 лет. Клиническая онкогематология 2011;4(3):201–12. [Vinogradova Yu.E., Zingerman B.V. Nosology and survival of patients with T- and NK-cell tumors, observed in the HRC during 10 years. *Klinicheskaya onkogematologiya* = *Clinical oncohematology* 2011;4(3): 201–12 (In Russ.).]
4. Criscione V.D., Weinstock M.A. Incidence of cutaneous T-cell lymphoma in the United States, 1973–2002. *Arch Dermatol* 2007;143(7):854–9. DOI: 10.1001/archderm.143.7.854. PMID: 17638728.
5. Morales Suárez-Varela M.M., Llopis González A., Marquina Vila A. et al. Mycosis fungoides: review of epidemiological observations. *Dermatology* 2000; 201(1):21–8. DOI: 10.1159/000018423. PMID: 10971054.
6. Talpur R., Bassett R., Duvic M. Prevalence and treatment of *Staphylococcus aureus* colonization in patients with mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Br J Dermatol* 2008;159(1):105–12. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2008.08612.x. PMID: 18489588.
7. De Francesco M.A., Gardiulo F., Estaban P. Polymorphism analysis of Epstein-Barr virus isolates of lymphoblastoid cell lines from patient with mycosis fungoides. *J Med Microbiol* 2004;53(Pt 5):381–7. DOI: 10.1099/jmm.0.05439-0. PMID: 15096546.
8. Rodriguez-Gil Y., Palencia S.I., Lopez-Rios F. et al. Mycosis fungoides after solid-organ transplantation: report of 2 new cases. *Am J Dermatopathol* 2008; 30(2):150–5. DOI: 10.1097/DAD.0b013e318164cf6e. PMID: 18360119.
9. Jawed S.I., Myskowski P.L., Horwitz S. et al. Primary cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides and Sézary syndrome): part I. Diagnosis: clinical and histopathologic features and new molecular and biologic markers. *J Am Acad Dermatol* 2014;70(2):205.e1–e16. DOI: 10.1016/j.jaad.2013.07.049. PMID: 24438969.
10. Бабиченко И.И., Ковязин В.А. Новые методы иммуногистохимической диагностики опухолевого роста. Учеб. пособие. М.: РУДН, 2008. [Babichenko I.I., Kovjazin V.A. New methods of immunohistochemical diagnosis of tumor growth. Textbook. Moscow: RUDN, 2008 (In Russ.).]
11. Petersen D.L., Krejsgaard T., Berthelsen J. et al. B-lymphoid tyrosine kinase (Blk) is an oncogene and a potential target for therapy with dasatinib in cutaneous T-cell lymphoma (CTCL). *Leukemia* 2014;28(10):2109–12. DOI: 10.1038/leu.2014.192. PMID: 24919804.
12. Krejsgaard T., Vetter-Kauczok C.S., Woetmann A. et al. Ectopic expression of B-lymphoid kinase in cutaneous T-cell lymphoma. *Blood* 2009;113(23):5896–904. DOI: 10.1182/blood-2008-09-181024. PMID: 19351960.
13. Жуков А.С., Белоусова И.Э., Самцов А.В. Иммунологические и молекулярно-генетические механизмы развития грибовидного микоза. Вестник дерматологии и венерологии 2015;91(4): 42–50. [Zhukov A.S., Belousova I.E., Samtsov A.V. Immunological and molecular genetic mechanisms of the development of mycosis fungoides. *Vestnik dermatologii i venerologii* = *Journal of Dermatology and Venereology* 2015;91(4):42–50 (In Russ.).] DOI: 10.25208/0042-4609-2015-0-4-42-50.
14. 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(4):443–9. DOI: 10.1001/archdermatol.2010.376. PMID: 21173302.
15. Bagot M., Echchakir H., Mami-Chouaib F. et al. Isolation of tumor-specific cytotoxic CD4+ and CD4+CD8dim+ T-cell clones infiltrating a cutaneous T-cell lymphoma. *Blood* 1998;91(11):4331–41. PMID: 9596682.
16. Asadullah K., Friedrich M., Docke W.D. et al. Enhanced expression of T-cell activation and natural killer cell antigens indicates systemic anti-tumor response in early primary cutaneous T-cell lymphoma. *J Invest Dermatol* 1997;108(5):743–7. PMID: 9129226.
17. Olsen E.A., Whittaker S., Kim Y.H. et al. Clinical end points and response criteria in mycosis fungoides and Sézary syndrome: a consensus statement of the International Society for Cutaneous Lymphomas, the United States Cutaneous Lymphoma Consortium, and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer. *J Clin Oncol* 2011;29(18):2598–607. DOI: 10.1200/JCO.2010.32.0630. PMID: 21576639.
18. Matutes E. The 2017 WHO update on mature T- and natural killer (NK) cell neoplasms. *Int J Lab Hematol* 2018;40(1):97–103. DOI: 10.1111/ijlh.12817. PMID: 29741263.
19. Guenova E., Watanabe R., Teague J.E. et al. TH2 cytokines from malignant cells suppress TH1 responses and enforce a global TH2 bias in leukemic cutaneous T-cell lymphoma. *Clin Cancer Res* 2013;19(14):3755–63. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-3488. PMID: 23785046.
20. Wolk K., Mitsui H., Witte K. et al. Deficient cutaneous antibacterial competence in cutaneous T-cell lymphomas: role of Th2-mediated biased Th17 function. *Clin Cancer Res* 2014;20(21):5507–16. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-0707. PMID: 25212608.
21. Yagi H., Seo N., Ohshima A. et al. Chemokine receptor expression in cutaneous T cell and NK/T-cell lymphomas: immunohistochemical staining and in vitro chemotactic assay. *Am J Surg Pathol* 2006;30(9):1111–9. DOI: 10.1097/01.pas.0000213267.92349.59. PMID: 16931956.
22. Lu D., Duvic M., Medeiros L.J. et al. The T-cell chemokine receptor CXCR3 is expressed highly in low-grade mycosis fungoides. *Am J Clin Pathol* 2001;115(3):413–21. DOI: 10.1309/3N7P-J84L-JQ9K-G89R. PMID: 11242798.
23. Helfand S.C., Jaim F., Modiano P.F. et al. Functional Interleukin-2 receptors are expressed on natural killer-like leukemic cells from a dog with cutaneous lymphoma. *Blood* 1995;86(2):636–45. PMID: 7605993.
24. Dummer R., Willers J., Kamarashev J. et al. Pathogenesis of cutaneous lymphomas. *Semin Cutan Med Surg* 2000;19(2):78–86. PMID: 10892708.
25. Kelemen K., White C.R., Gatter K. et al. Immunophenotypic correlation between skin biopsy and peripheral blood findings in mycosis fungoides. *Am J Clin Pathol* 2010;134(5):739–48. DOI: 10.1309/AJC-P7LRLK8SLUGE. PMID: 20959657.
26. Krejsgaard T., Ralfkiaer U., Clasen-Linde E. et al. Malignant cutaneous T-cell lymphoma cells express IL-17 utilizing the Jak3/Stat3 signaling pathway. *J Invest Dermatol* 2011;131(6):1331–8. DOI: 10.1038/jid.2011.27. PMID: 21346774.
27. Krejsgaard T., Litvinov I.V., Wang Y. et al. Elucidating the role of interleukin-17F in cutaneous T-cell lymphoma. *Blood* 2013;122(6):943–50. DOI: 10.1182/blood-2013-01-480889. PMID: 23801634.
28. Gjerdrum L.M., Woetmann A., Odum N. et al. FOXP3+ regulatory T cells in cutaneous T-cell lymphomas: association with

- disease stage and survival. *Leukemia* 2007;21(12):2512–8. DOI: 10.1038/sj.leu.2404913. PMID: 17713545.
29. Shevach E.M. Mechanisms of foxp3+ T regulatory cell-mediated suppression. *Immunity* 2009;30(5):636–45. DOI: 10.1016/j.immuni.2009.04.010. PMID: 19464986.
 30. Roncador G., Brown P.J., Maestre L. et al. Analysis of FOXP3 protein expression in human CD4+CD25+ regulatory T cells at the single-cell level. *Eur J Immunol* 2005;35(6):1681–91. DOI: 10.1002/eji.200526189. PMID: 15902688.
 31. Bacchetta R., Passerini L., Gambineri E. et al. Defective regulatory and effector T cell functions in patients with FOXP3 mutations. *J Clin Invest* 2006; 116(6):1713–22. DOI: 10.1172/JCI25112. PMID: 16741580.
 32. Жуков А.С., Белоусова И.Э., Самцов А.В. FOXP3+ Т-лимфоциты в патогенезе грибкового микоза. *Вестник дерматологии и венерологии* 2014;90(5):68–72. [Zhukov A.S., Belousova I.E., Samtsov A.V. Foxp3+ T-lymphocytes in the pathogenesis of mycosis fungoides. *Vestnik dermatologii i venerologii* = *Journal of Dermatology and Venereology* 2014;90(5):68–72 (In Russ.)]. DOI: 10.25208/0042-4609-2014-0-5-68-72.
 33. Kasprzycka M., Zhang Q., Witkiewicz A. et al. Gamma c-signaling cytokines induce a regulatory T cell phenotype in malignant CD4+ T lymphocytes. *J Immunol* 2008;181(4):2506–12. PMID: 18684941.
 34. Sommer V.H., Clemmensen O.J., Nielsen O. et al. In vivo activation of STAT3 in cutaneous T-cell lymphoma. Evidence for an antiapoptotic function of STAT3. *Leukemia* 2004;18(7):1288–95. DOI: 10.1038/sj.leu.2403385. PMID: 15141228.
 35. Krejsgaard T., Vetter-Kauczok C.S., Woetmann A. et al. Jak3- and JNK-dependent vascular endothelial growth factor expression in cutaneous T-cell lymphoma. *Leukemia* 2006;20(10):1759–66. DOI: 10.1038/sj.leu.2404350. PMID: 16932349.
 36. Netchiporouk E., Litvinov I.V., Moreau L. et al. Deregulation in STAT signaling is important for cutaneous T-cell lymphoma (CTCL) pathogenesis and cancer progression. *Cell Cycle* 2014;13(21):3331–5. DOI: 10.4161/15384101.2014.965061. PMID: 25485578.
 37. Brender C., Nielsen M., Kaltoft K. et al. STAT3-mediated constitutive expression of SOCS-3 in cutaneous T-cell lymphoma. *Blood* 2001;97(4):1056–62. PMID: 11159537.
 38. Ralfkiaer U., Hagedorn P.H., Bangsgaard N. et al. Diagnostic microRNA profiling in cutaneous T-cell lymphoma (CTCL). *Blood* 2011;118(22):5891–900. DOI: 10.1182/blood-2011-06-358382. PMID: 21865341.
 39. Moyal L., Barzilai A., Gorovitz B. et al. miR-155 is involved in tumor progression of mycosis fungoides. *Exp Dermatol* 2013;22(6):431–3. DOI: 10.1111/exd.12161. PMID: 23711069.
 40. Kopp K.L., Ralfkiaer U., Gjerdrum L.M. et al. STAT5-mediated expression of oncogenic miR-155 in cutaneous T-cell lymphoma. *Cell Cycle* 2013;12(12):1939–47. DOI: 10.4161/cc.24987. PMID: 23676217.
 41. Lindahl L.M., Fredholm S., Joseph C. et al. STAT5 induces miR-21 expression in cutaneous T cell lymphoma. *Oncotarget* 2016;7(29):730–44. DOI: 10.18632/oncotarget.10160. PMID: 27329723.
 42. Smigielska-Czepiel K., van den Berg A., Jellema P. et al. Dual role of miR-21 in CD4+ T-cells: activation-induced miR-21 supports survival of memory T-cells and regulates CCR7 expression in naive T-cells. *PloS One* 2013;8(10):e76217. DOI: 10.1371/journal.pone.0076217. PMID: 24098447.
 43. Willerslev-Olsen A., Litvinov I.V., Fredholm S.M. et al. IL-15 and IL-17F are differentially regulated and expressed in mycosis fungoides (MF). *Cell Cycle* 2014; 13(8):1306–12. DOI: 10.4161/cc.28256. PMID: 24621498.
 44. Nielsen B.S., Jorgensen S., Fog J.U. et al. High levels of microRNA-21 in the stroma of colorectal cancers predict short disease-free survival in stage II colon cancer patients. *Clin Exp Metastasis* 2011;28(1):27–38. DOI: 10.1007/s10585-010-9355-7. PMID: 21069438.
 45. Li B., Song Y., Liu T.J. et al. miRNA-22 suppresses colon cancer cell migration and invasion by inhibiting the expression of T-cell lymphoma invasion and metastasis 1 and matrix metalloproteinases 2 and 9. *Oncol Rep* 2013;29(5):1932–8. DOI: 10.3892/or.2013.2300. PMID: 23440286.
 46. Richon V.M. Cancer biology: mechanism of antitumor action of vorinostat (suberoylanilide hydroxamic acid), a novel histone deacetylase inhibitor. *Br J Cancer* 2006;95(1):S2–S6. DOI: 10.1186/1756-8722-2-31.
 47. Tracey L., Villuendas R., Dotor A.M. et al. Mycosis fungoides shows concurrent deregulation of multiple genes involved in the TNF signaling pathway: an expression profile study. *Blood* 2003;102(3):1042–50. DOI: 10.1182/blood-2002-11-3574. PMID: 12689942.
 48. Chen F., Zhuang X., Lin L. et al. New horizons in tumor microenvironment biology: challenges and opportunities. *BMC Med* 2015;13:45. DOI: 10.1186/s12916-015-0278-7. PMID: 25857315.
 49. Meissner K., Loning T., Rehpenning W. Epidermal Langerhans cells and prognosis of patients with mycosis fungoides and Sézary syndrome. *In Vivo* 1993;7(3):277–80. PMID: 8357970.
 50. Жуков А.С., Белоусова И.Э., Хайрутдинов В.Р., Самцов А.В. Роль лангерин-позитивных и CD83+ клеток в патогенезе грибкового микоза. *Вестник дерматологии и венерологии* 2013;89(4):38–43. [Zhukov A.S., Belousova I.E., Khairutdinov V.R., Samtsov A.V. The role of langerin-positive and CD83+ cells in the pathogenesis of mycosis fungoides. *Vestnik dermatologii i venerologii* = *Journal of Dermatology and Venereology* 2013; 89(4):38–43 (In Russ.)].
 51. Biswas S.K., Mantovani A. Macrophage plasticity and interaction with lymphocyte subsets: cancer as a paradigm. *Nat Immunol* 2010;11(10):889–96. DOI: 10.1038/ni.1937. PMID: 20856220.
 52. Ohmatsua H., Hummeh D., Gonzalez J. IL-32 induces indoleamine 2,3-dioxygenase CCD1c dendritic cells and indoleamine 2,3-dioxygenase CCD163C macrophages: Relevance to mycosis fungoides progression. *Oncimmunology* 2017;6(2):e118237. DOI: 10.1080/2162402X.2016.1181237. PMID: 28344860.
 53. Ohmatsu H., Humme D., Gulati N. et al. IL32 is progressively expressed in mycosis fungoides independent of helper T-cell 2 and helper T-cell 9 polarization. *Cancer Immunol Res* 2014;2(9):890–900. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-13-0199-T. PMID: 24938282.
 54. Stone T.W., Darlington L.G. Endogenous kynurenines as targets for drug discovery and development. *Nat Rev Drug Discov* 2002;1(8):609–20. DOI: 10.1038/nrd870. PMID: 12402501.
 55. Asadullah K., Docke W.D., Haeussler A. et al. Progression of mycosis fungoides is associated with increasing cutaneous expression of interleukin-10 mRNA. *J Invest Dermatol* 1996;107(6):833–7. PMID: 8941670.
 56. Assaf C., Hummel M., Steinhoff M. et al. Early TCR-beta et TCR-gamma PCR detection of T-cell clonality indicates minimal tumor disease in lymph nodes of Cutaneous T-cell lymphoma: diagnostic and prognostic implications. *Blood* 2005;105(2):503–10. DOI: 10.1182/blood-2004-06-2220. PMID: 15459015.
 57. van Kester M.S., Borg M.K., Zoutman W.H. et al. A Meta-Analysis of Gene Expression Data Identifies a Molecular Signature Characteristic for Tumor-Stage Mycosis Fungoides. *J Invest Dermatol* 2012;132(8):2050–9. DOI: 10.1038/jid.2012.117. PMID: 22513784.
 58. 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(6):2354–63. DOI: 10.1182/blood-2005-06-2536. PMID: 16219794.
 59. Zhang Y., Wang Y., Yu R. et al. Molecular Markers of Early-Stage Mycosis Fungoides. *J Invest Dermatol* 2012;132(6):1698–1706. DOI: 10.1038/jid.2012.13. PMID: 22377759.
 60. Morimura S., Sugaya M., Suga H. et al. TOX expression in different subtypes of cutaneous lymphoma. *Arch Dermatol Res* 2014;306(9):843–9. DOI: 10.1007/s00403-014-1501-7. PMID: 25216799.

Вклад авторов

А.Э. Карамова: концепция, окончательное одобрение рукописи;
Л.Ф. Знаменская: концепция, дизайн, участие в написании статьи;
А.А. Воронцова: написание статьи, сбор и анализ данных литературы.

Authors' contributions

A.E. Karamova: concept, final approval of the article;
L.F. Znamenskaya: concept, design and article writing;
A.A. Vorontsova: article writing, collection and analysis of literature data.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.Э. Карамова / A.E. Karamova: <http://orcid.org/0000-0003-3805-8489>
Л.Ф. Знаменская / L.F. Znamenskaya: <http://orcid.org/0000-0002-2553-0484>
А.А. Воронцова / A.A. Vorontsova: <http://orcid.org/0000-0002-3129-0050>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.