

А.А. Фильченков
Д.Ф. Глузман
Т.С. Ивановская

Институт экспериментальной
патологии, онкологии
и радиобиологии
им. Р.Е. Кавецкого
НАН Украины, Киев, Украина

Ключевые слова: антигены
поверхностных мембран, лейкоз,
лимфома, множественная
миелома, миелодиспластические
синдромы, клиническая
лабораторная диагностика,
иммунофенотипирование
клеток.

НОВЫЕ ДИФФЕРЕНЦИРОВОЧНЫЕ АНТИГЕНЫ НОРМАЛЬНЫХ И НЕОПЛАСТИЧЕСКИХ КРОВЕТВОРНЫХ И ЛИМФОИДНЫХ КЛЕТОК (ПО МАТЕРИАЛАМ МЕЖДУНАРОДНЫХ РАБОЧИХ СОВЕЩАНИЙ HLDA9 И HLDA10)

Разработка способа получения моноклональных антител (МкАт) привела к настоящей революции в иммунологии и многих областях биологии и медицины. Развитие гибридомной технологии способствовало получению в широких масштабах высокочувствительных реагентов, взаимодействующих с уникальной специфичностью с определенными эпитопами антигенов поверхностных мембран лейкоцитов и клеток других тканей и органов. Одновременно возникла проблема, обусловленная тем, что многие МкАт, полученные в разных лабораториях и распознающие одни и те же молекулы, имели различные наименования. Решению указанной проблемы способствовало создание классификации (номенклатуры) антигенов лейкоцитов человека, выявляемых МкАт со сходной специфичностью, которая была принята Международным союзом иммунологических обществ и одобрена Всемирной организацией здравоохранения. Обзор посвящен систематизации существующей информации о 27 дифференцировочных антигенах лейкоцитов человека, вошедших в кластеры дифференцировки (cluster of differentiation — CD), которые были зарегистрированы на IX и X Международных рабочих совещаниях (2010 и 2014 г.). Представлены сведения о генах, кодирующих молекулы CD, их семействах, хромосомной локализации и экспрессии мРНК в клетках органов и тканей. Приведены данные о молекулярной массе белковых молекул CD, их тканевой специфичности и субклеточной локализации, функциях различных антигенов и механизмах их реализации. Особое внимание уделено анализу возможного использования новых молекул CD в онкогематологии в качестве гистогенетических маркеров, факторов прогноза и мишеней для терапевтического воздействия. Проанализированные в статье сведения углубляют современные представления о механизмах развития опухолей кроветворной и лимфоидной ткани и могут способствовать усовершенствованию методов дифференциальной диагностики, мониторинга и терапии различных форм гемобластозов.

КЛАССИФИКАЦИИ АНТИГЕНОВ ЛЕЙКОЦИТОВ ЧЕЛОВЕКА: КРАТКАЯ ИСТОРИЧЕСКАЯ СПРАВКА

Разработка лауреатами Нобелевской премии G. Kohler и C. Milstein (1975) способа получения моноклональных антител (МкАт) привела к настоящей революции в иммунологии и многих областях биологии и медицины. Развитие гибридомной технологии способствовало получению в широких масштабах высокочувствительных реагентов, взаимодействующих с высокой специфичностью с антигенами поверхностных мембран лейкоцитов и клеток других тканей и органов. Одновременно возникла проблема, обусловленная тем, что многие МкАт, полученные

в разных лабораториях и распознающие одни и те же молекулы, стали получать различные наименования.

Первая попытка разработать принципы классификации антигенов лейкоцитов человека, выявляемых МкАт со сходной специфичностью, была предпринята на I Международном рабочем совещании по дифференцировочным антигенам лейкоцитов человека (human leucocyte differentiation antigens — HLDA) в Париже в 1982 г. [1]. Исследования, выполненные 55 коллективами ученых из 14 стран по единому заранее разработанному протоколу, позволили объединить изученные к тому времени антигены с учетом их специфичности в 15 групп, или кластеров, обозначенных буквами CD (cluster of differentiation). В последу-

Международные рабочие совещания HLDA

№ п/п	Место проведения	Год проведения	Охарактеризованные антигены
I (HLDA1)	Париж (Франция)	1982	CD1–CDw15
II (HLDA2)	Бостон (США)	1984	CD16–CDw26
III (HLDA3)	Оксфорд (Великобритания)	1986	CD27–CD45
IV (HLDA4)	Вена (Австрия)	1989	CD46–CDw78
V (HLDA5)	Бостон (США)	1993	CD79–CD130
VI (HLDA6)	Кобэ (Япония)	1996	CD131–CD166
VII (HLDA7)	Харрогейт (Великобритания)	2000	CD167–CD247
VIII (HLDA8)	Аделаида (Австралия)	2004	CD248–CD339
HCDM*	Квебек (Канада)	2006	CD340–CD350
IX (HLDA9)	Барселона (Испания)	2010	CD351–CD364
X (HLDA10)	Воллонгонг (Австралия)	2014	CD365–CD371

*Первое рабочее совещание по дифференцировочным антигенам лейкоцитов человека, проведенное организацией Human Cell Differentiation Molecules.

ющие годы указанная номенклатура была принята научным сообществом, признана Международным союзом иммунологических обществ и одобрена Всемирной организацией здравоохранения.

В настоящее время рабочие совещания HLDA проводятся неправительственной организацией Human Cell Differentiation Molecules (HCDM) со штаб-квартирой в Барселоне (Испания) под эгидой комитетов Международного союза иммунологических обществ и Всемирной организации здравоохранения по номенклатуре и стандартизации. Одной из ключевых миссий HCDM является проведение широкомасштабных оценок структуры, функции и распределения антигенов поверхностных мембран лейкоцитов человека и других молекул клеток иммунной системы [2]. Кроме того, по решению Совета HCDM был расширен круг исследований с возможностью анализа антигенов не только лейкоцитов, но и стромальных и иных клеток, имеющих отношение к иммунной системе. Предполагается также, помимо поверхностных антигенов, охарактеризовать и внутриклеточные молекулы, принимающие участие в передаче регуляторных сигналов.

На последующих международных рабочих совещаниях и конференциях, в которых принимали участие и украинские ученые, работали секции, посвященные исследованию гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) и кроветворных клеток-предшественников, тромбоцитов, дендритных и эндотелиальных клеток с использованием МкАт, полученных в лабораториях разных стран. Для характеристики молекул CD, используемых в качестве маркеров при выделении и идентификации различных популяций и субпопуляций лейкоцитов в норме, при разных заболеваниях и особенно при иммунофенотипировании и диагностике различных форм опухолей кроветворной и лимфоидной ткани, широко применяются методы проточной цитометрии, иммуногистохимии, иммуноцитохимии и иммунобиохимии (иммунопреципитация, иммуноблоттинг). Для значительной части антигенов, вошедших в CD, методами генной инженерии были клонированы гены, получены трансфектанты. Поэтому в настоящее время наименования CD существуют в контексте согласованной номенклатуры названий генов.

На проведенных до настоящего времени 11 Международных рабочих совещаниях HLDA (табл. 1) были представлены более чем 400 молекул в составе 371 CD [3–16]. Краткое изложение данных, касающихся антигенов лейкоцитов и других клеток кроветворной и лимфоидной ткани, было приведено нами ранее [17, 18].

НОВЫЕ МАРКЕРЫ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ И ЛИМФОИДНЫХ КЛЕТОК

В данном сообщении мы остановимся на антигенах, представленных на IX и X Международных рабочих совещаниях HLDA, которые ранее в обобщенном виде в отечественных изданиях не публиковались.

В работе IX Международного рабочего совещания HLDA, которое состоялось в мае 2010 г. в Барселоне, приняли участие более 200 экспертов из Великобритании, Венгрии, Германии, Израиля, Испании, Италии, Канады, Китая, Мексики, Норвегии, Польши, Российской Федерации, Словакии, США, Украины, Франции, Чешской Республики, Швеции и Японии. После тестирования панели МкАт было идентифицировано 20 новых CD, преимущественно экспрессирующихся на плазматоидных дендритных клетках, В-лимфоцитах и плазматических клетках [13–15]. В табл. 2–4 приведена информация о генах, кодирующих новые CD, тканевой специфичности, субклеточной локализации, а также функциональных особенностях молекул, отнесенных к новым CD. Следующее (и пока последнее) X Международное рабочее совещание HLDA прошло в декабре 2014 г. в Воллонгонге при участии Австралийского общества иммунологов. Его итогом стало пополнение группы идентифицированных ранее антигенов лейкоцитов человека семью новыми CD [16, 21] (см. табл. 2–4).

Ценность приводимых материалов для иммунологов, онкологов и онкогематологов, по нашему мнению, состоит в том, что они проливают свет на вопросы экспрессии антигенов на разных стадиях дифференцировки и активации иммунокомпетентных и кроветворных клеток различных линий, их взаимодействия с клетками и внеклеточными структурами микроокружения, служат иммунофенотипическими маркерами неопластических клеток при различных формах лейкозов, лимфом и солидных новообразований. Антигены клеточной поверхности неопластических клеток все шире используются в качестве мишеней при индивидуализированной иммунотерапии больных онкологического профиля.

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ИЗУЧЕННЫХ БИОМАРКЕРОВ В ОНКОГЕМАТОЛОГИИ

Позволим себе привести избранные данные лишь некоторых исследований, касающиеся наи-

Новые молекулы CD, зарегистрированные на Международных рабочих совещаниях HLDA9 и HLDA10:
кодирующие гены, их локализация на хромосомах и тканевая экспрессия

Молекула CD	Синонимы	Ген	ID гена	Семейство генов	Хромосомная локализация гена	Экспрессия гена в клетках органов и тканей*
IX Международное рабочее совещание						
CD210	IL-10R-α, HIL-10R, IL-10R1	<i>IL10RA</i>	3587	Семейство рецепторов цитокинов	11q23.3	Селезенка, костный мозг, ряд других органов и тканей
CD215	IL-15R-α	<i>IL15RA</i>	3601	Семейство рецепторов цитокинов	10p15.1	Желчный пузырь, легкое, ряд других органов и тканей
CD270	TNFRSF14, LIGHT-R, HVEM, HVEA, TR2, ATAR	<i>TNFRSF14</i>	8764	Надсемейство рецепторов фактора некроза опухолей	1p36.32	Селезенка, двенадцатиперстная кишка, ряд других органов и тканей
CD307a	FCRL1, IFGP1, IRTA5	<i>FCRL1</i>	115350	Надсемейство иммуноглобулинов	1q23.1	Лимфатические узлы, селезенка, ряд других органов и тканей
CD307b	FCRL2, IFGP4, IRTA4, SPAP1, SPAP1A, SPAP1B, SPAP1C	<i>FCRL2</i>	79368	Надсемейство иммуноглобулинов	1q23.1	Лимфатические узлы, селезенка, ряд других органов и тканей
CD307c	FCRL3, IFGP3, IRTA3, SPAP2	<i>FCRL3</i>	115352	Надсемейство иммуноглобулинов	1q23.1	Лимфатические узлы, селезенка, ряд других органов и тканей
CD307d	FCRL4, IGFP2, IRTA1	<i>FCRL4</i>	83417	Надсемейство иммуноглобулинов	1q23.1	Лимфатические узлы, червеобразный отросток, ряд других органов и тканей
CD307e	FCRL5, FCRH5, IRTA2, BXMAS1, CD307, PRO820	<i>FCRL5</i>	83416	Надсемейство иммуноглобулинов	1q23.1	Лимфатические узлы, селезенка, ряд других органов и тканей
CD351	FCAMR, FCA/MR, FKSG87	<i>FCAMR</i>	83953	Надсемейство иммуноглобулинов	1q32.1	Почка, лимфатические узлы, ряд других органов и тканей
CD352	SLAMF6, KALI, NTBA, KAL1b, Ly108, SF2000	<i>SLAMF6</i>	114836	Надсемейство иммуноглобулинов	1q23.2-q23.3	Лимфатические узлы, селезенка, ряд других органов и тканей
CD353	SLAMF8, BLAME, SBB142	<i>SLAMF8</i>	56833	Надсемейство иммуноглобулинов	1q23.2	Червеобразный отросток, лимфатические узлы, ряд других органов и тканей
CD354	TREM1	<i>TREM1</i>	54210	Надсемейство иммуноглобулинов	6p21.1	Костный мозг, червеобразный отросток, ряд других органов и тканей
CD355	CRTAM	<i>CRTAM</i>	56253	Надсемейство иммуноглобулинов	11q24.1	Лимфатические узлы, селезенка, ряд других органов и тканей
CD357	TNFRSF18, GITR, GITR-D, AITR	<i>TNFRSF18</i>	8784	Надсемейство рецепторов фактора некроза опухолей	1p36.33	Кожа, червеобразный отросток, ряд других органов и тканей
CD358	TNFRSF21, DR6, BM-018	<i>TNFRSF21</i>	27242	Надсемейство рецепторов фактора некроза опухолей	6p12.3	Мочевой пузырь, жировая ткань, ряд других тканей и органов
CD360	IL-21R, NILR, IMD56	<i>IL21R</i>	50615	Семейство рецепторов цитокинов	16p12.1	Лимфатические узлы, червеобразный отросток, ряд других органов и тканей
CD361	EVI2B, EVDB, D17S376	<i>EVI2B</i>	2124	Семейство сайта интеграции 2 экотропного вируса (EVI2)	17q11.2	Лимфатические узлы, селезенка, ряд других органов и тканей
CD362	SDC2, SYND2, HSPG, HSPG1	<i>SDC2</i>	6383	Протеогликаны семейства синдеканов	8q22.1	Щитовидная железа, печень, ряд других органов и тканей
CD363	SIPR1, EDG1, S1P1, ECGF1, EDG-1, CHEDG1, D1S3362	<i>S1PR1</i>	1901	Надсемейство рецепторов, сопряженных с G-белком	1p21.2	Жировая ткань, легкое, ряд других органов и тканей
CD364	Ингибитор пептидазы-16, CRIPS9, PSPBP, MSMBBP	<i>PI16</i>	221476	Надсемейство богатых цистеином секреторных белков	6p21.2	Мочевой пузырь, сердце, ряд других органов и тканей
X Международное рабочее совещание						
CD365	TIM1, TIM, KIM1, HAVCR, TIMD1	<i>HAVCR1</i>	26762	Надсемейство иммуноглобулинов	5q33.3	Почка, толстая кишка, ряд других органов и тканей
CD366	TIM3, KIM-3, TIMD3, HAVCR-2	<i>HAVCR2</i>	84868	Надсемейство иммуноглобулинов	5q33.3	Лимфатические узлы, селезенка, ряд других органов и тканей
CD367	CLEC4A, DCIR, CLECSF6, LLIR, DDB27, HDCGC13P	<i>CLEC4A</i>	50856	Семейство лектинов типа C	12p13.31	Червеобразный отросток, костный мозг, ряд других органов и тканей
CD368	CLEC4D, CLECSF8, CLEC-6, MCL, MPCL, Dectin-3	<i>CLEC4D</i>	338339	Семейство лектинов типа C	12p13.31	Костный мозг, червеобразный отросток, ряд других органов и тканей
CD369	CLEC7A, CLECSF12, DECTIN1, BGR, CANDF4, SCARE2	<i>CLEC7A</i>	64581	Семейство лектинов типа C	12p13.2	Червеобразный отросток, костный мозг, ряд других органов и тканей
CD370	CLEC9A, DNGR1, DNGR-1, UNQ9341	<i>CLEC9A</i>	283420	Семейство лектинов типа C	12p13.2	Лимфатические узлы, селезенка, ряд других органов и тканей
CD371	CLEC12A, DCAL-2, CLL1, CLL-1, MICL	<i>CLEC12A</i>	160364	Семейство лектинов типа C	12p13.31	Костный мозг, червеобразный отросток, ряд других органов и тканей

*Указаны только органы и ткани с наибольшими уровнями экспрессии мРНК [19].

Новые молекулы CD, зарегистрированные на IX и X Международных рабочих совещаниях HLDA9 и HLDA10: код и молекулярная масса белка, тканевая специфичность и локализация в клетках

Молекула CD	Код белка	Мол. масса, Кд*	Тканевая специфичность и субклеточная локализация
IX Международное рабочее совещание			
CD210	Q13651	63,0	В клетках селезенки и тимуса; высокое содержание в моноцитах периферической крови, В-лимфоцитах, больших гранулоцитах лимфоцитах и Т-клетках
CD215	Q13261	28,2	В большинстве тканей – в цитоплазме клеток и на клеточной мембране
CD270	Q92956	30,4	В цитоплазме клеток и на клеточной мембране; уровень экспрессии в ряде тканей варьирует
CD307a	Q96LA6	46,9	В цитоплазме клеток иммунной системы и лимфоидной ткани
CD307b	Q96LA5	55,5	В клетках селезенки и лимфатических узлов; высокое содержание в CD19 ⁺ -клетках и в клетках мантийной зоны миндалин
CD307c	Q96P31	81,9	В цитоплазме субпопуляций клеток иммунной системы
CD307d	Q96PJ5	57,2	В цитоплазме клеток и на клеточной мембране субпопуляций клеток лимфоидной ткани
CD307e	Q96RD9	106,4	В иммуноблестах, В-клетках маргинальной зоны, центроцитах зародышевых центров миндалин и клетках внутриэпителиальных и интерфолликулярных зон миндалин; во многих линиях лимфомных клеток и при волосатоклеточном лейкозе; экспрессируется в зрелых В-клетках и В-клетках памяти; уровень CD307e снижен в клетках зародышевых центров лимфоидных фолликулов
CD351	Q8WWV6	29,9	На мембране клеток почечных канальцев и в клетках зародышевых центров лимфоидной ткани
CD352	Q96DU3	37,3	В цитоплазме лимфоидных клеток органов лимфопоэза и желудочно-кишечного тракта; на поверхности покоящихся и активированных ЕКК**, Т- и В-лимфоцитов; экспрессия белка на поверхностных мембранах Т-клеток увеличивается у больных системной красной волчанкой
CD353	Q9P0V8	31,7	В цитоплазме клеток иммунной системы
CD354	Q9NP99	26,4	В некоторых тканях в цитоплазме клеток и на клеточной мембране; высокое содержание в миелоидных клетках
CD355	Q95727	44,6	В NKT-клетках и CD8 ⁺ -лимфоцитах; в клетках селезенки, тимуса, тонкой кишки, лейкоцитах периферической крови и нейронах Пуркине коры мозжечка; низкое содержание в клетках яичка, яичников, толстой кишки, легкого и в клетках лимфоидной ткани
CD357	Q9Y5U5	26,0	В цитоплазме клеток эндотелия сосудов и клеток иммунной системы
CD358	O75509	71,8	В некоторых тканях в цитоплазме клеток; наиболее выраженная экспрессия в клетках ЦНС
CD360	Q9HBE5	59,1	Наиболее выраженная экспрессия в цитоплазме клеток лимфоидной ткани
CD361	P34910	48,7	В некоторых тканях в цитоплазме клеток; наиболее выраженная экспрессия в клетках лимфоидной ткани и нейронах
CD362	P34741	22,2	В большинстве тканей в цитоплазме клеток
CD363	P21453	42,8	В большинстве тканей в цитоплазме клеток и на клеточной мембране; выраженная экспрессия в эндотелиальных клетках, фибробластах и нейронах
CD364	Q6UXB8	49,5	В предстательной железе, мочевом пузыре и яичке выявляют во внеклеточном пространстве; в некоторых тканях, включая сетчатку глаза, в цитоплазме клеток и на клеточной мембране
X Международное рабочее совещание			
CD365	Q96D42	39,2	В цитоплазме и на клеточной мембране большей части клеток железистого эпителия; в активированных CD4 ⁺ -Т-лимфоцитах при развитии реакций с их участием
CD366	Q8TDQ0	33,4	В цитоплазме субпопуляций клеток лимфоидной ткани; в Т-хелперах 1-го типа (Th1), в регуляторных Т-клетках после стимуляции TCR, в дендритных клетках и ЕКК
CD367	Q9UMR7	27,5	В клетках лимфоидной ткани; в антигенпрезентирующих дендритных клетках, моноцитах, макрофагах, В-лимфоцитах и клетках Лангерганса
CD368	Q8WXI8	24,7	В цитоплазме клеток иммунной системы; слабо экспрессируется в лейкоцитах периферической крови, костном мозге и селезенке; экспрессия ограничена в основном моноцитами и макрофагами
CD369	Q9BXN2	22,6	Высокая экспрессия на клеточной мембране лейкоцитов и дендритных клеток периферической крови
CD370	Q6UXN8	27,3	На клеточной мембране BDCA31 ⁺ дендритных клеток и на небольшой субпопуляции CD14 ⁺ CD16 ⁻ моноцитов периферической крови
CD371	Q5QGZ9	30,8	В цитоплазме клеток костного мозга, селезенки и клеток, участвующих в развитии воспалительных реакций в различных тканях; экспрессируется на ЛСК и бластах при ОМЛ и не определяется на нормальных ГСК и кровяных клетках-предшественниках

*Информация о молекулярной массе изоформ CD215, CD307b, CD307c, CD352, CD353, CD354, CD355, CD357, CD365, CD366, CD367, CD368, CD369 и CD371 представлена на сайте <https://www.proteinatlas.org>. **Сокращения: ГСК – гемопоэтические стволовые клетки; ЕКК – естественные клетки-киллеры; ЛСК – лейкоэмические стволовые клетки; ОМЛ – острый миелоидный лейкоз; ЦНС – центральная нервная система; BDCA31 – blood dendritic cell antigen 31; NKT cells – natural killer T cells; TCR – T-cell receptor.

Таблица 4

Функциональные особенности новых молекул CD, зарегистрированных на HLDA9 и HLDA10

Молекула CD	Функции и механизмы их реализации*
IX Международное рабочее совещание	
CD210	Высокоаффинный рецептор интерлейкина-10 со структурой, подобной рецепторам интерферона; опосредует иммуносупрессивное действие интерлейкина-10, в том числе через ингибирование синтеза провоспалительных цитокинов; способствует выживанию миелоидных клеток-предшественников через сигнальный путь субстрат-2 рецептора инсулина/PI-3-киназа/AKT1**; активация CD210 приводит к фосфорилированию киназ JAK1 и TYK2 по остаткам тирозина
CD215	Высокоаффинный рецептор интерлейкина-15; подобно рецептору интерлейкина-2 имеет субъединицы IL-2R-β и IL-2R-γ, а также субъединицу IL-15R-α, что обеспечивает схожесть биологической активности интерлейкина-15 и интерлейкина-2 (хотя между физиологическими эффектами этих цитокинов существуют определенные различия); в отличие от IL-2RA, IL-15RA может связываться с высокой аффинностью с интерлейкином-15 без участия других субъединиц; усиливает пролиферацию клеток и экспрессию антиапоптотических белков BCL2L1/BCL-X _L и BCL2; в передаче регуляторного сигнала от рецептора интерлейкина-15 участвует нерецепторная тирозинкиназа SYK; экспрессия различных изоформ рецептора интерлейкина-15 может препятствовать передаче регуляторных сигналов (интерлейкин-15 не связывается с изоформами 5, 6, 7 и 8 рецептора интерлейкина-15)

Молекула CD	Функции и механизмы их реализации*
CD270	Участвует в передаче регуляторных сигналов, активирующих процесс воспаления и ингибирующих Т-клеточный иммунный ответ; является рецептором для TNFSF14/LIGHT и TNFSF1/лимфотоксин-альфа; участвует в активации лимфоцитов; играет важную роль в инфицировании вирусами простого герпеса 1-го и 2-го типов, поскольку, действуя как рецептор для этих вирусов, способствует их проникновению в активированные Т-клетки
CD307a	Активирующий корецептор на В-лимфоцитах; принимает участие в активации и дифференцировке В-клеток
CD307b	Играет регуляторную роль в развитии нормальных и неопластических В-лимфоцитов; может быть маркером прогноза у больных хроническим лимфолейкозом; описано несколько альтернативных сплайс-вариантов мРНК, но их биологическая активность пока не определена
CD307c	Способствует индуцированной лигандами TLR9 пролиферации, активации и выживанию В-клеток, но ингибирует выработку антител и подавляет дифференцировку плазматических клеток; после стимуляции в В-клетках рецептора TLR9 усиливает активацию сигнальных путей NF-κB и MAPK; ингибирует передачу регуляторных сигналов от BCR, возможно, путем связывания с фосфатазами, содержащими SH2-домен; ингибирует фосфорилирование остатков тирозина в клеточных белках, мобилизация кальция и гибель клеток, вызванную передачей сигналов от BCR; регуляторные Т-клетки, экспрессирующие CD307c, имеют фенотип клеток памяти, слабо реагируют на антигенную стимуляцию в присутствии интерлейкина-2 и обладают пониженной способностью подавлять пролиферацию эффекторных Т-лимфоцитов
CD307d	Ингибирует передачу регуляторных сигналов от BCR; участвует в реализации В-клеточного иммунного ответа, включая функционирование В-клеток памяти; хромосомные aberrации в области, кодирующей ген <i>FCRL4</i> , связывают с развитием неходжкинской лимфомы и множественной миеломы
CD307e	Участвует в дифференцировке В-клеток в периферических лимфоидных органах и может быть одним из маркеров созревания В-лимфоцитов; проявляет иммунорегуляторную роль в отношении В-клеток маргинальной зоны; ген <i>FCRL5</i> вовлечен в механизмы лимфомогенеза
CD351	Рецептор для Fc-фрагмента IgA и IgM; с высокой степенью аффинности связывается с IgA и IgM, что способствует их эндоцитозу; может участвовать в IgA- и IgM-опосредуемом иммунном ответе на бактериальные агенты
CD352	Относится к семейству рецепторов SLAM; характерной особенностью является гомофильное связывание, то есть взаимодействие с такими же рецепторами на другой клетке, что обеспечивает активацию широкого спектра иммунокомпетентных клеток и координацию взаимодействия врожденного и адаптивного звеньев иммунной системы; активность рецептора контролируется наличием или отсутствием цитоплазматических адапторных белков SH2D1A/SAP и/или SH2D1B/EAT-2; CD352 действует как корецептор в процессе активации ЕКК, инициирует цитолитическую активность только в тех ЕКК, на поверхностных мембранах которых определяется высокая плотность рецепторов, отвечающих за их цитотоксичность; в ЕКК передача регуляторных сигналов от рецептора CD352 зависит от фосфорилирования сигнальной молекулы VAV1; способствует дифференцировке Т-лимфоцитов в Т-хелперы с фенотипом Th17, что ведет к усилению секреции интерлейкина-17 и требует участия SH2D1A; совместно с SLAMF1 и CD84 участвует в негативной регуляции гуморального иммунного ответа; при отсутствии белка SH2D1A/SAP может передавать негативные сигналы CD4 ⁺ Т-клеткам и NKT-клеткам; участвует в негативной регуляции образования зародышевых центров лимфоидных фолликулов путем ингибирования адгезии Т- и В-клеток; участвует в поддержании В-клеточной толерантности в зародышевых центрах и в предотвращении аутоиммунных реакций; опосредует негативные регуляторные сигналы в ЕКК при лимфолиферативных процессах, сцепленных с Х-хромосомой
CD353	Относится к семейству CD2-белков клеточной поверхности, которые участвуют в активации лимфоцитов; играет роль в В-линейной коммитации лимфоидных клеток и/или регуляции передачи сигналов от BCR
CD354	Усиливает опосредуемые нейтрофилами и моноцитами воспалительные реакции, вызванные бактериальными и грибковыми инфекциями, стимулируя выделение провоспалительных хемокинов и цитокинов, а также увеличивая экспрессию активационных маркеров на поверхностных мембранах клеток; является ключевым медиатором септического шока
CD355	Взаимодействие CD355 с молекулой адгезии CADM1 способствует усилению цитотоксичности ЕКК и секреции интерферона-γ CD8 ⁺ Т-клетками <i>in vitro</i> , а также опосредованному ЕКК отторжению экспрессирующих CADM3 опухолей <i>in vivo</i>
CD357	Рецептор цитокина TNFSF18; участвует во взаимодействиях между активированными Т-лимфоцитами и эндотелиальными клетками, а также в регуляции гибели клеток, опосредованной TCR; активирует фактор транскрипции NF-κB с участием адапторного белка TRAF2 и киназы NIK; экспрессия CD357 повышается при активации Т-клеток; играет ключевую роль в поддержании доминантной толерантности иммунной системы, обеспечиваемой CD25 ⁺ CD4 ⁺ Т-клетками; исследования с нокаутными мышами показали участие этого рецептора в регуляции CD3-опосредуемой активации Т-клеток и их апоптозе; играет роль в развитии иммунного ответа против опухолевых клеток и инфекционных агентов; участвует в патогенезе аутоиммунных и воспалительных заболеваний
CD358	Активирует фактор транскрипции NF-κB и киназу MAPK8; индуцирует апоптоз клеток после взаимодействия с адапторным белком TRADD и формирование сигнального комплекса DISC; может также инициировать апоптоз через образование димеров BAX и высвобождение цитохрома С из митохондрий в цитоплазму; играет роль в апоптозе нейронов, включая их гибель в ответ на амилоидные пептиды, образовавшиеся из APP; в частности, связывание N-концевого фрагмента APP (N-APP) с CD358 приводит к активации каспазы и дегенерации нейронов (через каспазу-3) и аксонов (через каспазу-6); негативно регулирует выживание, созревание олигодендроцитов и миелинизацию нервных волокон; играет роль в сигнальных каскадах, запускаемых стимуляцией TCR, в адаптивном иммунном ответе и в регуляции дифференцировки и пролиферации Т-клеток; негативно регулирует ответы Т-клеток и высвобождение лимфоцитами Th2-типа интерлейкинов-4, -5, -10, -13 и интерферона-γ; негативно регулирует выработку IgG и IgM; может ингибировать активацию киназы MAPK8 в ответ на стимуляцию Т-клеток; исследования с нокаутными мышами показали, что этот рецептор участвует в активации Т-хелперов и развитии воспалительных процессов
CD360	Рецептор интерлейкина-21; опосредует регуляторные сигналы, которые важны для регуляции пролиферации и дифференцировки Т-клеток, В-клеток и ЕКК; внутриклеточный сигналинг интерлейкина-21 включает участие киназ JAK1/3 и активаторов транскрипции STAT1/3; результаты исследований с нокаутными мышами позволяют предположить роль этого белка в регуляции продукции иммуноглобулинов
CD361	Необходим для дифференцировки клеток гранулоцитарного ряда; участвует в контроле клеточного цикла и обеспечивает выживаемость гемопоэтических клеток-предшественников
CD362	Представляет собой протеогликан, содержащий гепарансульфат; участвует в регуляции морфогенеза дендритных клеток; функционирует как интегральный мембранный белок и участвует в регуляции пролиферации и миграции клеток, а также их взаимодействий с белками внеклеточного матрикса; изменения экспрессии CD362 характерны для различных типов опухолевых клеток; необходим для интернализации белка tat ВИЧ-1

Молекула CD	Функции и механизмы их реализации*
CD363	Высокоаффинный и высокоспецифичный рецептор липидного медиатора сфингозин-1-фосфата. Регулирует дифференцировку эндотелиальных клеток; активация этого рецептора способствует межклеточной адгезии; передача регуляторных сигналов от CD363 приводит к активации киназ RAC1, SRC, PTK2 и MAPK; играет важную роль в миграции клеток, вероятно, благодаря своему участию в реорганизации цитоскелета и образовании ламеллоподий в ответ на стимулы, которые увеличивают активность киназы SPHK1; необходим для нормального хемотаксиса клеток в направлении сфингозин-1-фосфата; необходим для нормальной закладки сердца в эмбриогенезе и нормального морфогенеза сердца; играет важную роль в регуляции ангиогенеза и созревания эндотелиальных клеток; ингибирует ангиогенез в случаях чрезмерного образования кровеносных сосудов; необходим для нормального выхода из вилочковой железы в кровотоки и периферические лимфоидные органы зрелых Т-клеток; играет роль в миграции клеток-предшественников остеокластов, регуляции минерализации костей и поддержании гомеостаза костной ткани; играет роль в ответе эндотелиальных клеток легкого на окисленные фосфохолины
CD364	Ингибирует рост кардиомиоцитов; накапливается в сыворотке крови больных раком предстательной железы и может служить маркером эффективности лечения после проведенной простатэктомии
X Международное рабочее совещание	
CD365	Играет роль в онтогенезе Т-хелперов и патогенезе астмы и других аллергических заболеваний; рецептор для белка TIMD4, который способствует поглощению апоптотических клеток и принимает участие в регуляции пролиферации Т-клеток и передачи регуляторных сигналов от рецепторов семейства TNFR; участвует в патогенезе заболеваний почек; внеклеточная часть CD365 может отделяться и обнаруживается в моче, где содержание этого фрагмента CD365 коррелирует с экспрессией CD365 в эпителии почек; может выполнять роль рецептора вируса гепатита А, вируса Эбола, вируса Марбург и вируса лихорадки Денге посредством связывания со свободными остатками фосфатидилсерина на поверхности мембраны вириона
CD366	Модулирует реакции врожденного иммунитета и адаптивные иммунные реакции; чаще всего проявляет ингибиторную активность; регулирует активацию макрофагов; ингибирует ауто- и аллоиммунные процессы, опосредованные Th1, и способствует толерантности иммунной системы; ослабляет TCR-индуцированную передачу регуляторных сигналов в CD8 ⁺ -клетках путем блокирования активности промоторов генов <i>NFKB1</i> и <i>NFAT</i> , что приводит к прекращению продукции интерлейкина-2; этот эффект опосредуется связыванием CD366 с киназой LCK, что приводит к ослаблению фосфорилирования субъединиц TCR; с другой стороны, показано, что CD366 активирует иницированную TCR передачу сигналов в Т-лимфоцитах с участием белков ZAP70, LCP2, LCK и FYN; при экспрессии на регуляторных Т-клетках CD366 способен подавлять иммунный ответ Th17-клеток; усиливает ответ CD8 ⁺ Т-лимфоцитов на острую инфекцию <i>Listeria monocytogenes</i> ; может распознавать фосфатидилсерин на апоптотических клетках, что приводит к их фагоцитозу; опосредует поглощение апоптотических клеток дендритными клетками; при экспрессии на дендритных клетках позитивно влияет на врожденный иммунитет и синергично с TLR усиливает секрецию TNF- α ; при экспрессии на ЕКК действует как корцептор, усиливающий выработку интерферона- γ ; является негативным регулятором функций ЕКК при эндотоксическом шоке, вызванном липополисахаридом; может участвовать в процессе истощения популяции Т-лимфоцитов при хронических вирусных инфекциях (ВИЧ, вирус гепатита С)
CD367	Участвует в регуляции иммунореактивности; после связывания антигена CD367 интернализуется посредством клатрин-зависимого эндоцитоза и делает антиген доступным для презентации, что приводит к перекрестному представлению CD8 ⁺ Т-клеток; такое перекрестное праймирование усиливается агонистами TLR7 и TLR8, что приводит к экспансии CD8 ⁺ Т-клеток, повышенной продукции интерферона- γ , TNF- α и снижению уровней интерлейкинов-4, -5 и -13. В плазмацитоидных дендритных клетках ингибирует опосредованную TLR9 выработку интерферона- α и TNF- α ; может участвовать в ингибировании опосредованной BCR мобилизации кальция и фосфорилировании белков по остатку тирозина; участвует во взаимодействии ВИЧ-1 с дендритными клетками; повышает уровень связывания ВИЧ-1 с клетками, что способствует более эффективному проникновению вируса внутрь клеток и развитию вирусной инфекции; действие CD367 реализуется с участием фосфатаз PTPN6 и PTPN11, а также киназ SYK, SRC и MAPK1/3
CD368	Участвует в реализации функций врожденного иммунитета путем распознавания ассоциированных с патогеном молекул (PAMPs); взаимодействует с адаптерным белком FCER1G, что приводит к образованию сигнального комплекса в миелоидных клетках; связывание микобактериального корд-фактора (трегалоза-6,6'-димиколат) с этим рецепторным комплексом приводит к фосфорилированию FCER1G, что вызывает активацию тирозинкиназы SYK, регулятора апоптоза CARD9 и фактора транскрипции NF- κ B, способствуя созреванию антигенпрезентирующих клеток и антигенспецифическому примированию «наивных» Т-лимфоцитов; функционирует также как фактор эндоцитоза; может участвовать в захвате антигена в очаге инфекции с последующим его процессингом и презентацией Т-клеткам
CD369	Является лектином, который функционирует в качестве рецептора бета-1,3/1,6-глюканов – компонентов клеточной стенки патогенных бактерий и грибов; необходим для опосредованной TLR2 реакции воспаления и активации фактора транскрипции NF- κ B; усиливает выработку цитокинов макрофагами и дендритными клетками; опосредует фагоцитоз <i>Candida albicans</i> ; играет роль в активации Т-лимфоцитов и стимулирует их пролиферацию
CD370	Функционирует в качестве рецептора эндоцитоза на небольшой субпопуляции миелоидных клеток, специализирующихся на поглощении и переработке материала погибших клеток; распознает фибриллярную форму актина в ассоциации с особыми актинсвязывающими доменами белков цитоскелета, включая спектин, который становится доступным как антиген при повреждении клеточных мембран; зависимым от тирозинкиназы SYK способом опосредует перекрестное представление антигенов, ассоциированных с погибших клетками
CD371	Выступает в качестве негативного регулятора функций гранулоцитов и моноцитов; модулирует внутриклеточные каскады регуляторных сигналов чаще всего путем фосфорилирования MAP-киназ по остаткам тирозина

*Приведены адаптированные данные [20]. **Сокращения: ВИЧ – вирус иммунодефицита человека; ЕКК – естественные клетки-киллеры; AKT1 – AKT serine/threonine kinase 1; APP – amyloid precursor protein; BAX – BCL2 associated X, apoptosis regulator; BCL2 – B-cell CLL/lymphoma 2; BCL2L1 – BCL2 like 1; BCR – B-cell receptor; CADM1/3 – cell adhesion molecule 1/3; CARD9 – caspase recruitment domain family member 9; DISC – death-inducing signaling complex; FCER1G – Fc fragment of IgE receptor Ig; FCRL – Fc receptor like; JAK – Janus kinase; LCP2 – lymphocyte cytosolic protein 2; MAPK – mitogen-activated protein kinase; NF- κ B – nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells; NKT cells – natural killer T cells; PAMPs – pathogen-associated molecular patterns; PTK2 – protein tyrosine kinase 2; PTPN – protein tyrosine phosphatase, non-receptor type; RAC1 – Rac family small GTPase 1; SH2D1A/B – SH2 domain containing 1A/B; SLAM – signaling lymphocyte activation molecule; SLAMF1 – signaling lymphocytic activation molecule family member 1; SPHK1 – sphingosine kinase 1; STAT – signal transducer and activator of transcription; SYK – spleen associated tyrosine kinase; TCR – T-cell receptor; TIMD4 – T cell immunoglobulin and mucin domain containing 4; TLR – Toll-like receptor; TNF – tumor necrosis factor; TNFR – TNF receptor; TNFSF1/14/18 – TNF superfamily member 1/14/18; TRADD – TNFRSF1A associated via death domain; TRAF2 – TNF receptor associated factor 2; TYK2 – tyrosine kinase 2; VAV1 – vav guanine nucleotide exchange factor 1; ZAP70 – zeta chain of T cell receptor associated protein kinase 70.

большого прогресса в изучении и диагностике опухолей кроветворной и лимфоидной ткани с использованием новых дифференцировочных антигенов лейкоцитов. Более подробному освещению результатов многочисленных исследований, проведенных в последние годы, может быть посвящен специальный обзор.

Широкое применение в изучении стадий дифференцировки различных субпопуляций В-клеток, характеристике плазматических клеток, плазматоидных дендритных клеток и типировании лимфоидных новообразований нашли МкАт к новым В-клеточным антигенам [13, 14, 22–24].

Впервые была установлена корреляция между экспрессией антигенов **CD210** (IL-10R1) и **CD215** (IL-15R α) в лейкоэмических клетках детей с острым лимфобластным лейкозом и продолжительностью бессобытийной выживаемости [25], выявлена важная роль IL-10R1 в развитии диффузных В-крупноклеточных лимфом (ДВКЛ) [26]. Иммуногистохимический анализ с использованием МкАт к **CD270** (TNFRSF14) и другим молекулам клеточной поверхности широко используется в дифференциальной диагностике опухолей и заболеваний, сопровождающихся реактивной гиперплазией лимфоидной ткани [27]. Показана прямая связь сниженной экспрессии **CD270** с патобиологией лимфомы Ходжкина [28]. Высокий уровень экспрессии **CD270** ассоциируется с более длительной безрецидивной выживаемостью больных острым миелоидным лейкозом (ОМЛ) [29]. МкАт к **CD270** наряду с другими В-клеточными антигенами все шире применяются с целью установления возможности прогрессирования заболевания и более раннего назначения терапии у больных хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ) [30].

Более высокие уровни экспрессии **CD307a, b, c, e** (FCRL1, FCRL2, FCRL3, FCRL5) определяются у больных ХЛЛ с наличием мутаций гена *IGHV* [31]. Антиген **CD307e**, определяющийся на поверхностных мембранах клеток при ХЛЛ, лимфоме из клеток мантии и при множественной миеломе (ММ), может быть использован в качестве мишени для таргетной терапии [32–35]. Специфической мишенью для терапевтического воздействия могут быть также молекулы **CD307c**, определяемые на CD4⁺ Т-лимфоцитах при синдроме Сézари [36, 37]. Прогностическое значение экспрессии антигенов **CD307b** и **CD307c** установлено при ХЛЛ, лимфоме из клеток маргинальной зоны, ДВКЛ [38, 39], а **CD307a** — при ХЛЛ, волосатоклеточном лейкозе и фолликулярной лимфоме (ФЛ) [40].

Получение МкАт к **CD352** (NTBA, SF2000) позволило дать более полную характеристику антигенов поверхностных мембран плазматических клеток в эру разработки новых препаратов для лечения ММ [15]. Изменения экспрессии **CD352** отмечаются при большинстве форм лейкозов. Установление прямой корреляционной связи между уровнем экс-

прессии NTBA и чувствительностью лейкоэмических клеток к лизису позволило получить важнейшую информацию для проведения иммунотерапии с использованием естественных клеток-киллеров. Передача регуляторных сигналов через молекулу SF2000, контролируемую SLAM-ассоциированным белком SAP, является важным компонентом в патогенезе X-сцепленного лимфопролиферативного синдрома [41]. Безусловно, важными являются новые данные об участии **CD353** (SLAMF8) в SAP-зависимой и SAP-независимой регуляции развития NKT-клеток [42].

В экспериментах *in vitro* было показано, что нарушения регуляции гена *TREM1* (который кодирует **CD354**) в условиях действия на ДНК ГСК митомицина D стимулируют экспансию предлейкемических стволовых клеток [43]. Изучена также экспрессия **CD354** на разных стадиях дифференцировки миелоидных клеток при ОМЛ [44]. Получены новые данные о роли **CD357** (GITR) в патогенезе и прогрессировании ММ [45]. Гиперэкспрессия *GITR* в клоне патологических клеток ассоциируется с неблагоприятным прогнозом и более низким уровнем выживаемости больных. При изучении **CD360** (IL-21R) было показано, что гиперэкспрессия данного рецептора на поверхностной мембране CD14⁺ моноцитов костного мозга сопровождается увеличением количества остеокластов у больных ММ [46]. Путем связывания с **CD360** интерлейкин-21 индуцирует активацию в опухолевых клетках различных JAK/STAT-регулируемых сигнальных каскадов, что может приводить к стимуляции их пролиферативной активности или апоптотической гибели [47]. Установлено, что экзогенный интерлейкин-21 способен индуцировать апоптоз при В-клеточных неходжкинских лимфомах и активирует эффекторные клетки иммунной системы [48]. Однако следует считать с тем, что попытки подобного воздействия при других формах лимфоидных новообразований (лимфома Ходжкина, лимфома Беркитта спорадического типа, ММ) приводили к стимуляции пролиферативной активности неопластических клеток. Более агрессивное клиническое течение заболевания отмечено у больных ФЛ с выраженной экспрессией IL-21R на цитоплазматических мембранах опухолевых клеток [49]. В настоящее время вопрос о влиянии уровня экспрессии IL-21R на клиническое течение и прогноз других форм гемобластозов служит предметом активной дискуссии.

Установлено, что трансмембранный гликопротеин **CD361**, продукт гена *EVI2B*, экспрессируется уже на поверхностных мембранах гемопоэтических клеток-предшественников, хотя наиболее высокий его уровень отмечается в зрелых гранулоцитах [50]. Как оказалось, для ОМЛ с мутациями гена *CEBPA* характерно подавление экспрессии **CD361**. Анализ панели из 64 МкАт против В-клеток, представленных на рабочем совещании HLDA9, позволил выявить экспрессию антигена **CD361** на бластных клет-

ках при остром лимфобластном лейкозе [24]. Уровень экспрессии **CD361** на бластах больных ОЛЛ оказался несколько ниже по сравнению с CD305, CD229 и CD200. При изучении клеток крови больных ХЛЛ была показана связь экспрессии гена *EVI2B* с неблагоприятными с прогностической точки зрения делецией 11q и клиническими стадиями заболевания В и С по классификации J.L. Binet [51].

К числу новых относятся также данные об избирательном снижении экспрессии **CD363** (SIP1), ответственного за выход лимфоцитов из тимуса и периферических органов лимфоидной ткани, у больных ХЛЛ при отсутствии мутаций *IGHV* [52]. Низкий уровень экспрессии SIP1 при ХЛЛ сочетается с аномальным увеличением на клеточной поверхности рецепторов CCR7, регулирующих миграцию лимфоцитов в лимфатические узлы [53]. Наиболее выраженным такое сочетание оказалось у больных ХЛЛ с генерализованной лимфаденопатией. Высокий уровень экспрессии SIP1, а также BCL2 и ICAM1 на опухолевых клетках при Т-лимфобластной неходжкинской лимфоме, как оказалось, блокирует их выход в кровяное русло и препятствует переходу процесса в фазу лейкоимизации [54].

При иммуногистохимическом исследовании высокий уровень **CD365** (TIM1), который коррелировал с повышенной продукцией интерлейкина-2, выявлен более чем в 50% случаев первичных лимфом головного мозга и только у 20% больных ДВКЛ [55]. По данным этих же авторов, растворимая форма TIM1, определяющаяся в спинномозговой жидкости, может быть использована в качестве биомаркера первичных лимфом центральной нервной системы. Получены новые данные о способности TIM1 блокировать репликацию вируса иммунодефицита человека 1-го типа в CD4⁺ клетках линии Jurkat (Т-клеточный острый лимфобластный лейкоз) [56].

CD366 (TIM3) экспрессируется на поверхностных мембранах лейкоэмических стволовых клеток (ЛСК) при большинстве цитологических вариантов ОМЛ и не определяется на нормальных ГСК [57, 58]. В этой связи **CD366** может служить потенциальной мишенью при лечении больных ОМЛ, направленном на избирательную элиминацию ЛСК [59]. Заслуживают внимания данные о том, что повышенный уровень **CD366** в Т-лимфоцитах периферической крови и антигена CD200 в миелобластах при ОМЛ может играть существенную роль в возникновении данной формы лейкоза, и в будущем определение этих антигенов может служить фактором прогноза и влиять на выбор тактики лечения больных [60].

Экспрессия TIM3 на цитоплазматических мембранах миелоидных лейкоэмических клеток линии HL60, культивируемых *in vitro*, ингибируется микроРНК-498, что сопровождается подавлением пролиферации и индукцией их гибели путем апоптоза [61]. Изучение PD-1^{hi}TIM-3⁺ Т-клеток позволяет прогнозировать возможный рецидив ОМЛ после транс-

плантации аллогенных ГСК [62]. Применение терапевтических воздействий с использованием анти-TIM3 МкАт можно рассматривать как новый подход к повышению эффективности иммунотерапии ОМЛ и миелодиспластических синдромов (МДС) [63].

Установлено увеличение содержания TIM3 на CD4⁺ и CD8⁺ Т-лимфоцитах периферической крови больных с ДВКЛ [64]. Показана роль **CD366**, выявляемого на клетках эндотелия сосудов, в реализации иммунных механизмов, которые лежат в основе инвазии субстратных клеток опухолей лимфоидной ткани [65]. Получены важные данные о повышении экспрессии TIM3 в культивируемых *in vitro* остеобластах, которые, как известно, подвергаются значительным изменениям при ММ [66]. Изменения уровня экспрессии TIM3 в остеобластах обнаружены также у больных с МДС [67, 68]. Увеличение содержания TIM3⁺CD8⁺ Т-клеток при МДС сочетается с повышением экспрессии антигена CD95, играющего важную роль в передаче проапоптотического регуляторного сигнала [69]. Антигены TIM3 и TIM4 экспрессируются в клетках опухолей гистиоцитарного происхождения и возникающих из дендритных клеток [70].

Варианты -574GT или +4259TG гена *TIM3* являются факторами риска при неходжкинских лимфомах, в том числе ассоциированных с вирусом иммунодефицита человека [71]. Прогностическое значение высокого уровня экспрессии TIM3 на внутриопухолевых Т-клетках, которые имели выраженные функциональные нарушения, установлено также в случае больных ФЛ, получавших интерлейкин-12 [72]. Выявлена зависимость между уровнем экспрессии **CD366** (совместно с PD-1) на поверхностных мембранах CD3⁺ Т-лимфоцитов из периферической крови больных с ДВКЛ и эффективностью проводимой химиотерапии [73].

Используя технологии ДНК-микрочипов, в клетках ДВКЛ в числе других генов, имеющих прогностическое значение, был идентифицирован ген *CLECSF6* (кодирующий **CD367**), снижение экспрессии которого является потенциальным маркером прогрессирования опухолевого роста [74]. Уровень антигена **CD367** (LLIR) оказался выше в незрелых, чем в зрелых дендритных клетках [75]. При этом экспрессия *LLIR* в лейкоэмических клетках становилась более выраженной после индукции их дифференцировки форболовым эфиром РМА. **CD369** (CLEC7A) привлекает внимание в качестве потенциальной мишени при лечении больных неходжкинскими лимфомами [76]. Однонуклеотидный полиморфизм rs7309123 гена *Dectin-1* (CLEC7A) рассматривается в качестве независимого фактора риска развития инвазивных грибковых заболеваний у больных ОМЛ после проведения курса химиотерапии [77].

CD371 (CLEC12A) сравнительно недавно был идентифицирован как антиген, который экспрессируется на поверхностных мембранах ЛСК и лей-

кемических blastов [78]. В отличие от CD123 и CD33, он не определяется на нормальных ГСК и кроветворных клетках-предшественниках. С учетом стабильности **CD371** в момент установления диагноза, в процессе лечения и при рецидиве он может служить реальным маркером минимальной резидуальной болезни [78]. Высока вероятность использования **CD371** в уточненной диагностике ОМЛ у первичных больных и при применении таргетной терапии [79]. Л.М. Morsink и соавторы [78] также предполагают прогностическую роль CLEC12A при проведении индукционной химиотерапии и потенциал этого антигена в качестве мишени для иммунотерапии. Конъюгированные с лекарственными препаратами антитела к **CD371** (CLL1) проходят клинические исследования у больных ОМЛ [80–82]. Кроме того, предполагается использование **CD371** в панели более чем 20 других маркерных антигенов для проведения мониторинга у больных ОМЛ и выявления признаков минимальной резидуальной болезни [83, 84]. По имеющимся данным, выявление клеток-мишеней с двойной экспрессией CLL1⁺ТМ3⁺ может значительно повысить эффективность химио- и иммунотерапии больных ОМЛ [85–87]. О прогностическом и терапевтическом значении определения на ЛСК таких маркеров, как ВМ1-1, ТМ-3 и CLL-1, свидетельствуют данные и других авторов [88–90]. Аберрантная экспрессия **CD371** выявлена на ранних некоммутированных ГСК при МДС с рефрактерной анемией с избытком blastов [91]. Согласно результатам исследований, проведенных М. Toft-Petersen и соавторами [92], более чем у 71% больных МДС возникает из CD34⁺CD38⁻ ГСК с аберрантной экспрессией **CD371** (CLEC12A).

Представленные в настоящей статье данные об антигенах, зарегистрированных на IX и X Международных рабочих совещаниях HLDA, а также масштаб и активность научных исследований в этом направлении в целом вселяют уверенность, что полученные сведения о новых молекулах CD найдут широкое применение в изучении механизмов развития опухолей кроветворной и лимфоидной ткани, современной диагностике и таргетной терапии различных форм гемобластозов.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Leucocyte Typing. Human Leucocyte Differentiation Antigens Detected by Monoclonal Antibodies. Specification — Classification — Nomenclature. *Bernard A, Boumsell L, Dausset J, et al.* (eds). Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 1984. 814 p.
2. Human Cell Differentiation Molecules [homepage on the Internet] 2019 (<http://www.HCDM.org>).
3. Leucocyte Typing II, Vol 1. Human T Lymphocytes. *Reinherz EL, Haynes BF, Nadler LM, Bernstein ID* (eds). New York, Berlin, Heidelberg, Tokyo: Springer-Verlag, 1986. 552 p.
4. Leucocyte Typing II, Vol 2. Human B Lymphocytes. *Reinherz EL, Haynes BF, Nadler LM, Bernstein ID* (eds). New York, Berlin, Heidelberg, Tokyo: Springer-Verlag, 1986. 562 p.
5. Leucocyte Typing II, Vol 3. Human Myeloid and Hematopoietic Cells. *Reinherz EL, Haynes BF, Nadler LM, Bernstein ID* (eds). New York, Berlin, Heidelberg, Tokyo: Springer-Verlag, 1986. 368 p.
6. Leucocyte Typing III: White Cell Differentiation Antigens. *McMichael AJ, Beverley PCL, Cobbold S, et al.* (eds). Oxford: Oxford University Press, 1987. 1050 p.
7. Leucocyte Typing IV: White Cell Differentiation Antigens. *Knapp W, Dörken B, Gilks WR, et al.* (eds). Oxford: Oxford University Press, 1989. 1182 p.
8. Leucocyte Typing V: White Cell Differentiation Antigens, Vol 1. *Schlossman SF, Boumsell L, Gilks W, et al.* (eds). Oxford, New York: Oxford University Press, 1995. 1223 p.
9. Leucocyte Typing V: White Cell Differentiation Antigens, Vol 2. *Schlossman SF, Boumsell L, Gilks W, et al.* (eds). Oxford, New York: Oxford University Press, 1995. 2052 p.
10. Leucocyte Typing VI. *Kishimoto T, Kikutani H, von dem Born AEGK, et al.* (eds). New York: Garland Publishing, Inc., 1997. 1342 p.
11. Leucocyte Typing VII. *Mason D, Simmons D, Buckley C, et al.* (eds). Oxford: Oxford University Press, 2002. 945 p.
12. *Zola H, Swart B, Nicholson I, et al.* CD molecules 2005: human cell differentiation molecules. *Blood* 2005; **106** (9): 3123–6.
13. *Cabezón R, Sintés J, Llinàs L, Benitez-Ribas D.* Analysis of HLDA9 mAbs on plasmacytoid dendritic cells. *Immunol Lett* 2011; **134** (2): 167–73.
14. *Matesanz-Isabel J, Sintés J, Llinàs L, et al.* New B-cell CD molecules. *Immunol Lett* 2011; **134** (2): 104–12.
15. *Muccio VE, Saraci E, Gilestro M, et al.* Multiple myeloma: New surface antigens for the characterization of plasma cells in the era of novel agents. *Cytometry B Clin Cytom* 2016; **90** (1): 81–90.
16. *Clark G, Stockinger H, Balderas R, et al.* Nomenclature of CD molecules from the Tenth Human Leucocyte Differentiation Antigen Workshop. *Clin Transl Immunology* 2016; **5** (1): e57.
17. *Gluzman DF, Sklyarenko LM, Nadgornaya VA, et al.* Classification of human leukocyte antigens (CD system). *Seminars Hematopathology*, Issue 10. Kyiv: DIA, 2003. 40 p. (in Russian).
18. *Gluzman DF, Sklyarenko LM, Nadgornaya VA, Koval SV.* Differentiation molecules of human leukocytes (CD system). *Seminars Hematopathology*, Issue 15. Kyiv: DIA, 2006. 49 p. (in Russian).
19. National Center for Biotechnology Information (NCBI) [database on the Internet]. U.S. National Library of Medicine at the National Institutes of Health, 2019 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene>).
20. The UniProt Knowledgebase (UniProtKB) [database on the Internet]. UniProt Consortium, 2019 (<https://www.uniprot.org>).
21. *Engel P, Boumsell L, Balderas R, et al.* CD Nomenclature 2015: Human Leukocyte Differentiation Antigen Workshops as a driving force in immunology. *J Immunol* 2015; **195** (10): 4555–63.
22. *Llinàs LI, Lázaro A, de Salort J, et al.* Expression profiles of novel cell surface molecules on B-cell subsets and plasma cells as analyzed by flow cytometry. *Immunol Lett* 2011; **134** (2): 113–21.
23. *Rodríguez-Bayona B, Ramos-Amaya A, Brieva JA.* Differential expression of SLAMS and other modulatory molecules by human plasma cells during normal maturation. *Immunol Lett* 2011; **134** (2): 122–8.
24. *Faure GC, Amsellem S, Arnoulet C, et al.; GEIL workshop.* Mutual benefits of B-ALL and HLDA/HCDM HLDA 9th Barcelona 2010. *Immunol Lett* 2011; **134** (2): 145–9.
25. *Wu S, Gessner R, von Stackelberg A, et al.* Cytokine/cytokine receptor gene expression in childhood acute lymphoblastic leukemia: correlation of expression and clinical outcome at first disease recurrence. *Cancer* 2005; **103** (5): 1054–63.
26. *Neven B, Mamessier E, Bruneau J, et al.* A Mendelian predisposition to B-cell lymphoma caused by IL-10R deficiency. *Blood* 2013; **122** (23): 3713–22.
27. *Ramos-Medina R, Montes-Moreno S, Maestre L, et al.* Immunohistochemical analysis of HLDA9 Workshop antibodies against cell-surface molecules in reactive and neoplastic lymphoid tissues. *Immunol Lett* 2011; **134** (2): 150–6.

28. Salipante SJ, Adey A, Thomas A, *et al.* Recurrent somatic loss of TNFRSF14 in classical Hodgkin lymphoma. *Genes Chromosomes Cancer* 2016; **55** (3): 278–87.
29. Lichtenegger FS, Kondla I, Krempasky M, *et al.* RNA and protein expression of herpesvirus entry mediator (HVEM) is associated with molecular markers, immunity-related pathways and relapse-free survival of patients with AML. *Cancer Immunol Immunother* 2015; **64** (12): 1505–15.
30. Huang PY, Best OG, Almazi JG, *et al.* Cell surface phenotype profiles distinguish stable and progressive chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2014; **55** (9): 2085–92.
31. Li FJ, Ding S, Pan J, *et al.* FCRL2 expression predicts *IGHV* mutation status and clinical progression in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2008; **112** (1): 179–87.
32. Kazemi T, Asgarian-Omran H, Hojjat-Farsangi M, *et al.* Fc receptor-like 1–5 molecules are similarly expressed in progressive and indolent clinical subtypes of B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Int J Cancer* 2008; **123** (9): 2113–9.
33. Elkins K, Zheng B, Go M, *et al.* FcR1L5 as a target of antibody-drug conjugates for the treatment of multiple myeloma. *Mol Cancer Ther* 2012; **11** (10): 2222–32.
34. Ikeda JI, Kohara M, Tsuruta Y, *et al.* Immunohistochemical analysis of the novel marginal zone B-cell marker IRTA1 in malignant lymphoma. *Hum Pathol* 2017; **59**: 70–79.
35. Falini B, Agostinelli C, Bigerna B, *et al.* IRTA1 is selectively expressed in nodal and extranodal marginal zone lymphomas. *Histopathology* 2012; **61** (5): 930–41.
36. Anzengruber F, Ignatova D, Schlaepfer T, *et al.* Divergent LAG-3 versus BTLA, TIGIT, and FCRL3 expression in Sézary syndrome. *Leuk Lymphoma* 2019 (<https://doi.org/10.1080/10428194.2018.1564827>).
37. Benoit BM, Jariwala N, O'Connor G, *et al.* CD164 identifies CD4+ T cells highly expressing genes associated with malignancy in Sézary syndrome: the Sézary signature genes, FCRL3, Tox, and miR-214. *Arch Dermatol Res* 2017; **309** (1): 11–9.
38. Fanoni D, Tavecchio S, Recalcati S, *et al.* New monoclonal antibodies against B-cell antigens: possible new strategies for diagnosis of primary cutaneous B-cell lymphomas. *Immunol Lett* 2011; **134** (2): 157–60.
39. Zucchetto A, Cattarossi I, Nanni P, *et al.* Cluster analysis of immunophenotypic data: the example of chronic lymphocytic leukemia. *Immunol Lett* 2011; **134** (2): 137–44.
40. Du X, Nagata S, Ise T, *et al.* FCRL1 on chronic lymphocytic leukemia, hairy cell leukemia, and B-cell non-Hodgkin lymphoma as a target of immunotoxins. *Blood* 2008; **111** (1): 338–43.
41. Pende D, Spaggiari GM, Marcenaro S, *et al.* Analysis of the receptor-ligand interactions in the natural killer-mediated lysis of freshly isolated myeloid or lymphoblastic leukemias: evidence for the involvement of the Poliovirus receptor (CD155) and Nectin-2 (CD112). *Blood* 2005; **105** (5): 2066–73.
42. De Calisto J, Wang N, Wang G, *et al.* SAP-dependent and -independent regulation of innate T cell development involving SLAMF receptors. *Front Immunol* 2014; **5**: 186.
43. Du W, Amarachintha S, Wilson A, Pang Q. The immune receptor Trem1 cooperates with diminished DNA damage response to induce preleukemic stem cell expansion. *Leukemia* 2017; **31** (2): 423–33.
44. Gingras MC, Lapillonne H, Margolin JF. TREM-1, MDL-1, and DAP12 expression is associated with a mature stage of myeloid development. *Mol Immunol* 2002; **38** (11): 817–24.
45. Liu Y, Quang P, Braggio E, *et al.* Novel tumor suppressor function of glucocorticoid-induced TNF receptor GITR in multiple myeloma. *PLoS One* 2013; **8** (6): e66982.
46. Bolzoni M, Ronchetti D, Storti P, *et al.* IL21R expressing CD14+CD16+ monocytes expand in multiple myeloma patients leading to increased osteoclasts. *Haematologica* 2017; **102** (4): 773–84.
47. Ma J, Ma D, Ji C. The role of IL-21 in hematological malignancies. *Cytokine* 2011; **56** (2): 133–9.
48. Bhatt S, Parvin S, Zhang Y, *et al.* Anti-CD20-interleukin-21 fusokine targets malignant B cells via direct apoptosis and NK-cell-dependent cytotoxicity. *Blood* 2017; **129** (16): 2246–56.
49. Wood B, Sikdar S, Choi SJ, *et al.* Abundant expression of interleukin-21 receptor in follicular lymphoma cells is associated with more aggressive disease. *Leuk Lymphoma* 2013; **54** (6): 1212–20.
50. Zjablovskaja P, Kardosova M, Danek P, *et al.* EVI2B is a C/EBP α target gene required for granulocytic differentiation and functionality of hematopoietic progenitors. *Cell Death Differ* 2017; **24** (4): 705–16.
51. Aalto Y, El-Rifa W, Vilpo L, *et al.* Distinct gene expression profiling in chronic lymphocytic leukemia with 11q23 deletion. *Leukemia* 2001; **15** (11): 1721–8.
52. Capitani N, Patrussi L, Trentin L, *et al.* S1P1 expression is controlled by the pro-oxidant activity of p66Shc and is impaired in B-CLL patients with unfavorable prognosis. *Blood* 2012; **120** (22): 4391–9.
53. Patrussi L, Capitani N, Martini V, *et al.* Enhanced chemokine receptor recycling and impaired S1P1 expression promote leukemic cell infiltration of lymph nodes in chronic lymphocytic leukemia. *Cancer Res* 2015; **75** (19): 4153–63.
54. Feng H, Stachura DL, White RM, *et al.* T-lymphoblastic lymphoma cells express high levels of BCL2, S1P1, and ICAM1, leading to a blockade of tumor cell intravasation. *Cancer Cell* 2010; **18** (4): 353–66.
55. Kishimoto W, Nishikori M, Arima H, *et al.* Expression of Tim-1 in primary CNS lymphoma. *Cancer Med* 2016; **5** (11): 3235–45.
56. Li M, Ablan SD, Miao C, *et al.* TIM-family proteins inhibit HIV-1 release. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014; **111** (35): E3699–707.
57. Kikushige Y, Miyamoto T. Identification of TIM-3 as a leukemic stem cell surface molecule in primary acute myeloid leukemia. *Oncology* 2015; **89** (Suppl 1): 28–32.
58. Roth CG, Garner K, Eyck ST, *et al.* TIM3 expression by leukemic and non-leukemic myeloblasts. *Cytometry B Clin Cytom* 2013; **84** (3): 167–72.
59. Kikushige Y, Miyamoto T. TIM-3 as a novel therapeutic target for eradicating acute myelogenous leukemia stem cells. *Int J Hematol* 2013; **98** (6): 627–33.
60. Zahran AM, Mohammed Saleh MF, Sayed MM, *et al.* Up-regulation of regulatory T cells, CD200 and TIM3 expression in cytogenetically normal acute myeloid leukemia. *Cancer Biomark* 2018; **22** (3): 587–95.
61. Moghaddam Y, Andalib A, Mohammad-Ganji M, *et al.* Evaluation of the effect of TIM-3 suppression by miR-498 and its effect on apoptosis and proliferation rate of HL-60 cell line. *Pathol Res Pract* 2018; **214** (9): 1482–8.
62. Kong Y, Zhang J, Claxton DF, *et al.* PD-1(hi)TIM-3(+) T cells associate with and predict leukemia relapse in AML patients post allogeneic stem cell transplantation. *Blood Cancer J* 2015; **5**: e330.
63. Cheng L, Ruan Z. Tim-3 and Tim-4 as the potential targets for antitumor therapy. *Hum Vaccin Immunother* 2015; **11** (10): 2458–62.
64. Xiao T, Zhang L, Chen L, *et al.* Tim-3 expression is increased on peripheral T cells from diffuse large B cell lymphoma. *Tumour Biol* 2014; **35** (8): 7951–6.
65. Huang X, Bai X, Cao Y, *et al.* Lymphoma endothelium preferentially expresses Tim-3 and facilitates the progression of lymphoma by mediating immune evasion. *J Exp Med* 2010; **207** (3): 505–20.
66. Hallett WH, Jing W, Drobyski WR, Johnson BD. Immunosuppressive effects of multiple myeloma are overcome by PD-L1 blockade. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011; **17** (8): 1133–45.
67. Gao S, Wang H, Jiang H, *et al.* Abnormal changes in the quantity and function of osteoblasts cultured *in vitro* in patients with myelodysplastic syndrome. *Oncol Lett* 2018; **16** (4): 4384–90.

68. **Garner K, Ten Eyck S, Craig FE, Roth CG.** T-cell immunoglobulin mucin-3 is underexpressed on myeloblasts in untreated myelodysplastic syndrome. *Leuk Lymphoma* 2014; **55** (3): 689–91.
69. **Tao J, Li L, Wang Y, et al.** Increased TIM3+CD8+T cells in myelodysplastic syndrome patients displayed less perforin and granzyme B secretion and higher CD95 expression. *Leuk Res* 2016; **51**: 49–55.
70. **Dorfman DM, Hornick JL, Shahsafaei A, Freeman GJ.** The phosphatidylserine receptors, T cell immunoglobulin mucin proteins 3 and 4, are markers of histiocytic sarcoma and other histiocytic and dendritic cell neoplasms. *Hum Pathol* 2010; **41** (10): 1486–94.
71. **Song H, Ma S, Cha Z, et al.** T-cell immunoglobulin- and mucin-domain-containing molecule 3 genetic variants and HIV+ non-Hodgkin lymphomas. *Inflammation* 2013; **36** (4): 793–9.
72. **Yang ZZ, Grote DM, Ziesmer SC, et al.** IL-12 upregulates TIM-3 expression and induces T cell exhaustion in patients with follicular B cell non-Hodgkin lymphoma. *J Clin Invest* 2012; **122** (4): 1271–82.
73. **Zhang L, Du H, Xiao TW, et al.** Prognostic value of PD-1 and TIM-3 on CD3+ T cells from diffuse large B-cell lymphoma. *Biomed Pharmacother* 2015; **75**: 83–7.
74. **Nishiu M, Yanagawa R, Nakatsuka S, et al.** Microarray analysis of gene-expression profiles in diffuse large B-cell lymphoma: identification of genes related to disease progression. *Jpn J Cancer Res* 2002; **93** (8): 894–901.
75. **Huang X, Yuan Z, Chen G, et al.** Cloning and characterization of a novel ITIM containing lectin-like immunoreceptor LLIR and its two transmembrane region deletion variants. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; **281** (1): 131–40.
76. **Refaat A, Owis M, Abdelhamed S, et al.** Retrospective screening of microarray data to identify candidate IFN-inducible genes in a HTLV-1 transformed model. *Oncol Lett* 2018; **15** (4): 4753–8.
77. **Fischer M, Spies-Weissart B, Schrenk K, et al.** Polymorphisms of Dectin-1 and TLR2 predispose to invasive fungal disease in patients with acute myeloid leukemia. *PLoS One* 2016; **11** (3): e0150632.
78. **Morsink LM, Walter RB, Ossenkoppele GJ.** Prognostic and therapeutic role of CLEC12A in acute myeloid leukemia. *Blood Rev* 2019; **34**: 26–33.
79. **Bill M, Aggerholm A, Kjeldsen E, et al.** Revisiting CLEC12A as leukaemic stem cell marker in AML: highlighting the necessity of precision diagnostics in patients eligible for targeted therapy. *Br J Haematol* 2019; **184** (5): 769–81.
80. **Jiang YP, Liu BY, Zheng Q, et al.** CLT030, a leukemic stem cell-targeting CLL1 antibody-drug conjugate for treatment of acute myeloid leukemia. *Blood Adv* 2018; **2** (14): 1738–49.
81. **Bill M, van Kooten Niekerk PB, Woll PS, et al.** Mapping the CLEC12A expression on myeloid progenitors in normal bone marrow; implications for understanding CLEC12A-related cancer stem cell biology. *J Cell Mol Med* 2018; **22** (4): 2311–8.
82. **Spinello I, Saulle E, Quaranta MT, et al.** The small-molecule compound AC-73 targeting CD147 inhibits leukemic cell proliferation, induces autophagy and increases the chemotherapeutic sensitivity of acute myeloid leukemia cells. *Haematologica* 2019; **104** (5): 973–85.
83. **Coustan-Smith E, Song G, Shurtleff S, et al.** Universal monitoring of minimal residual disease in acute myeloid leukemia. *JCI Insight* 2018; **3** (9): e98561.
84. **Toft-Petersen M, Stidsholt Roug A, Plesner T, et al.** The CLEC12A receptor marks human basophils: Potential implications for minimal residual disease detection in acute myeloid leukemia. *Cytometry B Clin Cytom* 2018; **94** (3): 520–6.
85. **Haubner S, Perna F, Köhnke T, et al.** Coexpression profile of leukemic stem cell markers for combinatorial targeted therapy in AML. *Leukemia* 2019; **33** (1): 64–74.
86. **Assi R, Kantarjian H, Ravandi F, Daver N.** Immune therapies in acute myeloid leukemia: a focus on monoclonal antibodies and immune checkpoint inhibitors. *Curr Opin Hematol* 2018; **25** (2): 136–145.
87. **Zheng B, Yu SF, Del Rosario G, et al.** An anti-CLL-1 antibody-drug conjugate for the treatment of acute myeloid leukemia. *Clin Cancer Res* 2019; **25** (4): 1358–68.
88. **Darwish NH, Sudha T, Godugu K, et al.** Acute myeloid leukemia stem cell markers in prognosis and targeted therapy: potential impact of BMI-1, TIM-3 and CLL-1. *Oncotarget* 2016; **7** (36): 57811–20.
89. **Zeijlemaker W, Kelder A, Oussoren-Brockhoff YJ, et al.** A simple one-tube assay for immunophenotypical quantification of leukemic stem cells in acute myeloid leukemia. *Leukemia* 2016; **30** (2): 439–46.
90. **Kersten B, Valkering M, Wouters R, et al.** CD45RA, a specific marker for leukaemia stem cell sub-populations in acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol* 2016; **173** (2): 219–35.
91. **Ostendorf BN, Flenner E, Flörcken A, Westermann J.** Phenotypic characterization of aberrant stem and progenitor cell populations in myelodysplastic syndromes. *PLoS One* 2018; **13** (5): e0197823.
92. **Toft-Petersen M, Nederby L, Kjeldsen E, et al.** Unravelling the relevance of CLEC12A as a cancer stem cell marker in myelodysplastic syndrome. *Br J Haematol* 2016; **175** (3): 393–401.

НОВІ ДИФЕРЕНЦІОВАЛЬНІ АНТИГЕНИ НОРМАЛЬНИХ ТА НЕОПЛАСТИЧНИХ КРОВОТВОРНИХ Й ЛІМФОЇДНИХ КЛІТИН (ЗА МАТЕРІАЛАМИ МІЖНАРОДНИХ РОБОЧИХ НАРАД HLDA9 ТА HLDA10)

О.О. Фільченков, Д.Ф. Глузман, Т.С. Іванівська

Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України, Київ, Україна

Резюме. Розробка способу отримання моноклональних антитіл (МкАт) спричинила справжню революцію в імунології та багатьох інших галузях біології й медицини. Розвиток гібридомної технології сприяв одержанню в широких масштабах високочутливих реагентів, що з унікальною специфічністю взаємодіють з певним епітопом антигенів поверхневих мембран лейкоцитів та клітин інших тканин й органів. Одночасно виникла проблема, зумовлена тим, що багато МкАт, отриманих в різних лабораторіях, які розпізнають одні й ті самі молекули, мали різні найменування. Розв'язанню вказаної проблеми сприяло створення класифікації (номенклатури) антигенів лейкоцитів людини, що виявляються МкАт зі схожою специфічністю, яка була прийнята Міжнародним союзом імунологічних товариств та схвалена Всесвітньою організацією охорони здоров'я. Огляд присвячений систематизації наявної інформації щодо 27 диференціовальних антигенів лейкоцитів людини, що увійшли до кластерів диференціювання (cluster of differentiation — CD), які були зареєстровані на IX і X Міжнародних робочих нарадах (2010 та 2014 р.). Представлено відомості про гени, що кодують молекули CD, їх родини, хромосому локалізацію та експресію мРНК в клітинах органів й тканин. Наведено дані про молекулярну масу білкових молекул CD,

їхню тканинну специфічність й субклітинну локалізацію, функції різних антигенів та механізми їхньої реалізації. Особливу увагу приділено аналізу можливого використання нових молекул CD в онкогематології у якості гістогенетичних маркерів, прогностичних факторів та мішеней для терапевтичної дії. Проаналізовані в статті відомості поглиблюють сучасні уявлення про механізми розвитку пухлин кровотворної і лімфоїдної тканин та можуть сприяти удосконаленню методів диференційної діагностики, моніторингу й терапії різних форм гемобластозів.

Ключові слова: антигени поверхневих мембран, лейкоз, лімфома, множинна мієлома, мієлодиспластичні синдроми, клінічна лабораторна діагностика, імунофенотипування клітин.

NOVEL DIFFERENTIATION ANTIGENS OF NORMAL AND NEOPLASTIC HEMATOPOIETIC AND LYMPHOID CELLS (ACCORDING TO HLDA9 AND HLDA10 INTERNATIONAL WORKSHOPS)

A.A. Philchenkov, D.F. Gluzman, T.S. Ivanivska

*R.E. Kavetsky Institute of Experimental Pathology,
Oncology and Radiobiology, NAS of Ukraine,
Kyiv, Ukraine*

Summary. *The development of the methods for monoclonal antibody (MAb) production revolutionized the immunology as well as other fields of biology and medicine. The hybridome technology contributed to the large-scale production of highly sensitive reagents capable to react with the antigens of surface membrane of leukocytes and cells of other tissues and organs in a highly specific manner. However, the MAbs of the same specificity obtained in different laboratories were labeled under different names. This problem was largely resolved*

when the classification (nomenclature) of the human leukocyte antigens identified with the aid of the MAbs of the same specificity was adopted by the International Union of Immunological Societies and approved by World Health Organization. The review systematizes the current information about novel clusters of differentiation (CD) comprising 27 human leukocyte differentiation antigens (HLDA) accepted on the 9-th and 10-th HLDA International Workshops (2010 and 2014). The data on the genes coding for CD molecules, their families, chromosome location and mRNA expression in organs and tissues have been presented. The information on molecular weight of CD molecules, their tissue specificity and subcellular localization, the functions of these molecules and the key mechanisms involved in their realizations has been reported. The special emphasis is focused on the possible clinical applications of the novel CD in oncohematology for diagnosis and prognostication of the diseases as well as the targets for therapy. The data summarized in the article improve the up-to-date knowledge on the mechanisms of the initiation and progression of the tumors of hematopoietic and lymphoid tissues allowing for the advancement in differential diagnosis, monitoring and treatment of hematological malignancies.

Key Words: cell surface antigens, leukemia, lymphoma, multiple myeloma, myelodysplastic syndromes, clinical laboratory diagnostics, immunophenotyping.

Адрес для переписки:

Фильченков А.А.
03022, Киев, ул. Васильковская, 45
Институт экспериментальной патологии,
онкологии и радиобиологии
им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины
E-mail: a.philch@gmail.com

Получено: 12.02.2019