

Молекулярные основы множественной миеломы

Г. Д. Телегеев, А. Н. Колийчук, М. В. Дыбков, С. С. Малюта

Институт молекулярной биологии и генетики НАН Украины
252143, Киев, ул. Академика Заболотного, 150

В обзоре кратко изложены данные по молекулярной биологии, иммунологии и цитогенетике множественной миеломы. Анализируются альтернативные взгляды на стадию начала опухолевой трансформации В-клеток. Обсуждаются возможные подходы к дальнейшему изучению множественной миеломы.

Введение. Множественная миелома — В-клеточная неоплазия, характеризующаяся экспрессией (преимущественно в костном мозге) медленно пролиферирующих плазматических клеток, вырабатывающих огромное количество моноклональных иммуноглобулинов. Заболевание сопровождается деструкцией костной ткани и неизменно приводит к летальному исходу.

Множественная миелома составляет около 1 % всех неоплазий и около 10—15 % опухолей кроветворной ткани [1]. Ею болеют в основном пожилые люди: их средний возраст около 70 лет, и только в 2 % случаев заболевают лица моложе 40 лет [2]. Заболеваемость множественной миеломой составляет 1,1 на 100 тыс. человек. Средняя продолжительность жизни больных 30 месяцев [3].

За последние 20—30 лет уровень заболеваемости множественной миеломой постоянно увеличивается. Причем его рост не связан с улучшением диагностики. Причины подобного явления неизвестны [1]. В настоящее время считают, что несомненным фактором риска является ионизирующая радиация. Так, у лиц, переживших атомную бомбардировку, у работников атомной промышленности отмечается статистически достоверное увеличение уровня заболеваемости множественной миеломой [5]. Влияние других факторов, таких как некоторые продукты органической химии, краска для волос, продукты резинового и текстильного производства, древесная и бумажная пыль, менее исследовано. Следует отметить также повышенную заболеваемость, наблюдаемую в некоторых этниче-

ских группах, а также влияние хронической антигенной стимуляции при ревматоидном артрите и хронических бактериальных инфекциях [1, 2, 6].

Обзорная литература по множественной миеломе в основном посвящена клиническим исследованиям и вопросам терапии [7—9]. Вопросы молекулярной патологии отражены значительно слабее. В то же время решение основных вопросов множественной миеломы находится в русле молекулярно-генетических, иммунологических аспектов, освещению которых и посвящен этот обзор.

Нормальное развитие В-клетки. Созревание В-клетки можно условно разделить на несколько этапов. Первый, включающий развитие стволовой клетки до стадии зрелого В-лимфоцита, происходит в костном мозге в следующем порядке: пре-про-В, ранний про-В, поздний про-В, большой пре-В, малый пре-В, незрелый В-лимфоцит, зрелый В-лимфоцит [10,11]. При этом происходит перестройка генных элементов тяжелых цепей иммуноглобулинов с образованием сначала D_HJ_H , а затем $V_HD_HJ_H$ соединений [12] и экспрессией цитоплазматической μ -цепи (стадия пре-В-клетки). Далее перестраиваются генные сегменты легких цепей иммуноглобулинов (V_LJ_L), обычно в первую очередь перестраиваются χ -цепи, объединяя сегменты V_k и J_k [13,14]. Показана также возможность независимой перестройки генов тяжелых и легких цепей иммуноглобулинов [15]. Клетки, прошедшие реаранжировку генов иммуноглобулинов и выходящие из костного мозга, несут мембраносвязанные IgM и (или) IgD, используемые как рецепторы для антигенов, «девственные», покоящиеся В-клетки (рис. 1).

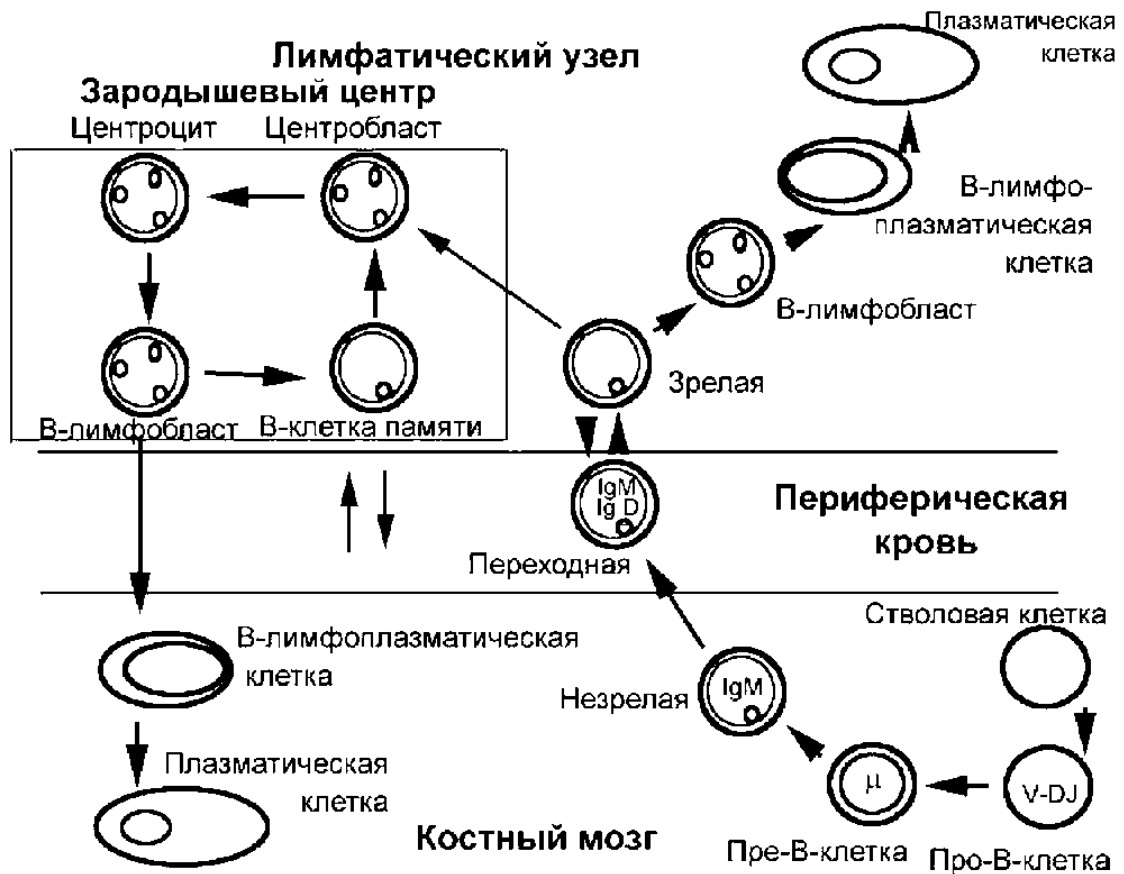


Рис. 1. Стадии созревания и пути миграции нормальной В-клетки

Второй этап начинается с момента, когда покаяющаяся В-клетка попадает на место встречи с антигеном во вторичных лимфоидных органах (лимфоузлы, миндалины, селезенка, пейеровы бляшки) (рис. 2). Обычно это происходит через венылы высокого эндотелия (ВВЭ). Процесс миграции, по-видимому, обусловлен узнаванием специфических В-клеточных рецепторов поверхностью венылярного эпителия вторичных лимфатических органов [16, 17].

Содержащие специфические иммуноглобулиновые рецепторы зрелые В-лимфоциты входят в богатую Т-клетками паракортикальную зону, где они захватывают и процессируют антиген [18]. Некоторые из Т-клеток в этой зоне уже активированы за счет взаимодействия Т-клеточного рецеп-

тора с фрагментом антигена, ассоциированного с молекулами главного комплекса гистосовместимости II класса на антиген-представляющих клетках (дендритных клетках) (рис. 2, в). Взаимодействие клеточных рецепторов В- и Т-клеток, а также выделяемые Т-клетками цитокины запускают программу В-клеточной дифференцировки, обуславливают продукцию антител и иммунную память.

В селезенке В-клетки первоначально пролиферируют в Т-клеточной зоне (периартеальной лимфоидной ткани), формируя фокусы антител-секретирующих клеток или мигрируя в ближайший лимфоидный фолликул с образованием зародышевых центров [19].

Попадая в лимфоидные фолликулы, В-клетки взаимодействуют с фолликулярными дендритными

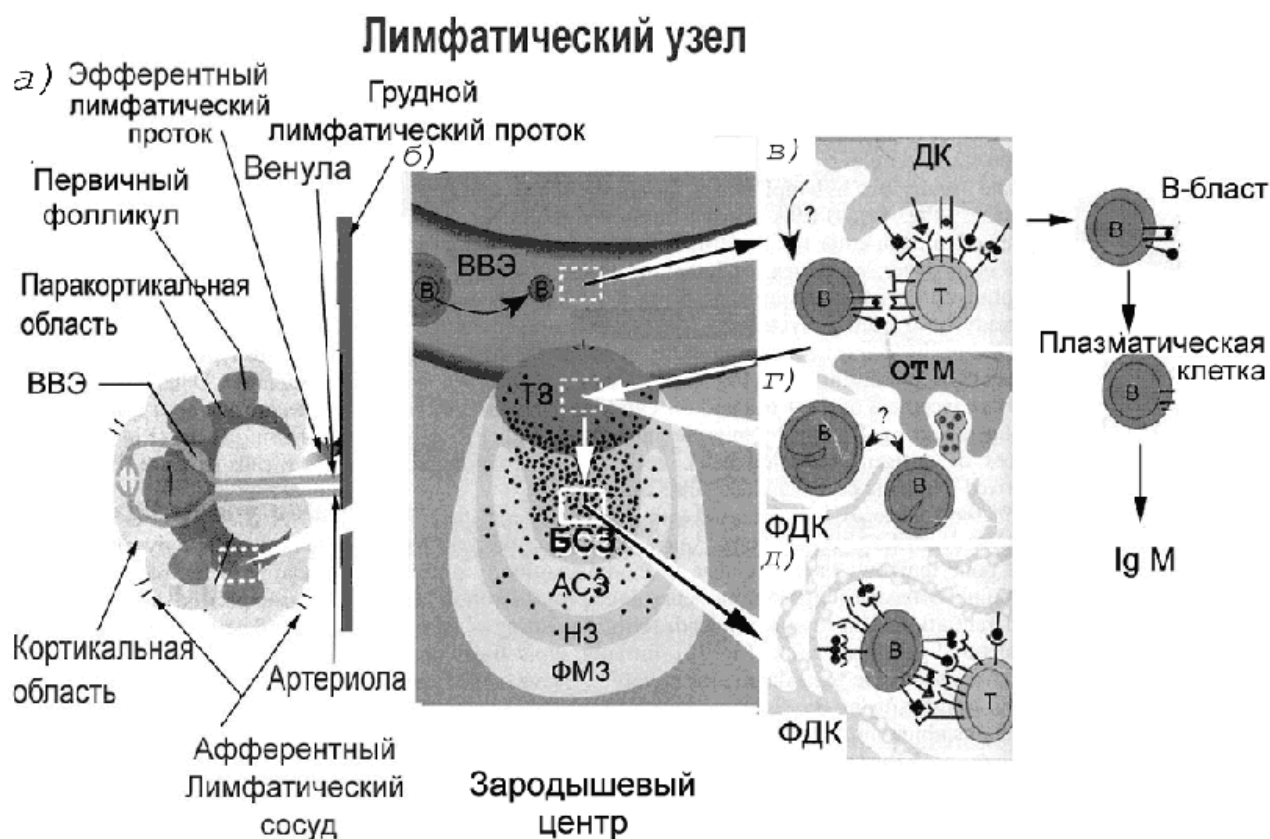


Рис. 2. Пути прохождения неактивированных В-клеток и формирование зародышевого центра в ходе развития иммунного ответа: *а* — пути попадания В-клеток в лимфатический узел; *б* — этапы формирования зародышевого центра в ходе развития первичного иммунного ответа; *в* — взаимодействие В-клеток, дендритных клеток (ДК) и Т-клеток в паракортикальной зоне (активация Т- и В-клеток); *г* — формирование темной зоны (ТЗ) за счет В-клеточного размножения (инициация соматических гипермутаций); *д* — взаимодействие В-клеток, фолликулярных дендритных клеток (ФДК) и Т-клеток в базальной светлой зоне (БСЗ) (отбор высокоаффинных В-клеток и переключение класса иммуноглобулинов); *НЗ*—наружная зона; *ФМЗ*—фолликулярная мантйная зона; *ОТМ* — окрашиваемые тканевые макрофаги (резидентные макрофаги)

клетками нектономозгового происхождения. Это взаимодействие стимулирует пролиферацию и дифференцировку В-клеток и обеспечивает формирование структуры зародышевого центра. В процессе В-клеточной пролиферации вначале формируется темная зона (ТЗ) (рис. 2, *в*), включающая В-центробласты и резидентные макрофаги. В ходе созревания В-клетки направляются в базальную светлую зону (БСЗ) (рис. 2, *д*), которая содержит центроциты, густую сеть фолликулярных дендритных клеток (ФДК) и небольшое количество Т-клеток.

Возможно, что в пределах базальной светлой зоны В-клетки претерпевают соматические мутации в переменных областях генов иммуноглобулинов, что значительно повышает их аффинитет к антигену [20—22]. Последующая селекция приводит к выживанию части центроцитов светлой базальной зоны в случае связывания их высокоаффинных IgM- или CD40-рецепторов. Остальные В-клетки претерпевают апоптоз и возвращаются в темную зону, где они поглощаются резидентными макрофагами [20, 23].

При участии фолликулярных дендритных клеток, CD4⁺, CD40L⁺, Т-клеток и выделяемых ими цитокинов отобранные В-клетки переходят от образования IgM к экспрессии других классов иммуноглобулинов [20, 22].

Дальнейшее созревание В-клеток в клетки памяти или в плазматические клетки определяется, вероятно, в апикальной светлой зоне (АСЗ), богатой CD23⁺-фолликулярными дендритными клетками, посредством передачи внутриклеточных сигналов через IL-1, CD23 и другие поверхностные В-клеточные рецепторы [20].

Большую роль в созревании В-клеток во вторичных лимфоидных органах играет Т—В-клеточное CD40L—CD40 взаимодействие, способствующее процессам соматических мутаций, В-клеточной пролиферации, аффинной селекции и переключению класса экспрессируемых иммуноглобулинов [20—24].

Важное значение для созревания и пролиферации Т- и В-клеток имеет CD28--CD80 Т—В-взаимодействие [26], ведущее к увеличению продукции IL-2 и IL-4 Т-клетками [25, 26], которые занимают центральное место в процессах Т-клеточного роста, созревания и функционирования, инициируют образование других цитокинов, способствуют пролиферации В-клеток и их дифференцировке в Ig-секретирующие клетки.

На третьем, завершающем этапе В-клеточного созревания, протекающем в костном мозге, происходит превращение В-лимфоплазматических клеток с низким уровнем секреции иммуноглобулинов (1—10 пг/кл²⁴ ч) в высокопродуктивные плазматические клетки (100—5000 пг/кл²⁴ ч) [27]. Ведущее значение в этих процессах принадлежит таким цитокинам, как IL-6 и, возможно, IL-10, образование которых опосредуется взаимодействием В-клеток с костномозговым микроокружением. Так, было установлено, что адгезия миеломных клеточных линий к элементам костномозговой стромы запускает образование IL-6 стромальными клетками, что подтверждает большую функциональную роль молекул адгезии опухолевых клеток, таких как CD44, CD21, VLA4, VLA5, LFA-1, ICAM-1, N-CAM [28, 29, 44], в патофизиологии множественной миеломы.

Цитогенетические изменения при множественной миеломе. Низкая пролиферативная активность миеломных плазматических клеток затрудняет кариотипический анализ при данной патологии. Тем не менее, на разных стадиях болезни приблизительно в 18 % случаев были установлены различные генетические нарушения [30].

Большое разнообразие описанных генетиче-

ских отклонений дает основание считать, что, по-видимому, большинство из них не является определяющим в развитии патологического процесса. Наиболее часто наблюдаются aberrации 1-й хромосомы (до 50 % всех выявленных нарушений) и 14-й хромосомы (25 %) [31]. Нарушения в 1-й хромосоме затрагивают области (p11—21) и (q25) и наблюдаются при других раковых заболеваниях, не являясь специфическими для множественной миеломы [32]. Изменения в 14-й хромосоме затрагивают области генов тяжелых цепей иммуноглобулинов (q32), вовлекая в транслокацию 8-ю хромосому t(8;14) (q24;q32) с переносом *c-myc*-локуса [33], 11-ю хромосому t(11;14) (q12;q32) с участием *bcl-1*-локуса, 18-ю хромосому t(14; 18) (q32; q21) с перемещением *bcl-2*-локуса на 14-ю хромосому [1].

Структурные изменения в локусах *c-myc*, *bcl-1*, *bcl-2* обнаружены не были [1, 34].

У 10 % больных выявлены нарушения в 6-й хромосоме (6q), коррелирующие с увеличением уровня фактора активации остеокластов и с продукцией опухолевого некротического фактора (TNF) [1]. Относительно часто наблюдаются aberrации 7-й хромосомы (7q), определяющие развитие множественной лекарственной устойчивости [1]. У 20 % пациентов с множественной миеломой наблюдаются мутации гена *p53* в 5-м и 7-м экзонах, представленные преимущественно транзициями G:C на A:T [35]. Значительно чаще наблюдаются мутации в *ras*-гене (в 47 % случаев), затрагивающие 12, 13 и 61-й кодоны генов *K-* или *N-ras* [35, 36]. Кроме того, повышенная экспрессия *p21-Ras*-белка наблюдается в значительном числе случаев при множественной миеломе [37].

Инактивация опухолевых супрессорных генов и активация клеточных протоонкогенов вследствие этих генетических изменений ведет, по-видимому, к инициации и прогрессии опухолевого роста.

Так, установлено, что мутации *ras*-генов уменьшают долю клеток, претерпевающих апоптоз, приводят к IL-6-независимому опухолевому росту, ограничивают степень дифференцировки миеломных плазматических клеток, понижают восприимчивость к химиотерапии и играют важную роль на терминальной стадии болезни [35,36]. Мутация опухолевого супрессорного гена *p53* также сопряжена с прогрессированием опухолевого роста, так как в 45 % случаев наблюдается на агрессивной стадии множественной миеломы [34, 35]. У 70—80 % больных с множественной миеломой отмечаются также мутации в гене ретинобластомы, определяющем, как известно, блокирование перехода от G1- к S-фазе клеточного цикла [68].

В опухолевом патогенезе определенную роль,

по-видимому, играет гиперэкспрессия *c-myc-гена*, она характерна для 25 % случаев множественной миеломы и, возможно, обусловлена изменениями MLV1-4-локуса, отстоящего на 20 тыс. п. н от 3'-конца гена *c-myc* и причастного к транскрипционной регуляции [34]. Наряду с активной экспрессией *c-myc*-ядерного протеина миеломные плазматические клетки характеризуются низким содержанием *Ki-67*, служащего показателем активности синтеза ДНК в клетке. Это свидетельствует о ранней G₀/G₁-фазе клеточного цикла и объясняет низкую пролиферативную активность плазматических опухолевых клеток [1].

Миеломные клетки характеризуются повышенной экспрессией Bcl-2-митохондриального белка, который, как и Ras-белки, предотвращает апоптоз опухолевых клеток и обеспечивает их преимущественное выживание по сравнению с нормальными костномозговыми элементами [1, 38].

Важной особенностью миеломного клона является гиперэкспрессия *mdr-1*-гена. Его продукт — мембранный р-гликопротеин, участвующий в АТР-зависимых процессах выведения лекарственных препаратов из клетки и тем самым обеспечивающий присущую опухолевому клону множественную лекарственную устойчивость [1].

В целом роль генетических изменений в развитии патологического процесса остается до конца не выясненной. Но их высокая частота и корреляция с инициацией и прогрессией опухолевого роста свидетельствуют о причастности этих изменений к злокачественной трансформации. На практике такие генетические изменения могут служить дополнительными факторами прогнозов для множественной миеломы.

Участие цитокинов в развитии опухолевого процесса. Участие различных цитокинов в росте и развитии опухолевого клона, а также в манифестации клинических симптомов плазмоцитомы в последние годы было объектом интенсивных исследований. Важнейшей характеристикой множественной миеломы являются поражения костной ткани либо в результате непосредственной активации остеокластов опухолевыми клетками, либо посредством стимуляции ими остеокластов, макрофагов или других стромальных клеток (рис. 3) [39].

Миеломные клетки и опухолевое микроокружение активно образуют такие цитокины, как IL-6, IL-1β, TNFβ [40], играющий главную роль в перестройках костной ткани и вызывают гиперкальцемию *in vivo* [41].

Ведущее значение для костной резорбции имеет, по-видимому, IL-1β, поскольку способность супернатанта опухолевых клеток активировать осте-

окласты заметно понижается только после добавления анти-IL-1β моноклональных антител к IL-1β [42, 43].

Помимо этого, IL-1 является сильным митогеном для опухолевого клона и координирует образование других цитокинов: IL-4, IL-5, IL-6 [1, 40].

Сами же остеобласты могут поддерживать опухолевый рост образованием цитокинов Gp130-семейства, а именно: LIF, IL-11, OSM, IL-6, sIL-6R [27, 29, 41], что свидетельствует о «порочном круге», в который вовлекаются миеломные и костные клетки.

IL-6 — главный ростовой фактор для опухолевых клеток. Вопрос об источнике IL-6 остается спорным. Существуют сторонники как аутокринной [30], так и паракринной [27, 34] стимуляции опухолевого роста. Возможно, пролиферация миеломных клеток *in vivo* поддерживается как экзо-, так и эндогенным IL-6 [28]. В норме IL-6 в основном образуется моноцитами, фибробластами и Т-клетками [1, 34].

Для созревания и дифференцировки нормальных В-клеток нужны различные цитокины. Если IL-2, IL-3, IL-4, IL-10 требуются для В-клеточной пролиферации и дифференцировки в лимфоидных фолликулах [27], то в костном мозге IL-6 является главным фактором пролиферации плазмобластов и их окончательного созревания в Ig-секретирующие В-клетки [1, 27]. IL-6 имеет важное значение для патофизиологии миеломы, так как опухолевые клетки не способны дифференцироваться в высокопродуктивные плазматические клетки. Уровень Ig-секреции у так называемых зрелых миеломных клеток по сравнению с нормальными плазматическими клетками очень низкий (7 пг/кл²⁴ ч по сравнению с 100—5000 пг/кл²⁴ ч) [27]. Это, видимо, можно объяснить нарушением в цепи IL-6-опосредованной передачи внутриклеточного сигнала [27]. IL-6 — основной фактор пролиферации миеломного клона, поскольку применение моноклональных антител к IL-6 оказывает временный противоопухолевый эффект [27, 45].

Связывание CD40—CD40L в ходе Т—В-клеточного взаимодействия увеличивает секрецию IL-6 опухолевыми и нормальными В-клетками. В то же время связывание IL-6 с IL-6R ведет к фосфорилированию CD40 и к последующей IL-6-секреции [24], т. е. IL-6 опосредованно участвует в процессах, запускаемых CD40—CD40L-взаимодействием, а именно: стимуляции В-клеточной пролиферации, предотвращении В-клеточного апоптоза, переключении классов Ig, экспрессии мембранных рецепторов [20, 25].

Выделение IL-6 стромальными клетками и Т-

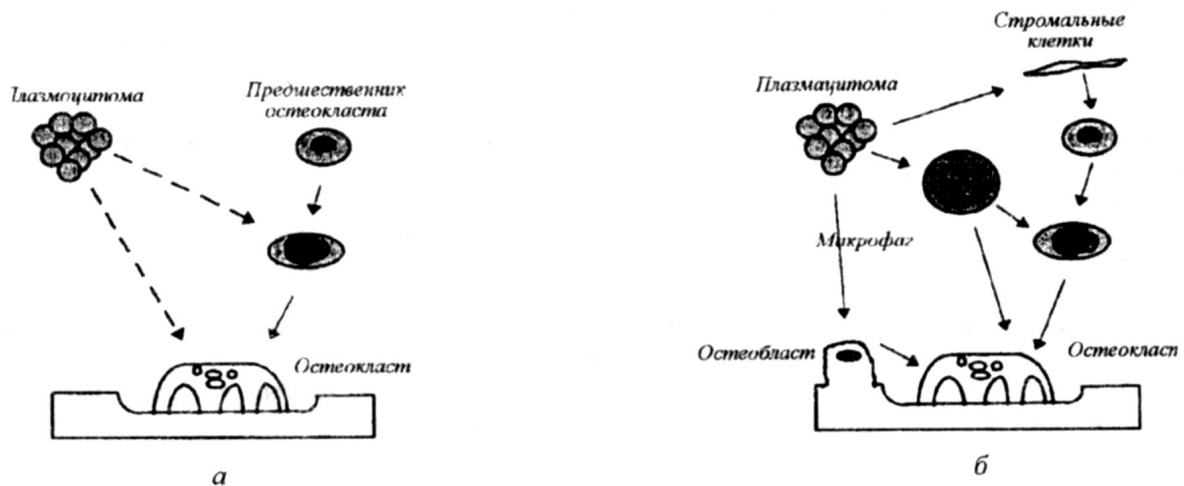


Рис. 3. Стимуляция остеокластов опухолевыми клетками: а—непосредственная; б—опосредованная (цит. по [39])

лимфоцитами стимулируется образование IL-1 β TNF β миеломными клетками по принципу позитивной обратной связи [1, 30].

Данные о влиянии TGF β на опухолевый рост неоднозначны. С одной стороны, TGF β подавляет экспрессию CD23, поверхностных Ig и трансферриновых рецепторов (TfR) у нормальных и опухолевых В-клеток [47] и тем самым препятствует В-клеточной пролиферации и Ig-секреции. В то же время установлено, что малигнизированные клетки нечувствительны к TGF β как ингибитору опухолевого роста. Имеются данные, что TGF β усиливает секрецию IL-6 костномозговой стромой и миелоидными клетками в ответ на их адгезию [28] и поддерживает процессы ангиогенеза во время опухолевого роста [46].

Определенное значение в патофизиологии миеломы имеет IL-8. Костномозговая строма миеломных больных образует большее количество IL-8, чем нормальные моноциты и фибробласты [45], так как IL-8 является хемоаттрактантом для нейтрофилов и Т-клеток, он может вызывать миграцию миеломных предшественников в стромальные области с высоким уровнем IL-6-секреции, что ведет к их активной пролиферации [45].

Такие цитокины, как IL-3, GM-CSF, G-CSF [27, 40], по-видимому не играют значительной роли в патофизиологии множественной миеломы *in vivo*, хотя и являются ростовыми факторами для миеломных клеточных линий.

Предполагаемая стадия опухолевой трансформации В-клеток. Как уже упоминалось, развитие плазматической клетки начинается в костном

мозге, продолжается в периферических лимфоидных тканях (пейеровых бляшках, лимфатических узлах, селезенке) и заканчивается в костном мозге образованием клона, активно секретирующего антитела. Пространственная протяженность в развитии В-клетки затрудняет однозначное определение этапа превращения нормальной клетки в опухолевую. Ответ на этот вопрос имеет не только теоретический интерес, но приобретает и практическую значимость в связи с возможностью использования костного мозга для аутотрансплантации у больных множественной миеломой.

В настоящее время существуют две точки зрения на эту проблему. В одной из них постулируется положение о том, что превращение в опухолевую клетку происходит (начинается) в малодифференцированной В-клетке или даже в стволовой клетке [48, 49]. Наличие родственного IgM, экспрессируемого пре-В и клетками миеломы, рассматривается как доказательство существования такого предшественника [48, 50]. Кроме того, показана экспрессия миеломными клетками антигенов ранних стадий развития В-лимфоцитов [51, 52]. В дополнение к этому клетки периферической крови часто несут специфическую IgH-перестройку характерную для миеломного клона [53, 54]. Анализ гипервариабельных участков тяжелых цепей иммуноглобулинов, проведенный в этих работах показал, что В-клетки костного мозга больных множественной миеломой, содержащие транскрипты μ - и δ -цепей иммуноглобулинов, несут родственные миеломному клону последовательности CDR3. Эти данные, по мнению авторов, свидетель

ствуют о наличии ранних, не прошедших контакта с антигеном, опухолевых предшественников, хотя именно опухолевая природа этих клонов не устанавливалась.

Все перечисленные данные, свидетельствующие о ранней малигнизации В-клетки, оспариваются в последующих работах. Показано, что антиидиотипические антитела не всегда специфичны только к миелоидному клону, кроме того, возможно даже взаимодействие с иммуноглобулинами — производными различных V_H -генов у больных множественной миеломой [57], а также неспецифическое связывание миеломных белков с Fc-рецепторами нормальных лимфоцитов периферической крови [58]. Достаточно сложно добиться специфичности взаимодействия антител, что обусловлено неспецифическим связыванием с некоторой частью нормальных В-клеток [59, 60].

Наличие ранних антигенов на миеломных клетках объясняется их аберрантным переживанием, как, например, наблюдаемых на нормальных плазматических клетках маркеров CD13, CD33 [61].

Наиболее веским доказательством в пользу того, что основная малигнизация происходит в В-клетках, уже прошедших контакт с антигеном и стадию гипермутирования в зародышевом центре, служат работы [62, 63].

Проведенный в этих работах анализ V-области IgH больных множественной миеломой с помощью V_H и C_H -специфических праймеров показал, что среднее число нуклеотидных замен составляет приблизительно 8,2 %, или в среднем 24 мутации в каждом V_H -сегменте, причем замены нуклеотидов были наиболее выражены в CDR-областях. Сравнительно ряд клонов, авторы показали, что во всех миеломных клонах количество мутаций значительно превосходит таковое мутаций V-D-J-области у клонов, не прошедших стадии зародышевого гипермутирования. То есть плазматические клетки всех исследованных образцов обязательно проходили через зародышевый центр. Анализ нескольких просеквенированных последовательностей образцов одного пациента, больного множественной миеломой, не обнаружил отличий в первичной структуре V_H -область, другими словами, основное «опухолевое» изменение произошло после прохождения стадии «гипермутирования».

Таким образом, в настоящее время доминирует положение о том, что главное трансформационное событие происходит в клетках, уже прошедших контакт с антигеном на стадии гипермутирования в зародышевых центрах. В то же время нельзя полностью исключить наличие дополнительных гене-

тических изменений и на ранних стадиях развития В-клетки, способствующих в дальнейшем реализации полного опухолевого фенотипа.

Заключение. Множественная миелома была одним из первых неопластических заболеваний с характерным биохимическим маркером, однородным по структуре с моноклональным «иммуноглобулином». Этот факт сыграл значительную роль в изучении структуры иммуноглобулинов, послужил отправной точкой на начальных этапах изучения множественной миеломы.

Следует, однако, признать, что в настоящее время, несмотря на обилие информации, посвященной множественной миеломе, основные этапы возникновения и развития заболевания остаются невыясненными. Это, в свою очередь, определяет невысокую эффективность терапевтических подходов. Некоторый прогресс в понимании множественной миеломы наметился в последнее время, когда выяснилась важная роль IL-6 в патогенезе заболевания, а также был установлен этап В-клеточной трансформации. Эти данные ограничивают область поиска и позволяют связать в одну цепочку разрозненные факты, как это имеет место при ряде других неопластических заболеваний крови, имеющих характерные цитогенетические изменения [18, 64—68]. Отсутствие таких обуславливает поиск других методов. Вероятно, разнообразные подходы к воссозданию рецепторно-передающих звеньев для IL-6, Fas, CD40, *bcl-2* и т. п. расширят понимание природы множественной миеломы, приблизит разработку эффективных методов лечения.

Г. Д. Телегеев, А. М. Коліічук, М. В. Дибков, С. С. Малюта

Молекулярні основи множинної мієломи

Резюме

В огляді коротко підсумовано дані з молекулярної біології, імунології і цитогенетики множинної мієломи. Проаналізовано альтернативні погляди на стадію початку пухлинної трансформації В-клітин. Обговорюються можливі підходи до подальшого вивчення множинної мієломи.

G. D. Telegeev, A. N. Koliychuk, M. V. Dybkov, S. S. Maliuta

Molecular basis of multiple myeloma

Summary

The review summarizes the recent data on molecular biology, immunology and cytogenetics of multiple myeloma. Different views on the beginning stage of B cells tumor transformation is analyzed. The potential approach to further study of multiple myeloma is also discussed.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРЫ

1. Niesvizky R., Siegel D., Michaeli I. Biology and treatment of multiple myeloma // Blood Rev.—1993.—7.—P 24—33.
2. Riedel D. A., Pattern J. M. The epidemiology of multiple

- myeloma // *Hematol Oncol. Clin. North. Amer.*—1992.—6.—P. 225—247
3. Касьяненко И. В., Пинчук В. Г., Мясоедов Д. В. и др. Онкология. Словарь-справочник.—Киев: Наук. думка.—1992.—264 с.
 4. Davis D. L., Hoel D., Fox J. et al. International trends in cancer mortalities in France, West Germany, Italy, Japan, England, Wales and USA // *Lancet.*—1990.—335.—P. 474.
 5. Suimizu Y., Kato Я., Schuli W. Studies of the mortality of A-bomb survivors. A 9 mortality 1950—1985. Part 2. Cancer mortality based on the recently revised closes (DS 86) // *Radiat. Res.*—1990.—121.—P. 120.
 6. Bhatia K., Cherney B., Huppi K. et al. A deletion linked to a poly (ADP-ribose). Polymerase gene on 13q33 often occurs frequently in the normal black population as well in multiple myeloma DNA // *Can. Res.*—1990.—50.—P. 5406—5413.
 7. Attal M., Ilwqusseau J. L., Stoppa A. M. et al. A prospective randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma // *New Engl. J. Med.*—1996.—335, N 2.—P. 91—97.
 8. Демина Е. А., Вотякова О. М. Альфа интерферон в современном лечении миеломной болезни // *Гематология и трансфузиология.*—1996.—2.—С. 32—36.
 9. Gregory W. M., Richards M. A., Malpas J. S. Combination chemotherapy versus melphalan and prednisolone in the treatment of multiple myeloma: an overview of published trials // *J. Clin. Oncol.*—1992.—10, N 2.—P. 334—342.
 10. Li Y-Sh., Hayakawa K., Handy R. R. The regulated expression of lineage associated genes during B-cell differentiation in bone marrow and fetal liver // *J. Exp. Med.*—1993.—178, N 3.—P. 951—960.
 11. Самойлова П. С. Онтогенез нормальных В-лимфоцитов человека // *Гематология и трансфузиология.*—1993.—№ 4.—С. 16—22.
 12. Alt F. W., Blackwell T. K., Yancopoulos G. D. Development of the primary antibody repertoire // *Science.*—1987.—238, N 4830.—P. 1079—1087.
 13. Takemori T., Rajemky K. Lambda chain expression at different stages of ontogeny in C₅₇Bl/6, BALB/c and SJL mice // *Eur. J. Immunol.*—1981.—11.—P. 618—625.
 14. Tonegawa S. Somatic generation of antibody diversity // *Nature.*—1983.—302, N 5909.—P. 575—581.
 15. Ehlich A., School S., Gu H. et al. Immunoglobulin heavy and light chain genes rearrange independently at early stages of B cell development // *Cell.*—1993.—72, N 5.—P. 695—704.
 16. Weissman I. L. Development switches in the immune system // *Ibid.*—1994.—76, N 2.—P. 207—218.
 17. Hu M. C., Siegelman M. H., Hoizmann B. et al. Lymphocyte homing receptors // *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.*—1992.—57.—P. 291—308.
 18. Cline M. G. The molecular basis of leukemia // *New Engl. J. Med.*—1994.—330, N 5.—P. 328—336.
 19. Jacob J., Kelsoe O. *In situ* studies of the preliminary immune response to (4-hydroxy-3-nitrophenyl) acetyl II a common clonal origin for periarteridial lymphoid sheath-associated foci and germinal centres // *J. Exp. Med.*—1992.—176, N 3.—P. 679—688.
 20. Clarck E. A., Ledhetter J. A. How band T cells talk to each other // *Nature.*—1994.—367, N 6462.—P. 425—428.
 21. Miller C., Sterda I., Kelsoe G. et al. Facultative role of germinal centers and T cells in the somatic diversification of Ig V_H genes // *J. Exp. Med.*—1995.—181, N 4.—P. 1319.
 22. Grey D., Dullarse P., Jainandunasing S. Memory B cell development but not germinal center formation is implasied by *in vivo* blockage of CD40-CD40 ligand interaction // *Ibid.*—1994.—180, N 1.—P. 141—155.
 23. Casamayor-Paueja M., Khan M., MacLennan J. C. M. Subset of CD4⁺ memory T cells contains preformed CD 40 ligand that is rapidly but transiently expressed on their surface after activation through the T cell receptor complex // *Ibid.*—1995.—181, N 4.—P. 1293—1301.
 24. Tong A. W., Gingzhang B., Mues G. Anti-CD40 antibody binding modulates human multiple clonogenicity *in vitro* // *Blood.*—1994.—84, N 9.—P. 3026—3033.
 25. Urasima M., Chauhan D., Matziyanni M. et al. CD40 ligand triggers interleukin-6 mediated B cell differentiation // *Leukemia Res.*—1996.—20, N 6.—P. 507—515.
 26. Janeway C. A., Bottomly K. Signals and sings for lymphocyte responses // *Cell.*—1994.—76, N 2.—P. 275—285.
 27. Klein B., Zhang X. G., Lui Z. Y. et al. 11-6 in human multiple myeloma // *Blood.*—1995.—85, N 4.—P. 863—872.
 28. Chauhan D., Uchiyama M., Akharali Y. et al. Multiple myeloma cell adhesion-induced interleukin-6 expression bone marrow stromal cells involves activation of NF- κ B // *Ibid.*—1996.—87, N 3.—P. 1104—1112.
 29. Barille S., Colletle M., Bataille R. et al. Myeloma cells upregulate interleukin-6 secretion in osteoblastic cells through cell-to-cell contact but downregulate osteocalcin // *Ibid.*—1995.—86, N 8.—P. 3151—3159.
 30. Greipp Ph. R. Advances in the diagnosis and managment of multiple myeloma // *Seal. Hematol.*—1992.—29, N 3.—P. 24.
 31. Dune G. M. Cellurar and molecular genetic features of myeloma and related disorders // *Hematol. Oncol. Clin. North Amer.*—1992.—6.—P. 463—476.
 32. Van Den Berghe H. Chromosomes in plasma-cell malignancies // *Eur. J. Hematol.*—1992.—43.—P. 47—51.
 33. A review of the clinical studies of a interferon In the managment of multiple myeloma // *Sem. Oncol.*—1991.—18.—P. 18—29.
 34. Mendetsohn J., Howley P. M., Israel M. The molecular basis of cancer.—Philadelphia: W. B. Saunders co., 1995.—574 p.
 35. Porbier M., Pierremoles J., Maws G.-R. p53 and RAS gene mutations in multiple myeloma // *Oncogene.*—1992.—7.—P. 2539—2543.
 36. Buladeau D., Jelinek D. F., Shan W. et al. Introduction of an activated *N-ras* oncogene alters the growth characteristics of the interleukin-6 dependent myeloma cell line ANBL6 // *Cancer Res.*—1995.—55, N 16.—P. 3640—3646.
 37. Paquette R. L., Berenson J., Lichtenstein A. et al. Oncogenes in multiple myeloma: Point mutations of *N-ras* // *Oncogene.*—1990.—5, N 11.—P. 1659—1663.
 38. Westendorf J. J., Lanwrt J. M., Jelinek D. F. Expression and function of *Fas* (APO-1/CD95) in parent myeloma cells and myeloma cells lines // *Blood.*—1995.—85, N 12.—P. 3566—3576.
 39. Raue F. Hypercalcemia of malignancy.—Berlin: Springer, 1994.—163 p.
 40. Portier M., Zhang X.-G., Ursule E. et ai Cytokine gene expression in human multiple myeloma // *Brit. S. Haematol.*—1993.—85, N 4.—P. 514—520.
 41. Bataille R. Managment of myeloma with bisphosphonates // *New Eng. J. Med.*—1996.—334, N 8.—P. 529—530.
 42. Corroliiw F., Torcia M., Aldinupei D. et al. Production of inlerleukin-1 by bone marrow myeloma cells // *Blood.*—1989.—74, N 1.—P. 380—387.
 43. Diamant M., Hansen M. B., Rieneck K. et al. Differential interleukin-6 (1L-6) responses of three established myeloma cell tines in the presence of sowible human IL-6 receptors // *Leukemia Res.*—1996.—20, N 4.—P. 291—301.
 44. Cook G., Dumber M., Franklin I. M. The role of adhesion molecules in multiple myeloma // *Acta haematol.*—1997.—97.—P. 81—89.

45. Merico F., Bergui L., Gregoret M. G. Cytokines involved in the progression of multiple myeloma // Clin. Exp. Immunol.—1993.—92, N 1.—P. 27—31.
46. Urashima M., Ogata A., Chiau/un D. et al. Transforming growth factor- β_1 : differential effects on multiple myeloma versus normal B cells // Blood.—1996.—87, N 5.—P. 1928—1938.
47. Berg D. J., Lynch R. G. Evidence that transforming growth factor- β contributes to the altered expression of activation receptors on host B lymphocytes // J. Immunol.—1990.—146, N 8.—P. 2865—2872.
48. Kubagawa H., Vogler L. B., Capra J. D- et al. Studies on the clonal origin of multiple myeloma: use of individually // J. Exp. Med.—1979.—150, N 4.—P. 792—807.
49. Osteborg A., Steintz M., Levin K. et al. Establishment of the idiotype bearing B-lymphocyte clones from a patient with monoclonal gammopathies // Blood.—1991.—78, N 12.—P. 2642—2650.
50. Corradini P., Boccardo M., Voena C. et al. Evidence for a bone marrow B cell transcribing malignant plasma VDJ joined to μ sequence in immunoglobulin (IgG) and IgA secreting multiple myelomas // J. Exp. Med.—1993.—178, N 3.—P. 1091—1095.
51. Epstein J., Xiao H. Q., He X. Y. Markers of multiple hematopoietic cell lineages in multiple myeloma // New Engl. J. Med.—1990.—332, N 9.—P. 664—668.
52. Grodan T. M., Burin B. G. M., Spier C. M. et al. Myelomonocytic antigen positive multiple myeloma // Blood.—1989.—73, N 3.—P. 763—769.
53. Berenson J., Wong R., Kim K. et al. Evidence for peripheral blood B lymphocyte but not T lymphocyte involvement in multiple myeloma // Ibid.—1987.—70, N 5.—P. 1550—1553.
54. VanRiet I., Heimwn. C., Lacor P. et al. Detection of monoclonal B lymphocytes in bone marrow and peripheral blood of multiple myeloma patients by immunoglobulin gene rearrangement studies // Brit. J. Haematol.—1989.—73, N 3.—P. 289—295.
55. Bakhas M. H., Van Reit I., Van Camp B. et al. Evidence that the clonogenic cell in multiple myeloma originates from a pre-switched but somatically mutated B-cell // Ibid.—1994.—87, N 1.—P. 68—74.
56. Billadeau D., Ahmann G., Greip P. et al. The bone marrow of multiple myeloma patients contains B cell populations at different stages of differentiation that are clonally related to the malignant plasma cell // J. Exp. Med.—1993.—178, N 3.—P. 1023—1031.
57. Kampre C., Hart S., Miller R. A. Expression of shared idiotypes by paraproteins from patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance // Brit. J. Haematol.—1994.—87, N 4.—P. 719—724.
58. King M. A., Wells J. W. Cell-bound immunoglobulin on peripheral blood mononuclear cells of patient with myeloma // Clin. Exp. Immunol.—1981.—45, N 3.—P. 552—556.
59. Berenson J. R., Lichtenstein A., Hart S. et al. Expression of shared idiotypes by paraproteins from patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance // Blood.—1990.—75, N 11.—P. 2107—2111.
60. Kiyotaki M., Cooper M. D., Bertoli L. F. et al. Monoclonal anti-Id antibodies react with varying proportion of human B lineage cells // J. Immunol.—1987.—138, N 12.—P. 4150—4158.
61. Terstappen L. W. M. M., Johnsen S., Segers-Nolten I. M. J. et al. Identification and characterization of plasma cells in normal bone marrow by high-resolution flow cytometry // Blood.—1990.—76, N 9.—P. 1739—1747.
62. Vescio R., Hong C., Coo J. et al. Multiple myeloma clones are derived from post-class switch precursor cells // Ibid.—1993.—82 (suppl.)—P. 259a.
63. Vescio R. A., Cao J., Hong Ch. H. et al. Myeloma Ig heavy chain V region sequences reveal prior antigenic selection and marked somatic mutation but no intraclonal diversity // J. Immunol.—1995.—155, N 5.—P. 2487—2497.
64. Kakizura A., Miller W. H., Umersom K. et al. Chromosomal translocation t(15; 17) in human acute promyelocytic leukemia fuses RAR alpha with novel putative transformation factor PML // Cell.—1991.—66, N 4.—P. 663—674.
65. Rabbits T., H. Chromosomal translocation in human cancer // Nature.—1994.—372, N 8502.—P. 143—149.
66. Sakhshi A., Jensen J. P., Goldman P. Cloning the chromosomal breakpoint of t(14; 18) human lymphomas clustering around JH on chromosome 14 and near a translocation unit on 18 // Cell.—1985.—41, N 3.—P. 899—906.
67. DeKlein A., Gewts van Kessel A., Grosfeld G. et al. A cellular oncogene is translocated to the Philadelphia chromosome in chronic myelocytic leukemia // Nature.—1982.—300, N 5894.—P. 765—767.
68. Urashitna M., Ogata A., Chanchan D. et al. Interleukin-6 promotes multiple myeloma cell growth via phosphorylation of Kinetoblastoma protein // Blood.—1996.—88, N 3.—P. 2219—2227.

Поступила в редакцию 06.03.97