

УДК 616-006-615.373.03:616.155.392

Д.Ф. Глузман, Л.М. Скляренко,
Т.С. Ивановская, С.В. Коваль,
Л.Ю. Полудненко, Н.И. Украинская

ЭВОЛЮЦИЯ ЛЕЙКЕМИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ МИЕЛОЛЕЙКОЗЕ

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

Хронический миелолейкоз (ХМЛ) — одна из наиболее частых форм миелопролиферативных новообразований. На долю ХМЛ, частота которого составляет 1,0–2,0 на 100 000 населения ежегодно, приходится около 5–20% всех лейкозов. ХМЛ диагностируется в любом возрасте, в том числе и у детей, но пик заболеваемости приходится на 5–6-е десятилетие жизни [1–3]. Факторы, вызывающие возникновение заболевания, пока остаются окончательно невыясненными [3]. В анамнезе большинства больных нет указаний на контакт с химическими канцерогенами или токсическими соединениями. Полагают, что к увеличению частоты ХМЛ ведет воздействие ионизирующей радиации. Средняя продолжительность латентного периода при возникновении ХМЛ у лиц, переживших атомную бомбардировку в Хиросиме и Нагасаки, составила 11 лет. У ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС, по нашим данным, ХМЛ продолжает диагностироваться спустя 10–25 лет после катастрофы.

ХМЛ является клональным процессом, возникающим в результате трансформации полипотентной гемопоэтической стволовой клетки (ПГСК) костного мозга, постоянно ассоциированным с наличием слитного гена *BCR-ABL* (J.D. Rowley, 1973). Данная генетическая аномалия возникает в результате реципрокной транслокации между хромосомами 9 и 22, что ведет к укорочению плеча одной из хромосом 22-й пары, определяемой при цитогенетическом исследовании как $t(9;22)(q34;q11)$. При этом протоонкоген *ABL* (нормальный клеточный гомолог вируса мышиной лейкемии Abelson), локализованный

на длинном плече хромосомы 9(q34), переносится на длинное плечо хромосомы 22 к расположенному в участке разрыва этой хромосомы гену *BCR*. Результатом слияния экзона 2 гена *ABL* с оставшейся на хромосоме 22 частью гена *BCR* (с экзоном b2 и b3 в зависимости от места разрыва гена *BCR*) является образование на хромосоме 22 химерного гена *BCR-ABL*. Продуктом данного гена является аномальный белок, обладающий высокой активностью тирозинкиназы. Именно этот белок считается ответственным за активацию путей сигнальной трансдукции, приводящих к аномальной пролиферации кроветворных клеток, уменьшению их адгезии к строме костного мозга и дефектной апоптотической реакции на действие мутагенных факторов.

Хотя начальными гематологическими проявлениями ХМЛ является нейтрофильный лейкоцитоз, представленный сегментоядерными гранулоцитами и незрелыми клетками этого ряда, ген *BCR-ABL* обнаруживается в клетках всех миелоидных линий, а также в некоторых лимфоидных и эндотелиальных клетках.

Цитогенетическая аномалия $t(9;22)(q34;q11)$, ведущая к образованию Филадельфийской хромосомы, имеет важное значение для диагностики ХМЛ, мониторинга течения заболевания и контроля эффективности терапии. Ph-хромосома первая из ассоциированных с опухолями человека цитогенетических аномалий, была открыта в 1960 г. Р.С. Nowell и Д.А. Hungeford спустя 115 лет после описания клинических проявлений ХМЛ J.H. Bennett и R. Virchow [2].

Наличие Ph-хромосомы и/или гена *BCR-ABL* является важным и единственным критерием, подтверждающим диагноз ХМЛ, установленный при рутинном цитоморфологическом и цитохимическом исследовании. Ph-хромосома при стандартном цитогенетическом исследовании при ХМЛ определяется в 95% случаев. С помощью молекулярно-генетического анализа — полимеразной цепной реакции (ПЦР) или флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) — химерный ген *BCR-ABL* обнаруживается у всех больных ХМЛ.

При ХМЛ, проходящем в своем развитии три фазы (хроническую, акселерации и бластного криза), у 80% больных, помимо Ph-хромосомы,

выявляются дополнительные цитогенетические аномалии, такие как трисомия 8 и 19 или $i(17q)$. В процессе трансформации могут обнаруживаться изменения в генах *TP53*, *RB1*, *MYC*, *p16/NK4a (CDKN2A)*, *RAS*, *AML1* и *ENVI1*, роль которых в развитии бластного криза пока остается невыясненной [4]. Как показывали последние исследования с использованием ДНК-микрочипов, они происходят в позднем периоде в хронической фазе ХМЛ или в начальной стадии фазы акселерации [5].

Приобретенные мутации ответственны за самообновляемость, выживаемость и aberrантную дифференцировку *BCR-ABL*-положительных ПГСК в хронической фазе ХМЛ. В свою очередь, это ведет к выработке и экспансии популяции неопластических клеток, сохраняющих в течение определенного времени способность к дифференцировке. Благодаря этому в хронической фазе ХМЛ в периферической крови обнаруживаются незрелые клетки (бласты, миелоциты), но преобладают зрелые элементы гранулоцитопоэза.

У большинства больных ХМЛ диагностируется в **хронической фазе** заболевания (медиана выживаемости 35–65 мес.). В периферической крови определяется нейтрофильный лейкоцитоз ($12-100 \cdot 10^9/\text{л}$). При подсчете лейкограммы палочкоядерные и сегментоядерные нейтрофилы составляют от 35 до 70%, содержание метамиелоцитов и миелоцитов (последних, как правило, больше) колеблется между 5 и 40%, промиелоцитов — от 10 до 15%. В большинстве случаев в момент установления диагноза количество бластов не превышает 1–2% (рис. 1). Важным диагностическим признаком является увеличение до 3–4% содержания базофилов, нередко при одно-

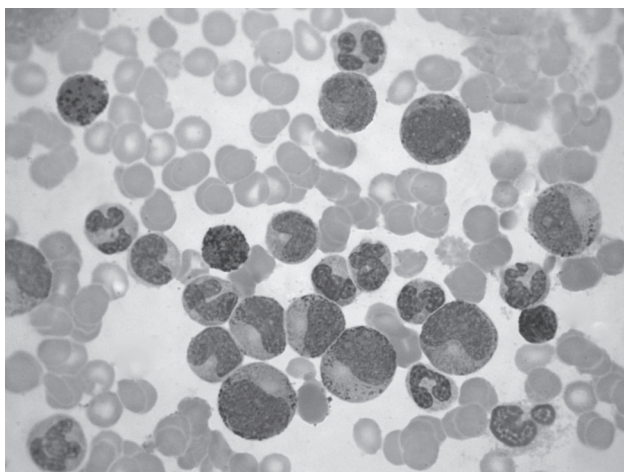


Рис. 1. Картина костного мозга при хроническом миелолейкозе в хронической фазе

временном повышении количества эозинофилов (базофильно-эозинофильная ассоциация).

В **фазе акселерации** ХМЛ, средняя продолжительность которой составляет 12–24 мес., прогрессирующее ухудшение состояния больных сочетается со следующими клинико-лабораторными показателями: содержание миелобластов в костном мозге в пределах 10–19%; количество базофилов — 20% и более; не связанная с терапией устойчивая тромбоцитопения ($<100 \cdot 10^9/\text{л}$); не чувствительное к терапии продолжающееся увеличение количества лейкоцитов в крови ($>10 \cdot 10^9/\text{л}$) и размеров селезенки; цитогенетическое подтверждение клональной эволюции. В фазе акселерации отмечается выраженные признаки дисгранулоцитопоэза и дисмиелопоэза, появление в мазках костного мозга гипергранулярных промиелоцитов и миелоцитов, приобретенной пельгеровской аномалии нейтрофилов или эозинофилов, кольцевых сидеробластов и мегалобластидных элементов, мегакариоцитов с малыми округлыми ядрами.

У многих больных ХМЛ в среднем через 4 года после начала заболевания в результате прогрессирования процесса происходит переход в острую фазу с развитием **бластного криза** [6]. У 20–25% больных ХМЛ бластный криз развивается без промежуточной фазы акселерации. Решающим для диагностики бластного криза ХМЛ считается: обнаружение 20% и более бластов в периферической крови и костной мозге и/или наличие экстрамедуллярных очагов лейкоэмической инфильтрации, состоящих исключительно из бластных клеток, в коже, лимфатических узлах, ЦНС, других тканях и органах, или обнаружение при гистологическом изучении трепанобиоптатов костного мозга крупных агрегатов и кластеров бластных клеток [1, 2, 6].

У 70% больных при бластном кризе ХМЛ лейкоэмические клетки имеют **миелоидную природу**, представлены трансформированными клетками-предшественниками гранулоцитарного, моноцитарного или эритробластического и мегакариоцитарного ряда, либо низкодифференцированными клетками этих ростков миелопоэза в различном сочетании (рис. 2). Приблизительно у 20–30% пациентов выявляющиеся в периферической крови и костном мозге бластные клетки имеют **лимфоидную природу** (рис. 3). В редких случаях выявляются одновременно отдельные популяции миелоидных и лимфоидных бластов.

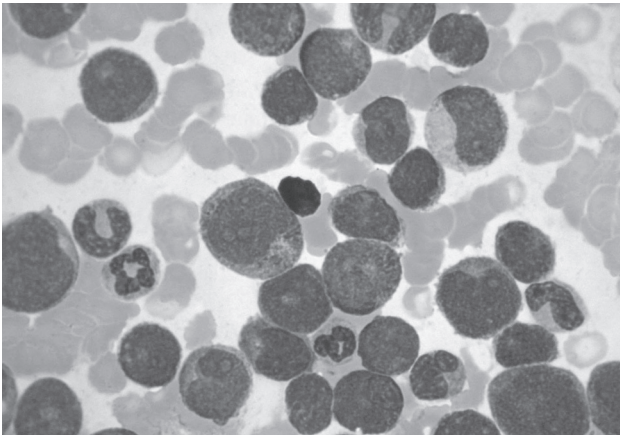


Рис. 2. Бластный криз хронического миелолейкоза по миелоидному типу

Применение цитохимических методов, наряду с обычными способами паноптической окраски мазков крови и костного мозга, позволяет достаточно надежно установить природу лейкоэмических клеток при бластном кризе ХМЛ в каждом конкретном случае [7]. При наиболее распространенном миелоидном подварианте бластного криза в лейкоэмических клетках определяется положительная реакция при выявлении активности миелопероксидазы (МПО) и нафтол-AS-D-хлорацетатэстеразы (ХАЭ), слабое диффузное окрашивание цитоплазмы клеток при определении активности кислой фосфатазы (КФ) и отрицательная реакция при выявлении активности кислой неспецифической эстеразы (КНЭ). В случаях, когда в наименее дифференцированных бластах при цитохимическом исследовании активность МПО не обнаруживается, для подтверждения природы лейкоэмических клеток проводится иммуноцитохимическое исследование с использованием моноклональных антител (мкАт) к указанному белку [8]. Установление признаков миелоидной или моноцитарной направленности дифференцировки бластных клеток выполняется также на основе выявления экспрессии антигенов CD13, CD14, CD15, CD33 и других [9]. Взаимодействие с мкАт к антигенам CD41 и CD61, к гликофору и гемоглобину А позволяет соответственно идентифицировать бластные клетки с признаками коммитации в клетки эритробластического и мегакариоцитарного ряда [10, 11].

При **лимфоидном варианте** бластного криза ХМЛ клетки имеют цитоморфологические признаки лимфобластов с высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением, содержат ядра с неправильными контурами (расщепленные и складчатые) с одной нуклеолой. В умеренно

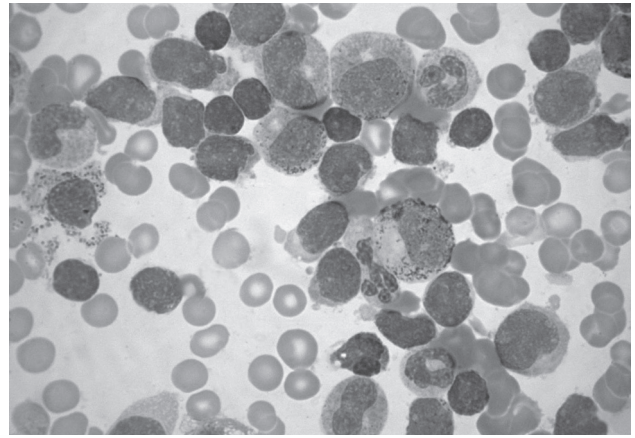


Рис. 3. Бластный криз хронического миелолейкоза по лимфоидному типу

базофильной цитоплазме клеток отсутствует азурофильная зернистость. Активность МПО в бластных клетках не выявляется, а при PAS-реакции в цитоплазме обнаруживается гликоген в виде крупных гранул или блоков.

В большинстве случаев лимфоидного бластного криза ХМЛ лейкоэмические клетки представлены трансформированными клетками-предшественниками В-лимфоцитов [12]. На поверхностных мембранах бластных клеток обнаруживается экспрессия антигенов CD10, CD19 и CD20, в ядрах клеток определяется терминальная дезоксирибонуклеотидилтрансфераза (ТdT). Иммуноглобулины на поверхностных мембранах бластов не выявляются, и в редких случаях в цитоплазме обнаруживаются тяжелые μ -цепи. У многих пациентов при лимфоидном варианте бластного криза ХМЛ на поверхностных мембранах лейкоэмических клеток определяется коэкспрессия одного или более миелоидных антигенов [16]. Описаны также редкие случаи трансформации ХМЛ у больных с Ph-хромосомой и t(3;7)q26;q21) в бластный криз, при котором неопластические клетки имеют иммунофенотипические признаки, сходные с острым лейкозом, представленным предшественниками миелоидных клеток и естественных клеток-киллеров: CD7⁺CD13⁺CD33⁺CD34⁺CD56⁺HLA-DR⁺ [13–15]. По данным доступной литературы, лишь у некоторых больных лейкоэмический клон при бластном кризе ХМЛ представлен ранними клетками-предшественниками Т-лимфоцитов: CD3⁺cytCD3⁺CD7⁺TdT⁺ [17].

Медиана выживаемости больных с лимфоидным вариантом бластного криза ХМЛ составляет 12 мес., а при наличии бластов миелоидного типа — 3–9 мес.

Достижением таргетной терапии больных ХМЛ стало успешное применение ингибиторов тирозинкиназы. Первым из них был иматиниб (гливек). Последующая генерация представлена такими препаратами как нилотиниб, дазатиниб и др. В этой связи повысился интерес к изучению примитивных лейкоэмических стволовых клеток (ЛСК) при ХМЛ на разных стадиях развития заболевания. У 70–90% пациентов, лечившихся иматинибом в хронической фазе ХМЛ, и у некоторых больных в стадии бластного криза удается добиться полного гематологического и цитогенетического ответа. При этом 5-летняя выживаемость без прогрессирования заболевания составляет от 80 до 95% [1, 2]. Однако при этом в 95% случаев сохраняются определяемые уровни мРНК *BCR-ABL*. У больных, прервавших терапию иматинибом, почти неизбежно развивается рецидив заболевания. Эти данные позволили предположить, что почти у всех больных существует нечувствительная к иматинибу популяция лейкоз-иницирующих клеток [18].

С.Н. Jamieson с соавт. [19] представили данные о существовании динамического компартамента ЛСК в условиях прогрессирования заболевания. Они показали, что программа самообновления, основного свойства стволовых клеток,

может быть реализована в коммитированных гемопоэтических клетках-предшественниках, в частности при миелоидном бластном кризе ХМЛ в пуле гранулоцитарно-моноцитарных клеток-предшественников [18–21]. При этом была установлена связь между *BCR-ABL* и сигнальным путем WNT в поддержании самообновления.

Пока остается открытым вопрос о природе ЛСК при лимфоидном бластном кризе. По крайней мере, в доступной литературе, эти данные отсутствуют.

Концепция об эволюции ЛСК при ХМЛ при прогрессировании заболевания находит все большее подтверждение (рис. 4). Известно, что при гемопоэзе в условиях нормы ПГСК дает начало клеткам всех линий гемопоэза. В хронической фазе ХМЛ экспрессия гена *BCR-ABL* в компарimente ПГСК ($CD34^+CD38^-CD45RA^-CD71-HLA-DR^{low}$) приводит к экспансии клеток миелопоэза и выработке аномального количества зрелых и незрелых гранулоцитов. Таким образом, ГСК в хронической фазе ХМЛ функционирует как лейкоз-иницирующая клетка. При гетеротрансплантации клеток больных ХМЛ в этой фазе, как и нормальных ГСК, мышам NOD/SCID транскрипты *BCR-ABL* обнаруживаются в клетках

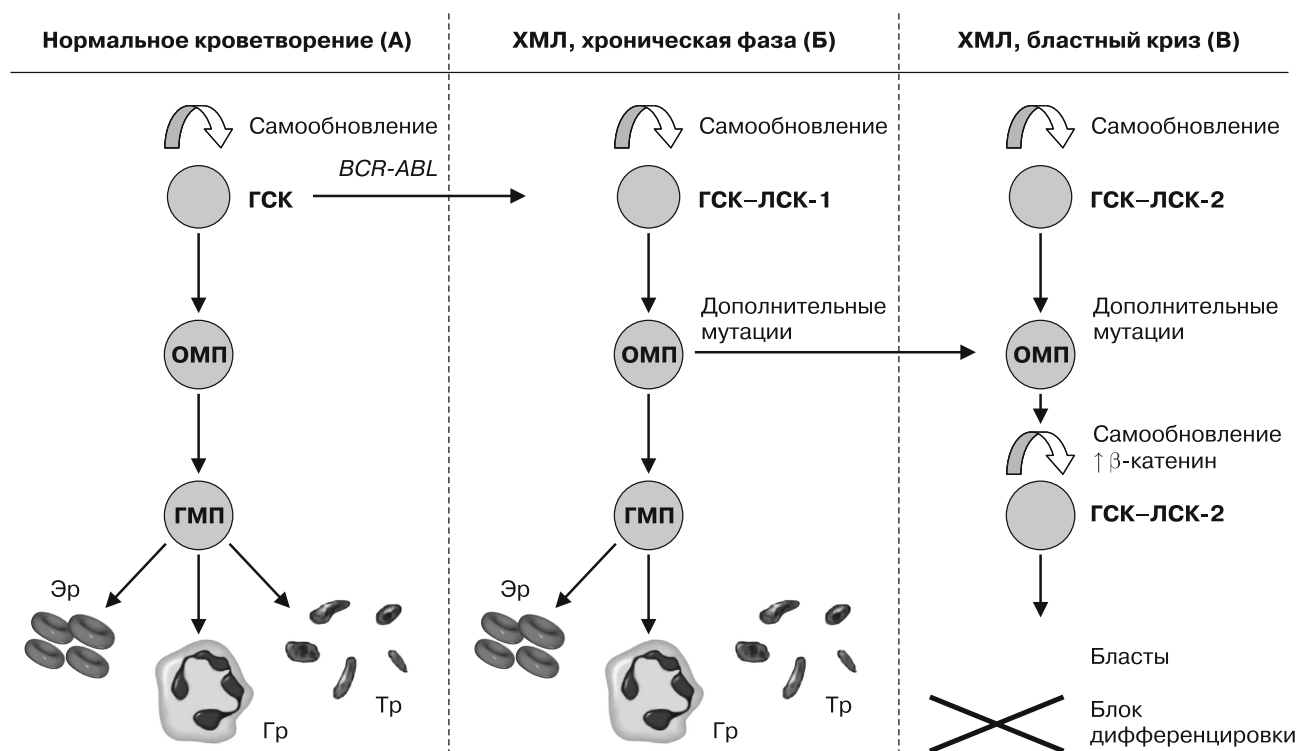


Рис. 4. Гемопоэтические стволовые клетки в норме (А), лейкоэмические стволовые клетки при хроническом миелолейкозе в хронической фазе (ЛСК-1) (Б) и при бластном кризе (ЛСК-2) (В). Модифицированная схема [18, 21, 22]

всех линий миелопоэза, в В-лимфоцитах и не определяются в Т-лимфоцитах.

Переход в фазу **бластного криза** обусловлен дополнительными генетическими и эпигенетическими изменениями, ведущими к появлению повышенного количества бластных клеток. Развитие бластного криза сопровождается также появлением популяции гранулоцитарно-макрофагальных предшественников (ГМП) с повышенной активностью β -катенина, способности к самообновлению. ГМП ХМЛ в фазе бластного криза ($CD34^+CD38^+Lin^-$) способны индуцировать лейкоз при гетеротрансплантации мышам с выраженным комбинированным иммунодефицитом. В модельных опытах у экспериментальных животных несколько десятков клеток из трансформированного *BCR-ABL* компартмента ГМП способны индуцировать заболевание, подобное ХМЛ. В хронической фазе ХМЛ активность β -катенина, как показано в ряде исследований, ограничивается фракцией ПГСК. В то же время у больных в фазе бластного криза активация β -катенина в ядрах клеток определяется в популяции ГМП.

Активация Wnt/ β -катенин сигнального пути, играющего важную роль в самообновлении стволовых клеток, была установлена в пробах больных ХМЛ в фазе бластного криза с помощью конфокального люминесцентного микроскопического анализа [19, 20]. У ряда больных активация β -катенина была ассоциирована с дерегуляцией в стволовых клетках и клетках-предшественниках киназы синтеза гликогена $\beta 3$ (*GSK3 β*) — важного отрицательного регулятора β -катенина. В некоторых случаях — с нарушенной экспрессией другого негативного регулятора сигнального пути — актина 2. Radich с соавт. при анализе экспрессии $CD34^+$ клеток в разных стадиях развития ХМЛ с помощью микроматриц идентифицировали ряд избирательно экспрессированных генов, функционирующих при самообновлении, дифференцировке клеток, реакции на повреждение ДНК [20]. Установлена активация Wnt сигнального пути при прогрессировании заболевания, связь со снижением экспрессии гена *JunB* вследствие его дерегуляции, вызванной факторами транскрипции *MDF1*. Представленные данные позволили прийти к заключению, что нарушение дифференцировки и усиление самообновления клеток-предшественников при ХМЛ служит ключевым компонентом в прогрессировании патологического процесса. Известно, что

в хронической фазе ХМЛ содержание транскриптов *BCR-ABL* выше в популяции ПГСК, чем в кроветворных клетках-предшественниках, но коренным образом изменяется при прогрессировании заболевания и развитии бластного криза.

В норме ПГСК дают начало возникновению кроветворных клеток всех линий (рис. 4А).

В хронической фазе ХМЛ экспрессия *BCR-ABL* в ЛСК-1, находящихся в компартменте ПГСК, приводит к экспансии аномального числа незрелых и зрелых гранулоцитов (рис. 4Б).

Прогрессирование в фазу бластного криза, сопровождающееся блоком дифференцировки и экспансией бластных клеток, происходит с участием дополнительных генетических и эпигенетических изменений и обусловлено приобретением клетками, относящимися к популяции ГМП с повышенной активностью β -катенина, способности к самообновлению (рис. 4В).

У больных с бластным кризом ХМЛ, подвергшихся лечению иматинибом, уменьшается активация β -катенина в ГМП, что служит подтверждением связи между активностью *BCR-ABL*-тирозинкиназы и способностью клеток-предшественников к самообновлению. Лейкемические ГМП являются продуктом генетической нестабильности, однако, специфические генетические изменения, благодаря которым ГМП приобретают способность к самообновлению, пока остаются невыясненными.

В хронической фазе ХМЛ в клетках-предшественниках отмечается нерегулируемая экспрессия генов дифференцировки мегакариоцитов и эритроцитов, приводящая к экспансии пула мегакариоцитарно-эритробластических клеток-предшественников. В этой же фазе заболевания в $CD34^+$ клетках-предшественниках увеличивается выработка хемокинов, ассоциированных с мобилизацией стволовых клеток [20].

Полагают, что недостаточная эффективность применяющихся цитотоксических агентов при ХМЛ обусловлена тем, что они действуют на популяции как ЛСК, так и нормальных гемопоэтических стволовых клеток [22–24]. Новая стратегия терапии больных предусматривает применение препаратов, мишенью действия которых были бы популяции ЛСК, определяющиеся в различных стадиях развития заболевания. Ряд подобных перспективных агентов (партенолид, TDZD-8) в настоящее время проходит предклинические исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Vardiman J.W. Chronic myelogenous leukemia, BCR-ABL1 positive. In: WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues / J.W. Vardiman, J.V. Melo, M. Baccarani, J. Thiele. — Lyon: IARC Press, 2008. — P. 32–37.
2. Vardiman J.W. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes / J.W. Vardiman, J. Thiele, D.A. Arber [et al.] // *Blood*. — 2009. — Vol. 114, № 5. — P. 937–951.
3. Baccarani M. Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European Leukemia Net / M. Baccarani, G. Saglio, J. Goldman [et al.] // *Blood*. — 2006. — Vol. 108, № 6. — P. 1809–1820.
4. Radich J.P. Gene expression changes associated with progression and response in chronic myeloid leukemia / J.P. Radich, H. Dal, M. Max [et al.] // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*. — 2006. — Vol. 103. — P. 2794–2799.
5. Ohmine K. Characterization of stage progression in chronic myeloid leukemia by DNA microarray with purified hematopoietic stem cells / K. Ohmine, J. Ota, M. Ueda [et al.] // *Oncogene*. — 2001. — Vol. 20. — P. 8249–8257.
6. Deininger M.W.N. Chronic myeloid leukemia / M.W.N. Deininger, J.M. Goldman // *Curr. Opin. in Hematol.* — 1998. — Vol. 5. — P. 302–308.
7. Глузман Д.Ф. Диагностическая онкогематология / Д.Ф. Глузман, Л.М. Склярченко, В.А. Надгорная. — К.: ДИА, 2011. — 256 с.
8. Anand M. Myeloperoxidase cytochemical negativity: an unexpected but intrinsic property of blasts of all phases of chronic myeloid leukemia / M. Anand, N. Ghara, R. Kumar [et al.] // *Ann. Hematol.* — 2005. — Vol. 84, №12. — P. 767–770.
9. Барышиников А.Ю. Экспрессия антигенов примитивной стволовой клетки на бластных клетках больных хроническим миелолейкозом / А.Ю. Барышиников // *Вестн. Рос. Акад. мед. наук*. — 1996. — № 3. — С. 9–13.
10. Pelloso L.A. Megakaryocytic blast crisis as a first presentation of chronic myeloid leukemia / L.A. Pelloso, O.G. Baiocchi, M.L. Chauffaille [et al.] // *Eur. J. Haematol.* — 2002. — Vol. 69, № 1. — С. 58–61.
11. Westfall D.E. Concurrent megakaryocytic and erythroid chronic myelogenous leukemia blast crisis / D.E. Westfall, L. Zhang, S. Song, S. Lee // *Arch. Pathol. Lab. Med.* — 2008. — Vol. 132, № 6. — P. 1021–1025.
12. Reid A.G. Phenotype of blasts in chronic myeloid leukemia in blastic phase. Analyse of bone marrow trephine biopsy and correlation with cytogenetics / A.G. Reid, V.A. De Melo, K. Elderfield [et al.] // *Leuk. Res.* — 2009. — Vol. 33, № 3. — P. 418–425.
13. Murase T. Blast crisis of chronic myelogenous leukemia exhibit immunophenotypic features of a myeloid/natural killer cell precursor / T. Murase, R. Suzuki, K. Tashiro [et al.] // *Int. J. Hematol.* — 1999. — Vol. 69, № 2. — P. 89–91.
14. Kahl C. Myeloid/natural killer cell precursor blast crisis of chronic myelogenous leukemia with two Philadelphia (Ph-1) chromosomes / C. Kahl, A.F. Pelz, R. Bartsch [et al.] // *Ann. Hematol.* — 2001. — Vol. 80, № 1. — P. 58–61.
15. Henzan H. Myeloid/natural killer cell blast crisis representing an additional translocation, t(3;7)(q26;q21) in Philadelphia-positive chronic myelogenous leukemia / H. Henzan, G. Yoshimoto, A. Okeda [et al.] // *Ann. Hematol.* — 2004. — Vol. 83, № 12. — P. 784–788.
16. Schmetzer H.M. Immunological classification of chronic myeloid leukemia distinguishes chronic phase, imminent blastic transformation, and acute lymphoblastic leukemia / H.M. Schmetzer, H.H. Gerhartz // *Eur. Hematol.* — 1997. — Vol. 25 (6). — P. 502–508.
17. Akashi K. T lymphoid/myeloid bilineal crisis in chronic myelogenous leukemia / K. Akashi, S. Mizuno, M. Harada [et al.] // *Exp. Hematol.* — 1993. — Vol. 21, № 6. — P. 743–748.
18. Stuart S.A. The CML stem cells: evolution of progenitors / S.A. Stuart, Y. Minami, J.Y.J. Wang // *Cell Cycle*. — 2009. — Vol. 8, № 9. — P. 1338–1343.
19. Jamieson C.H. Granulocyte-macrophage progenitors as candidate leukemic stem cells in blast crisis CML / C.H. Jamieson, L.E. Ailles, S.J. Dylla [et al.] // *N Engl J Med* 2004. — Vol. 351, № 7. — P. 657–667.
20. Jamieson C.H. Chronic myeloid leukemia stem cells / C.H. Jamieson // *In: Chronic myeloid leukemia* // *Am. Soc. Hematol.* — 2008. — P. 436–442.
21. Savona M. Getting to the stem of chronic myeloid leukemia / M. Savona, M. Talpaz // *Nature reviews / Cancer*. — 2008. — Vol. 8. — P. 341–350.
22. Huntly B.J. Blast from the past: new lessons in stem cell biology from chronic myelogenous leukemia / B.J. Huntly, D.G. Gilliland // *Cancer Cell*. — 2004. — № 9. — P. 199–201.
23. Wang J.C.Y. Cancer stem cells: lessons from leukemia / J.C.Y. Wang, J.E. Dick // *Trends in Cell Biol.* — 2005. — Vol. 15, № 9. — P. 496–501.
24. Jordan C.T. The leukemic stem cell / C.T. Jordan // *Best Pract. Res. Clin. Haematol.* — 2007. — Vol. 20, № 1. — P. 13–18.

ЕВОЛЮЦІЯ ЛЕЙКЕМІЧНИХ СТОВБУРОВИХ КЛІТИН ПРИ ХРОНІЧНОМУ МІЄЛОЛЕЙКОЗІ

Д.Ф. Глузман, Л.М. Склярченко, Т.С. Івановська, С.В. Коваль, Л.Ю. Полудненко, Н.І. Українська

При хронічному мієлолейкозі (ХМЛ) існують, принаймі, два типи лейкемічних стовбурових клітин. Набуті мутації гена *BCR-ABL* в $CD34^+CD38^-$ клітинах викликають розвиток ХМЛ з аберантним диференціюванням і проліферацією клітин мієлопоезу. Трансформована гемопоетична стовбура клітина функціонує як лейкозіндукуюча або лейкемічна стовбура клітина протягом хронічної фази захворювання ХМЛ. Перехід в стадію бластного кризу, зумовлений додатковими генетичними і епігенетичними змінами, супроводжується набуттям клітинами-попередниками гранулоцитів і макрофагів спроможності до самооновлення і підвищеною активністю β -катеніну.

EVOLUTION OF LEUKEMIC STEM CELLS IN CHRONIC MYELOID LEUKEMIA

D.F. Gluzman, L.M. Sklyarenko, T.S. Ivanovskaya, S.V. Koval, L.Yu. Poludnenko, N.I. Ukrainskaya

There are at least two distinct types of leukaemic stem cells in chronic myeloid leukaemia (CML). Accumulating evidence suggests that the acquired *BCR-ABL* mutation in $CD34^+CD38^-$ cells initiates chronic phase CML and results in aberrant stem cell differentiation and proliferation. Thus the transformed hematopoietic stem cell functions as the leukaemia-initiated cell during the chronic phase of CML. Transition to blast crisis involves additional genetic and epigenetic alterations leading to the accumulation of blasts. Progression to BC also results in the acquisition of self-renewal potential by a granulocyte-macrophage progenitor cells with elevated β -catenin activity.