

УДК 616-006-615.373.03:616.155.392

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

ЛЕЙКЕМИЧЕСКИЕ СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ

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

Первые описания морфологических и клинических признаков различных форм лейкозов были представлены в 1842–1855 гг. Donne, Craigie, Bennett, Virchow [19]. В последующие десятилетия, благодаря совершенствованию методов диагностики, классификации лейкозов постоянно уточнялись и совершенствовались, вводились новые нозологические формы, что, в конечном счете, привело к созданию современной классификации ВОЗ опухолевых заболеваний кроветворной и лимфоидной тканей [50].

В основу классификации ВОЗ (2008) положена концепция о существовании клоногенной лейкемической стволовой клетки (ЛСК), инициирующей возникновение тех или иных форм лейкозов и миелодиспластических синдромов.

Отметим, что гипотеза о наличии стволовых клеток опухолей была выдвинута более 150 лет назад Virchow [55] и Cohnheim [13] и подтверждена результатами исследований, проведенных в 70-х годах прошлого столетия. Было установлено, что среди общей популяции лейкемических клеток имеются редкие клетки, обладающие способностью к самоподдержанию и определяющие экспансию лейкемического клона.

Полагают, что ЛСК обладают сходными с нормальными гемопоэтическими стволовыми клетками (ГСК) фенотипическими и функциональными признаками, за исключением присущей последним способности дифференцироваться в клетки различных линий гемопоэза. Популяции нормальных ГСК и ЛСК используют одинаковые механизмы, обеспечивающие их самообновление и стимулирующие пролиферацию. Вместе с тем, между ними существуют и безусловные различия [1]. В настоящее время принципиальным является

вопрос о происхождении ЛСК — возникают ли они из нормальных ГСК или из их ближайших потомков — коммитированных кроветворных клеток-предшественников, приобретающих свойства стволовых [2,4].

Лейкемические стволовые клетки при острых миелоидных лейкозах. Экспериментальные доказательства существования ЛСК при остром миелоидном лейкозе (ОМЛ) были впервые получены Lapidot с соавт. [32] и подтверждены рядом других исследователей [9, 16, 41, 43]. ЛСК, подобно нормальным ГСК, дают начало дочерним кроветворным клеткам-предшественникам, утрачивающим способность к самообновлению и превращающимся в лейкемические бласты. В основе лейкемической трансформации ГСК или их ближайших потомков лежат приобретенные мутации. Линейная принадлежность лейкемических клеток и уровень их дифференцировки определяется с помощью иммунофенотипических маркеров [23,41].

До последнего времени рассматривались две основные модели лейкемогенеза. Согласно стохастической модели, лейкоз представлен гомогенной популяцией незрелых клеток, из которых лишь немногие способны к самообновлению и пролиферации [30]. В отличие от этого, иерархическая модель предполагает, что лейкоз — это гетерогенная популяция клеток, среди которых только небольшой процент ЛСК генерирует лейкемические клоны [9]. Недавно была предложена третья модель развития заболевания [42]. В отличие от первых двух моделей, в соответствии с которыми только немногочисленные недифференцированные клетки ответственны за возникновение и поддержание патологического процесса, авторы третьей полагают, что зрелые клетки вновь приобретают способность к самообновлению. Это позволяет рассматривать лейкоз как заболевание, при котором фенотипически зрелые и незрелые неопластические клетки, характеризующиеся генетической нестабильностью, пролиферируют и образуют лейкемические клоны с селективной способностью к распространению, основанной на их пролиферативных свойствах и способности к выживанию.

Существование клоногенных ЛСК было показано в опытах по гетеротрансплантации на

мышьях с выраженным комбинированным иммунодефицитом (SCID) и мышьях NOD/SCID [16, 23, 32, 41]. Последние были получены путем скрещивания нетучных диабетических мышьях (NOD) и мышьях SCID. Мыши первой категории не имеют В- и Т-лимфоцитов, а у вторых не определяется активность естественных клеток-киллеров и имеются другие признаки иммунодефицита — дефекты активности макрофагов и активизации комплемента [16, 23, 32, 41].

При трансплантации лейкоэмических клеток костного мозга больных различными формами ОМЛ (кроме острого промиелоцитарного лейкоза, ОМЛ М3) было показано, что клональными свойствами обладали лишь ЛСК, содержащиеся во фракциях $CD34^+CD38^-$ или $CD34^+CD38^{+/low}$ клеток, доля которых среди бластных клеток у больных ОМЛ составляет 0,1–1% [42]. Эти клетки, получившие название NOD/SCID-лейкоз-инициирующих клеток (SL-ICs), будучи пересаженными второму и третьему поколению идентичных мышьях, приживлялись и индуцировали лейкоз. Пока не идентифицированы маркеры, позволяющие различать коротко- и длительно-живущие SL-ICs.

В ряде исследований показано, что нормальные ГСК и ЛСК имеют ряд общих маркеров поверхностных мембран и отличаются по экспрессии других антигенов. Так, на нормальных ГСК и ЛСК экспрессируются антигены CD34, CD71 и HLA-DR. В то же время антигены Thy-1 (CD90) и c-kit (CD117) экспрессируются на ГСК в норме и не выявляются на ЛСК. Антиген CD123 (α -субъединица рецептора ИЛ-3) экспрессируется на ЛСК и не обнаруживается на ГСК в норме [6, 7]. Следует отметить что в ряде случаев могут быть успешно пересажены и инициируют лейкоз у мышьях цитогенетически аномальные ЛСК, обнаруживаемые у некоторых больных ОМЛ в популяции $CD34^+CD90^+$ клеток и крайне редко $CD34^-$ клетки [6–8]. При остром промиелоцитарном лейкозе (ОМЛ М3), в отличие от других форм миелоидных лейкозов, характерная транслокация $t(15;17)(q22;q12)$ обнаруживается в $CD34^-CD38^+$, но не в $CD34^+CD38^-$ клетках [8].

Исследования на мышьях NOD/SCID показали, что подобно нормальному гемопоэзу ОМЛ имеют иерархическую организацию, которая инициируется и поддерживается ЛСК и дает начало коротко- и длительно-живущим SL-ICs, обладающим репопулирующими свойствами.

Последние, в свою очередь, приводят к появлению клеток с аномальными дифференцировочными программами и выработке бластов и аномально дифференцированных лейкозных клеток [15]. В то же время недавно было установлено, что клетки, экспрессирующие маркеры зрелых миелоидных клеток (CD33 или CD13), могут функционировать в качестве SL-ICs. Тем самым, остается открытым вопрос, может ли экспрессия поверхностных маркеров определять функционирование клеток как стволовых [52]. Эти данные согласуются с результатами исследований, в которых было показано, что коммитированные клетки-предшественники и зрелые клетки, не обладающие способностью к самоподдержанию, могут быть мишенями для лейкоэмической трансформации. Например, активация промоторных элементов ряда миелоидно-специфических генов человека (таких как *MRP8*, *C11b* или катепсина G) индуцирует лейкоз человека на трансгенных мышьях моделях [59]. Недавно было показано, что слитной ген лейкозов *MLL-ENL*, образующийся в результате транслокации $t(11;19)$, индуцирует тот же тип лейкоза при трансдукции в ГСК, общие миелоидные предшественники (ОМП) или гранулоцитарно/макрофагальные клетки-предшественники (ГМП). Подобным же образом слитной ген *MOZ-TIF2* участвует в лейкоэмической трансформации как ГСК, так и коммитированных миелоидных клеток-предшественников. Таким образом, активация соответствующего онкогена в зрелой кроветворной клетке может приводить к ее трансформации в ЛСК, обладающую способностью к самообновлению. С другой стороны, при использовании другого партнера слитного гена *MLL-GAS7* было установлено, что к возникновению смешанолнейных лейкозов у мышьях ведет трансдукция только мышьях ГСК, но не ОМП или клеток-предшественников гранулоцитов/макрофагов. Таким образом, возникают сомнения в существовании универсального фенотипа ЛСК и не исключаются вариации в экспрессии антигенов поверхностной мембраны ЛСК у отдельных больных с одной и той же формой лейкоза.

Задача идентификации специфических генов и поверхностных маркеров, экспрессируемых ЛСК, представляется крайне трудной. ЛСК скорее могут быть охарактеризованы функционально, чем по фенотипу, и должны рассматриваться как “лейкоз-инициирующие клетки” [38]. Неясно, отражают ли работы, проводимые с ис-

пользованием мышиных моделей SCID и NOD/SCID, физиологические и/или патологические процессы, происходящие в организме человека. Пока же на основе этих исследований может быть сделан вывод, что способность трансформированных клеток, независимо от их фенотипа и функционирования в организме мышей с иммунодефицитом, инициировать и поддерживать развитие лейкоза у человека является наиболее важным биологическим признаком ЛСК [4].

Фенотип лейкоэмических стволовых клеток при хроническом миелолейкозе. Хронический миелолейкоз (ХМЛ) является клональным процессом, возникающим в результате трансформации ГСК костного мозга, ассоциированным с наличием слитного гена *BCR-ABL* [54]. ХМЛ в своем развитии проходит три фазы (хроническую, акселерации и бластного криза). В процессе трансформации, сопровождающейся развитием бластного криза, могут обнаруживаться изменения в генах *TP53*, *RB1*, *MYC*, *p16/NK4a (CDKN2A)*, *RAS*, *AML1* и *ENV1*. У 70% больных при бластном кризе ХМЛ лейкоэмические клетки имеют миелоидную природу, а у остальных — лимфоидную. При ХМЛ выявлены, по крайней мере, два типа клеток, способных к самоподдержанию: примитивные ГСК с мутациями *BCR-ABL*, ответственные за выработку незрелых и зрелых миелоидных клеток в хронической фазе заболевания, и популяция гранулоцитарно-макрофагальных клеток-предшественников (ГМП), приобретающих присущую стволовым клеткам способность к самоподдержанию в стадии бластного криза [25, 27, 49, 57]. При гетеротрансплантации клеток больных ХМЛ в хронической фазе заболевания мышам NOD/SCID транскрипты *BCR-ABL* обнаруживаются в клетках всех линий миелопоэза, в В-лимфоцитах и не определяются в Т-лимфоцитах. ГМП при ХМЛ в фазе бластного криза ($CD34^+CD38^+Lin^-$) также способны индуцировать лейкоз при гетеротрансплантации мышам с выраженным комбинированным иммунодефицитом [46]. В этих ЛСК 2-го типа отмечается активация Wnt/ β -катенин сигнального пути, играющего важную роль в самоподдержании стволовых клеток, и снижение экспрессии гена *Jun B* вследствие его дерегуляции, вызванной фактором транскрипции (*MDF1*) [46].

Молекулярные механизмы, регулирующие самообновление нормальных гемопоэтических стволовых клеток и лейкоэмических стволовых клеток. Интенсивно изучается ряд генов, факторов

транскрипции, регуляторов клеточного цикла, модулирующих самообновление, пролиферацию и дифференцировку ГСК. Такие гены, как *SCL*, *GATA-2*, *LMO-2* и *AML1* (последние известны также как *CBFA2* и *RUNX1*) управляют регуляцией транскрипции на ранних стадиях гемопоэза. Дерегуляция этих генов в результате хромосомных аномалий играет ключевую роль в лейкоэмогенезе. Так, ген *SCL*, кодирующий соответствующий фактор транскрипции, является наиболее частой мишенью хромосомных перестроек у детей с Т-клеточным лимфобластным лейкозом (Т-ОЛЛ). Ген *SCL* в норме экспрессируется в ГСК и клетках-предшественниках и его активация может индуцировать процесс злокачественной трансформации [34]. Анормальная активация гена *AML1* в результате транслокации $t(8;21)$ и образование слитного гена *AML-ETO*, индуцирующего самообновление стволовой клетки, приводит к развитию миелоидного лейкоза [39].

В регуляции самообновления и дифференцировки ГСК играют важную роль такие факторы транскрипции как гены *Homeobox (Hox)*, включая *HoxB4*. Ген *HoxB4* интенсивно экспрессируется в ГСК, играет важную роль в их экспансии. При ОМЛ, как правило, наблюдается нарушение регуляции экспрессии *HoxA9*, одного из генов семейства *Hox* [33].

Wnt-сигнальный путь играет важную роль в регуляции функций ГСК и кроветворных клеток-предшественников [48]. Его активация увеличивает экспрессию таких факторов транскрипции и регуляторов клеточного цикла, как *HoxB4* и *Notch-1* [17].

Notch/Jagged путь модулирует внеклеточные регуляторные сигналы, контролирующие судьбу ГСК [3]. Члены семейства Notch играют критическую роль в поддержании ГСК в недифференцированном состоянии и могут действовать как сдерживающие для факторов, управляющих самообновлением и линейной коммитацией [35]. Установлено, что ген, кодирующий рецептор Notch, подвергается реаранжировке при хромосомных транслокациях у больных Т-ОЛЛ [18]. Факторы транскрипции и регуляторы клеточного цикла, ассоциированные с онкогенезом, такие как *Bmi-1* и *Sonic hedgehog (Shh)*, регулируют пролиферацию ГСК и ЛСК [18]. *Bmi-1*, член семейства Polycomb [51], экспрессируется в нормальных ГСК и ЛСК и регулирует их самообновление, модулируя активность генов, управляющих пролиферацией, выживаемостью

и линейной коммитацией [36]. Несмотря на отсутствие прямых доказательств, роль *Shh* в комбинации с различными факторами роста в регуляции самообновления ГСК подтверждена в опытах *in vitro* [5]. С ограничением активации ГСК, выбором линейной коммитации и предотвращением лейкогенеза ассоциируется PTEN-негативный регулятор фосфатидилинозитол-3 киназа (PI3K) [61]. Зависимость от PTEN отличает ГСК от ЛСК [58].

Фенотип лейкоэмических стволовых клеток при острых лимфоидных лейкозах. В ранее проведенных исследованиях было показано, что к воспроизведению ОЛЛ у иммунодефицитных мышей после внутривенной трансплантации способны только незрелые клетки с фенотипом CD34⁺CD19⁻ [10, 12, 14]. Позднее появились данные о том, что свойствами ОЛЛ-иницирующих клеток обладает также более зрелая субпопуляция CD34⁺CD19⁺ лейкоэмических бластов. Подобные ЛСК были обнаружены при ОЛЛ “общего типа” с транслокацией t(12;21) [11, 22]. В то же время, CD34⁺CD19⁻ кандидаты в ЛСК определялись при двух типах заболевания высокого риска — при ОЛЛ у новорожденных с t(4;11) и у взрослых больных с Ph⁺-ОЛЛ, который характеризуется наличием транслокации t(9;22) [11,22]. Результаты опытов по серийной трансплантации показали, что лимфоидные ЛСК человека с более зрелым фенотипом также способны воспроизводить лейкоз ОЛЛ из В-клеток-предшественников [28]. По данным Kong et al. [28], лейкоз-иницирующие клетки были обнаружены как среди CD34⁺CD38⁺CD19⁺ бластов, так и в субпопуляции CD34⁺CD38⁻CD19⁺ клеток.

Таким образом, лимфоидные ЛСК подобно их миелоидным аналогам, являются достаточно гетерогенными [10, 28]. Подтверждением служат результаты молекулярно-генетических исследований. Клинически и генетически различные подтипы ОЛЛ возникают в результате транслокации, происходящей на определенных стадиях развития лимфоидных клеток. Так, трансформированные лейкоз-иницирующие стволовые клетки с фенотипом коммитированных В-клеток-предшественников при *P190* и *P210 BCR-ABL* ОЛЛ лежат в основе развития различных биологических и клинических форм заболевания. Подобным же образом коммитированными В-клетками-предшественниками представлены ОЛЛ у детей со слитным геном *ETV6-RUNX1 (TEL-AML1)* [28]. При установлении диагноза

ОЛЛ и выявлении рецидивов было также показано существование ряда генетически отличных субклонов ЛСК, подвергающихся эволюции в процессе течения болезни [40, 56].

Взаимодействие между лейкоэмическими стволовыми клетками и нишами костного мозга. Подобно нормальному ГСК, ЛСК находятся в нишах костного мозга в покоящемся состоянии и защищены от цитотоксического действия химиотерапевтических агентов [45]. На модели иммунодефицитных мышей было показано, что CD34⁺CD38⁻ ЛСК при ОМЛ приживаются в богатой остеобластами зоне эндоста [10, 24]. Совместное культивирование лейкоэмических бластов или ЛСК с мезенхимальными стволовыми клетками (МСК) (суррогатная модель ниши) приводит к повышению устойчивости клеток к химиотерапии [47]. Важную роль в этом играют механизмы адгезии между ЛСК и нишами костного мозга с участием антигена CD44 [26]. Использование CD44 в качестве мишени может способствовать эрадикации миелоидных ЛСК человека [26]. Изучение механизмов взаимодействия между нишами и ЛСК послужит основой для разработки более эффективной стратегии лечения больных лейкозами.

Терапия, направленная против лейкоэмических стволовых клеток. Основная цель изучения лейкоз-иницирующих клеток — длительное излечение больных, прежде всего с ОМЛ, путем разработки стратегии, которая позволила бы добиться эрадикации ЛСК. В качестве одного из подходов может быть использовано воздействие на молекулярные мишени — белки и сигнальные пути, важные для выживания ЛСК, и не оказывающие влияния на нормальные ГСК [44]. Эффективным в эрадикации ЛСК, как показывают опыты на моделях у животных, может быть комбинированное ингибирование двух специфических путей. Первый из них включает индукцию оксидативного стресса в комбинации с ингибированием ядерного фактора κВ (NF-κВ), в физиологических условиях передающего сигналы выживания [10]. Успешно ингибировать эти два процесса и приводить к избирательному апоптозу ЛСК *in vitro* и *in vivo* может ингибитор протеасом MG-132 [20]. Предклинические испытания проходят также препарат растительного происхождения партенолид [21].

Другой подход — влияние на процесс адгезии между ЛСК и их нишами в костном мозге с целью мобилизации покоящихся ЛСК и их освобож-

дения от защитного действия микроокружения [29, 31]. С этой целью могут быть использованы Г-КСФ и антагонисты CXCR4 [37, 60]. Сделать резистентные ЛСК чувствительными к химиотерапии можно попытаться с помощью агентов, вызывающих их переход из состояния покоя G0 в S-фазу клеточного цикла [53].

Необходимы дальнейшие усилия для изучения биологии ЛСК и преодоления их резистентности к терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дризе Н.И. Различия между лейкозными и нормальными кроветворными стволовыми клетками // Онкогематология. — 2006. — № 1–2. — С. 5–9.
2. Морозова В.Т. Стволовые клетки в гематологии // Лаб. диагностика. — 2012. — № 1 (59). — С. 57–67.
3. Artavanis-Tsakonas S., Rand M.D., Lake R.J. Notch signaling: cell fate control and signal integration in development // *Science*. — 1999. — Vol. 284. — P. 770–776.
4. Bapat Sh. *Leukemic stem cells. In: Cancer stem cells. Identification and targets.* — Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons, 2009. — P. 27–55.
5. Bhardway G., Murdoch B., Wu D. et al. Sonic hedgehog induces the proliferation of primitive human hematopoietic cells via BMP regulation // *Nat. Immunol.* — 2001. — Vol. 2. — P. 172–180.
6. Blair A., Hogge D.E., Ailles L.E. et al. Lack of expression of Thy-1 (CD90) on acute myeloid leukemia cells with long-term proliferative ability in vitro and in vivo // *Blood*. — 1997. — Vol. 89. — P. 3104–3112.
7. Blair A., Sutherland H.J. Primitive acute myeloid leukemia cells with long-term proliferative ability in vitro and in vivo lack surface expression of c-kit (CD117) // *Exp. Hematol.* — 2000. — Vol. 28. — P. 660–667.
8. Bonnet D. Normal and leukemic stem cells // *Br. J. Haematol.* — 2005. — Vol. 130. — P. 469–479.
9. Bonnet D., Dick J.E. Human acute myeloid leukemia is organized a hierarchy that originate from a primitive haematopoietic cell // *Nat. Med.* — 1997. — Vol. 3. — P. 730–737.
10. Buss E.C., Ho A.D. Leukemia stem cells // *Int. J. Cancer*. — 2011. — Vol. 129, № 10. — P. 2328–2336.
11. Castor A., Nilsson L., Astrand-Grundstrom I. et al. Distinct patterns of hematopoietic stem cell involvement in acute lymphoblastic leukemia // *Nat. Med.* 2005. — Vol. 11. — P. 630–637.
12. Cobaleda C., Gutierrez-Cianca N., Perez-Losada J. et al. A primitive hematopoietic cells is the target for the leukemic transformation in human Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia // *Blood*. — 2000. — Vol. 95. — P. 1007–1013.
13. Cohnheim J. Ueber Entzündung und Eiterung // *Path. Anat. Physiol. Klin. Med.* — 1867. — N 40. — P. 1–79.
14. Cox C.V., Evely R.S., Oakhill A. et al. Characterization of acute lymphoblastic leukemia progenitor cells // *Blood*. — 2004. — Vol. 104. — P. 2919–2925.
15. Dick J.E. Stem cells: self-renewal writ in blood // *Nature*. — 2003. — Vol. 423. — P. 231–233.
16. Dick J.E. Normal and leukemic stem cells assayed in SCID mice // *Semin. Immunol.* — 1996. — Vol. 8. — P. 197–206.
17. Duncan A.W., Rattis F.M., DiMascio L.N. et al. Integration of Notch and Wnt signalling in hematopoietic stem cells maintenance // *Nat. Immunol.* — 2005. — Vol. 6. — P. 314–322.
18. Ellison L.W., Bird J., West D.C. et al. TAN-1, the human homolog of the *Drosophila* notch gene, is broken by chromosomal translocations in T lymphoblastic neoplasms // *Cell*. — 1991. — Vol. 66. — P. 649–661.
19. Estrov Z. The leukemia stem cell. In: *Acute myelogenous leukemia. L. Nagarajan (ed.) // Cancer Treatment and Research 2010.* — Vol. 145. — P. 1–17.
20. Guzman M.L., Swiderski C.F., Howard D.S. et al. Preferential induction of apoptosis for primary human leukemic stem cells // *Proc. Natl. Acad. Sci.* — 2002. — Vol. 99. — P. 16220–16225.
21. Guzman M.L., Rossi R.M., Karnischny L. et al. The sesquiterpene lactone parthenolide induce apoptosis of human acute myelogenous leukemia stem and progenitor cells // *Blood*. — 2005. — № 105. — P. 4163–4169.
22. Hong D., Gupta R., Ancliff P. et al. Initiating and cancer-propagating cells in TEL-AML1-associated childhood leukemia // *Science*. — 2008. — Vol. 319. — P. 336–339.
23. Huntly B.J.D., Gilliland D.G. Leukemia stem cells and the evolution of cancer — stem cell research // *Nature Rev/ Cancerl.* — 2005. — Vol. 5. — P. 311–320.
24. Ishikawa F., Yoshida S., Saito Y. et al. Chemotherapy-resistant human AML stem cells home to and engraft within the bone-marrow endosteal region // *Nat. Biotechnol.* — 2007. — Vol. 25. — P. 1315–1321.
25. Jamieson C.H., Ailles L.E., Dylla S.J. et al. Granulocyte-macrophage progenitors as candidate leukemic stem cells in blast crisis CML // *N. Engl. J. Med.* — 2004. — Vol. 351. — P. 657–667.
26. Jin L., Hope K.J., Zhai Q. et al. Targeting of CD44 eradicates human acute myeloid leukemic stem cells // *Nat. Med.* — 2006. — № 12. — P. 1167–1174.
27. Jordan C.T. The leukemic stem cells // *Bes.t Pract. Res. Clin. Haematol.* — 2007. — Vol. 20. — P. 13–18.
28. Kong Y., Yoshida S., Saito Y. et al. CD34⁺CD38⁺CD19⁺ as well as CD34⁺CD38⁺CD19⁺ cells are leukemia-initiating cells with self-renewal capacity in human B-precursor ALL // *Leukemia*. — 2008. — Vol. 22. — P. 1207–1213.
29. Konopleva M.Y., Jordan C.T. Leukemia stem cells and microenvironment: biology and therapeutic targeting // *J. Clin. Oncol.* — 2011. — Vol. 29. — P. 591–599.
30. Korn A.P., Henkelman R.M., Ottensmeyer F.P., Till J.E. Investigations of a stochastic model of haemopoiesis // *Exp. Hematol.* 1973. — Vol. 1. — P. 362–375.
31. Lane S.W., Scadden D.T., Gilliland D.G. The leukemic stem cells niche: current concepts and therapeutic opportunities // *Blood*. — 2009. — Vol. 114. — P. 1150–1157.
32. Lapidot T., Sirard C., Vormoor J. et al. A cell initiating human acute myeloid leukaemia after transplantation into SCID mice // *Nature*. — 1994. — Vol. 367. — P. 645–648.
33. Lawrence H.J., Rozenfeld S., Cruz C. et al. Frequent co-expression of the HOXA9 and MEIS1 homebox genes in human myeloid leukemias // *Leukemia*. — 1999. — Vol. 13. — P. 1993–1999.
34. Lecuyer E., Hoang T. SCL: from the origin of hematopoiesis to stem cells and leukemia // *Exp. Hematol.* — 2004. — Vol. 32. — P. 11–24.
35. Lessard J., Sauvageau G. Bmi-1 determines the proliferative capacity of normal and leukaemic stem cells // *Nature*. — 2003. — Vol. 423. — P. 255–260.
36. Lessard J., Baban S., Sauvageau G. Stage-specific expression of polycomb group genes in human bone marrow cells // *Blood*. — 1995. — Vol. 91. — P. 1216–1224.
37. Lowenberg B., van Putten W., Theobald M. et al. Effect of priming with granulocyte colony-stimulating factors on the outcome of chemotherapy for acute myeloid leukemia // *N. Engl. J. Med.* — 2003. — Vol. 349. — P. 743–752.
38. Morrison S.J., Uchida N., Weissman I.L. The biology of hematopoietic stem cells // *Ann. Rev. Cell. Dev. Biol.* — 1995. — Vol. 11. — P. 35–71.
39. Mulloy J.C., Cammenga J., MacKenzie K.L. et al. The AML1-ETO fusion protein promotes the expansion of human hematopoietic stem cells // *Blood*. — 2002. — Vol. 99. — P. 15–23.
40. Notta F., Mullighan C.G., Wang J.C. et al. Evolution of hu-

- man BCR-ABL1 lymphoblastic leukemia-initiating cells // *Nature*. — 2011. — Vol. 469. — P. 362–367.
41. Passequé E., Jamieson C.H.M., Ailles L.E., Weissman I.L. Normal and leukemic hematopoiesis: are leukemias a stem cell disorder or a reacquisition of stem cell characteristics // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 2003. — Vol. 100. — P. 11842–11849
 42. Ravandi F., Estrov Z. Eradication of leukemia stem cells as a new goal therapy in leukemia // *Clin. Cancer. Res.* — 2006. — Vol. 12. — P. 340–344.
 43. Reya T., Morrison S., Clarke M., Weissman I. Stem cells, cancer and cancer stem cells // *Nature*. — 2001. — Vol. 414. — P. 105–111.
 44. Roboz G.J., Guzman M.L. Acute myeloid leukemia stem cells: seek and destroy // *Expert. Rev. Hematol.* — 2009. — № 2. — P. 663–672.
 45. Rozenveld-Genqien M., Baas I.O., van Gosliga D. et al. Expansion of normal and leukemic human hematopoietic stem/progenitor cells, requires rac-mediated interaction with stromal cells // *Exp. Hematol.* — 2007. — Vol. 35. — P. 782–792.
 46. Savona M., Talpaz M. Getting to the stem of chronic myeloid leukemia // *Nature Rev/Cancer*. — 2008. — Vol. 8. — P. 341–350.
 47. Schubert M., Herbert N., Taubert I. et al. Differential survival of AML subpopulations in NOD/SCID mice // *Exp. Hematol.* — 2011. — Vol. 39. — P. 250–263.
 48. Staal F.J., Clevers H.C. WNT signalling and haematopoiesis: a WNT-WNT situation // *Nat. Rev. Immunol.* — 2005. — № 5. — P. 21–30.
 49. Stuart S.A., Minami Y., Wang J.Y.J. CML stem cells: evolution of progenitors // *Cell. Cycle*. — 2009. — Vol. 8. — P. 1338–1343.
 50. Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L., Jaffe E.S., Pileri S.A., Stein H., Thiele J., Vardiman J.W. (eds). *WHO classification of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues*. — Lyon: IARC Press, 2008. — 439 p.
 51. Taipale J., Beachy P.A. The hedgehog and Wnt signalling pathways in cancer // *Nature*. — 2001. — Vol. 411. — P. 349–354.
 52. Taussig D.C., Pearce D.J., Simpson C. et al. Hematopoietic stem cells express multiple myeloid markers: implications for the origin and target therapy of acute myeloid leukemia // *Blood*. — 2005. — Vol. 106. — P. 4086–4092.
 53. Trumpp A., Essers M., Wilson A. Awakening dormant haematopoietic stem cells // *Nat. Rev. Immunol.* — 2010. — Vol. 10. — P. 201–204.
 54. Vardiman J.W., Thiele J., Arber D.A. et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes // *Blood*. — 2009. — Vol. 114. — P. 937–951.
 55. Virchow R., *Weisses Blut (Leukämie)* // *Virchow Arch Pathol Anat.* — 1847. — № 1. — P. 563–569.
 56. le Viseur Ch., Hofvilder M., Bomken S. et al. In childhood acute lymphoblastic leukemia blast at different stages of immunophenotypic maturation have stem cell properties // *Cancer Cell*. — 2008. — Vol. 14, № 1. — P. 47–58.
 57. Wang J.C.Y., Dick J.E. Cancer stem cells: lessons from leukemia // *Trends in Cell. Biol.* — 2005. — Vol. 15. — P. 496–501.
 58. Yilmaz O.H., Valdez R., Theisen B.K. et al. Pten dependence distinguishes haematopoietic stem cells from leukemia-initiating cells // *Nature*. — 2006. — Vol. 441, № 7092. — P. 475–482.
 59. Yuan Y., Shen H., Franklin D.C. et al. In vivo self-renewing divisions of haematopoietic stem cells are increased in the absence of the early G1-phase inhibitor, p18INK4C // *Nat. Cell. Biol.* — 2004. — Vol. 5. — P. 436–442.
 60. Zeng Z., Shi Y.X., Samudio I.J. et al. Targeting the leukemia microenvironment by CXCR4 inhibition overcomes resistance to kinase inhibitors and chemotherapy in AML // *Blood*. — 2009. — Vol. 113. — P. 6215–6224.
 61. Zhang J., Grindley J.C., Yin T. et al. PTEN maintains

haematopoietic stem cells and acts in lineage choice and leukaemia prevention // *Nature*. — 2006. — Vol. 441. — № 7092. — P. 518–522.

ЛЕЙКЕМІЧНІ СТОББУРОВІ КЛІТИНИ

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

Важать, що розвиток лейкозів обумовлений процесами трансформації, що відбувається в нормальних гемопоетичних стовбурових клітинах. Альтернативною є точка зору, що лейкози можуть виникати з комітованих клітин-попередників в результаті мутацій і/або селективної експресії генів, що посилюють їх здатність до самовідновлення. Ідентифікація фенотипових і функціональних ознак лейкемічних стовбурових клітин при різних формах лейкозів є критичним етапом в розумінні їх біології і ключовим моментом для більш ефективної терапії.

LEUKEMIC STEM CELLS

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

It has been proposed that leukemias may be initiated by transforming events that take place in normal hematopoietic stem cells. Alternatively, leukemias may also arise from more-committed hematopoietic progenitors by mutations and/or selective expression of genes that enhance their limited self-renewal capabilities. Identifying the phenotypic and functional properties of the leukemic stem cells for each type of leukemia is a critical step in understanding their biology and may provide key insight into more effective treatment.

УДК 616-078

Б.Д. Луцик

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА НЕКОТОРЫХ ПАЗАРИТАРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЧЕЛОВЕКА

Львовский национальный медицинский
университет имени Данила Галицкого

Паразитарные заболевания у людей могут быть вызваны простейшими (*Protozoa*), гельминтами (*Helminthis*), грибами (*Fungus*) [4–6]. Эти заболевания не имеют опорных клинических симптомов. Пациенты обращаются к различным врачам, в зависимости от возникшего воспалительного очага. Патологическая особенность паразитарных заболеваний состоит в: интоксикации организма продуктами жизнедеятельности микроорганизмов, снижении клеточного иммунитета, аллергическим влиянием,