

УДК 577.21

A. A. КОНОВАЛОВА, Г. П. ПОГОСЯН

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ОБРАЗОВАНИЯ ФИЛАДЕЛЬФИЙСКОЙ ХРОМОСОМЫ

(Карагандинский государственный университет им. Е. А. Букетова)

Приведены литературные данные о реципрокной транслокации $t(9;22)(q34;q11)$, приводящей к развитию различных форм лейкозов. Описаны механизмы возникновения этой транслокации с образованием химерных патологических генов ABL-BCR. Обсуждается вопрос о значимости различных вариантов транслокации для прогноза и течения заболевания. В качестве метода определения наличия филадельфийской хромосомы предлагается полимеразная цепная реакция, описываются его преимущества.

Филадельфийская хромосома (Ph) – реципрокная транслокация, возникающая между длинными плечами хромосом 9 и 22, $t(9;22)(q34;q11)$ – специфическое для опухолевых клеток цитогенетическое изменение, впервые выявленное в 1959 г. при обследовании больных хроническим миелоидным лейкозом (ХМЛ) [1]. Эта хроматидная аберрация является результатом слияния частиprotoонкогена ABL (Abelson Leukemia Virus), расположенного на хромосоме 9 и участка гена BCR (Breakpoint Cluster Region) хромосомы 22 с образованием химерного гена на хромосоме 22 [2, 3]. Более подробно она была изучена и описана в 1961 г. американскими учеными P.S. Nowell и D.A. Hungerford, свое название (Ph) транслокация получила по начальным буквам города Филадельфии, где была впервые обнаружена [4]. В 1973 г. Rowley J. при помощи дифференциальной окраски хромосом показала, что аномалия, вызванная транслокацией $t(9;22)(q34;q11)$, приводит к укорочению длинного плеча 22 хромосомы, что обусловлено неравным обменом между хромосомами, вовлеченными в

данную транслокацию [5].

Схема формирования филадельфийской хромосомы с указанием мест разрывов на каждой из участковых хромосом приведена на рис. 1.

Схема образования филадельфийской хромосомы изображена на рис. 1.

Из рисунка видно, что в транслокации участвуют локус 34 длинного плеча хромосомы 9 и локус 11 также длинного плеча хромосомы 22.

Изучение этой генетической аномалии явилось началом исследования патогенеза ХМЛ. В СССР в 60-е годы изучением корреляции между обнаружением данной транслокации и развитием хронического миелолейкоза занимались Пяткин Е. К., Порошенко Г. Г. [6] и Захарова А. В. [7].

Обнаружение Ph-хромосомы в предшественниках нейтрофилов, эозинофилов, базофилов, моноцитов, эритробластов, В-лимфоцитов при отсутствии в фибробластах костного мозга и кожи говорит о том, что транслокация $t(9;22)(q34;q11)$ возникает в результате соматической мутации стволовых кроветворных клеток [8].

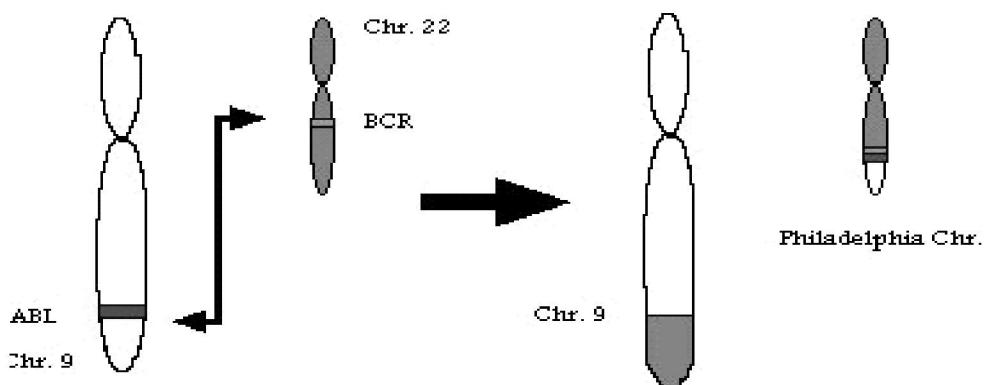


Рис. 1. Схема формирования транслокации $t(9;22)(q34;q11)$ (из Wikipedia)

Филадельфийская хромосома (Ph-хромосома) является характерным признаком при некоторых формах лейкозов. Так, данное изменение кариотипа наблюдается у 95-98% больных хроническим миелоидным лейкозом (ХМЛ), у 25% больных острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) и у 2% больных острым миелоидным лейкозом (ОМЛ) [9, 10]. По некоторым источникам, частота обнаружения данной неблагоприятной хромосомной aberrации при ОЛЛ различается и по возрастным признакам: у взрослых больных в 20-25%, тогда как у детей в 2-5% случаев, что приводит к применению более агрессивной химиотерапии для первой категории больных [11, 12].

Транслокация (9;22)(q34;q11) считается классической при ХМЛ, однако у 5-10% больных в этой транслокации участвуют также и другие хромосомы [13]. Наиболее часто выявляются два типа транслокаций: при первом типе участок 22q11 переходит не к хромосоме 9, а к хромосомам 2, 4 или 17; при втором типе в транслокации участвует более трех хромосом. Однако на настоящий момент достоверных сведений о различном влиянии вариантов транслокации на характер заболевания и его лечение нет [14].

При ХМЛ Ph-хромосома выявляется почти в 100% метафаз. Однако, если в начале заболевания у пациентов может обнаруживаться всего около 10% Ph-позитивных клеток, то в течение нескольких лет их число растет, достигая в итоге 100% [15]. Доказано, что у больных ХМЛ Ph-позитивные стволовые клетки существуют с Ph-негативными, однако первые, имея селективное преимущество пролиферативной активности, подавляют продукцию Ph-негативных клеток, а со временем, клетки, содержащие патологический белок, вытесняют нормальные стволовые клетки, и у больного развивается клинико-гематологическая картина ХМЛ [16, 17]. Считается, что преимущества в селективной активности патологического клона приводят к постепенному расширению базы патологического кроветворения и смене нормального гемопоэза, а уменьшение адгезии – к характерной для ХМЛ циркуляции незрелых элементов гемопоэза, в том числе клеток-предшественников с появлением очагов экстрамедуллярного гемопоэза в селезенке, а позднее и в печени. Кроме того, снижение чувствительности патологических клеток с добавочными мутациями к сигналам апоптоза и их повышенная выживаемость способствуют уве-

личению массы опухоли, а так же эволюции болезни в злокачественную стадию [8].

Структурные вариации образования гена BCR-ABL и различия активности его транскриптов. Молекулярные исследования показали, что в результате транслокации t(9;22) происходит слияние 9q34 участка гена ABL и 22q11 фрагмента гена BCR с формированием химерного гена BCR-ABL на перестроенной хромосоме 22. Белок, кодируемый геном BCR-ABL, имеет более выраженную эндогенную тирозинкиназную активность по сравнению с его нормальным прототипом - белком ABL, в то время как реципрокный транскрипт ABL-BCR такой активностью не обладает. BCR-ABL вызывает трансформацию клеток за счет активации в них различных механизмов, осуществляющих контроль над пролиферацией, адгезией клеток к строме костного мозга, апоптозом, стимулирует быстрое увеличение клеток крови и нарушает структурную целостность цитоплазмы клеток лейкемии, можетfosфорилировать белки, выполняющие функцию цитоскелета клетки, STAT1, 5 pathway, PI2k и GRB-2. При введении транскрипта BCR-ABL в нормальные клетки костного мозга мышей и их последующей трансплантації у животных развивается заболевание, сходное с ХМЛ [18, 19]. При прогрессии хронического миелолейкоза, в результате дополнительных мутаций или активации пролиферации Ph-положительных клеток, возникающих при транслокации и способных к самоподдержанию, накапливаются злокачественные бласты – BCR-ABL Ph-положительные клетки с блоком дифференцировки [20].

При изучении механизмов транслокации было выявлено, что молекулярная масса кодируемого этим геном аномального белка зависит от локализации точки разрыва в локусе гена BCR, что влияет на длину аминокислотной последовательности в составе слитного белка BCR-ABL, активность которого играет главную роль в злокачественной трансформации [21]. В литературе описаны 3 типа точек разрыва в этом гене: большой (major – M-BCR), малый(minor – m-BCR) и микро (micro – μ-BCR) [22]. Локализация точек разрыва на генах ABL и BCR, а также варианты транслокации BCR-ABL показаны на рис. 2.

Ученые отмечают, что при наличии Ph-хромосомы транслокация возникает при разрыве в 13-14 экзонах гена зоны major BCR (так называемый большой кластерный регион - M-BCR)

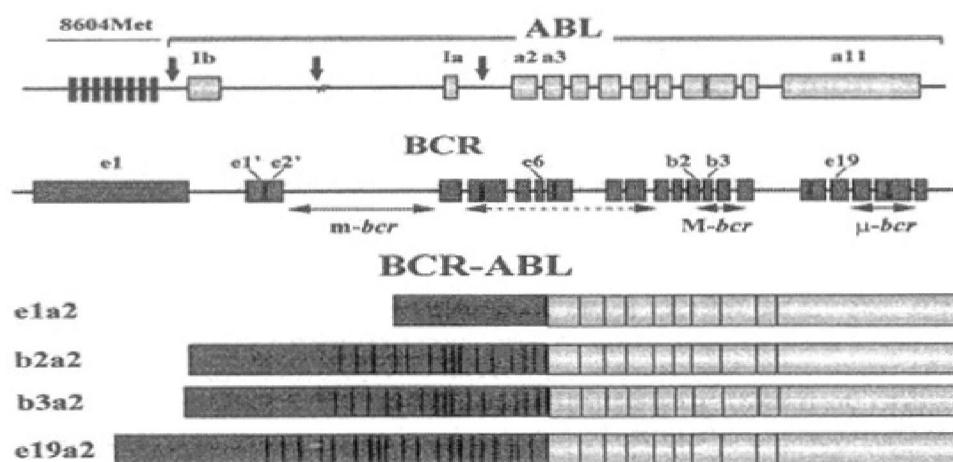


Рис. 2. Схематическое изображение точек разрыва генов ABL и BCR и возможные варианты их слияния при образовании транслокации t((9q;22q) Melo J.V.²⁹

встречается в большинстве случаев ХМЛ и в 1/3 случаев ОЛЛ, при этом на основе мРНК-транскрипта гена BCR-ABL образуется аномальный химерный белок с молекулярной массой 210 кД (p210^{BCR-ABL}). У 2/3 больных Ph-позитивным ОЛЛ и в редких случаях ХМЛ (гибридный тип бластного криза) разрыв образуется в minor BCR (m-BCR) 3'-области 1-го интрона гена BCR [23]. Гибридный ген, образованный в результате данной поломки меньшего размера, что объясняется соединением 1-го экзона гена BCR со 2-м экзоном гена ABL. Новый белок, экспрессируемый в результате слияния обладает несколько меньшей молекулярной массой (190 кД – p190^{BCR-ABL}), а также отличается по некоторым свойствам от энзима 210 кД. Однако микроскопически данные различия не определяются и могут быть установлены только с помощью молекулярного анализа [24]. Методом ОТ-ПЦР (полимеразная цеп-

ная реакция с обратной транскрипцией) установлено, что при ХМЛ экспрессия белка p210 в 10раз преобладает над экспрессией белка p190, тогда как при Ph-позитивном ОЛЛ и лимфоидном варианте бластного криза ХМЛ наблюдается противоположная картина. Кроме того, установлено, что тип продуцируемого белка имеет и клиническое значение, поскольку больные острыми лимфобластными лейкозами, ХМЛ при лимфоидном и бластном кризах по-разному реагируют на противоопухолевую терапию [25]. Наличие разрыва в кластере μ-BCR, между экзонами e19 и e20, приводит к образованию м-РНК транскрипта e19a2, экспрессирующего химерный белок молекулярной массой 230 кД (p230^{BCR-ABL}), ассоциированного, как правило, с хроническим нейтрофильным лейкозом (ХНЛ) [26].

На рис. 3 показаны типы белков, синтезируемых в результате образования химерного гена BCR-ABL.

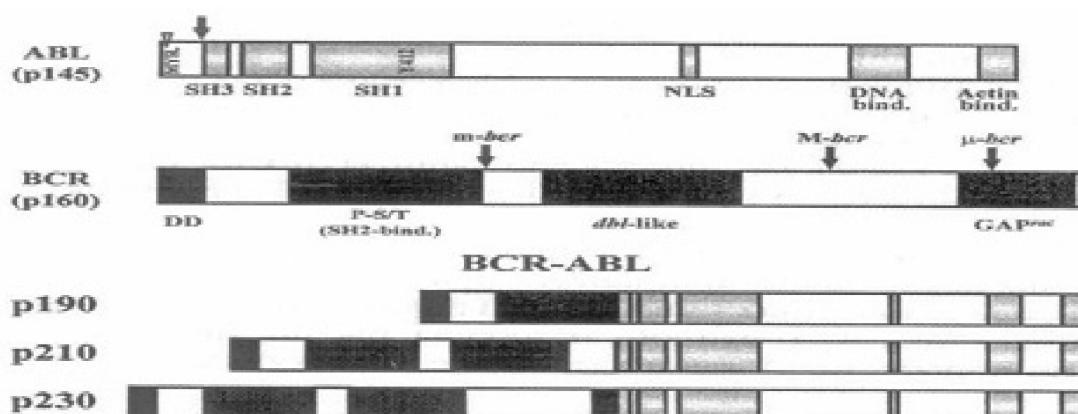


Рис. 3. Схематическое изображение нормальных белков ABL (p145), BCR (p160) и вызывающих лейкозы белков BCR-ABL (Melo J.V.²⁹)

В норме на длинном плече хромосомы 9(9q34) локализован вирусный protoонкоген лейкоза Абелльсона ABL [27]. Его протяженность - около 280 т.п.н. Он широко распространен в природе, встречается у всех позвоночных и человека, кодирует образование белка с молекулярной массой 145 кД. Этот белок, относящегося к семейству тирозинкиназ – энзимов, катализирующих процессы фосфорилирования аминокислот, играет важную роль в регуляции нормального клеточного цикла. Физиологическое действие ABL-тирозинкиназы заключается в связывании с аденоzinфосфатом (АТФ) и в последующем переносе фосфата от АТФ к тирозину соответствующих белков, т.е. в осуществлении фосфорилирования, являющегося внутриклеточным механизмом передачи сигналов, обеспечивающих жизнедеятельность клетки. Ген ABL содержит 11 экзонов, при этом разрыв происходит в 5'-последовательности 2-го экзона. Мутации в этом гене у мышей приводят к тяжелому иммунодефициту и множественным уродствам [28].

На участке хромосомы 22 (22q11) расположен ген BCR, состоящий из 20 экзонов, представляющий сегмент ДНК протяженностью около 5,8 т.п.н., который кодирует фосфопротеинкиназу с молекулярной массой 160 кД, содержащий несколько важных для патогенеза участков. В одном из доменов располагается серинтреонинкиназа, активация которой в итоге ведет к активации факторов активности клетки [8]. Он обнаруживается в большинстве тканей на протяжении всего эмбриогенеза, отсутствие его у мышей приводит к функциональным нарушениям в нейтрофилах. В норме этот фермент экспрессируется в различных тканях на низком уровне, выполняя функцию сигнальной трансдукции от клеточной поверхности к ядру. В результате транслокации проксимальная часть гена BCR вместе с промотором сливается в направлении голова – хвост с усеченным геном ABL: происходит перемещение 3'-последовательности ABL, локализованного в 9q34, на участок 22q11, к 5'-последовательности, расположенный в области M-BCR, что приводит к формированию гибридного гена BCR-ABL, экспрессирующего новый протеин p210 с более высокой по сравнению с нормальной активностью тирозинкиназы, что приводит к блокированию апоптоза и преимущественной выживаемости клеток с повышенной тирозинкиназной активностью [29].

Точка разрыва на 9-й хромосоме находится в инtronе 5 между экзонами 1 и 2 гена ABL. Точка разрыва на 22-й хромосоме, как правило, локализуется в главной зоне (M-BCR) гена BCR между экзонами b2 и b3 или b3 и b4. Соответственно после слияния с геном ABL(a2) продуцируется два разных гибридных протеина с тирозинкиназной активностью: b2a2 (при слиянии экзона 2-го гена BCR и экзона 2-го гена ABL) или, чаще, b3a2(p210) (при слиянии экзона 3-го гена BCR и экзона 2-го гена ABL). В редких случаях у больных присутствуют оба варианта транслокации [30, 31]. Отличие первых двух типов транскриптов (b3a2 и b2a2) и белков p210^{BCR-ABL}, (с молекулярной массой 210 кД), как правило, характерные для ХМЛ, заключается в разнице на 75 оснований и 25 аминокислот соответственно. По данным исследователей эти различия могут приводить не только к различной ферментативной активности протеинтироизиновой киназы p210^{BCR-ABL}, но и к взаимодействию результирующей киназы p210 с разными белками в каскаде передачи сигнала запуска или остановки клеточной пролиферации, что, возможно оказывает неодинаковое влияние и на иммунный ответ, что проявляется в увеличении частоты достижения редукции Ph-позитивных клонов при терапии у больных с вариантом транслокации b3a2, по сравнению с b2a2 вариантом [31].

Значительно реже (в 2-3% случаев) разрыв гена BCR наблюдается в минорной зоне (m-BCR), и тогда имеет место слияние экзона 1-го гена BCR и экзона 2-го гена ABL, что соответствует варианту транслокации e1a2 (p190^{BCR-ABL}) и e19a2 (p230^{BCR-ABL}). Кроме того, по последним данным существуют другие варианты хромосомной транслокации t(9;22), встречающиеся менее чем в 1% случаев: b2a3, b3a3 и eba2 [29].

Функции BCR-ABL белка p210 еще окончательно не установлены, однако известно, что его трансформирующий эффект при ХМЛ реализуется только в миелоидной линии дифференцировки, хотя филадельфийская хромосома обнаруживается во всех линиях и на всех уровнях гемопоэза, начиная со стволовой клетки. Эти данные подтверждены опытами по трансплантации облученным мышам клеток костного мозга мышей, трансфицированных геном человеческого BCR-ABL: у мышей появлялся ХМЛ, что говорит о BCR-ABL как о причине ХМЛ и об избирательном эффекте этого гена именно в миелоидной линии дифференцировки [18].

В настоящее время широко обсуждается вопрос о значимости различных вариантов транслокации $t(9;22)$ для прогноза и течения заболевания. Прогностическое и клиническое значение вариантов транслокации по типу $b3a2$ и $b2a2$, до конца не выяснено: частота встречаемости разных вариантов транслокации, влияние вариантов транслокации по типу $b3a2$ и по типу $b2a2$ на эффективность терапии, зависимость общей продолжительности жизни от типа транслокации [31].

Большинство исследователей подчеркивают, что обнаружение $t(9;22)$ или химерного транскрипта BCR-ABL свидетельствует о крайне неблагоприятном прогнозе, как в достижении ремиссии заболеваний, так и ее продолжительности. Так, плохой прогноз ОЛЛ с $t(9;22)$ ассоциируется с тяжелым клиническим течением и летальным исходом. Кроме того, нередки случаи, когда у больных с фенотипом бластного криза наблюдаются дополнительные цитогенетические повреждения при прогрессировании заболевания: гиперпloidия, трисомия хромосом 8, 19, 21, i(17)(q10). Комплексность кариотипа в подобных случаях выступает дополнительным неблагоприятным прогностическим фактором [32]. По данным морфологических исследований костного мозга, у больных Ph-позитивным ОЛЛ ремиссия достигается в 70% случаев, однако молекулярная ремиссия констатируется лишь у 4-18% больных. Общая выживаемость (overall survival - OS) больных не превышает 20% в течение 3 лет, кроме того наличие транслокация $t(9;22)$ BCR-ABL p190 у больного с ОЛЛ обуславливает ранний рецидив заболевания, ассоциированный с неблагоприятным прогнозом заболевания и определяющий развитие рефрактерности к терапии и гибель больного [33, 34].

Детекция транслокации BCR-ABL. Все более широкое применение в онкогематологии приобретает ПЦР-анализ (полимеразная цепная реакция), являющийся наиболее простым, быстрым, специфичным и высокоточным методом современной диагностики. С помощью этого метода выявляются хромосомные aberrации, такие как $t(9;22)$, $t(4;11)$, $t(1;19)$, являющиеся важными прогностическими признаками заболевания. Обнаруженные специфические молекулярные маркеры опухолевого роста позволяют создавать высококачественные тест-системы ранней диагностики опухолей. Кроме того, ПЦР позволяет обнаруживать трансформированную

ДНК даже при наличии минимального количества злокачественных клеток в исследуемом клиническом материале. Помимо этого методика ПЦР позволяет обнаруживать специфические генетические изменения задолго до формирования морфологически определяемой опухоли [35].

Применение ПЦР позволяет не только определять широкий спектр транслокаций, что важно для постановки диагноза и прогноза рецидива, а также отслеживать эволюцию опухоли [36].

Описанные метод был использован в Екатеринбургском детском онкогематологическом центре для выявления транслокации $t(9;22)$. Из обследований 153 пациентов на обнаружение филадельфийской хромосомы анализ прошел успешно в 135 случаях, показал положительные результаты у 7 больных [37].

Учеными из Берлинского университета проведен анализ на определение химерного гена BCR/ABL. Эксперимент состоял из двух этапов. Первый включал тестирование методом ОТ-ПЦР плазмид со встроенными транскриптами $e1a2$, $b2a2$, $b3a2$ BCR-ABL. На втором этапе анализировались BCR-ABL- положительные клеточные образцы. Результат этих исследований показал приблизительно 90% чувствительность тестов [38].

ПЦР-анализ с целью обнаружения филадельфийской хромосомы может быть проведен как с применением детекции при помощи электрофореза, так и в режиме реального времени. Так, исследователями Лондонского Центра острой лейкемии проведено изучение острой и хронической форм лейкемии применением метода электрофореза в агарозном геле. Авторы использовали мультиплексную ПЦР (синтезировали четыре олигонуклеотидных праймера). В результате данных экспериментов выявлены следующие варианты продуктов патологических генов: $p190$ ($e1a2$), $p210$ ($b3a2$ или $b2a2$) [39].

Другие исследования по выявлению молекулярно-генетических механизмов развития острой лимфобластной лейкемии у детей проведены группой ученых из Исследовательского Педиатрического центра гематологии и онкологии, Королевского национального центра исследования детского рака г. Фахад, Генетического института экспериментальной медицины г. Стамбул и гематологии Всесиндийского института медицинских наук Нью Дели [40]. В описанных экспериментах использован метод ПЦР в режиме реального времени. Применили 92 праймера для

идентификации различных вариантов ОЛЛ, в том числе транслокации t(9;22). При этом проводился сравнительный анализ методов ПЦР и Саузерн-блотт. Выявлено 100%-е совпадение результатов обоих исследований. Для достоверности полученных результатов в данных опытах проводили также флуоресцентную гибридизацию *in situ*, что также позволило выявить ряд транслокаций. Из них филадельфийская хромосома наблюдалась в 5-6% всех случаев ОЛЛ, что согласуется с литературными данными [11, 12]. Кроме того, в настоящем исследовании проведено также сравнение мультиплексной и стандартной методик ПЦР. Полученные данные показали полное совпадение результатов (в 100%-х всех исследованных образцов) [40].

В исследованиях миланских ученых из института общей патологии подтверждается наблюдение транслокации t(9;22)(q34;q11) в большинстве случаев у пациентов с хроническим миелолейкозом [41]. В этих же анализаах показана корреляция между цитологическими и молекулярно-генетическими результатами. В частности, изучен тромбоцитоз, подсчитано количество и определена морфология лейкоцитов. Доказана также зависимость транскрипции белка p210 от делеции 75 нуклеотидных пар, кодирующих соответственно 25 аминокислот и дислоцирующихся в b3 экзоне [41].

В некоторых случаях обнаруживается одновременное сосуществование двух или более вариантов транслокаций (например, e1a2 и b2a2), вызывающих возникновение филадельфийской хромосомы. У этих пациентов выявляется бифенотипный профиль - миелоидный и лимфоидный [42].

Факторы, индуцирующие возникновение транслокации BCR-ABL. В литературе сведения о возможных причинах, индуцирующих подобного рода генетические aberrации у людей практически отсутствуют. Однако, как предполагают ученые, среди потенциальных лейкогенных факторов можно выделить неблагоприятные условия проживания населения: воздействие производных нефти, ионизирующей радиации, которые занимают ведущее место по стресс-индексу, зачастую приводят к срыву механизмов адаптации и увеличению частоты лейкозов. В небольшом количестве транскрипта Bcr-Abl может обнаруживаться в крови здоровых людей. Предполагается, что в большинстве случаев причиной ХМЛ может являться внутренняя генетическая нестабильность [43].

ЛИТЕРАТУРА

1. Hunderford D.A., Donelli A.J., Nowell P.C., Beck S. Chromosome studies in human leukemia // Hum. Genet. 1959. V. 61. P. 696-671.
2. Sawyers, C.L. Chronic Myeloid Leukemia (Review) // New England Journal of Medicine. 1999. 4-29; N 340 (17). P. 1330-40.
3. Kantarjian H.M., Deisseroth A., Kurzrock R., Estrov Z., Talpaz M. Chronic Myelogenous Leukemia: A Concise Update // Blood. 1993. V. 82. P. 691-703.
4. Nowell P.S., Hunderford D.A. Chromosome studies in human leukemia. Chronic granulocytic leukemia// J. Natl. Cancer Inst. 1961. V. 27, N 5. P. 1013-1023.
5. Rowley J.D. A new consistent chromosomal abnormality in chronic myelogenous leukemia identified by quinacrine fluorescence and Giemsa staining (letter) // Nature. 1973. V. 243. P. 290-293.
6. Пяткин Е.К., Порошенко Г.Г. Хромосомные нарушения в костном мозге при хроническом миелолейкозе // Вестник АМН СССР. 1965. №3. С. 21-22.
7. Захарова А.В. Изучение кариотипа и активности щелочной фосфатазы в гемопоэтических клетках при хроническом миелолейкозе//Современные проблемы гематологии и переливания крови. М., 1964. Вып. 37. С. 199-201.
8. Волкова М.А. Гливек при хроническом миелолейкозе – достижения, неудачи, проблемы // Гематология и трансфузиология. 2004. Т. 49, №2. С. 35-41.
9. Kurzrock R., Guttrman J.U., Talpaz M. // N. Engl. J. Med. 1988. V. 319. P. 990-998.
10. Туркина А.Г. Хронический миелолейкоз // Руководство по гематологии / Под ред. А. И. Воробьева. М.: Нью-диамед, 2002. Т. 1. С. 251-264.
11. Богданов А.Н., Саржевский В.О., Колюбаев С.Н., Малахова С.Н., Никитин В.Ю., Викторова Н.А., Краснова О.Р., Титова А.А. Случай острого лимфобластного лейкоза с транслокацией t(9;22) и несколькими дополнительными перестройками // Гематология и трансфузиология. 2008. Т. 53, №3. С. 35-38.
12. Савченко В.Г., Паровичникова Е.Н. Лечение острых лейкозов. М.: МЕДпресс-информ, 2004. 224 с.
13. Konkin D., Farago B., Williams G., Dawson A.J. Variant Philadelphia chromosomes // J. Assoc. Genet. Tech. 2001. V. 27. P. 44-45.
14. Espinoza J.P., Cardenas V.J., Jimenez E.A. et al. A complex translocation t(9;22;16)(q34;q11.12;p13) in chronic myelocytic leukemia // Cancer Genet. Citogenet. 2005. V. 157. P. 175-177.
15. Флейшман Е.В. Хромосомные изменения при гемобластозах // Руководство по гематологии / Под ред. А. И. Воробьева. 3-е изд. М., 2002. Т. 1. С. 156-158.
16. Домрачева Е.В., Захарова А.В., Асеева Е.А. Цитогенетика хронического миелолейкоза // Гематология и трансфузиология. 2005. Т. 50, №2. С. 44-49.
17. Gordon M.Y. Cellular and molecular mechanisms in chronic myeloid leukemia: biology and treatment // Br J Haematol. 1996. P. 10-20.
18. Сотирис К., Альнидовский В.К., Семенова Е.А. Механизмы действия интерферона при лечении хронического миелолейкоза // Вестник Российского университета дружбы народов. 1999. № 1. С. 115-117.
19. Daley G.Q., Etten R.A., Baltimore D. Induction of Chronic Myelogenous Leukemia in Mice by the P210 Bcr/Abl

- Gene of the Philadelphia Chromosome // Science. 1990. V. 247. P. 824-830.
20. Ахлынина Т.В., Герасимова Л.П., Саркисян Г.П., Боровкова Т.В., Духовенская Е.А., Манакова Т.Е., Найдено-ва Н.М., Тимофеев А.М., Гринева Н.И. Кинетика пролиферации, дифференцировки и транскрипции генов, регулирующих апоптоз, bcr/abl^{+/-}-клеток человека в культуре // Цитология. 2007. Т. 49, № 10. С. 889-900.
21. Хорошко Н.Д., Виноградова О.Ю., Туркина А.Г. Терапия дазатинибом больных хроническим миелоидным лейкозом, резистентных к лечению иматинибом // Гематология и трансфузиология. 2008. Т. 53, №3. С. 25-29.
22. Melo J.V. BCR-ABL gene variants // Ballieres Clin. Hematol. 1997. V. 10. P. 203-222.
23. Клиническая онкогематология / Под ред. М. А. Волковой. Гл. 17. М.: Медицина, 2001. С. 237-262.
24. Heim S., Mitelman F. Cancer cytogenetics. New York et al.: Wiley-Liss, Inc., Publication; 1995. P. 153-160.
25. Туркина А.Г. Патогенетическое лечение хронического миелолейкоза: препарат Гливек блокирует активность специфического BCR/ABL онкопротеина // Вопросы гематологии, онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2002. Т. 1, №2. С. 60-65.
26. Saglio G., Guerrasio A., Rosso C., Zaccaria A., Tassanari A., Serra A., Rege Cambrin G., Mazza U., Gavosto F. New type of BCR-ABL junction in Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia // Blood. 1990. V. 76. P. 1819.
27. Алексеев Н.А., Воронцов И.М. Лейкозы у детей. Л.: Медицина, 1988. 248 с.
28. Клиническая онкогематология / Под ред. М. А. Волковой. Гл. 17. М.: Медицина. С. 237-262.
29. Melo J.V. The Diversity of BCR-ABL Fusion Proteins and their relationship to leukemia phenotype // Blood. 1996. V. 88, N 7. P. 2375-2384.
30. Хамаганова Е.Г., Зарецкая Ю.М. Молекулярные механизмы ассоциаций HLA-системы с резистентностью к развитию хронического миелолейкоза // Гематология и трансфузиология. 2006. Т. 51, № 1. С. 12-17.
31. Богданов К.В., Фролова О.И., Маринец О.В., Зарайский М.И., Родионов А.В., Зарицкий А.Ю., Афанасьев Б.В. Клиническое значение вариантов хромосомной транслокации t(9;22) у больных хроническим миелолейкозом // Гематология и трансфузиология. 2003. Т. 48, №3. С. 9-13.
32. Onciu M., Bueso-Ramos C., Medeiros L.J. et al. Acute lymphoblastic leukemia in elderly patients: the Philadelphia chromosome may not be a significant adverse prognostic factor // Am. J. Clin. Pathol. 2002. V. 117, N 5. P. 716-720.
33. Давидян Ю.Р., Сурин В.Л., Паровичникова Е.Н., Савченко В.Г. Динамическое исследование реанимировки генов иммуноглобулинов и Т-клеточных рецепторов при острых лимфобластных лейкозах // Гематология и трансфузиология. 2006. Т. 51, № 2. С. 3-10.
34. Чупова Н.В., Самочатова Е.В., Руднева А.Е., Соловьева Г.Г. с соавт. Генетический полиморфизм тиопурин-S-метилтрасферазы в лечении детей с ОЛЛ // Гематология и трансфузиология. 2005. Т. 50, № 6. С. 76-81.
35. Хансон К.П. Перспективы молекулярной диагностики в онкологии // Мат-лы 3-й ежегодной Российской онкологической конференции. 1999.
36. Radich J.P., Gooley T., Bryant E., Chauncey T., Clift R., Beppu L., Edmonds S., Flowers M.E.D., Kerkof K., Nelson R., Appelbaum F.R. The Significance of Bcr-Abl Molecular Detection in Chronic Myeloid Leukemia Patients «Late,» 18 Months or More After Transplantation // Blood. 2001. V. 98(6). P. 1701-1707.
37. Сергеев А.Г., Фечина Л.Г., Ковалев С.Ю., Иванов Р.А. Опыт и перспективы использования ПЦР-диагностики в онко-гематологии // Гематология и трансфузиология. 1996. № 5. С. 112-114.
38. Burmeister T., Maurer J., Aivado M., Elmaagieci A.H., Hopfner W., Lentes K.U., Lubbert M., Schäfer K.L., Schafhausen P., Schmidt C.A., Schuler F., Seeger K., Seeling R., Thiede C., Viehmann S., Weber C., Wilhelm S., Christmann A., Clement J.H., Ebener U., Enczmann J., Leo R., Schleuning M., Schoch R., Thiel E. Quality assurance in RT-PCR-based BCR/ABL diagnostic – results of an interlaboratory test and a standardization approach // Leukemia. 2000. N 10. P. 1850-1856.
39. Cross N.S., Melo J.V., Feng., Goldman J.M. An optimized multiplex polymerase chain reaction (PCR) for detection BCR-ABL fusion mRNA in haematological disorders // Haematologica. 2005. N 90 (12). P. 1626-1634.
40. Abdul K., Siraj A.S., Ozbek U., Sazawal S., Sirma S., Timson G., Al-Nasser A., Bhargava M., El Solh H., Bhatia K., Gutierrez M.I. Preclinical validation of a monochrome real-time multiplex assay for translocations in childhood acute lymphoblastic leukemia // Clinical Cancer Research. 2002. V. 8. P. 3832-3840.
41. Perego R.A., Costantini M., Cornacchini G., Gargantini L., Bianchi C., Pungolino E., Morra E. The possible influences of b2a2 and b3a2 BCR-ABL protein structure on thrombopoiesis in leukaemia. <http://www.Pubmed.gov>
42. Otatz I.B., Zalcberg I., Tabak D.G., Dobbin J. Detection of BCR-ABL transcripts by multiplex and nested PCR in different haematological disorders. <http://www.Pubmed.gov>
43. Тургунова Л.Г., Умбеталина Н.С., Досмагамбетова Р.С. Заболеваемость лейкозами в Республике Казахстан // Гематология и трансфузиология. 2006. Т. 51, № 2. С. 18-22.

Резюме

Лейкоздардың әртүрлі формаларының дамуына әкелетін, реципроктық транслокация t(9;22)(q34;q11), туралы әдеби деректер көлтірлген. Осы транслокацияның химерлік патологиялық гендерінің ABL-BCR түзілуімен туылған механизмдер кезеңдері сипатталған. Аурудың болжамы мен өтуі үшін транслокацияның әртүрлі вариантарының маңызы туралы мәселелер талқыланған. Филадельфік хромосомдардың барлығын анықтайтын әдіс ретінде полимерлік тізбекті реакция ұсынылады, оның басымдылығы сипатталып жазылған.

Summary

This review article concerns literature data about reciprocal translocation t(9;22)(q34;q11) causing different forms of leucosis. Mechanisms of organization of this translocation with formation chimeric pathological gene ABL-BCR are described. The problem of effect of different variants of translocation, an anticipation and development of the disease are discussed. Polymerase chain reaction as a method for determination of Philadelphia chromosome is proposed.