

ТЕЛОМЕРЫ И АКТИВНОСТЬ ТЕЛОМЕРАЗЫ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ МИЕЛОЛЕЙКОЗЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Анна Сергеевна ЛЯМКИНА, Татьяна Ивановна ПОСПЕЛОВА

Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России
630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52

В данной статье проведен обзор данных литературы по изменению длины теломер и активности теломеразы в различные стадии хронического миелолейкоза (ХМЛ). В исследованиях показано, что из-за ускоренного оборота миелоидных клеток BCR-ABL-положительного гемопоэтического клона у пациентов с ХМЛ выявляется ускоренное укорочение длины теломер. Получены данные, что длина теломер коррелирует с оставшимся временем до прогрессирования заболевания. Таким образом, ускоренное сокращение теломер может быть расценено как признак плохого прогноза заболевания. Выявлено, что скорость уменьшения длины теломер во время прогрессирования заболевания была в 10–20 раз выше скорости, наблюдаемой в нормальных гранулоцитах и бластных клетках, то есть опухолевые образцы подверглись по меньшей мере 30–60 дополнительным делениям от базовой длины Ph-теломер. Более чем у 50 % больных бластным кризом ХМЛ наблюдалось 50-кратное увеличение активности теломеразы. В процессе терапии ХМЛ иматинибом или интерфероном-альфа обнаружено постепенное удлинение теломер при достижении цитогенетической ремиссии заболевания. Ингибирование теломеразы представляет собой новый возможный терапевтический подход к лечению миелопролиферативных и солидных опухолей. Разработаны различные терапевтические подходы к ингибированию фермента.

Ключевые слова: теломеры, теломераза, хронический миелолейкоз.

Создание методов культивирования клеток животных и растений *in vitro* стало важным достижением современной экспериментальной медицины. Большое количество различных культур получено из клеток злокачественных опухолей, которые могут делиться в среде бесконечное количество раз. Биологи долгое время считали, что в оптимальных условиях и нормальные клетки смогут так же бесконечно делиться. Но в начале 1960-х годов Л. Хейфлик установил, что в клеточных культурах нормальные диплоидные соматические клетки, в зависимости от возраста индивидуума, могут делиться только ограниченное количество раз (от 20–30 раз у 70-летнего человека до 80–90 раз у новорожденного). Далее клетки переходят в состояние одряхления (*senescence*), которое характеризуется изменением метаболизма и нарушением репликации ДНК, затем следует их апоптоз. Причиной гибели клеток является укорочение ДНК-белковых структур на концах хромосом – теломер (рисунок) [1].

Термин «теломера» предложил Г. Мёллер еще в 1932 г. [36]. В его представлении теломера озна-

чала не только физический конец хромосомы, но и присутствие «терминального гена со специальной функцией запечатывания (пломбирования) хромосомы», которое делало ее недоступной для вредных воздействий (хромосомных перестроек, делеций, действия нуклеаз и т.д.). Наличие терминального гена не подтвердилось в последующих исследованиях, однако функция теломеры была определена точно. Теломеры во всех организмах выполняют две важные задачи: защищают концы хромосом и поддерживают их длину и целостность.

Первые работы по определению природы ДНК теломер выявили тандемную организацию коротких мономеров у широкого спектра организмов (простейших, грибов, насекомых, растений и млекопитающих) [33], что вполне соответствовало универсальному характеру их функций. Еще одна консервативная особенность теломерной ДНК – наличие относительно короткого одноцепочечного «хвоста», состоящего из G-остатков с ориентацией 5'-3' G-богатой цепи вперед к концу хромосомы. Считают, что такой выступ обеспечи-

Лямкина А.С. – к.м.н., доцент кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии,
e-mail: anna_lyam@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2516-0778>

Поспелова Т.И. – д.м.н., проф., проректор по научной работе, зав. кафедрой терапии,
гематологии и трансфузиологии, e-mail: post_gem@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6791-0314>

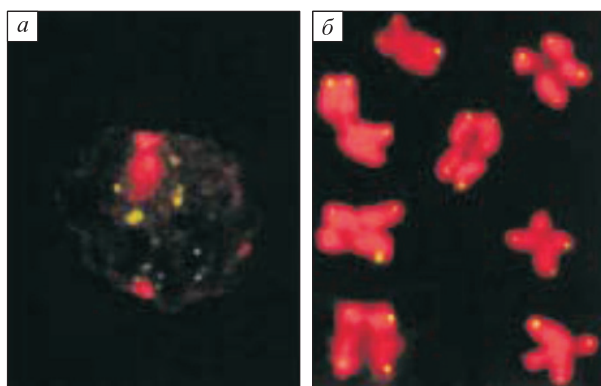


Рис. Локализация теломер в клеточном ядре и на митотических хромосомах человека. Изображения получены с помощью флуоресцентной микроскопии. Флуоресцентную метку желто-зеленого цвета несут специфические белки теломер; ДНК в хромосомах окрашена в красный цвет: а – интерфазное ядро, из которого обработкой нуклеазами удалена основная часть ДНК, светящиеся точки теломерных белков находятся в месте расположения ядерного матрикса; б – митотические хромосомы, хорошо видно расположение теломер на их концах [1]

вает связывание теломер-специфических белков, образующих «колпак» (сар) для защиты конца хромосомы. У человека теломеры представлены одноцепочечной ДНК и состоят из несколько тысяч повторяющихся единиц последовательности GGGTTA. Длина ДНК в теломерах хромосом человека варьирует и в клетках зародышевой линии составляет 10–15, а в лейкоцитах периферической крови – 5–12 тыс. пар оснований (т. п. о.). Эти последовательности с высоким содержанием гуанина стабилизируют концы хромосом, формируя очень необычные структуры, называемые G-квадруплексами и состоящие из четырех, а не двух взаимодействующих оснований. Четыре гуаниновых основания, все атомы которых находятся в одной плоскости, образуют пластинку, стабилизированную водородными связями между основаниями и хелатированием в центре нее иона металла (чаще всего калия); пластинки располагаются стопкой друг над другом.

Основная функция теломерных участков – поддержание целостности концов хромосом. Теломеры содержат специальные последовательности ДНК, обеспечивающие точную репликацию хромосом, кроме того, они участвуют в мейотическом спаривании хромосом, их мейотической и митотической сегрегации и в организации ядра. Также теломерные концы ответственны за прикрепление хромосом к ядерным матриксам и защищают концы ДНК от деградации экзонуклеазами, предотвращают активацию системы

репарации, защищают линейные концы хромосом эукариот от деградации и слияния, тем самым поддерживая стабильность генома клетки. Аппарат репликации клетки не в состоянии обеспечить полную репликацию концов хромосом, кроме того, теломеры подвергаются воздействию нуклеаз и других деструктивных факторов. В результате при каждом делении клетки теломеры укорачиваются [2].

Первым на проблему «концевой недорепликации ДНК» обратил внимание А.М. Оловников в 1971 г. Он высказал гипотезу о том, что потеря концевых последовательностей ДНК вследствие их недорепликации ведет к старению клетки. А.М. Оловников предположил также, что в нестаряющихся клетках (а к ним кроме злокачественных относятся зародышевые, стволовые и другие генеративные клетки) должна существовать специализированная ферментативная система, которая контролирует и поддерживает длину теломерной ДНК.

У большинства организмов основным механизмом поддержания длины теломер служит достраивание теломерных повторов теломеразой [21]. Этот фермент удлиняет 3'-конец хромосомы, тогда как комплементарная цепь достраивается ДНК-полимеразами. Теломераза представляет собой рибонуклеопротеидный комплекс [3]. Коровый фермент включает в себя теломеразную обратную транскриптазу (TERT) и теломеразную РНК (TER), содержащую матричный участок для удлинения ДНК. Кроме того, в теломеразный комплекс входит ряд вспомогательных компонентов, которые обеспечивают функционирование теломеразы *in vivo*. Часть из них необходима для посадки теломеразы на теломеру в определенный момент клеточного цикла [40], другая – для регуляции ее активности [25]. Некоторые белки необходимы для созревания теломеразного комплекса и для деградации его компонентов [13]. Субстратами теломеразы в реакции являются дезоксинуклеотид-5'-трифосфаты и 3'-конец теломеры (в тестах *in vitro* это ДНК-олигонуклеотид с последовательностью, соответствующей теломерным повторам хромосом). Особое свойство, отличающее теломеразу от других РНК-зависимых ДНК-полимераз, состоит в использовании фиксированного участка специальной РНК (называемой теломеразной) в качестве матрицы для удлинения теломеры. Теломеразная РНК взаимодействует с теломерой не только на этом матричном участке, но и дополнительно в так называемом «якорном сайте». Фермент может добавлять несколько теломерных повторов за один акт присоединения к олигонуклеотидному субстрату [29].

В результате взаимодействия теломеразы с концевым участком хромосомы происходит повторное копирование матрицы, включающее этап элонгации, когда дезоксирибонуклеотиды последовательно добавляются к 3'-концу G-богатой цепи теломеры, и этап транслокации фермента на конец новообразованной цепи. В результате действия теломеразы образуется достаточно длинный 3'-конец, по которому затем достраивается комплементарная цепь. В итоге теломера становится длиннее.

РНК-компонент TER экспрессируется на постоянном уровне практически во всех клетках, и для индуцирования теломеразной активности необходима экспрессия белкового компонента фермента (TERT). Искусственно индуцированная экспрессия гена *TERT* делает клеточную культуру иммортальной (бессмертной), т.е. способной делиться неограниченно долго, отменяя тем самым для культуры предел Хейфлика. Имеются данные, что активация теломеразы связана с развитием опухолевых заболеваний [27] и что она активна в клетках, обладающих потенциалом к неограниченному делению. Известно, что теломера активна в 85 % типов злокачественных опухолей, а в остальных 15 % случаев действуют другие механизмы поддержания длины теломер, основанные на рекомбинации [6].

Клетки большинства злокачественных опухолей характеризуются достаточно высокой активностью теломеразы, которая поддерживает длину теломер на постоянном уровне. Этот уровень заметно ниже, чем, например, у эмбриональных клеток, но он достаточен, чтобы обеспечить безграничное деление опухолевых клеток в культуре. Сравнительно небольшая длина теломер у большинства опухолевых клеток наводит на мысль о том, что они происходят из нормальных клеток, достигших предкризисного состояния. Это состояние характеризуется нарушением регуляции многих биохимических реакций. В таких клетках происходят многочисленные хромосомные перестройки, которые в том числе ведут и к злокачественной трансформации. Большинство этих клеток погибает, но в части из них в результате случайных мутаций может активироваться постоянная экспрессия генов теломеразы, которая будет поддерживать длину теломер на уровне, необходимом и достаточном для их функционирования.

С первых лет исследования теломеразы фермент стали считать универсальной мишенью, которую можно использовать при разработке противоопухолевой терапии. Решение проблемы лечения злокачественных опухолей свелось к поиску соответствующего эффективного ингибитора теломеразной активности.

Хронический миелолейкоз (ХМЛ) – клональное миелопролиферативное заболевание, развивающееся в результате злокачественной трансформации в ранних гемопоэтических предшественниках [19, 20]. Цитогенетическим маркером ХМЛ является приобретенная хромосомная реципрокная транслокация $t(9;22)(q34;q11)$ между 9-й и 22-й хромосомами, в результате чего на 22-й хромосоме, которая получила название филадельфийской (Ph⁺), образуется химерный ген *BCR-ABL*, кодирующий белок p210BCR-ABL с высокой тирозинкиназной активностью [43]. В период установления диагноза филадельфийская хромосома выявляется в 100 % клеток костного мозга у больных ХМЛ.

Тирозинкиназы участвуют в фосфорилировании тирозина в субстратах. Тирозинкиназа p210BCR-ABL располагается в цитоплазме и имеет высокую тирозинкиназную активность [31, 35]. Известно, что белок p210BCR-ABL тирозинкиназный домен получает от гена *ABL*, а домен олигомеризации гена *BCR*, вероятно, ответственен за активацию данного фермента. Показано, что делеция домена олигомеризации гена *BCR* блокирует активность тирозинкиназы p210BCR-ABL [34, 44]. Белок p210BCR-ABL способен к аутофосфорилированию, приводящему к автономной активности клетки и, следовательно, практически полной ее независимости от внешних регуляторных механизмов. После присоединения АТФ BCR-ABL-тирозинкиназа начинает фосфорилирование различных белков, участвующих практически во всех процессах жизнедеятельности клетки. Активируется множество сигнальных путей, как усиливающих пролиферацию клетки, так и подавляющих апоптоз [32, 45]. Усиленная пролиферативная активность и снижение чувствительности к апоптотическим сигналам приводят к быстрому накоплению лейкоэмических клеток. Характерный признак ХМЛ – способность к выходу незрелых клеток в периферическую кровь [17, 41]. В патогенезе заболевания выделяются два этапа. Первый полностью регулируется сигналами, получаемыми от гена *BCR-ABL*. По мере прогрессии заболевания наряду с данной транслокацией в процесс вовлекаются другие генетические аномалии, что придает опухолевой клетке независимость как от цитокинов, так и от самой BCR-ABL-тирозинкиназы. Показано, что при трисомии 8-й хромосомы часто возникает гиперэкспрессия гена *c-myc*, являющегося ингибитором апоптоза, появление дополнительной 22-й хромосомы приводит к амплификации гена *BCR-ABL*, формирование изохромосомы 17q сопровождается инактивацией антионкогена p53. В клетках больных бластным кризом ХМЛ

выявлена гиперэкспрессия мРНК гена и увеличение уровня белка BCR-ABL и резкое усиление фосфорилирования субстратов тирозинкиназы p210BCR-ABL.

Усиление пролиферативной активности, снижение чувствительности к апоптозу, нарушение процессов дифференцировки и повышенная способность незрелых гемопоэтических клеток-предшественников к выходу из костного мозга в периферическую кровь, постепенная полная потеря зависимости от BCR-ABL-тирозинкиназы являются основными характеристиками лейкемических клеток при ХМЛ [34, 46].

Теломеры и активность теломеразы в хронической фазе и при прогрессировании ХМЛ. Из-за ускоренного оборота миелоидных клеток BCR-ABL-положительного гемопоэтического клона у пациентов с ХМЛ выявляется ускоренное укорочение длины теломер. В Ph⁺ лейкоцитах периферической крови теломеры приблизительно на 1 т. п. о. короче, чем в лейкоцитах здоровых доноров аналогичного возраста [10]. Известно, что за одно деление соматические клетки теряют приблизительно 100 п. о. (50–200 п. о.) [5, 47]. Уменьшенная длина теломер в клетках в хронической фазе ХМЛ указывает, что в данной точке и в данное время лейкемические BCR-ABL-положительные гемопоэтические стволовые клетки претерпели приблизительно 10 избыточных клеточных делений по сравнению с их нормальными поликлональными аналогами. Примечательно, что длина теломер коррелирует с оставшимся временем от хронической фазы до фазы акселерации и бластного криза (до прогрессирования заболевания) [10]. Таким образом, ускоренное сокращение теломер может быть расценено как признак плохого прогноза заболевания [10, 16].

Как показано методами флуоресценции и Саузерн-блоттинга, теломеры у пациентов в фазе акселерации и бластного криза значительно короче, чем в хронической фазе [8, 10, 38]. Скорость сокращения длины теломер во время прогрессирования заболевания в 10–20 раз выше, чем в нормальных гранулоцитах и бластных клетках, т.е. опухолевые образцы подверглись по меньшей мере 30–60 дополнительным делениям [37]. Более чем у 50 % больных ХМЛ в фазе бластного криза наблюдалось 50-кратное увеличение активности теломеразы, что было связано с приобретением дополнительных цитогенетических aberrаций [7, 37]. Кроме того, более 60 % этих пациентов показали различные микросателлитные изменения в одном или нескольких локусах, что указывает на геномную нестабильность, тогда как у большинства пациентов с низкой активностью теломеразы микросателлитных изменений не обнару-

жено [37]. Таким образом, можно предположить, что механизмы, лежащие в основе генетической нестабильности при ХМЛ, например, усиление гена, анеуплоидия и потеря гетерозиготности, непосредственно связаны с дисфункциональностью теломер, а также, по-видимому, с повышенной активностью теломеразы. Показано, что высокая активность теломеразы прогностически значима и коррелирует с более короткой выживаемостью пациентов [18, 39].

Длина теломер у пациентов с ХМЛ при лечении. До эпохи современного таргетного лечения ингибиторами тирозинкиназы терапией выбора ХМЛ было использование интерферона-альфа в сочетании с гидроксимочевинной. Н. Iwama et al. сообщили, что в группе пациентов, получавших терапию интерфероном-альфа, у лиц с длинными теломерами бластный криз развивался реже, чем у лиц с укороченными теломерами. Кроме того, при длинных теломерах была значительная более высокая частота цитогенетических ответов и благоприятного прогноза. Авторы предположили, что увеличение длины теломер было отражением «ранней» стадии хронической фазы ХМЛ, которая позволяет получить более эффективные ответы [26].

Появление новых лекарственных препаратов, ингибиторов атипичной тирозинкиназы, коренным образом изменило прогноз течения заболевания у больных ХМЛ. Данный вид терапии сопоставим с аллогенной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток по эффективности, а по безопасности радикально превосходит ее [28]. Полученный успех терапии иматинибом отчасти может быть связан с увеличением средней длины теломер [9].

Интересно, что недавние исследования показали постоянное уменьшение длины теломер у пациентов с ХМЛ в устойчивой полной цитогенетической ремиссии, практически независимо от того, какая терапия была использована для индукции ремиссии. Этот вывод может указывать на ранее существовавший дефицит длины теломер (и потенциальное предрасположение к нему) у пациентов с ХМЛ до развития BCR-ABL-положительного гемопоэза. Кроме того, установлено, что экспрессия мРНК *hTERT* в хронической фазе у пациентов после успешного лечения иматинибом повышена по сравнению с нелеченными больными [11]. Показано, что с-ABL фосфорилирует *hTERT* и тем самым подавляет ее активность, т.е. иматиниб ингибирует *hTERT*, что приводит к удлинению теломер в BCR-ABL-положительных клетках [4, 30]. Однако при введении в мышинные клетки BaF3 и BaF3p185 *in vitro* иматиниб не влиял на активность тело-

меразы или длину теломер [24]. Кроме того, когда клетки K562 обрабатывали антисмысловыми олигонуклеотидами против мРНК BCR-ABL/c-ABL, увеличение длины теломер и содержания hTERT наблюдалось только после долгосрочного лечения клеток [4].

Теломераза как возможная цель для новой терапевтической стратегии. Ингибирование теломеразы представляет собой новый возможный терапевтический подход к лечению миелопролиферативных и солидных опухолей [23], разработаны различные терапевтические стратегии. Введение доминирующей отрицательной формы hTERT в различные линии опухолевых клеток человека вызывало укорочение теломер, а также ускоренное старение и апоптоз клеток [22]; в культурах клеток рака молочной железы наряду с укорочением теломер и снижением активности теломеразы оно сопровождалось повышением чувствительности опухоли к традиционной химиотерапии [12]. В BCR-ABL-позитивных ХМЛ-клетках K562 50 % расширенных клонов подверглись апоптозу после детектируемого укорочения теломер при трансдуцировании с помощью доминирующей отрицательной формы hTERT [42]. Конкурентоспособное ингибирование каталитической активности достигнуто ингибитором малых молекул BIBR1532 (Boehringer, Ingelheim), а также олигонуклеотидом GRN163L (Geron Cooperation). Оба соединения дали обнадеживающие результаты в экспериментах *in vitro* и *in vivo* [14, 23, 48].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Достижения в биологии теломер при ХМЛ дали информацию о механизмах, которые являются центральными для развития болезни и возможных новых стратегиях лечения. С одной стороны, критически короткие теломеры могут вызывать старение и апоптоз, представляющий мощный механизм подавления опухолей – по крайней мере, на устойчивом генетическом фоне [15]. Но, с другой стороны, ускоренное укорочение теломер приводит к генетической нестабильности и, следовательно, может распространять приобретение вторичных генетических событий, вызывающих эволюцию болезни в фазе акселерации и бластного криза. Кроме того, хотя повышение активности теломеразы может замедлить чрезмерное укорочение теломер в хронической фазе и, тем самым, предотвратить дисфункцию теломер до некоторой степени, ее чрезмерная активность, наблюдаемая в фазе акселерации и бластного криза, ассоциируется с повышенной генетической нестабильностью и более короткой

выживаемостью пациентов и может представлять собой предпосылку для продолжения развития и эволюции болезни.

Разрабатываются различные терапевтические стратегии (в том числе проводятся некоторые ранние клинические испытания), включая конкурентное ингибирование каталитической активности hTERT небольшими молекулами. Такие подходы могут хорошо сочетаться с ингибиторами тирозинкиназы или даже с обычной химиотерапией. Однако необходимы дальнейшие исследования для понимания механизма взаимодействия между теломеразой и теломерным комплексом в разные этапы ХМЛ.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Богданов А.А. Теломеры и теломераза // Сорос. образ. журн. 1998. (12). 12–18.
2. Зверева М.Э., Щербакова Д.М., Донцова О.А. Теломераза: структура, функции и пути регуляции активности // Успехи биол. химии. 2010. 50. 155–202.
3. Щербакова Д.М., Зверева М.Э., Шпанченко О.В., Донцова О.А. Теломераза: строение и свойства фермента, особенности теломеразы дрожжей // Молекул. биология. 2006. 40. (4). 580–594.
4. Bakalova R., Ohba H., Zhelev Z., Ishikawa M., Shinohara Y., Baba Y. Cross-talk between Bcr-Abl tyrosine kinase, protein kinase C and telomerase – a potential reason for resistance to Glivec in chronic myelogenous leukaemia // Biochem. Pharmacol. 2003. 66. (10). 1879–1884.
5. Blasco M.A., Lee H.W., Hande M.P., Samper E., Lansdorp P.M., DePinho R.A., Greider C.W. Telomere shortening and tumor formation by mouse cells lacking telomerase RNA // Cell. 1997. 91. (1). 25–34.
6. Bollmann F.M. Targeting ALT: the role of alternative lengthening of telomeres in pathogenesis and prevention of cancer // Cancer Treat. Rev. 2007. 33. 704–709.
7. Boultonwood J., Fidler C., Shepherd P., Watkins F., Snowball J., Haynes S., Kusec R., Gaiger A., Littlewood T.J., Peniket A.J., Wainscoat J.S. Telomere length shortening is associated with disease evolution in chronic myelogenous leukemia // Am. J. Hematol. 1999. 61(1). 5–9.
8. Broccoli D., Young J.W., de Lange T. Telomerase activity in normal and malignant hematopoietic cells // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1995. 92. (20). 9082–9086.

9. Brummendorf T.H., Ersoz I., Hartmann U., Bartolovic K., Balabanov S., Wahl A., Paschka P., Kreil S., Lahaye T., Berger U., Gschaidmeier H., Bokemeyer C., Hehlmann R., Dietz K., Lansdorp P.M., Kanz L., Hochhaus A. Telomere length in peripheral blood granulocytes reflects response to treatment with imatinib in patients with chronic myeloid leukemia // *Blood*. 2003. 101. (1). 375–376.
10. Brummendorf T.H., Holyoake T.L., Rufer N., Barnett M.J., Schulzer M., Eaves C.J., Eaves A.C., Lansdorp P.M. Prognostic implications of differences in telomere length between normal and malignant cells from patients with chronic myeloid leukemia measured by flow cytometry // *Blood*. 2000. 95. (6). 1883–1890.
11. Campbell L.J., Fidler C., Eagleton H., Peniket A., Kusec R., Gal S., Littlewood T.J., Wainscoat J.S., Boulwood J. hTERT, the catalytic component of telomerase, is downregulated in the haematopoietic stem cells of patients with chronic myeloid leukaemia // *Leukemia*. 2006. 20. (4). 671–679.
12. Cerone M.A., Londono-Vallejo J.A., Autexier C. Telomerase inhibition enhances the response to anti-cancer drug treatment in human breast cancer cells // *Mol. Cancer Ther.* 2006. 5. (7). 1669–1675.
13. Collins K. The biogenesis and regulation of telomerase holoenzymes // *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* 2006. 7. 484–494.
14. Damm K., Hemmann U., Garin-Chesa P., Havel N., Kauffmann I., Priepke H., Niestroj C., Daiber C., Enenkel B., Guilliard B., Lauritsch I., Muller E., Pascolo E., Sauter G., Pantic M., Martens U.M., Wenz C., Lingner J., Kraut N., Rettig W.J., Schnapp A. A highly selective telomerase inhibitor limiting human cancer cell proliferation // *EMBO J.* 2001. 20. (24). 6958–6968.
15. Deng Y., Chan S.S., Chang S. Telomere dysfunction and tumour suppression: the senescence connection // *Nat. Rev. Cancer*. 2008. 8. (6). 450–458.
16. Drummond M., Lennard A., Brummendorf T., Holyoake T. Telomere shortening correlates with prognostic score at diagnosis and proceeds rapidly during progression of chronic myeloid leukemia // *Leuk. Lymphoma*. 2004. 45. (9). 1775–1781.
17. Durig J., Rosenthal S., Elmaagacli A., Heyworth C., Halfmeyer K., Kasper C., Novotny J., Duhrsen U. Biological effects of stroma-derived factor-1 alpha on normal and CML CD34+ haemopoietic cells // *Leukemia*. 2000. 14. (9). 1652–1660.
18. Engelhardt M., Mackenzie K., Drullinsky P., Silver R.T., Moore M.A. Telomerase activity and telomere length in acute and chronic leukemia, pre- and post-ex vivo culture // *Cancer Res.* 2000. 60. (3). 610–617.
19. Fialkow P.J., Jacobson R.J., Papayannoulou T. Chronic myelocytic leukemia: clonal origin in a stem cell common to the granulocyte, erythrocyte, platelet and monocyte/macrophage // *Am. J. Med.* 1997. 63. 125–130.
20. Gordon M.Y. Cellular and molecular mechanisms in chronic myeloid leukemia: biology and treatment // *Brit. J. Haematol.* 1996. 95. 10–20
21. Greider C.W., Blackburn E.H. The telomere terminal transferase of *Tetrahymena* is a ribonucleoprotein enzyme with two kinds of primer specificity // *Cell*. 1987. 51. 887–898.
22. Hahn W.C., Stewart S.A., Brooks M.W., York S.G., Eaton E., Kurachi A., Beijersbergen R.L., Knoll J.H., Meyerson M., Weinberg R.A. Inhibition of telomerase limits the growth of human cancer cells // *Nat. Med.* 1999. 5. (10). 1164–1170.
23. Harley C.B. Telomerase and cancer therapeutics // *Nat. Rev. Cancer*. 2008. 8. (3). 167–179.
24. Hartmann U., Balabanov S., Ziegler P., Feltenberg J., van der Kuip H., Duyster J., Lipp H.P., Bokemeyer C., Kanz L., Brummendorf T.H. Telomere length and telomerase activity in the BCR-ABL-transformed murine Pro-B cell line BaF3 is unaffected by treatment with imatinib // *Exp. Hematol.* 2005. 33. (5). 542–549.
25. Hsu M., Yu E.Y., Singh S.M., Lue N.F. Mutual dependence of *Candida albicans* Est1p and Est3p in telomerase assembly and activation // *Eukaryot. Cell*. 2007. 6. (8). 1330–1338.
26. Iwama H., Ohyashiki K., Ohyashiki J.H., Hayashi S., Kawakubo K., Shay J.W., Toyama K. The relationship between telomere length and therapy-associated cytogenetic responses in patients with chronic myeloid leukemia // *Cancer*. 1997. 79. (8). 1552–1560.
27. Janknecht R. On the road to immortality: hTERT upregulation in cancer cells // *FEBS Lett.* 2004. 564. 9–13.
28. Kantarjian H.M., Talpaz M., O'Brien S., Smith T.L., Giles F.J., Faderl S., Thomas D.A., Garcia-Manero G., Issa J.P., Andreeff M., Kornblau S.M., Koller C., Beran M., Keating M., Rios M.B., Shan J., Resta D., Capdeville R., Hayes K., Albitar M., Freireich E.J., Cortes J.E. Imatinib mesylate for Philadelphia chromosome-positive chronic-phase myeloid leukemia after failure of interferon-alpha: follow-up results // *Clin. Cancer Res.* 2002. 8. 2177–2187.
29. Kelleher C., Teixeira M.T., Forstemann K., Lingner J. Telomerase: biochemical considerations for enzyme and substrate // *Trends Biochem. Sci.* 2002. 27. 572–579.
30. Kharbanda S., Kumar V., Dhar S., Pandey P., Chen C., Majumder P., Yuan Z.M., Whang Y., Strauss W., Pandita T.K., Weaver D., Kufe D. Regulation of the hTERT telomerase catalytic subunit by the c-Abl tyrosine kinase // *Curr. Biol.* 2000. 10. (10). 568–575.
31. Kloetzer W.S., Kurzrock R., Smith L., Talpaz M., Spiller M., Gutterman J., Arlinghaus R. The human cellular *abl* gene product in the chronic myelogenous leukemia cell line K-562 has associated tyrosine protein kinase activity // *Virology*. 1985. 140. 230–238.

32. Kurzrock R., Kantarjian H.M., Druker B.J., Talpaz M. Philadelphia chromosome-positive leukemias: from basic mechanisms to molecular therapeutics // *Ann. Intern. Med.* 2003. 138. (10). 819–830.
33. Louis E.J., Vershinin A.V. Chromosome ends: different sequences may provide conserved functions // *Bioessays*. 2005. 27. 685–697
34. Lugo T.G., Pendergast A.M., Muller A.J., Witte O.N. Tyrosine kinase activity and transformation potency of *bcr-abl* oncogene products // *Science*. 1990. 247. 1079–1082.
35. McWhirter J.R., Wang J.Y. Activation of tyrosinase kinase and microfilament-binding functions of c-abl by bcr sequences in bcr/abl fusion proteins // *Mol. Cell. Biol.* 1992. 11. 1553–1565.
36. Muller H.J. Further studies on the nature and causes of gene mutations // *Proc. Sixth Int. Congr. Genet.* 1932. 1. 213–255.
37. Ohyashiki K., Iwama H., Tauchi T., Shimamoto T., Hayashi S., Ando K., Kawakubo K., Ohyashiki J.H. Telomere dynamics and genetic instability in disease progression of chronic myeloid leukemia // *Leuk. Lymphoma*. 2000. 40. (1–2). 49–56.
38. Ohyashiki K., Ohyashiki J.H., Iwama H., Hayashi S., Shay J.W., Toyama K. Telomerase activity and cytogenetic changes in chronic myeloid leukemia with disease progression // *Leukemia*. 1997. 11. (2). 190–194.
39. Ohyashiki J.H., Sashida G., Tauchi T., Ohyashiki K. Telomeres and telomerase in hematologic neoplasia // *Oncogene*. 2002. 21. (4). 680–687.
40. Osterhage J.L., Talley J.M., Friedman K.L. Proteasome-dependent degradation of Est1p regulates the cell cycle-restricted assembly of telomerase in *Saccharomyces cerevisiae* // *Nat. Struct. Mol. Biol.* 2006. 13. 720–728.
41. Peled A., Hardan I., Trakhtenbrot L., Gur E., Magid M., Darash-Yahana M., Cohen N., Grabovsky V., Franitza S., Kollet O., Lider O., Alon R., Rechavi G., Lapidot T. Immature leukemic CD34+CXCR4+ cells from CML patients have lower integrin-dependent migration and adhesion in response to the chemokine SDF-1 // *Stem Cells*. 2002. 20. (3). 259–266.
42. Roth A., Vercauteren S., Sutherland H.J., Lansdorp P.M. Telomerase is limiting the growth of acute myeloid leukemia cells // *Leukemia*. 2003. 17. (12). 2410–2417.
43. Rowley J.D. A new consistent chromosomal abnormality in chronic myelogenous leukemia giemsa starting // *Nature*. 1973. 243. 290–303.
44. Smith K.M., Yacobi R., van Etten R.A. Autoinhibition of Bcr-Abl through its SH3 domain // *Mol. Cell*. 2003. 12. 27–37.
45. Steelman L.S., Pohnert S.C. Shelton J.G., Franklin R.A., Bertrand F.E., McCubrey J.A. JAK/STAT, Raf/MEK/ERK, P13K/Akt and BCR-ABL in cell cycle progression and leukemogenesis // *Leukemia*. 2004. 18. (2). 189–218.
46. Van Etten R.A. Cycling, stressed-out and nervous of c-abl // *Trend Cell. Biol.* 1999. 9. 179–186.
47. Vaziri H., Dragowska W., Allsopp R.C., Thomas T.E., Harley C.B., Lansdorp P.M. Evidence for a mitotic clock in human hematopoietic stem cells: loss of telomeric DNA with age // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1994. 91. (21). 9857–9860.
48. Ward R.J., Autexier C. Pharmacological telomerase inhibition can sensitize drug-resistant and drug-sensitive cells to chemotherapeutic treatment // *Mol. Pharmacol.* 2005. 68. (3). 779–786.

TELOMERES AND TELOMERASE ACTIVITY IN CHRONIC MYELOID LEUKEMIA (REVIEW)

Anna Sergeevna LYAMKINA, Tatyana Ivanovna POSPELOVA

*Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia
630091, Novosibirsk, Krasny av., 52*

A review of literature data on the change in telomere length and telomerase activity at various stages of chronic myeloid leukemia (CML) has been performed. It has been shown that telomere length is reduced faster in the BCR-ABL-positive cells due to their rapid division. It has been reported that telomere length correlates with the remaining time until the disease progresses. Thus, the accelerated reduction of telomeres can be regarded as a sign of a poor prognosis of the disease. It was found that the rate of contraction of telomere length during the progression of the disease was 10–20 times higher than that observed in normal granulocytes and blast cells (tumor samples underwent at least 30–60 additional divisions from the base length of Ph-telomeres). More than 50 % of patients with CML (blast crisis) had a 50-fold increase in telomerase activity. The length of telomeres gradually increased when the cytogenetic response was achieved in the treatment of CML by imatinib or interferon-alpha. Inhibition of telomerase is a new possible therapeutic approach to the treatment of myeloproliferative and solid tumors. Various therapeutic approaches to the inhibition of telomerase have been developed.

Key words: telomeres, telomerase, chronic myeloid leukemia.

Lyamkina A.S. – candidate of medical sciences, docent at the department of therapy, hematology and transfusiology, e-mail: anna_lyam@mail.ru

Pospelova T.I. – doctor of medical sciences, professor, vice-rector for research, head department of therapy, hematology and transfusiology, e-mail: post_gem@mail.ru