

## Глава II. Хронические миелопролиферативные заболевания (ХМПЗ).

1. Хроническая миелогенная лейкемия.
2. Хроническая нейтрофильная лейкемия.
3. Хроническая эозинофильная лейкемия/гиперэозинофильный синдром.
4. Истинная полицитемия.
5. Хронический идиопатический миелофиброз.
6. Эссенциальная тромбоцитемия.
7. Хронические миелопролиферативные заболевания, неклассифицированные.

### 1. Хроническая миелогенная лейкемия (ХМЛ).

#### Краткая характеристика лейкозиев с транслокацией 9;22

1. Мелкая хромосома (позже названная филадельфийской хромосомой) была открыта в метафазных клетках пациентов с ХМЛ (Nowell & Hungerford, 1960 ).
2. Взаимная транслокация хромосом 9;22 была продемонстрирована с помощью хинарина (Rowley, 1973).
3. Точка перелома на хромосоме 22 была кластрирована в пределах 5,8 тысяч оснований (bcr) (Groffen, 1984).
4. Был определен полный размер гена BCR (1988).
5. Методика ОТ-ПЦР обеспечила быструю и точную диагностику (Kawasaki, 1988).
6. Трансгенные мыши, представляющие собой аналоги человеческой ХМЛ и ОЛЛ, были получены внесением химерного гена BCR-ABL в вектор и трансплантацией костного мозга (Daley, 1990).
7. Разработан метод флуоресцентной гибридизации in situ (FISH) (Gray et al., 1990).
8. Разработан ингибитор тирозинкиназы ABL (ST1571) и продемонстрирована его эффективность (Druker, 2001).

770

Рис. II-1. Общая характеристика лейкозиев с транслокацией 9;22.

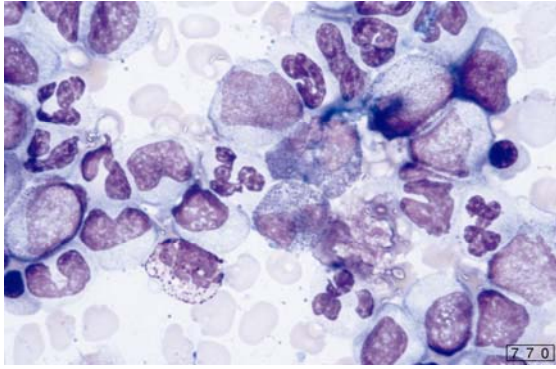


Рис. II-2. Клетки костного мозга при хронической миелогенной лейкемии. Можно видеть каждую стадию созревания клеток с преобладанием гранулоцитарного ряда.

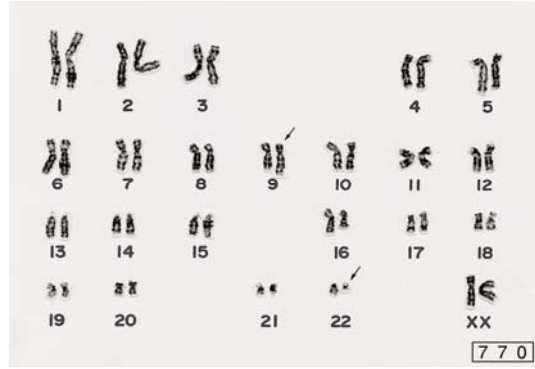


Рис. II-3. Транслокация 9;22. Первая транслокация, выявленная в качестве хромосомной аберрации, специфической для заболевания.

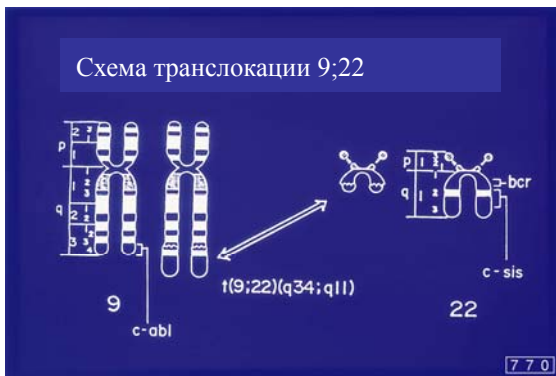


Рис. II-4. Схема транслокации 9;22. Взаимная транслокация гена с-ABL в участке q34 на хромосоме № 9 и гена BCR на участке q11 хромосомы 22.

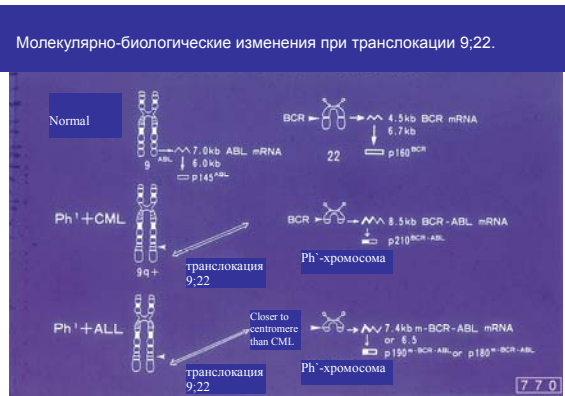


Рис. II-5. Молекулярно-биологические изменения при транслокации 9;22. Верх: Размеры иРНК и белка с генов ABL и BCR в нормальных клетках. Середина и низ: Размеры химерных иРНК и химерного белка при  $ph^{++}$ -ХМЛ и  $ph^{++}$ -ОЛЛ.

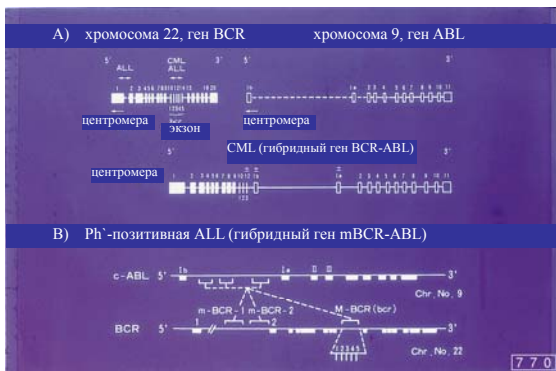


Рис. II-6. Генная карта при Ph-положительной лейкемии.  
А) ген BCR, ген ABL  
В) гибридный ген BCR-ABL, CML (M-BCR) и ALL breakpoint

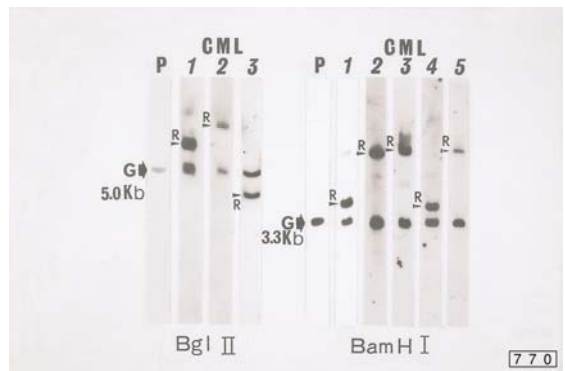


Рис. II-7. Перестройка гена BCR при ХМЛ. G: исходная линия, R: линия при перестройке. Вдобавок к G-линиям при CML можно наблюдать R-линии.

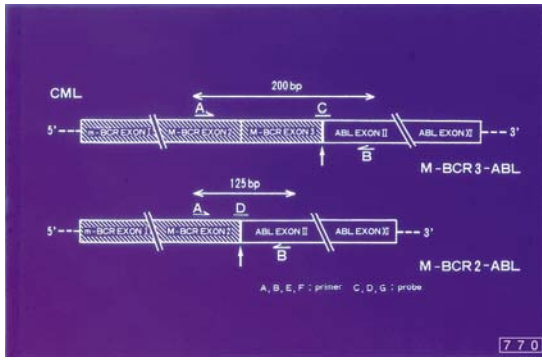


Рис. II-8. Выявление химерного гена при ХМЛ методом ПЦР.

Слияние между BCR (экзон 3) и ABL (экзон 2) (b3a2) (вверху) или BCR (экзон 2) и ABL (экзон 2) (b2a2).

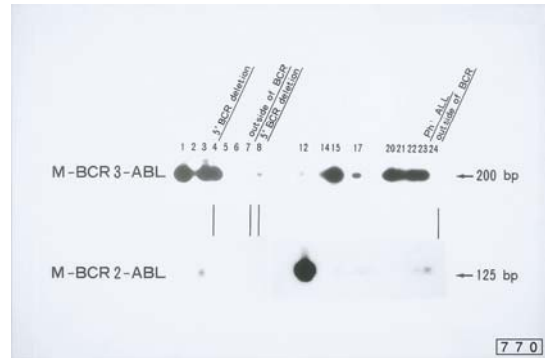


Рис. II-9. Примеры M-BCR3-ABL (200 пар оснований) и M-BCR2-ABL (125 пар оснований), выявленных при ХМЛ.

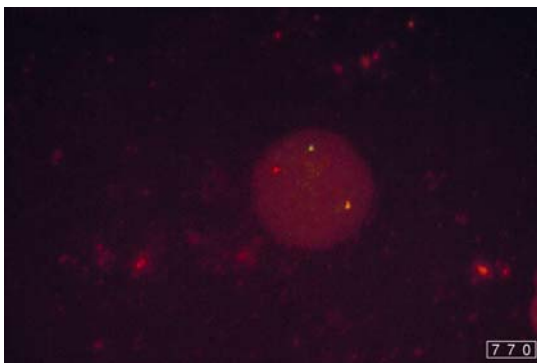


Рис. II-10. Выявление транслоцированных хромосом при ХМЛ методом FISH.

При маркировании генов BCR и ABL зеленым и красным, соответственно, транслоцированные хромосомы можно выявить по желтому сигналу (в направлении на 4 часа).

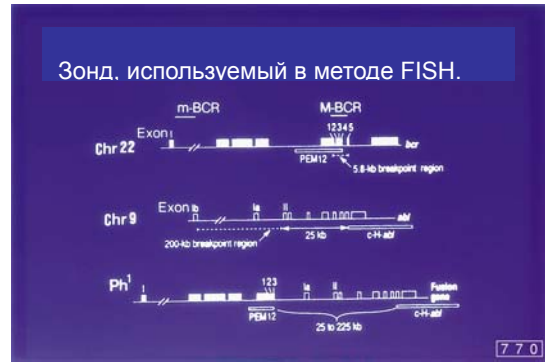


Рис. II-11. Позиция зонда, используемого в методе FISH.

Зонд PEM 12 на 5'-конце длиной 5,5 тысяч оснований, включающем в себя участок разлома bcr, и зонд на C-H-abl на 3'-конце длиной 200 тысяч оснований с участком разлома используются для хромосом 22 и 9, соответственно.

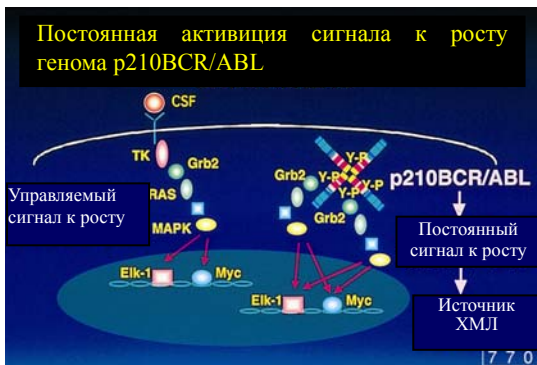


Рис. II-12. Постоянная активация сигнала к росту геном p210BCR/ABL.

(С любезного разрешения д-ра Хирокай Хонды, Аспирантская медицинская школа, Университет Хиросимы)

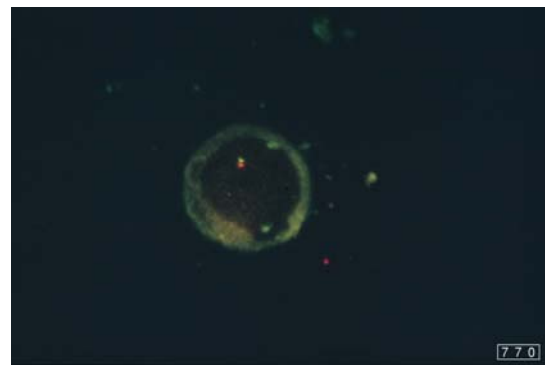


Рис. II-13. Одновременное применение FISH иммуноокрашивания.

Выявление ХМЛ иммуноокрашиванием (цитоплазма, белок P210) и методом FISH (внутриядерно: сигнал от ph<sup>1</sup> в направлении на 12 ч (красный цвет - ABL, зеленый - BCR-).