

Д.Ф. Глузман¹
Л.М. Склярченко¹
Т.С. Ивановская¹
С.В. Коваль¹
А.М. Вакульчук²
В.Н. Зинченко³

¹Институт экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины

²Национальный институт рака МЗ Украины

³Городская клиническая больница № 9, Киев, Украина

Ключевые слова: острые миелоидные лейкозы, лейкемические стволовые клетки, микроРНК.

СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ ПРИ ОСТРЫХ МИЕЛОИДНЫХ ЛЕЙКОЗАХ

В обзоре проанализированы современные представления о лейкемических стволовых клетках (ЛСК) при острых миелоидных лейкозах. Существование ЛСК было впервые установлено в 1997 г. ЛСК возникают из гемопоэтических стволовых клеток или коммитированных гемопоэтических клеток-предшественников. В процессе злокачественной трансформации они приобретают способность к самоподдержанию, пролиферации и дифференциации вследствие генетических и эпигенетических изменений и клональной диверсификации. В регуляции ЛСК существенное значение имеют взаимодействие с микроокружением, сигнальные пути, микроРНК. Дальнейшие усилия должны быть направлены на создание методов терапии с целью элиминации ЛСК.

Основой развития лейкозов, как и солидных новообразований различных органов и тканей, является возникновение клона патологических клеток [1]. Образующие инфильтраты в костном мозге и других органах и появляющиеся в крови при острых миелоидных лейкозах (ОМЛ) лейкемические бластные клетки являются потомками одной клетки, подвергающейся злокачественной трансформации, — полипотентной гемопоэтической стволовой клетки (ГСК) или коммитированной кроветворной клетки-предшественницы. Образующиеся при этом лейкемические стволовые клетки (ЛСК) играют важнейшую роль в прогрессировании заболевания, возникновении рецидивов и резистентности к химиотерапии.

Экспериментальные доказательства существования клоногенных ЛСК были получены немногим более 20 лет тому назад [2]. Они основывались на опытах по гетеротрансплантации на мышях с выраженным комбинированным иммунодефицитом (SCID) и мышях NOD/SCID, полученных в результате скрещивания нетучных диабетических мышшей (NOD) и мышшей SCID. Как известно, мыши первой категории не имеют Т- и В-лимфоцитов, а у вторых не определяется активность естественных клеток-киллеров и в наличии дефекты активности макрофагов и активации комплемента [3, 4].

При пересадке клеток костного мозга и периферической крови больных ОМЛ мышам было четко показано, что большинство лейкемических бластных клеток не способны к пролиферации. Клоногенными свойствами обладали лишь способные к самоподдержанию ЛСК, содержащиеся преимущественно во фракции CD34⁺CD38⁻ клеток, доля которых у пациентов с различными формами ОМЛ, выделяемыми в соответствии с общепринятыми

международными классификациями (ФАБ и ВОЗ), варьирует от 0,2 до 1% [3, 5].

Именно эта малочисленная популяция ЛСК, находящаяся на вершине клеточной иерархии, способна инициировать лейкоз при трансплантации иммунодефицитным мышам, поддерживать развитие заболевания в серийных пассажах и частично дифференцироваться в основную массу лейкемических бластов (не-ЛСК), по цитоморфологическим признакам идентичных исходной форме ОМЛ, но не способных к самоподдержанию [6].

Следует отметить, что примененные при идентификации ЛСК методические приемы в последующем были эффективно использованы для выявления и характеристики стволовых опухолевых клеток (cancer stem cells) при изучении широкого спектра злокачественных опухолей различной локализации и гистогенеза [7].

ИММУНОФЕНОТИП ЛСК ПРИ CD34⁺ И CD34⁻ ОМЛ

CD34⁺ ОМЛ. Большинство работ по изучению иммунофенотипа ЛСК проведено с использованием клеток больных ОМЛ, у которых примерно в 75% случаев более чем на 10% бластов определялась экспрессия антигена CD34 (сиаломуцина, участвующего в межклеточной адгезии). В наиболее ранних исследованиях показано, что на поверхностных мембранах клеток при ОМЛ, способных поддерживать развитие лейкоза при серийных пассажах на мышях NOD/SCID, выявляется антиген CD34 и не экспрессируется антиген СВ38 (АДФ-рибозилциклаза, регулятор активации и пролиферации клеток) [6]. Подобные же данные о CD34⁺CD38⁻ ЛСК получены и другими исследователями при трансплантации лейкозных клеток как внутривенно, так и непосред-

ственно в бедренную кость, использовавшими более совершенные модели, включая NOD/SCID/IL2R γ -null (NSG) мышей [8].

В то же время установлено, что количество ЛСК во фракции CD34⁺CD38⁻ является не только крайне малым, но и представлено иерархией клеток с различной способностью к самоподдержанию [9].

В последующих работах показано, что иммунофенотипическая характеристика ЛСК ОМЛ не ограничивается указанными двумя маркерами поверхностных мембран, а является более гетерогенной [10].

Однако следует отметить, что в более чем 50% случаев ЛСК при ОМЛ CD34⁺ выявлены во фракции CD34⁺CD38⁺ клеток [11], а иногда во фракции CD34⁻ клеток, CD34⁻Lin⁺CD38⁺ и CD45RA⁺ клеток [12].

Исследования последних лет позволили существенно дополнить данные о маркерах поверхностных мембран ЛСК. Выявлена высокая экспрессия в ЛСК ОМЛ антигенов CD123 (α -цепь рецептора интерлейкина (ИЛ)-3), CD47, CD96, CLL-1, акцессорного белка рецептора ИЛ-1, TIM3 и одновременно слабая экспрессия антигенов CD90 и CD117 [9].

Сравнение иммунофенотипа и биологических характеристик CD34⁺ и CD34⁻ ЛСК при ОМЛ CD34⁺ показывает, что первые при трансплантации лейкозных клеток мышам NSG, как правило, определяются в субпопуляции CD34⁺CD38⁻CD90⁻CD45RA⁺ клеток, напоминающих нормальные лимфоидно-примированные мультипотентные клетки-предшественники (LMPP-like ЛСК) и субпопуляции CD34⁺CD38⁻CD123⁺CD45RA⁺ клеток, фенотип которых напоминает клетки-предшественники гранулоцитов и моноцитов (GMP-like ЛСК). Реже (в 10–15% случаев) они выявляются в доминирующей субпопуляции CD34⁺CD38⁻CD90⁻CD45RA⁻ клеток, близких по фенотипу к мультипотентным клеткам-предшественникам (MPP-like ЛСК) [9].

Примерно у 80% больных ОМЛ отмечается существование обеих популяций ЛСК, при котором в иерархическом плане LMPP-подобные ЛСК располагаются выше и дают начало популяции GMP-подобных ЛСК [9].

Установлена более высокая частота ЛСК во фракции CD34⁺CD38⁻ клеток ОМЛ, чем в популяции CD34⁺CD38⁺ клеток, и, соответственно, более выраженная способность к самоподдержанию наименее зрелых клеток [8, 13].

CD34⁻ ЛСК ОМЛ выявлены в субпопуляции CD34⁻CD117⁺ клеток, напоминающих по фенотипу клетки-предшественники гранулоцитов и макрофагов (GM-like ЛСК) [9].

CD34⁻ ОМЛ. В эту группу входят 25% больных ОМЛ, у которых экспрессия антигена CD34 определяется менее чем на 10% бластных клеток, но повышена частота мутаций гена *NPM1* [14], и, в меньшей степени, гена *TET2* [15]. У них также отмечают ЛСК, вызывающие развитие лейкоза при транс-

плантации мышам с выраженным иммунодефицитом, большинство из которых содержится среди CD34⁻ бластов, а некоторые — в небольшом компартменте CD34⁺ клеток. При CD34⁻ ОМЛ в популяциях CD34⁻ и CD34⁺ клеток определяется одинаковая частота ЛСК и сходные профили экспрессии генов. При этом ЛСК в наибольшей степени напоминают GM-клетки-предшественники.

На поверхностных мембранах CD34⁻ ЛСК ОМЛ может определяться экспрессия таких маркеров кроветворных клеток-предшественников, как CD15 и CD244 [9].

Ряд работ посвящен изучению ЛСК при отдельных подтипах ОМЛ со сбалансированными повторяющимися генетическими аномалиями. В частности, в исследованиях *in vitro* установлено образование колоний лейкемических бластов из CD34⁺CD38⁻CD90⁻ миелоидных полипотентных предшественников (МПП) при ОМЛ с t(8;21), но не из CD34⁺CD38⁻CD90⁺ ГСК. По мнению авторов [16], это служит еще одним подтверждением возникновения данного подтипа заболевания, встречающегося примерно у 1,6% взрослых больных ОМЛ, из трансформированных кроветворных клеток-предшественников.

Особый интерес представляет острый промиелоцитарный лейкоз (ОПЛ) с t(15;17), *PML-RAR α* , на долю которого приходится 5–8% всех ОМЛ. Исследователи столкнулись с особыми трудностями идентификации ЛСК при данном подтипе ОМЛ в опытах по культивированию и гетеротрансплантации на иммунодефицитных животных [17]. Исследования на мышинных моделях показали, что ОПЛ-подобное заболевание инициируется скорее в коммитированных миелоидных клетках-предшественниках, чем в менее зрелых мультипотентных клетках [17].

МИКРООКРУЖЕНИЕ ЛСК

В норме ГСК находятся в специализированных нишах костного мозга. Постоянное взаимодействие с клетками и внеклеточными структурами микроокружения играет важную роль в регуляции их самоподдержания и функционирования [18]. Существует ряд доказательств, что появление лейкозно-трансформированных клеток и инфильтрация ими костного мозга приводит к разрушению существовавших ниш и созданию новых, представленных двумя различными зонами микроокружения (остеобластической и сосудистой) [19], в которых меняется характер межклеточной адгезии и взаимодействия со стромальными клетками костного мозга, осуществляемого с помощью цитокинов и внутриклеточных сигналов [20]. Именно эти сигналы влияют на способность ЛСК к самоподдержанию и нахождение в состоянии покоя, предотвращают апоптоз.

Установлено, то ЛКС способны мигрировать и оставаться в нишах костного мозга в результате взаимодействия между рецептором CXС хемокина

4-го типа (CXCR4) и вырабатываемым стромальными клетками фактором SDF-1 α , известным как CXCL12 [21]. В настоящее время разрабатывается новая стратегия терапии и изучается возможность повышения чувствительности ЛСК к химиотерапевтическим агентам при действии на их защитные ниши, например при связывании молекул адгезии CD44 и молекул адгезии сосудов (VCAM-1) [22].

ГЕНЕТИЧЕСКАЯ И ЭПИГЕНЕТИЧЕСКАЯ ГЕТЕРОГЕННОСТЬ ЛСК ПРИ ОМЛ

Согласно современным представлениям, ЛСК, возникающие из ГСК или ранних кроветворных клеток-предшественников, в процессе злокачественной трансформации приобретают присущие им свойства в результате постоянных генетических и эпигенетических изменений и клональной диверсификации.

Применение новейших методов секвенирования позволило выявить достаточно большое количество повторяющихся мутаций генов, играющих критическую роль в патогенезе ОМЛ человека [23–25].

Идентифицировано около 30 генов, мутации которых постоянно определяют более чем у 2% больных с различными формами ОМЛ. Эти данные крайне важны для понимания клональной гетерогенности ОМЛ [26]. Пока же из результатов опытов на иммунодефицитных мышах следует, что развитие у них ОМЛ вызывается одним, генетически определенным субклоном ЛСК, находящимся в первичном или вторичном трансплантате [27]. Показано также, что основная масса бластов, являющихся потомками ЛСК, содержащих мутации тех же генов, то есть клонально с ними связанная, не вызывает развития лейкоза в экспериментах по гетеротрансплантации.

Предполагают, что это может быть обусловлено эпигенетическими различиями между обладающими подобными свойствами указанными клеточными популяциями. Изучение профилей метилирования ДНК выявило отличия популяций ЛСК от нормальных кроветворных клеток-предшественников — кластера GMP-подобных клеток (обогащенных мутациями генов *FLT3* и *NPM*) и входящих в кластер LMPP-подобных (обогащенных мутациями *IDH1* и *IDH2*).

К числу эпигенетических относят также посттрансплантационные модификации гистонов. Эти и другие данные свидетельствуют о важной роли эпигенетических изменений на ранних этапах лейкогенеза [9, 28].

БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ЛСК И СИГНАЛЬНЫЕ ПУТИ, УЧАСТВУЮЩИЕ В ИХ РЕГУЛЯЦИИ

Исследования с использованием в качестве метки ³H-тимидина показали, что ЛСК у некоторых больных ОМЛ, способные вызывать развитие лейкоза у мышей NOD/SCID, до их трансплантации находились в фазе G₀ митотического цикла [9]. В опы-

тах по гетеротрансплантации клеток ОМЛ человека мышам NSG установлено наличие у последних в эндостальной зоне костного мозга покоящихся CD34⁺CD38⁻ ЛСК, резистентных к химиотерапии цитарабином. При действии экзогенного гранулоцитарного колониестимулирующего фактора эти ЛСК были способны вступать в клеточный цикл и становились чувствительными к действию цитарабина [29].

Известно, что ИЛ-3 относится к числу основных цитокинов, участвующих в дифференцировке клеточных элементов миелопоэза. При его действии более 70% бластных клеток при ОМЛ, культивируемых *in vitro*, способны вступать в клеточный цикл [9]. В то же время антитела, блокирующие α -цепь рецептора ИЛ-3 (CD123), ингибируют рост пересаженных ЛСК у мышей NOD/SCID [30].

Для вступления в клеточный цикл культивируемых *in vitro* клеток при некоторых цитогенетических подтипах ОМЛ необходимо действие другого колониестимулирующего фактора — макрофагального [31]. В целом, результаты подобных исследований показывают, что ЛСК, в отличие от основной массы бластов при ОМЛ, более часто находятся в покоящемся состоянии, но при этом сохраняют способность реагировать на действие гемопоэтических ростовых факторов.

Изучен ряд генов, участвующих в реализации внутриклеточных путей и процессов, определяющих функциональные свойства ЛСК [20, 31]. Различными группами исследователей установлено, что в регуляции выживания и самоподдержания ЛСК, как и ГСК в норме, важную роль играют такие сигнальные пути, как Wnt/ β -катенин [30, 31, 33] и Hedgehog [34].

Известно, что активация пути Wnt/ β -катенин приводит к перемещению β -катенина в ядро, где он индуцирует экспрессию ряда маркерных генов, таких как *c-Myc*, *c-Jun* и *циклин D1* [35, 36]. Экспериментально подтверждено, что сигнальный путь Wnt/ β -катенин действует как клеточный регулятор, контролирующий пролиферацию, выживаемость и дифференцировку кроветворных клеток [37].

Исследования Y. Wang и соавторов [32] проведены на моделях ОМЛ у мышей, индуцированных ко-экспрессией онкогенов *Ноха9* и *Meis1a* или слитным онкобелком MLL-AF9. Авторам удалось показать, что сигнальный путь Wnt/ β -катенин крайне необходим для самоподдержания ЛСК, образующихся из ГСК или более дифференцированных гранулоцитарно-макрофагальных клеток-предшественников. Аберрантная активация данного сигнального пути выявлена также непосредственно в клетках крови и костного мозга больных ОМЛ [38], что крайне важно для выработки стратегии таргетной терапии.

К числу двух критических сигнальных путей, связанных с выживанием ЛСК и стволовых клеток других новообразований, относятся также системы, включающие янус-киназу (JAK)/передат-

чик сигнала и активатор транскрипции (STAT) и фосфатидилинозитид-3-киназу (PI3K)/белок киназа В (АКТ). При злокачественной трансформации многих типов клеток, особенно гемопоэтических, происходят нарушения в системах JAK/STAT и/или PI3K/АКТ, регулирующих их пролиферацию и выживание [28].

Полагают, что ЛСК могут избежать программированной гибели при повышении регуляции NF-κB (ядерного фактора, усиливающего экспрессию κ-легких цепей на активированных В-клетках) [39] или при нарушении регуляции Fas/CD95 [40].

МикроРНК, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ЛСК ПРИ ОМЛ

МикроРНК, представляющие собой небольшие молекулы (≈ 18–20 нуклеотидов), транскрибируемые с геномной ДНК, принимают участие в регуляции экспрессии генов на разных этапах нормального гемопоэза, включая наиболее ранние (ГСК и коммитированные клетки-предшественники) [41].

В частности, установлена важная роль микроРНК-125a,b, микроРНК-126, микроРНК-29a и микроРНК-142p в регуляции самоподдержания ГСК [9, 28, 42]. МикроРНК, ассоциированные с ЛСК при ОМЛ, играют важную роль в патогенезе заболевания, возникновении ремиссии и развитии рецидива [42, 43].

Значительный интерес в этом плане вызывает семейство **микроРНК-125** (125a,b,c). Экспрессия микроРНК-125a, выполняющей опухолесупрессорную роль, в наибольшей степени снижена при ОМЛ с отсутствием цитогенетических аномалий и относительно благоприятным прогнозом [42]. Для ОМЛ с транслокацией t(2;11)(p21;q23), напротив, резко повышена экспрессия микроРНК-125b, блокирующая дифференцировку CD34⁺ клеток [44].

Усиление экспрессии микроРНК-125b в нормальных ГСК, как полагают, приводит к развитию лейкоза [42]. Чрезвычайно высокий уровень экспрессии микроРНК-125b-1 отмечается при ОМЛ с транслокацией t(2;11)(p21;q23). Мишенями микроРНК-125b являются транскрипты проапоптотических генов *Bax1* и *Bmf*, она же, в свою очередь, является мишенью NOTCH и негативным регулятором гена *p53* и ряда других генов [42].

МикроРНК-126, как показали результаты исследований *in vitro*, увеличивает способность ЛСК при ОМЛ к самоподдержанию, препятствует их дифференцировке и обуславливает резистентность к химиотерапии [45].

Установлено также, что повышенный уровень микроРНК-126 влияет на клиническое течение патологического процесса у больных ОМЛ пожилого возраста и ассоциируется с неблагоприятным прогнозом и низкими показателями выживаемости пациентов [46]. Что касается механизма участия микроРНК-126 в регуляции клеточного цикла, то

известно, что они контролируют многие компоненты сигнального пути PI3K-АКТ-mTOR [47], определяющие нахождение ЛСК в фазе клеточного цикла [45]. С учетом вышеизложенного микроРНК-126 может служить мишенью для специфической эрадикации ЛСК [46].

МикроРНК-29a и **микроРНК-142-3p**, уровень которых значительно повышен в бластных клетках крови и костного мозга больных ОМЛ, обладают опухолесупрессорными свойствами.

Повышенная экспрессия этих микроРНК в клетках усиливает их способность к дифференцировке в зрелые гранулоциты и моноциты. И, напротив, редукция экспрессии микроРНК-29a или микроРНК-142-3p в модельных опытах подавляет способность лейкемических клеток к миелоидной дифференцировке и ингибирует гены-мишени соответственно циклинзависимой киназы 6 (CDK6) и TFG-β-активированной киназы 1 (MAP3K7/связывающего белка 2 (TAV2)). Экспрессия всех генов семейства микроРНК-29 (29a, 29b, 29c) снижена в CD34⁺ клетках костного мозга больных ОМЛ. В процессе миелоидного лейкемогенеза гиперэкспрессия *c-MYC* приводит к подавлению экспрессии генов семейства микроРНК-29, в результате чего при ОМЛ повышается экспрессия белков Act2 и CCND2 [48–51].

С развитием ОМЛ связана также экспрессия ряда других микроРНК, ассоциированных с ЛСК. Так, эктопическая экспрессия микроРНК-29 индуцирует способность к самоподдержанию ранних гемопоэтических клеток-предшественников (GMP) и вызывает трансформацию миелопролиферативных заболеваний в ОМЛ [52].

В качестве примера можно привести также экспрессию **микроРНК-17-92**, регулирующего ЛСК в моделях смешанно-линейного лейкоза (MLL) [53]. На этой же экспериментальной модели MLL человека показано, что ингибирование микро-РНК-196 или микроРНК-21 приводит к снижению содержания ЛСК [54]. Недавно установлено, что выделяемые ЛСК микровезикулы повышают жизнеспособность клеток при ОМЛ и усиливают их способность к миграции. Гиперэкспрессия микроРНК-34a оказывает ингибирующее влияние на этот процесс [55].

Кроме описанных, можно привести много других данных, указывающих на возможную роль онкомикроРНК и опухолесупрессорных микроРНК в патогенезе различных цитологических форм и цитогенетических подтипов ОМЛ [42, 43, 52]. В настоящее время интенсивно изучаются мишени, на которые они действуют в ЛСК.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Прошло немногим более 20 лет после того, как в экспериментах по гетеротрансплантации на иммунодефицитных мышах получены несомненные доказательства существования ЛСК при ОМЛ

у человека. Это послужило серьезным импульсом для идентификации стволовых опухолевых клеток при других формах лейкозов и при солидных новообразованиях различной локализации и гистогенеза. Признано, что ЛСК представляют собой гетерогенную популяцию клеток, основными свойствами которой является способность к самоподдержанию, пролиферации и дифференцировке. Установлен иммунофенотип ЛСК при ОМЛ, включая экспрессию антигенов на поверхностных мембранах клеток, при различных цитоморфологических и цитогенетических подтипах заболевания. Показана генетическая и эпигенетическая гетерогенность ЛСК. Изучены клетки и внеклеточные факторы микроокружения ЛСК в костном мозге, сигнальные пути и ассоциированные с ЛСК микроРНК, участвующие в их регуляции.

Предстоит изучить взаимоотношения между ЛСК при ОМЛ, образующимися в результате трансформации ГСК и ранних гемопоэтических клеток предшественников, и их непосредственными потомками — подавляющим большинством лейкемических бластов, не обладающих свойствами ЛСК. Открытым остается вопрос о гетерогенности ЛСК и так называемых предлейкемических ГСК. Изучение проблем, связанных с ЛСК, имеет важное клиническое значение для разработки методов терапии, направленных на эрадикацию клеток-мишеней, индуцирующих развитие ОМЛ.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. **Fialkow P.** Acute nonlymphoblastic leukemia: heterogeneity of stem cell origin. *Blood* 1981; **57**: 1068–73.
2. **Dick JE.** Normal and leukemic stem cells assayed in SCID mice. *Semin Immunol* 1996; **8**: 197–206.
3. **Passegue E, Jamleson CHM, Ailles LE, Weissman IL.** Normal and leukemic hematopoiesis: are leukemias a stem cell disorders or a reacquisition of stem cell characteristics. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; **100**: 11842–49.
4. **Huntly BJD, Gilliland DG.** Leukemia stem cells and the evolution of cancer stem cell research. *Nat Rev Cancer* 2005; **5**: 311–20.
5. **Reya T, Morrison S, Clarke M, Weissman I.** Stem cells, cancer and cancer stem cells. *Nature* 2011; **414**: 105–11.
6. **Bonnet D, Dick JE.** Human acute myeloid leukemia is organized as a hierarchy that originates from primitive hematopoietic cell. *Nat Med* 1997; **3** (7): 730–37.
7. **Wang JCY, Dick JE.** Cancer stem cells. In: Devita, Hellman and Rosenberg's Cancer: Principles and Practice of Oncology, 8th ed. N.Y.: Lippincott Williams and Wilkins, 2008: 136–46.
8. **Surry JE, Murphy K, Perry R, et al.** Human acute myelogenous leukemia stem cells are rare and heterogeneous when assayed in NOD/SCID/IL2Rγc-deficient mice. *J Clin Invest* 2011; **121** (1): 384–95.
9. **Thomas D, Majeti R.** Biology and relevance of human acute myeloid leukemia stem cells. *Blood* 2017; **129** (12): 1577–85.
10. **Dick JE.** Acute myeloid leukaemia stem cells. *Ann NY Acad Sci* 2005; **1044**: 1–5.
11. **Pabst C, Bergeron A, Lavallec VP, et al.** GPR56 identifies primary human acute myeloid leukemia cells with high repopulating potential *in vivo*. *Blood* 2016; **127** (16): 2018–27.
12. **Iwasaki M, Liedtke M, Gentles AJ, Cleary ML.** CD93 marks a non-quiescent human leukemia stem cell population and is re-

quired for development of *MLL*-rearrangement acute myeloid leukemia. *Cell Stem Cells* 2015; **17** (4): 412–21.

13. **Eppert K, Takenaka K, Lechman ER, et al.** Stem cell gene expression programs influence clinical outcome in human leukemia. *Nat Med* 2011; **17** (9): 1086–93.
14. **Taussig DC, Vargaftig J, Miraki-Moud F, et al.** Leukemia-initiating cells from some acute myeloid leukemia patients with mutated nucleophosmin reside in the CD34(–) fraction. *Blood* 2010; **115** (10): 1976–84.
15. **Quek L, Otto GM, Garnett C, et al.** Genetically distinct leukemic stem cells in human CD34[–] acute myeloid leukemia are arrested at a hematopoietic precursor-like stage. *J Exp Med* 2016; **213** (8): 1513–35.
16. **Miyamoto T, Weissman IL, Akashi K.** AML1/ETO expression nonleukemic stem cells in acute myelogenous leukemia with 8;21 chromosomal translocation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; **97** (13): 7521–26.
17. **Guibal FC, Alterich-Jorda M, Hirai H, et al.** Identification of a myeloid committed progenitor as the cancer-initiating in acute promyelocytic leukemia. *Blood* 2009; **114** (27): 5415–25.
18. **Чертков ИЛ, Гуревич ОА.** Стволовая клетка и ее микроокружение. М: Медицина, 1984. 240 с.
19. **Colmone A, Amorim M, Pontier AL, et al.** Leukemic cells create bone marrow niches that disrupt the behavior of normal hematopoietic progenitor cells. *Science* 2008; **322**: 1861–65.
20. **Konopleva MY, Jordan CT.** Leukemia stem cells and microenvironment: biology and therapeutic targeting. *J Clin Oncol* 2011; **29**: 591–99.
21. **Spoor AC, Lubbert M, Wierda WC, Burger JA.** CXCR4 is a prognostic marker in acute myelogenous leukemia. *Blood* 2007; **109**: 786–91.
22. **Jacamo R, Chen Y, Wang Z, et al.** Reciprocal leukemia-stroma VCAM-1/VLA-4 dependent activation of NF-kappaB mediates chemoresistance. *Blood* 2014; **123**: 2691–702.
23. **Mardis ER, Ding L, Dooling DJ, et al.** Recurring mutations found by sequencing an acute myeloid leukemia genome. *N Engl J Med* 2009; **361**: 1058–66.
24. **Greif PA, Eck SH, Konstandin NP, et al.** Identification of recurring tumor-specific somatic mutations in acute myeloid leukemia by transcriptome sequencing. *Leukemia* 2011; **25**: 821–27.
25. **Cancer Genome Atlas Research.** Genomic and epigenomic landscapes of adult *de novo* acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2013; **368**: 2059–74.
26. **Kreso A, Dick JE.** Evolution of the cancer stem cell model. *Cell Stem Cell* 2014; **14** (3): 275–91.
27. **Wang K, Sanchez-Martin M, Wang X, et al.** Patient-derived xenotransplants can recapitulate the genetic driven landscape of acute leukemia. *Leukemia* 2017; **31** (1): 151–58.
28. **Wang X, Huang Sh, Chen J-L.** Understanding of leukemic stem cells and their clinical implications. *Mol Cancer* 2017; **16** (2): 1–27.
29. **Saito Y, Uchida N, Tanaka S, et al.** Induction of cell cycle entry eliminates human leukemia stem cells in mouse model of AML. *Nat Biotechnol* 2010; **28** (3): 275–80.
30. **Jin L, Lee EM, Ramshaw HS, et al.** Monoclonal antibody-mediated targeting of CD123, IL-3 receptor alpha chain, eliminates human acute myeloid leukemia stem cells. *Cell Stem Cell* 2009; **5** (1): 31–42.
31. **Schepers K, Pietras EM, Reynaud D, et al.** Myeloproliferative neoplasia remodels the endosteal bone marrow niche into a self-reinforcing leukemia niche. *Cell Stem Cell* 2013; **13**: 285–89.
32. **Wang Y, Krivtsov AV, Sinha AU, et al.** The Wnt/beta-catenin pathway is required for the development of leukemia stem cells in AML. *Science* 2010; **327**: 1650–53.
33. **Siapati EK, Papadaki M, Kozaou Z, et al.** Proliferation and bone marrow engraftment of AML blasts is dependent on beta-catenin signalling. *Br J Haematol* 2011; **152**: 164–74.

34. Zhao C, Chen A, Jamieson CH, *et al.* Hedgehog signalling is essential for maintenance of cancer stem cells in myeloid leukemia. *Nature* 2009; **458**: 776–79.
35. Reya T, Duncan AW, Ailles L, *et al.* A role for Wnt signalling in self-renewal of haematopoietic stem cells. *Nature* 2003; **423**: 404–14.
36. Cobas M, Wilson A, Ernst B, *et al.* Beta-catenin is dispensable for hematopoiesis and lymphopoiesis. *J Exp Med* 2004; **199**: 211–13.
37. Duchartre Y, Kim YM, Kahn M. The Wnt signalling pathway in cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2016; **99**: 141–49.
38. Griffiths EA, Gore SD, Hooker C, *et al.* Acute myeloid leukemia is characterized by Wnt pathway inhibitor promotor hypermethylation. *Leuk Lymphoma* 2010; **51**: 1711–19.
39. Guzman ML, Rossi RM, Karnischky L, *et al.* The sesquiterpene lactone parthenolide induces apoptosis of human acute myelogenous leukemia stem and progenitor cells. *Blood* 2005; **105**: 4163–69.
40. Costello RT, Mallet F, Gaugler B, *et al.* Human acute myeloid leukemia CD34⁺/CD38⁻ progenitor cells have decreased sensitivity to chemotherapy and FAS-induced apoptosis, reduced immunogenicity, and impaired dendritic cell transformation capacities. *Cancer Res* 2000; **60**: 4403–11.
41. Аушев ВН. МикроРНК: малые молекулы с большим значением. *Онкогематология* 2015; **8** (1): 1–12.
42. Liao Q, Wang B, Li X, Jiang G. miRNAs in acute myeloid leukemia. *Oncotarget* 2017; **8** (2): 3666–82.
43. Weiss CN, Ito K. A macro view of microRNAs: the discovery of microRNAs and their role in hematopoiesis and hematologic disease. *Int Rev Cell Mol Biol* 2017; **334**: 99–175.
44. Bousquet M, Quelen C, Rosati R, *et al.* Myeloid cell differentiation arrest by miR-125b-1 in myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia with the t(11;14)(p21;q23) translocation. *J Exp Med* 2008; **205** (11): 2499–506.
45. Lechman ER, Gentner B, Ng SWK, *et al.* MiR-126 regulates distinct self-renewal outcomes in normal and malignant hematopoietic stem cells. *Cancer Cell* 2016; **29** (4): 214–28.
46. Dorrance AM, Neviant P, Ferencak GJ, *et al.* Targeting leukemia stem cells *in vivo* with antagomiR-126 nanoparticles in acute myeloid leukemia. *Leukemia* 2015; **29** (11): 2143–53.
47. Lechman ER, Gentner B, van Galen P, *et al.* Attenuation of miR-126 activity expands HSC *in vivo* without exhaustion. *Cell Stem Cells* 2012; **11** (6): 799–811.
48. Wang XS, Gong JN, Yu J, *et al.* MicroRNA-29a and microRNA-142-3p are regulators of myeloid differentiation and acute myeloid leukemia. *Blood* 2012; **119** (21): 4999–5004.
49. Dahhaus M, Rolf C, Ruck C, *et al.* Expression and prognostic significance of hsa-miR-142-3p in acute leukemias. *Neoplasma* 2013; **60** (4): 432–38.
50. Gong JN, Yu J, Lin HS, *et al.* The role, mechanism and potentially therapeutic application of microRNA-29 family in acute myeloid leukemia. *Cell Death Differ* 2014; **21** (1): 100–12.
51. Han YC, Park CY, Bhagat G, *et al.* MicroRNA-29a induces aberrant self-renewal capacity in hematopoietic progenitors, biased myeloid development and acute myeloid leukemia. *J Exp Med* 2010; **207** (3): 475–89.
52. Khalay M, Tavankoli M, Stranahan AW, Park CY. Pathogenic microRNAs in myeloid malignancies. *Front Genet* 2014; **5**: 1–18.
53. Wong P, Iwasaki M, Somerville TC, *et al.* The miR-17-92 microRNA polycistron regulates MLL leukemia stem cell potential by modulating p21 expression. *Cancer Res* 2010; **70** (9): 3833–42.
54. Velu CS, Chaubey A, Phelan JD, *et al.* Therapeutic antagonists of microRNAs deplete leukemia-initiating cell activity. *J Clin Invest* 2014; **124** (1): 222–36.
55. Wang Y, Cheng Q, Liu J, Dong M. Leukemia stem cell-released microvesicles promote the survival and migration of myeloid leukemia cells and these effects can be inhibited by microRNA-34a overexpression. *Stem Cell Intern* 2016; **9**: 313–25.

СТОВБУРОВІ КЛІТИНИ ПРИ ГОСТРИХ МІЄЛОЇДНИХ ЛЕЙКОЗАХ

Д.Ф. Глузман¹, Л.М. Скляренко¹, Т.С. Іванівська¹, С.В. Коваль¹, А.М. Вакульчук², В.Н. Зінченко³

¹Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України

²Національний інститут раку МОЗ України

³Міська клінічна лікарня № 9, Київ, Україна

Резюме. *В огляді проаналізовано сучасні уявлення про лейкемічні стовбурові клітини (ЛСК) при гострих мієлоїдних лейкозах. Існування ЛСК було вперше встановлено в 1997 р. ЛСК виникають із гемопоетичних стовбурових клітин або комітованих гемопоетичних клітин-попередників. У процесі злякисної трансформації вони набувають здатності до самопідтримки, проліферації і диференціації внаслідок генетичних та епігенетичних змін і клональної диверсифікації. У регуляції ЛСК істотне значення має взаємодія з мікрооточенням, сигнальні шляхи, мікроРНК. Подальші зусилля повинні бути спрямовані на створення методів терапії з метою елімінації ЛСК.*

Ключові слова: гострі мієлоїдні лейкози, лейкемічні стовбурові клітини, мікроРНК.

STEM CELLS IN ACUTE MYELOID LEUKEMIAS

D.F. Gluzman¹, L.M. Sklyarenko¹, T.S. Ivanivska¹, S.V. Koval¹, A.M. Vakulchuk², V.N. Zinchenko³

¹R.E. Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology, NAS of Ukraine

²National Cancer Institute, MH of Ukraine

³City Clinical Hospital № 9, Kyiv, Ukraine

Summary. *The existence of leukemic stem cells (LSC) in acute myeloid leukemias was firstly evidenced in 1997. LSC arise from haematopoietic stem cells or committed hematopoietic progenitor cells. During the process of malignant transformation they acquire the capacity of self-renewal, proliferation and differentiation through genetic and epigenetic alteration and clonal diversification. The surface markers of LSC are heterogenous. In regulation of LSC play important role the interaction with their microenvironment, critical signaling pathways and non-coding RNAs. Further efforts are needed to develop efficient LSC-based treatment of leukemia.*

Key Words: acute myeloid leukemias, leukemic stem cell, microRNAs.

Адрес для переписки:

Глузман Д.Ф.

03022, Киев, ул. Васильковская, 45

Институт экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии

им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины

E-mail: gluzman@onconet.kiev.ua

Получено: 21.02.2018