

**СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О РОЛИ ТЕЛОМЕР И ТЕЛОМЕРАЗЫ
В ПАТОГЕНЕЗЕ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ И ОНКОЛОГИЧЕСКИХ
ЗАБОЛЕВАНИЙ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ**

Карпова Н.С., Абдулкадыров К.М., Селиванов Е.А., Балашова В.А.

Российский НИИ гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства России, клиника химиотерапии гембластозов, депрессий кроветворения и трансплантации костного мозга (191024, Санкт-Петербург, 2-я Советская, 16, тел. 8 812 7175938, bloodscience@mail.ru)

Резюме: Современные методы исследования в области высокотехнологичной медицины позволяют открывать ранее неизвестные механизмы развития, течения и исхода заболеваний. К таким высокоинформативным методам относится исследование активности теломеразы и измерение длины теломер при различных патологиях. Заболевания, при которых возникают нарушения структуры теломер и связанных с ними белков и ферментов, включают в себя врожденный дискератоз, апластическую анемию, миелодиспластический синдром, острый миелобластный лейкоз, хронический миелолейкоз, хронический лимфолейкоз, множественную миелому, легочной фиброз, узловатую гиперплазию печени, цирроз, сердечно-сосудистые заболевания, опухоли и другие заболевания. Изменение длины теломер в клетках отражает процессы развития и деградации клетки, а также этапы ее жизненного цикла. Изучение генетических дефектов в теломерах и механизмов восстановления теломер имеют большое практическое значение в подходах к лечению и прогнозу течения заболевания. Измерение длины теломер лейкоцитов периферической крови может служить скрининговым методом исследования для прогноза, мониторинга, генетического консультирования и лечения пациента. Значительное укорочение теломер является серьезным фактором риска развития онкологического заболевания. По состоянию теломер можно оценить также риск развития вторичных злокачественных новообразований, прогноз при онкогематологических заболеваниях. Определение длины теломер в динамике заболевания позволяет оценить эффективность проводимого лечения.

В данном обзоре рассматриваются молекулярные механизмы действия теломер и теломеразы, а также патофизиологические механизмы нарушения восстановления теломер и активности теломеразы, которые приводят к развитию гематологических и онкологических заболеваний.

Ключевые слова: стволовые клетки, длина теломер, теломераза, врожденный дискератоз, идиопатический легочной фиброз, апластическая анемия, множественная миелома, хронический лимфолейкоз, хронический миелолейкоз.

THE MODERN CONCEPTION OF THE PROPER ROLE OF TELOMERES AND TELOMERASE IN PATHOGENESIS OF HEMATOLOGIC AND ONCOLOGY DISEASES

Karpova N.S., Abdulkadyrov K.M., Selivanov E.A., Balashova V.A.

The Federal State Entity “Russian Institute for Hematology and Transfusiology” of the Federal Medical-Biological Agency (FMBA) of the Russian Federation (191024, St-Petersburg, 2 Sovetskaya Str. 16, phone: 812 7175938, bloodscience@mail.ru)

Summary: The modern methods of biomedical research let us get to know a cutting - edge information in the pathology of diseases. Measurement of telomerase activity and telomere length are new highly informative diagnostic tests. There is set of the diseases such as dyskeratosis congenital, aplastic anemia, myelodysplastic syndrome, acute myeloid leukemia, chronic myeloid leukemia, chronic lymphoid leukemia, multiple myeloma and some other disorders which characterized of genetic instability and telomere alterations. The telomere length changes are representative of processes cell development and degradation. The research of telomere genetic defects and telomere renewal mechanisms are very important for prognosis of disease and treatment choice. The telomere length measurement in peripheral blood leucocytes could be used as a screening method for disease monitoring and prognosis as well as control of treatment efficacy. The telomere length shortening is a strong sign of oncology disease development.

The review considers molecular mechanisms of telomere renewal and telomerase activity which could result in hematology disease.

Key words: stem cell, telomere length, telomerase, dyskeratosis congenital, pulmonary fibrosis, aplastic anemia, multiple myeloma, chronic lymphoid leukemia, chronic myeloid leukemia.

Теломеры и теломераза

Большой интерес в последние годы к изучению роли теломер и фермента теломеразы в клеточном цикле позволил ученым раскрыть неизученные ранее механизмы старения и процессов опухолевой трансформации клетки. Раскрыты механизмы, которые служат причиной канцерогенеза. Теломеры – участки ДНК на концах хромосом, состоящие из одинаковых нуклеотидных повторов – $(T_2AG_3)_n$. Главная роль теломер в клетке связана с их участием в процессе клеточного деления. Деление клетки сопровождается потерей части концевых участков ДНК, при этом возникает так называемая проблема «недорепликации» терминальных участков ДНК – теломер [1,2,3].

Но кроме участия в процессах деления клетки, теломеры защищают геном путем формирования молекулярных центров, которые окутывают ядро, образуя защитный нуклеопротеидный комплекс на концах хромосом. Этот комплекс стабилизирует хромосомы и предохраняет их от разрушительных воздействий таких, например, как деградация и слипание концевых участков хромосом, повреждение ДНК на концах хромосом, нарушение рекомбинации [1,14,15]. В случае повреждения защитного нуклеопротеидного комплекса, образованного теломерами, хромосомы начинают сливаться с большей частотой, что в результате приводит к тяжелым генетическим аномалиям, к хромосомным перестройкам и деградации хромосом. Например, слипание хромосом приводит к образованию нестабильных дицентрических хромосом, которые в свою очередь приведут к дисбалансу генетического материала дочерних клеток, или к потере генетической информации [25,31,34,37,38,40].

Кроме того, теломерные белки, ассоциированных с теломерной ДНК, регулируют активность определенных генов, повышая или подавляя их экспрессию. Изменения или нарушения в структуре теломер могут затрагивать не только их собственные функции, но и экспрессию жизненно важных генов, находящихся в других районах хромосом [5,67,69,70].

Восстановление теломер или «ферментативный ремонт» хромосом осуществляет фермент теломераза. Благодаря этому механизму хромосомная ДНК и связанные с ней гены защищены от повреждения во время деления клетки. Теломераза, специфический клеточный рибонуклеопротеин, который по механизму реакции является обратной транскриптазой. Теломераза принимает участие в синтезе активных центров для связывания теломерной ДНК

с теломерными защитными белками. [16,23,35] В эмбриональных и полипотентных стволовых клетках благодаря экспрессии теломеразы поддерживается постоянный уровень длины теломер. Теломераза существенно экспрессирована в этих клетках. Кроме того, повышенные уровни теломеразы содержатся в гемопоэтических стволовых клетках, активированных Т-лимфоцитах и в большинстве опухолей человека. В соматических клетках уровень теломеразы постепенно снижается, и как следствие происходит уменьшение длины теломер.

Структура теломеразы и составляющих ее белков впервые описана профессором Скордалакесом и его коллегами. В состав теломеразы входят: белок TERT, который имеет домен гомологичный обратной транскриптазе, [теломеразная РНК](#) (hTR или TERC), и дискерин (кодируется геном DKC1). Две субъединицы фермента теломеразы кодируются двумя различными генами. Кодированный регион для TERT имеет длину 3396 пар, TERT содержит 1131 аминокислоту. Этот белок (молекулярная масса >100 кД) по своей структуре напоминает форму рукавицы, которая позволяет ему прикрепляться к хромосоме и добавлять в нее участки теломер, состоящие из одной цепочки.

TERT захватывает TERC (имеющую длину 451 [нуклеотид](#)), которая не транслируется, оставаясь РНК [1,4]. (рис.1).

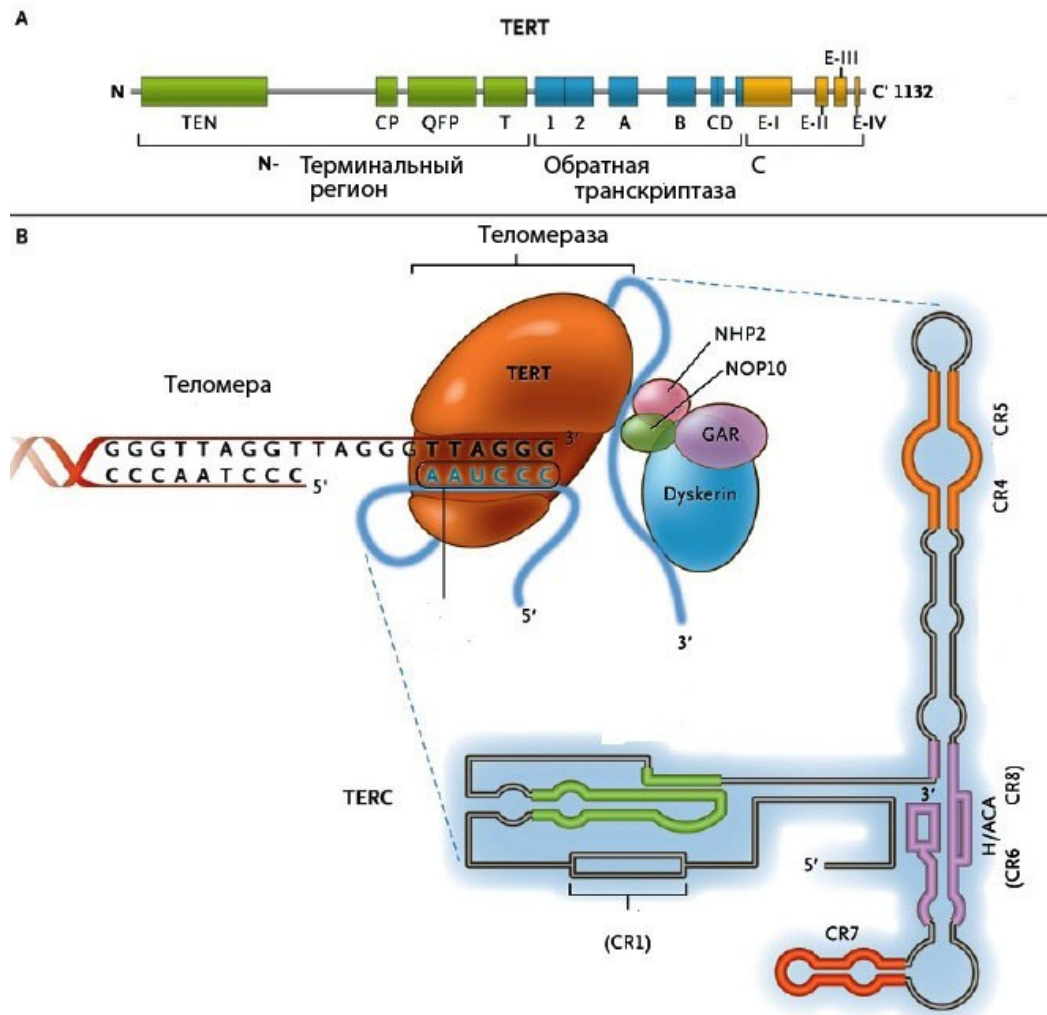


Рис. 1 Теломеразный комплекс и его компоненты.

На рисунке показано строение теломеразы: обратная транскриптаза TERT, РНК компоненты – TERC, белок дискерин. Теломераза катализирует добавление TTAGGG гексамерных повторов к окончаниям теломер. TERT состоит из 3 больших доменов: N-терминальный регион, участок обратной транскриптазы и C-терминальный регион. TERC состоит из 451 нуклеотида, которые образуют несвязанные регионы CR1, CR7, H/ACA

(По материалам статьи: Telomere Disease. Rodrigo T.Calado, Neal S. Young. New England Journal Med. 2009. 361:2353-2365)

Теломераза синтезирует теломерные ДНК-последовательности, идущие от 5' к 3'концу по направлению к окончаниям хромосом. Регулируемое восстановление хромосомной ДНК необходимо, чтобы компенсировать укорочение, которое возникает в

результате активности нуклеазы и неполной концевой ДНК-репликации. Многокомпонентная система «гомеостаза теломер» предотвращает, с одной стороны, чрезмерное удлинение теломер, а с другой стороны критическое укорочение, которое может привести к поломкам ДНК и нестабильности генома. Несмотря на участие теломеразы в процессах восстановления длины теломер в каждом клеточном цикле, восстановление в соматических клетках, в отличие от эмбриональных стволовых клеток, не является полным и большинство соматических клеток с каждым циклом репликации теряют участки теломер. Например, укорочение длины теломер гемопоэтических стволовых клеток связано с увеличением потребности организма в регенеративном гемопоэзе. Так при восстановлении гемопоэза реципиента после аллогенной трансплантации длина теломер гемопоэтических стволовых клеток стремительно сокращается в сравнении с гемопоэтическими клетками донора, причем степень укорочения теломер реципиента находится в обратной зависимости с количеством перелитых клеток [47]. Длина теломер так же уменьшается с возрастом. Наиболее интенсивное сокращение длины теломер у человека происходит в первые годы жизни в связи с потребностями организма в росте и после 60 лет в связи с нарушениями механизма восстановления теломер [1,66,68].

В-лимфоциты составляют исключение из этого правила. У зрелых В-лимфоцитов более длинные теломеры, чем в наивных В-лимфоцитах. Удлинение теломер в В-клеточной линии отражает необходимость экстенсивного деления этих клеток, обусловленного особенностями их функций – клональной секрецией, а также синтезом и продукцией антител.

Активация теломеразы запускается по принципу обратной связи в ответ на укорочение длины теломер. Однако этот механизм имеет предел во всех клетках, с течением времени происходит снижение активности теломеразы и, как следствие, – уменьшение средней длины теломер, а также уменьшение возможности ее восстановления. Таким образом, создается барьер для опухолевого перерождения клетки [67,70].

«Изнашивание» теломер играет важную роль в предотвращении нестабильности генома. Когда длина теломер в соматической клетке достигает критического укорочения (менее 2 kb), наступает резкое изменение метаболизма клетки, и в первую очередь нарушение репликации ДНК, запускаются механизмы клеточного сенесенса и апоптоза, за которым следует гибель клетки. Период от критического укорочения теломер до гибели клетки может

длиться в течение нескольких месяцев и даже лет. Клетка теряет способность делиться, но может сохранять метаболическую активность. Активация теломеразы в соматической клетке, имеющей критическую длину теломер приводит к опухолевой трансформации этой клетки.

Ускорять апоптоз клетки может так же биологически нефункциональная точечная мутация теломеразы. Кроме того, ингибитором теломеразной активности, является белок PinX1, который впервые идентифицирован ученым Ли и его коллегами, ими также изучено ингибирование теломеразы и связывание TERT протеина *in vitro* [4]. При изучении PinX1 установлено, что TERT при связывании с PinX1 может образовывать ферментативный неактивный комплекс, который не содержит РНК. Этот TERT- PinX1 комплекс не способен к синтезу ДНК теломер, так как не имеет теломеразной РНК. PinX1 ядерный белок, он связывается с TERT в ядрышке. В нормальных клетках TERT расположен в ядрышке и нуклеоплазме, но в опухолевых клетках TERT преимущественно локализован в нуклеоплазме, и, как правило, отсутствует в ядрышке. Установлено, что PinX1 является супрессором опухолевого роста. Механизм действия PinX1 как супрессора опухоли заключается в подавлении активности теломеразы в нуклеоле, таким образом, утрачивается регуляторный механизм образования опухоли при наличии TERT в нуклеоплазме.

Мутации в генах, кодирующих фермент теломеразу, включая TERT, TERC и DKC1, приводят к таким заболеваниям, как врожденный дискератоз, апластическая анемия, легочный фиброз, цирроз печени, остеопороз, опухоли [4,6,12,27,28,29,41,43]. При этих мутациях теломеразы происходит сборка дисфункционального теломеразного комплекса, который сохраняет частичную активность или каталитическая активность фермента утрачивается полностью [50]. Обычно только один аллель теломеразного гена отвечает за неактивность теломеразно-ферментативного комплекса. Инактивация теломеразы приводит к мутациям в генах. Клинические проявления при недостаточности теломеразы могут быть различной природы. Недостаточность теломеразы не является причиной патологии, но отражается на поддержании гомеостаза теломер [4]. Большинство индивидуумов с мутациями в одном из теломеразных генов не имеют фенотипических проявлений. Клетками, которые имеют повышенный риск инициации патологических процессов при укорочении теломер и нарушении активности теломеразы являются клетки, которые больше подвержены пролиферации и имеющих большую продолжительность жизни. К таким клеткам относятся лимфоциты, гемопоэтические стволовые клетки. Дисфункции гемопоэза возникающие

вследствие дефекта теломер и нарушения их восстановления могут иметь широкий спектр клинических проявлений, могут возникать после рождения или в зрелом возрасте, могут варьировать по степени тяжести от полного отсутствия или слабых клинических проявлений до тяжелых панцитопений. Мутации теломер наследуются, но пенетрантность наследуемого признака может сильно варьировать [43].

Ускоренное «изнашивание» теломер при воспалении и трансформации в опухоль

Длительные воспалительные процессы приводят к повреждениям теломер и нарушениям в структуре хромосом [61,62,63,64,65]. Хроническое воспаление является фактором риска развития рака. Вероятно, при хроническом воспалении существует генетически обусловленное нарушение механизмов восстановления теломер и предрасположенность к развитию онкологических заболеваний [41,42,49,51,52,53,54,55,56,58,59,60]. Укорочение длины теломер является фактором риска и биомаркером большинства солидных опухолей, исключение из этого правила составляет рак молочной железы [4]. У пациентов с синдромом недостаточности костного мозга развиваются онкогематологические заболевания [8,11,33,46]. При врожденном дискератозе возрастает риск развития плоскоклеточного рака кожи, аноректального рака и ОМЛ [4]. Трансформация приобретенной апластической анемии в МДС или ОМЛ наблюдается у пациентов со стойким укорочением длины теломер [10,11]. Кроме того, мутации TERC и TERT связаны с риском цитогенетических аномалий и также представляют собой повышенный риск к развитию острого лейкоза.

Таким образом, укорочение теломер связано с риском развития онкологических заболеваний, и наряду с мутациями теломеразы, вносит свой вклад в развитие онкогенеза. Длительное воспаление и иммунные заболевания вызывают «истощение» теломер и могут быть решающим фактором в развитии опухоли [61].

Врожденный дискератоз

Врожденный дискератоз относится к эктодермальным дисплазиям и характеризуется триадой признаков: дистрофия ногтей, пятнистая пигментация кожи, лейкоплакия полости рта. У новорожденных часто наблюдается кандидоз, а в последующие годы жизни развивается тяжелая апластическая анемия. Клинические проявления заболевания могут быть различными, также могут вовлекаться другие органы и системы, причиной летального исхода

нередко является воспаление легких. Особенно тяжелым вариантом врожденного дискератоза является синдром Нюераал-Хрейдарссон с прогрессирующей панцитопенией, неврологическими проявлениями, микроцефалией и замедлением роста. Врожденный дискератоз может быть впервые диагностирован и в зрелом возрасте по изменениям в анализе крови.

В основе патогенеза этого заболевания лежат мутации белков, участвующих в поддержании восстановления теломер [13,17,18,19,20,21,22].

При анализе генетических родословных установлено, что чаще врожденный дискератоз наблюдается у мальчиков, а генетические нарушения связаны с участком Xq28 и геном DKC1, который кодирует белок дискерин. Дискерин представляет собой небольшой по молекулярной массе белок, расположенный в ядрышках, который связывается с РНК и TERC (рис.1) и влияет на множество функций клетки. Открытие мутации DKC1 выявило укорочение теломер у всех пациентов с врожденным дискератозом. Генетический скрининг выявил гетерозиготные мутации в TERC, гомозиготные мутации в генах NOP1018 и NHP219 (генах, кодирующих белки, которые подобно дискерину образуют комплекс), и в TERT. Недавно обнаружены мутации в TINF2 при врожденном дискератозе, наследуемом по аутосомно-доминантному типу. Потеря этого белка в шелтериновом комплексе также приводит к значительному укорочению теломер. Нет четкой связи между отдельными мутациями и фенотипом, но пациенты с более выраженным укорочением теломер (как например при синдроме Нюераал-Хрейдарссон) имеют более тяжелое течение заболевания. При наследуемом характере заболевания дисфункции теломер и клинические проявления более выражены, так как уже в клетках зародышевой линии происходит недостаточное восстановление длины теломер. Дефицит DKC1 сцеплен с X-хромосомой. Дефект восстановления теломер возникает у гетерозиготов в результате мутации TERC и TERT. Изучается возможность воздействия на оставшиеся нормальные гены с помощью терапии половыми гормонами. Установлено, что половые гормоны восстанавливают экспрессию TERT и функцию теломеразы в культивируемых гемопоэтических стволовых клетках [4,6,24,26].

Члены семьи, генетически здоровые, могут наследовать «короткие теломеры» от одного родителя с мутацией, но не выяснено, в какой степени они подвержены риску заболевания. Интерпретация родословной может осложняться мозаичностью признаков, а

девочки могут иметь слабо выраженный фенотип с одной X-сцепленной ДКС1-мутацией. Специфического лечения врожденного дискератоза в настоящее время не существует. У 60 % пациентов при использовании гормонотерапии наступает улучшение. Трансплантации костного мозга при врожденном дискератозе мало эффективны, так как на фоне непродолжительной ремиссии часто возникает осложнение в виде полиорганной недостаточности. Независимо от тяжести проявлений со стороны костного мозга, необходим пожизненный мониторинг онкологических заболеваний у пациентов с врожденным дискератозом [44].

Апластическая анемия

В основе патогенеза апластической анемии (АА) лежит иммунное повреждение гемопоэтических стволовых клеток. Отличительным признаком болезни является панцитопения, для которой характерно уменьшение количества незрелых гемопоэтических стволовых клеток CD34+ и их колониеобразующей способности. Патологическим процессом при данном заболевании затронута гемопоэтическая стволовая клетка. После успешно проведенного курса иммуносупрессивной терапии восстанавливается гемопоэз, но, тем не менее, у большинства пациентов сохраняется существенный дефицит гемопоэтических стволовых клеток[45]. При восстановлении гемопоэза из относительно малого количества стволовых клеток, возможно, не полностью восстанавливается объем ниши гемопоэтической стволовой клетки.

При исследовании длины теломер у пациентов с АА, установлено, что уменьшение длины теломер прямо пропорционально степени тяжести заболевания. У пациентов, ответивших на иммуносупрессивную терапию, у которых показатели периферической крови становились нормальными, длина теломер восстанавливалась. Пациенты, которым не проводилось лечение и пациенты с тяжелой персистирующей панцитопенией, у которых не удалось получить ответ на лечение, наблюдалось заметное и значительное укорочение длины теломер.

В дебюте заболевания при частичном повреждении гемопоэтических стволовых клеток сохранившиеся клетки способны в течение длительного периода времени компенсаторно поддерживать гемопоэз за счет увеличения количества клеточных циклов. Однако, к моменту клинических проявлений регенеративный гемопоэз может прекратиться,

что подтверждает гипотезу достижения критического лимита для восстановления длины теломер в клетках и их способности к делению. Период достижения критического лимита зависит от возраста пациента и длительности заболевания. Кроме того, обнаружены мутации TERT у 10 % пациентов, страдающих апластической анемией. Ген DKC1 сохраняется при апластической анемии. Ферментативная активность мутантной теломеразы снижается [3,4,7].

У пациентов с пароксизмальной ночной гемоглобинурией (ПНГ) не выявлено значительного укорочения длины теломер. Глюкозофосфат-дефицитные (GPI) клетки происходят от мутации в одной гемопоэтической стволовой клетке, клетки, происходящие из этого клона, имеют более длинные теломеры. Причину этого феномена пока еще трудно объяснить.

Гемопоэтические стволовые клетки при ПНГ делятся ассиметрично, таким образом, создается клон внутри компартмента стволовой клетки, который отличается по репликативной истории от других клонов стволовых клеток, так называемый глюкозофосфат(GPI)-дефицитный клон. GPI-дефицитные клоны так же участвуют в гемопоэзе. Молекулярный дефект при ПНГ может приводить к нарушению в регуляции длины теломер в пораженных клетках. Спонтанная ремиссия заболевания возникает при истощении ПНГ клонов в результате репликативного сенесенса и уменьшения длины теломер клеток GPI-дефицитного клона [4,7].

Идиопатический легочный фиброз

Идиопатический легочный фиброз характеризуется диффузным поражением легочной ткани с последующим развитием пневмосклероза и дыхательной недостаточности. Различают очаговый фиброз легких и интерстициальное воспаление. Нормальная ткань чередуется с фиброзом и отложением коллагена. У 20 % больных врожденным дискератозом возникает легочной фиброз. Пациенты, у которых выявлен идиопатический фиброз легких часто имели мутации теломеразы приблизительно в 15 % случаев. Укорочение теломер при идиопатическом легочном фиброзе наблюдается чаще, чем мутации теломеразы, таким образом, можно предположить, что при развитии этого заболевания существуют еще неизвестные генетические аномалии, связанные с повреждениями теломер [27,28,29,30,32].

Хронический лимфолейкоз

Хронический лимфолейкоз одно из опухолевых заболеваний кроветворной ткани, при котором наиболее активно изучаются показатели динамики изменения длины теломер. Укорочение длины теломер определяемое у значительного количества больных с ХЛЛ коррелирует со значительными мутациями хромосом, которые, как правило, захватывают теломерные регионы, и в конечном итоге приводят к интенсивной прогрессии ХЛЛ [9,10,71,72]. Повреждения теломер у части больных ХЛЛ обнаруживаются на ранней стадии заболевания и свидетельствуют о плохом прогнозе течения заболевания и ответа на терапию. Среди факторов способных повлиять на динамику длины теломер можно выделить следующие факторы: активность клеточной пролиферации, определение специфичных маркеров, характеризующих наличие врожденной генетической патологии, влияние проводимой терапии, а также наследственный генетический профиль пациента. Изучение этих факторов позволит определить причины вариабельности в длине теломер больных с ХЛЛ и установить их влияние на прогноз течения заболевания. На рис. 2 схематически показана роль укорочения теломер в прогрессии ХЛЛ (по материалам статьи Göran Roos et al. Short telomeres are associated with genetic complexity, high-risk genomic aberrations, and short survival in chronic lymphocytic leukemia. Blood, 15 February 2008).

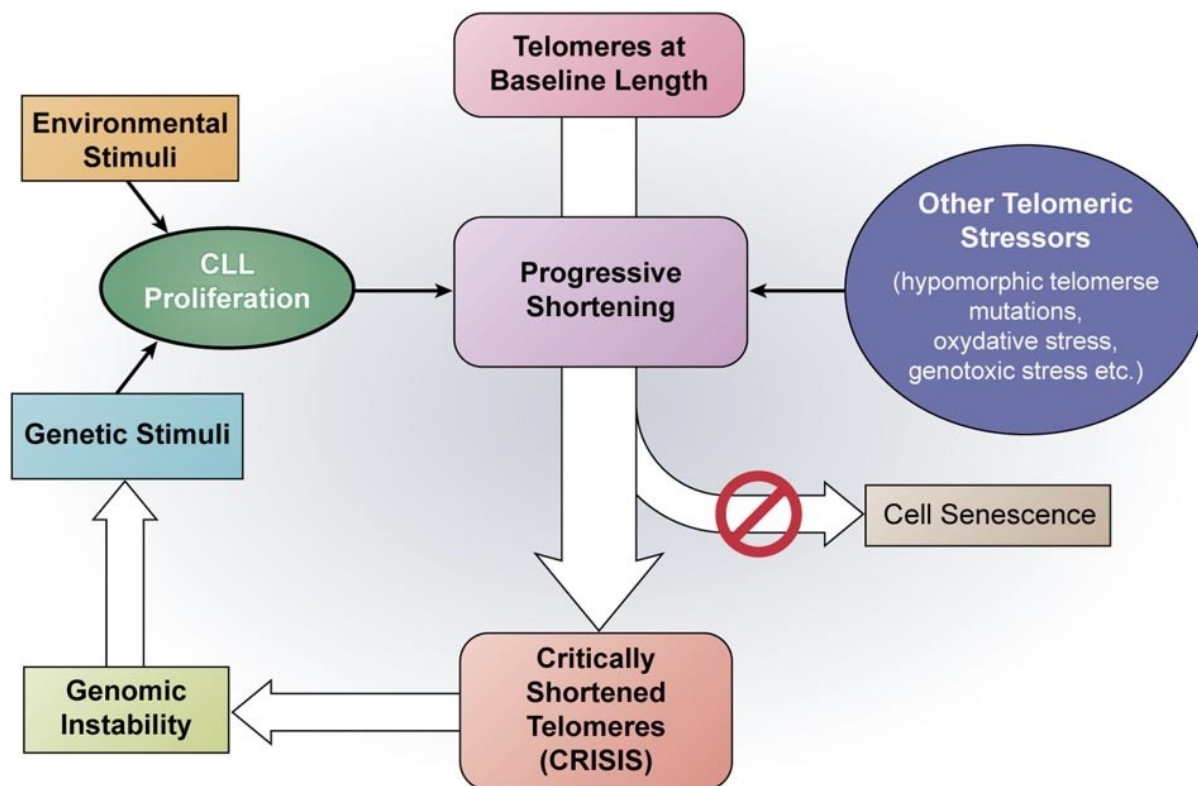


Рис.2 Роль укорочения в развитии ХЛЛ

Опухолевая пролиферация при ХЛЛ возникает под влиянием определенных стимулов как детерминируемых генетически (нестабильность генома) так и формирующихся под влиянием внешней среды (мутации теломеразы, оксидантный стресс, генотоксичный стресс). Постоянно повторяющиеся циклы клеточного деления приводят к критическому укорочению теломер. Критическое укорочение длины теломер должно запустить механизм клеточного сенесенса и апоптоза. Нарушение этого механизма при достижении теломер критического укорочения приводит к ускорению клонального роста клетки и прогрессии заболевания [71,72].

Хронический миелолейкоз

При хроническом миелолейкозе (ХМЛ) длительное воздействие мутагенных факторов, таких как ионизирующая радиация, химические мутагены, приводит к критическому укорочению длины теломер [48] и, как следствие, к опухолевой пролиферации клетки. Возникающий опухолевый клон отличается нестабильностью генома и ускорением процесса деления клеток, и как следствие, возникновение дальнейших генетических аномалий, имеющих решающее значение в дальнейшем развитии заболевания. Обнаружение критического укорочения теломер у пациентов, относящихся к группе риска развития ХМЛ, может указывать на риск возникновения заболевания и является неблагоприятным признаком для прогноза заболевания.

Множественная миелома

Множественная миелома характеризуется клональной экспансией опухолевых плазматических клеток, что клинически проявляется анемией, почечной недостаточностью и поражением костной ткани. Миеломные плазматические клетки, как правило, обладают повышенной теломеразной активностью, степень повышения которой коррелирует с прогнозом по выживаемости. Согласно ряду научных данных, ингибирование теломеразной активности в плазматических клетках больных миеломой приводит к прогрессивному укорочению теломер и остановку клеточного роста как *in vitro*, так и *in vivo* [73].

Следует также отметить, что генетическая нестабильность как отличительный признак множественной миеломы и представлена уже в стадии моноклональной гаммопатии (MGUS), хотя до настоящего времени остается не ясным, является ли MGUS предварительной стадией для всех случаев миеломы. Представляется важным, что обнаружение коротких теломер в

миеломных клетках и длинных теломер в здоровых плазматических клетках могут помочь прогнозировать дальнейшее течение моноклональной гаммопатии путем качественного и количественного определения патологического клона.

Заключение

Таким образом, дальнейшее изучение активности теломеразы и длины теломер при онкогематологических заболеваниях позволит разработать современные подходы к лечению, мониторингу заболевания. По состоянию теломер врач может оценить риск вторичных злокачественных новообразований, прогноз течения и исхода заболевания и оценить эффективность проводимого лечения. Кроме того, изучение генетических нарушений теломеразы и теломер, возникающих под влиянием экзогенных факторов, позволит воздействовать на факторы риска развития заболеваний и разработать меры профилактики развития онкологических заболеваний, а также выявить группы риска развития онкологических и онкогематологических заболеваний. Исследования в области механизмов функционирования теломер и теломеразы является перспективным направлением для разработки новых лекарственных препаратов в онкологии и гематологии.

Литература

1. Blackburn Elizabeth H. Telomeres and telomerase: their mechanisms of action and the effects of altering their functions. // FEBS Letters. – 2005. – Vol.579. – P. 859–862
2. Cech Thomas R. Beginning to Understand the End Review of the Chromosome. // Cell. – 2004. – Vol. 116, P. 273–279
3. Calado Rodrigo T. and Young Neal S. Telomere maintenance and human bone marrow failure. // BLOOD. – 2008. – Vol.111. – № 9. – P. 4446-4455
4. Calado Rodrigo T., Young Neal S. Telomere Diseases. // N Engl J Med. – 2009. – Vol. 361. – P.2353-2365
5. Gammaitoni Loretta, Weisel Katja C., Gunetti Monica, Kai-Da Wu, Bruno Stefania, Pinelli Silvana, Bonati Antonio, Aglietta Massimo, Moore Malcolm A. S., Piacibello Wanda. Elevated telomerase activity and minimal telomere loss in cord blood long-term cultures with extensive stem cell replication. // BLOOD. – 2004. – Vol. 103. – № 12. – P. 4440-4448
6. Kirwan Michael, Dokal Inderjeet. Dyskeratosis congenita, stem cells and telomeres. // Biochim Biophys Acta. – 2009. – Vol.1792(4). – P.371–379

7. Brümmendorf Tim H., Maciejewski Jaroslaw P., Mak Jennifer, Young Neal S. and Lansdorp Peter M. Telomere length in leukocyte subpopulations of patients with aplastic Anemia. // BLOOD. – 2001. – Vol 97. – № 4. – P.895-900
8. Grabowski Pawel, Hultdin Magnus, Karlsson Karin, Tobin Gerard, Åleskog Anna, Thunberg Ulf, Laurell Anna, Sundstrom Christer, Rosenquist Richard, Roos Goran. Telomere length as a prognostic parameter in chronic lymphocytic leukemia with special reference to VH gene mutation status. // BLOOD. – 2005 – Vol 105. – № 12. – P. 4807-12.
9. Roos Göran, Kröber Alexander, Grabowski Pawel, Kienle Dirk, Bühler Andreas, Döhner Hartmut, Rosenquist Richard, Stilgenbauer Stephan. Short telomeres are associated with genetic complexity, high-risk genomic aberrations, and short survival in chronic lymphocytic leukemia. // BLOOD. – 2008. – V 111. – № 4. – P.2246-2252
10. Campbell LJ, Fidler C, Eagleton H, Peniket A, Kusec R, Gall S, Littlewood TJ, Wainscoat JS and Boulwood J. hTERT, the catalytic component of telomerase, is downregulated in the haematopoietic stem cells of patients with chronic myeloid leukaemia. // Leukemia. – 2006. – № 20. – P.671–679
11. Drummond Mark W., Lennard Anne, Brümmendorf Tim H., Holyoake Tessa L. Telomere Shortening Correlates with Prognostic Score at Diagnosis and Proceeds Rapidly during Progression of Chronic Myeloid Leukemia. // Leukemia & Lymphoma. – 2004. – Vol. 45 (9). – P.1775–1781
12. Yamaguchi H, Calado RT, Ly H, et al. Mutations in TERT, the gene for telomerase reverse transcriptase, in aplastic anemia. // N Engl J Med. – 2005. – Vol.352. – P.1413-24
13. de Lange T. Shelterin: the protein complex that shapes and safeguards human telomeres. // Genes Dev. – 2005. – Vol.19. P.2100-10
14. Blasco MA. Telomere length, stem cells and aging. // Nat Chem Biol. – 2007. – Vol.3. – P.640-9
15. Sarin KY, Cheung P, Gilisonee E, et al. Conditional telomerase induction causes proliferation of hair follicle stem cells. // Nature. – 2005. – Vol.436. – P.1048-52
16. Choi J, Southworth LK, Sarin KY, et al. TERT promotes epithelial proliferation through transcriptional control of a Mycand Wnt-related developmental program. // PLoS Genet. – 2008. – Vol.4(1) – 10

17. Walne AJ, Vulliamy T, Marrone A, et al. Genetic heterogeneity in autosomal recessive dyskeratosis congenita with one subtype due to mutations in the telomerase-associated protein NOP10. // *Hum Mol Genet.* – 2007. – Vol.16. – P.1619-29.
18. Vulliamy T, Beswick R, Kirwan M, et al. Mutations in the telomerase component NHP2 cause the premature ageing syndrome dyskeratosis congenita. // *Proc Natl Acad Sci USA* 2008. – Vol.105. – P.8073-8
19. Savage SA, Giri N, Baerlocher GM, Orr N, Lansdorp PM, Alter BP. TIN2, a component of the shelterin telomere protection complex, is mutated in dyskeratosis congenita. // *Am J Hum Genet.* – 2008. – Vol.82. P.501-9
20. Alter BP, Baerlocher GM, Savage SA, et al. Very short telomere length by flow fluorescence in situ hybridization identifies patients with dyskeratosis congenita. // *Blood.* – 2007. – Vol.110. – P.1439-47
21. Vulliamy T, Marrone A, Szydlo R, Walne A, Mason PJ, Dokal I. Disease anticipation is associated with progressive telomere shortening in families with dyskeratosis congenita due to mutations in TERC. // *Nat Genet.* – 2004. – Vol.36. – P.447-9
22. Marrone A, Stevens D, Vulliamy T, Dokal I, Mason PJ. Heterozygous telomerase RNA mutations found in dyskeratosis congenita and aplastic anemia reduce telomerase activity via haploinsufficiency. // *Blood.* – 2004. – Vol. 104. – P.3936-40
23. Calado RT, Yewdell WT, Wilkerson KL, et al. Sex hormones, acting on the TERT gene, increase telomerase activity in human primary hematopoietic cells. // *Blood.* – 2009. – Vol.114. – P.2236-43
24. Savage SA, Dokal I, Armanios M, et al. Dyskeratosis congenita: the first NIH clinical research workshop. // *Pediatr Blood Cancer.* – 2009. – Vol.53. – P.520-3
25. Calado RT, Young NS. Telomere maintenance and human bone marrow failure. // *Blood.* – 2008. – Vol.111. – P.4446-55
26. Armanios M, Chen J-L, Chang Y-PC, et al. Haploinsufficiency of telomerase reverse transcriptase leads to anticipation in autosomal dominant dyskeratosis congenita. // *Proc Natl Acad Sci USA.* – 2005. – Vol.102. – P.15960-4
27. Armanios MY, Chen JJ, Cogan JD, et al. Telomerase mutations in families with idiopathic pulmonary fibrosis. // *N Engl J Med.* – 2007. – Vol.356. – P.1317-26
28. Tsakiri KD, Cronkhite JT, Kuan PJ, et al. Adult-onset pulmonary fibrosis caused by mutations in telomerase. // *Proc Natl Acad Sci USA.* – 2007. – Vol.104. – P.7552-7

29. Mushiroda T, Wattanapokayakit S, Takahashi A, et al. A genome-wide association study identifies an association of a common variant in TERT with susceptibility to idiopathic pulmonary fibrosis. // *J Med Genet.* – 2008. – Vol.45. – P.654-6
30. Alder JK, Chen JJ, Lancaster L, et al. Short telomeres are a risk factor for idiopathic pulmonary fibrosis. // *Proc Natl Acad Sci USA.* – 2008. – Vol.105. – P.13051-6
31. Calado RT, Regal JA, Kleiner DE, et al. A spectrum of severe liver and blood disorders associated with telomerase mutations. // *PLoS One.* – 2009. – Vol.4(11). – P. 7926
32. Talbot-Smith A, Syn WK, MacQuillan G, Neil D, Elias E, Ryan P. Familial idiopathic pulmonary fibrosis in association with bone marrow hypoplasia and hepatic nodular regenerative hyperplasia: a new “trimorphic” syndrome. // *Thorax.* – 2009. – Vol.64. – P.440-3
33. Gonzalez-Huezo MS, Villela LM, Zepeda-Florencio MC, Carrillo-Ponce CS, Mondragon-Sanchez RJ. Nodular regenerative hyperplasia associated to aplastic anemia: a case report and literature review. // *Ann Hepatol.* – 2006. – Vol.5. – P.166-9
34. Boveri T. Concerning the origin of malignant tumours. / Cold Spring Harbor, NY: Cold Spring Harbor Laboratory Press and The Company of Biologists, 2008.
35. Finkel T, Serrano M, Blasco MA. The common biology of cancer and ageing. // *Nature.* – 2007. – Vol.448. – P.767-74
36. de Lange T. Telomere-related genome instability in cancer. // *Cold Spring Harb Symp Quant Biol.* – 2005. – Vol.70. – P.197-204
37. Blackburn EH, Greider CW, Szostak JW. Telomeres and telomerase: the path from maize, Tetrahymena and yeast to human cancer and aging. // *Nat Med.* – 2006. – Vol.12. – P.1133-8
38. Risques RA, Vaughan TL, Li X, et al. Leukocyte telomere length predicts cancer risk in Barrett’s esophagus. // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* – 2007. – Vol.16. – P.2649-55
39. Finley JC, Reid BJ, Odze RD, et al. Chromosomal instability in Barrett’s esophagus is related to telomere shortening. // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* – 2006. – Vol.15. – P.1451-7
40. Liu X, Bao G, Huo T, Wang Z, He X, Dong G. Constitutive telomere length and gastric cancer risk: case-control analysis in Chinese Han population. // *Cancer Sci.* – 2009. – Vol.100. – P.1300-5
41. Jang JS, Choi YY, Lee WK, et al. Telomere length and the risk of lung cancer. // *Cancer Sci.* – 2008. – Vol.99. – P.1385-9

42. Mirabello L, Huang W-Y, Wong JY, et al. The association between leukocyte telomere length and cigarette smoking, dietary and physical variables, and risk of prostate cancer. // *Aging Cell*. – 2009. – Vol.8. – P.405-13
43. Gebre-Medhin S, Broberg K, Jonson T, et al. Telomeric associations correlate with telomere length reduction and clonal chromosome aberrations in giant cell tumor of bone. // *Cytogenet Genome Res*. – 2009. – Vol. 124. – P.121-7
44. Alter BP, Giri N, Savage SA, Rosenberg PS. Cancer in dyskeratosis congenita. // *Blood*. – 2009. – Vol.113. – P.6549-57
45. Cooper JN, Calado R, Wu C, Scheinberg P, Young N. Telomere length of peripheral blood leukocytes predicts relapse and clonal evolution after immunosuppressive therapy in severe aplastic anemia. // Presented at the 50th annual meeting of the American Society of Hematology, San Francisco, December 6–9. – 2008. – P. 108
46. Calado RT, Regal JA, Hills M, et al. Constitutional hypomorphic telomerase mutations in patients with acute myeloid leukemia. // *Proc Natl Acad Sci USA*. – 2009. – Vol.106. – P.1187-92
47. Chakraborty S, Sun C-L, Francisco L, et al. Accelerated telomere shortening precedes development of therapy-related myelodysplasia or acute myelogenous leukemia after autologous transplantation for lymphoma. // *J Clin Oncol*. – 2009. – Vol.27. – P.791-8
48. Swiggers SJJ, Kuijpers MA, de Cort MJM, Beverloo HB, Zijlmans MJM. Critically short telomeres in acute myeloid leukemia with loss or gain of parts of chromosomes. // *Genes Chromosomes Cancer*. – 2006. – Vol.45. – P.247-56
49. Sieglova Z, Zilovcova S, Cermak J, et al. Dynamics of telomere erosion and its association with genome instability in myelodysplastic syndromes (MDS) and acute myelogenous leukemia arising from MDS: a marker of disease prognosis? // *Leuk Res*. – 2004. – Vol.28. – P.1013-21
50. Rafnar T, Sulem P, Stacey SN, et al. Sequence variants at the TERT-CLPTM1L locus associate with many cancer types. // *Nat Genet*. – 2009. – Vol.41. – P.221-7
51. McKay JD, Hung RJ, Gaborieau V, et al. Lung cancer susceptibility locus at 5p15.33. // *Nat Genet*. – 2008. – Vol.40. – P.1404-6
52. Hosgood HD III, Cawthon RM, He X, Chanock SJ, Lan Q. Genetic variation in telomere maintenance genes, telomere length, and lung cancer susceptibility. // *Lung Cancer* 2009. – Vol.44. – P.1832-38

53. Shete S, Hosking FJ, Robertson LB, et al. Genome-wide association study identifies five susceptibility loci for glioma. // *Nat Genet.* – 2009. – Vol.41. – P.899-904
54. Chen M, Ye Y, Yang H, et al. Genomewide profiling of chromosomal alterations in renal cell carcinoma using highdensity single nucleotide polymorphism arrays. // *Int J Cancer.* - 2009. – Vol.125. – P.2342-8
55. Stacey SN, Sulem P, Masson G, et al. New common variants affecting susceptibility to basal cell carcinoma. // *Nat Genet.* – 2009. – Vol.41. – P.909-14
56. Savage SA, Chanock SJ, Lissowska J, et al. Genetic variation in five genes important in telomere biology and risk for breast cancer. // *Br J Cancer.* – 2007. – Vol.97. – P.832-6
57. Folini M, Gandellini P, Zaffaroni N. Targeting the telosome: therapeutic implications. // *Biochim Biophys Acta.* – 2009. – Vol.1792. – P.309-16
58. Armstrong L, Saretzki G, Peters H, et al. Overexpression of telomerase confers growth advantage, stress resistance, and enhanced differentiation of ESCs toward the hematopoietic lineage. // *Stem Cells.* – 2005. – Vol.23. – P.516-29
59. Huda N, Tanaka H, Herbert BS, Reed T, Gilley D. Shared environmental factors associated with telomere length maintenance in elderly male twins. // *Aging Cell.* – 2007. – Vol.6. – P.709-13
60. von Zglinicki T, Saretzki G, Ladhoff J, d'Adda di Fagagna F, Jackson SP. Human cell senescence as a DNA damage response. // *Mech Ageing Dev.* – 2005. – Vol.126. – P.111-7
61. Satoh M, Minami Y, Takahashi Y, Tabuchi T, Itoh T, Nakamura M. Effect of intensive lipid-lowering therapy on telomere erosion in endothelial progenitor cells obtained from patients with coronary artery disease. // *Clin Sci (Lond).* – 2009. – Vol.116. – P.827-35
62. Brouillette SW, Moore JS, McMahon AD, et al. Telomere length, risk of coronary heart disease, and statin treatment in the West of Scotland Primary Prevention Study: a nested case-control study. // *Lancet.* – 2007. – Vol.369. – P.107-14
63. Fitzpatrick AL, Kronmal RA, Gardner JP, et al. Leukocyte telomere length and cardiovascular disease in the Cardiovascular Health Study. // *Am J Epidemiol.* – 2007. – Vol.165. – P.14-21
64. Farzaneh-Far R, Cawthon RM, Na B, Browner WS, Schiller NB, Whooley MA. Prognostic value of leukocyte telomere length in patients with stable coronary artery disease: data from the Heart and Soul Study. // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2008. – Vol.28. – P.1379-84

65. O'Donnell CJ, Demissie S, Kimura M, et al. Leukocyte telomere length and carotid artery intimal medial thickness: the Framingham Heart Study. // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2008. – Vol.28. – P.1165-71
66. Stewart SA, Weinberg RA. Telomeres: cancer to human aging. // *Annu Rev Cell Dev Biol.* – 2006. – Vol.22. – P.531-57
67. Jiang H, Schiffer E, Song Z, et al. Proteins induced by telomere dysfunction and DNA damage represent biomarkers of human aging and disease. // *Proc Natl Acad Sci USA.* – 2008. – Vol.105. – P.11299-304
68. Bayne S, Liu J-P. Hormones and growth factors regulate telomerase activity in ageing and cancer. // *Mol Cell Endocrinol.* – 2005. – Vol.240. – P.11-22
69. Beyne-Rauzy O, Prade-Houdellier N, Demur C, et al. Tumor necrosis factor alpha inhibits hTERT gene expression in human myeloid normal and leukemic cells. // *Blood.* – 2005. – Vol.106. – P.3200-5
70. Woo J, Suen EW, Leung JC, Tang NL, Ebrahim S. Older men with higher self-rated socioeconomic status have shorter telomeres. // *Age Ageing.* – 2009. – Vol.38. – P.553-8
71. Marco Ladetto. Telomere disrupts, CLL progresses. // *Blood.* – 2010. – Vol.16. – № 11. – P.1821 – 1822
72. Lin TT, Letsolo BT, Jones RE, et al. Telomere dysfunction and fusion during the progression of chronic lymphocytic leukemia: evidence for a telomere crisis. // *Blood.* – 2010. – Vol.116. – № 11. – P.1899-1907
73. Kai-Da Wu, Lisa M. Orme, John Shaughnessy, Jr, Joth Jacobson, Bart Barlogie, and Malcolm A. S. Moore. Telomerase and telomere length in multiple myeloma: correlations with disease heterogeneity, cytogenetic status, and overall survival. // *Blood.* – 2003. – Vol.101. – P.4982-4989