

Фриц Ламперг, профессор, директор Детской онкологической клиники Гиссенского Университета (Германия)

## ХРОМОСОМЫ И ЛЕЙКЕМИЯ

Глубокоуважаемый академик А.П. Ястребов, уважаемые коллеги, дамы и господа!

Приглашение выступить в «сердце» России большая честь для меня. Я врач-педиатр, и моя лекция посвящена любимому предмету: «Хромосомы и лейкоз». В этой лекции будет много личного. Извините также, если я буду говорить о себе и своей научной деятельности. Результаты моей работы, начавшейся около 30 лет назад, отражены в многочисленных публикациях. Одна из последних работ была опубликована в 1997 г. [1]. В ней приводятся результаты клонирования гена AFX, характеристика нового химерного гена при лейкозах и его белкового продукта. Обратите внимание, язык этой публикации английский, а журнал - международное издание «Oncogene» с очень высоким рейтингом. У статьи девять авторов, она является продуктом сотрудничества двух лабораторий г. Гиссена и Вены.

Изучать хромосомы лейкозных клеток я начал 30 лет назад [5]. Думаю, что после Эвери Сандберга из США [13], я был первым врачом в Германии и даже в Европе, проводившим рутинное цитогенетическое исследование препаратов костного мозга детей, страдающих лейкозом. Моя первая статья об этом появилась в 1968 г. Язык той публикации немецкий, журнал «Virchow's Archiv» (один из старейших журналов, достаточно известный за пределами Германии), а я был единственным автором статьи. В то время я работал в двух лабораториях: в Эрлангене и Гиссене.

Вернемся к моей первой любви, к этим микроскопическим кровяным хромосомам. Эти скрученные вытянутые тельца, размером от одного до 10 мкм, могут быть обнаружены в микроскоп во время клеточного деления только после специальной обработки и окрашивания. Они являются носителями генетического материала в каждой клетке. Гены в хромосомах располагаются в линейном порядке один за другим в очень длинной «информационной» молекуле ДНК. Концы хромосом называются теломерами, а центральная часть, куда прикрепляются нити веретена деления - центромерами. Центромера разделяет хромосому на короткое плечо (p) и длинное (q).

Название «хромосома» (греч. - «окрашенное тельце») было впервые предложено берлинским анатомом Вильгельмом Вальдейером в 1888 г. [18]. Митоз, деление ядра, впервые описан при наблюдении клеток домашних червей зоологом Антоном Шнайдером в 1873 г. [15].

Годом рождения современной цитогенетики человека, после длительного «темного пе-

риода», был 1956 г., или, точнее, 2 часа ночи 22 декабря 1955 г., когда Джо Хин Тжио в институте генетики Университета города Лунд (Швеция) подсчитал, что в диплоидном наборе человека содержится 46 хромосом (а не 48, как считалось ранее) [17]. Он работал с культурой человеческих фибробластов и готовил препараты хромосом с использованием новой гипотонической техники (изобретенной в 1952 г. в Техасе китайским исследователем Т.Хсу [3]) с добавлением в культуру колхицина - алкалоида, блокирующего веретено деления. Число хромосом у каждого существующего вида является постоянным. Это число постоянно среди клеток одного организма и у разных индивидуумов независимо от расы. Число хромосом, однако, не отражает уровень развития или дифференцировки. Например, пчела и голубь имеют в диплоидном наборе 16 хромосом, картофель и шимпанзе - 48, кошка - 38, мышь - 40 (интересно, что у бесплодного мула количество хромосом 63, тогда как его родители, лошадь и осел имеют 64 и 62 хромосомы соответственно).

Ключевое событие, связавшее, в моем понимании, патологию хромосом и лейкоз, произошло вечером 21 февраля 1968 г. Я был на ночном дежурстве в детской клинике Университета города Эрланген, где принял четырнадцатилетнего мальчика. Со слов его родителей, в возрасте трех лет у пациента появились шаткая походка и невнятная речь. Со временем неконтролируемые хореоподобные движения нарастали. Приблизительно в возрасте 6 лет появились телеангиэктазии, в особенно большом количестве на конъюнктиве глазных яблок. В возрасте 13 лет из-за прогрессирующей мозжечковой атаксии он не был способен стоять или ходить без посторонней помощи.

Пациент родился в той части Чехословакии, из которой все немцы были вывезены после Второй мировой войны. В этих немецких деревнях кровнородственные браки были обычным делом. И хотя это отрицалось родителями пациента, я предположил наличие кровного родства между ними, поскольку у ближайших родных совпадали отчества. В истории семьи был выявлен примечательный факт. Старший брат нашего пациента умер в три года от острого лимфобластного лейкоза. За три недели до поступления в клинику у пациента появились симптомы острого заболевания: лихорадка, отсутствие аппетита, боль в животе и жажда. При первичном осмотре кроме неврологических симптомов была обнаружена гепатоспленомегалия и лимфоаденопатия. Общий

анализ крови показал высокий лейкоцитоз (121200 лейкоцитов в микролитре). На 82% они состояли из окружающих бластных клеток. Для подтверждения диагноза острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) я сделал пункцию костного мозга из крыла подвздошной кости и увидел в препарате скопление бластных клеток, полностью подавивших все ростки кроветворения. Несмотря на позднее время, я решил приготовить цитогенетический препарат из клеток костного мозга по методике, изученной мною в близлежащем институте генетики человека. К 0,1 мл аспирата костного мозга было добавлено 10 мл раствора, содержащего 5 мл сыворотки человека и 5 мл культуральной среды ТСМ-199, а также 0,004 мг коллемеда. После 30 минут инкубации при 37 градусах по Цельсию, клетки были отцентрифугированы и обработаны в течении 15 мин 1% раствором цитрата натрия – гипотони ческим раствором, в котором клетки набухали. Затем они были вновь отцентрифугированы и избыточная жидкость удалена, а к клеточному осадку добавлен фиксирующий раствор (этанол: уксусная кислота 3:1). Клетки несколько раз центрифугировали в свежих порциях фиксатора, а затем расквашивали пастеровской пшечкой на холодное влажное предметное стекло. Через пару дней я окрасил стекла ацеторсеином и стал изучать препараты в поисках метафазных пластинок с хорошим разбросом хромосом для подсчета их и фотографиярования. После просушки снимков я вырезал каждую хромосому и разложил по парам, составив кардиограммы. Всего удалось составить девять метафазных пластинок. Во всех пластинках был обнаружен нормальный диплоидный набор из 46 хромосом. Однако одна из хромосом группы «G» была немного укорочена, возможно это была 22 хромосома (в то время, в эру «пребендинга» было трудно дифференцировать каждую хромосому).

Что же было необычного у данного пациента? (К сожалению, мальчик умер через пять месяцев после установления диагноза, после короткой ремиссии, которая была достигнута с помощью лечения преднизолоном и 6-меркаптопурином). Как оказалось, братья умерли от одного и того же заболевания - острого лимфобластного лейкоза [6]. Никогда раньше я не встречал случаев лейкоза более чем у одного sibлинга в семье, за исключением однойцевых близнецов.

Что же явилось причиной такой высокой предрасположенности к лейкозу в данной семье? Это было редкое врожденное аутосомно-рецессивное заболевание под названием атаксия-телеангиэктазия, впервые описанное в 1926 г., а затем, более подробно, в 1941 г. Денисом Луи-Бар. Это заболевание встречается во всем мире с частотой от 1 на 40 тысяч до 1 на 100 тысяч новорожденных, но наиболее часто - при кровосмешении. При описанном синдроме частота злокаче-

ственных новообразований в 100 раз чаще, чем у здоровых людей этого же возраста [16]. От 10 до 40% пациентов с данным синдромом заболевают раком. Из всех злокачественных новообразований 80% у этих больных составляют опухоли лимфоидной ткани. Атаксия-телеангиэктазия характеризуется также иммунодефицитом, преждевременным созреванием, клеточным старением и, что особенно интересно, увеличенной спонтанной ломкостью хромосом.

Пациенты с данным заболеванием гомозиготны по мутантному гену атаксии-телеангиэктазии. Данный ген расположен в сегменте q23 длинного плеча 11-й хромосомы. Недавно он был клонирован и определена его последовательность. Ген атаксии-телеангиэктазии, этого редкого заболевания, может претендовать на роль наиболее важного онкогена. Нормальный продукт этого гена может быть компонентом сложной системы передачи сигнала, которая отвечает на повреждение радиацией молекулы ДНК индуцированием экспрессии различных эффекторных молекул, таких как белок p53, цитокины и др., которые активируют все защитные системы и мобилизуют ферменты репарации ДНК. Таким образом, эта система играет центральную роль в поддержании стабильности генома [4]. Нестабильность хромосом, вызывающих злокачественные новообразования, наблюдается также при синдроме Блума и анемии Фанкони. Но хромосомные aberrации также могут быть легко индуцированы *in vitro* путем добавления цитостатиков в культуру человеческих лимфоцитов.

Вернемся к каринотипу моего пациента с лейкозом. Делетированная хромосома из группы G, возможно, возникла в результате разрыва длинного плеча в локусе q11.2. Этот разрыв сегмента 22q11 на 22 хромосоме, или делеция длинного плеча как результат транслокации между двумя хромосомами, стал краеугольным камнем генетики опухоли человека. В 1960 году в Филадельфии Питер Ноуэл [11] обнаружил эту крошечную хромосому при хронической гранулоцитарной (миелоцитарной) лейкемии (ХМЛ). А позже, в 1973 г., Дженет Роули в Чикаго с помощью методики дифференциальной окраски хромосом смогла установить, что Филадельфийская хромосома является результатом реципрокной транслокации между длинными плечами 9 и 22 хромосом [12]. Более чем через 10 лет мы узнали, что в эту хромосомную aberrацию вовлечены два гена, *c-abl* и *bcr*. Данная мутация ведет к образованию нового белка, который и отвечает за злокачественную трансформацию поврежденной клетки.

Филадельфийская хромосома обнаруживается почти во всех случаях ХМЛ, а также встречается при ОЛЛ с частотой около 30% у взрослых и 3% у детей. Она может быть обнаружена в лейкозных клетках методами цитогенетики и молекулярной генетики [14]. Поскольку транслокация

является прогностическим одним из наиболее неблагоприятных факторов, делая лейкозные клетки устойчивыми к химиотерапии, очень важно установить диагноз до начала лечения.

Вернемся к морфологии. Я был поражен странным поведением хромосом в лейкозных клетках, особенно в препаратах с гипердиплоидным кариотипом опухолевых клеток, содержащим более 50 хромосом. В костном мозге детей с частичной ремиссией можно было наблюдать хромосомы как нормального, так и лейкоемического клона в одно и то же время и в одних и тех же условиях. Тем не менее, можно было отличить хорошо прокрашенные толстые хромосомы нормальных диплоидных метафаз, вероятно, эритрономбластического происхождения, от расплывчатых, плохо прокрашенных хромосом из лейкозных клеток. Это различие позволило заподозрить, что при лейкемии может быть нарушена внутренняя, молекулярная архитектура хромосом.

Это побудило меня исследовать ультраструктуру хромосом методами качественной и даже количественной электронной микроскопии в Америке с лучшими специалистами в этой области в то время, Эрнестом Дюпро из Балтимора и Гюнтером Баром из Вашингтона. Поэтому я вновь с моей женой и четырьмя детьми поехал в США на стипендию немецкой исследовательской ассоциации. Работал в институте, который тогда был военным - госпиталь Уолтера Рида в Вашингтоне. Кстати, это был единственный контакт с военными в моей жизни. Я получил официальное письмо от адъютант-генерала из Министерства обороны с приказом «проследовать от настоящего местопребывания в Институт патологии Вооруженных Сил в Вашингтоне с целью обучения электронной микроскопии с 1 августа 1968 по 1 августа 1969г.». Письмо заканчивалось указанием проводить обучение на несекретном материале. Однако в дальнейшем, находясь под наблюдением, я помогал в проверке всех частей новейшего советского микроскопа.

Первые месяцы работы в институте принесли разочарование, т.к. все эксперименты были неудачными и я почти сломал электронный микроскоп фирмы «Сименс». Позже, в Национальном институте рака, располагающемся в находящейся поблизости Бетезде, я случайно встретил Жаклин Уонг-Пенг, китайку по происхождению. Она предложила мне посмотреть хромосомы в опухоли Беркитта.

В 1962 г. английский хирург Денис Беркитт описал опухоль, встречающуюся у детей в тропических областях Африки и «зависящую от климатических факторов». Для данной опухоли характерна гистологическая картина «звездного неба», где в качестве звезд выступают макрофаги, которые разбросаны среди тесно упакованных лимфобластов. Мне посчастливилось получить доступ к культуре клеток опухоли Беркитта, которая бы-

ла установлена патологом Национального института рака Эль Рабсоном в 1964 г. из опухоли 7-летнего нигерийского мальчика.

В биоптатах лимфомы Беркитта болгарской четой ученых Малоновых была описана характерная хромосомная aberrация 14q+ [10], а позже, в 1976 г., с помощью методики дифференциальной окраски Лора Зеч из Швеции смогла показать, что данная aberrация является результатом реципрокной транслокации между 8 и 14 хромосомами [19]. В конце 80-х г. стало ясно, что при этой транслокации нарушается структура протоонкогена c-myc, который расположен поблизости от области гена тяжелых цепей человеческого иммуноглобулина на конце длинного плеча 14 хромосомы. Эта характерная для лимфомы Беркитта хромосомная aberrация стала объектом моих электронномикроскопических исследований.

Я опешу сделанное случайно открытие, результатом которого стало много электронных микрофотографий во многих публикациях и учебниках, и которое было отмечено наградой Американской медицинской ассоциации. Впоследствии мне уже никогда не улыбалась такая удача с электронной микроскопией. Это случилось во вторник 16 сентября 1968 г. Перед этим вечером я был в Национальном институте рака в Бетезде и добавил несколько капель сильно разведенного раствора винбластина в два флакона с культурой опухолевых клеток лимфомы Беркитта AL-1 с целью задержать большинство клеток в метафазе. На следующее утро я выехал из нашего маленького коттеджа в Уитоне, штат Меритэнд. Я взял два маленьких флакона из инкубатора, положил их в нагрудный карман поближе к телу, чтобы они не остыли, и проехал более 50 миль на своем старом «Крайслере» по старому хайвею в Балтимор, на кафедру клеточной биологии Университета Мэриленда. Там, в лаборатории, китайка Бен Лунг, ассистент профессора Эрни Дюпро, сконструировала простой аппарат для лиофильной сушки, позволявший готовить рельефные биологические образцы для электронной микроскопии. Я приступил к работе, добавив на 10 мин. к своим клеткам гипотонический раствор и 1% цитрат натрия. Затем я отмыл их в растворе Тирода и очень бережно нанес на влажную поверхность маленького желоба, прежде чем поместить их непосредственно на покрытые углерод-формваром медные сетки для электронной микроскопии размером 200 меш. Эти сетки были водружены на держатели из белого тефлона - изящную и практичную вещь, которую могли сделать только маленькие пальцы китайки. После дегидратации в возрастающих концентрациях этанола и переноса в амилоацетат, тефлоновая основа с 16 сетками были помещена в камеру лиофильной сушки чтобы, насколько это возможно, сохранить трехмерную структуру. Для сушки использовался метод критической точки с помощью жидкого, а затем газообразного диок-

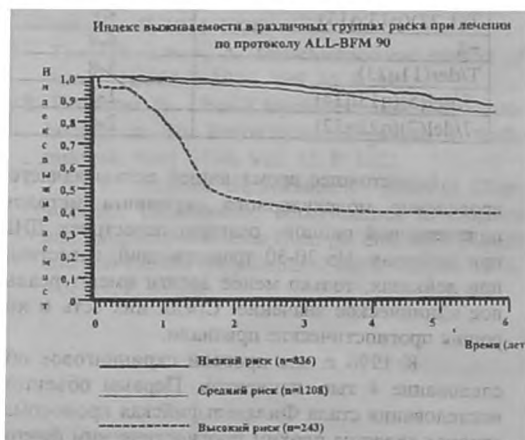
сида углерода. В течении сушки приходилось менять внешнюю температуру, чередуя мешки с ледяной и горячей водой, что вызывало массу затруднений. Из тех же клеток лимфомы Беркитта, задержанных в метафазе, я также приготовил препарат хромосом для световой микроскопии и, что более важно, также зафиксировал их в глутаральдегиде осмия, чтобы обработать затем в аппарате «Эпон-812» с целью получения ультратонких срезов для электронной микроскопии.

Что же стало наградой за несколько изнурительных часов, проведенных в этой маленькой лаборатории в Балтиморе? На следующий день в Вашингтоне, в институте патологии Вооруженных Сил, на электронном микроскопе фирмы «Сименс» после непродолжительного поиска я увидел и запечатлел наиболее красивую и хорошо сохранившуюся хромосому с двойными фибриллами размером в 250 ангстрем. Были различимы даже субфибриллы в 100 ангстрем и нуклеосомы. Проявив и закрепив фотопластинки, я показал одну из них моему учителю Эрни Дюпро. Он сказал: «Не исключено, что это самая важная картинка, которую ты сфотографировал в своей жизни». Это была первая демонстрация межхромосомных волокон, подтверждавшая гипотезу, что все хромосомы человека связаны теми же волокнами, которые образуют хроматиды. Я даже смог определить сухую массу отдельных человеческих хромосом, которая варьировала от 6 до  $30 \cdot 10^{-13}$  г. Публикация в журнале «Сайенс» позже была отмечена в Ежегодной книге рака в 1980 г. как первая электронная микроскопическая демонстрация хромосомного маркера при лимфоме Беркитта [7]. Позже, после появления многих электронограмм тонких волокон и после моей работы с методом дифракции рентгеновских лучей в 1971 г. в Англии, я изложил свои взгляды на ультраструктуру хромосом в письме в журнал «Nature» [8]. Я до сих пор верю, что супрессия или активация гена основана на механическом взаимодействии белков, которые прикрепляются к ДНК. На этом позвольте закончить мое путешествие в сердце человеческого хромосом и перейти от клеточного на молекулярный уровень.

Вернемся к детским лейкозам, к нашей борьбе за увеличение излечиваемости наиболее частого типа лейкозов острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ). Как следует из анализа историй более чем 2000 детей в Германии с ОЛЛ, которые лечились по протоколу ALL-BFM 90, 80% их излечилось. Из 11% больных, имеющих так называемые факторы высокого риска, излечивается только 40% (рис. 1). Среди биологических факторов, обуславливающих высокий риск рецидива вследствие устойчивости к химиотерапии, важную роль играют хромосомные транслокации t(9;22) и t(4;11).

Если мы посмотрим на кривые выживаемости детей с ОЛЛ то увидим, что уровень их безрецидив-

ного выживания около 70% был возможен в Германии уже около 20 лет назад. Он был достигнут за счет увеличения продолжительности интенсивной химиотерапии в фазе индукции от 4 до 8 недель и добавления более цитотоксичных агентов, всего до восьми. В начале восьмидесятых годов треть пациентов лечилась по протоколам так называемой «Пинкель-терапии», которые я привез в Германию из США. Они характеризовались слабой, относительно нетоксичной, фазой индукции, но эффективным поддерживающим лечением, включая облучение черепа. Это было первое мультицентрированное исследование в Германии, которое привело к существенному улучшению излечиваемости детей с ОЛЛ [9]. До того времени удавалось только незначительно продлить жизнь этих детей, периодически применяя химиопрепараты без их комбинации. До 1960 г. все дети с ОЛЛ погибали в течение нескольких месяцев.



Опухолевый клон, обычно насчитывающий около  $10^{12}$  клеток, или один килограмм клеточной массы, может быть полностью искоренен с помощью цитостатиков только если все клетки будут уничтожены, даже те, которые не обнаруживаются при микроскопии. Почему так важно знать состояние хромосом опухолевого клона? Чтобы назначить специфическую химиотерапию с учетом генотипа клеток-мишеней.

Хромосомные транслокации коррелируют с иммунофенотипом лейкоза. Так, например, В-клеточный ОЛЛ характеризуется наличием транслокации t(8;14), а при Т-клеточном ОЛЛ абберации наиболее часто поражают ген рецептора Т-лимфоцитов на длинном плече 14 хромосомы. Клинически Т-клеточный лейкоз можно отличить по увеличению средостения на рентгенограмме грудной клетки и по положительной реакции в областях костного мозга на кислую фосфатазу. Обнаружение этих симптомов заставляет назначить более агрессивную терапию в период индукции. Вероятность безрецидивного выживания возрастает при этом от 13% до более чем 50%.

Генетическая классификация острых лейкозов у детей

Хромосомная aberrация	Частота	Гены-партнеры	Характерный фенотип
<b>Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ)</b>			
Гипердиплоидия (>50)	25-30	?	c-/pre-B
Гипердиплоидия (47-50)	10-15	?	pre-pre-B/pre-B/T
T(12;21)(p13;q22)	20-25	AML1, TEL	c-/pre-B
T(1;19)(q23;p13)	3-6	PBX1, E2A	pre-B/c-
T(9;22)(q34;q11)	3	ABL, BCR	c-/pre-B
T(4;11)(q21;q23)	3 (60% до 1 г)	AF4, MLL	pre-pre-B
T(11;14)(p13;q11)	2-3	RBTN-2, TCR $\alpha/\beta$	T-
T(8;14)(q24;q32)	2-3	MYC, IGH	B-
<b>Острый незимфобластный лейкоз (ОНЛЛ)</b>			
T(8;21)(q22;q22)	10-13	ETO, AML1	M2
Inv(16)(p13;q22)	5-10	CBF $\beta$ , MYH11	M4eo
T(9;11)(p22;q23)	7-9	AF9, MLL	M5
T(15;17)(q22;q11)	2-6	PML, RAR $\alpha$	M3
T(1;22)(p13;q13)	<1	?	M7
+8	6-8	?	ОНЛЛ
T/der(11q23)	5-8	MLL	вторичный ОНЛЛ
-5/del(5)(q13q34)	1-3	?	вторичный ОНЛЛ
-7/del(7)(q22q32)	2-6	?	вторичный ОНЛЛ

В настоящее время нашей целью является проведение молекулярного скрининга методом полимеразной цепной реакции перестроек ДНК при лейкозах. Из 20-30 транслокаций, известных при лейкозах, только менее десяти имеют реальное клиническое значение. Среди них есть и хорошие прогностические признаки.

К 1996 г. мы провели скрининговое обследование 4 тыс. пациентов. Первым объектом исследования стала Филадельфийская хромосома, которая является плохим прогностическим фактором, и ее наличие обуславливает необходимость пересадки костного мозга от подходящего сиблинга. Последние годы мы уделяем внимание хорошему прогностическому фактору - транслокации t(12;21), которая не может быть обнаружена классическим цитогенетическим методом, а только при флюоресцентном окрашивании хромосом и методом ПЦР. Эта аномалия типична для детского ОЛЛ [2]. У взрослых она встречается менее чем в 3% случаев. Но, что особенно важно, у детей с такой транслокацией прогноз очень хороший. Уровень излечиваемости у них более 90%. В будущем, вероятно, мы модифицируем протокол лечения в этой группе, может быть, за счет более широкого применения антиметаболитов и исключения небезопасных антрациклинов и алкилирующих агентов.

Я завершу лекцию двумя слайдами

На первом, снятом в 1985 г., здоровый 4-х месячный ребенок, отец которого - первый пациент, излеченный в Гиссене от ОЛЛ. Сегодня он - преуспевающий дантист в частной клинике. Этот слайд доказывает возможность полного излечения от лейкоза и полноценного потомства. На другом

слайде - строчки стихотворения Владимира Высоцкого « Если друг оказался вдруг...», написанные мне Таней из Хабаровска. В 1992 г., в возрасте 15 лет, умирающую от лейкемии девочку привезли в Гиссен. Она вылечилась и сейчас учится в Хабаровском университете.

Мне кажется для того, чтобы выиграть битву с детскими лейкозами, нужно иметь настоящих друзей не только среди врачей и ученых в своей стране, но и искать их по всему миру - в Европе, Америке, России и на Урале.

Благодарю за внимание.

**Резюме:** В лекции изложены результаты собственных наблюдений пациентов и научных достижений возглавляемой проф. Ф. Лампертом лаборатории, аргументирующие следующие положения:

1. Ломкость хромосом (врожденная или индуцированная ионизирующей радиацией, цитотоксическими средствами, химикалиями, возрастом) или нестабильность генома, вызванная мутацией определенных генов, является фактором, предрасполагающим к развитию рака и лейкемии вследствие увеличения частоты мутаций всех генов.

2. Хромосомные aberrации (количественные или структурные), такие как делеции, транслокации, инверсии, перемещение или мутация генов, могут приводить к утрате генов супрессоров, активации протоонкогенов или образованию новых химерных генов, в результате чего «хорошие» гены начинают работать с ошибками и индуцируют неконтролируемую клеточную пролиферацию.

3. Терапия лейкозов до настоящего времени направлена на уничтожение всех клеток с признаками малигнизации и клональной экспансии у пациента. Однако эта цитотоксическая химиотерапия может быть направлена более специфически против генетических (хромосомных) ошибок в лейкозных клетках. Вследствие этого, в лекции дается генотипическая классификация острых детских лейкозов (табл. 1) и подчеркивается необходимость диагностического скрининга реаранжировок ДНК в лейкозных клетках.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Borkhardt A., Repp R., Haas O.A. et al. Cloning and characterization of AFX, the gene that fuses to MLL in acute leukemias with t(X;11)(q13;q23) // *Oncogene*. 1997. Vol. 14. P. 195-202.
2. Borkhardt A., Cazzaniga G., Viehmann S. et al. Incidence and clinical relevance of TEL/AML1 fusion genes in children with acute lymphoblastic leukemia enrolled in the German and Italian multicenter therapy trials // *Blood*. 1997. Vol. 90. P. 571-577.
3. Hsu T.C., Pomerat C.M. Mammalian chromosomes in vitro. II. A method for spreading the chromosomes of cells in tissue culture // *J. Hered.* 1953. Vol. 44. P. 23-29.
4. Kastan M. Ataxia-Teleangiectasia - Broad implications for a rare disorder // *N. Engl. J. Med.* 1995. Vol. 333. P. 662-663.
5. Lampert F. Kerntrockengewicht, DNS-Gehalt und Chromosomen bei akuten Leukämien im Kindesalter // *Virchows Arch. Abt. B Zellpath.* 1968. Vol. 1. P. 31-48.
6. Lampert F. Akute lymphoblastische Leukämie bei Geschwistern mit progressiver Kleinhirnataxie (Louis-Bar-Syndrom) // *Dtsch. Med. Wschr.* 1969. Vol. 94. P. 217-220.
7. Lampert F., Bahr G.F., DuPrav E.J. Ultrastructure of a Burkitt's lymphoma marker chromosome, as investigated by quantitative electron microscopy // *Cancer*. 1969. Vol. 24. P. 367-376.
8. Lampert F. Coiled supercoiled DNA in critical point dried and thin chromosome fibres // *Nature New Biol.* 1971. Vol. 334. P. 187-188.
9. Lampert F. Kombinations-Chemotherapy und Hirnshadelbestrahlung bei 530 Kindern mit akute lymphoblastischer Leukämie // *Dtsch. Med. Wschr.* 1977. Vol. 102. P. 917-921.
10. Manolov G., Manolova Y. Marker band in one chromosome 14 from Burkitt's lymphoma // *Nature*. 1972. Vol. 237. P. 33-34.
11. Nowell P.C., Hungerford D.A. A minute chromosome in human chronic granulocytic leukemia // *Science*. 1960. Vol. 132. P. 1497.
12. Rowley J.D. A new consistent chromosomal abnormality in chronic myelogenous leukemia identified by quinacine fluorescence and Giemsa staining // *Nature*. 1973. Vol. 243. P. 290-293.
13. Sandberg A.A., Ishihara T., Kikuchi Y., Crosswhite L.H. Chromosomal differences among the acute leukemias // *Ann N.Y. Acad. Sci.* 1964. Vol. 113. P. 683-716.
14. Schlieben S., Borkhardt A., Reinisch I. et al. / Incidence and clinical outcome of children with BCR/ABL-positive acute lymphoblastic leukemia (ALL). A prospective RT-PCR study based on 673 patients enrolled in the German pediatric multicenter therapy trials ALL-BFM-90 and CoALL-05-92. // *Leukemia*. 1996. Vol. 10. P. 957-963.
15. Schneider F.A. Untersuchungen über Plathelminthen. Berichte der Obernäss / *Ges. f. Natur U. Heilkunde*, 1873.
16. Swift M., Morrell D., Massey R.B., Chase C.L. Incidence of cancer in 161 families affected by Ataxia-Teleangiectasia // *N. Engl. J. Med.* 1991. Vol. 326. P. 1831-1836.
17. Tjio J.H., Levan, A. The chromosome number of man // *Hereditas*. 1956. Vol. 42. P. 1-6.
18. Waldeyer W. Über Karyokinese und ihre Beziehungen zu den Befruchtungsvorgängen // *Arch. mikrosk. Anat.* 1888. Vol. 32. P. 1-22.
19. Zech L., Hagland U., Nilsson K., Klein G. Characteristic chromosome abnormalities in biopsies and lymphoid-cell lines from patients with Burkitt and non-Burkitt lymphomas // *Int. J. Cancer*. 1976. Vol. 17. P. 47-56.