МОЛЕКУЛЯРНО-ЦИТОГЕНЕТИЧНИ ПРОМЕНИ В ЕВОЛЮЦИЯТА НА ХРОНИЧНАТА МИЕЛОГЕННА ЛЕВКЕМИЯ

М. Велизарова[1], Л. Митев[2], Т. Бонева[2] и Е. Хаджиев[3]

[1]Централна клинична лаборатория, УМБАЛ "Александровска", Катедра по клинична лаборатория и клинична имунология, МФ – София
[2]Катедра по клинична лаборатория и имунология, ВМА – София
[3]Клиника по хематология, УМБАЛ "Александровска", Катедра по вътрешни болести, МФ – София

MOLECULAR-CYTOGENETIC ABNORMALITIES IN THE EVOLUTION OF CHRONIC MYELOID LEUKEMIA

M. Velizarova[1], L. Mitev[2], T. Boneva[2] and E. Hadjiev[3]

[1]Central Clinical Laboratory, UMHAT "Alexandrovska", Department of Clinical Laboratory and Clinical Immunology, Faculty of Medicine – Sofia
[2]Department of Clinical Laboratory and Immunology, MMA – Sofia
[3]Clinic of Hematology, UMHAT "Alexandrovska", Department of Internal Medicine – Sofia

***Резюме**: Хроничната миелогенна левкемия (ХМЛ) се характеризира с клонална пролиферация на плурипотентните стволови клетки в костния мозък и наличие фузионен Bcr-Abl ген с повишена тирозин-киназна активност. Основните патогенетични механизми са свързани с нарушена клетъчна адхезия, дисрегулация в клетъчния растеж и резистентност към нормалните механизми на програмираната клетъчна смърт (апоптоза). Механизмите, които водят до еволюция на заболяването и трансформация в бластна криза, са все още недостатъчно проучени. Търсенето е естествено насочено към гени, които участват в контрола на клетъчния цикъл, диференциацията и апоптозата, засегнати и при други злокачествени неоплазии. Целта на обзора е да се обобщят установените молекулярно-генетични промени в еволюцията на ХМЛ, свързани с инактивиране на тумор-супресорни гени (p53, RB1, ATM, CDKN2), активиране на онкогени, различни от Bcr-Abl (MYC, Jak2), и загуба или скъсяване на теломерни участъци. Наличието на множествени молекулярни аберации е доказателство за това, че прогресията вероятно е резултат на широк набор от алтернираща ДНК увреждания и епигенетични промени, които оформят левкемичния фенотип.*

***Ключови думи**: хронична миелоидна левкемия, Bcr-Abl, хронична фаза, бластна криза, прогресия на заболяването*

***Адрес за кореспонденция**: Д-р Милена Велизарова, дм, Катедра по клинична лаборатория и клинична имунология, МУ – София, ул. „Г. Софийски" 1, тел.: +359 2 92 30 928, e-mail: mvelizarova@abv.bg*

***История на статията**: получена: 17.05.2012 г. одобрена: 18.05.2012 г.*

Summary: Chronic myeloid leukemia (CML) is characterized with clonal proliferation of pluripotent bone marrow stem sells and the fusion Bcr-Abl gene with increased tyrosine kinase activity. The main pathogenetic mechanisms are associated with impaired cell adhesion, deregulation of cell growth and resistance to normal mechanisms of programmed cell death (apoptosis). The mechanisms that lead to the evolution of the disease and transformation into blast crisis are still insufficiently studied. A search is directed to genes that are associated with cell cycle control, differentiation and apoptosis and which are being affected in other malignant neoplasms. The aim of the review is to summarize the molecular-cytogenetic abnormalities in the evolution of CML, including the loss of tumour-suppressor functions ((p53, RB1, ATM, CDKN2), activation of oncogenes other than Bcr-Abl (MYC, Jak2) and telomere shortening. Some evidence that progression is probably related to a wide range of alternating DNA damages and epigenetic changes is the presence of multiple molecular aberrations.

Key words: chronic myeloid leukemia, Bcr-Abl, chronic phase, blast crisis, disease progression

Address for correspondence: Milena Velizarova, MD, Department of Clinical Laboratory and Clinical Immunology, Medical University – Sofia, 1 G. Sofiyski str., tel.: +359 2 92 30 928, e-mail: mvelizarova@abv.bg

Article history: received: 17.05.2012 accepted: 18.05.2012

БИОЛОГИЯ НА ХРОНИЧНАТА МИЕЛОГЕННА ЛЕВКЕМИЯ

Хроничната миелогенна левкемия (ХМЛ) се характеризира с клонална пролиферация на плурипотентните стволови клетки в костния мозък. Процесът засяга както миелоидната, така и другите хемопоетични клетъчни линии.

На клетъчно ниво при ХМЛ се открива специфична аномалия на хромозомите, t(9;22), реципрочна транслокация, която води до формиране на Филаделфийска (Ph) хромозома [1, 12, 35].

При цитогенетичните проучвания се установява наличие на Ph хромозома при 90-95% от пациентите с ХМЛ [1, 33, 35]. При над 90% от случаите тя е резултат на стандартна реципрочна транслокация t(9;22)(q34.1;q11.2), която води до формиране на фузионен ген *Bcr-Abl*. Ролята на онкогена *Bcr-Abl* в процеса на левкемогенеза е свързана с кодиране на онкопротеин $p210^{Bcr\text{-}Abl}$ с повишена тирозин-киназна активност, който води до дисрегулация в клетъчната пролиферация, намалена адхезия и резистентност към апоптоза (поради намален клетъчен отговор към митогенни стимули) [18, 33].

Останалите 5-10% от Ph+ пациенти имат вариантни транслокации, като сложни транслокации между хромозоми 9, 22 и една или повече от другите хромозоми; или самостоятелно включване на хромозома 22 в транслокация с друга хромозома, различна от хромозома 9. В редки случаи на t(9;22) се намира удължено дълго рамо на 9-а хромозома, но не се установява посттранслокационно скъсяване на дългото рамо на 22-ра хромозома. В тези случаи 22q- е неуловима при микроскопско изследване и се обозначава като „маскирана" Ph хромозома [22, 33, 35].

При молекулярните проучвания се установява участие на хромозома 9 в различни вариантни транслокации. Не са установени разлики в клиничните и хематологичните характеристики на заболяването между пациенти със стандартна и вариабилна транслокация.

В 10-20% от Ph+ ХМЛ се намират допълнителни цитогенетични аберации, главно допълнителна Ph хромозома, тризомия 8 и загуба на Y-хромозома при мъже [12, 24, 33]. Наличието на допълнителни цитогенетични промени при поставяне на диагнозата се асоциира с лоша прогноза.

МЕХАНИЗМИ НА ЛЕВКЕМИЧНАТА ТРАНСФОРМАЦИЯ

ХМЛ може да бъде разделена клинично в 3 фази: начална хронична фаза, фаза на акселерация, последвана от бластна криза. По време на хроничната фаза левкемичните клетки са до известна степен чувствителни към растежни фактори, както и към фактори, водещи по различни сигнални пътища до програмирана клетъчна смърт (апоптоза) [1, 12, 17]. След различна по продължителност хронична фаза (3-5 години) левкемичните клетки преминават през процес на трансформация и заболяването акселерира до бластна криза. Тази промяна е придружена от появата на недиференцирани миелоидни или лимфоидни бластни клетки в костния мозък и периферната кръв. И докато сливането на двата онкогена *c-Abl* и *Bcr* във фузионен ген с повишена тирозин-киназна активност е първичната молекулярна аномалия в хронична фаза, то във фаза на акселерация и бластна криза се появяват нови хромозомни и молекулярни аберации, най-чести от които са тризомия 8 (33%), допълнителна Ph хромозома (30%), изохромозома 17 (20%), тризомия 19 (12%), загуба на Y-хромозома (8% от мъжете), тризомия 21 (7%) и монозомия 7 (5%). Тези промени могат да служат като маркери за прогресия на заболяването, но невинаги са причина за самата трансформация [6, 14, 22, 25, 33].

Дискретните генетични механизми, които водят до еволюция на заболяването, са все още недостатъчно проучени. Множествените молекулярни аберации са доказателство за това, че прогресията е свързана вероятно с широк набор от алтернираща ДНК увреждания и епигенетични промени, които оформят левкемичния фенотип [4, 7, 26, 33]. Търсенето на други възможни мутации е естестено насочено към гени, които са свързани с контрол на клетъчния цикъл, диференциация и апоптоза, засегнати и при други злокачествени неоплазии.

МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧНИ НАРУШЕНИЯ

Резистентност към апоптоза

При ХМЛ се наблюдава резистентност на клетките към множествените сигнали, водещи до програмирана клетъчна смърт (апоптоза) [4, 6, 22, 29].

Фосфорилиране и активиране на PI(3)-K/Akt е основният път, по който *Bcr-Abl* упражнява своя антиапоптичен ефект [29]. Активирането на PI(3) киназата от своя страна води до фосфолириране и инактивация на проапоптичния протеин BAD (Bcl-2-associated death promoter), член на Bcl-2 суперфамилията. *Bcr-Abl*-медиираната стимулация на сигналните трансдюсери и активатори на транскрипцията (STAT5) и последващото увеличение на нивата на Bcl-xl може също да увеличи резистентността към апоптоза [37]. Въпреки това увеличеният антиапоптичен ефект на BCR-ABL не е достатъчен за трансформация и прогресия на заболяването. Вероятно важна роля играят и други допълнителни генетични аномалии, напр. загуба на тумор-супресорни гени.

Блок в диференциацията на клетките

Въпреки че самият онкопротеин $p210^{Bcr\text{-}Abl}$ не оказва съществено влияние върху клетъчната диференциация в хронична фаза, диференциацията на клетките е блокирана в бластна фаза на ХМЛ. Хипотетични причини за това са най-често наличието на допълнителни мутации, формирането на нови онкогени, повишени нива на цитокини и инактивацията на тумор-супресорни гени [29, 33]. По-нататъшните проучвания на механизмите, отговорни за задържане на клетъчната диференциация в бластна фаза, може да определят ролята на различни диференциращи агенти и тяхното терапевтично приложение преди и по време на бластна криза.

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНИ НАРУШЕНИЯ

Инактивиране на тумор-супресорни гени

Загуба на функцията на тумор-супресорните гени *p53* и *Rb1* (retinoblastoma gene) представя най-честите аномалии при трансформация на хронична фаза в бластна криза, което води до формиране на по-недиференциран, по-агресивен и резистентен към терапия фенотип [4, 7, 16]. Нормалната структура на тези гени е запазена в хронична фаза, докато при бластна криза се установява делеция или мутация в *p53* в 30%, а в *Rb1* – при 20% от случаите [4, 7, 16].

Запазената функция на *p53* в хронична фаза най-вероятно е причина за потискане прогресията на заболяването. Неслучайно *p53* е наричан „пазител на генома" [13, 14, 17]. Предполага се, че в *Bcr-Abl* (+) клетки, тумор-супресорната активност на *p53* зависи от нивото на експресия на *Bcr-Abl* [7, 9, 16]. Високите нива на експресия на *Bcr-Abl* блокират апоптозата, за разлика от клетките с ниска експресия, които са чувствителни към индукционни стимули на апоптозата. Високата степен на генна експресия на *p53*, независимо от експресията на *Bcr-Abl*, индуцира диференциацията и апоптозата на левкемичните клетки (състояние, аналогично на хронична фаза на ХМЛ). Освен това в случаите с мутантен *p53* ген се установява повишена резистентност при лечение с Imatinib, т.е. релативното отношение **онкоген/тумор-супресорен** ген има изключително значение за прогресията на заболяването и успеха на лечението [4, 7, 16]. В този смисъл хроничната фаза на ХМЛ представлява уникален модел за разкриване ролята на тумор-супресорните гени в развитието на злокачествените хемопатии.

Таблица 1. Молекулярно-генетични нарушения в еволюцията на хронична миелогенна левкемия

Тип на аберациите	Ген	Честота	Библиография
Инактивиране на тумор-супресорни гени	*p53*	25-30%	4, 7, 13, 14, 16,17
	ATM	18%	4, 23, 30, 34
	$p16^{INK4a}$ *(CDKN2)*	60-70% при лимфоидна трансформация; 7% при миелоидна трансформация	15, 29, 34, 38
	RB1	20%	4, 7, 16
Активиране на онкогени	*MYC*	15-20%	2, 11, 29
	Jak2	2-5%	27, 28, 29
Скъсяване на теломерни участъци	*TERT*	70-100%	8, 10, 19, 20

При около 18% от случаите във фаза на акселерация и бластна криза се установява мутация в ataxia telangiectasia mutated (ATM) гена [22, 28, 32, 34]. ATM генът е локализиран в 11q22-q23 хромозома и кодира синтеза на ядрен фосфопротеин, който осъществява контрол върху клетъчния цикъл (растежа и деленето на клетките) и сигналната трандукция. Този протеин играе важна роля и в нормалното развитие и функциониране на редица органи и системи в организма, включително нервна и имунна система. ATM участва в репарационните процеси чрез активация на ензими, водещи до фиксиране на увредените ДНК участъци, което осигурява стабилност на клетъчната генетична информация. Тъкмо поради тези важни роли в клетъчното делене и репарация на генетичния материал ATM генът представлява изключителен интерес при проучване биологията на човешките тумори [22, 33, 34].

При пациентите с ataxia telangiectasia се откриват различни мутантни и делеционни форми на ATM гена. Ataxia telangiectasia е рядко, автозомно-рецесивно заболяване, характеризиращо се с церебеларна атаксия, повишена чувствителност към йонизираща радиация и висока честота (над 30%) на злокачествени хемопатии (левкемии и лимфоми).

ATM генът е идеален кандидат за оценка на трансформацията на левкемичните клетки, тъй като комплексните кариотипни промени във фаза на акселерация и бластна криза предполагат наличието на геномна нестабилност [4, 23, 30, 34].

Друг тумор-супресорен ген, който се асоциира с прогресията на ХМЛ в бластна криза, е *p16^{INK4a}* (*MTS1, INK4, CDK4I* или *CDKN2*), локализиран на хромозома 9p2. При около 60-70% от случаите на ХМЛ с лимфоидна трансформация, при 7% от тези с миелоидна транформация и в 40% при смесеноклетъчна бластна криза се наблюдава функционално инактивиране на *p16* [15, 29, 34, 38]. Тази делеция води до отпадане едновременно на *p16* и *p19*, които участват в регулацията на G1 на клетъчния цикъл [15, 31, 36].

Активиране на онкогени

Увеличената геномна нестабилност, нарушената пролиферация и загубата на диференциация при трансформацията на ХМЛ са свързани и с активиране на допълнителни онкогени, различни от *Bcr-Abl*. Свръхекспресията на *MYC* онкогена се установява в голям процент от злокачествените неоплазии и често се асоциира с прогресията на заболяването [2, 29]. *MYC* е регулатор на генната транскрипция, който директно или индиректно регулира около 1000 гена и се свързва с около 15% от генните локуси [11]. Ефектите на *MYC* са свързани с допълнително увеличаване на геномната нестабилност и индукция на аберантна ДНК репликация. Пациентите с високи нива на MYC експресия показват повишена резистентност към Imatinib и бърза трансформация в бластна криза.

През последните години се съобщава за наличието на мутации в Janus kinase (Jak) 2 в Ph(+) клетки [28, 29]. JAK2 е цитоплазмена тирозин-киназа, като генът е локализиран в хромозома 9p24. Тя участва в регулацията на различни цитокини и растежни фактори и играе важна роля в диагнозата и лечението на миелопролиферативните заболявания [5, 21, 32]. Хромозомни аномалии, засягащи 9p24, са описани както в миелоидни, така и в лимфоидните неоплазии, включително ХМЛ, остра мегакариобластна левкемия, CD10+ B-остра лимфобластна левкемия, T-остра лимфобластна левкемия и хронични миелопролиферативни заболявания [21, 33]. Наличието на повишена тирозин-киназна активност в *Bcr-Abl* (+) клетки, от една страна, води до стартиране на левкемичния процес, но от друга – стимулира различни сигнални трансдукционни пътища, включително Jak2-киназния път [27, 28]. Imatinib mesylate е селективен инхибитор на Bcr-Abl тирозин-киназата и е средство на първи избор при ХМЛ. Стимулиране на Jak2-киназния път може да бъде причина за резистентност при лечение с Imatinib mesylate [5, 27], което да наложи прилагането на нови селективни медикаменти, инхибитори на Jak2.

Скъсяване на теломерните участъци

Загуба или скъсяване на теломерните участъци се установяват при голяма част от левкемиите и солидните тумори [25]. Налице е силна асоциация между скъсяване на теломерите при неоплазиите и повишената геномна нестабилност [3, 25]. При трансформация на ХМЛ от хронична фаза в бластна криза процентът на теломерните загуби се увеличава около 20 пъти. Установено е, че степента и размерът на скъсяване имат предиктивна стойност по отношение на времето на встъпване в бластна криза [8, 20]. *Bcr-Abl* онкогенът има негативно действие върху TERT (Telomerase reverse transcriptase), което предполага, че с приложението на тирозин-киназни инхибитори се забавя и предотвратява скъсяването на теломерните участъци [10, 19], а оттук и прогресията на заболяването.

ИЗВОДИ ОТ СОБСТВЕНИ ПРОУЧВАНИЯ

Във връзка с научноизследователски проект № 58/2011 към Медицински университет – София, бяха изследвани 15 пациенти с ХМЛ в хронична фаза и фаза на акселерация. При малък процент от тях бяха установени нискобройни левкемични клонове с де-

леция на *ATM, p53* и *p16^{INK4a}*, които ще бъдат проследени в хода на трансформацията на заболяването.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Експресията на онкогена *Bcr-Abl* води до нестабилност в генома на хемопоетичната стволова клетка. Откриването на нови гени, участващи в процеса на левкемогенезата и на еволюцията на хроничната миелогенна левкемия, предоставя нови възможности за оценка на генетичните промени по време на стабилната хронична фаза, които предсказват настъпване на фаза на акселерация и трансформация в бластна криза. Тези промени могат да наложат промяна в терапевтичното поведение и възможност за приложение на таргет-ориентирана терапия.

Настоящият обзор е направен във връзка с научноизследователски проект № 58/2011, Грант № 44/2011 към Медицински университет – София, Съвет по медицинска наука.

Библиография

1. Abeloff, M. D et al. Abeloff's Clinical Oncology. 4th ed. Philadelphia, Pa: Elsevier Churchill Livingstone, 2008, chap 107.
2. Albajar, M. et al. MYC in chronic myeloid leukemia: induction of aberrant DNA synthesis and association with poor response to imatinib. – Mol. Cancer Res., **9**, 2011, № 5, 564-576.
3. Artandi, S. E. et R. A. DePinho. A critical role for telomeres in suppressing and facilitating carcinogenesis. – Curr. Opin. Genet. Dev., **10**, 2000, № 1, 39-46.
4. Bacco, A. D. et al. Molecular abnormalities in chronic myeloid leukemia: Deregulation of cell growth and apoptosis. – Oncologist, **5**, 2000, № 5, 405-415.
5. Bocchia, M. et al. Insights into JAK2-V617F mutation in CML. – The Lancet Oncology, **8**, 2007, № 10, 864-866.
6. Brazma, D. et al. Genomic profile of chronic myelogenous leukemia: Imbalances associated with disease progression. – Genes Chromosomes Cancer, **46**, 2007, № 11, 1039-1050.
7. Calabretta, B. et D. Perrotti. The biology of CML blast crisis. – Blood, **103**, 2004, № 11, 4010-4022.
8. Campbell, L. J. et al. hTERT, the catalytic component of telomerase, is downregulated in the haematopoietic stem cells of patients with chronic myeloid leukaemia. – Leukemia, **20**, 2006, № 4, 671-679.
9. Cardama, A. Q. et J. E. Cortes. Molecular biology of bcr-abl–positive chronic myeloid leukemia. – Blood, **113**, 2009, № 8, 1619-1630.
10. Chai, J. H. et al. Regulation of hTERT by BCR-ABL at multiple levels in K562 cells. – BMC Cancer, **11**, 2011, 512.
11. Dang, C. V. et al. The c-Myc target gene network. – Semin. Cancer Biol., **16**, 2006, № 4, 253-264.
12. Deininger, M. W., J. M. Goldman et J. V. Melo. The molecular biology of chronic myeloid leukemia. – Blood, **96**, 2000, № 10, 3343-3356.
13. Feinstein, E. et al. P53 in chronic myelogenous leukemia in acute phase. – Proc. Natl. Acad. Sci. USA, **88**, 1991, № 14, 6293-6297.
14. Goldman, J. M. et J. V. Melo. Chronic myeloid leukemia – advances in biology and new approaches to treatment. – N. Engl. J. Med., **349**, 2003, № 15, 1451-1464.
15. Hernández-Boluda, J. C. et al. Genomic p16 abnormalities in the progression of chronic myeloid leukemia into blast crisis: a sequential study in 42 patients. – Exp. Hematol., **31**, 2003, № 3, 204-210.
16. Honda, H. et al. Acquired loss of p53 induces blastic transformation in p210(bcr/abl)-expressing hematopoietic cells: a transgenic study for blast crisis of human CML. – Blood, **95**, 2000, № 4, 1144-1150.
17. Iolascon, A. et al. Expression of cell cycle regulatory genes in chronic myelogenous leukemia. – Haematologica, **83**, 1998, № 9, 771-777.
18. Jin, Z. et W. S. El-Deiry. Overview of cell death signaling pathways. – Cancer Biol. Ther., **4**, 2005, № 2, 139-163.
19. Kharbanda, S. et al. Regulation of the hTERT telomerase catalytic subunit by the c-Abl tyrosine kinase. – Curr. Biol., **10**, 2000, № 10, 568–575.
20. Kim, N. W. et al. Specific association of human telomerase activity with immortal cells and cancer. – Science, **266**, 1994, № 5, 193, 2011-2015.
21. Levine, R. L. et G. Wernig. Role of JAK-STAT Signaling in the Pathogenesis of Myeloproliferative Disorders. – Hematology, **2006**, 2006, 233-239.
22. Melo, J. V. et D. J. Barnes. Chronic myeloid leukaemia as a model of disease evolution in human cancer. – Cancer, **7**, 2007, № 6, 441-453.
23. Melo, J. V. et al. Investigation on the role of the ATM gene in chronic myeloid leukaemia. – Leukemia, **15**, 2001, № 9, 1444-1450.
24. Mitelman, F. Recurrent chromosome aberrations in cancer. – Mutat. Res., **462**, 2000, № 2-3, 247-53.
25. Nan, H. Telomere in Cancer Development. – N. A. J. Med. Sci., **3**, 2010, № 2, 48-52.
26. Pajor, L. et al. Silent Philadelphia chromosome: A distinct developmental stage in a Philadelphia chromosome-positive chronic myeloproliferation. – Cancer Gen. Cytogen., **118**, 2000, № 1, 14-19.
27. Radich, J. P. The Biology of CML Blast Crisis. – Hematology, **2007**, 2007, № 1, 384-391.
28. Samanta, A. K. et al. Janus kinase 2 regulates Bcr-Abl signaling in chronic myeloid leukemia. – Leukemia, **25**, 2011, № 3, 463-472.
29. Samanta, A. K. et al. Janus Kinase 2: A critical target in chronic myelogenous leukemia. – Cancer Res., **66**, 2006, № 13, 6468-6472.
30. Shafman, T. et al. Interaction between ATM protein and c-Abl in response to DNA damage. – Nature, **387**, 1997, № 6632, 520-523.
31. Shet, A. S., B. N. Jahagirdar et C. M. Verfaillie. Chronic myelogenous leukemia: mechanisms underlying disease progression. – Leukemia, **16**, 2002, № 8, 1402-1411.
32. Sill, H., J. M. Goldman et N. C. Cross. Homozygous deletions of the p16 tumor-suppressor gene are associated with lymphoid transformation of chronic myeloid leukemia. – Blood, **85**, 1995, № 8, 2013-2016.
33. Tefferi, A. Classification, diagnosis and management of myeloproliferative disorders in the JAK2V617F Era. – Hematology, **2006**, 2006, № 1, 240-245.
34. Tefferi, A. et al. Chronic myeloid leukemia: current application of cytogenetics and molecular testing for diagnosis and treatment. – Mayo Clin. Proc., **80**, 2005, № 3, 390-402.
35. Van Etten, R. A. Oncogenic signaling: new insights and controversies from chronic myeloid leukemia. – JEM, **204**, 2007, № 3, 461-465.
36. Vardiman, J. W. Chronic Myelogenous Leukemia, BCR-ABL1+. – Am. J. Clin. Pathol., **132**, 2009, № 2, 250-260.
37. Wierenga, A. T., E. Vellenga et J. J. Schuringa Maximal STAT5-Induced Proliferation and Self-Renewal at Intermediate STAT5 Activity Levels. – Mol. Cell. Biol., **28**, 2008, № 21, 6668-6680.
38. Xu, D., W. Hong et S. Wang. Relationship between blast crisis of chronic myeloid leukemias and abnormality of p16 and calcitonin genes. – Zhonghua Zhong Liu Za Zhi, **22**, 2000, № 2, 151-153.