

УДК 616.155.392

Возникновение новой инсерционной мутации в онкогене *BCR::ABL/p210* при В-клеточном остром лимфобластном лейкозе (В-ОЛЛ) коррелирует с развитием резистентности к нескольким ингибиторам тирозинкиназ

К. В. Богданов*, Е. С. Кудрявцева, Ю. Н. Лобачева, О. В. Мерзликина, Ю. В. Миролубова, Р. А. Власик, Р. Ш. Бадаев, Е. Г. Ломаиа

Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, 197341 Россия

*E-mail: kvbogdanov@yandex.ru

Поступила в редакцию 15.10.2024

Принята к печати 13.02.2025

DOI: 10.32607/actanaturae.27539

РЕФЕРАТ У больного с иммунофенотипом, характерным для В-клеточного острого лимфобластного лейкоза (В-ОЛЛ), обнаружили хромосомную транслокацию $t(9;22)(q34;q11)$, или филадельфийскую (Ph) хромосому и менее распространенный вариант химерного онкогена *BCR::ABL/p210*. При этом в дебюте заболевания с повышенным уровнем бластных клеток (77.6%) и лейкоцитов ($48 \times 10^9/\text{л}$) каких-либо дополнительных мутаций в гене *BCR::ABL*, включая точечные мутации, вставки или делеции, выявлено не было. После проведения химиотерапии «Ph+ALL-2012m» с добавлением иматиниба (600 мг) и двух фаз консолидации отмечали развитие полной гематологической ремиссии и глубокого молекулярного ответа. Однако спустя 6 месяцев у пациента развился рецидив (бласты: 15%, *BCR::ABL/p210*: 105%). Через 3 недели после начала терапии дазатинибом (100 мг) количество бластов уменьшилось до 4.8%, а уровень экспрессии *BCR::ABL/p210* снизился до 11.8%. Секвенирование по Сэнгеру позволило идентифицировать два варианта мутаций в гене *BCR::ABL*, а именно, точечную мутацию F317L и новую вставку из 9 нуклеотидов, ранее не обнаруженную. В последнем случае остаток лизина в позиции 294 был замещен на четыре новых аминокислотных остатка: K294SPSQ. После терапии бозутинибом и инотузумабом наблюдалось исчезновение одного лейкозного клона с мутацией F317L, однако сохранялось присутствие другого клона, несущего вставку из 9 нуклеотидов. Смена курса химиотерапии на понатиниб+блинатумаб оказалась эффективной. Это привело к исчезновению инсерции. После аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) от неродственного HLA-совместимого донора наблюдалось развитие полной клинико-гематологической ремиссии и полного молекулярного ответа. Мониторинг минимальной остаточной болезни спустя 6 месяцев после алло-ТГСК показал сохранение ремиссии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА В-ОЛЛ, *BCR::ABL/p210*, инсерция, K294SPSQ, резистентность к ингибиторам тирозинкиназы.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ В-ОЛЛ – В-клеточный острый лимфобластный лейкоз; ХМЛ – хронический миелоидный лейкоз; ИТК – ингибитор тирозинкиназы; ИМ – иматиниб; алло-ТГСК – аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

ВВЕДЕНИЕ

Острый В-лимфобластный лейкоз (В-ОЛЛ) – это клональное пролиферативное заболевание системы крови, вызванное генетическими нарушениями в В-клетках-предшественниках, чаще встречается

у детей и реже у взрослых. У взрослых с В-ОЛЛ к редко выявляемым мутациям (<3%) относятся: $t(v;11q23)/MLL$, или КМТ2А, включая $t(4;11)(q21;q23)/КМТ2А-AF4$, $t(1;19)(q23;p13)/E2A-PBX1$ (TCF3-PBX1), $t(5;14)(q31;q32)/IL3-IGH$, $t(12;21)(p13;q22)/TEL-AML1$

(ETV6-RUNX1), а также мутации с перестройкой гена *c-MYC*: t(8;14)(q24;q32), t(8;22)(q24;q11) или t(2;8)(p22;q23). Напротив, при В-ОЛЛ у взрослых часто встречается (до 30%) филадельфийская хромосома (Ph-хромосома), которая образуется в результате реципрокной транслокации t(9;22)(q34;q11), приводящей к образованию химерного онкогена *BCR::ABL*. У взрослых больных ($\geq 20\%$) также выявляют вариант Ph-подобного В-ОЛЛ, молекулярный профиль генной экспрессии при котором сходен с профилем, характерным для Ph-положительного В-ОЛЛ, но отличается отсутствием хромосомной транслокации t(9;22)(q34;q11) и преобладанием высокой частоты встречаемости делеций в гене *IKZF1* [1]. Большинство названных мутаций коррелирует с плохим прогнозом, за исключением хромосомных транслокаций t(1;19)(q23;p13)/E2A-PBX1 и t(12;21)(p13;q22)/TEL-AML1, которые связаны с промежуточным и благоприятным прогнозом соответственно. Известно, что обнаружение у пациентов В-ОЛЛ хромосомной транслокации t(9;22)(q34;q11) коррелирует с неблагоприятным прогнозом и способствует накоплению онкобелка *BCR::ABL* с конститутивной тирозинкиназной активностью. Повышенная способность *BCR::ABL* к фосфорилированию белков-мишеней приводит к трансформации гемопоэтических стволовых клеток, в результате которой изменяются многочисленные сигнальные пути, способствующие повышению их выживаемости и пролиферации [2–4]. В зависимости от места локализации точки разрыва в гене *BCR* или варианта альтернативного сплайсинга мРНК *BCR::ABL* могут возникать разные слитые продукты. Наиболее распространенными среди них являются следующие изоформы *BCR::ABL*: e1a2 (p190), e13a2 и e14a2 (обе p210). При этом большинство больных В-ОЛЛ (77%), как правило, экспрессирует *BCR::ABL/p190*, тогда как меньшая часть пациентов (20%) экспрессирует *BCR::ABL/p210*, а остальные пациенты (3%) коэкспрессируют оба варианта: *BCR::ABL/p190* и *BCR::ABL/p210* [5]. Следует отметить, что, несмотря на неблагоприятное течение Ph-положительного В-ОЛЛ в целом, прогноз хуже у носителей мутации *BCR::ABL/p210* по сравнению с носителями мутации *BCR::ABL/p190*. Появление иматиниба (ИМ), ингибитора тирозинкиназы (ИТК) *BCR::ABL*, позволило значительно улучшить гематологические, цитогенетические и молекулярно-генетические показатели Ph-положительных пациентов [6]. Однако у большинства пациентов с диагнозом В-ОЛЛ (Ph+) часто развивается резистентность к ИМ, обусловленная как *BCR-ABL*-зависимыми, так и *BCR-ABL*-независимыми механизмами [7–12]. Для преодоления этой резистентности были разработаны и внедрены в клиническую практику ИТК второго

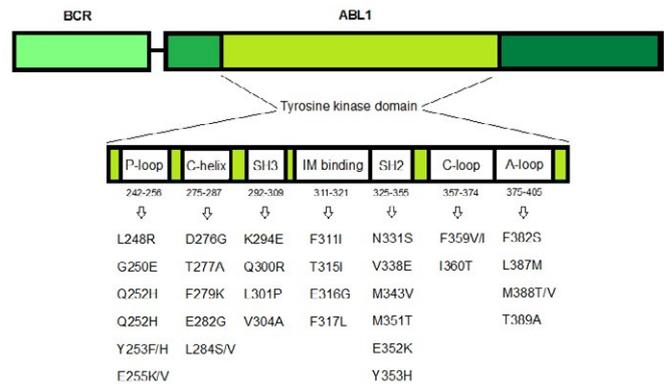


Рис. 1. Мутации тирозинкиназного домена *BCR::ABL*, выявленные у пациентов с Ph-положительным лейкозом

(нилотиниб, дазатиниб, бозутиниб), третьего (понатиниб) и четвертого (асциминиб) поколения [13, 14]. К *BCR-ABL*-зависимым факторам, вызывающим устойчивость к ИТК, относятся мутации, возникающие в участке онкогена *BCR::ABL*, кодирующем тирозинкиназный домен, в том числе точечные мутации, инсерции и делеции. Такие аномалии могут быть обнаружены как в начале заболевания, так и во время лечения. В дебюте заболевания эти мутации встречаются редко ($\leq 12\%$), однако их появление может возрастать в период лечения ИТК и способствовать возникновению устойчивости. К настоящему времени известно более 100 точечных мутаций онкогена *BCR::ABL*, описанных ранее как при В-ОЛЛ, так и при хроническом миелолейкозе (ХМЛ) [15–17]. Эти мутации затрагивают разные области киназного домена *BCR::ABL*, среди которых: 1) фосфатсвязывающая Р-петля (P-loop); 2) С-спиральный сайт (C-helix), отвечающий за аллостерическую регуляцию; 3) сайт связывания АТФ/ИМ; 4) каталитический сайт (SH2-контакт, SH3-контакт, С-петля, или С-loop); 5) петля активации (A-loop) (рис. 1).

Чаще всего мутации обнаруживают в двух участках киназного домена, а именно, в Р-loop и сайте связывания АТФ/ИМ. К наиболее распространенным точечным мутациям относится Т315I (С>Т), которая приводит к замене треонина на изолейцин, что вызывает устойчивость к четырем разным ИТК – иматинибу, дазатинибу, nilотинибу и бозутинибу [18]. Среди инсерционных мутаций киназного домена *BCR::ABL* у больных В-ОЛЛ чаще выявляют вставки длиной от 2 до 12 аминокислотных остатков, локализуемые, как правило, между позициями I293 и K294, а также K294 и H295. В обоих случаях в результате мутаций нарушается структура контактного сайта SH3, составляющего тирозинкиназный домен онкобелка *BCR::ABL*. Это приводит к развитию резистентности к иматинибу [19, 20]. И, наконец, в число делеций онкогена *BCR::ABL* при В-ОЛЛ

Таблица 1. Основные характеристики пациента в дебюте В-ОЛЛ

Мужчина	Периферическая кровь						Костный мозг (бласты, %)
	гемоглобин, г/л	лейкоциты, ×10 ⁹ /л	тромбоциты, ×10 ⁹ /л	лимфоциты, %	моноциты, %	бласты, %	
Пациент	101	48	30	15	3	67	77.6
Здоровый человек	130–160	4–9	150–400	19–37	3–11	0	0.1–1.1

входит мутация Δ184–274, которая связана с потерей 90 аминокислотных остатков. В частности, это нарушение затрагивает область P-loop из состава тирозинкиназного домена BCR::ABL, что коррелирует с устойчивостью к ИТК, включая понатаиниб [21].

В настоящем исследовании у больного В-ОЛЛ (Ph+) на фоне терапии дазатинибом обнаружена повышенная экспрессия химерного онкогена BCR::ABL/p210 и две мутации в киназном домене BCR::ABL. Первая из них – это хорошо известная точечная мутация F317L, а вторая мутация представляет собой ранее не описанную вставку 9 нуклеотидов. Эта инсерция приводит к замене лизина в позиции K294 на четыре аминокислотных остатка SPSQ, которые являются частью SH3-контактного сайта тирозинкиназного домена BCR::ABL.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Пациент и образцы

Мужчина 42 лет поступил в Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова с болью в коленном суставе и температурой до 38°. По данным клинического анализа (табл. 1) у пациента выявлено повышенное количество лейкоцитов (48×10⁹/л), а также бластных клеток в периферической крови (67%) и костном мозге (77.6%). Иммунофенотипирование выявило популяцию бластных клеток, характерных для В-ОЛЛ: CD34+CD19+cytCD79a+CD10+CD38+sCD22+cytIgM-HLADR-CD13+MPO-CD33-CD117-. Таким образом, у больного диагностировали В-клеточный острый лимфобластный лейкоз (вариант В II) с коэкспрессией миелоидного маркера CD13+. Следует отметить, что все проведенные люмбальные пункции показали отсутствие лейкозных клеток в спинномозговой жидкости пациента.

Цитогенетический анализ

Приготовление препаратов хромосом и последующее дифференциальное окрашивание хромосом проводили по методике, описанной ранее [22]. Патологию кариотипа интерпретировали по результатам анализа 20 митозов методом стандартного кариотипирования и/или 200 интерфазных ядер после выполнения флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH).

Выделение РНК, обратная транскрипция (ОТ), качественная и количественная ПЦР в режиме реального времени (qPCR)

Тотальную РНК выделяли из 2.5 мл периферической крови, проводили элюцию в 30 мкл буфера, свободного от РНКаз, и ОТ с использованием стандартного набора реактивов и протокола производителя («АмплиСенс», Россия). Качественное определение варианта слитого транскрипта BCR::ABL проводили на основе микрочиповой ПЦР и набора реактивов 5× qPCRmix-HS («Евроген», Россия) как описано ранее [23]. Количественную оценку онкогена BCR::ABL/p210 проводили с использованием qPCR и набора реактивов Leucosis Quantum M-bcr-FRT PCR kit («АмплиСенс», Россия). По окончании ПЦР количество (%) мРНК-транскрипта BCR::ABL/p210 рассчитывали по стандартной формуле: количество копий BCR::ABL/p210 делили на количество копий ABL и умножали на 100.

Выделение ДНК

Геномную ДНК выделяли из 0.2 мл периферической крови с использованием набора QIAamp DNA Mini Kit (Qiagen, США) в соответствии с протоколом производителя. Полученную ДНК элюировали в 50 мкл АЕ-буфера (10 mM Трис-НСl, 0.5 mM EDTA, pH 9.0).

Скрининг мутаций тирозинкиназного домена BCR::ABL

Мутационный статус тирозинкиназы BCR::ABL определяли двумя способами: путем амплификации кДНК вслед за ОТ, а также на основе амплификации участка геномной ДНК. В первом случае выполняли стандартную гнездовую ПЦР с использованием олигонуклеотидов, а также условий амплификации и термоциклирования, как описано ранее [24]. Во втором случае для определения мутаций онкогена BCR::ABL в геномной ДНК проводили амплификацию длинных фрагментов (Long-range PCR) с использованием двухраундовой ПЦР и набора реактивов BioMaster LR HS-PCR («Биолабмикс», Россия). Условия амплификации и термоциклирования были одинаковыми в обоих раундах ПЦР, за исключением использования специфических олигонуклеотидов, подобранных через систему NCBI (табл. 2). При выполнении второго раунда ПЦР амплификационная смесь

Таблица 2. Специфические олигонуклеотиды для ПЦР и прямого секвенирования *BCR::ABL*

Праймер	Первый раунд ПЦР	Второй раунд ПЦР	Секвенирование
Прямой (5'–3')	ACTCGTGTGTGAAACTCCAGACT	AGGACGAGTATGCGCTGAAG	AGGACGAGTATGCGCTGAAG
Обратный (5'–3')	CGAGGTTTTGTGCAGTGAGC	CGAGGTTTTGTGCAGTGAGC	CGAGGTTTTGTGCAGTGAGC

содержала 1× ПЦР-буфер, 2,5 мМ каждого dNTP, 10 пМ прямого и обратного праймеров, 3 мкл продукта амплификации (после первого раунда ПЦР) и 5 единиц полимеразы Encyclo Taq («Евроген», Россия). Термоциклирование включало удержание при 95°C в течение 10 мин с последующими 50 циклами: 95°C в течение 15 с и 60°C в течение 1 мин. Размер продукта амплификации после второго раунда ПЦР составлял 293 п.н. Мутационный статус *BCR::ABL* определяли с использованием прямого секвенирования по методу Сэнгера на генетическом анализаторе ABI PRISM 3500 (Applied Biosystems, США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ мутаций в дебюте В-ОЛЛ

Стандартное кариотипирование выявило аномальный кариотип клеток костного мозга пациента: {t(9;22)(q34;q11) [15], 46XY [5]}. Ph-хромосома обнаружена в 15 из 20 просмотренных митозов, что составило 75%. Онкоген *BCR::ABL* обнаружили также в 120 из 200 интерфазных ядер, просмотренных методом FISH. Согласно результатам количественной ПЦР, в периферической крови отмечена повышенная экспрессия онкогена *BCR::ABL/p210*, уровень которой не превышал 56% (рис. 2). При этом дополнительных мутаций в участке онкогена *BCR::ABL*, кодирующем тирозинкиназный домен, не обнаружено.

Терапия и мониторинг минимальной остаточной болезни (МОБ)

После получения информированного согласия больному В-ОЛЛ проводили лечение по протоколу «Ph+ALL-2012m» в комбинации с иматинибом (600 мг) [25]. Через 8 месяцев терапии, включающей две фазы индукции и три фазы консолидации, у пациента обнаружили полную гематологическую ремиссию и глубокий молекулярный ответ (*BCR::ABL/p210*: 0.002%). Однако спустя 6 месяцев у пациента отмечали развитие рецидива (бласты: 15%, *BCR::ABL/p210*: 105%). После трехнедельной терапии: дазатиниб (100 мг) + дексаметазон (20 мг) количество бластов уменьшилось до 4.8%, а уровень *BCR::ABL/p210* снизился до 11.8%. Выполнение секвенирования по методу Сэнгера позволило обнаружить нуклеотидную замену Т на С в позиции 949 (NM_005157) гена *ABL*, что ассоциировано с появлением точечной мутации

F317L. Одновременно с этим определили новую 9-нуклеотидную вставку (GCCCTTCCC) в позиции между 1073–1074 (NM_005157) гена *ABL*. Возникновение названной инсерции связано с заменой лизина в положении K294 на четыре аминокислотных остатка, а именно, серин-пролин-серин-глутамин (K294SPSQ), которые предшествовали гистидину в позиции H295 (рис. 3).

После определения мутационного статуса *BCR::ABL* дазатиниб заменили на бозутиниб. Лечение бозутинибом (500 мг) + дексаметазон (40 мг) проводили в сочетании с двумя курсами терапии инотузумабом (0.8 и 0.5 мг/м²). У пациента отмечали снижение количества бластов до 0.2% и уровня экспрессии мРНК *BCR::ABL/p210* до 0.069%. Однако через 1.5 месяца после завершения курса лечения в костном мозге пациента наблюдалось увеличение количества бластов до 75.2% и повышение уровня *BCR::ABL/p210* до 86%. Секвенирование по методу Сэнгера показало отсутствие мутации F317L, но сохранение 9-нуклеотидной вставки. После терапии FLAG+венетоклакс (100 мг)+асциманиб (400 мг)

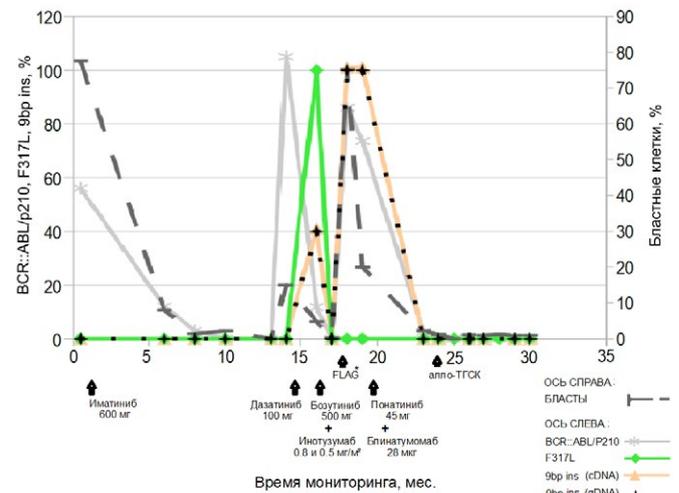


Рис. 2. Анализ биомаркеров в дебюте В-ОЛЛ и во время лечения. Терапия FLAG* включает FLAG+венетоклакс (100 мг)+асциманиб (400 мг). Количество (%) мРНК-транскрипта онкогена *BCR::ABL/p210* (мутаций) оценивали относительно референсного гена *ABL* (дикого типа). Количество (%) бластных клеток определяли, принимая за 100% число содержащих ядро элементов в костном мозге

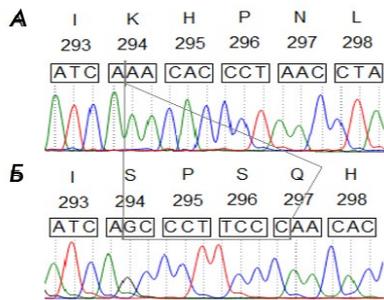


Рис. 3. Последовательность новой инсерции в тирозинкиназном домене BCR::ABL, обнаруженная у больного В-ОЛЛ. А – дебют В-ОЛЛ – мутации не обнаружено. Б – рецидив В-ОЛЛ – обнаружена инсерционная мутация (K294SPSQ)

уровень бластов в костном мозге снизился до 20% (BCR::ABL/p210: 73.5%). Секвенирование вновь подтвердило наличие инсерции. Смена терапии на понатиниб (45 мг)+блинатумомаб (28 мкг) привела к исчезновению лейкозного клона со вставкой, что коррелировало с полным молекулярным ответом и развитием полной клинико-гематологической ремиссии. Спустя 1 месяц после химиотерапии пациенту была проведена алло-ТГСК от неродственного полностью HLA-совместимого донора. Мониторинг экспрессии онкогена BCR::ABL/p210 и его мутационного статуса подтвердил отсутствие каких-либо молекулярно-генетических нарушений в течение последних 6 месяцев после алло-ТГСК. В настоящее время пациент находится в МОБ-отрицательной ремиссии.

ОБСУЖДЕНИЕ

В статье описан редкий клинический случай Ph-позитивного В-ОЛЛ с носительством химерного гена BCR::ABL, как правило, характерного для ХМЛ и отличающегося рядом особенностей. Во-первых, у пациента в дебюте В-ОЛЛ (Ph+, BCR::ABL/p210+) не обнаружили каких-либо мутаций в тирозинкиназном домене BCR::ABL. Во-вторых, развитие резистентности к дазатинибу коррелировало с обнаружением двух опухолевых клонов. Один из них включал точечную мутацию F317L, тогда как другой – новую 9-нуклеотидную вставку, которая приводила к замене лизина в положении K294 на четыре аминокислотных остатка – серин-пролин-серин-глутамин (K294SPSQ). При этом следует отметить, что обнаруженная инсерция не приводила к сдвигу рамки считывания. В-третьих, после возникновения резистентности к дазатинибу у пациента обнаружили рефрактерность к бозутинибу и асциманибу. При этом у больного В-ОЛЛ отмечали редукцию одного лейкозного клона, несущего мутацию F317L, и сохранение другого опухолевого клона, несущего

го вставку из 9 нуклеотидов. Только смена терапии на понатиниб+блинатумомаб привела к исчезновению клона с инсерцией. Согласно более ранним публикациям, точечная мутация F317L локализуется в участке киназного домена онкогена BCR::ABL, который отвечает за связывание иматиниба (IM binding site) [26]. В настоящее время известно, что носители этой мутации резистентны к иматинибу и дазатинибу, но чувствительны к бозутинибу [18]. В нашем случае лечение (бозутиниб+дексаметазон) в сочетании с двумя курсами терапии инотузумабом привело к исчезновению мутации F317L. Однако 9-нуклеотидная вставка при этом сохранялась. Одновременно с этим у пациента обнаружили повышение уровня экспрессии онкогена BCR::ABL/p210 и увеличение количества опухолевых клеток, что коррелировало с прогрессией лейкоза (рис. 2). Интересно отметить, что названная вставка, которая привела к замене лизина на четыре новых аминокислотных остатка, расположена в области SH3-контакта, составляющего тирозинкиназный домен BCR::ABL. Известно, что мутации, способствующие развитию резистентности к ИТК, чаще всего происходят в этом участке, а также в области P-loop [27]. Согласно более ранним исследованиям, контактный сайт SH3 необходим для аутоингибирования тирозинкиназы ABL в нормальной клетке [28]. В тех случаях, когда в этом участке возникают мутации, в частности инсерции, это приводит к значительному нарушению вышеназванной функции. Кроме того, согласно последним исследованиям, появление в гене BCR::ABL мутаций, приводящих к модификации контактных сайтов (SH2 и SH3), наряду с дестабилизацией специфических третичных структур белка и крупномасштабными конформационными изменениями, рассматривают как дополнительные механизмы приобретения резистентности к ИТК [29].

В нашем случае появление 9-нуклеотидной вставки в области SH3-контакта из состава тирозинкиназного домена BCR::ABL привело к обнаружению нового мотива SPSQ. По-видимому, фосфорилирование этого мотива по серину одной из серин/треониновых киназ, в частности Dyrk1A, может способствовать прогрессии лейкоза. Ранее обнаружили, что Dyrk1A принимает участие в фосфорилировании нескольких таргетных белков, включая Amph1, которые также несут мотив SPSQ [30]. Интересно отметить, что повышенную экспрессию Dyrk1A недавно обнаружили при В-ОЛЛ (BCR::ABL/p190+) [31]. При этом показано, что поддержанию пролиферации лейкозных клеток, сверхэкспрессирующих Dyrk1A, способствует активация JAK/STAT-сигнального пути. Те же исследователи на примере мышинной модели В-ОЛЛ (BCR::ABL/p190+) предположили, что Dyrk1A может вовлекаться в регуляцию экспрессии BCR::ABL.

В частности, установлено, что искусственно вызванный гетерозиготный дефицит Dugk1A у этих мышей помогает предотвратить выживание лейкемических клеток и способствует нормализации кроветворения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, у больного В-ОЛЛ (BCR::ABL/p210+) нами обнаружено возникновение резистентности к нескольким ИТК (дазатиниб, бозутиниб, асциминиб), а также к полихимиотерапии, включая режим FLAG. Это сопровождалось увеличением экспрессии BCR::ABL/p210+ и обнаружением двух

лейкозных клонов, один из которых включал точечную мутацию F317L, а другой – новую 9-нуклеотидную вставку (GCCCTTCCC), что сопровождалось замещением лизина в положении K294 на четыре аминокислотных остатка (K294SPSQ). В описанном случае В-ОЛЛ повышение устойчивости к ИТК может быть связано с увеличением уровня фосфорилирования серина в новом мотиве SPSQ при участии серин/треониновой киназы DugkA1. Это может приводить к активации сигнального пути JAK/STAT, что, в конечном итоге, усиливает клеточную пролиферацию и поддерживает лейкемогенез. ●

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Ribera J, Morgades M, Zamora L, Montesinos P, Gómez-Seguí I, Pratcorona M, Sarrà J, Guàrdia R, Nomdedeu J, Tormo M, et al. // *Cancer*. 2015. V. 121. № 21. P. 3809–3817. doi: 10.1002/cncr.29579.
- Ishii Y, Nhiayi M.K., Tse E, Cheng J, Massimino M., Durden D.L., Vigneri P., Wang J.Y. // *PLoS One*. 2015. V. 10. № 10. P. e0140585. doi: 10.1371/journal.pone.0140585.
- Manzella L., Tirro E., Pennisi M.S., Massimino M., Stella S., Romano C., Vitale S.R., Vigneri P. // *Curr. Cancer Drug Targets*. 2016. V. 16. № 7. P. 594–605. doi: 10.2174/156800961666160105105857.
- Ren R. // *Nat. Rev. Cancer*. 2005. V. 5. № 3. P. 172–183. doi: 10.1038/nrc1567.
- Gleissner B., Gökbuget N., Bartram C.R., Janssen B., Rieder H., Janssen J.W., Fonatsch C., Heyll A., Voliotis D., Beck J., et al. // *Blood*. 2002. V. 99. № 5. P. 1536–1543. doi: 10.1182/blood.v99.5.1536.
- Druker B.J., Sawyers C.L., Kantarjian H., Resta D.J., Reese S.F., Ford J.M., Capdeville R., Talpaz M. // *N. Engl. J. Med*. 2001. V. 344. № 14. P. 1038–1042. doi: 10.1056/NEJM200104053441402.
- Chen J., Schmitt A., Chen B., Rojewski M., Rübeler V., Fei F., Yu Y., Yu X., Ringhoffer M., von Harsdorf S., et al. // *J. Cell. Mol. Med*. 2008. V. 12. № 5B. P. 2107–2118. doi: 10.1111/j.1582-4934.2008.00234.x.
- Mahon F.X., Deininger M.W., Schultheis B., Chabrol J., Reiffers J., Goldman J.M., Melo J.V. // *Blood*. 2000. V. 96. № 3. P. 1070–1079.
- Kantarjian H., Giles F., Wunderle L., Bhalla K., O'Brien S., Wassmann B., Tanaka C., Manley P., Rae P., Mietlowski W., et al. // *N. Engl. J. Med*. 2006. V. 354. № 24. P. 2542–2551. doi: 10.1056/NEJMoa055104.
- Mishra S., Zhang B., Cunnick J.M., Heisterkamp N., Groffen J. // *Cancer Res*. 2006. V. 66. № 10. P. 5387–5393. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-05-3058.
- Travis J. // *Science*. 2004. V. 305. № 5682. P. 319–321. doi: 10.1126/science.305.5682.319a.
- Wu J., Meng F., Kong L.Y., Peng Z., Ying Y., Bornmann W.G., Darnay B.G., Lamothe B., Sun H., Talpaz M., et al. // *J. Natl. Cancer Inst*. 2008. V. 100. № 13. P. 926–939. doi: 10.1093/jnci/djn188.
- Rossari F., Minutolo F., Orciuolo E. // *J. Hematol. Oncol*. 2018. V. 11. № 1. P. 84. doi: 10.1186/s13045-018-0624-2.
- Jabbour E., Kantarjian H., Cortes J. // *Clin. Lymphoma Myeloma Leuk*. 2015. V. 15. № 6. P. 323–334. doi: 10.1016/j.clml.2015.03.006.
- Li H., Zhang W., Yi D., Ye Y., Xiao X. // *Leuk. Lymphoma*. 2017. V. 58. № 4. P. 1005–1007. doi: 10.1080/10428194.2016.1225205.
- Ernst T., La Rosée P., Müller M.C., Hochhaus A. // *Hematol. Oncol. Clin. North Am*. 2011. V. 25. № 5. P. 997–1008. doi: 10.1016/j.hoc.2011.09.005.
- Pfeifer H., Lange T., Wystub S., Wassmann B., Maier J., Binckebanck A., Giagounidis A., Stelljes M., Schmalzing M., Dührsen U., et al. // *Leukemia*. 2012. V. 26. № 7. P. 1475–1481. doi: 10.1038/leu.2012.5.
- Leow B.C.S., Kok C.H., Yeung D.T., Hughes T.P., White D.L., Eadie L.N. // *Sci. Rep*. 2023. V. 13. № 1. P. 13110. doi: 10.1038/s41598-023-40279-2.
- Kuang P., Liu T., Huang Q., Ye Y., Xiang B., Huang J., Diwu L., Wang Y., Meng W., Dong T., et al. // *Leuk. Res*. 2012. V. 36. № 8. P. e159–e162. doi: 10.1016/j.leukres.2012.04.019.
- Hayette S., Chabane K., Tchirkov A., Berger M.G., Nicolini F.E., Tournilhac O., Diwu L., Wang Y., Meng W., Dong T., et al. // *Haematologica*. 2009. V. 94. № 9. P. 1324–1326. doi: 10.3324/haematol.2009.007864
- Kato K., Takagi S., Takano H., Tsunoda S., Watanabe O., Yamaguchi K., Kageyama K., Kaji D., Taya Y., Nishida A., et al. // *Int. J. Hematol*. 2024. V. 119. № 2. P. 205–209. doi: 10.1007/s12185-023-03691-y.
- Verma R., Babu A. *Human Chromosomes: Manual of Basic Techniques*. New York, 1989. 240 p.
- Bogdanov K.V., Nikulina T.S., Lomaia E.G., Slyadnev M.N., Zaritsky A.Y. // *Russ. J. Bioorg. Chem*. 2017. V. 43. № 5. P. 544–551. doi.org/10.1134/S1068162017040033.
- Branford S., Rudzki Z., Walsh S., Grigg A., Arthur C., Taylor K., Herrmann R., Lynch K.P., Hughes T.P. // *Blood*. 2002. V. 99. № 9. P. 3472–3475. doi: 10.1182/blood.v99.9.3472.
- Савченко В.Г., Паровичникова Е.Н., Афанасьев Б.В., Троицкая В.В., Алешина О.А., Соколов А.Н., Кузьмина Л.А., Клясова Г.А., Бондаренко С.Н., Капланов К.Д. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению острых лимфобластных лейкозов взрослых. М.: Национальное гематологическое общество, 2018. 110 с.
- O'Hare T., Eide C.A., Deininger M.W. // *Blood*. 2007. V. 110. № 7. P. 2242–2249. doi: 10.1182/blood-2007-03-066936.
- Wongboonma W., Thongnoppakhun W., Auewarakul C.U. // *Exp. Mol. Pathol*. 2012. V. 92. № 2. P. 259–265. doi: 10.1016/j.yexmp.2012.01.007.
- Chomel J.C., Sorel N., Turhan A.G. *Stem Cells and Cancer Stem Cells* / Ed. Hayat M. Dordrecht, Germany: Springer, 2012. 315 p.
- Azam M., Latek R.R., Daley G.Q. // *Cell*. 2003. V. 112. № 6. P. 831–843. doi: 10.1016/s0092-8674(03)00190-9.
- Katayama S., Sueyoshi N., Kameshita I. // *Biochemistry*. 2015. V. 54. № 19. P. 2975–2987. doi: 10.1021/bi501308k.
- Bhansali R.S., Rammohan M., Lee P., Laurent A.P., Wen Q., Suraneni P., Yip B.H., Tsai Y.C., Jenni S., Bornhauser B., et al. // *J. Clin. Invest*. 2021. V. 131. № 1. P. E135937. doi: 10.1172/JCI135937.