

## ПОВЫШЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ КЛЕТОК ОСТРОГО МИЕЛОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗА В МНОГОКЛЕТОЧНЫХ АГРЕГАТАХ *IN VITRO*

Захаров С.Г.<sup>1</sup>, Голенков А.К.<sup>1</sup>, Митина Т.А.<sup>1</sup>, Луцкая Т.Д.<sup>1</sup>, Белоусов К.А.<sup>1</sup>,  
Фадеев Р.С.<sup>2</sup>, Соловьева М.Е.<sup>2</sup>, Сенотов А.С.<sup>3</sup>, Акатов В.С.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт

им. М.Ф. Владимирского» (МОНИКИ); 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

<sup>2</sup>ФГБУН «Институт теоретической и экспериментальной биофизики» Российской академии наук;

142290, Московская обл., г. Пущино, ул. Институтская, 3, Российская Федерация

<sup>3</sup>ФГБУЗ «Саратовский медицинский центр Федерального медико-биологического агентства»;

413840, Саратовская обл., г. Балаково, ул. Трнавская, 44/1, Российская Федерация

**Актуальность.** Эффективность терапии острого миелобластного лейкоза (ОМЛ) колеблется от 20 до 45%. Одна из причин этого – приобретенная лекарственная устойчивость лейкозных клеток, возникающая при применении противоопухолевых препаратов. Более важной причиной является возникновение первичной устойчивости клеток миелобластного лейкоза к индукции клеточной гибели, связанной с элементами микроокружения клеток в костном мозге. Изучение первичной устойчивости важно прежде всего для предотвращения приобретения лекарственной устойчивости лейкозных клеток и, соответственно, повышения эффективности медикаментозной терапии.

**Цель** – изучение механизмов первичной устойчивости клеток ОМЛ к индукции клеточной гибели.

**Материал и методы.** Использовали клетки ОМЛ человека ТНР-1 и мононуклеарные клетки костного мозга больных с диагностированным ОМЛ. Многоклеточные агрегаты формировали путем культивирования клеток на 1,5% агарозе. Для разобщения межклеточных контактов клетки культивировали на среде, содержащей 0,9% метилцеллюлозы. Жизнеспособность клеток оценивали по восстановлению индикатора Alamar Blue.

**Основные результаты.** В многоклеточных агрегатах 75±5% клеток ТНР-1 оказались устойчивы к действию рекомбинантного белка *izTRAIL*, 70±5% – этопозида и 40±7% – сорафениба. Разобщение межклеточных контактов подавляло устойчивость к их действию. В многоклеточных агрегатах первичных мононуклеарных клеток 45±5% клеток были устойчивы к действию сорафениба, 57±4% – этопозида. К действию *izTRAIL* были устойчивы все клетки. Разобщение межклеточных контактов подавляло устойчивость к действию сорафениба и этопозида, но не *izTRAIL*.

**Заключение.** В многоклеточных агрегатах у клеток ОМЛ ТНР-1 и мононуклеарных клеток костного мозга происходит повышение устойчивости к действию рекомбинантного белка *izTRAIL*, этопозида, сорафениба. Разобщение межклеточной адгезии в среде с метилцеллюлозой подавляет устойчивость клеток к действию цитотоксических агентов.

**Ключевые слова:** острый миелобластный лейкоз, лекарственная устойчивость *in vitro*, многоклеточные агрегаты, межклеточная адгезия.

## INCREASE OF DRUG RESISTANCE OF ACUTE MYELOID LEUKEMIA CELLS IN MULTICELLULAR AGGREGATES *IN VITRO*

Zakharov S.G.<sup>1</sup>, Golentkov A.K.<sup>1</sup>, Mitina T.A.<sup>1</sup>, Lutskaya T.D.<sup>1</sup>, Belousov K.A.<sup>1</sup>,  
Fadeev R.S.<sup>2</sup>, Solovieva M.E.<sup>2</sup>, Senotov A.S.<sup>3</sup>, Akatov V.S.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., 129110 Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup>Institute of Theoretical and Experimental Biophysics of RAS; 3 Institutskaya ul., 142290 Pushchino, Moscow Region, Russian Federation

<sup>3</sup>Saratov Medical Centre of the FMBA of Russia; 44/1 Trnavskaya ul., 413840 Balakovo, Russian Federation

**Background:** Therapeutic efficiency in treatment of acute myeloid leukemia (AML) ranges from 20 to 45%. One of the causes of the latter is a drug resistance acquired by leukemic cells under the influence of treatment with antitumor medicines. More important cause is a development of the primary resistance of myeloid leukemic cells to induction of cellular death associated with elemental microenvironment within the bone marrow. Studying primary resistance is very important, and first of all, to prevent development of drug resistance of leukemic cells and, correspondingly, to increase the efficiency of medicament therapy.

**Aim:** To study the mechanisms of primary resistance of AML cells to induction of cellular death.

**Materials and methods:** Human AML cells of THP-1 line and mononuclear cells of the bone marrow were used in the study of patients with diagnosed AML. Multicellular aggregates were formed during cell cultivating on the 1.5% agarose. To cut off intercellular adhesion, the cells were cultivated in the medium with methylcellulose (0.9%). The viability of the cells was assessed by reduction of Alamar Blue indicator.

**Results:** Within multicellular aggregates, about 75±5% of THP-1 cells were resistant to the activity of recombinant protein izTRAIL, 70±5% – to etoposide, and 40±7% – to sorafenib. Cutting off intercellular contacts decreased the resistance to them. Within multicellular aggregates of primary mononuclear cells, 45±5% of cells were resistant to sorafenib, 57±4% – to etoposide, and all cells were resistant to izTRAIL. Cutting off intracellular adhesion reduced the resistance to sorafenib and etoposide but not to izTRAIL.

**Conclusion:** In multicellular aggregates, AML cells of THP-1 line and mononuclear cells of the bone marrow showed increased resistance to activity of recombinant protein izTRAIL, etoposide, and sorafenib. Diminishing intracellular adhesion in the medium including methylcellulose decreases cellular resistance to cytotoxic agents.

**Key words:** acute myeloid leukemia, drug resistance *in vitro*, multicellular aggregates, intercellular adhesion.

## ВВЕДЕНИЕ

Острый миелобластный лейкоз (ОМЛ) – злокачественная опухоль гемопоэтической системы, которая характеризуется накоплением аномальных (лейкозных) бластных клеток, главным образом в костном мозге, и нарушением нормального гемопоэза и сопровождается инфильтрацией костного мозга лейкозными клетками, анемией и тромбоцитопенией [1]. Для ОМЛ характерно наличие соматических мутаций в мультипотентных гемопоэтических клетках или, в некоторых случаях, более дифференцированных клетках-предшественниках. Клетки, содержащие мутации, отличаются более ускоренной пролиферацией и активацией антиапоптотических молекулярных путей по отношению к пулу нормальных стволовых клеток красного костного мозга [2].

Эффективность терапии ОМЛ в клинике колеблется от 20 до 45% [3]. Одна из основных причин недостаточной эффективности медикаментозной терапии ОМЛ – лекарственная устойчивость лейкозных клеток. Этиология данного феномена представлена как минимум двумя основными причинами. Одной из них является приобретение устойчивости к препаратам, возникающее при длительном их применении. Механизмы такой приоб-

ретенной лекарственной устойчивости включают в себя снижение внутриклеточной концентрации препаратов, модификации внутриклеточных молекулярных мишеней, увеличение активности метаболизма препарата, активацию системы репарации дезоксирибонуклеиновой кислоты и антиапоптотической системы клетки. Другой, и более важной, причиной является возникновение *de novo* (первичной) устойчивости клеток миелобластного лейкоза к индукции клеточной гибели. Именно *de novo* устойчивость может являться первым шагом для клеток лейкоза на пути приобретения устойчивости не только к противоопухолевой терапии, но и к основным эффекторам противоопухолевого иммунитета. Клеточные и гуморальные элементы микроокружения клеток лейкоза играют определяющую роль в возникновении *de novo* устойчивости к клеточной гибели. Например, при непосредственном контакте клеток миеломы и миелобластного лейкоза с мезенхимальными клетками стромы костного мозга значительно повышается устойчивость злокачественно трансформированных клеток [4]. Компонентами *de novo* устойчивости также могут являться гуморальные факторы микроокружения клеток лейкозов, такие как колониестимулирующие факторы, факторы роста и провоспалительные

**Захаров Сергей Геннадьевич** – науч. сотр. отделения гематологии и иммунотерапии МОНКИ. **Голенков Анатолий Константинович** – д-р мед. наук, профессор, руководитель отделения гематологии и иммунотерапии МОНКИ. **Митина Татьяна Алексеевна** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отделения гематологии и иммунотерапии МОНКИ. **Луцкая Татьяна Дмитриевна** – канд. мед. наук, зав. отделением гематологии и иммунотерапии МОНКИ. **Белоусов Кирилл Александрович** – науч. сотр. отделения гематологии и иммунотерапии МОНКИ. **Фадеев Роман Сергеевич** – канд. биол. наук, науч. сотр. лаборатории фармакологической регуляции клеточной резистентности ИТЭБ РАН. **Соловьева Марина Евгеньевна** – канд. биол. наук, ст. науч. сотр. лаборатории тканевой инженерии ИТЭБ РАН. **Сенотов Анатолий Сергеевич** – биолог отделения клинической лабораторной диагностики СМЦ ФМБА России. **Акатов Владимир Семенович** – д-р физ.-мат. наук, профессор, зав. лабораторией тканевой инженерии ИТЭБ РАН.

**Для корреспонденции:** Фадеев Роман Сергеевич – 142290, Московская обл., г. Пущино, ул. Институтская, 3, Российская Федерация. Тел.: +7 (926) 438 45 57. E-mail: fadeevrs@gmail.com

**Zakharov Sergey Gennad'evich** – scientific worker, Department of Hematology and Immunotherapy, MONIKI. **Golenkov Anatoliy Konstantinovich** – MD, PhD, Professor, the Head of the Department of Hematology and Immunotherapy, MONIKI. **Mitina Tat'yana Alekseevna** – MD, PhD, senior scientific worker, Department of Hematology and Immunotherapy, MONIKI. **Lutskaia Tat'yana Dmitrievna** – PhD, the executive of the Department of Hematology and Immunotherapy, MONIKI. **Belousov Kirill Aleksandrovich** – scientific worker, Department of Hematology and Immunotherapy, MONIKI. **Fadeev Roman Sergeevich** – PhD, scientific worker, Laboratory of Pharmacologic Regulation of Cell Resistance, ITEB. **Solovieva Marina Evgen'evna** – PhD, senior scientific worker, Laboratory of Tissue Engineering, ITEB. **Senotov Anatoliy Sergeevich** – biologist of the Clinical Diagnostic Laboratory, SMC. **Akatov Vladimir Semenovich** – PhD, Professor, the Head of the Laboratory of Tissue Engineering, ITEB.

**Correspondence to:** Fadeev Roman Sergeevich – 3 Institut'skaya ul., Pushchino 142290, Russian Federation. Tel.: +7 (926) 438 45 57. E-mail: fadeevrs@gmail.com

цитокины, секретируемые как клетками лейкоза, так и окружающими нормальными гемопоэтическими и стромальными клетками [5]. Таким образом, *de novo* устойчивость клеток миелобластного лейкоза к индукции клеточной гибели может возникнуть в результате сочетанного действия межклеточной адгезии и гуморальных (пара- и аутокринных) факторов. Изучение механизмов *de novo* устойчивости клеток ОМЛ к индукции клеточной гибели важно прежде всего для предотвращения приобретенной устойчивости клеток лейкоза и, соответственно, для повышения эффективности медикаментозной терапии.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

### Клеточные культуры

В качестве клеточной модели в работе использовали клетки ОМЛ человека линии ТНР-1, полученные из Всероссийской коллекции клеточных культур (Институт цитологии Российской академии наук, Санкт-Петербург), и мононуклеарные фракции клеток костного мозга человека, полученные от больных с диагностированным ОМЛ. Клетки культивировали в среде RPMI 1640/F-12 (Биолот, Россия) с добавлением 20% эмбриональной телячьей сыворотки (Gibco, США) и 40 мкг/мл гентамицина при 37 °С в условиях 5% содержания CO<sub>2</sub> в воздухе. Клетки линии ТНР-1 и мононуклеарные клетки костного мозга при культивировании формировали клеточные агрегаты размером от 5 до 25 клеток. Для экспериментов клетки культивировали на 96-луночных планшетах, по 5000 клеток в лунке, в 100 мкл питательной среды RPMI 1640/F-12 с добавлением 20% эмбриональной телячьей сыворотки в течение 24 часов. Инкубацию клеток с цитотоксическими агентами проводили в течение 24 часов.

### Выделение мононуклеарной фракции красного мозга

Аспират костного мозга получали путем пункции гребня подвздошной кости по стандартной методике. Затем костный мозг разводили 1:1 0,9% раствором хлорида натрия в воде и проводили центрифугирование на градиенте фикола 1,077 (Sigma, США), 800 g, 30 минут, 4 °С. Далее стерильной серологической пипеткой собирали клетки на границе раздела фаз «фиколл – жидкость», растворяли в среде RPMI 1640/F-12 (1:4) и центрифугировали 800 g, 5 минут. Осадок ресуспендировали в среде RPMI 1640/F-12 с 20% эмбриональной телячьей сыворотки и проводили оценку количества живых клеток с помощью витального красителя трипанового синего. Количество живых клеток после выделения составляло не менее 95%. Затем клеточную суспензию инкубировали в течение 12 часов в куль-

туральных чашках Петри. Клетки, не прикрепившиеся к подложке в течение времени инкубации, использовали для дальнейших экспериментов, мононуклеарные клетки составляли не менее 90-95% от общего количества. В экспериментах использовали клетки, полученные от трех пациентов.

### Формирование многоклеточных агрегатов

Многоклеточные агрегаты формировали путем культивирования клеток на 1,5% агарозе (Panreac, Испания) в течение 24 часов. Для этого культуральные 96-луночные планшеты покрывались 1,5% раствором агарозы, затем проводили посев по 5000 клеток в 100 мкл питательной среды RPMI 1640/F-12 с добавлением 20% эмбриональной телячьей сыворотки. Через 24 часа в каждой лунке формировался единичный агрегат клеток.

### Культивирование клеток в полужидкой среде

Для выяснения роли межклеточных контактов в формировании лекарственной устойчивости лейкозных клеток проводили культивирование клеток на полужидкой среде, содержащей 0,9% метилцеллюлозы (Sigma, США). Для этого клетки культивировали в течение 24 часов на 96-луночных планшетах, по 5000 клеток в лунке в 100 мкл питательной среды RPMI 1640/F-12 с добавлением 20% эмбриональной телячьей сыворотки, содержащей 0,9% метилцеллюлозы. Данная среда препятствует спонтанной агрегации клеток, которые в ней находятся в виде суспензии единичных клеток.

### Анализ жизнеспособности клеток

Жизнеспособность клеток после инкубации с цитотоксическими агентами оценивали по интенсивности восстановления метаболического индикатора Alamar Blue (Invitrogen, США). Для этого к клеткам после 24 часов инкубации с цитотоксическими агентами добавляли Alamar Blue в концентрации 100 мкг/мл. Затем клетки инкубировали с красителем в течение 4 часов при 37 °С в условиях 5% содержания CO<sub>2</sub> в воздухе и измеряли интенсивность флуоресценции при длине волны 595 нм с использованием планшетного спектрофлуориметра Infinite (Tecan, Австрия). Все измерения проводили относительно контрольных (необработанных) клеток.

### Статистический анализ

Результаты исследований представлены в виде среднего  $\pm m$ , где  $m$  – квадратичная ошибка среднего. Достоверность отличий средних значений оценивалась с помощью *t*-критерия Стьюдента. Эксперименты проводили не менее чем в трех повторях.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

При культивировании клеток ТНР-1 в составе многоклеточных агрегатов происходит повышение устойчивости клеток к действию цитотоксических агентов. При культивировании клеток в многоклеточных агрегатах  $75\pm 5\%$  клеток были устойчивы к действию рекомбинантного белка *izTRAIL*,  $70\pm 5\%$  – к действию этопозида и  $40\pm 7\%$  клеток – к действию сорафениба (см. рисунок). Разобщение межклеточных контактов при культивировании клеток ТНР-1 в полужидкой среде с метилцеллюлозой подавляло устойчивость клеток к действию *izTRAIL*, этопозида и сорафениба (одиночные клетки). В этих условиях все клетки приобретали чувствительность к действию цитотоксических агентов. Для первичных мононуклеарных клеток костного мозга пациентов с диагностированным ОМЛ получены сходные результаты. При культивировании первичных мононуклеарных клеток в многоклеточных агрегатах  $45\pm 5\%$  клеток были устойчивы к действию сорафениба и  $57\pm 4\%$  клеток – к действию этопозида. Интересно, что первичные мононуклеарные клетки костного мозга пациентов с диагностированным ОМЛ оказались устойчивыми к действию белка *izTRAIL*. Разобщение межклеточных контактов при культивировании первичных мононуклеарных клеток в полужидкой среде с метилцеллюлозой подавляло устойчивость клеток к действию сорафениба и этопозида (одиночные клетки), но не *izTRAIL* (одиночные клетки). В этих условиях все клетки приобретали чувствительность к действию цитотоксических препаратов, но не *izTRAIL*. Таким образом, в многоклеточных агрегатах клеток ОМЛ происходит повышение устойчивости к индукции клеточной гибели.

## ОБСУЖДЕНИЕ

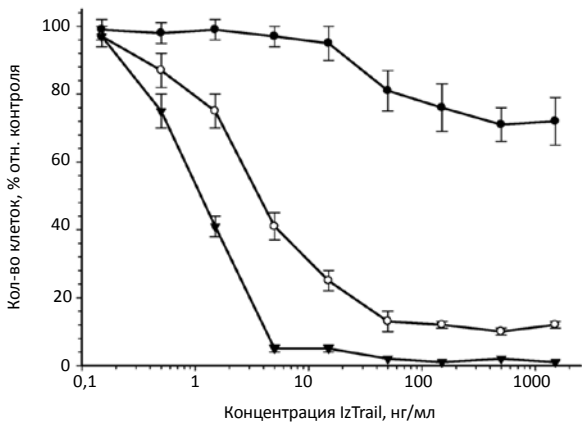
Культивирование в составе многоклеточных агрегатов способствует повышению первичной лекарственной устойчивости лейкозных клеток к действию рекомбинантного белка *izTRAIL*, ингибитора топоизомеразы II – этопозида и мультикиназного ингибитора – сорафениба. В то же время разобщение межклеточных контактов клеток ОМЛ при культивировании на среде, содержащей метилцеллюлозу, снижает первичную лекарственную устойчивость данных клеток к действию цитотоксических агентов.

Представленные данные указывают на то, что в основе *de novo* устойчивости клеток миелобластного лейкоза к индукции клеточной гибели лежат механизмы, связанные с межклеточной адгезией. На сегодняшний день известны внутриклеточные протеинкиназы и транскрипционные факторы, которые принимают участие в механизме лекарствен-

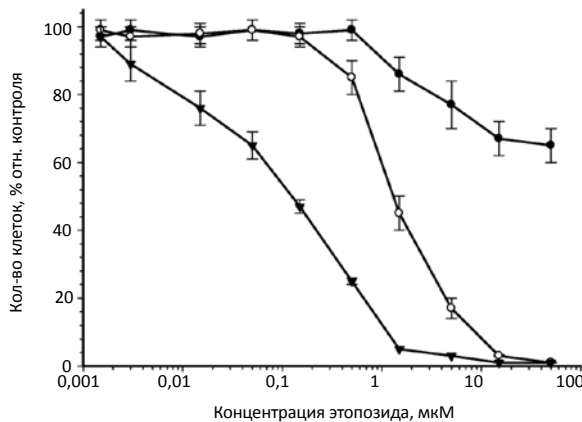
ной устойчивости лейкозных клеток, к ним относят следующие сигнальные белки: mTOR, PI3K, ABL1, FLT3, JAK2, митоген-активируемые протеинкиназы (MAPK) и фактор, индуцируемый гипоксией (HIF-1) [6, 7, 8, 9, 10, 11, 12]. Все эти сигнальные белки также могут участвовать в механизмах *de novo* лекарственной устойчивости клеток ОМЛ.

На наш взгляд, в основе *de novo* лекарственной устойчивости клеток миелобластного лейкоза могут лежать как минимум две причины. У клеток в составе многоклеточных агрегатов может происходить активация антиапоптотической системы при непосредственном контакте мембраносвязанных молекул межклеточной адгезии, например, ICAM-1 (CD54) и LFA-1 (CD11a/CD18), а также ICAM-1 (CD54) и MAC-1 (CD11b/CD18). В источниках литературы имеются данные о том, что связывание ICAM-1 с помощью ингибирующих антител подавляет агрегацию клеток ТНР-1 [13, 14, 15]. Таким образом, можно предположить, что в формировании *de novo* лекарственной устойчивости клеток ОМЛ могут принимать участие внутриклеточные сигнальные пути, ассоциированные с активацией ICAM-1. Однако агрегация как клеток ТНР-1, так и мононуклеарных клеток костного мозга является конститутивной и не может непосредственно коррелировать с возникновением *de novo* лекарственной устойчивости.

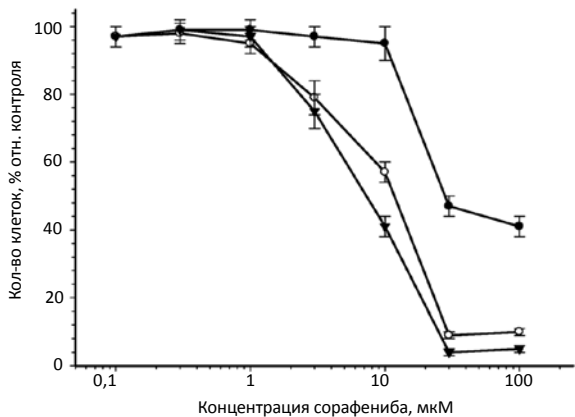
Еще одной причиной может быть гуморальная (ауто- и паракринная) регуляция устойчивости. Известно, что клетки ОМЛ секретируют такие провоспалительные цитокины, как гранулоцитарно-моноцитарный колониестимулирующий фактор (GM-CSF), интерлейкин-1 $\beta$ , -6, -8, фактор некроза опухоли (TNF) [16]. В свою очередь, интерлейкин-1 $\beta$ , -6, -8 и TNF, являясь провоспалительными цитокинами, принимают участие в активации транскрипционного фактора NF- $\kappa$ B, под транскрипционным контролем которого находится экспрессия генов антиапоптотических белков семейства Bcl-2 [17]. Белки этого семейства защищают клетки ОМЛ от индукции апоптоза [18]. Секреция растворимых цитокинов может инициировать повышение лекарственной устойчивости. Однако в среде без агрегации происходит быстрое перераспределение цитокинов между клетками и средой. В случае с многоклеточными агрегатами секретируемые цитокины могут непосредственно действовать как на клетки-продуценты, так и на соседние клетки, создавая при этом эффект локального кондиционирования среды микроокружения клеток, тем самым повышая их лекарственную устойчивость. Можно также предположить, что активация межклеточных молекул адгезии может приводить к усилению секреции провоспалительных цитокинов, которые, в свою очередь, активируют экспрессию молекул межклеточной адгезии.



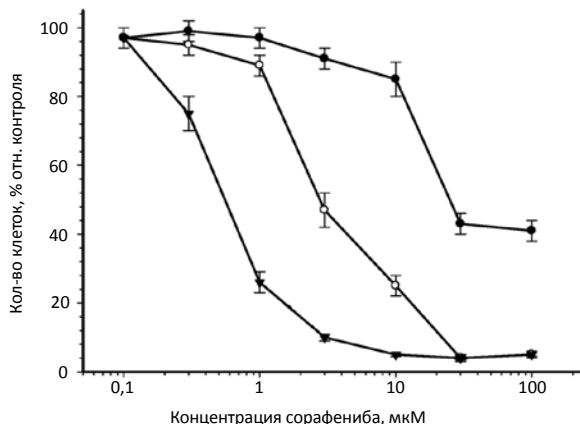
а



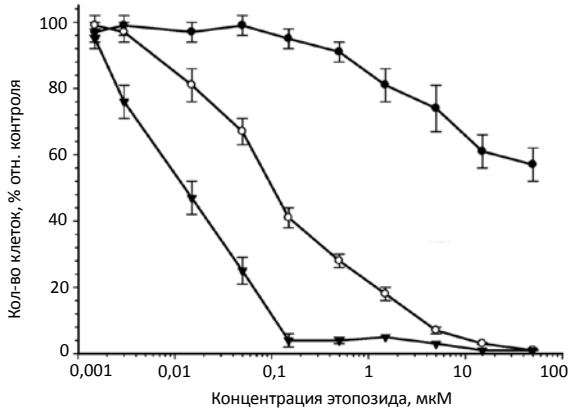
б



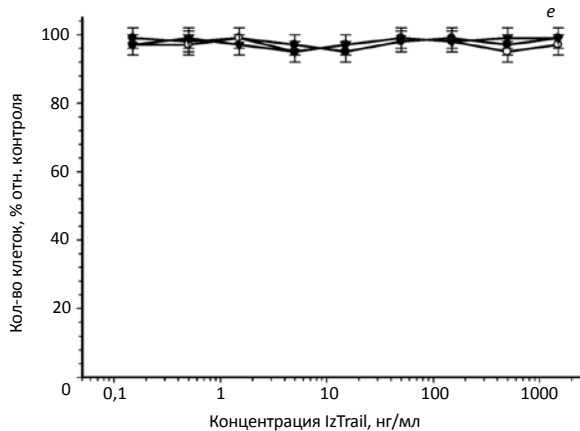
в



г



д



е

● Многоклеточный агрегат      □ Контрольные клетки      ▼ Одиночные клетки

Повышение *de novo* лекарственной устойчивости клеток ТНР-1 (а, б, в) и первичных мононуклеарных клеток костного мозга пациентов с острым миелобластным лейкозом (г, д, е) в многоклеточных агрегатах

Таким образом, создается петля обратной связи в повышении лекарственной устойчивости клеток. Возникновение *de novo* лекарственной устойчивости возможно в условиях агрегации лейкозных клеток в костном мозге, где нет быстрых потоков жидкостей, в отличие от центральных и периферических кровеносных сосудов.

Изучение механизмов *de novo* лекарственной устойчивости лейкозных клеток важно не только для повышения эффективности консервативной терапии, но и для изучения молекулярных механизмов межклеточной коммуникации.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Клетки ОМЛ линии ТНР-1 в составе многоклеточных агрегатов становятся устойчивыми к действию индуктора апоптоза рекомбинантного белка *izTRAIL*, *этопозида*, *сорафениба*. Разобщение межклеточной адгезии при культивировании клеток на среде с метилцеллюлозой подавляет их устойчивость к действию цитотоксических агентов. Сходные результаты получены для мононуклеарных клеток костного мозга пациентов с диагностированным ОМЛ.

## Финансирование

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Российского фонда фундаментальных исследований №14-04-32183, а также в рамках гранта Правительства РФ №14.250.31.0028 и государственного задания Минобрнауки РФ.

## Литература

- Hoffman R., Furie B., McGlave P., Silberstein L., Shattil S. Hematology: basic principles and practice. 4<sup>th</sup> ed. New York: Elsevier Churchill Livingstone; 2005.
- Marcucci G., Haferlach T., Döhner H. Molecular genetics of adult acute myeloid leukemia: prognostic and therapeutic implications. J Clin Oncol 2011;29(5):475-86.
- Matthews J.P., Bishop J.F., Young G.A., Juneja S.K., Lowenthal R.M., Garson O.M., Cobcroft R.G., Dodds A.J., Enno A., Gillett E.A., Hermann R.P., Joshua D.E., Ma D.D., Szer J., Taylor K.M., Wolf M., Bradstock K.F. Australian Leukemia Study Group. Patterns of failure with increasing intensification of induction chemotherapy for acute myeloid leukaemia. Br J Haematol 2001;113(3):727-36.
- Sison E.A., Brown P. The bone marrow microenvironment and leukemia: biology and therapeutic targeting. Expert Rev Hematol 2011;4(3):271-83.
- Konopleva M., Andreeff M. Targeting the leukemia microenvironment. Curr Drug Targets 2007;8(6):685-701.
- Xu Q., Thompson J.E., Carroll M. mTOR regulates cell survival after etoposide treatment in primary AML cells. Blood 2005;106(13):4261-8.
- Xu Q., Simpson S.E., Scialla T.J., Bagg A., Carroll M. Survival of acute myeloid leukemia cells requires PI3 kinase activation. Blood 2003;102(3):972-80.
- Druker B.J., Tamura S., Buchdunger E., Ohno S., Segal G.M., Fanning S., Zimmermann J., Lydon N.B. Effects of a selective inhibitor of the Abl tyrosine kinase on the growth of Bcr-Abl positive cells. Nat Med 1996;2(5):561-6.
- Baxter E.J., Scott L.M., Campbell P.J., East C., Fourouclas N., Swanton S., Vassiliou G.S., Bench A.J., Boyd E.M., Curtin N., Scott M.A., Erber W.N., Green A.R. Cancer Genome Project. Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative disorders. Lancet 2005;365(9464):1054-61.
- Vainchenker W., Delhommeau F., Constantinescu S.N., Bernard O.A. New mutations and pathogenesis of myeloproliferative neoplasms. Blood 2011;118(7):1723-35.
- Konopleva M., Milella M., Ruvolo P., Watts J.C., Ricciardi M.R., Korchin B., McQueen T., Bornmann W., Tsao T., Bergamo P., Mak D.H., Chen W., McCubrey J., Tafuri A., Andreeff M. MEK inhibition enhances ABT-737-induced leukemia cell apoptosis via prevention of ERK-activated MCL-1 induction and modulation of MCL-1/BIM complex. Leukemia 2012;26(4):778-87.
- Benito J., Shi Y., Szymanska B., Carol H., Boehm I., Lu H., Konoplev S., Fang W., Zweidler-McKay P.A., Campana D., Borthakur G., Bueso-Ramos C., Shpall E., Thomas D.A., Jordan C.T., Kantarjian H., Wilson W.R., Lock R., Andreeff M., Konopleva M. Pronounced hypoxia in models of murine and human leukemia: high efficacy of hypoxia-activated prodrug PR-104. PLoS One 2011;6(8):e23108.
- Park H., Park S.G., Lee J.W., Kim T., Kim G., Ko Y.G., Kim S. Monocyte cell adhesion induced by a human aminoacyl-tRNA synthetase-associated factor, p43: identification of the related adhesion molecules and signal pathways. J Leukoc Biol 2002;71(2):223-30.
- Голенков А.К., Митина Т.А., Новиков В.В., Тагиров О.Т., Королева В.В., Крыжанов М.А., Луцкая Т.Д., Новиков Д.В., Барышников А.Ю. Клиническое значение растворимых молекул адгезии (sCD50-ICAM-3), апоптоза (SCD95) и sHLA класса I при лимфопролиферативных заболеваниях. Российский биотерапевтический журнал 2002;(1):60-4. [Golenkov A.K., Mitina T.A., Novikov V.V., Tagirov O.T., Koroleva V.V., Kryzhanov M.A., Lutskaia T.D., Novikov D.V., Baryshnikov A.Yu. Clinical significance of soluble adhesion molecules (sCD50-ICAM-3), apoptosis (SCD95) and sHLA class I in lymphoproliferative diseases. Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal 2002;(1):60-4 (in Russian)].
- Митина Т.А. Значение экспрессии дифференцировочных антигенов, молекул адгезии и FAS/APO в оценке клинического течения множественной миеломы и хронического лимфолейкоза. Российский биотерапевтический журнал 2002;(1):47-60. [Mitina T.A. Significance of expression of differentiation antigens, adhesion molecules, and AS/APO in assessment of clinical course of multiple myeloma and chronic lymphatic leukemia. Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal 2002;(1):47-60 (in Russian)].
- Sugiyama H., Inoue K., Ogawa H., Yamagami T., Soma T., Miyake S., Hirata M., Kishimoto T. The expression of IL-6 and its related genes in acute leukemia. Leuk Lymphoma 1996;21(1-2):49-52.
- Takahashi S., Harigae H., Ishii K.K., Inomata M., Fujiwara T., Yokoyama H., Ishizawa K., Kameoka J., Licht J.D., Sasaki T., Kaku M. Over-expression of Flt3 induces NF-kappaB pathway and increases the expression of IL-6. Leuk Res 2005;29(8):893-9.
- Konopleva M., Konoplev S., Hu W., Zaritsky A.Y., Afanasiev B.V., Andreeff M. Stromal cells prevent apoptosis of AML cells by up-regulation of anti-apoptotic proteins. Leukemia 2002;16(9):1713-24.