

¿Qué hay más allá de la inhibición de BCR-ABL en leucemia mieloide crónica?

What is beyond the inhibition of BCR-ABL in chronic myeloid leukemia?

Carlos Roberto Best-Aguilera, Yvonne Magaly Fernández-Figueroa, Arianna Robles-Rodríguez, Juan Carlos López-Hernández, Alicia Elizabeth Guzmán-Hernández

Resumen

El advenimiento de los inhibidores de la cinasa de tirosina constituyen un parteaguas en el tratamiento de la leucemia mieloide crónica; sin embargo, un grupo significativo de pacientes no se benefician de este tratamiento, ni ha probado ser capaz de erradicar de forma definitiva las células madre leucémicas Filadelfia positivas. En consecuencia, existe investigación activa en diversos frentes de la biología tumoral que implica las vías de señalización para supervivencia y proliferación celular, la respuesta inmunitaria y el nicho protector de la células madre leucémicas Filadelfia positivas. En este artículo se revisan estos aspectos y se reflexiona acerca de las estrategias presentes y futuras para la curación definitiva de la enfermedad.

PALABRAS CLAVE: Leucemia mieloide crónica; cromosoma Filadelfia; cinasa de tirosina.

Abstract

The arrival of the tyrosine kinase inhibitors (TKI) to the clinical setting is a milestone in the treatment of chronic myeloid leukemia; however, a significant group of patients do not reach any benefit from this therapy, and also it has not proven to definitively eradicate the Philadelphia + leukemic stem cell (LSC). Consequently there is an active research on several fronts of the tumor biology that involves the signaling pathways for survival and proliferation, immune response and the protective niche of the LSC Ph+. In this paper, we review these areas and also some considerations about the present and future strategies for the definitive cure of the disease.

KEYWORDS: Chronic myeloid leukemia; Philadelphia chromosome; Tyrosine kinase.

Departamento de Hematología, Hospital General de Occidente, Zapopan, Jalisco, México.

Recibido: 2 de marzo 2018

Aceptado: 3 de mayo 2018

Correspondencia

Carlos Roberto Best Aguilera
carlosbest@gmail.com

Este artículo debe citarse como
Best-Aguilera CR, Fernández-Figueroa YM, Robles-Rodríguez A y col. ¿Qué hay más allá de la inhibición de BCR-ABL en leucemia mieloide crónica? Hematol Mex. 2018 julio-septiembre;19(3):133-140.

ANTECEDENTES

El tratamiento de la leucemia mieloide crónica (LMC) representa uno de los principales éxitos en la hemato-oncología moderna y sirve como modelo de enfermedad en donde el conocimiento de la patogénesis molecular ha permitido el desarrollo de una terapia racional. Son varios los hitos en el tratamiento de la leucemia mieloide crónica que han conducido a una expectativa de supervivencia prolongada en la mayoría de los pacientes tratados hoy día: el descubrimiento del cromosoma Filadelfia en 1973 por la doctora Rowley,¹ la identificación de la expresión proteica del gen BCR-ABL y su papel patogénico dominante, el potencial curativo del trasplante alogénico de médula ósea particularmente sustentado en el efecto de injerto contra leucemia y finalmente el desarrollo de los inhibidores de la cinasa de tirosina (TKI por sus siglas en inglés) que marcaron un parteaguas, no solamente en la historia de esta enfermedad, sino del cáncer en general.

Sin embargo, persiste un grupo de pacientes que varía de 15 a 20%² que no se beneficia de los TKI, ya sea por resistencia o intolerancia y que tampoco ha podido ser beneficiado a pesar del advenimiento de la segunda generación de estos fármacos (nilotinib, dasatinib, bosutinib), mientras que el uso clínico de la tercera generación (ponatinib) se ha complicado por eventos cardiovasculares graves e inesperados.³

De tal suerte que aún existen necesidades terapéuticas no satisfechas en un grupo significativo de pacientes con leucemia mieloide crónica, más aún si consideramos que los inhibidores de BCR-ABL constituyen una familia de fármacos cuya eficacia requiere la represión constante del blanco molecular y que los ensayos clínicos para la suspensión del tratamiento, como el estudio STIM sólo han beneficiado alrededor de 40% de los pacientes de un pequeño grupo muy se-

leccionado con respuesta molecular completa y sostenida por un mínimo de dos años.⁴

Alternativas terapéuticas al fracaso con TKI

Independientemente de las mutaciones clínicamente relevantes, en particular T315I o la intolerancia a los TKI, otros fenómenos son los principales obstáculos para la curación efectiva y no funcional de la leucemia mieloide crónica. Éstos residen en la incapacidad reconocida de estos inhibidores para erradicar a las células madre leucémicas Ph+ (LSC Ph+ por sus siglas en inglés), cuya supervivencia parece ser independiente de la actividad de BCR-ABL, requerir sólo niveles mínimos de la actividad de la proteína mutante (o ambas situaciones); en realidad a este nivel son otras las vías de señalización utilizadas para su supervivencia (**Figura 1**). Lo anterior, junto a la notable protección que da el nicho leucémico; así como la naturaleza quiescente de las LSC Ph+, son los mecanismos responsables de la incapacidad de las terapias basadas en TKI para la erradicación de esta población celular crítica; convirtiéndose, por ende, en blancos terapéuticos potenciales (**Cuadros 1 a 3**).

Repercusión en las vías de supervivencia y proliferación diferentes a BCR-ABL en las LSC Ph+ (Cuadro 1)

La persistencia del reservorio de las LSC Ph+ constituye el principal obstáculo para la curación de la leucemia mieloide crónica. Entre otras razones porque estas células son prácticamente independientes de la actividad de BCR-ABL porque para su supervivencia y autorrenovación utilizan vías de señalización alternativas, algunas de ellas mutadas, como PI3K/AKT/mTOR y otras de importancia primordial en el sostenimiento de la vida que se manifiestan desde las etapas de la embriogénesis (vía de Hedgehog). Este conocimiento está siendo activamente explorado en ensayos preclínicos y clínicos tempranos en

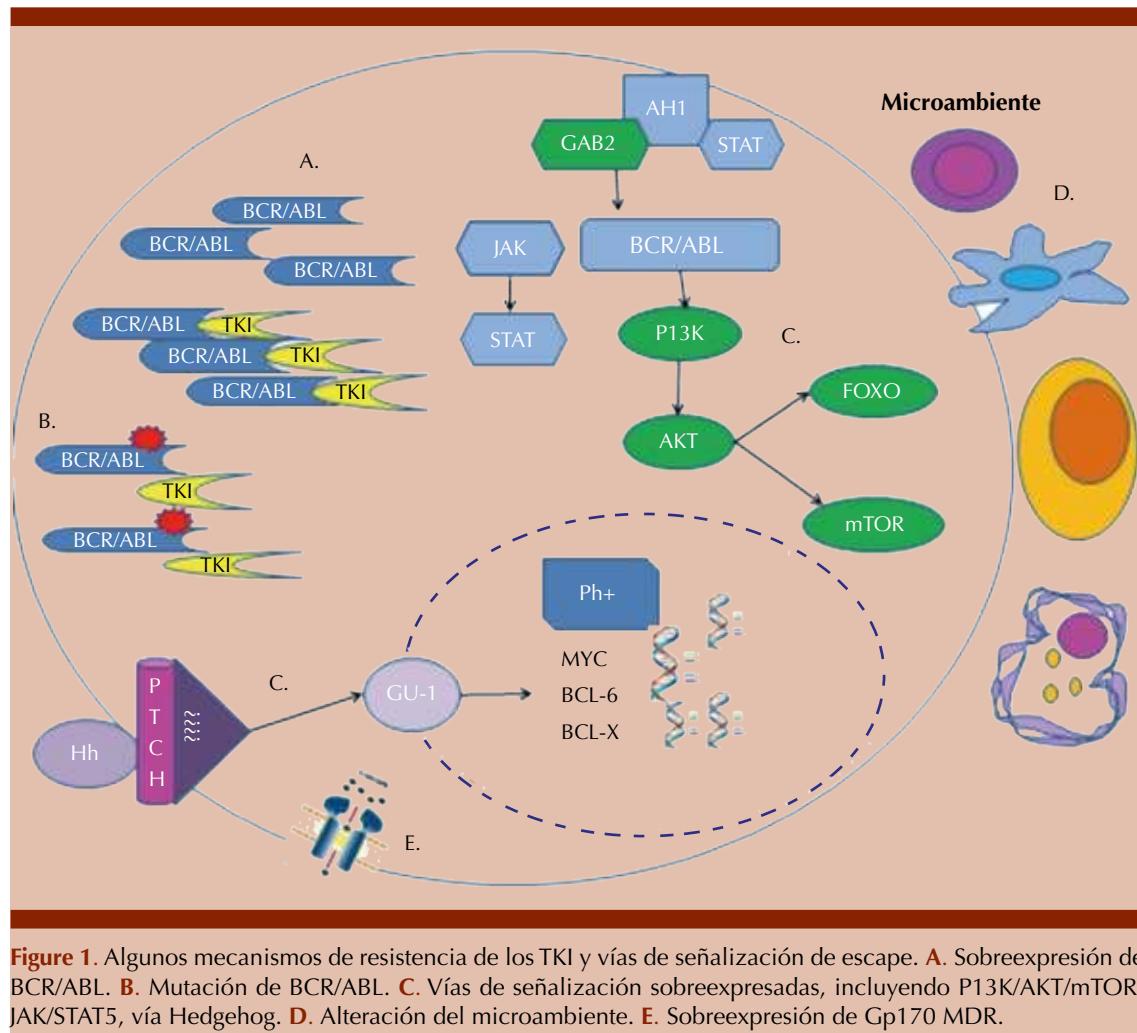


Figura 1. Algunos mecanismos de resistencia de los TKI y vías de señalización de escape. **A.** Sobreexpresión de BCR/ABL. **B.** Mutación de BCR/ABL. **C.** Vías de señalización sobreexpresadas, incluyendo P13K/AKT/mTOR, JAK/STAT5, vía Hedgehog. **D.** Alteración del microambiente. **E.** Sobreexpresión de Gp170 MDR.

casos de progresión, resistencia o ambos, como se describe adelante.

Vía JAK-STAT

La familia de cinasas JAK ha demostrado ser crítica para la hematopoyesis. JAK induce proliferación, diferenciación y supervivencia celular mediante la vía STAT en donde STAT-5 resulta crítica en el inicio de la internalización de la señal. Estudios en modelos murinos de leucemia mieloide crónica resistente a imati-

nib han demostrado que BCR-ABL requiere el reclutamiento de JAK2 para la señalización de STAT-5. En la actualidad los inhibidores de JAK2 como ruxolitinib tienen un papel definido en el tratamiento de las neoplasias mieloproliferativas. Estos fármacos, prescritos de forma única para el tratamiento de la leucemia mieloide crónica, no tienen ninguna utilidad. Sin embargo, estudios recientes sugieren que la inhibición simultánea de la actividad de BCR-ABL y JAK2 en LSC Ph+ puede mejorar el resultado en pacientes con resistencia a imatinib.^{5,6}

Cuadro 1. Estrategias y blancos moleculares para la erradicación de células madre leucémicas

| Vía | Fármaco o agente | Mecanismo de acción | Estudios clínicos ³ |
|----------------|--------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| JAK2 | Ruxolitinib | Inhibidor JAK2 | NCT01702064, NCT01751425 |
| PI3K/AKT/mTOR | Everolimus, temsirolimus | Inhibidor mTOR | NCT01188899, NCT00093639 |
| Vía Hh | LDE225, ciclopamina | Antagonista SMO | NCT01456676, NCT00953758 |
| Múltiples vías | Omacetaxina | Inhibidor de síntesis proteica | NCT00375219 |

Se muestran las vías más promisorias en el tratamiento de la leucemia mieloide crónica.

Cuadro 2. Terapia inmunológica en leucemia mieloide crónica

| Modalidad | Agente o péptido antigenólico | Mecanismo de acción | Estudios clínicos ³ |
|--|-------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Fármacos modificadores de la respuesta biológica | INF- α | Agente inmunomodulador | NCT00219739, NCT01657604 |
| Vacunas | Péptido BCR-ABL1 | Inmunización | NCT00267085, NCT00466726 |
| | WT1 | Inmunización | NCT00923910 |
| | PR1 | Inmunización | NCT00499772, NCT00004918 |
| | GVAX* | Inmunización | |

* basada en la línea celular K562, con resultados sobresalientes.

Cuadro 3. Terapias que modifican el nicho leucémico en leucemia mieloide crónica

| Vía/blanco | Fármaco o agente | Mecanismo de acción | Estudios clínicos |
|-----------------------|------------------|---------------------|-------------------|
| Microambiente medular | Plerixafor | Inhibidor CXCR4 | Ver referencia 7 |

Vía PI3K/AKT/mTOR

La vía PI3K/AKT/mTOR es una vía mayor de señalización de supervivencia que juega papeles importantes en la hematopoyesis normal y en los tumores sólidos y hematológicos, en donde suele encontrarse mutada. En consecuencia, representa un blanco terapéutico atractivo, además, se ha demostrado que está desregulada en respuesta a la activación de BCR-ABL y es modificada por el tratamiento con imatinib.⁷ La vía ha mostrado tener un papel patogénico mayor en los progenitores mieloides Ph+ y es menos significativa en las LSC Ph+, posiblemente por

la retención de la forma inactiva citoplasmática de FOXO3, que es de gran importancia para el incremento en la proliferación y disminución de la apoptosis en las LSC Ph+ en leucemia mieloide crónica y en el mantenimiento de las mismas.⁸

La administración de fármacos inhibitorios en cualquier punto de esta vía desde su activación a través de GAB2 hasta el inhibidor de TGF- β , como rapamicina, everolimus y otras moléculas, ha mostrado eficiencia limitada, aunque ensayos clínicos con diversas combinaciones, principalmente relacionados con TKI están en progreso.⁷

Vía Hedgehog (Hh)

Esta vía descrita para células madre pluripotentes hematopoyéticas está sobreexpresada en las LSC Ph+. En esta vía el ligando de Hh se une a su receptor PTCH1 que induce la activación de la proteína transmembranal SMO, que a su vez promueve la translocación nuclear de la familia de factores de transcripción GLI1-3. Esta familia induce la transcripción de genes como ciclina D1, c-myc y bcl-2, responsables clave en la regulación de la proliferación y supervivencia celular de las LSC Ph+ en leucemia mieloide crónica.^{6,7}

Algunos fármacos que se han explorado para la inhibición de esta vía incluyen a ciclopamina, un alcaloide esteroideo derivado de *Veratrum californicum*, su nombre obedece a su capacidad teratogénica descubierta incidentalmente en ovejas que consumían forraje contaminado con la planta que contiene el principio activo y que daba origen a progenie con alteraciones en el desarrollo de la línea media como ciclopía y holoprosencefalía.⁶ Este fármaco inhibe la vía de señalización Hh uniéndose directamente a las hélices transmembranales de la proteína SMO, esta unión altera la conformación de la proteína, repercutiendo negativamente en la función de PTCH1. Los estudios preclínicos disponibles muestran que la combinación de un inhibidor de la vía Hh, como ciclopamina o LDE225 con nilotinib son capaces de causar la reducción significativa en la formación de colonias de LSC Ph+ *in vitro*, así como incrementar la supervivencia en modelos murinos de leucemia mieloide crónica. LDE225 está en un estudio en fase 1b en combinación con nilotinib para el tratamiento de leucemia mieloide crónica en recaída o resistente. Asimismo, resultados clínicos preliminares con otro antagonista de SMO (PF-04449913) sugieren actividad significativa contra la leucemia mieloide crónica avanzada y otras neoplasias mieloides. Además, un antagonista oral de SMO (BMS-833923) en combinación con dasatinib para pacientes con

respuesta subóptima a inhibidores de TKI está actualmente en desarrollo.⁷

Respuesta inmunitaria y leucemia mieloide crónica (Cuadro 2)

La leucemia mieloide crónica constituye un modelo biológico en diversos sentidos, uno de ellos es la eficacia terapéutica de la respuesta inmunitaria (mediada por la interacción injerto contra leucemia) en la curación de la enfermedad mediante el trasplante alogénico de células hematopoyéticas madre. La respuesta terapéutica de la infusión de linfocitos del donador en el escenario de un trasplante de médula ósea fallido es una prueba más del potencial de la inmunidad mediada por linfocitos T para someter eficazmente a la clona maligna. Más aún, en gran medida, la eficacia terapéutica del INF- α se explica por su capacidad de mediar el fenómeno de reconocimiento y ataque celular inmunológico.⁹

Interferón- α

Antes del advenimiento del imatinib, el INF- α fue el principal tratamiento de la leucemia mieloide crónica y recientemente ha resurgido el interés en este compuesto biológico. El INF- α tiene un amplio rango de efectos terapéuticos que puede reducir la aparición de resistencia o recaída, especialmente cuando se prescriben en combinación con otras terapias contra la leucemia mieloide crónica.⁹ De acuerdo con estudios *in vitro* el INF- α modula la expresión génica, promueve la diferenciación celular, la apoptosis, inhibe de manera directa el crecimiento y la proliferación celular. También se ha inferido que restaura la regulación del microambiente de la médula ósea y exalta la respuesta inmunitaria mediada por linfocitos T, B y células asesinas naturales, así como la activación de células dendríticas, entre otros muchos efectos cuyo significado permanece por ser dilucidado.

Un ensayo clínico reciente mostró que la combinación de INF- α pegilado más imatinib dio como resultado una tasa superior de respuesta molecular de 30% comparada con los pacientes que recibieron únicamente imatinib, quienes sólo obtuvieron 14% de respuestas moleculares.¹⁰ Asimismo, muchos de los pacientes que obtuvieron respuesta citogenética completa en la era preimatinib aún la conservan y se encuentran vivos y libres de progresión.⁹

Desarrollo de vacunas contra leucemia mieloide crónica

Otra estrategia fundamentada en la sensibilidad de la leucemia mieloide crónica al ataque inmunológico ha orientado a varios grupos de investigadores hacia el desarrollo de vacunas dirigidas contra péptidos o proteínas antígenicas que tengan una expresión restringida a la clona leucémica, como la zona de unión de la proteína quimérica BCR-ABL, la proteína WT1 (proteína del tumor de Wilms), PR1 (una forma de granulación mieloide presente solamente en la LSC Ph+), todos ellos explotados para la producción de vacunas.⁷

Las vacunas para el tratamiento de la leucemia mieloide crónica han demostrado resultados promisorios y existen algunos ensayos clínicos con éxito variable.

Otra estrategia es el uso de vacunas con base en elementos celulares, como la vacuna GVAX que está basada en una línea de células leucémicas Ph+ K562, que fue modificada genéticamente para coexpresar GM-CSF. En un ensayo clínico esta vacuna demostró reducir los transcritos BCR-ABL1 en 13 de 18 pacientes, 7 de los cuales obtuvieron una respuesta molecular completa.⁷

Células CAR-T

La respuesta inmunitaria mediada por células T es decisiva en el resultado terapéutico del tras-

plante alogénico de médula ósea en la leucemia mieloide crónica. Una tecnología innovadora implica la modificación genética del receptor de células T para favorecer el reconocimiento antígenico de epítopes tumorales generalmente crípticos y, por ende, elusivos, que contribuyen así a la evasión inmunitaria del tumor.

El desarrollo de la terapia con células CAR-T ha visto sus primeros éxitos impresionantes en el tratamiento de las neoplasias de linaje B induciendo hasta 90% de remisión completa en casos previamente resistentes o en recaída de leucemia linfoblástica aguda con respuestas sostenidas hasta por dos años.¹¹ Con todo lo discutido anteriormente es interesante considerar que el tratamiento de la leucemia mieloide crónica da la pauta para explorar un área de investigación que involucre a la ingeniería de las células CAR-T.

Inhibición de la síntesis de proteínas

El principio terapéutico de los TKI reside en su capacidad de bloquear la señalización del transcripto mutante BCR-ABL, protagónico en la biología de la enfermedad, entonces conceptualmente, inhibir la síntesis de tal proteína quimérica puede interferir efectivamente con el desarrollo de la leucemia mieloide crónica, como se describe más adelante. La omacetaxina, fármaco aprobado por la Dirección de Alimentos y Fármacos de Estados Unidos (FDA) en el tratamiento de la enfermedad, toma ventaja de este principio.

Omacetaxina

La omacetaxina tiene una historia de más de 40 años que se remonta a la herbolaria china, que describe el uso de extractos de la corteza de algunas especies de ciruelos y fue llevada al mundo occidental por el conde de Harrington, la especie de tal ciruelo se denominó *Cephalotaxus*

harringtonia. En los primeros ensayos clínicos que se realizaron en China utilizando mezclas de proporciones desconocidas de los compuestos activos se observó utilidad clínica en pacientes con leucemia mieloide crónica y aguda.¹²

La omacetaxina funciona como inhibidor de la síntesis proteica, previniendo la unión del t-ARN al ribosoma en la subunidad 60S, esto resulta en la inhibición global de la síntesis de proteínas, como BCR-ABL, MCL-1 y Myc. El fármaco también conduce a la activación de vías de apoptosis como capasas 9, 8 y 3. Además, la combinación con imatinib en ensayos preclínicos utilizando modelos murinos demostró ser capaz de contribuir a la reducción del reservorio de las LSC Ph+.¹³

La omacetaxina ha sido aprobada por la FDA para su administración en pacientes con leucemia mieloide crónica en fase crónica o acelerada con resistencia o intolerancia a dos o más TKI, con base en un ensayo clínico que incluyó 111 pacientes en fase crónica o acelerada, tratados previamente con dos o más TKI, incluido imatinib, donde 18% de los sujetos con fase crónica obtuvieron respuesta citogenética mayor con duración media de 12.5 meses y los pacientes en fase acelerada obtuvieron mejoría hematológica en 14% con media de duración de 14.7 meses. Debido a que el análisis de mutaciones está ampliamente disponible, la omacetaxina representa una opción de tratamiento para enfermos en fase crónica con mutación T315I.¹²

Microambiente y leucemia mieloide crónica (Cuadro 3)

El reconocimiento del papel que juega el microambiente en el mantenimiento de las células madre leucémicas ha sido bien reconocido en enfermedades como la leucemia linfocítica crónica y otras hemopatías. En la leucemia mieloide crónica las LSC Ph+ se ubican en un

nicho osteoblástico protector que contribuye a la quiescencia de las mismas y con ello, entre otros mecanismos, a su resistencia a la erradicación con la terapia basada en TKI.¹⁴ Conceptualmente la movilización de estas células de su ambiente protector mediante fármacos como plerixafor, su reclutamiento en el ciclo celular con factores de crecimiento como G-SCF o, bien, la perturbación negativa del microambiente, son todas estrategias que pueden contribuir a la erradicación definitiva de la enfermedad.¹⁵

Infortunadamente, en un ensayo clínico que involucró una terapia secuencial con lenogastrim seguido de imatinib no se demostró beneficio clínico ni pudo dilucidar la reducción en el compartimiento de células leucémicas CD34+.¹⁶ Mientras que los ensayos con plerixafor están en etapas preclínicas.¹⁵

Conclusión respecto a las estrategias de erradicación de las LSC Ph+

Queda claro que la erradicación de las células madre leucémicas constituye el Santo Grial del tratamiento de la leucemia mieloide crónica. Hasta el momento ha sido posible obtener curaciones funcionales que dependen para su persistencia de la represión constante y temporalmente indefinida de las células portadoras del transcripto BCR-ABL. Sólo una minoría de pacientes en ensayos clínicos cuidadosamente diseñados han podido prescindir de la administración de TKI y mantener un estado de no detección del transcripto BCR-ABL. Asimismo, la carga económica y el desconocimiento de los efectos adversos a largo plazo mediados por la terapia actual obligan a considerar la búsqueda de estrategias que puedan resultar eficaces en la curación total de la enfermedad. Hasta el momento ha quedado claro que la quiescencia, el efecto protector del nicho leucémico y la relativa insensibilidad de las LSC Ph+ a los TKI son las claves que impiden su erradicación definitiva.

Por tanto, es concebible que las estrategias futuras puedan incluir fármacos en combinación o de manera secuencial, capaces de modificar estos aspectos.

La combinación de inhibidores de TKI de segunda generación más INF- α pegilado ha probado ser clínicamente factible, mientras que la adición de un inhibidor de JAK2 a un esquema como el anterior podría ser la combinación que merezca un ensayo clínico cuidadosamente diseñado en la búsqueda de obtener el objetivo deseado, una vez que se trata de fármacos disponibles y clínicamente maduros.⁷

Asimismo, un aspecto poco explorado lo constituye el reconocimiento de la homeostasis intracelular como condición indispensable para que las vías de señalización funcionen apropiadamente y que la expresión génica ocurra. Es decir, las concentraciones adecuadas de iones y las condiciones óptimas del pH entre otros factores intracelulares resultan colateralmente decisivos para la supervivencia y proliferación celular. Una aproximación terapéutica, modificando la expresión de los canales iónicos transmembranales, ha sido hasta el momento sólo explotada eficazmente en el tratamiento de algunas afecciones cardiovasculares y neurológicas (hipertensión arterial, arritmias cardíacas, migraña, etc.). Esta estrategia, con fármacos o anticuerpos monoclonales capaces de modificar los canales iónicos, concebiblemente alteraría de manera negativa los mecanismos decisivos de supervivencia y proliferación celular y podría constituir un área de oportunidad aún inexplorada para la investigación preclínica temprana.¹⁷

REFERENCIAS

1. Rowley JD. A new consistent chromosomal abnormality in chronic myelogenous leukaemia identified by quinacrine fluorescence and giemsa staining. *Nature* 1973;243:290-293.
2. Schiffer CA. BCR-ABL tyrosine kinase inhibitors for chronic myelogenous leukemia. *N Engl J Med* 2007;357:258-65.
3. No authors listed. Ariad suspends ponatinib sales. *Cancer discov* 2014;6.
4. Mahon FX, Réa D, Guilhot J, Guilhot F, et al. Discontinuation of imatinib in patients with chronic myeloid leukaemia who have maintained complete molecular remission for at least 2 years: the prospective, multicentre Stop Imatinib (STIM) trial. *Lancet Oncol* 2010 Nov;11(11):1029-35.
5. Warsch W, Walz C, Sexl V. JAK of all trades: JAK2-STAT5 as a novel therapeutic targets in BCR-ABL1+ chronic myeloid leukemia. *Blood* 2013;122(13):2167-2175.
6. Sinclair A, Latif A L, Holyoake T L. Targeting survival pathways in chronic myeloid leukaemia stem cells. *Br J Pharmacol* 2013;169:1693-1707.
7. Ahmed Wesam, Van Etten Richard A. Alternative approaches to eradicating the malignant clone in chronic myeloid leukemia: tyrosine- kinase inhibitor combinations and beyond. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2013;189-200.
8. Yang Ke, Fu Li-wu. Mechanisms of resistance to BCR-ABL TKIs and the therapeutic strategies: A review. *Crit Rev Oncol/Hematol* 2015;27:277-292.
9. Talpaz M, Hehlmann R, Quintás-Cardama A, Mercer J, Cortes J. Re-emergence of interferon- α in the treatment of chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2013;27:803-812.
10. Preudhomme C, Guilhot J, Nicolini FE, Guerci-Bresler A, Rigal-Huguet F, et al. Imatinib plus peginterferon alfa-2a in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2010 Dec 23;363(26):2511-21.
11. Sharpe M, Mount N. Genetically modified T cells in cancer therapy: opportunities and challenges. *Disease Models & Mechanisms* 2015;8:337-350.
12. Jabbour E. Chronic myeloid leukemia- What else is there beyond protein kinase inhibitors? *Oncol Hematol Rev* 2014;97-102.
13. Chen Y, Li S. Omacetaxine mepesuccinate in the treatment of intractable chronic myeloid leukemia. *Onco Targets and therapy* 2014;7:177-186.
14. Aristizabal JA, Chandia M, Del Cañizo MC, Sánchez-Guijo F. Microambiente medular en la leucemia mieloide crónica: su relación con la enfermedad y la respuesta al tratamiento. *Rev Med Chile* 2014;142:599-605.
15. Weisberg E, Azab AK, Manley PW, et al. Inhibition of CXCR4 in CML cells disrupts their interaction with the bone marrow microenvironment and sensitizes them to nilotinib. *Leukemia* 2012;26(5):985-990.
16. Drummond MW, Heaney N, Kaeda J, et al. A pilot study of continuous imatinib vs pulsed imatinib with or without G-CSF in CML patients who have achieved a complete cytogenetic response. *Leukemia* 2009;23(6):1199-1201.
17. Dobrovinskaya O, Delgado-Enciso I, Quintero-Castro LJ, Best-Aguilera CR, et al. Placing ion channels into a signaling network of T cells: from maturing thymocytes to healthy T lymphocytes or leukemic T lymphoblasts. *Biomed Res Int* 2015;2015:750203.