

El Residente

## REVISIÓN - ENSAYO

# Células troncales leucémicas: una mirada rápida

Sócrates Avilés-Vázquez,\* Dafne Linda Moreno-Lorenzana,\* Antonieta Chávez-González\*

**RESUMEN.** Evidencia creciente de los últimos años indica que el comportamiento tumoral está gobernado por la presencia de células troncales que comparten diversas características con las células troncales normales de cada tejido pero que al mismo tiempo muestran particularidades que las han colocado como un tema de gran interés para la investigación científica básica y para el área clínica. En esta revisión, se presenta un panorama general de la biología de las células troncales tumorales, tomando como modelo las leucemias mieloídes, que a la fecha son el sistema mejor descrito y que ha mostrado la pauta para el estudio de células troncales presentes en tumores sólidos.

**Palabras clave:** Células troncales leucémicas, leucemias mieloídes, hematopoyesis.

**ABSTRACT.** In the last years, the evidence shows that tumor behavior is governed by the presence of stem cells that share several features with normal stem cells but at the same time, show particular characteristics that are important for scientific research and the medical area. In this review, we focus on the biology of leukemic stem cells like a model for the study of cancer stem cells in solid tumors.

**Key words:** Leukemic stem cells, myeloid leukemia, hematopoiesis.

## INTRODUCCIÓN

Es evidente que la hematopoyesis es un proceso muy complejo en el que participan diversos tipos celulares y sus productos; todos éstos interactúan estrechamente para permitir que la producción de células sanguíneas ocurra de manera controlada. Sin embargo, cuando se presentan alteraciones en alguno de los compartimentos del sistema hematopoyético (sobre todo

en los más primitivos), la producción de células sanguíneas puede verse afectada, de manera que los niveles de células circulantes son abatidos drásticamente o incrementados muy por encima de lo normal, lo que puede llevar a estados fisiológicos muy delicados e, incluso, a la muerte del individuo.<sup>1</sup> Dentro de las alteraciones que incrementan muy por encima de lo normal el número de células circulantes se encuentran las leucemias.

\* Laboratorio de Células Troncales Leucémicas. Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Oncológicas. Hospital de Oncología. Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social.

Correspondencia:

Dra. María Antonieta Chávez-González

Esperanza No. 1021, C403, Colonia Narvarte, CP. 03020, Delegación Benito Juárez, México, D.F.

Tel: 56 27 69 00, ext. 22704

E-mail: acgtony@yahoo.com.mx

Recibido: 21 de abril del 2014. Aceptado con modificaciones: 18 de agosto del 2014.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en: [www.medicgraphic.com/elresidente](http://www.medicgraphic.com/elresidente)

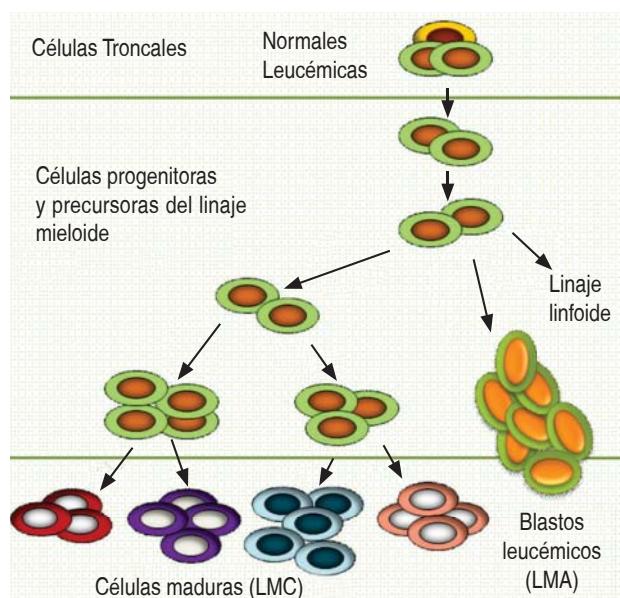
## CÉLULAS TRONCALES LEUCÉMICAS: IDENTIFICACIÓN, FENOTIPO Y CARACTERÍSTICAS

Las leucemias se pueden definir como un grupo de enfermedades del sistema hematopoyético caracterizadas por el incremento en el número de células sanguíneas en circulación y médula ósea causado por un desequilibrio en la proliferación, muerte y diferenciación de las células primitivas hematopoyéticas residentes de la médula ósea. Dependiendo del grado de madurez en que las células ven afectada su diferenciación, éstas se pueden clasificar en agudas (cuando la afectación provoca un arresto en etapas inmaduras y, por lo tanto, se encuentran blastos en circulación) o crónicas (aquellas en las que las células anormales están terminalmente diferenciadas y no se pueden distinguir morfológicamente de la población celular normal en circulación) (*Figura 1*). Además, las leucemias se subdividen en mieloides o linfoides de acuerdo con el linaje en que se originan, de manera que existen cuatro grandes grupos de leucemias que a su vez, se subdividen en tipos o subtipos, dependiendo de las particularidades de cada una.<sup>2</sup>

En la hematopoyesis leucémica de tipo mielode, se ha descrito que al igual que en la hematopoyesis normal, existe un orden jerárquico, y en la punta de la pirámide se encuentran las células troncales leucémicas (CTL), que de forma semejante a las células troncales hematopoyéticas normales, tienen la capacidad de autorrenovarse, dividirse y dar lugar a linajes celulares heterogéneos, por lo que funcionalmente son responsables del mantenimiento de la enfermedad. Las CTL generan progenitores y precursores tumorales, que son poblaciones transitorias que favorecen la amplificación numérica y que por lo tanto, constituyen el grueso de la población, de manera que en un sujeto enfermo la hematopoyesis residual normal (que nunca desaparece) siempre se encuentra enmascarada por el crecimiento tumoral.

El primer grupo de investigación en demostrar la existencia de CTL fue el de John Dick en la Universidad de Toronto, en Canadá, en

1994, donde a partir de muestras de sujetos con leucemia mieloide aguda (LMA) y utilizando un modelo de xenotrasplante en ratones inmunodeficientes (SCID y NOD/SCID) identificaron, a través de trasplantes seriales, una población con fenotipo CD34<sup>+</sup> CD38<sup>-</sup> capaz de recapitular y reconstituir la hematopoyesis leucémica humana en los ratones.<sup>3</sup> Tres años más tarde, el mismo grupo de investigación y bajo el mismo abordaje experimental demostró que la leucemia mieloide crónica (LMC) también contiene una población de CTL con fenotipo CD34<sup>+</sup> CD38<sup>-</sup> pero, a diferencia de la LMA,<sup>4</sup> en donde se ha encontrado que las CTL expresan aberrantemente diversos marcadores de superficie (CD44, CD90, CD96, CD117, CD123, etcétera),<sup>2</sup> las CTL de LMC sólo parecen expresar aberrantemente la proteína accesoria del receptor de IL-1 (IL1RAP).<sup>5</sup>



**Figura 1.** Jerarquía hematopoyética en leucemias mieloides. Las leucemias mieloides se originan en una población de células troncales leucémicas (CTL) que coexisten en la médula ósea con células troncales normales (CTN). Las CTL generan células progenitoras y precursoras hematopoyéticas que en el caso de la LMC producirán células maduras circulantes, mientras que para la LMA se originarán blastos leucémicos, también presentes en la circulación. La existencia de células troncales leucémicas en las leucemias de linaje linfóide aún se encuentra sujeta a investigación.

Además de las anormalidades fenotípicas, las CTL presentan alteraciones funciones celulares como proliferación, apoptosis, adhesión a los componentes del microambiente, estrés oxidativo, regulación en el ciclo celular, etcétera (*Figura 2A*).<sup>2</sup> Dichas alteraciones se asocian directamente a daños moleculares, ya que se ha descrito que en más del 80% de los casos de leucemia mieloide hay por lo menos una alteración cromosómica, razón por la cual se ha propuesto el modelo del doble *hit* para el desarrollo de leucemias. De acuerdo con este modelo, el primer *hit* está asociado con un bloqueo en los procesos de diferenciación, mientras que el segundo *hit* está relacionado con un incremento en la proliferación y/o disminución en los mecanismos de muerte celular.<sup>6</sup>

En la LMA, las ventajas de proliferación son provistas por la activación de receptores para factores de crecimiento que envían continuamente señales mitogénicas; por ejemplo, se han identificado mutaciones en el receptor para el ligando de la tirosina fetal 3 (flt3) entre el 17 y 34% de los sujetos con LMA, mientras que otro 50% expresa altos niveles del receptor normal. Asimismo, se ha descrito que el receptor para el factor de células troncales c-kit se encuentra sobreexpresado en más del 80% de los casos de LMA<sup>6</sup>. En la LMC, la sola presencia de la proteína tirosina cinasa BCR-ABL (producto de la translocación recíproca entre los cromosomas 9 y 22), que se encuentra en más del 95% de los pacientes con LMC, es suficiente para mantener activas las vías de señalización implicadas en la proliferación celular.<sup>2</sup> Aunado a ello, en años recientes se ha sugerido que los tumores pueden asociar su alta tasa de proliferación a un incremento en el nivel de especies reactivas de oxígeno (ROS), e incluso ha quedado contundentemente demostrado que por lo menos en las CTL de sujetos con LMC el nivel de ROS se encuentra varias veces incrementado en comparación con su contraparte normal.<sup>7</sup>

En cuanto a las alteraciones en los mecanismos de muerte celular, se ha descrito que en las leucemias mieloides existe modificación en la expresión de moléculas reguladoras de la

apoptosis, de manera que hay pérdida de función de moléculas proapoptóticas, entre las que se encuentran Bax, Bad y Bak, al tiempo que existe ganancia de función de proteínas antiaapoptóticas como Bcl-2, Bcl-xL y Mcl-1, eventos que se asocian al desarrollo y mantenimiento tumoral.<sup>8</sup>

Otra alteración detectada en las CTL es la permanencia en el microambiente hematopoyético, lo cual se puede interpretar como la perdida de adhesión al estroma de la médula ósea, evento que provoca que células inmaduras (en su mayoría células progenitoras y precursoras) sean detectadas prematuramente en la circulación sanguínea, tal y como sucede en cualquier momento de la LMA o en la etapa de crisis blástica de la LMC. En esta alteración se ha involucrado una gran gama de modificaciones entre las interacciones que guardan las CTL con su microambiente, incluyendo interacciones vía citocinas y quimiocinas, modificación en la expresión y regulación de moléculas de adhesión y componentes de la matriz extracelular, etcétera; se ha llegado incluso a plantear que las CTL modifican y/o generan sus propios microambientes, constituyendo así un santuario para su permanencia, incluso después del uso de agentes terapéuticos.<sup>2,9</sup>

Si bien es cierto que las leucemias se caracterizan por las altas tasas de proliferación y los altos números celulares detectados en los pacientes, las CTL, al igual que las CTH normales, se encuentran en estado de quiescencia y son sólo las poblaciones transitorias las que se encuentran en alta proliferación e incluso presentan ciclos celulares más cortos que su contraparte normal. El hecho de que las CTL se encuentren en quiescencia asegura la existencia de un número celular suficiente para mantener el crecimiento leucémico e incluso reaparecer pese a las diferentes opciones terapéuticas.<sup>10</sup> Cabe mencionar que el hallazgo de la quiescencia en las CTL ha modificado el curso de la investigación en esta área, y actualmente la investigación científica se enfoca en encontrar agentes que permitan eliminar las poblaciones troncales anormales aún en estado quiescente.

## OPCIONES TERAPÉUTICAS

El avance en el conocimiento de los mecanismos moleculares que intervienen en las leucemias mieloides ha permitido mejorar el diagnóstico, pronóstico y tratamiento de los pacientes; sin embargo, la heterogeneidad de la enfermedad no ha permitido asociar un evento molecular particular que permita usar un único agente para el tratamiento de las diferentes leucemias, por lo que el tratamiento es variable dependiendo del tipo de leucemia.

De manera general, las leucemias agudas se tratan con agentes citotóxicos que permiten eliminar la mayor parte de células leucémicas (blastos), y desde hace 40 años se usa la combinación de arabinósido de citosina y antraciclinas como primera línea de tratamiento,<sup>11</sup> aunque en casos particulares —como en la leucemia promielocítica aguda (un subtipo de LMA caracterizado por la translocación t[15;17])— el uso de ácido transretinoico (ATRA) como promotor de la diferenciación en combinación con agentes convencionales e incluso trióxido de arsénico mejoró entre 90 y 94% los resultados en pacientes con reciente diagnóstico.<sup>12</sup>

El uso de agentes que promueven hipometilación, como Azacitidina y Decitabina, agentes inhibidores de la actividad cinasa FLT3-ITD (Midostaurin, Lestauternib y Quizartinib), así como la molécula gentuzumab ozogamicin, dirigido a moléculas aberrantemente expresadas en la superficie de las células leucémicas ha sido de gran utilidad; sin embargo, los resultados no en todos los casos han sido los esperados, y esto muy probablemente se asocia con la falta de sensibilidad de la CTL a dichos agentes y, en consecuencia, a su permanencia en médula ósea.<sup>13-18</sup>

En el caso de las leucemias crónicas, los agentes terapéuticos tienen como principal efecto suprimir la producción de leucocitos y, sin duda, el fármaco que ha revolucionado el tratamiento de la LMC es el Inhibidor de la Transducción de Señales 571 (STI571), también llamado Imatinib. Dicho fármaco fue diseñado como resultado de la identificación de

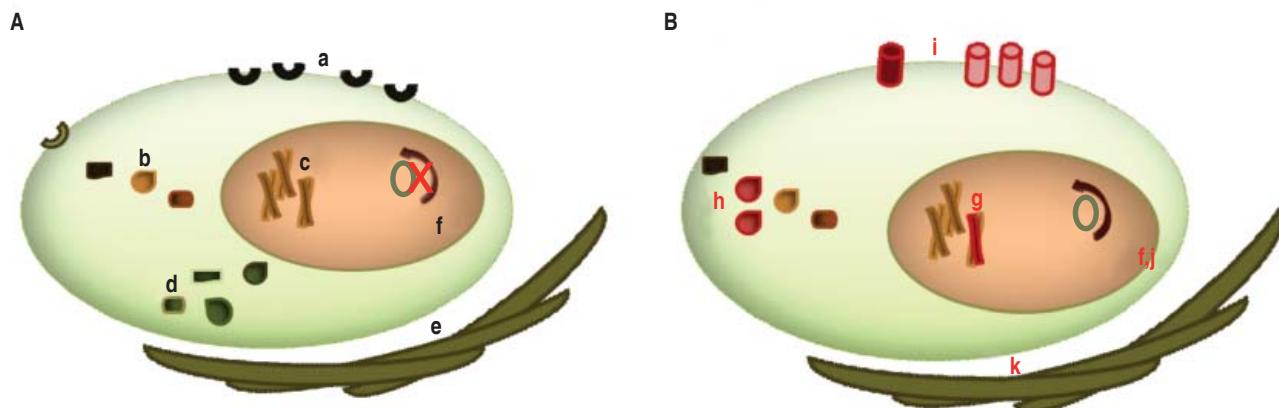
una alteración molecular característica de LMC y demostró ser un inhibidor competitivo de la actividad cinasa de BCR-ABL, capaz de reducir la proliferación y formación de colonias hematopoyéticas BCR-ABL positivas hasta en un 98%.<sup>19</sup>

En estudios clínicos, el Imatinib es capaz de inducir supervivencia global hasta en aproximadamente el 80% de los pacientes.<sup>20</sup> Sin embargo, existen casos de intolerancia o resistencia al fármaco, por lo que actualmente se emplean agentes (llamados inhibidores de cinasas de tirosina de segunda generación) más potentes y con la capacidad de inhibir a otras moléculas. Dentro de esos inhibidores se encuentran Dasatinib, Nilotinib y Ponatinib; aunque han mostrado tener buenos resultados en la clínica, ninguno de ellos es capaz de eliminar a la población de CTL quiescente responsable de la permanencia de la enfermedad.<sup>21</sup>

Ante la falta de contundencia en la eliminación de las CTL, el trasplante de alogénico de médula ósea es la única terapia curativa que existe para ambos tipos de leucemias mieloides. Sin embargo, este procedimiento tiene la particularidad que para su realización es necesario someter al paciente a altas dosis de quimioterapia (incluso puede combinarse con radioterapia), y este acondicionamiento puede llevar a la muerte a pacientes mayores, además de que se corre el riesgo de presentar enfermedad injerto contra hospedero y una inadecuada histocompatibilidad con el donador.<sup>22</sup> Por esta razón, debe ser cuidadosamente analizada la realización del mismo.

## RESISTENCIA AL TRATAMIENTO Y NUEVAS TERAPIAS

Como ha quedado descrito en párrafos anteriores, ninguna de las opciones terapéuticas utilizadas en la actualidad es capaz de eliminar a las CTL, siendo la principal causa la quiescencia de las mismas, ya que los agentes utilizados para tratar la leucemia tienen como principal función eliminar a las células que se encuentran en proliferación, y dentro del sistema he-



**Figura 2.** Principales alteraciones biológicas (**A**) y mecanismos de resistencia (**B**) presentes en las CTL. **a)** Expresión aberrante de proteínas de superficie, **b)** expresión y actividad aberrante de moléculas reguladoras de la proliferación, **c)** modificaciones genéticas, **d)** alteraciones en moléculas involucradas en apoptosis, **e)** defectos en la interacción de la CTL con su microambiente, **f)** quiescencia celular, **g)** adquisición de aberraciones citogenéticas adicionales, **h)** activación de nuevas vías de señalización, **i)** cambio en la expresión de moléculas transportadoras de fármacos, **j)** mantenimiento de la quiescencia celular y **k)** protección de las CTL por los componentes y mecanismos relacionados con el microambiente.

matopoyético leucémico las células proliferantes corresponden a poblaciones progenitoras y precursoras, mientras que las CTL permanecen insensibles a los fármacos y, además, parecen estar protegidas por sus nichos, los cuales les brindan protección contra los agentes citotóxicos al tiempo que parecen favorecer la quiescencia, así como su supervivencia y autorrenovación (*Figura 2B*).<sup>23</sup>

Aunado a lo anterior, las CTL mantienen una alta expresión de moléculas de la familia ABC, que funcionan expulsando la mayoría de los fármacos de la célula como mecanismo de autoprotección, afectando con ello las concentraciones intracelulares requeridas para generar el efecto antileucémico. Además, las CTL tienen una baja presencia y actividad de los transportadores que ingresan los fármacos a la célula, tal y como se ha descrito con el transportador OCT-1 que se encuentra involucrado con el ingreso de Imatinib a la CTL de LMC (*Figura 2B*).<sup>24</sup>

Mutaciones en los sitios de unión a los fármacos, así como adquisición de nuevas anomalidades citogenéticas son otros mecanismos de resistencia responsables de la pérdida de actividad de agentes quimioterapéuticos en CTL (*Figura 2B*), siendo el caso mejor documentado

la mutación T315I presente en LMC,<sup>25</sup> y para la cual se ha desarrollado recientemente el inhibidor GNF-2, que ha mostrado reducir las poblaciones leucémicas en pacientes que poseen mutaciones en los sitios de unión a inhibidores de BCR-ABL.<sup>26</sup>

La inhibición de vías de señalización propias de CTL es una opción terapéutica muy factible y con desarrollos crecientes en los últimos años; ejemplo de ellos son las moléculas LMC30 y ciclopamina, que se usan para inhibir las vías de Alox 5 y Hedgehog, respectivamente, en CTL y que se han involucrado con funciones de autorrenovación y supervivencia.<sup>27,28</sup>

La inhibición de la proteína chaperona HSP90 es una de las nuevas opciones terapéuticas, ya que proteínas como BCR-ABL, SRC y FLT3 (implicadas en LMC y LMA) son asistidas por HSP90 para su apropiado plegamiento y evitar así su degradación, de manera que la inhibición de HSP90 por agentes como IPI-540 o PUH71 ha mostrado inhibir la actividad maligna en CTL de ambas leucemias.<sup>29</sup>

Un abordaje de gran trascendencia en la eliminación de CTL ha sido la búsqueda de agentes que permitan eliminar a aquellas CTL que se encuentran en estado quiescente y que en consecuencia, son las responsables de

las recaídas después de que el tratamiento es suspendido. En ese sentido, el uso de agentes inhibidores del factor de transcripción NFkB y ROS (que se encuentran altamente expresados en CTL) ha representado una estrategia muy eficiente, y aunque su uso terapéutico aún se encuentra en desarrollo,<sup>30</sup> debe considerarse que la CTL tiene más de un mecanismo que le permite mantener su estado transformante, de manera que muy probablemente la vía para su eliminación futura sea el uso de agentes que permitan inicialmente eliminar el grueso de la población leucémica, tal y como sucede con las terapias convencionales, y una vez reducida la población, tratar de incidir en las CTL, tomando como ventaja sus propias anomalías biológicas y con una afectación mínima de las células troncales normales.

## CONCLUSIONES

La presencia de células troncales en diversos tumores ha revolucionado la forma de entender, estudiar y abordar el cáncer. Sin embargo, aunque la generación del conocimiento en esta área ha avanzado considerablemente, es claro que aún quedan importantes huecos de conocimiento que deben ser abordados desde el punto de vista científico y, posteriormente, trasladados al área clínica, de manera que permitan la posibilidad de establecer estrategias terapéuticas específicas para la eliminación tumoral. Dichos conocimientos sólo pueden ser alcanzados en un ámbito multidisciplinario en el que se conjunten conocimientos básicos y clínicos, siempre en favor de mejorar la calidad de vida de los pacientes.

## BIBLIOGRAFÍA

- Mayani H, Flores-Figueroa E, Pelayo R, Montesinos JJ, Flores-Guzmán P, Chávez-González A. Hematopoiesis. *Cancerología*. 2007; 95-107.
- Pelayo R, Santa-Olalla J, Velasco I. Células troncales y medicina regenerativa. Universidad Nacional Autónoma de México. 2011.
- Bonnet D, Dick J. Human acute leukemia is organized as a hierarchy that originates from primitive hematopoietic cell. *Nature*. 1997; 3 (7): 730-737.
- Dazzi F, Capelli D, Hasserjian R, Cotter F, Corbo M, Polletti A et al. The kinetics and extent of engraftment of chronic myelogenous leukemia cells in non-obese diabetic/severe combined immunodeficiency mice reflect the phase of the donor's disease: an *in vivo* model of chronic myelogenous leukemia biology. *Blood*. 1998; 92 (4): 1390-1396.
- Jaras M, Johnels P, Hanse N, Agersam H, Tsapogos P, Rissler M et al. Isolation and killing of candidate chronic myeloid leukemia stem cell by antibody targeting of IL-1 receptor accessory protein. *PNAS*. 2010; 107 (37): 16280-16285.
- Dash A, Gilliland DG. Molecular genetics of acute myeloid leukaemia. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2001; 14: 49-64.
- Chávez-González A, Moreno-Lorenzana D, Avilés-Vázquez S, Mayani H. Hematopoietic stem cell in chronic myeloid leukemia. *Intech*. 2013; 136-154.
- Warner JK, Wang JC, Hope KJ, Jin L, Dick J. Concepts of human leukemia development. *Oncogene*. 2004; 23: 7164-7177.
- Konopleva M, Tabe Y, Zeng Z, Andreeff M. Therapeutic targeting of microenvironmental interactions in leukemia: mechanisms and approaches. *Drug Resist Updat*. 2009; 12 (4-5): 103-113.
- Holyoake T, Jiang X, Eaves C, Eaves A. Isolation of a highly quiescent subpopulation of primitive leukemic cells in chronic myeloid leukemia. *Blood*. 1999; 94 (6): 2056-2064.
- Yates JW, Wallace Jr HJ, Ellison RR, Holland JF. Cytosine arabinoside (NSC-63878) and daunorubicin (NSC-83142) therapy in acute nonlymphocytic leukemia. *Cancer Chemother Rep*. 1973; 57 (4): 485-488.
- Hu J, Liu YF, Wu CF, Xu F, Shen ZX, Zhu YM et al. Long-term efficacy and safety of all-trans retinoic acid/arsenic trioxide-based therapy in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009; 106 (9): 3342-3347.
- Fenaux P, Mufti GJ, Hellström-Lindberg E, Santini V, Gattermann N, Germing U et al. Azacitidine prolongs overall survival compared with conventional care regimens in elderly patients with low bone marrow blast count acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 2010; 28 (4): 562-569.
- Cashen AF, Schiller GJ, O'Donnell MR, DiPersio JF. Multicenter, phase II study of decitabine for the first-line treatment of older patients with acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 2010; 28 (4): 556-561.
- Cortes JE, Perl AE, Dombret H, Kayser S, Steffen B, Rousset P et al. Final results of a phase 2 open-label, monotherapy efficacy and safety study of quizartinib (AC220) in patients ≥ 60 years of age with FLT3 ITD positive or negative relapsed/refractory acute myeloid leukemia. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*. 2012; 120: 48.
- Knapper S, Burnett AK, Littlewood T, Kell WJ, Agrawal S, Chopra R et al. A phase 2 trial of the FLT3 inhibitor lestaurtinib (CEP701) as first-line treatment for older

- patients with acute myeloid leukemia not considered fit for intensive chemotherapy. *Blood.* 2006; 108 (10): 3262-3270.
- 17. Pratz KW, Cortes J, Roboz GJ, Rao N, Arowojolu O, Stine A et al. A pharmacodynamic study of the FLT3 inhibitor KW-2449 yields insight into the basis for clinical response. *Blood.* 2009; 113 (17): 3938-3946.
  - 18. Castaigne S, Pautas C, Terré C, Raffoux E, Bordessoule D, Bastie JN et al. Effect of gemtuzumab ozogamicin on survival of adult patients with *de novo* acute myeloid leukemia (ALFA-0701): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet.* 2012; 379: 1508-1516.
  - 19. Druker BJ, Tamura S, Buchdunger E, Ohno S, Segal GM, Fanning S et al. Effects of a selective inhibitor of the Abl tyrosine kinase on the growth of Bcr-Abl positive cells. *Nat Med.* 1996; 2 (5): 561-566.
  - 20. Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ, Peng B, Buchdunger E, Ford JM et al. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2001; 344 (14): 1031-1037.
  - 21. Avilés-Vázquez S, Chávez-González A, Mayani H. Inhibidores de cinasas de tirosina (ICT): la nueva revolución en el tratamiento de la leucemia mieloide crónica (LMC). *Gac Med Mex.* 2013; 149 (6): 646-654.
  - 22. Polleyea DA, Kohrt HE, Medeiros BC. Acute myeloid leukemia in the elderly: a review. *Br J Haematol.* 2011; 152 (5): 524-542.
  - 23. Cukierman E, Bassi D. The mesenchymal tumor microenvironment: a drug resistant niche. *Cell Adhes Migr.* 2012; 6 (3): 285-296.
  - 24. Chávez-González, Avilés-Vázquez, Moreno-Lorenzana, Mayani V. Hematopoietic stem cells in chronic myeloid leukemia. In: Alimoghaddam K (ed). *Stem cell biology in normal life and diseases.* Intech; 2013. pp. 137-164.
  - 25. Apperley JF. Part I: Mechanisms of resistance to imatinib in chronic myeloid leukaemia. *Lancet Oncol.* 2007; 8 (11): 1018-1029.
  - 26. Mian AA, Metodieva A, Badura A, Khateb M, Ruimi N, Najajreh Y et al. Allosteric inhibition enhances the efficacy of ABL kinase inhibitors to target unmutated BCR-ABL and BCR-ABL-T315I. *BMC Cancer.* 2012; 12: 411.
  - 27. Chen Y, Hu Y, Zhang H, Peng C, Li S. Loss of the Alox5 gene impairs leukemia stem cells and prevents chronic myeloid leukemia. *Nat Genet.* 2009; 41 (7): 783-792.
  - 28. Drugosz AA, Talpaz M. Following the hedgehog to new cancer therapies. *N Engl J Med.* 2009; 361 (12): 1202-1205.
  - 29. Peng C, Brain J, Hu Y, Goodrich A, Kong L, Grayzel D et al. Inhibition of heat shock protein 90 prolongs survival of mice with BCR-ABL-T315I-induced leukemia and suppresses leukemic stem cells. *Blood.* 2007; 110 (2): 678-685.
  - 30. Guzmán ML, Rossi RM, Neelakantan S, Li X, Corbett CA, Hassane DC et al. An orally bioavailable parthenolide analog selectively eradicates acute myelogenous leukemia stem and progenitor cells. *Blood.* 2007; 110 (13): 4427-4435.