

Д.А. Лисенко

Л.М. Ісакова

Вінницький державний медичний  
університет ім. М.І. Пирогова,  
Вінниця, Україна

Інститут гематології та  
трансфузіології АМН України,  
Київ, Україна

**Ключові слова:** апоптоз,  
хронічна мієлоїдна лейкемія,  
онкогени, терапія,  
імунокомпетентні клітини.

## ПЕРСПЕКТИВИ ВИКОРИСТАННЯ ІНДУКТОРІВ АПОПТОЗУ ПРИ ХРОНІЧНІЙ МІЄЛОЇДНІЙ ЛЕЙКЕМІЇ

**Резюме.** В огляді представлено сучасні уявлення про роль апоптозу в патогенезі хронічної мієлоїдної лейкемії. Розглянуто роль онкогенів та антионкогенів у механізмі блокади апоптозу та медикаментозної резистентності, а також можливості та перспективи терапевтичного впливу деяких модулаторів на апоптоз при хронічній мієлоїдній лейкемії.

Апоптоз — це особлива форма клітинної смерті. В доступній літературі можна знайти описання його морфологічних, біохімічних та ультраструктурних ознак [1–5]. Протягом останніх 10 років активно досліджується роль апоптозу в розвитку різних патологічних станів [3–6]. Регульовальна роль апоптозу в клітинному циклі при пухлинних захворюваннях спонукала до вивчення цього феномена та визначення ролі онкогенів в його реалізації. Важливе значення апоптозу у виникненні онкологічних захворювань стало підґрунтям для розвитку нового напрямку протипухлинної терапії. Вплив на апоптоз за допомогою різних модулаторів сьогодні розробляється та досліджується на різноманітних експериментальних та клінічних моделях. Ряд наукових робіт присвячено з'ясуванню ролі апоптозу в патогенезі онкогематологічних захворювань [6–9], зокрема фундаментальним аспектам регуляції апоптозу при хронічній мієлоїдній лейкемії (ХМЛ) [8–10].

Враховуючи відсутність узагальнюючих оглядів, присвячених ролі апоптозу в системі терапевтичних засобів, актуальним слід вважати аналіз досягнутого та перспектив подальших досліджень цього феномена і можливість його використання під час лікування хворих.

Не виключено, що апоптоз відіграє певну роль у патогенезі ХМЛ. Як відомо, ключовою біохімічною зміною в трансформованих клітинах при цьому захворюванні є підвищена ABL-кіназна активність [9, 10]. Ця активність проявляється внаслідок транспозиції між хромосомами 9 та 22, утворення онкогена *bcr/abl* з подальшим продукуванням патологічного білка з тирозинкіназою активністю, який, в свою чергу, блокує апоптоз клітин пухлинного клону [9–12]. Доведеним є факт про знижену загибель лейкемічних клітин при ХМЛ внаслідок патологічної блокади апоптозу онкогенами, зокрема *bcr/abl*, при цьому блокується Ап як у зрілих клітинах, так і в клітинах-попередниках, дія онкогена імітує дію інтерлейкіну-3 [13].

На внутрішньоклітинному рівні захист від апоптозу онкогеном *bcr/abl* досягається шляхом пере-

ривання протеолізу внаслідок відсутності активації каспаз-3 і порушення виходу цитохрому С з мітохондрій у відповідь на апоптозні стимули [14]. Деякі дослідники окремим важливим елементом захисту від апоптозу при ХМЛ вважають дефекти рецепторів клітинної мембрани пухлинних клітин, що робить клітину нечутливою до зовнішніх апоптотичних подразнень [15]. Інгібіція апоптозу досягається не тільки за рахунок підвищення активності онкогенів, але й при інактивації антионкогена p53, що частіше спостерігається при переході захворювання у фазу бластної кризи (БК) [16–18].

Рівень білків BCR/ABL і *Bcl-2* визначає рівень антиапоптозного захисту [19]. Існують дані про причетність онкогенів *Bcl-2* та *myc* шляхом блокування апоптозу до переходу ХМЛ у фазу акселерації (ФА) [20, 21]. Відомо також, що одним з ускладнень хіміотерапії є мутації в пухлинних клітинах, що парадоксально прискорюють перехід у фазу БК внаслідок посилення інгібіції апоптозу мутованими генами [22].

Під час вивчення експресії онкогенів *Bcl-2* і *myc* в динаміці захворювання виявлено, що рівень BCL-2 практично не змінювався, а рівень MYC значно підвищувався при переході в ФА та БК [23]. Таким чином, можна зробити висновки про неоднакову участь різних онкогенів у розвитку ХМЛ, що потребує направленої корекції онкогенів на різних етапах захворювання.

За результатами вивчення специфічних «рецепторів смерті» на клітинах ХМЛ виявлено експресію CD 95 (Fas/APO-1) в нечисленній популяції бластних клітин у хронічну фазу. Цей антиген виявляли також на бластних клітинах при переході захворювання у ФА і БК. Одночасно він був відсутній в усі фази у більш диференційованих клітинах гранулоцитарного ряду при інших захворюваннях [24]. Дослідники вважають Fas-опосередкований механізм апоптозу частиною диференційованого процесу на дискретних етапах гемопоєзу, порушення якого лежить в основі розвитку ХМЛ.

Окремо досліджували вплив на лейкемічні клітини різних індукторів апоптозу (цитостатики, циток-

іни, електромагнітне випромінювання). Деякі з вивчених препаратів входять до протоколів лікування хворих на ХМЛ [25–27]. Трансформовані клітини при ХМЛ відповідають на такі подразники, хоча і меншою мірою, ніж нормальні клітини крові. Є дані про реалізацію механізму резистентності до цитостатиків при ХМЛ через блокаду апоптозу тирозинкіназою ABL внутрішньоклітинних сигналів запуску апоптозу після зовнішнього медикаментозного впливу [28].

При аналізі впливу на апоптоз при ХМЛ терапевтичних заходів останні можна класифікувати на декілька основних груп за механізмом дії:

1) традиційні цитостатичні препарати, що застосовуються у вигляді монокіміотерапії (гідроксисечовина, бусульфан) або в комбінації – цитарабін, доксорубіцин та ін.; 2) цитокіни, такі, як інтерферон альфа (ІФН $\alpha$ ); 3) антисенсові олігонуклеотиди (АО) до онкогенів; 4) внутрішньоклітинні індуктори апоптозу в пухлинних клітинах; 5) ретиноїди (олл-транс-ретиноева кислота, 13-цис-ретиноева кислота тощо).

Препарати першої групи широко застосовують при ХМЛ, але терапія цитостатиками не спричинює повної та довготривалої ремісії [29–31]. Тому зараз вивчають вплив нових цитостатичних препаратів, їх комбінацій на апоптоз в порівнянні зі стандартними схемами хіміотерапії ХМЛ [31].

Так, виявлено чутливість резистентних до апоптозу бластних клітин, до флударабіну в комбінації з цисплатином *in vitro*, що сприяє покращанню результатів лікування [32]. Існує також позитивний досвід застосування 2-хлордезоксиаденозину в хронічній фазі ХМЛ щодо індукovanого впливу на апоптоз [33].

Відносно цитокінів, то ефективність ІФН $\alpha$  відома, препарат при ХМЛ застосовують давно. Його використання в комбінації з цитостатиками сприяє подовженню тривалості життя хворих удвічі в порівнянні з монокіміотерапією, але повного одужання досягти не вдається [29–34]. На сьогодні не існує однозначного погляду на режим (доза, тривалість) введення ІФН $\alpha$ , який забезпечує оптимальну ефективність та безпеку лікування, що не в останню чергу обумовлено недостатніми даними про вплив препарату на пухлинні клітини при ХМЛ [35–38].

Припускають, що одним із механізмів терапевтичного впливу ІФН $\alpha$  при ХМЛ є стимуляція препаратом цитотоксичних клітин, які, в свою чергу, індукують апоптоз у пухлинному клоні [38, 39]. Експериментально доведено, що при застосуванні ІФН $\alpha$  посилюється експресія антигена Fas/Apo-1 на пухлинних CD34<sup>+</sup>-клітинах. Існує думка, що через Fas-рецептори імунна система включається в регуляцію кінетики пухлинних клітин [40]. Але слід зазначити, що на сьогодні багато питань щодо впливу ІФН $\alpha$  на апоптоз залишаються нез'ясованими: вибіркова дія препарату на стовбурові кровотвірні клітини, практично відсутність впливу – на зрілі гранулоцити, які більше готові до запуску апоптозу, співвідношення диференційованого та апоптозіндукованого ефектів цитокіну.

Цікавими виявились результати дослідження сумісного застосування ІФН $\alpha$  та ІФН $\gamma$ . Ця комбінація цитокінів посилює їх дію на онкоген *bcr/abl*, що сприяє розвитку апоптозу лейкемічних клітин [41]. Досліджували комбінації ІФН $\alpha$  з хіміотерапевтичними препаратами і для оцінки ефективності такої схеми використовували показники апоптозу пухлинних клітин. Виявлено високий апоптозіндукований потенціал дослідженої комбінації *in vitro* [42].

Якщо застосування препаратів вказаних вище перших двох груп є традиційним при ХМЛ, то три останні групи засобів знаходяться на стадії випробувань. Спочатку АО застосовували для експериментального вивчення онкогенів, їх детекції і локалізації [43]. На початку 90-х років з'явилися перші публікації про використання АО для терапевтичного впливу на пухлинні клітини крові при ХМЛ [44, 45]. На сьогодні існує декілька видів АО, які діють на мРНК *bcr/abl*, з різною активністю супресії [46]. Дія АО полягає у підвищенні апоптозу пухлинних клітин шляхом порушення синтезу патологічного білка BCR/ABL [47]. В експерименті встановлено, що АО виявляють довготривалий вплив протягом трьох днів, внаслідок чого відбувається повна елімінація BCR/ABL позитивних клітин на рівні ранніх попередників мієлопоєзу, що сприяє повному знищенню патологічного клону [48, 49]. За даними інших авторів, під дією АО відбувається також зміна фенотипу шляхом зниження рівня експресії онкогенів *Bcl-2* та *mys* в середньому на 63% при зниженні здатності до утворення колоній в середньому на 43% [50]. Вивчали комбіноване застосування циклофосфаміду та АО при ХМЛ. Отримані результати свідчать про редукцію пухлинного клону, що досягалась шляхом активації апоптозу [51].

Іншим шляхом впливу на апоптоз можна вважати стимуляцію внутрішньоклітинного механізму його активації. Саме так з достатньо вираженою ефективністю діє на пухлинні клітини при ХМЛ *in vitro* інгібітор ліпооксигенази МК 886. Цей напрямок впливу на апоптоз є перспективним, але маловивченим [52]. Існують також результати дослідження, в якому вивчали вплив *in vitro* на апоптоз іншого вибіркового інгібітора – 5-ліпооксигенази. Індуктивну апоптозну дію препарату оцінювали за зменшенням приросту лейкемічних клітин [53].

Окремою групою засобів можна вважати похідні ретиноевої кислоти, які виявляють властивості як стимуляторів апоптозу, так і диференційованих субстанцій [54, 55]. На ізольованих клітинах хворого на ХМЛ було випробувано олл-трансретиноеву кислоту і доведено, що ця субстанція ефективно стимулює апоптоз пухлинних клітин [56]. У клінічних умовах при ХМЛ застосовували комбінацію 13-цис-ретиноевої кислоти та ІФН $\alpha$ . Крім позитивного впливу та ефективного управління лейкоцитозом, у  $2/3$  пацієнтів виявлено посилення апоптозу пухлинних клітин в кістковому мозку та зменшення експресії онкогенів *Bcl-2* і *mys* в субстратних клітинах [57].

Перспективною для подальшого вивчення є інформація про чутливість клітин ХМЛ до індукції апоптозу цитотоксичними Т-лімфоцитами, незважаючи на резистентність до хіміотерапії та іонізуючого випромінювання [58]. В одному з досліджень доведено, що BCR/ABL не попереджає апоптоз, детермінований природними та лімфокинактивованими клістерами, і блокує апоптоз, стимульований цитостатиками, який, можливо, реалізується іншим шляхом [59]. Подібні дані отримані і при інших онкологічних захворюваннях [5].

Отже, можна зробити такі висновки:

1. Інгібіція апоптозу, детермінована кількома онкогенами, основну роль серед яких відіграє *bcr/abl*, є одним із ключових факторів патогенезу ХМЛ та розвитку лікарської резистентності при цьому захворюванні.

2. Апоптоз субстратних клітин при ХМЛ не є абсолютно блокованим і може стимулюватись багатьма чинниками, тому його оцінку слід вважати одним із головних показників ефективності лікування хворих на ХМЛ.

3. Перспективним підходом до вдосконалення комплексної терапії хворих на ХМЛ є вивчення і наукове обґрунтування застосування нових препаратів — індукторів апоптозу з урахуванням частково збереженої чутливості лейкоцитних клітин до апоптичних впливів, зокрема спричинену імунокомпетентними клітинами.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Лушников ЕФ, Загребин ВМ. Апоптоз клеток: морфология, биологическая роль, механизмы развития. Арх патологии 1987; 2: 84–9.
2. Ярилин АА. Апоптоз и его место в иммунных процессах. Иммунология 1996; 6: 10–22.
3. Цыпленкова ВГ, Бескровнова НН. Апоптоз. Арх патологии 1996; 5: 71–3.
4. Романенко АМ. Апоптоз и рак. Арх патологии 1996; 3: 18–22.
5. Фильченков АА, Стойка РС. Апоптоз и рак. Киев: Морион, 1999. 184 с.
6. Xun Li, Gong J, Feldman E, et al. Apoptotic cell death during treatment of leukemias. Leuk Lymphoma 1994; 13 (1): 65–70.
7. Binet JL, Mentz F, Merle-Beral H. Apoptosis in blood diseases. New data Hematol Cell Ther 1996; 38: 253–64.
8. Петухов ВИ. Роль FAS-опосредованного апоптоза в реализации противоопухолевого эффекта  $\alpha$ -интерферона при хроническом миелолейкозе. Гематол трансфузиол 2000; 45: 29–33.
9. Griffin JD. Molecular pathways downstream of the BCR-ABL oncogene. In: Chronic myeloid leukemia. Paris: European School Hematol, 1997: 1–11.
10. Cotter TG. BCR-ABL: anti-apoptosis gene in chronic myelogenous leukemia. Leuk Lymphoma 1995; 18: 231–6.
11. Enright H, McGlave PB. Biology and treatment of chronic myelogenous leukemia. Oncology 1997; 11: 1295–300.
12. Fernandes RS, Gorman AM, McGahon A, et al. The repression of apoptosis by activated abl oncogenes in chronic myelogenous leukaemia. Leukemia 1996; 10: 17–21.
13. Bedi A, Zehnauer BA, Barber JP, et al. Inhibition of apoptosis by BCR-ABL in chronic myeloid leukemia. Blood 1994; 83: 2038–44.
14. Amarante-Mendes GP, Naekyung Kim C, Liu L, et al. Bcr-Abl exerts its antiapoptotic effect against diverse apoptotic stim-

uli through blockage of mitochondrial release of cytochrome C and activation of caspase-3. Blood 1998; 91: 1700–5.

15. Kaul D, Kaur M. LDL-dependent regulation of Bcl-2 and cyclin D gene expression in lymphocytes from normal and CML patients. Cancer Lett 1997; 119: 131–5.

16. Lanza F, Bi S, Moretti S, et al. Modulation of cell kinetics and cell cycle status by treating CD34+ chronic myeloid leukaemia cells with p53 antisense phosphorothioate oligonucleotides. Br J Haematol 1995; 90: 8–14.

17. Stuppia L, Calabrese G, Peila R, et al. p53 loss and point mutations are associated with suppression of apoptosis and progression of CML into myeloid blastic crisis. Cancer Genet Cytogenet 1997; 98: 28–35.

18. Skorski T, Nieborowska-Skorska M, Wlodarski P, et al. Blastic transformation of p53-deficient bone marrow cells by p210 bcr/abl tyrosine kinase. Proc Natl Acad Sci USA 1996; 93: 13137–42.

19. Cambier N, Chopra R, Strasser A, et al. BCR-ABL activates pathways mediating cytokine independence and protection against apoptosis in murine hematopoietic cells in a dose-dependent manner. Oncogene 1998; 16: 335–48.

20. Gisslinger H, Kurzrock R, Wetzler M, et al. Apoptosis in chronic myelogenous leukemia: studies of stage-specific differences. Leuk Lymphoma 1997; 25: 121–33.

21. Eaves CJ, Eaves AC. Stem cell kinetics. Baillieres Clin Haematol 1997; 10: 233–57.

22. Rowley PT, Keng PC, Kosciolk BA. The effect of bcr-abl antisense oligonucleotide on DNA synthesis and apoptosis in K562 chronic myeloid leukemia cells. Leuk Res 1996; 20: 473–80.

23. Handa H, Hegde UP, Kotelnikov VM, et al. Bcl-2 and c-myc expression, cell cycle kinetics and apoptosis during the progression of chronic myelogenous leukemia from diagnosis to blastic phase. Leuk Res 1997; 21: 479–89.

24. Полосухина ЕР, Барышников АЮ, Шишкин ЮВ и др. Исследование экспрессии антигена CD 95 (Fas/APO-1), опосредующего апоптоз, с помощью моноклональных антител ICO-160 при гемобластозах. Гематол трансфузиол 2000; 45: 3–6.

25. Thiele J, Zirbes TK, Kvasnicka HM, et al. Effect of interferon therapy on bone marrow morphology in chronic myeloid leukemia: a cytochemical and immunohistochemical study of trephine biopsies. J Interferon Cytokine Res 1996; 16: 217–24.

26. Santini V, Bernabei A, Gozzini A, et al. Apoptotic and anti-proliferative effects of gemcitabine and gemcitabine plus Ara-C on blast cells from patients with blast crisis chronic myeloproliferative disorders. Haematol 1997; 82: 11–5.

27. Bogdanov KV, Chukhlov AB, Zaritskey AY, et al. Ultraviolet irradiation induces multiple DNA double-strand breaks and apoptosis in normal granulocytes and chronic myeloid leukaemia blasts. Br J Haematol 1997; 98: 869–72.

28. Chapman RS, Whetton AD, Chresta CM, et al. Characterization of drug resistance mediated via the suppression of apoptosis by Abelson protein tyrosine kinase. Mol Pharmacol 1995; 48: 334–43.

29. Туркина АГ, Хорошко НД. Молекулярно-генетические аспекты патогенеза и терапии ХМЛ. Материалы науч-практ конф «Актуальные вопросы гематологии и трансфузиологии» Спб: 2000: 60–7.

30. Абдулкадыров КМ, Бессмельцев СС. Лечение хронического миелолейкоза. Спб: Лека, 1999. 152 с.

31. Рукавицын ОА. Успехи и перспективы в лечении хронического миелолейкоза. Гематол трансфузиол 2000; (1): 61–6.

32. Li L, Keating MJ, Plunkett W, et al. Fludarabine-mediated repair inhibition of cisplatin-induced DNA lesions in human chronic myelogenous leukemia-blast crisis K562 cells: induction of synergistic cytotoxicity independent of reversal of apoptosis resistance. Mol Pharmacol 1997; 52: 798–806.

33. Martinelli G, Zinzani PL, Farabegoli P. Purine analogs (fludarabine and 2-chlorodeoxyadenosine) as apoptosis-inducing drugs in CML therapy. Haematol 1996; 81: 286–7.

34. Kantarjian HO, Brien S, Smith TL. Treatment of Philadelphia-chromosome positive early chronic phase chronic myeloge-

nous leukemia with daily doses of interferones-alpha and low-dose cytarabine. *J Clin Oncol* 1999; **17**: 284–92.

35. **Воронцова АЛ, Кудрявец ЮИ.** Интерферон как важный механизм оптимизации лечения онкологических больных. *Онкол* 2000; **2** (1–2):16–20.

36. **Гусева СА, Гартовская ИР.** Иммуноterapia в лечении хронической миелоидной лейкемии. *Гематол трансфузиол* 2000; (1):10–5.

37. **Кумас С, Альпидовский ВК, Семенова ЕА.** Механизмы действия интерферона- $\alpha$  при лечении хронического миелолейкоза *Вестн Рос ун дружбы народов. Серия «Медицина».* Москва, 1999; (1): 115–7.

38. **Кумас С, Семенова ЕА, Туркина АГ и др.** К вопросу о механизме действия интерферона- $\alpha$  у больных ХМЛ. Материалы науч-практ конф «Актуальные вопросы гематологии и трансфузиологии». Спб, 2000: 113–4.

39. **Кузнецов СВ.** Апоптоз и некоторые механизмы его регуляции. *Пробл гематол* 1998; (2): 22–7.

40. **Selleri C, Sato T, Del Vecchio L, et al.** Involvement of Fas-mediated apoptosis in the inhibitory effects of interferon-alpha in chronic myelogenous leukemia. *Blood* 1997; **89**: 957–64.

41. **Yanagisawa K, Yamauchi H, Kaneko M, et al.** Suppression of cell proliferation and the expression of a bcr-abl fusion gene and apoptotic cell death in a new human chronic myelogenous leukemia cell line, KT-1, by interferon-alpha. *Blood* 1998; **91**: 641–8.

42. **Visani G, Russo D, Ottaviani E, et al.** Effects of homoharringtonine alone and in combination with alpha interferon and cytosine arabinoside on *in vitro* growth and induction of apoptosis in chronic myeloid leukemia and normal hematopoietic progenitors. *Leukemia* 1997; **11**: 624–8.

43. **Яворковский ЛИ.** Хромосомы и онкогены при хроническом миелолейкозе. *Терапевт арх* 1986; **9**: 150–3.

44. **Smertser TF, Skorski T, Furgon de Loch LT, et al.** Antisense BCR-ABL oligonucleotides stimulated apoptosis in Ph chromosomes. *Leukemia* 1994; **8**: 129–40.

45. **McGahon A, Bissonnette R, Schmitt M, et al.** BCR-ABL maintains resistance of chronic myelogenous leukemia cells to apoptotic cell death. *Blood* 1994; **83**: 1179–87.

46. **Smetsers TF, Linders EH, van de Loch LT, et al.** An antisense Bcr-Abl phosphodiester-tailed methylphosphonate oligonucleotide reduces the growth of chronic myeloid leukaemia patient cells by a non-antisense mechanism. *Br J Haematol* 1997; **96**: 377–81.

47. **Smetsers TF, van de Loch LT, Pennings AH, et al.** Phosphorothioate BCR-ABL antisense oligonucleotides induce cell death, but fail to reduce cellular bcr-abl protein levels. *Leukemia* 1995; **9**: 118–30.

48. **Smetsers TF, Skorski T, van de Loch LT, et al.** Antisense BCR-ABL oligonucleotides induce apoptosis in the Philadelphia chromosome-positive cell line BV173. *Leukemia* 1994; **8**: 129–40.

49. **Algar EM, Khromykh T, Smith SI, et al.** A WT1 antisense oligonucleotide inhibits proliferation and induces apoptosis in myeloid leukaemia cell lines. *Oncogene* 1996; **12**: 1005–14.

50. **Wright LA, Milliken S, Biggs JC, et al.** *Ex vivo* effects associated with the expression of a bcr-abl-specific ribozyme in a CML cell line. *Antisense Nucleic Acid Drug Rev* 1998; **8**: 15–23.

51. **Skorski T, Nieborowska-Skorska M, Wlodarski P, et al.** Treatment of Philadelphia-positive leukemia in severe combined immunodeficient mice by combination of cyclophosphamide and bcr/abl antisense oligodeoxynucleotides. *J Natl Cancer Inst* 1997; **89**: 124–33.

52. **Anderson KM, Seed T, Jajeh A, et al.** An *in vivo* inhibitor of 5-lipoxygenase, MK886, at micromolar concentration induces apoptosis in U937 and CML cells. *Anticancer Res* 1996; **16**: 2589–99.

53. **Anderson KM, Seed TM, Peng J, et al.** Morphologic changes of apoptosis induced in human chronic myelogenous leukemia «blast» cells by SC41661A (Searle), a selective inhibitor of 5-lipoxygenase. *Scan Microscopy* 1994; **8**: 675–84.

54. **Di Vinci A., Geido E., Infusini E, et al.** Neuroblastoma cell apoptosis induced by the synthetic retinoid N-(Hydroxyphenyl) retinamide. *Int J Cancer* 1994; **59**: 422–6.

55. **Longo L, Pandolphi PP, Biondi A, et al.** Rearrangements and aberrant expression of the retinoic receptor(alpha) gene in acute promyelocytic leukemias. *Leukemias J Exp Med* 1990; **172**: 1571–5.

56. **Stagno F, Consoli U, Cacciola E.** All-trans retinoic acid might also induce apoptosis in freshly isolated chronic myeloid leukemia cells. *Haematol* 1997; **82**: 122–5.

57. **Handa H, Hegde UP, Kotelnikov VM, et al.** The effects of 13-cis retinoic acid and interferon-alpha in chronic myelogenous leukemia cells *in vivo* in patients. *Leuk Res* 1997; **21**: 1087–96.

58. **Roger R, Issaad C, Pallardy M, et al.** BCR-ABL does not prevent apoptotic death induced by human natural killer or lymphokine-activated killer cells. *Blood* 1996; **87**: 1113–22.

59. **Fuchs EJ, Bedi A, Jones RJ, et al.** Cytotoxic T cells overcome BCR-ABL-mediated resistance to apoptosis. *Cancer Res* 1995; **55**: 463–6.

## PROSPECTS OF APPLICATION OF APOPTOSIS INDUCERS IN CHRONIC MYELOGENOUS LEUKEMIA

*D.A. Lysenko, L.M. Isakova*

**Summary.** *The review looks into the present view of the role of apoptosis in the pathogenesis of chronic myeloid leukemia. The roles of oncogenes and antioncogenes in the mechanism of apoptosis blockade and medicinal resistance are considered as well as the possibilities for therapeutic influence on some modulators of the apoptosis in chronic myeloid leukemia.*

**Key Words:** apoptosis, chronic myelogenous leukemia, oncogenes, therapy, immunocompetent cells.