

**Kromosom Philadelphia Dan Peranannya Dalam Patogenesis
Chronic Myeloid Leukemia (CML)**

Selvi Rahmawati¹

¹Bagian Anatomi Histologi dan Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas
Lampung

Abstrak

Chronic myeloid leukemia (CML) berkaitan erat dengan gen fusi BCR-ABL. Gen fusi BCR-ABL terjadi akibat translokasi resiprokal antara kromosom 9 dengan kromosom 22 membentuk kromosom Philadelphia. Gen fusi BCR-ABL pada kromosom Philadelphia diketahui sebagai kelainan genetik primer yang menjadi penyebab utama kasus CML. Terbentuknya kromosom Philadelphia yang mengkode protein onkogenik P210^{BCR-ABL} akan menginduksi inisiasi proses fosforilasi, aktivasi dan disregulasi transduksi sinyal intraseluler yang berperan dalam regulasi pertumbuhan dan survival sel progenitor myeloid di *bone marrow*. Pada gen fusi BCR-ABL, ekson pertama pada gen ABL hilang dan digantikan dengan sekuens gen BCR, sehingga menyebabkan terganggunya mekanisme autoinhibisi pada domain kinase ABL. Domain oligomerisasi gen BCR yang bergabung pada N terminal gen ABL akan menyebabkan oligomerisasi atau pengelompokan domain kinase ABL, sehingga mengakibatkan autofosforilasi tirosin kinase. Proses tersebut juga mengakibatkan berbagai protein serta molekul-molekul adaptor terikat (*docking*) pada protein BCR-ABL, sehingga mengarah pada aktivasi berbagai jalur transduksi sinyal intraseluler. Jalur transduksi sinyal yang teraktivasi berkaitan dengan inhibisi diferensiasi sel, inhibisi apoptosis serta proliferasi sel myeloid progenitor yang mengarah pada manifestasi klinis CML yaitu banyak ditemukannya sel myeloid imatur terutama pada fase terminal CML.

Kata kunci : kromosom Philadelphia, BCR-ABL1, *chronic myeloid leukemia*, CML

**Philadelphia Chromosome And Its Role In The Pathogenesis Of Chronic
Myeloid Leukemia (CML)**

Abstract

Chronic myeloid leukemia is closely related to the BCR-ABL fusion gene which occurs due to reciprocal translocation between chromosome 9 and chromosome 22 forming the Philadelphia chromosome. The Philadelphia chromosome is primary genetic disorder known to be the main cause of CML cases. The Philadelphia chromosome encodes oncogenic protein P210^{BCR-ABL} that will induce phosphorylation, activation and dysregulation of intracellular signal transduction. Those play a role in the regulation of growth and survival of myeloid progenitor cells at bone marrow. In the BCR-ABL fusion gene, the first exon of the ABL gene is lost and will be replaced by the BCR gene sequence, causing disruption of the autoinhibition mechanism in the ABL kinase domain. The oligomerization domain of the BCR gene combines with the N terminal of the ABL gene will cause oligomerization or grouping of the ABL kinase domain, resulting in autophosphorylation of tyrosine kinase. The process also causes various proteins and adapter molecules docking to the BCR-ABL protein, leads to the activation of various intracellular signal transduction pathways. Activated signal transduction pathways are associated with inhibition of cell differentiation, inhibition of apoptosis and proliferation of progenitor myeloid cells lead to clinical manifestations of CML.

Keywords: Philadelphia chromosome, BCR-ABL1, chronic myeloid leukemia, CML

Korespondensi: Selvi Rahmawati. Alamat : Jalan Soemantri Brojonegoro No. 1, Bandar Lampung. HP : +6285269649900
e-mail = selvi.rahmawati@fk.unila.ac.id

Pendahuluan

Chronic myeloid leukemia (CML) merupakan salah satu penyakit keganasan neoplasma myeloproliferatif dengan insidensi di negara-negara Barat sebesar 1-2 kasus per 100.000 individu per tahun ⁽¹⁾. American Cancer Society melaporkan bahwa pada tahun 2020, kasus CML di wilayah Amerika adalah sebanyak 8.450 kasus dengan estimasi angka kematian sebesar 1.130 kasus ⁽²⁾. Penelitian Kuan *et al.* melaporkan bahwa estimasi prevalensi CML di Asia Tenggara adalah

sebesar 69,2/1 juta populasi pada tahun 2016, dengan angka estimasi insidensi sebesar 8/1 juta populasi pada tahun 2011-2016. Sedangkan di Indonesia, belum ada data pasti yang melaporkan mengenai prevalensi maupun insidensi kasus CML ⁽³⁾.

Chronic myeloid leukemia berkaitan erat dengan gen fusi BCR-ABL ^(1,4,5). Gen fusi BCR-ABL terjadi akibat translokasi resiprokal antara kromosom 9 dengan kromosom 22 membentuk kromosom Philadelphia. Kromosom Philadelphia memiliki gen fusi BCR-

ABL yang mengkode protein onkogenik P210^{BCR-ABL (1,5,6)}. Terbentuknya kromosom Philadelphia yang mengkode protein onkogenik P210^{BCR-ABL} akan menginduksi inisiasi proses fosforilasi, aktivasi dan disregulasi transduksi sinyal intraselular yang berperan dalam regulasi pertumbuhan dan survival sel progenitor myeloid di *bone marrow* ⁽⁷⁾. Gen fusi BCR-ABL pada kromosom Philadelphia disebut sebagai kelainan genetik primer yang menjadi penyebab utama kasus CML. Hal ini diperkuat dengan gen fusi BCR-ABL yang ditemukan secara konsisten pada lebih kurang 90-95% kasus terdiagnosis CML, sehingga deteksi gen ini disebut merupakan *hallmark of CML* ⁽⁸⁾.

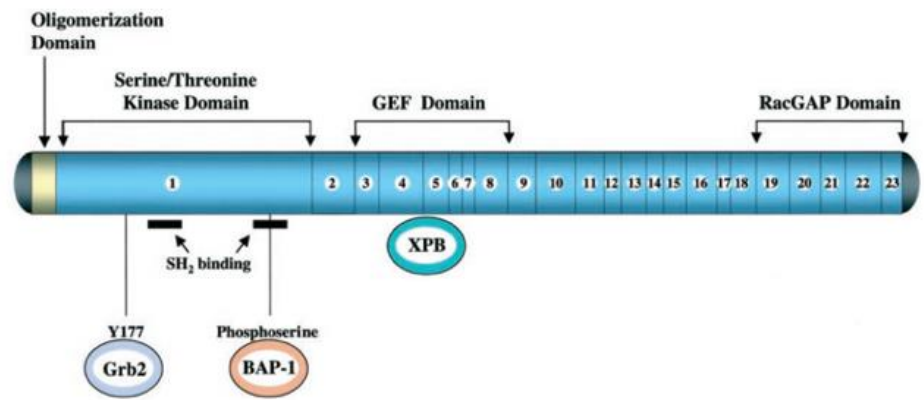
Tyrosine kinase inhibitor (TKI) merupakan salah satu target terapi dengan tingkat keberhasilan yang tinggi pada CML. TKI bekerja dengan menarget gen BCR-ABL secara langsung melalui penghambatan ikatan ATP pada substrat, sehingga substrat tidak dapat difosforilasi oleh kinase. Hampir 60-70% penderita CML fase kronik (CML-FK) menunjukkan respon terhadap TKI yang dikenal sebagai *complete cytogenetics response* (CCyR), ditandai dengan menghilangnya kromosom Philadelphia pada hasil pemeriksaan kariotipe. Namun, beberapa pasien akan mengalami resistensi terhadap TKI sehingga memerlukan terapi jenis lain ⁽⁶⁾.

Kromosom Philadelphia tidak hanya ditemukan pada kasus CML saja. Kromosom Philadelphia juga ditemukan pada sekitar 25% *B-cell acute lymphoblastic leukemia* (B-ALL), 30% mixed phenotype acute leukemia (MPAL), serta pada <1% *acute myeloid leukemia* (AML) ⁽⁹⁾. Pada beberapa kasus CML, sering ditemukan juga adanya kelainan genetik lain yang dibarengi dengan terdeteksinya kromosom Philadelphia. Pengembangan terapi yang menarget kromosom Philadelphia pada CML masih terus dilakukan. Hal tersebut dikarenakan besarnya peran gen BCR-ABL di kromosom Philadelphia tersebut pada leukemogenesis, sehingga dijadikan kunci dalam target terapi pada CML. Berdasarkan hal tersebut, review ini akan fokus pada pembahasan mengenai kromosom Philadelphia dan peranannya dalam patogenesis CML.

Isi

Gen BCR (*Breakpoint Cluster Region*) secara normal terekspresi pada semua sel dan terletak di kromosom 22. Gen BCR memiliki ukuran 130kb serta terdiri dari 23 ekson. Intron pertama pada gen BCR memisahkan ekson 1 dengan ekson 2 dengan jarak 68kb. Kedua ekson tersebut merupakan ekson alternatif pada gen BCR. Gen ini mengkode protein BCR yang berukuran 130kD dan 160 Kd (literatur lain menyebutkan 143 kD). BCR cukup banyak diekspresikan pada sel normal dengan ekspresi paling tinggi terdapat pada otak dan sel hematopoietik. BCR terutama diekspresikan pada tahap awal diferensiasi myeloid dan akan menurun ekspresinya secara signifikan pada saat sel telah matur. Protein BCR berukuran 130kD terlokalisasi lebih banyak di nukleus, sedangkan protein BCR berukuran 160kD terlokalisasi lebih banyak di sitoplasma. BCR dapat berinteraksi dengan heterokromatin yang terkondensasi pada tahap interfase. BCR juga diketahui berasosiasi dengan protein XPB yang berperan dalam proses perbaikan DNA, inisiasi transkripsi dan regulasi siklus sel ^(4,10).

Gen BCR terdiri dari domain N-terminal coiled-coil (CC) atau domain oligomerisasi, GRB2 binding, domain serin/treonin kinase, *SH2-binding region 1*, serta *SH2-binding region 2* dan 3, guanine nucleotide exchange (DH-GEF), lipid binding plekstrin homology (PH), dan calcium binding (CalB) (Ross *et al.*, 2014). Intron pertama yang memisahkan ekson 1 dan ekson 2 merupakan daerah yang berperan dalam aktivitas penghambatan transkripsi (*transcriptional repressor*). Ekson 3 sampai 10 merupakan GEF atau *guanine nucleotide exchange factor* dan merupakan daerah yang berikatan dengan protein XPB. Ekson 19 sampai 22 merupakan daerah yang berkaitan dengan aktivitas GTPase serta berperan dalam meregulasi protein P21 Rac, protein yang berperan dalam reorganisasi sitoskeletal. Bagian akhir sekuens BCR merupakan *COOH-terminus*, suatu daerah yang homolog dengan molekul 3BP-1, yaitu molekul yang akan berikatan dengan domain SH3 pada gen ABL ⁽¹¹⁾. Gambar 1 merupakan gambaran struktural protein BCR.



Gambar 1. Struktur protein BCR beserta pembagian domainnya ⁽¹²⁾

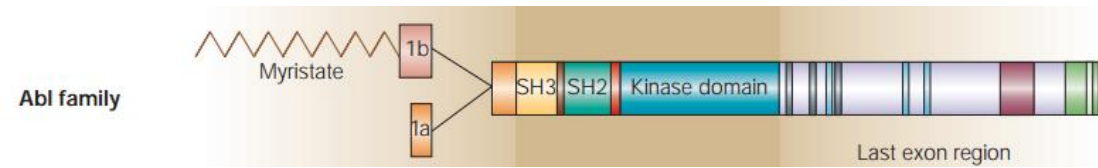
Gen ABL (*Abelson Murine Leukemia*) terletak pada kromosom 9 (9q34) dan memiliki sekuens dengan ukuran >230kb. Gen tersebut memiliki 11 ekson dengan 2 ekson alternatif, yaitu 1a dan 1b. Gen ABL akan mengkode protein ABL yang berukuran 145kD atau P145^{ABL} (literatur lain menyebutkan 123kD). ABL merupakan tirosin kinase yang tersusun dari 3 domain *Src homology* (SH domain), yaitu SH1, SH2, dan SH3, serta kelompok protein myristoyl (Gambar 2 dan 3). Domain SH1 berperan langsung dalam aktivitas tirosin kinase, sedangkan domain SH2 dan SH3 berperan dalam interaksi dengan protein-protein lain yang juga berkaitan dengan regulasi aktivitas tirosin kinase. Secara umum, ketiga domain tersebut merupakan daerah yang bertanggung jawab dalam menginduksi dan menghambat aktivitas tirosin kinase. Pada ekson terakhir (*last exon region*), ABL memiliki tiga *nuclear localization domains*, tiga *DNA-binding regions*, serta *F-actin-binding domain* ^(10,11,13).

Gen ABL merupakan gen yang cukup banyak terekspresi pada sel normal dan dapat terlokalisasi pada nukleus atau sitoplasma. Gen ABL berperan sebagai reseptor dalam proses endositosis dan autofagi, serta fasilitator dalam kontrol *checkpoint* terkait kerusakan DNA. ABL juga dapat berikatan dengan aktin dalam proses remodeling, perlekatan dan motilitas sel. ABL diketahui mampu berasosiasi dengan protein Rb, p53, p73, Atm, serta siklin D dalam regulasi siklus sel ^(13,14).

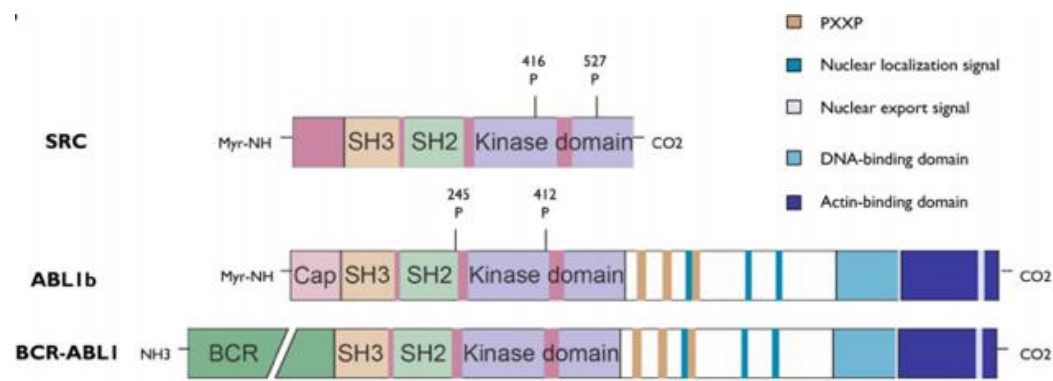
ABL melakukan fungsinya melalui regulasi pengaktifan tirosin kinase. Pada sel

normal, aktivitas kinase oleh ABL dikontrol sangat ketat dengan mekanisme autoinhibisi. Autoinhibisi berkaitan dengan peran domain kinase, domain SH2 dan SH3 serta suatu kelompok protein *myristoyl* pada ujung N-terminal cap (Ncap) ABL. Pada kondisi normal, domain SH2, SH3 serta protein *myristoyl* akan mempertahankan domain kinase tetap dalam kondisi inaktif hingga terdapat stimulus untuk mengaktifkannya. Kelompok protein *myristoyl* hanya terdapat pada ABL 1b dan tidak pada ABL 1a. Domain SH2 dan SH3 berfungsi sebagai “*clamp*” yang akan menahan kinase tetap dalam kondisi “*off*” atau inaktif. Pada ABL 1b, kelompok *myristoyl* mengikat lobus C pada domain kinase sehingga domain tersebut tetap berikatan dengan domain SH2 dan SH3. Hal tersebut menyebabkan mekanisme autoinhibisi kinase tetap dipertahankan hingga terdapat stimulus yang mengaktifkan aktivitas kinase tersebut. Pada ABL 1a, mekanisme autoinhibisi masih belum sepenuhnya diketahui ⁽¹⁴⁾.

Apabila terbentuk gen fusi BCR- ABL, ekson pertama ABL yang tersusun dari *myristoyl* akan hilang dan digantikan dengan domain oligomerisasi BCR. Ekson yang hilang pada ABL tersebut tersusun dari kelompok *myristoyl* dan Ncap, sehingga hal tersebut menyebabkan terganggunya mekanisme autoinhibisi pada domain kinase ABL. Di sisi lain, domain oligomerisasi gen BCR yang bergabung pada N terminal gen ABL menyebabkan oligomerisasi atau pengelompokan domain kinase ABL, sehingga



Gambar 2. Struktur protein ABL beserta pembagian domainnya⁽¹⁵⁾

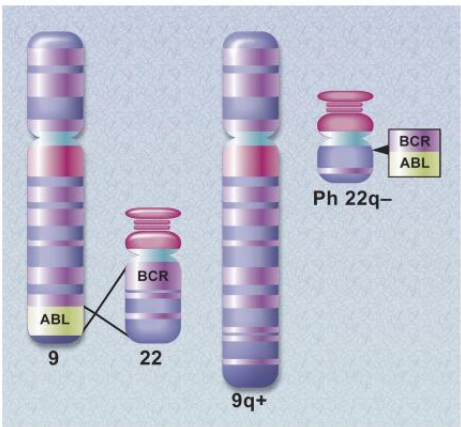


Gambar 3. Domain Src, ABL 1b, dan struktur BCR-ABL⁽¹⁶⁾

mengakibatkan autofosforilasi tirosin kinase atau hilangnya kontrol dari aktivitas tirosin kinase. Proses tersebut mengakibatkan berbagai protein serta molekul-molekul adaptor terikat (*docking*) pada protein BCR-ABL, sehingga mengarah pada aktivasi berbagai jalur transduksi sinyal intraseluler. Lokalisasi onkoprotein BCR-ABL pada sitoplasma akan semakin memudahkan aktivasi transduksi sinyal tersebut^(4-6,10,11).

Gen fusi BCR-ABL terbentuk dari hasil translokasi resiprokal antara gen ABL1 pada lengan panjang kromosom 9 dengan gen BCR pada lengan panjang kromosom 22, t(9;22)(q34;q11), sehingga membentuk kromosom Philadelphia (Gambar 4). Translokasi resiprokal merupakan pertukaran antar segmen kromosom yang non homolog⁽⁴⁾. Penyebab terjadinya translokasi tersebut belum sepenuhnya diketahui. Namun, paparan radiasi diperkirakan merupakan salah satu penyebab utama translokasi kromosom pada CML karena berkaitan dengan meningkatnya kasus CML pada lingkungan dengan paparan radiasi tinggi. Selain itu, kejadian rusaknya kromosom diikuti proses perbaikan (*repair*) secara simultan pada saat mitosis serta dekatnya jarak antara kromosom 9 dan 22 pada saat interfase juga diperkirakan

merupakan penyebab terjadi translokasi kromosom tersebut⁽¹¹⁾.



Gambar 4. Kromosom Philadelphia hasil translokasi resiprokal gen BCR dan ABL⁽¹⁵⁾

Fusi gen BCR-ABL dapat membentuk beberapa varian transkrip gen berbeda yang bergantung pada daerah *breakpoint* atau pemotongan BCR. Namun, rekombinasi tersebut biasanya melibatkan fusi pada intron 1, 13/14 atau ekson 19 pada gen BCR dengan daerah ekson 1b atau 2 pada ABL1. Terjadinya fusi pada ekson 13/14 BCR dengan ekson 2 pada ABL1 (e13a2 atau e14a2) dikategorikan sebagai major-BCR (M-BCR). Fusi pada breakpoint tersebut akan membentuk protein onkogenik P210^{BCR-ABL1}. Sesuai namanya,

P210^{BCR-ABL1} berukuran 210-kDa dan merupakan jenis protein onkogenik yang paling banyak ditemukan pada kasus CML, serta pada beberapa kasus ALL dan AML. Variasi transkrip lain pada fusi gen BCR-ABL1 adalah minor-BCR (m-BCR). Minor-BCR terbentuk apabila terjadi fusi intron 1 pada BCR dengan ekson 2 pada ABL1 (e1a2) membentuk protein onkogenik P185^{BCR-ABL1} atau P190^{BCR-ABL1}. P190^{BCR-ABL1} banyak ditemukan pada kasus B-ALL dan AML, namun jarang ditemukan pada CML. Variasi transkrip selanjutnya pada fusi gen BCR-ABL1 adalah mikro-BCR atau μ -BCR. Mikro-BCR terbentuk apabila terjadi fusi ekson 19 pada gen BCR dengan ekson 2 pada ABL1 (e19a2) membentuk protein onkogenik P230^{BCR-ABL1}. P230^{BCR-ABL1} merupakan jenis fusi gen BCR-ABL terpanjang yang terbentuk dari fusi hampir keseluruhan segmen BCR dengan ABL1. P230^{BCR-ABL1} jarang ditemukan pada kasus CML, tetapi merupakan marker diagnostik molekuler pada neutrophilic-CML⁽⁴⁾.

Seperti telah disebutkan sebelumnya bahwa kromosom Philadelphia merupakan *hallmark* atau penanda genetik primer pada CML. Secara klinis, CML terbagi menjadi tiga fase yaitu fase awal atau fase kronik (CML-CP), fase akselerasi (CML-AP), dan fase terminal atau *blast crisis* (CML-BC). Terapi menggunakan TKI yang menarget aktivitas kinase fusi gen BCR-ABL1 memiliki tingkat keberhasilan yang cukup tinggi pada fase kronik (CML-CP). Meskipun demikian, terdapat beberapa kasus CML yang tetap berkembang hingga fase terminal atau *blast crisis* (CML-BC) setelah diberikan terapi TKI. Hal tersebut dapat dikarenakan adanya kelainan genetik lain yang berkembang selain fusi gen BCR-ABL1. Posisi breakpoint pada BCR-ABL1 juga disebut memiliki peranan dalam prognosis CML. Pada beberapa kasus, ditemukan double Philadelphia yang mengarah pada prognosis yang buruk⁽⁴⁾. *Double Philadelphia* mengarah pada ditemukannya dua tipe breakpoint BCR-ABL1 pada satu kasus yang sama. Pada sekitar 55% kasus CML ditemukan transkrip M-BCR dengan tipe b14a2, 40% dengan tipe b13a2, dan sekitar 5% kasus ditemukan kedua tipe breakpoint tersebut secara bersamaan. Sedangkan, tipe breakpoint e1a2 yang

mengkode protein onkogenik P190^{BCR-ABL1} juga sering terdeteksi bersamaan dengan P210^{BCR-ABL1} meskipun pada level yang rendah. Kurang lebih sekitar 52% kasus CML dengan Philadelphia positif yang memiliki transkrip protein onkogen P210^{BCR-ABL1} dan P190^{BCR-ABL1} sekaligus, sedangkan sebanyak 48% lainnya hanya memiliki P210^{BCR-ABL1}. Hampir seluruh kasus CML-BC ditemukan memiliki kedua transkrip protein onkogen tersebut⁽⁴⁾. Hal tersebut menegaskan bahwa double Philadelphia memang mengarah pada prognosis yang buruk.

Fusi gen BCR-ABL1 berkaitan langsung dengan beberapa jalur transduksi sinyal molekuler seperti jalur JAK2/STAT, jalur PI3K-AKT-mTOR, jalur MAPK/ERK, jalur TRAIL-induced apoptosis, serta jalur C/EBP α -mediated differentiation. Jalur-jalur transduksi sinyal molekuler tersebut merupakan jalur yang berkaitan dengan sel survival, *cell cycle arrest*, proliferasi sel, diferensiasi sel, apoptosis sel, serta regulasi lingkungan mikro pada sel stem leukemia. Fusi gen BCR-ABL1 berperan baik dalam menghambat maupun menginduksi aktivasi jalur tersebut. Studi mengenai aktivasi dan inhibisi jalur molekuler berkaitan dengan progresivitas CML sampai saat ini masih terus dikembangkan. Selain fusi gen BCR-ABL1, beberapa kelainan genetik terkait jalur-jalur molekuler tersebut juga ditemukan secara konsisten pada beberapa kasus CML^(4,12).

Ringkasan

Fusi gen BCR-ABL1 merupakan kelainan genetik primer yang menjadi penyebab terjadinya *chronic myeloid leukemia*. Fusi gen BCR-ABL1 terbentuk dari translokasi resiprokal antara gen ABL1 pada lengan panjang kromosom 9 dengan gen BCR pada lengan panjang kromosom 22 t(9;22)(q34;q11) yang membentuk kromosom Philadelphia. Terbentuknya kromosom Philadelphia akan menginduksi inisiasi proses fosforilasi, aktivasi dan disregulasi transduksi sinyal intraselular yang berperan dalam regulasi pertumbuhan dan survival sel progenitor myeloid di *bone marrow*.

Pada saat terbentuk gen fusi BCR-ABL, ekson pertama pada gen ABL hilang dan

digantikan dengan sekuens gen BCR, sehingga menyebabkan terganggunya mekanisme autoinhibisi pada domain kinase ABL. Domain oligomerisasi gen BCR yang bergabung pada N terminal gen ABL akan menyebabkan oligomerisasi atau pengelompokan domain kinase ABL, sehingga mengakibatkan autofosforilasi tirosin kinase. Proses tersebut juga mengakibatkan berbagai protein serta molekul-molekul adaptor terikat (*docking*) pada protein BCR-ABL, sehingga mengarah pada aktivasi berbagai jalur transduksi sinyal intraseluler. Jalur transduksi sinyal yang teraktivasi berkaitan dengan inhibisi diferensiasi sel, inhibisi apoptosis serta proliferasi sel myeloid progenitor. Hal tersebut berkaitan dengan manifestasi klinis CML yaitu banyak ditemukannya sel myeloid imatur terutama pada fase terminal CML.

Simpulan

Berdasarkan penjelasan tersebut, dapat disimpulkan bahwa kromosom Philadelphia yang membawa fusi gen BCR-ABL1 merupakan kelainan genetik primer penyebab utama CML. Fusi gen BCR-ABL1 berperan dalam patogenesis CML melalui mekanisme autofosforilasi tirosin kinase sehingga mengakibatkan aktivasi berbagai jalur transduksi sinyal intraseluler terkait inhibisi diferensiasi dan apoptosis, serta induksi proliferasi sel myeloid imatur.

Daftar Pustaka

1. Jabbour, E and Kantarjian, H. 2018. Chronic myeloid leukemia : 2018 update on diagnosis, therapy and monitoring. *Annual Journal of Hematology*. 93:442-459. DOI: 10.1002/ajh.25011
2. American Cancer Society. 2020. Cancer Facts & Figures 2020. Atlanta: American Cancer Society.
3. Kuan, JW., Melaine, SM. 2018. The epidemiology of chronic myeloid leukaemia in southern Sarawak, Borneo Island. *Med J Malaysia*. 73(2) : 78-85.
4. Kang, Z., Liu, Y., Pan, Y., Yan, J. 2016. The Philadelphia chromosome in leukemogenesis. *Chin J Cancer* : 35-48. DOI 10.1186/s40880-016-0108-0
5. Ugroseno, Y.B. 2019. Chronic myeloid leukemia : Perkembangan baru dalam tata laksana dan implikasi terhadap ketahanan hidup. Airlangga University Press. Surabaya : 9-17
6. Apperley, J.F. 2015. Chronic myeloid leukaemia. *Lancet*. 385: 1447–1459. DOI: 10.1016/S01406736(13)62120-0
7. Zhou, H and Xu, R. 2015. Leukemia stem cells : the root of chronic myeloid leukemia. *Protein Cell*. 6(6):403-412. DOI 10.1007/s13238-015-0143-7
8. Loscocco, F., Visani, G., Galimberti, S., Curti, A., Isidori, A. 2019. BCR-ABL independent mechanism of resistance in chronic myeloid leukemia. *Frontiers in Oncology*. 9(939):1-11. DOI : 10.3389/fonc.2019.00939
9. Zhu, H and Gao, F. 2019. Regulatory molecules and corresponding processes of BCR-ABL Protein Degradation. *Journal of Cancer*. 10(11): 2488-2500. DOI: 10.7150/jca.29528
10. Ross, TS. and Mgbemena, VE. 2014. Re-evaluating the role of BCR/ABL in chronic myelogenous leukemia. *Molecular and Cellular Oncology*. 1:3. DOI: 10.4161/23723548.2014.963450
11. Rumpold, H. and Webersinke, G. 2011. Molecular Pathogenesis of Philadelphia-Positive Chronic Myeloid Leukemia – is it all BCR-ABL. *Current Cancer Drug Targets*. 11: 3-9. DOI : 10.2174/156800911793743619
12. Laurent, E., Talpaz, M., Kantarjian, H., and Kurzrock, R. 2011. The BCR Gene and Philadelphia Chromosome-positive Leukemogenesis. *Cancer Research*. 61: 2343-2355
13. De Braekeleer, E., Douet-Guilbert, N., Rowe, D., Bown, N., Morel, F., Berthou, C., Ferec, C., De Braekeleer, M. 2011. ABL1 fusion genes in hematological malignancies: a review. *European Journal of Hematology*. 86: 361-371. DOI. 10.1111/j.1600 0609.2011.01586.x
14. Rana, A., Shah, S.H., Rehman, N., Ali, S., Ali, G. M., Bhatti, S., and Farooqi, A. A. 2011. Chronic myeloid leukemia: Attributes of break point cluster region-abelson (BCR-ABL). *Journal of Cancer Research and*

Experimental Oncology. 3(6): 62-66

15. Druker, B. J. 2008. Translation of the Philadelphia chromosome into therapy for CML. *Blood*. 112(13): 4808-4815. DOI: 10.1182/blood-2008-07-077958
16. Hantschel, O. and Superti-Furga, G. 2004. Regulation of the c-abl and bcr-abl tyrosine kinases. *Molecular Cell Biology*. 33-43. DOI : 10.1038/nrm1280
17. Quintas-Cardama, A., and Cortes, J. 2009. Molecular biology of bcr-abl 1-positive chronic myeloid leukemia. *Blood*. 113(8): 1619-1627