

© 2024 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России  
Поступила 31.01.2024  
Принята к печати 22.02.2024



EDN: QMHNVL

**Контактная информация:**

Волчков Егор Васильевич,  
врач-гематолог отдела исследования  
лимфом ФГБУ «НМИЦ ДГОИ  
им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России  
Адрес: 117997, Москва,  
ул. Саморы Машела, 1  
E-mail: volchcov.egor@yandex.ru

DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-1-172-179

# Молекулярный патогенез Т-лимфобластной лимфомы

В.Р. Днепровский<sup>1</sup>, А.С. Федорова<sup>1</sup>, Д.С. Абрамов<sup>1</sup>, Е.В. Волчков<sup>1,2</sup>, Н.В. Мякова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

<sup>2</sup>Научно-исследовательский институт молекулярной и клеточной медицины ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», Москва

Т-лимфобластная лимфома (Т-ЛБЛ) занимает одно из ведущих мест в структуре неходжкинских лимфом у детей. По классификации Всемирной организации здравоохранения 2022 г. Т-ЛБЛ и острый Т-лимфобластный лейкоз рассматриваются в рамках единой нозологической категории, так как они имеют один и тот же морфологический субстрат – предшественники Т-клеток. За последние годы в лечении этого заболевания достигнуты определенные успехи, однако прогноз при рецидивах и рефрактерном течении до сих пор остается крайне неблагоприятным. Одним из перспективных направлений, способных повысить эффективность терапии, является внедрение новых схем лечения, учитывающих молекулярно-генетические особенности данной опухоли. В настоящем обзоре подробно рассматриваются молекулярные аспекты патогенеза Т-ЛБЛ.

**Ключевые слова:** Т-лимфобластный лейкоз, Т-лимфобластная лимфома, неходжкинские лимфомы, дети, NOTCH1, FBXW7

Днепровский В.Р. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2024; 23 (1): 172–9. DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-1-172-179

© 2024 by «D. Rogachev NMRCPOI»

Received 31.01.2024  
Accepted 22.02.2024

## Molecular pathogenesis of T-lymphoblastic lymphoma

V.R. Dneprovskii<sup>1</sup>, A.S. Fedorova<sup>1</sup>, D.S. Abramov<sup>1</sup>, E.V. Volchikov<sup>1,2</sup>, N.V. Myakova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>The Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

<sup>2</sup>Research Institute of Molecular and Cellular Medicine of the Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

T-lymphoblastic lymphoma (T-LBL) is one of the most common non-Hodgkin lymphomas in children. According to the 2022 WHO classification, T-LBL and acute T-lymphoblastic leukemia are considered as a single disease since they both have T-cell precursors as a morphological substrate. In recent years, some progress has been made in the treatment of this disease, but the prognosis for relapses and refractory cases remains extremely unfavorable. One of the promising areas that can increase the effectiveness of therapy is the use of new treatment approaches that consider the molecular and biological features of this tumor. This review examines in detail the molecular aspects of the pathogenesis of T-LBL.

**Key words:** T-lymphoblastic leukemia, T-lymphoblastic lymphoma, non-Hodgkin lymphomas, children, NOTCH1, FBXW7

Dneprovskii V.R., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2024; 23 (1): 172–9.  
DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-1-172-179

**Correspondence:**  
Egor V. Volchikov,  
a hematologist at the Lymphoma Research  
Department at the Dmitry Rogachev National  
Medical Research Center of Pediatric  
Hematology, Oncology and Immunology  
of Ministry of Healthcare  
of the Russian Federation  
Address: 1 Samory Mashela St.,  
Moscow 117997, Russia  
E-mail: volchcov.egor@yandex.ru

Лимфобластная лимфома (ЛБЛ) – это злокачественное новообразование, развивающееся из предшественников Т-клеток (Т-ЛБЛ) или В-клеток (В-ЛБЛ). Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения 2022 г., острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) и ЛБЛ рассматриваются как разные проявления одного и того же заболевания [1]. Различие между этими двумя нозологиями заключается в экстремедулярной локализации лимфом и количестве бластных клеток в костном мозге (КМ), которое при лимфомах составляет менее 25%. При этом частота возникновения ЛБЛ приблизительно в 9 раз ниже, чем частота возникновения ОЛЛ [2]. Однако в структуре неходжкинских лимфом у детей Т-ЛБЛ занимает одно из ведущих мест и составляет около 30% всех случаев [3]. Молекулярные aberrации в Т-клеточном ОЛЛ (Т-ОЛЛ) в большинстве своем известны и, учитывая общий патогенез, с некоторыми оговорками эти

данные могут быть перенесены на Т-ЛБЛ [4]. Некоторые из этих молекулярных аномалий могут иметь прогностическое значение. В данном обзоре рассмотрены основные гены, мутации в которых приводят к развитию Т-ЛБЛ.

### Хромосомные aberrации

Учитывая редкость Т-ЛБЛ у детей, роль хромосомных транслокаций при данном типе лимфом изучена недостаточно. В силу сходных биологических свойств Т-ЛБЛ и Т-ОЛЛ предполагается, что данные заболевания могут иметь одинаковые хромосомные aberrации [5]. Рекуррентные хромосомные транслокации выявляются в 50% случаев Т-ОЛЛ [6]. Чаще всего они представляют собой перестройки, переводящие протоонкогены *TLX1 (HOX11)*, *MEF2C*, *HOXA*, *LMO1*, *LMO2* и *TAL1* под контроль промотора Т-клеточного рецептора (TCR) [7]. При этом происходит усиление экспрессии соответствующих генов, продукты

которых являются транскрипционными факторами, регулирующими различные этапы развития, дифференцировки и созревания Т-клеток. В итоге это ведет к малигнизации и развитию лейкозов и лимфом из предшественников Т-клеток [8, 9]. Также встречаются варианты транслокаций, при которых из-за слияния генов образуются химерные белки, обладающие активностью транскрипционных факторов. К ним относятся *PCIALM::MLLT10*, *STIL::TAL1*, *TLX3::BCL11B* и *NUP214::ABL1*, встречающиеся с частотой 8%, 20%, 15% и менее 5% соответственно, а также более редкие варианты, такие как *EML::ABL1*, *SET::NUP214* [10].

Поскольку транскрипционные факторы участвуют в развитии и дифференцировке Т-клеток, определенные транслокации ассоциированы с различной степенью зрелости Т-ОЛЛ/ЛБЛ, которая определяется по иммунофенотипическим маркерам [11]:

1) группа Т-ОЛЛ из ранних тимических предшественников связана с перестройками генов *HOXA*, *MEF2C*, *BCL11B* и характеризуется наименьшей степенью зрелости, напоминает стволовую клетку по профилю экспрессии генов (*CD34* и/или *CD33*, *CD13*, *CD117*);

2) группа незрелых Т-ОЛЛ отличается высокой частотой перестроек генов *TLX3* и *HOXA*, а также либо отсутствием функционального TCR, либо наличием TCR $\gamma/\delta$ ;

3) группа Т-ОЛЛ из кортикальных Т-клеток характеризуется перестройками генов *TLX1/3*, *NKX2-1/2-2* и *TAL/LMO*, а кроме того, экспрессией *CD1*;

4) группа Т-ОЛЛ из Т-клеток, соответствующих поздним стадиям кортикальной дифференцировки, при которой часто выявляются перестройки генов *TAL/LMO* и экспрессия *sCD3*.

Помимо хромосомных перестроек с образованием химерных генов в патогенезе Т-ЛБЛ важную роль занимают крупные делеции на уровне генов и участков хромосом. К наиболее важным относят делецию длинного плеча 6-й хромосомы (6q). Данная делеция встречается у 19% пациентов и затрагивает гены *GRIK2*, *EPHA7* и *CASP8AP2*, которые участвуют в регуляции апоптоза и пути FAS–FADD–CASPASE8 [12, 13]. Потеря гетерозиготности 6q у детей ассоциирована с неблагоприятным прогнозом при Т-ЛБЛ, но не при Т-ОЛЛ [14]. Другим регионом, который часто подвержен делециям при Т-ОЛЛ/ЛБЛ, является 9p21. Данный регион содержит гены *CDKN2A/2B*. Эти гены кодируют белки, которые участвуют в каскадах RB1 и TP53, выполняя функции опухолевых супрессоров, регулируя G1/S-фазы клеточного цикла [15]. Прогностическое значение данной аберрации у детей с Т-ЛБЛ неизвестно.

### Сигнальный путь Notch

Важная роль в патогенезе Т-ЛБЛ отводится сигнальному пути Notch. Это эволюционно консерва-

тивный сигнальный путь, участвующий в регуляции таких фундаментальных клеточных процессов, как пролиферация, дифференцировка, апоптоз и выживание [16]. В частности, этот путь является необходимым для коммитирования гемопоэтических предшественников к развитию по Т-клеточному пути дифференцировки, а также для дальнейшего созревания Т-клеток [17]. Белок Notch является гетеродимерным трансмембранным рецептором, имеющим внеклеточный, трансмембранный и внутриклеточный домены (рисунки). Внеклеточный домен Notch содержит EGF-подобные повторы, необходимые для связывания лиганда, LNR-повторы, препятствующие активации рецептора при отсутствии лиганда [18], и домен гетеродимеризации (HD), обеспечивающий нековалентное связывание внеклеточной и трансмембранной субъединиц этого белка [19]. Всего описано 5 лигандов, активирующих рецептор Notch: *DLL1* [20], *DLL3* [21], *DLL4* [22], *Jagged1* [23] и *Jagged2* [24]. Внутриклеточный домен данного рецептора имеет RAM-домен и анкириновые повторы, которые взаимодействуют с транскрипционными факторами и коактиваторами [25, 26], последовательности ядерной локализации (NLS), домен трансактивации (TAD) для связывания с гистон-ацетилтрансферазами PCAF и GCN5 [27], а также С-терминальную PEST-последовательность, регулирующую процесс деградации и ограничивающую передачу сигнала [19].

После взаимодействия с лигандом происходит расщепление Notch, который благодаря наличию сигнала ядерной локализации транслоцируется в ядро клетки, где связывается с транскрипционным фактором CSL [19], запуская транскрипцию целевых генов. К ним относятся репрессоры транскрипции *HES* и *HEY* [28], проонкоген *MYC* [29], регуляторы клеточного цикла *CDKN1A* [30] и *CCND1* [31], а также *IL2RA* [32], *GATA3* [33] и *PTCRA* [34], необходимые для развития и созревания Т-клеток.

В исследовании, проведенном Вонн и соавт., мутации гена *NOTCH1* были выявлены у 60% пациентов с Т-ЛБЛ [12]. Среди них 85% имели мутации в HD, 37% – в PEST-последовательности, а 3% – в домене трансактивации, также в некоторых из этих случаев наблюдалось сразу несколько сочетанных генетических вариантов. При мутациях, затрагивающих HD, возможно как минимум 2 варианта развития событий: либо снижается стабильность гетеродимера, что облегчает диссоциацию субъединиц Notch1 и последующее расщепление трансмембранной субъединицы металлопротеиназами, либо повышается доступность сайта S2 для металлопротеиназ без влияния на стабильность гетеродимера [35]. В обоих случаях происходит лиганд-независимая активация Notch1, который запускает экспрессию целевых

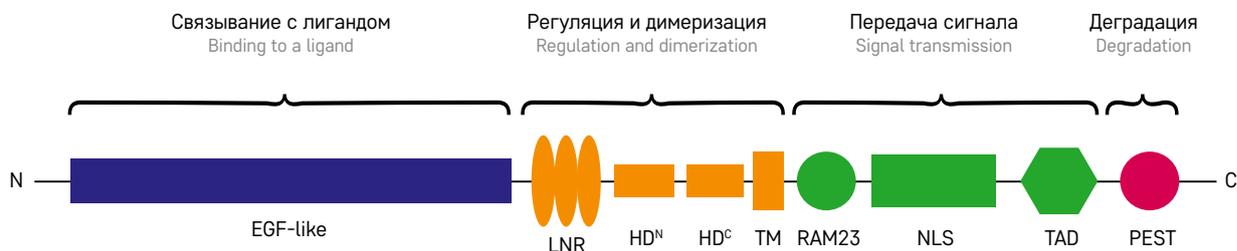
**Рисунок****Структура рецептора Notch и функции его доменов**

Слева показан внеклеточный участок, содержащий EGF-повторы, LNR-повторы и HD (после расщепления HD<sup>N</sup> остается в одной субъединице Notch, а HD<sup>C</sup> – в другой). В правой части изображен внутриклеточный участок Notch, участвующий в передаче сигнала внутри клетки

**Figure**

The structure of the Notch receptor and the functions of its domains

The left side of the figure shows an extracellular region, containing the EGF repeats, the LNR repeats and heterodimerization (HD) domains (after the cleavage, HD<sup>N</sup> remains in one Notch subunit, and HD<sup>C</sup> – in the other one). The right side of the figure shows the Notch intracellular region, which is involved in signal transmission within the cell



генов, повышающих выживаемость и усиливающих пролиферацию клеток.

Другим распространенным вариантом являются мутации в PEST-последовательности. Среди таких мутаций известны инсерции и делеции, приводящие к сдвигу рамки считывания, а также точечные мутации, вызывающие преждевременное появление стоп-кодона [36]. Во всех этих случаях происходит полная или частичная утрата нормальной PEST-последовательности, приводящая к нарушению взаимодействия рецептора Notch1 с убиквитинлигазой FBXW7 и нарушению его деградации.

**Убиквитинлигаза FBXW7**

Еще одним геном, имеющим важное значение в развитии Т-ЛБЛ, является *FBXW7*. Он кодирует белок, содержащий F-бокс и WD40-повторы 7 (*FBXW7*), который является компонентом убиквитинлигазного комплекса SCF (*Skp1-Cul1-Fbox*) и отвечает за распознавание, связывание и убиквитинирование белков-мишеней, тем самым направляя их на деградацию в протеасому 26S [37]. В его структуре имеется 2 типа доменов: F-бокс, отвечающий за связывание с *Skp1* для формирования комплекса SCF [38], и WD40, распознающие и связывающие фосфорилированный субстрат [39]. Его мутации выявляются у 18% пациентов с Т-ЛБЛ [12], чаще всего они представляют собой миссенс-мутации в консервативных участках WD40-доменов [40] и приводят к нарушению распознавания субстратов. К идентифицированным мишеням *FBXW7* относятся уже упомянутый рецептор Notch1 [41], а также транскрипционные факторы с-Мус [42], с-Муб [43] и с-Jun [44], киназы mTOR [45] и Aurora-A [46], компонент  $\gamma$ -секретазного комплекса пресенилин [47] и циклин E [48]. Все они принимают участие в регуляции клеточного цикла, роста, дифференцировки и выживания клеток, поэтому инактивирующие мутации *FBXW7* оказывают влияние на все эти процессы

и способствуют злокачественной трансформации клеток [49].

**PTEN и сигнальный путь PI3K/Akt**

Ген *PTEN* кодирует фосфатазу, которая является белком-супрессором опухолей, и утрата ее активности выявляется при многих злокачественных новообразованиях [50]. Белок PTEN содержит 5 доменов: фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфат-связывающий, фосфатазный, C2, C-терминальный хвостовой и PDZ-связывающий [51]. Одной из важных его функций является подавление сигнального пути PI3K/Akt посредством дефосфорилирования фосфатидилинозитол-3,4,5-трисфосфата до фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфата [52]. Сам же фосфатидилинозитол-3,4,5-трисфосфат образуется под действием фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K). Всего описано 3 класса PI3K, но в Т-клетках функционируют преимущественно PI3K класса IA [53]. Они являются гетеродимерными белками и состоят из каталитической ( $p110\alpha$ ,  $\beta$  или  $\delta$ ) и регуляторной ( $p85\alpha$ ,  $p55\alpha$ ,  $p50\alpha$ ,  $p85\beta$  или  $p55\gamma$ ) субъединиц. Основным рецептором, обеспечивающим активацию PI3K в Т-клетках, считается CD28 [54]. Накопление фосфатидилинозитол-3,4,5-трисфосфата в клеточной мембране приводит к активации PDK1 и протеинкиназ семейства Akt (*Akt1*, *Akt2* и *Akt3*). Мишенями Akt, которые она фосфорилирует и ингибирует, являются транскрипционный фактор FoxO1 [55], положительно регулирующий экспрессию проапоптотических белков и блокаторов клеточного цикла [56], ингибитор циклин-зависимых киназ p27 [57], проапоптотический белок Bad [58] и киназа гликогенсинтазы-3 [59], которая отвечает за деградацию циклинов [60] и транскрипционных факторов с-Мус [61] и с-Jun [44]. Кроме того, Akt фосфорилирует убиквитинлигазу Mdm2 [62], которая транслоцируется в ядро и убиквитинирует белок-супрессор опухолей p53, направляя его на протеасомную

деградацию. Также Akt опосредованно через инактивацию ингибиторов повышает активность комплекса mTORC1 [63], который дополнительно усиливает выживаемость и рост клеток, а также биосинтез белка. Таким образом, снижение активности PTEN приводит к активации пути PI3K/Akt и к повышению выживаемости, усилению пролиферации и роста клеток. Инактивирующие мутации в гене *PTEN* выявляются у 15% пациентов с Т-ЛБЛ [64] и чаще всего затрагивают фосфатазный домен и С2-домен [65]. Активирующие мутации в генах *PIK3CA* и *PIK3R1*, которые кодируют каталитическую и регуляторную субъединицу PI3K, выявляются в 4% и 6% случаев Т-ЛБЛ соответственно [66].

### Рецептор интерлейкина-7 и путь JAK/STAT

Интерлейкин-7 (IL-7) и его рецептор необходимы для нормального созревания, функционирования и выживания Т-клеток [67]. Рецептор к IL-7 является гетеродимером и состоит из  $\alpha$ -субъединицы, кодируемой геном *IL7R*, и общей  $\gamma$ -цепи, кодируемой геном *IL2RG*. В состоянии покоя на поверхности Т-клеток располагаются  $\alpha$ -субъединицы IL7R, связывающие тирозинкиназу класса Янус JAK1, и общие  $\gamma$ -цепи, связывающие JAK3 [68]. При взаимодействии IL-7 с  $\alpha$ -субъединицей происходит изменение ее конформации, способствующее образованию комплекса с общей  $\gamma$ -цепью, при этом внутриклеточные домены с Янус-киназами сближаются и происходит их перекрестное фосфорилирование, ведущее к повышению киназной активности. Затем происходит фосфорилирование IL7R $\alpha$  по остатку тирозина – это создает сайт связывания с белком STAT5B, после чего он также фосфорилируется Янус-киназами, димеризуется и транслоцируется в ядро, где взаимодействует с промоторными участками целевых генов. При этом экспрессия антиапоптотических белков Bcl-2 и Mcl-1 повышается, а экспрессия проапоптотических белков Bax, Bad и Bim снижается, что ведет к повышению выживания клеток [69]. Активирующие мутации в генах *IL7R*, *JAK1* и *JAK3* были выявлены в 8%, 14% и 15% случаев Т-ЛБЛ соответственно [70]. Большая часть мутаций *IL7R* приводит к появлению непарного цистеина в околочелюстном участке, который обеспечивает гомодимеризацию IL7R $\alpha$  через образование дисульфидной связи и лиганд-независимую активацию [71]. Описаны и другие мутации, вызывающие гомодимеризацию и лиганд-независимую активацию IL7R $\alpha$  [72] или не влияющие на димеризацию, но повышающие чувствительность к IL-7 [73].

### Эпигенетический регулятор PHF6

Ген *PHF6* кодирует белок с гомеодоменом растений 6, который выполняет функцию эпигенетического регулятора [74]. Он участвует в поддержании

структуры хроматина [75], модификации гистонов [76], репарации [77], взаимодействует с компонентами хроматин-ремоделирующего комплекса с гистондеацетилазной активностью NuRD [78], может напрямую связывать двуцепочечную ДНК *in vitro* [79]. Кроме того, PHF6 связывается с ядрышковым белком UBF, подавляя транскрипцию рибосомальных РНК [80]. Мутации в гене *PHF6* выявляются у 25% пациентов с Т-ЛБЛ [70] и чаще всего представляют собой нонсенс-мутации и сдвиги рамки считывания, ведущие к полной утрате экспрессии этого белка [81], также выявляются миссенс-мутации, преимущественно затрагивающие домен PHD2 [82]. В настоящее время считается, что сами по себе мутации в гене *PHF6* не могут вызвать злокачественную трансформацию клеток, однако могут значительно ускорить этот процесс при наличии других генетических нарушений. К таким нарушениям относятся активирующие мутации *NOTCH1* [83], мутации *WT1* [84] и избыточная экспрессия генов *HOX11L1*, *TLX1* и *TLX3* [85]. Усиление пролиферации клеток при утрате функции PHF6 связывают с повышением доступности хроматина в промоторных областях проонкогенов, являющихся мишенью транскрипционного фактора с-Мус, что приводит к повышению их экспрессии [86].

### Взаимодействия сигнальных путей

Известно, что при активации пути Notch также происходит повышение активности пути PI3K/Akt [87]. Механизм этого явления связан с тем, что репрессор транскрипции HES1, экспрессия которого повышается под влиянием Notch, связывается с промоторным участком гена *PTEN*, тем самым снижая его транскрипцию [88]. Поскольку продукт этого гена является негативным регулятором пути PI3K/Akt, при снижении его экспрессии активность этого пути увеличивается. С другой стороны, с-Мус тоже связывается с промоторной областью гена *PTEN* и повышает уровень его экспрессии, однако это влияние незначительно и полностью перекрывается подавлением транскрипции под действием HES1.

Также описаны сложные взаимодействия пути Notch1 с сигнальным путем пре-Т-клеточного рецептора. Notch1 напрямую повышает экспрессию гена, кодирующего  $\alpha$ -цепь пре-Т-клеточного рецептора [34]. Кроме того, эти 2 пути активируют некоторые общие мишени, к которым относятся киназы LCK, Akt и IKK, транскрипционные факторы Мус, NF- $\kappa$ B и NFAT, а также циклин D1 [87, 89–92]. Было показано, что у мышей с нарушенной передачей сигнала от пре-Т-клеточного рецептора повышенная экспрессия активированной формы Notch1 не приводит к развитию лейкоза или лимфомы, тогда как при интактной передаче сигнала от пре-Т-клеточного рецептора в подобном эксперименте разви-

вается Т-клеточный лейкоз [93]. Однако имеются данные, согласно которым активация пути Т-клеточного рецептора приводит к снижению экспрессии компонентов пути Notch, так что между этими путями существуют еще и негативные взаимодействия [94].

Рецептор IL-7 способен активировать не только путь JAK/STAT, но и путь PI3K/Akt [95]. Это происходит благодаря связыванию регуляторной субъединицы PI3K с остатком фосфотирозина во внутриклеточном участке IL7R $\alpha$ . Было показано, что путь JAK/STAT повышает выживание клеток, но не пролиферацию, а для усиления пролиферации необходима активация пути PI3K/Akt.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Цитогенетические и молекулярно-генетические находки в Т-ОЛЛ и Т-ЛБЛ подтверждают гипотезу о том, что это 2 биологически сходных заболевания. В настоящем обзоре обобщены и систематизированы накопленные данные, касающиеся хромосомных aberrаций, мутаций в генах и сигнальных путей, которые вовлечены в патогенез Т-ЛБЛ. Многие из них достаточно тесно связаны с внутриклеточными процессами, происходящими при нормальном развитии и созревании Т-клеток и имеют прогностическое значение. При этом ввиду отсутствия крупных исследований на уровне полного генома вследствие ограниченности материала и редкости Т-ЛБЛ по сравнению с Т-ОЛЛ большинство знаний о молекулярном патогенезе данного типа лимфом перенесено из исследований ОЛЛ. Однако уже установлены

некоторые биологические различия между Т-ЛБЛ и Т-ОЛЛ. Так, например, установлена связь между развитием Т-ЛБЛ и синдромами дефицита репарации ДНК: синдромы атаксии-телеангиэктазии (Луи-Бар), Ниймеген, CMMRD [96]. Также блок дифференцировки при Т-ЛБЛ чаще, чем при Т-ОЛЛ происходит на стадии зрелого тимоцита. Частота некоторых генетических событий тоже может отличаться. Например, делеция 6q чаще обнаруживается при Т-ЛБЛ, чем при Т-ОЛЛ [14]. Более того, бласты при ЛБЛ в отличие от лейкоза находятся в тесном контакте со стромальным микроокружением, что, вероятно, требует других генетических или эпигенетических событий. Дальнейшее изучение патогенетических механизмов развития Т-ЛБЛ открывает перспективы к созданию новых подходов в терапии и к улучшению результатов лечения, что является особенно актуальным в контексте развития рефрактерного течения и рецидивов этого заболевания, при которых прогноз пока что остается крайне неблагоприятным.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

## ORCID

**Dneprovskii V.R.** ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-3896-6612>

**Fedorova A.S.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4699-1730>

**Volchkov E.V.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2574-1636>

**Abramov D.S.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3664-2876>

**Myakova N.V.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4779-1896>

## Литература

- Alaggio R., Amador C., Anagnostopoulos I., Attygalle A.D., Araujo I.B. de O., Berti E., et al. The 5<sup>th</sup> edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia* 2022; 36 (7): 1720–48. DOI: 10.1038/S41375-022-01620-2
- Bassan R., Maino E., Cortelazzo S. Lymphoblastic lymphoma: An updated review on biology, diagnosis, and treatment. *Eur J Haematol* 2016; 96 (5): 447–60. DOI: 10.1111/EJH.12722
- Burkhardt B., Zimmermann M., Oschlies I., Niggli F., Mann G., Parwaresch R., et al. The impact of age and gender on biology, clinical features and treatment outcome of non-Hodgkin lymphoma in childhood and adolescence. *Br J Haematol* 2005; 131 (1): 39–49. DOI: 10.1111/J.1365-2141.2005.05735.X
- van der Zwet J.C.G., Cordo' V., Canté-Barrett K., Meijerink J.P.P. Multi-omic approaches to improve outcome for T-cell acute lymphoblastic leukemia patients. *Adv Biol Regul* 2019; 74: 100647. DOI: 10.1016/J.JBIOR.2019.100647
- Kroeze E., Loeffen J.L.C., Poort V.M., Meijerink J.P.P. T-cell lymphoblastic lymphoma and leukemia: different diseases from a common premalignant progenitor? *Blood Adv* 2020; 4 (14): 3466–73. DOI: 10.1182/BLOODADVANCES.2020001822
- Tasian S.K., Loh M.L., Hunger S.P. Childhood acute lymphoblastic leukemia: Integrating genomics into therapy. *Cancer* 2015; 121 (20): 3577–90. DOI: 10.1002/CNCR.29573
- van Vlierberghe P., Ferrando A. The molecular basis of T cell acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Invest* 2012; 122 (10): 3398–406. DOI: 10.1172/JCI61269
- Soulier J., Clappier E., Cayuela J.M., Regnault A., García-Peydró M., Dombret H., et al. HOXA genes are included in genetic and biologic networks defining human acute T-cell leukemia (T-ALL). *Blood* 2005; 106 (1): 274–86. DOI: 10.1182/BLOOD-2004-10-3900
- Sanda T., Leong W.Z. TAL1 as a master oncogenic transcription factor in T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Exp Hematol* 2017; 53: 7–15. DOI: 10.1016/J.EXPHEM.2017.06.001
- Kraszewska M.D., Dawidowska M., Szczepański T., Witt M. T-cell acute lymphoblastic leukaemia: recent molecular biology findings. *Br J Haematol* 2012; 156 (3): 303–15. DOI: 10.1111/J.1365-2141.2011.08957.X
- Bardelli V., Arniani S., Pierini V., Di Giacomo D., Pierini T., Gorello P. et

- al. T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: Biomarkers and Their Clinical Usefulness. *Genes (Basel)* 2021; 12 (8): 1118. DOI: 10.3390/GENES12081118
12. Bonn B.R., Rohde M., Zimmermann M., Krieger D., Oschlies I., Niggli F., et al. Incidence and prognostic relevance of genetic variations in T-cell lymphoblastic lymphoma in childhood and adolescence. *Blood* 2013; 121 (16): 3153–60. DOI: 10.1182/BLOOD-2012-12-474148
  13. Sinclair P.B., Sorour A., Martineau M., Harrison C.J., Mitchell W.A., O'Neill E., et al. A fluorescence in situ hybridization map of 6q deletions in acute lymphocytic leukemia: identification and analysis of a candidate tumor suppressor gene. *Cancer Res* 2004; 64 (12): 4089–98. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-03-1871
  14. Burkhardt B., Moericke A., Klapper W., Greene F., Salzburg J., Damm-Welk C., et al. Pediatric precursor T lymphoblastic leukemia and lymphoblastic lymphoma: Differences in the common regions with loss of heterozygosity at chromosome 6q and their prognostic impact. *Leuk Lymphoma* 2008; 49 (3): 451–61. DOI: 10.1080/10428190701824551
  15. Carrasco Salas P., Fernández L., Vela M., Bueno D., González B., Valentín J., et al. The role of CDKN2A/B deletions in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Hematol Oncol* 2016; 33 (7–8): 415–22. DOI: 10.1080/08880018.2016.1251518
  16. Artavanis-Tsakonas S., Rand M.D., Lake R.J. Notch signaling: cell fate control and signal integration in development. *Science* 1999; 284 (5415): 770–6. DOI: 10.1126/SCIENCE.284.5415.770
  17. Deftos M.L., Bevan M.J. Notch signaling in T cell development. *Curr Opin Immunol* 2000; 12 (2): 166–72. DOI: 10.1016/S0952-7915(99)00067-9
  18. Sanchez-Irizarry C., Carpenter A.C., Weng A.P., Pear W.S., Aster J.C., Blacklow S.C. Notch Subunit Heterodimerization and Prevention of Ligand-Independent Proteolytic Activation Depend, Respectively, on a Novel Domain and the LNR Repeats. *Mol Cell Biol* 2004; 24 (21): 9265. DOI: 10.1128/MCB.24.21.9265-9273.2004
  19. Kopan R., Ilagan M.X.G. The Canonical Notch Signaling Pathway: Unfolding the Activation Mechanism. *Cell* 2009; 137 (2): 216. DOI: 10.1016/J.CELL.2009.03.045
  20. Bettenhausen B., Hrabe de Angelis M., Simon D., Guenet J.L., Gossler A. Transient and restricted expression during mouse embryogenesis of Dll1, a murine gene closely related to Drosophila Delta. *Development* 1995; 121 (8): 2407–18. DOI: 10.1242/DEV.121.8.2407
  21. Dunwoodie S.L., Henrique D., Harrison S.M., Beddington R.S.P. Mouse Dll3: a novel divergent Delta gene which may complement the function of other Delta homologues during early pattern formation in the mouse embryo. *Development* 1997; 124 (16): 3065–76. DOI: 10.1242/DEV.124.16.3065
  22. Shutter J.R., Scully S., Fan W., Richards W.G., Kitajewski J., Deblandre G.A. et al. Dll4, a novel Notch ligand expressed in arterial endothelium. *Genes Dev* 2000; 14 (11): 1313. DOI: 10.1101/gad.14.11.1313
  23. Lindsell C.E., Shawber C.J., Boulter J., Weinmaster G. Jagged: a mammalian ligand that activates Notch1. *Cell* 1995; 80 (6): 909–17. DOI: 10.1016/0092-8674(95)90294-5
  24. Shawber C., Boulter J., Lindsell C.E., Weinmaster G. Jagged2: a serrate-like gene expressed during rat embryogenesis. *Dev Biol* 1996; 180 (1): 370–6. DOI: 10.1006/DBIO.1996.0310
  25. Nam Y., Sliz P., Song L., Aster J.C., Blacklow S.C. Structural basis for cooperativity in recruitment of MAML coactivators to Notch transcription complexes. *Cell* 2006; 124 (5): 973–83. DOI: 10.1016/J.CELL.2005.12.037
  26. Wu L., Sun T., Kobayashi K., Gao P., Griffin J.D. Identification of a family of mastermind-like transcriptional coactivators for mammalian notch receptors. *Mol Cell Biol* 2002; 22 (21): 7688–00. DOI: 10.1128/MCB.22.21.7688-7700.2002
  27. Kurooka H., Honjo T. Functional interaction between the mouse notch1 intracellular region and histone acetyltransferases PCAF and GCN5. *J Biol Chem* 2000; 275 (22): 17211–20. DOI: 10.1074/JBC.M000909200
  28. Jarriault S., Brou C., Logeat F., Schroeter E.H., Kopan R., Israel A. Signalling downstream of activated mammalian Notch. *Nature* 1995; 377 (6547): 355–8. DOI: 10.1038/377355A0
  29. Weng A.P., Millholland J.M., Yashiro-Ohtani Y., Arcangeli M.L., Lau A., Wai C., et al. c-Myc is an important direct target of Notch1 in T-cell acute lymphoblastic leukemia/lymphoma. *Genes Dev* 2006; 20 (15): 2096–109. DOI: 10.1101/GAD.1450406
  30. Rangarajan A., Talora C., Okuyama R., Nicolas M., Mammucari C., Oh H. et al. Notch signaling is a direct determinant of keratinocyte growth arrest and entry into differentiation. *EMBO J* 2001; 20 (13): 3427–36. DOI: 10.1093/EMBOJ/20.13.3427
  31. Ronchini C., Capobianco A.J. Induction of Cyclin D1 Transcription and CDK2 Activity by Notch1: Implication for Cell Cycle Disruption in Transformation by Notch1. *Mol Cell Biol* 2001; 21 (17): 5925. DOI: 10.1128/MCB.21.17.5925-5934.2001
  32. Adler S.H., Chiffolleau E., Xu L., Dalton N.M., Burg J.M., Wells A.D., et al. Notch signaling augments T cell responsiveness by enhancing CD25 expression. *J Immunol* 2003; 171 (6): 2896–903. DOI: 10.4049/JIMMUNOL.171.6.2896
  33. Fang T.C., Yashiro-Ohtani Y., Del Bianco C., Knoblock D.M., Blacklow S.C., Pear W.S. Notch Directly Regulates Gata3 Expression during T Helper 2 Cell Differentiation. *Immunity* 2007; 27 (1): 100. DOI: 10.1016/J.IMMUNI.2007.04.018
  34. Reizis B., Leder P. Direct induction of T lymphocyte-specific gene expression by the mammalian Notch signaling pathway. *Genes Dev* 2002; 16 (3): 295–300. DOI: 10.1101/GAD.960702
  35. Malecki M.J., Sanchez-Irizarry C., Mitchell J.L., Histen G., Xu M.L., Aster J.C., et al. Leukemia-Associated Mutations within the NOTCH1 Heterodimerization Domain Fall into at Least Two Distinct Mechanistic Classes. *Mol Cell Biol* 2006; 26 (12): 4642. DOI: 10.1128/MCB.01655-05
  36. Weng A.P., Ferrando A.A., Lee W., Morris IV J.P., Silverman L.B., Sanchez-Irizarry C., et al. Activating mutations of NOTCH1 in human T cell acute lymphoblastic leukemia. *Science* 2004; 306 (5694): 269–71. DOI: 10.1126/SCIENCE.1102160
  37. Welcker M., Clurman B.E. FBW7 ubiquitin ligase: a tumour suppressor at the crossroads of cell division, growth and differentiation. *Nat Rev Cancer* 2008; 8 (2): 83–93. DOI: 10.1038/NRC2290
  38. Chang B., Partha S., Hofmann K., Lei M., Goebel M., Harper J.W., et al. SKP1 connects cell cycle regulators to the ubiquitin proteolysis machinery through a novel motif, the F-box. *Cell* 1996; 86 (2): 263–74. DOI: 10.1016/S0092-8674(00)80098-7
  39. Hao B., Oehlmann S., Sowa M.E., Harper J.W., Pavletich N.P. Structure of a Fbw7-Skp1-cyclin E complex: multisite-phosphorylated substrate recognition by SCF ubiquitin ligases. *Mol Cell* 2007; 26 (1): 131–43. DOI: 10.1016/J.MOLCEL.2007.02.022

40. Park M.J., Taki T., Oda M., Watanabe T., Yumura-Yagi K., Kobayashi R., et al. *FBXW7* and *NOTCH1* mutations in childhood T cell acute lymphoblastic leukaemia and T cell non-Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol* 2009; 145 (2): 198–206. DOI: 10.1111/J.1365-2141.2009.07607.X
41. Öberg C., Li J., Pauley A., Wolf E., Gurney M., Lendahl U. The Notch intracellular domain is ubiquitinated and negatively regulated by the mammalian Sel-10 homolog. *J Biol Chem* 2001; 276 (38): 35847–53. DOI: 10.1074/JBC.M103992200
42. Yada M., Hatakeyama S., Kamura T., Nishiyama M., Tsunematsu R., Imaki H., et al. Phosphorylation-dependent degradation of c-Myc is mediated by the F-box protein Fbw7. *EMBO J* 2004; 23 (10): 2116–25. DOI: 10.1038/SJ.EMBOJ.7600217
43. Kanei-Ishii C., Nomura T., Takagi T., Watanabe N., Nakayama K.I., Ishii S. Fbxw7 Acts as an E3 Ubiquitin Ligase That Targets c-Myb for Nemo-like Kinase (NLK)-induced Degradation. *J Biol Chem* 2008; 283 (45): 30540. DOI: 10.1074/JBC.M804340200
44. Wei W., Jin J., Schlisio S., Harper J.W., Kaelin W.G. The v-Jun point mutation allows c-Jun to escape GSK3-dependent recognition and destruction by the Fbw7 ubiquitin ligase. *Cancer Cell* 2005; 8 (1): 25–33. DOI: 10.1016/J.CCR.2005.06.005
45. Mao J.H., Kim I.J., Wu D., Climent J., Hio C.K., DelRosario R., et al. *FBXW7* Targets mTOR for Degradation and Genetically Cooperates with PTEN in Tumor Suppression. *Science* 2008; 321 (5895): 1499. DOI: 10.1126/SCIENCE.1162981
46. Anand S., Penrhyn-Lowe S., Venkitaraman A.R. *AURORA-A* amplification overrides the mitotic spindle assembly checkpoint, inducing resistance to Taxol. *Cancer Cell* 2003; 3 (1): 51–62. DOI: 10.1016/S1535-6108(02)00235-0
47. Li J., Pauley A.M., Myers R.L., Shuang R., Brashler J.R., Yan R., et al. SEL-10 interacts with presenilin 1, facilitates its ubiquitination, and alters A-beta peptide production. *J Neurochem* 2002; 82 (6): 1540–8. DOI: 10.1046/J.1471-4159.2002.01105.X
48. Koepp D.M., Schaefer L.K., Ye X., Keyomarsi K., Chu C., Harper J.W., et al. Phosphorylation-dependent ubiquitination of cyclin E by the SCFFbw7 ubiquitin ligase. *Science* 2001; 294 (5540): 173–7. DOI: 10.1126/SCIENCE.1065203
49. Crusio K.M., King B., Reavie L.B., Aifantis I. The ubiquitous nature of cancer: the role of the SCFFbw7 complex in development and transformation. *Oncogene* 2010; 29 (35): 4865. DOI: 10.1038/ONC.2010.222
50. Lee Y.R., Chen M., Pandolfi P.P. The functions and regulation of the PTEN tumour suppressor: new modes and prospects. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2018; 19 (9): 547–62. DOI: 10.1038/S41580-018-0015-0
51. Lee J.O., Yang H., Georgescu M.M., Di Cristofano A., Maehama T., Shi Y., et al. Crystal structure of the PTEN tumor suppressor: implications for its phosphoinositide phosphatase activity and membrane association. *Cell* 1999; 99 (3): 323–34. DOI: 10.1016/S0092-8674(00)81663-3
52. Stambolic V., Suzuki A., De la Pompa J.L., Brothers G.M., Mirtsos C., Sasaki T., et al. Negative regulation of PKB/Akt-dependent cell survival by the tumor suppressor PTEN. *Cell* 1998; 95 (1): 29–39. DOI: 10.1016/S0092-8674(00)81780-8
53. Kane L.P., Murter B. Control of T lymphocyte fate decisions by PI3K signaling. *F1000Research* 2020; 9: F1000. DOI: 10.12688/F1000RESEARCH.26928.1
54. Boomer J.S., Green J.M. An Enigmatic Tail of CD28 Signaling. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2010; 2 (8): a002436. DOI: 10.1101/CSHPER-SPECT.A002436
55. Tran H., Brunet A., Griffith E.C., Greenberg M.E. The many forks in FOXO's road. *Sci STKE* 2003; 2003 (172): RE5. DOI: 10.1126/STKE.2003.172.RE5
56. Dijkers P.F., Birkenkamp K.U., Lam E.W.F., Shaun B Thomas N., Lammers J.W.J., Koenderman L., et al. FKHR-L1 can act as a critical effector of cell death induced by cytokine withdrawal: protein kinase B-enhanced cell survival through maintenance of mitochondrial integrity. *J Cell Biol* 2002; 156 (3): 531–42. DOI: 10.1083/JCB.200108084
57. Shin I., Yakes F.M., Rojo F., Shin N.-Y., Bakin A.V., Baselga J., et al. PKB/Akt mediates cell-cycle progression by phosphorylation of p27(Kip1) at threonine 157 and modulation of its cellular localization. *Nat Med* 2002; 8 (10): 1145–52. DOI: 10.1038/NM759
58. Datta S.R., Dudek H., Xu T., Masters S., Haian F., Gotoh Y., et al. Akt phosphorylation of BAD couples survival signals to the cell-intrinsic death machinery. *Cell* 1997; 91 (2): 231–41. DOI: 10.1016/S0092-8674(00)80405-5
59. Cross D.A.E., Alessi D.R., Cohen P., Andjelkovich M., Hemmings B.A. Inhibition of glycogen synthase kinase-3 by insulin mediated by protein kinase B. *Nature* 1995; 378 (6559): 785–9. DOI: 10.1038/378785A0
60. Diehl J.A., Cheng M., Roussel M.F., Sherr C.J. Glycogen synthase kinase-3beta regulates cyclin D1 proteolysis and subcellular localization. *Genes Dev* 1998; 12 (22): 3499–511. DOI: 10.1101/GAD.12.22.3499
61. Yeh E., Cunningham M., Arnold H., Chasse D., Monteith T., Ivaldi G., et al. A signalling pathway controlling c-Myc degradation that impacts oncogenic transformation of human cells. *Nat Cell Biol* 2004; 6 (4): 308–18. DOI: 10.1038/NCB1110
62. Mayo L.D., Donner D.B. A phosphatidylinositol 3-kinase/Akt pathway promotes translocation of Mdm2 from the cytoplasm to the nucleus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98 (20): 11598–603. DOI: 10.1073/PNAS.181181198
63. Huang J., Manning B.D. A complex interplay between Akt, TSC2 and the two mTOR complexes. *Biochem Soc Trans* 2009; 37 (Pt 1): 217–22. DOI: 10.1042/BST0370217
64. Khanam T., Sandmann S., Seggewiss J., Ruether C., Zimmermann M., Norvil A.B., et al. Integrative genomic analysis of pediatric T-cell lymphoblastic lymphoma reveals candidates of clinical significance. *Blood* 2021; 137 (17): 2347–59. DOI: 10.1182/BLOOD.2020005381
65. Zuurbier L., Petricoin E.F., Vuerhard M.J., Calvert V., Kooi C., Buijs-Gladdines J.G.C.A.M., et al. The significance of PTEN and AKT aberrations in pediatric T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* 2012; 97 (9): 1405. DOI: 10.3324/HAEMATOL.2011.059030
66. Balbach S.T., Makarova O., Bonn B.R., Zimmermann M., Oschlies I., Klappper W., et al. Proposal of a genetic classifier for risk group stratification in pediatric T-cell lymphoblastic lymphoma reveals differences from adult T-cell lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2016; 30 (4): 970–3. DOI: 10.1038/LEU.2015.203
67. Peschon J.J., Morrissey P.J., Grabstein K.H., Ramsdell F.J., Maraskovsky E., Gliniak B.C., et al. Early lymphocyte expansion is severely impaired in interleukin 7 receptor-deficient mice. *J Exp Med* 1994; 180 (5): 1955–60. DOI: 10.1084/JEM.180.5.1955
68. Chen D., Tang T.X., Deng H., Yang X.P., Tang Z.H. Interleukin-7 Biology and Its Effects on Immune

- Cells: Mediator of Generation, Differentiation, Survival, and Homeostasis. *Front Immunol* 2021; 12: 747324. DOI: 10.3389/FIMMU.2021.747324
69. Wang C., Kong L., Kim S., Lee S., Oh S., Jo S., et al. The Role of IL-7 and IL-7R in Cancer Pathophysiology and Immunotherapy. *Int J Mol Sci* 2022; 23 (18): 10412. DOI: 10.3390/IJMS231810412
70. Li Z., Song Y., Zhang Y., Li C., Wang Y., Xue W., et al. Genomic and outcome analysis of adult T-cell lymphoblastic lymphoma. *Haematologica* 2020; 105 (3): e107. DOI: 10.3324/HAEMATOL.2019.220863
71. Zenatti P.P., Ribeiro D., Li W., Zuurbier L., Silva M.C., Paganin M., et al. Oncogenic IL7R gain-of-function mutations in childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Nat Genet* 2011; 43 (10): 932–41. DOI: 10.1038/NG.924
72. Shochat C., Tal N., Gryshkova V., Birger Y., Bandapalli O.R., Cazzaniga G., et al. Novel activating mutations lacking cysteine in type I cytokine receptors in acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2014; 124 (1): 106–10. DOI: 10.1182/BLOOD-2013-10-529685
73. Canté-Barrett K., Spijkers-Hagelstein J.A.P., Buijs-Gladdines J.G.C.A.M., Uitdehaag J.C.M., Smits W.K., Van Der Zwet J., et al. MEK and PI3K-AKT inhibitors synergistically block activated IL7 receptor signaling in T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2016; 30 (9): 1832–43. DOI: 10.1038/LEU.2016.83
74. Eisa Y.A., Guo Y., Yang F.C. The Role of PHF6 in Hematopoiesis and Hematologic Malignancies. *Stem cell Rev reports* 2023; 19 (1): 67–75. DOI: 10.1007/S12015-022-10447-4
75. Feliciano Y.M.S., Bartlebaugh J.M.E., Liu Y., Rivera F.J.S., Bhutkar A., Weintraub A.S., et al. PHF6 regulates phenotypic plasticity through chromatin organization within lineage-specific genes. *Genes Dev* 2017; 31 (10): 973–89. DOI: 10.1101/GAD.295857.117
76. Oh S., Boo K., Kim J., Baek S.A., Jeon Y., You J., et al. The chromatin-binding protein PHF6 functions as an E3 ubiquitin ligase of H2BK120 via H2BK12Ac recognition for activation of trophectodermal genes. *Nucleic Acids Res* 2020; 48 (16): 9037–52. DOI: 10.1093/NAR/GKAA626
77. Warmerdam D.O., Alonso-de Vega I., Wiegant W.W., van den Broek B., Rother M.B., Wolthuis R.M., et al. PHF6 promotes non-homologous end joining and G2 checkpoint recovery. *EMBO Rep* 2020; 21 (1): e48460. DOI: 10.15252/EMBR.201948460
78. Todd M.A.M., Picketts D.J. PHF6 interacts with the nucleosome remodeling and deacetylation (NuRD) complex. *J Proteome Res* 2012; 11 (8): 4326–37. DOI: 10.1021/PR3004369
79. Liu Z., Li F., Ruan K., Zhang J., Mei Y., Wu J., et al. Structural and functional insights into the human Börjeson-Forssman-Lehmann syndrome-associated protein PHF6. *J Biol Chem* 2014; 289 (14): 10069–83. DOI: 10.1074/JBC.M113.535351
80. Wang J., Leung J.W.C., Gong Z., Feng L., Shi X., Chen J. PHF6 regulates cell cycle progression by suppressing ribosomal RNA synthesis. *J Biol Chem* 2013; 288 (5): 3174–83. DOI: 10.1074/JBC.M112.414839
81. van Vlierberghe P., Palomero T., Khiabani H., Van Der Meulen J., Castillo M., Van Roy N., et al. PHF6 mutations in T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Nat Genet* 2010; 42 (4): 338–42. DOI: 10.1038/NG.542
82. Mori T., Nagata Y., Makishima H., Sanada M., Shiozawa Y., Kon A., et al. Somatic PHF6 mutations in 1760 cases with various myeloid neoplasms. *Leukemia* 2016; 30 (11): 2270–3. DOI: 10.1038/LEU.2016.212
83. Miyagi S., Sroczyńska P., Kato Y., Nakajima-Takagi Y., Oshima M., Rizq O., et al. The chromatin-binding protein Phf6 restricts the self-renewal of hematopoietic stem cells. *Blood* 2019; 133 (23): 2495–506. DOI: 10.1182/BLOOD.2019000468
84. Yeh T.C., Liang D.C., Liu H.C., Jaing T.H., Chen S.H., Hou J.Y., et al. Clinical and biological relevance of genetic alterations in pediatric T-cell acute lymphoblastic leukemia in Taiwan. *Pediatr Blood Cancer* 2019; 66 (1): e27496. DOI: 10.1002/PBC.27496
85. Liu Y., Easton J., Shao Y., Maciaszek J., Wang Z., Wilkinson M.R., et al. The genomic landscape of pediatric and young adult T-lineage acute lymphoblastic leukemia. *Nat Genet* 2017; 49 (8): 1211–8. DOI: 10.1038/NG.3909
86. Wendorff A.A., Quinn S.A., Rashkovan M., Madubata C.J., Ambesi-Impombato A., Litzow M.R., et al. Phf6 Loss Enhances HSC Self-Renewal Driving Tumor Initiation and Leukemia Stem Cell Activity in T-ALL. *Cancer Discov* 2019; 9 (3): 436–51. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-18-1005
87. Ciofani M., Zúñiga-Pflücker J.C. Notch promotes survival of pre-T cells at the beta-selection checkpoint by regulating cellular metabolism. *Nat Immunol* 2005; 6 (9): 881–8. DOI: 10.1038/NI1234
88. Palomero T., Dominguez M., Ferrando A.A. The role of the PTEN/AKT Pathway in NOTCH1-induced leukemia. *Cell Cycle* 2008; 7 (8): 965. DOI: 10.4161/CC.7.8.5753
89. Aifantis I., Gounari F., Scorrano L., Borowski C., Von Boehmer H. Constitutive pre-TCR signaling promotes differentiation through Ca<sup>2+</sup> mobilization and activation of NF-kappaB and NFAT. *Nat Immunol* 2001; 2 (5): 403–9. DOI: 10.1038/87704
90. Medyouf H., Alcalde H., Berthier C., Guillemin M.C., Dos Santos N.R., Janin A., et al. Targeting calcineurin activation as a therapeutic strategy for T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Nat Med* 2007; 13 (6): 736–41. DOI: 10.1038/NM1588
91. Sicinska E., Aifantis I., Le Cam L., Swat W., Borowski C., Yu Q., et al. Requirement for cyclin D3 in lymphocyte development and T cell leukemias. *Cancer Cell* 2003; 4 (6): 451–61. DOI: 10.1016/S1535-6108(03)00301-5
92. Vilimas T., Mascarenhas J., Palomero T., Mandal M., Buonamici S., Meng F., et al. Targeting the NF-kappaB signaling pathway in Notch1-induced T-cell leukemia. *Nat Med* 2007; 13 (1): 70–7. DOI: 10.1038/NM1524
93. Allman D., Karnell F.G., Punt J.A., Bakkour S., Xu L., Myung P., et al. Separation of Notch1 Promoted Lineage Commitment and Expansion/Transformation in Developing T Cells. *J Exp Med* 2001; 194 (1): 99. DOI: 10.1084/JEM.194.1.99
94. Aifantis I., Raetz E., Buonamici S. Molecular pathogenesis of T-cell leukaemia and lymphoma. *Nat Rev Immunol* 2008; 8 (5): 380–90. DOI: 10.1038/NRI2304
95. Swainson L., Kinet S., Mongellaz C., Sourisseau M., Henriques T., Taylor N. IL-7-induced proliferation of recent thymic emigrants requires activation of the PI3K pathway. *Blood* 2007; 109 (3): 1034–42. DOI: 10.1182/BLOOD-2006-06-027912
96. Ripperger T., Schlegelberger B. Acute lymphoblastic leukemia and lymphoma in the context of constitutional mismatch repair deficiency syndrome. *Eur J Med Genet* 2016; 59 (3): 133–42. DOI: 10.1016/j.ejmg.2015.12.014.