

Молекулярно-генетические аномалии у больных Т-клеточными острыми лимфобластными лейкозами: обзор литературы

А.Н. Васильева, О.А. Алешина, Б.В. Бидерман, А.Б. Судариков

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России; Россия, 125167 Москва, Новый Зыковский пр-д, 4

Контакты: Анастасия Николаевна Васильева vasilnastia@yandex.ru

Т-клеточный острый лимфобластный лейкоз/лимфома (Т-ОЛЛ) – агрессивное гематологическое заболевание. Современные протоколы программной комбинированной химиотерапии позволяют достичь 5-летней общей выживаемости 60–90 % в разных возрастных группах, однако рецидивы и рефрактерные формы Т-ОЛЛ остаются некурабельными ситуациями. За последние десятилетия было проведено множество исследований, направленных на изучение патогенеза этого варианта лейкоза, и обнаружено, что в многоступенчатом процессе лейкогенеза задействованы различные сигнальные пути. Это открывает перспективы для таргетной терапии. В настоящем обзоре мы предоставляем обновленную информацию о патогенезе Т-ОЛЛ, возможностях для внедрения таргетной терапии и проблемах, которые еще предстоит решить.

Ключевые слова: острый лимфобластный лейкоз, молекулярно-генетический профиль, *NOTCH1*

Для цитирования: Васильева А.Н., Алешина О.А., Бидерман Б.В., Судариков А.Б. Молекулярно-генетические аномалии у больных Т-клеточными острыми лимфобластными лейкозами: обзор литературы. Онкогематология 2022; 17(4):166–76. DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-4-166-176

Molecular genetic abnormalities in patients with T-cell acute lymphoblastic leukemia: a literature review

A.N. Vasileva, O.A. Aleshina, B.V. Biderman, A.B. Sudarikov

National Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia; 4 Novyy Zykovskiy Proezd, Moscow 125167, Russia

Contacts: Anastasiya Nikolaevna Vasileva vasilnastia@yandex.ru

T-cell acute lymphoblastic leukemia/lymphoma (T-ALL) is an aggressive hematological disease. Modern polychemotherapy protocols allow achieving a 5-year overall survival of 60–90 % in different age groups, however, relapses and refractory forms of T-ALL remain incurable. Over the past decades, the pathogenesis of this variant of leukemia has been studied in many trials, and it has been found that various signaling pathways are involved in the multi-step process of leukemogenesis. This opens the way for targeted therapy.

In this review, we provide an update on the pathogenesis of T-ALL, opportunities for introducing targeted therapies, and issues that remain to be addressed.

Keywords: acute lymphoblastic leukemia, molecular genetic profile, *NOTCH1*

For citation: Vasileva A.N., Aleshina O.A., Biderman B.V., Sudarikov A.B. Molecular genetic abnormalities in patients with T-cell acute lymphoblastic leukemia: a literature review. Onkogematologiya = Oncohematology 2022;17(4):166–76. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-4-166-176

Введение

Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) – клональное заболевание системы крови, возникающее вследствие мутаций в Т- или В-клетках-предшественниках. ОЛЛ наиболее часто возникает в детском возрасте.

Несмотря на агрессивное течение заболевания, в настоящее время удалось значительно улучшить долгосрочные результаты терапии: 5-летняя общая выживаемость у детей составляет около 90 % [1–3]. Среди взрослого населения ОЛЛ составляет менее 1 % всех новообразований [4].

Несмотря на адаптацию детских протоколов для взрослых и даже включение таргетных препаратов в терапию, добиться результатов, полученных у детей (5-летняя общая выживаемость — 80–90 %), среди взрослой когорты больных пока не удастся (5-летняя общая выживаемость — 60–70 %) [5].

Т-клеточный ОЛЛ (Т-ОЛЛ) развивается в результате накопления генетических повреждений в Т-клетках-предшественниках, что приводит к остановке дифференцировки и активной пролиферации незрелых предшественников. На долю Т-ОЛЛ приходится примерно 25 % всех случаев ОЛЛ у взрослых [6]. Молекулярно-генетические аномалии при Т-ОЛЛ в настоящее время широко в клинической практике не определяются, поскольку для данного варианта заболевания характерно вовлечение широкого спектра генов и сигнальных путей, в связи с чем таргетная терапия Т-ОЛЛ в настоящее время практически отсутствует.

Общий ответ при применении современных протоколов и у детей, и у взрослых достигает 80–95 %, но, несмотря на это, в течение первых 2 лет после терапии у детей развивается рецидив заболевания в 20 %, у взрослых — в 40 % случаев [7]. При этом для В-клеточного ОЛЛ в настоящее время разработаны новые высокоэффективные подходы к лечению, которые позволяют достичь 80 % ответа во 2-й линии терапии (блинату-моаб, инотузумаб озогамидин, ингибиторы тирозинкиназ нового поколения, Т-клеточная терапия химерным рецептором антигена (CAR-T)). Включение данных подходов в терапию 1-й линии уже сейчас показывает значимое улучшение результатов лечения В-клеточного ОЛЛ. Напротив, для Т-ОЛЛ терапия 2-й линии крайне ограничена, ее эффективность в виде достижения общего ответа не превышает 50 % при применении схем, содержащих неларабин или венетоклакс, а в течение 2–3 лет наблюдения все пациенты с рецидивом Т-ОЛЛ погибают. Таким образом, крайне актуально определение новых генетических мишеней в целях разработки высокоэффективных методов терапии Т-ОЛЛ, которые могли бы изменить исход лечения больных Т-ОЛЛ, в том числе с резистентными и рецидивирующими формами.

Генетический профиль Т-клеточного острого лимфобластного лейкоза

Основные этапы патогенеза Т-ОЛЛ включают нарушение регуляции процессов транскрипции онкогенов/онкосупрессоров, передачи сигналов в сигнальном пути Notch, регуляции клеточного цикла, передачи тирозинкиназных сигналов, эпигенетические нарушения. Далее мы последовательно рассмотрим значение этих этапов в патогенезе Т-ОЛЛ.

Транскрипционные факторы, участвующие в развитии Т-клеточного острого лимфобластного лейкоза

Нарушение регуляции генов факторов транскрипции является отличительной чертой острого лейкоза

[8]. Ранее результаты исследований показали, что при Т-ОЛЛ несколько генов сверхэкспрессированы из-за хромосомных транслокаций с участием регуляторного элемента гена Т-клеточного рецептора (*TCR*), который усиливает экспрессию генов *TAL1*, *TAL2*, *LYL1*, *LMO2*, *TLX1/HOX11* и *TLX3/HOX11L2* [9–14].

Важно отметить, что изучение профиля экспрессии генов показало, что случаи Т-ОЛЛ можно разделить на несколько взаимоисключающих подгрупп на основе экспрессии онкогенных факторов транскрипции: 1) *TAL+* (*TAL1*, или *TAL2* с *LMO2*, или *LMO1*); 2) *TLX+* (*TLX1* или *TLX3*); 3) *NKX2-1+*; 4) *HOXA+*; 5) *LMO2/LYL1+*. Эти транскрипционные факторы определяют различные молекулярные пути в клетках Т-ОЛЛ (аномалии типа А) [15–17]. В дополнение к этим аномалиям сообщалось о других типах генетических изменений, которые обычно наблюдаются в различных подгруппах Т-ОЛЛ (аномалии типа В) [18–20].

Перестройки *TCR*, включающие хромосомные транслокации 14q11 (*TCR* альфа и *TCR* дельта) и 7q34 (*TCR* бета), встречаются в 35–50 % случаев Т-ОЛЛ. Несколько реже задействованы транскрипционные факторы, принадлежащие к семействам *bHLH*, *LMO* и *HOX* [21, 22].

TAL1 играет незаменимую роль в нормальном кроветворении, его экспрессия постепенно снижается во время созревания Т-клеток. В клетках больных Т-ОЛЛ ген *TAL1* аномально экспрессируется за счет хромосомных транслокаций, внутривхромосомных перестроек или мутаций в энхансере [9]. *TAL1* образует большой комплекс с несколькими факторами транскрипции и координированно регулирует нижестоящие гены-мишени, которые влияют на несколько различных клеточных механизмов. *TAL1*, *GATA3*, *RUNX1* и *MYB* регулируют друг друга, образуя положительную ауторегуляторную петлю [23]. *TAL1* также ингибирует функции Е-белка, что приводит к блоку дифференцировки. Ингибирование программы транскрипции, опосредованной Е-белком, является одним из основных механизмов Т-клеточного лейкогенеза [24]. Этот механизм может predispose клетки к приобретению дополнительных аномалий, таких как мутации в путях Notch и PIK3/AKT/PTEN.

В 30–35 % случаев Т-ОЛЛ обнаруживают аномальную экспрессию *TAL1* (1p32), которая возникает в результате транслокаций t(1;14)(p32;q11), t(1;7)(p32;q35) либо небольших вставок, мутаций или делеции 1p32 [25]. Экспрессия *TAL1* коррелирует с TIV-вариантом Т-ОЛЛ и благоприятным прогнозом при проведении программной химиотерапии [18].

Каркасные белки *LMO* участвуют в формировании мультибелковых комплексов во множестве процессов развития посредством их взаимодействия с ядерным адапторным белком *LDB1* [26–28]. *LDB1* димеризуется и связывает белки *LMO* и несколько других гомеодоменов *LIM* через С-концевой *LID*-домен (*LIM-interacting domain*), что в дальнейшем определяет судьбу

клеток [29]. Различия в аффинности белков LMO к LDB1 лежат в основе тонкого равновесия, необходимого для правильного контроля транскрипции [30]. Усиленная экспрессия *LMO2* посредством хромосомных транслокаций может вызывать злокачественную трансформацию Т-клеток, например путем вытеснения *LMO4* в качестве нормального партнера по связыванию LDB1 в созревающих Т-клетках [31].

LMO1 (11p15) и *LMO2* (11p13) являются частью транскрипционного комплекса и aberrантно экспрессируются примерно в 15 % случаев Т-ОЛЛ, что обусловлено как транслокациями в локусах *TCR*, так и небольшими хромосомными делециями [19, 20, 32, 33]. Варианты Т-ОЛЛ с экспрессией *LMO1* и *LMO2* коррелируют с благоприятным прогнозом при проведении программной химиотерапии.

Факторы транскрипции *HOX* играют важную роль в органогенезе во время развития. *TLX1* является членом семейства генов *HOX*, которое также включает *TLX2* и *TLX3*. Гиперэкспрессия генов семейств *HOX*, *TLX1* (10q24, ранее *HOX11*) и *TLX3* (5q35) — частое событие у больных Т-ОЛЛ [34]. Аномальная экспрессия *TLX1* встречается в 30 % случаев Т-ОЛЛ, является результатом транслокации t(10;14)(q24,q11), в результате которой происходит остановка созревания тимоцитов на кортикальной стадии, и коррелирует с благоприятным прогнозом при проведении программной химиотерапии [19–20].

Гиперэкспрессия *TLX3* и *NKX2–5* возникает как результат транслокации t(5;14), прежде всего за счет того, что геном-партнером является *BCL11B* — один из основных регуляторов развития Т-клеток на ранних стадиях созревания тимоцита [35]. Гиперэкспрессия *TLX3* и *NKX2–5* определяется в 25 % случаев всех Т-ОЛЛ у детей [18, 19] и коррелирует с неблагоприятным прогнозом при проведении программной химиотерапии.

Значение сигнального пути Notch при Т-клеточном остром лимфобластном лейкозе

Все клетки организма воспринимают сигналы извне, интегрируют их и преобразуют эту информацию в соответствующие реакции с помощью нескольких сигнальных путей, к которым относятся Wnt, Sonic Hedgehog (Shh), TGF-β/BMP, PI3K/AKT, JAK/STAT и Notch.

Сигнальный путь Notch регулирует многие внутриклеточные и межклеточные сигнальные пути у большинства типов клеток. Notch-зависимые сигнальные пути регулируют пролиферацию, апоптоз, дифференцировку, индуцируют неоангиогенез, метастазирование, формирование метастатических ниш, а также изменяют свойства стромальных фибробластов [36]. Таким образом, нарушение активности данного сигнального пути, вызванное как точечными мутациями, так и транслокациями с вовлечением генов, кодирующих компоненты этого пути, может приводить

к бесконтрольной клеточной пролиферации и устойчивости к апоптозу.

Выделяют каноничный и неканоничный способы активации данного сигнального пути.

У млекопитающих имеется 4 рецептора Notch (Notch1–4) и 5 каноничных лигандов типа Delta-Serrate-Lag (DSL) (Jag1, Jag2, дельта-like — Dll1, Dll3 и Dll4) [37].

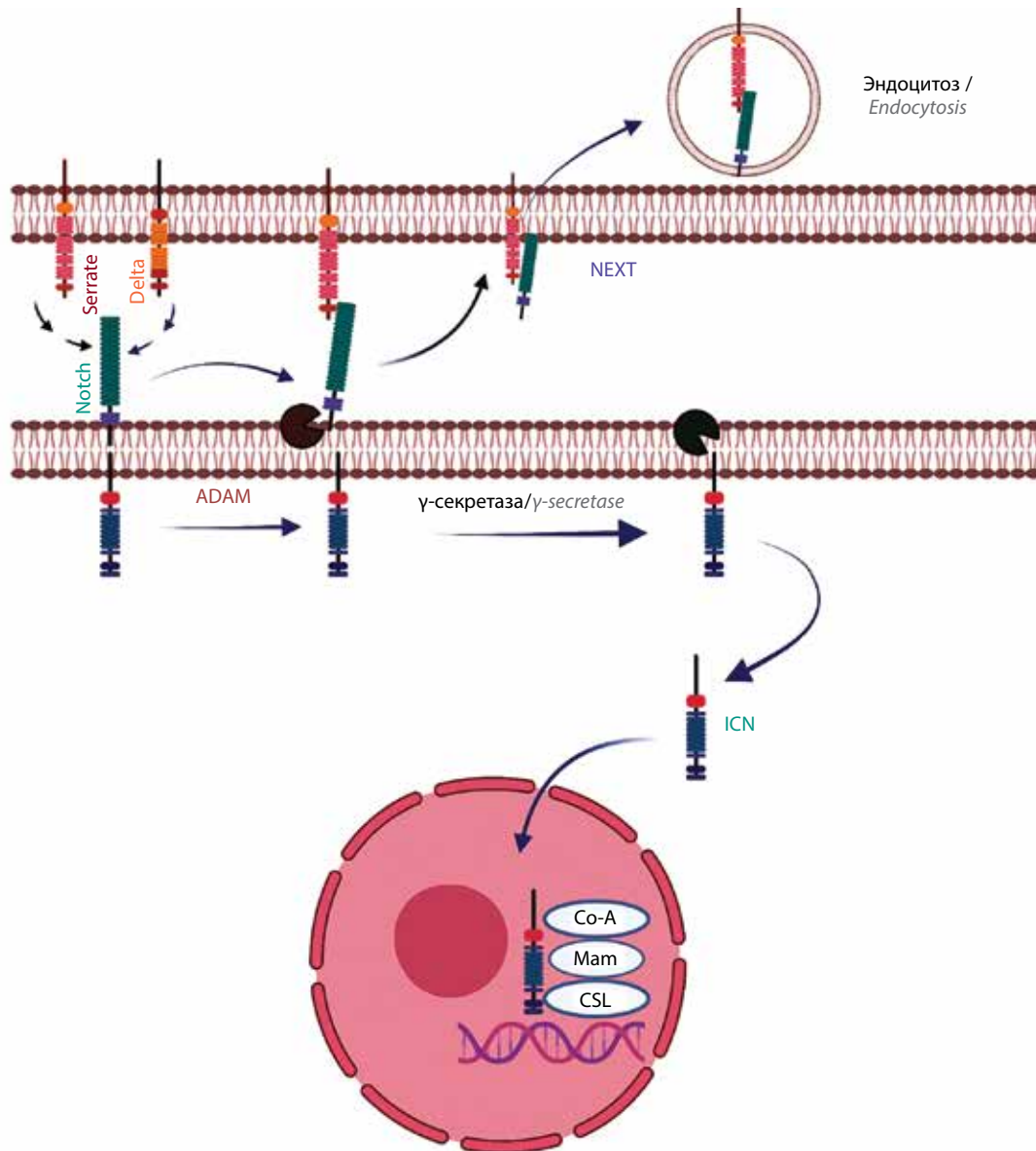
Рецепторы Notch1–4 — трансмембранные белки, синтез которых осуществляется в эндоплазматическом ретикулуме, где происходят модификация домена рецептора, протеолиз фуриноподобной протеазой с образованием двудольного гетеродимерного рецептора Notch. Далее рецептор с помощью эндоцитоза попадает на внешнюю сторону плазматической мембраны для взаимодействия с лигандом [38]. Как уже говорилось, различают лиганды семейства Delta и Serrata, которые по своей сути являются трансмембранными белками, состоящими из большого внеклеточного домена и короткого внутриклеточного. После связывания рецептора с лигандом происходят эндоцитоз образовавшегося комплекса, конформационные изменения, в результате чего открывается сайт для связывания с металлопротеиназой ADAM, происходит высвобождение внеклеточного домена NEXT (Notch extracellular truncated form) (см. рисунок). Для того чтобы часть рецептора полностью открепилась от мембраны, в дальнейшем происходит протеолиз γ-секретазой, образуется ICN (внутриклеточный домен), состоящий из доменов JM, RAM, ANK, TAD и PEST, транспорт которого и происходит в ядро клетки [38].

В отсутствие ICN ДНК-связывающий белок CSL связывается с корепрессорными белками и гистондеацетилазами (HDAC) для подавления транскрипции генов-мишеней. Однако в случае образования ICN и его поступления в ядро клетки происходит его связывание с транскрипционным фактором CSL и кофактором Mam/MAML1–3, в результате чего этот трехбелковый комплекс активирует транскрипцию. По окончании транскрипции ICN подвергается протеасомной деградации [38].

Неканоничная передача сигналов Notch отличается от каноничной тем, что она может инициироваться неканоничным лигандом или может не требовать расщепления рецептора Notch. Альтернативно в некоторых формах неканоничной передачи сигналов CSL не участвует, что может отражать взаимодействия с другими сигнальными путями выше взаимодействия ICN–CSL [39].

Активация сигнального пути Notch в гемопоэтических клетках происходит при их взаимодействии друг с другом и со стромальными клетками костного мозга, экспрессирующими Notch-лиганды. Стоит отметить, что экспрессия данных лигандов наблюдается также в тимусе.

NOTCH1 управляет нормальным развитием Т-лимфоцитов и обеспечивает важный механизм выживания,



Активация сигнального пути Notch1. Лиганд Notch (Jag1, Jag2, Dll1 и Dll4) связывается с рецептором Notch (Notch1, Notch2, Notch3 и Notch4). Далее происходят эндоцитоз образовавшегося комплекса, конформационные изменения, связывание с металлопротеиназой ADAM и высвобождение домена NEXT. Рецептор полностью открепляется от мембраны, происходит протеолиз γ -секретазой, образуется ICN, транспорт которого и происходит в ядро клетки. ICN связывается с транскрипционным фактором CSL и кофактором Mam/MAML1–3, в результате чего этот трехбелковый комплекс активирует транскрипцию (создан с помощью сайта <https://biorender.com/>)

Notch1 signaling pathway activation. The Notch ligand (Jag1, Jag2, Dll1 and Dll4) binds to the Notch receptor (Notch1, Notch2, Notch3 and Notch4). Then, endocytosis of the resulting complex, conformational changes, binding to ADAM metalloprotease, and release of the NEXT domain occur. The receptor is completely detached from the membrane, proteolysis occurs by γ -secretase, and ICN is formed, which is transported to the cell nucleus. ICN binds to the CSL transcription factor and the Mam/MAML1–3 cofactor, causing this three-protein complex to activate transcription (created using <https://biorender.com/>)

пролиферации и процессы метаболизма дифференцирующихся тимоцитов. Влияние на рост клеток усиливается за счет воздействия MYC [40–42]. Кроме этого, Notch1 активирует путь mTOR/AKT и увеличивает поглощение глюкозы созревающими тимоцитами [43].

В недавних исследованиях показано, что активация пути Notch может индуцировать несколько нижестоящих сигнальных путей и мишеней, включая путь NF- κ B и фактор транскрипции MYC [40–42]. Активирующие мутации гена *NOTCH1* при Т-ОЛЛ приводят либо к независимому от лиганда расщеплению и активации

Notch1 (мутации в домене HD), либо к повышению активной ICN-формы белка (мутации в домене PEST) [38, 44–46].

Сообщается и об альтернативном механизме активации Notch1 при Т-ОЛЛ в виде потери функции гена *FBXW7*. FBXW7 представляет собой убиквитинлигазу E3, ответственную за убиквитин-опосредованную деградацию нескольких регуляторов клеточного цикла, включая Notch1, таким образом, FBXW7 регулирует период полужизни ICN. FBXW7 оказывает влияние на Notch1, связывая дегрон, расположенный в домене

PEST. Мутации *FBXW7*, отменяющие распознавание Notch1 с помощью *FBXW7*, приводят к ингибированию деградации активированной формы Notch1 [43–46].

Существуют другие белки убиквитинлигазы, отличные от E3, которые взаимодействуют с ICN и, таким образом, влияют на передачу сигналов Notch. Однако об этих взаимодействиях известно относительно мало, а некоторые из них наблюдаются только в условиях сверхэкспрессии генов, кодирующих иные белки убиквитинлигазы [43–46].

Более чем в 60 % случаев Т-ОЛЛ наблюдается аберрантная экспрессия *NOTCH1*, в 10–15 % случаев встречаются мутации в *FBXW7* (4q31.3), что коррелирует с благоприятным прогнозом при проведении программной терапии [47].

Нарушение регуляции клеточного цикла при Т-клеточном остром лимфобластном лейкозе

Деление клетки — строго регулируемый процесс. Клеточный цикл состоит из нескольких фаз: G_0 (состояние покоя), G_1 (фаза синтеза матричной РНК и белков), S (фаза синтеза ДНК), G_2 (фаза синтеза органелл и белков) и M (фаза митоза).

Огромную роль на всех стадиях деления клетки играют циклинзависимые киназы (CDK). CDK являются главными регуляторами, влияющими на смену фаз клеточного цикла посредством воздействия на его контрольные точки [48]. Каждый фазовый переход в клеточном цикле регулируется определенным подмножеством циклинов и CDK. Активность CDK регулируется фосфорилированием и дефосфорилированием каталитической субъединицы, а также взаимодействием с циклинами. CDK и циклины образуют функциональные комплексы, в которых циклины активируют каталитическую активность партнеров по взаимодействию CDK, специфичных для клеточной фазы [49].

Когда клетки из G_0 вступают в цикл, CDK4 и CDK6 образуют активные комплексы с циклинами D-типа (D1, D2, D3) и фосфорилируют белок ретинобластомы (Rb) [50]. Rb является одним из наиболее исследованных опухолевых супрессоров, который предотвращает вступление клеток в клеточный цикл в нормальных условиях. CDK фосфорилируют Rb, инактивируя его, далее происходит связывание Rb с факторами транскрипции E2F, что позволяет клеткам вступить в новый клеточный цикл. Помимо связывания с E2F, Rb взаимодействует с регуляторами хроматина. Эти контакты позволяют Rb рекрутировать и стабилизировать комплексы, репрессирующие транскрипцию. Подавляя транскрипцию мишеней E2F, Rb ограничивает экспрессию генов, необходимых для пролиферации клеток. Последующее высвобождение факторов транскрипции позволяет клеткам перейти от фазы G_1 к фазе S. В дальнейшем в фазе S CDK2 заменяет циклин E на циклины A1 и A2. Эти циклины затем переключаются с CDK2 на CDK1 в поздней фазе S. Как только клетка перехо-

дит в фазу G_2 , CDK1 связывается с циклинами B1 и B2. Взаимодействие CDK1/циклин B1/B2 управляет прохождением через фазу M, контролируя множество событий от профазы до телофазы. Как только фаза M завершается, уровень циклина B снова снижается почти до нуля. Затем этот уровень снова повышается в течение всего клеточного цикла, подготавливая клетку к следующему делению [48, 49].

Одним из генетических маркеров, которые могут иметь потенциальное прогностическое значение при Т-ОЛЛ, являются гены ингибитора циклинзависимой киназы 2A/B (*CDKN2A/B*) на плече хромосомы 9p21. Это 2 гена-супрессора опухоли, лежащие рядом друг с другом, кодируют 3 белка: p16 INK4A и p14 ARF от *CDKN2A* и p15 INK4B от *CDKN2B*. p16 INK4A и p15 INK4B являются ингибиторами CDK, критически важными для регуляции клеточного цикла, тогда как p14 ARF действует как стабилизатор белка-супрессора опухоли p53 посредством противодействия убиквитинлигазе MDM2 [51].

CDKN2A — важный ген-супрессор опухоли, который останавливает клеточный цикл в фазе G_1 , ингибируя связывание CDK4 и CDK6 с циклином D1, оставляя белок-супрессор опухоли Rb нефосфорилированным, а E2F — связанным и неактивным. *CDKN2B* также проявляет ингибирующую активность в отношении циклинзависимых киназ CDK4 и CDK6 [49].

Делеции генов *CDKN2A* и *CDKN2B* присутствуют в 70 % случаев Т-ОЛЛ, что, в свою очередь, приводит к нарушению контроля процессов пролиферации [19, 52].

Делеции в гене *RB* обнаружены в 15 % случаев Т-ОЛЛ, а делеции, включающие locus *CDKN1B* (12p13, кодирующий p27KIP1), присутствуют примерно в 12 % случаев Т-ОЛЛ, обе аномалии коррелируют с плохим прогнозом при проведении программной терапии [19].

Гиперэкспрессия циклина D2 (*CCND2*) присутствует в 3 % случаев Т-ОЛЛ, однако влияние данных изменений на прогноз пока остается неясным [53].

Сигнальные пути IL7R/JAK/STAT, PI3K/AKT/mTOR, Ras/MAPK и ABL

Сигнальный путь JAK/STAT является одним из основных для функционирования клетки. JAK/STAT-опосредованные события включают гемопоэз, иммунные реакции, регенерацию тканей, воспаление, апоптоз и адипогенез [54, 55]. Сигнальный путь состоит из лиганд-рецепторных комплексов — JAK и STAT. В семействе JAK есть 4 представителя: JAK1, JAK2, JAK3 и TYK2. Семейство STAT состоит из 7 представителей: STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5a, STAT5b и STAT6 [56].

Классическая передача сигналов JAK/STAT выглядит следующим образом: лиганд взаимодействует со своим рецептором, вызывая димеризацию рецептора, что, в свою очередь, индуцирует фосфорилирование JAK. Активированный JAK вызывает фосфорилирование

тирозинкиназного рецептора, образуя сайт стыковки для STAT. В этом месте стыковки JAK фосфорилирует STAT, а затем STAT диссоциирует от рецептора и образует гомодимеры или гетеродимеры. Эти димеры транслоцируются на промоторы генов-мишеней, регулируя их транскрипцию [56].

Среди интерлейкинов, участвующих в запуске данного сигнального пути, в патогенезе Т-ОЛЛ особую роль играет интерлейкин 7 (IL7). Рецептор IL7 представляет собой гетеродимерный рецептор, состоящий из α -цепи (IL7R) и общей γ -цепи (IL2RG). Эти рецепторные единицы связываются соответственно с JAK1 и JAK3 с последующей активацией STAT5. STAT5 димеризуется и перемещается в ядро, где регулирует многие гены-мишени, включая члены семейства *BCL2* [57, 58]. Таким образом, мутации с усилением функции в IL7R, JAK1 или JAK3 приводят к независимой от лиганда активации передачи сигналов IL7R. Мутантный белок IL7R может образовывать гомодимеры за счет образования дисульфидных связей, что приводит к независимой от цитокинов активации нижестоящих сигнальных путей [59].

Активирующие мутации *IL7R* (5p13), *JAK1* (1p32), *JAK3* (19p13) и/или *STAT5B* (17q21) присутствуют в 20–30 % случаев Т-ОЛЛ, причем наиболее часто у пациентов с ЕТР-ОЛЛ (ОЛЛ из ранних Т-клеточных предшественников (early T-precursor, ЕТР)) [19, 60]. Мутации JAK3 присутствуют примерно в 16 % случаев Т-ОЛЛ, кроме того, они коррелируют с экспрессией *HOXA9* [61].

Путь PI3K/АКТ/mTOR является критическим регулятором многих важных физиологических процессов, а также играет ключевую роль в злокачественной трансформации при многих опухолях [62]. Мишень рапамицина млекопитающих (mammalian target of rapamycin, mTOR) обеспечивает необходимое усиление синтеза белка при получении клеткой митогенного или антиапоптотического сигнала. mTOR представляет собой серин-треониновую протеинкиназу. Рапамицин — антибиотик, обладающий свойствами подавления пролиферативной активности клеток. Исследования свойств этого антибиотика привели к идентификации белков-мишеней, названных mTOR [63–65]. Рапамицин, проникая в клетки, связывается со специфическим клеточным белком FKBP12, затем комплекс рапамицин–FKBP12 взаимодействует с mTOR, приводя к подавлению его киназной активности [66].

В клетках mTOR существует в виде комплексов mTORC1 и mTORC2. mTORC1 состоит из каталитической субъединицы mTOR, регуляторного белка mTOR (RAPTOR), белка MLST8 и дополнительных компонентов PRAS40 и домена DEP, содержащего mTOR-взаимодействующий белок (DEPTOR). После активации mTORC1 приводит к усилению синтеза белка с помощью своих эффекторов, называемых факторами, регулирующими трансляцию. Стимулирующее влияние mTOR на трансляцию белков реализуется по 2 основным путям: через стимуляцию S6K, ответственного за фосфо-

рирование и активацию рибосомных белков, и через инактивацию 4E-BP1, являющегося ингибитором фактора инициации eIF-4E. В целом под контролем mTOR находится фосфорилирование основных факторов инициации трансляции, что ставит mTOR в ряд ключевых позитивных регуляторов синтеза белка в опухолевых клетках [67–70]. mTORC2 состоит из нечувствительного к рапамицину компаньона mTOR (RICTOR), белка MLST8 и SIN1. Функция mTORC2 остается до конца не изученной, но она необходима для фосфорилирования АКТ по серину 473 (Ser473), что приводит к его максимальной активации [71].

Фосфатидилинозитол-3-киназа (PI3K) — «универсальный выключатель» на пересечении различных сигнальных путей, контролирующих ключевые функции клетки. За счет двойной ферментативной активности (липид- и протеинкиназной) PI3K регулирует рост, выживаемость, старение клеток, а также злокачественную трансформацию. PI3K представляет собой гетеродимер, состоящий из регуляторной субъединицы (p85) и каталитической субъединицы (p110). Выделяют 3 класса PI3K. PI3K класса I состоит из 4 каталитических субъединиц p110 и 2 основных регуляторных доменов, которые подразделяются на классы IA и IB. PI3K класса IA (PI3K α , β и δ) активируется рецепторами с тирозинкиназной активностью, а PI3K класса IB (PI3K γ) — рецепторами, связанными с G-белком [71–73].

Подсемейство PI3K класса II (PI3K-C2) имеет дополнительные домены как в N-, так и в C-концевых частях и существует в виде 3 изоформ: PI3K-C2 α , PI3K-C2 β и PI3K-C γ [71–73].

PI3K класса III встречается в виде единственной изоформы, состоящей из каталитической субъединицы Vps34p и регуляторной субъединицы Vps15 [71–73].

Активация PI3K происходит через взаимодействие с рецепторами ростовых факторов (EGF, IGF), G-белками, нерепторными тирозинкиназами (src). После активации PI3K фосфорилирует фосфатидилинозитол-4,5-трифосфат (PIP2) с образованием фосфатидилинозитол-3,4,5-трифосфата (PIP3). В физиологических условиях уровень PIP3 строго регулируется PTEN, фосфатазой, которая специфически катализирует дефосфорилирование PIP3, превращая PIP3 обратно в PIP2, тем самым образуя важную эндогенную отрицательную петлю обратной связи сигнального пути PI3K. Липидный продукт PI3K, PIP3, рекрутирует на мембрану подмножество сигнальных белков с доменами PH, включая 3-фосфоинозитид-зависимую протеинкиназу (PDK1) и АКТ, что приводит к ее фосфорилированию по треонину 308 (Thr308) и активации [74].

Одним из основных эффекторов PI3K является протеинкиназа B (PKB, другое название — АКТ или PKB/АКТ), активация которой инициируется образованием комплекса между липидными продуктами PI3K и АКТ [75]. АКТ существует в 3 изоформах: АКТ1, АКТ2 и АКТ3.

Активация АКТ проходит 2 основные стадии: связывание РН-домена фермента с основными продуктами липидкиназной реакции, катализируемой PI3K, — PtdIns(3)P и/или PtdIns(3,4)P₂, и фосфорилирование в положении Thr308 киназой PDK1. Кроме того, для полной активации АКТ требуется дополнительное фосфорилирование гидрофобных С-концевых участков в положении Ser473 киназой PDK2. Дальнейшая передача сигнала от активированной АКТ на mTOR происходит несколькими путями [76–78].

АКТ фосфорилирует TSC2, тем самым ингибируя активность ГТФазного комплекса TSC1/TSC2 и активируя mTOR с помощью гомолога RAS, таким образом обеспечивая распространение сигнала [79, 80]. Другой путь АКТ-зависимой активации mTOR состоит в фосфорилировании PRAS40 (proline-rich AKT substrate 40 кДа) белка-ингибитора mTOR, образующего с последним комплекс. АКТ-зависимое фосфорилирование PRAS40 приводит к ослаблению его ингибирующего действия и активации mTOR [81].

Путь PI3K/АКТ/mTOR aberrантно активируется у больных Т-ОЛЛ, что приводит к усилению клеточного метаболизма, пролиферации, выживаемости, дифференцировки и нарушению апоптоза [82]. Гиперактивация этого онкогенного пути в основном вызвана мутациями/делециями *PTEN* с потерей функции, встречающимися примерно в 10–15 % случаев Т-ОЛЛ [83, 84].

Путь Ras/MAPK необходим для регуляции клеточного цикла, дифференцировки, роста и старения.

Белок Ras принадлежит к суперсемейству малых ГТФаз и насчитывает 4 изоформы, кодируемые 3 разными генами: *H-Ras*, *N-Ras*, *K-Ras4A* и *K-Ras4B* [85]. Они активируются посредством связывания факторов роста с рецепторными тирозинкиназами (RTK), рецепторами, связанными с G-белком, цитокиновыми рецепторами и рецепторами внеклеточного матрикса [86]. Активация через RTK происходит при связывании фактора роста, вызывающего фосфорилирование RTK и взаимодействие с адапторным белком GRB2. GRB2 связывается с белками SOS (Son of Sevenless), которые затем рекрутируются на плазматическую мембрану. Белки SOS представляют собой факторы обмена гуанозиновых нуклеотидов (GEF), которые способствуют активации Ras [86].

Raf-опосредованный путь MAPK является одним из нескольких важных нижестоящих каскадов Ras. После активации ГТФ-Ras привлекает киназу Raf-1 к плазматической мембране, что, в свою очередь, приводит к активации Raf (ARAF, BRAF и/или CRAF), первой киназы MAPK-пути. Raf фосфорилирует и активирует MEK1 и/или MEK2 (киназа MAPK), которая, в свою очередь, фосфорилирует и активирует ERK1 и/или ERK2. ERK1/2 являются конечными эффекторами и выполняют свою функцию на большом количестве нижестоящих молекул, как ядерных, так и цитозольных. Субстраты ERK1/2 контролируют жиз-

ненно важные клеточные функции, включая ход клеточного цикла, дифференцировку и контроль клеточного роста [86].

Белки семейства Ras, включая H-Ras (11p15), N-Ras (1p13) и K-Ras (12p12), являются основными передатчиками сигналов от поверхности клетки к нижестоящим эффекторам.

Сигнальный путь Ras/MAPK часто гиперактивирован при Т-ОЛЛ, и мутации *RAS* присутствуют примерно в 5–10 % всех случаев Т-ОЛЛ, особенно у пациентов с вариантом ЕТР-ОЛЛ и у пациентов с рецидивами Т-ОЛЛ [18, 60, 87, 88].

Перестройки гена *ABL1* (9q34) определяются в 8 % случаев Т-ОЛЛ, что приводит к конститутивной активности киназы. Наиболее частой перестройкой является амплификация NUP214-ABL1 (амплификация 9q34), которая не связана с плохим прогнозом при проведении программной терапии при ОЛЛ [89, 90].

Значение MYC и MYB при Т-клеточном остром лимфобластном лейкозе

Ген *MYB* был идентифицирован как клеточный аналог трансформирующего гена *v-Myb*. Он кодирует ядерный фактор активатор транскрипции, который управляет пролиферацией, дифференцировкой, клеточным циклом, апоптозом, сигнализацией, ангиогенезом и адгезией. Белок состоит из 3 основных доменов: N-концевого ДНК-связывающего домена, участвующего во взаимодействиях белок–белок, центрального домена трансактивации, необходимого для активации мишеней MYB, и С-концевого ауторегуляторного домена, опосредующего посттрансляционную модификацию [91].

При Т-ОЛЛ/лимфобластной лимфоме обнаруживается либо транслокация t(6;7)(q23;q34), либо геномное тандемное дублирование локуса *MYB* на длинном плече хромосомы 6 [92, 93].

Семейство онкогенов *MYC* включает *MYC*, *MYCN* и *MYCL*, которые кодируют основные регуляторы транскрипции *MYC*, *N-MYC* и *L-MYC* соответственно, и *MYC* является наиболее распространенным среди них. *MYC* потенциально регулируют транскрипцию не менее 15 % всего генома [94, 95].

Высокие уровни экспрессии *MYC* обычно присутствуют при Т-ОЛЛ. Значение *MYC* было определено в патогенезе Т-ОЛЛ в результате редкой транслокации t(8;14)(q24;q11), которая индуцирует сверхэкспрессию *MYC*, помещая ген *MYC* под контроль сильных Т-клеточно-специфических энхансерных элементов в окрестности TCRA/TCRD. Однако за последнее десятилетие стало очевидно, что при Т-ОЛЛ *MYC* участвует в патогенезе в первую очередь за счет активации aberrантного сигнального пути Notch [96–98]. *MYC* является основным нижестоящим геном-мишенью сигнального пути Notch1. Идентификация прямого связывания Notch1 с дистальным энхансером рядом с локусом *MYC* (Notch1-контролируемый энхансер *MYC*) предоставляет

наиболее прямое доказательство того, что Notch1 активирует транскрипцию *MYC* [40, 99]. Как основной онкогенный фактор, *MYC* необходим для поддержания баланса между репликацией ДНК и повреждением ДНК. Что касается антиапоптотической роли этого онкогена, было показано, что *MYC* транскрипционно подавляет экспрессию Bcl-2-взаимодействующего медиатора клеточной гибели (BIM), проапоптотического фактора [100]. Кроме того, *MYC* регулирует метаболизм опухолевых клеток путем прямой активации генов, участвующих в таких метаболических путях, как гликолиз.

Заключение

Т-клеточный острый лимфобластный лейкоз — генетически гетерогенное заболевание, вызванное нарушениями регуляции роста, пролиферации и дифференцировки Т-клеток. Исследование генетического ландшафта при Т-ОЛЛ может уточнить классификацию вариантов этого заболевания и определить факторы прогноза эффективности терапии.

Современные представления о патогенезе Т-ОЛЛ уже позволили разработать новые методы терапии данного заболевания, которые основаны на воздействии на главные патогенетические механизмы. К ним от-

носятся модификаторы апоптоза, ингибиторы транскрипционных факторов, ингибиторы киназ семейства ABL1, ингибиторы JAK, ингибиторы PIM1, ингибиторы PI3K/AKT/mTOR, ингибиторы MEK, ингибиторы клеточного цикла, неларабин, препараты, нацеленные на мутантный *p53*, иммунотерапия (антитела к CD38), CAR-T-клеточная терапия (анти-CD38 CAR-T, анти-CD5 CAR-T, анти-CD7 CAR-T), NK CAR-T.

Одной из перспективных точек приложения является Notch-сигнальный путь с учетом широкой распространенности аномалий в нем. Ведется разработка препаратов, направленных на разные звенья Notch1, в целях поиска наиболее сбалансированной мишени, чтобы минимизировать побочные действия, связанные с выключением Notch2 в желудочно-кишечном эпителии [101].

В последние годы исследование генетических аберраций при Т-ОЛЛ проложило путь к новым методам лечения, и многие доклинические и клинические испытания продолжаются. Однако редкость заболевания затрудняет быструю разработку, а сложность молекулярного ландшафта может объяснить ограниченную эффективность селективных ингибиторов в клинических исследованиях.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Santiago R., Vairy S., Sinnett D. et al. Novel therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Expert Opin Pharmacother* 2017;18(11):1081–99. DOI: 10.1080/14656566.2017.1340938
2. Smith M.A., Seibel N.L., Altekruse S.F. et al. Outcomes for children and adolescents with cancer: challenges for the twenty-first century. *J Clin Oncol* 2010;28(15):2625–34. DOI: 10.1200/JCO.2009.27.0421
3. Linabery A.M., Ross J.A. Trends in childhood cancer incidence in the U.S. (1992–2004). *Cancer* 2008;112(2):416–32. DOI: 10.1002/cncr.23169
4. Key Statistics for Acute Lymphocytic Leukemia (ALL). Available at: <https://www.cancer.org/cancer/acute-lymphocytic-leukemia/about/key-statistics.html>
5. Паровичникова Е.Н., Троицкая В.В., Соколов А.Н. и др. Промежуточные результаты по лечению острых Ph-негативных лимфобластных лейкозов у взрослых больных (итоги Российской исследовательской группы по лечению острых лимфобластных лейкозов (RALL)). *Онкогематология* 2014;9(3):6–15. DOI: 0.17650/1818-8346-2014-9-3-6-15
Parovichnikova E.N., Troitskaya V.V., Sokolov A.N. et al. Interim results of the Ph-negative acute lymphoblastic leukemia treatment in adult patients (results of Russian research group of ALL treatment (RALL)). *Onkogematologiya = Oncohematology* 2014;9(3):6–15. (In Russ.). DOI: 0.17650/1818-8346-2014-9-3-6-15
6. Dores G.M., Devesa S.S., Curtis R.E. et al. Acute leukemia incidence and patient survival among children and adults in the United States, 2001–2007. *Blood* 2012;119(1):34–43. DOI: 10.1182/blood-2011-04-347872
7. Pui C.H., Robison L.L., Look A.T. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet* 2008;371(9617):1030–43. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60457-2
8. Look A.T. Oncogenic transcription factors in the human acute leukemias. *Science* 1997;278(5340):1059–64. DOI: 10.1126/science.278.5340.1059
9. Begley C.G., Aplan P.D., Davey M.P. et al. Chromosomal translocation in a human leukemic stem-cell line disrupts the T-cell antigen receptor delta-chain diversity region and results in a previously unreported fusion transcript. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989;86(6):2031–5. DOI: 10.1073/pnas.86.6.2031
10. Mellentin J.D., Smith S.D., Cleary M.L. Lyl-1, a novel gene altered by chromosomal translocation in T cell leukemia, codes for a protein with a helix-loop-helix DNA binding motif. *Cell* 1989;58(1):77–83. DOI: 10.1016/0092-8674(89)90404-2
11. Xia Y., Brown L., Yang C.Y. et al. TAL2, a helix-loop-helix gene activated by the (7;9)(q34;q32) translocation in human T-cell leukemia. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991;88(24):11416–20. DOI: 10.1073/pnas.88.24.11416
12. Royer-Pokora B., Loos U., Ludwig W.D. TTG-2, a new gene encoding a cysteine-rich protein with the LIM motif, is overexpressed in acute T-cell leukaemia with the t(11;14)(p13;q11). *Oncogene* 1991;6(10):1887–93.
13. Kennedy M.A., Gonzalez-Sarmiento R., Kees U.R. et al. HOX11, a homeobox-containing T-cell oncogene on human chromosome 10q24. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991;88(20):8900–4. DOI: 10.1073/pnas.88.20.8900
14. Bernard O.A., Busson-LeConiat M., Ballerini P. et al. A new recurrent and specific cryptic translocation, t(5;14)(q35;q32), is associated with expression of the Hox11L2 gene in T acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2001;15(10):1495–504. DOI: 10.1038/sj.leu.2402249
15. Ferrando A.A., Neuberger D.S., Staunton J. et al. Gene expression signatures define novel oncogenic pathways in T cell acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Cell* 2002;1(1):75–87. DOI: 10.1016/S1535-6108(02)00018-1
16. Soulier J., Clappier E., Cayuela J.M. 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

17. Liu Y., Easton J., Shao Y. 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
18. Iacobucci I., Mullighan C.G. Genetic basis of acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2017;35(9):975–83. DOI: 10.1200/JCO.2016.70.7836
19. Belver L., Ferrando A. The genetics and mechanisms of T cell acute lymphoblastic leukaemia. *Nat Rev Cancer* 2016;16(8):494–507. DOI: 10.1038/nrc.2016.63
20. Van Vlierberghe P., Pieters R., Beverloo H.B., Meijerink J.P. Molecular-genetic insights in paediatric T-cell acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol* 2008;143(2):153–68. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2008.07314.x
21. Chiaretti S., Foà R. T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* 2009;94(2):160–2. DOI: 10.3324/haematol.2008.004150
22. Bongiovanni D., Saccomani V., Piovani E. Aberrant signaling pathways in T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Int J Mol Sci* 2017;18(9):1904. DOI: 10.3390/ijms18091904
23. Tan T.K., Zhang C., Sanda T. Oncogenic transcriptional program driven by TAL1 in T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Int J Hematol* 2019;109(1):5–17. DOI: 10.1007/s12185-018-2518-z
24. Park S.T., Sun X.H. The Tal1 oncoprotein inhibits E47-mediated transcription. Mechanism of inhibition. *J Biol Chem* 1998;273(12):7030–7. DOI: 10.1074/jbc.273.12.7030
25. Girardi T., Vicente C., Cools J., De Keersmaecker K. The genetics and molecular biology of T-ALL. *Blood* 2017;129(9):1113–23. DOI: 10.1182/blood-2016-10-706465
26. Valge-Archer V.E., Osada H., Warren A.J. et al. The LIM protein RBTN2 and the basic helix-loop-helix protein TAL1 are present in a complex in erythroid cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91(18):8617–21. DOI: 10.1073/pnas.91.18.8617
27. Wadman I., Li J., Bash R.O. et al. Specific *in vivo* association between the bHLH and LIM proteins implicated in human T cell leukemia. *EMBO J* 1994;13(20):4831–9. DOI: 10.1002/j.1460-2075.1994.tb06809.x
28. Wadman I.A., Osada H., Grütz G.G. et al. The LIM-only protein Lmo2 is a bridging molecule assembling an erythroid, DNA-binding complex which includes the TAL1, E47, GATA-1 and Ldb1/NLI proteins. *EMBO J* 1997;16(11):3145–57. DOI: 10.1093/emboj/16.11.3145
29. Jurata L.W., Gill G.N. Functional analysis of the nuclear LIM domain interactor NLI. *Mol Cell Biol* 1997;17(10):5688–98. DOI: 10.1128/MCB.17.10.5688
30. Bach I. The LIM domain: regulation by association. *Mech Dev* 2000;91(1–2):5–17. DOI: 10.1016/S0925-4773(99)00314-7
31. Grutz G., Forster A., Rabbitts T.H. Identification of the *LMO4* gene encoding an interaction partner of the LIM-binding protein LDB1/NLI: a candidate for displacement by LMO proteins in T cell acute leukaemia. *Oncogene* 1998;17(21):2799–803. DOI: 10.1038/sj.onc.1202502
32. Van Vlierberghe P., van Grotel M., Beverloo H.B. et al. The cryptic chromosomal deletion del(11)(p12p13) as a new activation mechanism of LMO2 in pediatric T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2006;108(10):3520–9. DOI: 10.1182/blood-2006-04-019927
33. 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
34. Dear T.N., Sanchez-Garcia I., Rabbitts T.H. The *Hox11* gene encodes a DNA-binding nuclear transcription factor belonging to a distinct family of homeobox genes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90(10):4431–5. DOI: 10.1073/pnas.90.10.4431
35. Li L., Zhang J.A., Dose M. et al. A far downstream enhancer for murine Bcl11b controls its T-cell specific expression. *Blood* 2013;122(6):902–11. DOI: 10.1182/blood-2012-08-447839
36. Andersson E.R., Sandberg R., Lendahl U. Notch signaling: simplicity in design, versatility in function. *Development* 2011;138(17):3593–612. DOI: 10.1242/dev.063610
37. D'Souza B., Meloty-Kapella L., Weinmaster G. Canonical and non-canonical Notch ligands. *Curr Top Dev Biol* 2010;92:73–129. DOI: 10.1016/S0070-2153(10)92003-6
38. Kopan R., Ilagan M.X. The canonical Notch signaling pathway: un-folding the activation mechanism. *Cell* 2009;137(2):216–33. DOI: 10.1016/j.cell.2009.03.045
39. Heitzler P. Biodiversity and noncanonical Notch signaling. *Curr Top Dev Biol* 2010;92:457–81. DOI: 10.1016/S0070-2153(10)92014-0
40. Weng A.P., Millholland J.M., Yashiro-Ohtani Y. 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
41. Herranz D., Ambesi-Impiombato A., Palomero T. et al. A NOTCH1-driven MYC enhancer promotes T cell development, trans-formation and acute lymphoblastic leukemia. *Nat Med* 2014;20(10):1130–7. DOI: 10.1038/nm.3665
42. Palomero T., Lim W.K., Odom D.T. et al. NOTCH1 directly regulates c-MYC and activates a feed-forward-loop transcriptional network promoting leukemic cell growth. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103(48):18261–6. DOI: 10.1073/pnas.0606108103
43. Clappier E., Collette S., Grardel N. et al. NOTCH1 and FBXW7 mutations have a favorable impact on early response to treatment, but not on outcome, in children with T-cell acute lymphoblastic leukemia (T-ALL) treated on EORTC trials 58881 and 58951. *Leukemia* 2010;24(12):2023–31. DOI: 10.1038/leu.2010.205
44. Fryer C.J., White J.B., Jones K.A. Mastermind recruits CycC:CDK8 to phosphorylate the Notch ICD and coordinate activation with turnover. *Mol Cell* 2004;16(4):509–20. DOI: 10.1016/j.molcel.2004.10.014
45. Gupta-Rossi N., Le Bail O., Gonen H. et al. Functional interaction between SEL-10, an F-box protein, and the nuclear form of activated Notch1 receptor. *J Biol Chem* 2001;276(37):34371–8. DOI: 10.1074/jbc.M101343200
46. Oberg C., Li J., Pauley A. et al. 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
47. O'Neil J., Grim J., Strack P. et al. FBW7 mutations in leukemic cells mediate NOTCH pathway activation and resistance to gamma-secretase inhibitors. *J Exp Med* 2007;204(8):1813–24. DOI: 10.1084/jem.20070876
48. Malumbres M., Barbacid M. Mammalian cyclin-dependent kinases. *Trends Biochem Sci* 2005;30(11):630–41. DOI: 10.1016/j.tibs.2005.09.005
49. Ettl T., Schulz D., Bauer R.J. The Renaissance of cyclin dependent kinase inhibitors. *Cancers (Basel)* 2022;14(2):293. DOI: 10.3390/cancers14020293
50. Weinberg R.A. The retinoblastoma protein and cell cycle control. *Cell* 1995;81(3):323–30. DOI: 10.1016/0092-8674(95)90385-2
51. Bernt K.M., Hunger S.P. Current concepts in pediatric Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Front Oncol* 2014;4:54. DOI: 10.3389/fonc.2014.00054
52. Hebert J., Cayuela J.M., Berkeley J., Sigaux F. Candidate tumor-suppressor genes MTS1 (p16INK4A) and MTS2 (p15INK4B) display frequent homozygous deletions in primary cells from T- but not from B-cell lineage acute lymphoblastic leukemias. *Blood* 1994;84(12):4038–44. DOI: 10.1182/blood.V84.12.4038.bloodjournal84124038
53. Clappier E., Cuccuini W., Cayuela J.M. et al. Cyclin D2 dysregulation by chromosomal translocations to TCR loci in T-cell acute lymphoblastic leukemias. *Leukemia* 2006;20(1):82–6. DOI: 10.1038/sj.leu.2404008
54. Darnell J.E.Jr. STATs and gene regulation. *Science* 1997;277(5332):1630–5. DOI: 10.1126/science.277.5332.1630
55. Owen K.L., Brockwell N.K., Parker B.S. JAK-STAT signaling: a double-edged sword of immune regulation and cancer progression. *Cancers (Basel)* 2019;11(12):2002. DOI: 10.3390/cancers11122002
56. Hu X., Li J., Fu M. et al. The JAK/STAT signaling pathway: from bench to clinic. *Signal Transduct Target Ther* 2021;6(1):402. DOI: 10.1038/s41392-021-00791-1
57. Jiang Q., Li W.Q., Aiello F.B. et al. Cell biology of IL-7, a key lymphotrophin. *Cytokine Growth Factor Rev* 2005;16(4–5):513–33. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2005.05.004

58. Mazzucchelli R., Durum S.K. Interleukin-7 receptor expression: intelligent design. *Nat Rev Immunol* 2007;7(2):144–54. DOI: 10.1038/nri2023
59. Degryse S., Cools J. JAK kinase inhibitors for the treatment of acute lymphoblastic leukemia. *J Hematol Oncol* 2015;8:91. DOI: 10.1186/s13045-015-0192-7
60. Zhang J., Ding L., Holmfeldt L. et al. The genetic basis of early T-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia. *Nature* 2012;481(7380):157–63. DOI: 10.1038/nature10725
61. De Bock C.E., Cools J. JAK3 mutations and HOXA9 expression are important cooperating events in T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Mol Cell Oncol* 2018;5(3):e1458014. DOI: 10.1080/23723556.2018.1458014
62. Gomez-Pinillos A., Ferrari A.C. mTOR signaling pathway and mTOR inhibitors in cancer therapy. *Hematol Oncol Clin North Am* 2012;26(3):483–505. DOI: 10.1016/j.hoc.2012.02.014
63. Brown E.J., Albers M.W., Shin T.B. et al. A mammalian protein targeted by G1-arresting rapamycin-receptor complex. *Nature* 1994;369(6483):756–8. DOI: 10.1038/369756a0
64. Chiu M.I., Katz H., Berlin V. RAPT1, a mammalian homolog of yeast Tor, interacts with the FKBP12/rapamycin complex. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91(26):12574–8. DOI: 10.1073/pnas.91.26.12574
65. Sabers C.J., Martin M.M., Brunn G.J. et al. Isolation of a protein target of the FKBP12-rapamycin complex in mammalian cells. *J Biol Chem* 1995;270(2):815–22. DOI: 10.1074/jbc.270.2.815
66. Hay N., Sonenberg N. Upstream and downstream of mTOR. *Genes Dev* 2004;18(16):1926–45. DOI: 10.1101/gad.1212704
67. Jiang B.H., Liu L.Z. Role of mTOR in anticancer drug resistance: perspectives for improved drug treatment. *Drug Resist Updat* 2008;11(3):63–76. DOI: 10.1016/j.drug.2008.03.001
68. Proud C.G. Signalling to translation: how signal transduction pathways control the protein synthetic machinery. *Biochem J* 2007;403(2):217–34. DOI: 10.1042/BJ20070024
69. Jastrzebski K., Hannan K.M., Tchoubrieva E.B. et al. Coordinate regulation of ribosome biogenesis and function by the ribosomal protein S6 kinase, a key mediator of mTOR function. *Growth Factors* 2007;25(4):209–26. DOI: 10.1080/08977190701779101
70. Красильников М.А., Жуков Н.В. Сигнальный путь mTOR: новая мишень терапии опухолей. Современная онкология 2010;12(2):9–16.
71. Krasilnikov M.A., Zhukov N.V. mTOR signaling pathway: a new target for tumor therapy. *Sovremennaya onkologiya = Modern Oncology* 2010;12(2):9–16. (In Russ.).
72. Vanhaesebroeck B., Guillermet-Guibert J., Graupera M., Bilanges B. The emerging mechanisms of isoform-specific PI3K signalling. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2010;11(5):329–41. DOI: 10.1038/nrm2882
73. Vadas O., Burke J.E., Zhang X. et al. Structural basis for activation and inhibition of class I phosphoinositide 3-kinases. *Sci Signal* 2011;4(195):re2. DOI: 10.1126/scisignal.2002165
74. Hawkins P.T., Anderson K.E., Davidson K., Stephens L.R. Signalling through Class I PI3Ks in mammalian cells. *Biochem Soc Trans* 2006;34(Pt 5):647–62. DOI: 10.1042/BST0340647
75. Guimarães I.S., Tessarollo N.G., Lyra-Júnior P.C. et al. Targeting the PI3K/AKT/mTOR pathway in cancer cells. *Updates on Cancer Treatment*. Intech Open. DOI: 10.5772/61676
76. Franke T.F., Kaplan D.R., Cantley L.C., Tokier A. Direct regulation of the AKT proto-oncogene product by phosphatidylinositol-3,4-bisphosphate. *Science* 1997;275(5300):665–8. DOI: 10.1126/science.275.5300.665
77. Engelman J.A., Luo J., Cantley L.C. The evolution of phosphatidylinositol 3-kinases as regulators of growth and metabolism. *Nat Rev Genet* 2006;7(8):606–19. DOI: 10.1038/nrg1879
78. Corvera S., Czech M.P. Direct targets of phosphoinositide 3-kinase products in membrane traffic and signal transduction. *Trends Cell Biol* 1998;8(11):442–6. DOI: 10.1016/s0962-8924(98)01366-x
79. Alessi D.R., Kozlowski M.T., Weng Q.P. et al. 3-Phosphoinositide-dependent protein kinase 1 (PDK1) phosphorylates and activates the p70 S6 kinase *in vivo* and *in vitro*. *Curr Biol* 1998;8(2):69–81. DOI: 10.1016/s0960-9822(98)70037-5
80. Inoki K., Li Y., Zhu T. et al. TSC2 is phosphorylated and inhibited by Akt and suppresses mTOR signalling. *Nat Cell Biol* 2002;4(9):648–57. DOI: 10.1038/ncb839
81. Manning B.D., Tee A.R., Logsdon M.N. et al. Identification of the tuberous sclerosis complex-2 tumor suppressor gene product tuberlin as a target of the phosphoinositide 3-kinase/akt pathway. *Mol Cell* 2002;10(1):151–62. DOI: 10.1016/s1097-2765(02)00568-3
82. Kovacina K.S., Park G.Y., Bae S.S. et al. Identification of a proline-rich Akt substrate as a 14-3-3 binding partner. *J Biol Chem* 2003;278(12):10189–94. DOI: 10.1074/jbc.M210837200
83. Okkenhaug K., Vanhaesebroeck B. PI3K in lymphocyte development, differentiation and activation. *Nat Rev Immunol* 2003;3(4):317–30. DOI: 10.1038/nri1056
84. Palomero T., Sulis M.L., Cortina M. et al. Mutational loss of PTEN induces resistance to NOTCH1 inhibition in T-cell leukemia. *Nat Med* 2007;13(10):1203–10. DOI: 10.1038/nm1636
85. Silva A., Yunes J.A., Cardoso B.A. et al. PTEN posttranslational in-activation and hyperactivation of the PI3K/Akt pathway sustain primary T cell leukemia viability. *J Clin Invest* 2008;118(11):3762–74. DOI: 10.1172/JCI34616
86. Schubert S., Bollag G., Shannon K. Deregulated Ras signaling in developmental disorders: new tricks for an old dog. *Curr Opin Genet Dev* 2007;17(1):15–22. DOI: 10.1016/j.gde.2006.12.004
87. Tidyman W.E., Rauen K.A. The RASopathies: developmental syndromes of Ras/MAPK pathway dysregulation. *Curr Opin Genet Dev* 2009;19(3):230–6. DOI: 10.1016/j.gde.2009.04.001
88. Chiaretti S., Zini G., Bassan R. Diagnosis and subclassification of acute lymphoblastic leukemia. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2014;6(1):e2014073. DOI: 10.4084/MJHID.2014.073
89. Von Lintig F.C., Huvar I., Law P. et al. Ras activation in normal white blood cells and childhood acute lymphoblastic leukemia. *Clin Cancer Res* 2000;6(5):1804–10.
90. Hagemeijer A., Graux C. ABL1 rearrangements in T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Genes Chromosomes Cancer* 2010;49(4):299–308. DOI: 10.1002/gcc.20743
91. Ferrando A. Can one target T-cell ALL? *Best Pract Res Clin Haematol* 2018;31(4):361–6. DOI: 10.1016/j.beha.2018.10.001
92. Liu X., Xu Y., Han L., Yi Y. Reassessing the potential of Myb-targeted anti-cancer therapy. *J Cancer* 2018;9(7):1259–66. DOI: 10.7150/jca.23992
93. Ramsay R.G., Gonda T.J. MYB function in normal and cancer cells. *Nat Rev Cancer* 2008;8(7):523–34. DOI: 10.1038/nrc2439
94. Thomas M.D., Kremer C.S., Ravichandran K.S. et al. c-Myb is critical for B cell development and maintenance of follicular B cells. *Immunity* 2005;23(3):275–86. DOI: 10.1016/j.immuni.2005.08.005
95. Adhikary S., Eilers M. Transcriptional regulation and transformation by Myc proteins. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2005;6(8):635–45. DOI: 10.1038/nrm1703
96. Dang C.V. MYC on the path to cancer. *Cell* 2012;149(1):22–35. DOI: 10.1016/j.cell.2012.03.003
97. Erikson J., Finger L., Sun L. et al. Deregulation of c-myc by translocation of the alpha-locus of the T-cell receptor in T-cell leukemias. *Science* 1986;232(4752):884–6. DOI: 10.1126/science.3486470
98. Mathieu-Mahul D., Sigaux F., Zhu C. et al. A t(8;14)(q24;q11) translocation in a T-cell leukemia (L1-ALL) with c-myc and TcR-alpha chain locus rearrangements. *Int J Cancer* 1986;38(6):835–40. DOI: 10.1002/ijc.2910380609
99. La Starza R., Borga C., Barba G. et al. Genetic profile of T-cell acute lymphoblastic leukemias with MYC translocations. *Blood* 2014;124(24):3577–82. DOI: 10.1182/blood-2014-06-578856
100. Liu H., Chi A.W., Arnett K.L. et al. Notch dimerization is required for leukemogenesis and T-cell development. *Genes Dev* 2010;24(21):2395–407. DOI: 10.1101/gad.1975210
101. Li Q., Pan S., Xie T., Liu H. MYC in T-cell acute lymphoblastic leukemia: functional implications and targeted strategies. *Blood Sci* 2021;3(3):65–70. DOI: 10.1097/BS9.0000000000000073
102. Takebe N., Nguyen D., Yang S.X. Targeting notch signaling pathway in cancer: clinical development advances and challenges. *Pharmacol Ther* 2014;141(2):140–9. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2013.09.005

Вклад авторов

А.Н. Васильева: обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;

О.А. Алешина: обзор публикаций по теме статьи, разработка дизайна статьи, научное редактирование рукописи;

Б.В. Бидерман, А.Б. Судариков: разработка дизайна статьи, научное редактирование рукописи.

Authors' contributions

A.N. Vasileva: reviewing of publications on the article's topic, article writing;

O.A. Aleshina: reviewing of publications on the article's topic, research design development, article editing;

B.V. Biderman, A.B. Sudarikov: research design development, article editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.Н. Васильева / A.N. Vasileva: <https://orcid.org/0000-0003-4316-4833>

О.А. Алешина / O.A. Aleshina: <https://orcid.org/0000-0002-9969-8482>

Б.В. Бидерман / B.V. Biderman: <https://orcid.org/0000-0002-6253-3334>

А.Б. Судариков / A.B. Sudarikov: <https://orcid.org/0000-0001-9463-9187>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.