

【综述】

急性淋巴细胞白血病发病机制和药物研究进展

刘佳¹, 江振洲¹, 张陆勇^{1, 2*}

1. 中国药科大学, 江苏省新药筛选重点实验室, 江苏 南京 210009

2. 广东药科大学 新药研发中心, 广东 广州 510006

摘要: 急性淋巴细胞白血病 (Acute lymphoblastic leukemia, ALL) 是一种血液性的恶性肿瘤, 在成人急性白血病中较为常见。白血病细胞的生物学特征是涉及前体淋巴细胞增殖分化相关的染色体异常和基因改变。尽管联合化疗方法已取得重大进展, 但耐药性及复发性仍为治疗的难题, 因此就 ALL 基因方面的机制通路, 及靶向治疗药物进行综述, 旨在为临床新药研发提供参考。

关键词: 急性淋巴细胞白血病; 发病机制; 基因突变; 通路; 靶向药物

中图分类号: R973 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2019) 10-2100-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.10.036

Pathogenesis and drug development of acute lymphoblastic leukemia

LIU Jia¹, JIANG Zhenzhou¹, ZHANG Luyong^{1,2}

1. Jiangsu Key Laboratory of Drug Screening, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China

2. Center for Drug Research and Development, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China

Abstract: Acute lymphoblastic leukemia is a hematological malignant tumor, which is more common in adult acute leukemia. The biological characteristics of leukemic cells are chromosomal abnormalities and genetic alterations related to the proliferation and differentiation of precursor lymphocytes. Although significant progress has been made in combination chemotherapy, medicine resistance and relapse are still difficult problems in treatment. Therefore, the mechanism of ALL gene mutation, pathway and targeted therapy are reviewed in this paper, in order to provide reference for clinical new drug research and development.

Key words: acute lymphoblastic leukemia; pathogenesis; gene mutation; pathway; targeted drugs

急性淋巴细胞白血病 (acute lymphoblastic leukemia, ALL) 是一种血液性的恶性肿瘤, 由于淋巴母细胞分化受阻、增殖障碍, 并在骨髓及髓外累积^[1], 从而抑制正常造血。ALL 的临床症状表现为: 由于血小板减少导致的出血, 贫血导致的脸色苍白、乏力, 嗜中性白血球减少导致的感染^[2]。ALL 根据其淋巴母细胞的来源不同, 分为急性 T 淋巴细胞白血病 (T-ALL) 和急性 B 淋巴细胞白血病 (B-ALL)。其中 85% 的病例为 B-ALL, 但 T-ALL 的恶性程度更高, 相比前者, 治疗率及预后较差。在美国, 每年诊断为 ALL 的病例大概有 6 000 多例, 是儿童死亡的重要原因之一。在过去几十年来, 随着白血病分子机制研究的突破以及医疗手段的进步^[3], 儿童的疾病缓解率已达 85% 左右, 而成人由于肿瘤

的生物学、治疗相关的毒性等, 缓解率只有 40% 左右^[4]。目前, ALL 的治疗主要分为 3 个阶段: 诱导缓解、巩固治疗、加强治疗, 此外还包括中枢神经系统 (central nervous system, CNS) 的预防, 化疗药物在其中起到了重要作用, 但化疗药和辐射都会导致潜在的遗传毒性, 也许会造成继发性的恶性肿瘤^[5]。ALL 的治疗过程中易产生耐药性和复发, 复发后的治疗会引起多种并发症, 导致整体存活率显著降低, 迫切需要新颖的治疗手段为临床提供服务。

近年来, 人们逐渐意识到基因组学对于 ALL 的发病机制、治疗方法、预后监测的重要作用, 已有研究表明 ALL 的发病机制与细胞信号通路、细胞周期、增殖、分化、凋亡、转录中相关基因缺陷有关^[6], 而复发的指标也是基因型、初次缓解的周期

收稿日期: 2019-03-21

第一作者: 刘佳 (1993—), 女, 在读硕士生, 研究方向为分子药理学。E-mail: 991303579@qq.com

*通信作者: 张陆勇 E-mail: lyzhang@cpu.edu.cn

和复发的位点^[7]。几乎所有复发的 ALL 病例中,都会有新的基因型的改变,显示了白血病产生的动态演变^[8]。

T-ALL 的发展要求通过不同的周期性机制,造成重要的致癌基因和肿瘤抑制因子的多步基因改变,例如:染色体易位、染色体内部重排、蛋白编码基因或增强子的重排、表观遗传的异常等,这些通常包括影响正常 T 细胞生长、存活、分化相关的基因^[9]。通过多种结果分析,在 T-ALL 患者中, *NOTCH1* 基因的缺失、*FBXW* 基因的突变或 *NRAS/KRAS* 突变、*PTEN* 的改变显示预后不良^[10]。在超过 65% 的 T-ALL 患者中,由于 *NOTCH1* 基因的激活突变,导致 NOTCH 信号通路的激活,并作为调节白血病细胞生长和代谢的主要调节器^[11]。T-ALL 患者最普遍的突变基因是 *CDKN2A/B* (65%~70% 的案例),该肿瘤抑制器的受损被认为是周期性的^[12]。因此转录因子表达异常, *CDKN2A/2B* 细胞周期调节器的损伤和 NOTCH1 通路的过度活跃在 T-ALL 的发病机制中发挥重要作用^[13]。

基因研究阐明在超过 80% 的案例中, B-ALL 发展有关键转录因子的缺失,例如: IKAROS 家族锌指 1 (IKZF1)、转录因子 3、早期 B 细胞因子 (EBF1)、配对盒 5 (Pax5) 和 VPRED1^[14]。转录因子 IKZF1 是淋巴分化的关键调节器,在急性前体 B 型淋巴细胞白血病 (B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia, BCP-ALL) 中,广泛发现 *IKZF1* 的缺失或突变。*IKZF1* 基因的缺失和混合系列白血病 (MLL) 基因的重排,与 B-ALL 疾病患者高复发率相关^[10],最近,研究表明 *CRLF2* 失常是一些异常表达的情况之一,其异常表达多是由于基因的重排,显示在儿童及成人

白血病中有较高的风险,并也许可作为潜在治疗靶点^[15]。21 号染色体内部扩增 (intrachromosomal amplification of chromosome 21, iAMP21) 是最近在儿童 BCP-ALL 中鉴别出的染色体异常,其与治疗有较强关系,研究 iAMP21 染色体形成的机制可以阐明白血病形成的新颖的机制^[16]。在 BCP-ALL 中,不同的基因型预示不同的治疗结果,例如超二倍性 (hyperdiploid) ALL 和 ETV6-RUNX1-重排的 ALL 预示好的结果,而亚二倍性 (hypodiploidy) ALL、iAMP21 和 BCR-ABL1 易位则预示不好的结果^[17]。

过去十年来,对于白血病生成的遗传基础和 ALL 的治疗反应中取得了重大的进展, B-ALL 和 T-ALL 均是由多种亚型组成,包括体细胞的结构 DNA 重排、序列突变等,这些普遍扰乱了淋巴的发展、细胞因子受体、激酶、RAS 信号、肿瘤抑制和染色体重排^[18]。本文就相关基因位点改变的信号通路的影响及其药物作用靶点进行综述,为临床合理用药提供参考,相关药物汇总见表 1。

1 ALL 分子通路机制与靶向药物

1.1 PI3K/AKT/mTOR 通路

在 T-ALL 中, NOTCH1 突变能够激活 c-Myc 和 PI3K-AKT-mTOR1 信号通路^[19], 肿瘤抑制因子 PTEN 拮抗 AKT 的激活,而 NOTCH1 可以抑制 PTEN 而激活 AKT 信号通路,激活的 AKT 信号通路和 NOTCH1 可以协同促进白血病的生成,并促进已形成的白血病灶进一步发展。因此在 T-ALL 中,探究 NOTCH 基因突变激活的 PI3K/AKT/mTOR 通路及其上下游基因具有广泛意义,可以作为潜在的治疗靶点^[20]。

NOTCH 通路的拮抗剂如 γ -分泌酶抑制

表 1 ALL 分子通路靶点与药物研发

Table 1 ALL molecular pathway targets and drug development

分类	作用靶点	代表药物	研制阶段
NOTCH	γ -分泌酶抑制剂	BMS-906024	Phase II
PI3K/AKT/mTOR	PI3Kp110 δ 抑制剂	CAL-101	Expanded Access
	AKT 抑制剂	MK-2206	Phase II
	PI3K/mTOR 抑制剂	PI-103	<i>in vivo</i> metabolism
IL-7R/JAK/STAT	JAK1/2 抑制剂	ruxolitinib	Phase I-II
	JAK2 抑制剂	TG101209	Preclinical only
RAS	MEK 抑制剂	trametinib	Expanded Access
NF- κ B	蛋白酶抑制剂	L-BORT	Preclinical only
免疫靶向药物	BiTEs	blinatumomab	Launched - 2014
	CD22	epratuzumab	Phase III
	CD19	iC9-CAR19 T cells	Phase I-II

剂(GSIs),也在多种癌症中进行研究^[21]。已有复发性/难治性早期前体T急性淋巴细胞白血病(early T-cell progenitor acute lymphoblastic leukemia, ETP-ALL)患者在接受 GSI BMS-906024 治疗后效果良好。目前 BMS-906024 对于治疗 ALL、实体瘤、非霍奇金淋巴瘤上,正在进行二期临床。

Idelalisib (GS-1101, CAL-101, Zydelig®)是一种 PI3Kp110 δ 的选择性抑制剂,2014年7月被FDA批准用于治疗复发性慢性淋巴细胞白血病(结合 rituximab)、复发性滤泡性淋巴瘤和小淋巴细胞性淋巴瘤^[22]。随后研究表明,Idelalisib 对 ALL 具有显著作用,其可以降低 T-ALL 细胞系的增殖,并促进其凋亡^[23]。降低 Ph 样 ALL 模型小鼠的白血病负荷,抑制前体 B-ALL 细胞的周期进程,抑制生长,在 TCF3-PBX1 融合复发性的 ALL 患者样品内诱导凋亡^[24]。而对于是否批准用于 B-ALL,需要更多的临床前的研究及相关生物活性检测。

另一种变构抑制剂 MK-2206 可以直接抑制 AKT,对于某些 T-ALL 细胞系和原代细胞具有一定的细胞毒性,而且抑制 AKT 使 T-ALL 细胞对糖皮质激素类药物的敏感性增加^[20],协同疗法降低药物副作用。目前对于适应症:淋巴瘤、髓性白血病、实体肿瘤等正在进行二期临床研究。

1.2 IL-7R/JAK/STAT 通路

IL-7 是正常 T 细胞发展和维持稳态的基本细胞因子,能够促进细胞存活和细胞周期进程。IL-7 及其受体是正常淋巴细胞发展的基本条件,但过度的 IL-7/IL-7R 调节信号则会通过多种通路导致白血病的发生、疾病的累积和对化疗药物产生耐药,从而促进白血病细胞周期进程、增加其活力,最终促进其生长。IL-7R α 是重要的信号靶点,因为无论是在 T-ALL 还是 BCP-ALL 中均有该基因的改变^[25]。IL-7R 外显子 6(exon 6)的功能突变将会促进 IL-7R 二级结构的同源二聚化,致使通过 JAK1 引发组成性激活^[26]。而 JAK1、JAK3 或 IL-7R 突变激活则会导致 JAK/STAT 通路的激活,导致白血病细胞增殖刺激和存活增加^[27]。先前研究表明,在具有 BCR-ABL 融合基因或 CRFL2 过表达的 B-ALL 患者中, JAK/STAT 通路有组成性激活^[28]。IL-7R/JAK/STAT 通路轴作为白血病诱发的重要通路,探究其相关药物靶点具有重要意义。

有趣的是,有实验表明鲁索替尼(ruxolitinib)作为 JAK1/2 的抑制剂不仅对有 JAK1 或 JAK3 突变的患者有效,也对没有 JAK1、JAK3 或 IL-7R 突变的急

性早前 T 细胞淋巴细胞白血病(early T cell precursor acute lymphoblastic leukemia, ETP-ALL)患者有效,显示了其潜在的活性^[20],可能是由于某些未知的机制亦激发了 JAK/STAT 通路。磷酸鲁索替尼在 2011 年已被 FDA 批准上市,用于治疗淋巴细胞白血病。目前 Ruxolitinib 用来治疗儿童复发/难治性肿瘤,包括 ALL,正在进行一期临床,且耐受性良好^[29]。小分子 JAK2 选择性抑制剂 TG101209 能够显著抑制 T-ALL 细胞的增殖,剂量相关性的诱导细胞凋亡^[30],目前该化合物还只在进行临床前研究。

1.3 RAS 通路

RAS 信号通路对于细胞的增殖、分化和存活具有重要意义,其功能的改变会促进肿瘤转换,H-Ras、K-Ras、N-Ras 3 种基因参与了 RAS 通路^[31]。RAS 蛋白能够转导多种细胞表面的受体信号,如 TCR、RTKs 和细胞因子受体,来调节下游效应器信号通路,如 PI3K/AKT 和 MAPK 通路,一旦 RAS 被激活,RAS 能够通过激活 MAPK 信号通路来调节多种功能^[32],包括促进细胞增殖、分化、存活、迁移,炎症反应和抑制凋亡。RAS 激活突变和 NOTCH1 突变协同作用,导致 T-ALL 的发生和发展,在前体淋巴细胞突变的病例中,亦可发现 RAS 本身的突变^[20],而 NRAS/KRAS 激活突变在 ALL 中是周期性的,临床研究表明 RAS 突变指示预后不良。因此,靶向 RAS 下游通路具有潜在价值,有实验证实 MEK 抑制剂下调 p-ERK 的水平,诱导 RAS 突变型 MLL 重排型 ALL 细胞的凋亡^[33],而 RAS 通路突变与否反过来可作为患者是否适宜采用 MEK/ERK 靶向治疗的生物标志物。

RAS 突变的细胞对 MEK 抑制剂曲美替尼(trametinib)敏感^[34],靶向 RAS 突变的 BCP-ALL 细胞的 RAS 信号,可以作为调节对泼尼松龙耐受的新颖治疗方法,为提高儿童 BCP-ALL 的临床治疗效果提供方案^[35]。二甲基亚砜型曲美替尼在 2013 年已被 FDA 批准用于治疗多发性骨髓瘤、髓性白血病等,为开发其他适应症,曲美替尼正在进行生物活性改造。

1.4 NF- κ B 通路

ALL 的发病机制包括基因表达的改变,并由不同的转录因子调节,如与细胞增殖和存活密切相关的 NF- κ B^[36]。NF- κ B 可以诱导编码抗凋亡蛋白的基因转录,表现为抗凋亡活性,并调控 Bcl-2、Bcl-xl、survivin、cyclinD1 和 c-Myc。在不同的肿瘤中,显示

出对化疗药物诱导的凋亡产生耐受性,组成性的NF- κ B的活性保护肿瘤细胞免受化疗药物影响,而且在多种血液性肿瘤患者中,包括CML、ALL,均检测到了NF- κ B的组成性激活^[37]。NF- κ B的组成性激活通常是由于NF- κ B基因及编码上游信号通路组成成分的基因重排和突变导致的^[38]。白血病或淋巴瘤中NF- κ B激活机制也有可能是受持续性的自分泌或旁分泌信号影响。有研究表明,可通过I κ B α 超抑制突变的表达或药理性的NF- κ B抑制剂来使耐药细胞对化疗药物更敏感。

NF- κ B的激活通路包括经典通路和非经典通路,蛋白酶体调节机制在NF- κ B非经典通路上起了重要作用,大部分T-ALL细胞系在给予IKK β 抑制剂BMS-345541或蛋白酶抑制剂硼替佐米(bortezomib)后发生凋亡。Bortezomib亦可时间、剂量依赖性降低NOTCH1的表达^[39]。对于复发的小儿T-ALL患者,采用bortezomib和多种化疗药物联用比单一疗法效果较好。此外,脂质体硼替佐米(L-BORT)作为抗肿瘤的增强剂正在进行临床前的研究。

1.5 免疫治疗

对于急性白血病的固有免疫反应,由于多种机制原因而被抑制,如白血病细胞异常的抗原表达、免疫抑制的细胞因子分泌和肿瘤微环境中抑制酶的表达,免疫调节细胞的扩张,免疫检查点通路的激活等,均导致了T细胞功能的受损和/或耗竭,白血病细胞则通过这些来避免免疫识别^[40]。

博纳单抗(Blinatumomab)是一种55 kD的融合蛋白,由两个单链抗体CD3、CD19组成,并通过一种柔性的、非糖基化的、非免疫原性的连接物重组结合^[41],是全球首个BiTE免疫疗法,作为一种双特异性单抗,能使CD3⁺T细胞识别和清除CD19⁺ALL原始细胞^[42]。目前已被批准用于复发性或难治性B-ALL儿童及成人患者的治疗。

90%的B细胞恶性肿瘤上表达CD22细胞表面抗原,奥英妥珠单抗(Inotuzumab ozogamicin)是一种以CD22为靶点,与细胞毒制剂偶联的抗体-药物偶联物(ADC),一旦结合人CD22后^[43],复合物迅速内在化,卡奇霉素释放结合DNA的小沟,诱导双链裂解,随后诱导细胞周期阻滞和细胞凋亡。Inotuzumab ozogamicin已被FDA批准适用于成人复发或难治性前B细胞急性淋巴细胞性白血病。而首个靶向CD22的人源化单克隆抗体依帕珠单抗(Epratuzumab)对于治疗淋巴细胞白血病,正处于

三期临床。

嵌合抗原受体T细胞免疫疗法(Chimeric antigen receptor T-cell immunotherapy, CAR-T)是通过基因工程手段在体外修饰人T细胞,使其表达嵌合抗原受体,能够对肿瘤细胞进行特异性的识别,并连接了激活T细胞的信号分子^[44],再回输到体内,起到抗肿瘤作用。2017年,FDA批准了首例CD19导向的CAR-T产品tisagenlecleucel,用于治疗25岁以下的复发性/难治性ALL患者^[45]。后续涌现许多CAR-T疗法的药物,如TBI-1501(I/II期)、SJCAR19(I期)、iC9-CAR19 T cells(I/II期)等。

2 小结

临床上,年龄和白细胞计数作为诊断治疗急性淋巴细胞白血病的重要指标,其中微小残留病灶(minimal residual disease, MRD)检测正作为预后及后续治疗的重要工具。采用二代测序、基因芯片等手段后,对于患者染色体重排、融合基因的产生有了深层次的监测与诊断,也使其发病机制的研究及亚型的分类更为清晰细化,催生了各种新颖的治疗药物和方法。

靶向药物联合化疗药物的针对治疗,取得了显著的临床效果,如依帕珠单抗联合氟达拉滨、阿糖胞苷,显著提高了完全缓解率;而在T-ALL患者中,高达60%的患者有NOTCH1的突变和转位,使 γ -分泌酶抑制剂成为了非常理想的靶点,然而会存在恶心、呕吐、腹泻的副作用;蛋白酶抑制剂对T-ALL细胞,无论在体内外都可以提高其他药物的敏感性,但会造成细菌感染。其他药物的毒副反应包括:感染、骨坏死、高血糖、血栓、胰腺炎、药物脱靶,CAR-T疗法会有细胞因子释放综合征、抗原逃逸等,也使ALL的治疗面临巨大挑战,但总体上仍是利大于弊,监测不良反应,降低毒性作用,更好的合理用药,提高药物治疗效果是临床亟待解决的问题。

对于复发及难治性急性淋巴细胞白血病,由于年龄、耐受性、并发症等问题,常规的化疗方法收效甚微,新颖的治疗方法迫在眉睫,而深入研究急性淋巴细胞白血病的作用机制及相关通路,为临床靶向药物的研发提供了思路与参考,为精准医疗提供了方向。

参考文献

- [1] Paul S, Kantarjian H, Jabbour E J. Adult Acute Lymphoblastic Leukemia [J]. Mayo Clinic Proceedings, 2016, 91(11):1645-1666.
- [2] Hunger S P, Mullighan C G. Acute lymphoblastic

- leukemia in children [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(16): 1541-1552.
- [3] Malouf C, Ottersbach K. Molecular processes involved in B cell acute lymphoblastic leukaemia [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2018, 75(3): 417-446.
- [4] Friend B D, Schiller G J. Closing the gap: Novel therapies in treating acute lymphoblastic leukemia in adolescents and young adults [J]. *Blood Reviews*, 2018, 32(2): 122-129.
- [5] Kato M, Manabe A. Treatment and biology of pediatric acute lymphoblastic leukemia [J]. *Pediatrics International*, 2018, 60(1): 4-12.
- [6] Rahmani M, Talebi M, Hagh M F, et al. Aberrant DNA methylation of key genes and acute lymphoblastic leukemia [J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2018, 97: 1493-1500.
- [7] Pierro J, Hogan L E, Bhatla T, et al. New targeted therapies for relapsed pediatric acute lymphoblastic leukemia [J]. *Expert Review of Anticancer Therapy*, 2017, 17(8): 725-736.
- [8] Tasian S K, Loh M L, Hunger S P. Childhood acute lymphoblastic leukemia: Integrating genomics into therapy [J]. *Cancer*, 2015, 121(20): 3577-3590.
- [9] Tan S H, Bertulfo F C, Sanda T. Leukemia-initiating cells in T-cell acute lymphoblastic leukemia [J]. *Front Oncol*, 2017, 7: 218.
- [10] Short N J, Jabbour E. Minimal residual disease in acute lymphoblastic leukemia: how to recognize and treat it [J]. *Curr Oncol Rep*, 2017, 19: 6.
- [11] Sanchez-Martin M, Ferrando A. The NOTCH₁-MYC highway toward T-cell acute lymphoblastic leukemia [J]. *Blood*, 2017, 129(9): 1124-1133.
- [12] Drobna M, Szarzyńska-Zawadzka B, Dawidowska M. T-cell acute lymphoblastic leukemia from miRNA perspective: Basic concepts, experimental approaches, and potential biomarkers [J]. *Blood Reviews*, 2018, 32(6): 457-472.
- [13] Girardi T, Vicente C, Cools J, et al. The genetics and molecular biology of T-ALL [J]. *Blood*, 2017, 129(9): 1113-1123.
- [14] Jabbour E, O'Brien S, Konopleva M, et al. New insights into the pathophysiology and therapy of adult acute lymphoblastic leukemia [J]. *Cancer*, 2015, 121(15): 2517-2528.
- [15] Izraeli S, Shochat C, Tal N, et al. Towards precision medicine in childhood leukemia - Insights from mutationally activated cytokine receptor pathways in acute lymphoblastic leukemia [J]. *Cancer Lett*, 2014, 352(1): 15-20.
- [16] Harrison C J. Blood Spotlight on iAMP₂₁ acute lymphoblastic leukemia (ALL), a high-risk pediatric disease [J]. *Blood*, 2015, 125(9): 1383-1386.
- [17] Marke R, van Leeuwen F N, Scheijen B. The many faces of IKZF₁ in B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia [J]. *Haematologica*, 2018, 103(4): 565-574.
- [18] Iacobucci I, Mullighan C G. Genetic basis of acute lymphoblastic leukemia [J]. *JCO*, 2017, 35(9): 975-983.
- [19] Hales E C, Taub J W, Matherly L H. New insights into Notch1 regulation of the PI₃K - AKT - mTOR1 signaling axis: Targeted therapy of γ -secretase inhibitor resistant T-cell acute lymphoblastic leukemia [J]. *Cellular Signalling*, 2014, 26(1): 149-161.
- [20] Bongiovanni D, Saccomani V, Piovani E. Aberrant signaling pathways in T-cell acute lymphoblastic leukemia [J]. *IJMS*, 2017, 18(9): 1904.
- [21] Knoechel B, Bhatt A, Pan L, et al. Complete hematologic response of early T-cell progenitor acute lymphoblastic leukemia to the γ -secretase inhibitor BMS-906024: genetic and epigenetic findings in an outlier case [J]. *Cold Spring Harb Mol Case Stud*, 2015, 1(1): a000539.
- [22] He Y, Sun L P, Xu Y P, et al. Combined inhibition of PI₃K δ and FLT3 signaling exerts synergistic antitumor activity and overcomes acquired drug resistance in FLT3-activated acute myeloid leukemia [J]. *Cancer Letters*, 2018, 420: 49-59.
- [23] Yuan T, Yang Y, Chen J, et al. Regulation of PI₃K signaling in T-cell acute lymphoblastic leukemia: a novel PTEN/Ikaros/miR-26b mechanism reveals a critical targetable role for PIK₃CD [J]. *Leukemia*, 2017, 31(11): 2355-2364.
- [24] Adam E, Kim H N, Gang E J, et al. The PI₃K δ inhibitor idelalisib inhibits homing in an in vitro and in vivo model of b ALL [J]. *Cancers*, 2017, 9(12): 121.
- [25] Cramer S D, Aplan P D, Durum S K. Therapeutic targeting of IL-7R signaling pathways in ALL treatment [J]. *Blood*, 2016, 128(4): 473-478.
- [26] Senkevitch E, Hixon J, Li W Q, et al. Abstract 2287: A model system to treat T-cell acute lymphoblastic leukemia with JAK inhibitors [J]. *Cancer Res*, 2015, 75(15 Supplement): 2287.
- [27] Vicente C, Schwab C, Broux M, et al. Targeted sequencing identifies associations between IL7R-JAK mutations and epigenetic modulators in T-cell acute lymphoblastic leukemia [J]. *Haematologica*, 2015, 100(10): 1301-1310.
- [28] Gomes A M, Soares M V D, Ribeiro P, et al. Adult B-cell acute lymphoblastic leukemia cells display decreased PTEN activity and constitutive hyperactivation of PI₃K/

- Akt pathway despite high PTEN protein levels [J]. Haematologica, 2014, 99(6): 1062-1068.
- [29] Maude S L, Dolai S, Delgado-Martin C, et al. Efficacy of JAK/STAT pathway inhibition in murine xenograft models of early T-cell precursor (ETP) acute lymphoblastic leukemia [J]. Blood, 2015, 125(11): 1759-1767.
- [30] Cheng Z, Yi Y, Xie S, et al. The effect of the JAK2 inhibitor TG101209 against T cell acute lymphoblastic leukemia (T-ALL) is mediated by inhibition of JAK-STAT signalling and activation of the crosstalk between apoptosis and autophagy signalling[J]. Oncotarget, 2017, 8(63):106753-106763.
- [31] Montaña A, Forero-Castro M, Marchena-Mendoza D, et al. New challenges in targeting signaling pathways in acute lymphoblastic leukemia by NGS approaches: an update [J]. Cancers, 2018, 10(4): 110.
- [32] Irving J A E. Towards an understanding of the biology and targeted treatment of paediatric relapsed acute lymphoblastic leukaemia [J]. Br J Haematol, 2016, 172 (5): 655-666.
- [33] Mark K, Emma M C D, Merel W, et al. MEK inhibition is a promising therapeutic strategy for MLL-rearranged infant acute lymphoblastic leukemia patients carrying RAS mutations [J]. Oncotarget, 2017, 8(9): 14835-14846.
- [34] Jerchel I S, Hoogkamer A Q, Ariës I M, et al. RAS pathway mutations as a predictive biomarker for treatment adaptation in pediatric B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia [J]. Leukemia, 2018, 32(4): 931-940.
- [35] Aries I M, van den Dungen R E, Koudijs M J, et al. Towards personalized therapy in pediatric acute lymphoblastic leukemia: RAS mutations and prednisolone resistance [J]. Haematologica, 2015, 100(4): e132-e136.
- [36] Pimentel-Gutiérrez H J, Bobadilla-Morales L, Barba-Barba C C, et al. Curcumin potentiates the effect of chemotherapy against acute lymphoblastic leukemia cells via downregulation of NF- κ B [J]. Oncol Lett, 2016, 12 (5): 4117-4124.
- [37] Vázquez-Franco J E, Reyes-Maldonado E, Vela-Ojeda J, et al. Src, Akt, NF- κ B, BCL-2 and c-IAP $_1$ may be involved in an anti-apoptotic effect in patients with BCR-ABL positive and BCR-ABL negative acute lymphoblastic leukemia [J]. Leuk Res, 2012, 36(7): 862-867.
- [38] dos Santos N R, Ghezzi M N, da Silva R C, et al. NF- κ B in T-cell acute lymphoblastic leukemia: oncogenic functions in leukemic and in microenvironmental cells [J]. Cancers, 2010, 2(4): 1838-1860.
- [39] Koyama D, Kikuchi J, Hiraoka N, et al. Proteasome inhibitors exert cytotoxicity and increase chemosensitivity via transcriptional repression of Notch1 in T-cell acute lymphoblastic leukemia [J]. Leukemia, 2014, 28(6): 1216-1226.
- [40] Knaus H, Kanakry C, Luznik L, et al. Immunomodulatory drugs: immune checkpoint agents in acute leukemia [J]. CDT, 2017, 18(3): 315-331.
- [41] Hoffman L M, Gore L. Blinatumomab, a Bi-specific anti-CD19/CD3 BiTE $^{\text{®}}$ antibody for the treatment of acute lymphoblastic leukemia: perspectives and current pediatric applications [J]. Front Oncol, 2014, 4: 63.
- [42] Kantarjian H, Stein A, Gökbüget N, et al. Blinatumomab versus chemotherapy for advanced acute lymphoblastic leukemia [J]. N Engl J Med, 2017, 376(9): 836-847.
- [43] Kantarjian H M, DeAngelo D J, Stelljes M, et al. Inotuzumab ozogamicin versus standard therapy for acute lymphoblastic leukemia [J]. N Engl J Med, 2016, 375(8): 740-753.
- [44] Terwilliger T, Abdul-Hay M. Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review and 2017 update [J]. Blood Cancer J, 2017, 7(6): e577.
- [45] Pehlivan K C, Duncan B B, Lee D W. CAR-T cell therapy for acute lymphoblastic leukemia: transforming the treatment of relapsed and refractory disease [J]. Curr Hematol Malig Rep, 2018, 13(5): 396-406.