

• 专题研究:肿瘤 •

NOTCH1 信号通路与 T 细胞急性淋巴细胞白血病的研究进展

陈奕孜,翁昌健,陆 超*

南京医科大学第一附属医院儿科,江苏 南京 210029

[摘要] T细胞急性淋巴细胞白血病(T-cell acute lymphoblastic leukemia, T-ALL)是一种高侵袭性血液肿瘤,分别占儿童和成人 ALL 病例总数的 15% 和 25%。在 T-ALL 中,约 60% 的病例发生 NOTCH1 突变。NOTCH1 通过脯氨酸、谷氨酸、丝氨酸、苏氨酸富集基元(a cluster of proline, glutamic acid, serine, and threonine residues, PEST)结构域截断或异源二聚化异常,导致胞内活性片段(NOTCH intracellular domain, NICD)无法降解或持续释放,下游靶基因(如 MYC)被异常激活,并与 TAL1、LMO2 等致癌因子协同,驱动白血病发生。在靶向 NOTCH1 的治疗策略中, γ -分泌酶抑制剂因广谱毒性受限,而新型 PSEN1 选择性抑制剂(MRK-560)、NOTCH1 单抗(OMP-52M51)及小分子 CB-103 可通过精准抑制信号转导,显著降低毒性。此外,代谢干预与表观调控方面也展现出协同潜力。近年来,关于 NOTCH1 信号通路在 T-ALL 中的研究取得了显著进展,但还需要更多研究来揭示其中的奥秘。文章重点介绍 NOTCH1 突变对 T-ALL 细胞造成的影响及靶向 NOTCH1 信号通路的相关药物,并探讨 NOTCH1 通路与耐药的相关性。

[关键词] NOTCH1 信号通路;T-ALL;靶向治疗

[中图分类号] R733.7

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2025)09-1258-10

doi: 10.7655/NYDXBNSN250487

Research advances in the NOTCH1 signaling pathway and T-cell acute lymphoblastic leukemia

CHEN Yizi, WENG Changjian, LU Chao*

Department of Pediatrics, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China

[Abstract] T-cell acute lymphoblastic leukemia(T-ALL) is a highly aggressive hematologic malignancy, accounting for approximately 15% and 25% of all pediatric and adult ALL cases, respectively. In T-ALL, approximately 60% of cases have NOTCH1 mutations. These mutations, caused by truncation of the PEST (a cluster of proline, glutamic acid, serine, and threonine residues) domain or abnormal heterodimerization, lead to impaired degradation or persistent release of the NOTCH intracellular domain (NICD), resulting in aberrant activation of downstream target genes such as MYC. This process synergizes with oncogenic factors like TAL1 and LMO2 to drive leukemogenesis. Among therapeutic strategies targeting NOTCH1, γ -secretase inhibitors have been limited by their broad-spectrum toxicity. However, novel agents such as the PSEN1-selective inhibitor MRK-560, NOTCH1 monoclonal antibody (OMP-52M51), and the small molecule CB-103 demonstrate precise inhibition of NOTCH1 signaling with reduced toxicity. Additionally, metabolic interventions and epigenetic regulation have shown synergistic potential. Although significant progress has been made in understanding the role of the NOTCH1 signaling pathway in T-ALL, further research is needed to unravel its complexities. This review focuses on the impact of NOTCH1 mutations on T-ALL cells, discusses drugs targeting the NOTCH1 pathway, and explores the association between NOTCH1 signaling and drug resistance.

[Key words] NOTCH1 signaling pathway; T-ALL; targeted therapy

[J Nanjing Med Univ, 2025, 45(09): 1258-1266, 1285]

[基金项目] 国家自然科学基金(81770162)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: luchadoctor@163.com(ORCID: 0009-0004-7541-0466)

T 细胞急性淋巴细胞白血病(T-cell acute lymphoblastic leukemia, T-ALL)是一种侵袭性血液系统恶性肿瘤,由早期 T 系祖细胞的恶性转化及其

在骨髓中的弥漫性浸润导致造血功能衰竭而引起^[1], 分别占儿童和成人 ALL 病例总数的 15% 和 25%^[2]。近年来, 随着靶向治疗和免疫治疗的引入及异基因造血干细胞移植在 T-ALL 治疗中的应用, 该病的预后有了明显改善。然而, 原发难治性或复发性 T-ALL 的预后仍然很差。在 T-ALL 中, 约 60% 的病例发生 NOTCH1 突变^[3], 而目前临床中应用较为成熟的 γ -分泌酶抑制剂 (γ -secretase inhibitor, GSI) 仍存在显著不良反应 (如胃肠道毒性) 及易耐药问题, 限制了其长期疗效。因此, 进一步了解 T-ALL 中的 NOTCH1 突变有助于推动靶向治疗药物的开发, 如选择性 GSI、NOTCH1 单抗 OMP-52M51 及选择性 SERCA 抑制剂等。文章将重点介绍靶向 NOTCH1 信号通路的相关药物及其耐药机制的探索。

1 NOTCH1 结构与激活机制

NOTCH1 基因是高度保守的 NOTCH 基因家族的成员, 位于染色体 9q34.3 上, 编码跨膜信号蛋白, 其结构包括①细胞外区: 表皮生长因子样重复序列、3 个富含半胱氨酸的 Lin-NOTCH 重复序列、异源二聚化结构域; ②跨膜区: 包括 ADAM 金属蛋白酶和 γ -分泌酶的作用位点; ③胞内区域: 由脯氨酸、谷氨酸、丝氨酸、苏氨酸富集基元 (a cluster of proline, glutamic acid, serine, and threonine residues, PEST) 结构域组成, 主要负责产生 NOTCH1 胞内活性片段 (NOTCH intracellular domain, NICD)^[4-6]。

NOTCH1 蛋白通过三级水解激活。S1 位点的剪切由反式高尔基体中的一种类似 Furin 的转化酶进行, 剪切后 NOTCH1 成熟并被转运到细胞表面, 与配体结合后, 依次触发两步水解反应: 首先由 ADAM 金属蛋白酶在 S2 位点剪切胞外结构域; 随后 γ -分泌酶在 S3 位点切割跨膜区, 从而释放 NICD, NICD 入核激活下游基因; 最后, NICD 的 PEST 区域与包含 E3 泛素连接酶的 FBXW7 结合, 降解 NICD 以终止 NOTCH1 信号通路^[6-8]。

2 NOTCH1 突变在 T-ALL 发生发展中的作用

2.1 核心驱动作用

NOTCH1 是 T 细胞恶性肿瘤的关键驱动因子, 在 T-ALL 中高频突变, 最常见的突变 (约 80%) 是 34 外显子 2 bp 的缺失, 该缺失产生 1 个过早终止密码子 (P2514fs*4)^[9], 导致 PEST 区域 C 端的截断, 使其无法与 FBXW7 结合, NICD 无法降解, 从而使

NOTCH1 信号过度激活, 引起 T 细胞发育失调, 并最终促进白血病发生。有研究发现, 50% 的 T-ALL 患者携带 ≥ 2 个 NOTCH1 突变, 且通常在疾病启动突变 (如 WT1、JAK-STAT 通路突变) 积累的后期获得, 因此可能在白血病进展中作为继发性驱动事件^[10]。同时, Veiga 等^[11]证明在缺乏 pre-TCR 信号 (如 Cd3e 缺陷小鼠) 的模型中, NOTCH1 的激活仍能驱动 T-ALL 的发生, 表明其独立于 pre-TCR 信号的核心地位。

在 T 淋巴母细胞淋巴瘤 (T-cell lymphoblastic lymphoma, T-LBL) 中, NOTCH/PI3K-AKT 信号轴与细胞周期调控因子的改变共同构成其核心致癌程序^[12]。除此之外, 有研究发现在 41 例 T-LBL 患者中, 48.78% 存在 NOTCH1 激活突变, 且常伴植物同源结构域样指蛋白 6 (plant homeodomain-like finger protein 6, PHF6) 突变, 这与之前在 T-ALL 中的报道一致^[13]。此外, 在 B-ALL 中, 也可通过复制 NOTCH1-MYC 增强子介导 MYC 癌基因的顺式激活^[14]。

2.2 协同致癌机制

NOTCH1 经常与其他致癌因子联合导致 T-ALL 发生。TAL1 是一种 II 类碱性螺旋-环-螺旋转录因子, 在 40%~60% 的 T-ALL 患者中过表达, TAL1 阳性 T-ALL 表现出对 TAL1-MYC 和 NOTCH1-MYC 通路的双重依赖^[15], 而在 TAL1 阴性亚型中, TAL1 抑制 NOTCH1-MYC 通路并诱导凋亡^[16]。另外, LMO2 作为致癌转录因子, 常与 TAL1 一起过表达。有研究表明, LMO2 过表达使胸腺细胞在 DN2 (CD4-CD8 double-negative 2) 阶段发育阻滞, 形成自我更新的白血病前干细胞 (preleukemic stem cell, pre-LSC), 而 NOTCH1 突变加速其向 T-ALL 转化的进程, 恢复细胞竞争 (如引入野生型祖细胞、过表达抗凋亡因子 BCL2) 可阻断 pre-LSC 的形成及白血病的发生^[17]。除此之外, TCF1 被证明是 T 细胞多个发育阶段的一个重要表观遗传调控因子^[18], 在 T-ALL 中对调控染色质可及性至关重要, 有学者证实 TCF1 可调节 MYC 超级增强子区域的染色质可及性及三维构象, 激活 MYC 表达^[19]。另外, NOTCH1 二聚体-HES4 轴促使 TP53 基因向抗凋亡的 $\Delta 133p53$ 异构体转化, 有助于白血病细胞存活^[20]。在 T-ALL 风险分层方面, 既往研究表明, 同时存在 NOTCH1/FBXW7 (N/F) 突变且无 RAS/PTEN 突变的患者预后更佳。然而, 基于新一代测序 (next-generation sequencing, NGS) 的深入研究进一步揭示, N/F 突变的预后价值需结合其他关键基因状态进行协同评估。具体而言, N/F、PHF6 和 EP300 突变与良好预后相关; 而 PI3K

通路 (PTEN/PIK3CA/PIK3R1)、N - K - RAS、TP53、IDH1/2、DNMT3A 或 IKZF1 等基因突变, 会抵消 N/F 突变的保护效应, 即使存在 N/F 突变, 此类患者仍被归类为高危组^[21]。与 T-ALL 不同, 在套细胞淋巴瘤 (mantle cell lymphoma, MCL) 中, TP53、NOTCH1 等基因突变与不良预后直接相关^[22]。

2.3 表观与代谢重编程

NOTCH1 基因突变通过调控表观遗传和代谢通路, 驱动 T-ALL 的恶性转化。在表观遗传方面, NOTCH1 诱导特异性 DNA 结合蛋白 CTCF (CCCTC-binding factor) 结合, CTCF 结合后表现出增强子活性, 协同激活致癌基因表达^[23]。此外, NOTCH1 通过直接结合支链氨基酸转氨酶 1 (branched-chain amino acid transaminase 1, BCAT1) 启动子, 上调 BCAT1 表达, 从而调节支链氨基酸 (branched-chain amino acid, BCAA) 及 3-羟基丁酸酯 (3-hydroxy butyrate, 3-HB) 的合成。抑制 BCAT1 可使亮氨酸代谢转向产生 3-HB, 而 3-HB 作为内源性组蛋白去乙酰化酶抑制剂, 其积累可显著改变组蛋白乙酰化水平, 从而加剧 T-ALL 细胞的 DNA 损伤^[24]。在代谢方面, NOTCH1 可上调缬氨酸氨酰-tRNA 合成酶, 促进缬氨酸 tRNA 生物合成, 驱动线粒体复合物 I 依赖性代谢, 限制缬氨酸摄入, 可降低编码线粒体复合物 I 亚基的 mRNA 翻译率, 导致复合物 I 组装缺陷和氧化磷酸化受损, 抑制白血病进展^[25]。同时, 有研究表明 NOTCH1 上调可导致谷氨酰胺合成酶 (glutamine synthetase, GS) 降解, 并伴随谷氨酰胺酶 (glutaminase, GLS) 上调和 mTORC1 信号激活, 迫使 T-ALL 细胞依赖外源性谷氨酰胺^[26]。

3 基于抑制 NOTCH1 信号通路的治疗

3.1 阻止 NOTCH1 信号通路激活的相关药物

GSI 通过阻断 NOTCH1 蛋白在 S3 位点的切割, 抑制 NICD 的释放, 从而直接终止 NOTCH1 信号传导并诱导 T-ALL 细胞凋亡。然而, 非选择性 GSI 靶向所有亚型的 γ -分泌酶复合物, 可引发以肠杯状细胞化生为特征的严重胃肠道不良反应, 严重限制了其临床应用^[27]。值得关注的是, γ -分泌酶复合物的催化亚基具有两种亚型: PSEN1、PSEN2。有研究表明, 在 T-ALL 中, PSEN1 的表达比 PSEN2 高 30 倍^[28], 且选择性抑制 PSEN1, 可能避免胃肠道不良反应^[29]。基于此, Habets 等^[28]证实选择性 PSEN1 抑制剂 (如 MRK-560) 的抗白血病活性与完全抑制 γ -分泌酶时相当, 且没有肠道毒性。进一步研究发现, MRK-560

与激酶抑制剂 (如鲁索替尼、伊马替尼) 联用可协同抑制白血病细胞增殖, 且其与第二代输出蛋白-1 (exportin-1, XPO1) 抑制剂 KPT-8602 联合使用的效果最强, 表明选择性 PSEN1 抑制剂可以通过联合其他靶向抑制剂协同增强抗白血病效果, 为联合靶向治疗策略提供了实验依据^[30]。为提高 GSI 的靶向递送效率, 有学者创新设计了 d 型 T7 肽修饰的卵磷脂纳米颗粒, 可精准递送 GSI 至白血病细胞, 从而增强 T-ALL 细胞的识别和内吞作用^[31]。此外, 其他 NOTCH 通路抑制剂的研发也在推进。CB-103 作为一种泛 NOTCH 抑制剂, 其优势在于无明显肠道不良反应, 这可能是因为 CB-103 仅部分干扰 NOTCH 转录复合物的形成和功能, 对 NOTCH 信号的抑制不如强效 GSI 彻底^[32]。虽然有报道称首位接受 CB-103 治疗的复发/难治性 T-ALL 患者, 在将 CB-103 加入补救性方案后 1 周内即达到完全缓解^[33], 但该药物在针对多种晚期癌症的 I/II 期临床试验 (NCT03422679) 中因临床反应率较低而宣告失败, 然而, CB-103 针对 NOTCH 激活型腺样囊性癌的 I/II 期临床试验 (NCT05774899) 目前仍在开展。

OMP-52M51 是一种靶向 NOTCH1 受体的人源化单克隆抗体, 通过特异性结合 NOTCH1 受体的负调节区而阻止配体 (如 DLL/Jagged 蛋白) 与受体的结合。Minuzzo 等^[34]通过对接受或未接受 OMP-52M51 治疗的异种移植 (patient derived xenografts, PDX) 小鼠模型进行 RNA 测序, 发现抗 NOTCH1 治疗会影响嘌呤代谢途径, 与此发现相一致的是, OMP-52M51 与抗代谢药物联合治疗可增强抗白血病效果。其中, 将 OMP-52M51 与巩固/维持阶段使用的抗代谢药物 (阿糖胞苷、甲氨蝶呤和 6-巯基嘌呤) 联用时, 半数抑制浓度的下降比与诱导阶段药物 (长春新碱、柔红霉素) 联用更为显著。

抑制肌质网钙 ATP 酶 (sarco/endoplasmic reticulum calcium ATPase, SERCA) 通过阻断 NOTCH1 受体向细胞表面转移发挥其抗白血病作用, 新型前药 (如 Mipsagargin、JQ-FT、CAD204520) 在提高靶向性和安全性的同时有效降低了传统 SERCA 抑制剂的心脏毒性^[9, 35], 目前, Mipsagargin 已完成 II 期临床研究 (NCT02067156)。阻止 NOTCH1 信号通路激活的相关药物见表 1。

3.2 靶向 NOTCH1 信号通路的表观遗传调控药物

鉴于 NOTCH1 以 NICD 的形式参与基因调控的特性, 针对其表观遗传层面的干预策略逐渐成为研

表1 阻止 NOTCH1 信号通路激活的相关药物

Table 1 Drugs that inhibit the activation of the NOTCH1 signaling pathway

Category	Drug	Mechanism of action	Advantage	Limitation
GSI	MRK-560	Selective PSEN1 inhibitor	Reduced gastrointestinal toxicity	Limited monotherapy efficacy, delayed effects
CB-103	CB-103	Blocks NOTCH transcriptional complex(non-GSI)	Oral, no dose-limiting toxicity	Unconfirmed long-term safety/target specificity
NOTCH1 mAb	OMP-52M51	Binds the negative regulatory domain of NOTCH1 receptor, blocking ligand binding	Precise NOTCH1 inhibition, avoids GSI toxicity	Limited efficacy against all NOTCH1 mutations
SERCA inhibitor	CAD204520	Inhibits SERCA, prevents NOTCH1 maturation	Lower Ca ²⁺ toxicity, retains anti-T-ALL activity	Long-term cardiac safety requires verification

究热点。其中,靶向染色质修饰的探索取得显著进展。BRD4作为BET家族成员,通过与组蛋白H3中的乙酰化赖氨酸残基结合,驱动MYC表达,进而维持NOTCH1突变白血病起始细胞(leukemia-initiating cell, LIC)的存活。研究表明,应用BRD4降解剂可有效破坏NOTCH1-MYC-CD44轴,减少LIC数量,延长小鼠生存期^[36]。目前,EP31670(一种BET和CBP/p300双抑制剂)正在I期临床试验进行中(NCT05488548)。另外,组蛋白赖氨酸去甲基化酶(KDM6B)被证明是T-ALL发展和维持所必需的关键分子,可保护T-ALL细胞免受强NOTCH1信号诱导的凋亡,因此敲除KDM6B可选择性清除NOTCH1高信号的T-ALL细胞^[37]。

在RNA表观修饰层面,脂肪量和肥胖相关蛋白(fat mass-and obesity-associated protein, FTO)作为m6A去甲基化酶,通过降解干扰素调节因子8(interferon

regulatory factor 8, IRF8)mRNA的m6A修饰,促进PI3K/AKT信号激活并协同NOTCH1驱动白血病进展。实验证实,抑制FTO可恢复IRF8表达水平,延缓T-ALL发展^[38]。同时,胰岛素样生长因子2 mRNA结合蛋白2(insulin-like growth factor 2 mRNA-binding protein 2, IGF2BP2)在T-ALL中高表达,通过m6A依赖机制稳定NOTCH1 mRNA,促进T-ALL细胞存活和化疗耐药,针对此机制开发的小分子抑制剂JX5可抑制IGF2BP2与NOTCH1结合,抑制T-ALL细胞增殖,有望用于T-ALL治疗^[39]。

除此之外,染色质重塑复合物SWI/SNF的核心亚基SMARCA4与RUNX1相互作用,可协同调控染色质可及性,维持NOTCH1-MYC通路活性。抑制SMARCA4导致全基因组染色质可及性下降,诱导T-ALL细胞凋亡^[40]。靶向NOTCH1信号通路的表观遗传调控药物见表2。

表2 靶向 NOTCH1 信号通路的表观遗传调控药物

Table 2 Epigenetic-targeting agents against the NOTCH1 signaling pathway

Target	Mechanism of action	Advantage	Limitation
BRD4 degrader	Disrupts NOTCH1-MYC-CD44 axis, reduces LIC survival	Selective LICs elimination	May impair normal hematopoietic stem cell function
KDM6B inhibitor	KDM6B knockout selectively clears NOTCH1-mutant cells	Targets NOTCH1-hyperactive cells with high precision, minimizing off-target effects	Impact on normal T-cell development needs validation
FTO inhibitor	FTO inhibition restores IRF8, blocking PI3K/AKT and NOTCH1 activation	Reverses epigenetic dysregulation, delaying leukemia progression	Complex m6A regulatory network may cause non-specific effects
IGF2BP2 inhibitor (JX5)	Blocking IGF2BP2-NOTCH1 mRNA binding inhibits m6A-dependent NOTCH1 expression	Overcomes chemoresistance	As above
SMARCA4 inhibitor	Inhibits SWI/SNF, reduces chromatin accessibility, blocks NOTCH1-MYC	Genome-wide epigenetic remodeling	SWI/SNF's essential role in gene regulation risks systemic toxicity

3.3 靶向NOTCH1信号通路的代谢重编程药物

在T-ALL的治疗策略研究中,针对NOTCH1信号通路及其下游代谢调控机制的靶向干预展现出显著潜力。作为白血病细胞存活的关键途径,氧化磷酸化(oxidative phosphorylation, OXPHOS)的抑制已成为重要研究方向。IACS-010759是一种小分子线粒体复合物I抑制剂,目前已完成II期临床实验(NCT02882321),研究者发现T-ALL细胞可通过谷氨酰胺的还原性代谢应对IACS-010759作用下的代谢应激,降低IACS-010759的疗效,将IACS-010759与具有GLS抑制活性的L-天冬酰胺酶联合使用,可导致T-ALL细胞的代谢和转录崩溃,从而显著降低肿瘤负荷并延长生存期,目前谷氨酰胺酶抑制剂CB-839正在进行临床试验^[41]。与此一致的是,NOTCH1激活的T-ALL细胞由于GS表达受抑,使细胞无法自行合成足够的谷氨酰胺,因此将限制谷氨酰胺与应用mTORC1抑制剂联合,可协同诱导T-ALL细胞凋亡^[26]。此外,新型线粒体解偶联化合物MB1-47通过激活AMPK、抑制mTOR通路,诱导T-ALL细胞代谢崩溃,在NOTCH1诱导的原发性白血病及PDX模型中均显示出有效的抗白血病作用,且与现有疗

法无重叠毒性^[42]。

进一步研究揭示,DNA修复机制与代谢重编程有关。细胞分裂周期73(cell division cycle 73, CDC73)不仅可作为增强子促进T-ALL癌基因的表达,还可通过其基因体功能促进DNA修复和OXPHOS基因转录,缓解NOTCH1过度激活引起的遗传毒性和代谢应激,因此,通过抑制CDC73或代谢通路(如OXPHOS)可规避因直接靶向NOTCH1产生的毒性反应^[43]。

针对代谢异质性的精准干预策略也在不断拓展。研究发现MYCN阳性T-ALL对羟甲基戊二酸单酰辅酶A还原酶(HMG-CoA reductase, HMGCR)抑制剂(如他汀类)高度敏感,提示针对甲羟戊酸途径的用药可能克服NOTCH1靶向治疗的局限性^[15]。据前所述,抑制BCAT1可使亮氨酸代谢转向,使3-HB异常积累,导致蛋白质乙酰化紊乱并加剧DNA损伤,将BCAT1抑制剂与依托泊苷联用,可协同抑制PDX模型中的肿瘤,这表明BCAT1抑制剂可能在难治性T-ALL的挽救方案中发挥作用^[24]。靶向NOTCH1信号通路的代谢重编程药物见表3。

表3 靶向NOTCH1信号通路的代谢重编程药物

Table 3 Metabolic reprogramming drugs targeting the NOTCH1 signaling pathway

Target/Strategy	Mechanism of action	Advantage	Limitation
IACS-010759	Inhibits OXPHOS, causing metabolic collapse in NOTCH1 mutant cells	Combination with L - asparaginase may enhance efficacy	May affect normal cell energy metabolism
CDC73 inhibitor	Inhibits CDC73 - NOTCH1 - ETS1 complex, blocking DNA repair & OXPHOS genes	Avoids toxicity associated with direct NOTCH targeting	May exacerbate genomic instability
MB1-47	Mitochondrial uncoupler, activates AMPK, inhibits mTOR, induces metabolic stress	Broad anti - leukemia activity, non-overlapping toxicity	Potential mitochondrial toxicity
HMGCR inhibitor	Inhibits mevalonate pathway, targets MYCN ⁺ T-ALL	Drug repurposing, known safety profile	Effective only in MYCN ⁺ subtypes
BCAT1 inhibitor	Inhibition of BCAT1 redirects leucine metabolism towards 3 - HB production, exacerbating DNA damage	Synergizes with chemotherapy (e.g., etoposide) to eliminate tumors	Metabolic compensation may limit monotherapy efficacy

3.4 靶向NOTCH1信号通路的天然化合物

近年来,多项研究揭示了天然化合物在T-ALL治疗中的潜在作用机制。Besser等^[44]发现了一种特异性的富含大麻二酚的提取物,可通过选择性诱导NOTCH1突变的T-ALL细胞凋亡从而发挥抗白血病作用,其机制涉及谷胱甘肽特异性γ-谷氨酰环转移酶1(ChaC glutathione-specific γ-glutamylcyclotransferase 1, CHAC1)对NOTCH1的S1位点裂解的抑制

作用,从而阻止NOTCH1成熟。进一步研究显示,大麻素组合通过大麻素受体2型和TRPV1,消耗细胞内Ca²⁺激活综合应激反应途径,上调CHAC1表达,抑制NOTCH1成熟,减少活性NICD水平,从而诱导细胞凋亡^[45]。除此之外,白藜芦醇作为一种天然植物(如葡萄、花生和中草药虎杖等)的提取物,具有免疫调节、抗氧化、抗癌等多种生物学功能。有研究表明白藜芦醇具有抗小鼠T-ALL的作用,其

机制可能通过抑制 NOTCH1 信号通路发挥作用^[46]。另外,姜黄素是从姜黄根茎中分离的一种天然化学成分,在临床前和临床研究中均显示出多种药理活性,如抗炎、抗氧化、抗癌以及化学增敏活性。有研究发现姜黄素通过降低线粒体膜电位来增强 Mcl-1 小分子抑制剂 UMI-77 诱导的 T-ALL 细胞凋亡,其机制可能与抑制 NOTCH1 信号通路相关^[47]。

3.5 新兴靶点

随着研究深入,更多潜在治疗靶点逐渐浮现。研究表明,生长抑制特异性蛋白 2 (growth arrest-specific protein 2, GAS2) 通过与趋化因子 CXC 亚家族受体 4 (C-X-C chemokine receptor type 4, CXCR4) 相互作用,激活 NOTCH1/c-MYC 信号转导来维持 T-ALL 细胞的生长,提示靶向 GAS2/CXCR4 轴是治疗 T-ALL 的潜在策略^[48]。此外, circFBXW7 在 T 细胞中高度表达,但在 T-ALL 患者中的表达非常不均匀, circFBXW7 的缺失可致 MYC、NOTCH1 蛋白以及相关靶基因的表达上调,促进白血病细胞增殖,而 circFBXW7 的表达与 FBXW7 突变无关,提示其作为独立抑癌因子的潜力^[49]。除此之外, NOTCH1 二聚体特征与促凋亡基因表达间接相关,与不良临床结局标志物直接相关,提示靶向 NOTCH1 二聚体信号或其下游效应器可能成为突破现有治疗瓶颈的新策略^[20]。另外,多激酶抑制剂 OTSSP167 通过协同抑制 MAP2K7-JNK、mTOR 及 NOTCH1 通路,在 T-ALL 模型中实现多维度的抗白血病效应^[50]。值得一提的是, CRISPR-Cas9 的全基因组筛选进一步揭示了新的联合治疗靶点:在 PDX 模型中,细胞周期蛋白依赖性激酶 4 和 6 (cyclin-dependent kinases 4 and 6, CDK4/6) 与 NOTCH1 通路的共抑制表现出显著的协同抗白血病效果^[51],这为多靶点协同治疗开辟了新方向。

4 NOTCH1 信号通路与耐药

近年研究发现, NOTCH1 信号通路异常可通过多个方面介导耐药。在 T-ALL 复发案例中,诊断时仅占 0.2% 的 NOTCH1 突变亚克隆可进化为优势克隆,提示 NOTCH1 突变在治疗选择和耐药中的关键作用,并且复发克隆常伴随 TP53、FBXW7 或 PTEN 突变,表明 NOTCH1 突变需与其他遗传事件协同以逃逸治疗^[10]。并且,研究发现在 PDX 模型中,有的耐药细胞出现 NOTCH1 新发突变(如 p.Q1584H、p.L1585P),影响其异源二聚结构域稳定性并降低抗体结合效率,而有的耐药细胞可通过降低脂滴储存

和不饱和脂肪酸水平,减少 NOTCH1 膜表达,从而逃避抗体靶向治疗^[52]。

除了 NOTCH1 新发突变外,信号通路代偿激活也是耐药的重要机制。研究表明, NOTCH1 抑制剂耐药细胞中蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC) 信号异常激活,联用 PKC δ 抑制剂 sotrastaurin 能恢复耐药细胞对 GSI 的敏感性^[53]。除此之外,在 TAL1 阳性的 T-ALL 中, MYCN 与 MYC 功能互补,即使 MYC 活性因 NOTCH1 抑制被阻断(如 GSI), MYCN 仍能通过调控甲羟戊酸途径维持细胞存活,部分解释了 TAL1 阳性病例对 NOTCH1 靶向治疗的耐药性^[15]。

PI3K/AKT 通路异常同样是关键耐药驱动因素。全基因组 CRISPR-Cas9 筛选发现,磷酸肌苷-3 激酶调控亚基 1 的突变缺失通过双重机制诱导耐药:一方面激活 PI3K/AKT 信号通路,上调与细胞增殖和存活相关的基因表达;另一方面诱导细胞周期和剪接体相关蛋白的磷酸化修饰,在转录和翻译后水平调控细胞周期进程及剪接体功能,从而增强对 NOTCH1 抑制剂的耐药性^[51]。

瘤内预存异质性进一步解释了临床疗效差异。在单细胞层面,复发/难治性 ETP-ALL 存在紊乱的发育层次,在治疗前即存在两种干细胞样状态: NOTCH1 依赖的快周期干细胞样细胞(GSI 敏感)与 PI3K 依赖的慢周期干细胞样细胞(GSI 耐药),后者的持续存在是 NOTCH1 抑制剂单药治疗失败的核心原因^[54]。与此发现相呼应的是,为探究不成熟 T 细胞逃离胸腺浸润骨髓的机制,研究者使用胸腺上皮细胞条件培养基培养不同 T-ALL 细胞系,发现对成熟 Jurkat 细胞影响较大,可促其凋亡,而对具有 ETP-ALL 表型的不成熟 Loucy 细胞影响甚微,表明 ETP 样细胞对微环境压力具有更强的适应性^[55]。另外,在分子层面, MCL 基因组分析显示, 51% 患者存在高遗传复杂性,即有 ≥ 3 个拷贝数变化 (copy number variation, CNV) 或突变/CNV 联合事件,且与显著缩短的无失败生存期和总生存期相关^[22]。

T-ALL 起源于胸腺,以淋巴母细胞浸润骨髓为特征,这使得骨髓微环境的变化也成为导致耐药的重大因素。化疗后骨髓微环境中脂肪细胞显著增加,分泌 CXCL13 吸引残留 T-ALL 细胞,并通过 DLL1 和 NOTCH1 结合,激活 NOTCH1 信号通路,支持白血病细胞存活,研究证实地塞米松通过增强骨髓间充质基质细胞 (bone marrow mesenchymal stromal cell, BMSC) 中固醇调节元件结合转录因子 1 (sterol regulatory element binding transcription factor

1, SREBF1)的表达诱导其成脂分化,使用SREBF1抑制剂可降低BMSC的成脂潜能,削弱其保护作用^[56]。另外,有学者通过对40例T-ALL病例的不同队列应用单细胞多组学分析,发现骨髓祖细胞(bone marrow progenitor, BMP)样白血病亚群与治疗失败和较差的总生存率相关。与此同时,研究揭示NOTCH1突变可通过加性效应,驱动T-ALL细胞脱离BMP样状态,促使其向T细胞定向转变。此外,学者分析了经GSI处理的DND-41和THP-6细胞系的RNA-seq数据,发现NOTCH通路抑制会诱导细胞转录组向BMP样细胞状态转变^[57],这可能是出现GSI耐药的原因之一。除此之外,PD-1⁺白血病干细胞(leukemia stem cell, LSC)具有高NOTCH1-MYC活性,同时高NOTCH1信号也可上调T-ALL细胞中的PD-1, PD-1信号通路可维持LSC的静止状态并保护其免受T细胞受体诱导的细胞凋亡,因此,可通过阻断T-ALL中的PD-1来显著消除LSC并抑制疾病进展^[58]。

5 结 语

综上所述,近年来,NOTCH1信号通路在T-ALL中的研究取得了显著进展。NOTCH1突变作为T-ALL的核心驱动因素,通过异常激活下游基因、协同致癌因子以及重塑表观遗传和代谢网络,促进白血病细胞的恶性转化与存活。针对靶向NOTCH1通路的治疗药物研究发现,GSI虽能有效抑制NOTCH1活化,但因其严重胃肠道不良反应及耐药性,临床应用受限,因此,研究者开发了选择性PSEN1抑制剂(如MRK-560)及新型小分子(如CB-103),显著降低了不良反应并提升疗效。此外,抗体药物(如OMP-52M51)可通过阻断配体结合抑制NOTCH1信号,若与抗代谢物药物联合治疗可增强抗白血病效果。在表观遗传及代谢方面也发现可调控NOTCH1通路的相关药物,展现出协同治疗潜力。值得注意的是,天然化合物(如大麻二酚、白藜芦醇)通过调控NOTCH1成熟或下游信号,为T-ALL治疗提供了新思路。耐药性是NOTCH1靶向治疗的主要挑战。NOTCH1突变亚克隆在治疗压力下可演变为优势克隆,并通过新发突变或代偿通路激活逃逸抑制。此外,骨髓微环境(如脂肪细胞分泌CXCL13)和LSC的静止状态(依赖PD-1信号)进一步加剧耐药。

然而,当前研究仍存在诸多不足。其一,虽然已有新型选择性抑制剂及SERCA等多种选择,但NOTCH1新发突变、代偿性信号通路(如PI3K/AKT)

激活和骨髓微环境介导的耐药问题仍制约其临床疗效,未来需进一步研究是否可通过联合治疗来巩固治疗效果;其二,表观遗传调控(如BRD4降解剂)与代谢干预(如线粒体复合物I抑制剂IACS-010759)展现出协同潜力,但其作用机制与长期安全性仍需深入验证;其三,代谢干预策略(如限制缬氨酸、谷氨酰胺摄入)在动物模型中的效果尚未在人体验证,且价格高昂,难以在临床中有效实施;其四,尽管天然化合物(如大麻二酚、白藜芦醇)在实验中通过调控NOTCH1成熟或下游通路显示抗白血病活性,天然化合物的非特异性作用可能引发不可预见的不良反应,仍需进一步区分其内在活性成分。

因此,未来对于NOTCH1信号通路的研究仍需聚焦多维度,明确表观遗传-代谢交互网络的关键节点,开发精准联合疗法,同时,继续探索骨髓微环境的变化,为克服耐药性、实现个体化治疗提供新方向。

利益冲突声明:

所有作者声明不存在利益冲突。

Conflict of Interests:

All authors declare no conflict of interests.

作者贡献声明:

陈奕孜负责文献收集、文献阅读、文献核对、论文初稿撰写;翁昌健参与文献核对、论文修改;陆超提出研究想法、文献核对、论文审阅与修改。

Author's Contributions:

CHEN Yizi was responsible for literature collection, reviewing, and verification, as well as original draft writing; WENG Changjian participated in literature verification and original draft writing; LU Chao was responsible for conceptualization, literature verification, paper reviewing and editing.

[参考文献]

- [1] BELVER L, FERRANDO A. The genetics and mechanisms of T cell acute lymphoblastic leukaemia [J]. *Nat Rev Cancer*, 2016, 16(8): 494-507
- [2] VADILLO E, DORANTES-ACOSTA E, PELAYO R, et al. T cell acute lymphoblastic leukemia (T-ALL): new insights into the cellular origins and infiltration mechanisms common and unique among hematologic malignancies [J]. *Blood Rev*, 2018, 32(1): 36-51
- [3] WENG A P, FERRANDO A A, LEE W, et al. Activating mutations of NOTCH1 in human T cell acute lymphoblastic leukemia [J]. *Science*, 2004, 306(5694): 269-271
- [4] GURUHARSHA K G, KANKEL M W, ARTAVANIS-TSAKONAS S. The Notch signalling system: recent

- insights into the complexity of a conserved pathway [J]. *Nat Rev Genet*, 2012, 13(9): 654-666
- [5] ZHONG F F, YANG Y, LIU W J. Progress in research on childhood T-cell acute lymphocytic leukemia, Notch1 signaling pathway, and its inhibitors: a review [J]. *Bosn J Basic Med Sci*, 2021, 21(2): 136-144
- [6] NEGRI F, BOTTARELLI L, PEDRAZZI G, et al. Notch-Jagged1 signaling and response to bevacizumab therapy in advanced colorectal cancer: a glance to radiomics or back to physiopathology? [J]. *Front Oncol*, 2023, 13: 1132564
- [7] GARCÍA-LEÓN M J, FUENTES P, DE LA POMPA J L, et al. Dynamic regulation of NOTCH1 activation and Notch ligand expression in human thymus development [J]. *Development*, 2018, 145(16): dev165597
- [8] KOPAN R, ILAGAN M X G. The canonical Notch signaling pathway: unfolding the activation mechanism [J]. *Cell*, 2009, 137(2): 216-233
- [9] MARCHESINI M, GHERLI A, MONTANARO A, et al. Blockade of oncogenic NOTCH1 with the SERCA inhibitor CAD204520 in T cell acute lymphoblastic leukemia [J]. *Cell Chem Biol*, 2020, 27(6): 678-697
- [10] ALBERTÍ-SERVERA L, DEMEYER S, GOVAERTS I, et al. Single-cell DNA amplicon sequencing reveals clonal heterogeneity and evolution in T-cell acute lymphoblastic leukemia [J]. *Blood*, 2021, 137(6): 801-811
- [11] VEIGA D F T, TREMBLAY M, GERBY B, et al. Monoallelic Heb/Tcf12 deletion reduces the requirement for NOTCH1 hyperactivation in T-cell acute lymphoblastic leukemia [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 867443
- [12] KHANAM T, SANDMANN S, SEGGEWISS J, et al. Integrative genomic analysis of pediatric T-cell lymphoblastic lymphoma reveals candidates of clinical significance [J]. *Blood*, 2021, 137(17): 2347-2359
- [13] LI Z M, SONG Y, ZHANG M Z, et al. Genomic landscape of T-cell lymphoblastic lymphoma [J]. *Chin J Cancer Res*, 2022, 34(2): 83-94
- [14] ZHOU X, WANG J, PATEL J, et al. Exploration of coding and non-coding variants in cancer using GenomePaint [J]. *Cancer Cell*, 2021, 39(1): 83-95
- [15] TAN S H, TAN T K, YOKOMORI R, et al. TAL1 hijacks MYCN enhancer that induces MYCN expression and dependence on mevalonate pathway in T-cell acute lymphoblastic leukemia [J]. *Leukemia*, 2023, 37(10): 1969-1981
- [16] ONG J Z L, TAN T K, WANG L, et al. Regulatory mechanisms and context-dependent roles of TAL1 in T-cell acute lymphoblastic leukemia [J]. *Haematologica*, 2024, 109(5): 1359-1372
- [17] ABDULLA H D, ALSERIHI R, FLENSBURG C, et al. Overexpression of Lmo2 initiates T-lymphoblastic leukemia *via* impaired thymocyte competition [J]. *J Exp Med*, 2023, 220(6): e20212383
- [18] RAGHU D, XUE H H, MIELKE L A. Control of lymphocyte fate, infection, and tumor immunity by TCF-1 [J]. *Trends Immunol*, 2019, 40(12): 1149-1162
- [19] ANTOSZEWSKI M, FOURNIER N, RUIZ BUENDÍA G A, et al. Tcf1 is essential for initiation of oncogenic Notch1-driven chromatin topology in T-ALL [J]. *Blood*, 2022, 139(16): 2483-2498
- [20] TAMIRO F, PADOVANO C, DE SANTIS E, et al. NOTCH1 dimeric signaling is essential for T-cell leukemogenesis and leukemia maintenance [J]. *Blood*, 2025, 145(24): 2887-2902
- [21] SIMONIN M, VASSEUR L, LENGLINÉ E, et al. NGS-based stratification refines the risk stratification in T-ALL and identifies a very-high-risk subgroup of patients [J]. *Blood*, 2024, 144(15): 1570-1580
- [22] KHOUJA M, JIANG L M, PAL K, et al. Comprehensive genetic analysis by targeted sequencing identifies risk factors and predicts patient outcome in mantle cell lymphoma: results from the EU-MCL network trials [J]. *Leukemia*, 2024, 38(12): 2675-2684
- [23] FANG C, WANG Z J, HAN C J, et al. Cancer-specific CTCF binding facilitates oncogenic transcriptional dysregulation [J]. *Genome Biol*, 2020, 21(1): 247
- [24] TOSELLO V, DI MARTINO L, PAPATHANASSIU A E, et al. BCAT1 is a NOTCH1 target and sustains the oncogenic function of NOTCH1 [J]. *Haematologica*, 2025, 110(2): 350-367
- [25] THANDAPANI P, KLOETGEN A, WITKOWSKI M T, et al. Valine tRNA levels and availability regulate complex I assembly in leukaemia [J]. *Nature*, 2022, 601(7893): 428-433
- [26] NGUYEN T L, NOKIN M J, TERÉS S, et al. Downregulation of glutamine synthetase, not glutaminolysis, is responsible for glutamine addiction in Notch1-driven acute lymphoblastic leukemia [J]. *Mol Oncol*, 2021, 15(5): 1412-1431
- [27] WEI P, WALLS M, QIU M, et al. Evaluation of selective gamma-secretase inhibitor PF-03084014 for its antitumor efficacy and gastrointestinal safety to guide optimal clinical trial design [J]. *Mol Cancer Ther*, 2010, 9(6): 1618-1628
- [28] HABETS R A, DE BOCK C E, SERNEELS L, et al. Safe targeting of T cell acute lymphoblastic leukemia by

- pathology - specific NOTCH inhibition [J]. *Sci Transl Med*, 2019, 11(494): eaa06246
- [29] BORGEGÅRD T, GUSTAVSSON S, NILSSON C, et al. Alzheimer's disease: presenilin 2-sparing γ -secretase inhibition is a tolerable A β peptide-lowering strategy [J]. *J Neurosci*, 2012, 32(48): 17297-17305
- [30] GOVAERTS I, PRIETO C, VANDERSMISSEN C, et al. PSEN1-selective gamma-secretase inhibition in combination with kinase or XPO-1 inhibitors effectively targets T cell acute lymphoblastic leukemia [J]. *J Hematol Oncol*, 2021, 14(1): 97
- [31] ZHOU Y, GUAN L, LI W, et al. DT7 peptide-modified lecithin nanoparticles co-loaded with γ -secretase inhibitor and dexamethasone efficiently inhibit T-cell acute lymphoblastic leukemia and reduce gastrointestinal toxicity [J]. *Cancer Lett*, 2022, 533: 215608
- [32] LEHAL R, ZARIC J, VIGOLO M, et al. Pharmacological disruption of the Notch transcription factor complex [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2020, 117(28): 16292-16301
- [33] MEDINGER M, JUNKER T, HEIM D, et al. CB-103: a novel CSL-NICD inhibitor for the treatment of NOTCH-driven T-cell acute lymphoblastic leukemia: a case report of complete clinical response in a patient with relapsed and refractory T-ALL [J]. *EJHaem*, 2022, 3(3): 1009-1012
- [34] MINUZZO S, AGNUSDEI V, PINAZZA M, et al. Targeting NOTCH1 in combination with antimetabolite drugs prolongs life span in relapsed pediatric and adult T-acute lymphoblastic leukemia xenografts [J]. *Exp Hematol Oncol*, 2023, 12(1): 76
- [35] PAGLIARO L, MARCHESINI M, ROTI G. Targeting oncogenic Notch signaling with SERCA inhibitors [J]. *J Hematol Oncol*, 2021, 14(1): 8
- [36] PIYA S, YANG Y L, BHATTACHARYA S, et al. Targeting the NOTCH1 - MYC - CD44 axis in leukemia - initiating cells in T-ALL [J]. *Leukemia*, 2022, 36(5): 1261-1273
- [37] ISSA N, BJEIJE H, WILSON E R, et al. KDM6B protects T-ALL cells from NOTCH1-induced oncogenic stress [J]. *Leukemia*, 2023, 37(4): 728-740
- [38] ZHOU Y, JI M, XIA Y, et al. Silencing of IRF8 mediated by m6A modification promotes the progression of T-cell acute lymphoblastic leukemia [J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2023, 10(2): e2201724
- [39] FENG P P, CHEN D W, WANG X, et al. Inhibition of the m6A reader IGF2BP2 as a strategy against T-cell acute lymphoblastic leukemia [J]. *Leukemia*, 2022, 36(9): 2180-2188
- [40] KIM H, TAN T K, LEE D Z Y, et al. Oncogenic dependency on SWI/SNF chromatin remodeling factors in T-cell acute lymphoblastic leukemia [J]. *Leukemia*, 2024, 38(9): 1906-1917
- [41] BARAN N, LODI A, DHUNGANA Y, et al. Inhibition of mitochondrial complex I reverses NOTCH1 - driven metabolic reprogramming in T-cell acute lymphoblastic leukemia [J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 2801
- [42] DA SILVA -DIZ V, CAO B, LANCHO O, et al. A novel and highly effective mitochondrial uncoupling drug in T-cell leukemia [J]. *Blood*, 2021, 138(15): 1317-1330
- [43] MELNICK A F, MULLIN C, LIN K, et al. Cdc73 protects Notch-induced T-cell leukemia cells from DNA damage and mitochondrial stress [J]. *Blood*, 2023, 142(25): 2159-2174
- [44] BESSER E, GELFAND A, LEWITUS G M, et al. Antitumoral effects of Cannabis in Notch1-mutated T-cell acute lymphoblastic leukemia [J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2023, 43(6): 711-715
- [45] BESSER E, GELFAND A, PROCACCIA S, et al. Cannabinoid combination targets NOTCH1 - mutated T-cell acute lymphoblastic leukemia through the integrated stress response pathway [J]. *Elife*, 2024, 12: RP90854
- [46] 李晓菲, 崔芳, 刘菲, 等. 白藜芦醇抑制 Notch1 信号通路对抗小鼠急性 T 淋巴细胞白血病 [J]. *中国实验血液学杂志*, 2024, 32(1): 57-65
- LI X F, CUI F, LIU F, et al. Resveratrol inhibits T-acute lymphoblastic leukemia in mice by regulating Notch1 signaling pathway [J]. *Journal of Experimental Hematology*, 2024, 32(1): 57-65
- [47] 徐征, 宋岭, 武玉慧, 等. 姜黄素对 UMI-77 诱导急性 T 淋巴细胞白血病细胞凋亡的影响及其相关机制研究 [J]. *中国实验血液学杂志*, 2022, 30(3): 695-703
- XU Z, SONG L, WU Y H, et al. Effect of curcumin on apoptosis of acute T-lymphoblastic leukemia cells induced by UMI-77 and its related mechanism [J]. *Journal of Experimental Hematology*, 2022, 30(3): 695-703
- [48] MA W J, WAN Y, ZHANG J X, et al. Growth arrest-specific protein 2 (GAS2) interacts with CXCR4 to promote T-cell leukemogenesis partially *via* c-MYC [J]. *Mol Oncol*, 2022, 16(20): 3720-3734
- [49] BURATIN A, BORIN C, TRETTI PARENZAN C, et al. CircFBXW7 in patients with T-cell ALL: depletion sustains MYC and NOTCH activation and leukemia cell viability [J]. *Exp Hematol Oncol*, 2023, 12(1): 12
- [50] BRIDGES C S, CHEN T J, PUPPI M, et al. Antileukemic properties of the kinase inhibitor OTSSP167 in T-cell acute lymphoblastic leukemia [J]. *Blood Adv*, 2023, 7

- for the assessment of peripheral microangiopathy in cardiovascular diseases[J]. *J Hypertens*, 2025, 43(1):48-65
- [26] VOS J L, LEMMERS J M J, EL MESSAOUDI S, et al. Peripheral microvascular function is linked to cardiac involvement on cardiovascular magnetic resonance in systemic sclerosis-related pulmonary arterial hypertension[J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2024, 25(5):708-717
- [27] 姜波,徐雪,王春,等.甲襞微循环检测对系统性红斑狼疮患者肺动脉高压的预测价值[J].*微循环学杂志*, 2019, 29(03):21-25
- JIANG B, XU X, WANG C, et al. Predictive value of nailfold capillaroscopy for pulmonary arterial hypertension in patients with systemic lupus erythematosus[J]. *Journal of Microcirculation*, 2019, 29(3):21-25
- [28] KINTRUP S, LISTKIEWICZ L, ARNEMANN P, et al. Nailfold videocapillaroscopy - a novel method for the assessment of hemodynamic incoherence on the ICU [J]. *Crit Care*, 2024, 28(1):400
- [29] HWANG J K, MILLER R C, LIPNER S R. Nailfold capillaroscopy for diagnosis of onychodystrophies: a prospective cross-sectional study[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2025, 92(1):51-57
- [收稿日期] 2024-11-20
(本文编辑:戴王娟)

(上接第1266页)

(3):422-435

- [51] CAO L L, RUIZ BUENDÍA G A, FOURNIER N, et al. Resistance mechanism to Notch inhibition and combination therapy in human T-cell acute lymphoblastic leukemia[J]. *Blood Adv*, 2023, 7(20):6240-6252
- [52] AGNUSDEI V, MINUZZO S, PINAZZA M, et al. Dissecting molecular mechanisms of resistance to NOTCH1-targeted therapy in T-cell acute lymphoblastic leukemia xenografts[J]. *Haematologica*, 2020, 105(5):1317-1328
- [53] FRANCIOSA G, SMITS J G A, MINUZZO S, et al. Proteomics of resistance to Notch1 inhibition in acute lymphoblastic leukemia reveals targetable kinase signatures[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1):2507
- [54] ANAND P, GUILLAUMET-ADKINS A, DIMITROVA V, et al. Single-cell RNA-seq reveals developmental plasticity with coexisting oncogenic states and immune evasion programs in ETP-ALL[J]. *Blood*, 2021, 137(18):2463-2480
- [55] PATEL S K, ZHDANOVSKAYA N, SERGIO I, et al. Thymic-epithelial-cell-dependent microenvironment influences proliferation and apoptosis of leukemic cells[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(3):1412
- [56] JIA R N, SUN T, ZHAO X, et al. DEX-induced SREBF1 promotes BMSCs differentiation into adipocytes to attract and protect residual T-cell acute lymphoblastic leukemia cells after chemotherapy[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2023, 10(19):e2205854
- [57] XU J, CHEN C Y, SUSSMAN J H, et al. A multiomic atlas identifies a treatment-resistant, bone marrow progenitor-like cell population in T cell acute lymphoblastic leukemia[J]. *Nat Cancer*, 2025, 6(1):102-122
- [58] XU X, ZHANG W W, XUAN L, et al. PD-1 signalling defines and protects leukaemic stem cells from T cell receptor-induced cell death in T cell acute lymphoblastic leukaemia[J]. *Nat Cell Biol*, 2023, 25(1):170-182
- [收稿日期] 2025-04-23
(本文编辑:蒋莉)