

Biomarcadores de la leucemia linfoblástica aguda con compromiso del sistema nervioso central en la infancia.

Acute lymphoblastic leukemia biomarkers with central nervous system involvement in childhood.

Santiago Álvarez-Rivera^{1,a}

1. Estudiante de Medicina.

a. Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Pontificia Bolivariana (Colombia)

CORRESPONDENCIA

Santiago Alvarez-Rivera

ORCID ID <https://orcid.org/0009-0005-8338-156X>

Universidad Pontificia Bolivariana (Colombia)

E-mail: santiago.alvarezri@upb.edu.co

CONFLICTO DE INTERESES

El autor del artículo hace constar que no existe, de manera directa o indirecta, ningún tipo de conflicto de intereses que pueda poner en peligro la validez de lo comunicado.

RECIBIDO: 22 de junio de 2023.

ACEPTADO: 01 de diciembre de 2023.

RESUMEN

La leucemia linfoblástica aguda infantil es una enfermedad de gran importancia, en la que se da una producción excesiva de linfocitos inmaduros. A su vez, se ha visto que es la forma de cáncer más común en niños, y se ha encontrado en menor medida que es consistente con alteraciones del sistema nervioso central. La leucemia linfoblástica aguda es un tipo de cáncer, el cual se ha visto que es curable en un 80-90% de las veces, además, en niños la supervivencia a largo plazo representa más del 90%. Los biomarcadores en la actualidad se han vuelto piezas clave en la práctica médica, ya que mejoran y especifican la eficacia con la que se puede iniciar el diagnóstico y tratamiento de un paciente, y evidentemente esto aplica para la leucemia linfoblástica aguda. Se mostraron 4 biomarcadores que fueron el BCL11B, el NOTCH1, el SPP1 Y el SCD, y figuran como opciones muy interesantes y que con el uso adecuado pueden volverse fuertes pilares para detectar la leucemia linfoblástica aguda con sus implicaciones del sistema nervioso central en la infancia.

Palabras clave: Leucemia linfoblástica, leucemia linfocítica aguda, sistema nervioso, biomarcadores.

ABSTRACT

Childhood acute lymphoblastic leukemia is a disease of great importance, in which there is an excessive production of immature lymphocytes. In its turn, it has been seen to be the most common form of cancer in children, and to a lesser extent it has been found to be consistent with alterations of the central nervous system. acute lymphoblastic leukemia is a type of cancer, which has been seen to be curable 80-90% of the times, in addition, long-term survival in children represents more than 90%. Biomarkers now have become key pieces in medical practice, since they improve and specify the efficacy with which a patient's diagnosis and treatment can be started, and obviously this applies to acute lymphoblastic leukemia. 4 biomarkers were shown, and they were BCL11B, NOTCH1, SPP1 and SCD, and they appear as very interesting options that, with proper use, can become strong pillars for detecting acute lymphoblastic leukemia with its central nervous system implications in childhood.

Key words: Lymphoblastic leukemia, acute lymphocytic leukemia, nervous system, biomarkers.

Álvarez-Rivera S. Biomarcadores de la leucemia linfoblástica aguda con compromiso del sistema nervioso central en la infancia. *Salutem Scientia Spiritus* 2023; 9(4):60-65.



La Revista *Salutem Scientia Spiritus* usa la licencia Creative Commons de Atribución – No comercial – Sin derivar:

Los textos de la revista son posibles de ser descargados en versión PDF siempre que sea reconocida la autoría y el texto no tenga modificaciones de ningún tipo.

INTRODUCCIÓN

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es una enfermedad de gran importancia, en la que se da la producción excesiva de linfocitos inmaduros, o específicamente, como dice Gómez *et al*, “es una patología inmunofenotípicamente heterogénea, que representa expansiones clonales de linfoblastos en diferentes estadios de maduración”.¹ Éstos, poco a poco van teniendo más presencia con respecto al resto de elementos en la médula ósea, y posteriormente migran a diversos órganos y sitios donde causarán finalmente las diferentes alteraciones clínicas.^{1,2} También, se ha visto que es la forma de cáncer más común en niños, y en menor medida se ha encontrado evidencia consistente en que tiene alteraciones del sistema nervioso central (SNC).³ En la mayoría de los casos la LLA se debe a causas genéticas, y vale aclarar que ésta es tratable y curable en gran medida, pero la eficiencia en su diagnóstico puede ser factor crucial para el debido abordaje.^{4,5} También es importante resaltar la punción lumbar, como uno de los principales métodos diagnósticos utilizados en la actualidad, razón por la que los biomarcadores entran a jugar un papel crucial para favorecer el diagnóstico de ésta.⁴

EPIDEMIOLOGÍA

La LLA es un tipo de cáncer, el cual se ha visto que es curable en un 80-90% de las veces, además, en niños la supervivencia a largo plazo representa más del 90% de los casos.^{4,6,7} También se ha encontrado que, con respecto a la presencia de alteraciones en el SNC, son detectadas en el 3-5% de los pacientes posterior a un diagnóstico inicial, y adicional a esto, en aquellos pacientes que recaen se ha visto su presencia en un 30-40% de las veces.^{4,8}

En cuanto a Colombia, específicamente a nivel departamental, se halló en Antioquia un estudio realizado por Gómez *et al* en el que, en 190 pacientes con cáncer pediátrico, con el mayor porcentaje de los casos que correspondía al sexo masculino, equivalente a un 51,1%, además, que del total de pacientes el 77,9% tuvieron alguna hospitalización, y finalmente el 12,6% fallecieron. También allí se encontró que, del total de pacientes, el 36,8% correspondía a LLA, teniendo una diferencia significativa con respecto a los cánceres pediátricos que le seguían, que fueron tumores del SNC y linfomas y neoplasias reticuloendoteliales, con 16,8% y 14,2% respectivamente.¹

CARACTERIZACIÓN CLÍNICA

Este cáncer infantil necesita una exhaustiva evaluación de toda la sintomatología del paciente, dentro de la cual se pueden resaltar las infecciones constantes, fiebre por más de 24 horas, astenia, adenopatías, dolor óseo, disnea, piel pálida, cefalea, e incluso pueden presentar hepatomegalia o esplenomegalia, además de pérdida de peso, usualmente significativa.¹

Por su lado, gracias a la infiltración de linfoblastos en la médula espinal junto con el cerebro, se dan manifestaciones en el SNC, entre las que se encuentran síntomas neurológicos generales, tales como irritabilidad, náuseas, vómito, alteraciones en la marcha y del estado de ánimo. Cuando se da una afectación de pares craneales, podemos ver hipoacusia, afasia, alteración de la integridad mental, dificultad para tragar alimentos, alteraciones visuales, entre otros.⁹ Finalmente, la afectación de la médula espinal, propiamente dicha, puede desencadenar dolor, debilidad localizada e incluso pérdida del correcto funcionamiento por parte de intestino y vejiga.⁹

FISIOPATOLOGÍA

En el cuerpo humano, el líquido céfalo raquídeo (LCR) cumple un papel fundamental en el mantenimiento del cerebro y la médula espinal. Éste es producido por los plexos coroideos, y fortalece en gran medida la homeostasis metabólica en el SNC. En cierto punto de la patología, los linfoblastos llegan al LCR y por medio del mismo se infiltran al SNC y generan los daños en este sistema, pero en esa infiltración se han considerado como más relevantes tres sitios de entrada: En primer lugar, se tiene la barrera hematoencefálica (BHE) que cumple un papel fundamental en la protección y regulación entre la sangre y el SNC.⁴ En segundo lugar, está la barrera leptomenígea sanguínea (BLMS), la cual se compone por un recubrimiento de microvasos con piamadre, incluyendo aquí su respectiva capa de células.^{4,10} Por último, está la barrera hemato-raquídea (BHR) (en inglés *blood-cerebrospinal fluid barrier*), la cual está ubicada en los ventrículos cerebrales, específicamente en sus plexos coroideos, por ende, está formada a partir de las células epiteliales allí localizadas.^{4,11,12}

Con respecto a la BHE, se ha visto que es la de menor influencia como sitio de entrada para la infiltración, esto dado que las células leucémicas en la mayoría de las veces fallan en dicho proceso, pero aparentemente la vía de entrada dada por la BLMS y la BHR suelen ser las de mayor frecuencia.

Una vez las células leucémicas se han infiltrado, se van a encontrar con la aracnoides y la subaracnoides, las cuales son meninges que se encuentran en cercanía con los senos venosos y sistema linfático.¹³⁻¹⁵ También, Yao *et al*, han encontrado como otros posibles sitios alternos de entrada a las cavidades menores del SNC, que atravesaban directamente la médula ósea y el espacio subaracnoideo, ya que en estos sitios se encontraron células de la LLA en abundantes cantidades, pero en este caso, al ser este hallazgo en ratones, hace falta indagar si esta ruta de infiltración demuestra relevancia y/o resultados similares en seres humanos. Finalmente, se toma como una posibilidad que, en los vasos linfáticos correspondientes al SNC sean secuestrados por las células linfoblásticas y así ser usados como puerta de entrada para la infiltración.¹⁶

Las células leucémicas tienen un alto índice de expresión de moléculas de adhesión, las cuales van a asistir y facilitar los procesos de quimio-resistencia, migración e infiltración al SNC.¹⁷ También, el incremento en la actividad de expresión del factor de crecimiento endotelial vascular (FCEV) (en inglés VEGF) se ha detectado en la LLA. En relación a la médula ósea, sugiere que ese factor es un importante mediador en la migración al SNC.¹⁸

Por el lado de las células madre leucémicas, se ha visto que estas pueden pasar al SNC y permanecer en quiescencia dentro de las meninges, estado que les permite tener resistencia a quimioterapias específicas, en donde se necesita que la célula esté en un ciclo celular. Por lo que se sugiere que, este puede ser la razón de que los pacientes puedan desarrollar una recaída de la enfermedad a nivel SNC tiempo después de haber recibido un control y profilaxis específica dirigida.^{9,19,20}

Por último, se resalta que ciertos quimiorreceptores han favorecido la adherencia y la invasión del SNC, entre ellos cabe destacar al CCR7 y el CXCR4.²¹ El CCR7 es un quimiorreceptor, el cual al igual que el resto de estos intervienen en ese proceso de migración de células inmunes, pero éste en específico cuenta con la posibilidad de integrar células dendríticas en estado activo con un subconjunto de células T, y de esta manera toma control de los centros inmunitarios y así se involucran procesos tales como son la inflamación, tolerancia, entre otros.^{22,23} Por otro lado, el CXCR4 se ha visto que participa en diversos procesos biológicos, entre ellos está la supervivencia de las células y su respectiva migración. También, se sabe que es expresado en la mayoría de las derivaciones de células hematopoyéticas, tales como macrófagos, neutrófilos, entre otros, y que a su vez contribuye en el desarrollo de órganos.^{24,25}

BIOMARCADORES

Los biomarcadores son indicadores biomoleculares que hablan del desarrollo de un proceso biológico normal, anormal o patológico. En el caso del cáncer, pueden ser producidas tanto por parte de las células cancerígenas, como por parte de las células del sistema inmune de respuesta frente al cáncer. Según Sarhadi *et al*, “Las pruebas de biomarcadores en el cáncer implican perfilar el tumor o los fluidos corporales para detectar cambios en el ADN, el ARN, las proteínas u otras biomoléculas que brindan información para el diagnóstico del cáncer, su pronóstico, medicina de precisión para guiar el tratamiento del cáncer, predecir la respuesta a los medicamentos o monitorear el cáncer”.²⁶ Todo esto nos resalta aún más esa importancia de los biomarcadores a la hora de tratar una patología como lo es la LLA.

En el contexto de la LLA, se pueden encontrar una gran cantidad y variedad de biomarcadores que pueden ser muy útiles en el abordaje de este cáncer, pero se realizó un enfoque específico

en cuatro biomarcadores, que son el BCL11B, el NOTCH1, el SPP1 y el SCD.

En primer lugar, tenemos entonces el biomarcador BCL11B, el cual es un factor de transcripción que interviene en lo que sería el compromiso temprano por parte de las células T y su linaje. Usualmente tienen su expresión entre la etapa DN2a y DN2b de los timocitos. Este factor que en la LLA sufre translocaciones, y, además, Bardelli *et al*, mencionan que incluso puede actuar como un gen supresor de tumores con mutaciones y deleciones en el 13% de los casos.²⁷ Se encuentra también un subtipo de leucemia con BCL11B-a el cual cuenta con la característica de tener coexpresión tanto en células linfoides como mieloides, y esta forma de leucemia, que es inmadura, se da gracias a la activación de la transcripción de la BCL11B, producida por las reorganizaciones cromosómicas que expone este factor de transcripción frente a diversos super-potenciadores. También, este biomarcador se diferencia de otras translocaciones en la LLA de células T (LLA-T) en la región 14q32, en cuanto a que los cortes de las translocaciones son más céntricos.²⁷⁻²⁹

Bardelli *et al* también propone que esos reordenamientos y sobreexpresiones de BCL11B frente a 14q32 tienen comportamiento como biomarcadores de la enfermedad frente al diagnóstico y a las recaídas de ésta, más no en la remisión. Por su parte, el BCL11B-a indica desregulación de genes diana de BCL11B, bloquea la diferenciación de células T y da la alteración de la vía de transducción de señales a través de las Janus-cinasas-transductores de la señal y activadoras de la transcripción (JAK/STAT), la cual es una vía de señalización importante que interviene en procesos como lo es la hematopoyesis, adaptabilidad inmunológica, procesos inflamatorios, reparación tisular, entre otros; que está formada principalmente por citoquinas y factores de crecimiento, incluyendo hormonas, interleuquinas (IL), entre otras.^{27,30}

En segundo lugar, se tiene el NOTCH1, el cual es un oncogén inductor (en inglés *driving oncogene*), y esto significa que es un gen que conducirá al desarrollo del cáncer, por ende, en este caso específico, sus mutaciones contribuyen a la formación de esos linfocitos inmaduros que desencadenarán la LLA.^{27,31} Entonces, este NOTCH1 se ha visto involucrado en la leucemia por ciertas translocaciones en las que este gen participa, pero la activación de este oncogén depende ampliamente de mutaciones en las cuales se da una ganancia de función, ocurrida mayormente en dominios de secuencia abundante en residuos de prolina, ácido glutámico, serina y treonina (dominios PEST).^{27,32,33} También, este NOTCH1 y su vía NOTCH, la cual también influye en el linaje de las células linfocíticas, pueden tener una activación también por parte de una alteración en FBXW7, específicamente por parte de una pérdida de función dada por mutaciones y/o deleciones. Este FBXW7 al tener una pérdida de función, va a codificar para una proteína ubiquitina, la cual va a mediar la degradación del NOTCH1.^{27,34,35}

El NOTCH1 y sus mutaciones se han descrito como biomarcadores de pronóstico predictivo, pero Bardelli *et al* sostienen que ha habido discordancias con este biomarcador debido a la variabilidad genética, lo que puede influenciar en diferencias en el tratamiento. El NOTCH1 y sus mutaciones actúan como eventos de iniciación primarios, incluso prenatalmente, o como eventos ya más tardíos al ser detectados en la progresión y/o recaída de la enfermedad.^{27,36-40}

Finalmente, NOTCH1 se ha visto como un buen candidato para ser sujeto de una terapia personalizada por medio de inhibidores, como lo son por ejemplo anticuerpos monoclonales, bloqueando la actividad del complejo NOTCH1 en las líneas celulares, por lo que queda una gran posibilidad de tratamiento disponible para investigación.^{27,41-43}

En tercer lugar, se tienen dos biomarcadores que influyen directamente en lo que es el compromiso del SNC dentro de la LLA. Estos biomarcadores son el SPP1 y el SCD.⁴⁴

Por su lado, el SPP1, es un gen codificante de proteínas, el cual va a poseer influencia en diversos procesos, como lo que sería la migración celular, remodelación tisular, quimiotaxis, crecimiento, respuesta inmune, adhesión tisular, apoptosis, entre otras.⁴⁴⁻⁴⁶ Este gen, en lo que refiere a la enfermedad LLA, se ha visto la elevación de sus niveles en muestras de LCR en pacientes positivos para LLA de células B precursoras (LLA-CBP) con compromiso de SNC, al inicio de la enfermedad o cuando se presenta una recaída de ésta, junto a un aumento de su producción.^{44,47-50}

Por otra parte, con respecto al SCD ha visto que está involucrado con lo que es el metabolismo de las grasas, y ha tenido evidencia de que altera la migración celular y de tener una gran influencia en la carcinogénesis. Además, en los pacientes con LLA-CBP que presentan alteración en el SNC, ha tenido un aumento diferencial en sus niveles, pero de acuerdo a Van der Velden *et al*, pese a su influencia como indicador de la enfermedad, su rol dentro de esta leucemia todavía es relativamente desconocido y abre necesidad de mayor indagación en ese tema específico.⁴⁴

CONCLUSIONES

Se puede concluir que la LLA es un cáncer que se basa en la sobreproducción de linfocitos inmaduros, que van a ir diseminando por el cuerpo y provocando alteraciones en diversos sistemas y tejidos. Además, de ser la forma de cáncer pediátrico más común, y en relación a sus alteraciones del SNC se vuelve todo más complejo. Es una realidad que a pesar de que su compromiso del SNC tenga una incidencia en un porcentaje reducido frente al total de casos, tiene igual de relevancia que otras variantes de la patología, y que la eficacia de comprender a fondo la enfermedad pueda proveer ventajas a la hora de realizar un diagnóstico oportuno.

Los biomarcadores en la actualidad se han vuelto piezas claves en la práctica médica, ya que mejoran y especifican la rapidez con la que se puede iniciar el tratamiento de un paciente, y evidentemente esto aplica para la LLA. Se mostraron como cuatro biomarcadores, que fueron el BCL11B, el NOTCH1, el SPP1 y el SCD figuran como opciones muy interesantes y que con el uso adecuado pueden volverse fuertes pilares para detectar tanto la LLA con implicaciones del SNC en la infancia, como sus variantes internas, y así buscar una mayor especificidad en el abordaje de la patología buscando la menor repercusión posible en el paciente. Igualmente, se reitera la necesidad de continuar investigando y buscando más biomarcadores e incluso indagando en los ya mencionados, para poder tener a la mano todo el conocimiento posible para ofrecer el trato y tratamiento esperado.

REFERENCIAS

1. Gómez-Mercado C, Segura-Cardona M, Pájaro-Cantillo D, Mesa-Largo M. Incidencia y determinantes demográficos de la leucemia linfocítica aguda en pacientes con cáncer pediátrico, Antioquia. *Univ. Salud.* 2020; 22(2):112-9. DOI: 10.22267/rus.202202.182
2. Kansagra A, Dahiya S, Litzow M. Continuing challenges and current issues in acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma.* 2018; 59(3):526-41. <https://doi.org/10.1080/10428194.2017.1335397>
3. Śliwa-Tytka P, Kaczmarek A, Lejman M, Zawitkowska J. Neurotoxicity Associated with Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia Chemotherapy and Immunotherapy. *Int J Mol Sci.* 2022; 23(10):5515. DOI: 10.3390/ijms23105515.
4. Lenk L, Alsadeq A, Schewe D. Involvement of the central nervous system in acute lymphoblastic leukemia: opinions on molecular mechanisms and clinical implications based on recent data. *Cancer Metastasis Rev.* 2020; 39(1):173-87. DOI: 10.1007/s10555-020-09848-z.
5. Inaba H, Mullighan C. Pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica.* 2020; 105(11):2524-39. DOI: 10.3324/haematol.2020.247031.
6. Thastrup M, Duguid A, Mirian C, Schmiegelow K, Halsey C. Central nervous system involvement in childhood acute lymphoblastic leukemia: challenges and solutions. *Leukemia.* 2022; 36(12):2751-68. DOI: 10.1038/s41375-022-01714-x.
7. Pui C, Evans W. Treatment of acute lymphoblastic leukemia. *New England Journal of Medicine.* 2006; 354(2):166-78. DOI: 10.1056/NEJMra052603.
8. Frishman-Levy L, Izraeli S. Advances in understanding the pathogenesis of CNS acute lymphoblastic leukaemia and potential for therapy. *Br J Haematol.* 2017; 176(2):157-67. DOI: 10.1111/bjh.14411.
9. Paul S, Short N. Central Nervous System Involvement in Adults with Acute Leukemia: Diagnosis, Prevention, and Management. *Curr Oncol Rep.* 2022; 24(4):427-36. DOI: 10.1007/s11912-022-01220-4.

10. Spadoni I, Fornasa G, Rescigno M. Organ-specific protection mediated by co-operation between vascular and epithelial barriers. *Nat Rev Immunol.* 2017; 17(12):761-73. DOI: 10.1038/nri.2017.100.
11. Solár P, Zamani A, Kubíčková L, Dubový P, Joukal M. Choroid plexus and the blood-cerebrospinal fluid barrier in disease. *Fluids Barriers CNS.* 2020;17(1):35. DOI: 10.1186/s12987-020-00196-2.
12. Hampe C, Mitoma H. A Breakdown of Immune Tolerance in the Cerebellum. *Brain Sci.* 2022; 12(3):328. DOI: 10.3390/brainsci12030328.
13. Aspelund A, Antila S, Proulx S, Karlsen T, Karaman S, Detmar M, *et al.* A dural lymphatic vascular system that drains brain interstitial fluid and macromolecules. *J Exp Med.* 2015; 212(7):991-9. DOI: 10.1084/jem.20142290.
14. Louveau A, Smirnov I, Keyes T, Eccles J, Rouhani S, Peske J, *et al.* Structural and functional features of central nervous system lymphatic vessels. *Nature.* 2015; 523(7560):337-41. DOI: 10.1038/nature14432.
15. Williams M, Yousafzai Y, Elder A, Rehe K, Bomken S, Frishman-Levy L, *et al.* The ability to cross the blood-cerebrospinal fluid barrier is a generic property of acute lymphoblastic leukemia blasts. *Blood.* 2016; 127(16):1998-2006. DOI: 10.1182/blood-2015-08-665034.
16. Yao H, Price T, Cantelli G, Ngo B, Warner M, Olivere L, *et al.* Leukaemia hijacks a neural mechanism to invade the central nervous system. *Nature.* 2018; 560:55-60. <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0342-5>.
17. Scharff BFSS, Modvig S, Marquart H, Christensen C. Integrin-Mediated Adhesion and Chemoresistance of Acute Lymphoblastic Leukemia Cells Residing in the Bone Marrow or the Central Nervous System. *Front Oncol.* 2020; 10:775. DOI: 10.3389/fonc.2020.00775.
18. Münch V, Trentin L, Herzig J, Demir S, Seyfried F, Kraus J, *et al.* Central nervous system involvement in acute lymphoblastic leukemia is mediated by vascular endothelial growth factor. *Blood.* 2017; 130(5): 643-54. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2017-03-769315>
19. Jonart L, Ebadi M, Basile P, Johnson K, Makori J, Gordon P. Disrupting the leukemia niche in the central nervous system attenuates leukemia chemo-resistance. *Haematologica.* 2020; 105(8):2130-40; <https://doi.org/10.3324/haematol.2019.230334>.
20. Modvig S, Jeyakumar J, Marquart H, Christensen C. Integrins and the Metastasis-like Dissemination of Acute Lymphoblastic Leukemia to the Central Nervous System. *Cancers (Basel).* 2023; 15(9):2504. DOI: 10.3390/cancers15092504.
21. Buonamici S, Trimarchi T, Ruocco M, Reavie L, Cathelin S, Mar B, *et al.* CCR7 signalling as an essential regulator of CNS infiltration in T-cell leukaemia. *Nature.* 2009; 459:1000-4. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature08020>.
22. Brandum E, Jørgensen A, Rosenkilde M, Hjortø G. Dendritic Cells and CCR7 Expression: An Important Factor for Autoimmune Diseases, Chronic Inflammation, and Cancer. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(15):8340. DOI: 10.3390/ijms22158340.
23. Förster R, Davalos-Miszlitz A, Rot A. CCR7 and its ligands: Balancing immunity and tolerance. *Nat. Rev. Immunol.* 2008; 8:36-71. DOI: 10.1038/nri2297.
24. Chatterjee S, Behnam Azad B, Nimmagadda S. The intricate role of CXCR4 in cancer. *Adv Cancer Res.* 2014; 124:31-82. DOI: 10.1016/B978-0-12-411638-2.00002-1.
25. Hattermann K, Mentlein R. An infernal trio: the chemokine CXCL12 and its receptors CXCR4 and CXCR7 in tumor biology. *Ann Anat.* 2013; 195(2):103-10. DOI: 10.1016/j.aanat.2012.10.013. Epub 2012 Dec 8. PMID: 23279723.
26. Sarhadi V, Armengol G. Molecular Biomarkers in Cancer. *Biomolecules.* 2022; 12(8):1021. DOI: 10.3390/biom12081021.
27. Bardelli V, Amiani S, Pierini V, Di Giacomo D, Pierini T, Gorello P, *et al.* T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: Biomarkers and Their Clinical Usefulness. *Genes (Basel).* 2021; 12(8):1118. DOI: 10.3390/genes12081118.
28. Di Giacomo D, La Starza R, Gorello P, Pellanera F, Kalender Atak Z, De Keersmaecker K, *et al.* 14q32 rearrangements deregulating BCL11B mark a distinct subgroup of T-lymphoid and myeloid immature acute leukemia. *Blood.* 2021; 138(9):773-84. DOI: 10.1182/blood.2020010510.
29. Meijerink J. BCL11B, the Cerberus of human leukemia. *Blood.* 2021; 138(9):741-3. DOI: 10.1182/blood.2021011856.
30. Hu X, Li J, Fu M, Zhao X, Wang W. The JAK/STAT signaling pathway: from bench to clinic. *Signal Transduct Target Ther.* 2021; 6(1):402. DOI: 10.1038/s41392-021-00791-1.
31. García-Peydró M, Fuentes P, Mosquera M, García-León M, Alcain J, Rodríguez A, *et al.* The NOTCH1/CD44 axis drives pathogenesis in a T cell acute lymphoblastic leukemia model. *J Clin Invest.* 2018; 128(7):2802-18. DOI: 10.1172/JCI92981.
32. Bhatia P, Totadri S, Singh M, Sharma P, Trehan A, Bansal D, *et al.* PEST domain NOTCH mutations confer a poor relapse free survival in pediatric T-ALL: Data from a tertiary care centre in India. *Blood Cells Mol Dis.* 2020; 82:102419. DOI: 10.1016/j.bcmd.2020.102419.
33. Piya S, Yang Y, Bhattacharya S, Sharma P, Ma H, Mu H, *et al.* Targeting the NOTCH1-MYC-CD44 axis in leukemia-initiating cells in T-ALL. *Leukemia.* 2022; 36(5):1261-73. DOI: 10.1038/s41375-022-01516-1.
34. O'Neil J, Grim J, Strack P, Rao S, Tibbitts D, Winter C, *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.
35. Thompson B, Buonamici S, Sulis M, Palomero T, Vilimas T, Basso G, *et al.* The SCFFBW7 ubiquitin ligase complex as a tumor suppressor in T cell leukemia. *J Exp Med.* 2007; 204(8):1825-35. DOI: 10.1084/jem.20070872.
36. Alberti-Servera L, Demeyer S, Govaerts I, Swings T, De Bie J, Gielen O, *et al.* Single-cell DNA amplicon sequencing reveals clonal heterogeneity and evolution in T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 2021; 137(6):801-11. DOI: 10.1182/blood.2020006996.

37. Katoh M, Katoh M. Precision medicine for human cancers with Notch signaling dysregulation (Review). *Int J Mol Med*. 2020; 45(2):279-97. DOI: 10.3892/ijmm.2019.4418.
38. Sanchez-Martin M, Ferrando A. The NOTCH1-MYC highway toward T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2017; 129(9):1124-33. DOI: 10.1182/blood-2016-09-692582.
39. Nadeu F, Delgado J, Royo C, Baumann T, Stankovic T, Pinyol M, *et al*. Clinical impact of clonal and subclonal TP53, SF3B1, BIRC3, NOTCH1, and ATM mutations in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2016; 127(17):2122-30. DOI: 10.1182/blood-2015-07-659144.
40. Pozzo F, Bittolo T, Tissino E, Zucchetto A, Bomben R, Polcik L, *et al*. Multiple Mechanisms of NOTCH1 Activation in Chronic Lymphocytic Leukemia: NOTCH1 Mutations and Beyond. *Cancers (Basel)*. 2022; 14(12):2997. DOI: 10.3390/cancers14122997.
41. Zheng R, Li M, Wang S, Liu Y. Advances of target therapy on NOTCH1 signaling pathway in T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Exp Hematol Oncol*. 2020; 9(1):31. DOI: 10.1186/s40164-020-00187-x.
42. Baran N, Lodi A, Dhungana Y, Herbrich S, Collins M, Sweeney S, *et al*. Inhibition of mitochondrial complex I reverses NOTCH1-driven metabolic reprogramming in T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Nat Commun*. 2022; 13(1):2801. DOI: 10.1038/s41467-022-30396-3.
43. Lato M, Przysucha A, Grosman S, Zawitkowska J, Lejman M. The New Therapeutic Strategies in Pediatric T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *Int J Mol Sci*. 2021; 22(9):4502. DOI: 10.3390/ijms22094502.
44. Van der Velden V, de Launaj D, de Vries J, de Haas V, Sonneveld E, Voerman J, *et al*. New cellular markers at diagnosis are associated with isolated central nervous system relapse in paediatric B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol*. 2016; 172(5):769-81. DOI: 10.1111/bjh.13887.
45. Zhao K, Ma Z, Zhang W. Comprehensive Analysis to Identify SPP1 as a Prognostic Biomarker in Cervical Cancer. *Front Genet*. 2022; 12:732822. DOI: 10.3389/fgene.2021.732822.
46. Zhang Z, Li M, Wen Z, Yin Z, Tang Y, Gao S, *et al*. Degraded frozen soil and weakened frost heave in China due to climate warming. *Sci Total Environ*. 2023; 164914. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2023.164914.
47. Incesoy-Özdemir S, Sahin G, Bozkurt C, Oren A, Balkaya E, Ertem U, *et al*. The relationship between cerebrospinal fluid osteopontin level and central nervous system involvement in childhood acute leukemia. *Turk J Pediatr*. 2013; 55(1):42-9.
48. Tun H, Personett D, Baskerville K, Menke D, Jaeckle K, Kreinest P, *et al*. Pathway analysis of primary central nervous system lymphoma. *Blood*. 2008; 111:3200-10.
49. Santoro J, Bastos ACSF, Gimba ERP, Emerenciano M. Reinforcing osteopontin as a marker of central nervous system relapse in paediatric B-cell acute lymphoblastic leukaemia: SPP1 splice variant 3 in the spotlight. *Br J Haematol*. 2019; 186(4):e88-e91. DOI: 10.1111/bjh.15917.
50. Chen R, Tabeta S. Modeling the long-term fate of polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) and public health risk in Bohai Bay Sea Area, China. *Mar Pollut Bull*. 2023; 190:114872. DOI: 10.1016/j.marpolbul.2023.114872.