



Бобрик П.Ю.✉, Жаранкова Ю.С., Вертёлко В.Р., Гурьянова И.Е.
Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии
и иммунологии, Минск, Беларусь

Прогностическое значение нуклеотидных замен в генах CBL и TERT при нарушениях функции кроветворения: описание клинического случая

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования – Гурьянова И.Е., Бобрик П.Ю.; сбор материала – Гурьянова И.Е., Жаранкова Ю.С.; обработка материала и выполнение лабораторных тестов – Гурьянова И.Е., Бобрик П.Ю.; статистическая обработка данных – Бобрик П.Ю., Вертёлко В.Р.; написание текста – Бобрик П.Ю.; редактирование – Бобрик П.Ю., Гурьянова И.Е.

Подана: 07.10.2025

Принята: 17.11.2025

Контакты: bobrykpavel2001@gmail.com

Резюме

Введение. Первичные иммунодефициты – это широкая группа заболеваний иммунной системы, в основе которых лежат разнообразные генетические детерминанты. Нарушения в работе различных звеньев иммунитета приводят к ослаблению защитных свойств организма, что выражается в частых инфекциях, лимфопролиферативных состояниях, аутоиммунных заболеваниях и др. Развитие тяжелых осложнений существенно влияет на качество и продолжительность жизни пациента, требуя значительных финансовых затрат на симптоматическое лечение. Большая часть первичных иммунодефицитов проявляется в раннем возрасте, однако в некоторых случаях манифестация заболевания может происходить и в более поздние сроки. В связи с этим вопрос раннего обнаружения первичных иммунодефицитов становится одним из приоритетов для врача-иммунолога. Сигналом для начала диагностики первичного иммунодефицита становится выявление одного или нескольких фенотипических маркеров, характерных для данной группы заболеваний. Использование современных генетических и иммунологических методов исследования, а также тщательное изучение семейного анамнеза создают возможность для определения конкретного заболевания и подтверждения диагноза.

Цель. Поиск клинически значимых аллельных вариантов у пациента с нарушениями функции кроветворения в рамках диагностики первичного иммунодефицита.

Материалы и методы. В исследование включен пациент 2023 года рождения с диагнозом «преходящая неонатальная тромбоцитопения; анемия легкой степени нормохромная, нормоцитарная». Пациенту выполнено генетическое тестирование методом полноэкзомного секвенирования. Генетическая панель включала 696 генов, имеющих возможное отношение к клиническим проявлениям у пациента с первичной иммунной недостаточностью. Наличие клинически значимых одонуклеотидных аллельных вариантов подтверждали методом автоматического секвенирования по Сэнгеру. Анализ научных литературных источников осуществляли с использованием ресурса PubMed.



Результаты. По результатам полноэкзомного секвенирования, а также биоинформационной обработки данных у пациента обнаружены две редкие нуклеотидные замены в генах CBL и TERT. Обнаруженный в гомозиготном состоянии вариант CBL:c.1259G>A упоминается в литературе у пациентов с миелопролиферативными заболеваниями. Вариант классифицирован по системе ACMG как «вероятно патогенный». Нуклеотидная замена TERT:c.1141C>T, обнаруженная в гетерозиготном состоянии, ранее не упоминалась в литературных источниках, по системе ACMG классифицирована как «вариант неопределенной клинической значимости». Наличие обеих замен подтверждено методом капиллярного секвенирования.

Заключение. На основании данных анамнеза заболевания, семейного анамнеза, а также данных молекулярно-генетического исследования сделан вывод, что у пациента имеется предрасположенность к развитию миелопролиферативного заболевания, причиной которого могут являться обнаруженные нуклеотидные варианты.

Ключевые слова: первичный иммунодефицит, ПИД, полноэкзомное секвенирование, WES, миелодиспластический синдром, CBL, TERT

Bobryk P.✉, Zharankova Yu., Vertelko V., Guryanova I.

Republican Scientific and Practical Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, Minsk, Belarus

Prognostic Value of Nucleotide Variants in CBL and TERT Genes Associated with Hematopoietic Disorders: a Case Report

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: study concept and design – Guryanova I., Bobryk P.; data collection – Guryanova I., Zharankova Yu.; data processing and laboratory testing – Guryanova I., Bobryk P.; statistical data analysis – Bobryk P., Vertelko V.; writing – Bobryk P.; editing – Bobryk P., Guryanova I.

Submitted: 07.10.2025

Accepted: 17.11.2025

Contacts: bobrykpavel2001@gmail.com

Abstract

Introduction. Primary immunodeficiencies are a wide group of immune system disorders caused by various genetic determinants. Dysfunction of different parts of the immune system leads to reduction of the organism protection, which is characterized by frequent infections, lymphoproliferative conditions, autoimmune diseases, etc. The development of the serious complications significantly affects the quality and duration of the patient life, requiring large financial costs for symptomatic treatment. The majority of primary immunodeficiencies manifest themselves at an early age, but in some cases the manifestation of the disease may occur later. This makes early detection of primary immunodeficiencies a high priority for the immunologist. The detection of one or more phenotypic markers specific to this group of diseases becomes a signal for the beginning of diagnostics for primary immunodeficiency. The usage of modern genetic and immunologic methods of research, as well as a careful analysis of family history create an opportunity to identify a specific disease and confirm the diagnosis.

Purpose. Screening for clinically significant allelic variants in a patient with hematopoietic dysfunction as part of the diagnosis for primary immunodeficiency.

Materials and methods. A patient born in 2023 with a diagnosis of "transient neonatal thrombocytopenia; mild normochromic, normocytic anemia" was included in the study. The patient underwent genetic testing by full-exome sequencing. The genetic panel included 696 genes with possible relevance to clinical manifestations in a patient with primary immune deficiency. The presence of clinically significant single-nucleotide allelic variants was confirmed by Sanger automated sequencing. Scientific literature sources were analyzed using PubMed.

Results. According to the results of full-exome sequencing and bioinformatics data processing, the patient was found to have two rare nucleotide variants in the CBL and TERT genes. The CBL:c.1259G>A variant detected in the homozygous state is mentioned in the literature in patients with myeloproliferative diseases. This variant was classified as "Likely pathogenic" by the ACMG system. The nucleotide variant TERT:c.1141C>T, detected in the heterozygous state, not previously mentioned in the literature, was classified as "variant of uncertain clinical significance" by the ACMG system. The presence of both variants was confirmed by capillary sequencing.

Conclusions. Based on the data of the disease history, family history, as well as the data of molecular genetic testing, it was concluded that the patient has a predisposition to the development of myeloproliferative disease, which may be caused by the detected nucleotide variants.

Keywords: primary immunodeficiency, PID, whole exome sequencing, WES, myelodysplastic syndrome, CBL, TERT

■ ВВЕДЕНИЕ

Первичные иммунодефициты (ПИД) представляют собой разнородную группу заболеваний иммунной системы, имеющих генетическую природу. Следствием нарушений в работе иммунитета могут стать хронические и рецидивирующие инфекции, аутоиммунные и аллергические заболевания. Тяжелые осложнения кардинально ухудшают качество жизни пациента, могут привести к инвалидизации и даже летальному исходу [1].

На сегодняшний день описано более 500 генетических дефектов, лежащих в основе ПИД. Классификация такого массива вызывает определенные сложности. Согласно последней классификации Международного союза иммунологических обществ (International Union of Immunologic Societies – IUIS) выделяется 10 групп ПИД [2]:

1. Дефекты клеточного и гуморального иммунитета.
2. Комбинированные иммунодефициты, ассоциированные с синдромальными проявлениями.
3. Иммунодефициты, преимущественно связанные с количеством антител.
4. Дефекты с иммунной дисрегуляцией.
5. Врожденные дефекты фагоцитов (количественные и качественные).
6. Дефекты врожденного иммунитета.
7. Аутовоспалительные заболевания.
8. Дефекты системы комплемента.
9. Нарушения функции кроветворения костного мозга.
10. Фенокопии ПИД, вызванные соматическими мутациями.



Первичные иммунодефициты зачастую имеют сопутствующие патологии, которые могут быть обусловлены теми же генетическими дефектами, что и основное заболевание. Так, при ошибках в работе иммунной системы нередко имеет место тромбоцитопения. Наследственные тромбоцитопении – это группа редких нарушений свертываемости крови, вызывающих дефицит тромбоцитов в раннем детстве. Обнаружение у пациента подобных нарушений должно стать сигналом для дальнейшего иммунологического консультирования [3].

Учитывая, что для ПИД характерно множество фенотипических масок, длительность диагностического этапа может быть достаточно продолжительной. Полученные за этот период осложнения зачастую становятся необратимыми, несмотря на проводимое лечение [4]. Кроме того, генетическая основа первичных иммунодефицитов крайне разнообразна: фенотип заболевания зависит не только от нарушения в том или ином гене, но и от типа и локализации мутации в структуре гена, от влияния генов-модификаторов и соматических мутаций, а также от эпигенетических факторов [5]. Высокопроизводительное секвенирование представляет собой группу методов современной диагностики, позволяющих детектировать генетические нарушения. Технология методов секвенирования нового поколения позволяет осуществлять секвенирование экзона (WES, от англ. whole exome sequencing), а также полногеномное секвенирование (WGS, от англ. whole genome sequencing). Полногеномное секвенирование дает возможность проанализировать всю ДНК организма, включая глубокие интронные замены, а также варианты в межгенных регионах. Под секвенированием экзона подразумевается анализ всех экзонов, которых у человека примерно 180 000, что составляет около 1% от размера генома [6]. Зачастую, когда говорят про полноэкзомное секвенирование, имеется в виду анализ только белок-кодирующих нуклеотидных последовательностей. Однако не все экзоны кодируют белки, поэтому некоторые авторы предлагают использовать термин «секвенирование кодирующего экзона» (CES, от англ. coding exome sequencing) для устранения недопонимания [7]. В свою очередь данная аббревиатура в научном кругу более привычна для термина «секвенирование клинического экзона» (CES, от англ. clinical exome sequencing). В данном случае это секвенирование выборки из нескольких тысяч генов, ассоциированных с группой определенных заболеваний.

За последние годы высокопроизводительное секвенирование стало значительно более доступным благодаря стремительному развитию технологий и, как следствие, снижению стоимости. Несмотря на это, полногеномное секвенирование остается относительно дорогим методом, особенно в клинической практике. В свою очередь полноэкзомное секвенирование является экономически эффективным вариантом, позволяющим детектировать большинство клинически важных генетических вариантов с более высоким покрытием. Использование метода полноэкзомного секвенирования способствует эффективному решению диагностических и классификационных задач при постановке диагноза. Рассмотрим на примере клинического случая.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включен пациент 2023 года рождения, проходивший обследование на базе государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии» с направительным диагнозом

«преходящая неонатальная тромбоцитопения; анемия легкой степени нормохромная, нормоцитарная». Пациенту выполняли генетическое тестирование методом полноэкзомного секвенирования на анализаторе DNBSEQ-G50 (MGI, Китай) с использованием набора для пробоподготовки ДНК-библиотек и зондов Exome Capture V5 Probe Set (MGI, Китай).

Далее выполняли анализ нарушений в 696 генах, имеющих возможное отношение к клиническим проявлениям у пациента с первичной иммунной недостаточностью. Предобработку данных секвенирования (оценка качества, тримминг и фильтрация) проводили с использованием программных решений FastQC (v0.11.9) и Trimmomatic (v0.39). Процедуру выравнивания библиотеки на подготовленную референсную последовательность осуществляли с использованием программы Burrows-Wheeler Aligner (v0.7.17). Последующую обработку результатов (фильтрация, дедупликация, рекалибровка) проводили с помощью программ Samtools (v1.13) и Picard (v3.1.1). Для поиска и аннотации полученных вариантов использовали модули GATK (v4.2.0.0) и Annotvar соответственно. Анализ патогенности выявленных нарушений осуществляли для вариантов с частотой встречаемости в популяциях <1% (по gnomAD Exomes), которые находились в экзонах или в регионах сайтов сплайсинга. Результаты секвенирования анализировали с использованием облачного интерфейса Franklin (Genoox, Израиль) и Integrative Genomics Viewer (Broad Institute, Великобритания). Выявленные варианты анализировали с применением онлайн-ресурсов Varsome (<https://varsome.com>) и ClinVar (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>). Информацию о типах наследования рассматриваемых генов использовали из баз данных OMIM (<http://www.omim.org/>) и The GenCC (<https://thegenc.org/>).

Наличие клинически значимых однонуклеотидных аллельных вариантов подтверждали методом автоматического секвенирования по Сэнгеру на генетическом анализаторе 3500 Applied Biosystems (Thermo Scientific, США) с использованием набора BigDye™ Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit (Applied Biosystems, США).

Изучены медицинская карта пациента, семейный анамнез. Анализ научных литературных источников осуществляли с использованием базы данных PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>). Письменное информированное согласие на обработку персональных данных получено от пациента (и/или его законного представителя).

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Пациент № 1 (пробанд), 1 год, девочка от третьей беременности, третьих родов. На третьи сутки после рождения у пациента выявлена тромбоцитопения, минимальный отмеченный уровень тромбоцитов – $27 \times 10^9/\text{л}$, диапазон нормальных значений для данной возрастной группы составляет $180\text{--}450 \times 10^9/\text{л}$. Лечение осуществляли в том числе и трансфузией тромбоцитов. В полтора месяца в ГУ «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя» выставлен диагноз: преходящая неонатальная тромбоцитопения; инфекция, специфичная для перинатального периода; ферментемия; церебральная возбудимость новорожденного; анемия легкой степени нормохромная, нормоцитарная; неонатальная желтуха; кандидоз кожи и слизистых; незрелость тазобедренных суставов. На третьем месяце жизни пациент поступил в отделение анестезиологии и реанимации центральной районной больницы (ЦРБ) по месту жительства с жалобами на повышение температуры тела до 38°C , срыгивание, беспокойство. Состояние при поступлении в ЦРБ тяжелое, на коже пятнисто-папулезные высыпания, на голенях – геморрагическая сыпь.



В четыре месяца для дообследования и лечения пациент переведен в РНПЦ детской онкологии, гематологии и иммунологии, где был выставлен диагноз «анемия тяжелой степени».

Семейный анамнез содержит следующие сведения: у матери, бабушки и прабабушки по материнской линии, а также у старшей сестры пробанда (2 года, ребенок от второй беременности) отмечена тромбоцитопения. Кровотечений в анамнезе ни у кого не отмечалось. У старшего брата пробанда (3 года, ребенок от первой беременности) снижения уровня тромбоцитов не отмечалось.

По результатам полноэкзомного секвенирования, а также последующей биоинформационной обработки данных у пациента № 1 обнаружены нуклеотидные замены в генах CBL и TERT, которые соответствуют следующим критериям фильтрации: частота встречаемости в популяциях менее 1% (согласно gnomAD Exomes), общая глубина прочтения >10, частота альтернативного аллеля (VAF, от англ. variant allele frequency) более 30%.

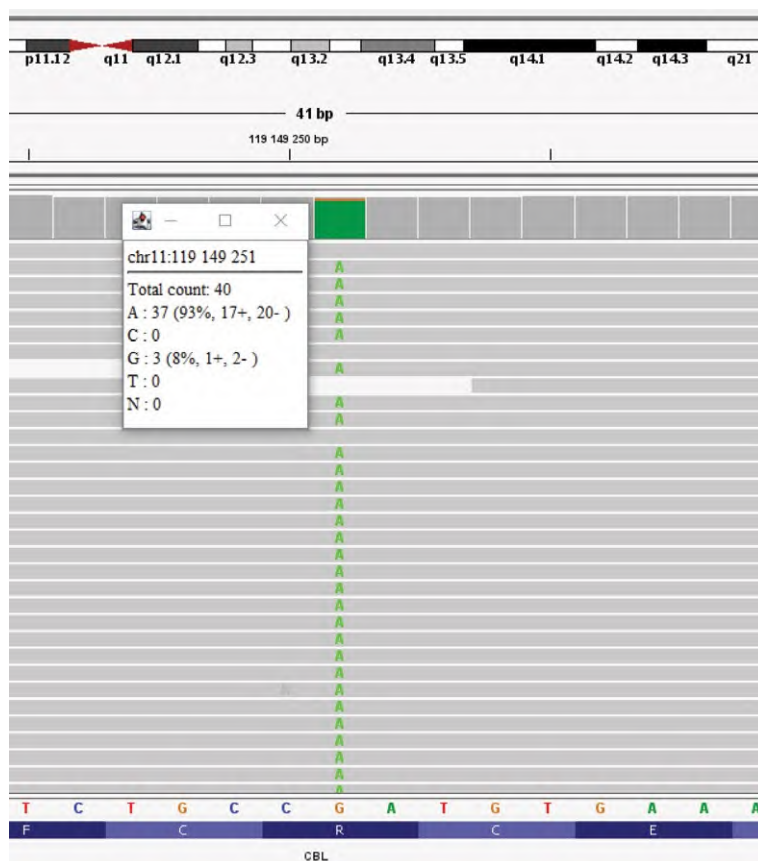


Рис. 1. Визуализация результатов высокопроизводительного секвенирования (регион 9-го экзона гена CBL) в программе Integrative Genomics Viewer (IGV)

Fig. 1. Visualization of high-throughput sequencing results (region of exon 9 of CBL gene) in Integrative Genomics Viewer (IGV) program

Обнаруженная замена нуклеотида G на нуклеотид A в девятом экзоне гена CBL приводит к замене аминокислоты аргинин на аминокислоту глутамин (CBL(ENST00000264033.4):c.1259G>A, p.Arg420Gln, rs267606708) (рис. 1).

Ген CBL расположен на 11-й хромосоме и кодирует семейство белков (с-CBL, CBL-b, CBL-c), функционирующих как E3-убиквитинлигазы и задействованных в процессах клеточного сигналинга. Многочисленные исследования продемонстрировали важную роль этих белков в различных сигнальных путях, связанных с возникновением и прогрессированием онкологических заболеваний, кроветворением, регуляцией работы Т-клеточных рецепторов [8].

Согласно онлайн-базе данных «Менделевское наследование у человека» (OMIM, от англ. Online Mendelian Inheritance in Man) заболевания, ассоциированные с геном CBL, включают в себя ювенильный миеломоноцитарный лейкоз (OMIM #607785), а также расстройство, подобное синдрому Нунан, с ювенильным миеломоноцитарным лейкозом или без него (OMIM #613563). Оба заболевания наследуются по ауто-сомно-доминантному типу.

Ранее в литературе неоднократно сообщалось о пациентах с гематологическими заболеваниями, у которых были обнаружены нуклеотидные варианты в гене CBL. Так, в работе Francesco Baccelli et al. приведено описание клинического случая, в котором имела место тромбоцитопения и тяжелая анемия, ассоциированная со спленомегалией. У пациента была обнаружена патогенная гомозиготная нуклеотидная замена CBL:c.1141T>C [9].

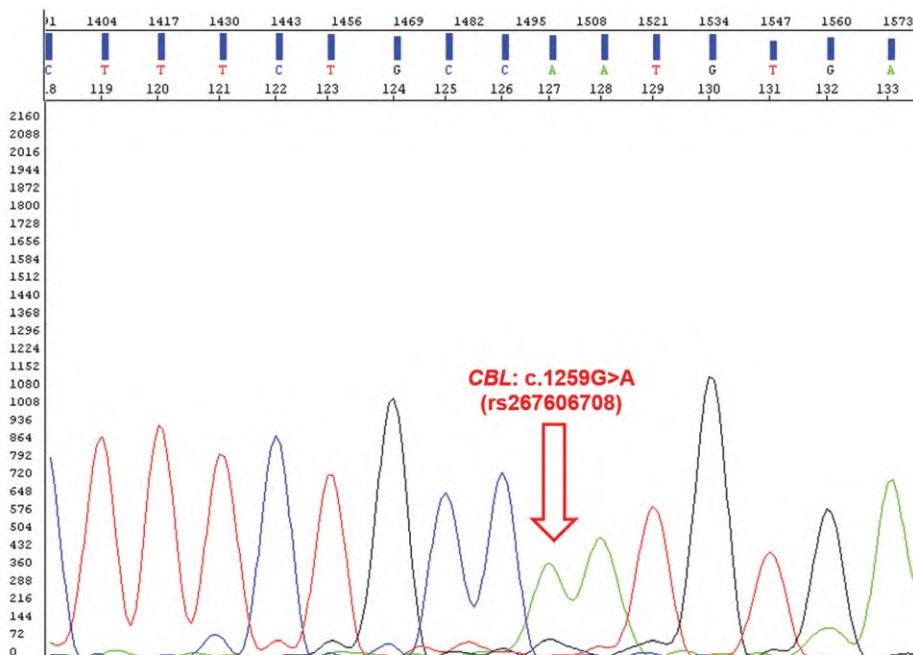


Рис. 2. Визуализированные в программе Sequencing Analysis 7.0 результаты секвенирования по Сэнгеру 9-го экзона гена CBL

Fig. 2. Visualized results of Sanger sequencing of the 9th exon of the CBL gene in Sequencing Analysis 7.0 software



По данным ресурса gnomAD (v4.1.0), частота встречаемости обнаруженного у пациента № 1 варианта CBL:c.1259G>A в популяциях составляет 0,001611%, что относит его к редким нуклеотидным заменам. Согласно данным Germline Variant Classification (Varsome) рассматриваемый вариант классифицирован по системе ACMG как «вероятно патогенный».

Выявленная замена c.1259G>A (p.R420Q) упоминается в литературе у пациентов с лейкемией и первичным миелофиброзом. Так, Francis H. Grand et al. сообщают об обнаружении данного варианта у двух пациентов с атипичным хроническим миелоидным лейкозом и у двух пациентов с первичным миелофиброзом [10]. Также

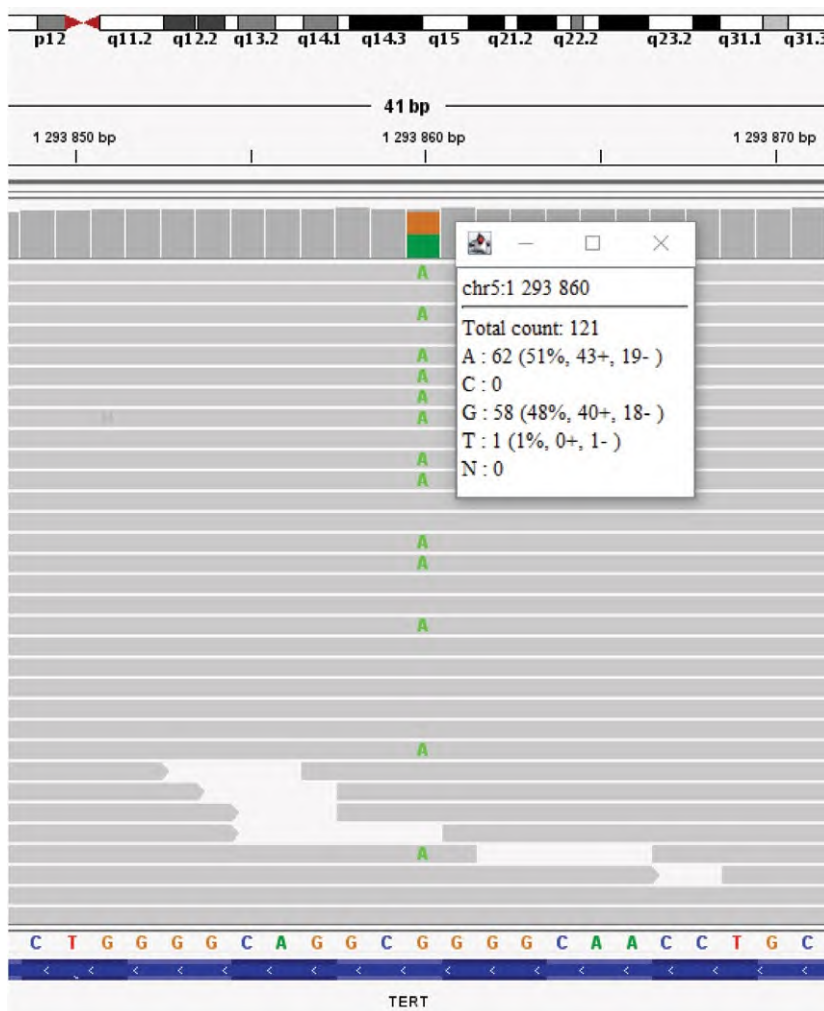


Рис. 3. Визуализация результатов высокопроизводительного секвенирования (регион 2-го экзона гена TERT) в программе Integrative Genomics Viewer (IGV)
Fig. 3. Visualization of high-throughput sequencing results (region of exon 2 of TERT gene) in Integrative Genomics Viewer (IGV) program

в научной литературе есть данные о пациентах с Нунав-подобным фенотипом, у которых была найдена та же замена (p.R420Q). Кроме этого, в одном из исследований данная замена обнаружена у шестимесячной девочки, унаследовавшей вариант от отца. Пациент имел грубое дисморфичное лицо, короткую шею с избыточной кожей, диспластичные ногти на ногах, мышечную гипотонию. Эхокардиография выявила недостаточность митрального клапана легкой/умеренной степени [11].

По результатам капиллярного секвенирования подтверждено наличие варианта c.1259G>A в девятом экзоне гена CBL (ENST00000264033.4) в гомозиготном состоянии (рис. 2).

Также у пациента № 1 выявлена гетерозиготная замена нуклеотида G на нуклеотид A во втором экзоне гена TERT, приводящая к замене аминокислоты аргинин на аминокислоту цистеин (TERT(ENST00000310581.5):c.1141C>T, p.Arg381Cys, rs573210043) (рис. 3).

Ген TERT расположен на коротком плече 5-й хромосомы и кодирует теломеразную обратную транскриптазу (TERT), которая входит в состав фермента теломеразы, основной функцией которой является противодействие репликативному старению. Кроме обратной транскриптазы компонентами теломеразы также являются теломеразная РНК (TERC) и некоторые белки. Помимо своей основной функции фермент участвует в модуляции ответов на повреждение нетеломерной ДНК, стимуляции клеточного роста и пролиферации, сохранении целостности митохондрий при окислительном стрессе, а также в формировании структуры хроматина и регуляции транскрипции генов, в том числе связанных с работой иммунной системы [12].

В базе данных OMIM приведена информация о связи гена TERT с такими заболеваниями, как острый миелоидный лейкоз (OMIM #601626), врожденный дискератоз (OMIM #613989), фиброз легких и/или синдром недостаточности костного мозга, связанные с нарушением длины теломер (OMIM #614742). Для большинства перечисленных заболеваний характерен аутосомно-доминантный тип наследования.

В научной литературе описаны случаи обнаружения редких нуклеотидных замен в гене TERT у пациентов с миелодиспластическим синдромом (МДС). Так, Christopher R. Reilly et al. выявили редкие варианты в данном гене у 41 из 1514 пациентов с МДС (2,7%). Для таких пациентов были характерны более короткая длина теломер и ранний возраст постановки диагноза. В основном обнаруженные замены были миссенс-мутациями и классифицировались как варианты неясной клинической значимости [13].

По данным ресурса gnomAD (v4.1.0), частота встречаемости обнаруженного у пациента № 1 варианта TERT:c.1141C>T в популяциях составляет 0,0003198%. Согласно данным Germline Variant Classification (Varsome) рассматриваемая замена классифицирована по системе ACMG как «вариант неопределенной клинической значимости». Результаты предсказания патогенности *in silico* с использованием PolyPhen-2 показали, что изменение аминокислоты аргинин (Arg, R) на аминокислоту цистеин (Cys, C) в 381-м положении гена TERT вероятно патогенно (рис. 4).

По результатам капиллярного секвенирования подтверждено наличие варианта c.1141C>T во втором экзоне гена TERT (ENST00000310581.5) в гетерозиготном состоянии (рис. 5).

В научной литературе нуклеотидная замена TERT:c.1141C>T на данный момент не описана. Однако rs573210043 является вариантом «неопределенной клинической значимости», поэтому эту замену необходимо учитывать при анализе клинической картины пациента, поскольку в будущем ее статус может измениться.

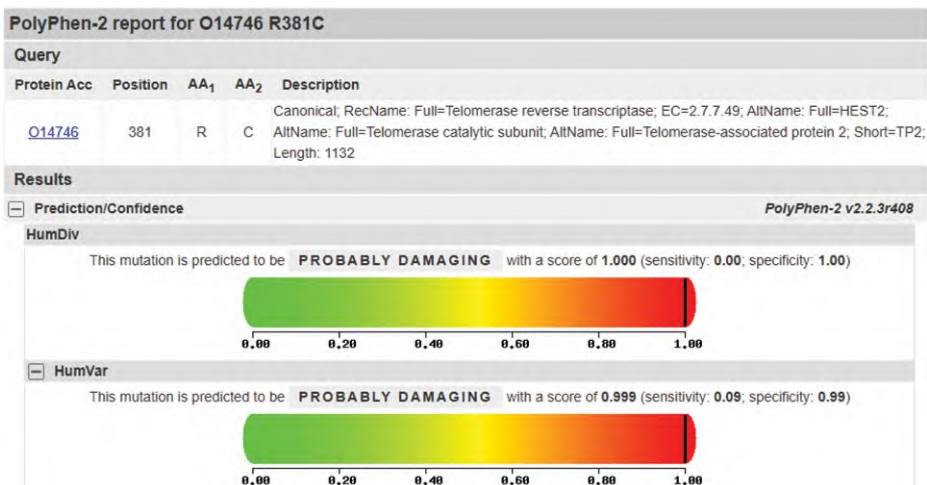


Рис. 4. Визуализация предсказания патогенности замены аминокислоты аргинин (R) на аминокислоту цистеин (C) в 381-м положении гена TERT с использованием программы-предиктора PolyPhen-2
Fig. 4. Visualization of pathogenicity prediction of arginine (R) to cysteine (C) amino acid change at position 381 of the TERT gene using the PolyPhen-2 predictor program

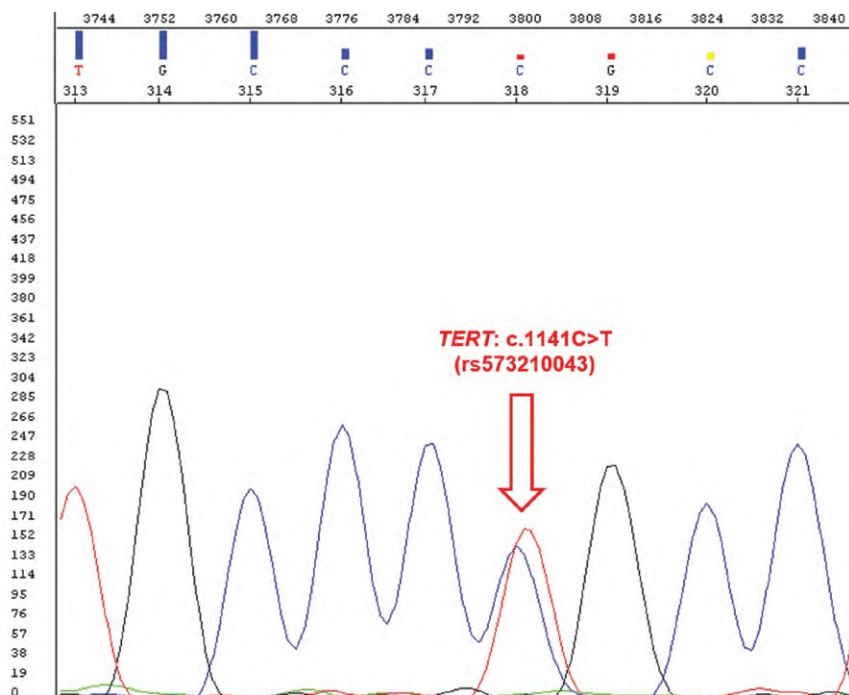


Рис. 5. Визуализированные в программе Sequencing Analysis 7.0 результаты секвенирования по Сэнгеру целевого участка второго экзона гена TERT
Fig. 5. Visualized results of Sanger sequencing of the target region of the second exon of the TERT gene in Sequencing Analysis 7.0 software

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С учетом клинических и анамнестических данных пациенту выполнено молекулярно-генетическое исследование. По результатам полноэкзомного секвенирования и последующей биоинформационной обработки данных у пациента обнаружены нуклеотидные замены в генах CBL и TERT. Вариант CBL:c.1259G>A, ранее упоминавшийся в литературе у пациентов с лейкемией и первичным миелофиброзом, классифицирован по системе ACMG как «вероятно патогенный». Нуклеотидная замена TERT:c.1141C>T не упоминается в литературных источниках, однако описаны случаи обнаружения редких вариантов в данном гене у пациентов с миелодиспластическим синдромом; классифицируется по системе ACMG как «вариант неопределенной клинической значимости». На основании данных семейного анамнеза (установленная тромбоцитопения у старшей сестры пациента, его матери, бабушки и прабабушки по материнской линии); данных анамнеза заболевания (установленная тромбоцитопения и спленомегалия в раннем неонатальном периоде); данных молекулярно-генетического исследования был сделан вывод, что у пациента имеется предрасположенность к развитию миелопролиферативного заболевания, причиной которого могут являться выявленные нуклеотидные замены. Комплексный анализ генетических данных в сочетании с клиническими и гематологическими параметрами значительно повышает точность прогноза и позволяет персонализировать подход к наблюдению и лечению пациента.

Использование методов высокопроизводительного секвенирования позволяет установить генетическую основу заболевания на ранних этапах, а также помогает в своевременной постановке диагноза.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Belevtsev M., Sharapova S., Uglova T. *Primary immunodeficiencies*. Minsk: Belprint. 2022;112 p. (in Russian)
2. Uspeert H., et al. Update on inborn errors of immunity. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2025;155(3):740–751. doi: 10.1016/j.jaci.2024.12.1075
3. Kryuchkova T., Matvienko E., Falaleeva E. Clinical case of hereditary thrombocytopenia in a 6-year-old child with primary combined immunodeficiency condition. *Lechaschi Vrach*. 2024;27(4):40–46. doi: 10.51793/OS.2024.27.4.006 (in Russian)
4. Tuzankina I., Deryabina S., Bolkov M., et al. *Primary immunodeficiencies at an early age*. Moscow. 2018;176 p. (in Russian)
5. Shcherbina A. Primary immunodeficiencies: Realities of the 21st century. *Pediatric Haematology/Oncology and Immunopathology*. 2016;15(1):8–9. (in Russian)
6. Kondratenko I., Bologov A. *Primary immunodeficiencies: study guide*. Moscow: IndexMed Media. 2020;792 p. (in Russian)
7. Aspden J.L., Wallace E.W.J., Whiffin N. Not all exons are protein coding: Addressing a common misconception. *Cell Genom*. 2023;3(4):100296. doi: 10.1016/j.xgen.2023.100296
8. Ren J., et al. The role of CBL family ubiquitin ligases in cancer progression and therapeutic strategies. *Frontiers in Pharmacology*. 2024;15:1432545. doi: 10.3389/fphar.2024.1432545
9. Baccelli F., et al. Immune dysregulation associated with co-occurring germline CBL and SH2B3 variants. *Human Genomics*. 2022;16(1):40. doi: 10.1186/s40246-022-00414-y
10. Grand F.H., et al. Frequent CBL mutations associated with 11q acquired uniparental disomy in myeloproliferative neoplasms. *Blood*. 2009;113(24):6182–6192. doi: 10.1182/blood-2008-12-194548
11. Martinelli S., et al. Heterozygous germline mutations in the CBL tumor-suppressor gene cause a Noonan syndrome-like phenotype. *The American Journal of Human Genetics*. 2010;87(2):250–257. doi: 10.1016/j.ajhg.2010.06.015
12. Huang L., et al. Deciphering the impact of TERT/telomerase on immunosenescence and T cell revitalization. *Frontiers in Immunology*. 2024;15:1465006. doi: 10.3389/fimmu.2024.1465006
13. Reilly C.R., et al. The clinical and functional effects of TERT variants in myelodysplastic syndrome. *Blood*. 2021;138(10):898–911. doi: 10.1182/blood.2021011075