

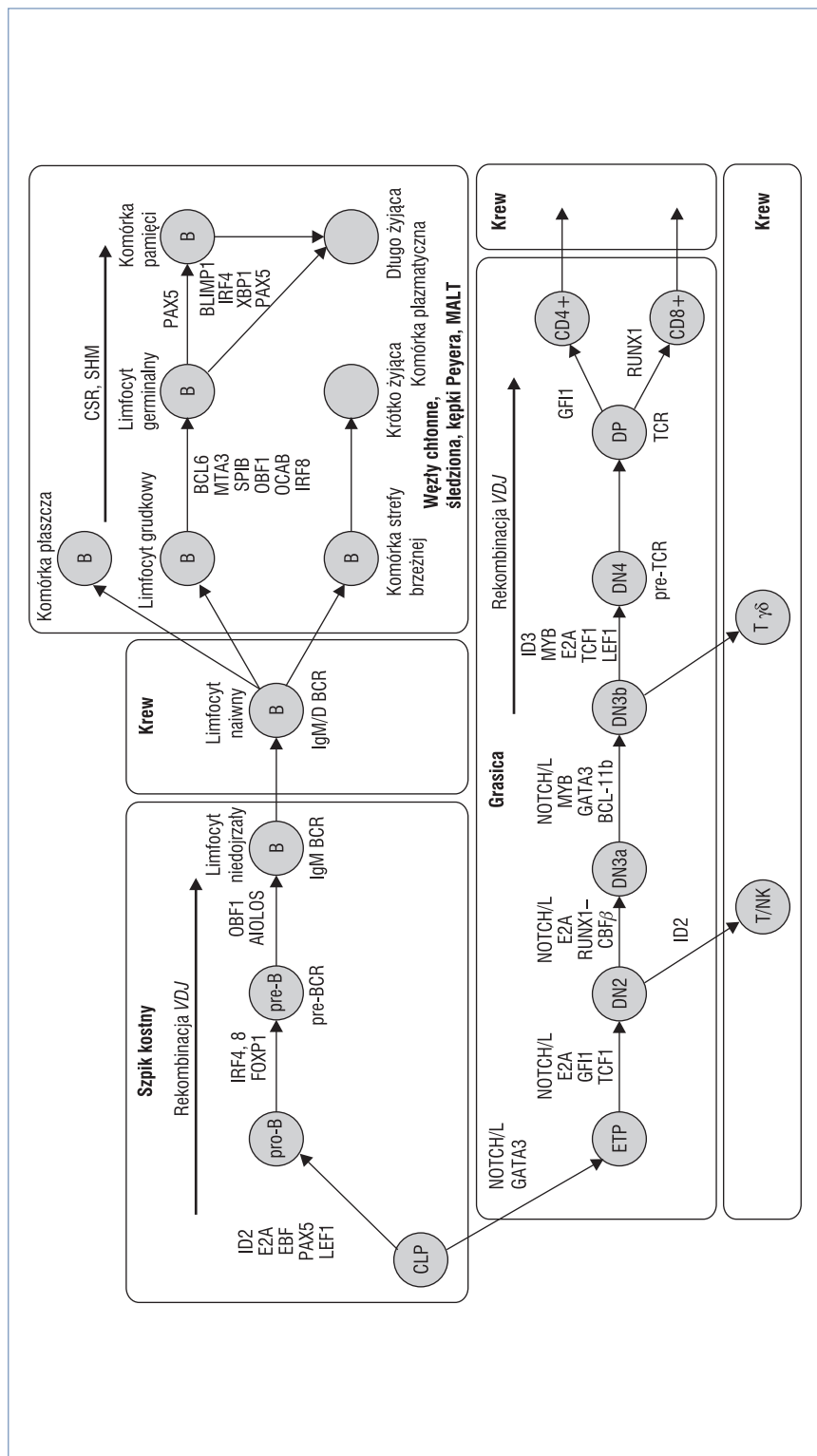
Patogeneza nowotworów układu chłonnego

Przemysław Juszczynski

Rozwój limfocytów

Różnicowanie i dojrzewanie limfocytów jest wieloetapowym i złożonym procesem o wielopoziomowej regulacji. Limfocyty B i T pochodzą ze wspólnej progenitorowej komórki limfopoety, jednak ich rozwój znacząco się różni (ryc. 1). Wczesne stadia rozwoju limfocyty B zachodzą w szpiku kostnym i są niezależne od egzogennych antygenów. Na tym etapie dochodzi do rekombinacji segmentów *V*, *D* i *J* genu łańcucha ciężkiego (IgH, *immunoglobulin heavy chain*) i lekkiego (IgL, *immunoglobulin light chain*) immunoglobulin. W procesie tym uczestniczą białka RAG (*recombination activating gene*) wprowadzające dwuniciowe pęknięcia DNA, niezbędne do zapoczątkowania rekombinacji. Ostatecznym wynikiem rearanżacji jest ekspresja BCR (*B-cell receptor*) na powierzchni limfocyty B.

Dalszy etap rozwoju limfocytów B zachodzi po opuszczeniu szpiku kostnego na skutek kontaktu z antygenem w obwodowych narządach chłonnych. Związanie antygeny przez BCR uruchamia kaskadę sygnałową, która wraz ze wspomagającym sygnałem od pomocniczego limfocyty T powoduje aktywację limfocyty B. Aktywowany limfocyty B zaczyna intensywnie proliferować, tworząc ośrodki rozmnażania grudki chłonnej (GC, *germinal center*). W trakcie reakcji germinalnej dochodzi do hipermutacji somatycznych (SHM, *somatic hypermutations*) oraz zmiany klas (CSR, *class switch recombination*) genów immunoglobulinowych limfocytów, prowadzącej do dywersyfikacji repertuaru przeciwciał, zwiększenia ich powinowactwa do antygeny i zmiany ich funkcji efektorowych. Limfocyty, w których procesy te prowadzą do powstania niefunkcjonalnych przeciwciał, o obniżonym powinowactwie lub autospecyficznym, są eliminowane na drodze apoptozy. Selekcję przechodzą jedynie te limfocyty, w których procesy edycyjne doprowadziły do powstania funkcjonalnych przeciwciał o wysokim powinowactwie do antygeny. Limfocyty takie ostatecznie przekształcają się w komórki plazmatyczne produkujące przeciwciała lub w komórki pamięci. Ponieważ w trakcie SHM i CSR dochodzi do powstania przejściowych pęknięć podwójnej nici DNA, limfocyty germinalne są naturalnie narażone na powstanie translokacji i mutacji w obrębie onkogenów.



Rycina 1. Rozwój limfocytów B i T i kluczowe czynniki transkrypcyjne regulujące ich różnicowanie; CLP — wspólna limfoidalna komórka progenitorowa; DN — podwójnie negatywny tymocyt; DP — podwójnie pozytywny tymocyt; ETP — wczesna komórka progenitorowa limfocyty T; MALT — mucosa-associated lymphoid tissue; T/NK — limfocyty T/komórki naturalnej cytotoxyczności; T γδ — limfocyty T γδ

W przypadku rozwoju limfocytów T kluczową rolę odgrywa kontakt komórek prekursorowych (tymocytów) z komórkami epitelialnymi zrębu grasicy. Komórki grasicy wytwarzają niezbędne dla limfopojezy komórki T ligandy i czynniki wzrostu. Po wytworzeniu pre-receptora (pre-TCR, *pre T-cell receptor*) prekursorzy limfocytów T stają się niezależne od komórek grasicy i różnicują się w komórki podwójnie pozytywne CD4+CD8+, które po udanym przejściu selekcji negatywnej i pozytywnej opuszczają grasicę jako limfocyty CD4+ lub limfocyty CD8+. Podobnie jak w przypadku BCR, różnorodność TCR jest wynikiem rearanżacji genów we wczesnym stadium rozwoju. W przeciwieństwie jednak do limfocytów B, DNA limfocytów T nie podlega SHM ani CSR. Różnice te tłumaczą rzadziej występujące niepożądane zdarzenia molekularne i transformację chłoniakową w limfocytach T, a tym samym mniejszą częstość występowania chłoniaków T-komórkowych w porównaniu z chłoniakami wywodzącymi się z limfocytów B.

Molekularne podstawy patogenezy chłoniaków

Translokacje chromosomalne są częstymi aberracjami genetycznymi prowadzącymi do rozwoju chłoniaków. Fizjologiczne procesy edycji genów immunoglobulinowych i/lub TCR i zachodzące w ich trakcie podwójne pęknięcia DNA sprzyjają translokacjom z ich udziałem. Zrównoważone translokacje w chłoniakach najczęściej dotyczą onkogenu, który wskutek translokacji zostaje włączony w obręb kontroli regionów regulatorowych *loci* immunoglobulinowych (Ig) lub TCR. Konsekwencją translokacji może być również powstanie genów fuzyjnych, których produkty białkowe wykazują konstytutywną aktywność kinazy lub modulatora transkrypcji (tab. 1).

Tabela 1. Najczęstsze rearanżacje genetyczne w nowotworach układu chłonnego

Nowotwór układu chłonnego	Rearanżacja	Deregulowany gen lub białko fuzyjne	Konsekwencje
B-ALL	t(12;21)(p13;q22) t(1;19)(q23;p13) t(9;22)(q34;q11.2) t(11;...)(q23;...) Rearanżacje Xp22Yp11	<i>ETV6-RUNX1</i> <i>TCF3-PBX1</i> <i>BCR-ABL1</i> Rearanżacje <i>MLL</i> <i>CRLF2</i>	Zaburzenia transkrypcji Zaburzenia transkrypcji Zaburzona transdukcja sygnału Zaburzenia epigenetyczne Zaburzona transdukcja sygnału
T-ALL	t(10;11)(p13-14;q14-21) t(10;11)(p12;q14) t(5;14)(q35;q32) t(1;14)(p32;q11) t(1;7)(p32;q34) t(11;14)(p13;q11) t(7;11)(q34;p13) t(11;14)(p15;q11) t(11;14)(p15;q11) inv(7)(p15q34) t(7;7)(p15;q34) del 9q34 inv(14)(q13q32.33) t(7;14)(q34;q13) t(6;7)(q23;q34)	<i>CALM-AF10</i> <i>PICALM-MLLT10</i> <i>HOX11L2-BCL11B</i> <i>TAL1</i> <i>TAL1</i> <i>LMO2</i> <i>LMO2</i> <i>TLX1</i> <i>TLX3</i> <i>HOXA</i> <i>HOXA</i> <i>SET-NUP214</i> <i>NKX2.1</i> <i>NKX2.1</i> <i>c-MYB</i>	Zaburzenia transkrypcji Zaburzenia transkrypcji Zaburzenia transkrypcji Zaburzenia transkrypcji Zaburzenia transkrypcji Zaburzenia transkrypcji Zaburzenia transkrypcji Zaburzenia transkrypcji Zaburzenia transkrypcji Zaburzenia transkrypcji Zaburzenia transkrypcji Zaburzenia transkrypcji Zaburzenia transkrypcji Zaburzenia transkrypcji Zaburzenia transkrypcji

→

Tabela 1. Najczęstsze rearanżacje genetyczne w nowotworach układu chłonnego (cd.)

DLBCL	t(3;...)(q27;...) t(14;18)(q32;q21) t(8;...)(q24;...)	<i>BCL6</i> <i>BCL2</i> <i>MYC</i>	Deregulacja apoptozy, różnicowania i odpowiedzi na uszkodzenia DNA Deregulacja apoptozy Zaburzenia proliferacji
FL	t(14;18)(q32;q21) t(2;18)(p11;q21) t(18;22)(q21;q11)	<i>BCL2</i> <i>BCL2</i> <i>BCL2</i>	Deregulacja apoptozy Deregulacja apoptozy Deregulacja apoptozy
MCL	t(11;14)(q13;q32)	<i>CCND1</i>	Indukcja cyklu komórkowego i proliferacji
MZL	t(11;18)(q21;q21) t(1;14)(p22;q32) t(1;2)(p22;p12) t(14;18)(q21;q32) t(3;14)(p14;q32)	<i>API2-MALT1</i> <i>BCL10</i> <i>BCL10</i> <i>MALT1</i> <i>FOXP1</i>	Zaburzona transdukcja sygnału Zaburzona transdukcja sygnału Zaburzona transdukcja sygnału Zaburzona transdukcja sygnału Zaburzona transkrypcja
PCM	t(4;14)(p16;q32) t(6;14)(p21;q32) t(11;14)(q13;q32) t(14;16)(q23q32) t(14;20)(q32;q12)	<i>FGFR3</i> i <i>MMSET</i> <i>CCND3</i> <i>CCND1</i> <i>MAF</i> <i>MAFB</i>	Zaburzony cykl komórkowy Zaburzony cykl komórkowy Zaburzony cykl komórkowy Zaburzony cykl komórkowy Zaburzony cykl komórkowy
LPL	t(9;14)(p13;q32)	<i>PAX5</i>	Zaburzona transkrypcja
cHL	t(16;...)(p.13;...)	<i>C2TA</i>	Działanie immunomodulujące
PMBL	t(16;...)(p.13...)	<i>C2TA</i>	Działanie immunomodulujące
BL	t(8;14)(q24;q32) t(8;22)(q24;q11) t(2;8)(p12;q24)	<i>MYC</i> <i>MYC</i> <i>MYC</i>	Zaburzenia proliferacji Zaburzenia proliferacji Zaburzenia proliferacji
T-PLL	Abn 8, t(8;8)(p12;q11) t(14;14)(q11;q32) t(X;14)(q28;q11)	<i>MYC</i> <i>TCL1</i> <i>MTCP1</i>	Zaburzenia proliferacji Zaburzona transdukcja sygnału Zaburzona transdukcja sygnału
ALCL, ALK+	t(2;5)(p23;q35) t(1;2)(q25;p23) t(2;3)(p23;q11) inv(2)(p23q35) t(2;17)(p23;q23)	<i>ALK/NPM1</i> <i>ALK/TPM3</i> <i>ALK/TFG</i> <i>ALK/ATIC</i> <i>ALK/CLTC</i>	Zaburzona transdukcja sygnału Zaburzona transdukcja sygnału Zaburzona transdukcja sygnału Zaburzona transdukcja sygnału Zaburzona transdukcja sygnału
ALCL, ALK-	t(6;7)(p25;q32.3)	<i>DUSP22-FRA7H</i>	Zaburzenia epigenetyczne
PTCL NOS	t(5;9)(q33;q22)	<i>ITK-SYK</i>	Zaburzona transdukcja sygnału

ALCL — chłoniak z dużych komórek anaplastyczny; BALL — białaczka/chłoniak limfoblastyczny z komórek B; BL — chłoniak Burkitta; DLBCL — chłoniak rozlany z dużych komórek B; FL — chłoniak grudkowy; cHL — klasyczny chłoniak Hodgkina; LPL — chłoniak limfoplaszmocytowy; MCL — chłoniak z komórek płaszczą; MZL — chłoniak strefy brzeżnej; PCM — szpiczak plazmocytowy; PMBL — pierwotny chłoniak śródpiersia z dużych komórek B; PTCL NOS — chłoniak z obwodowych komórek T, bliżej nieokreślony; T-ALL — białaczka/chłoniak limfoblastyczny z komórek T; T-PLL — białaczka proliferacyjna z komórek T

Ważnym mechanizmem patogenetycznym w rozwoju chłoniaków B-komórkowych są SHM. W chłoniakach z komórek B proces ten często dotyczy genów nieimmunoglobulinowych [aberrantna SHM (ASHM)], obejmując części kodujące lub regulatorowe genów, za-

tem mutacje wprowadzone wskutek tego mechanizmu powodują zmiany w ekspresji i/lub aktywności. Mutacje, które mogą wynikać z ASHM zidentyfikowano w obrębie ponad 6000 genów, w tym kinazy *PIM1* (*proviral integration site-1*), *BCL6* (*B-cell lymphoma 6*), *MYC*, *RhoH/TTF* (*Ras homolog gene family, member H*), *FAS* (*tumor necrosis factor superfamily member 6*), *PAX5* (*paired box gene 5*), *BCL2* (*B-cell lymphoma 2*) oraz *EZH2* (*enhancer of zeste homolog 2*).

Obok wymienionych mechanizmów w nowotworach układu chłonnego istnieją częste mutacje somatyczne oraz zmiany liczby kopii genów dotyczących czynników transkrypcyjnych, białek sygnałowych, regulatorów cyklu komórkowego i genów supresorowych. Te aberracje strukturalne prowadzą do zaburzeń w dojrzewaniu i różnicowaniu limfocytów, zaburzeń w regulacji cyklu komórkowego i apoptozy, deregulacji szlaków sygnałowych i zwykle są związane z określonymi typami nowotworów układu chłonnego.

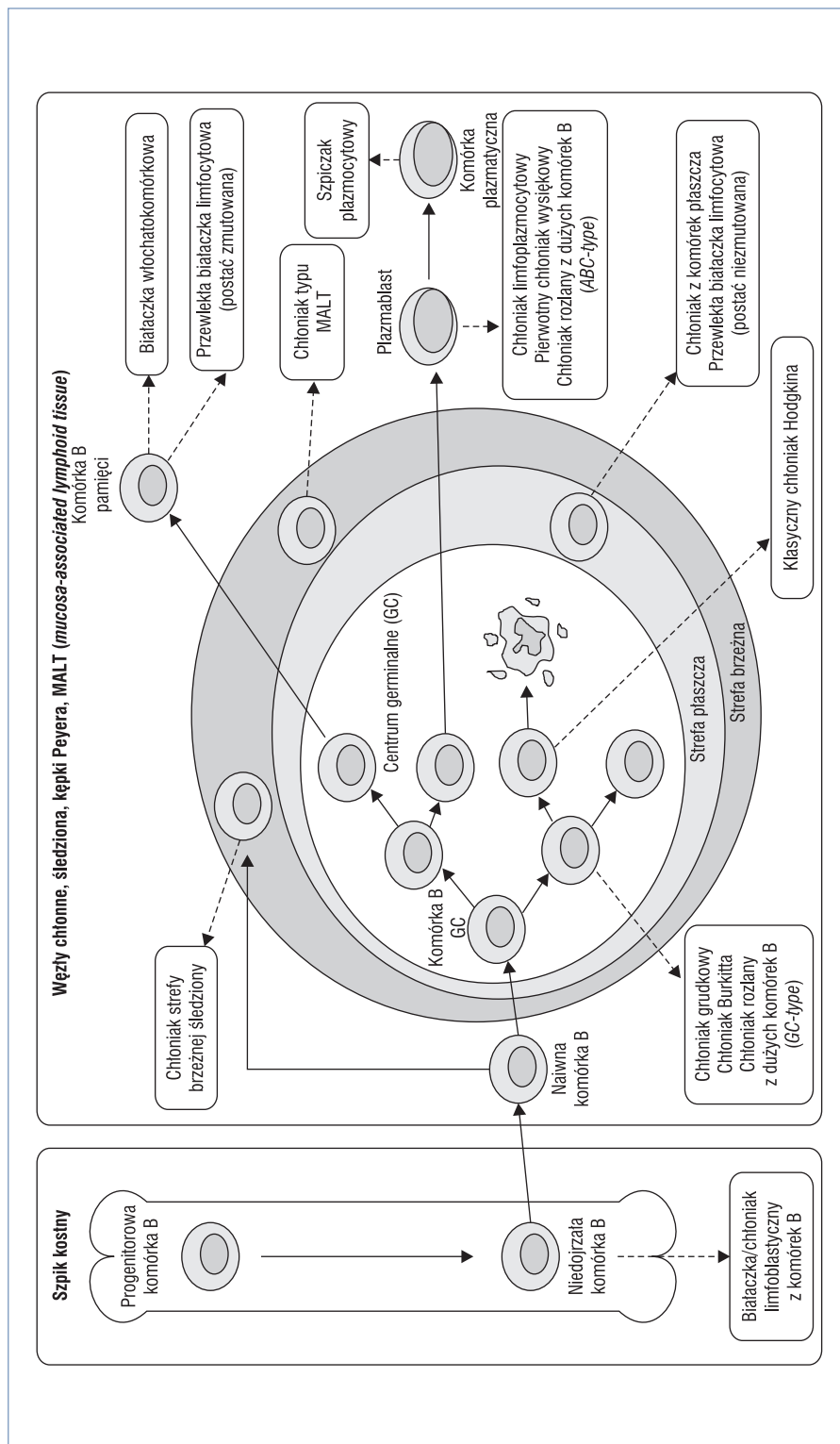
Konsekwencje genetycznych aberracji strukturalnych w nowotworach układu chłonnego

Prawidłowa limfopoeza wymaga skoordynowanego, hierarchicznego i ograniczonego w czasie działania licznych czynników transkrypcyjnych. Aberracje strukturalne prowadzące do zaburzeń ich aktywności, na przykład wskutek hipermutacji somatycznych regionów kodujących i/lub promotorowych, i/lub translokacji, powodują zahamowanie prawidłowego przebiegu różnicowania limfocytów. Zaburzenia te sprzyjają akumulacji dodatkowych aberracji molekularnych i stanowią częsty mechanizm patogenetyczny w rozwoju nowotworów limfoidalnych (ryc. 1 i 2, tab. 2).

Rearanżacje i mutacje onkogenów i/lub nowotworowych genów supresorowych w nowotworach układu chłonnego prowadzą do zaburzeń w kontroli cyklu komórkowego i przebiegu apoptozy. Translokacja *MYC* i/lub nadekspresja tego białka promują progresję z fazy G0/G1 do fazy S cyklu komórkowego poprzez indukcję ekspresji cyklin i kinaz zależnych od cyklin (cyklina-D–CDK4 i cyklina-E–CDK2) oraz zahamowanie ekspresji inhibitorów CDK (CDK, *cyclin dependent kinases*), p21 i p15. Niekontrolowanej proliferacji komórek sprzyjają również częste aberracje dotyczące onkogenów promujących progresję cyklu komórkowego — cyklin i kinaz cyklinozależnych, na przykład *CCND1*, *CCND3*, *CDK4* (tab. 3).

Utrata aktywności białek kontrolnych cyklu komórkowego Rb (*retinoblastoma*) i p53 towarzyszy często transformacji chłoniaków indolentnych do chłoniaków agresywnych. Utrata *locus* p53(17p) i/lub mutacje inaktywujące *TP53* prowadzą do utraty zdolności komórki do zahamowania cyklu komórkowego i indukcji apoptozy w odpowiedzi na uszkodzenia DNA. Podobne konsekwencje powoduje utrata genu *ATM* (*ataxia-telangiectasia mutated*) kodującego kinazę inicjującą odpowiedź komórki na uszkodzenia DNA i prowadzącą do zatrzymania cyklu komórkowego lub apoptozy. Inaktywacja p53 i ATM w nowotworach układu chłonnego stanowią niekorzystne czynniki rokownicze. Dysfunkcje szlaku p53 mogą się pojawiać również w wyniku mutacji i zaburzeń ekspresji regulatorów p53, w tym *MDM2*, aberracji *CDKN2A* (*INK4A/ARF*) i *COP1*.

Zaburzenia procesu apoptozy w chłoniakach dotyczą zarówno szlaku zewnątrzpochodnego (wyzwalanego przez sygnały zewnętrzne działające na receptory śmierci), jak i wewnątrzpochodnego (mitochondrialnego). Podstawowe znaczenie w kontroli wewnątrzpochodnego szlaku apoptotycznego ma rodzina białek BCL2. Zaburzenia w zapoczątkowaniu apoptozy mogą wynikać ze strukturalnych mechanizmów genetycznych prowadzących do nadekspresji białek antyapoptotycznych lub utraty białek proapoptotycznych.



Rycina 2. Ontogeneza B-komórkowych nowotworów układu chłonnego

Tabela 2. Czynniki transkrypcyjne warunkujące prawidłowy przebieg różnicowania limfocytów ulegające deregulacji w nowotworach układu chłonnego

Typ	Deregulowane czynniki transkrypcyjne
B-ALL	PAX5, IKZF, ETV6, RUNX1, EBF1, HOXA, MEIS1
MZL	FOXP1
DLBCL	BCL6, BLIMP1, XBPI, SPI-B, IRF4, MYC, PAX5, IRF8, BOB1 (POU2F1)
BL	MYC
PCM	IRF4, BLIMP1, XBPI
cHL	ID2, BOB1, PU.1, OCT2, ABF1, NOTCH1, E2A
T-ALL	NOTCH1, TAL1, TAL2, HOX11, HOX11L2, LYL1, LEF1, ETV6

B-ALL — białaczka/chłoniak limfoblastyczny z komórek B; BL — chłoniak Burkitta; DLBCL — chłoniak rozlany z dużych komórek B; cHL — klasyczny chłoniak Hodgkina; MZL — chłoniak strefy brzeżnej; PCM — szpiczak plazmocytowy; T-ALL — białaczka/chłoniak limfoblastyczny z komórek T

Translokacja t(14;18) w chłoniaku grudkowym (FL, *follicular lymphoma*) i w chłoniaku rozlanym z dużych komórek B (DLBCL, *diffuse large B-cell lymphoma*), prowadząca do nadekspresji antyapoptotycznego białka BCL2, stanowi jedno z najczęstszych zaburzeń w szlaku mitochondrialnym. Nowotworowe limfocyty charakteryzują się również nadekspresją innych białek antyapoptotycznych, w tym MCL1 (*myeloid cell leukemia 1*), BCL-xL (*B-cell lymphoma-extra large*), BFL1/A1 (*BCL2-related protein A1*), lub utratą ekspresji białek proapoptotycznych (np. BIM). Około 20% chłoniaków B-komórkowych wywodzących się z komórek germinalnych lub postgerminalnych ma mutacje somatyczne w genie receptora śmierci FAS. Mutacje FAS są częstsze w chłoniakach rozwijających się na podłożu autoagresji.

Aberracje strukturalne dotyczące genów białek szlaków sygnałowych prowadzą zwykle do ich konstytutywnej aktywacji, pobudzenia limfocytów, niekontrolowanej proliferacji komórek nowotworowych i ich oporności na sygnały proapoptotyczne. Do najczęściej zmienionych układów sygnałowych należą szlaki sygnałowe prowadzące do aktywacji czynnika transkrypcyjnego NF- κ B (*nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B-cells*), osi PI3K/AKT (*phosphoinositide 3-kinase/protein kinase B*), szlaku MAPK (*mitogen-activated protein kinase*) oraz kaskady JAK (*Janus kinase*)/STAT (*signal transducer and activator of transcription*). Do konstytutywnej aktywacji czynnika transkrypcyjnego NF- κ B w chłoniakach mogą prowadzić aktywujące mutacje w genach białek odpowiadających za transdukcję sygnałów z receptorów powierzchniowych, w tym BCR, receptory rodziny czynnika martwicy nowotworów (TNF, *tumor necrosis factor*): TNFAIP3/A20, CARD11, MYD88, BCL10, MALT1, RANK, TRAF2, TRAF5, TAK1. Konsekwencją konstytutywnej aktywności NF- κ B jest między innymi ekspresja genów warunkujących progresję cyklu komórkowego i proliferację (cyklina D2) oraz genów antyapoptotycznych (*BCL2*, *BFL1/A1*, *BCL-xL*, *TRAF-1*, *TRAF-2*, *c-IAP*, *c-FLIP*).

Konstytutywna aktywność szlaku PI3K-AKT może wynikać z mutacji aktywujących PIK3CD, PIK3R1 i mTOR lub inaktywacji PTEN i SHIP1. Do aktywacji szlaku PI3K/AKT/mTOR dochodzi również w wyniku aktywności układów sygnałowych związanych z BCR i kinazą SYK, białkiem RAS oraz wskutek działania białek fuzyjnych — kinaz (m.in. NPM-ALK, BCR-ABL1). W wy-

Tabela 3. Strukturalne przyczyny zmian aktywności szlaków sygnałowych w nowotworach układu chłonnego

Proces/ /szlak	Zaburzenia molekularne	Typowe nowotwory układu chłonnego z zaburzeniem	Konsekwencje
Cykl komórkowy	Nadekspresja <i>MYC</i> Nadekspresja <i>CCND1</i> Nadekspresja <i>CCND3</i> Inaktywacja <i>CDKN2A</i> Inaktywacja <i>RB</i>	BL, DLBCL, PCM, T-ALL, inne MCL DLBCL, SMZL, PCM MCL, FL, DLBCL DLBCL, PCM, cHL	Niekontrolowana proliferacja
Apoptoza	Inaktywacja <i>FAS</i> Translokacje <i>BCL2</i>	FL, MALT, DLBCL, PCM, cHL FL, DLBCL, CLL	Oporność na działanie czynników indukujących apoptozę
Szlak p53	Inaktywacja p53 Nadekspresja <i>MDM2</i> Inaktywacja <i>ATM</i>	T-ALL, chłoniaki NK/T i PTCL, B-ALL, PLL, CLL, MZL, MCL, BL, HCL, cHL, FL, DLBCL, PCM cHL, DLBCL FL, MCL, MZL, BL, ALL, AML, CLL, PCM CLL, MCL, T-PLL	Zaburzenia w odpowiedzi na stres komórkowy (m.in. uszkodzenia DNA), zaburzenia naprawy DNA, cyklu komórkowego, starzenia komórek i autofagii
NFκB	Inaktywacja <i>TNFAIP3</i> Mutacje <i>MYD88</i> Mutacje <i>CARD11</i> Inaktywacja <i>TRAF2</i> Inaktywacja <i>TRAF3</i> Nadekspresja <i>cREL</i> Inaktywacja <i>IKBA</i> Nadekspresja <i>MALT1</i>	DLBCL, FL, cHL, MZL LPL, DLBCL, CLL DLBCL, MCL DLBCL cHL, PCM DLBCL, cHL HL MALT	Proliferacja i aktywacja komórek, działanie antyapoptotyczne
PI3K/AKT	Mutacje <i>PI3KCD</i> , <i>PIK3R1</i> Mutacje <i>MTOR</i> Inaktywacja <i>PTEN</i> Inaktywacja <i>SHIP1</i>	DLBCL, MCL DLBCL, MCL, PTCL T-ALL, DLBCL T-ALL	Proliferacja, wzrost, zwiększenie translacji białek, działanie antyapoptotyczne
MAPK	Mutacje <i>BRAF</i> Mutacje <i>N-RAS</i> Mutacje <i>K-RAS</i>	HCL, PCM, T-ALL, B-ALL MM, T-ALL, B-ALL MM, T-ALL, B-ALL	Proliferacja, działanie antyapoptotyczne
JAK/STAT	Amplifikacje <i>JAK2</i> Białka fuzyjne <i>JAK2</i> Inaktywacja <i>SOCS1</i>	cHL, PMBL T-ALL, B-ALL, PTCL cHL, MCL	Proliferacja, działanie antyapoptotyczne
Remodelowanie chromatyny	Inaktywacja <i>EZH2</i> Inaktywacja <i>MLL2</i> Inaktywacja <i>MEF2B</i> Inaktywacja <i>CREBBP</i> Inaktywacja <i>P300</i>	DLBCL, FL, T-ALL DLBCL, FL DLBCL, FL DLBCL, FL FL, T-ALL	Zaburzenia ekspresji genów i aktywności czynników transkrypcyjnych

B-ALL — białaczka/chłoniak limfoblastyczny z komórek B; BL — chłoniak Burkitta; CLL — przewlekła białaczka limfocytowa; DLBCL — chłoniak rozlany z dużych komórek B; FL — chłoniak grudkowy; HCL — białaczka włośniakomórkowa; cHL — klasyczny chłoniak Hodgki-
na; LPL — chłoniak limfoplazmocytowy; MALT — pozawęzłowy chłoniak strefy brzeżnej typu MALT; MCL — chłoniak z komórek płaszczka;
PCM — szpiczak plazmocytowy; MZL — chłoniak strefy brzeżnej; PMBL — chłoniak pierwotny śródpiersia z dużych komórek B; PTCL —
chłoniak z obwodowych komórek T; SMZL — śledzionowy chłoniak strefy brzeżnej; T-ALL — białaczka/chłoniak limfoblastyczny z komórek T;
T-PLL — białaczka prolimfocytowa z komórek T

niku aktywacji kinazy AKT następuje inaktywacja czynników proapoptotycznych BIM i BAD, pobudzenie proliferacji i aktywności metabolicznej komórki oraz nasilenie translacji białek. Nadmierna aktywność szlaku PI3K/AKT prowadzi do inaktywacji czynników transkrypcyjnych FOXO1 (*forkhead box O1*) i FOXO3a (*forkhead box O3*) i zahamowania ich proapoptotycznego działania.

Zaburzenia szlaku MAPK mogą wynikać z aktywujących mutacji w obrębie KRAS, NRAS i BRAF. Z wyjątkiem mutacji aktywujących RAS w szpiczaku plazmocytowym (PCM, *plasma cell myeloma*, ok. 28% chorych), w ostrych białaczkach limfoblastycznych (ALL, *acute lymphoblastic leukemia*) T-komórkowych i B-komórkowych z hipodiploidią (ok. 25% chorych) oraz u chorych z białaczką włochatokomórkową (HCL, *hairy cell leukemia*), u których mutacje BRAF występują w 100%, w innych nowotworach układu chłonnego są to zaburzenia stosunkowo rzadkie. Do aktywacji kaskady MAPK mogą prowadzić również konstytutywnie aktywne kinazy będące produktami genów fuzyjnych, na przykład *BCR-ABL1* w B-ALL lub *NPM-ALK* w chłoniaku z dużych komórek anaplastycznym (ALCL, *anaplastic large-cell lymphoma*).

Aktywacja szlaku JAK/STAT w chłoniakach następuje zwykle w wyniku amplifikacji *locus* kinazy JAK2 (9p23) lub w wyniku mutacji inaktywujących białka SOCS (*suppressor of cytokine signalling*). Do aktywacji czynników transkrypcyjnych STAT może dochodzić również wskutek działania konstytutywnie aktywnych kinaz *BCR-ABL1* lub *ALK* (*anaplastic lymphoma kinase*). Do rzadszych przyczyn aktywacji szlaku JAK/STAT należą rearanżacje receptorów cytokinowych (*CRLF2* w B-ALL) lub translokacje prowadzące do powstania genów fuzyjnych, w tym *TEL-JAK2* (T-ALL), *PAX5-JAK2* (B-ALL), *PCM1-JAK2* (chłoniaki T-komórkowe). W nowotworach układu chłonnego mutacje aktywujące JAK2 są rzadsze niż w nowotworach mieloidalnych i dotyczą niektórych podtypów ALL. Aktywacja kinazy JAK2 prowadzi do konstytutywnej aktywności stymulujących proliferację i działających antyapoptotycznie czynników transkrypcyjnych STAT3 i STAT5.

Zaburzenia epigenetyczne

Kontrola epigenetyczna polega na regulacji ekspresji genów poprzez wpływ na strukturę chromatyny. Zmiany te mogą mieć charakter ogólny lub mogą dotyczyć tylko wybranych regionów genomu. Zaburzenia regulacji epigenetycznej w nowotworach układu chłonnego mają często podłoże strukturalne i wynikają z mutacji w genach odpowiedzialnych za kontrolę epigenetyczną: *EZH2*, *MLL2*, *IDH1*, *CREBBP/EP300*, *ARID1A*, *SUZ12*. Niektóre z tych genów (np. *CREBBP/EP300*) mogą wpływać również na aktywność kluczowych w patogenezie chłoniaków czynników transkrypcyjnych. Mutacje i utrata aktywności *CREBBP* i *p300* w DLBCL prowadzą do zmniejszenia acetylacji genu *BCL6* (co potęguje aktywność tego onkogenu) lub *p53* (wyłączenie funkcji supresorowych).

Udział BCR w patogenezie chłoniaków

Aktywność BCR wyzwalana przez kontakt z antygenem jest kluczowym mechanizmem warunkującym aktywację limfocytów i ich terminalne różnicowanie. Receptor transmituje również toniczne, niezależne od antygeny sygnały działające antyapoptotycznie, a jego obecność na powierzchni naiwnych limfocytów B, limfocytów germinalnych i pamięci jest warunkiem podtrzymania ich populacji. Sygnał BCR powoduje aktywację kinaz SYK, BTK, aktywujących z kolei kinazę $PKC-\beta$ oraz szlaki PI3K/AKT, MAPK i czynnik transkrypcyjny NF- κ B.

W chłoniakach B-komórkowych toniczny sygnał BCR może ulegać nasileniu wskutek mutacji w genach białek odpowiedzialnych za transdukcję sygnału (CD79b). Podobne do aktywacji BCR konsekwencje mają mutacje aktywujące ścieżki zależne od BCR (np. mutacje *CARD11*) lub infekcja wirusem Epstein-Barr (EBV, *Epstein-Barr virus*). Przewlekła aktywacja limfocytów B przez stymulację antygenową BCR jest czynnikiem etiologicznym chłoniaków rozwijających się na podłożu chorób autoimmunizacyjnych i przewlekłych infekcji. Za udziałem sygnału BCR w patogenezie chłoniaków przemawia również preferencyjne występowanie określonych sekwencji BCR, tak zwanych „stereotypowych” BCR, u chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (CLL, *chronic lymphocytic leukemia*), chłoniaka z komórek płaszczka (MCL, *mantle cell lymphoma*) i chłoniaka strefy brzeżnej (MZL, *marginal zone lymphoma*), wskazujące na patogenetyczną rolę antygenów w ich rozwoju.

Mikrośrodowisko

Ważną funkcję w patogenezie niektórych nowotworów układu chłonnego pełnią komórki i sygnały pochodzące z podścieliska. Komórki nowotworowe, których prawidłowe prekursorzy wywodzą się z niszy szpikowej lub z węzłów chłonnych, zachowują zdolność do kontaktu z podścieliskiem i wpływają zwrotnie na jego funkcję. W ALL i PCM bezpośrednie kontakty komórek nowotworowych z mikrośrodowiskiem oraz parakryne sygnały cytokinowe i chemokinowe aktywują antyapoptotyczne mechanizmy sygnałowe komórek nowotworowych oraz sprzyjają proliferacji. Kontakty te wpływają również na odnawialność białaczkowych komórek macierzystych. W nowotworach proliferujących w węzłach chłonnych lub pozawęzłowych grudkach chłonnych (np. CLL, FL, DLBCL, MZL) wpływ antygenów i wzajemne relacje między komórkami nowotworowymi a mikrośrodowiskiem mogą początkowo przypominać oddziaływanie między prawidłowym limfocytom i komórkami podścieliska węzłowego, a ich skutkiem jest proliferacja komórek nowotworowych. Interakcje komórek nowotworowych z komórkami sąsiadującymi odbywają się między innymi poprzez wydzielanie cytokin (np. BAFF, APRIL, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10) i chemokin (CXCL12, CXCL13) oraz poprzez kontakt bezpośredni za pośrednictwem integryn i ich receptorów, białek nadrodziny TNF (CD40, CD30, CD28/CD80) i innych mechanizmów. Komórki nowotworowe mogą wydzielać substancje bioaktywne, które wpływają na skład mikrośrodowiska i/lub uwalniają do otoczenia czynniki hamujące przeciwnowotworową odpowiedź immunologiczną spowodowaną obecnością nowotworu (np. PD1, CD95, IL10, TGF- β , galektyna 1).

Skład mikrośrodowiska, będący wypadkową powyższych mechanizmów, wpływa na biologiczną agresywność nowotworu. Odsetek makrofagów, limfocytów cytotoksycznych, limfocytów regulatorowych Treg w nacieku, jak i jego stan funkcjonalny definiowany poprzez ogólny profil ekspresji genów mają znaczenie prognostyczne między innymi w klasycznym chłoniaku Hodgkina (cHL, *classical Hodgkin lymphoma*), FL, DLBCL i CLL. W DLBCL obecność nacieków komórkowych odzwierciedlających procesy neoangiogenetyczne, w tym nadekspresja VEGF (*vascular endothelial growth factor*), wiąże się z gorszą odpowiedzią na leczenie.

Infekcje wirusowe, bakteryjne i choroby autoimmunologiczne

Związek epidemiologiczny między zakażeniami wirusowymi a występowaniem niektórych podtypów chłoniaków znany jest od dawna. Zakażenie EBV zostało potwierdzone w 95%

przypadków zachorowań na endemicznego chłoniaka Burkitta (BL, *Burkitt lymphoma*) oraz w około 20% przypadków BL występujących poza rejonem Afryki Równikowej. Obecność wirusa stwierdza się również w około 40% przypadków cHL. Infekcja EBV wydłuża czas przeżycia i inicjuje poliklonalną proliferację limfocytów B poprzez wirusowe białka LMP1 i LMP2a, które aktywują podobne szlaki sygnałowe jak BCR i CD40. Jest on również ważnym czynnikiem etiopatogenetycznym limfoproliferacji u osób z obniżoną odpornością, w tym PTLD (*post-transplant lymphoproliferative disorder*) i chłoniaków u chorych na AIDS (*acquired immunodeficiency syndrome*). Genom EBV stwierdza się również w innych chłoniakach z dużych komórek B, w tym EBV+ DLBCL u osób w podeszłym wieku (*EBV+ DLBCL of the elderly*), DLBCL u osób z przewlekłym procesem infekcyjnym (*DLBCL associated with chronic inflammation*) i chłoniaku plazmablastycznym występującym u chorych zakażonych HIV (*human immunodeficiency virus*).

Do limfotropowych i potencjalnie onkogennych wirusów należą ludzkie herpeswirusy 6 i 8. Obecność wirusa HHV-8 (*human herpes virus, type 8*) stwierdza się u chorych z pierwotnym chłoniakiem wysiękowym (PEL, *primary effusion lymphoma*), u chorych na AIDS oraz u pacjentów z wieloogniskową chorobą Castelmanna i/lub DLBCL rozwijającymi się na podłożu tej choroby.

Działanie onkogenne ma również infekcja retrowirusem HTLV-I (*human T-cell leukemia/lymphoma virus type I*). W populacjach, w których stwierdza się zwiększony odsetek występowania przeciwciał przeciw HTLV-I, jednocześnie występuje wzrost zachorowań na białaczkę/chłoniaka T-komórkowego dorosłych.

W przypadku pozostałych wirusów mających epidemiczny związek z zachorowaniem nie wykryto jak dotąd bezpośrednich mechanizmów transformujących. Wykazano związek pomiędzy zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV, *hepatitis C virus*) a zwiększonym ryzykiem rozwoju chłoniaka limfoplazmocytozowego (LPL, *lymphoplasmacytic lymphoma*) i śledzionowego chłoniaka strefy brzeżnej (SMZL, *splenic B-cell marginal zone lymphoma*). Obserwowano także częstsze występowanie przeciwciał przeciw wirusowi cytomegalii (CMV, *cytomegalovirus*) u chorych z ziarniniakiem grzybiastym i zespołem Sézary'ego.

Ważnym czynnikiem etiopatogenetycznym chłoniaków są infekcje bakteryjne i choroby autoimmunologiczne. Dotyczy to przede wszystkim MZL rozwijających się w obrębie tkanki limfatycznej błon śluzowych przewodu pokarmowego, dróg oddechowych i skóry. Modelowym przykładem jest chłoniak MALT (*mucosa-associated lymphoid tissue*) żołądka. Wywodzi się on z tkanki limfatycznej błony śluzowej żołądka, której rozwój jest następstwem przewlekłego zakażenia wywołanego przez *Helicobacter pylori*. W początkowym okresie zapalenia do śluzówki żołądka wnikają limfocyty B i T jako odpowiedź immunologiczna na obecność bakterii. Długo utrzymująca się stymulacja antygenowa limfocytów reaktywnych w tak zmienionej śluzówce żołądka może prowadzić do niestabilności genetycznej i aberracji cyto-genetycznych w tych komórkach.

Podobna sekwencja zdarzeń etiopatogenetycznych może dotyczyć innych chłoniaków MALT powstałych na tle chorób autoimmunologicznych, w tym o charakterze miejscowym (zapalenie tarczycy typu Hashimoto, zespół Sjögrena) i układowym (toczeń trzewny, reumatoidalne zapalenie stawów). Charakterystyczne jest także występowanie infekcji bakteryjnych poprzedzających chłoniaki MZL o innych lokalizacjach pozawązłowych. Wykazano, że skórne chłoniaki MZL często poprzedza infekcja *Borrelia burgdorferi*, chłoniaki jelitowe infekcja *Campylobacter jejuni*, a okolic oczodołu — *Chlamydia psittaci* (tab. 4).

Tabela 4. Udział czynników infekcyjnych w etiopatogenezie nowotworów układu chłonnego

Czynnik infekcyjny	Uwagi
Wirusy limfotropowe	
EBV	BL (zwłaszcza przypadki endemiczne), cHL, DLBCL, chłoniak z komórek NK typu nosowego
HHV-8	Choroba Castelmanna, PEL
HTLV-1	ATLL
Czynniki infekcyjne powodujące immunosupresję	
HIV	BL, DLBCL, PEL, PBL
Czynniki infekcyjne powodujące przewlekłą stymulację układu odpornościowego	
HCV	SMZL
<i>Helicobacter pylori</i>	Chłoniak typu MALT żołądka
<i>Chlamydia psittaci</i>	Chłoniak typu MALT: przewodu pokarmowego, układu oddechowego, przydatków oka
<i>Borrelia burgdorferi</i>	Pierwotne chłoniaki skóry typu: MALT, FL, DLBCL
<i>Campylobacter jejuni</i>	Immunoproliferacyjna choroba jelit (IPSID)
<i>Plasmodium falciparum</i>	Endemiczna postać BL

ATLL — białaczka/chłoniak z komórek T dorosłych; BL — chłoniak Burkitta, DLBCL — chłoniak rozlany z dużych komórek B; EBV — wirus Epstein-Barr; FL — chłoniak grudkowy; cHL — klasyczny chłoniak Hodgkina; HCV — wirus zapalenia wątroby typu C; HHV-8 — *human herpes virus, type 8*; HIV — ludzki wirus upośledzenia odporności; HTLV-1 — *human T-cell leukemia/lymphoma virus type 1*; MALT — pozawęzłowy chłoniak strefy brzeżnej typu MALT; PBL — chłoniak plazmablastyczny; PCM — szpiczak plazmocytowy; PEL — pierwotny chłoniak wysiękowy; SMZL — śledzionowy chłoniak strefy brzeżnej

Stany upośledzonej odporności i czynniki jatrogenne

Osoby z wrodzonymi i nabytymi defektami immunologicznymi oraz poddane leczeniu immunosupresyjnemu należą do grupy o zwiększonym ryzyku zachorowania na chłoniaki. Wśród pacjentów z zespołem Wiskott-Aldricha, ataksją–teleangiektazją i innymi wrodzonymi zespołami upośledzenia odporności chłoniaki występują częściej i stanowią od 1/3 do 2/3 wszystkich zachorowań na nowotwory. Ryzyko zachorowania na nowotwory układu chłonnego zwiększa również wcześniejsze leczenie innego nowotworu, zwłaszcza w przypadku skojarzonej chemo- i radioterapii. U chorych po przeszczepieniach narządów stosowanie immunosupresji sprzyja także rozwojowi potransplantacyjnych zespołów limfoproliferacyjnych (patrz rozdział *Potransplantacyjne zespoły limfoproliferacyjne*).

Zalecane piśmiennictwo

- Aifantis I., Raetz E., Buonamici S. Molecular pathogenesis of T-cell leukaemia and lymphoma. *Nat. Rev. Immunol.* 2008; 8: 380–390.
- De Jong D., Balagué Ponz O. The molecular background of aggressive B cell lymphomas as a basis for targeted therapy. *J. Pathol.* 2011; 223: 274–282.
- De Leval L., Gaulard P. Tricky and terrible T-cell tumors: these are thrilling times for testing: molecular pathology of peripheral T-cell lymphomas. *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program* 2011; 2011: 336–343.
- Gaidano G., Foà R., Dalla-Favera R. Molecular pathogenesis of chronic lymphocytic leukemia. *J. Clin. Invest.* 2012; 122: 3432–3438.

- Jaffe E.S., Harris N.L., Vardiman J.W., Campo E., Arber D.A. (red.). Hematopathology. Wyd. 1. Elsevier Saunders, St. Louis 2011.
- Jares P., Colomer D., Campo E. Molecular pathogenesis of mantle cell lymphoma. *J. Clin. Invest.* 2012; 122: 3416–3423.
- Juszczyński P. Mikrośrodowisko komórek Reed-Sternberga w klasycznym chłoniaku Hodgkina — rola patogenetyczna i cel terapeutyczny. *Hematologia* 2011; 1: 1–14.
- Juszczyński P. Struktura genetyczna chłoniaków rozlanych z dużych komórek B: od mikromacierzy DNA do celowanej terapii. *Hematologia* 2010; 1: 15–28.
- Kiliszek P., Juszczyński P. Deregulacja rodziny białek BCL2 w chłoniakach B-komórkowych — implikacje molekularne, patogenetyczne, kliniczne i terapeutyczne. *Hematologia* 2012; 4: 288–301.
- Kridel R., Sehn L.H., Gascoyne R.D. Pathogenesis of follicular lymphoma. *J. Clin. Invest.* 2012; 122: 3424–3431.
- Küppers R. Mechanisms of B-cell lymphoma pathogenesis. *Nat. Rev. Cancer* 2005; 5: 251–262.
- Küppers R., Engert A., Hansmann M.L. Hodgkin lymphoma. *J. Clin. Invest.* 2012; 122: 3439–3447.
- Lenz G., Staudt L.M. Aggressive lymphomas. *N. Engl. J. Med.* 2010; 362: 1417–1429.
- Morgan G.J., Walker B.A., Davies F.E. The genetic architecture of multiple myeloma. *Nat. Rev. Cancer* 2012; 12: 335–348.
- Mullighan C.G. Molecular genetics of B-precursor acute lymphoblastic leukemia. *J. Clin. Invest.* 2012; 122: 3407–3415.
- Nogai H., Dörken B., Lenz G. Pathogenesis of non-Hodgkin's lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29: 1803–1811.
- Pileri S.A., Piccaluga P.P. New molecular insights into peripheral T cell lymphomas. *J. Clin. Invest.* 2012; 122: 3448–3455.
- Prusisz W., Sewastianik T., Juszczyński P. Molekularne mechanizmy działania i patogenetyczna rola deregulacji BCL6 w chłoniaku rozlanym z dużych komórek B — implikacje kliniczne i terapeutyczne. *Hematologia* 2012; 4: 302–312.
- Sewastianik T., Prochorec-Sobieszek, M., Juszczyński P. Rola deregulacji czynnika transkrypcyjnego MYC w nowotworach układu chłonnego — konsekwencje molekularne, patogenetyczne, kliniczne i terapeutyczne. *Hematologia* 2012; 4: 313–326.
- Stefanko E., Wróbel T. Etiopatogeneza infekcyjna chłoniaków. *Hematologia* 2010; 4: 288–295.
- Steidl C., Connors J.M., Gascoyne R.D. Molecular pathogenesis of Hodgkin's lymphoma: increasing evidence of the importance of the microenvironment. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29: 1812–1826.
- Van Vlierberghe P., Ferrando A. The molecular basis of T cell acute lymphoblastic leukemia. *J. Clin. Invest.* 2012; 122: 3398–3406.
- Xu-Monette Z.Y., Medeiros L.J., Li Y. i wsp. Dysfunction of the TP53 tumor suppressor gene in lymphoid malignancies. *Blood* 2012; 119: 3668–3683.
- Zenz T., Mertens D., Küppers R., Döhner H., Stilgenbauer S. From pathogenesis to treatment of chronic lymphocytic leukaemia. *Nat. Rev. Cancer* 2010; 10: 37–50.
- Zhang J., Grubor V., Love C.L. i wsp. Genetic heterogeneity of diffuse large B-cell lymphoma. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2013; 110: 1398–1403.