

# Patogeneza nowotworów układu chłonnego

## Pathogenesis of lymphoid malignancies

Emilia Białopiotrowicz<sup>1</sup>, Krzysztof Warzocha<sup>2</sup>, Przemysław Juszczynski<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Pracownia Hematologii Doświadczalnej, Zakład Diagnostyki Hematologicznej,  
Instytut Hematologii i Transfuzjologii, Warszawa

<sup>2</sup>Klinika Hematologii, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, Warszawa

### Streszczenie

*Limfopoza to złożony proces fizjologiczny, którego celem jest stworzenie repertuaru komórek ze swoistymi receptorami zdolnymi do odpowiedzi na antygeny. Powstanie receptora B-komórkowego (BCR) lub T-komórkowego (TCR) następuje wskutek rearanżacji genów immunoglobulinowych lub genów TCR, zachodzących z udziałem reakcji obejmujących powstanie podwójnych pęknięć DNA. Procesy edycji DNA BCR i TCR predysponują limfocyty do nabywania translokacji i mutacji o charakterze onkogennym stanowiących tło dla akumulacji kolejnych zaburzeń. Aberracje genetyczne to częsty mechanizm patogenetyczny i w związku z tym są jednym z kryteriów diagnostycznych nowotworów układu chłonnego. Konsekwencją genetycznych nieprawidłowości jest zaburzenie aktywności układów sygnałowych i kluczowych funkcji biologicznych, takich jak cykl komórkowy, apoptoza i metabolizm. Stransformowane komórki zachowują niektóre z cech swoich prawidłowych odpowiedników, na przykład zależność od tonicznego sygnału BCR i zdolność do interakcji z ich naturalnym mikrośrodowiskiem, stanowiącym źródło sygnałów wspierających wzrost nowotworu. W niniejszej pracy przedstawiono najistotniejsze i najczęstsze mechanizmy patogenetyczne nowotworów układu chłonnego oraz ich biologiczne konsekwencje.*

**Słowa kluczowe:** chłoniaki, patogeneza, aberracje genetyczne, mikrośrodowisko

*Hematologia 2013; 4, 4: 321–332*

### Abstract

*Lymphocyte development is a complex and multistep process that leads to generation of a repertoire of cells endowed with specific receptors and capable of recognizing and responding to antigens. The B- (BCR) and T-cell (TCR) receptors are generated as a result of immunoglobulin or TCR gene rearrangements that involve DNA double strand breaks. The DNA editing processes occurring in developing lymphocytes predispose cells to primary translocations and oncogenic mutations, followed by additional aberrations accumulating in the background of these primary lesions. Arising typical, recurrent genetic abnormalities are a diagnostic feature of certain lymphoid malignancies. Genetic and epigenetic lesions accumulating within cells lead to deregulated signaling pathways and uncontrolled cell proliferation, resistance to apoptosis and metabolic changes. Transformed cells retain some features of their normal counterparts, such as reliance on tonic BCR signaling and signals delivered by microenvironment. In the current manuscript, we provide a concise review of common pathogenic mechanisms in lymphoid tumors and their biological implications.*

**Key words:** lymphomas, pathogenesis, genetic aberrations, microenvironment

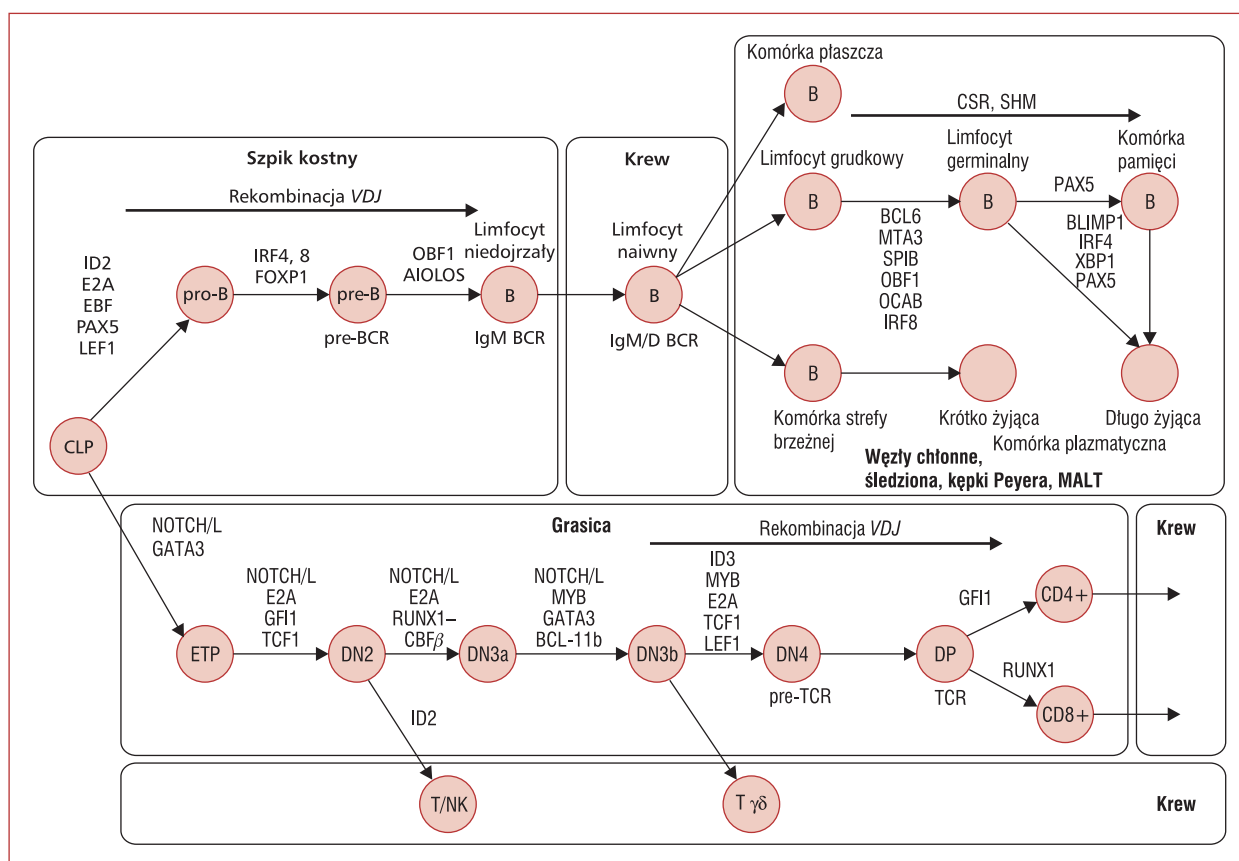
*Hematologia 2013; 4, 4: 321–332*

**Adres do korespondencji:** Przemysław Juszczynski, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, ul. Indiry Gandhi 14, 02–776 Warszawa, tel.: 22 34 96 477, faks: 22 34 96 237, e-mail: puszczynski@ihit.waw.pl

## Wprowadzenie

Różnicowanie i dojrzewanie limfocytów jest wieloetapowym i złożonym procesem o wielopoziomowej regulacji. Limfocyty B i T pochodzą ze wspólnej progenitorowej komórki limfopoiezy, jednak ich rozwój znacząco się różni (ryc. 1) [1]. Wczesne stadia rozwoju limfocytu B zachodzą w szpiku kostnym i są niezależne od egzogennych antygenów. Na tym etapie dochodzi do rekombinacji segmentów V, D i J genów łańcuchów ciężkiego (IgH, *immunoglobulin heavy chain*) i lekkiego (IgL, *immunoglobulin light chain*) immunoglobulin [2]. W procesie tym uczestniczą białka RAG (*recombination activating gene*) wprowadzające dwuniciowe pęknięcia DNA, niezbędne do zajścia rekombinacji

[3]. Ostatecznym wynikiem rearanżacji jest ekspresja receptora B-komórkowego (BCR, *B-cell receptor*) na powierzchni limfocytu B. Limfocyty produkujące нефункциональные przeciwciała, o obniżonym powinowactwie lub autospecyficzne, są eliminowane na drodze apoptozy [4]. Selekcję przechodzą jedynie te komórki B, w których procesy edycyjne doprowadziły do powstania funkcjonalnych przeciwciał o wysokim powinowactwie do antygeny. W wyniku reakcji germinalnej, która zachodzi po kontakcie z antygenem, limfocyty B ostatecznie przekształcają się w komórki plazmatyczne produkujące przeciwciała lub w komórki pamięci [4]. Podczas reakcji germinalnej dochodzi do powstania przejściowych pęknięć podwójnej nici DNA wskutek somatycznej hipermutacji (SHM, *so-*



**Rycina 1.** Rozwój limfocytów B i T oraz kluczowe czynniki transkrypcyjne regulujące ich różnicowanie; CLP — wspólna limfoidalna komórka progenitorowa; DN — podwójnie negatywny (tymocyt); DP — podwójnie pozytywny (tymocyt); ETP — wczesna komórka progenitorowa limfocytu T; MALT — pozawęzłowy chłoniak strefy brzeżnej

**Figure 1.** B- and T-cell development and critical transcription factors determining cell fate decision; CLP — common lymphoid progenitor; DN — double negative (thymocyte); DP — double positive (thymocyte); ETP — early T-cell progenitor; MALT — mucosa-associated lymphoid tissue

*matic hypermutation*) i przełączania klas przeciwciał (CSR, *class switch recombination*). Dlatego limfocyty germinalne są naturalnie narażone na powstanie translokacji i mutacji w obrębie onkogenów [5].

W rozwoju limfocytów T kluczową rolę odgrywa kontakt komórek prekursorowych (tymocytów) z komórkami epitelialnymi zrębu grasicy [6]. Komórki grasicy wytwarzają niezbędne dla rozwoju komórek T ligandy i czynniki wzrostu. Po wytworzeniu pre-receptora T-komórkowego (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+ [7]. Podobnie jak w przypadku BCR, różnorodność TCR jest wynikiem rearanżacji genów we wczesnym stadium rozwoju. Jednak w przeciwieństwie do limfocytów B, DNA limfocytów T nie podlega SHM ani CSR. Różnice te mogą tłumaczyć niższą częstość występowania chłoniaków T-komórkowych niż pochodzących z komórek B.

### **Molekularne podstawy patogenezy chłoniaków**

Translokacje chromosomalne są częstymi aberracjami genetycznymi prowadzącymi do rozwoju chłoniaków. Fizjologiczne procesy edycji genów *Ig* i *TCR*, w trakcie których dochodzi do podwójnych pęknięć DNA, sprzyjają translokacjom z ich udziałem [8]. Zrównoważone translokacje w chłoniakach najczęściej polegają na przemieszczeniu onkogenu w obręb kontroli regionów regulatorowych *loci* *Ig* lub *TCR* (tab. 1). Konsekwencją translokacji może być również powstanie genów fuzyjnych, których produkty białkowe wykazują konstytutywną aktywność kinazy lub modulatora transkrypcji [9].

Ważnym mechanizmem patogenetycznym w rozwoju chłoniaków B-komórkowych jest nieprawidłowa hipermutacja somatyczna (ASHM, *aberrant SHM*). Proces ten często dotyczy genów nieimmunoglobulinowych i obejmuje części kodujące lub regulatorowe genów, zatem mutacje wprowadzone wskutek ASHM powodują zmiany w ekspresji i/lub ich aktywności [10]. 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* (*v-myc myelocytomatosis viral oncogene homolog (avian)*), *RhoH/TTF* (*Ras homolog gene family, member H*), *FAS* (*TNF superfamily member 6*), *PAX5* (*paired box gene 5*), *BCL2* (*B-cell lymphoma 2*) oraz *EZH2* (*enhancer of zeste homolog 2*) [10].

Obok wyżej 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 czy deregulacji szlaków sygnałowych i zwykle są związane z określonymi typami nowotworów układu chłonnego.

### **Konsekwencje genetycznych aberracji strukturalnych w nowotworach układu chłonnego**

#### **Zaburzenia różnicowania**

Prawidłowa limfopoeza wymaga skoordynowanego, hierarchicznego i ograniczonego w czasie działania licznych czynników transkrypcyjnych [11, 12]. Aberracje strukturalne prowadzące do zaburzeń ich aktywności, na przykład wskutek SHM regionów kodujących i/lub promotorowych, i/lub translokacji, prowadzą do zahamowania prawidłowego przebiegu różnicowania limfocytów. Zaburzenia te sprzyjają akumulacji dodatkowych aberracji molekularnych i stanowią częsty mechanizm patogenetyczny w rozwoju nowotworów układu chłonnego (ryc. 1–2, tab. 2).

#### **Zaburzenia cyklu komórkowego i apoptozy**

Rearanżacje i mutacje onkogenów i/lub nowotworowych genów supresorowych w chłoniakach prowadzą do zaburzeń w kontroli cyklu komórkowego i przebiegu apoptozy. Translokacja *MYC* i/lub nadekspresja tego białka promuje progresję z fazy G0/G1 do fazy S cyklu komórkowego poprzez indukcję ekspresji cyklin i kinaz zależnych od cyklin (CDK, *cyclin dependent kinases*) oraz zahamowanie ekspresji inhibitorów CDK, p21 i p15 [13]. Niekontrolowanej proliferacji komórek sprzyjają również częste aberracje cyklin i kinaz cyklinozależnych, na przykład *CCND1* (*cyclin D1*), *CCND3* (*cyclin D3*), *CDK4* (tab. 3).

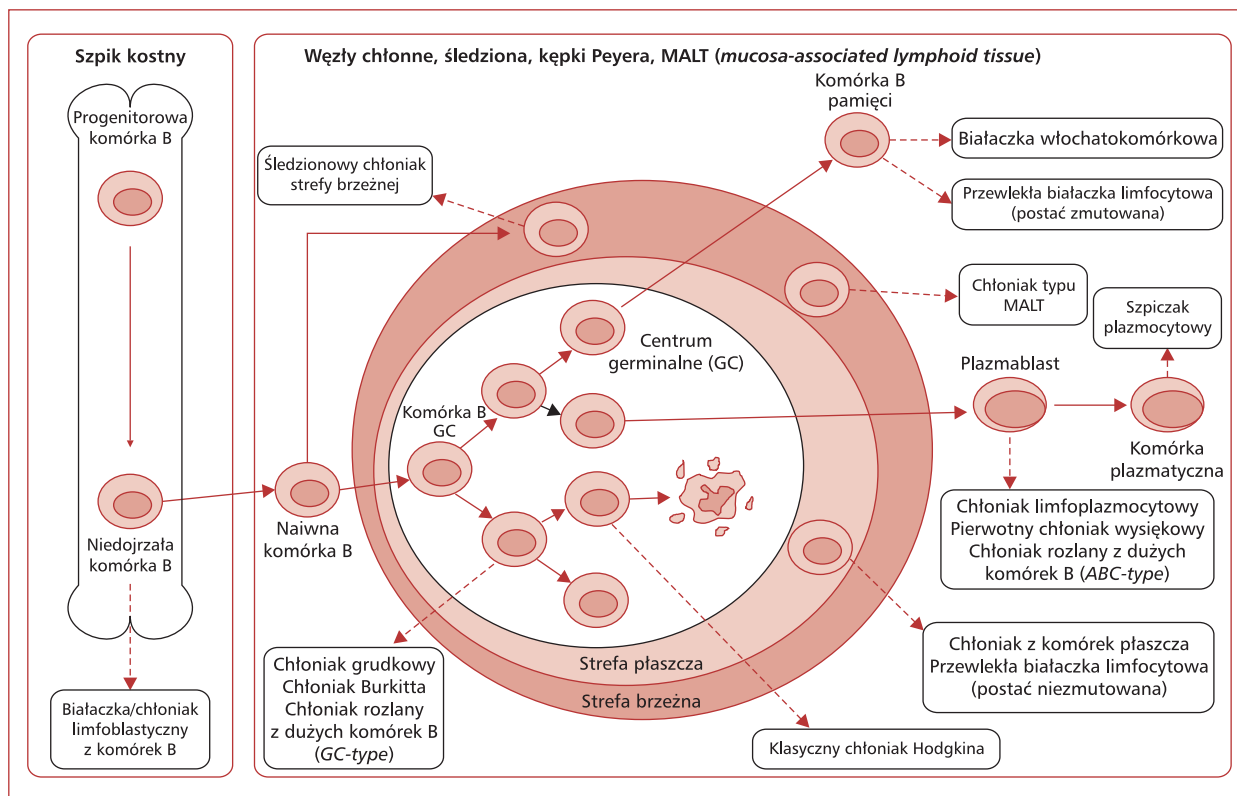
Utrata aktywności białek kontrolnych cyklu komórkowego Rb (*retinoblastoma*) i p53 często towarzyszy transformacji chłoniaków o niskim stopniu agresywności do chłoniaków bardziej agresywnych [14]. Utrata *locus* p53(17p) i/lub mutacje inaktywujące *TP53* (*tumor protein p53*) prowadzą do utraty zdolności komórki do zahamowania cyklu komórkowego i indukcji apoptozy w odpowiedzi na uszkodzenia DNA. Podobne konsekwencje powoduje utrata genu *ATM* (*ataxia-telangiectasia*

Tabela 1. Najczęstsze rearanżacje genetyczne w nowotworach układu chłonnego

Table 1. Common genetic rearrangements in lymphoid malignancies

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 Zaburzenia transdukcji sygnału Zaburzenia epigenetyczne Zaburzenia transdukcji 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
DLBCL	t(3;...)(q27;...)	<i>BCL6</i>	Deregulacja apoptozy, różnicowania i odpowiedzi na uszkodzenia DNA
	t(14;18)(q32;q21) t(8;...)(q24;...)	<i>BCL2</i> <i>MYC</i>	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>	Zaburzenia transdukcji sygnału Zaburzenia transdukcji sygnału Zaburzenia transdukcji sygnału Zaburzenia transdukcji sygnału Zaburzenia transkrypcji i różnicowania
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 MMSET</i> <i>CCND3</i> <i>CCND1</i> <i>MAF</i> <i>MAFB</i>	Zaburzenia cyklu komórkowego Zaburzenia cyklu komórkowego Zaburzenia cyklu komórkowego Zaburzenia cyklu komórkowego Zaburzenia cyklu komórkowego
LPL	t(9;14)(p13;q32)	<i>PAX5</i>	Zaburzenia transkrypcji i różnicowania
cHL	t(16;...)(p.13;...)	<i>C2TA</i>	Działanie immunomodulujące
PMLBCL	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 Zaburzenia transdukcji sygnału Zaburzenia transdukcji 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>	Zaburzenia transdukcji sygnału Zaburzenia transdukcji sygnału Zaburzenia transdukcji sygnału Zaburzenia transdukcji sygnału Zaburzenia transdukcji 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>	Zaburzenia transdukcji sygnału

B-ALL (*B lymphoblastic leukemia/lymphoma*) — białaczka/chłoniak limfoblastyczny z komórek B; T-ALL (*T lymphoblastic leukemia/lymphoma*) — białaczka/chłoniak limfoblastyczny z komórek T; DLBCL (*diffuse large B-cell lymphoma*) — chłoniak rozlany z dużych komórek B; FL (*follicular lymphoma*) — chłoniak grudkowy; MCL (*mantle cell lymphoma*) — chłoniak z komórek płaszczą; MZL (*marginal zone lymphoma*) — chłoniak strefy brzeżnej; PCM (*plasma cell myeloma*) — szpiczak plazmocytowy; LPL (*lymphoplasmacytic lymphoma*) — chłoniak limfoplazmocytowy; cHL (*classical Hodgkin lymphoma*) — klasyczny chłoniak Hodgkina; PMLBCL (*primary mediastinal large B-cell lymphoma*) — pierwotny chłoniak śródpiersia z dużych komórek B; BL (*Burkitt lymphoma*) — chłoniak Burkitta; T-PLL (*T cell prolymphocytic leukemia*) — białaczka prolimfocytowa z komórek T; ALCL (*anaplastic large-cell lymphoma*) — chłoniak anaplastyczny z dużych komórek; PTCL-NOS (*peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified*) — chłoniak z obwodowych komórek T, bliżej nieokreślony



Rycina 2. Ontogeneza nowotworów B-komórkowych; GC — *germinal center*

Figure 2. Ontogenesis of B-cell malignancies; GC — *germinal center*

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

Table 2. Transcription factors determining lymphocyte development commonly deregulated in lymphoid malignancies

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

B-ALL (*B lymphoblastic leukemia/lymphoma*) — białaczka/chłoniak limfoblastyczny z komórek B; MZL (*marginal zone lymphoma*) — chłoniak strefy brzeżnej; DLBCL (*diffuse large B-cell lymphoma*) — chłoniak rozlany z dużych komórek B; BL (*Burkitt lymphoma*) — chłoniak Burkitta; PCM (*plasmacytic myeloma*) — szpiczak plazmocytozy; cHL (*classical Hodgkin lymphoma*) — klasyczny chłoniak Hodgkina; T-ALL (*T lymphoblastic leukemia/lymphoma*) — białaczka/chłoniak limfoblastyczny z komórek T

*mutated*) kodującego kinazę inicjującą odpowiedź komórki na uszkodzenia DNA i prowadzącą do zatrzymania cyklu komórkowego lub apoptozy. Inaktywacja p53 i ATM w nowotworach limfoidalnych stanowi niekorzystny czynnik rokowniczy [15]. Dysfunkcje szlaku p53 mogą się pojawiać również w wyniku mutacji i zaburzeń ekspresji re-

gulatorów p53, w tym MDM2 (*mouse double minute 2 homolog*), aberracji *CDKN2A* (*cyclin-dependent kinase inhibitor 2A*) i *COP1* (*caspase recruitment domain-containing protein 16*) [14].

Zaburzenia procesu apoptozy w chłoniakach dotyczą zarówno szlaku zewnątrzpo pochodnego (wyzwalanego przez sygnały zewnętrzne działające na

Tabela 3. Zaburzenia aktywności procesów komórkowych i szlaków sygnałowych w nowotworach układu chłonnego

Table 3. Commonly altered cellular processes and signaling pathways in lymphoid malignancies

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, in. 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 PCM, T-ALL, B-ALL PCM, T-ALL, B-ALL	Proliferacja, działanie antyapoptotyczne
JAK/STAT	Amplifikacje <i>JAK2</i> Białka fuzyjne <i>JAK2</i> Inaktywacja <i>SOCS1</i>	cHL, PMLBCL 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

BL (*Burkitt lymphoma*) — chłoniak Burkitta; DLBCL (*diffuse large B-cell lymphoma*) — chłoniak rozlany z dużych komórek B; PCM (*plasma cell myeloma*) — szpiczak plazmocytowy; T-ALL (*T lymphoblastic leukemia/lymphoma*) — białaczka/chłoniak limfoblastyczny z komórek T; MCL (*mantle cell lymphoma*) — chłoniak z komórek płaszczka; SMZL (*splenic marginal zone lymphoma*) — śledzionowy chłoniak strefy brzeżnej; FL (*follicular lymphoma*) — chłoniak grudkowy; MALT (*mucosa-associated lymphoid tissue*) — pozawęzłowy chłoniak strefy brzeżnej; cHL (*classical Hodgkin lymphoma*) — klasyczny chłoniak Hodgkina; CLL (*chronic lymphocytic leukemia*) — przewlekła białaczka limfocytowa/chłoniak limfocytowy; chłoniak NK/T — chłoniak z komórek naturalnej cytotoksyczności/komórek T; PTCL (*peripheral T-cell lymphoma*) — chłoniak z obwodowych komórek T; B-ALL (*B lymphoblastic leukemia/lymphoma*) — białaczka/chłoniak limfoblastyczny z komórek B; PLL (*prolymphocytic leukemia*) — białaczka prolimfocytowa; MZL (*marginal zone lymphoma*) — chłoniak strefy brzeżnej; HCL (*hairy cell leukemia*) — białaczka włochatokomórkowa; T-PLL (*T cell prolymphocytic leukemia*) — białaczka prolimfocytowa z komórek T; LPL (*lymphoplasmacytic lymphoma*) — chłoniak limfoplazmocytowy; PMLBCL (*primary mediastinal large B-cell lymphoma*) — chłoniak pierwotny śródpiersia z dużych komórek B

receptory śmierci), jak i szlaku wewnątrzkomórkowego (mitochondrialnego). Podstawowe znaczenie w kontroli wewnątrzkomórkowego szlaku apoptotycznego ma rodzina białek *BCL2*. Zaburzenia w egzekucji apoptozy mogą wynikać ze strukturalnych mechanizmów genetycznych prowadzących do nadekspresji białek antyapoptotycznych lub utraty białek proapoptotycznych. Translokacja t(14;18) w chłoniaku grudkowym (FL, *follicular lympho-*

*ma*) 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 [16]. 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* (*Bcl-2 related*

*protein A1*), lub utratą ekspresji białek proapoptycznych (np. BIM, *Bcl-2-interacting mediator of cell death*) [17, 18].

Około 20% chłoniaków B-komórkowych wywodzących się z komórek germinalnych lub postgerminalnych ma mutacje somatyczne w genie receptora śmierci FAS (*TNFSF6*, *TNF receptor superfamily member 6*). Mutacje FAS są częstsze w chłoniakach rozwijających się na podłożu autoagresji [19].

### Zaburzenia transdukcji sygnału

Aberracje strukturalne dotyczące genów białek szlaków sygnałowych prowadzą zwykle do ich konstytutywnej aktywacji, pobudzenia limfocytów, niekontrolowanej proliferacji komórek nowotworowych i ich oporności na sygnały proapoptyczne. Do najczęściej zmienionych układów sygnałowych należą szlaki prowadzące do aktywacji czynnika transkrypcyjnego NFκB (*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 NFκB w chłoniakach mogą prowadzić aktywujące mutacje w genach białek odpowiadających za transdukcję sygnałów z receptorów powierzchniowych (m.in. BCR, receptory z rodziny czynnika martwicy nowotworów [TNF, *tumor necrosis factor*]), na przykład: *TNFAIP3/A20* (*TNF alpha-induced protein 3*), *CARD11* (*caspase recruitment domain-containing protein 11*), *MYD88* (*myeloid differentiation primary response gene 88*), *BCL10* (*B-cell lymphoma/leukemia 10*), *MALT1* (*mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma translocation protein 1*), *RANK* (*receptor activator of nuclear factor B*), *TRAF2* i *TRAF5* (*TNF receptor-associated factor 2 i 5*), *MAP3K7* (*mitogen-activated protein kinase kinase 7*) [20]. Konsekwencją konstytutywnej aktywności NFκB jest między innymi ekspresja genów warunkujących progresję cyklu komórkowego i proliferację (cyklina D2) oraz genów antyapoptycznych: *BCL2*, *BFL1/A1* (*BCL2-related protein A1*), *BCL-xL*, *TRAF-1*, *c-IAP* (*cellular inhibitor of apoptosis 1*), *c-FLIP* (*cellular FLICE-like inhibitory protein*).

Konstytutywna aktywność szlaku PI3K-AKT może wynikać z mutacji aktywujących PIK3CD (*phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase, catalytic subunit delta*), PIK3R1 (*phosphatidylinositol 3-kinase regulatory subunit alpha*) i mTOR (*mammalian target of rapamycin kinase*), jak również z inaktywacji PTEN (*phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten*) i SHIP1 (*phosp-*

*hatidylinositol-3,4,5-trisphosphate 5-phosphatase 1*) [21, 22]. Do aktywacji szlaku PI3K/AKT/mTOR dochodzi również w wyniku aktywności układów sygnałowych związanych z BCR, kinazą SYK (*spleen tyrosine kinase*), białkiem RAS (*rat sarcoma*) oraz wskutek działania fuzyjnych kinaz, między innymi NPM-ALK (*nucleophosmin-anaplastic lymphoma kinase*) i BCR-ABL1 (*BCR-V-abl Abelson murine leukemia viral oncogene homolog 1*) [23]. W wyniku aktywacji kinazy AKT następują inaktywacja czynników proapoptycznych BIM i BAD (*Bcl-2-associated death promoter*), 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*), a w konsekwencji — do zahamowania ich działania proapoptycznego [24].

Zaburzenia szlaku MAPK mogą wynikać z aktywujących mutacji w obrębie KRAS (*v-Ki-ras2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog*), NRAS (*neuroblastoma RAS viral oncogene homolog*) i BRAF (*serine/threonine-protein kinase B-Raf*). Mutacje aktywujące RAS występują stosunkowo często w szpiczaku plazmocytowym (PCM, *plasma cell myeloma*; 28%), ostrej białaczce limfoblastycznej z komórek T (T-ALL, *T-cell acute lymphoblastic leukemia*), ostrej białaczce limfoblastycznej z komórek B (B-ALL, *B-cell acute lymphoblastic leukemia*) z hipodiploidią (ok. 25% chorych), zaś mutacje BRAF spotyka się u wszystkich chorych z białaczką włochatokomórkową (HCL, *hairy cell leukemia*). W innych nowotworach limfoidalnych wymienione mutacje są stosunkowo rzadkie [25, 26]. 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 anaplastycznym z dużych komórek (ALCL, *anaplastic large-cell lymphoma*) [27].

Aktywacja szlaku JAK/STAT w chłoniakach zwykle następuje w wyniku amplifikacji *locus* kinazy JAK2 (9p23) lub w wyniku mutacji inaktywujących białka SOCS (*suppressor of cytokine signalling*) [28, 29]. Do aktywacji czynników transkrypcyjnych STAT może dochodzić również wskutek działania konstytutywnie aktywnych kinaz BCR-ABL1 lub ALK. Do rzadszych przyczyn aktywacji szlaku JAK/STAT należą rearanżacje receptorów cytokinowych (*CRLF2*, *cytokine receptor-like factor 2*; w B-ALL) lub translokacje prowadzące do powstania genów fuzyjnych, w tym: *TEL-JAK2* (*ETS variant gene 6-Janus kinase 2*) w T-ALL, *PAX5-JAK2* (*paired*

*box 5-Janus kinase 2*) w B-ALL, *PCMI-JAK2* (*pericentriolar material 1-Janus kinase 2*) w chłoniakach T-komórkowych [27, 30]. 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 [31].

### Zaburzenia epigenetyczne

Kontrola epigenetyczna polega na regulacji ekspresji genów poprzez wpływ na strukturę chromatyny. Zmiany te mogą mieć charakter globalny lub dotyczyć tylko wybranych regionów genomu. Zaburzenia regulacji epigenetycznej w nowotworach limfoidalnych często mają podłoże strukturalne i wynikają z mutacji w genach odpowiedzialnych za kontrolę epigenetyczną: *EZH2*, *MLL2* (*mixed lineage leukemia 2*), *IDH1* (*isocitrate dehydrogenase 1*), *CREBBP/EP300* (*CREB-binding protein/E1A binding protein p300*), *ARID1A* (*AT-rich interactive domain-containing protein 1A*), *SUZ12* (*suppressor of zeste 12*) [32, 33]. 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 *BCL6* (co potęguje aktywność tego onkogenu) lub p53 (wyłączenie funkcji supresorowych) [34].

### Udział BCR w patogenezie chłoniaków

Aktywność BCR wyzwalana przez kontakt z antygenem jest kluczowym mechanizmem warunkującym aktywację limfocytów i ich terminalne różnicowanie [35]. Ponadto BCR transmituje toniczne, niezależne od antygeny sygnały działające antyapoptotycznie, a jego obecność na powierzchni naiwnych limfocytów B, limfocytów germinalnych i pamięci jest warunkiem podtrzymania ich populacji [36]. Sygnał BCR powoduje aktywację kinaz SYK i BTK (*Bruton's tyrosine kinase*), aktywujących z kolei kinazę białkową C beta (*PKC $\beta$* , *protein kinase C beta*) oraz szlaki PI3K/AKT, MAPK i czynnik transkrypcyjny NF $\kappa$ B [37, 38]. W chłoniakach B-komórkowych toniczny sygnał BCR może ulegać nasileniu wskutek mutacji w genach białek odpowiedzialnych za transdukcję sygnału (CD79b, *cluster of differentiation 79b*). Podobne do aktywacji BCR konsekwencje mają mutacje aktywujące ścieżki zależne od BCR (np. mutacje *CARD11*) lub infekcja wirusem Epstein-Barr (EBV,

*Epstein-Barr virus*) [23, 39]. Długotrwała 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 [40, 41].

### Mikrośrodowisko

Ważną rolę 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 białaczkach limfoblastycznych i PCM bezpośrednie kontakty komórek nowotworowych z mikrośrodowiskiem oraz parakrynnie sygnały cytokinowe i chemokinowe aktywują antyapoptotyczne mechanizmy sygnałowe komórek nowotworowych oraz sprzyjają proliferacji [42, 43]. Kontakty te wpływają również na białaczkowe komórki macierzyste. 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 limfocytem i komórkami podścieliska węzłowego, a ich skutkiem jest proliferacja komórek nowotworowych. Interakcja komórek nowotworowych z komórkami sąsiadującymi odbywa się poprzez wydzielanie cytokin (np. BAFF [*B-cell activating factor*], APRIL [*a proliferation inducing ligand*], interleukina 4, 5, 6, 10 [IL-4, -5, -6, -10]) i chemokin (CXCL12, CXCL13, *C-X-C motif chemokine 12, 13*) oraz poprzez bezpośredni kontakt za pośrednictwem integryn i ich receptorów, białek nadrodziny TNF (CD40, CD30, CD28/CD80), a także innych mechanizmów [44, 45]. Komórki nowotworowe mogą wydzielać substancje bioaktywne, które wpływają na skład mikrośrodowiska i/lub uwalniają do otoczenia czynniki hamujące przeciwnowotworową odpowiedź immunologiczną spowodowaną obecnością nowotworu, na przykład: PD1 (*programmed*



*cell death protein 1*), CD95, IL-10, transformujący czynnik wzrostu beta (TGF- $\beta$ , *transforming growth factor  $\beta$* ), galektynę 1 (LGALS1, *lectin, galactoside-binding, soluble 1*) [46, 47].

Skład mikrośrodowiska, będący wypadkową powyższych mechanizmów, wpływa na biologiczną agresywność nowotworu. Zarówno odsetek makrofagów, limfocytów cytotoksycznych i limfocytów regulatorowych Treg (*regulatory T-cell*) w nacieku, jak i jego stan funkcjonalny — definiowany przez globalny profil ekspresji genów — mają znaczenie prognostyczne, między innymi w klasycznym chłoniaku Hodgkina (cHL, *classical Hodgkin lymphoma*), FL, DLBCL i CLL [48–50]. W DLBCL obecność nacieków komórkowych odzwierciedlających procesy neoangiogenetyczne, w tym nadekspresja czynnika wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF, *vascular endothelial growth factor*), wiąże się z gorszą odpowiedzią na leczenie [51].

### **Infekcje wirusowe, bakteryjne i choroby autoimmunologiczne w patogenezie nowotworów układu chłonnego**

Związek epidemiologiczny między zakażeniami wirusowymi a występowaniem niektórych podtypów chłoniaków znany jest od dawna. Zakażenie EBV potwierdzono w 95% przypadków zachorowań na endemicznego chłoniaka Burkitta (BL, *Burkitt lymphoma*) oraz w około 20% przypadków BL występujących poza rejonem Afryki Równikowej [52, 53]. Obecność wirusa stwierdza się również w około 40% przypadków cHL [54]. Infekcja EBV wydłuża czas przeżycia i inicjuje poliklonalną proliferację limfocytów B poprzez wirusowe białka LMP1 i LMP2a (*latent membrane protein 1, 2a*), które aktywują podobne szlaki sygnałowe, jak — odpowiednio — BCR i CD40 [39, 55]. Wirus Epstein-Barr jest również ważnym czynnikiem etiopatogenetycznym limfoproliferacji u osób z obniżoną odpornością, w tym potransplantacyjnych chorób limfoproliferacyjnych (PTLD, *post-transplant lymphoproliferative disorder*) i chłoniaków u chorych z zespołem nabytego niedoboru odporności (AIDS, *acquired immunodeficiency syndrome*). Genom EBV stwierdza się również w innych chłoniakach z dużych komórek B, w tym związanych z przewlekłym procesem zapalnym, u osób starszych i w chłoniaku plazmablastycznym.

Do limfotropowych i potencjalnie onkogennych wirusów należą ludzkie wirusy *herpes* typu 6 (*human herpes virus, type 6*) i 8 (*human herpes virus, type 8*). Obecność HHV-8 stwierdza się u osób z pierwotnym chłoniakiem wysiękowym

(PEL, *primary effusion lymphoma*), u chorych na AIDS oraz u pacjentów z wieloogniskową chorobą Castelmanna i/lub chłoniakami z dużych komórek B rozwijającymi się na podłożu tej choroby [52].

Onkogenicznie działa 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 [56].

W odniesieniu do pozostałych wirusów wykazujących epidemiczny związek z zachorowaniem nie wykryto, jak dotąd, bezpośrednich mechanizmów transformujących. Chłoniaki stanowią częste powikłanie zakażenia ludzkim wirusem upośledzenia odporności (HIV, *human immunodeficiency virus*), głównie w pełnoobjawowym okresie choroby (AIDS) [57]. Udowodniono związek między zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV, *hepatitis C virus*) a zwiększonym ryzykiem rozwoju chłoniaka limfoplazmocytozy (LPL, *lymphoplasmacytic lymphoma*) i śledzionowego chłoniaka strefy brzeżnej (SMZL, *splenic marginal zone lymphoma*) [58, 59]. Obserwowano także częstszą obecność przeciwciał przeciw wirusowi cytomegalii (CMV, *cytomegalovirus*) u chorych na ziarniniaka grzybiastego (MF, *mycosis fungoides*) i zespół Sezary'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 dla tej grupy chłoniaków nie-Hodgkina (NHL, *non-Hodgkin lymphoma*) jest pozawęzłowy chłoniak strefy brzeżnej (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* [60]. 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 cytogenetycznych 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

Tabela 4. Udział czynników infekcyjnych w etiopatogenezie nowotworów układu chłonnego

Table 4. Infectious agents in the pathogenesis of lymphoid malignancies

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

EBV (Epstein-Barr virus) — wirus Epstein-Barr; BL (*Burkitt lymphoma*) — chłoniak Burkitta; cHL (*classical Hodgkin lymphoma*) — klasyczny chłoniak Hodgkina; DLBCL (*diffuse large B-cell lymphoma*) — chłoniak rozlany z dużych komórek B; komórka NK — komórka naturalnej cytotoxyczności; HHV-8 (*human herpes virus, type 8*) — ludzki wirus herpes 8; PEL (*primary effusion lymphoma*) — chłoniak wysiękowy; HTLV-1 — *human T-cell leukemia/lymphoma virus type 1*; ATLL (*adult T-cell leukemia/lymphoma*) — białaczka/chłoniak z komórek T dorosłych; HIV (*human immunodeficiency virus*) — ludzki wirus upośledzenia odporności; PBL (*plasmablastic lymphoma*) — chłoniak plazmablastyczny; HCV (*hepatitis C virus*) — wątroba typu C; SMZL (*splenic marginal zone lymphoma*) — śledzionowy chłoniak strefy brzeżnej; MALT (*mu-cosa-associated lymphoid tissue lymphoma*) — pozawęzłowy chłoniak strefy brzeżnej; FL (*follicular lymphoma*) — chłoniak grudkowy

trzewny, reumatoidalne zapalenie stawów). Charakterystyczne jest także występowanie infekcji bakteryjnych poprzedzających MZL o innych lokalizacjach pozawęzłowych. Wykazano, że skórne MZL często poprzedza infekcja *Borrelia burgdorferi*, chłoniaki jelitowe — infekcja *Campylobacter jejuni*, a okolic oczodołu — *Chlamydia psittaci* [61–63] (tab. 4).

### 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 [53]. Wśród pacjentów z zespołem Wiskott-Aldricha, ataksją–telangiektazją i innymi wrodzonymi zespołami upośledzenia odporności chłoniaki występują częściej i stanowią od 1/3 do 2/3 wszystkich zachorowań na nowotwory [53, 64]. U chorych po przeszczepieniach narządów stosowanie immunosupresji sprzyja proliferacji poliklonalnych limfocytów B (PTLD) [53, 65]. Ryzyko zachorowania na nowotwory układu chłonnego zwiększa również wcześniejsze leczenie innego nowotworu, zwłaszcza w przypadku skojarzonej chemio- i radioterapii.

### Podsumowanie

Nowotwory układu chłonnego wywodzą się z różnych stadiów ontogenezy limfocytów i stanowią heterogenną pod względem molekularnym i klinicznym grupę chorób. Zdarzeniem inicjującym nowotworzenie są genetyczne aberracje strukturalne prowadzące do deregulacji onkogenów i/lub utraty genów supresorowych, a w konsekwencji — zaburzeń różnicowania, niekontrolowanej proliferacji i wzrostu, zaburzeń w kontroli i przebiegu apoptozy, deregulacji układów przewodzenia sygnału i zmian metabolicznych. Stransformowane komórki akumulują dodatkowe (wtórne) zaburzenia genetyczne i wykazują tendencję do klonalnej ewolucji, która sprzyja selekcji najbardziej agresywnych i najmniej immunogennych klonów. W patogenezie chłoniaków istotną rolę odgrywają również czynniki pozagenetyczne, takie jak mikrośrodowisko, infekcje czy niedobory odporności. Celem poznania tych patogenetycznych mechanizmów jest identyfikacja racjonalnych celów terapeutycznych i opracowanie terapii celowanych. Złożoność mechanizmów patogenetycznych warunkujących biologiczne zróżnicowanie tych nowotworów, a ponadto ich klonalna dynamika i ewolucja

sprawiają, że zadanie to wydaje się dziś znacznie trudniejsze niż początkowo zakładano. W świetle aktualnych badań racjonalne zastosowanie terapii celowanych będzie wymagać nie tylko wyjaśnienia przyczyn heterogenności molekularnej poszczególnych typów chłoniaków, ale również personalizacji terapii i jej dostosowania do klonalnej architektury nowotworu u każdego chorego.

## Piśmiennictwo

1. Rothenberg E.V. Cell lineage regulators in B and T cell development. *Nat. Immunol.* 2007; 8: 441–444.
2. Jung D., Alt F.W. Unraveling V(D)J recombination: insights into gene regulation. *Cell* 2004; 116: 299–311.
3. Leavy O. V(D)J recombination: RAG recombination centres. *Nat. Rev. Immunol.* 2010; 10: 383.
4. Shlomchik M.J., Weisel F. Germinal center selection and the development of memory B and plasma cells. *Immunol. Rev.* 2012; 247: 52–63.
5. Seifert M., Scholtysik R., Kuppers R. Origin and pathogenesis of B cell lymphomas. *Methods Mol. Biol.* 2013; 971: 1–25.
6. Rothenberg E.V., Moore J.E., Yui M.A. Launching the T-cell-lineage developmental programme. *Nat. Rev. Immunol.* 2008; 8: 9–21.
7. Bhandoola A., Sambandam A. From stem cell to T cell: one route or many? *Nat. Rev. Immunol.* 2006; 6: 117–126.
8. Alt F.W., Zhang Y., Meng F.L., Guo C., Schwer B. Mechanisms of programmed DNA lesions and genomic instability in the immune system. *Cell* 2013; 152: 417–429.
9. Küppers R., Dalla-Favera R. Mechanisms of chromosomal translocations in B cell lymphomas. *Oncogene* 2001; 20: 5580–5594.
10. Khodabakhshi A.H., Morin R.D., Fejes A.P. i wsp. Recurrent targets of aberrant somatic hypermutation in lymphoma. *Oncotarget* 2012; 3: 1308–1319.
11. Lin Y.C., Jhunjhunwala S., Benner C. i wsp. A global network of transcription factors, involving E2A, EBF1 and Foxo1, that orchestrates B cell fate. *Nat. Immunol.* 2010; 11: 635–643.
12. Del Real M.M., Rothenberg E.V. Architecture of a lymphomyeloid developmental switch controlled by PU.1, Notch and Gata3. *Development* 2013; 140: 1207–1219.
13. Sewastianik T., Prochorec-Sobieszek M., Juszczyński P. Rola deregulacji czynnika transkrypcyjnego MYC w nowotworach układu chłonnego — konsekwencje molekularne, patogenetyczne, kliniczne i terapeutyczne. *Hematologia* 2013; 3: 313–326.
14. Sanchez-Beato M., Sanchez-Aguilera A., Piris M.A. Cell cycle deregulation in B-cell lymphomas. *Blood* 2003; 101: 1220–1235.
15. Leroy K., Haioun C., Lepage E. i wsp. *p53* gene mutations are associated with poor survival in low and low-intermediate risk diffuse large B-cell lymphomas. *Ann. Oncol.* 2002; 13: 1108–1115.
16. Aisenberg A.C., Wilkes B.M., Jacobson J.O. The *bcl-2* gene is rearranged in many diffuse B-cell lymphomas. *Blood* 1988; 71: 969–972.
17. Piazza R., Magistrini V., Mogavero A. i wsp. Epigenetic silencing of the proapoptotic gene BIM in anaplastic large cell lymphoma through an MeCP2/SIN3a deacetylating complex. *Neoplasia* 2013; 15: 511–522.
18. Wenzel S.S., Grau M., Mavis C. i wsp. MCL1 is deregulated in subgroups of diffuse large B-cell lymphoma. *Leukemia* 2013; 27: 1381–1390.
19. Bona G., Defranco S., Chiochetti A. i wsp. Defective function of Fas in T cells from paediatric patients with autoimmune thyroid diseases. *Clin. Exp. Immunol.* 2003; 133: 430–437.
20. Compagno M., Lim W.K., Grunn A. i wsp. Mutations of multiple genes cause deregulation of NF-kappaB in diffuse large B-cell lymphoma. *Nature* 2009; 459: 717–721.
21. Lo T.C., Barnhill L.M., Kim Y., Nakae E.A., Yu A.L., Diccianni M.B. Inactivation of SHIP1 in T-cell acute lymphoblastic leukemia due to mutation and extensive alternative splicing. *Leuk. Res.* 2009; 33: 1562–1566.
22. Huang F.F., Wu D.S., Zhang L. i wsp. Inactivation of PTEN increases ABCG2 expression and the side population through the PI3K/Akt pathway in adult acute leukemia. *Cancer Lett.* 2013; 336: 96–105.
23. Davis R.E., Ngo V.N., Lenz G., Tolar P. Chronic active B-cell-receptor signaling in diffuse large B-cell lymphoma. *Nature* 2010; 463: 88–92.
24. Xie L., Ushmorov A., Leithäuser F. i wsp. FOXO1 is a tumor suppressor in classical Hodgkin lymphoma. *Blood* 2012; 119: 3503–3511.
25. Chng W.J., Gonzalez-Paz N., Price-Troska T. i wsp. Clinical and biological significance of RAS mutations in multiple myeloma. *Leukemia* 2008; 22: 2280–2284.
26. Arcaini L., Zibellini S., Boveri E. i wsp. The BRAF V600E mutation in hairy cell leukemia and other mature B-cell neoplasms. *Blood* 2012; 119: 188–191.
27. Mullighan C.G. Molecular genetics of B-precursor acute lymphoblastic leukemia. *J. Clin. Invest.* 2012; 122: 3407–3415.
28. Guiter C., Dusanter-Fourt I., Copie-Bergman C. i wsp. Constitutive STAT6 activation in primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Blood* 2004; 104: 543–549.
29. Weniger M.A., Melzner I., Menz C.K. i wsp. Mutations of the tumor suppressor gene SOCS-1 in classical Hodgkin lymphoma are frequent and associated with nuclear phosphor-STAT5 accumulation. *Oncogene* 2006; 25: 2679–2684.
30. Van Vlierberghe P., Ferrando A. The molecular basis of T cell acute lymphoblastic leukemia. *J. Clin. Invest.* 2012; 122: 3398–3406.
31. Mullally A., Ebert B.L. Janus reveals another face: the biologic rationale for targeting Janus kinase 2 in lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2013; 33: 4168–4170.
32. Morin R.D., Mendez-Lago M., Mungall A.J. i wsp. Frequent mutation of histone-modifying genes in non-Hodgkin lymphoma. *Nature* 2011; 476: 298–303.
33. McCabe M.T., Ott H.M., Ganji G. i wsp. EZH2 inhibition as a therapeutic strategy for lymphoma with EZH2-activating mutations. *Nature* 2012; 492: 108–112.
34. Pasqualucci L., Dominguez-Sola D., Chiarenza A. i wsp. Inactivating mutations of acetyltransferase genes in B-cell lymphoma. *Nature* 2011; 47: 189–195.
35. Casola S., Otipoby K.L., Alimzhanov M. i wsp. B cell receptor signal strength determines B cell fate. *Nat. Immunol.* 2004; 5: 317–327.
36. Monroe J.G. ITAM-mediated tonic signaling through pre-BCR and BCR complexes. *Nat. Rev. Immunol.* 2006; 6: 283–294.
37. Stadanlick J.E., Kaileh M., Karnell F.G. i wsp. Tonic B cell antigen receptor signals supply an NF-kappaB substrate for prosurvival BLyS signaling. *Nat. Immunol.* 2008; 9: 1379–1387.
38. Juszczyński P., Chen L., O'Donnell E. i wsp. BCL6 modulates tonic BCR signaling in diffuse large B-cell lymphomas by repressing the SYK phosphatase, PTPROT. *Blood* 2009; 114: 5315–5321.
39. Schaad E., Baier B., Mautner J., Bornkamm G.W., Adler B. Epstein-Barr virus latent membrane protein 2A mimics B-cell receptor-dependent virus reactivation. *J. Gen. Virol.* 2005; 86: 551–559.
40. Chu C.C., Catera R., Hatzl K. i wsp. Chronic lymphocytic leukemia antibodies with a common stereotypic rearrangement recognize nonmuscle myosin heavy chain IIA. *Blood* 2008; 112: 5122–5129.

41. Darzentas N., Stamatopoulos K. Stereotyped B cell receptors in B cell leukemias and lymphomas. *Methods Mol. Biol.* 2013; 971: 135–148.
42. Anderson K.C., Carrasco R.D. Pathogenesis of myeloma. *Ann. Rev. Pathol.* 2011; 6: 249–274.
43. Gachet S., Genesca E., Passaro D. i wsp. Leukemia-initiating cell activity requires calcineurin in T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2013 May 21 [doi: 10.1038/leu.2013.156].
44. De Jong D., Enblad G. Inflammatory cells and immune micro-environment in malignant lymphoma. *J. Intern. Med.* 2008; 264: 528–536.
45. 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.
46. Juszczynski P., Ouyang J., Monti S. i wsp. The AP1-dependent secretion of galectin-1 by Reed Sternberg cells fosters immune privilege in classical Hodgkin lymphoma. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2007; 104: 13134–13139.
47. Yamamoto R., Nishikori M., Kitawaki T., Sakai T. PD-1-PD-1 ligand interaction contributes to immunosuppressive micro-environment of Hodgkin lymphoma. *Blood* 2008; 111: 3220–3224.
48. Juszczynski P. Struktura genetyczna chłoniaków rozlanych z dużych komórek B: od mikromacierzy DNA do celowanej terapii. *Hematologia* 2010; 1: 15–28.
49. Küppers R. New insights in the biology of Hodgkin lymphoma. *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program* 2012: 328–334.
50. Ramsay A.D., Rodríguez-Justo M. Chronic lymphocytic leukemia — the role of the microenvironment pathogenesis and therapy. *Br. J. Haematol.* 2013; 162: 15–24.
51. Lenz G., Wright G., Dave S.S. i wsp. Stromal gene signatures in large-B-cell lymphomas. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 2313–2323.
52. Stefanko E., Wróbel T. Etiopatogeneza infekcyjna chłoniaków. *Hematologia* 2010; 4: 288–295.
53. Jaffe E.S., Harris N.L., Vardiman J.W., Campo E., Arber D.A. *Hematopathology*. Wyd. 1. Elsevier Saunders, St. Louis 2011: 262–264.
54. Küppers R. The biology of Hodgkin's lymphoma. *Nat. Rev. Cancer* 2009; 9: 15–27.
55. Gires O., Zimber-Strobl U., Gonnella R. i wsp. Latent membrane protein 1 of Epstein-Barr virus mimics a constitutively active receptor molecule. *EMBO J.* 1997; 16: 6131–6140.
56. Mahieux R., Gessain A. Adult T-cell leukemia/lymphoma and HTLV-1. *Curr. Hematol. Malig. Rep.* 2007; 2: 257–264.
57. Carbone A., Cesarman E., Spina M., Ghoghini A., Schulz T.F. HIV-associated lymphomas and gamma-herpesviruses. *Blood* 2009; 113: 1213–1224.
58. Hermine O., Lefrere F., Bronowicki J.P. i wsp. Regression of splenic lymphoma with villous lymphocytes after treatment of hepatitis C virus infection. *N. Engl. J. Med.* 2002; 347: 89–94.
59. Giordano T.P., Henderson L., Landgren O. i wsp. Risk of non-Hodgkin lymphoma and lymphoproliferative precursor diseases in US veterans with hepatitis C virus. *JAMA* 2007; 297: 2010–2017.
60. Witkowska M., Smolewski P. *Helicobacter pylori* infection, chronic inflammation, and genomic transformations in gastric MALT lymphoma. *Mediators Inflamm.* 2013: 523170.
61. Martin I.G., Aldoori M.I. Immunoproliferative small intestinal disease: Mediterranean lymphoma and alpha heavy chain disease. *Br. J. Surg.* 1994; 81: 20–24.
62. Ferreri A.J., Dolcetti R., Dognini G.P. i wsp. *Chlamydomytila psittaci* is viable and infectious in the conjunctiva and peripheral blood of patients with ocular adnexal lymphoma: results of a single-center prospective case-control study. *Int. J. Cancer* 2008; 123: 1089–1093.
63. Schöllkopf C., Melbye M., Munksgaard L. i wsp. *Borrelia* infection and risk of non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 2008; 111: 5524–5529.
64. Salavoura K., Kolialexi A., Tsangaris G., Mavrou A. Development of cancer in patients with primary immunodeficiencies. *Anticancer Res.* 2008. 28: 1263–1269.
65. Capello D., Rossi D., Gaidano G. Post-transplant lymphoproliferative disorders: molecular basis of disease histogenesis and pathogenesis. *Hematol. Oncol.* 2005; 23: 61–67.