

Etiopatogeneza infekcyjna chłoniaków

Infectious etiopathogenesis of lymphomas

Ewa Stefanko, Tomasz Wróbel

Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku, Akademia Medyczna, Wrocław

Streszczenie

Chłoniaki stanowią heterogenną grupę nowotworów układu chłonnego zarówno pod względem epidemiologicznym, histopatologicznym, jak i klinicznym. Na podstawie wielu badań epidemiologicznych potwierdzono infekcyjną etiopatogenezę niektórych ich podtypów. Czynniki infekcyjne mogą wpływać na powstawanie chłoniaków poprzez bezpośredni tropizm w stosunku do limfocytów, prowadząc do ich transformacji nowotworowej, indukcję immunosupresji lub poprzez przewlekłą stymulację układu odpornościowego. W artykule omówiono najczęstsze patogeny związane z rozwojem chłoniaków nieziarniczych i chłoniaka Hodgkina.

Słowa kluczowe: chłoniak Hodgkina, chłoniaki nieziarnicze, czynniki infekcyjne

Hematologia 2010; 1, 4: 288–295

Abstract

Lymphomas are heterogeneous group of malignant diseases of lymphatic system in terms of epidemiological, histopathological and clinical behaviour. Many epidemiological studies have confirmed infectious etiopathogenesis of some subtypes of lymphomas. Infectious agents may influence the formation of lymphomas by direct tropism for lymphocytes leading to their neoplastic transformation, induction of immunosuppression, or by chronic stimulation of the immune system. This article presents the most common pathogens associated with the development of non-Hodgkin and Hodgkin lymphomas.

Key words: Hodgkin lymphoma, non-Hodgkin lymphomas, infectious agents

Hematologia 2010; 1, 4: 288–295

Wprowadzenie

Chłoniak Hodgkina (HL, *Hodgkin lymphoma*) oraz chłoniaki nieziarnicze (NHL, *non-Hodgkin lymphoma*) należą do złośliwych chorób limfoproliferacyjnych, stanowiących heterogenną grupę pod względem epidemiologicznym, histopatologicznym i klinicznym. Podłożem etiologicznym tych schorzeń są czynniki osobnicze, środowiskowe oraz infekcyjne. Szacuje się, że co roku na całym świecie

zakażenia są przyczyną około 85 000 przypadków chłoniaków [1]. Do głównych czynników infekcyjnych związanych z etiopatogenezą tych chorób zalicza się:

1. Wirusy limfotropowe, w tym wirus Epstein-Barr (EBV, *Epstein-Barr virus*), ludzki wirus opryszczki 8/wirus opryszczki związany z mięsakiem Kaposiego (HHV8/KSHV, *human herpesvirus 8/Kaposi sarcoma-associated herpesvirus*), ludzki retrowirus T-limfocytotropowy

- (HTLV-1, *human T lymphotropic virus type 1*). Patogeny te charakteryzują się tropizmem w stosunku do limfocytów i komórek nabłonka, powodując zaburzenia ich funkcjonowania i w konsekwencji patologiczną proliferację.
2. Czynniki powodujące immunosupresję, w tym ludzki wirus niedoboru odporności (HIV, *human immunodeficiency virus*). Wirus ten powoduje głębokie niedobory limfocytów T CD4+, prowadząc do powstania zespołu nabytego niedoboru odporności (AIDS, *acquired immunodeficiency syndrome*), który stanowi ważny czynnik ryzyka rozwoju chłoniaków, szczególnie o agresywnym przebiegu klinicznym.
 3. Czynniki wywołujące przewlekłą stymulację układu odpornościowego, w tym *hepatitis C virus* (HCV), *hepatitis B virus* (HBV), *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), *Campylobacter jejuni* (*C. jejuni*), *Chlamydia psittaci* (*C. psittaci*), *Borrelia burgdorferi* (*B. burgdorferi*), *Plasmodium falciparum*. Przewlekła stymulacja immunologiczna prowadzi do trwałej aktywacji limfocytów z ich wtórną transformacją nowotworową [2].

Wirusy limfotropowe

Wirus Epstein-Barr

Do rodziny *Herpesviridae* należy EBV, który jest patogenem powszechnie występującym w populacji ludzkiej. Bezobjawowi nosiciele stanowią około 95% ogólnej populacji. Wirus pierwotnie zakaża komórki gruczołowe ślinianek i przenosi się drogą kropelkowo-ślinową poprzez bliski kontakt, a także w wyniku przetoczenia krwi lub przeszczepienia. Charakteryzuje się tropizmem głównie w stosunku do komórek nabłonka, limfocytów B; wykryto go także w niewielkim odsetku limfocytów T [3]. Wyróżnia się 2 typy EBV — A i B występujące na całym świecie, z przewagą typu B w krajach afrykańskich. W przebiegu infekcji EBV obserwuje się pierwotną fazę zakażenia, tj. w wyniku pierwszego kontaktu z wirusem u osób seronegatywnych, fazę latentną bez objawów klinicznych oraz wtórne postaci zakażenia u chorych z niedoborami odporności. Zakażenie pierwotne może przebiegać w postaci mononukleozy zakaźnej, zespołu przewlekłego zmęczenia i X-zależnego zespołu limfoproliferacyjnego. Uważa się, że EBV ma właściwości protoonkogenne i jest czynnikiem współdziałającym w etiopatogenezie wielu chorób rozrostowych, w tym chłoniaków [4].

Wirus zaburza funkcjonowanie limfocytów B poprzez indukowanie ekspresji specyficznych białek w fazie latentnej zakażenia. Białka te modulują

cykl komórkowy, przekazywanie wewnątrzkomórkowe oraz procesy apoptozy. Najważniejsze z nich to 6 antygenów jądrowych EBV (EBNA, *EBV nuclear antigens type 1-6*) oraz 3 białka błonowe (LMP, *latent membrane proteins type 1, 2A, 2B*) [5]. Ekspresja tych antygenów w różnych nowotworach o udowodnionym związku z zakażeniem EBV pozwoliła na wyodrębnienie 4 typów infekcji latentnej [6].

Infekcja latentna typu 0 budzi najwięcej kontrowersji, gdyż wiedza o niej opiera się na domniemaniach o trwałym zakażeniu limfocytów B przez EBV, jednak o ekspresji na tyle niskiej, że wirusowe mRNA lub białka nie są wykrywane obecnie dostępnymi metodami. Typ 1, związany głównie z chłoniakiem Burkitta (BL, *Burkitt lymphoma*), charakteryzuje się ekspresją antygeny jądrowego EBV typu 1 (EBNA1) oraz EBER (*EBV-encoded RNA*). Typ 2, charakterystyczny dla EBV-pozytywnych (EBV+) HL, jest związany z ekspresją EBER, EBNA1 oraz białek błonowych LMP1, LMP2A i LMP2B. Inne antygeny jądrowe wirusa nie są wykrywalne. W typie 3, typowym dla niektórych chłoniaków limfoblastycznych i schorzeń limfoproliferacyjnych powstałych po transplantacjach, charakterystyczne jest występowanie szerokiego spektrum latentnych antygenów, takich jak EBNA1, 2, 3A, 3B, 3C oraz LMP1, 2A, 2B i EBER. Powyższa klasyfikacja ma charakter prowizoryczny, lecz jest przydatna w określaniu odrębnych profili ekspresji genów w fazie latencji w różnych typach chłoniaków [7]. Trwają badania nad rolą wirusowego i komórkowego mikro-RNA w zainfekowanych przez EBV limfocytach B [8].

Białka wirusowe spełniają wiele ważnych funkcji. Antygen jądrowy EBNA1 koduje sekwencję aminokwasów Gly-Gly-Ala, która zapobiega degradacji wirusa oraz blokuje prezentację wirusa limfocytom T cytotoksycznym (Tc) przez komórki prezentujące antygen. Brak pobudzenia limfocytów Tc powoduje supresję odpowiedzi komórkowej. Z kolei białko LMP1 przyłącza się do wewnątrzkomórkowego fragmentu receptora dla czynnika martwicy nowotworów (TRAF, *tumor necrosis factor receptor-associated factor*). Czynniki martwicy nowotworów (TNF, *tumor necrosis factor*) ma właściwości plejotropowe. Poprzez receptor p55 TNF indukuje apoptozę, a po związaniu się z receptorem p75 warunkuje proliferację komórkową. Białko LMP1, poprzez związanie z białkami TRAF-1 i TRAF-2 połączonymi z wewnątrzkomórkowym fragmentem receptora p75, prowadzi do aktywacji czynników antyapoptycznych, a tym samym do proliferacji zainfekowanych limfocytów B. U pacjentów immunokompetentnych replikacja EBV i proliferacja zakażonych

limfocytów B jest ograniczona ze względu na sprawne funkcjonowanie odpowiedzi komórkowej regulowanej przez limfocyty T. Natomiast u pacjentów w immunosupresji istnieje zwiększone ryzyko rozwoju HL i NHL z powodu zaburzonego nadzoru immunologicznego nad namnażaniem się zakażonych EBV limfocytów B [9].

Zależność epidemiologiczną między zakażeniem EBV a HL była obserwowana od czasu wykrycia wirusa w 1964 roku [10], natomiast obecność tego patogenu w komórkach Hodgkina/Reed-Sternberga (HRS) Weiss i wsp. [11] stwierdzili dopiero w latach 80. XX wieku. Komórki HRS zakażone EBV wykazują ekspresję EBER, EBNA1 oraz LMP1 i LMP2A [12]. W największym odsetku występują one u dzieci z HL do 10. roku życia (40–85% wszystkich przypadków) oraz u osób starszych powyżej 75. roku życia (45–80%) [13]. W skandynawskim badaniu kohortowym wykazano, że mononukleozą zwiększa ryzyko rozwoju HL 2,5-krotnie, w szczególności postaci EBV+ [14]. Glaser i wsp. [13] zaobserwowali, że EBV najczęściej występuje w podtypie histologicznym z zanikiem limfocytów (LD, *lymphocyte depletion*) u pacjentów do 14. i 40.–54. roku życia. Znaczna przewaga EBV+ HL w dzieciństwie może wynikać z pierwotnego zakażenia tym wirusem, a u osób starszych — z utraty kontroli immunologicznej utajonych infekcji. Nieznaczny odsetek EBV+ HL wśród młodych dorosłych może być wynikiem opóźnionego pierwotnego zakażenia u tych chorych. Mówi się także o znaczeniu podatności genetycznej w rozwoju EBV+ HL, ponieważ wykazano zależność między występowaniem określonego polimorfizmu HLA klasy I a zachorowaniem na mononukleozę i EBV+ HL [15].

Zakażenie EBV ma również związek z etiopatogenezą NHL. Infekcja EBV leży u podłoża 98% endemicznych postaci BL w Afryce i 20% postaci sporadycznych. W obu tych przypadkach chorobie towarzyszy charakterystyczna translokacja genu *myc* w okolicę regulatorową genu immunoglobulinowego (*IG*), czyli t(8;14). W badaniach seroepidemiologicznych wśród afrykańskich dzieci wykazano, że serokonwersja EBV poprzedza o 8–10 lat wystąpienie chłoniaka [16]. W komórkach BL można stwierdzić latentne antygeny białkowe EBV, w tym EBNA1 i EBER. Brak EBV w niektórych przypadkach BL dowodzi, że patogen ten jest tylko jednym z czynników wpływających na rozwój choroby.

Zakażenie EBV odgrywa także rolę w patogenezie innych postaci NHL, szczególnie w przebiegu wrodzonej lub nabytej immunosupresji. Jatrogena immunosupresja poprzyszczepowa powoduje

utrata kontroli nad infekcją EBV i może prowadzić do rozwoju schorzeń limfoproliferacyjnych [17]. Do chłoniaka o udowodnionej etiologii EBV zalicza się EBV+ chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL, *diffuse large B cell lymphoma*) u osób starszych. Choroba występuje po 50. roku życia, a częstość zachorowania wzrasta z wiekiem. W około 70% przypadków choroba obejmuje lokalizacje pozawęzłowe, w tym skórę, płuca, migdałki oraz jamę brzuszną, natomiast w 30% przypadków stwierdza się izolowane zajęcie węzłów chłonnych. Przebieg EBV+ DLBCL ma charakter agresywny, z Międzynarodowym Wskaźnikiem Prognostycznym (IPI, *International Prognostic Index*) wysokiego ryzyka u więcej niż 50% chorych przy rozpoznaniu i średnim czasem przeżycia około 2 lat. W komórkach chłoniakowych można stwierdzić ekspresję antygenów EBV, w tym LMP1 (94%) oraz EBNA1 (28%) [18].

Istnieje również podtyp DLBCL związany z przewlekłym zapaleniem (*DLBCL-associated with chronic inflammation*), którego główną lokalizacją są jamy ciała. Chłoniak rozwijający się na podłożu przewlekłego, ropnego zapalenia opłucnej (PAL, *pyothorax-associated lymphoma*) stanowi jeden z głównych podtypów tej grupy DLBCL i ma związek z infekcją EBV. Okres między rozwojem stanu zapalnego a powstaniem PAL wynosi około 10 lat. Związek tego typu chłoniaka z EBV można określić na podstawie ekspresji antygenów latentnych w komórkach chłoniakowych, w tym EBNA2, LMP1 i EBNA1. Przebieg choroby ma także charakter agresywny, z 5-letnim przeżyciem wynoszącym 20–35% [19].

Zakażenie EBV dotyczy nie tylko limfocytów B, ale również komórek naturalnej cytotoksyczności (NK, *natural killer*) i limfocytów T. Związek z infekcją EBV wykazano w agresywnym chłoniaku z komórek NK (*aggressive NK-cell lymphoma*). Ponad 90% przypadków wykazuje klonalne, episomalne (zawarte w cytoplazmie) formy EBV. Chłoniak ten w większości przypadków występuje u młodych dorosłych, z częstym zajęciem szpiku kostnego, krwi obwodowej, śledziony i wątroby. Słaba odpowiedź na chemioterapię oraz wczesna wznowa choroby po uzyskaniu remisji znacznie skracają średni czas przeżycia pacjentów, który wynosi nierzadko mniej niż 2 miesiące [20].

W klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) wyodrębniono także EBV+ systemową chorobę limfoproliferacyjną T-komórkową u dzieci (*EBV+ T-cell lymphoproliferative disease*), która charakteryzuje się klonalną proliferacją zainfekowanych EBV limfocytów T. Choroba ta może się pojawić w niedługim czasie po

pierwotnym zakażeniu wirusem lub w przebiegu przewlekłej, aktywnej infekcji EBV (CAEBV, *chronic active EBV infection*). Charakteryzuje się szybką progresją z zajęciem wielu narządów. Prawie 100% przypadków uwidacznia episomalne formy EBV oraz mutacje w zakresie genu *LMP1* [21].

Silny związek z zakażeniem EBV wydaje się prawdopodobny w pozawęzłowym chłoniaku z komórek NK/T, typu nosowego (*extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type*). Chłoniak ten jest związany z infekcją latentną EBV typu 2, wykazując ekspresję EBNA1, EBNA2 i LMP, oraz cechując go liczne delecje w zakresie genu *LMP1*. Lokalizacja tego nowotworu obejmuje jamę nosową, nosogardziel oraz zatoki przynosowe. Rokowanie jest niepomyślne. Do niekorzystnych czynników rokowniczych zalicza się III–IV stopień zaawansowania klinicznego według klasyfikacji *Ann Arbor*, IPI powyżej 2, zajęcie kości i skóry w przebiegu choroby, wysokie miano EBV DNA oraz obecność komórek EBV+ w szpiku kostnym [22, 23].

Ludzki wirus opryszczki 8/wirus opryszczki związany z mięsakiem Kaposiego

Podobnie jak EBV, HHV8/KSHV należy do rodziny *Herpesviridae* i charakteryzuje się tropizmem w stosunku do makrofagów, komórek dendrytycznych, keratynocytów, komórek podścieliska szpiku kostnego i limfocytów B, nie zakaża natomiast komórek NK i limfocytów CD8+. Obecność HHV8 wykazano w ślinie, nasieniu, tkance mózgowej i zwojach nerwowych, wydzielinie z szyjki macicy oraz w komórkach śródbłonna. Został on po raz pierwszy wyizolowany z mięsaka Kaposiego w 1994 roku.

Według danych epidemiologicznych u 95% zakażonych HIV stwierdza się współistnienie HHV8, natomiast w ogólnej populacji częstość nosicielstwa waha się od 2% do 10% (najwięcej w krajach basenu Morza Śródziemnego). Istnieją dane wskazujące, że wirus ten przenosi się drogą płciową, ale prawdopodobne są także inne drogi zakażenia [24].

Zakażenie HHV8/KSHV jest jednym z czynników etiologicznych choroby Castelmiana oraz chłoniaków B-komórkowych, w tym pierwotnego chłoniaka wysiękowego (PEL, *primary effusion lymphoma*) [25]. Produkty białkowe genów HHV8/KSHV, ulegających ekspresji w fazie latentnej zakażenia, powodują zwiększoną proliferację i zaburzenia w procesie apoptozy zainfekowanych limfocytów. Prowadzi to do klonalnej ekspansji z wtórną transformacją nowotworową. Do najważniejszych białek latentnych tego wirusa należą antygen jądrowy LANA1/ORF73 (*latent nuclear antigen-1/ORF73*) biorący udział w replikacji wirusowego DNA, wiru-

sowa cyklina v-Cyc (ORF72) oraz wirusowa interleukina 6 (vIL-6, *virus interleukine 6*) [26]. Cyklina v-Cyc wykazuje podobieństwo do ludzkiej cykliny D i, przylączając kinazę 6 (CDK6), powoduje oporność na inhibitory CDK, a w konsekwencji — niekontrolowane podziały komórkowe. Białko vIL-6 indukuje proliferację zakażonych komórek, a poprzez czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF, *vascular endothelial growth factor*) — także proces angiogenezy.

Większość przypadków PEL zależnych od HHV8/KSHV pojawia się u młodych mężczyzn pozostających w głębokiej immunosupresji spowodowanej HIV, często z towarzyszącą infekcją EBV [27]. Istnieją również przypadki PEL HIV- i EBV-negatywne, co może wskazywać na kluczową rolę HHV8/KSHV w patogenezie tego chłoniaka. U około 50% pacjentów z PEL dochodzi do rozwoju mięsaka Kaposiego [28]. Jądra komórek chłoniakowych wykazują charakterystyczny dla HHV8/KSHV antygen LANA1/ORF73. Jest to jeden z niezbędnych elementów potwierdzających rozpoznanie PEL. Mimo obecności EBV EBV w niektórych przypadkach, antygen latentny LMP1 jest niewykrywalny [28, 29]. Przebieg kliniczny PEL jest agresywny, ze średnią czasu przeżycia krótszą niż 6 miesięcy [30].

Układową chorobę Castelmiana często rozpoznaje się u chorych HIV+, u których w niemal wszystkich przypadkach stwierdza się koinfekcję z HHV8/KSHV. W klasyfikacji WHO wyróżniono także chłoniaka z dużych limfocytów B, powstającego na podłożu związanej z HHV8 układowej choroby Castelmiana (HHV8-MCD, *HHV8-associated multicentric Castelman disease*). Nasilenie objawów klinicznych choroby u pacjentów z HHV8-MCD zależy od liczby kopii wirusa w komórkach jednojądrzastych krwi obwodowej [29]. Chłoniak charakteryzuje się monoklonalną proliferacją zainfekowanych HHV8 limfocytów przypominających plazmablasty z ekspresją IgM. U chorych niezakażonych HIV chłoniak ten występuje w regionach endemicznego występowania HHV8 (kraje afrykańskie) [31].

Ludzki retrowirus T-limfocytotropowy

Należący do retrowirusów HTLV-1 najczęściej występuje w południowo-zachodniej Japonii, na Wyspach Karaibskich i w niektórych regionach afrykańskich. Uważa się, że krwiopochodne, wertykalne i perinatalne zakażenie następuje nie przez wolne cząsteczki wirusowe, ale przez zainfekowane limfocyty. Komórką przenoszącą zakażenie jest limfocyt CD4+.

Wirusa wyizolowano z komórek osób chorych na białaczkę/chłoniaka T-komórkowego typu doro-

słego (ATLL, *adult T-cell lymphoma/leukemia*) [32], a także z tkanek chłoniaków skórnych [33]. Transformację nowotworową zakażonych limfocytów T HTLV-1 wywołuje poprzez wirusowe białko Tax kodowane przez region pX HTLV-1. Białko Tax odpowiada za transkrypcję wirusową, a także wpływa na różnorodne mechanizmy, kluczowe dla wzrostu i podziału komórek, których celem jest ułatwienie replikacji wirusowej. Znane jest ono jako aktywator ekspresji wielu genów w zakażonych HTLV-1 limfocytach, w tym czynnika transkrypcyjnego NF κ B oraz białka CBP (*CREB-binding protein*). Dodatkowo aktywuje promotory genów dla cytokin i chemokin, w tym interleukiny 1 α , -6, -8, TNF β , granulocytarnego czynnika wzrostu (G-CSF, *granulocyte colony stimulating factor*) i kolonii granulocytarno-makrofagowych (GM-CSF, *granulocyte-macrophage colony stimulating factor*), receptorów dla IL-2 (IL-2R α) i IL-15 (IL-15R), inhibitorów apoptozy (Bcl-XL) i cyklin D1 i D2 [34]. Białko Tax ma także zdolność hamowania antyjonogenu p53 [35].

W proliferacji limfocytów T zakażonych przez HTLV-1, a tym samym w procesie onkogenezy, patogenetyczną rolę odgrywa także wirusowy czynnik transkrypcyjny HBZ (*HTLV-1, basic leucine zipper factor*) [36]. W prawie 100% przypadków chorych na ATLL wykrywa się DNA wirusa w tkance nowotworowej oraz przeciwciała przeciwko HTLV-1. Tylko u 2% nosicieli HTLV-1 dochodzi do rozwoju ATLL, co sugeruje, że nie tylko wirus jest przyczyną powstawania nowotworu. Choroba cechuje się długim okresem latencji, a pacjenci zazwyczaj ulegają ekspozycji na HTLV-1 we wczesnym okresie życia. Schorzenie ujawnia się u dorosłych około 6. dekadzie życia i charakteryzuje agresywnym przebiegiem prowadzącym do zgonu w ciągu kilku miesięcy [37, 38].

Czynniki infekcyjne powodujące immunosupresję

Ludzki wirus niedoboru odporności

Ludzki wirus niedoboru odporności wykazuje tropizm wobec makrofagów i limfocytów CD4+. Replikacja tego patogenu w zakażonym organizmie następuje wraz z podziałem komórek gospodarza, co oznacza, że zakażenie trwa do końca życia. Liczne, wtórne choroby w przebiegu infekcji HIV są wynikiem obniżenia odporności komórkowej w przebiegu AIDS. Przebiega on w postaci zakażeń drobnoustrojami oportunistycznymi i występowania nowotworów typu mięsaka Kaposiego, chłoniaków i innych.

Chłoniaki są powszechnie występującym nowotworem wśród pacjentów HIV+. Występują 60–200-

-krotnie częściej niż NHL i 8-krotnie częściej niż HL w ogólnej populacji [39]. Chłoniaki związane z zakażeniem HIV stanowią heterogenną grupę. Ich przebieg kliniczny jest zazwyczaj agresywny; charakteryzują się zajęciem narządów pozawęzłowych oraz ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Najczęściej występującymi chłoniakami u chorych HIV+ są BL (40–50%), DLBCL (30–40%), a także PEL i chłoniak plazmablastyczny, szczególnie jamy ustnej [40]. Podtypy te są ściśle związane z infekcją EBV i HHV8/KSHV, które w stanie immunosupresji powodują niekontrolowane rozprzestrzenianie się zakażonych przez nie limfocytów. Genom EBV jest obserwowany w komórkach chłoniakowych w 30–70% przypadkach NHL związanych z HIV.

Czynniki powodujące przewlekłą stymulację układu odpornościowego

Wirus *hepatitis C* i wirus *hepatitis B*

Potencjalny związek między infekcją HCV a NHL opiera się na wynikach wielu badań epidemiologicznych, w których wykazano, że ryzyko ich występowania u pacjentów zakażonych HCV jest 2–4 razy wyższe niż w ogólnej populacji [41]. Giordano i wsp. [42] zaobserwowali, że infekcja HCV poprzedza wystąpienie NHL średnio o około 7 lat. Do najczęściej występujących schorzeń limfoproliferacyjnych o udowodnionym związku z HCV zalicza się chłoniaki strefy brzeżnej (MZL, *marginal zone lymphoma*), a szczególnie podtyp śledzionowy (SMZL, *splenic marginal zone lymphoma*). Hermine i wsp. [43] zaobserwowali, że u pacjentów z SMZL oraz współistniejącą infekcją HCV leczenie interferonem prowadziło do regresji chłoniaka.

U podstawy etiopatogenezy chłoniaków u chorych HCV+ leży przewlekła stymulacja limfocytów B. Wirus aktywuje limfocyty B poprzez kompleks receptora B-komórkowego (BCR, *B-cell receptor*) oraz białek powierzchniowych zawierających receptor CD81 związany z CD19 i CD21. Wzajemna kostymulacja kompleksu CD19/CD21/CD81 z BCR obniża próg aktywacji limfocytów B z ich następczą proliferacją. Antygen CD81 staje się pośrednikiem w interakcji między komórką B a HCV. Receptor ten ma zdolność przyłączenia do białka otoczki wirusa (E2). Powierzchniowe IG anty-HCV na limfocytach B, poprzez CD81, wchodzi w interakcje z wirusowym antygenem E2, powodując proliferację komórek B [44]. Machida i wsp. [45] wykazali, że ekspozycja limfocytów B na zakażenie HCV wiąże się ze zwiększonym ryzykiem rozwoju mutacji punktowych, w tym w genie kodującym łańcuch ciężki IG i *bcl-6*. Mutacje te były obserwowane w chłoniakach

związanych z zakażeniem HCV i w pierwotnym raku wątroby, natomiast niewykrywalne w chłoniakach HCV- i raku wątroby, którego podłożem była infekcja HBV [45].

Biorąc pod uwagę związek między przewlekłą infekcją HCV i NHL, zależność między HBV i chłoniakami wydaje się również prawdopodobna, mimo że w piśmiennictwie informacje na temat tej korelacji są ograniczone. Antygen HBV częściej stwierdza się u pacjentów z NHL niż w populacji ogólnej [46]. Dodatkowo Ulcickas Yood i wsp. [47] wykazali, że przewlekła infekcja HBV 3-krotnie częściej predysponuje do rozwoju NHL w porównaniu z pacjentami HBV-.

Helicobacter pylori

Helicobacter pylori (obecnie zwany *Epsilonproteobacteria*) należy do spiralnych bakterii Gram-ujemnych. Infekcja *H. pylori* dotyczy około 50% populacji. Bakteria ta jest odpowiedzialna za przewlekły stan zapalny żołądka, który może ulegać progresji do wrzodów trawiennych, gruczolakoraka lub chłoniaka typu MALT (*mucosa-associated lymphoid tissue*).

Początkowo *H. pylori* wywołuje ostre zapalenie części przedodźwiernikowej żołądka, które po kilku tygodniach przechodzi w przewlekłe. O patogennym wpływie *H. pylori* na błonę śluzową przewodu pokarmowego decyduje między innymi genetyczna charakterystyka bakterii. Około 70% pacjentów z wrzodami trawiennymi jest zakażonych szczepami *H. pylori* z genem *CagA*, który wchodzi w skład około kilkudziesięciu genów warunkujących zjadliwość bakterii i tworzących tak zwaną wyspę patogenności *H. pylori*. Chłoniaki typu MALT powstają z pozawęzłowych agregatów tkanki limfoidalnej, a u ich podłoża leży przewlekły stan zapalny. W wielu badaniach wykazano związek między przewlekłym stanem zapalnym żołądka wywołanym *H. pylori* a chłoniakiem typu MALT żołądka (GML, *gastric MALT lymphoma*). Jednym z istotnych potwierdzeń tej zależności jest fakt, że we wczesnym stadium zaawansowania chłoniaka ten w około 75% przypadków ulega regresji po leczeniu jedynie eradycją *H. pylori* [48].

Patogen ten aktywuje odpowiedź immunologiczną humoralną i komórkową poprzez liczne cytokiny prozapalne, spośród których kluczową rolę odgrywa $IL-1\beta$. Odpowiedź ta jest również związana z produkcją uszkodzających DNA reaktywnych form tlenu (ROS, *reactive oxygen species*) przez neutrofile. Produkcja ROS powoduje uruchomienie mechanizmów antyoksydacyjnych, w tym systemu glutationu poprzez aktywację S-transferazy glutationu

(GST, *glutathione S-transferase*). Koincydencja genotypów $IL-1RN\ 2/2$ oraz GST T1 *null* znacząco zwiększa ryzyko GML [49].

Wyniki wielu badań klinicznych wskazują na fakt, że proliferacja i różnicowanie komórek chłoniaka GML zależą od *H. pylori*-specyficznych limfocytów CD4+, które powodują aktywację i proliferację komórek B poprzez ligand CD40 obecny na komórkach CD4+ oraz cytokin uwalnianych przez limfocyty Th2 [50]. Yamasaki i wsp. [51] wykazali, że ważnym antygenem *H. pylori* odgrywającym rolę w patogenezie GML jest białko szoku cieplnego o masie 60 kDa (*hsp60*, *heat shock protein 60*). Antygen ten powoduje zwiększoną ekspresję CD40 oraz wzmożoną produkcję $IL-4$ przez komórki jednojądrzaste krwi obwodowej (PBMC, *peripheral blood mononuclear cells*) pacjentów z GML. Obserwowano także obniżone stężenie interferonu γ [51]. Odpowiedź immunologiczna skierowana na *hsp60* powoduje aktywację limfocytów T, konsekwencją której jest proliferacja komórek B obserwowana podczas przewlekłego zakażenia *H. pylori*.

Chlamydia psittaci

Chlamydie należą do powszechnie występujących bakterii i są bezwzględnie pasożytami wewnątrz komórek eukariotycznych. *Chlamydia psittaci* to czynnik etiologiczny choroby ptasiej (*psittacosis*) i jest uważana za domniemany czynnik etiopatogenetyczny chłoniaka typu MALT przydatków oka (OAML, *ocular adnexal MALT lymphoma*). Związek ten potwierdzono, izolując *C. psittaci* z PBMC i wymazów spojówkowych pacjentów z OAML [52]. Obserwuje się również częsty związek występowania tej bakterii z rozwojem DLBCL, szczególnie skóry i pierścienia Waldeyera [53] oraz udział w patogenezie chłoniaka MALT przewodu pokarmowego i układu oddechowego [54].

Inne czynniki infekcyjne powodujące przewlekłą stymulację immunologiczną

Wydaje się, że *B. burgdorferi*, główny czynnik etiologiczny boreliozy z Lyme, ma związek z pierwotnymi chłoniakami skórnymi. Wyniki wielu badań serologicznych i molekularnych wykazują korelacje między przewlekłym zanikowym zapaleniem skóry, które jest jednym z objawów choroby z Lyme, a skórnymi chłoniakami B-komórkowymi [55, 56]. U 10–40% chorych z chłoniakami skórnymi typu MALT oraz u 15–26% pacjentów ze skórnymi postaciami chłoniaka grudkowego i DLBCL wykryto DNA dla *B. burgdorferi* [55]. Opisano również zależność między występowaniem *B. burgdorferi* a chłoniakiem z komórek płaszczka [57].

W wielu niepotwierdzonych badaniach sugeruje się zależność między immunoproliferacyjną chorobą jelit (IPSID, *immunoproliferative small intestinal disease*), która jest odmianą chłoniaka MALT, a *C. jejuni* [58]. Jest on nie tylko czynnikiem etiologicznym chorób zapalnych jelit przebiegających z biegunką, ale również przewlekłej choroby Guillain-Barré. Za współudziałem *C. jejuni* w patogenezie IPSID może przemawiać regresja zmian limfoproliferacyjnych po zastosowaniu antybiotyków o szerokim spektrum działania [59].

Postuluje się również, że *Plasmodium falciparum* — główny czynnik etiologiczny malarii — może powodować przewlekłą stymulację układu immunologicznego, a w konsekwencji — rozwój endemicznej postaci BL [60].

Podsumowanie

Związek między niektórymi podtypami chłoniaków a czynnikami infekcyjnymi potwierdzono w wielu badaniach klinicznych i obserwacjach epidemiologicznych. Dzięki zwiększonej dostępności do zaawansowanych technik molekularnych liczba wykrywanych czynników zakaźnych związanych z rozwojem chłoniaków może w dalszym ciągu rosnąć. Stwarza to możliwości lepszej profilaktyki i skuteczniejszego leczenia chłoniaków, których etiopatogeneza zależy od czynników infekcyjnych.

Piśmiennictwo

- Parkin D.M. The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002. *Int. J. Cancer* 2006; 118: 3030–3044.
- Hjalgrim H., Engels E.A. Infectious aetiology of Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas: a review of the epidemiological evidence. *J. Intern. Med.* 2008; 264: 537–548.
- Young L.S., Rickinson A.B. Epstein-Barr virus: 40 years on. *Nat. Rev. Cancer* 2004; 4: 757–768.
- Kieff E., Rickinson A. Epstein-Barr virus and its replication. W: Knipe D.M., Howley P.M. (red.). *Virology*. Lippincott Williams and Wilkins Ltd., Philadelphia 2001: 2511–2574.
- Babcock G.J., Hochberg D., Thorley-Lawson A.D. The expression pattern of Epstein-Barr virus latent genes in vivo is dependent upon the differentiation stage of the infected B cell. *Immunity* 2000; 13: 497–506.
- Shah K.M., Young L.S. Epstein-Barr virus and carcinogenesis: beyond Burkitt's lymphoma. *Clin. Microbiol. Infect.* 2009; 15: 982–988.
- Kelly G., Bell A., Rickinson A. Epstein-Barr virus-associated Burkitt lymphoma genesis selects for downregulation of the nuclear antigen EBNA2. *Nat. Med.* 2002; 8: 1098–1104.
- Cai X., Schafer A., Lu S. i wsp. Epstein-Barr virus microRNAs are evolutionarily conserved and differentially expressed. *PLoS Pathog.* 2006; 2: e23.
- Thorley-Lawson D.A., Gross A. Persistence of the Epstein-Barr virus and the origins of associated lymphomas. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 1328–1337.
- Epstein M.A., Achong B.G., Barr Y.M. Virus particles in cultured lymphoblasts from Burkitt's lymphoma. *Lancet* 1964; 1: 702–703.
- Weiss L.M., Strickler J.G., Warnke R.A., Purtilo D.T., Sklar J. Epstein-Barr viral DNA in tissues of Hodgkin's disease. *Am. J. Pathol.* 1987; 129: 86–91.
- Levine P.H., Pallesen G., Ebbesen P., Harris N., Evans A.S., Müller N. Evaluation of Epstein-Barr virus antibody patterns and detection of viral markers in the biopsies of patients with Hodgkin's disease. *Int. J. Cancer* 1994; 59: 48–50.
- Glaser S.L., Lin R.J., Stewart S.L. i wsp. Epstein-Barr virus-associated Hodgkin's disease: epidemiologic characteristic in international data. *Int. J. Cancer* 1997; 70: 375–382.
- Hjalgrim H., Askling J., Sørensen P. i wsp. Risk of Hodgkin's disease and other cancers after infectious mononucleosis. *J. Natl. Cancer Inst.* 2000; 92: 1522–1528.
- Nielsen M., Jarrett R.F., Hepkema B. i wsp. HLA-A*02 is associated with a reduced risk and HLA-A*01 with an increased risk of developing EBV+ Hodgkin lymphoma. *Blood* 2007; 110: 3310–3315.
- Magrath I. The pathogenesis of Burkitt's lymphoma. *Adv. Cancer Res.* 1990; 55: 133–270.
- Andreone P., Gramenzi A., Lorenzini S. i wsp. Posttransplantation lymphoproliferative disorders. *Arch. Intern. Med.* 2003; 163: 1997–2004.
- Oyama T., Yamamoto K., Asano N. i wsp. Age-related EBV-associated B-cell lymphoproliferative disorders constitute a distinct clinicopathologic group: a study of 96 patients. *Clin. Cancer Res.* 2007; 13: 5124–5132.
- Petitjean B., Jardin F., Joly B. i wsp. Pyothorax-associated lymphoma: a peculiar clinicopathologic entity derived from B cells at late stage of differentiation and with occasional aberrant dual B- and T-cell phenotype. *Am. J. Surg. Pathol.* 2002; 26: 724–732.
- Suzuki R., Suzumiya J., Nakamura S. i wsp. NK-cell Tumor Study Group. Aggressive natural killer-cell leukemia revisited: large granular lymphocyte leukemia of cytotoxic NK cells. *Leukemia* 2004; 18: 763–770.
- Quintanilla-Martinez L., Kumar S., Fend F. i wsp. Fulminant EBV(+) T-cell lymphoproliferative disorder following acute/chronic EBV infection: a distinct clinicopathologic syndrome. *Blood* 2000; 96: 443–451.
- Wang T.T., Wang Z. Recent advances on extranodal NK/T-cell lymphoma of nasal type. *J. Exp. Hematol.* 2009; 17: 1624–1628.
- Seishima M., Yuge M., Kosugi H., Nagasaka T. Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type, possibly arising from chronic Epstein-Barr virus infection. *Acta Derm. Venereol.* 2010; 90: 102–103.
- Martin J.N., Ganem D.E., Osmond D.H., Page-Shafer K.A., Macrae D., Kedes D.H. Sexual transmission and the natural history of human herpesvirus 8 infection. *N. Engl. J. Med.* 1998; 338: 948–954.
- Carbone A., Ghoghini A. KSHV/HHV8-associated lymphomas. *Br. J. Haematol.* 2008; 140: 13–24.
- Schulz T.F. KSHV/HHV8-associated lymphoproliferations in the AIDS setting. *Eur. J. Cancer* 2001; 37: 1217–1226.
- Said W., Chien K., Takeuchi S. i wsp. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (KSHV or HHV8) in primary effusion lympho-

- ma: ultrastructural demonstration of herpesvirus in lymphoma cells. *Blood* 1996; 87: 4937–4943.
28. Ansari M.Q., Dawson D.B., Nador R. i wsp. Primary body cavity-based AIDS-related lymphomas. *Am. J. Clin. Pathol.* 1996; 105: 221–229.
 29. Dupin N., Fisher C., Kellam P. i wsp. Distribution of human herpesvirus-8 latently infected cells in Kaposi's sarcoma, multicentric Castleman's disease, and primary effusion lymphoma. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1999; 96: 4546–4551.
 30. Ghosh S.K., Wood C., Boise L.H. i wsp. Potentiation of TRAIL-induced apoptosis in primary effusion lymphoma through azidothymidine-mediated inhibition of NF- κ B. *Blood* 2003; 101: 2321–2327.
 31. Boshoff C., Weiss R.A. Epidemiology and pathogenesis of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 2001; 356: 517–534.
 32. Manns A., Hisada M., La Grenade L. Human T-lymphotropic virus type I infection. *Lancet* 1999; 353: 1951–1958.
 33. Poiesz B.J., Poiesz M.J., Choi D. Human T-cell lymphoma/leukemia virus-associated T-cell lymphoma and leukemia. W: Wiernik C.P.H., Canellos G.P., Dutcher J.P., Kyle R.A. (red.). *Neoplastic diseases of the blood*. Cambridge University Press, Cambridge 2003: 141–164.
 34. Horiuchi S., Yamamoto N., Dewan M.Z. i wsp. Human T-cell leukemia virus type-I Tax induces expression of interleukin-6 receptor (IL-6R): shedding of soluble IL-6R and activation of STAT3 signaling. *Int. J. Cancer* 2006; 119: 823–830.
 35. Lambert P.F., Sugden B. *Viruses and human cancer* W: Abeoff M.D., Armitage J.O., Niederhuber J.E., Kastan M.B., McKenna W.G. (red.). *Clinical oncology*. Wyd. 3. Elsevier Churchill Livingstone, Philadelphia 2004: 207–225.
 36. Satou Y., Yasunaga J., Yoshida M., Matsuoka M. HTLV-I basic leucine zipper factor gene mRNA supports proliferation of adult T cell leukemia cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2006; 103: 720–725.
 37. Tsukasaki K., Miller C.W., Kubota T. i wsp. Tumor necrosis factor alpha polymorphism associated with increased susceptibility to development of adult T-cell leukemia/lymphoma in human T-lymphotropic virus type 1 carriers. *Cancer Res.* 2001; 61: 3770–3774.
 38. Juszczynski P., Kalinka E., Biennu J. i wsp. Human leukocyte antigens class II and tumor necrosis factor genetic polymorphisms are independent predictors of non-Hodgkin lymphoma outcome. *Blood* 2002; 100: 3037–3040.
 39. Carbone A., Ghoghini A. AIDS-related lymphomas: from pathogenesis to pathology. *Br. J. Haematol.* 2005; 130: 662–670.
 40. Carbone A., Cesarmen E., Spina M., Ghoghini A., Schulz T.F. HIV-associated lymphomas and gamma-herpesviruses. *Blood* 2009; 113: 1213–1224.
 41. Negri E., Littre D., Rosado M. B-cell non-Hodgkin's lymphoma and hepatitis C virus infectious: a systemic review. *Int. J. Cancer* 2004; 111: 1–8.
 42. 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.
 43. 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.
 44. Viswanatha D.S., Dogan A. Hepatitis C virus and lymphoma. *J. Clin. Pathol.* 2007; 60: 1378–1383.
 45. Machida K., Cheng K.T., Sung V.M. i wsp. Hepatitis C virus induces a mutator phenotype: enhanced mutations of immunoglobulin and protooncogenes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2004; 10: 4262–4267.
 46. Kuniyoshi M., Nakamuta M., Sakai H. i wsp. Prevalence of hepatitis B or C virus infections in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2001; 16: 215–219.
 47. Ulcickas Yood M., Quesenberry C.P. Jr, Guo D. i wsp. Incidence of non-Hodgkin's lymphoma among individuals with chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2007; 46: 107–112.
 48. Wotherspoon A.C., Doglioni C., Diss T.C. i wsp. Regression of primary low-grade B-cell gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1993; 342: 575–577.
 49. Rollinson S., Levene A.P., Mensah F.K. i wsp. Gastric marginal zone lymphoma is associated with polymorphisms in genes involved in inflammatory response and antioxidative capacity. *Blood* 2003; 102: 1007–1011.
 50. Romero-Adrián T.B., Leal-Montiel J., Monsalve-Castillo F. i wsp. *Helicobacter pylori*: bacterial factors and the role of cytokines in the immune response. *Curr. Microbiol.* 2010; 60: 143–155.
 51. Yamasaki R., Yokota K., Okada H. i wsp. Immune response in *Helicobacter pylori*-induced low-grade gastric-mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma. *J. Med. Microbiol.* 2004; 53: 21–29.
 52. Ferreri A.J., Dolcetti R., Dognini G.P. i wsp. *Chlamydia 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.
 53. Ponzoni M., Ferreri A.J., Guidoboni M. i wsp. *Chlamydia* infection and lymphomas: association beyond ocular adnexal lymphomas highlighted by multiple detection methods. *Clin. Cancer Res.* 2008; 14: 5794–5800.
 54. Chanudet E., Adam P., Nicholson A.G. i wsp. *Chlamydiae* and *Mycoplasma* infections in pulmonary MALT lymphoma. *Br. J. Cancer* 2007; 97: 949–951.
 55. Goodlad J.R., Davidson M.M., Hollowood K., Batstone P., Ho-Yen D.O. *Borrelia burgdorferi*-associated cutaneous marginal zone lymphoma: a clinicopathological study of two cases illustrating the temporal progression of *B. burgdorferi*-associated B-cell proliferation in the skin. *Histopathology* 2000; 37: 501–508.
 56. Fühler M., Ottmann K.W., Tronnier M. Cutaneous marginal zone lymphoma (SALT) and infection with *Borrelia burgdorferi*. *Hautartz* 2010; 61: 145–147.
 57. Schöllkopf C., Melbye M., Munksgaard L. i wsp. *Borrelia* infection and risk of non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 2008; 111: 5524–5529.
 58. Martin I.G., Aldoori M.I. Immunoproliferative small intestinal disease: Mediterranean lymphoma and alpha heavy chain disease. *Br. J. Surg.* 1994; 81: 20–24.
 59. Akbulut H., Soykan I., Yakaryilmaz F. i wsp. Five-year results of the treatment of 23 patients with immunoproliferative small intestinal disease: a Turkish experience. *Cancer* 1997; 80: 8–14.
 60. Rochford R., Cannon M.J., Moormann A.M. Endemic Burkitt's lymphoma: a polymicrobial disease? *Nar. Rev. Microbiol.* 2005; 3: 182–187.