

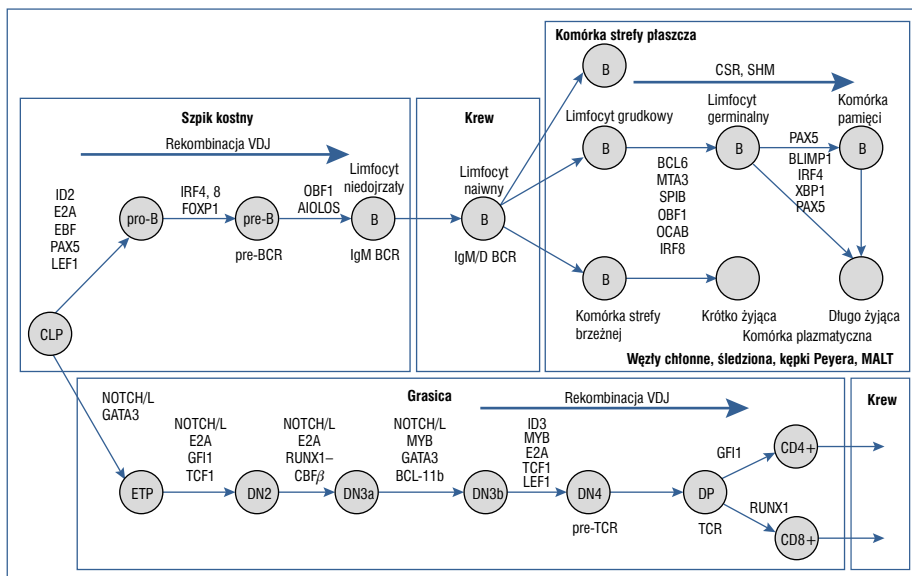
2.1. Patogeneza nowotworów układu chłonnego

Przemysław Juszczyński

2.1.1. Wprowadzenie

Różnicowanie i dojrzewanie limfocytów jest wieloetapowym i złożonym procesem o wielopoziomowej regulacji. Limfocyty B i T pochodzą ze wspólnej progenitorowej komórki limfopoety, ich rozwój jednak znacząco się różni (ryc. 2.1.1). 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*) i lekkiego (*IgL*, *immunoglobulin light*) 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 [1].

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 [2, 3]. Limfocyty, w których procesy te przyczyniają się do powstania niefunkcjonalnych przeciwciał o obniżonym powinowactwie lub autospecyficznym, są eliminowane w wyniku apoptozy. Selekcję przechodzą jedynie te limfocyty, w których procesy edycyjne doprowadziły do powstania funkcjonalnych przeciwciał o wysokim powinowactwie do antygeny. Limfocyty



Rycina 2.1.1. Rozwój limfocytów B i T i kluczowe czynniki transkrypcyjne regulujące ich różnicowanie; CLP (*common lymphoid progenitor*) — wspólna limfoidalna komórka progenitorowa; DN (*double negative*) — podwójnie negatywny tymocyt; DP (*double positive*) — podwójnie pozytywny tymocyt; ETP (*early T-lineage progenitor*) — wczesna komórka progenitorowa limfocytu T; MALT (*mucosa-associated lymphoid tissue*) — tkanka limfatyczna błon śluzowych; TCR (*T-cell receptor*) — receptor T-komórkowy; CSR (*class switch recombination*) — zmiana klas; SHM (*somatic hypermutations*) — hipermutacje somatyczne; BCR (*B-cell receptor*) — receptor B-komórkowy

takie ostatecznie przekształcają się w komórki plazmatyczne produkujące przeciwciała lub w komórki pamięci. Ponieważ w trakcie SHM i CSR dochodzi do powstania przejściowych podwójnych pęknięć nici DNA, limfocyty germinalne są naturalnie narażone na powstanie translokacji i mutacji w obrębie onkogenów.

W przypadku rozwoju limfocytów T kluczową rolę odgrywa kontakt komórek prekursorowych (tymocytów) z komórkami epitelialnymi zrębu grasicy. Komórki grasicy wytwarzają niezbędne dla limfopoezy komórki T ligandy i czynniki wzrostu. Po wytworzeniu prereceptora (pre-TCR, *pre T-cell receptor*) prekursorzy limfocytów T 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 wynika z rearanzacji genów we wczesnym stadium rozwoju [4, 5]. W przeciwieństwie jednak do limfocytów B, DNA limfocytów T nie podlega SHM ani CSR. Różnice te wiążą się z rzadziej występującymi niepożądanymi zdarzeniami molekularnymi i z transformacją chłoniakową w limfocytach T, a tym samym mniejszą częstością występowania chłoniaków T-komórkowych w porównaniu z chłoniakami wywodzącymi się z limfocytów B.

2.1.2. Molekularne podstawy patogenezy chłoniaków

Translokacje chromosomalne są częstymi aberracjami genetycznymi prowadzącymi do rozwoju chłoniaków. Fizjologiczne procesy edycji genów immunoglobulinowych i/lub TCR oraz zachodzące w ich trakcie podwójne pęknięcia DNA sprzyjają translokacjom z ich udziałem [6–8]. Zrównoważone translokacje w chłoniakach najczęściej polegają na przemieszczeniu onkogenu w obręb kontroli regionów regulatorowych *loci* Ig lub TCR (tab. 2.1.1). Do najczęstszych translokacji zachodzących w trakcie rekombinacji VDJ należą translokacje t(14;18) i t(11;14). Translokacja t(14;18) prowadzi do włączenia genu *BCL2* w obręb kontroli sekwencji wzmacniających *IgH*, a w konsekwencji — do nadekspresji tego antyapoptotycznego białka [9]. Translokacja ta występuje w większości chłoniaków grudkowych (FL, *follicular lymphoma*) i części chłoniaków rozlanych z dużych komórek B (DLBCL, *diffuse large B-cell lymphoma*). Translokacja t(11;14) powoduje natomiast włączenie genu *CCND1* (*cyclin D1*) w obręb kontroli *locus IgH*, prowadząc do nadekspresji cykliny D1 [10]. Translokacja ta występuje typowo w chłoniaku z komórek płaszczka (MCL, *mantle cell lymphoma*). Te typowe dla FL, DLBCL i MCL, występujące w szpiku rearanżacje wymagają kooperacji innych, wtórnych aberracji genetycznych, występujących w centrum germinalnym, dlatego nowotwory z t(14;18) i t(11;14) wywodzą się ze środowiska grudek chłonnych, a nie szpiku [11]. Translokacje zachodzące w trakcie reakcji germinalnej następują w wyniku błędów podczas zmiany klas immunoglobulin lub hipermutacji somatycznej. Miejsca złamań w obrębie sekwencji „*switch*” *locus IgH* wskazują na nieprawidłowe łączenie złamań DNA w trakcie reakcji zmiany klas [12]. Translokacje w tym mechanizmie dotyczą *c-MYC* (*v-myc myelocytomatosis viral oncogene homolog*) [t(8;14)] w sporadycznym chłoniaku Burkitta, *BCL6* [t(3;14)] w DLBCL, *FGFR* [t(4;14)], *c-MAF* [t(14;16)] i *MUM1/IRF4* [t(6;14)] w szpiczaku plazmocytomym. W przypadku translokacji powstających w wyniku hipermutacji somatycznej miejsca złamań leżą w obszarach mutowanych w procesie SHM, czyli w obrębie regionów zmiennych (V region) lub regionów J. Translokacje w tym mechanizmie dotyczą części translokacji *c-MYC* w endemicznym podtypie chłoniaka Burkitta. Translokacje powstające w GC wymagają obecności deaminazy indukowanej aktywacją (AID, *activation-induced deaminase*).

Konsekwencją translokacji może być również powstanie genów fuzyjnych, których produkty białkowe wykazują konstytutywną aktywność modulatora transkrypcji, modulatora epigenetycznego, kinazy lub inną aktywność enzymatyczną. Należą do nich między innymi translokacje *RUNX1* (*runt-related transcription factor 1*) w ostrej białaczce limfoblastycznej (ALL, *acute lymphoblastic leukemia*), rearanżacje metylotransfazy *MLL* (*mixed lineage leukemia*) w ALL, translokacja *BCR-ABL1* w ALL, fuzje kinazy ALK (NPM1-ALK, *nucleophosmin-1-anaplastic lymphoma receptor tyrosine kinase*) w chłoniaku anaplastycznym z dużych komórek (ALCL, *anaplastic large cell lymphoma*) oraz translokacje parakasazy *MALT1* (*API2-MALT1, mucosa associated lymphoid tissue lymphoma translocation gene 1*) w chłoniakach strefy brzeżnej (MZL, *marginal zone lymphoma*) [13].

Ważnym mechanizmem patogenetycznym w rozwoju chłoniaków B-komórkowych jest nieprawidłowa hipermutacja somatyczna (ASHM, *aberrant SHM*). Proces ten dotyczy genów nieimmunoglobulinowych i obejmuje części kodujące lub regulatorowe genów, zatem mutacje wprowadzone wskutek ASHM powodują zmiany w ekspresji i/lub ich aktywności. Mutacje, które mogą wynikać z ASHM, zidentyfikowano w obrębie ponad 6000 genów,

Tabela 2.1.1. Najczęstsze rearanżacje genetyczne w nowotworach układu chłonnego

Nowotwór układu chłonnego	Rearanżacja	Deregulowany gen lub białko fuzyjne	Konsekwencje
B-ALL	t(12;21)(p13;q22)	<i>ETV6-RUNX1</i>	Zaburzenia transkrypcji
	t(1;19)(q23;p13)	<i>TCF3-PBX1</i>	Zaburzenia transkrypcji
	t(9;22)(q34;q11.2)	<i>BCR-ABL1</i>	Zaburzona transdukcja sygnału
	t(11;...)(q23;...)	<i>MLL</i>	Zaburzenia epigenetyczne
	Rearanżacje Xp22Yp11	<i>CRLF2</i>	Zaburzona transdukcja sygnału
T-ALL	t(10;11)(p13-14;q14-21)	<i>CALM-AF10</i>	Zaburzenia transkrypcji
	t(10;11)(p12;q14)	<i>PICALM-MLLT10</i>	Zaburzenia transkrypcji
	t(5;14)(q35;q32)	<i>HOX11L2-BCL11B</i>	Zaburzenia transkrypcji
	t(1;14)(p32;q11)	<i>TAL1</i>	Zaburzenia transkrypcji
	t(1;7)(p32;q34)	<i>TAL1</i>	Zaburzenia transkrypcji
	t(11;14)(p13;q11)	<i>LMO2</i>	Zaburzenia transkrypcji
	t(7;11)(q34;p13)	<i>LMO2</i>	Zaburzenia transkrypcji
	t(11;14)(p15;q11)	<i>TLX1</i>	Zaburzenia transkrypcji
	t(11;14)(p15;q11)	<i>TLX3</i>	Zaburzenia transkrypcji
	inv(7)(p15q34)	<i>HOXA</i>	Zaburzenia transkrypcji
	t(7;7)(p15;q34)	<i>HOXA</i>	Zaburzenia transkrypcji
	del 9q34	<i>SET-NUP214</i>	Zaburzenia transkrypcji
	inv(14)(q13q32.33)	<i>NKX2.1</i>	Zaburzenia transkrypcji
	t(7;14)(q34;q13)	<i>NKX2.1</i>	Zaburzenia transkrypcji
	t(6;7)(q23;q34)	<i>c-MYB</i>	Zaburzenia transkrypcji
DLBCL	t(3;...)(q27;...)	<i>BCL6</i>	Deregulacja apoptozy, różnicowania i odpowiedzi na uszkodzenia DNA
	t(14;18)(q32;q21)	<i>BCL2</i>	Deregulacja apoptozy
	t(8;...)(q24;...)	<i>MYC</i>	Zaburzenia proliferacji
FL	t(14;18)(q32;q21)	<i>BCL2</i>	Deregulacja apoptozy
	t(2;18)(p11;q21)	<i>BCL2</i>	Deregulacja apoptozy
	t(18;22)(q21;q11)	<i>BCL2</i>	Deregulacja apoptozy
MCL	t(11;14)(q13;q32)	<i>CCND1</i>	Indukcja cyklu komórkowego i proliferacji



Tabela 2.1.1. cd. Najczęstsze rearanżacje genetyczne w nowotworach układu chłonnego

Nowotwór układu chłonnego	Rearanżacja	Deregulowany gen lub białko fuzyjne	Konsekwencje
MZL	t(11;18)(q21;q21)	<i>API2-MALT1</i>	Zaburzona transdukcja sygnału
	t(1;14)(p22;q32)	<i>BCL10</i>	Zaburzona transdukcja sygnału
	t(1;2)(p22;p12)	<i>BCL10</i>	Zaburzona transdukcja sygnału
	t(14;18)(q21;q32)	<i>MALT1</i>	Zaburzona transdukcja sygnału
	t(3;14)(p14;q32)	<i>FOXP1</i>	Zaburzona transkrypcja
PCM	t(4;14)(p16;q32)	<i>FGFR3 i MMSET</i>	Zaburzony cykl komórkowy
	t(6;14)(p21;q32)	<i>CCND3</i>	Zaburzony cykl komórkowy
	t(11;14)(q13;q32)	<i>CCND1</i>	Zaburzony cykl komórkowy
	t(14;16)(q23;q32)	<i>MAF</i>	Zaburzony cykl komórkowy
	t(14;20)(q32;q12)	<i>MAFB</i>	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)	<i>MYC</i>	Zaburzenia proliferacji
	t(8;22)(q24;q11)	<i>MYC</i>	Zaburzenia proliferacji
	t(2;8)(p12;q24)	<i>MYC</i>	Zaburzenia proliferacji
T-PLL	Abn 8, t(8;8) (p12;q11)	<i>MYC</i>	Zaburzenia proliferacji
	t(14;14)(q11;q32)	<i>TCL1</i>	Zaburzona transdukcja sygnału
	t(X;14)(q28;q11)	<i>MTCP1</i>	Zaburzona transdukcja sygnału
ALCL, ALK+	t(2;5)(p23;q35)	<i>ALK/NPM1</i>	Zaburzona transdukcja sygnału
	t(1;2)(q25;p23)	<i>ALK/TPM3</i>	Zaburzona transdukcja sygnału
	t(2;3)(p23;q11)	<i>ALK/TFG</i>	Zaburzona transdukcja sygnału
	inv(2)(p23q35)	<i>ALK/ATIC</i>	Zaburzona transdukcja sygnału
	t(2;17)(p23;q23)	<i>ALK/CLTC</i>	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 (*anaplastic large cell lymphoma*) — chłoniak z dużych komórek anaplastyczny; B-ALL (*B lymphoblastic leukemia/lymphoma*) — białaczka/chłoniak limfoblastyczny z komórek B; BL (*Burkitt lymphoma*) — chłoniak Burkitta; cHL (*classical Hodgkin lymphoma*) — klasyczny chłoniak Hodgkina; DLBCL (*diffuse large B-cell lymphoma*) — chłoniak rozlany z dużych komórek B; FL (*follicular lymphoma*) — chłoniak grudkowy; LPL (*lymphoplasmacytic lymphoma*) — chłoniak limfoplazmocytowy; MCL (*mantle cell lymphoma*) — chłoniak z komórek płaszczka; MZL (*marginal zone lymphoma*) — chłoniak strefy brzeżnej; PCM (*plasma cell myeloma*) — szpiczak plazmocytowy; PMBL (*primary mediastinal [thymic] large B-cell lymphoma*) — pierwotny chłoniak śródpiersia z dużych komórek B; PTCL, NOS (*pe-ripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified*) — chłoniak z obwodowych komórek T, bliżej nieokreślony; T-ALL (*T lymphoblastic leukemia/lymphoma*) — białaczka/chłoniak limfoblastyczny z komórek T; T-PLL (*T-cell prolymphocytic leukemia*) — białaczka prolimfocytowa z komórek T

w tym kinazy *PIM1* (*proviral integration site-1*), *BCL6* (*B-cell lymphoma 6*), *MYC*, *RhoH/TFF* (*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*) [14–16].

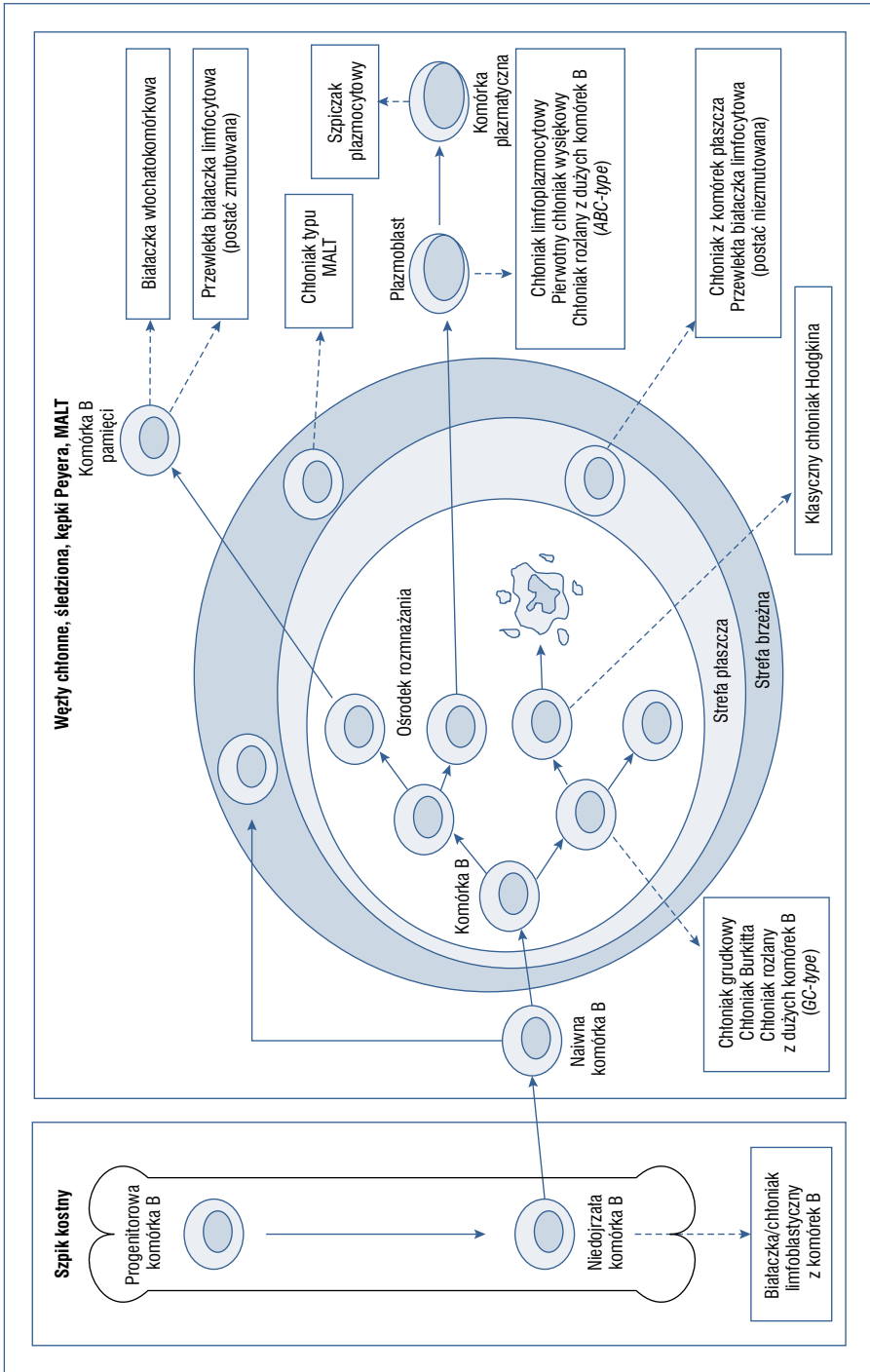
Oprócz wymienionych mechanizmów w nowotworach układu chłonnego pojawiają się częste mutacje somatyczne oraz zmiany liczby kopii genów dotyczących czynników transkrypcyjnych, białek sygnałowych, regulatorów cyklu komórkowego i genów supresorowych. Te aberracje strukturalne prowadzą do zaburzeń w dojrzewaniu i różnicowaniu limfocytów, zaburzeń w regulacji cyklu komórkowego i apoptozy, deregulacji szlaków sygnałowych i zwykle wiążą się z określonymi typami nowotworów układu chłonnego. Ich liczba znacznie się różni między poszczególnymi nowotworami, oscylując od kilku w ALL z komórek B (*B-ALL*, *B-cell acute lymphoblastic leukemia*) do kilkudziesięciu lub nawet kilkuset w genomie DLBCL. Liczba tych zmian podlega ciągłej ewolucji w trakcie ewolucji klonalnej nowotworu [17, 18].

2.1.3. Konsekwencje genetycznych aberracji strukturalnych w nowotworach układu chłonnego

2.1.3.1. Zaburzenia różnicowania

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. 2.1.1, 2.1.2, tab. 2.1.2). Do najczęstszych aberracji tego typu w nowotworach z prekursorowych limfocytów B należą zmiany w genach kodujących czynniki transkrypcyjne *IKZF1* (*IKAROS family zinc finger 1*), *PAX5* (*paired box 5*) i *EBF1* (*early B-cell factor 1*). Gen *IKZF1* koduje czynnik transkrypcyjny niezbędny do prawidłowego różnicowania i dojrzewania limfocytów B przez wpływ na ekspresję między innymi genów *RAG1/2*. Inaktywacja *IKZF1* powoduje zatrzymanie różnicowania limfocytów B, a delecja *IKZF1* przyspiesza wystąpienie ALL w mysim modelu tej choroby z towarzyszącą rearanżacją *BCR-ABL1*. Inaktywacja tego czynnika transkrypcyjnego dotyczy około 15–20% dzieci z ALL, często współwystępuje z rearanżacją *BCR-ABL1* i stanowi ważny molekularny czynnik ryzyka w tej chorobie [17].

Deregulacja onkogenu *BCL6* jest najczęstszym zaburzeniem molekularnym w DLBCL. Gen *BCL6* został po raz pierwszy sklonowany z translokacji chromosomalnych t(3;14)(q27;q32) oraz t(3;22)(q27;q11). Gen *BCL6* koduje białko należące do rodziny represorów transkrypcyjnych charakteryzujących się obecnością domeny BTB/POZ oraz palców cynkowych [19]. Dimeryzacja *BCL6* powoduje rekrutację korepresorów (*BCOR*, *NCoR*, *SMRT*, *MTA3*), które odpowiadają za biologiczne funkcje tego białka. Ekspresja *BCL6* w limfocytach B jest niezbędna do rozpoczęcia reakcji germinalnej. W obrębie GC *BCL6* kontroluje ekspresję genów, których represja zwiększa tolerancję na fizjologiczne uszkodzenia DNA wynikające ze specyfiki reakcji germinalnej, reguluje progresję cyklu komórkowego, aktywację limfocytów oraz ich różnicowanie. Wyciszenie ekspresji *BCL6*



Rycina 2.1.2. Ontogeneza B-komórkowych nowotworów układu chłonnego; GC (germinal center) — ośrodek rozmnażania; ABC (activated B-cell) — aktywowana komórka B; MALT (mucosa-associated lymphoid tissue) — tkanka limfocytowa błon śluzowych

Tabela 2.1.2. 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 (*B lymphoblastic leukemia*) — białaczka/chłoniak limfoblastyczny z komórek B; BL (*Burkitt lymphoma*) — chłoniak Burkitta; cHL (*classical Hodgkin lymphoma*) — klasyczny chłoniak Hodgkina; DLBCL (*diffuse large B-cell lymphoma*) — chłoniak rozlany z dużych komórek B; MZL (*marginal zone lymphoma*) — chłoniak strefy brzeżnej; PCM (*plasma cell myeloma*) — szpiczak plazmocytowy; T-ALL (*T lymphoblastic leukemia/lymphoma*) — białaczka/chłoniak limfoblastyczny z komórek T

jest wymagane do zakończenia reakcji germinalnej i dalszego różnicowania limfocytów w komórki pamięci lub plazmocyty. Konstytutywna ekspresja BCL6 wskutek zaburzeń strukturalnych (translokacji, nieprawidłowej hipermutacji somatycznej) lub mechanizmów czynnościowych uniemożliwia różnicowanie limfocytów, sprzyja akumulacji dodatkowych zaburzeń genetycznych i indukuje powstanie DLBCL.

Czynnik transkrypcyjny BLIMP1/PRDM1 (*PR domain containing 1, with ZNF domain*) jest kluczowym białkiem warunkującym prawidłowy przebieg różnicowania limfocytów germinalnych w kierunku plazmablastów/plazmocytów. Utrata funkcji PRDM1 prowadzi do zahamowania różnicowania na etapie plazmablastu i rozwoju DLBCL. Utrata tego czynnika transkrypcyjnego w DLBCL może następować wskutek wielu alternatywnych mechanizmów, między innymi delecji homozygotycznych i mutacji [20, 21]. Do czynnościowego wyłączenia ekspresji BLIMP1 może również dojść w wyniku represji transkrypcji genu *PRDM1* przez ulegający translokacji *BCL6*. Do zahamowania ekspresji i utraty BLIMP1 w DLBCL prowadzi również nadekspresja czynnika transkrypcyjnego SPI-B (*SPI-B transcription factor, SPI-1/PU.1 related*) [22]. Do zaburzeń w programie dojrzewania/różnicowania limfocytów germinalnych prowadzą ponadto mutacje w czynnikach regulacji epigenetycznej (CREBBP/p300, EZH2, MLL2 i in.) [2, 23–28].

2.1.3.2. Zaburzenia cyklu komórkowego i apoptozy

Rearanżacje i mutacje onkogenów i/lub nowotworowych genów supresorowych w nowotworach układu chłonnego prowadzą do zaburzeń w kontroli cyklu komórkowego i przebiegu apoptozy [29]. 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 [30–35]. Niekontrolowanej proliferacji komórek sprzyjają również częste aberracje dotyczące onkogenów

promujących progresję cyklu komórkowego — cyklin i kinaz cyklinozależnych, na przykład *CCND1*, *CCND3*, *CDK4* (tab. 2.1.3).

Utrata aktywności białek kontrolnych cyklu komórkowego RB (*retinoblastoma*) i p53 często towarzyszy 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 [29]. 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 stanowi niekorzystny czynnik rokowniczy [27, 36, 37]. Dysfunkcje szlaku p53 mogą się pojawiać również w wyniku mutacji i zaburzeń ekspresji regulatorów p53, w tym MDM2 (*mouse double minute 2 homolog*), aberracji *CDKN2A* (*cyclin-dependent kinase inhibitor 2A*) i COP1 (*caspase recruitment domain-containing protein 16*) [29].

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 [38].

Translokacja t(14;18) w FL i w DLBCL prowadząca do nadekspresji antyapoptotycznego białka BCL2 stanowi jedno z najczęstszych zaburzeń w szlaku mitochondrialnym.

Tabela 2.1.3. Strukturalne przyczyny zmian aktywności szlaków sygnałowych w nowotworach układu chłonnego

Proces/szlak	Zaburzenia molekularne	Nowotwory układu chłonnego	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
Migracja	Inaktywacja <i>GNA13</i> , <i>RHOA</i> , <i>S1PR2</i> , <i>ARHGEF1</i> , <i>MEF2B</i>	FL, DLBCL, BL	Zaburzenia migracji, rozsiew choroby
Szlak p53	Inaktywacja p53 Nadekspresja MDM2 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



Tabela 2.1.3. cd. Strukturalne przyczyny zmian aktywności szlaków sygnałowych w nowotworach układu chłonnego

Proces/szlak	Zaburzenia molekularne	Nowotwory układu chłonnego	Konsekwencje
NF-κB	Inaktywacja <i>TNFAIP3</i> Mutacje <i>MYD88</i> Mutacje <i>CARD11</i> Inaktywacja <i>TRAF2</i> Inaktywacja <i>TRAF3</i> Nadekspresja cREL 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> Inaktywacja <i>GNA13</i> , <i>RHOA</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>CRLF2</i> , <i>JAK2</i> i innych kinaz tyrozynowych 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 (*B lymphoblastic leukemia/lymphoma*) — białaczka/chłoniak limfoblastyczny z komórek B; BL (*Burkitt lymphoma*) — chłoniak Burkitta; cHL (*classical Hodgkin lymphoma*) — klasyczny chłoniak Hodgkina; CLL (*chronic lymphocytic leukemia*) — przewlekła białaczka limfocytowa; DLBCL (*diffuse large B-cell lymphoma*) — chłoniak rozlany z dużych komórek B; FL (*follicular lymphoma*) — chłoniak grudkowy; HCL (*hairy cell leukemia*) — białaczka włośchatokomórkowa; LPL (*lymphoplasmacytic lymphoma*) — chłoniak limfoplazmocytowy; MALT (*mucosa-associated lymphoid tissue*) — pozawęzłowy chłoniak strefy brzeżnej typu MALT; MCL (*mantle cell lymphoma*) — chłoniak z komórek płaszczka; MZL (*marginal zone lymphoma*) — chłoniak strefy brzeżnej; PCM (*plasma cell myeloma*) — szpiczak plazmocytowy; PMBL (*primary mediastinal [thymic] large B-cell lymphoma*) — chłoniak pierwotny śródpiersia z dużych komórek B; PTCL (*peripheral T-cell lymphoma*) — chłoniak z obwodowych komórek T; SMZL (*spleen B-cell marginal zone lymphoma*) — śledzionowy chłoniak strefy brzeżnej; T-ALL (*T lymphoblastic leukemia/lymphoma*) — białaczka/chłoniak limfoblastyczny z komórek T; T-PLL (*T-cell prolymphocytic leukemia*) — białaczka prolimfocytowa z komórek T

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, *BCL2-interacting mediator of cell death*) [39].

W około 20% przypadków chłoniaków B-komórkowych wywodzących się z komórek germinalnych lub postgerminalnych obserwuje się mutacje somatyczne w genie receptora śmierci *FAS*. Mutacje *FAS* są częstsze w chłoniakach rozwijających się na podłożu procesów autoimmunizacyjnych [40].

2.1.3.3. Zaburzenia transdukcji sygnału

Aberracje strukturalne dotyczące genów białek szlaków sygnałowych zwykle prowadzą 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 (*phosphatidylinositol 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 (m.in. w domenie ITAM (*immunoreceptor tyrosine-based activation motif*) CD79A/B, 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, RANK [*receptor activator of nuclear factor κ B*], TRAF2 i TRAF5 [*TNF receptor-associated factor 2 and 5*], MAP3K7 [*mitogen-activated protein kinase kinase kinase 7*] [6, 27, 41, 42]. 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* (*BCL2 related protein A1*), *BCL-xL*, *TRAF1*, *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*), jak również z inaktywacji PTEN (*phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten*), SHIP1 (*phosphatidylinositol-3,4,5-trisphosphate 5-phosphatase 1*). Do aktywacji tego szlaku prowadzą również częste w FL i DLBCL mutacje GNA13 (*G protein subunit alpha 13*), RHOA (*Ras homolog family member A*) i ARHGEF1 (*Rho guanine nucleotide exchange factor 1*) [43]. Podobne konsekwencje ma aktywność układów sygnałowych związanych z BCR, kinazą SYK (*spleen tyrosine kinase*), białkiem RAS 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*) [44–46]. W wyniku aktywacji kinazy AKT następuje między innymi inaktywacja czynników proapoptotycznych BIM i BAD (*BCL2-associated death promotor*), pobudzenie proliferacji i aktywności metabolicznej komórki oraz nasilenie translacji białek. Nadmierna aktyw-

ność szlaku PI3K/AKT prowadzi do inaktywacji czynników transkrypcyjnych FOXO1 (*forkhead box O1*) i FOXO3a (*forkhead box O3*), a w konsekwencji — do zahamowania ich proapoptotycznego działania [45, 47].

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*), ALL z komórek T (T-ALL), B-ALL z hipodiploidią, mutacje BRAF zaś spotykane są u praktycznie wszystkich chorych z białaczką włochatokomórkową (HCL, *hairy cell leukemia*) [48–52]. W innych nowotworach układu chłonnego wymienione mutacje występują stosunkowo rzadko. 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 ALCL [53].

Aktywacja szlaku JAK/STAT w chłoniakach następuje zwykle w wyniku amplifikacji *locus* kinazy JAK2 (9p23) lub jako efekt mutacji inaktywujących białka SOCS (*suppressor of cytokine signalling*). Do aktywacji czynników transkrypcyjnych STAT może dochodzić również wskutek mutacji aktywujących samych białek STAT (np. mutacje aktywujące STAT6 w chłoniaku grudkowym) oraz działania konstytutywnie aktywnych kinaz, na przykład BCR-ABL1 lub ALK [54–56]. Do innych przyczyn aktywacji szlaku JAK/STAT należą rearanżacje receptorów cytokinowych (CRLF2, *cytokine receptor-like factor 2*) i kinaz tyrozynowych w B-ALL [57, 58]. Rearanżacje te, występujące u 10–30% chorych z tym nowotworem i wiążą się z gorszym rokowaniem (tzw. BCR-ABL-like ALL). Aktywujący wpływ na przeżycie w tym szlaku mają również translokacje prowadzące do powstania genów fuzyjnych, takich jak *TEL-JAK2* (*ETS variant gene 6 — Janus kinase 2*) w T-ALL, *PAX5-JAK2* (*paired box 5 — Janus kinase 2*) w B-ALL, *PCM1-JAK2* (*pericentriolar material 1 — Janus kinase 2*) w chłoniakach T-komórkowych [58]. W nowotworach układu chłonnego mutacje aktywujące *JAK2* są rzadsze niż w nowotworach układu krwiotwórczego i dotyczą niektórych podtypów ALL. Aktywacja kinazy JAK2 prowadzi do konstytutywnej aktywności czynników transkrypcyjnych STAT3 i STAT5 stymulujących proliferację i działających antyapoptotycznie.

2.1.4. Zaburzenia epigenetyczne

Regulacja epigenetyczna stanowi istotny mechanizm wpływający na różnicowanie i funkcję prawidłowych limfocytów. Mechanizmy epigenetyczne obejmują niezależne od pierwszorzędowej sekwencji DNA zmiany wpływające na funkcjonowanie genomu i ekspresję genów. Należą do nich: modyfikacje kowalencyjne białek histonowych (m.in. metylacja i acetylacja), metylacja DNA i ekspresja mikroRNA. W prawidłowych warunkach modyfikacje epigenetyczne służą przede wszystkim wyłączeniu genów odpowiedzialnych za multipotencjalność komórek prekursorowych i konsolidacji oraz „dostrojeniu” procesu różnicowania limfocytów [59–64]. Zaburzenia w mechanizmach regulacji epigenetycznej często dotyczą komórek nowotworowych i mają charakter globalny (np. hipo- lub hipermetylacja DNA) lub mogą dotyczyć tylko wybranych regionów genomu.

Hipermetylacja DNA w nowotworach układu chłonnego obejmuje głównie wyspy CpG i wpływa na ekspresję genów regulowanych przez promotory sprzężone z wyspami CpG.

Hipometylacja DNA oddziałuje natomiast na zwiększenie łamliwości chromosomów, niestabilność genetyczną i reaktywację transpozonów. Zaburzenia regulacji epigenetycznej w nowotworach układu chłonnego często mają podłoże strukturalne i wynikają z mutacji w genach odpowiedzialnych za kontrolę epigenetyczną, głównie metylotransferaz DNA oraz metylotransferaz i acetylotransferaz histonowych. Mutacje metylotransferaz DNA w nowotworach układu chłonnego są stosunkowo rzadkie i dotyczą głównie nowotworów z komórek prekursorowych. W nowotworach z dojrzałych komórek B częstszym zaburzeniem jest natomiast nadekspresja metylotransferaz DNMT1, DNMT3a i DNMT3b [64]. Wysoka ekspresja tych enzymów w DLBCL koreluje ze stopniem zaawansowania choroby i stanowi niekorzystny czynnik prognostyczny [65].

Zaburzenia w działaniu metylotransferaz histonowych również mają podłoże strukturalne. Gen *EZH2* koduje białko wchodzące w skład kompleksu białkowego PRC2 (*polycomb repressor complex 2*), które odpowiada za metylację lizyny 27 histonu H3 (H3K27 me1). Modyfikacja ta wiąże się z zahamowaniem ekspresji genów. Białko EZH2 bierze udział w rekombinacji VDJ w limfoidalnych komórkach prekursorowych. W centroblastach/centrocytach wiąże około 1800 promotorów genów warunkujących proliferację i wzrost komórek [59, 66–68]. Najczęstsze mutacje *EZH2* (Y641) dotyczą domeny katalitycznej SET i powodują zmianę aktywności enzymu. Biochemiczną konsekwencją obecności zmutowanego białka EZH2 jest di- i trimetylacja H3K27 (H3K27me2, H3K27me3). Biologiczną konsekwencją wprowadzenia tych mutacji do komórek limfoidalnych jest natomiast hiperplazja grudek chłonnych [66]. Zahamowanie aktywności EZH2 w komórkach DLBCL z mutacją tego enzymu prowadzi do zmniejszenia stopnia występowania trimetylacji H3K27, reekspresji genów hamowanych przez PRC2 i powoduje toksyczność w stosunku do komórek DLBCL z mutacją *EZH2* w modelach *in vitro* i *in vivo*. W badaniach klinicznych wczesnych faz z udziałem chorych na FL z mutacją *EZH2* Y641 obserwowano wysoki odsetek odpowiedzi (CR+PR) na inhibitor. Co ciekawe, odpowiedzi obserwowano także u części osób bez mutacji [69].

Na występowanie zaburzeń w metylacji białek histonowych wpływają również translokacje i mutacje w genach *MLL1* i *MLL2*. Translokacje *MLL1*, t(11q23;...) obejmują gen *MLL1* (*mixed-lineage leukemia 1*), który koduje modulator epigenetyczny, mający domenę SET o aktywności transferazy grup metylowych dla lizyny 4 histonu H3 (H3K4). Translokacje tego genu dotyczą 8–10% ALL wywodzących się z prekursorowych limfocytów B, rzadziej występują w białaczkach limfoblastycznych T-komórkowych [70–73]. Translokacje te prowadzą do utraty domeny SET przez *MLL1*, natomiast większość białek, które uległy fuzji z *MLL*, wykazuje zdolność przyłączania białka DOT1L, mającego aktywność transferazy grup metylowych dla lizyny 79 histonu H3 (H3K79) i związanego aktywacją transkrypcji. Konsekwencją tych zaburzeń jest włączenie ekspresji genów odpowiadających za fenotyp komórek macierzystych (m. in. czynniki transkrypcyjne HOX-*homeobox*), co może tłumaczyć dużą kliniczną agresywność białaczek z translokacją *MLL1*. Mutacje *MLL2* występują głównie w FL i DLBCL (< 24% chorych) [27, 28, 74]. Mutacje powodują utratę funkcji białka, zwykle poprzez utratę C-końcowej części białka zawierającej konserwowane domeny funkcjonalne, w tym SET. Do zaburzeń w metylacji histonów i regulacji ekspresji genów może również dochodzić w wyniku mutacji genu alla demetylazy H3K27 UTX oraz translokacji genu *MMSET* [t(4;14)] w PCM.

Acetylacja białek histonowych wiąże się z bardziej otwartą konfiguracją chromatyny. Modyfikacja ta obejmuje głównie regiony promotorów i sekwencji wzmacniających (enhancerów) aktywnie transkrybowanych genów. Za stan i stopień acetylacji histonów odpowiadają acetylotransferazy histonowe (HAT, *histone acetyltransferase*) i deacetylazy (HDAC, *histone deacetylase*). Acetylowane ogony histonów są rozpoznawane przez białka zawierające bromodomeny i/lub domeny PHD, które wpływają na pełną aktywację aparatu transkrypcyjnego. Mutacje w acetylotransferazach histonowych CREBBP (*CREB binding protein*) i EP300 (*E1A binding protein p300*) dotyczą 16–39% chorych z DLBCL i 41–62% chorych z FL [23, 75]. Ogniskowe delecje i mutacje CREBBP są również obecne u około 18% chorych z nawrotem ALL. Mutacje te mają zwykle charakter heterozygotyczny i powodują utratę funkcji katalitycznej zmutowanego allele. Oprócz wpływu na stopień acetylacji histonów i powodowanie szerokich zaburzeń transkrypcyjnych w tym mechanizmie, mutacje CREBBP i EP300 oddziałują również na aktywność kluczowych w patogenezie chłoniaków czynników transkrypcyjnych i białek opiekuńczych. Mutacje i utrata aktywności CREBBP i EP300 w DLBCL prowadzą do zmniejszenia acetylacji BCL6 i HSP90 (co zwiększa ich aktywność) i p53 (wyłączenie funkcji supresorowych) [75].

MikroRNA (miRNA) należą do krótkich (18–25 zasad), niekodujących RNA, które regulują ekspresję genów przez wiązanie się do częściowo komplementarnych sekwencji zlokalizowanych w 3'UTR (*untranslated region*) mRNA, co prowadzi do zahamowania translacji białka lub degradacji mRNA. Dzięki zdolności wiązania częściowo komplementarnych sekwencji w docelowym mRNA pojedyncza cząstka miRNA może wpływać na ekspresję wielu białek. Dlatego mimo stosunkowo niewielkiego wpływu na ekspresję białek docelowych efekt kumulacji wielu niewielkich zmian w ekspresji białek regulowanych przez jedno miRNA może być znaczący. Na przykład miR-155 w GC wpływa na ekspresję kluczowego dla zmiany klas enzymu AID, ekspresję czynnika transkrypcyjnego PU.1, fosfatazy SHIP1 oraz markera komórek germinalnych, białka CD10. Myszy pozbawione tego miRNA wykazują zaburzenia przebiegu reakcji germinalnej i mniejszą produkcję przeciwciał po immunizacji, a jego nadekspresja prowadzi do rozwoju białaczki limfoblastycznej i/lub agresywnych chłoniaków [76].

Zaburzenia w ekspresji niektórych miRNA są częstą cechą nowotworów układu chłonnego. Doskonałym przykładem dotyczącym roli miRNA w patogenezie nowotworów układu chłonnego jest wpływ utraty miR-15a/16-1 w *locus* 13q14 na występowanie przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL, *chronic lymphocytic leukemia*) [77]. Izolowana utrata tych miRNA w modelu zwierzęcym prowadzi do wystąpienia CLL, a utrata *locus* 13q14 (*DLEU2*) jest częstym zaburzeniem u chorych z CLL; MiR-15a/16-1 regulują ekspresję białek proapoptotycznych z rodziny BCL2 oraz genów odpowiedzialnych za punkt kontrolny G0/G1-S cyklu komórkowego. Nadekspresja lub utrata wielu innych miRNA jest istotnym mechanizmem patogenetycznym wielu nowotworów układu chłonnego (tab. 2.1.4).

2.1.5. Sygnał receptora B-komórkowego w patogenezie chłoniaków

Aktywność BCR wyzwalana przez kontakt z antygenem jest kluczowym mechanizmem warunkującym aktywację limfocytów i ich terminalne różnicowanie, ale BCR transmituje

Tabela 2.1.4. Zaburzenia ekspresji mikroRNA w nowotworach układu chłonnego

Nowotwór/miRNA	Cele miRNA
CLL miR-15a/16-1 miR-29, miR-181 miR-221/222 miR-106b miR-34a	<i>BCL2</i> , geny kodujące białka regulujące punkt G0/G1-S <i>TCL1</i> <i>p27 p73</i> <i>E2F1, MYB</i>
DLBCL miR-34a miR-155 miR-17-92	<i>FOXP1</i> <i>SHIP1, CD10, AID, PU1, HDAC4, SMAD5</i> <i>MYC</i> , geny kodujące białka szlaku BCR zawierające domeny ITIM (m.in. <i>CD22, FCGR2B, PTEN</i>)
FL miR-20a-20b, miR-194	<i>CHEK1, CDKN1A, SOCS2</i>
MCL miR-16-1, miR-17-92 miR-29 miR-26a miR-92b/96	<i>CCND1</i> <i>CDK6</i> <i>NFκB</i> <i>PRMT5</i>
MZL/MALT miR-200a,b,c	<i>CCNE2</i>
NMZL miR-221, miR-223 34	<i>LMO2, CD10</i>

CLL (*chronic lymphocytic leukemia*) — przewlekła białaczka limfocytowa; DLBCL (*diffuse large B-cell lymphoma*) — chłoniak rozlany z dużych komórek B; FL (*follicular lymphoma*) — chłoniak grudkowy; MCL (*mantle cell lymphoma*) — chłoniak z komórek płaszczka; MZL/MALT (*marginal zone lymphoma/mucosa-associated lymphoid tissue*) — chłoniak strefy brzeżnej/pozawęzłowy chłoniak strefy brzeżnej typu MALT; NMZL (*nodal marginal zone lymphoma*) — węzłowy chłoniak strefy brzeżnej

również toniczne, niezależne od antygeny sygnały działające antyapoptotycznie, a jego obecność na powierzchni naiwnych limfocytów B, limfocytów germinalnych i pamięci stanowi warunek podtrzymania ich populacji. Oba te sygnały (zależny od antygeny i toniczny) różnią się czynnościowo; sygnały zależne od antygeny wymagają transdukcji sygnału zależnej od BTK, PKC β i prowadzą do aktywacji czynnika transkrypcyjnego NF κ B. Sygnały toniczne natomiast są przewodzone przez kinazę PI3K, AKT i prowadzą do fosforylacji i inaktywacji czynnika transkrypcyjnego FOXO1 oraz zahamowania ekspresji proapoptotycznego białka HRK [45–47, 78–80].

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 DLBCL, CLL, MCL i MZL, wskazujące na patogenetyczną rolę (auto)antygenów w ich rozwoju [81].

Sygnał BCR w wielu nowotworach z dojrzałych komórek B wykazuje zatem charakter zbliżony do wywołanego antygenem (tzw. sygnał przewlekłe aktywny). Prowadzi on do aktywacji kinaz SYK i BTK (*Bruton's tyrosine kinase*), aktywujących z kolei kinazę PKC β

(*protein kinase C beta*) oraz szlaki PI3K/AKT, MAPK i czynnik transkrypcyjny NF- κ B [46]. Chłoniaki te charakteryzują się często nielosowym użyciem segmentów VH łańcuchów immunoglobulinowych. Co więcej, w komórkach zależnych od sygnału BCR indukowanego przez antygeny, mutacje w szlaku BCR powodują dodatkowe zwiększenie natężenia sygnału BCR. Do tych mutacji należą mutacje tyrozyn sekwencji ITAM CD79B, powodujące zaburzenie w wiązaniu negatywnego regulatora tego szlaku — kinazy LYN (*LYN proto-oncogene, Src family tyrosine kinase*) oraz mutacje białka adaptorowego szlaku receptorów Toll-podobnych MYD88 L265P (*MYD88, innate immune signal transduction adaptor*) [82]. Co ciekawe, w komórkach DLBCL, w których te mutacje współistnieją, wielkocząsteczkowy kompleks białkowy, obejmujący między innymi BCR, CD79A/B oraz MYD88^{L265P} będący źródłem sygnału aktywującego NF- κ B lokalizuje się w endosomach, a nie na błonie komórkowej, a komórki te charakteryzują się wysoką wrażliwością na inhibicję kinazy tyrozynowej Brutona [83]. Podobne do aktywacji BCR konsekwencje mają mutacje aktywujące ścieżki zależne od BCR (np. mutacje *CARD11*) lub infekcja wirusem Epsteina-Barr (EBV, *Epstein-Barr virus*) [84]. Szczególny sposób aktywacji BCR wykorzystują komórki FL. AID w trakcie reakcji germinalnej wprowadza do regionów hipermiennych (HVR, *hypervariable regions*) łańcuchów IGHV mutacje tworzące sekwencje do N-glikozylacji. Wprowadzone w te miejsca łańcuchy oligomannozowe są wiązane przez receptor DC-SIGN, obecny na powierzchni makrofagów. Interakcja ta powodowała niezależną od antygeny, przedłużoną aktywację receptora B-komórkowego [85, 86].

Część chłoniaków nie wykazuje jednak takich cech sygnału BCR, a mimo to pozostają zależne od obecności BCR/CD79A/B na powierzchni. Transdukcja sygnału w tych chłoniakach przebiega według innego schematu — obejmuje kinazy SYK, PI3K i AKT, odpowiada zatem sygnałom tonicznym. Ten niezależny od (auto)antygeny sygnał prowadzi do fosforylacji i inaktywacji FOXO1. Zahamowanie kinaz SYK i/lub AKT w chłoniakach zależnych od tonicznego sygnału prowadzi do indukcyj proapoptotycznego białka HRK i śmierci komórek [45, 47].

2.1.6. 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 zwrótnie na jego funkcję. W białaczkach limfoblastycznych i PCM bezpośrednie kontakty komórek nowotworowych z mikrośrodowiskiem oraz parakryne sygnały cytokinowe i chemokinowe aktywują antyapoptotyczne mechanizmy sygnałowe komórek nowotworowych oraz sprzyjają proliferacji [87, 88]. Kontakty te wpływają również na odnawialność białaczkowych komórek macierzystych. W nowotworach proliferujących w węzłach chłonnych lub pozawęzłowych grudkach chłonnych (np. CLL, FL, DLBCL czy MZL) wpływ antygenów i wzajemne relacje między komórkami nowotworowymi a mikrośrodowiskiem mogą początkowo przypominać oddziaływania między prawidłowym limfocytom i komórkami podścieliska węzłowego, ich skutkiem zaś jest proliferacja komórek nowotworowych [2].

Komórki nowotworowe mogą wydelać substancje bioaktywne, które wpływają na skład mikrośrodowiska i zmieniają jego funkcję. Wpływ komórek nowotworowych na komórki sąsiadujące odbywa się przez wydzielanie cytokin (np. BAFF, *B-cell activating factor*; APRIL, *a proliferation inducing ligand*; IL-4, -5, -6, -10, *interleukin 4, 5, 6, 10*) i chemokin (CXCL12, CXCL13, *C-X-C motif chemokine 12, 13*) oraz przez kontakt bezpośredni z udziałem integryn i ich receptorów, białek nadrodziny TNF (CD40, CD30, CD28/CD80), a także innych mechanizmów [89].

2.1.6.1. Zdolność komórek nowotworowych układu chłonnego do unikania ataku immunologicznego gospodarza

Proces transformacji nowotworowej i ewolucja komórek nowotworowych układu chłonnego (ale także nowotworów o innej histogenezie) wyposażają je w szereg mechanizmów pozwalających na unikanie rozpoznania i ataku immunologicznego gospodarza. Mechanizmy te obejmują na przykład zaburzenia procesu prezentacji antygenów poprzez mutacje zmniejszające ekspresję i hamujące funkcję HLA klasy I (mutacje inaktywujące β_2 -mikroglobulinę — obecne u do 40% chorych z chłoniakiem Hodgkina) lub zaburzenia ekspresji lub funkcji HLA II [90]. Ekspresję HLA klasy II mogą zakłócać aberracje genetyczne inaktywujące czynnik transkrypcyjny CIITA (*class II transactivator*), na przykład wskutek translokacji obejmujących ten czynnik, lub zaburzeń ekspresji HLA-DM, powodujących retencję peptydu CLIP w HLA II.

Druga grupa aberracji prowadzi do oporności komórek na atak immunologiczny, na przykład poprzez mutacje/utratę receptora FAS (w chłoniakach strefy brzeżnej) lub nadekspresję inhibitorowych białek receptorowego (zewnętrzno pochodnego) szlaku apoptozy (XIAP, cFLIP) [91].

Trzecia grupa zaburzeń powoduje, że komórka nowotworowa nabywa zdolności do „kontrataku” na komórki układu odpornościowego gospodarza, ich eliminacji, rozbrojenia, bądź do aktywnego kształtowania immunosupresyjnego mikrośrodowiska. Ta ostatnia grupa budzi największe zainteresowanie z uwagi na możliwości terapeutycznego modulowania tych zależności. Komórki niektórych nowotworów chłonnych charakteryzują się nadekspresją białek immunomodulujących z grupy tak zwanych immunologicznych punktów kontrolnych („*immune checkpoints*”), w tym ligandów receptora PD1 (PDL-1 i PD-L2), galektyny 9 (ligand TIM3), a także galektyny 1 [92, 93]. W znacznej części przypadków zaburzenia ekspresji białek wpływających na interakcje komórek nowotworowych z mikrośrodowiskiem mają podłoże strukturalne. Na przykład, nadekspresja PD-L1 i PD-L2 w chłoniaku Hodgkina wynika ze zwiększenia liczby kopii genów odpowiednio *CD274* i *PDCD1LG2*. W amplifikowanym regionie 9p24 zawierającym loci *CD274* i *PDCD1LG2* [92], znajduje się również locus kinazy JAK2 — zatem powielenie tego fragmentu chromosomu 9 powoduje aktywację dwóch komplementarnych mechanizmów patogenetycznych.

Wydzielane przez komórki nowotworowe cytokiny i chemokiny wpływają na kształtowanie immunosupresyjnego mikrośrodowiska między innymi poprzez polaryzację makrofagów i wpływ na rekrutację komórek supresorowych pochodzenia mieloidalnego (MDSC, *myeloid-driven suppressor cells*). Skład mikrośrodowiska, będący wypadkową tych mechanizmów, wpływa na biologiczną agresywność nowotworu. Zarówno odsetek makrofagów, limfocytów cytotoksycznych, limfocytów regulatorowych Treg (*regulatory T*

cells) 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. W DLBCL obecność nacieków komórkowych odzwierciedlających procesy neoangiogenetyczne, w tym nadekspresję czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego, wiąże się z gorszą odpowiedzią na leczenie [94].

2.1.7. Infekcje wirusowe, bakteryjne i choroby autoimmunizacyjne w patogenezie nowotworów układu chłonnego

Dane epidemiologiczne wskazują na zależności między niektórymi zakażeniami wirusowymi i bakteryjnymi a występowaniem różnych podtypów chłoniaków, jednak nie zawsze możliwe jest bezsporne potwierdzenie przyczynowego związku między infekcją a występowaniem choroby. Obecność wirusa EBV stwierdza się w 95% przypadków zachorowań na endemicznego chłoniaka Burkitta oraz w około 20% przypadków sporadycznych BL. Obecność wirusa stwierdza się również u około 40% chorych z cHL. Pierwotna infekcja EBV inicjuje poliklonalną proliferację limfocytów B przez wirusowe białka LMP1 i LMP2a (*latent membrane protein 1, 2a*), które aktywują podobne szlaki sygnałowe, takie jak BCR i CD40 [95, 96]. U chorych na BL jednak nie stwierdza się zwykle ekspresji LMP1/2a, a jedynie obecność białka EBNA1, które nie posiada właściwości onkogennych. Brak ekspresji większości białek wirusowych u chorych z BL może wynikać z presji selekcyjnej wywołanej swoistymi dla antygenów latentnych (LMP1/2a). W przypadku chłoniaka BL, rola EBV ogranicza się najprawdopodobniej do inicjacji poliklonalnej proliferacji limfoblastów, pozwalającej na nabycie dodatkowych aberracji genetycznych transformujących komórki do BL. Po ich wystąpieniu obecność białek latentnych staje się zbędna (mechanizm „hit-and-run”) [95].

W przypadku chorych w farmakologicznej immunosupresji, limfoblasty indukowane EBV proliferują w sposób niehamowany przez odpowiedź swoistą, indukując potransplantacyjne choroby limfoproliferacyjne (PTLD, *post-transplant lymphoproliferative disorders*) [97]. Podobny patomechanizm dotyczy chłoniaków u chorych z zespołem nabytego niedoboru odporności (AIDS, *acquired immuno-deficiency syndrome*). Genom EBV stwierdza się również u osób chorych na inne chłoniaki z dużych komórek B, w tym związanych z przewlekłym procesem zapalnym, u starszych osób i pacjentów chorych na chłoniaka plazmablastycznego (tab. 2.1.5).

Do limfotropowych i potencjalnie onkogennych wirusów należą ludzkie herpeswirusy (HHV, *human herpesvirus*) typu 6 i 8. Obecność wirusa HHV-8 stwierdza się u chorych z pierwotnym chłoniakiem wysiękowym (PEL, *primary effusion lymphoma*), u chorych na AIDS oraz u osób z wieloogniskową chorobą Castelmanna i/lub chłoniakami z dużych komórek B rozwijającymi się na podłożu tej choroby [98].

Działanie onkogenne ma również infekcja retowirusem 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.

Tabela 2.1.5. Udział czynników infekcyjnych w etiopatogenezie nowotworów układu chłonnego

Czynnik infekcyjny	Uwagi
Wirusy limfotropowe	
EBV	BL (zwłaszcza przypadki endemiczne), cHL, DLBCL, pozawęzłowy chłoniak z komórek NK/T typu nosowego
HHV-8	Choroba Castelmanna, PEL
HTLV-I	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
<i>Plasmodium falciparum</i>	Endemiczna postać BL

ATLL (*adult T-cell leukemia/lymphoma*) — białaczka/chłoniak z komórek T dorosłych; BL (*Burkitt lymphoma*) — chłoniak Burkitta; cHL (*classical Hodgkin lymphoma*) — klasyczny chłoniak Hodgkina; DLBCL (*diffuse large B-cell lymphoma*) — chłoniak rozlany z dużych komórek B; EBV (*Epstein-Barr virus*) — wirus Epsteina-Barr; FL (*follicular lymphoma*) — chłoniak grudkowy; HCV (*hepatitis C virus*) — wirus zapalenia wątroby typu C; HHV-8 (*human herpesvirus, type 8*) — ludzki herpeswirus typu 8; HIV (*human immunodeficiency virus*) — ludzki wirus upośledzenia odporności; HTLV-I — *human T-cell leukemia/lymphoma virus type I*; MALT (*mucosa-associated lymphoid tissue*) — pozawęzłowy chłoniak strefy brzeżnej typu MALT; PBL (*plasmablastic lymphoma*) — chłoniak plazmablastyczny; PCM (*plasma cell myeloma*) — szpiczak plazmocytowy; PEL (*primary effusion lymphoma*) — pierwotny chłoniak wysiękowy; SMZL (*splenic B-cell marginal zone lymphoma*) — śledzionowy chłoniak strefy brzeżnej

Dla pozostałych wirusów mających epidemiczny związek z zachorowaniem nie wykryto dotąd bezpośrednich mechanizmów transformujących. Chłoniaki stanowią częste powikłanie zakażenia ludzkim wirusem upośledzenia odporności (HIV, *human immunodeficiency virus*). Wykazano związek między zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV, *hepatitis C virus*) a zwiększonym ryzykiem rozwoju chłoniaka limfoplazmocytozy (LPL, *lymphoplasmacytic lymphoma*) i chłoniaka z komórek strefy brzeżnej śledziony (SMZL, *splenic marginal zone lymphoma*). Obserwowano także częstszą obecność przeciwciał przeciw wirusowi cytomegalii (CMV, *cytomegalovirus*) u chorych z ziarniniakiem grzybiastym (MF, *mycosis fungoides*) i zespołem Sézary'ego (SS, *Sézary syndrome*) [98].

Ważnym czynnikiem etiopatogenetycznym chłoniaków są infekcje bakteryjne i choroby autoimmunizacyjne. 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 jest chłoniak MALT żołądka. Wywodzi się on z tkanki limfatycznej błony śluzowej żołądka, której rozwój jest następstwem przewlekłego zakażenia wywołanego przez *Helicobacter pylori* [8, 98–100]. 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 autoimmunizacyjnych, 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 pozawęzłowych. Wykazano, że skórne chłoniaki MZL często poprzedza infekcja *Borrelia burgdorferi*, chłoniaki jelitowe zaś — infekcja *Campylobacter jejuni*, a okolic oczodołu — *Chlamydia psittaci* [98, 100].

2.1.8. Stany upośledzonej odporności i czynniki jatrogenne

Osoby z wrodzonymi i nabytymi defektami immunologicznymi oraz poddane leczeniu immunosupresyjnym należą do grupy o zwiększonym ryzyku zachorowania na chłoniaki. Wśród pacjentów z zespołem Wiskott-Aldricha, ataksją–teleangiektazją, zespołem Nijmegen i innymi wrodzonymi zespołami upośledzenia odporności chłoniaki występują częściej i stanowią 1/3–2/3 wszystkich zachorowań na nowotwory. U chorych po przeszczepieniach narządów stosowanie immunosupresji sprzyja proliferacji poliklonalnych limfocytów B (patrz rozdz. 2.16). Ryzyko zachorowania na nowotwory układu chłonnego zwiększa również wcześniejsze leczenie innego nowotworu, zwłaszcza w przypadku skojarzonej chemio- i radioterapii [98].

Piśmiennictwo

- Melchers F. Checkpoints that control B cell development. *J. Clin. Invest.* 2015; 125: 2203–2210.
- Basso K., Dalla-Favera R. Germinal centres and B cell lymphomagenesis. *Nat. Rev. Immunol.* 2015; 15: 172–184.
- Shlomchik M.J., Weisel F. Germinal center selection and the development of memory B and plasma cells. *Immunol. Rev.* 2012; 247: 52–63.
- Rothenberg E.V., Moore J.E., Yui M.A. Launching the T-cell-lineage developmental programme. *Nat. Rev. Immunol.* 2008; 8: 9–21.
- De Leval L., Gaulard P. Pathology and biology of peripheral T-cell lymphomas. *Histopathology* 2011; 58: 49–68.
- Schmitz R., Wright G.W., Huang D.W. i wsp. Genetics and pathogenesis of diffuse large B-cell lymphoma. *N. Engl. J. Med.* 2018; 378: 1396–1407.
- Pasqualucci L. Molecular pathogenesis of germinal center-derived B cell lymphomas. *Immunol. Rev.* 2019; 288: 240–261.
- Küppers R., Kuppers R. Mechanisms of B-cell lymphoma pathogenesis. *Nat. Rev. Cancer* 2005; 5: 251–262.
- 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.
- Navarro A., Royo C., Hernández L., Jares P., Campo E. Molecular pathogenesis of mantle cell lymphoma: new perspectives and challenges with clinical implications. *Semin. Hematol.* 2011; 48: 155–165.
- van den Berg M.C.W., Burgering B.M.T. Integrating opposing signals toward Forkhead box O. *Anti-oxid. Redox Signal* 2011; 14: 607–621.

12. Lieber M.R. Mechanisms of human lymphoid chromosomal translocations. *Nat. Rev. Cancer* 2016; 16: 387–398.
13. Roberts K.G., Morin R.D., Zhang J. i wsp. Genetic alterations activating kinase and cytokine receptor signaling in high-risk acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Cell* 2012; 22: 153–166.
14. Lohr J.G., Stojanov P., Lawrence M.S. i wsp. Discovery and prioritization of somatic mutations in diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) by whole-exome sequencing. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2012; 109: 3879–3884.
15. Khodabakhshi A.H., Morin R.D., Fejes A.P. i wsp. Recurrent targets of aberrant somatic hypermutation in lymphoma. *Oncotarget* 2012; 3: 1308–1319.
16. Pasqualucci L., Neumeister P., Goossens T. i wsp. Hypermutation of multiple proto-oncogenes in B-cell diffuse large-cell lymphomas. *Nature* 2001; 412: 341–346.
17. Collins-Underwood J.R., Mullighan C.G. Genomic profiling of high-risk acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2010; 24: 1676–1685.
18. Zhang J., Mullighan C.G., Harvey R.C. i wsp. Key pathways are frequently mutated in high-risk childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children’s Oncology Group. *Blood* 2011; 118: 3080–3087.
19. 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; 3: 302–312.
20. Mandelbaum J., Bhagat G., Tang H. i wsp. BLIMP1 is a tumor suppressor gene frequently disrupted in activated B cell-like diffuse large B cell lymphoma. *Cancer Cell* 2010; 18: 568–579.
21. Pasqualucci L., Compagno M., Houldsworth J. i wsp. Inactivation of the PRDM1/BLIMP1 gene in diffuse large B cell lymphoma. *J. Exp. Med.* 2006; 203: 311–317.
22. Schmidlin H., Diehl S.A., Nagasawa M. i wsp. Spi-B inhibits human plasma cell differentiation by repressing BLIMP1 and XBP-1 expression. *Blood* 2008; 112: 1804–1812.
23. 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.
24. Lunning M.A., Green M.R. Mutation of chromatin modifiers; an emerging hallmark of germinal center B-cell lymphomas. *Blood Cancer J.* 2015; 5: e361.
25. Pasqualucci L., Dominguez-Sola D., Chiarenza A. i wsp. Inactivating mutations of acetyltransferase genes in B-cell lymphoma. *Nature* 2011; 471: 189–195.
26. 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.
27. Reddy A., Zhang J., Davis N.S. i wsp. Genetic and functional drivers of diffuse large B cell lymphoma. *Cell* 2017; 171: 481–494.e15.
28. Pasqualucci L., Dalla-Favera R. Genetics of diffuse large b-cell lymphoma. *Blood* 2018; 131: 2307–2319.
29. Monti S., Chapuy B., Takeyama K. i wsp. Integrative analysis reveals an outcome-associated and targetable pattern of p53 and cell cycle deregulation in diffuse large B cell lymphoma. *Cancer Cell.* 2012; 22: 359–372.
30. Sanchez-Beato M., Sanchez-Aguilera A., Piris M.A. Cell cycle deregulation in B-cell lymphomas. *Blood* 2003; 101: 1220–1235.
31. Klapproth K., Wirth T. Advances in the understanding of MYC-induced lymphomagenesis. *Br. J. Haematol.* 2010; 149: 484–497.
32. Slack G.W., Gascoyne R.D. MYC and aggressive B-cell lymphomas. *Adv. Anat. Pathol.* 2011; 18: 219–228.
33. Ott G., Rosenwald A., Campo E. Understanding MYC-driven aggressive B-cell lymphomas: pathogenesis and classification. *Blood* 2013; 122: 3884–3891.
34. Dolores Delgado M., León J. Myc roles in hematopoiesis and leukemia. *Genes Cancer* 2010; 1: 605–616.
35. Sewastianik T., Prochorec-Sobieszek M., Juszczyński P. Rola deregulacji czynnika transkrypcyjnego MYC w nowotworach układu chłonnego — konsekwencje molekularne, patogenetyczne, kliniczne i terapeutyczne. *Hematologia* 2012; 3: 313–326.

36. Gronbaek K., Worm J., Ralfkiaer E. i wsp. ATM mutations are associated with inactivation of the ARF-TP53 tumor suppressor pathway in diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 2002; 100: 1430–1437.
37. Pasqualucci L., Dalla-Favera R. The genetic landscape of diffuse large B-cell lymphoma. *Semin. Hematol.* 2015; 52: 67–76.
38. Deng J., Carlson N., Takeyama K. i wsp. BH3 profiling identifies three distinct classes of apoptotic blocks to predict response to ABT-737 and conventional chemotherapeutic agents. *Cancer Cell* 2007; 12: 171–185.
39. Kiliszek P., Juszcyński P. Deregulacja rodziny białek BCL2 w chłoniakach B-komórkowych — implikacje molekularne, patogenetyczne, kliniczne i terapeutyczne. *Hematologia* 2012; 3: 288–301.
40. Gronbaek K., Straten P.T., Ralfkiaer E. i wsp. Somatic Fas mutations in non-Hodgkin's lymphoma: association with extranodal disease and autoimmunity. *Blood* 1998; 92: 3018–3024.
41. Compagno M., Lim W.K., Grunn A. i wsp. Mutations of multiple genes cause deregulation of NF- κ B in diffuse large B-cell lymphoma. *Nature* 2009; 459: 717–721.
42. Chapuy B., Stewart C., Dunford A.J. i wsp. Molecular subtypes of diffuse large B cell lymphoma are associated with distinct pathogenic mechanisms and outcomes. *Nat. Med.* 2018; 24: 679–690.
43. Muppidi J.R., Schmitz R., Green J.A. i wsp. Loss of signalling via G 13 in germinal centre B-cell-derived lymphoma. *Nature* 2014; 516: 254–258.
44. Chen L., Monti S., Juszczynski P. i wsp. SYK-dependent tonic B-cell receptor signaling is a rational treatment target in diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 2008; 111: 2230–2237.
45. Chen L., Monti S., Juszczynski P. i wsp. SYK inhibition modulates distinct PI3K/AKT-dependent survival pathways and cholesterol biosynthesis in diffuse large B cell lymphomas. *Cancer Cell*. 2013; 23: 826–838.
46. Davis R.E., Ngo V.N., Lenz G. i wsp. Chronic active B-cell-receptor signalling in diffuse large B-cell lymphoma. *Nature* 2010; 463: 88–92.
47. Szydłowski M., Kiliszek P., Sewastianik T. i wsp. FOXO1 activation is an effector of SYK and AKT inhibition in tonic BCR signal-dependent diffuse large B-cell lymphomas. *Blood* 2016; 127: 739–748.
48. van den Brand M., Scheijen B., Hess C.J., van Krieken J.H.J., Groenen P.J.T.A. Pathways towards indolent B-cell lymphoma — etiology and therapeutic strategies. *Blood Rev.* 2017; 31: 426–435.
49. Malouf C., Ottersbach K., Molecular processes involved in B cell acute lymphoblastic leukaemia. *Cell. Mol. Life Sci.* 2018; 75: 417–446.
50. Boer J.M., den Boer M.L. BCR-ABL1-like acute lymphoblastic leukaemia: from bench to bedside. *Eur. J. Cancer* 2017; 82: 203–218.
51. Lilljebjörn H., Fioretos T. New oncogenic subtypes in pediatric B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2017; 130: 1395–1401.
52. Chesi M., Bergsagel P.L. Molecular pathogenesis of multiple myeloma: basic and clinical updates. *Int. J. Hematol.* 2013; 97: 313–323.
53. Ducray S.P., Natarajan K., Garland G.D., Turner S.D., Egger G. The transcriptional roles of ALK fusion proteins in tumorigenesis. *Cancers (Basel)* 2019; 11: E1074.
54. Liang X., Moseman E.A., Farrar M.A. i wsp. Toll-like receptor 9 signaling by CpG-B oligodeoxynucleotides induces an apoptotic pathway in human chronic lymphocytic leukemia B cells. *Blood* 2010; 115: 5041–5052.
55. Vainchenker W., Constantinescu S.N. JAK/STAT signaling in hematological malignancies. *Oncogene* 2013; 32: 2601–2613.
56. Yildiz M., Li H., Bernard D. i wsp. Activating STAT6 mutations in follicular lymphoma. *Blood* 2015; 125: 668–679.
57. Jain N., Roberts K.G., Jabbour E. i wsp. Ph-like acute lymphoblastic leukemia: a high-risk subtype in adults. *Blood* 2017; 129: 572–581.
58. Roberts K.G., Li Y., Payne-Turner D. i wsp. Targetable kinase-activating lesions in Ph-like acute lymphoblastic leukemia. *N. Engl. J. Med.* 2014; 371: 1005–1015.
59. Taylor K.H., Briley A., Wang Z. i wsp. Aberrant epigenetic gene regulation in lymphoid malignancies. *Semin. Hematol.* 2013; 50: 38–47.

60. Muntean A.G., Hess J.L. Epigenetic dysregulation in cancer. *Am. J. Pathol.* 2009; 175: 1353–1361.
61. Shih A.H., Abdel-wahab O., Patel J.P., Levine R.L. The role of mutations in epigenetic regulators in myeloid malignancies. *Nat. Rev. Cancer* 2012; 12: 599–612.
62. Muñoz P., Iliou M.S., Esteller M. Epigenetic alterations involved in cancer stem cell reprogramming. *Mol. Oncol.* 2012; 6: 620–636.
63. Jiang Y., Hatzi K., Shaknovich R. Mechanisms of epigenetic deregulation in lymphoid neoplasms, *Blood* 2013; 121: 4271–4279.
64. Jiang Y., Melnick A. The epigenetic basis of diffuse large B-cell lymphoma. *Semin. Hematol.* 2015; 52: 86–96.
65. Amara K., Ziadi S., Hachana M. i wsp. DNA methyltransferase DNMT3b protein overexpression as a prognostic factor in patients with diffuse large B-cell lymphomas. *Cancer Sci.* 2010; 101: 1722–1730.
66. Beguelin W., Popovic R., Teater M. i wsp. EZH2 is required for germinal center formation and somatic EZH2 mutations promote lymphoid transformation. *Cancer Cell.* 2013; 23: 677–692.
67. Knops R., Massop M., Tönnissen E.R.L.T.M. Somatic mutations of the histone methyltransferase gene EZH2 in myelodysplastic syndromes. *Nat. Genet.* 2010; 42: 665–667.
68. Chase A., Cross N.C.P. Aberrations of EZH2 in cancer. *Clin. Cancer Res.* 2011; 17: 2613–2618.
69. Morschhauser F., Tilly H., Chaidos A. i wsp. Interim update from a phase 2 multicenter study of tazemetostat, an EZH2 inhibitor, in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma. *Hematol. Oncol.* 2019; 37: 154–156.
70. Kohlmann A., Schoch C., Dugas M. i wsp. New insights into MLL gene rearranged acute leukemias using gene expression profiling: shared pathways, lineage commitment, and partner genes. *Leukemia* 2005; 19: 953–964.
71. Krivtsov A.V., Twomey D., Feng Z. i wsp. Transformation from committed progenitor to leukaemia stem cell initiated by MLL-AF9. *Nature* 2006; 442: 818–822.
72. Krivtsov A.V., Armstrong S.A. MLL translocations, histone modifications and leukaemia stem-cell development. *Nat. Rev. Cancer* 2007; 7: 823–833.
73. Sanjuan-Pla A., Bueno C., Prieto C. i wsp. Revisiting the biology of infant t(4;11)/MLL-AF4+ B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2015; 126: 2676–2685.
74. Chapuy B., Stewart C., Dunford A.J. i wsp. Molecular subtypes of diffuse large B cell lymphoma are associated with distinct pathogenic mechanisms and outcomes. *Nat. Med.* 2018; 24: 679–690.
75. Pasqualucci L., Trifonov V., Fabbri G. i wsp. Analysis of the coding genome of diffuse large B-cell lymphoma. *Nat. Genet.* 2011; 43: 830–837.
76. Musilova K., Mraz M. MicroRNAs in B-cell lymphomas: how a complex biology gets more complex. *Leukemia* 2015; 29: 1004–1017.
77. Klein U., Lia M., Crespo M. i wsp. The DLEU2/miR-15a/16-1 cluster controls B cell proliferation and its deletion leads to chronic lymphocytic leukemia. *Cancer Cell* 2010; 17: 28–40.
78. H. Nogai, B. Dörken, G. Lenz, Pathogenesis of non-Hodgkin's lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29: 1803–1811.
79. Havranek O., Xu J., Stefan K. i wsp. Tonic B-cell receptor signaling in diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 2017; 130: 995–1007.
80. Bojarczuk K., Bobrowicz M., Dwojak M. i wsp. B-cell receptor signaling in the pathogenesis of lymphoid malignancies. *Blood Cells Mol. Dis.* 2015; 55: 255–265.
81. Sutton L.A., Agathangelidis A., Belessi C. i wsp. Antigen selection in B-cell lymphomas — tracing the evidence. *Semin. Cancer Biol.* 2013; 23: 399–409.
82. Ngo V.N., Young R.M., Schmitz R. i wsp. Oncogenically active MYD88 mutations in human lymphoma. *Nature* 2011; 470: 115–121.
83. Phelan J.D., Young R.M., Webster D.E. i wsp. A multiprotein supercomplex controlling oncogenic signalling in lymphoma. *Nature* 2018; 560: 387–391.
84. Lenz G., Davis R.E., Ngo V.N. i wsp. Oncogenic CARD11 mutations in human diffuse large B cell lymphoma. *Science* 2008; 319: 1676–1679.

85. Linley A., Krysov S., Ponzoni M. i wsp. Lectin binding to surface Ig variable regions provides a universal persistent activating signal for follicular lymphoma cells. *Blood* 2015; 126: 1902–1910.
86. Radcliffe C.M., Arnold J.N., Suter D.M. i wsp. Human follicular lymphoma cells contain oligomannose glycans in the antigen-binding site of the B-cell receptor. *J. Biol. Chem.* 2007; 282: 7405–7415.
87. Bianchi G., Munshi N.C. Pathogenesis beyond the cancer clone(s) in multiple myeloma. *Blood* 2015; 125: 3049–3058.
88. Di Marzo L., Desantis V., Solimando A.G. i wsp. Microenvironment drug resistance in multiple myeloma: emerging new players. *Oncotarget* 2016; 7: 60 698–60 711.
89. 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.
90. Reichel J., Chadburn A., Rubinstein P.G. i wsp. Flow sorting and exome sequencing reveal the oncogenome of primary Hodgkin and Reed-Sternberg cells. *Blood* 2015; 125: 1061–1072.
91. Mathas S., Lietz A., Anagnostopoulos I. i wsp. c-FLIP mediates resistance of Hodgkin/Reed-Sternberg cells to death receptor-induced apoptosis. *J. Exp. Med.* 2004; 199: 1041–1052.
92. Green M.R., Monti S., Rodig S.J. i wsp. Integrative analysis reveals selective 9p24.1 amplification, increased PD-1 ligand expression, and further induction via JAK2 in nodular sclerosing Hodgkin lymphoma and primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Blood* 2010; 116: 3268–3277.
93. 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: 13 134–13 139.
94. 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.
95. Schmitz R., Ceribelli M., Pittaluga S., Wright G., Staudt L.M. Oncogenic mechanisms in Burkitt lymphoma. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2014; 4: a014282.
96. Wang L.W., Jiang S., Gewurz B.E. Epstein-Barr virus LMP1-mediated oncogenicity. *J. Virol.* 2017; 91: e01718–16.
97. Ouyang J., Juszczynski P., Rodig S.J. i wsp. Viral induction and targeted inhibition of galectin-1 in EBV+ posttransplant lymphoproliferative disorders. *Blood* 2011; 117: 4315–4322.
98. Robak T., Balcerzak E. *Hematologia dla studentów i lekarzy. Uniwersytet Medyczny, Łódź* 2007.
99. Witkowska M., Smolewski P. Helicobacter pylori infection, chronic inflammation, and genomic transformations in gastric MALT lymphoma. *Mediat. Inflamm.* 2013; 2013: 523170.
100. Zucca E., Bertoni F. The spectrum of MALT lymphoma at different sites: biological and therapeutic relevance. *Blood* 2016; 127: 2082–2092.