

# Lenfoproliferatif Hastalıklarda Moleküler Genetik

Dr. Işınsoy KUZU

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Ankara

Lenfoproliferatif hastalıkların moleküler genetiği konusunda ayrıntılardan söz etmeden önce normal lenfositlerin kendi doğaları gereği olan fonksiyonlarını yaparken ne tür moleküler değişiklikler geçirdiklerinin hatırlanması faydalı olacaktır. Lenfositler normal diferansiasyonları sırasında doğal afet sayılabilecek genetik değişiklikler gösterirler. Antijen reseptörlerinin oluşumu ve revizyonu için genomik bütünlüklerini tehlikeye atacak gen düzenlenmeleri yaparlar. Diğer bir potansiyel tehlike ise antijene yanıtıdır. Bu yanıtın normal işlediği lenfositlerin klonal çoğalması homeostatik kontrol mekanizmaları ile dengelenmektedir.

B ve T hücre diferansiasyonu, proliferasyonu ve apoptozisi ile ilişkili pek çok gende oluşan onkojenik değişiklikler ile lenfoma ve lösemiler gelişmektedir.

Lenfoblastik lösemilerin moleküler genetiği diğer bölümlerde ayrıntılı açıklanacağından burada daha yoğun olarak matür lenfositlerin oluşturduğu Lenfomalardaki moleküler genetik değişiklikler üzerinde durulacaktır.

Öncelikle lenfosit matürasyon (olgunlaşması) ve diferansiasyon basamaklarını bu basamaklar sırasında hücrelerin ne değişiklikler gösterdiğini hatırlamak faydalı olacaktır. Aşağıda sıralanan Şekil 1 ve 2 de B lenfositlerin Şekil 4 de T lenfositlerin olgunlaşma ve değişim basamakları özetlenmiştir.

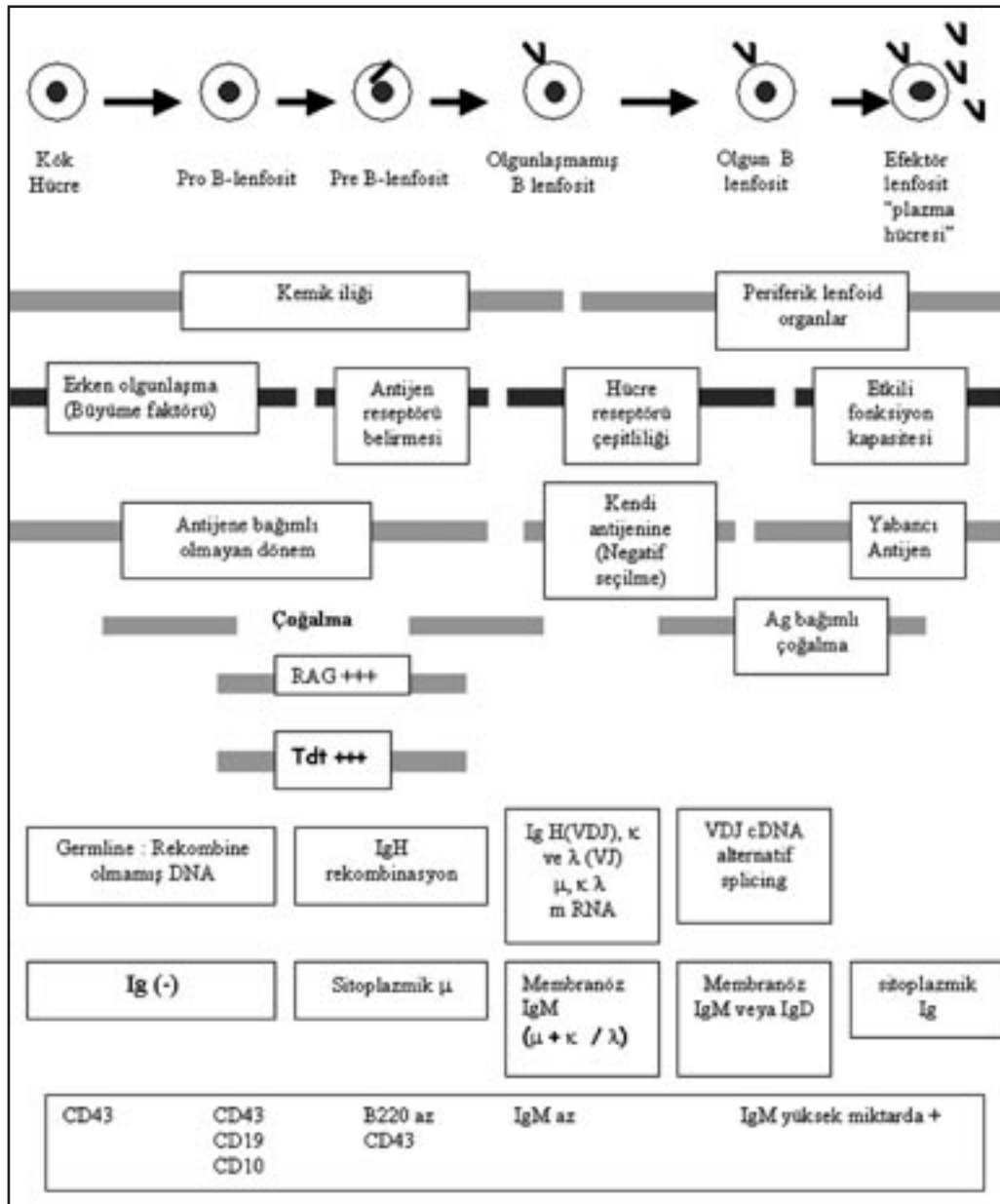
## B lenfositlerin olgunlaşma ve aktivasyonu

Kemik iliğindeki immatür B lenfositleri yüzeylerinde antijen ile bağlanabilme yeteneğinde olan IgM molekülünü bulundururlar. Bunların self reak-

tif olanları perifere çıkmadan önce kemik iliğinde apoptozis ile yok edilir. B lenfositleri olgun olarak perifere çıktıklarında yüzeylerinde B hücre reseptörü (BCR) olan Ig M molekülü yanında IgD molekülünü de bulundururlar. Bu IgM ve IgD bulunduran henüz antijen ile karşılaşmamış B lenfositler (naive) kanda dolaşır ve periferik lenfoid dokulara giderler. Periferik lenfoid dokularda bu hücreler primer lenfoid folliküllere ve lenfoid folliküllerin mantle zon bölgesine yerleşirler. Bu hücreler B hücre antijenleri yanında CD5+ dir. Antijenle karşılaşan T helper hücrelerinin salgıladığı IL-4 ile naive B lenfositler primer folliküllerin germinal merkezlerine göç ederler. Burada Follikül dendritik retikulum hücrelerinin (FDRC) antijen sunumu ve yardımı ile çoğalan blastlara, diğer bir isimle ile santroblastlara dönüşürler. Burada antijeni sunan FDRC ve T helper (CD4+) hücrelerinin uyarıcı sitokin salgılarının etkisi vardır. Santroblastlar büyük, vezikülo nukleuslu, birkaç nükleollü, ince bazofilik sitoplazmalı aktif proliferasyon gösteren hücrelerdir. Santroblastların yüzeylerindeki Ig reseptörleri yitirilmiş ve Bcl-2 geni inaktive olmuştur. Bu şekilde Ig genlerindeki somatik mutasyonların antijene düşük afiniteli Ig yapımı bulunduran B blastların apoptozis ile ölümü sağlanmaktadır. Antijene yüksek afinite de Ig oluşturan santroblastlar BCL-2 yokluğuna rağmen FDRC tarafından yapılan hayatta kalma sinyalleriyle yaşamlarına devam eder. Düşük afiniteli olanlar ise apoptozis ile ölürlür. Germinal merkezlerde ki somatik hipermutasyonlar Ig moleküllerinin değişken (V (variable) bölgesi) hafif ve ağır zincir bölgelerinde olur. Bu sayede birkaç prekürsordan çok sayıda farklı antijenik determinanta spesifik Ig oluşturan hücre klonları (intrac-

lonal diversity) gelişebilmektedir. Santroblastlar bir nükleer transkripsiyon faktörü olan BCL-6 proteinini bulundurur. Bu proteinin varlığının saptanması sayesinde hücrelerin follikülerde yukarıda anlatılan afinite ilişkili olgunlaşma ve proliferasyon aşamalarına ait oldukları anlaşılır. Germinal merkez maürasyonunda BCL-6 geninde de Ig genlerindeki gibi mutasyon görülebilir. Bu şekilde mutasyonun saptandığı hücrelerin germinal merkez matürasyonundan geçmiş hücreler olduğu anlaşılır. Naive ve bellek B hücreleri BCL-6 proteinini bulundurmaz. Prolifere olan

santroblastların yüksek afiniteli olanları, orta büyüklükte, çentikli ve düzensiz nukleuslu, nukleol bulundurmamayan, dar sitoplazmalı santrosit şekline dönüşür. FDRC üzerinde prezente olan antijenlere yüksek afiniteli santrositler BCL-2 bulundurmamalarına rağmen FDRC sinyali ile apoptozisten kurtulurlar ve yeniden BCL-2 proteinini sentezlerler. FDRC ve T hücreleri üzerindeki CD23 ve CD40 Ligantı santrositlerde BCL-6 geninin inaktivasyonunu sağlar. Germinal merkezde iki moleküler değişiklik DNA şekillenmesine yardımcı olur. Bunlardan biri Ig tip değişikliğini



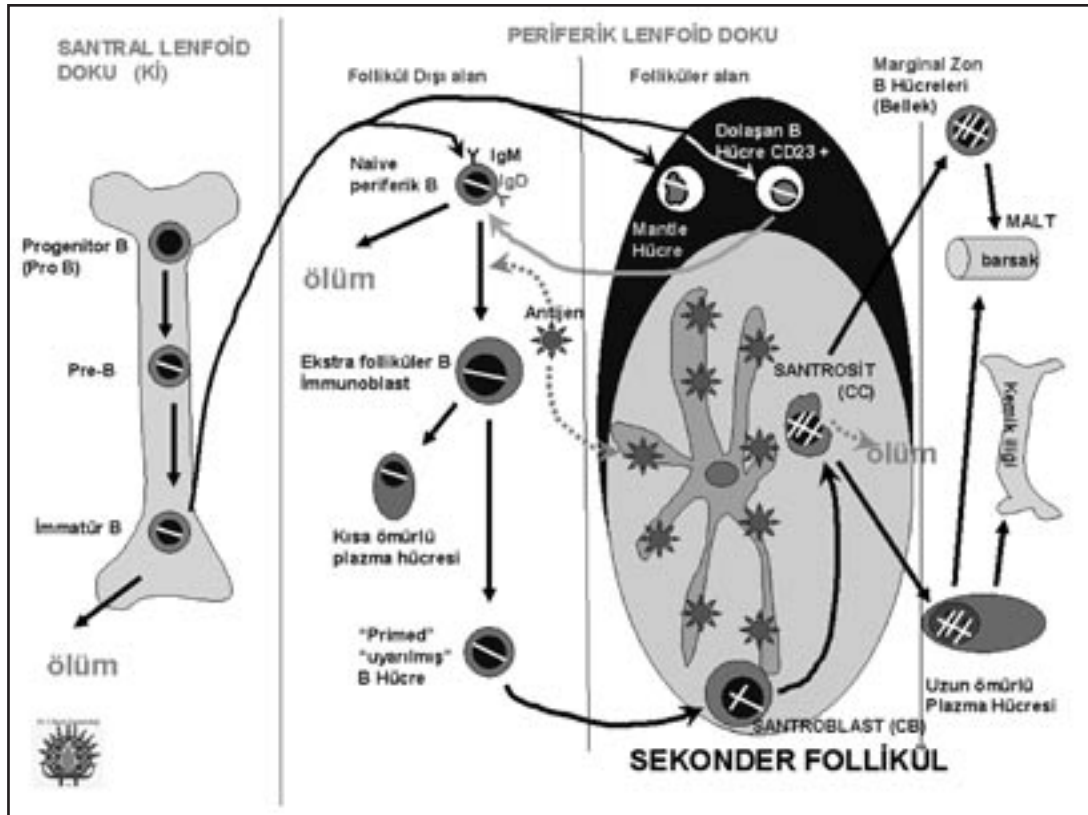
Şekil 1. B Lenfositlerin Olgunlaşma ve Değişimi<sup>2d</sup>

sağlayan düzenlenmedir (Ig class-switch rekombinasyonu: **CSR**), diğeri Ig genleri somatik hipermutasyonudur (**SHM**). Santrositlerin bir kısmı germinal merkezi terk edip uzun ömürlü bellek hücre (Memory B Hücre) nüfusunu oluştururlar. Bir kısmı da IgG veya IgA isotipinde antikor yapan efektör plazma hücreleri haline dönüşürler. Bellek hücreleri folliküllerin marginal zon bölgelerine yerleşirler. Bunların yuvarlak veya hafif irregüler nukleusları, daha yoğun kromatinleri ve soluk ve belirgin sitoplazmaları bulunur. Periferik lefoid dokudan dalakta, mukozal yüzeylerdeki (payer plakları; tonsiller gibi) lenfoid dokularda folliküllerin çevresinde marginal zon bölgesi seçilebilir (Şekil 2) Memory B lenfositler dalakta hematojen yolla, mukozalarda da direkt dış ortamdan gelecek antijenlere karşı sekonder immün yanıtın oluşturulmasında önemli rol alırlar. Normalde periferik lenf nodüllerinde bulunmayan marginal zon alanları abdominal lenf nododüllerinde gözlenebilmektedir.

### ***Olgun B hücreli lenfomalarda Moleküler Genetik***

Olgun B hücreli lenfomalar, olgunlaşan B lenfositlerinin antijen ile karşılaşmadan veya antijen ile karşılaşmış buna bağımlı olarak spesifik Ig üretme yolunda çoğalma aşamalarında genetik anomalilere açıktırlar.

B lenfositleri için ortaya çıkan ilk tehlike B hücre farklılaşması sırasında gerçekleşen Immunglobulin (Ig) genlerinin düzenlenmesidir. Bunun amacı kemik iliğindeki öncü hücreler B hücreleri için Ig yapısında B hücre reseptörü (BCR) oluşturmaktır. B hücre reseptörü oluşumu sırasında moleküler olaylar Ig moleküllerinin genlerine ait VDJ segmentlerinde Rekombinasyon Aktivasyon Genleri 1 ve 2 (**RAG 1** ve **RAG2**) etkisiyle çift sarmallı DNA molekülünde kırılmalar ve yeniden birleşmelerin gerçekleşmesi şeklinde olmaktadır. Bazen bu kırılmaları takip eden birleşmeler farklı gen bölgeleri ile gerçekleşmekte ve kromozomal anomaliler: translokasyonlar ortaya çıkmaktadır. B lenfositlerinin antijen ile uyarılma sonrası girdikleri germinal merkez mikroçevresinde çoğalmaları sırasında görülen SHM ve CSR sırasında oluşan



Şekil 2. Normal B lenfosit olgunlaşma ve aktivasyonu (4 No'lu kaynaktan yararlanılarak hazırlanmıştır.)

DNA kırılmaları kromozomal translokasyonlara yol açan tehlikelerden dir. Ig ağır zincir genlerini ilgilendiren tanslokasyonlar bazı lenfomalarda translokasyon bölgesine özel olabilmektedir. Bu translokasyonlar hücre çoğalması veya apoptozisini düzenleyen anahtar genlerin regülatuar bölgelerinin önüne yerleşebilmektedir. Bunlara en güzel örnekler Bcl-2 t(14:18) ve Bcl-1 (cyclin D1) t(11:14) sayılabilir <sup>1,6</sup>.

Endemik Burkitt Lenfomalarında t(8:14) muhtemelen SHM ile c-myc geni IgH lokusunda IgH V bölgesine birleşmiştir. SHM Ig bölgesi dışındaki bölgelerde de ortaya çıkmaktadır. Örneğin BCL-6 ve bu genlerin translokasyonu da bu SHM ile olmaktadır. CSR daha çok Multiple myeloma da ve sporadik Burkitt Lenfoma da görülen translokasyon sebebidir. Çünkü burada genlerdeki kırılma noktaları IgH izotip bölgesindedir.

RAG genleri immatür B hücre aşamasından sonra aktif değildir. Bcl-2 translokasyonu t(14:18) muhtemelen germinal merkez öncesi dönemde gerçekleşmektedir<sup>1</sup>.

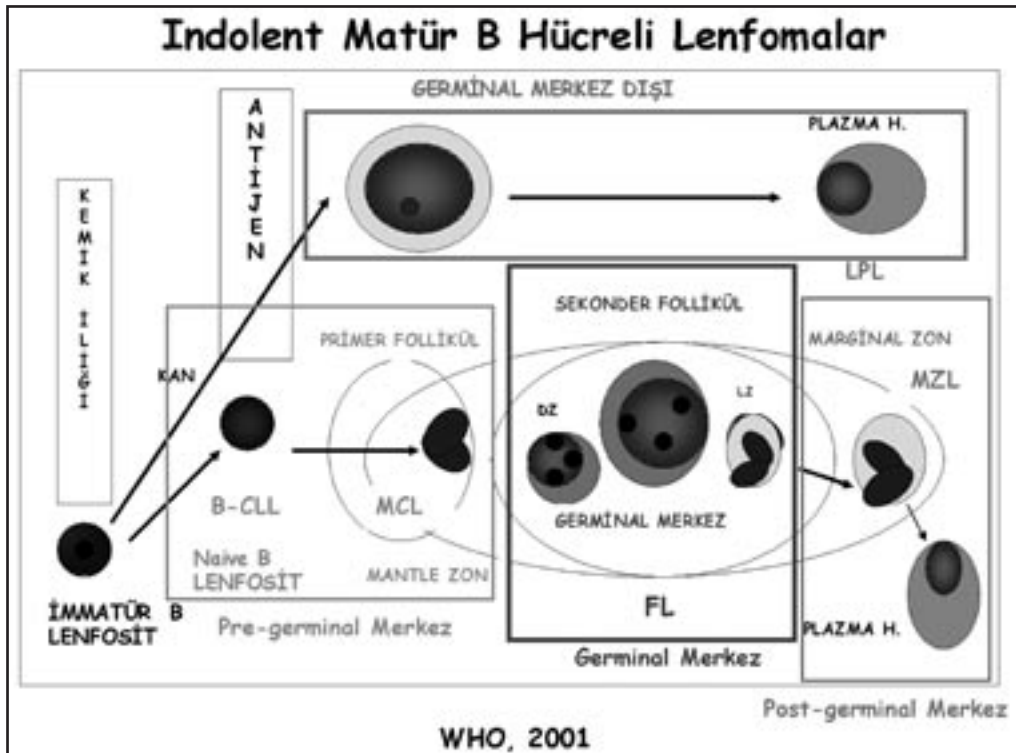
Bcl-1 translokasyonu t(11:14) mantle hücreli lenfomalarda ağır zincir çeşitliliği ve J zinciri seg-

menti düzenlenmeden önce gerçekleşmektedir. Bu da translokasyonun çok erken dönemde gerçekleştiğini göstermektedir.

### ***Olgun B hücreli Lenfomalar ve gelişimlerinde gözlenen genetik değişiklikler***

Olgun B hücreli lenfomaların hangi olgunlaşma aşamasındaki lenfositlerden gelişmiş olduğu Şekil 4 de belirtilmektedir. Buna göre aşağıda olgun B hücreli lenfomaların gelişiminde rol alan moleküler değişiklikler sıralanabilir.

- 1- Küçük Lenfositik Lenfoma, Kronik Lenfositik Lösemi (CLL/SLL)
- 2- Lenfoplazmatik Lenfoma (LPL)
- 3- Folliküler Lenfoma (FL)
- 4- Marginal Zon Lenfoma (MZL)
- 5- Mantle Hücreli Lenfoma (MCL)
- 6- Multiple Myeloma (MM)
- 7- Büyük B Hücreli Lenfoma (DLBCL)
- 8- Burkitt Lenfoma (BL)
- 9- Hodgkin Lenfoma (HL)
  - a- Klasik tip (CHL),
  - b- Nodüler lenfosit predominant tip (NLP HL)



**Şekil 3.** Normal B lenfosit olgunlaşma ve aktivasyonu ile bu evrelerden gelişen lenfomalar (2,4,5 no'lu kaynaklardaki şemalardan yararlanılarak modifiye edilmiştir)

Normal B hücre aşamalarındaki hücreler ile lenfoma tipleri arasındaki ilişki morfolojik ve immunfenotipik olarak saptanabilmektedir. Bu da olgun B hücreli lenfomaların normal B hücre gelişimi aşamalarında takılı kalmış hücrelerden geliştiğini düşündürmektedir. Burada klinik prezentasyon sırasında hücre kökeninden ve normal B hücre tipinden söz edilirken lenfoma hücrelerinin fenotipi önem kazanmaktadır. Bu lenfomaların doğal gelişim aşamalarının farkedilmesi ve bunun hangi normal hücrede olduğunun takibi mümkün değildir. Ancak fenotipik özelliklerle bunun yansımaları farkedilebilir. Bazı onkojenik gen değişiklikleri hücre olgunlaşmasının erken döneminde ortaya çıkabilir. Bundan sonra transforme B hücresi diğer olgunlaşma aşamalarına devam edebilir ve daha ileri dönemde neoplastik değişime yakalanabilir. Lenfomanın klinik davranışını gösterecek en önemli değişiklik immunfenotipik özelliğidir. Lenfoma oluşumunda B hücre gelişiminin bir aşamasında kalmış hücrelerin bulunduğu görüşünü açıklayan mekanizmalar sıralanacak olursa:

- 1- lenfosit diferansiasyonunu sağlayan düzenleyici genlerde somatik mutasyonlar (örn BCL-6).

- 2- Malign lenfosit normal değişim ve olgunlaşmasını düzenleyen uyarıcı etkenlere karşı olan yanıtını kaybetmiş olabilir.
- 3- Muhtemelen lenfomalarda gelişmesi en az olasılığa sahip olan durum onkolojik olayın normal değişimi taklit eden basamaları ortaya çıkartacak nitelikte olmasıdır.

Ig genlerindeki SHM varlığının incelenmesi tanı kategorileri arasında net ayrılıkların bulunduğu göstermektedir (Tablo 1). Lenfomalarda Ig mutasyonlarının bulunması bu hücrelerin GM mikroçevresinden geçmiş veya geçmekte olduğunu düşündürdü bulgularındandır. Çoğunluk SHM lar GM de olmasına rağmen normalde CD40 üzerinden olan GM reaksiyonunun CD40 bulunmayan bireylerde de görülmesi SHM ların GM dışında da gerçekleşebileceğini destekleyen bulgularındandır. Son yıllarda cDNA mikroarray yöntemi ile araştırılan çeşitli lenfomaların ve değişik evrelerdeki normal B lenfositlerinin gen ekspresyon profilleri incelenmiştir. Bu yöntemle belirlenen bazı genler GM dönemindeki hücreleri diğer evrelerdekilere farklılıklarını ortaya koymuştur. CD10, BCL-6, CD77sentaz GM döneminde görülen gen ürünleridir. Aktive B hücre genleri olarak

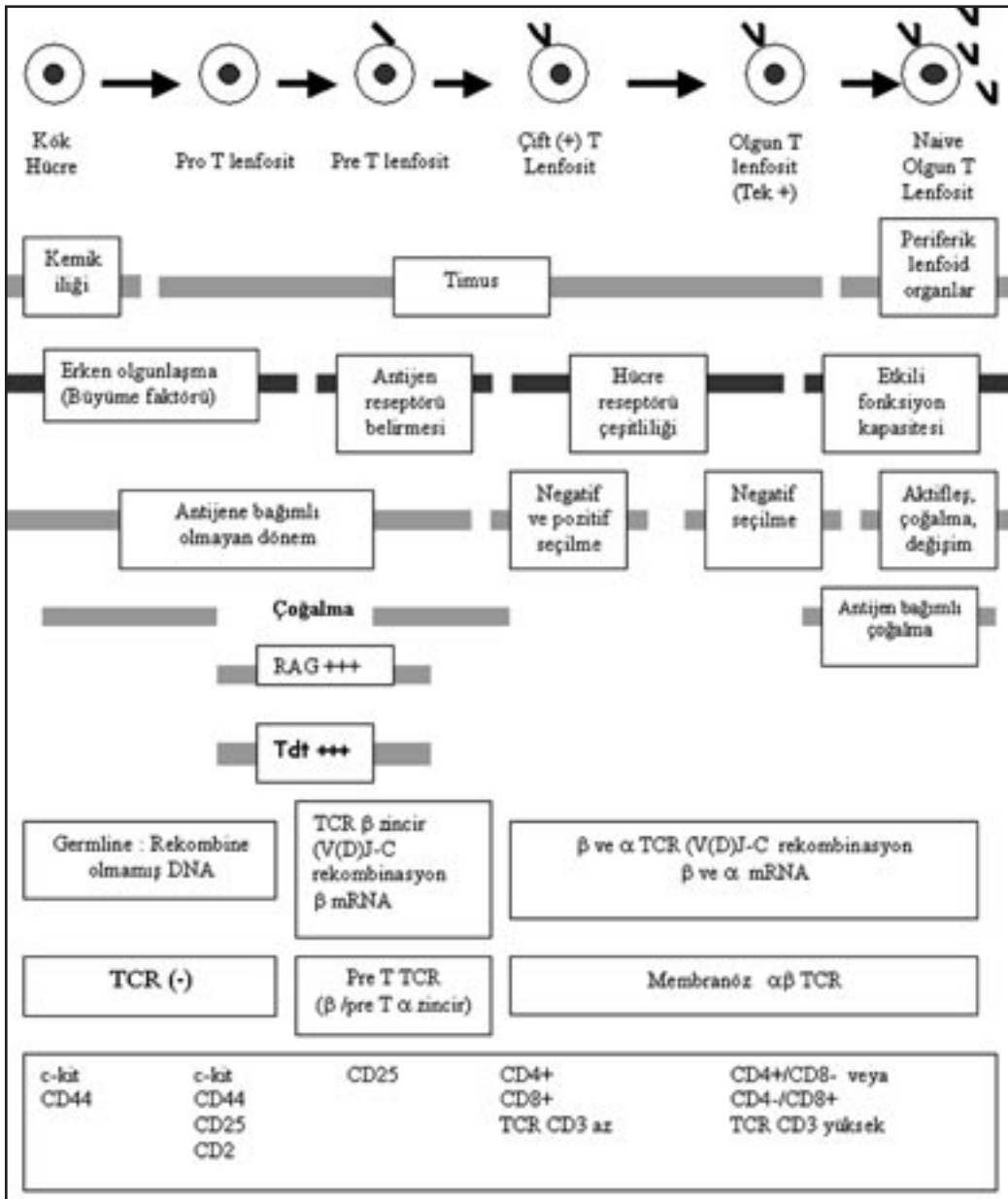
**Tablo 1.** Olgun B hücreli Lenfomalarda Karakteristik moleküler özellikler

Lenfoma tipi	SHM	Devam eden SHM	Germinal Merkez (GM) B Hücre İmmunfenotipi	Atfedilen B hücre kökeni	Belirlenebilen moleküler anamali
MCL	Yok ( az bir grup hariç)	Yok	Yok	Pre-GM	t(11:14) Cyclin D1
CLL /SLL	Var veya Yok	Yok	Yok	Ag ile karşılaşmış B hücresi (pre/post GM)	
BL	Var	Yok	Var	GM	t(8:14) c-Myc
FL	Var	Var	Var	GM	t(14:18) Bcl-2
MZL	Var (az bir grup splenik tip hariç)	Var (genellikle MALT lenfomalarda)	Yok	GM veya Post-GM	t(11,18 )
GM benzeri DLBCL	Var	Var	Var	GM	BCL-6, c-Myc, PAX5
Aktive olmuş B hücre benzeri DLBCL	Var	Yok	Yok	GM sup grup GM dışı mutant B hücre	
LPL	Var	Var	Yok	Post- GM	PAX5
MM	Var	Yok	Yok	Post- GM	
CHL	Var	Yok	Yok	GM / Post- GM	
NLP HL	Var	Var	Var	GM	

FOXP1, CD44, Cyclin D2, IRF4 (Interferon regülatur faktör 4) sayılabilir.

DLBCL ların 1000 üzerinde genin incelendiği ekspresyon analizinde bunların üç farklı grup oluşturacak gen ekspresyon profili bulunduğzu izlenmiştir. GM benzeri DLBCL, Aktive B hücreli DLBCL, ve bunların her ikisinde de bulunabilen genleri içeren ara grup. BCL-2 genini ilgilendiren (t(14;18)), kromozom 2p deki c-REL lokusunu ilgilendiren anomalilerin GM tipi olanlarda bulunduğzu saptanmıştır. Buna karşılık

antiapoptotik yollardaki NF-kB yolu aktivasyonu ile karakterli faktörlerin bulunuşu Aktive B hücre benzeri DLBCL larda görölmektedir. Bu gen ekspresyon profillere göre DLBCL ların gruplandırılmasının klinik önemi bulunmaktadır. GM tipi DLBCL larda çoklu kemoterpi rejimleriyle tedaviye yanıt oranı yüksektir. Aktive B hücre ve Grup 3 deki olgularda ise sağ kalımın düşük olduğzu saptanmıştır.



Şekil 4. T Lenfositlerin Olgunlaşma ve Değışimi<sup>2</sup>

### ***Lenfomalarındaki onkogenik değişiklik mekanizmaları***

B hücreli lenfomalarda meydana gelen kromozomal anomaliler (translokasyonlar, amplifikasyon, mutasyon ve delesyon) normal B lenfosit dengesini, hücreyi çoğalma siklusuna sokma, normal hücre ölümü mekanizmalarını engelleme ve terminal değişimi engelleme yollarıyla bozabilir.

**1- *Büyüme ve çoğalmanın artması:*** GM reaksiyonu sırasında proliferasyon çok hızlıdır. Bunu sağlayan hücre siklusunda görevli genlerin yüksek düzeyde bulunduğu görülmektedir. Bu genlerin çoğu transkripsiyon faktörü kodlayan c-myc geninin hedefleridir. C-Myc gen ekspresyonunun translokasyon, mutasyon ve /veya overekspresyon şeklindeki genetik değişikliklerle GM B hücre kökenli lenfomalarda arttığı saptanmaktadır. Burkitt lenfomalarında, DLBCL larda c-myc translokasyonu görülmektedir. Bunun bulunduğu lenfomalarda hücre proliferasyon hızı çok artığı görülmektedir.

**2- *Apoptozisin bloke olması:*** Normalde GM reaksiyonunda pozitif seçilme için apoptozisde rol alan genler aktif tir. Folliküler lenfomaların yaklaşık 90% sinde ve bazı DLBCL larda t(14;18) ( Bcl-2 lokusu- IgH lokusu) anomalisi görülmektedir.

Hodgkin lenfomalarında 50% EBV enfeksiyonu görülmektedir. EBV latent membran proteini (LMP-1) CD40 sinyaline benzer bir rol alarak NF-kB aktivasyonunu sağlamaktadır.

MALTOMA'larda t(11,18 ) ile NF-kB geni aktivatörü olan MALT1 geni ekspresyonunda artış görülmektedir. Bunların daha azında BCL-10 geniyle ( MALT ilişkili potein, NF-kB aktivasyonunu sağlar) translokasyon bulunmaktadır.

**3- *B hücre değişiminin engellenmesi:*** GM reaksiyonu sırasında gelişimin duraksaması tehlikelidir. Çünkü bu aşamada hücreler çok hızlı çoğalmaktadır ve değişim yolu bloke olursa bunlar efektör hale gelmeden sürekli çoğalacaklardır. GM kökenli B hücreli lenfomalarda normal GM reaksiyonu sırasında hücre değişimi ve çoğalmasını kontrol eden genlerin transkripsiyonunun düzenlenmesinden sorumlu BCL-6 geni anomalileri sıklıkla görülmektedir. BCL-6 translokasyonları ile değişimini bloke olan GM hücreleri SHM veya CSR ile oluşan hataların da eklenme-

si sonucu ikincil onkogenik değişiklikler ile lenfoma haline gelmektedir. SHM ile BCL-6, c-Myc, PIM1, PAX5 genlerinin mutasyonları görülmektedir.

LPL gelişiminde de bu mekanizmanın rolü olabilmektedir. Burada post GM Ig salgılayan hücrelerin lenfoması olan LPL da da terminal B hücre değişiminin tamamlanmasında yakalanmış hücreler bulunmaktadır. Bunların yarısında IgH ve PAX5 ( B hücresine özgü genleri aktive eden transkripsiyon faktörü : BSAP, kemik iliğinde B hücre kimliğinin oluşması, progenitör hücrelerin B lenfosit değişiminde, plazma hücre değişiminde rol alır.) gen bölgesi translokasyonu bulunmaktadır.

### **B Hücreli lenfoma gelişiminde antijenlerin rolü**

Lenfoid malignitelerin pek çoğunda antijenik uyarının patogeneze rolü olduğunu destekleyen bulgular saptanmıştır. Maltoma'da H. Pylori enfeksiyonunun rolü bu enfeksiyonun tedavisi ile lenfomanın gerilemesi bulguları ile de gösterilmiştir.

Hepatit C virusu enfeksiyonu ile primer splenik marginal zon lenfoma gelişimi ilişkisini destekleyen bulgular gösterilmektedir.

CLL / SLL Matür B lenfositlerinin CD5 pozitif ve düşük düzeyde CD20 ile yüzey Ig bulduran tipidir. Moleküler incelemelerde CLL/SLL morfoloji ve immunfenotipine sahip lenfoma lösemilerin bir kısmında Ig genlerinin somatik mutasyona uğramış olduğu, bir kısmının ise germline benzeri düzenlenmemiş Ig genleri içerdiği anlaşılmıştır. Bu grupların tesbiti PCR analizi veya gen ekspresyon profili ile saptanabilmektedir. Mutasyon bulunmayan CLL/SLL olgularında prognoz kötüdür ve erken tedaviye başlanması gerekmektedir. Mutasyon bulunanlarda da tedavi yapılmadan uzun süreli sağkalım bulunmaktadır. Burada sürekli bir antijenik uyarının bulunabileceği ve genellikle de oto-antijenlerin (anti DNA, anti IgG gibi) kronik uyarıcı olarak rolü bulunduğu düşünülmektedir. Gen ekspresyon profili, diğer moleküler bulgular ve klinik bulgulardan yararlanılarak ortaya konan patogeneze ilgili hipotezler CLL/SLL lerin bir kısmının Ig V bölge mutasyonu bulundurmadığı ve bunların pregerminal merkez aşamasındaki lenfositler olduğunu, buna karşılık Ig V bölge mutasyonu bulunduranların bir şekilde antijenik uyarıya yanıt veren post GM hücreleri kökenli olduğu düşünülmektedir.

Lenfomalarda patogeneze ve onkogenik moleküllerin yolların belirlenmesi sadece bilimsel merakın giderilmesi amacıyla yapılmamaktadır. Burada lenfomagenezde rol alan önemli yolların bloke edilmesi veya rol alan proteinlerin hedeflendiği daha etkili tedavi seçeneklerinin bulunması açılarındadır çok önemlidir.

### T Lenosit olgunlaşma ve aktivasyonu

T lenositleri kanda dolaşan lenositlerin 50-70% sini oluştururlar. T hücrelerinin antijen tanıma görevli yüzey molekülleri T hücre reseptörü (TCR) molekülleridir. Bunlar B hücrelerindeki BCR eşdeğeri moleküllerdir. Aynen B hücrelerinde olduğu gibi membranda bazı yardımcı yüzey molekülleri ile birlikte işlevlerini görürler. İşlevleri antijene spesifik hücrel immun yanıt oluşturmak veya humoral immun yanıtı indüklemektir. TCR yapısına göre T hücreleri Tip 1 ( $\gamma\delta$ ) TCR, Tip 2 ( $\alpha\beta$ )

TCR içerenler şeklinde iki alt gruba ayrılır. Lenf nodülleri ve dalakta bulunanların büyük kısmı Tip 2 lenositlerdir. Tip 2 T lenositler de kendi aralarında CD4 bulunduranlar ve CD8 bulunduranlar olarak iki alt gruba ayrılırlar. CD4 bulunduran T lenositlerin bir bölümü ( $T_H1$ ) IL-2 ve IFN- $\gamma$  yardımı ile hücrel immun yanıtta rol alan makrofajları uyarırlar. Diğer bir alt tip ( $T_H2$ ) ise IL-4 yardımıyla B lenosit çoğalmasına yardımcı olarak humoral immun yanıtta yardımcı hücre olarak işlev görür. TCR moleküllerinde de Ig molekülleri gibi antijeni tanıyan bölümlerinde yüksek çeşitlilik bulunmaktadır. Bu çeşitliliğin oluşmasını TCR genlerinin düzenlenmesi sağlamaktadır. T hücrelerinin gelişme ve olgunlaşma basamakları ve bu dönemlerdeki özellikler Şekil 4 de belirtilmiştir. Her T hücresi  $\alpha\beta$  veya  $\gamma\delta$  TCR reseptörü içerir  $\delta$  lokusu  $\alpha$  gen segmentinin içine yerleşmiştir. TCR ile başlayan hücre aktivasyonları pek çok yardımcı resep-

**Tablo 2.** Olgun T hücreli Lenfomalarda Karakteristik moleküler özellikler

T Hücreli lenfoma tipi	TCR gen yeniden düzenlenmesi	Sitogenetik an'omali	Sitogenetik anomalinin yansıması	Atfedilen T-NK hücre kökeni
T proliferatif lösemi (T-PLL)	Klonal $\alpha\beta$ TCR	Inv Chr 14, t(q11,q32) t(8;8) t(X;14) (q28;q11)	TCR $\alpha\beta$ - TCL1 TCR $\alpha\beta$ - MTCP1	? post-timik erken T
T Büyük granüler lenfositik lösemi (T-LGL)	Klonal $\alpha\beta$ TCR veya Klonal $\gamma$ TCR			CD8 + alt grup
Agresif NK Hücreli lösemi	Germline	Del 6 (q21, q25)		NK
Erişkin T Hücreli lösemi /Lenfoma	Klonal $\alpha\beta$ TCR			Periferik CD4+ T hücre
Ekstranodal NK/T hücreli lenfoma, nazal tip	Genellikle Germline	Del 6 (q21), (q25), (p10)		Aktive NK
Enteropati tipi T hücreli lenfoma	Klonal $\beta$ TCR ve $\gamma$ TCR	+9q(9q33) ?		İntraepitelyal T Hücreleri
Hepatosplenik T Hücreli lenfoma	Klonal $\gamma$ TCR, Germline veya düzenlenmiş $\beta$ TCR	Isokromozom 7q, ? Trisomi 8		İmmatür periferik $\gamma\delta$ veya az oranda $\alpha\beta$ sitotoksik T Hücreleri
Subkütan pannikülit benzeri lenfoma	var			Matür sitotoksik T Hücre
Blastik NK hücreli lenfoma	Germline TCR			Prekürsör NK hücre
Mycosis Fungoides ve Sezary sendromu (MF-SS)	Klonal TCR	Kompleks karyotip	CDKN2A/p16 PTEN inaktivasyonu	Periferik epidermotropik T hücre
Primer Deri CD30 pozitif T lenfoproliferatif hastalıklar	Klonal TCR			Transforme dermatotropik T Hücreleri
Anjiyoimmunoblastik T hücreli lenfoma	75% Klonal TCR 10% Klonal Ig	Tir 3, Tri 5 ? Ekstra X		Olgun CD4+ T hücre
Periferik T hücreli Lenfoma	Klonal TCR	Kompleks karyotip		Transforme periferik T hücreleri
Anaplastik Büyük Hücreli Lenfoma (ALCL)	90% Klonal TCR	t(2;5) (p23,p25) t(2;?) (p23;?)	NPM-ALK füzyon proteini Tirozin kinaz aktivitesi	Aktive olgun sitotoksik T hücresi



tör ile gerçekleşir. Bunlardan en önemlisi CD3 molekülüdür. CD3 dört farklı alt zincirden oluşur. Bu alt zincirler  $\gamma$ ,  $\delta$ ,  $\epsilon$ ,  $\zeta$  olarak adlandırılır. Bu zincirlerin tümü tek bir ITAM motifi oluşturur. CD4 ve CD8 CD3 ün  $\zeta$  ve  $\epsilon$  zincirleri ile bağlanabilir.

T hücre gelişim ve olgunlaşma basamaklarında erken timosit aşamasından sonra CD3 sentezi yapılır. CD4 ve CD8 hala sentezlenmemiştir. Bu dönemde TCR  $\beta$  zinciri düzenlenmemiştir (germline konfigürasyonda). Bundan sonraki aşamada ilk olarak TCR  $\beta$  Zinciri düzenlenmesi olur. Bunu izleyen dönemlerde  $\gamma$  ve  $\delta$  genlerinde düzenlemeler olmaktadır. En son  $\alpha$  geni düzenlenir. Bu nedenle tüm T hücreli lenfomalarda  $\gamma\delta$  TCR genleri mutlak düzenlenmiştir. Düzenlenen  $\beta$  zinciri mutlak  $\alpha$  zincirine bağlanır. Bu erken dönemdeki pre TCR molekülünün oluşması ve bunu CD3 ile ilişkili sinyalleri iletmesi yani timosit olgunlaşması için gereklidir. Bu dönemde hücrelerde hızlı çoğalma gerçekleşmektedir. RAG-1 ve RAG-2 genleri inaktive olduğundan  $\beta$  zincirinde ek düzenlemeler gerçekleşmemektedir. Bu şekilde benzer özellikte TCR $\beta$  içeren bir topluluk oluşur. Bu aşamadan sonra CD81 ve LFA-1 gibi yapışma molekülleri ve CD4, CD8 birlikte pozitifliği ortaya çıkar. Bu aşamadan sonra RAG1 ve RAG 2 genleri aktive olarak  $\gamma,\delta$  ve  $\alpha$  zinciri lokusunun düzenlenmesi gerçekleşmektedir. TCR  $\alpha\beta$  yapımı CD4 CD8 birlikte pozitif timositlerde gerçekleşmektedir. Bu hücreler timik korteksten medullaya geçmeden önceki T hücreleridir. Medullada negatif ve pozitif seçilme gerçekleşmekte ve CD4 veya CD8 den birinin pozitif olduğu T hücreler oluşmaktadır. Çok az bir miktarda da CD4 ve CD8 bulundurmayan topluluk oluşmaktadır.

### Olgun T Hücreli Lenfomalar da patogenez

Olgun T hücreli Lenfomalar timus sonrasındaki gelişme dönemlerinde bulunan T hücrelerinden gelişirler. Doğal öldürücü hücreler (NK Hücreleri) T lenfositleri ile ortak immunfenotipik ve fonksiyonel özellikler taşırlar. Bu nedenle WHO lenfoma sınıflamasında bu hücreler birlikte sınıflandırılmışlardır. Metinde T-NK Hücreli lenfomalar olarak adlandırılacaklardır.

Olgun T- NK hücreli lenfomalar Olgun B hücreli lenfomalara göre daha az oranda görülürler. Bazı coğrafik, çevresel ve ırka bağlı faktörlerin etkisiyle uzak doğuda görülme oranları fazladır. HTLV-1 gibi viral etkenler endemik görülme riskini arttırmaktadır.

### Olgun T hücreli Lenfoma – lösemiler ve gelişimlerinde gözlenen genetik değişiklikler

T-NK Hücreli lenfoma lösemiler daha seyrek görüldükleri ve patogenezi ile ilgili elde edilen bilgilerin B hücreli lenfomalara göre daha az olması nedeniyle moleküler özellikleri daha az aydınlanmıştır.

Tablo 2’de WHO sınıflamasına göre sıralanan T hücreli lenfoma antitelerinin moleküler patogenezi aydınlatılmış olanlarının bir kısmında spesifik kromozomal anomaliler bulunmaktadır. Bunlar arasında en belirgin olanı Anaplastik büyük hücreli lenfomalarda (ALCL) t(2;5) veya 2. kromozom ile diğer alternatif translokasyonlardır. Aktive T lenfositlerinden gelişen lenfoproliferatif hastalık spektrumu incelendiğinde ALCL primer deri lokalizasyonlu veya sistemik olabilir. Primer deri lokalizasyonlulara öncü lenfoproliferatif hastalık Lenfomatoid papulozistir. Bu ekstrasnodal formlarda spesifik translokasyon bulunmaz. Sistemik ALCL ların da bir kısmında t(2;5) görülmektedir. Bu anomali ile ortaya bir füzyon proteini çıkmaktadır. Nükleer fosfoprotein (nukleofosmin= NPM) ile tirozin kinaz özelliğindeki ALK geni birleşerek bu füzyon proteinini meydana getirirler. Bu füzyon proteininin tirozin kinaz ile otofosfolilasyon yapma özelliğinin ALK onkogenik özelliklerinden sorumlu olduğu bilinmektedir. Bu ürünü tanıyan antikorlar ile genetik incelemelere gerek kalmadan immunhistokimya yöntemi ile bu genetik anomalinin tanısı konabilmektedir. Alternatif translokasyonların proteinin nükleer ve sitoplazmik boyanma paternini yansıttığı gösterilmiştir. Diğer translokasyon alternatifleri ve bunların immunhistokimyasal yansıması: t(2;5) NPM-ALK (sitoplazmikNükleer nükleolar), t(1;2) Tropomyozin – ALK (sitoplazmik), t(2;3) TFG –ALK (sitoplazmik), İnv2 ATIC (pur H gen)-ALK (sitoplazmik), t(2;17) Clathrin ağır zincir CLTC-Alk (sitoplazmik granüler) şekilde belirlenebilir.

### Kaynaklar

1. Shaffer AL, Rosenwald A, Staudt LM. Lymphoid malignancies, Dark side of B cell differentiation. Nature Reviews in Immunology 2002; 2: 920-932.
2. Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. Cellular and Molecular Immunology. 4th edition, WB Saunders, 2000, Section 3 Maturation, activation and regulation of lymphocytes: Chapters 7, 8, 9, 10. pp: 123-233
3. Isaacson PG, Du MQ, Gastrointestinal Lymphoma Where morphology meets molecular biology Journal of Pathol 2005;205:255-275

4. Harris NL, Stein H, Caupland S et al. New Approaches to Lymphoma Diagnosis. Hematology 2001 ASH 2001 Congress Education Book. pp:195-220
5. WHO Classification of Tumors : Pathology and Genetics : Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, Ed: ES Jaffe, NL Harris, H Stain, JW Vardiman. 2001 Lyon
6. Schattner EJ, Casali P. The immune system structure and function. Neoplastic Hematopathology Ed DM Knowles 2nd Edition 2001, USA, Chapter 2pp: 43-92.
7. Schattner EJ, Casali P. The immune system structure and function. Neoplastic Hematopathology Ed DM Knowles 2nd Edition 2001, USA, Chapter 2pp: 43-92.
8. Knowles DM, İmmunophenotypic Markers useful in the diagnosis and classification of hematopoietic Neoplasms. Neoplastic Hematopathology Ed DM Knowles 2nd Edition 2001.USA, Chapter 3. pp:93-226.
9. Ben-Ezra J, Small Lymphocytic Lymphoma, Neoplastic Hematopathology Ed DM Knowles 2nd Edition 2001USA, pp: 773-787.
10. Braziel RM, Shipp MA, Feldman AL et,al; Molecular diagnostics. Hematology 2003 ASH 2003 Congress Education Book. pp:279-291.
11. Calligaris-Cappio F. Role of microenvironment in CLL Br. J Haemato 2003:123;380-388.
12. Pangalis GA, Angelapoulou MK, et al B CLL, Small Lymphocytic lymphoma and lymphoplasmacytic Lymphoma including Waldenström Macroglobulinemia. Seminars in Hematol 1999:36;104-114
13. Andriko JW, Swerdlow SH, et.al Is Lymphoplasmacytic Lymphoma / İmmunocytoma a Distinc Entity Am J Surg Pathol 2001: 25;742-751
14. Cavalli F, Isaacson PG, Gascoyne RD, Zucca E. MALT lymphomas. Hematology 2001 ASH 2001 Congress Education Book.
15. Berger F, Felman P, Thieblemont C,et al, Non-MALT marginal zone B cell lymphomas : description of clinical presentation and outcome in 124 patients. Blood 2000: 95;1950-1956.
16. Schreuder MI, Hoeve MA, Hebeda KM, Verdijk MA, et al. Mutual exclusion of t(11:18)(q21:q21) and numerical chromosomal aberrations in the development of different types of primary gastric lymphomas. Br. J Hematol 2003:123;590-599
17. Starostik P Patzner J Grainer A et al Gastric Marginal Zone lymphomas of MALT type develop along 2 distinct pathogenetic pathways. Blood 2002:99;3-9
18. Alpen B, Neubauer A, Diefamm M et al. Translocation t(11;18) absent in early gastric marginal zone lymphoma of MALT type responding to eradication of H pylori infection.
19. Nathwani BN, Drachenberg MR, Hernandez AM. Et al, Nodal Monocytoid B cell lymphoma(Nodal Marginal Zone lymphoma) Semin Hematol 1999:36;128-138.
20. Campo E, Jaffe E Nodal Marginal Zone B Cell Lymphomas Neoplastic Hematopathology Ed DM Knowles 2nd Edition 2001.USA, Chapter 23. pp: 805-821.
21. Marasca R, Vaccri P et al. Ig gene mutations and frequent use of VH1-69 and VH4-34 segments in Hepatitis C Virus Positive and Hepatitis C Virus negative Nodal Marginal Zone lymphoma. Am J Pathol 2001:159;253-261
22. Bitter MA . Hairy cell Leukemia and related disorders. Neoplastic Hematopathology Ed DM Knowles 2nd Edition 2001 USA, pp: 1531-1555.
23. Aziz KAA, Till KJ; Mirko Z, Cawley JC. Involvement of CD44-hyaluronan intreaction in malignant cell homing and fibronectin synthesis in Hairy cell leukemia. Blood 200:96;3161-3167
24. Forconi F, Sahota SS, Raspadori D etal.,Tumor cells of Hairy cell leukemia express multiple clonally related Ig isotypes via RNA splicing . Blood 2001: 98;1174-1181.
25. Hans CP, Weisenburger DD, Vose JM, et al. A significant diffuse component predicts for inferior survival in grade 3 FL, but cytologic subtypes do not predict survival. Blood 2003:101;2363-2367.
26. Ott G, Katzenberger T, Lohr A, et al. Cytomorphologic, İmmunohistochemical and cytogenetic profiles of follicular lymphoma: 2 types of follicular lymphoma grade 3. Blood 2002:99;3806-3812.
27. Calligaris-Cappio F. Role of microenvironment in CLL Br. J Haemato 2003:123;380-388.
28. Braziel RM, Shipp MA, Feldman AL et,al; Molecular diagnostics. Hematology 2003 ASH 2003 Congress Education Book. pp:279-291