

Les anomalies moléculaires dans les lymphomes

Molecular abnormalities in lymphomas

G. Delsol

Inserm U563, Université Paul-Sabatier, CHU de Toulouse-Purpan, Toulouse, France

<georges.delsol@inserm.fr>

Tirés à part : G. Delsol

Résumé. De nombreuses anomalies moléculaires ont été décrites dans les lymphomes. Elles ont un intérêt diagnostique, pronostique et sont prises en compte pour la classification OMS de ces tumeurs. Elles permettent aussi de comprendre les mécanismes moléculaires qui sous-tendent leur développement. Elles sont schématiquement de quatre types : mutations, translocations, amplifications et délétions avec parfois perte d'un gène suppresseur de tumeurs. La détection de ces anomalies peut se faire par cytogénétique conventionnelle, FISH (hybridation *in situ* par sonde fluorescente) multicolore, CGH array ou analyse du transcriptome par puces ADN. Les anomalies moléculaires s'accompagnent parfois de l'expression anormale d'une protéine (e.g. tyrosine-kinase, facteurs de transcription) qui peut être détectée par immunohistochimie. Cette revue fait le point des anomalies moléculaires observées dans les lymphomes B, T ou NK les plus fréquents. Parmi les lymphomes B, sont discutés les lymphomes B diffus à grandes cellules (signature de type centre germinatif GCB : CD10+, BCL6 [B-cell lymphoma 6]+, centerine+, MUM1– ou de type cellules B activées ABC : CD10–, BCL6–, centerine–, MUM1+), les lymphomes folliculaires (dérégulation de BCL2), les lymphomes du MALT (*mucosa associated lymphoid tissue*) [protéine chimérique API2-MALT1 (*mucosa-associated-lymphoid-tissue-lymphoma-translocation-gene1*) ou dérégulation d'un facteur de transcription : BCL10, MALT1, FOXP1. MALT1], les lymphomes du manteau (surexpression de la cycline D1) et le lymphome de Burkitt (expression de c-Myc). À l'exception de lymphomes anaplasiques à grandes cellules, les anomalies moléculaires des lymphomes développés à partir des lymphocytes T et NK sont moins bien caractérisées. Les lymphomes T périphériques « sans spécification » constituent un groupe très hétérogène avec de fréquentes anomalies mais sans translocation récurrente. L'étude de la signature moléculaire montre que plusieurs gènes sont dérégulés dont le gène *PDGFRA* (*platelet-derived growth factor receptor*) à activité tyrosine-kinase. Dans les lymphomes T angio-immunoblastique, les anomalies moléculaires affectent les cellules T helper

Abstract. Numerous molecular abnormalities have been described in lymphomas. They are of diagnostic and prognostic value and are taken into account for the WHO classification of these tumors. They also shed some light on the underlying molecular mechanisms involved in lymphomas. Overall, four types of molecular abnormalities are involved: mutations, translocations, amplifications and deletions of tumor suppressor genes. Several techniques are available to detect these molecular anomalies: conventional cytogenetic analysis, multicolor FISH, CGH array or gene expression profiling using DNA microarrays. In some lymphomas, genetic abnormalities are responsible for the expression of an abnormal protein (e.g. tyrosine-kinase, transcription factor) detectable by immunohistochemistry. In the present review, molecular abnormalities observed in the most frequent B, T or NK cell lymphomas are discussed. In the broad spectrum of diffuse large B-cell lymphomas microarray analysis shows mostly two subgroups of tumors, one with gene expression signature corresponding to germinal center B-cell-like (GCB: CD10+, BCL6 [B-Cell Lymphoma 6]+, centerine+, MUM1–) and a subgroup expressing an activated B-cell-like signature (ABC: CD10–, BCL6–, centerine–, MUM1+). Among other B-cell lymphomas with well characterized molecular abnormalities are follicular lymphoma (BCL2 deregulation), MALT lymphoma (Mucosa Associated Lymphoid Tissue) [API2-MALT1 (*mucosa-associated-lymphoid-tissue-lymphoma-translocation-gene1*) fusion protein or deregulation BCL10, MALT1, FOXP1. MALT1 transcription factors], mantle cell lymphoma (cyclin D1 [CCND1] overexpression) and Burkitt lymphoma (c-Myc expression). Except for ALK (*anaplastic lymphoma kinase*)-positive anaplastic large cell lymphoma, well characterized molecular anomalies are rare in lymphomas developed from T or NK cells. Peripheral T cell lymphomas not otherwise specified are a heterogeneous group of tumors with frequent but not recurrent molecular abnormalities. Gene profiling analysis shows that the expression of several genes is deregulated

folliculaires (TFH) qui expriment plusieurs marqueurs distinctifs dont CD10, PD-1, CXCR5 et la chimiokine CXCL13. Les lymphomes anaplasiques à grandes cellules de phénotype T/NUL représentent un modèle de lymphome T exprimant une protéine de fusion X-ALK (*anaplastic lymphoma kinase*) oncogène due à une translocation impliquant le gène *ALK* en 2p23. La tyrosine-kinase ALK va activer en aval diverses voies (Stat3/5b, Src kinases, PLC γ , PI3 kinase) intervenant dans la lymphomagenèse, la prolifération et la protection contre l'apoptose. Des inhibiteurs spécifiques de ALK sont actuellement en évaluation clinique. Enfin, plusieurs lymphomes sont associés à des agents infectieux ayant un rôle oncogène soit direct (virus EB [Epstein-Barr], HTLV1), soit indirect comme *Helicobacter pylori*, dans les lymphomes de type MALT. ▲

Mots clés : lymphomes, anomalies moléculaires, classification OMS, profil d'expression génique, transcriptome

including PDGFRA (platelet-derived growth factor receptor) gene, encoding a receptor with tyrosine kinase activity. In angio-immunoblastic T-cell lymphomas molecular abnormalities are found in follicular helper T-cell (TFH) that express some distinctive markers such as CD10, PD-1, CXCR5 and the CXCL13 chemokine. ALK-positive anaplastic large cell lymphoma is a paradigm of T-cell lymphoma since it is associated with an X-ALK oncogenic fusion protein due to a translocation involving ALK gene at 2p23. ALK tyrosine kinase activates downstream pathways (Stat3/5b, Src kinases, PLC γ , PI3 kinase) implicated in lymphomagenesis, proliferation and protection against apoptosis. Specific ALK inhibitors are currently in clinical evaluation. Lastly several lymphomas are associated with infectious agents that play a direct (EB virus, HTLV1) or indirect role (e.g. *Helicobacter pylori* in MALT lymphoma) in lymphomagenesis. ▲

Key words: lymphoma, molecular abnormalities, WHO classification, transcriptome, gene expression profiling

Introduction

Le cancer est une maladie génétique et toutes les formes de cancers sont caractérisées par la présence d'anomalies génétiques et donc moléculaires. Les lymphomes n'échappent pas à cette règle. Ils se singularisent par le fait que de nombreuses anomalies moléculaires sont décrites et souvent secondaires à des translocations chromosomiques. De plus, ces anomalies moléculaires sont à la base de la classification de ces tumeurs et ont non seulement un intérêt diagnostique et pronostique mais également des applications thérapeutiques. Depuis une dizaine d'années, la découverte de ces anomalies moléculaires a bénéficié des progrès réalisés dans l'étude du transcriptome avec les puces à ADN. La mise en évidence de ces anomalies a également permis de mieux comprendre les mécanismes moléculaires qui sous-tendent le développement de ces tumeurs.

Bases de la classification OMS des lymphomes

Actuellement, le diagnostic de lymphome repose sur un ensemble de critères morphologiques, immunophénotypiques, cliniques et géniques/moléculaires. Ces critères permettent de définir des entités. Les caractéristiques morphologiques restent essentielles, mais elles ne sont que le reflet d'un ensemble d'anomalies moléculaires

qui constituent les acteurs de l'oncogenèse et qui vont donner ce que l'on appelle la signature moléculaire des tumeurs. La nouvelle classification (OMS 2008) reconnaît des lymphomes non hodgkiniens et des lymphomes hodgkiniens (le terme maladie de Hodgkin est abandonné). Les lymphomes non hodgkiniens sont développés à partir des cellules B ou T et NK. Les lymphomes B et T sont stratifiés en précurseurs ou « lymphoblastiques » et en lymphomes dits matures ou périphériques. Les lymphomes B et T matures peuvent être regroupés en fonction de leur présentation clinique majeure, leucémique, à prédominance ganglionnaire ou au contraire primitivement extraganglionnaire. En Europe et en Amérique du Nord, les lymphomes B sont de loin les plus fréquents et représentent environ 80-90 % des lymphomes comparés aux 10-20 % de lymphomes T. La *figure 1* donne une idée de la fréquence des divers types de lymphomes. Dans cette revue générale ne seront discutées que les anomalies moléculaires des lymphomes les plus fréquents.

Techniques utilisées dans la détection des anomalies moléculaires des lymphomes

Les anomalies géniques sont schématiquement de quatre types : des mutations, parfois ponctuelles, des

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3979455>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3979455>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)