

GENETICA MOLECOLARE DEI LINFOMI NON-HODGKIN

R. Dalla-Favera

Columbia University, New York NY 10032, U.S.A.

Derivazione cellulare.

I linfomi Non-Hodgkin (LNH) derivano nella maggioranza dei casi (85%) da linfociti B a fenotipo maturo (LNH-B), e meno frequentemente, da linfociti T (15%). I sottotipi più frequenti di LNH-B hanno origine da B linfociti del centro germinativo (CG) come dimostrato dall'espressione di markers fenotipici caratteristici del CG e dalla presenza di mutazioni nelle regioni variabili (V) dei geni delle Immunoglobuline (Ig), un fenomeno che richiede il transito nel CG. Il linfoma mantellare rappresenta un'eccezione in quanto non presenta IgV mutate e deriva quindi da linfociti pre-CG (Gaidano e Dalla-Favera, 1997).

Lesioni genetiche.

I LNH presentano un assetto genomico relativamente stabile, non caratterizzato dalla marcata iperplodia ed instabilità sub-clonale tipica di altri tipi di tumori umani, in particolare quelli a derivazione epiteliale (colon/retto, mammella, polmone, prostata) (Gaidano e Dalla-Favera, 1997). I LNH non sembrano inoltre presentare difetti nella funzione di "mismatch repair" del DNA che sono invece comuni in altre neoplasie solide (Gamberi et al., 1997). Analogamente a quanto osservato in altri tumori umani, la patogenesi molecolare dei LNH-B si ritiene originare dall'accumulo progressivo di lesioni a carico di proto-oncogeni e geni oncosoppressori. Il meccanismo più comune di lesione genetica è rappresentato dalle traslocazioni cromosomiche che, nel caso dei LNH, causano la espressione anomala di vari proto-oncogeni tramite un meccanismo di sostituzione delle regioni regolatrici.

Negli ultimi 15 anni lo studio della genetica molecolare dei LNH si è focalizzato sull'identificazione dei proto-oncogeni coinvolti nelle traslocazioni cromosomiche. Tali studi hanno contribuito a sviluppare una classificazione molecolare dei LNH che riflette, in parte, la loro classificazione su base morfologica e immunofenotipica (Tavola 1). Si può notare che in alcuni tipi di linfoma (e.g. Mantellari, Burkitt) la presenza della traslocazione cromosomica caratterizza la totalità dei casi, rappresentando un marker diagnostico e biologico di malattia. Viceversa, in altri tipi di LNH-B (e.g. Diffuso/grandi cellule) la lesione è presente solo in una frazione dei casi, a dimostrare una eterogeneità biologica che non può essere riconosciuta dalle attuali tecniche diagnostiche.

Tavola 1.

Sommario della distribuzione delle principali traslocazioni cromosomiche nei vari sottotipi di LNH-B, con relativa frequenza, proto-oncogeni coinvolti e proteine da essi codificate.

LNH-B TRANSLOCAZIONE (% casi) ONCOGENE PROTEINA

Linfoplasmacitoide t(9;14) (50%) PAX-5 Fattore di trascrizione
Follicolare t(14;18) (70-90%) BCL-2 Anti-apoptosi
Diffuso/grandi cellule t(3; vari) (30-40%) BCL-6 Fattore di trascrizione
t(11;18) (30%) BCL-2 Anti-apoptosi
Mantellare t(11;14) (100%) BCL-1 Ciclina D1
Burkitt t(8;14), t(8;22), t(2;8) (100%)c-MYC Fattore di trascrizione
MALT t(1;14) (?) BCL-10 Anti-apoptosi
Dati completi e referenze in Gaidano e Dalla-Favera, 1997

Il ruolo patogenetico di queste lesioni e' dimostrato dal fatto che in topi transgenici esse determinano l' insorgenza di LNH a fenotipo simile a quello del rispettivo tumore umano. Gli stessi modelli sperimentali hanno dimostrato che nessuna di queste traslocazioni cromosomiche e' sufficiente per se a causare il tumore ma richiede l' accumulo di addizionali lesioni genetiche. L' identita' di queste lesioni, e quindi il meccanismo di progressione tumorale dei LNH rimane sconosciuto.

Ruolo di BCL-6.

Il proto-oncogene BCL-6 e' stato identificato grazie al suo coinvolgimento nelle traslocazioni tra la banda cromosomale 3q27 e vari partner cromosomici che si osservano nei LNH diffusi/grandi cellule e in un numero limitato di linfomi follicolari (<10%) (Ye et al, 1993; LoCoco et al. 1994). Varie osservazioni indicano che oltre a rappresentare la lesione primaria in questi tumori, BCL-6 svolge un ruolo importante nello sviluppo di tutti LNH derivati dal CG. Il gene BCL-6 codifica per un fattore di trascrizione tipo "zinc-finger" che, nella linea linfoide B, e' espresso solo nel CG (Chang et al. 1996; Cattoretti et al., 1995). La proteina BCL-6 e' necessaria per lo sviluppo del CG in quanto topi mancanti di BCL-6 non producono CG (Ye et al., 1997). L' espressione di BCL-6 e' regolata dai segnali necessari per il transito di una B cellula nel CG e la

sua maturazione a cellula-memoria o plasmacellula, cioè l' antigene (Niu et al., 1998) e l' attivazione del recettore CD40. A sua volta BCL-6 modula la risposta a IL-4 regolando negativamente i geni bersaglio del fattore di trascrizione (STAT-6) attivato da IL-4. La funzione biologica di BCL-6 nel GC non è nota, ma osservazioni iniziali indicano un ruolo nel prevenire l' apoptosi. Nei LNH il gene BCL-6 è affetto da due tipi di lesioni: i) traslocazioni cromosomiche che ne sostituiscono il "promoter" impedendo lo "spegnimento" del gene (Ye et al., 1995) ; ii) mutazioni del "promoter" che si trovano sia in cellule del CG normale che in LNH a fenotipo CG (70% dei diffusi/grandi cellule, 50% follicolari, 35% Burkitt) (Migliazza et al., 1995; Pasqualucci et al., 1998); in questi ultimi osservazioni preliminari indicano che alcune mutazioni contribuiscono ad alterare l' espressione del gene. In conclusione, indipendentemente dalla presenza di lesioni strutturali, la proteina BCL-6 è espressa in tutti i disordini linfoproliferativi a fenotipo CG e può essere considerata un marker nella diagnosi differenziale dei sottotipi a derivazione CG di LNH, LNH associati a HIV (Gaidano et al., 1994; Carbone et al., 1998a), e linfomi di Hodgkin (Carbone et al., 1998b). L' espressione in questi tumori e il suo ruolo nello sviluppo della struttura da cui essi derivano, il CG, suggeriscono la possibilità che BCL-6 possa rappresentare uno specifico bersaglio terapeutico.

Bibliografia

- Carbone et al. Differential Expression of BCL-6, CD138/Syndecan-1, and Epstein-Barr Virus-Encoded Latent Membrane Protein-1 Identifies Distinct Histogenetic Subsets of Acquired Immunodeficiency Syndrome-Related Non-Hodgkin's Lymphomas. Blood, 91:747-755, 1998a.*
- Carbone et al. Expression of BCL-6 and syndecan-1 identifies distinct histogenetic subtypes of Hodgkin's disease. Blood 92:2220-2228, 1998b.*
- Cattoretti et al. The BCL-6 protein is expressed in germinal-center B-cells. Blood 86:45-53, 1995.*
- Chang et al. BCL-6, a POZ/Zinc-finger protein, is a sequence specific transcriptional repressor. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 93:6947-6952, 1996.*
- Gaidano et al. Rearrangements of the BCL-6 Gene in AIDS-Associated Non Hodgkin's Lymphoma: Association with Diffuse Large-Cell Subtype. Blood 84:397-402, 1994.*
- Gaidano, G., and Dalla-Favera, R. Molecular Biology of Lymphomas. In: Principles and Practice of Oncology, Fifth Ed, DeVita et al. (eds) JB Lippincott Co (publ), 2131-2145, 1997.*
- LoCoco et al. Rearrangements of the BCL6 Gene in Diffuse Large-Cell non Hodgkin's Lymphoma. Blood 83:1757-1759, 1994.*
- Migliazza et al. Frequent somatic hypermutation of the 5' non-coding region of the BCL-6 gene in B cell lymphoma. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 92:12520-12524, 1995.*
- Niu et al. Antigen-Receptor Signaling Induces MAP Kinase-Mediated Phosphorylation and Degradation of the BCL-6 Transcription Factor. Genes & Development 12: 1953-1961, 1998.*

Pasqualucci, et al. BCL-6 mutations in normal germinal center B cells: Evidence of somatic hypermutation acting outside Ig loci. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95:11816-11821, 1998.

Ye et al. Alterations of a Zinc-Finger Encoding Gene, BCL-6, in Diffuse Large-Cell Lymphoma. Science 262:747-750, 1993.

Ye et al. Chromosomal translocations cause deregulated BCL6 expression by promoter substitution in B cell lymphoma. EMBO J. 14:6209-6217, 1995.

Ye et al. The BCL-6 proto-oncogene controls germinal-center formation and Th2-type inflammation. Nature Genetics 16:161-170, 1997.