

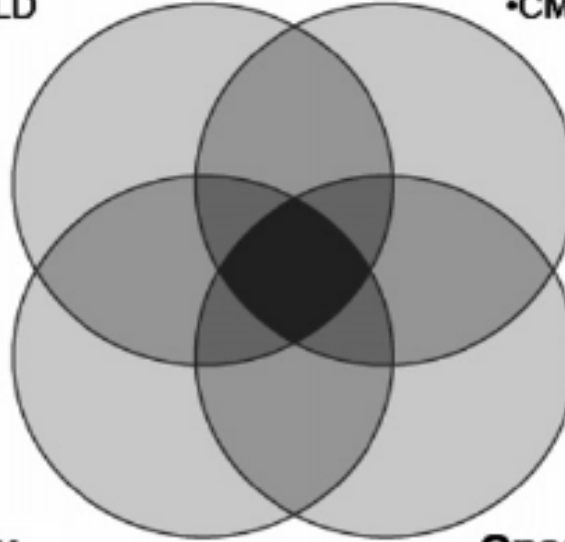
İmmun sistemi baskılanmış hastalarda lenfomagenezde rol alan faktörler ve etkileşimleri

Genetic alterations of oncogenic and tumour suppressor genes

- Genomic instability in A-T
- BCL6 mutations in PTLD

Chronic antigen stimulation

- HIV
- Allograft rejection in PTLD
- CMV



Immunodeficiency

- Drug (azothioprine, T cell depleting antibodies, methotrexate, TNF α antagonists)
- Genetic (WAS, CVID, SCID)
- HIV

Oncogenic virus

- EBV
- HHV8
- Others ?

Blood Reviews (2008) 22, 261

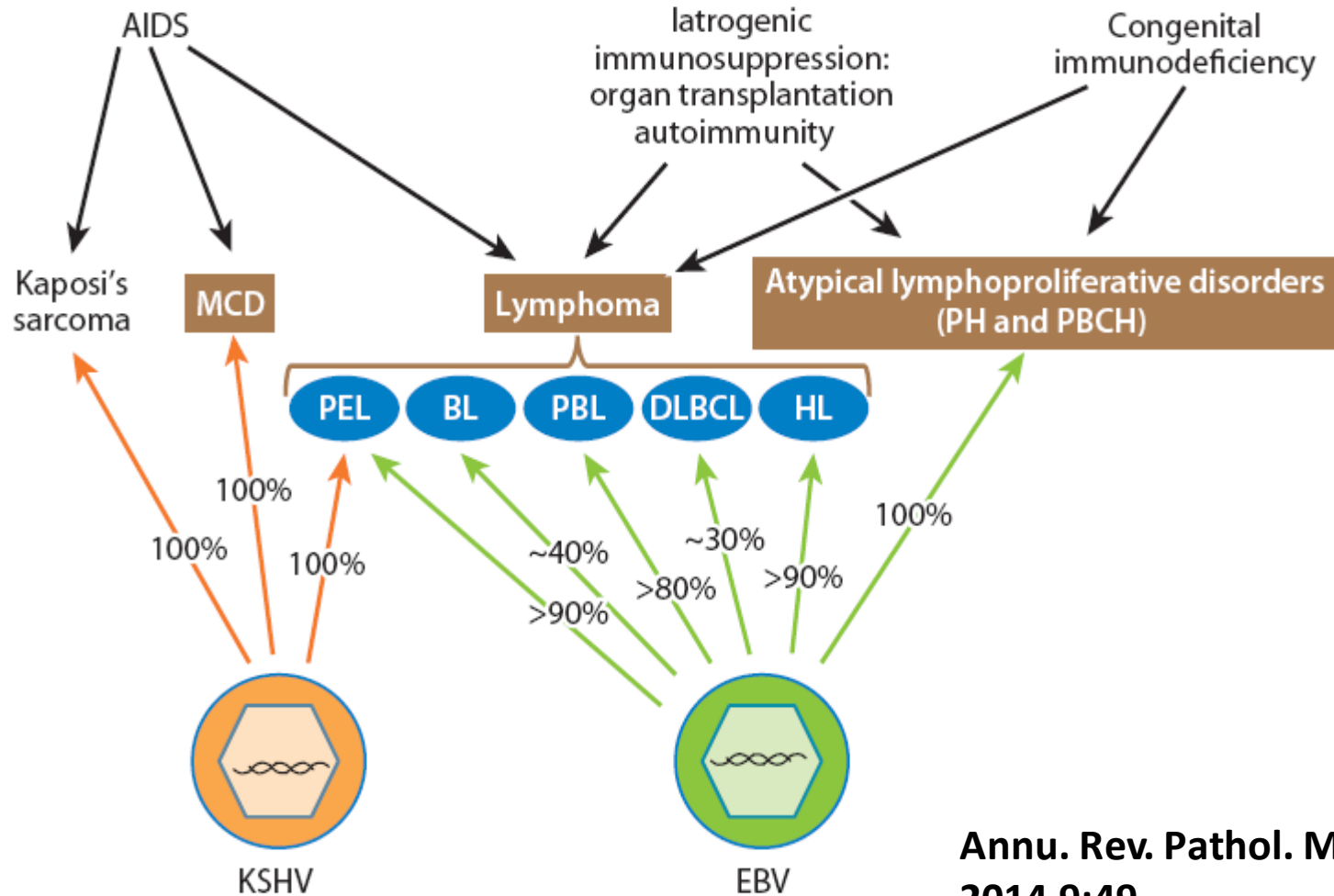


25. Ulusal Patoloji Kongresi
6. Sitopatoloji Kongresi

14 - 17 Ekim 2015 / Merinos AKKM - BURSA



Onkojenik viruslar



Annu. Rev. Pathol. Mech. Dis.
2014.9:49



25. Ulusal Patoloji Kongresi
6. Sitopatoloji Kongresi

14 - 17 Ekim 2015 / Merinos AKKM - BURSA



EBV

Doğada çok yaygın
İnsan nüfusunun > % 90 ında geçirilmiş EBV
enfeksiyonu vardır

EBV enfeksiyonu genellikle asemptomatik

EBV enfeksiyonu yaşam boyu sürer

EBV 'nin hedef hücreleri

B lenfositleri

T lenfositleri

NK hücreleri

Epitel hücreleri



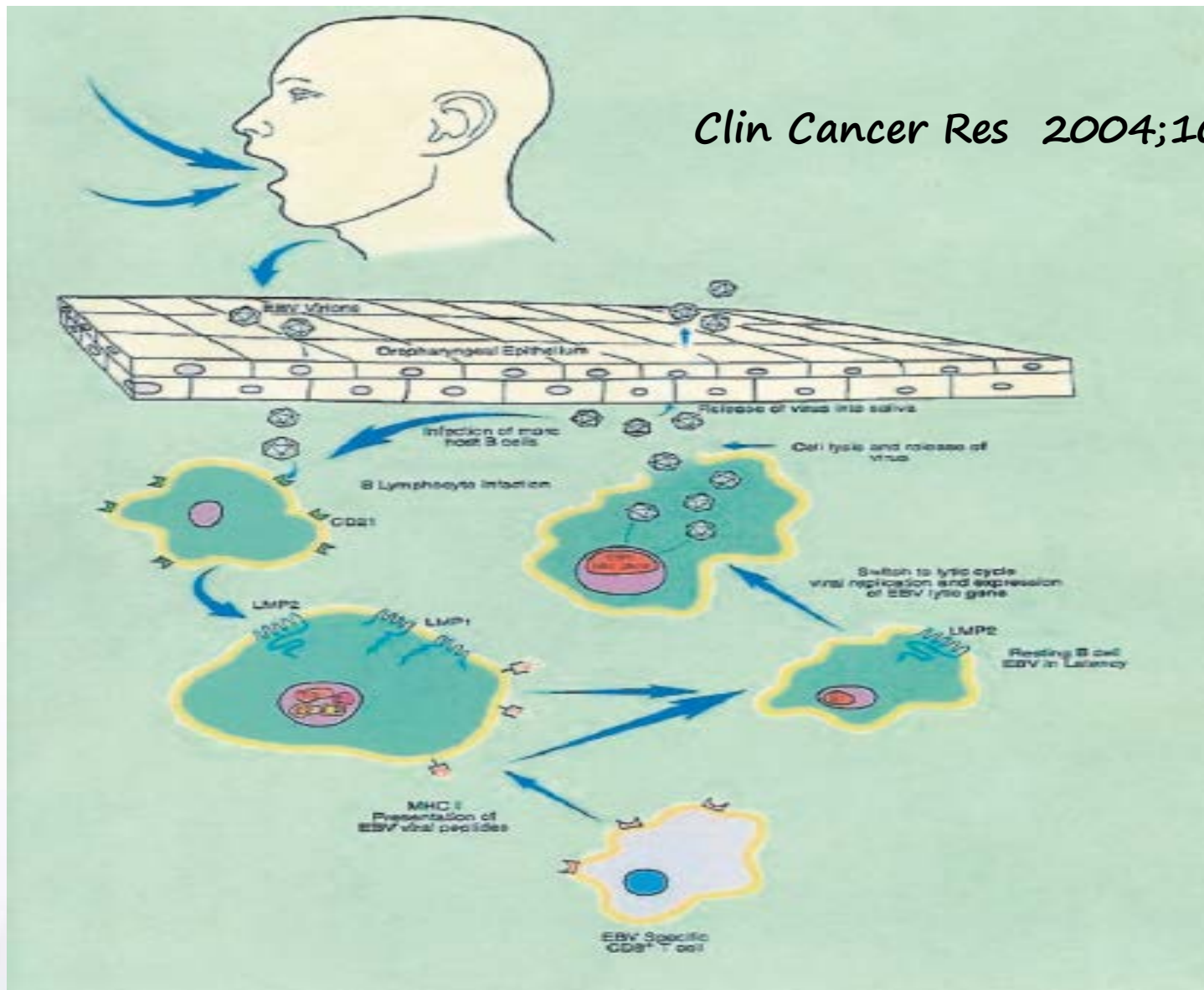
Table 1. Latent EBV-encoded genes

EBV-encoded genes	Location	Latency type
<i>EBNA-1</i>	Nucleus	I, II, III
<i>EBNA-2</i>	Nucleus	III
<i>EBNA-3</i>	Nucleus	III
<i>LMP-1</i>	Membrane	II, III
<i>LMP-2</i>	Membrane	II, III
<i>EBER-1</i> and <i>EBER-2</i>	Nucleus	I, II, III

Abbreviations: EBV, Epstein–Barr virus; EBNA, Epstein–Barr nuclear antigen; LMP, latent membrane protein; EBER, Epstein–Barr RNA.



Clin Cancer Res 2004;10:803



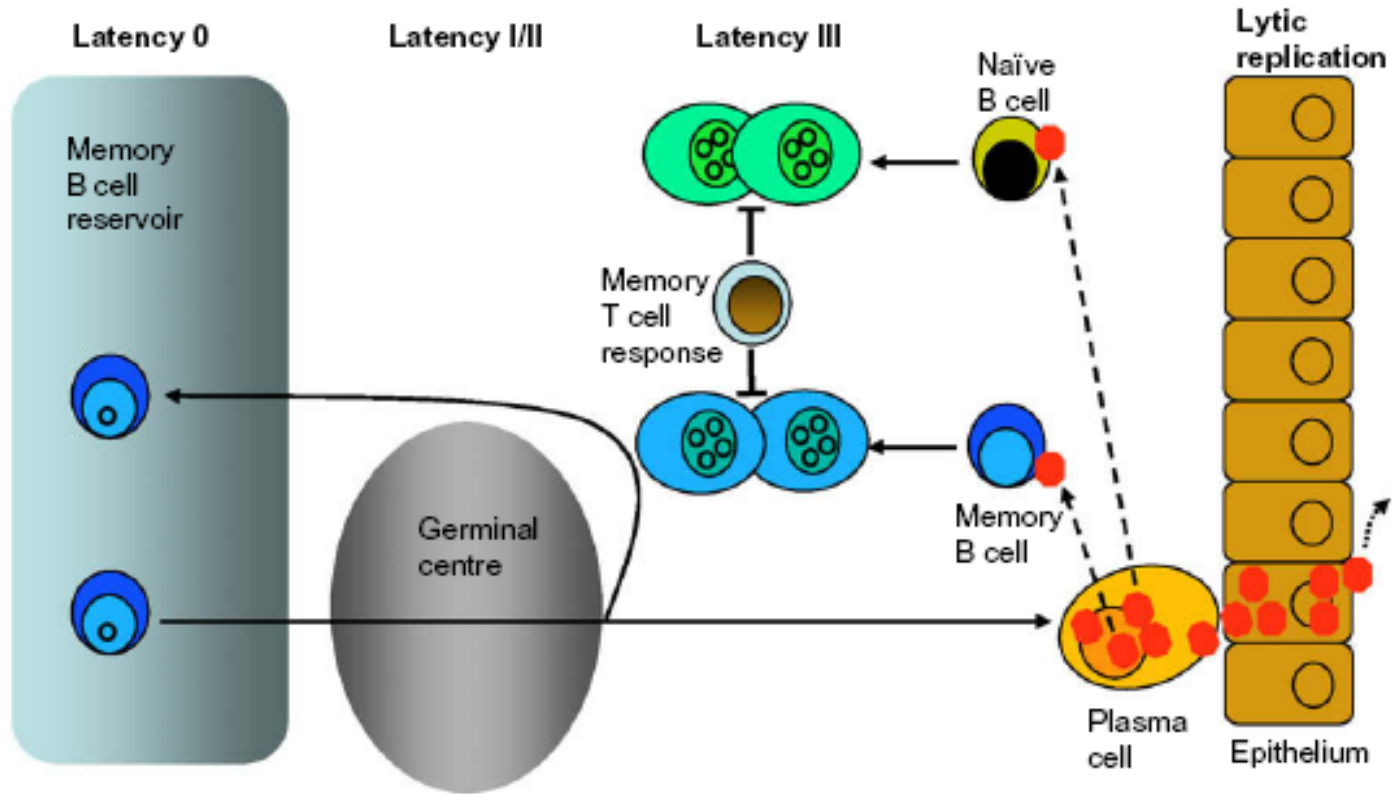
25. Ulusal Patoloji Kongresi

6. Sitopatoloji Kongresi

14 - 17 Ekim 2015 / Merinos AKKM - BURSA



PERSISTENT INFECTION



EBNA 1 (çekirdek)

*Epizomal EBV genomunun replikasyonu ve sürdürülmesi

* EBV spesifik TCL yanıtından kaçış

Antijen işlenmesinin inhibisyonu

Klas 1 kısıtli sunumun inhibisyonu



Spesifik CTL yanıtından kaçış

EBNA 2 (çekirdek) (onkojenik etki)

*DNA ya doğrudan bağlanmaz

*transkripsiyonel ko-aktivatör

viral latency genlerini

proliferasyon/survi ilişkili hücresel genleri

DÜZENLER

*NOTCH sinyal yolağındaki transkripsiyon faktörleri ile

ETKİLEŞİR



LMP 1 (Membran) (onkojenik etki)

Transformasyonda en etkili proteindir
Aktive CD 40 sinyalleri taklidi

TNF Reseptör ilişkili Faktörlere (TRAF)
bağlanarak

CD 40 sinyalizasyon taklidi

*NFKB yolağı

*JAK3/STAT yolağı AKTİVASYONU

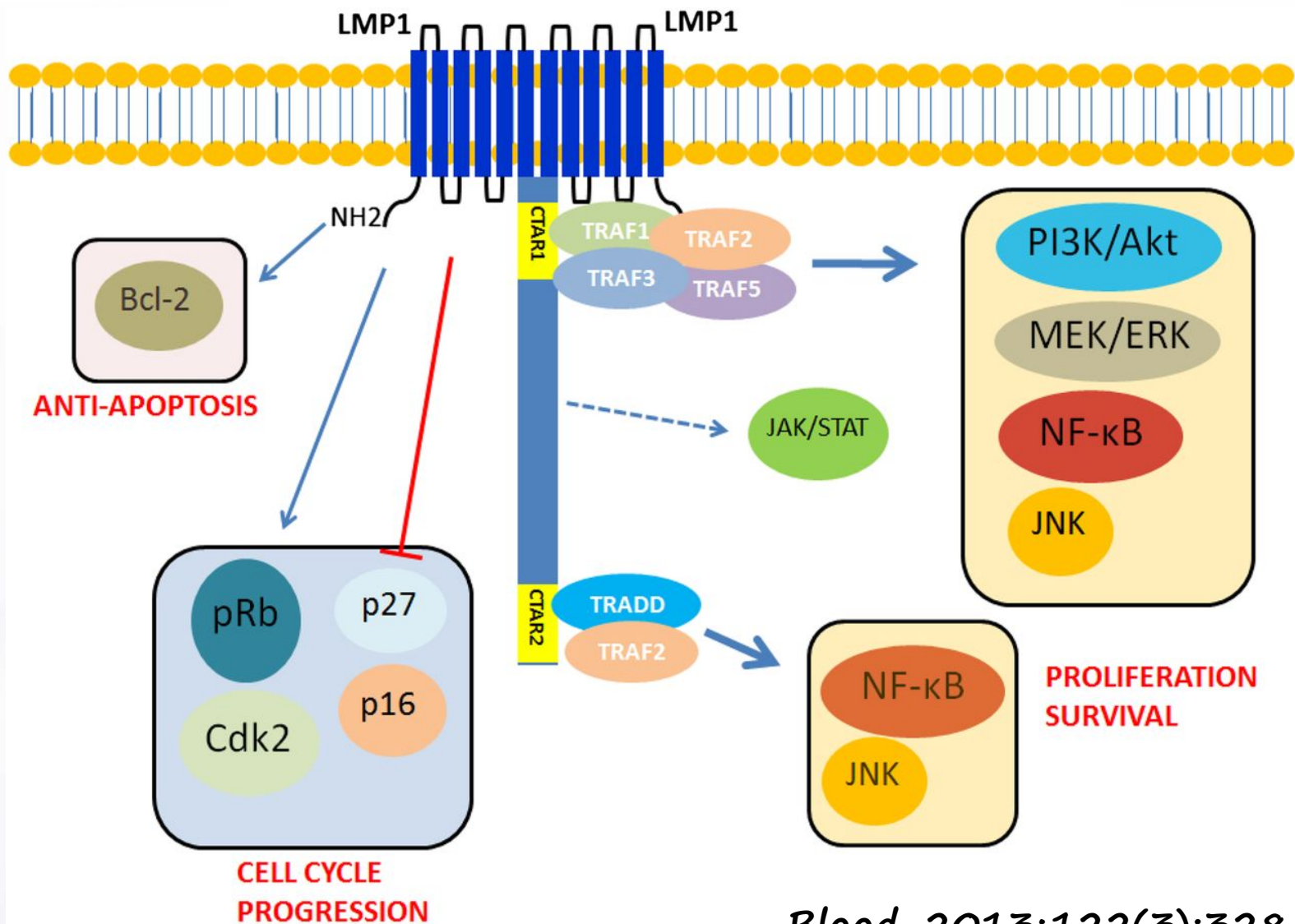
* c-myc (Aktivasyon)

* bcl-2 (Anti-apoptoik)

*B hücre adezyon molekülleri

EKSPRESYONU





Blood. 2013;122(3):328-340)



25. Ulusal Patoloji Kongresi

6. Sitopatoloji Kongresi

14 - 17 Ekim 2015 / Merinos AKKM - BURSA

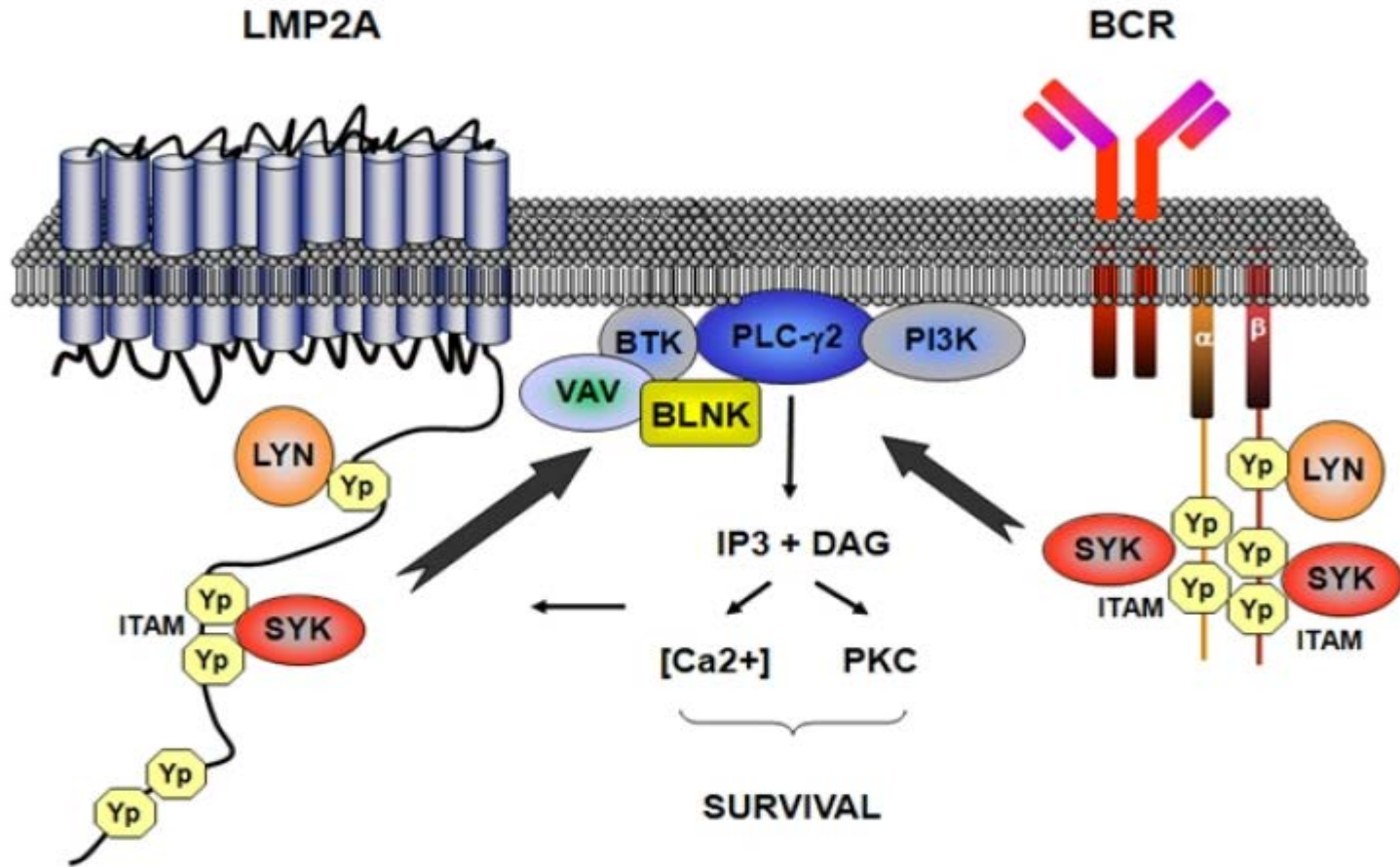


LMP2A (integral membran proteini)

- *immunoreceptor tyrosine-based activation motif (ITAM) taklidi
- * Bu motif BCR ko reseptörleri CD79a ve CD79b ile aynı
- *BCR aktivasyonundan sonra oluşan sinyalleri iletir
- *BCR ilişkili tirozin kinazları aktive eder
- *B hücreleri için yaşam avantajı sağlar



LMP2A ve BCR arasındaki sinyalleme ilişkisi
Medit J Hemat Infect Dis 2009



25. Ulusal Patoloji Kongresi
6. Sitopatoloji Kongresi

14 - 17 Ekim 2015 / Merinos AKKM - BURSA



EBER1 ve EBER2

Kısa iplikli, kodlanmayan viral RNA'lar
Latent enfeksiyonun tüm formlarında eksprese

Çeşitli Sitokinler, anti-apoptoik moleküller, sinyal ileticiler ile
homolog

anti-apoptoik etki

LMP1 ve LMP2A eksp. azalma

→ İmmun sistemden kaçış

Burkitt Lenfoma (BL) patogenezinde

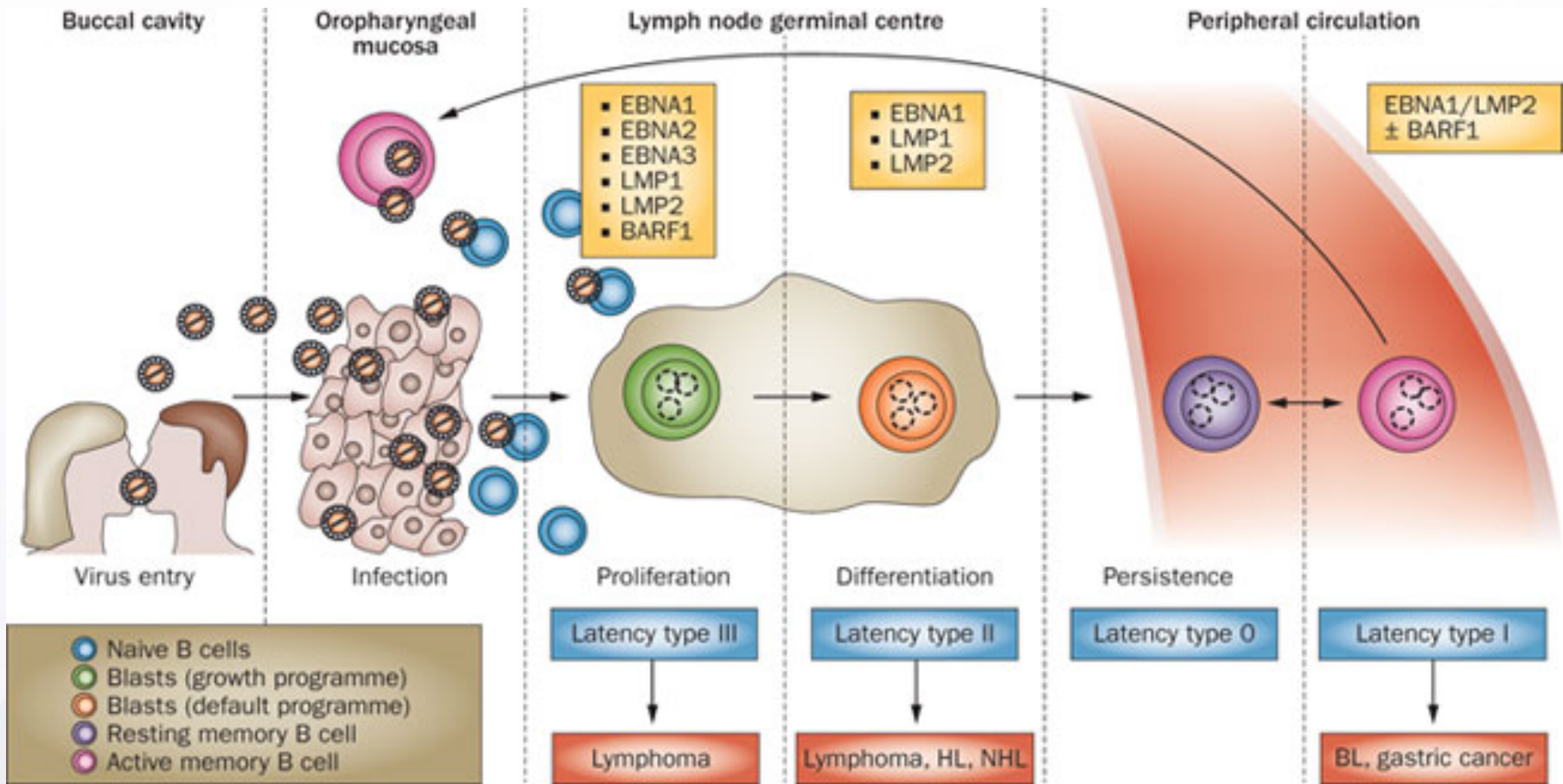
apoptoz inhibisyonu

Myc translokasyonu

IL10 ekspresyonu

B hücre yaşamı ↑
İmmunsupresyon





Nature Reviews Clinical Oncology 2012; 9, 510



25. Ulusal Patoloji Kongresi
6. Sitopatoloji Kongresi

14 - 17 Ekim 2015 / Merinos AKKM - BURSA



Kaposi Sarcoma Herpes Virus (KSHV) /HHV8

Herpes Virus ailesinden Çift sarmal DNA virusu
Yaşam boyu latent enfeksiyon oluşturur (EBV ile aynı)
Viral DNA enfekte hücrelerin çekirdeğinde epizomda kalır

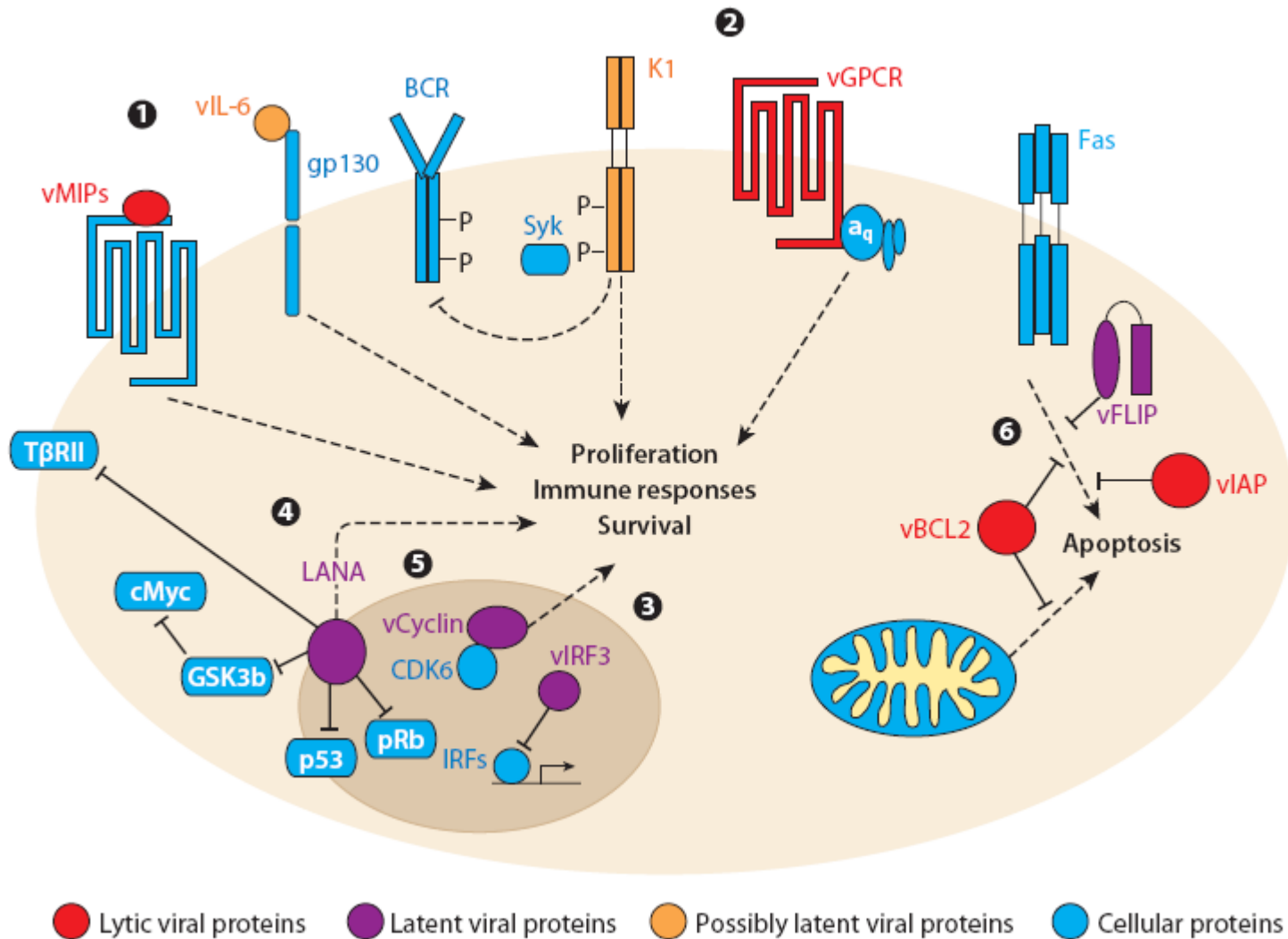
KSHV viral genleri

- *proliferasyon
- *anti-apoptoz
- *sitokin
- *anjiogenez



insan genleri ile benzerlik taşır





25. Ulusal Patoloji Kongresi

6. Sitopatoloji Kongresi

14 - 17 Ekim 2015 / Merinos AKKM - BURSA

immün yetmezlik durumunda lenfomagenez

1- Onkojenik bir virus ile enfeksiyon **gerekli ancak yeterli değil**

2- DNA mismatch tamir mekanizmalarında defektler
Mikrosatellit instabilite

3- DNA tamir ve pro-apoptoik faktörleri kodlayan genlerde mutasyonlar

4- hücresel genlerde genetik & epigenetik değişiklikler

c-myc

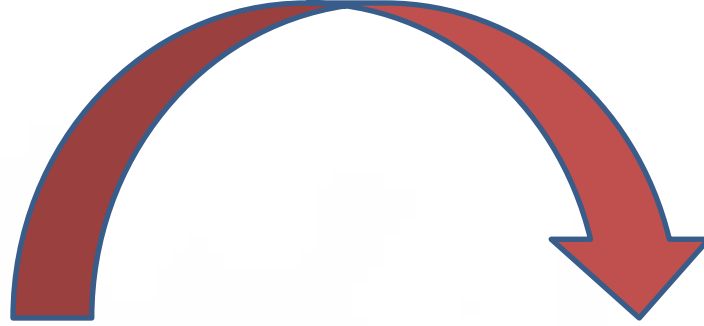
BCL-6

p53

DNA hipermetilasyonu

Somatik hipermutasyon





**hücre yüzeyinde yeni antijenlerin oluşumu*

**immün yetmezlik nedeniyle tanınamaları*

MUTATOR FENOTİP



25. Ulusal Patoloji Kongresi
6. Sitopatoloji Kongresi

14 - 17 Ekim 2015 / Merinos AKKM - BURSA



PTLD patogenezinde EBV enfeksiyonu

- 1- Hastaların %60-80 de EBV enfeksiyonu var (erken-PTLD' da %100)
- 2- Monomorfik PTLD da EBV enfeksiyonu monoklonal
- 3- PTLD gelişimi öncesinde EBV enfekte hücre sayısı yüksek
- 4- PTLD gelişimi EBV spesifik CTL sayısının azalması ile direkt ilişkili
- 5- Otolog EBV-spesifik CTL tedavisi ile PTLD kontrol altına alınır
- 6- PTLD latent viral enfeksiyonu sırasında eksprese olan viral genlerin B hücreleri üzerinde transforme edici etkileri mevcut (LMP1,LMP2 EBNA2 ve EBNA3A ekspresyonları)



B-PTLD moleküler patogenezi

A- Genetik değişiklikler

*Translokasyonlar *BCL 6, C-MYC, IGH, BCL-2*

*DNA mutasyonları *PIM1, PAX5, C-MYC, RhoH/TTF*

*Konak ve EBV genomunda *IFN-gamma, IL-10, TGF-beta, HLA genlerinde*



*polimorfizm
kopya sayı değişiklikleri*

B- Tümör mikroçevresi

anti-tümör immun yanıtlar ↓
immun kaçış mekanizmaları ↑



PTLD immunopatogenez

Lenfomanın tanınması ve öldürülmesi → CTL, NK
CTL/NK yanıtından kaçış → lenfoma yaşamı

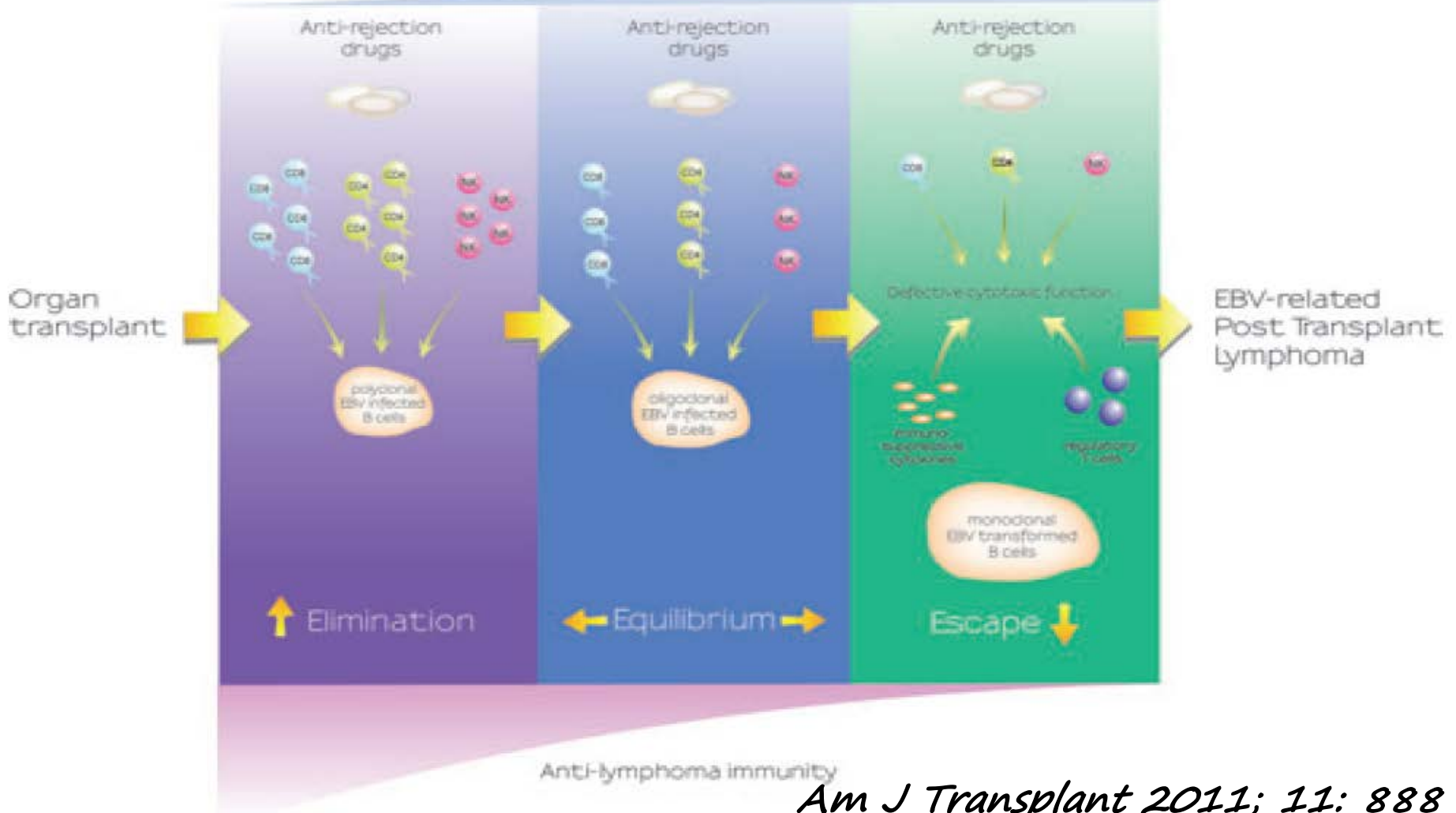
EBV-PTLD

iatrojenic immunsupresyon → EBV-spesifik hücresel
immünite kaybı → EBV-transforme B hücre çoğalması

EBV-spesifik mekanizmalar

konak immunitesi
Tümör hücreleri
Mikroçevre → ARASINDAKİ DİNAMİK
ETKİLEŞİMLER

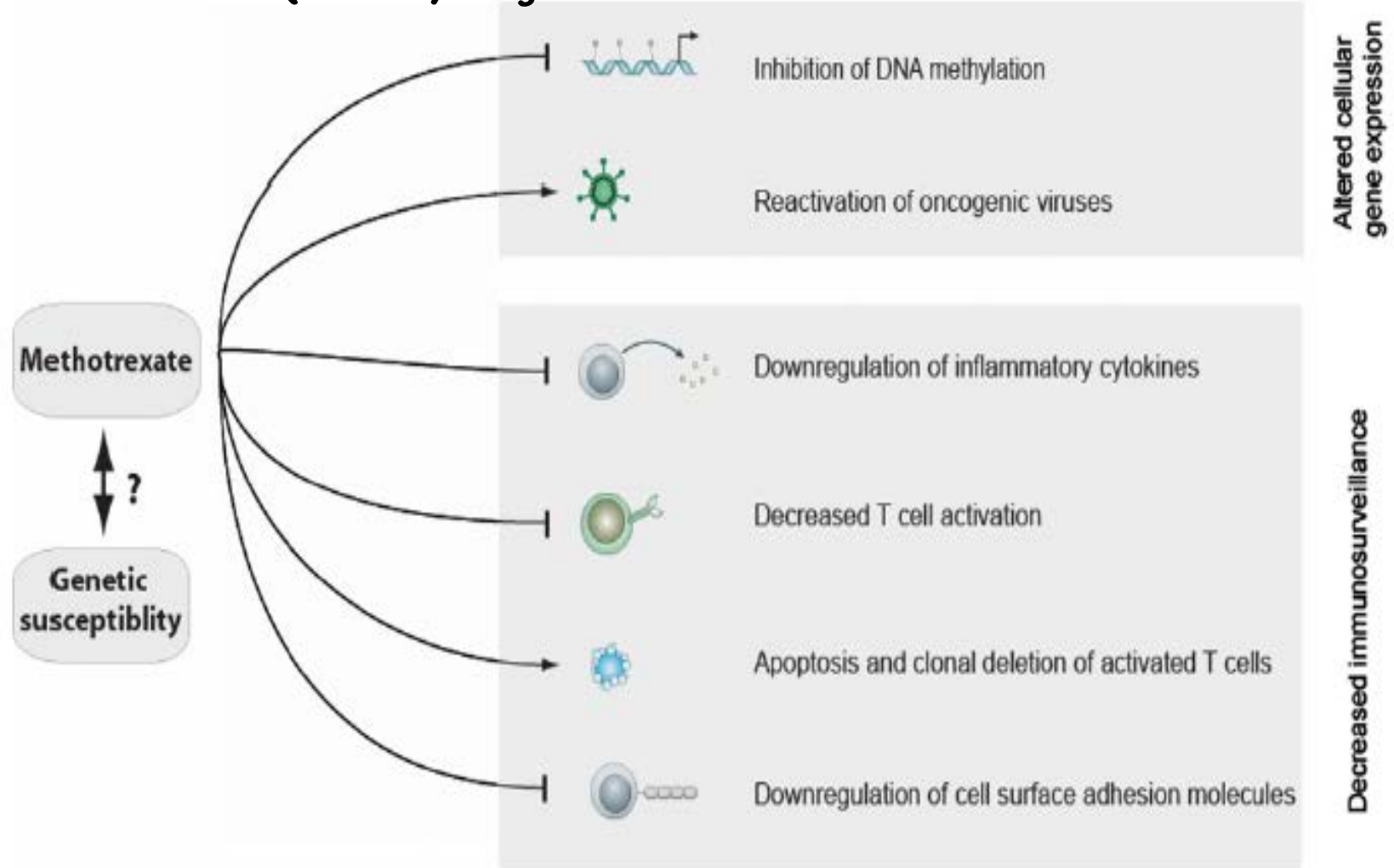




Am J Transplant 2011; 11: 888



Metatroxate (MTX) ilişkili LPH



Blood Reviews (2008) 22, 261



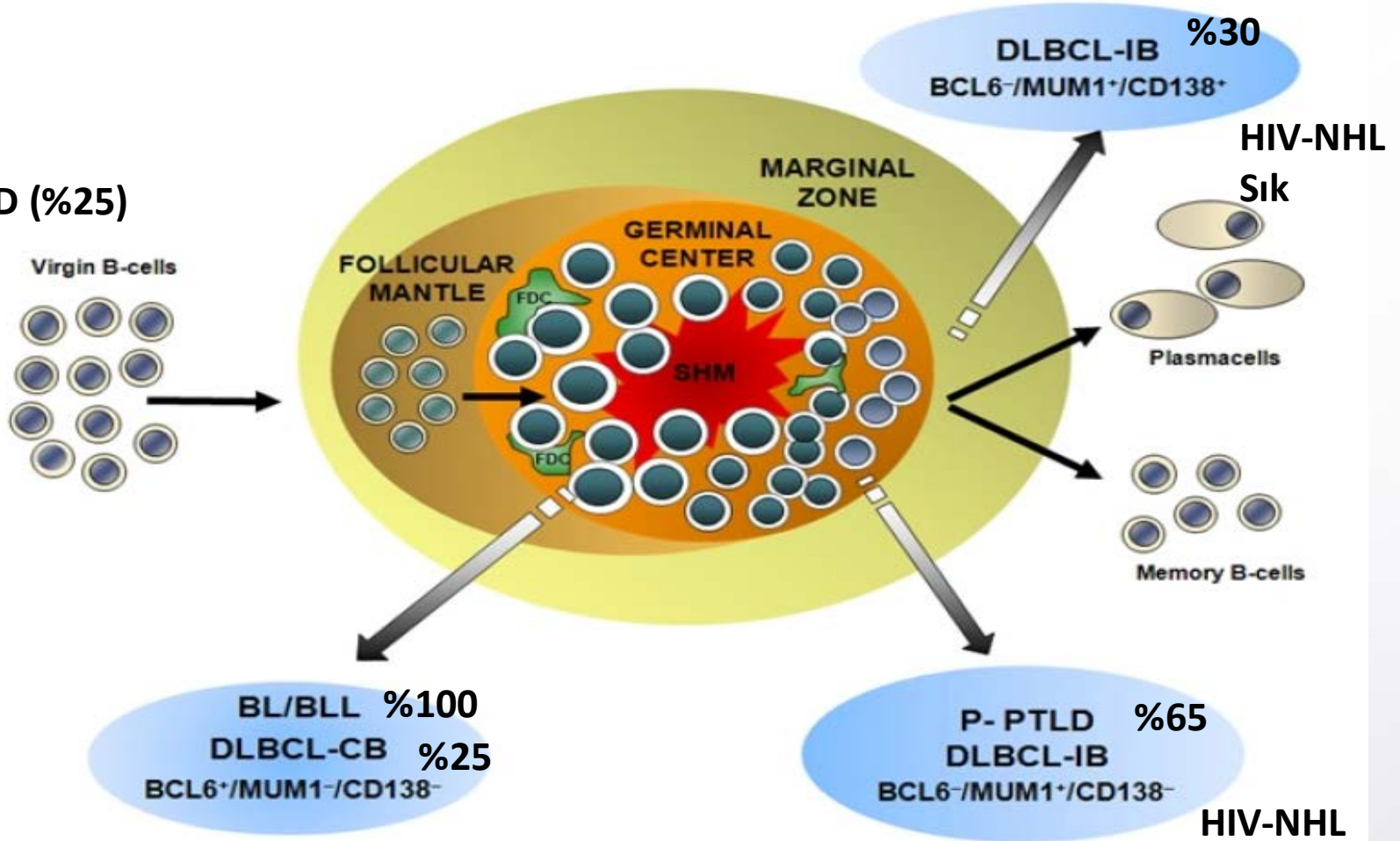
25. Ulusal Patoloji Kongresi
6. Sitopatoloji Kongresi

14 - 17 Ekim 2015 / Merinos AKKM - BURSA



BCL6, MUM1 and CD138 ekspresyonlarına göre PTLD larda histogenez modeli

P-PTLD (%25)



Medit J Hemat Infec Dis, 2009

25 Ulusal Patoloji Kongresi
6. Sitopatoloji Kongresi

14 - 17 Ekim 2015 / Merinos AKKM - BURSA



HIV ilişkili lenfoma riski (çok faktörlü)

- *immün yetmezlik düzeyi (Hafif \longrightarrow Ağır)
- * İmmün supresyonun süresi
- * HIV virusuna bağlı etkiler
- * Onkojenik herpes viruslarla oportunistik enfeksiyonlar



1- HIV virusunun katkıları

*HIV virusunun transforme edici özellikleri yoktur

EBV ilişkili lenfomageneze direkt/indirekt katkılar sağlar

- 1- Poliklonal B hücre aktivasyonu
viral proteinler: Gp120, Tat, nef
- 2- B hücre çoğalma ve farklılaşması
viral sitokinler: vIL-6, vIL-10, vIFN-gamma
- 3- Makrofajlardan pro-inflamatuvar sitokin sekresyonu → Kronik iltihap

HIV etkisi ile EBV+ ve EBV- B hücreleri proliferer olur



2-Latent EBV Enfeksiyonu

LMP-1 ekspresyonu → CD40 taklidi
CD4+ ve CD8+ T hücrelerinde EBNA1 spesifik bellek kaybı → immun sistemden kaçış

KontROLSÜZ EBV+ B hücre çoğalması

EBNA-2 ekspresyonu

transkripsiyon artışı

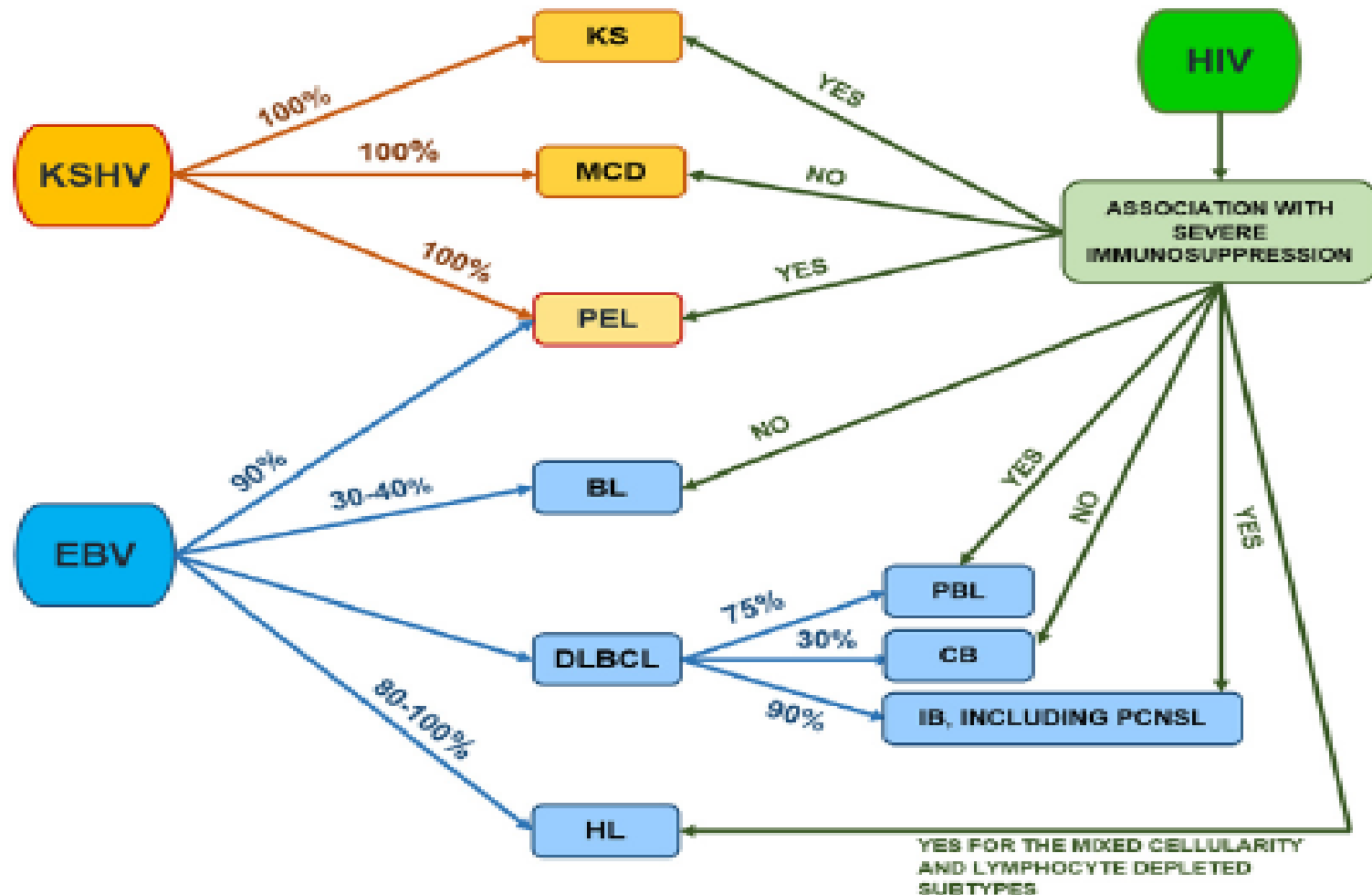
Genetik değişiklikler

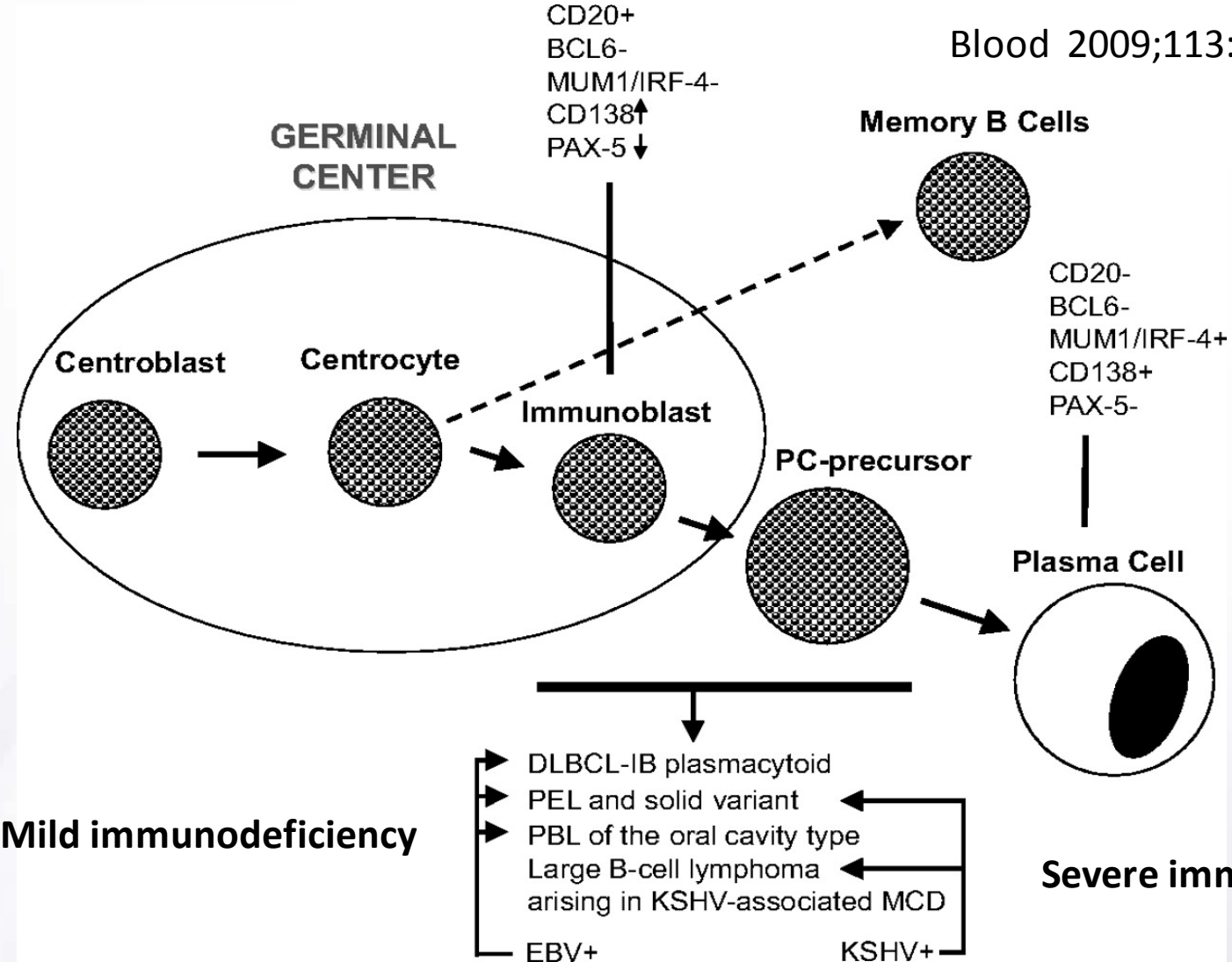
Maliyn transformasyon



3- Immunsupresyon derecesi

Semin Oncol 2015;42:258





25. Ulusal Patoloji Kongresi

6. Sitopatoloji Kongresi

14 - 17 Ekim 2015 / Merinos AKKM - BURSA



AIDS İlişkili Burkitt Lenfoma (Patogenez)

AIDS-BL

Konakta hafif immünyetmezlik
Tümörde multipl genetik lezyonlar
myc aktivasyonu
p53 bozuklukları
EBV enfeksiyonu

LMP-1 ve EBNA-2 exp yok (Tip I Latency)

HIV gen ürünlerinden "Tat"

Hücre siklus düzenleyici proteini Rb2/p130 ile etkileşir → Myc aktivasyonu

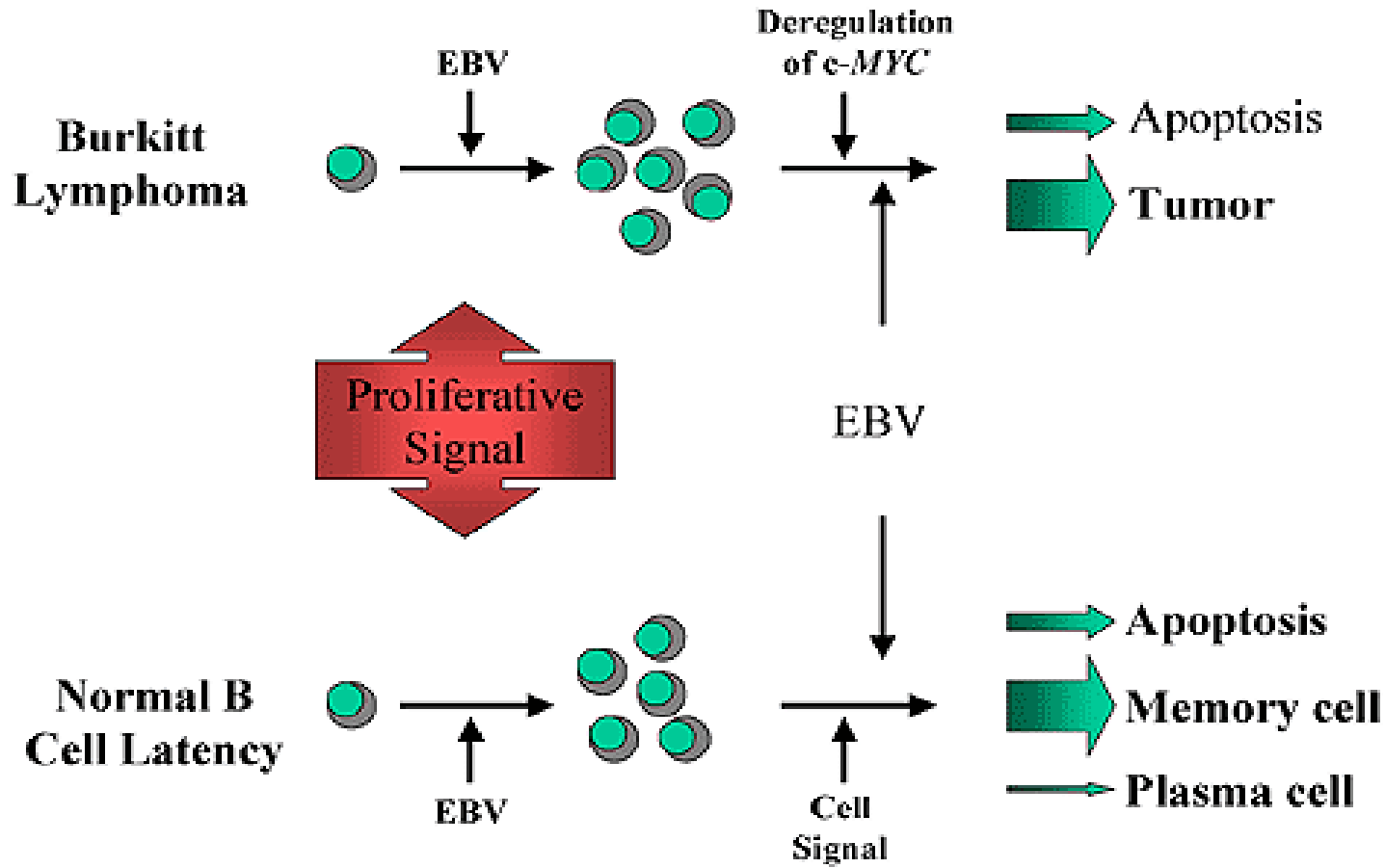
*

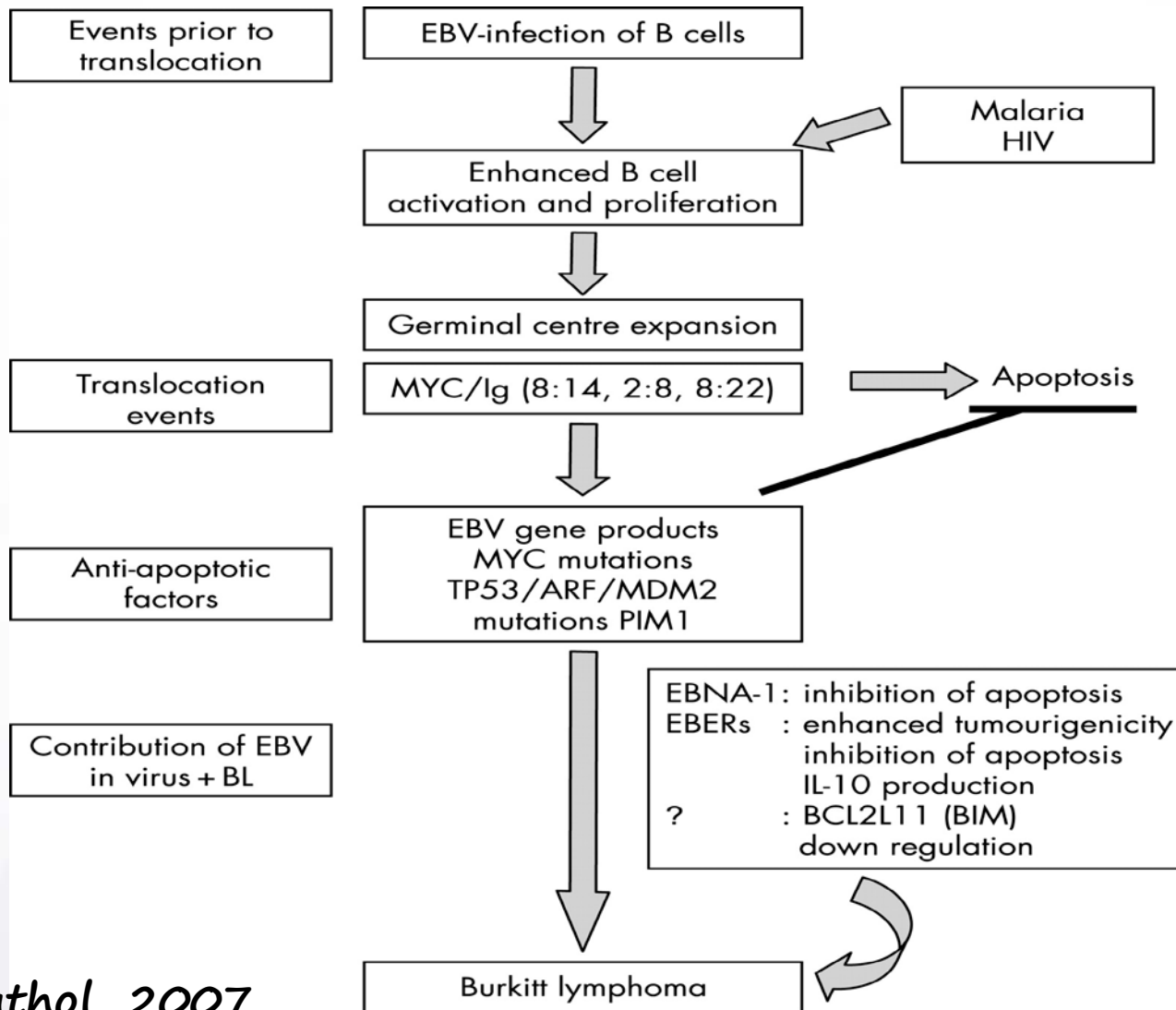


25. Ulusal Patoloji Kongresi
6. Sitopatoloji Kongresi

14 - 17 Ekim 2015 / Merinos AKKM - BURSA







J Clin Pathol 2007



25 Ulusal Patoloji Kongresi
6. Sitopatoloji Kongresi

14 - 17 Ekim 2015 / Merinos AKKM - BURSA



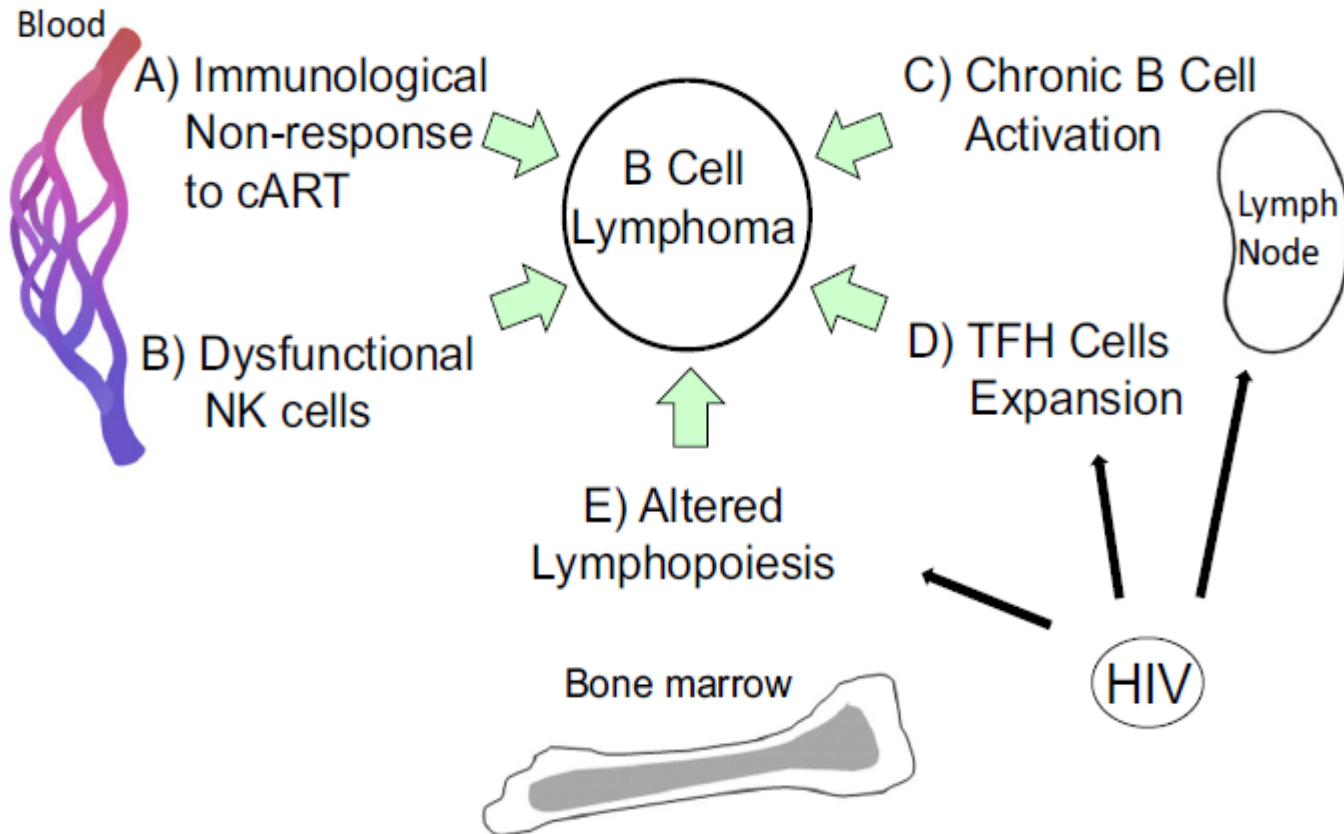
AIDS de antiretroviral tedavi sonrası dönemde lenfoma gelişimi

- 1- Tedaviye immunolojik yanıtı azlığı (CD4+ hücre sayısında düzelme az/yok)
- 2- NK hücre disfonksiyonu (ADCC de bozulma, spontan degranülasyon)
- 3- poliklonal B hücre aktivasyonu (IL6, CD40L, TLR yolu ile)
→ GM hücrelerinde anormal SHM, ICS
- 4- T-FH hücre artışı → GM ve plazma h artışı, memory B hücrelerinde azalma
- 5- Değişen Lenfopoiez: lenfositlerde turn-over ve apoptoz artışı
→ Lenfopeni → HPC artışı → genetik hatalar
Stroma ve HPC'lerin persistan HIV enfeksiyonu B hücrelerinin sitokin yanıtında ve mikro çevre de değişiklikler →
Lenfoma kolonizasyonu



*Impaired Tumor
Immunosurveillance*

*Genetic
Instability*



FEMS Pathogens and Disease, 2015, Vol. 73, No. 7



25 Ulusal Patoloji Kongresi
6 Sitopatoloji Kongresi

14 - 17 Ekim 2015 / Merinos AKKM - BURSA





25. Ulusal Patoloji Kongresi

6. Sitopatoloji Kongresi

14 - 17 Ekim 2015 / Merinos AKKM - BURSA

