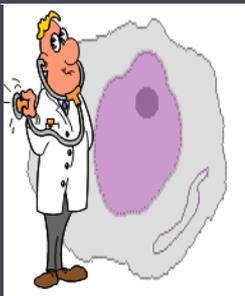


PHYSIOPATHOGENIE DU LYMPHOME HODGKINIEN

A
I
H



Géraldine SALMERON
Service d'Onco-Hématologie adulte
Saint-Louis

PHYSIOPATHOGENIE DU LYMPHOME HODGKINIEN

- INTRODUCTION
- ORIGINE DE LA CELLULE DE REED STERNBERG
- MECANISMES DE LYMPHOMAGENESE
- CONCLUSION

INTRODUCTION

- **1832:** 1^{ère} description Thomas Hodgkin
- **1947:** 1^{ère} chimiothérapie
- **1964:** MOPP
- **70's:** ABVD
- **Milieu 90's:**
 - biologie cellulaire, moléculaire
 - microdissection unicellulaire

ORIGINE DE LA CELLULE DE REED- STERNBERG

ORIGINE DE LA CELLULE DE REED- STERNBERG

Origine longtemps mystérieuse car:

- Cellule HRS dépourvue la plupart du temps des marqueurs de surface spécifiques des lignées B ou T.
- **CD30+ , CD25+, HLADR+ et CD71+
CD15+**
- CD20+ et /ou CD79a+ : seulement 25-30% des cas!
et pas de BCR fonctionnel.
- **HRS cell = 0.1 à 1% du contingent tissulaire :**
difficilement individualisable.

Différentiation des Lymphocytes B (rappel)

- 1^{ère} étape indépendante de l'Ag qui aboutit à la formation, à partir d'une cellule souche hématopoéitique CD34+, à des cellules B matures naïves IgM+IgG+. (Moelle)

Mécanisme clef = **réarrangement des gènes des Ig**

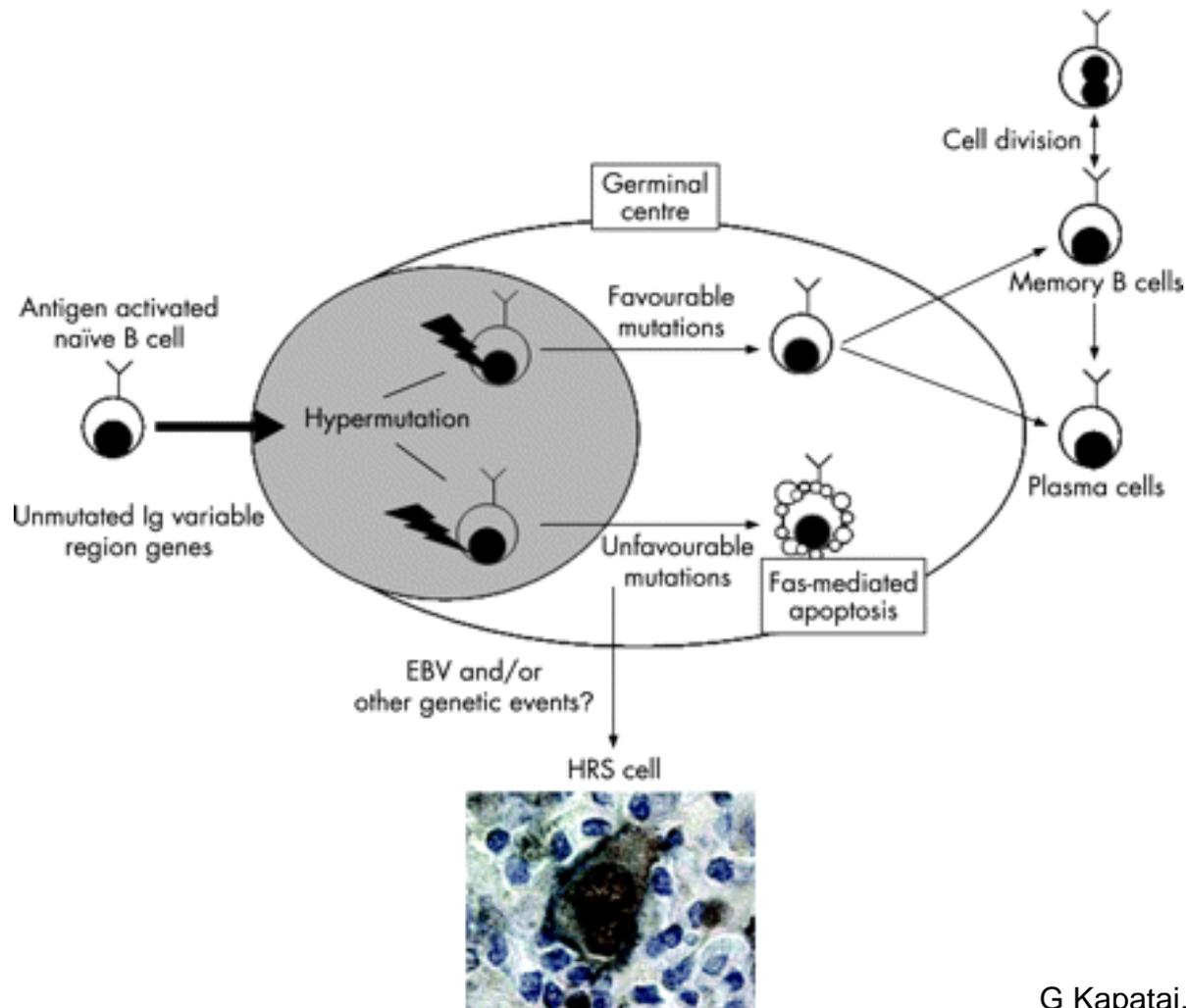
➡ *diversité*

- 2^{nde} étape dépendante de l'Ag (*fig1*) qui aboutit à la formation, à partir de cellules B naïves, en réponse à un Ag spécifique, à des cellules B effectrices et mémoires. (organe lymphoïde secondaire)

Mécanisme clef = **hypermutations somatiques dans les centres germinatifs.**

➡ *affinité accrue/apoptose des LB moins affins.*

Différentiation des Lymphocytes B (rappel)



ORIGINE DE LA CELLULE DE REED- STERNBERG

Küppers et al (1993)

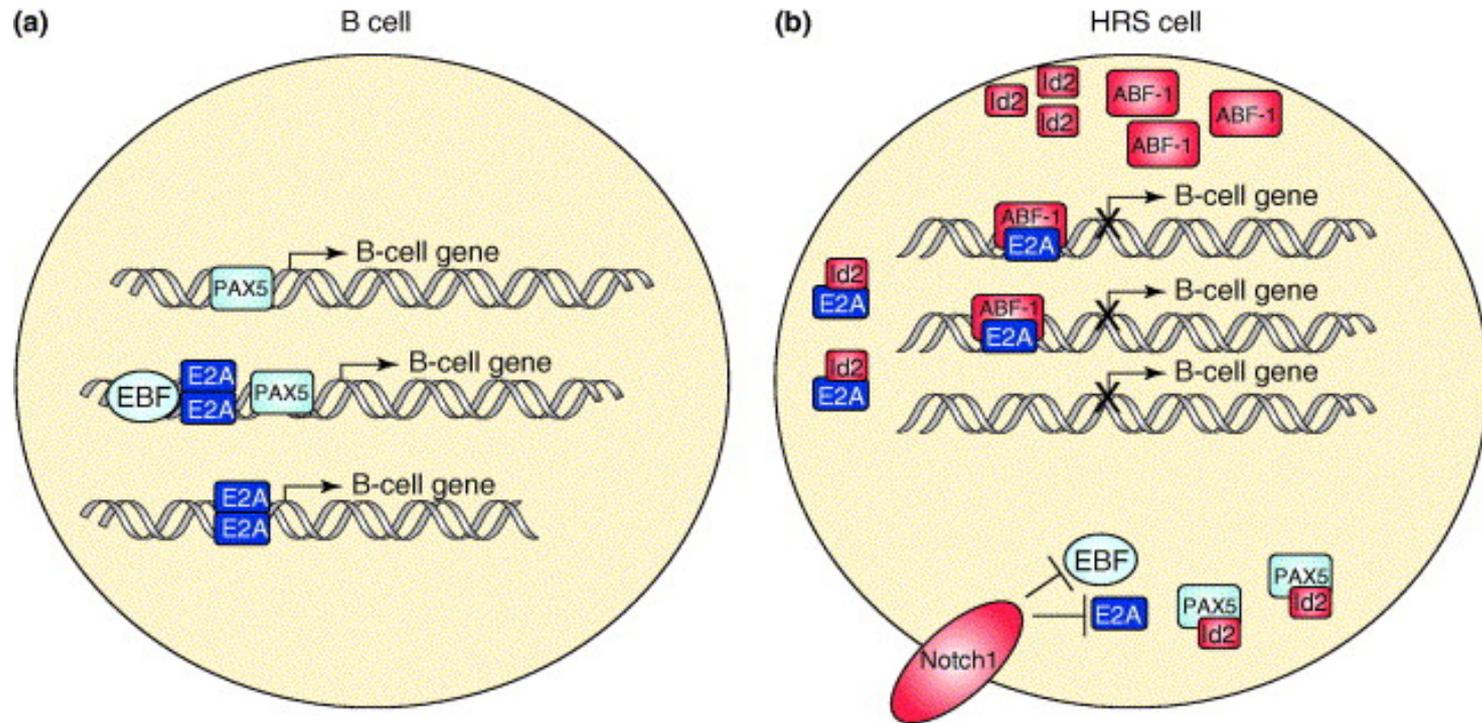
- **Cellules B matures....**
Etude du réarrangement des gènes des parties variables des chaînes lourdes des Ig.
- **... Issues du centre germinatif....**
- **...rescapées de l'apoptose...**
« crippling mutations » ou mutations délétères qui aboutissent à un BCR non affiné.

ORIGINE DE LA CELLULE DE REED-STERNBERG

Perte du phénotype B

- Absence d'expression des gènes cibles des facteurs de transcription qui régulent la différenciation B
- E2A, PAX5, EBF sont des facteurs de transcription essentiels dans l'acquisition et la maintenance du phénotype B.
- Expression aberrante dans HRS de ABF1 et Id2 qui sont des inhibiteurs des facteurs de transcription ci-dessus
Ils agissent en formant des hétérodimères avec E2A et inhibent la fixation sur le promoteur et donc la transcription des gènes spécifiques de la lignée B.
- Notch1 facteur de différenciation T interagit également négativement avec EBF et E2A .(*Jundt et al,2001*)

Facteurs de transcription régulant le programme de différenciation B et leurs inhibiteurs



TRENDS in Immunology

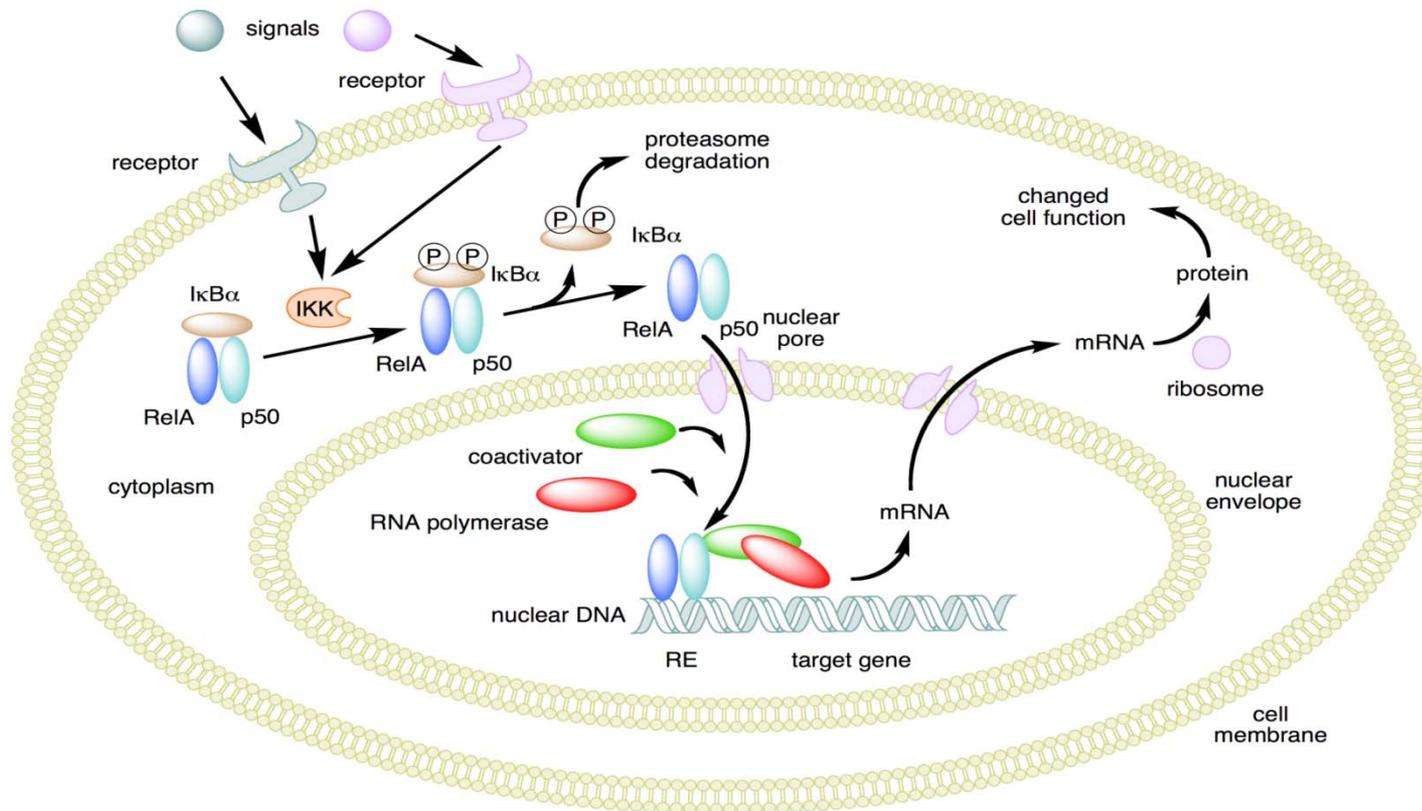
MECANISMES DE LYMPHOMAGENESE

1. Dérégulation des voies de signalisation
2. Résistance à l'apoptose.
3. Rôle du microenvironnement.
4. Rôle de l'EBV.

MECANISMES DE LYMPHOMAGENESE

1. ***Dérégulation des voies de signalisation***
2. Résistance à l'apoptose.
3. Rôle du microenvironnement.
4. Rôle de l'EBV.

NF κ B



MECANISMES DE LYMPHOMAGENESE (1)

Dérégulation des voies de signalisation

Activation constitutive de $\text{NF}\kappa\text{B}$:

- mutation de $\text{I}\kappa\text{B}\alpha, \epsilon$
- amplification génique de c-Rel
- suractivation des différents récepteurs de surface en amont:
CD 30, CD40, RANK (Receptor Activator of $\text{NF}\kappa\text{B}$), NOTCH 1.

 Signaux prolifératif et antiapoptotique

MECANISMES DE LYMPHOMAGENESE (1)

Dérégulation des voies de signalisation

- Activation voie JAK/STAT
- Surexpression AP1 (*Mathas et al EMBO J 2002*)
- Activation MAPK/ERK (*Zheng et al, Blood 2003*)
- Activation PI3K/AKT (*Dutton et al J Pathol 2005*)
- Récepteurs Tyrosine Kinase exprimés de façon aberrante (PDGFR α ,DDR2,EPHB1)
- Notch1 facteur de différenciation T perte phénotype B (E2A)

MECANISMES DE LYMPHOMAGENESE

1. Dérégulation des voies de signalisation
2. ***Résistance à l'apoptose.***
3. Rôle du microenvironnement.
4. Rôle de l'EBV.

MECANISMES DE LYMPHOMAGENESE (2)

Résistance à l'apoptose

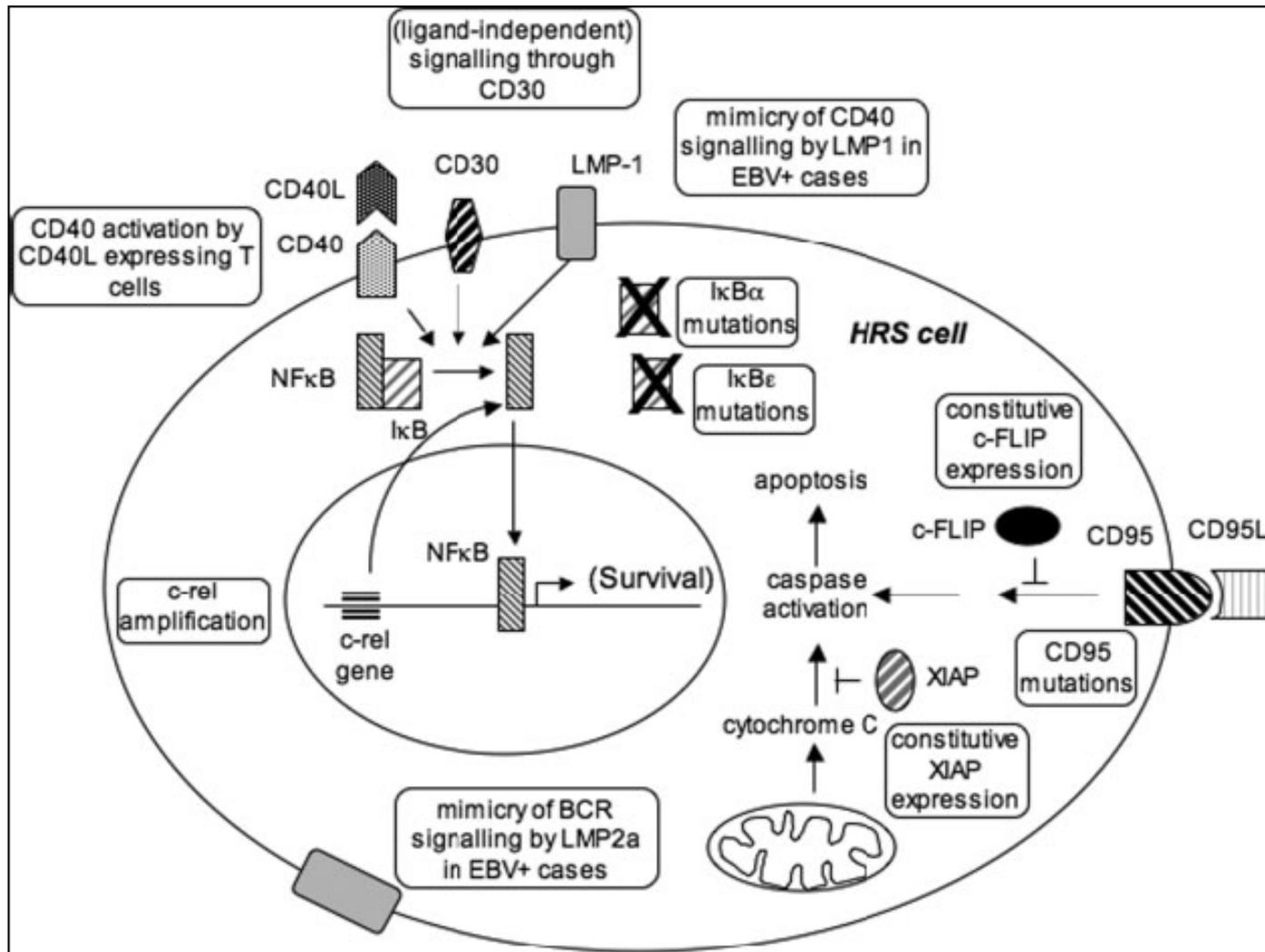
Résistance à l'apoptose: voies des **caspases**

- **Voie extrinsèque:** Apoptose médiée par la voie CD95/Fas= famille des TNF récepteurs
c-FLIP (c-FLICE inhibitory protein) = inhibiteur de la voie des caspases
Surexpression de c-FLIP conduit à la résistance à l'apoptose médiée par Fas (*Mathas et al,2004*)
- **Voie intrinsèque:** Apoptose médiée par la voie des mitochondries.
proteine **XIAP** (X linked inhibitor of apoptosis) se lie à caspase 3 et bloque la voie des caspases.
donc l'activation constitutive de XIAP confère une résistance à l'apoptose (*Kashar et al, 2003*)

inactivation du gène suppresseur de tumeur RASSF1A

NB : c FLIP et XIAP sont des cibles de NFκB

Phénomènes proprolifératifs et anti-apoptotiques dans la cellule de RS

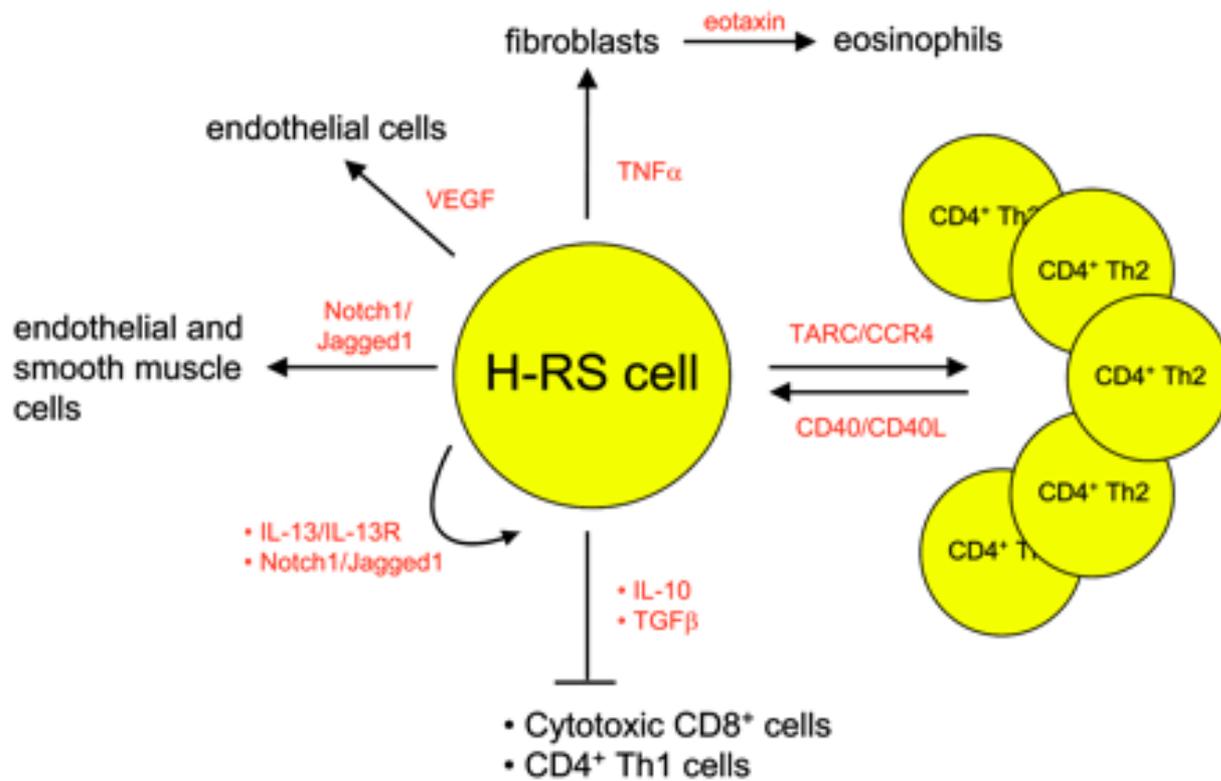


MECANISMES DE LYMPHOMAGENESE

1. Dérégulation des voies de signalisation
2. Résistance à l'apoptose.
3. ***Rôle du microenvironnement.***
4. Rôle de l'EBV.

MECANISMES DE LYMPHOMAGENESE (3)

Rôle du Microenvironnement



MECANISMES DE LYMPHOMAGENESE (3)

Rôle du Microenvironnement

- 99% de cellules non tumorales
Lymphocytes (CD4+), macrophages, éosinophiles, cellules endothéliales, fibroblastes.
- Sécrétion de multiples cytokines et chimiokines par HRS.
- Création d'un environnement favorable
 - CD4+ CD25+ : inhibition CTL (*Marshall Blood 2004*)
 - sécrétion par HRS de facteurs de néoangiogénèse (TGFB, VEGF)
- signaux de survie = sécrétion des ligands des récepteurs engagés dans les voies de signalisations activées de façon constitutive précédemment décrites.
- Boucles d'activation: rôle autocrine de l'Il13 (*Kapp JEM 1999;Skinnider Blood 2001*)

MECANISMES DE LYMPHOMAGENESE

1. Dérégulation des voies de signalisation
2. Résistance à l'apoptose.
3. Rôle du microenvironnement.
4. ***Rôle de l'EBV.***

MECANISMES DE LYMPHOMAGENESE (4)

Rôle de l'EBV *Epidémiologie*

- Le génome EBV est retrouvé dans 40-50% des cas dans les cellules tumorales des LH classiques
on parle de LH EBV+.
- + fréquent chez l'enfant <10 ans
chez l'adulte >45 ans
plus fréquent dans les LH à cellularité mixte

MECANISMES DE LYMPHOMAGENESE (4)

Rôle de l'EBV

EBV= virus oncogène associé à différentes pathologies tumorales que l'on distingue par l'expression de 3 différents profils de latence du virus.

L. Hodgkin : profil de latence de **type 2**

= expression restreinte aux protéines de latence **LMP1, LMP2a, EBNA**

Tableau récapitulatif des différents types de latence observés dans les pathologies associées à EBV.

Type de latence	EBNA-1	EBNA-2	EBNA-3	LMP-1	LMP-2	Pathologie
Type 1	+	-	-	-	-	Lymphome de Burkitt
Type 2	+	-	-	+	+	L Hodgkin , LT/NK périphérique
Type 3	+	+	+	+	+	Syndrome lymphoprolifératif de l'immunodéprimé

MECANISMES DE LYMPHOMAGENESE (4) EBV

Arguments en faveur d'un rôle oncogène

- Rôle oncogène admis dans certains cancers.
- Clonalité du virus dans les cellules de RS (*Weiss et al, Am J Pathol 1987*)
- Arguments cliniques:
 - *NEJM 2003* étude de cohorte:
après MNI : RRx4 de lymphome de Hodgkin EBV+ dans un délai médian de 4 ans.
(Mais pas d'augmentation du risque de lymphome de Hodgkin EBV-)
 - Impact pronostique : études contradictoires mais à priori moins bon pronostic chez les sujets EBV+ >45 ans.
- Rôle des protéines de latence

MECANISMES DE LYMPHOMAGENESE (4)

Rôle de l'EBV

- LMP1
 - induit les voies d'activation cellulaire NFκB (mime le CD40), MAP Kinase et JAK/STAT entraînant prolifération cellulaire et inhibition d'apoptose.
 - activation de l'oncogène Bcl2. (*Henderson et al, Cell 1991*)

- LMP2a
 - fournit des signaux de survie mimant l'activation du BCR.

- EBNA1
 - indispensable pour la réplication virale .
 - n'a pas d'activité oncogène démontrée in vitro mais induit des lymphomes chez la souris transgénique.

MECANISMES DE LYMPHOMAGENESE (4)

Rôle de l'EBV

Mais....

- 95% de la population générale est EBV+
- 50 à 60% des cas de LH sont EBV-
- Pas nécessaire....ni suffisant

CONCLUSION

- **Difficulté d'étude** de la cellule de RS compte tenu de sa rareté au sein du contingent cellulaire.
- Origine = **lymphocyte B préapoptotique du centre germinatif** ayant perdu son phénotype B.
- Lymphomagenèse : signaux antiapoptotiques et de prolifération.
(rôle **voie NFκB+++**)
- Importance du microenvironnement dans le **maintien du phénotype tumoral**.
- Rôle oncogène de L'EBV probable mais encore mal compris.