

ЛИМФОМА ХОДЖКИНА, ПРОИСХОЖДЕНИЕ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК

Канд. мед. наук М. В. Садчикова

Харьковская медицинская академия последипломного образования

Представлены данные литературы о происхождении опухолевых клеток при лимфоме Ходжкина (ЛХ), а также предположение о возникновении их из гистиоцитов, макрофагов, дендритных клеток, В-лимфоцитов и Т-лимфоцитов. Установлено, что в опухолевых клетках при нодулярном типе ЛХ с преобладанием лимфоцитов в 100 % и при классическом типе ЛХ в 99 % наблюдений происходит перестройка генов иммуноглобулиновых рецепторов, что свидетельствует о возникновении их из В-клеток (использован метод полимеразной цепной реакции). Обнаружена перестройка генов Т-клеточного рецептора в 1 % случаев классической ЛХ в опухолевых клетках Березовского–Рид–Штернберга. Доказано, что опухолевые клетки образуются из клеток Ходжкина путем неполноценного митоза последних.

Ключевые слова: лимфома Ходжкина, клетки Березовского–Рид–Штернберга, гистогенез.

ЛИМФОМА ХОДЖКИНА, ПОХОЖДЕННЯ ПУХЛИННИХ КЛІТИН

Канд. мед. наук М. В. Садчикова

Представлено дані літератури про походження пухлинних клітин у разі лимфоми Ходжкіна (ЛХ), а також припущення про виникнення їх з гістіоцитів, макрофагів, дендритичних клітин, В-лімфоцитів і Т-лімфоцитів. Установлено, що в пухлинних клітинах за нодулярного типу ЛХ із переважанням лімфоцитів у 100 % і за класичного типу ЛХ у 99 % спостережень відбувається перебудова генів імуноглобулінових рецепторів, що свідчить про виникнення їх з В-клітин (використано метод полімеразної ланцюгової реакції). Виявлено перебудову генів Т-клітинного рецептора в 1 % випадків класичної ЛХ у пухлинних клітинах Березовського–Рід–Штернберга. Доведено, що пухлинні клітини утворюються з клітин Ходжкіна шляхом неповноцінного мітозу останніх.

Ключові слова: лимфома Ходжкіна, клітини Березовського–Рід–Штернберга, гистогенез.

HODGKIN'S LYMPHOMA, THE ORIGIN OF THE TUMOR CELLS

M. V. Sadchykova

Literature data on the origin of tumor cells at Hodgkin lymphoma (HL) is presented. There exists an assumption that these cells originate from histiocytes, macrophages, dendritic cells, B-lymphocytes and T-lymphocytes. Presently, the use of the polymerase chain reaction allowed to detect in tumor cells the rearrangement of genes in immunoglobulin receptors in 100 % of observations of nodular lymphocyte predominant HL and in 99 % of classical type HL, what indicates their origin from B cells. In 1 % of cases of classical HL, gene rearrangement of T-cell receptor has been discovered in Berezovsky–Reed–Sternberg tumor cells. These cells originate from Hodgkin's cells via defective mitosis of the last.

Keywords: Hodgkin's lymphoma, Berezovskogo–Reed–Sternberg cells, histogenesis.

Обязательным условием морфологической диагностики лимфомы Ходжкина (ЛХ) является обнаружение в гистологических препаратах патогномичных для нее клеток Березовского–Рид–Штернберга при классическом ее типе или клеток лимфоидного преобладания при нодулярном типе ЛХ с преобладанием лимфоцитов. Происхождение этих клеток было предметом более чем столетней дискуссии, поскольку понимание данного вопроса служит ключом не только для выяснения гисто- и морфогенеза заболевания, но и к выяснению сущности заболевания.

В большинстве новообразований опухолевые клетки сохраняют фенотип исходных нормальных клеток, благодаря чему можно судить об источнике возникновения опухоли.

Сказанное справедливо для нодулярного типа ЛХ с преобладанием лимфоцитов, при котором опухолевые клетки, хотя частично и лишены В-клеточной программы (отсутствие или слабая экспрессия таких В-лимфоцитарных маркеров, как CD19, CD37, CD10, PAg, LCK) [24, 33], характеризуются выраженным В-клеточным фенотипом. В них выявляется широкий спектр В-клеточных антигенов (CD20, CD22, CD79, J-цепи иммуноглобулинов)

[9, 21, 39], транскрипционных факторов (Oct2, BOB. 1, PAX5/BSAP, PU. 1, EBF) [2, 25], активационных молекул Syk, Fyn, A-my [20, 22, 24].

Важнейшим доказательством В-клеточного происхождения клеток лимфоидного преобладания являются реаранжировки вариабельных локусов иммуноглобулиновых генов, которые наблюдаются только в В-лимфоцитах, а соматические гипермутации перестроенных генов, которые характерны для В-лимфоцитов герминативных центров (ГЦ) лимфоидных фолликулов, указывают на то, что последние и представляют собой непосредственный источник возникновения клеток лимфоидного преобладания [15, 19, 39]. Сохранность в клетках лимфоидного преобладания В-клеточной функциональности является свидетельством того, что они развиваются из клеток ГЦ, которые прошли антигенный отбор и трансформируются в В-клетки памяти [17, 22, 26, 27].

Подтверждением связи клеток лимфоидного преобладания с В-клетками ГЦ служит также расположение их преимущественно в лимфоидных нодулярных структурах, содержащих сеть дендритических фолликулярных клеток и клоны Т-хелперов, присущих для ГЦ. Т-хелперы образуют вокруг опухолевых клеток розетки из CD4+/CD57+/PU. 1+Т-лимфоцитов, сходные с розетками в ГЦ вокруг центробластов [15]. Кроме того, клетки лимфоидного преобладания экспрессируют ключевой регулятор В-клеточного программирования в ГЦ Bcl 6, активатор гипермутаций В-клеток ГЦ AID, маркер В-клеток ГЦ LMO2, а также CD 40 и CD 86 [19, 20, 27, 38].

О происхождении опухолевых клеток при классическом типе ЛХ высказывались разнообразные предположения, базирующиеся на их сходстве с различными типами лимфо- и гемопоэтических клеток по морфологическим, в том числе ультраструктурным признакам, по гистохимическим и иммуногистохимическим характеристикам. Так, разные авторы полагали, что клетки Ходжкина и клетки Березовского–Рид–Штернберга возникают из моноцитов, макрофагов, дендритических клеток, В- или Т-лимфоцитов [8, 13, 18, 20].

Существенные затруднения в определении источника развития клеток Ходжкина и клеток Березовского–Рид–Штернберга обусловлены отсутствием у них четко обозначенного фенотипа, свидетельствующего об их принадлежности к тому или иному типу клеток. В отличие от нодулярного типа ЛХ с преобладанием лимфоцитов при классическом типе ЛХ, опухолевые клетки значительно реже экспрессируют В-лимфоцитарные маркеры [11, 32, 37], в том числе и маркеры В-лимфоцитов ГЦ (исключение составляют Pax-5 и MUM1) [2, 23, 24]. В то же время в клетках Ходжкина и клетках Березовского–Рид–Штернберга достоверно чаще обнаруживаются маркеры Т-лимфоцитов, моноцитов, макрофагов, дендритических и миелоидных клеток [20, 21, 30].

Дискуссия об источнике возникновения клеток Ходжкина и клеток Березовского–Рид–Штернберга продолжалась более 100 лет, вплоть до середины 90-х годов XX века, когда на изолированных опухолевых клетках при классическом типе ЛХ с помощью метода полимеразной реакции (ПЦР) более чем в 90 % случаев была обнаружена перестройка вариабельных регионов иммуноглобулинов — признак, присущий только В-лимфоцитам [17, 22]. В последующем это было подтверждено многими исследователями [14, 34, 35].

Обоснованием В-клеточного происхождения клеток Ходжкина и клеток Березовского–Рид–Штернберга служит и наличие в них соматических мутаций перестроенных иммуноглобулинов, что, кроме того, свидетельствует о возникновении их из В-клеток ГЦ лимфоидных фолликулов [28, 29, 31, 36].

Итак, в настоящее время имеются убедительные данные о том, что как при нодулярном типе ЛХ с преобладанием лимфоцитов, так и при классическом типе ЛХ опухолевые клетки в подавляющем большинстве случаев развиваются из В-клеток ГЦ лимфоидных фолликулов [1, 17, 22]. Многоплановость и непостоянство фенотипических характеристик свидетельствуют о том, что клетки Ходжкина и клетки Березовского–Рид–Штернберга возникают из В-клеток ГЦ, которые находятся на преапоптотической стадии и, подвергнувшись соматическим мутациям, избегают апоптоза [5, 19]. При этом отсутствие

в клетках Ходжкина и клетках Березовского–Рид–Штернберга устойчивого В-клеточного фенотипа связано не только с появлением обусловленных мутациями «инвалидных» иммуноглобулиногенов, но и с мутациями генов В-клеточных транскрипционных факторов [4, 16, 26].

В редких случаях клетки Ходжкина и клетки Березовского–Рид–Штернберга происходят из Т-лимфоцитов. В частности, А. Tzankov и соавт. [30] на большом материале в 5 % наблюдений обнаружили экспрессию в клетках Березовского–Рид–Штернберга Т-клеточных маркеров. В 4/5 этих наблюдений в опухолевых клетках выявлена реаранжировка генов вариабельных регионов иммуноглобулинов, а в 1/5 — она отсутствовала, но имелась перестройка генов Т-клеточного рецептора. Исходя из этого, сделан вывод, что лишь в 1 % случаев при классическом типе ЛХ опухолевые клетки развиваются из Т-лимфоцитов [6, 12, 20, 29].

Следует остановиться еще на одном аспекте происхождения клеток Березовского–Рид–Штернберга: их взаимоотношения с клетками Ходжкина. Общеизвестно, что клетки Ходжкина служат предшественниками клеток Березовского–Рид–Штернберга, но то, каким образом возникают последние из первых, является предметом многолетних дискуссий. Высказывалось предположение,

что клетки Березовского–Рид–Штернберга возникают в результате слияния клеток Ходжкина друг с другом, но это не было подтверждено при наблюдении их в культуре ткани. Согласно второй точке зрения, клетки Березовского–Рид–Штернберга возникают из клеток Ходжкина путем эндомитоза, то есть деления ядер без деления цитоплазмы. Эта точка зрения длительное время была доминирующей.

В последние годы доказано, что в основе образования клеток Березовского–Рид–Штернберга лежит так называемый неполный митоз. В процессе такого митоза вновь образовавшиеся клетки остаются соединенными системой микротрубочек — и затем сливаются друг с другом [3, 7, 10].

ВЫВОДЫ

1. В настоящее время установлено, что при нодулярном типе ЛХ с преобладанием лимфоцитов и в подавляющем большинстве случаев классической ЛХ опухолевые клетки возникают из В-клеток герминативного центра лимфоидных фолликулов.

2. Только в 1 % случаев классической ЛХ источником развития опухолевых клеток служат Т-лимфоциты.

3. Клетки Березовского–Рид–Штернберга развиваются из клеток Ходжкина путем неполного митоза последних.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Braeuninger A. Molecular biology of Hodgkin's and Reed–Sternberg cells in Hodgkin's lymphoma / A. Braeuninger, R. Schmitz, D. Bechtel // *Int. J. Cancer.* — 2006. — Vol. 118 (8). — P. 1853–1861.
2. B-cell transcription factors Pax-5, Oct-2, BOB. 1, Bcl-6, and MUM1 are useful markers for the diagnosis of nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma / R. Herbeck, T. Brinzeu, M. Giubelan [et al.] // *Rom. J. Morphol. Embryol.* — 2011. — Vol. 52 (1). — P. 69–74.
3. Cell fusion is not involved in the generation of giant cells in the Hodgkin-Reed Sternberg cell line L1236 / D. Re, E. Benenson, M. Beyer [et al.] // *Am. J. Hematol.* — 2001. — Vol. 67 (1). — P. 6–9.
4. Chan W. C. Cellular origin of nodular lymphocyte-predominant Hodgkin's lymphoma : immunophenotypic and molecular studies / W. C. Chan // *Semin Hematol.* — 1999. — Vol. 36 (3). — P. 242–252.
5. Detection of clonal Hodgkin and Reed-Sternberg cells with identical somatically mutated and rearranged VH genes in different biopsies in relapsed Hodgkin's disease / M. Vockerodt, M. Soares, H. Kanzler [et al.] // *Blood.* — 1998. — Vol. 92 (8). — P. 2899–2907.
6. Detection of clonal T-cell receptor gamma-chain gene rearrangements in Reed-Sternberg cells of classic Hodgkin disease / V. Seitz, M. Hummel, T. Marafioti [et al.] // *Blood.* — 2000. — Vol. 95 (10). — P. 3020–3024.
7. Evidence that Hodgkin and Reed-Sternberg cells in Hodgkin disease do not represent cell fusions / R. Kuppers, A. Brauninger, M. Muschen [et al.] // *Blood.* — 2001. — Vol. 97 (3). — P. 818–821.

8. Exogenous immunoglobulin and the macrophage origin of Reed-Sternberg cells in Hodgkin's disease / M. E. Kadin, D. P. Stites, R. Levy [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 1978. — Vol. 299 (2). — P. 1208–1214.
9. *Farrell K.* The molecular pathogenesis of Hodgkin lymphoma / K. Farrell, F. Jarett Ruth // *Histopathol.* — 2011. — Vol. 58 (11). — P. 15–25.
10. Formation of multinucleated cells in a Hodgkin's-disease-derived cell line / H. G. Drexler, S. M. Gignac, A. V. Hoffbrand [et al.] // *Int. J. Cancer.* — 1989. — Vol. 43 (6). — P. 1083–1090.
11. Frequent expression of the B-cell-specific activator protein in Reed-Sternberg cells of classical Hodgkin's disease provides further evidence for its B-cell origin / H. D. Foss, R. Reusch, G. Demel [et al.] // *Blood.* — 1999. — Vol. 94 (3). — P. 3108–3113.
12. Gene rearrangement and comparative genomic hybridization studies of classic Hodgkin lymphoma expressing T-cell antigens / N. S. J. Aguiler, J. Chen, K. E. Bijiwaard [et al.] // *Archives of pathology & laboratory medicine.* — 2006. — Vol. 130 (12). — P. 1772–1779.
13. *Haluska F. G.* The cellular biology of the Reed-Sternberg cell / F. G. Haluska, A. M. Brufsky, G. P. Canellos // *Blood.* — 1994. — V. 84 (4). — P. 1005–1009.
14. Hodgkin and Reed-Sternberg cells in Hodgkin's disease represent the outgrowth of a dominant tumor clone derived from (crippled) germinal center B cells / H. Kanzler, R. Kuppers, M. L. Hansmann [et al.] // *J. Exp. Med.* — 1996. — Vol. 184 (4). — P. 1495–1505.
15. Hodgkin and Reed-Sternberg cells in lymphocyte predominant Hodgkin disease represent clonal populations of germinal center-derived tumor B cells / A. Braeuninger, R. Kuppers, J. G. Strickler [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* — 1997. — Vol. 94 (17). — P. 9337–9342.
16. Hodgkin and Reed-Sternberg cells represent an expansion of a single clone originating from a germinal center B-cell with functional immunoglobulin gene rearrangements but defective immunoglobulin transcription / T. Marafioti, M. Hummel, H. D. Foss [et al.] // *Blood.* — 2000. — Vol. 95 (4). — P. 1443–1450.
17. Hodgkin disease : Hodgkin and Reed-Sternberg cells picked from histological sections show clonal immunoglobulin gene rearrangements and appear to derived from B-cells at various stages development / R. Kuppers, K. Rajewsky, M. Zhao [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci USA.* — 1994. — Vol. 91. — P. 10962–10971.
18. *Kaplan H. S.* Sternberg-Reed giant cells of Hodgkin's disease : cultivation in vitro, heterotransplantation, and characterization as neoplastic macrophages / H. S. Kaplan, S. Gartner // *Int. J. Cancer.* — 1979. — Vol. 19 (4). — P. 511–525.
19. *Kuppers R.* Clonality and germinal centre B-cell derivation of Hodgkin/Reed-Sternberg cells in Hodgkin's disease / R. Kuppers, M. L. Hansmann, K. Rajewsky // *Ann. Oncol.* — 1998. — Vol. 9 (5). — P. 17–20.
20. *Kuppers R.* Hodgkin lymphoma / R. Kuppers, A. Engert, M. L. Hansmann // *J. Clin. Invest.* — 2012. — Vol. 122 (10). — P. 3439–3447.
21. *Kuppers R.* The biology of Hodgkin lymphoma / R. Kuppers // *Nat. Rev. Cancer.* — 2009. — Vol. 9 (1). — P. 15–27.
22. *Kuppers R.* The origin of Hodgkin and Reed/Sternberg cells in Hodgkin's disease / R. Kuppers, K. Rajewsky // *Annu. Rev. Immunol.* — 1998. — Vol. 16. — P. 471–493.
23. Loss of B cell identity correlates with loss of B cell-specific transcription factors in Hodgkin/Reed-Sternberg cells of classical Hodgkin lymphoma / C. B. Hertel, X. G. Zhou, S. J. Hamilton-Dutoit [et al.] // *Oncogene.* — 2002. — Vol. 21 (32). — P. 4908–4920.
24. *Mani H.* Hodgkin lymphoma : an update on its biology with new insights into classification / H. Mani, E. S. Jaffe // *Clin. Lymphoma Myeloma.* — 2009. — Vol. 9 (3). — P. 206–216.
25. *McCune R. C.* Expression profiling of transcription factors Pax-5, Oct-1, Oct-2, BOB. 1, and PU. 1 in Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphomas : a comparative study using high throughput tissue microarrays / R. C. McCune, S. I. Syrbu, M. A. Vasef // *Mod. Pathol.* — 2006. — Vol. 19 (7). — P. 1010–1018.

26. Origin and pathogenesis of nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma as revealed by global gene expression analysis / V. Brune, E. Tiacci, J. Pfeil [et al.] // *J. Exp. Med.* — 2008. — Vol. 205 (10). — P. 2251–2268.
27. Origin of nodular lymphocyte-predominant Hodgkin's disease from a clonal expansion of highly mutated germinal-center B cells / T. Marafioti, M. Hummel, I. Anagnostopoulos [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 1997. — Vol. 337 (7). — P. 453–458.
28. Pathobiology of Hodgkin lymphoma / P. P. Piccaluga, C. Agostinelli, A. Gazzola [et al.] // *Adv. Hematol.* — 2011. — Vol. 2011. — 18 p.
29. Rare occurrence of classical Hodgkin's disease as a T cell lymphoma / M. Muschen, K. Rajewsky, A. Brauninger [et al.] // *J. Exp. Med.* — 2000. — Vol. 191 (2). — P. 387–394.
30. Rare expression of T-cell markers in classical Hodgkin's lymphoma / A. Tzankov, C. Bourgau, A. Kaiser [et al.] // *Mod. Pathol.* — 2005. — Vol. 18 (12). — P. 1542–1549.
31. Reed-Sternberg cell genome expression supports a B-cell lineage / J. Cossman, C. M. Annunziata, S. Barash [et al.] // *Blood.* — 1999. — Vol. 94 (2). — P. 411–416.
32. *Schwering I.* Loss of the B-lineage-specific gene expression program in Hodgkin and Reed-Sternberg cells of Hodgkin lymphoma / I. Schwering, A. Brauninger, U. Klein // *Blood.* — 2003. — Vol. 101 (4). — P. 1505–1512.
33. Selective loss of B-cell phenotype in lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma / S. Tedoldi, A. Mottok, J. Ying [et al.] // *J. Pathol.* — 2007. — Vol. 213 (4). — P. 429–440.
34. *Staudt L. M.* The molecular and cellular origins of Hodgkin's disease / L. M. Staudt // *J. Exp. Med.* — 2000. — Vol. 19 (2). — P. 207–212.
35. *Stein H.* Cellular origin and clonality of classic Hodgkin's lymphoma : immunophenotypic and molecular studies / H. Stein, M. Hummel // *Semin Hematol.* — 1999. — Vol. 36 (3). — P. 233–41.
36. *Tamaru J.* Hodgkin's disease with a B-cell phenotype often shows a VDJ rearrangement and somatic mutations in the VH genes / J. Tamaru, M. Hummel, M. Zemlin // *Blood.* — 1994. — Vol. 84 (3). — P. 708–715.
37. The B-cell transcription factors BSAP, Oct-2, and BOB. 1 and the pan-B-cell markers CD20, CD22, and CD79a are useful in the differential diagnosis of classic Hodgkin lymphoma / P. Browne, K. Petrosyan, A. Hernandez, J. A. Chan // *Am. J. Clin. Pathol.* — 2003. — Vol. 120 (5). — P. 767–777.
38. The oncoprotein LMO2 is expressed in normal germinal-center B cells and in human B-cell lymphomas / Y. Natkunam, S. Zhao, D. Y. Mason [et al.] // *Blood.* — 2007. — Vol. 109 (4). — P. 1636–1642.
39. Typing the histogenetic origin of the tumor cells lymphocyte-rich classical Hodgkin's lymphoma in relation to tumor cells of classical and lymphocyte predominance Hodgkin's lymphoma / A. Braeuninger, H. H. Wacker, K. Rejewski [et al.] // *Cancer Res.* — 2003. — Vol. 63 (7). — P. 1644–1651.