



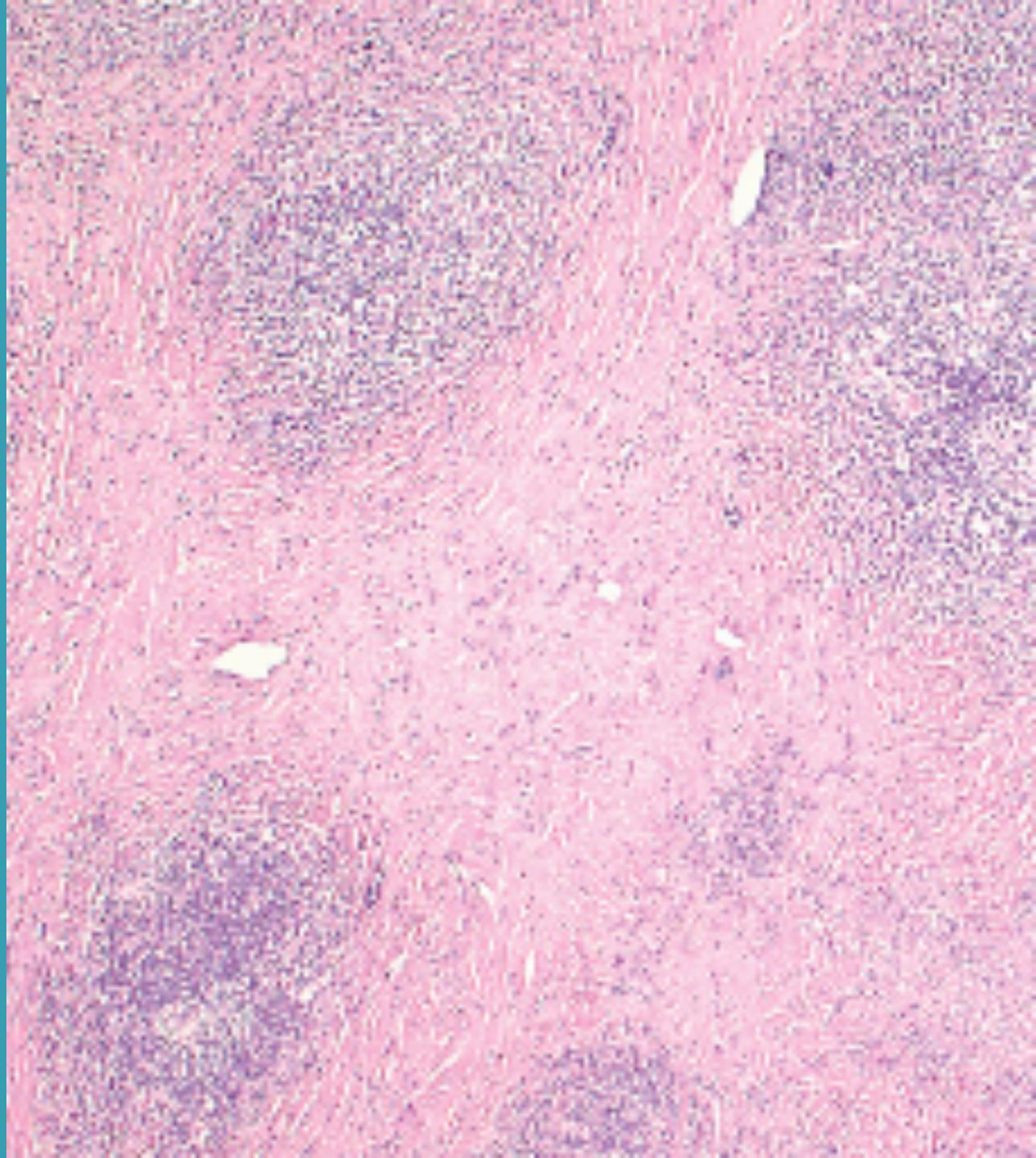
LINFOMA - MIELOMA:
"Retos en diagnóstico y terapias novedosas"

MODULO 1. Patogénesis

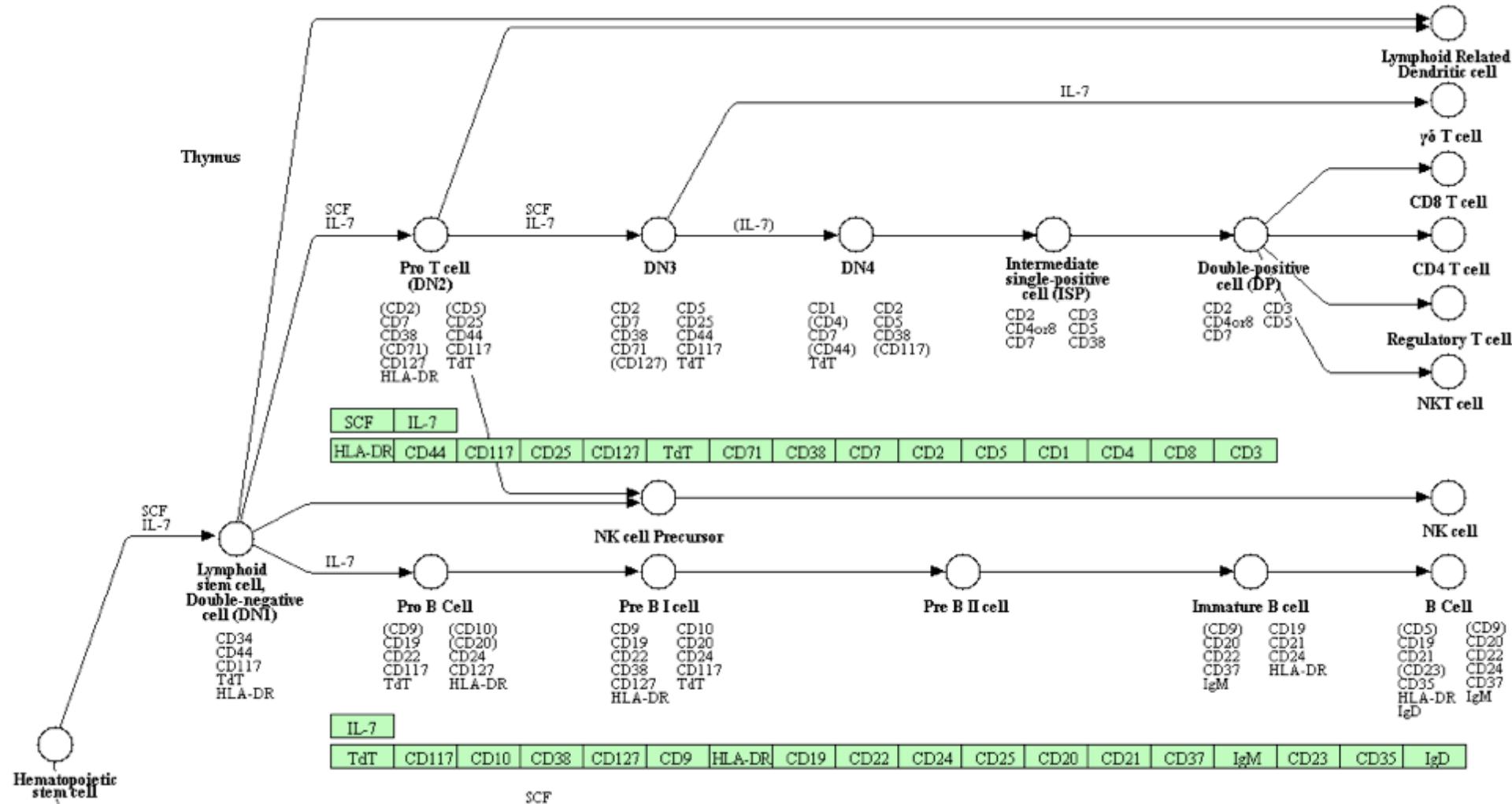
Linfoma Hodgkin, linfoma T
periférico y linfomas cutáneos

Linfoma Hodgkin

Mecanismos patogénicos

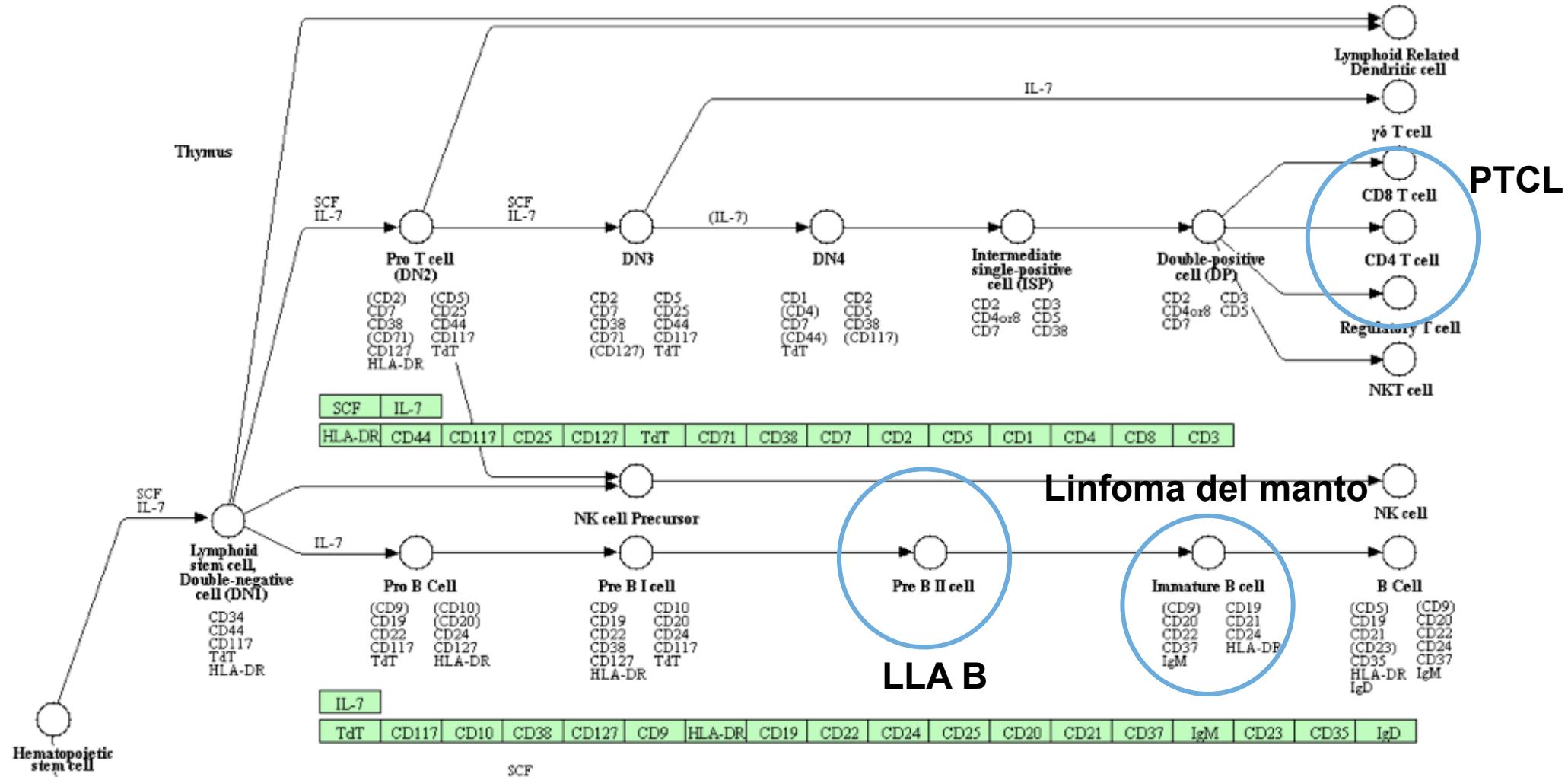


Origen celular de las neoplasias linfoides



https://www.genome.jp/dbget-bin/www_bget?pathway+hsa04640

Origen celular de las neoplasias linfoides



https://www.genome.jp/dbget-bin/www_bget?pathway+hsa04640

Aspectos destacados de la patogénesis de LH

Características histológicas particulares
del LH

Origen celular del LH y genética

Alteraciones de vías de señalización

La vía del JAK-STAT en la patogénesis del
LH

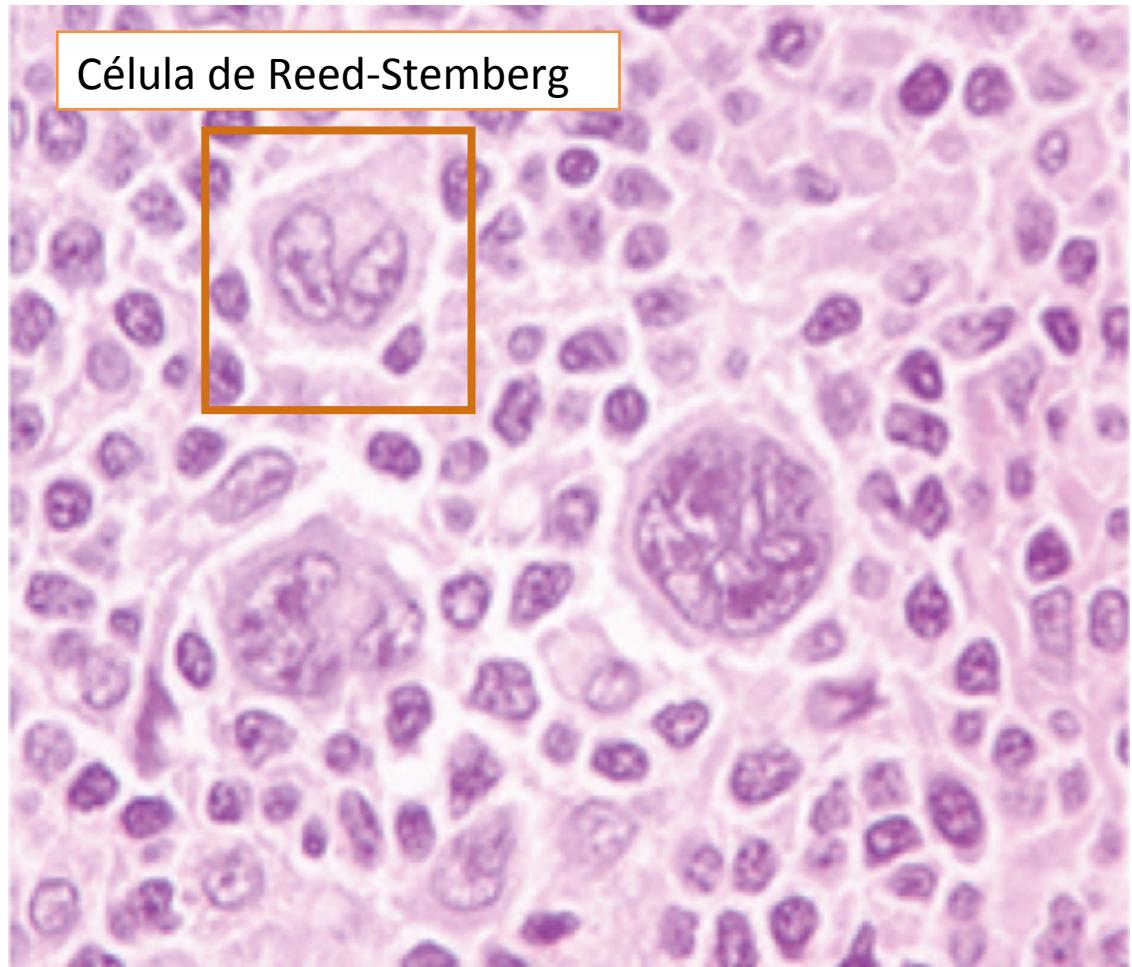
La vía del factor nuclear -κB en la
patogénesis del LH

Mecanismos de escape inmunológico

El papel del virus EBV en el LH

El microambiente en el LH

Características histológicas del LH



Célula de Reed-Sternberg

Aspectos a resaltar

Se encuentran escasas células tumorales (<1%)

Hay abundantes células reactivas no tumorales

Adquieren diversos patrones histológicos

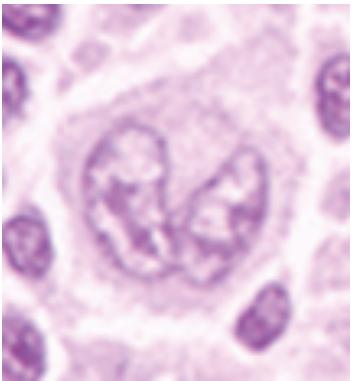
Las células neoplásicas varían de acuerdo a cada tipo histológico

Forma clásica

- Esclerosis nodular
- Celularidad mixta
- Predominio linfocítico
- Depleción linfocítica

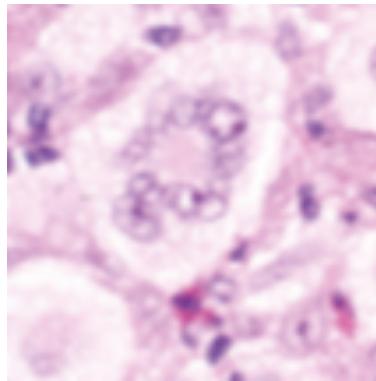
Forma no clásica: predominio linfocítico nodular

Características histológicas del LH



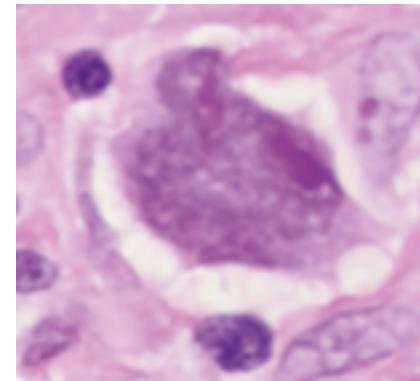
Células de Reed-Sternberg

- Célula grande
- Binucleada
- LH CM



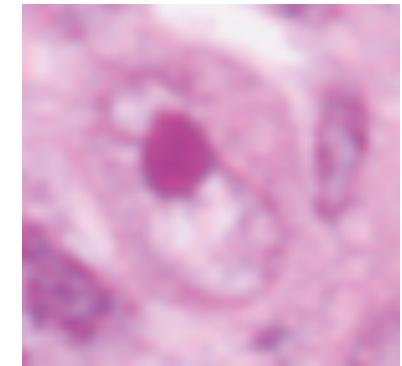
Célula lacunar

- Membrana nuclear plegada
- Amplio citoplasma claro
- LH EN



Célula momificada

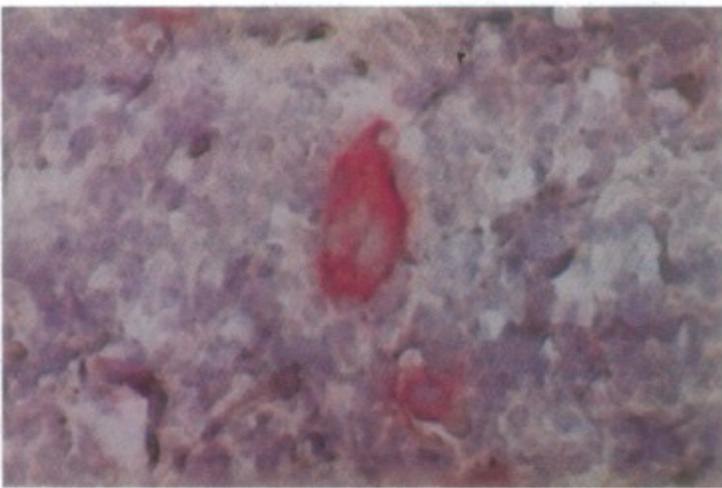
- Citoplasma basófilo densamente condensado



Célula Hodgkin

LH CM

Origen celular del LH



Küppers et al. 1994

¿B o T? La mayoría de los casos, B

Las técnicas de microdissección han permitido obtener células de RS aisladas

En estas células aisladas se han realizado experimentos de secuenciación de los genes IgH y los genes IgL

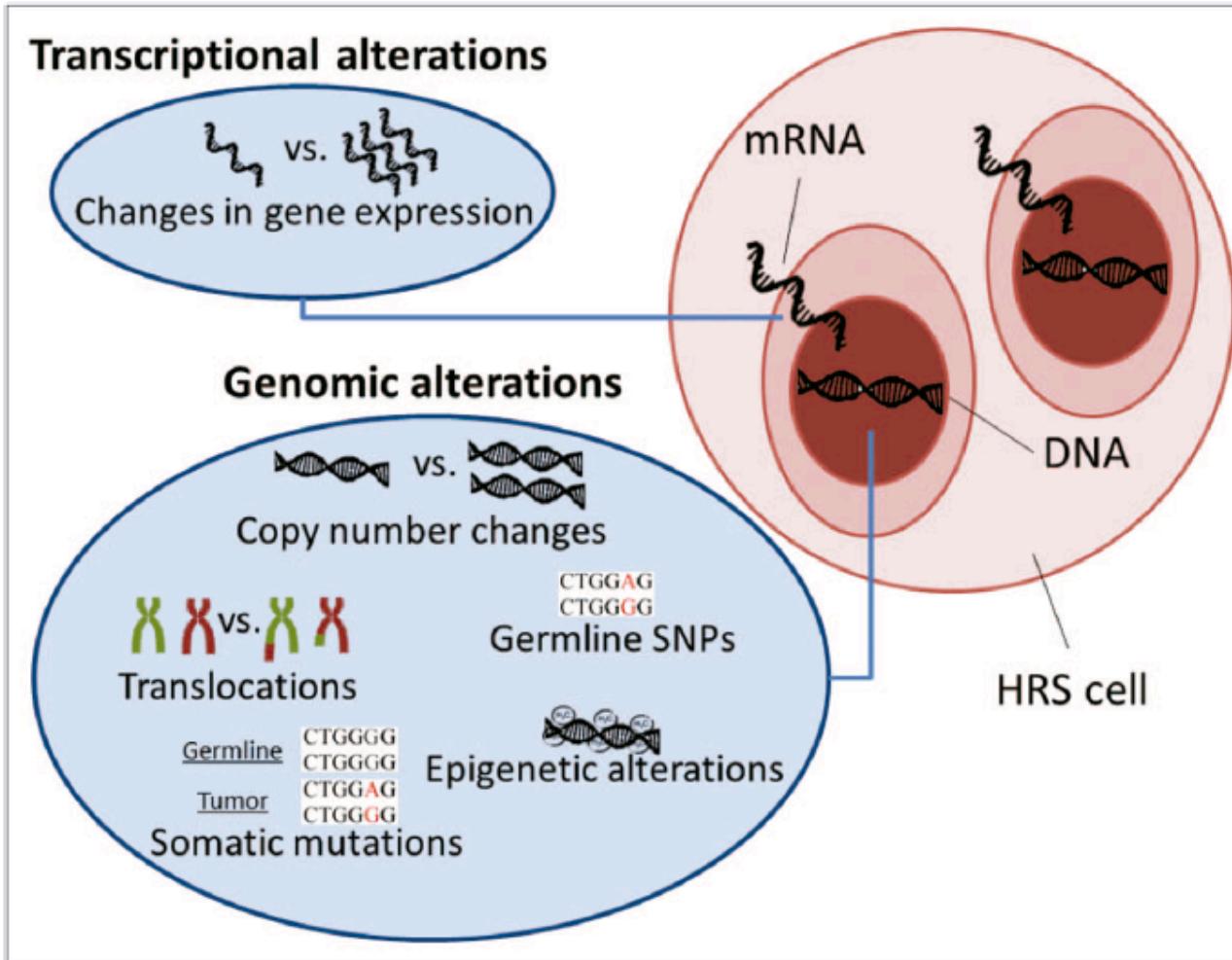
Se ha encontrado que las células tienen rearreglos, indicando un origen linfoide B en la mayoría de los casos y son idénticos entre diferentes células, indicando que son clonales

Aunque el rearreglo puede ser productivo, las células de RS pierden la capacidad de transcripción del gen Ig por mutaciones y no tienen productos detectables

El rescate de la apoptosis inducido por la infección por EBV está relacionada con una actividad similar a la del BCR* que rescatan las células de la apoptosis

*BCR: Receptor de la célula B

Alteraciones genéticas



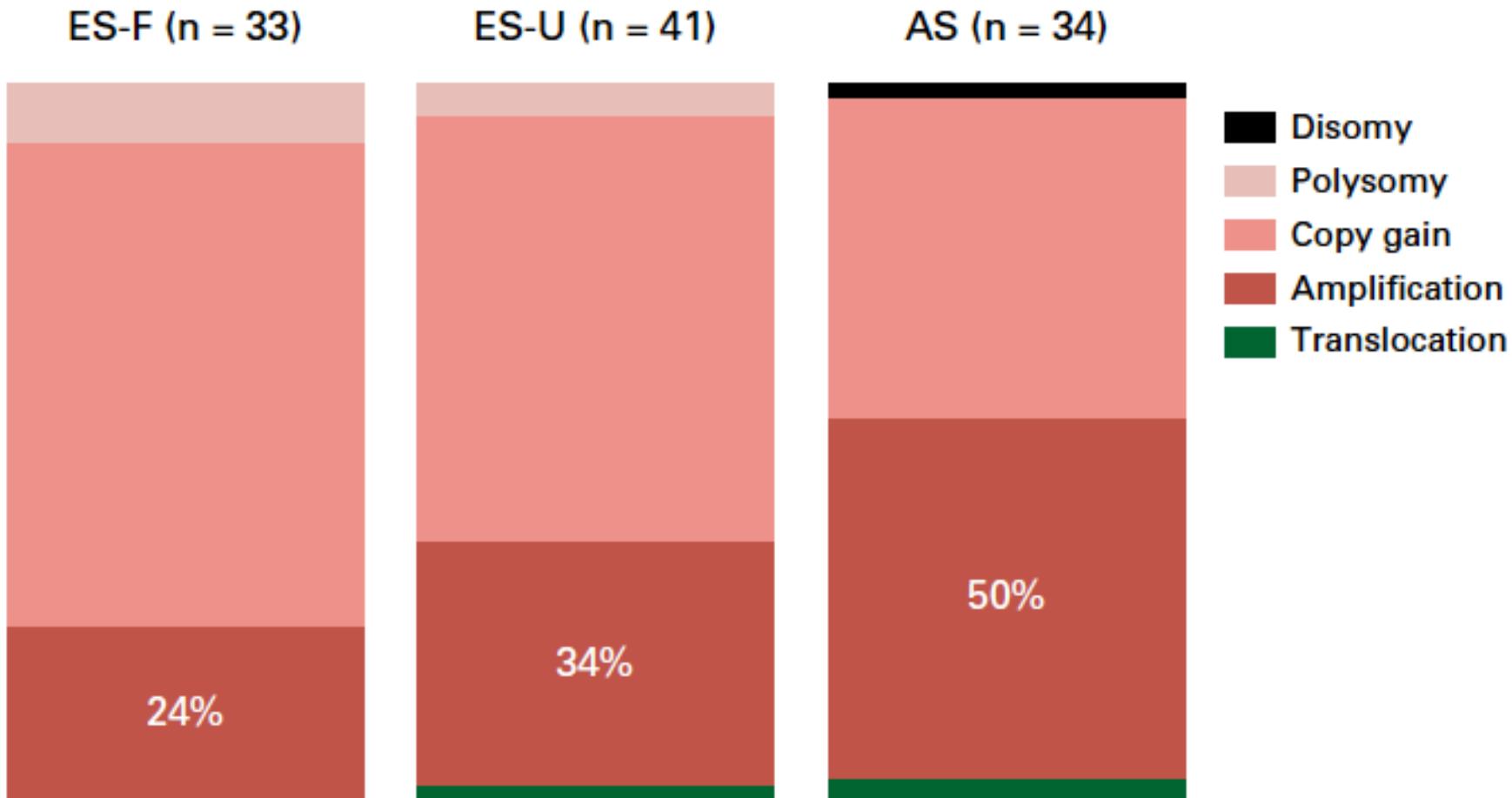
Borchmann et al. 2017

Alteraciones genéticas

Localización	Frecuencia			Genes, vías y procesos biológicos afectados
	Chui et al	Joos et al	Steidl et al	
2p-Gain	40%	54%	28%	REL (NF-κB pathway)
4q-Loss	25%	7%	NA	
6q-Loss	30%	5%	21%	
9p-Gain	30%	24%	40%	JAK2 (JAK/STAT pathway), PD-L1, PD-L2 (immune evasion)
11q-Loss	25%	3%	23%	
12qGain	40%	37%	NA	MDM2 (cell cycle, apoptosis)
13q-Loss	35%	22%	25%	
14qGain	30%	7%	NA	
16p-Gain	30%	24%	25%	ABCC1 (multidrug resistance)
17p-Gain	40%	27%	25%	
17qGain	70%	20%	23%	MAP3K14 (NF-κB pathway)
19qGain	NA	NA	25%	
20qGain	15%	20%	23%	CD40 (NF-κB pathway)

Modificado de: Borchmann S, Engert A. The genetics of Hodgkin lymphoma: An overview and clinical implications. Curr Opin Oncol. 2017;29(5):307–14.

Alteraciones de PD-1



Roemer et al. 2016

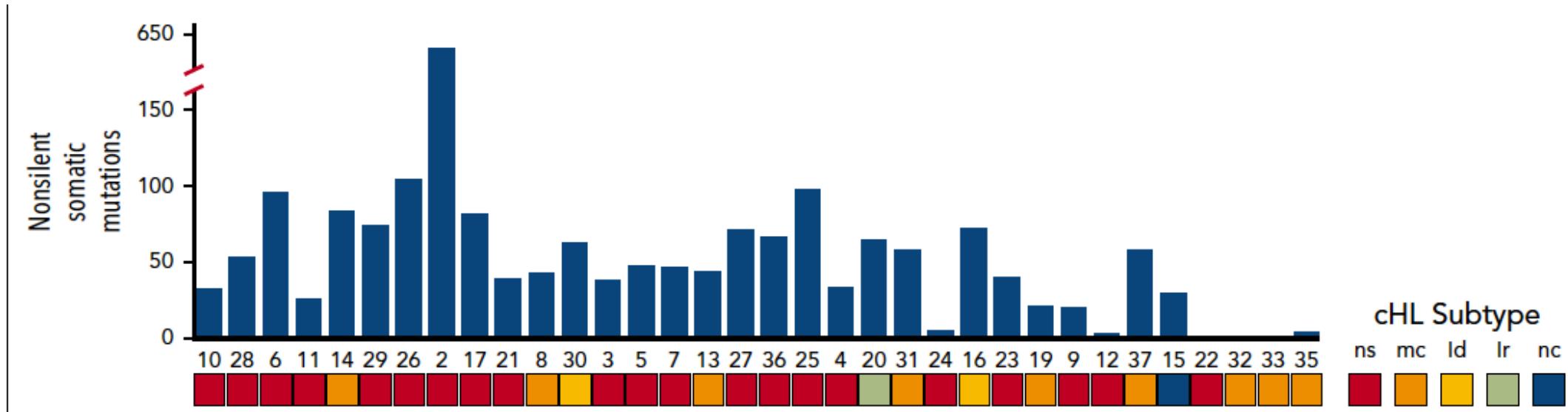
Alteraciones de PD-1

Modelo multivariado – Clínico y genético

Variable	HR	Lower 95% CI	Upper 95% CI	P
Clinical factors*				
Stage I/II, B symptoms and/or bulky disease	1.59	0.377	6.703	.53
Stage III/IV	4.68	1.319	16.616	.017
Presence of amplification†				
Yes	2.9	1.186	7.106	.02
Full model‡				
Stage I/II, B symptoms and/or bulky disease	1.43	0.339	6.041	.63
Stage III/IV	3.76	1.035	13.662	.044
Amplification	2.292	0.919	5.721	.075

Roemer et al. 2016

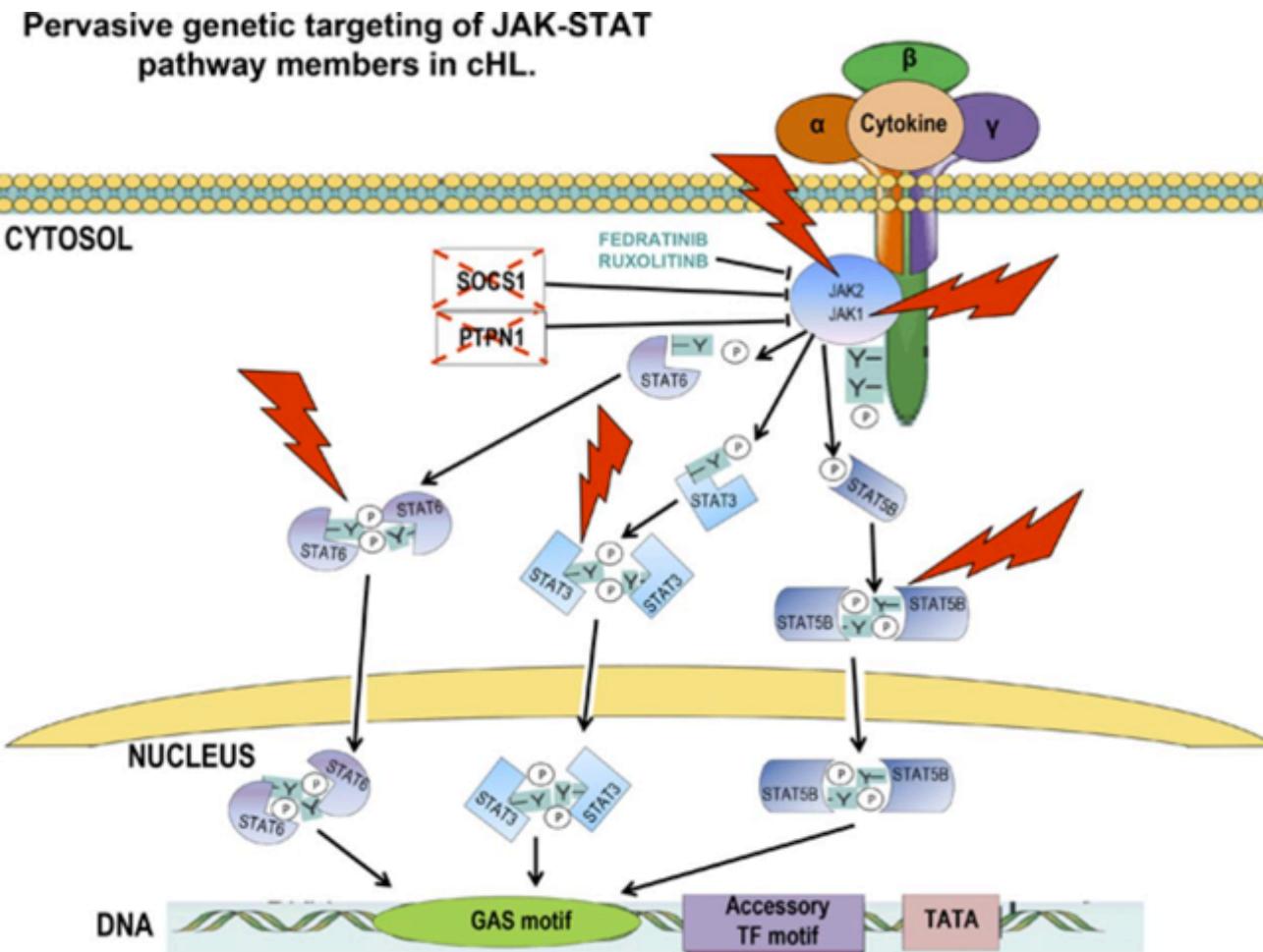
Alteraciones de vías de señalización



26 /30 casos (87%) presentaban mutaciones de miembros de la vía de JAK-STAT

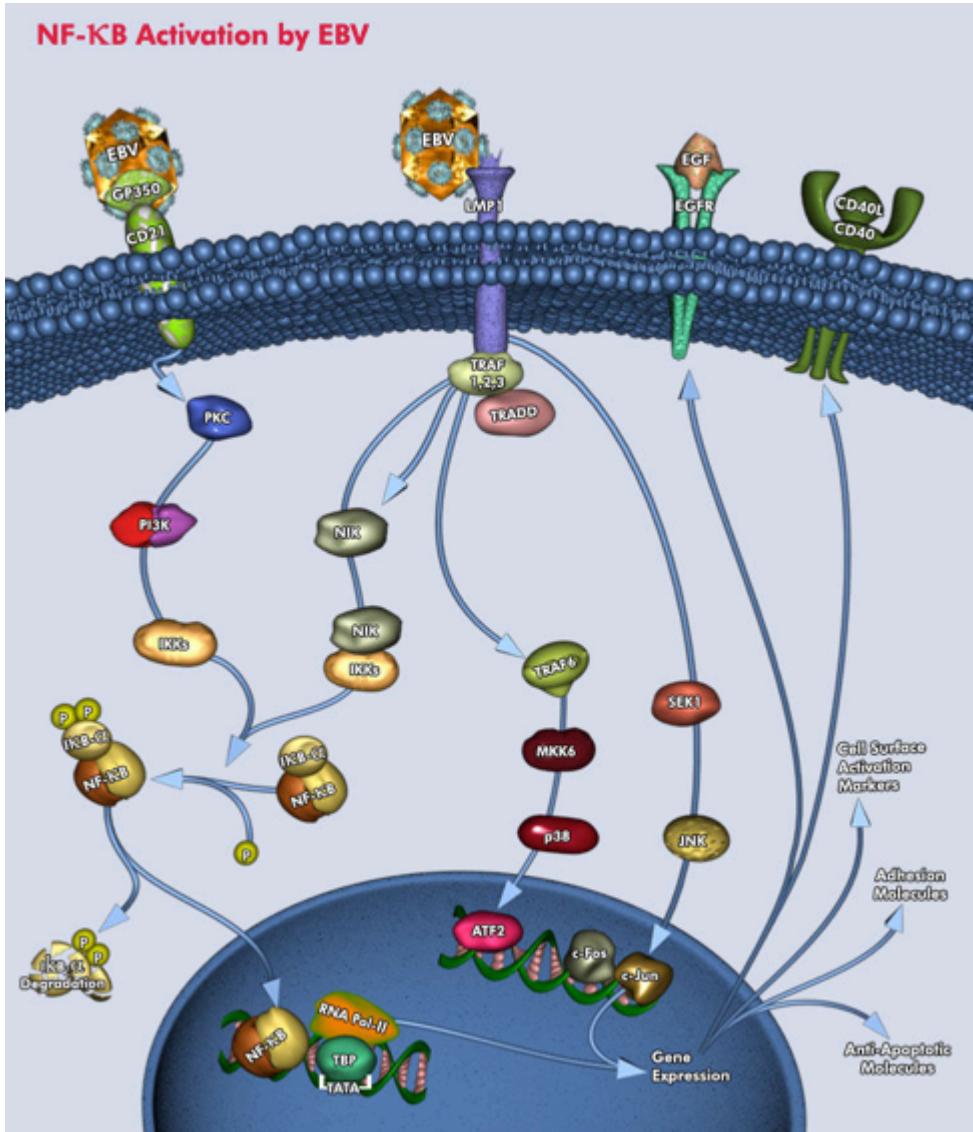
Tiacci et al. 2018

La vía de JAK-STAT en el LH



Tiacci et al. 2018

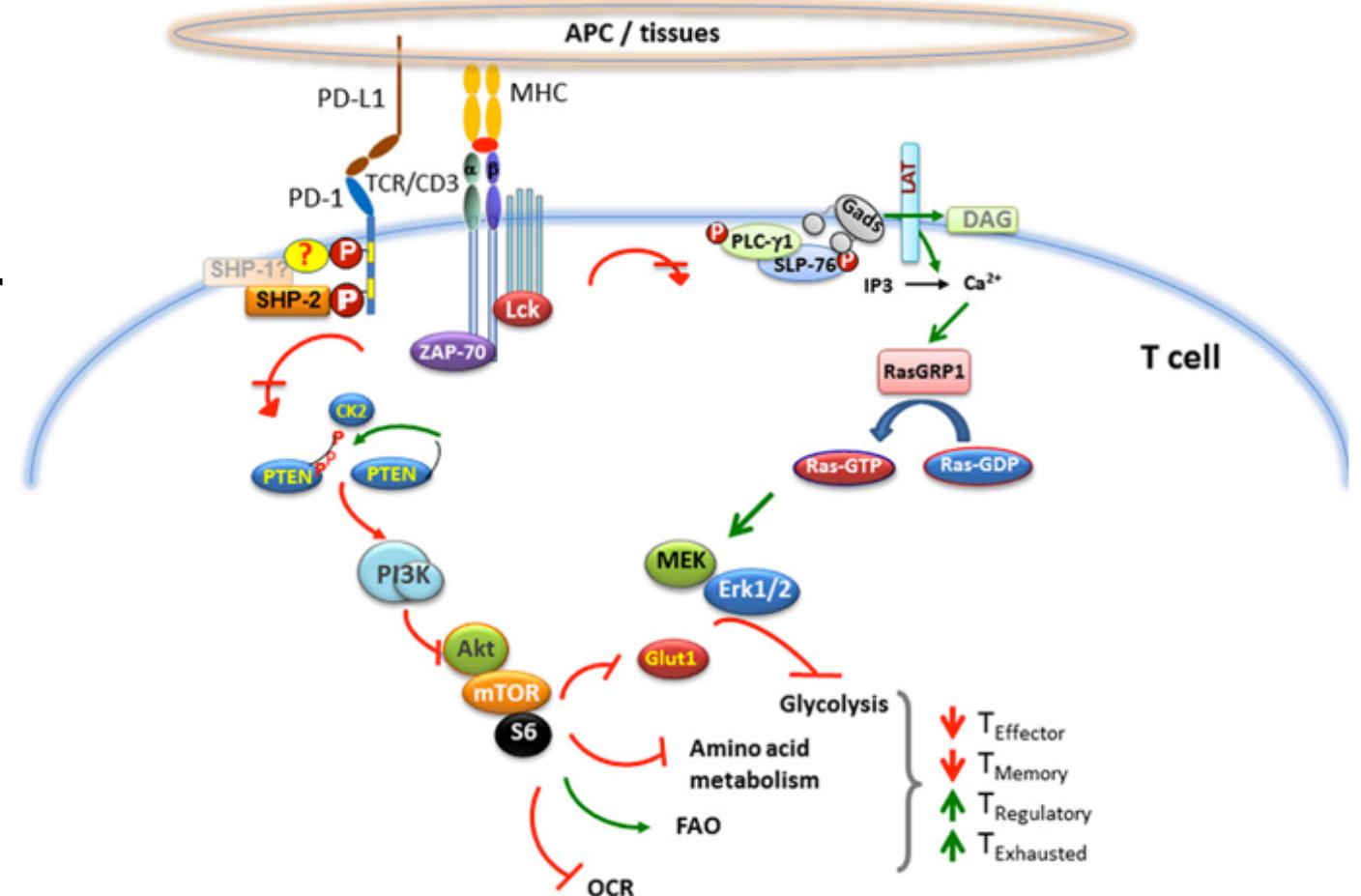
La vía de factor nuclear Kappa – B en el LH



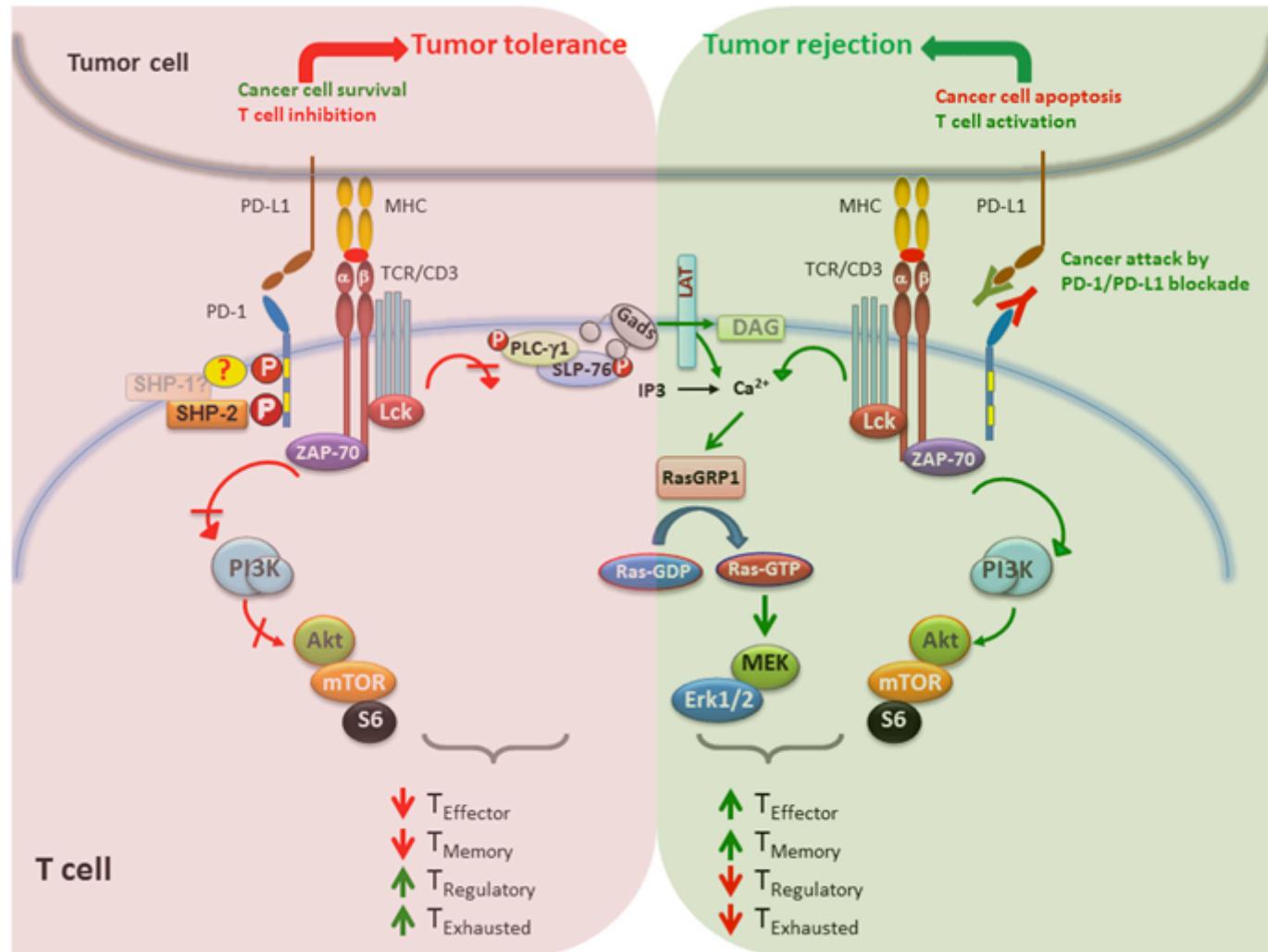
La infección por virus EBV activa de manera Constitutiva la vía del NF-KB favoreciendo de Esta forma la proliferación celular y la resistencia A la apoptosis.

Escape del sistema inmune

La vía de PD1 – PD1L



Escape del sistema inmune



Escape del sistema inmune

Año	Inclusión	n (edad)	Intervención	Brentuximab previo	Trasplante previo	ORR	CR	PFS	OS	Toxicidad grado 3
Ansell (2015)	R/R	23 (35 a)	Nivolumab	78%	78%	87%	17%	86% (24 w)	NR	22%
Armand (2016)	R /R incluido BV	32 (32 a)	Pembrolizumab	100%	71%	65%	16%	46% (52 w)	100% (6m)	16%
Chan (2017)	LH clásico R/R	5 (34.2 a)	Pembrolizimab	80%	20%	100%	80%	NA	NA	NA
Chen (2017)	LH clásico R/R	210 (35 a)	Pembrolizumab	38.57%* (No elegible para ASCT)	32.8% (ASCT+BV) 28.57% (ASCT)	69%	22.4% 72.4% (6m)	99.5% (6m)	NA	
Younes (2016)	LH clásico recaído luego de ASCT y BV	80 (37 a)	Nivolumab	100%	100%	66.3%	9%	76.9% (6m)	98.7% (6m)	33%

Conclusiones – Linfoma Hodgkin

La patogénesis del LH es compleja e implica la existencia de alteraciones genéticas, amplificación de vías de señalización y mecanismos de escape del sistema inmune

El mayor entendimiento de estos mecanismos ha permitido desarrollar nuevas terapias que actúan por mecanismos diferentes, en particular reestableciendo la respuesta inmune antitumoral normal

La mejora en las técnicas de microdissección, han permitido obtener células individuales de LH que han podido ser objeto de una extensa caracterización biológica que abre el camino a nuevas terapias

Linfomas de células T periféricas

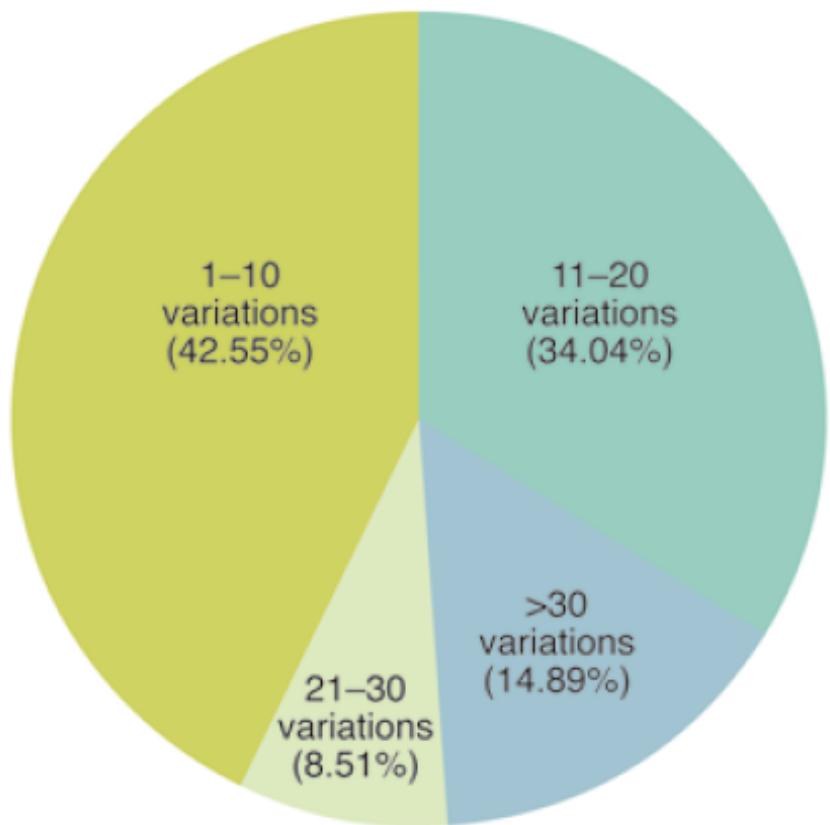
Mecanismos patogénicos

Generalidades de los linfomas T

Lymphoma type	Prevalence ^A	Major histologic markers	Clinical features	Possible innovative therapy
<i>PTCL-NOSs</i>	26%	Heterogeneous, pleomorphic morphology; defective phenotype; possible expression of functional markers (e.g., FTH, cytotoxic and/or activation-related molecules); morphological variants include T-zone, follicular, and Lennert's type	Aggressive	TKI; HDACi; NF-κB inhibitors; frontline SCT; novel chemotherapy (gemcitabine, pralatrexate, bendamustine)
<i>AITL</i>	18.5%	Clear cell cytology; FDC network; abundant arborized vessels; defective phenotype; expression of FTH molecules (CXCL13, PD1, ICOS, SAP, BCL6, and CD10)	Aggressive; typical clinical syndrome	Antiangiogenic drugs; lenalidomide; TKI; HDACi; frontline SCT; novel chemotherapy (gemcitabine; pralatrexate; bendamustine)
<i>ALK⁺ ALCL</i>	6.6%	Large cell cytology with hallmark cells; possible morphological spectrum including small cells; strong and diffuse CD30 and ALK expression	Aggressive but curable; more common in young people	Anti-CD30; anti-ALK; HDACi; TKI; novel chemotherapy Anti-CD30; frontline SCT (e.g., HDACi, TKI novel chemotherapy)
<i>ALK⁻ ALCL</i>	5.5%	Large cell cytology with hallmark cells; possible morphological spectrum; strong and diffuse CD30 expression	Aggressive	Anti-CD30, frontline SCT (e.g., HDACi, TKI, novel chemotherapy)

Pileri et al. 2012

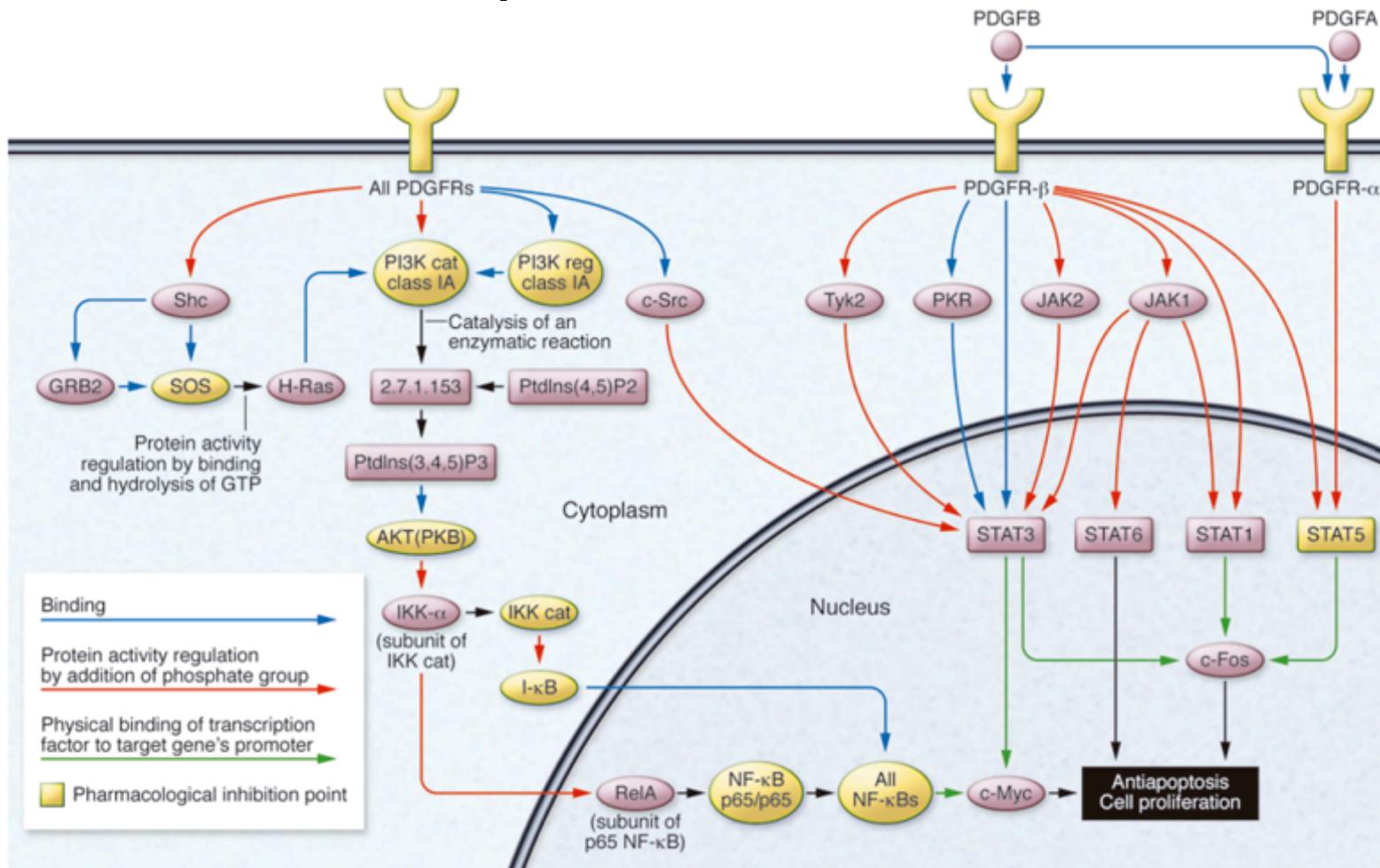
Alteraciones moleculares



La genetica molecular de los linfomas T
Es compleja y no existe una única anormalidad
Molecular característica

Pileri et al. 2012

La vía del PDGFR y NF-κB en PTCL



Pileri et al. 2012

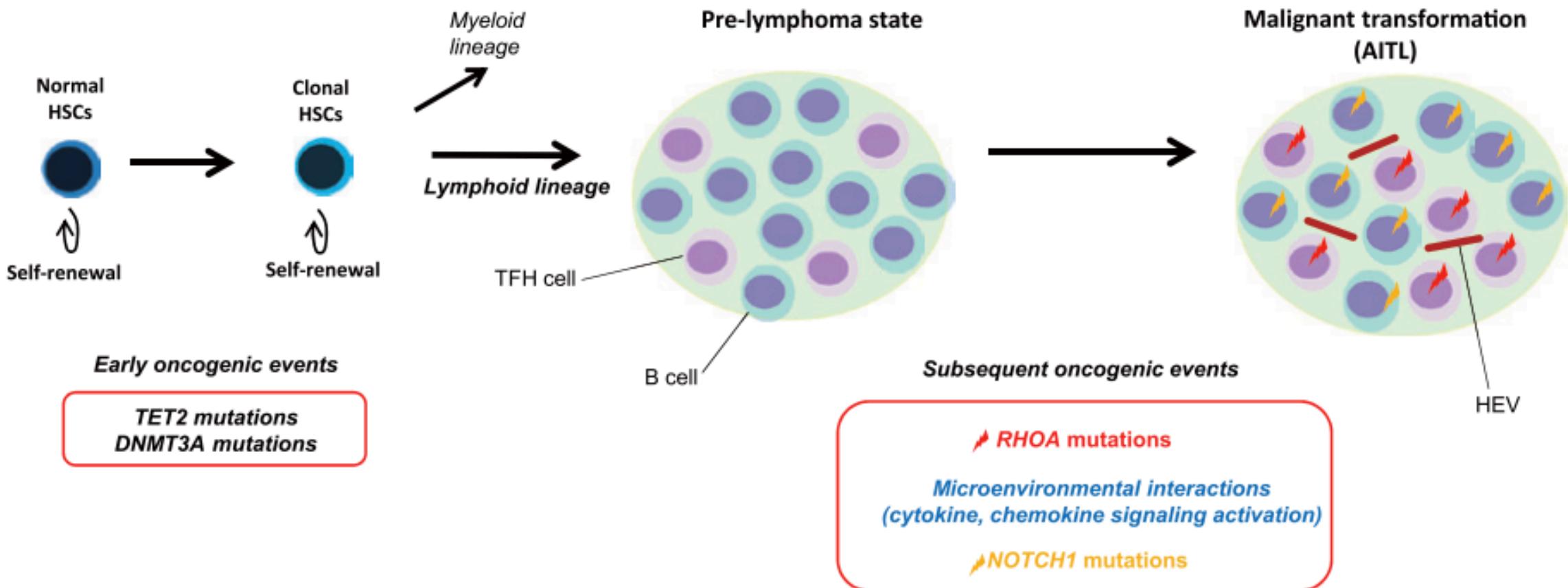
Linfoma angioinmunoblastico

Anormalidades genéticas descritas en diferentes tipos de linfomas T

	AITL	PTCL-NOS			FTCL
		With TFH	Without TFH	Undetermined	
Sakata-Yanagimoto ¹³	<i>TET2</i> 83% <i>RHOA</i> 71% <i>IDH2</i> 30%	<i>RHOA</i> 61%	<i>RHOA</i> 0%	<i>TET2</i> 49% <i>IDH2</i> 0%	
Dobay ⁷	<i>TET2</i> 48% <i>RHOA</i> 58% <i>IDH2</i> 33%	<i>TET2</i> 64% <i>RHOA</i> 57% <i>IDH2</i> 10%	<i>TET2</i> 17% <i>RHOA</i> 0% <i>IDH2</i> 0%		<i>TET2</i> 75% <i>RHOA</i> 60% <i>IDH2</i> 0%

Fujisawa et al. 2017

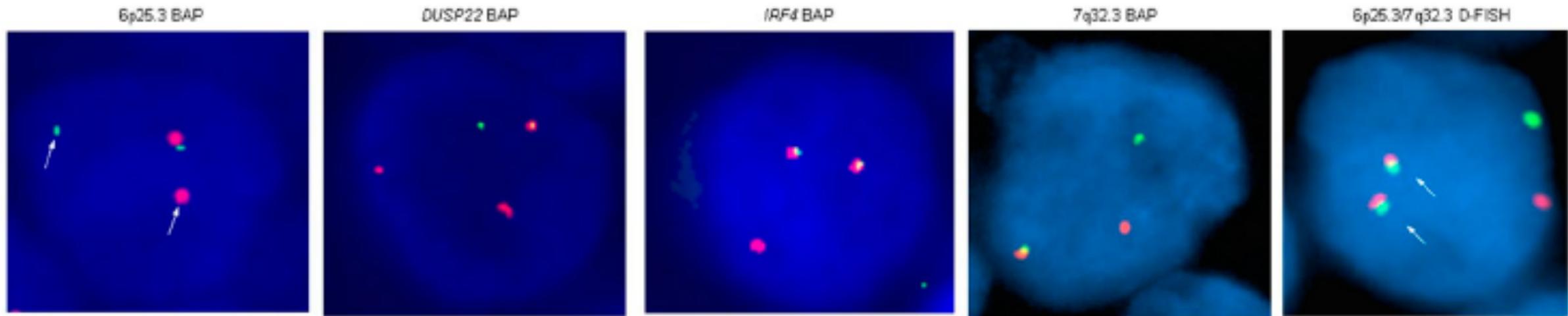
Linfoma angioinmunoblastico



Fujisawa et al. 2017

Linfoma de célula grande anaplásico

Descubrimiento de la t(6;7)(p25.3;q32.3) en el ALCL-ALK negativo



Feldman et al. 2016

Linfoma de célula grande anaplásico

La patogénesis de los linfomas de células T periféricas implica diferentes mecanismos en cada tipo histológico reconocido

El reconocimiento de la contraparte normal de los PTCL es complejo y no en todos los casos es posible identificar una potencial célula normal que sea el origen

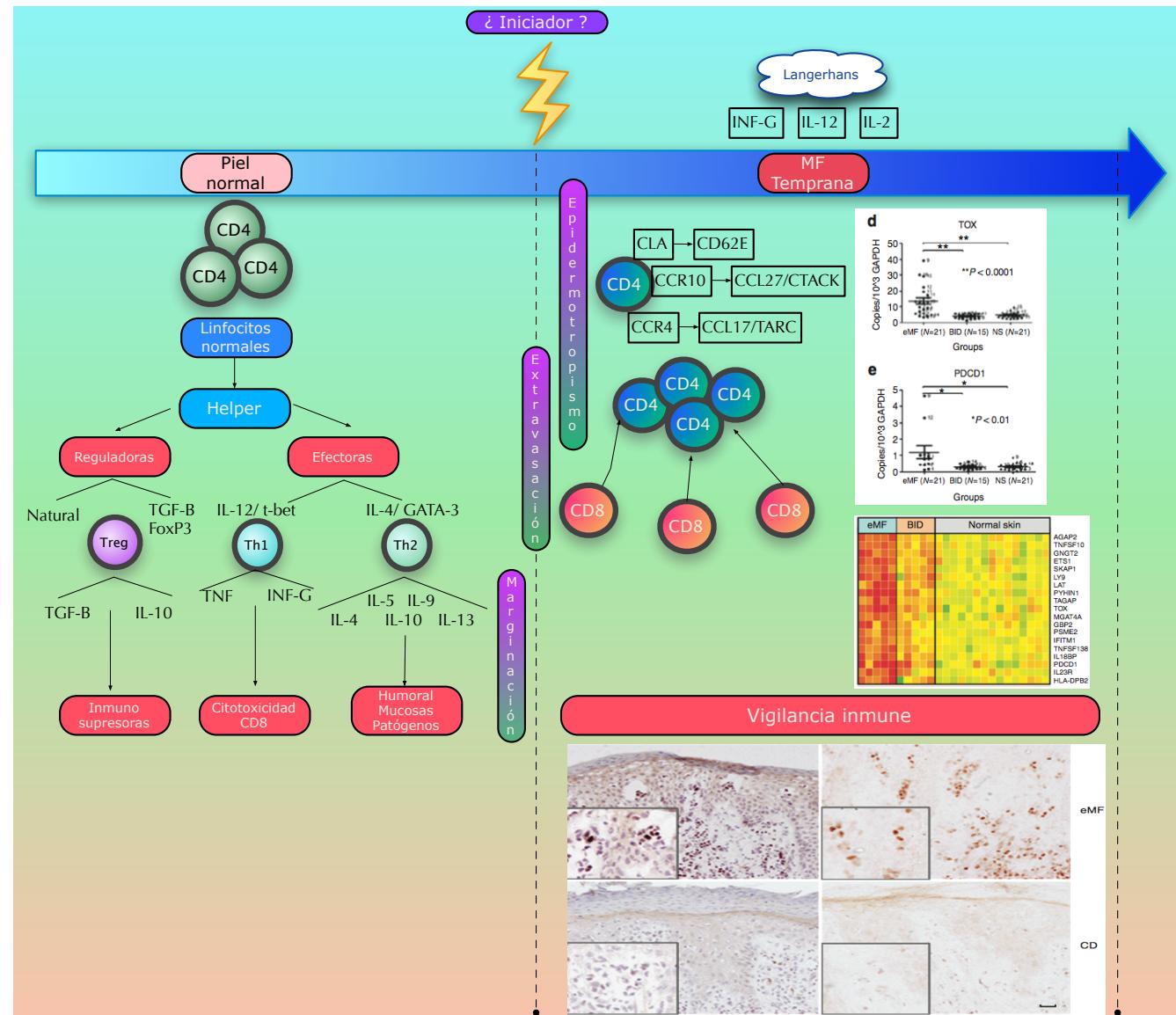
Mutaciones en diferentes genes implicados en vías de señalización se presentan en los casos de PTCL y pueden tener implicaciones terapéuticas

Las anormalidades genéticas han permitido identificar mutaciones recurrentes en los linfomas originados en células T foliculares que demuestran el origen variable entre los casos ALK positivos y negativos

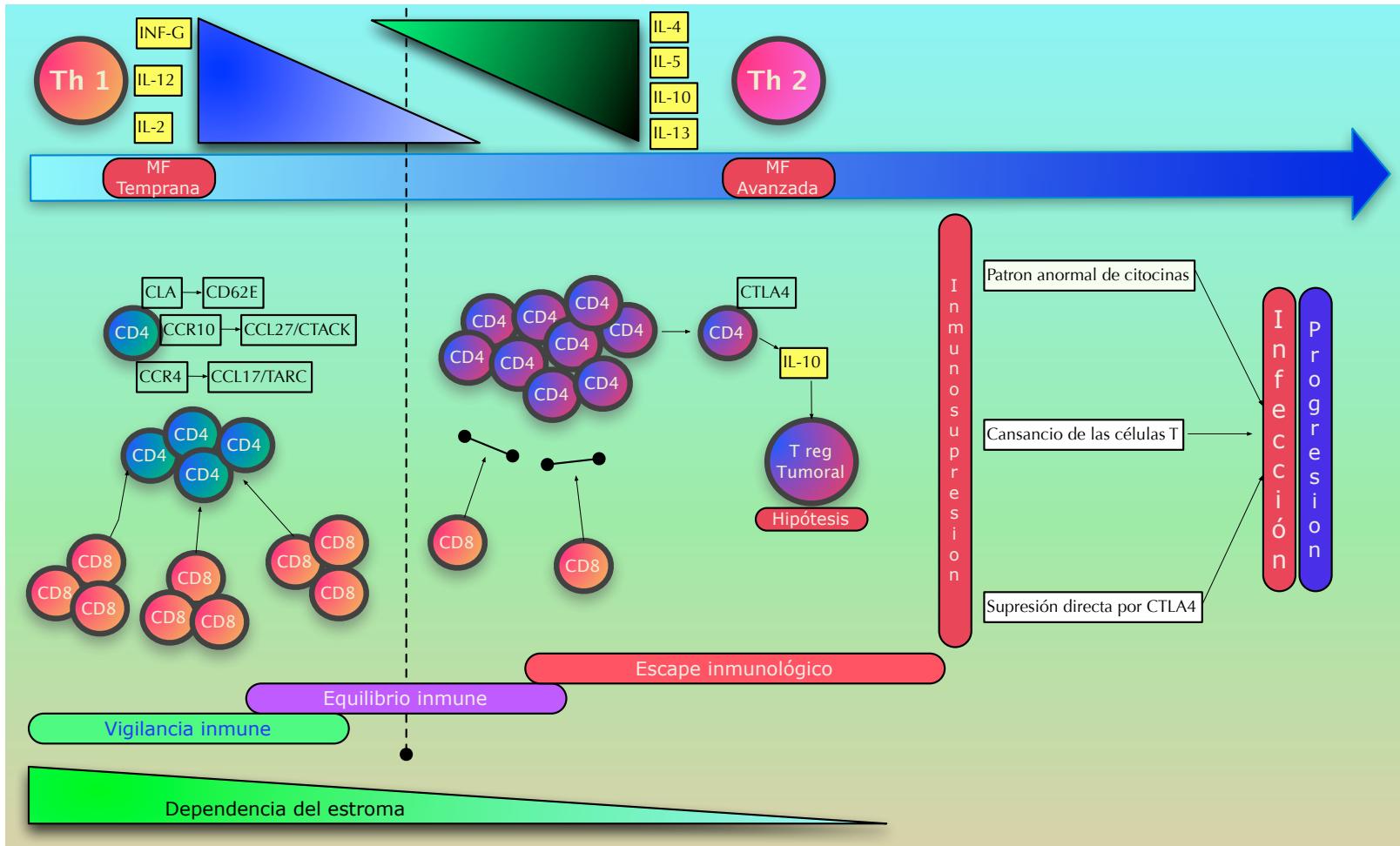
Linfomas cutáneos de células T

Mecanismos patogénicos

La alteración de la vigilancia inmune en el CTCL



Mecanismos de progresión del CTCL



Mecanismos de progresión del CTCL

