**Módulo 1: Patogénesis del Linfoma Hodgkin, linfoma T periférico y linfoma cutáneo**

1. Introducción

Las neoplasias originadas en los tejidos linfoides constituyen un grupo de entidades diversas en su origen celular, presentación clínica, características histológicas, pronóstico y tratamiento. Siguiendo la estructura del sistema inmune, las neoplasias linfoides pueden ser clasificadas como aquellas originadas en células encargadas de la inmunidad innata o adaptativa, tanto de células precursoras como maduras. De acuerdo con la cuarta edición de la clasificación de los tumores del tejido linfoide y hematopoyético de la Organización Mundial de la Salud (OMS), las neoplasias de células precursoras son las leucemias y linfomas linfoblástico de linaje B, T o NK-Linfoblástico y las neoplasias de células maduras son un gran grupo de entidades que pueden tener origen en células B, T o NK y que pueden ser identificadas por sus características clínicas, hallazgos morfológicos en las coloraciones de rutina, expresión de un inmunofenotipo característico, alteraciones genéticas específicas y anormalidades moleculares que se relacionan; en la mayoría de los casos, con la patogénesis (1).

En este módulo se presentan los aspectos patogénicos de tres entidades: el linfoma Hodgkin, tanto las formas clásicas como no clásicas; los linfomas T periféricos y los linfomas cutáneos. El avance en el conocimiento de estas entidades ha permitido el desarrollo de tratamiento dirigidos y una mejoría del pronóstico, pero ha generado a la vez un gran volumen de información que hace imposible abarcar de forma detallada todos los aspectos moleculares descritos, siendo necesaria la revisión personal de los documentos recomendados de profundización en cada sección.

1. Patogénesis del Linfoma Hodgkin

A diferencia de otros tipos de tumores, el linfoma Hodgkin (LH) se caracteriza por la presencia de escasas células tumorales las cuales se encuentran inmersas en un fondo inflamatorio policlonal que está constituido por diferentes tipos de células, en particular células B, células T, macrófagos y eosinófilos (2). Los avances en las técnicas de microdisección y otras técnicas de análisis molecular han permitido definir algunos aspectos de la patogénesis de esta entidad, siendo los más destacados el origen celular, las alteraciones genéticas, las alteraciones de las vías de señalización, los mecanismos de escape del sistema inmune, las interacciones con el microambiente y el papel del virus Epstein-Barr (EBV) A su vez estos hallazgos han permitido en desarrollo de nuevas terapias dirigidas a blancos antigénicos específicos o al restablecimiento de la respuesta inmune normal contra las células tumorales. Aún con estos avances, la clasificación patológica actual del LH no ha sido modificada en los últimos 30 años y sigue estando basada en las características histológicas y el inmunofenotipo.

* 1. Características histológicas del linfoma Hodgkin

La característica histológica mas notable del LH es la escasa cantidad de células tumorales y la abundancia de células reactivas que se encuentran en los ganglios linfáticos comprometidos por el tumor. La célula maligna característica del LH es la célula de Reed-Stemberg (RS). Las características morfológicas principales de estas células son su gran tamaño (hasta 100 micras) y la presencia de un núcleo multilobulado o de dos o más núcleos con nucléolos claramente visibles. Las variantes descritas incluyen las formas mononucleares que son llamadas células de Hodgkin (HC); las llamadas células momificadas que corresponden a células de RS o HC degeneradas y la variante lacunar de la HC, característica del subtipo esclerosis nodular (3). La forma clásica del LH se divide en cuatro subtipos histológicos: esclerosis nodular (EN), celularidad mixta (CM), predominio linfocítico (PL) y depleción linfocitaria (DL), los cuales tienen características clínicas, histológicas e inmunofenotípicas particulares que se discuten en el módulo correspondiente.

La forma no clásica del linfoma Hodgkin es el llamado linfoma hodgkin de predominio linfócitico nodular (LHPLN) el cual es definido como una neoplasia maligna indolente de las células B centro germinales y que histológicamente se presenta como una proliferación nodular dentro de la cual son evidentes un grupo de células grandes y multilobuladas llamadas células L-P. Esta entidad presenta características clínicas diferentes a las del LH clásico y se asemeja más a otras formas de neoplasia originadas en células B como el Linfoma No Hodgkin B difuso primario del mediastino. Las características clínicas e histológicas de esta entidad y su diagnóstico diferencial se presentan en el módulo correspondiente.

* 1. Origen celular del Linfoma Hodgkin

Durante años se debatió cual era el origen celular del LH. La escasa cantidad de células neoplásicas presentes en los ganglios linfáticos comprometidos, que en algunos casos es menor del 1%, sumado a las dificultades técnicas para el aislamiento de estas células, dificultaron una clara definición de si las células de RS eran derivadas de linfocitos B o T. Los estudios iniciales de células RS aisladas, utilizando técnicas de PCR para identificar la presencia de rearreglos clonales en el gen de las cadenas pesadas de las inmunoglobulinas (IgH), revelaron la existencia de este tipo de rearreglos tanto en los genes VH como en los genes Vk en la mayoría de los casos analizados, indicando un posible origen en células B en diferentes estadios de maduración. Uno de los hallazgos adicionales fue la existencia de células que presentan rearreglos no funcionales de los genes VH (4) .

En condiciones normales, durante el proceso ontogénico de las células linfoides B, el primer paso; requerido para evitar la apoptosis intramedular y continuar con el proceso de desarrollo, es la expresión en la membrana de cadenas pesadas μ. Este proceso de recombinación Vh con DJh es iniciado por las recombinasas RAG 1 y 2 y se presenta en las células en estadio pro-B, siendo la producción de una cadena pesada funcional un requisito para el paso al estadio pre-B (5). Aunque inicialmente no se comprendía como un grupo de células B podía continuar el proceso de diferenciación de manera independiente del estímulo de un receptor de célula B funcional, el descubrimiento de que muchos casos de LH se encuentran asociados a infección con el virus Epstein-Barr permitió explicar en parte este fenómeno, como se presenta mas adelante.

Análisis posteriores realizados en células RS aisladas han validado el origen en células B centro germinales en la mayoría de los casos. Un estudio que incluyó el análisis de mas de 1000 células de RS aisladas a partir de las muestras de 25 pacientes con LH de tipo esclerosis nodular y cuyo inmunofenotipo era característico, con expresión de CD30 y CD15 pero ausencia de expresión de CD20, CD3 y otros marcadores B o T y que analizó los rearreglos de los genes *Ig*, permitió demostrar que el LH clásico es originado en células B y que en todos los casos las células de RS son células clonales. Adicionalmente, aunque la mayoría de las células presentaban un rearreglo que podría ser productivo, consistentemente habían perdido la habilidad de transcripción del gen Ig como consecuencia de mutaciones (6).

Se puede entonces concluir que en la mayoría de los casos de LH clásico, el origen celular de las células de RS es una célula B centro germinal que presenta alteraciones en la transcripción de los genes Ig y que ha presentado una pérdida completa de la expresión de antígenos de linaje B. Los mecanismos que derivan en la pérdida de esta expresión antigénica están ligados con alteraciones genéticas y en la red de citoquinas como se discute mas adelante.

A diferencia del LH clásico, las células L-P, que constituyen las células tumorales en los casos de LHPLN, tienen un claro origen centro germinal y expresan antígenos de células B como el CD20 y el BCL6, siendo negativas para los antígenos CD15 y CD30. Adicionalmente estas células expresan de manera consistente factores de transcripción de células B como PAX5, Oct-1, Oct-2 y BOB.1, reafirmando su linaje.

* 1. Alteraciones genéticas

Contrario a otros linfomas en los cuales una alteración genética característica es frecuentemente identificada, las alteraciones en el LH son diversas. Además de la descripción de las alteraciones citogenéticas y moleculares de las células tumorales, se han identificado asociaciones entre alteraciones genéticas particulares y el riesgo de desarrollar linfoma Hodgkin. Las alteraciones genéticas identificadas con mayor frecuencia en el LH clásico corresponden a cambios del número de copias, translocaciones, mutaciones somáticas, cambios del perfil de expresión génica y modificaciones epigenéticas. (7).

Llamativamente, muchos de los genes afectados por ganancias o mutaciones se relacionan con vías de señalización, ciclo celular y apoptosis, sugiriendo un papel patogénico y participando tanto en la adquisición del potencial maligno como en el mantenimiento y expansión clonal de las células tumorales.

La escasa población de células malignas y la necesidad de técnicas de microdisección para su separación y análisis molecular, ha sido una limitante para los análisis de los genes anormales en las células de LH. No obstante, un estudio reciente realizó un análisis de secuenciación exómica completa de un conjunto de células de HRS (Hodgkin – Reed – Stemberg) obtenidas a partir de muestras de ganglio linfático de 34 pacientes con LH clásico. Luego de realizar un procedimiento de microdisección láser fue posible obtener aproximadamente 1200 a 1800 células por muestra, logrando obtener mas de 50.000 células disponibles para el análisis. En promedio fueron identificadas 47 mutaciones somáticas por tumor, las cuales fueron validadas mediante secuenciación Sanger. Los tipos de mutaciones identificadas fueron variantes de nucleótido simple e indels (inserciones/deleciones) en la mayoría de los casos. Algunos de los blancos de las alteraciones genéticas habían sido reportados con anterioridad como los genes *B2M, TP53; SOCS1, JAK2, y PTPN1* y genes inhibitorios de la vía del NF-κB como *iTNFAIP3* y *NFKBIE.* Sin embargo, el gen mutado con mayor frecuencia (en 32% de los casos) fue *STAT6* siendo entonces la característica genética mas importante del LH clásico la alteración de la vía de *JAK-STAT*, validando mediante ensayos genéticos y funcionales que las mutaciones de genes de esta vía cooperan para sostener la viabilidad tumoral (8).

Las translocaciones se presentan hasta en el 20% de los casos de LH y suelen involucrar a genes afectados comúnmente en otros linfomas de células B como los genes *BCL2, BCL6 y MYC*, siendo el gen de las cadenas pesadas de las inmunoglobulinas *IgH* con sus elementos promotores activos el gen compañero más frecuente, derivando en sobreexpresión de los genes afectados. El papel patogénico de estas traslocaciones no ha sido claramente establecido al ser la transcripción de inmunoglobulinas y el perfil de expresión génica de linfocitos B generalmente inexistente en las células de LH clásico (7).

Las alteraciones genéticas en el cromosoma 9p24.1, en particular los cambios del número de copias, son frecuentes en los pacientes con LH clásico y se han relacionado con el pronóstico. Esta región contiene diferentes genes dentro de los cuales se encuentran el gen *JAK2* y los genes *CD274 (PD-L1)* y *PDCD1LG2* cuyas alteraciones incrementan la abundancia de la proteína PD-L1. El papel normal de PD-1 es mediar la inmunosupresión y es expresado por los linfocitos T luego de la activación permitiendo mantener un balance entre la activación de las células T y su proliferación. La proteína PD-1 actúa como un receptor para el que existen dos ligandos PD-L1 y PD-L2. La unión de uno de estos ligandos al receptor presente en la superficie celular envía una señal inhibitoria de los linfocitos T, reduce la producción de citoquinas y la proliferación, sirviendo como un mecanismo de evasión tumoral de la respuesta inmune (9). Un estudio que incluyó 108 pacientes con LH clásico, realizó un análisis mediante fluorescencia por hibrización in situ (FISH) en las muestras donde había sido realizado el diagnóstico, encontrando que todos los pacientes presentaban alteraciones en PD1-L1 y PD1-L2, siendo la ganancia de copias y la amplificación los tipos de anormalidad más frecuentes seguido por las disomías y las polisomías. Adicionalmente se identificó que existía una correlación entre la expresión de las proteínas PD1-L1 y PD1-L2 y las anormalidades en el cromosoma 9p24.1.

De forma importante, las alteraciones de esta región se incrementaron entre los grupos de riesgo, teniendo una incidencia de 24% en los pacientes en estadio temprano favorable; 34% temprano desfavorable y 50% en los estadios avanzados. En un análisis multivariado la presencia de amplificación en 9p24.1 tuvo un impacto pronóstico negativo en términos de supervivencia libre de progresión [HR 2.9 (IC95% 1.18 – 7.10) P-Valor=0.02] (10). Más importante aún ha sido el hallazgo de que la manipulación farmacológica con anticuerpos inhibidores de PD-1 o su ligando como el nivolumab o el pembrolizumab son altamente efectivos en pacientes con LH refractario o en recaída; aun en pacientes densamente tratados, con tasas de respuesta global que superan, en algunas series, el 80%.

* 1. Alteraciones de las vías de señalización

Las alteraciones genéticas descritas han centrado la atención en dos vías de señalización como potenciales mecanismos patogénicos en el LH clásico: la vía de JAK-STAT y la vía del NF-κB. Un estudio de secuenciación exómica completa identificó que la característica genética mas importante en el LH clásico eran las mutaciones en la vía del JAK-STAT, identificando los genes *STAT5* y *SOCS1* como los principales blancos de dichas mutaciones. Otras lesiones genéticas como las alteraciones de *JAK1, JAK2, STAT3 y STAT5B* y la inactivación del inhibidor *PTPN1* fueron encontradas en los casos que no presentaban mutaciones de *STAT6 y SOCS1*. Sumando estas características, 87% de los casos de LH clásico evaluados presentaban mutaciones genéticas en miembros de la vía de señalización JAK-STAT, sugiriendo un papel patogénico preponderante (8). Este mismo estudio encontró mutaciones somáticas en el inhibidor de la vía del NF-κB llamado *NFKB1E* en el 15% de los casos.

* 1. La vía de JAK-STAT y su importancia biológica en el LH

Los mecanismos de señalización celular están conformados por diferentes clases de proteínas; algunas actúan como receptores y otros como mensajeros. En general, la interacción del dominio extracelular de un receptor con su ligando, que comúnmente es una citoquina, deriva en la activación y fosforilación de las porciones yuxta-membrana o intra-citoplasmáticas del receptor y el reclutamiento de proteínas que generan segundos mensajeros que ingresan al núcleo celular y tienen efectos en la proliferación, la diferenciación, la maduración y la supervivencia celular (11). Tanto las citoquinas como los receptores pueden ser clasificados en grupos, dependiendo de la estructura del receptor y el mecanismo por el cual se realiza la transducción de señales. Un sistema de clasificación identifica cinco tipos de receptores de los cuales, los receptores de citoquinas de tipo I o receptores hematopoyéticos tienen diferentes ligandos (IL3, IL4, IL5, IL6, IL7, IL9, IL11, IL12, GM-CSF, G-CSF, LIF, CNTF, Prolactina, hormona del crecimiento), incluyendo la trombopoyetina y la eritropoyetina. Por su parte los receptores de citoquinas de tipo II o familia de receptores de interferón tienen como ligandos el INF-α, INF-β, INF-γ, asi como la IL-10 e IL-22.

Estos dos tipos de receptores no tienen actividad de tirosina cinasa intrínseca y realizan la señalización mediante la activación de la vía de JAK-STAT. Los diferentes miembros de la familia JAK (JAK1, JAK2, JAK3 y TYK2) tienen actividad de tirosina cinasa y fosforilan residuos en el receptor de citoquinas que ha sido activado por la unión del ligando, lo que permite el reclutamiento de proteínas de la familia STAT, los cuales son fosforiladas permitiendo su dimerización e ingreso al núcleo en donde van a actuar regulando la expresión de genes específicos (12). Un estudio que analizó lineas celulares de LH y muestras primarias de pacientes identificó que STAT6 se encontraba fosforilado de manera constitutiva en todas las líneas celulares analizadas y en las células de HRS de pacientes en el 78% de los casos. De igual manera se identificó fosforilación constitutiva de STAT3 en las células de HRS en mas del 80% de los casos analizados. La fosforilación de STAT6 en las líneas celulares se vio inhibida por la neutralización de IL-13 (13). La inhibición de STAT6 en lineas celulares mutadas produjo disminución de la supervivencia celular, sugiriendo que las mutaciones de la vía de JAK-STAT tienen un papel en la supervivencia de las células tumorales en el LH clásico.

* 1. La vía del factor nuclear-κB en el LH

EL factor nuclear κB es un regulador principal de la inmunidad innata y adaptativa. Durante el proceso de diferenciación de los linfocitos las células pro-B deben realizar un rearreglo productivo del gen IgH que permita expresar en la membrana un molécula de cadena pesada que se une a una cadena subrogada de cadena ligera y forma el pre-receptor de la célula B. Una vez completado este proceso y en el estadio pre-B se inicia el proceso de recombinación del gen Igκ. Este proceso requiere de la acción del NF-κB el cual se une a un sitio consenso en una region potenciadora de localización intrónica ﻿del Igκ. Si este rearreglo es productivo de un segmento VκJκ codificante, la célula expresará la cadena ligera κ para formar un receptor de la célula B completamente funcional. En caso contrario, la célula iniciará el rearreglo del segundo locus de cadena ligera Igλ estando este proceso también regulado por NF-κB (14). Existen dos vías de activación del NF-κB, cada una de las cuales implica distintos miembros de esta familia de factores de transcripción. La vía canónica o clásica es activada por el estímulo de receptores de la membrana celular los cuales pueden ser diversos (receptores de la familia del TNF, TLR (Toll-like) o BCR). La activación del receptor induce la activación de la cinasa de κB (IκB Kinase o IKK), la cual esta formada por las proteínas IKKα, IKKβ e IKKγ. Las dos proteínas que deben ingresar al núcleo para regular la expresión génica (p50 y p65) se encuentran inhibidas y formando un complejo con las proteínas IκBα e IkBε. La IKK induce fosforilación de las proteinas IκB e induce ubiquitinación y posterior degradación en el proteosoma, permitiendo entoces que las proteínas p50 y p65 ingresen al núcleo donde actúan como factores de transcripción, regulando la expresión génica(15). La vía alterna es iniciada por varios receptores de membrana cuya activación induce la actividad de la cinasa inductora de NF-kB (NIK) la cual activa las proteínas IKK que se encuentran formando dímeros y que mantienen inhibidos a las proteínas p100 y RELB.

Una vez fosforilados las IKK son degradadas en el proteosoma, permitiendo la transcripción al núclero de p100 y RELB e induciendo la expresión génica. Las células de HRS expresan proteínas de la vía de NF-κB y se han descrito mutaciones en genes que derivan en una activación constitutiva, tanto de la vía canónica como de la vía alterna. La infección por EBV induce la activación de la vía de NF-κB por mecanismos relacionados con las proteínas virales EBNA y LPM1 y LPM2 actuando semejando un receptor de célula B (BCR) e induciendo señales de supervivencia por esta vía el primero y actuando como un receptor CD40 constitutivo el segundo que induce de manera directa la activación de la vía tanto canónica como alterna. De esta forma, las células de HRS presentan una activación constitutiva de las vías del NF-κB lo que promueve su proliferación y su supervivencia.

* 1. Mecanismos de escape del sistema inmune en el LH

Las características histológicas del LH sugieren que existen mecanismos por medio de los cuales las células de HRS reclutan otras células al microambiente tumoral (incluyendo macrófagos, linfocitos T, neutrófilos y eosinófilos). La producción de citocinas quimiotácticas como CCL5, CCL17 y CCL22 por las células de HRS, induce la migración de celulas T CD4+ y macrófagos, generando un microambiente inflamatorio pero a la vez inmunosupresivo. La supervivencia de las células de HRS en un ambiente rico en células efectoras de la inmunidad requiere de estrategias que permitan el escape del sistema inmune. Dentro de los principales mecanismos descritos se encuentran el desarrollo de mutaciones del gen *B2M* (que codifica la β2-Microglobulina que es parte del complejo mayor de histocompatibilidad) con la consecuente alteración en la presentación de antígenos; la producción de factores solubles que inhiben los linfocitos citotóxicos y las células presentadoras de antígenos; el reclutamiento de células T reguladoras y la activación de la vía de PD-1 con la subsecuente regulación de la función de los linfocitos T mediante la interacción del PD-1 de las células efectoras con el el PD1-L expresado por las células de HRS (16). De estos mecanismos, la modulación de la vía de PD-1 ha adquirido gran interés en el LH por la existencia casi universal de mutaciones en 9p24.1, en particular ganancias con alteraciones del número de copias en las muestras de ganglio linfático de pacientes afectados por la enfermedad, asi como por la existencia de medicamentos como el nivolumab y el pembrolizumab que actúan inhibiendo la activación de esta vía y que han demostrado altas tasas de respuesta y prolongación de la supervivencia en pacientes con enfermedad refractaria o en recaída luego de múltiples líneas de tratamiento (17).

La activación de las células T requiere una señal que se produce como consecuencia de la interacción del receptor de la célula T (TCR) con un antígeno en la superficie de una célula presentadora de antígenos, presentado en unión con una molécula del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) y de la coestimulación generada por la interacción entre el CD28 expresado en el linfocito T con las proteínas CD80 o CD86 en la membrana de la célula presentadora de antígenos. Una vez activados, los linfocitos T expresan en la membrana la proteína PD-1. Otras células efectoras expresan también PD-1 luego de su activación.

La interacción de cualquiera de los dos ligandos de PD-1 (PD1-L1 o PD1-L2) expresados en la superficie celular, en este caso por las células de HRS, se produce de forma concomitante con la interacción del TCR con moléculas del CMH y genera el reclutamiento de la fosfatasa SHP-2. Esta defosforila varias proteínas entre ellas ZAP-70, en el caso de los linfocitos T, generando supresión de la respuesta por la vía del receptor de la célula T.

El efecto final de esta interacción es la regulación a la baja de la proliferación de células T, producto de un cambio en su metabolismo y el desarrollo de fatiga por una producción de energía a partir de ácidos grasos en lugar de por consumo de glucosa o glutamina. Adicionalmente, se produce una reducción en la producción de citocinas y estos cambios en conjunto reducen la respuesta inmune normal y generan un ambiente permisivo (18).

Adicionalmente se ha descrito la interacción directa de PD1-L con CD28 y la desfosforilación por SHP2 y se ha propuesto que el bloqueo de la señal coestimuladora es el mecanismo principal de inhibición de la respuesta inmune (16).

Los macrófagos asociados al tumor en el LH clásico tambien expresan PD1-L. La presencia de un número aumentado de macrófagos no malignos infiltrantes en el tejido, identificados como el número de células CD68 positivas mayor al 5%, se correlacionó en un estudio con una reducción de la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global (19). Utilizando técnicas de inmunofluorescencia multiplex, se ha podido identificar la colocalización de las señales de las células de HRS con expresión de PD1-L con la de los macrófagos infiltrantes del tumor que expresan esta misma proteína (20) sugiriendo la formación de nichos en el microambiente que potencian la señal de la vía de PD-1 y protegen las células tumorales de las acciones del sistema inmune.

* 1. El virus Epstein-Barr en la patogénesis del Linfoma Hodgkin

El virus Epstein-Barr fue el primer virus oncogénico descubierto. Es un herpes virus humano designado como herpes virus humano 4 (HHV4), del cual se han identificado dos tipos en humanos (EBV-1 y EBV-2) que tienen como diferencia las secuencias de los genes que codifican los antígenos nucleares y la capacidad con la que inducen la inmortalización de las células B, siendo el tipo 1 más eficiente y prolongando más la viabilidad de las células B transformadas en los modelos de cultivo. Es un virus DNA que cuenta con un núcleo protéico, nucleocápside y cubierta en la cual se expresan de forma externa glicoproteínas codificadas por el genoma viral. Su genoma es linear y codifica alrededor de 85 genes, la mayoría de los cuales codifican proteínas que tienen diferentes funciones en el ciclo vital, infectividad y replicación del virus. Para el desarrollo de la infección en las células se requiere de la interacción entre una glicoproteína presente en la cubierta llamada gp350/220, la cual tiene como blanco el antígeno CD21. Mediante la participación de otras glicoproteínas virales la cubierta se fusiona con la membrana celular y utiliza como cofactor la gp42, la cual se une al CMH clase II, favoreciendo la interacción. El tipo celular infectado con mayor frecuencia son los linfocitos B y se considera al EBV como un virus linfotrópico B.

Sin embargo, también puede infectar linfocitos T y células epiteliales, lo que explica su relación con tumores diferentes a los linfomas B como ciertos tipos de linfoma T y carcinoma gástrico y orofaringeo.

Los genes del EBV han sido clasificados en genes latentes y genes líticos, dependido del proceso en el participen en el ciclo vital del virus y se han descrito distintos programas de expresión génica que determinan patrones de latencia que se caracterizan por la expresión de diferentes productos génicos y se presentan en diferentes fases de la infección (Latencia 0, I/II, III). Así mismo, se ha descrito un patrón lítico. Un perfil de Latencia I, caracterizado por la expresión de EBNA-1 y que permite dividirse a las células con el virus en latencia se ha asociado con el Linfoma Burkitt y un perfil de latencia II, caracterizado por la expresión de EBNA-1, LMP-1, LMP-2 y EBERs (EBV RNAs), el cual permite la diferenciación en linfocitos de memoria de las células B activadas, con el linfoma Hodgkin (21). Aunque las características genéticas y las alteraciones moleculares de los diferentes subtipos de LH son similares, la asociación con virus EBV varía entre los tipos histológicos, siendo mas frecuente en los casos de LH de celularidad mixta y depleción linfocítica y menos frecuente en los casos con esclerosis nodular o predominio linfocítico. Los casos de LH que se presentan en personas con inmunosupresión y en particular relacionados con infección por VIH son siempre EBV positivos. El modelo patogénico mas aceptado del LH asociado con EBV plantea que las células B con alteraciones del receptor de la célula B que constituyen la población tumoral son rescatadas de la apoptosis mediante la capacidad de las proteínas LMP-1 y LMP-2 para simular el receptor CD40 y la señal activada en condiciones normales por el receptor de la célula B. Asi mismo, la proteína LMP-1 induce la sobreexpresión de DDR1 y la interacción con el colágeno, lo cual favorece la supervivencia de las células de HRS (22).

* 1. Papel del microambiente

Las interacciones de las células de HRS con el microambiente han sido presentadas en las secciones anteriores. En adición a la regulación y evasión del sistema inmune inducida por la expresión de PD-1 y la interacción con los ligandos; la secreción de citoquinas quimiotácticas por las células neoplásicas, la formación de un microambiente protectivo por los macrófagos normales infiltrantes del tumor en colocalización con las células de HRS permitiendo la potenciación de la vía de PD-1, existen otros mecanismos que participan en este proceso. El CTLA-4 fue descubierto de forma relativamente reciente y es un miembro de la superfamilia de las inmunoglobulinas. Los estudios demuestran que CTLA-4 es un regulador negativo de la actividad de las células T efectoras al competir con el CD28, el cual interactua con el CD80/CD86 para y constituye la señal coestimuladora necesaria para la activación y proliferación de las células T luego de la activición del TCR en unión al antígeno. Esta competencia deriva en una coestimulación alterada y una inactivación de las células T (23). El interés en el eje de CTLA-4 en LH surgió de la utilización del anticuerpo monoclonal humano neutralizante del CTLA-1 ipilimumab en un grupo de pacientes con diferentes tipos de linfoma recaídos luego de trasplante alogenico. Los modelos murinos experimentales de la administración de ipilimumab luego de trasplante alogénico demostraron que su administración temprana incrementaba el desarrollo de enfermedad injerto contra hospedero (EICH) pero que administrados de manera mas tardía la extensión del EICH era limitada pero se producía un potenciamiento del efecto de injerto contra leucemia. El objetivo entonces del bloqueo farmacológico de esta vía es incrementar las reacciones de injerto contra tumor (EICT) con el objetivo de lograr una nueva remisión. En este estudio fueron incluidos 29 pacientes de los cuales 14 (48%) tenían diagnóstico de LH, habían recibido un trasplante alogénico y tenían enfermedad medible al momento del diagnóstico. Tres pacientes presentaron respuesta de los cuales dos tenían diagnóstico de LHc(24).

Un análisis posterior de la reconstitución de las poblaciones de linfocitos en sangre periférica de los pacientes tratados en este estudio encontrando un incremento de los linfocitos CD4+ HLADR+ sin incremento de las poblaciones de linfocitos T reguladores sin que sea posible con los datos relacionar esta modificación en las poblaciones de linfocitos con desenlaces clínicos pero sugiriendo un papel de esta vía en el LH (25).

Adicional a PD-1 en conjunto con sus ligandos y CTLA-4, se ha demostrado la regulación al alta en las células T CD4+ de la proteína LAG-3 y su expresión se ha relacionado con remisión a largo plazo. LAG-3 es regulada al alta en las células T luego de la exposición crónica al antígeno, de forma similar a como se presenta con PD-1. El efecto de dicha expresión es la supresión de la expansión de las células T CD4+ y el incremento de células T reguladoras, inhibiendo de esta forma la respuesta inmune. Esta proteína parece tener un efecto sinérgico con PD-1 y CTLA-4 y están en desarrollo inhibidores farmacológicos (23).

* 1. Resumen

El LH es una neoplasia caracterizada por la presencia de células tumorales escasas inmersas en medio inflamatorio permisivo. Esta establecido el origen en células B que no dependen de la señalización por medio de un BCR funcional para su supervivencia y presentan múltiples alteraciones genéticas que producen un aumento del número de copias y amplificación de genes que se relacionan con una modulación del microambiente y que favorecen su proliferación. Adicionalmente estas mutaciones afectan vías fundamentales de señalización como la vía de JAK-STAT y la vía del NF-κB con mutaciones en genes específicos que parecen ser fundamentales en la patogénesis. La infección por el EBV favorece el desarrollo del LH en particular el subtipo de celularidad mixta y depleción linfocítica por medio del rescate de la apoptosis mediada por proteínas codificadas por el genoma viral. El desarrollo de medicamentos que reestablecen la respuesta inmune antitumoral promete ampliar las posibilidades de tratamiento es estos pacientes, actuando sobre un mecanismo patogénico que parece ser común a múltiples neoplasias.

1. Patogénesis de los linfomas de células T periféricas
   1. Conceptos generales

Los linfomas de células T periféricas son un grupo de neoplasias malignas que se originan en células T maduras que han completado su proceso de diferenciación. Constituyen un grupo de enfermedades extremadamente heterogéneo, tanto en sus características histológicas como en su presentación clínica y pronóstico. Dentro de este grupo se encuentran incluídos tantos los linfomas originados en células T como aquellos derivados de las células NK y los linfomas cutáneos. Son enfermedades poco frecuentes y representan cerca del 10% de todos los linfomas en adultos (1). A diferencia de los linfomas de células B en los cuales se ha identificado la contraparte normal en la mayoría de los subtipos, el origen celular de los linfomas de células T es menos claro. De igual forma, las alteraciones genéticas relacionados con subtipos particulares no son completamente distintivas y se requiere de una estricta correlación de los hallazgos clínicos con los hallazgos histológicos y, cuando estan disponibles, las pruebas genéticas y moleculares para confirmar el diagnóstico. Considerando la enorme diversidad de este grupo de neoplasias, es imposible abarcar los aspectos patogénicos de todos los subtipos y en esta sección se revisarán los tipos más frecuentes. La patogénesis de los linfomas cutáneos se presenta en la sección correspondiente.

* 1. Aspectos epidemiológicos generales

La distribución de los diferentes subtipos de Linfoma de células T periféricas (LCTP) o linfoma de células NK (L-NK) presenta variaciones por regiones geográficas que no han sido descritas en los linfomas de células B. Un estudio que revisó los datos clínicos e histológicos de mas de 1000 pacientes con diagnóstico institucional de LCTP de 22 centros de tratamiento distribuidos en varias regiones del mundo encontró que el LCTP No especificado (NOS) fue el tipo histológico más frecuente, representando el 25.9% de los casos, seguido por el Linfoma Angioinmunoblástico (AITCL) que correspondió al 18.5% de los casos. El L-NK fue el tercer tipo histológico mas frecuente y representó el 10.4% de los casos seguido por la Leucemia/linfoma de células T de tipo adulto (ATCLL) en el 9.6% de los casos y los linfomas anaplasico ALK negativo (L-ALKneg) y ALK positivo (L-ALKpos) que correspondieron al 5.5% y 6.6% respectivamente (26). El L-NK fue mas común en los paises de Asia donde correspondió al 22.4% comparado con 5.1% en norteamérica y 4.3 % en Europa. La supervivencia global varió de acuerdo al tipo histológico siendo la más alta la de los pacientes con L-ALKPos de 70% a cinco años y la más baja la de los pacientes con ATCLL que fue de 14%. El pronóstico en general de los pacientes con LCTP es peor que el de los pacientes con linfomas de células B. Un estudio que analizó dos cohortes de pacientes, tratados entre 1992 a 1997 o entre 1998 y 2003, utilizando los datos del registro SEER, no encontró una mejoría en la supervivencia como si se presentó en los pacientes con linfomas B, en particular Linfoma B Difuso de Células Grandes, posiblemente relacionado con la introducción de terapias dirigidas como el rituximab que no estaban disponibles al momento del análisis de los datos (27). Con estas consideraciones, seran revisados los aspectos de los tipos histológicos más frecuentes de PTCL.

* 1. Patogénesis del Linfoma de Células T Periférico No especificado (LCTP – NOS)

Los linfomas incluídos en esta categoría corresponden a todos aquellos originados en células T maduras o periféricas y que carecen de características que permitan clasificarlos en algunos de los suptipos específicos reconocidos por la OMS. Es el subtipo histológico mas frecuente dentro de este grupo de neoplasias y representa una cuarta parte de los casos. Clínicamente suele presentarse con compromiso nodal y extranodal y la mayoría de los pacientes se presentan en estadio avanzado al momento del diagnóstico con compromiso frecuente de la médula ósea y otros sitios extranodales, elevación de la deshidrogenasa láctica y síntomas B (28). Otras características histológicas y clínicas se revisarán en el módulo correspondiente.

Dentro de los aspectos biológicos y patogénicos relevantes el primero que ha sido discutido es cuál es el origen celular y la contraparte normal de esta neoplasia. El LCTP-NOS ha demostrado ser una entidad extremadamente heterogénea siendo imposible hasta en el 50% de los casos la definición de una contraparte normal por la ausencia de expresión de antígenos específicos. En algunos estudios, utilizando técnicas de inmunohistoquímica, se ha encontrado que estos linfomas expresan CD4 y tienen un perfil cercano a células de memoria. Sin embargo otras investigaciones muestran que analizados por el inmunofenotipo la mayoría de los casos de LCTP-NOS estaban relacionados con células CD4 ayudadoras con una minoría de los casos relacionado con linfocitos citotóxicos CD8+ (29). Una conclusión de estos estudios es que la clasificación del origen celular por métodos de análisis del inmunofenotipo no identifica en la mayoría de los casos el origen celular de estos tumores. Desde el punto de vista citogenético, los resultados de los análisis por técnicas de citogenética convencional detectan cambios númericos y alteraciones estructurales en la mayoría de los casos, sin que existen un conjunto específico de genes o una anormalidad genética particular que tenga claras implicaciones en el diagnóstico o establecimiento del pronóstico. En raros casos se han identificado translocaciones que afectan el locus del receptor de la célula T en el cromosoma 14q11.2, sin que sea claro su significado patogénico (30).

El análisis del perfil de expresión génica de pacientes con LCTP-NOS ha sido reportado por diversos autores. Un estudio que incluyó muestras de ganglio linfático de 40 pacientes con diagnóstico nuevo comparó el perfil de expresión génica de 28 pacientes con LCTP-NOS, seis pacientes con linfoma angioinmunoblástico y seis pacientes con linfoma de célula grande anaplásico. Adicionalmente, 20 muestras de células T normales que incluían linfocitos CD4+, CD8+, HLADR+ y HLADR-; veinte muestras de linfocitos B normales y diez casos de leucemia linfocitica crónica de células B también fueron analizadas. Los análisis iniciales de agrupamiento no supervisado encontraron que no era posible diferenciar por medio de la expresión génica los casos de LCTP-NOS de los otros tipos de linfoma.

Basados en la expresión de 417 genes, los casos podían ser clasificados en dos grupos, existiendo pacientes con LCTP-NOS en ambos. La comparación con linfocitos normales encontró que algunos casos eran más cercanos a linfocitos T CD4+ activados y otros a linfocitos T CD8+. La comparación del perfil de expresión génica entre los casos de LCTP-U y los linfocitos normales encontró 155 genes diferencialmente expresados que correspondían a diferentes categorías funcionales descritas en otros tumores como la adhesión celular, el remodelamiento de la matriz extracelular, la adhesión, la apoptosis y la proliferación. Dentro de los genes identificados como diferencialmente expresados, resaltan los genes relacionados con la síntesis del colageno (*FN1, ﻿COL3A1, COL4A1, COL4A2 y COL12A1* ) y el gen ﻿*PDGFRA* el cual codifica una tirosina cinasa activa de forma constitutiva en algunas neoplasias mieloides (31). Este estudio plantea entonces un potencial origen celular del LCTP-U y la existencia de un perfil de expresión génica anormal, con genes implicados en procesos biológicos críticos y que se relacionan con la progresión tumoral y la resistencia al tratamiento.

Un segundo estudio que analizó el perfil de expresión génica incluyó muestras de tejido criopreservado obtenido antes del inicio del tratamiento de previo de 372 casos incluyendo pacientes con LCTP-NOS y otros tipos de linfoma T. Utilizando métodos bioinformáticos fue posible reclasificar pacientes diagnósticados histológicamente como LCTP-NOS en otros subtipos, basados exclusivamente en su perfil de expresión génica. Luego de la exclusión de los casos reclasificados, 121 casos quedaron incluídos en el grupo de LCTP-NOS. Al realizar el agrupamiento no supervisado se identificaron dos grupos (cluster) caracterizados el *cluster* I por una alta expresión de *GATA3* y sus genes blanco y el cluster II que mostró expresión de los genes *TBX21* y *EOMES* y sus genes blanco. El análisis de supervivencia mostró diferencias estadisticamente significativas entre los dos grupos identificados con una menor supervivencia del grupo con expresión de *GATA3.* El grupo con expresión elevada de GATA3 mostró un enriquecimiento en las firmas de expresión génica relacionadas con el gen cMYC, mTOR y β-Catenina en tanto que el subgrupo con expresión elevada de TBX21 mostró enriquecimiento en las firmas génicas inducidas por interferon y en firmas del NF-κB (32). Este estudio plantea entonces la existencia de grupos dentro de los casos clasificados por histología y perfil de expresión génica como LCTP-NOS e identifica diferentes firmas de expresión relacionadas con vías que pueden ser suceptibles de manipulación farmacológica.

* 1. Patogénesis de los linfomas de células T con fenotipo de célula T ayudadora folicular

Un tipo específico de células T ayudadoras reside en los folículos linfáticos y que tiene como funciones promover la supervivencia, proliferación, maduración y migración de los linfocitos B ha sido llamada célula T Ayudadora Folicular (TFH por su sigla en inglés). Para poder ser definidas como tal, las células deben expresar dos o tres marcadores dentro de los cuales se encuentran el PD-1, ICOS, CD10, BCL6, CXCL13 y su receptor CXCR5 y la protéina SAP. La diferenciación de este tipo celular es dependiente de BCL6 y de la expresión de CXCR5. La presencia de estas células en el centro germinal es fundamental para el inicio de la reacción centro germinal y los procesos de hipermutación somática y cambio de clase de los linfocitos B. La revisión de la clasificación de los tumores del tejido linfático y hematopoyético del 2016 (1) reconoce tres tipos diferentes de linfoma originados en este tipo celular o con un inmunofenotipo relacionado que son el Linfoma Angioinmunoblástico, el Linfoma de Células T Periféricas con fenotipo TFH y el Linfoma Folicular de Células T. Cada una de las proteínas que permiten identificar las células THF tienen efectos biológicos que pueden estar implicados en la linfomagénesis y han sido recientemente revisados (33).

La información respecto a las mutaciones genéticas que se presentan en este grupo de neoplasias han sido descritos principalmente en casos clasificados como linfoma de células T Angioinmunoblástico (AITCL) que fue el primer tipo histológico descrito, aunque se ha encontrado que estas mutaciones se presentan en los otros tipos de linfoma de este subgrupo. La mutaciones de genes que codifican modificadores epigenéticos son particulamente frecuentes en el linfoma angioinmunoblástico e incluyen mutaciones de los genes *TET2, DNMT3 e IDH2*. Las mutaciones de TET2 han sido descritas tanto en neoplasias mieloides como linfoides, siendo particulmante frecuentes en los linfomas de células T nodales con fenotipo de célula THF donde se identifican hasta en el 64% de los casos. Estas mutaciones producen la pérdida de la función normal de *TET2* que es inducir la demetilación de las citosinas y de esta forma modificar la expresión génica por mecanismos epigenéticos. Las mutaciones de *DNMT3* se presentan hasta en el 30% de los pacientes con AITCL y generan pérdida de la función de metiltransferasa que genera la conversión de citosina en metilcitosina.

La IDH1 es expresada de forma exclusiva en las células mieloides pero la IDH2 se expresa también en los tejidos linfoides. En condiciones normales IDH2 convierte el isocitrato en α-ceto-glutarato y la pérdida de su función le confiere actividad neomórfica a la enzima con generación del oncometabolito 2-hidroxi-glutarato, el cual inhibe varias familias de histona demetilasas y genera alteraciones epigenéticas. En conjunto los efectos de estas mutaciones son modificar la expresión génica afectando genes relacionados con la proliferación celular y otros procesos celulares. El análisis del perfil de expresión génica de los casos de AITCL identificó 21 genes expresados de manera diferencial que se encuentran relacionados con la señalización celular, la migración celular y el ciclo celular. En este estudio la mutación de *IDH2* fue identificada en 37% de los casos de linfoma angioinmunoblástico (32). Otras mutaciones descritas en este grupo de linfomas son las mutaciones del gen *RHOA,* siendo la mutación ﻿G17V RHOA encontrada en el 70% de los casos de linfoma angioinmunoblástico sin que sea claro su mecanismo oncogénico. La mutaciones en componentes de la vía del receptor de la célula T, también han sido descritas (33). Fujisawa et al han propuesto un modelo de desarrollo del linfoma angioinmunoblástico, basado en la descripción de las mutaciones mencionadas en las células tumorales y la existencia de mutaciones en otros tipos celulares identificados en el microambiente de estos tumorales como las mutaciones de Notch en las células B. En este modelo, las mutaciones de modificadores epigenéticos como *TET2, IDH2 y DNMT3* son eventos tempranos que inducen un estado premaligno seguido de lo cual se presentan nuevos eventos oncogénicos como las mutaciones de RHOA en las células TH foliculares y mutaciones en Notch en las células B que permiten la progresión del tumor (33).

* 1. Patogénesis del linfoma de célula grande anaplásico

El linfoma de célula grande anaplásico representa aproximadamente el 15% de los linfomas de células T periféricas y se distribuye con igual frecuencia entre casos ALK positivos y ALK negativos. Actualmente, la clasificación de la OMS reconoce que estas dos entidades son diferentes desde el punto de vista biológico y estas diferencias están relacionadas con las características clínicas y el pronóstico que es superior en los casos ALK positivos (1,34). Desde el punto de vista morfológico los casos ALK+ y ALK- son indistinguibles por lo que la detección de la expresión de ALK es crítica para la distinción entre estas dos entidades.

La expresión detectada por inmunohistoquímica de ALK se correlaciona 100% con la presencia de una translocación que compromete el gen *ALK* y por tal motivo actualmente no se recomienda la detección a nivel genético para confirmar el diagnóstico. Los estudios de citogenética han demostrado que estos dos tipos de tumores presentan anormalidades genéticas diferentes (35). Así, los casos ALK+ presentan siempre rearreglos que involucran el gen ALK; localizado en el cromosoma ﻿2p23 y que funciona como un receptor de tipo tirosina cinasa (36), y que pueden corresponder a translocaciones balanceadas, siendo la ﻿t(2;5)(p23;25) ALK:NPM1 la más frecuente (85% de los casos) con un 15% de casos que presentan traslocaciones variantes. Adicionalmente, los linfomas ALK+ presentan ganancias en el cromosoma 7 y en 17p y 17q, así como deleciones en el cromosoma 4.

Las anormalidades genéticas del los linfomas anaplásicos ALK negativos fueron identificadas de forma reciente mediante la aplicación de técnicas de secuenciación masiva en paralelo. La primera translocación identificada en este tipo de tumor es la t(6;7)(p25.3;q32.3) que genera rearreglos del gen ﻿*DUSP22* (37). Estas diferencias genéticas han permitido confirmar que aunque histológicamente indistinguibles los linfomas ALK+ y ALK- son entidades diferentes desde el punto de vista biológico, lo cual puede tener relación con las diferencias en la presentación clínica y pronóstico.

* 1. Resumen

Los linfomas de células T periféricas son un grupo de neoplasias heterogeneas en su presentación clínica , pronóstico, histología y características biológicas. Los genes alterados en cada subtipo de linfoma son variables y generan alteraciones de diferentes vías de señalización y modificaciones en múltiples procesos celulares que están implicados en el inicio, la progresión y la resistencia al tratamiento de estos tumores. Otros tipos histológicos menos frecuentes como el linfoma hepatoesplénico, las formas leucémicas y las neoplasias de células NK-T tienen mecanismos patogénicos distintos y no han sido considerados en esta revisión.

1. Patogénesis de la micosis fungoides y el sindrome de Sezary

Los linfomas primarios cutáneos son un subtipo de linfoma no Hodgkin que comprometen la piel sin que se demuestre compromiso nodal o extracutáneo al momento del diagnóstico. A diferencia de la contraparte nodal, más del 75% de los casos de linfoma primario cutáneo son originados en células de linaje T, siendo la micosis fungoides (MF) la forma mas común, correspondiendo al 50% de todos los casos (38). Los linfomas cutáneos de células B representan aproximadamente el 25% de los casos de linfoma cutáneo, siendo el mas frecuente el linfoma centro folicular primario cutáneo seguido por el linfoma de la zona marginal primario cutáneo. Otras formas menos frecuentes son el linfoma B difuso de células grande primario cutáneo de tipo primario de las piernas; el linfoma de célula grande B intravascular y la ulcera mucocutanea EBV positiva, la cual es una entidad provisional en la clasificación actualizada de la WHO-EORTC, recientemente publicada (39). En esta sección se revisaran los aspectos patogénicos de los linfomas cutáneos de células T, especificamente la MF y el Síndrome de Sezary (SS).

* 1. Vigilancia inmune y linfoma cutáneo

La piel representa el área corporal más expuesta al medio ambiente y requiere de múltiples mecanismos de defensa para evitar que diferentes patógenos sobrepasen la barrera epitelial y pueden alcanzar tejidos profundos generando enfermedad. Los mecanismos implicados en la vigilancia inmune de la piel implican a diferentes tipos celulares tanto de la inmunidad innata como adaptativa. La migración de las células T a la piel requiere de la interacción de selectinas localizadas en la microvasculatura de la dermis con ligandos específicos expresados por tanto por células T de memoria como por células efectoras (40). Los mecanismos de la vigilancia inmune en la piel varían dependiendo de la localización. La epidermis está compuesta principalmente por células epiteliales queratinizadas que cumplen una función de barrera y generan señales de peligro ante la presencia de una agresión externa. Las células de la inmunidad que se encuentran presenten en este compartimiento son las células de Langerhans y escasos linfocitos intraepiteliales (41). Las células de Langerhans son células mieloides que se encuentran en la epidermis de diferentes especies además de los mamíferos como los reptiles y las aves, las cuales comparten algunas características con las células dendríticas como su capacidad de migrar a los ganglios linfáticos y estimular la proliferación de las células T, presentando péptidos de antígenos capturados en la piel. Estas células son consideradas actualmente macrófagos especializados que son derivados en la hematopoyesis primaria en el saco vitelino y se derivan de progenitores con potencial eritro-mieloide (EMP) y son independientes de la hematopoyesis definitiva originada a partir de las células madre hematopoyéticas que residen en la médula ósea. Las células de Langerhans colonizan la piel en el periodo fetal y proliferan en el periodo posnatal inmediato durante las dos primeras semanas de vida, estableciendo una red. En ausencia de inflamación, el mantenimiento de la red de células dendríticas se realiza por la proliferación de progenitores diferenciados y no requiere de precursores originados en la médula ósea. La interacción de las células de Langerhans con los linfocitos T va a ser fundamental para regular la respuesta inmune (42,43).

Cuando las células T vírgenes que migran a los ganglios linfáticos que drenan la piel, son expuestas a un antígeno, expresan el *Cutaneos Lymphocyte Antigen* o CLA, el cual es el ligando de la E-Selectina, la cual es expresada por las células endoteliales de las vénulas dérmicas en condiciones de inflamación en un proceso regulado por la activación de la vía del NF-κB; y otros receptores de citoquinas quimiotácticas como CCR4 que van a permitir el tráfico de linfocitos a la piel. Estas células efectoras proliferan en la piel y se diferencian en diferentes tanto de células efectoras como de células de memoria. Las células tumorales de los pacientes con MF y SS son derivadas de estos subtipos de células T. En el caso de la MF la contraparte normal, basado en las características de su perfil de expresión génica en el conjunto de células T de memoria residente tisular. Esta derivación parece explicar la tendencia a permanecer limitadas a la piel. Por el contrario, las células tumorales de los pacientes con SS, los cuales se presentan en forma leucémica y con compromiso nodal, tiene un perfil de expresión génica similar al de las células T de memoria centrales las cuales tienen la capacidad de circular a la sangre periférica y migrar a los ganglios linfáticos (32,38).

* 1. Alteraciones genéticas y moleculares

Las alteraciones genéticas y moleculares descritas en el SS y la MF son múltiples y han demostrado ser mas complejas que en otros modelos tumorales. Las alteraciones descritas incluyes variantes de nucleótido único, específicamente transiciónes y formaciones de dimeros de pirimidina, hallazgo que sorpresivamente sugiere un daño inducido por luz U-V. Los estudios realizados en pacientes antes del inicio de cualquier tipo de tratamiento, han confirmado que estas alteraciones no tiene relación con la terapia y han sugerido que procesos de mutagénesis inducida por exposición a luz U-V en linfocitos que migran a la piel tienen implicaciones en el proceso patogénico de estas entidades. Otros tipos de alteraciones como variaciones en el número de copias tanto deleciones como ganancias cromosómicas se presentan en la mayoría de pacientes con MF y SS. Otros procesos de daño genómico catastrófico como la cromotripsis, que implica el rearreglo de múltiples cromosomas en algunos locus, ha sido descrito de forma frecuente en estos pacientes y se ha postulado como un mecanismo de inactivación de múltiples genes supresores de tumores. Las consecuencias de estas alteraciones genéticas son diversas pero incluyen la alteración de diferentes procesos fundamentales de las células como el ciclo celular, la reparación del DNA y modificaciones epigenéticas. Múltiples vías de señalización corriente abajo del receptor de la células T se encuentran alteradas en los pacientes con MF y SS asi como las señales de coestimulación e inhibición como las mediadas por CD28 y PD-1. Mutaciones en las vías del NF-κB y la vía del JAK-STAT han sido descritas, siendo de gran interés por su potencial de modificación farmacológica. Una revisión detallada de las alteraciones moleculares de la MF y el SS ha sido reciente publicada (44).

* 1. Alteraciones de los microRNAs en MF y SS

La regulación de la expresión génica a nivel postranscripcional mediada por los microRNAs (miRs) esta implicada en procesos biológicos complejos como la hematopoyesis y el desarrollo embrionario. Las alteraciones del perfil de expresión de miRs han sido descritas en diferentes neoplasias y han sido objeto de gran interés por su potencial uso como blanco terapéutico. Las alteraciones de diferentes miRs han sido reportadas en las células tumorales de pacientes con MF y SS siendo los miRs 21, 155, 214 y 29b los principales. La modulación de la expresión de estas moléculas de RNA regulatorio, pueden tener un potencial terapéutico en este complejo grupo de enfermedades (45).

**Referencias**

1. Swerdlow S, Campo E, Lee Harris N, Jaffe E. WHO Classification of Tumours of Hematopoietic and Lymphoid Tissues. Revised 4th Edition. Lyon: IARC; 2017.

2. Mathas S, Hartmann S, Küppers R. Hodgkin lymphoma: Pathology and biology. Semin Hematol. 2016 Jul;53(3):139–47.

3. Fend F. Clasical Hodgkin’s lymphoma and related lesions. In: Hematopatology. Second edition. Elsevier; 2017. p. 525–45.

4. Kuppers R, Rajewsky K, Zhao M, Simons G, Laumann R, Fischer R, et al. Hodgkin disease: Hodgkin and Reed-Sternberg cells picked from histological sections show clonal immunoglobulin gene rearrangements and appear to be derived from B cells at various stages of development. Proc Natl Acad Sci. 1994 Nov 8;91(23):10962–6.

5. Honjo T. Molecular biology of b cells. Boston, MA: Elsevier; 2014.

6. Maraﬁoti T, Hummel M, Foss H-D, Laumen H, Korbjuhn P, Anagnostopoulos I, et al. 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. 2000;95(4):9.

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

8. Tiacci E, Ladewig E, Schiavoni G, Penson A, Fortini E, Pettirossi V, et al. Pervasive mutations of JAK-STAT pathway genes in classical Hodgkin lymphoma. Blood. 2018 May 31;131(22):2454–65.

9. Paydas S, Bağır E, Seydaoglu G, Ercolak V, Ergin M. Programmed death-1 (PD-1), programmed death-ligand 1 (PD-L1), and EBV-encoded RNA (EBER) expression in Hodgkin lymphoma. Ann Hematol. 2015 Sep;94(9):1545–52.

10. Roemer MGM, Advani RH, Ligon AH, Natkunam Y, Redd RA, Homer H, et al. PD-L1 and PD-L2 Genetic Alterations Define Classical Hodgkin Lymphoma and Predict Outcome. J Clin Oncol. 2016 Aug 10;34(23):2690–7.

11. Wang X, Lupardus P, LaPorte SL, Garcia KC. Structural Biology of Shared Cytokine Receptors. Annu Rev Immunol. 2009 Apr;27(1):29–60.

12. O’Shea JJ, Holland SM, Staudt LM. JAKs and STATs in Immunity, Immunodeficiency, and Cancer. N Engl J Med. 2013 Jan 10;368(2):161–70.

13. Skinnider BF. Signal transducer and activator of transcription 6 is frequently activated in Hodgkin and Reed-Sternberg cells of Hodgkin lymphoma. Blood. 2002 Jan 15;99(2):618–26.

14. Bendall HH, Sikes ML, Oltz EM. Transcription Factor NF- B Regulates Ig Light Chain Gene Rearrangement. J Immunol. 2001 Jul 1;167(1):264–9.

15. Weniger MA, Küppers R. NF-κB deregulation in Hodgkin lymphoma. Semin Cancer Biol. 2016 Aug;39:32–9.

16. Liu WR, Shipp MA. Signaling pathways and immune evasion mechanisms in classical Hodgkin lymphoma. Blood. 2017 Nov 23;130(21):2265–70.

17. Younes A, Santoro A, Shipp M, Zinzani PL, Timmerman JM, Ansell S, et al. Nivolumab for classical Hodgkin’s lymphoma after failure of both autologous stem-cell transplantation and brentuximab vedotin: a multicentre, multicohort, single-arm phase 2 trial. Lancet Oncol. 2016 Sep;17(9):1283–94.

18. Xu-Monette ZY, Zhou J, Young KH. PD-1 expression and clinical PD-1 blockade in B-cell lymphomas. Blood. 2017 Nov 8;blood-2017-07-740993.

19. Steidl C, Lee T, Shah SP, Farinha P, Han G, Nayar T, et al. Tumor-Associated Macrophages and Survival in Classic Hodgkin’s Lymphoma. N Engl J Med. 2010 Mar 11;362(10):875–85.

20. Carey CD, Gusenleitner D, Lipschitz M, Roemer MGM, Stack EC, Gjini E, et al. Topological analysis reveals a PD-L1-associated microenvironmental niche for Reed-Sternberg cells in Hodgkin lymphoma. Blood. 2017 Nov 30;130(22):2420–30.

21. International Agency for Research on Cancer, Weltgesundheitsorganisation, editors. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, volume 100 B, biological agents: this publication represents the views and expert opinions of an IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, which met in Lyon, 24 February - 03 March 2009. Lyon: IARC; 2012. 475 p.

22. Carbone A, Gloghini A, Caruso A, De Paoli P, Dolcetti R. The impact of EBV and HIV infection on the microenvironmental niche underlying Hodgkin lymphoma pathogenesis: The impact of EBV and HIV on CHL pathogenesis. Int J Cancer. 2017 Mar 15;140(6):1233–45.

23. Vardhana S, Younes A. The immune microenvironment in Hodgkin lymphoma: T cells, B cells, and immune checkpoints. Haematologica. 2016 Jul 1;101(7):794–802.

24. Bashey A, Medina B, Corringham S, Pasek M, Carrier E, Vrooman L, et al. CTLA4 blockade with ipilimumab to treat relapse of malignancy after allogeneic hematopoietic cell transplantation. Blood. 2008 Sep 12;113(7):1581–8.

25. Zhou J, Bashey A, Zhong R, Corringham S, Messer K, Pu M, et al. CTLA-4 Blockade following Relapse of Malignancy after Allogeneic Stem Cell Transplantation Is Associated with T Cell Activation But Not with Increased Levels of T Regulatory Cells. Biol Blood Marrow Transplant. 2011 May;17(5):682–92.

26. International T-Cell Lymphoma Project. International Peripheral T-Cell and Natural Killer/T-Cell Lymphoma Study: Pathology Findings and Clinical Outcomes. J Clin Oncol. 2008 Sep;26(25):4124–30.

27. Morgensztern D, Walker GR, Koniaris LG, Lossos IS. Lack of survival improvement in patients with peripheral T-cell lymphoma: a Surveillance, Epidemiology, and End Results analysis. Leuk Lymphoma. 2011 Feb;52(2):194–204.

28. Jaffe ES, Arber DA, Campo E, Harris NL, Quintanilla-Martinez L, editors. Hematopathology. Second edition. Philadelphia, PA: Elsevier; 2017. 1199 p.

29. Pileri SA, Piccaluga PP. New molecular insights into peripheral T cell lymphomas. J Clin Invest. 2012 Oct 1;122(10):3448–55.

30. de Leval L, Bisig B, Thielen C, Boniver J, Gaulard P. Molecular classification of T-cell lymphomas. Crit Rev Oncol Hematol. 2009 Nov;72(2):125–43.

31. Piccaluga PP, Agostinelli C, Califano A, Rossi M, Basso K, Zupo S, et al. Gene expression analysis of peripheral T cell lymphoma, unspecified, reveals distinct profiles and new potential therapeutic targets. J Clin Invest. 2007 Mar 1;117(3):823–34.

32. Iqbal J, Wright G, Wang C, Rosenwald A, Gascoyne RD, Weisenburger DD, et al. Gene expression signatures delineate biological and prognostic subgroups in peripheral T-cell lymphoma. Blood. 2014 May 8;123(19):2915–23.

33. Fujisawa M, Chiba S, Sakata-Yanagimoto M. Recent Progress in the Understanding of Angioimmunoblastic T-cell Lymphoma. J Clin Exp Hematop. 2017;57(3):109–19.

34. Querfeld C, Zain J, Rosen ST, editors. T-Cell and NK-Cell Lymphomas: From Biology to Novel Therapies [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2019 [cited 2019 Feb 3]. (Cancer Treatment and Research; vol. 176). Available from: http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-99716-2

35. Hapgood G, Savage KJ. The biology and management of systemic anaplastic large cell lymphoma. Blood. 2015 Jul 2;126(1):17–25.

36. Cao Z, Gao Q, Fu M, Ni N, Pei Y, Ou W. Anaplastic lymphoma kinase fusions: Roles in cancer and therapeutic perspectives (Review). Oncol Lett [Internet]. 2018 Dec 20 [cited 2019 Feb 3]; Available from: http://www.spandidos-publications.com/10.3892/ol.2018.9856

37. Feldman AL, Dogan A, Smith DI, Law ME, Ansell SM, Johnson SH, et al. Discovery of recurrent t(6;7)(p25.3;q32.3) translocations in ALK-negative anaplastic large cell lymphomas by massively parallel genomic sequencing. Blood. 2011 Jan 20;117(3):915–9.

38. Wilcox RA. Cutaneous T-cell lymphoma: 2017 update on diagnosis, risk-stratification, and management: WILCOX. Am J Hematol. 2017 Oct;92(10):1085–102.

39. Willemze R, Cerroni L, Kempf W, Berti E, Facchetti F, Swerdlow SH, et al. The 2018 update of the WHO-EORTC classification for primary cutaneous lymphomas. Blood. 2019 Jan 11;blood-2018-11-881268.

40. Aires DJ, Yoshida M, Richardson SK, Bai M, Liu L, Moreno R, et al. T-cell trafficking plays an essential role in tumor immunity. Lab Invest. 2019 Jan;99(1):85–92.

41. Kupper TS, Fuhlbrigge RC. Immune surveillance in the skin: mechanisms and clinical consequences. Nat Rev Immunol. 2004 Mar;4(3):211–22.

42. Collin M, Milne P. Langerhans cell origin and regulation: Curr Opin Hematol. 2016 Jan;23(1):28–35.

43. Doebel T, Voisin B, Nagao K. Langerhans Cells – The Macrophage in Dendritic Cell Clothing. Trends Immunol. 2017 Nov;38(11):817–28.

44. Elenitoba-Johnson KSJ, Wilcox R. A new molecular paradigm in mycosis fungoides and Sézary syndrome. Semin Diagn Pathol. 2017 Jan;34(1):15–21.

45. Kohnken R, Mishra A. MicroRNAs in Cutaneous T-Cell Lymphoma: The Future of Therapy. J Invest Dermatol [Internet]. 2019 Jan [cited 2019 Feb 9]; Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022202X18328161