

И.А. Крячок  
Е.О. Ульянченко  
А.В. Мартинчик  
М.В. Иномистова  
Е.С. Филоненко

Национальный институт  
рака, Киев, Украина

## НАИБОЛЕЕ РАСПРОСТРАНЕННЫЕ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ НЕХОДЖКИНСКИХ ЛИМФОМАХ

### Ключевые слова:

неходжкинские лимфомы,  
транслокации, делеции.

*Неходжкинские лимфомы представляют собой гетерогенную группу злокачественных заболеваний, которые развиваются из лимфатической системы. Неходжкинские лимфомы возникают в результате аккумуляции генетических aberrаций, способствующих селективному росту злокачественного клона опухоли. Генетические нарушения при лимфомах весьма специфичны, к ним относятся транслокации, делеции, которые могут возникать в результате ошибок рекомбинации или ошибок сдвига изотипа. Представлен краткий обзор таких нарушений.*

Неходжкинские лимфомы (НХЛ) — гетерогенная группа злокачественных заболеваний, которые развиваются из клеток лимфоидной ткани. Современные успехи в области молекулярной генетики улучшили понимание биологии этих заболеваний. Определение профиля экспрессии генов и секвенирование генома привело к открытию новых звеньев патогенеза лимфом. Подобно другим злокачественным новообразованиям, НХЛ возникают в результате аккумуляции генетических aberrаций, способствующих селективному росту клона злокачественных клеток [1]. Генетические нарушения при лимфомах НХЛ весьма специфичны. Общая нестабильность генома, проявляющаяся в накоплении многочисленных хромосомных aberrаций, характерная для многих типов эпителиальных опухолей, новообразованиям лимфоидной ткани не свойственна. нестабильность микросателлитных повторов, связанная с дефектами генов репарации, при НХЛ наблюдается редко. Как и при большинстве опухолей человека, генетические повреждения при НХЛ можно подразделить на две крупные категории: активация протоонкогенов и инактивация генов-супрессоров опухолевого роста. Инактивация генов, подавляющих опухолевый рост, при НХЛ происходит с участием тех же механизмов, что и при других опухолях у человека.

Повторяющиеся транслокации, возникающие на разных этапах дифференцировки В-клеток, часто являются начальным этапом злокачественной трансформации, приводят к дерегуляции экспрессии протоонкогенов [1].

Транслокации могут возникать в результате ошибок V(D)J-рекомбинации или сдвига изотипа. К V(D)J-зависимым транслокациям относятся t(11;14) при НХЛ из клеток мантии; t(14;18) — при центрофоликулярной лимфоме; t(1;14) с участием гена *BCL-9* — при лимфобластной лимфоме; t(1;14) с участием гена *BCL-10* — при MALT-

лимфомах. При сдвиге изотипа возникает вариант транслокации t(8;14), характерный для спорадической лимфомы Беркитта; t(9;14) характерный для лимфоплазмочитарной лимфомы. Наконец, транслокации могут появляться в результате ошибок соматических гипермутаций. Примером может служить вариант транслокации t(8;14), характерный для эндемичной лимфомы Беркитта. Кроме того, соматическая гипермутация может затрагивать и повреждать гены, расположенные в других локусах — *BCL-6*, *CD95*, *PAX-5*, *MYC*, *Rho-TTF* и *PIM-1* (таблица).

Таблица  
Характерные цитогенетические аномалии  
и экспрессия ряда онкогенов и генов-супрессоров опухолей  
при различных формах НХЛ

Нозологическая форма	Специфические транслокации хромосом	Онкогены и гены-супрессоры
Фолликулярная лимфома (ФЛ)	t(14;18)(q32;q21)	<i>BCL2</i>
Лимфоплазмочитарная лимфома	t(9;14)(p13;q32)	<i>PAX5</i>
Мантийно-клеточная лимфома	t(11;14)(q13;q32)	<i>BCL-1</i>
Экстранодальная В-клеточная лимфома маргинальной зоны MALT-типа	t(11;18)(q21;q21)	<i>API</i> , <i>ML2</i>
Лимфома Беркитта	t(8;14)(q24;q32) t(8;22)(q24;q11) t(2;8)(p12;q24)	<i>C-MYC</i>
Диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВККЛ)	Транслокация с вовлечением 3q27	<i>BCL-6</i>
Лимфобластная лимфома/лейкоз из Т-клеток-предшественников	t(1;14)(p32-34;q11)	<i>TAL-1</i>
Анапластическая крупноклеточная лимфома первично-системного типа	t(2;5)(p23;q35) Варианты транслокаций с вовлечением 2p23, в том числе t(1;2)t(2;3) inv (2)(p23;q35)	<i>NPM</i> , <i>ALK</i> и другие гены-партнеры

**В-клеточные НХЛ** возникают на разных этапах В-клеточной дифференцировки, которая начинается

ся в первичных лимфоидных органах, с последующей дифференцировкой во вторичных лимфоидных органах. Развитие В-клетки в костном мозгу инициируется случайной рекомбинацией генов, кодирующих переменные сегменты тяжелых и легких цепей иммуноглобулинов (Ig). В результате формируется В-клеточный рецептор. Этот процесс называется V(D)J-рекомбинацией и включает разрывы ДНК с участием генов *RAG-1*, *RAG-2*. Тяжелые цепи иммуноглобулинов (IgH) состоят из различных V (variable — переменных), D (diversity — разнообразных), J (joining — соединяющих) элементов, легкие цепи — из V и J элементов. Выживают только клетки, которые получили легкую (L) и тяжелую (H) цепь, остальные подвергаются апоптозу. После формирования В-клеточного рецептора лимфоциты покидают костный мозг [1]. Создание необходимого набора (В-клеточный рецептор/иммуноглобулин) требует сложной перестройки последовательности ДНК зародышевой линии в пределах локусов генов *IGH* и *IGL*. *IGH* находится на дальнем конце длинного плеча 14-й хромосомы (14q32). Существуют 2 локуса гена *IGL*: *IGK* расположен на проксимальном участке короткого плеча 2-й хромосомы (2p11.2), *IGL* — на проксимальном участке длинного плеча 22-й хромосомы (22q11.2) [2].

При антигенной активации В-клеток начинается реакция герминального центра в периферических органах лимфоидной системы, во время которой происходят как минимум две модификации ДНК: соматическая гипермутация и рекомбинация на этапе переключения («свич-класс» рекомбинация). Соматическая гипермутация изменяет переменный сегмент Ig с помощью мутаций, небольших делеций, для продукции антител с повышенной аффинностью к конкретным антигенам. Рекомбинация на этапе переключения является процессом, при котором класс тяжелых цепей меняется с IgM на IgG, IgA или IgE. После герминального центра В-клетки развиваются в клетки памяти или плазматические клетки. V(D)J-рекомбинации, соматическая гипермутация и рекомбинация на этапе переключения являются ключевыми процессами, которые могут привести к предрасположенности к развитию лимфомы [1].

Процессы перегруппировки генов Ig необходимы для образования разнообразия В-клеточных рецепторов, но при этом могут происходить сбои и нарушения регуляции, которые приводят к генетическим изменениям: как к крупномасштабным абберациям на хромосомном уровне (что приводит к нарушению регуляции онкогенов, например транслокации *IGH-BCL 2*), так и нарушениям меньшего масштаба (соматические мутации с изменением количества копий генов, которые приводят к расстройству регуляции сигнальных путей в развивающихся лимфоцитах). При В-клеточной НХЛ периодически дисрегулируются внутриклеточные пути управления клеточным циклом, пути передачи сигналов с участием белков BCR, NF- $\kappa$ B, PI3K/AKT/MTOR [3].

Нарушения регуляции специфических онкогенных путей, как правило, можно различать с учетом общепринятой гистологической и иммунофенотипической классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) опухолей из кроветворной и лимфоидной ткани (2008 г.) [3].

Реаранжировку Ig, как правило, выявляют методом блот-анализа или полимеразной цепной реакции (ПЦР). Метод саузерн-блот-гибридизации чрезвычайно специфичный, однако имеет и существенные недостатки: трудоемок, требует высокого качества изучаемой ДНК, длительного времени проведения, обладает относительно невысокой чувствительностью, требует наличия образцов свежей или замороженной ткани. При этом выявление перестройки происходит после рестрикции ДНК с последующей гибридизацией со специфическим зондом [4–6]. Метод дает хорошие результаты относительно генов с высоким комбинаторным материалом — *IgH*, *IgK*, сложнее обстоит дело с генами *IgL*. Применение ПЦР позволяет использовать меньшие количества ДНК. Метод ПЦР имеет ряд преимуществ: высокую скорость, относительно низкую трудоемкость и простоту исполнения; возможность анализировать образцы ДНК более низкого качества, мелкие биоптаты и материал парафиновых блоков; высокую чувствительность — 1–10% и более опухолевых клеток в образце. При исследовании клональности В-клеточных НХЛ недостаточно использовать лишь праймеры к FR3-региону, как это делалось в ранних работах. Анализируя полную перестройку, нужно использовать все три группы праймеров: FR1, FR2 и FR3. При этом можно «пропустить» клональность в случае лимфом с высокой степенью мутаций в V-сегментах (ДВККЛ, ФЛ, лимфома из клеток маргинальной зоны (MALT) и др.). В данной ситуации целесообразно исследовать дополнительные локусы — неполную D-J-перестройку и гены *IgK* или *IgL*. Только после этого можно достоверно судить о наличии/отсутствии клональности [7].

FR3-направленные праймеры позволяют выявить около 60% злокачественных клоновых В-клеток [7]. При сочетании FR2 и FR3 праймеров можно идентифицировать от 70 до 90% новообразований В-клеточной клональности в зависимости от типа заболевания. Подобным образом можно идентифицировать и дифференцировать новообразование, возникшее *de novo*, и рецидив опухоли. Выявленная клональность не является синонимом злокачественности и не всегда означает наличие НХЛ. Крайне важно интерпретировать результаты молекулярных тестов в контексте всех имеющихся гистологических, клинических и иммуногистохимических данных. Необходимо тесное сотрудничество патолога с молекулярным биологом и клиницистом.

**Транслокация JH/BCL-2.** Ген *BCL-2* кодирует мембранный белок, который локализуется на митохондриях, на гладком эндоплазматическом ретикулуме и перинуклеарной мембране; существует в виде высокомолекулярных комплексов. *BCL-2* яв-

ляется членом BCL-2-семейства регуляторов апоптоза. Противоапоптотическое действие BCL-2 осуществляется с помощью нескольких механизмов. Белок регулирует проницаемость мембран митохондрий и поступление в цитоплазму цитохрома С, который связывается с белком Араф и вызывает активацию каспаз. BCL-2 запускает активацию антиоксидантного пути, предотвращающего высвобождение свободных радикалов, а также регулирует выход кальция из эндоплазматического ретикулума. Роль гиперэкспрессии BCL-2 в развитии ФЛ носит сложный характер. Транслокация происходит на уровне пре-В-клеток, но не препятствует дальнейшему созреванию В-клеток (гены IgH продуктивно перестроены на 2-м аллеле). Клетки-носительницы транслокации успешно проходят антиген-независимый этап дифференцировки и дозревают до стадии наивных В-клеток IgM<sup>+</sup>/IgD<sup>+</sup>. Как и другие наивные клетки, многие из них погибают в течение нескольких дней, поскольку не контактируют с антигеном. Если же клетка-носительница транслокации t(14;18) контактирует с антигеном, она активируется и делится. Потомки этой клетки устойчивы к апоптозу, а на их пролиферацию не влияют обычные механизмы ограничения иммунного ответа. Образовавшийся клон клеток длительно персистирует. Со временем в нем накапливаются дополнительные генетические повреждения, что приводит к возникновению НХЛ. В большинстве (70–80%) ФЛ выявляют транслокации t(14;18)(q32;q21) с участием генов *IgH* и *Bcl-2*. Вторичные генетические повреждения при ФЛ менее постоянны. Делеция 6q27 отмечена лишь в 27% случаев. Большинство фолликулярных НХЛ со временем эволюционируют в более агрессивные ДВККЛ. Гистологическая трансформация сопровождается утратой функции гена *p53*. В ряде случаев трансформации сопутствует утрата функции гена *INK4A*, кодирующего белок p16 — ингибитор циклинзависимых киназ, обусловленная делецией или гиперметилированием промоторной области.

**JH/BCL-1 t(11;14)(q13;q32).** Транслокация t(11;14), приводит к дерегуляции гена *CCND1*, кодирующего циклин D1, который участвует во вхождении клетки в клеточный цикл (из фазы G0 в G1). Циклин D1 связывается с циклинзависимыми киназами *cdk4* или *cdk6*. Эти комплексы в середине G1 фазы участвуют в фосфорилировании опухолевых супрессоров семейства pRb — негативных регуляторов перехода клетки из фазы G1 в фазу S. В покоящихся клетках pRb и его гомологи дефосфорилированы и образуют комплексы с транскрипционными факторами семейства E2F (E2F-DP). Фосфорилирование pRb приводит к высвобождению E2F-DP, последние поступают в ядро и индуцируют экспрессию генов, обеспечивающих S-фазу клеточного цикла (репликацию ДНК). Таким образом, гиперэкспрессия циклина D1, избыток комплексов циклин/циклинзависимые киназы могут приводить

к выключению супрессорной активности pRb, что способствует нерегулируемой клеточной пролиферации. Большое количество дополнительных хромосомных нарушений и наличие амплификации отдельных локусов характерно для бластоидного варианта НХЛ из клеток мантии, имеющего наиболее неблагоприятный прогноз. Известны описания семейных случаев данного заболевания. Отмечено, что НХЛ из клеток мантии во втором поколении диагностируются в более молодом возрасте и им свойственны более агрессивное клиническое течение и бластная морфология опухоли.

**PAX-5/IgH t(9;14)(p13;q32).** Уход от терминальной дифференцировки — признак лимфоплазмозитарной НХЛ. В 50% этих опухолей выявляют транслокацию t(9;14)(q13;q32) с участием локуса Ig и гена *PAX-5*, белок которого (PAX-5) — транскрипционный фактор, активирующий различные гены В-клеток и необходимый для коммитирования ранних гемопоэтических предшественников в В-клеточную линию. PAX-5 может подавлять экспрессию другого транскрипционного фактора — ХВР1, которая необходима для дифференцировки в плазматические клетки. В норме транскрипцию PAX-5 контролирует транскрипционный репрессор BLIMP1 (B-lymphocyte-induced maturation protein 1), однако в результате транслокации экспрессия PAX-5 утрачивает такую зависимость. Гиперэкспрессия PAX-5 блокирует дифференцировку в плазматические клетки. В значительной степени это определяет клиническую картину лимфоплазмозитарной НХЛ: опухолевый клон «заморожен» на стадии перехода «герминальная клетка — плазматическая клетка». В типичных случаях лимфоплазмозитарной НХЛ всегда имеются признаки соматической гипермутации, но нет сдвига изотипа (что подтверждается секрецией IgM).

**API2/MLT, t(11;18)(q21;q21).** В 30–50% случаев MALT-лимфом выявляют транслокацию t(11;18)(q21;q21), которая приводит к образованию и экспрессии химерного продукта генов *API2-MLT*. Высокая экспрессия API2 (apoptosis inhibitor-2) в лимфоцитах селезенки и тимуса может блокировать апоптоз. MLT (MALT lymphoma translocation) играет важную роль в субклеточной локализации и стабильности химерного продукта [8]. В норме API2 локализуется как в цитоплазме, так и в ядре, а MLT — только в цитоплазме. По отдельности API2 и MLT быстро разрушаются протеасомами. Химерный продукт API2-MLT локализуется только в цитоплазме и длительно остается стабильным. Таким образом, транслокация приводит к появлению стабильного химерного белка, оказывающего антиапоптотическое действие. MALT-лимфомы характеризуются низкой фракцией пролиферирующих клеток, основной патогенетический механизм этих опухолей — дефект апоптоза.

**BCL-6 транслокации.** ДВККЛ гетерогенна по морфологии, клинической картине, реакции

на лечение, что частично объясняется разными вариантами возникновения этой опухоли: она может возникать *de novo* или развиваться на фоне существующей лимфомы из зрелых клеток в результате трансформации. Гетерогенность ДВККЛ отчасти может быть объяснена при анализе профиля экспрессии генов при этой форме НХЛ. При сравнении профилей экспрессии генов больных ДВККЛ и наивных В-клеток, активированных В-клеток, В-клеток центров фолликулов и, наконец, В-клеток памяти, установлено, что ДВККЛ разделяется на два варианта. Для первого характерно наличие клеток центров фолликулов, для второго — активированных клеток на постфолликулярных стадиях. Первый вариант получил название ДВККЛ из клеток герминального центра, второй — ДВККЛ из активированных В-клеток. У больных с первым вариантом ответ на терапию регистрируют в 75%, со вторым — только в 25% случаев. Состояние генов Ig при этих вариантах ДВККЛ также различно. При ДВККЛ из клеток герминального центра механизм соматической гипермутации не выключен. При ДВККЛ из активированных клеток постгерминального уровня внутриклоновой гетерогенности нет, соматическая гипермутация завершена. Наиболее частыми аномалиями при ДВККЛ являются различные нарушения района 3q27, содержащего ген *BCL-6*. Белок *BCL-6* выполняет регулируемую функцию и подавляет транскрипцию генов. У человека высокий уровень *BCL-6* выявляют исключительно в В-клетках центров фолликулов — как в центробластах, так и в центроцитах, и не отмечают в клетках пре- и постфолликулярных стадий. В отсутствие *BCL-6* (у нокаутных по *BCL-6* мышей) зародышевые центры лимфоидных фолликулов не образуются. Таким образом, *BCL-6* является ключевым регулятором формирования и нормальной функции зародышевых центров. Прекращение экспрессии *BCL-6* необходимо для дальнейшей дифференцировки В-клеток. Лocus 3q27 не имеет постоянной хромосомы-партнера, но все транслокации с его участием характеризуются одной особенностью: кодирующая область *BCL-6* всегда остается интактной. В результате транслокации происходит замещение промотора, то есть последовательности, регулирующей экспрессию *BCL-6*.

В норме *BCL-6* подавляет экспрессию генов, участвующих в активации В-клеток, воспалении и терминальной дифференцировке лимфоцитов. Одной из основных мишеней *BCL-6* является белок *BLIMP1*, служащий ключевым регулятором терминальной дифференцировки В-лимфоцитов в плазматические клетки, блокирует передачу сигнала через В-клеточный рецептор, сдвиг изотипа, соматическую гипермутацию и другие функции В-клеток. Таким образом, *BLIMP1* вызывает глобальные изменения, в результате чего клетки терминальной дифференцировки, то есть плазматические, очень мало напоминают по профилю экспрессии зрелые

В-клетки. В ходе нормальной дифференцировки В-клеток *BLIMP1* и *BCL-6* образуют регуляторную петлю с отрицательной обратной связью, подавляют экспрессию друг друга. В зародышевых центрах лимфоидных фолликулов большинство В-клеток экспрессируют *BCL-6* и не экспрессируют *BLIMP1*. Меньшая часть клеток, возможно, дифференцирующаяся в плазматические, напротив, экспрессирует *BLIMP1* и не экспрессирует *BCL-6*.

В физиологических условиях лимфоциты зародышевых центров получают мощные активационные сигналы от двух поверхностных рецепторов — CD40 (Т-клетки) и В-клеточного рецептора (антиген). Оба сигнала активируют путь NF- $\kappa$ B, что опосредованно (через IRF4) приводит к резкому снижению уровня *BCL-6*. В результате в клетке преобладает экспрессия *BLIMP1* и запускается терминальная дифференцировка в плазматические клетки. Транслокация с участием гена *BCL-6* приводит к тому, что его экспрессия не зависит от сигналов, поступающих через В-клеточный рецептор и CD40. В итоге происходит блок дифференцировки в плазматические клетки, «замораживание» клеток — носительниц транслокаций на стадии зародышевого центра, что способствует бесконтрольной пролиферации. Длительное персистирование клетки на стадии герминального центра может провоцировать появление вторичных онкогенных нарушений, возникающих в результате ошибок соматической гипермутации и сдвига изотипа, что приводит к развитию НХЛ.

***С-МУС транслокации.*** При лимфоме Беркитта происходит реципрокная транслокация участков хромосом 8 и 14. В результате участок хромосомы 8q24, содержащий *c-MYC*, транслоцируется на участок хромосомы 14 (14q32), в зону действия гена *IgH*, что приводит к нарушению регуляции экспрессии протоонкогена *MYC*. Белок *MYC* представляет собой повсеместно экспрессируемый ядерный фосфопротеин bHLH-LZIP, который работает как транскрипционный фактор, регулирующий клеточную пролиферацию, дифференцировку и апоптоз [9]. Основным следствием гиперэкспрессии *MYC* является усиление пролиферации клеток. Транслокация t(8;14)(q24;q32) при лимфоме Беркитта наблюдается примерно в 80% случаев; в 10% происходит другой вариант реципрокной транслокации с встраиванием участка 8q24, несущего *c-MYC* в хромосому 2, вблизи генов *IgL* — t(8;22)(q24;q11) или t(2;8)(p11;q24). Клетки лимфомы Беркитта наследуют от своего нормального аналога, центробласта, способность к интенсивному делению (каждые 6–7 ч). Этим объясняется, с одной стороны, крайне агрессивное течение заболевания, с другой — высокая курабельность при адекватной интенсивной химиотерапии.

Молекулярными методами можно определить и множество **других цитогенетических аномалий**. Делеции группы хромосом 13q14 и 11q, вероятно, —

наиболее распространенные цитогенетические аномалии при НХЛ из малых лимфоцитов/хроническом лимфолейкозе (В-ХЛЛ). В-ХЛЛ без мутаций вариабельного региона (U-CLL) характеризуется прогрессирующим течением, особым спектром цитогенетических нарушений. Делеция 13q как единственная аномалия встречается в 26% наблюдений, трисомия 12 — в 19%, делеция 11q — в 27%, делеция 17p — в 10%. Выявление повторяющихся аномалий показывает, что протоонкогены, повреждаемые в результате этих aberrаций, играют важную роль в клетках, из которых возникает В-ХЛЛ.

Наиболее вероятным кандидатом на роль тумор-супрессорного гена при В-ХЛЛ в районе 11q22.3-q23.1 является ген *ATM* (Ataxia telangiectasia mutated). В настоящее время также показано, что *ATM* принимает участие в патогенезе Т-пролимфоцитарного лимфолейкоза. *ATM* содержит мутации и не экспрессируется при В-ХЛЛ с делецией 11q. Делеции 17p13 повреждают опухолевый супрессор *TP53*, кодирующий белок p53. Трисомия 12 как генетическая aberrация, вероятно, ведет к увеличению «дозы гена». Наиболее интересен в плане возможного влияния эффекта «увеличения дозы гена» белок гена *MDM2*, который связывается с p53 и инактивирует его. Гиперэкспрессия *MDM2* таким образом приводит к блокированию апоптоза, индуцируемого повреждениями генома.

**Т-клеточные опухоли.** Перестройки генов *Ig* и Т-клеточных рецепторов (Т-cell receptor — TCR) — природный механизм, обеспечивающий многообразие антител и Т-клеточных рецепторов. Генетические реаранжировки этих генов происходят в ранней стадии развития Т-лимфоцитов и позволяют каждой клетке экспрессировать уникальный TCR. Иными словами, Т-лимфоциты различаются на генетическом уровне. Гены различных TCR перестраиваются по аналогичному механизму, но с рядом особенностей и в определенном порядке. Так, вначале происходит перестройка гена дельта-цепей (*TCRD*), затем *TCRG*, следом *TCRB* и, наконец, гена альфа-цепей (*TCRA*). Таким образом, различают перестройки TCR $\delta$  (хромосомы 14q11), TCR $\gamma$  (7q15), TCR $\beta$ ; (7q34) и TCR $\alpha$  (14q11). Основные методы ПЦР для выявления TCR, как правило, направлены на определение клональности TCR $\beta$  или TCR $\gamma$ . Из-за сложности локуса TCR $\beta$  при определении перестроек с помощью ПЦР требуется большое количества праймеров. Определение реаранжировок в области TCR $\gamma$  является менее сложным. ПЦР-анализ с праймерами, направленными против V $\gamma$ 1–8, V $\gamma$ 9, V $\gamma$ 10 и V $\gamma$ 11, связанных с мультиплексированием J региона праймеров, позволяет выявить более 90% клональных клеточных новообразований.

**Транслокация t(2;5)(p23;q35).** Анапластическая крупноклеточная лимфома ALK<sup>+</sup> в 90% случаев характеризуется хромосомной транслокацией t(2;5)(p23;q35) с вовлечением гена рецепторной тирозин-

киназы — *ALK* (анапластической лимфомной киназы), локализуемого на хромосоме 2, и гена *NPM* (нуклеофосмина/B23), локализуемого на хромосоме 5. Эта реаранжировка приводит к образованию химерного гена *ALK/NPM*, который кодирует конститутивный функциональный активный химерный белок. В настоящее время надежные МкАТ (клоны ALK-1, ALKc и к белку p80-NPM-ALK) позволяют иммуногистохимически определять транслокацию *ALK*, не прибегая к FISH-методу. Наиболее частой aberrацией кариотипа с вовлечением гена *ALK* является t(2;5) (до 75–85% с реаранжировкой *ALK*). В остальных 25% ALK<sup>+</sup> лимфомах, отмечают вариабельные реаранжировки с вовлечением гена *ALK* хромосомы 2 и генов *TPM3*, *TPM4*, *TFG*, *ATIC*, *Clathrin*, *Moesin*, *MYH9*, *AJO17*; например, t(1;2)(q21;p23), инверсия хромосомы 2(p23;q35), t(2;3)(p23;q21), t(2;17)(p23;q23), t(2;19)(p23;p13.3), t(2;22)(p23;qll.2), t(X;2)(qll-12;p23).

В классификации ВОЗ 2008 г. выделяют две нозологические формы: анапластическую крупноклеточную лимфому ALK<sup>+</sup> и анапластическую крупноклеточную лимфому ALK<sup>-</sup>, различающиеся по патогенезу, ответу на лечение и прогнозу. ALK<sup>+</sup> встречается у детей, подростков и взрослых, характеризуется нодальной локализацией с частым вовлечением костей, костного мозга, подкожно-жировой ткани, селезенки. Для ALK<sup>-</sup> свойственно вовлечение желудочно-кишечного тракта, печени, кожи.

Таким образом, современные представления о НХЛ претерпели существенные изменения. Изменился сам принцип классифицирования лимфом. Определение каждой нозологической формы НХЛ сегодня зависит не столько от «внешних признаков» — морфологии и клинической картины, сколько от того, из какой субпопуляции лимфоцитов она возникла, и какие молекулярные события произошли в клетке-предшественнице. Характеристика молекулярно-генетических особенностей разных типов НХЛ быстро прогрессирует. Ожидается, что будут выявлены дополнительные общие варианты для различных подтипов НХЛ, и, возможно, будут идентифицированы пан-лимфомные локусы. Важная роль отводится генетической предрасположенности к развитию лимфоидных новообразований. Интенсивно исследуются дополнительные факторы для расширения панели прогностических и диагностических маркеров при НХЛ. Углубленные сведения об этиологии и патогенезе НХЛ будут способствовать пониманию того, как предотвратить и лечить указанные формы злокачественных новообразований [2].

На сегодня молекулярно-генетическое исследование клональности В- и Т-лимфоцитов — надежный метод комплексного анализа, который в контексте гистологических, клинических и иммуногистохимических данных эффективно помогает установить или подтвердить диагноз.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ  
ЛИТЕРАТУРЫ

1. **Nogai H, Dorken B, Lenz G.** Pathogenesis of non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2011; **29** (14): 1803–11.
2. **Cerhan JR, Slager SL.** Familial predisposition and genetic risk factors for lymphoma. *Blood* 2015; **126** (20): 2265–73.
3. **Blombery PA, Wall M, Seymour JF.** The molecular pathogenesis of B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Eur J Haematol* 2015; **95**: 280–93.
4. **Korsmeyer SJ, Hieter PA, Revetch JV, et al.** Developmental hierarchy of immunoglobulin gene rearrangements in human leukemic pre-B-cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1981; **78**: 7096–100.
5. **Cossman J, Uppenkamp M, Sundeen J, et al.** Molecular genetics and the diagnosis of lymphoma. *Arch Pathol Lab Med* 1988; **112**: 117–27.
6. **Pascual V, Capra JD.** Human immunoglobulin heavy-chain variable region genes: organization, polymorphism, and expression. *Adv Immunol* 1991; **49**: 1–74.
7. **Abdel-Reheim FA, Edwards E, Arber DA.** Utility of a rapid polymerase chain reaction panel for the detection of molecular changes in B-cell lymphoma. *Arch Pathol Lab Med* 1996; **120**: 357–63.
8. **Ярилин АА.** Иммунология. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 749 с.
9. **Чехун ВФ, Юрченко ОВ.** Современные молекулярно-биологические аспекты В-клеточных неходжкинских злокачественных лимфом. *Здоров'я України (онкологія)* 2015; **1** (37): 278–9.

MOST COMMON  
MOLECULAR-GENETIC CHANGES  
IN NON-HODGKIN'S LYMPHOMAS

*I.A. Kriachok, K.O. Ulyanchenko, A.V. Martynchyk,  
M.V. Inomistova, K.S. Filonenko*

**Summary.** *Non-Hodgkin's lymphomas are heterogeneous group of malignant diseases that develop from the lymphatic system. Non-Hodgkin's lymphomas result from the accumulation of genetic aberrations promoting selective growth of the malignant clone. Genetic defects in lymphomas are highly specific and include translocations, deletions, which may arise as a result of recombination errors or errors of isotype's shift. This article provides a brief overview of these disorders.*

**Key Words:** non-Hodgkin's lymphomas, translocations, deletions.

**Адрес для переписки:**

Ульянченко Е.О.  
03022, Киев, ул. Ломоносова, 33/43  
Национальный институт рака  
E-mail: kate.ulianchenko@gmail.com

Получено: 29.02.2016