

VLOGA OKUŽB PRI LIMFOMIH IN LEVKEMIJAH

Barbara Jezeršek-Novaković

UVOD

Vzroki za nastanek večine limfomov so neznani. Tako kot vse vrste raka so tudi limfomi genske bolezni in zato velikokrat povezani z različnimi znanimi genskimi sindromi. V večini teh primerov gre za spremembe v delovanju imunskega sistema. Znana je tudi povezava z delovanjem dejavnikov iz okolja, ki neposredno spreminjajo gensko zasnovo – npr. infekcijski dejavniki (ti sicer prav tako lahko vplivajo na delovanje imunskega sistema), ali pa takšnimi, ki spremenijo metilacijski status DNK in s tem zmotijo izražanje cele vrste genov (1). Podobno velja za akutne levkemije, kjer kot možne vzročnike navajajo ionizirajoče žarčenje, zdravljenje s citostatiki, dejavnike iz okolja (cigaretni dim, benzen), obstaja pa tudi povezava z nekaterimi genskimi boleznimi in infekcijskimi dejavniki (2).

Viruse štejemo med najpomembnejše biološke karcinogene dejavnike. V skupino onkogenih virusov štejemo številne DNK-viruse – hepadnaviruse (virus hepatitisa B – HBV), herpesviruse (Epstein-Barrov virus – EBV, humani herpesvirus 8 – HHV-8), papilomaviruse (humani papilomski virusi – HPV več tipov), poliomaviruse (opičji */simian/* virus 40 – SV40), ter RNK-viruse, kot so predstavniki retrovirusov (humani T-limfocitotropni virus – HTLV, virus humane imunske pomanjkljivosti – HIV) in flavivirusov (virus hepatitisa C – HCV) (3).

Poleg virusov so pomembni biološki karcinogeni dejavniki tudi razne bakterije in nekateri paraziti (4–6).

NeHodgkinovi limfomi

Virusne okužbe

Epstein-Barrov virus

DNK Epstein-Barrovega virusa (tip A ali B) je mogoče dokazati pri 95 % primerov endemičnega Burkittovega limfoma in redkeje pri sporadičnem Burkittovem limfomu. Zaradi občutno manjšega števila primerov sporadičnih Burkittovih limfomov, pri katerih je dokazana EBV, ostajata povezava in mehanizem, prek katerega EBV sproži Burkittov limfom, nezadostno

pojasnjena. Možno je, da zgodnja okužba z EBV v kombinaciji z drugimi dejavniki (malarija, imunska pomanjkljivost) povzroči zvečanje števila prekursorских celic, okuženih z EBV, in verjetnost genskih sprememb (7).

EBV je povezan tudi z nastankom ekстранodalnega celičnega limfoma NK/T (nazalnega tipa), postransplantacijskih limfoproliferacijskih bolezni, nekaterimi limfomi, povezanimi z aidsom, in drugimi, ki so povezani s prirojeno imunsko pomanjkljivostjo. Praktično vsi z aidsom povezani primarni limfomi centralnega živčevja imajo genom EBV v tumorskih celicah, medtem ko je ta pri ostalih z aidsom povezanih limfomih manj pogost. Po okužbi z EBV normalni imunski mehanizmi, ki jih posredujejo T-limfociti, zavrejo proliferacijo celic B, ki jo sproži EBV. Pri bolnikih z zavrtlo T-celično imunostjo pa kloni celic B, transformiranih z EBV, nemoteno proliferirajo, da nastane limfom. Jedrnih proteini, povezani z EBV, so pri Burkittovem limfomu drugačni od tistih pri velikoceličnem limfomu. Latentni membranski protein 1 EBV je virusni analog receptorja za faktor tumorske nekroze (TNF). Aktivnost tega proteina je podobna aktivnosti aktiviranega CD40 in je predpogoj za transformacijo celic B *in vitro* z EBV. Pri EBV-pozitivnih z aidsom povezanih limfomih in postransplantacijskih limfoproliferacijskih boleznih se latentni membranski protein 1 veže na člane družine faktorjev, povezanih z receptorjem TNF, in aktivira transkripcijski faktor NF κ B, kar spodbuja proliferacijo celic. EBV so tudi dokazali v povezavi s HHV-8 pri primarnih efuzijskih limfomih (8, 9).

Humani T-limfocitotropni virus tip 1

Humani T-limfocitotropni virus tip 1 (HTLV-1) je bil prvi humani retrovirus, za katerega so dokazali povezavo z nastankom malignoma. Je RNK-virus tip C, ki povzroča limfom/levkemijo T odraslih. HTLV-1 se prenaša prvenstveno z dojenjem, spolnimi kontakti in transfuzijo krvi. Latentno obdobje od okužbe do razvoja limfoma/levkemije T odraslih traja več desetletij. Okužba s HTLV-1 in limfom/levkemija T odraslih sta najpogostejša v južni Japonski, Južni Ameriki, Afriki in na Karibih, redko limfom/levkemijo T odraslih ugotovijo v ZDA. V endemskih območjih je več kot 50 % vseh ne-Hodgkinovih limfomov limfomov/levkemij T odraslih, čeprav se bolezen razvije le pri približno 5 % okuženih s HTLV-1. Genom HTLV-1 vključuje regulatorni *tax*-gen, ki kodira močan transkripcijski aktivator številnih genov in je najverjetneje odgovoren za transformacijsko sposobnost HTLV-1 (10).

Humani herpesvirus 8

Ta virus so prvič dokazali v celicah Kaposijevega sarkoma, povezanega z aidsom. Povezan je tudi z nastankom multicentrične Castlemanove bolezni. HHV-8 je član gamaherpesvirusne poddružine in je najverjetneje v povezavi

z EBV vpleten v nastanek primarnega efuzijskega limfoma. Mehanizem, po katerem HHV-8 stimulira proliferacijo limfocitov, ni znan. Morda je HHV-8 potreben za transformacijo limfocitov B z EBV (11).

Virus hepatitis C

Tudi okužba z virusom hepatitis C (HCV) je verjetno povezana z nastankom ne-Hodgkinovih limfomov. Okužba s HCV je namreč močno povezana z esencialno mešano krioglobulinemijo, ki pa korelira z indolentnimi limfomi. Razne raziskave so pokazale signifikantno večje število oseb, okuženih s HCV, med bolniki z B-celičnimi limfomi kot med kontrolnimi osebami. V Italiji pomeni okužba s HCV trikrat večjo ogroženost z B-celičnim limfomom in enega od 20 primerov B-limfomov lahko pripišemo okužbi s HCV. Ta povezava pa je manj očitna v deželah z manjšo incidenco okužb s HCV. Povezava je najmočnejša pri limfoplazmacitoidnem limfomu. Neoplastična transformacija je verjetno povezana s kronično antigensko stimulacijo celic B s HCV. Genom HCV so odkrili v vzorcih B-celičnih limfomov, ter v limfomskih celicah dokazali proteine, povezane s HCV (12).

Opičji virus 40

Nekatera poročila navajajo, da je v nastanek ne-Hodgkinovih limfomov lahko vpleten opičji virus SV40 (*simian virus 40*). Ta virus je opičji poliomavirus – kontaminant Salkove vakcine proti poliomielitisu – in ima dokazan karcinogeni potencial v testiranjih na laboratorijskih živalih *in vivo*. Nekateri raziskovalci poročajo o najdbi DNK SV40 v več kot 40 % tkivnih vzorcev ne-Hodgkinovih limfomov (13).

Humani T-limfocitotropni virus tip 2

Humani T-limfocitotropni virus tip 2 (HTLV-2) *in vitro* transformira celice T. Jasnih dokazov, da HTLV-2 povzroča limfoidne neoplazme pri ljudeh, ni, izolirali pa so ga pri bolniku z atipično T-celično dlakastocelično levkemijo (14).

Bakterijske okužbe

Helicobacter pylori

Številni dokazi povezujejo okužbo s *Helicobacter pylori* z želodčnim limfomom MALT. *Helicobacter pylori* najdemo v želodčni sluznici bolnikov z maltomi želodca. Razvoj maltomov želodca je najverjetneje večstopenjski proces, ki se začne s kolonizacijo želodčne sluznice s *Helicobacter pylori*.

Nastane kronična antigenska stimulacija, gastritis, posledično pa razvoj malignih B-celičnih klonov. Stimulacija z antigeni, povezanimi s *Helicobacter pylori*, je odvisna od seva bakterije in je posredovana z limfociti T (6).

Campylobacter jejuni

Campylobacter jejuni so dokazali v tkivnih vzorcih bolnikov z imunoproliferacijsko boleznijo tankega črevesja (bolezen verig α) (15).

Borrelia burgdorferi

Dokazali so povezavo med *Borrelia burgdorferi* in primarnim kožnim B-celičnim limfomom, saj so bakterijo našli v limfomskih kožnih lezijah. Tudi tu je v mehanizmu verjetno vpletena kronična antigenska stimulacija v koži zaradi okužbe z *Borrelia burgdorferi* (16).

Chlamidia psittaci

Chlamidia psittaci je morda povezana z nastankom marginalnoceličnega limfoma očesnih adneksov, dokončnih zaključkov o tem še ni (17).

Hodgkinov limfom

Čprav so Hodgkinov limfom diagnosticirali pri bolnikih z aidsom, ni dokazov o neposredni povezavi Hodgkinovega limfoma z zavrtjo imunostjo pri aidsu. Vse več pa je dokazov o virusni etiologiji Hodgkinovega limfoma. Povezava med Hodgkinovim limfomom in dejavniki v otroštvu, ki manjšajo izpostavljenost infekcijskim dejavnikom, vodi k hipotezi, da epidemiološke značilnosti Hodgkinovega limfoma oponašajo značilnosti virusne okužbe, ki ima od starosti odvisen odziv na okužbo.

Kdor je prebolel infekcijsko mononukleozo, je dva do trikrat bolj ogrožen s Hodgkinovim limfomom. EBV so dokazali pri približno 50 % primerov klasičnega Hodgkinovega limfoma v industrializiranih zahodnih državah in pri več kot 90 % primerov v nerazvitih državah. Verjetno je EBV v teh primerih povezan z nastankom Hodgkinovega limfoma. Ekspresija latentnih virusnih proteinov v celicah Hodgkinovega limfoma (jedrnega antigena 1 Epstein-Barr ni, so pa latentni membranski proteini) je drugačna kot pri Burkittovem limfomu (okužene celice manjšajo izražanje latentnih virusnih genov z namenom izogniti se gostiteljevemu imunskemu sistemu) in imunoblastnega limfoma pri imunsko oslabljenih bolnikih (celice, okužene z EBV, izražajo

celoten set latentnih virusnih genov). Latentna membranska proteina 1 in 2 aktivirata transkripcijski faktor NF κ B, ki je izrazito aktiven pri Hodgkinovem limfomu. Okužba z EBV verjetno nekako "skriva" okužene celice B, tako da jih imunski sistem ne prepozna, in celicam omogoči t.i. "preživitvene signale" (18).

Akutne levkemije

Virusi, še posebej RNK-retrovirusi, so dokazano povezani z nastankom raznih malignomov pri eksperimentalnih živalih, vključno z levkemijo pri miših in mačkah. HTLV-1 je povzročitelj limfoma/levkemije T odraslih. Da so retrovirusi povzročiteljev akutnih levkemij pri ljudeh, ni dokazano. EBV je vpleten v nastanek akutnih B-celičnih levkemij in predvsem endemičnega Burkittovega limfoma. EBV pospeši proliferacijo okuženih celic B, kar v kombinaciji z drugim dejavnikom (največkrat z aktivacijo onkogene *myc*) povzroči klonalno neoplastično proliferacijo. Okužba z RNK- in DNK-virusi ni bila nikoli potrjena kot neposredni vzročnik akutnih levkemij (2).

Limfomi, povezani z aidsom

Bolniki z aidsom so kar 250-krat bolj ogroženi z B-celičnim limfomom kot ostala populacija. Med limfomske entitete, ki so značilne pri bolnikih z aidsom, štejemo Burkittov limfom, difuzni velikocelični B-limfom – centroblastni, primarni možganski difuzni velikocelični B-limfom, difuzni velikocelični B-limfom – imunoblastni, primarni efuzijski limfom in plazmablastni limfom. Pogosteje kot v ostali populaciji se pojavljajo še Hodgkinov limfom, polimorfne limfoproliferacijske bolezni, sorodne po transplantacijskim limfoproliferacijskim boleznim, limfomatoidna granulomatoza, občasno tudi multicentrična Castlemanova bolezen. Vzroki za nastanek limfomov so kombinacija pomanjkljivega delovanja imunskega sistema, neustrezne regulacije delovanja imunskega sistema in delovanja onkogenih virusov. Med onkogenimi virusi sta v nastanek z aidsom povezanih limfomov vpletena EBV in HHV-8. Z EBV je povezanih približno 50 % Burkittovih limfomov, 30 % difuznih velikoceličnih B-limfomov – centroblastnih, 100 % primarnih možganskih difuznih velikoceličnih B-limfomov, več kot 80 % difuznih velikoceličnih B-limfomov – imunoblastnih, več kot 90 % primarnih efuzijskih limfomov in več kot 70 % plazmablastnih limfomov. HHV-8 pa je vpleten v nastanek vseh primarnih efuzijskih limfomov in redkih difuznih velikoceličnih B-limfomov – imunoblastnih in plazmablastnih limfomov. Okužbo z EBV dokažemo pogosteje tudi pri Hodgkinovem limfomu, pove-

zanem z aidsom (80–100 %), kot pri primarnem Hodgkinovem limfomu (15–60 %) (8, 19).

ZAKLJUČEK

Okužbe z virusi in bakterijami so vpletene v nastanek nekaterih podtipov limfomov in levkemij. Sicer pa okužbe pomembno vplivajo tudi na prognozo bolnikov s hematološkimi malignomi, saj so poleg osnovne bolezni najpogostejši vzrok smrti pri teh bolnikih.

LITERATURA

1. Chiu BC, Weisenburger DD. An update of the epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma. *Clin Lymphoma* 2003; 4: 161-8.
2. Scheinberg DA, Maslak PG, Weiss MA. Management of acute leukemias. In: DeVita VTJr, Hellman S, Rosenberg SA, editors. *Cancer. Principles and practice of oncology*. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2005: 2088-120.
3. Howley PM, Ganem D, Kieff E. DNA viruses. In: DeVita VTJr, Hellman S, Rosenberg SA, editors. *Cancer. Principles and practice of oncology*. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2005: 173-184.
4. Cheever AW. Schistosomiasis and neoplasia. *J Natl Cancer Inst* 1978; 61: 13–8.
5. Enno A, O'Rourke JL, Howlett CR, Jack A, Dixon MF, Lee A. MALToma-like lesions in the murine gastric mucosa after long-term infection with *Helicobacter felis*. A mouse model of *Helicobacter pylori*-induced gastric lymphoma. *Am J Pathol* 1995; 147: 217–22.
6. Parsonnet J, Hansen S, Rodriguez L, Gelb AB, Warnke RA, Jellum E, et al. *Helicobacter pylori* infection and gastric lymphoma. *N Engl J Med* 1994; 330: 1267–71.
7. Young LS, Murray PG. Epstein-Barr virus and oncogenesis: From latent genes to tumors. *Oncogene* 2003; 22: 5108-21.
8. Gaidano G, Carbone A, Dalla-Favera R. Genetic basis of acquired immunodeficiency syndrome-related lymphomagenesis. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1998; 23: 95-100.
9. Liebowitz D. Epstein-Barr virus and a cellular signaling pathway in lymphomas from immunosuppressed patients. *N Engl J Med* 1998; 338: 1413-21.
10. Overbaugh J. HTLV-1 sweet-talks its way into cells. *Nat Med* 2004; 10: 20-1.
11. Nador RG, Cesarman E, Chadburn A, Dawson DB, Ansari MQ, Sald J, et al. Primary effusion lymphoma: A distinct clinicopathologic entity associated with the Kaposi's sarcoma-associated herpes virus. *Blood* 1996; 88: 645-56.
12. Musto P. Hepatitis C virus infection and B-cell non-Hodgkin's lymphomas: More than a simple association. *Clin Lymphoma* 2002; 3: 150-60.
13. Vilchez RA, Madden CR, Kozinetz CA, Halvorson SJ, White ZS, Jorgensen JL, et al. Association between simian virus 40 and non-Hodgkin lymphoma. *Lancet* 2002; 359: 817-23.
14. Mulloy JC, Migone T-S, Ross TM, Ton N, Green PL, Leonard WJ, et al. Human and simian T-cell leukemia viruses type 2 (HTLV-2 and STLV-2 (pan-p)) transform T cells independently of Jak/STAT activation. *J Virol* 1998; 72: 4408-12.
15. Lecuit M, Abachin E, Martin A, et al. Immunoproliferative small intestine disease associated with *Campylobacter jejuni*. *N Engl J Med* 2004; 350: 239-48.

16. Munksgaard L, Frisch M, Melbye M, Hjalgrim H. Incidence patterns of Lyme disease and cutaneous B-cell non-Hodgkin's lymphoma in the United States. *Dermatology* 2000; 201: 351-2.
17. Ferreri AJ, Guidoboni M, Ponzoni M, et al. Evidence for an association between *Chlamidia psittaci* and ocular adnexal lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 586-94.
18. Diehl V, Harris NL, Mauch PM. Hodgkin's lymphoma. In: DeVita VTJr, Hellman S, Rosenberg SA, editors. *Cancer. Principles and practice of oncology*. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2005: 2020-75.
19. Carbone A, Gloghini A. AIDS-related lymphomas: from pathogenesis to pathology. *Br J Haematol* 2005; 130: 662-70.