

**UNIVERZITA KARLOVA
PŘÍRODOVĚDECKÁ FAKULTA**

Studijní program: Biologie

Studijní obor: Biologie



Viktoriia Kulinich

Onkogenní signalizace T lymfomů
Tumor Specific Signaling in T-Cell Lymphoma

Bakalářská práce

Vedoucí práce

MUDr. Ondřej Havránek, Ph.D.

Praha, 2022

Poděkování

Děkuji především svému školiteli za vstřícnost, trpělivost, a hlavně za velkou spoustu užitečných rad, které budu využívat i v průběhu dalšího studia. Děkuji také svým přátelům: jejich podpora je pro mě neocenitelná.

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem tuto závěrečnou práci zpracovala samostatně z uvedené literatury a na základě konzultací se svým školitelem. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze, 3. srpna 2022

Podpis _____

Abstrakt

T lymfomy jsou nádorová onemocnění vznikající z T lymfocytů; představují vzácnější variantu non-Hodgkinských lymfomů. Podobně jako ostatní malignity, potřebují nádorové T lymfocyty zajistit signály k vlastnímu růstu, množení a přežití. Využívají k tomu spektrum signálních kaskád, které jsou přítomné i v normálních zdravých buňkách, avšak dokáží je přizpůsobit vlastním potřebám.

Cílem této práce je shrnout dosavadní poznatky o nádorově specifické signalizaci typické pro jednotlivé typy T lymfocytárních malignit, a to jak shodné se signalizací normálních T lymfocytů, tak i pozměněné v důsledku somatických mutací nádorových buněk.

Podrobněji jsou rozebrány zejména časté a důležité pro T lymfomy signální dráhy. Konkrétně se jedná o alterace v dráhách spojených s T buněčným receptorem, JAK/STAT cytokinovou signalizací a signalizací Notch. Všechny tyto dráhy jsou velmi významné pro růst a vývoj T lymfocytů. Není tudíž překvapivé, že jsou tyto signální dráhy v nádorových buňkách často patologicky aktivované či naopak deaktivované.

Klíčová slova: T lymfocyty, non-Hodgkinovy lymfomy, T buněčný receptor, leukemie, JAK/STAT signalizace, Notch signalizace, onkogenní signální dráhy

Abstract

T lymphomas are malignant tumors arising from T cells; they represent a rare variant of non-Hodgkin's lymphomas. As in other cancers, tumor T cells need to modify their signaling to support their growth and survival. T-lymphoma tumor cells are capable to adapt various signaling cascades important also in normal healthy T cells to their benefit.

The aim of this work is to summarize tumor-specific signaling typical for different types of T-cell lymphomas; both, identical to the signaling of normal T lymphocytes and altered by tumor specific somatic mutations.

Detailed focus is on T lymphoma most frequent and important alterations and signaling pathways. These are specifically alterations of signaling pathways associated with T-cell receptor, JAK/STAT cytokine signaling, and Notch signaling. These pathways are particularly important for the differentiation and growth of T lymphocytes in general, therefore, it is not surprising that these pathways are also often pathologically activated or deactivated in tumor cells.

Keywords: lymphocytes, non-Hodgkin lymphomas, T-cell receptor, leukemia, JAK/STAT signaling, Notch signaling, oncogenic signaling pathways

Obsah

Seznam zkratk	1
1. Úvod.....	3
2. Signalizace zdravých T lymfocytů	4
2.1. Aktivace T lymfocytů.....	4
2.2. JAK/STAT signalizace.....	6
2.3. Notch signalizace	6
3. T lymfomy	8
3.1. Nodální lymfomy	9
3.2. Kožní lymfomy	9
3.3. Lymfomy spojené se zažívacím traktem	11
3.4. Lymfomy spojené s viry.....	12
3.5. Anaplastické velkobuněčné lymfomy	13
3.6. Ostatní.....	14
4. Obecné alterace signalizace nádorů včetně T lymfomů.....	15
5. Alterace signalizace T lymfomů	17
5.1. Poruchy signalizace spojené s T buněčným receptorem.....	17
5.2. Poruchy v JAK/STAT signalizaci	20
5.3. Poruchy Notch signalizace.....	21
5.4. Další významné dráhy.....	22
6. Závěr.....	24
Seznam použité literatury.....	25

Seznam zkratek

AITL	angioimmunoblastic T-cell lymphoma	angioimmunoblastický T-lymfom
ALCL	anaplastic large-cell lymphoma	anaplastický velkobuněčný lyfom
ALK	anaplastic lymphoma kinase	-
ATLL	adult T-cell leukemia/lymphoma	adultní T-leukémie/lymfom
C-ALCL	primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma	primární kožní anaplastický velkobuněčný lyfom
CD	cluster of differentiation	diferenciační antigen
CTLA-4	cytotoxic T-lymphocyte antigen-4	-
DAG	diacylglycerol	-
EATL	enteropathy-associated T-cell lymphoma	enteropatický T-lymfom
EBV	Epstein Barr virus	virus Epsteinova a Barrové
FasL	Fas ligand	-
FasR	Fas receptor	-
GAP	GTPase-activating proteins	-
GEF	guanine nucleotide exchange factor	guaninový výměnný faktor
GPCR	G protein-coupled receptors	receptory spřažené s G proteiny
HAVCR2	hepatitis A virus-cellular receptor 2 gene	-
HSTCL	hepatosplenic T-cell lymphoma	hepatosplenický T-lymfom
HTLV-1	human T-cell leukemia virus type I	lidský T-lymfotropní virus
IDO-1	indoleamine 2,3-dioxygenase	indoleamin 2,3-dioxygenáza
IFN	interferon	-
IKK	I kappa B kinase	I kappa B kináza
IL	interleukin	-
ITAM	immunoreceptor tyrosine-based activation motifs	aktivační motiv imunoreceptorů založený na tyrozinu
JAK	Janus kinase	Janusova kináza
LAT	linker for activation of T cells	linker pro aktivaci T buněk
LMP-1	EBV latent membrane protein-1	EBV latentní membránový protein 1
LyP	lymphomatoid papulosis	lymfomatoidní papulóza
MAPK	mitogen-activated protein kinase	proteinkináza aktivovaná mitogenem
MEITL	monomorphic epitheliotropic intestinal T-cell lymphoma	monomorfní epiteliotropní intestinální T-lymfom
MF	Mycosis fungoides	-
MHC	major histocompatibility complex	hlavní histokompatibilitní komplex
mTOR	mechanistic-mammalian target of rapamycin	-

NECD	Notch extracellular domain	extracelulární doména Notch
NF1	neurofibromin	-
NFAT	nuclear factor of activated T-cells	nukleární faktor aktivovaných T buněk
NF- κ B	nuclear factor-kappaB	nukleární faktor kappa B
NICD	Notch intracellular domain	intracelulární doména Notch
NIK	NF- κ B inducing kinase	NF- κ B indukující kináza
NK	natural killer cell	„přirozený zabíječ“
NPM	nucleophosmin	nukleofosmin
PI3K	phosphatidylinositol 3-kinase	fosfatidylinositol-3-kináza
PIP2	phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate	fosfatidylinositol 4,5-bisfosfát
PIP3	inositol trisphosphate	inositoltrisfosfát
PKB, C	protein kinase B, C	proteinkináza B, C
PLC γ	phospholipase C gamma	fosfolipáza C gamma
SH2	Src Homology 2 domain	-
SPTCL	subcutaneous panniculitis T-cell lymphoma	podkožní panikulitický T-lymfom
SS	Sézary syndrome	Sézaryho syndrom
STAT	signal transducers and activators of transcription	-
T _C	cytotoxic T cell	cytotoxický T lymfocyt
TCGA	The Cancer Genome Atlas	-
TCR	T-cell receptor	T buněčný receptor
TFH	T follicular helper	folikulární pomocný T lymfocyt
TGF	transforming growth factor	transformující růstový faktor
T _H	T helper cell	pomocný T lymfocyt
T-LGL	T-cell large granular lymphocytic leukemia	leukémie z velkých granulárních T lymfocytů
TNF	tumor necrosis factor	faktor nekrotizující nádory
TNFR	tumor necrosis factor receptor	receptor faktoru nekrotizující nádory
T-PLL	T-cell prolymphocytic leukemia	T prolymfocytární leukemie
Treg	regulatory T cell	regulační T lymfocyt
WHO	World Health Organization	Světová zdravotnická organizace
wt	wild type	divoký typ

1. Úvod

Lymfomy jsou nádorová onemocnění vznikající nekontrolovaným dělením a růstem buněk imunitního systému (B lymfocytů, T lymfocytů či NK buněk). Jednou z podskupin lymfomů jsou lymfomy vznikající z T lymfocytů. Jedná se o vzácná onemocnění, která se projevují širokou škálou příznaků a jsou obtížně léčitelná. Správný výběr terapeutického postupu je často podmíněn nutností co nejpřesnější identifikace daného konkrétního typu lymfomu.

Klasifikace lymfomů je relativně složitá. Nelze je jednoduše rozdělit na skupiny podle toho, z jakého buněčného typu vznikají jako u většiny jiných nádorových onemocnění. Navíc nejsou ani zdravé T lymfocyty v některých ohledech plně prozkoumané. Různé subtypy T lymfocytů mohou dávat vznik více typům lymfomů zároveň. Kvůli jejich vzácnému výskytu nejsou často známy přesné příčiny vzniku či způsoby udržení růstu nádorových buněk. Klasifikace a zařazení jednotlivých podtypů T lymfomů se tak vedle imunofenotypové charakteristiky nádorových buněk opírá i o klinickou prezentaci a místo výskytu nádoru.

Epidemiologické charakteristiky a popis patologických příznaků jednotlivých typů lymfomů by výrazně přesahovaly objemovou a tematickou náplň práce, takže se o nich budu zmiňovat v příslušných kapitolách jenom okrajově; pokusím se ale vymezit různé typy lymfomů na základě specifických somatických mutací přispívajících k nádorovému fenotypu.

Nádorové buňky musí v organismu obecně splňovat řadu charakteristik: musí zajistit sníženou kapacitu apoptózy, vlastní růstové signály, rezistenci k signálům zastavujícím růst, únik imunitnímu dozoru, či pozměněný metabolismus tak, aby se mohly replikovat, invadovat a metastazovat. Některé z těchto charakteristik jsou lymfomům dané již předem: nemusí zajišťovat invazivitu, jelikož se jedná o buňky pohyblivé v rámci organismu; stejně tak nemusí řešit přísun živin a angiogenezi. Toto mohou být zároveň i některé z důvodů, proč jsou lymfomy relativně nebezpečným a obtížně léčitelným onemocněním.

K výše zmíněným pochodům využívají nádorové buňky též signalizační dráhy, obdobně jako buňky zdravé, avšak přizpůsobují je specificky ke svým potřebám. Cílem této práce je shrnout konkrétní signální dráhy, které jsou tímto způsobem specificky alterované u lymfomů vznikajících z T lymfocytů.

2. Signalizace zdravých T lymfocytů

T lymfocyty jsou buňky adaptivní imunity, které v lidském organismu plní více různých funkcí. Podle imunofenotypu, tedy podle toho, jaké molekuly exprimují na svém povrchu, se T lymfocyty dají dělit na velké množství subpopulací. Ohledně klasifikace jednotlivých subpopulací neexistuje úplně jednoznačný konsensus, ale naprosto základní dělení je na cytotoxické T lymfocyty (T_C) exprimující receptorovou molekulu CD8 a pomocné T lymfocyty (T_H) exprimující receptor CD4. Toto dělení odráží základní typy funkce T lymfocytů při imunitní odpovědi, kdy T_C mají přímý cytotoxický efekt – exprimují cytotoxické enzymy jako perforiny, granzymy a Fas ligandy, prostřednictvím kterých dokáží zničit buňky infikované intracelulárními parazity či buňky těla vlastní, avšak nějakým způsobem poškozené. T_H se pak podílí hlavně na protilátkovém typu imunitní odpovědi a jejich hlavní úlohou je stimulace B lymfocytů k produkci protilátek a cytokinů. Dále existují například regulační T lymfocyty, Treg, které mají supresorovou funkci, a mnoho dalších podtypů (podrobněji se členěním T lymfocytů zabývá například Appay *et al.*).¹ Toto základní rozdělení je ve spojení s T lymfocytárními lymfomy důležitým prognostickým markerem, neboť lymfomy vznikající z T_C mají výrazně odlišný charakter než lymfomy původem z T_H .

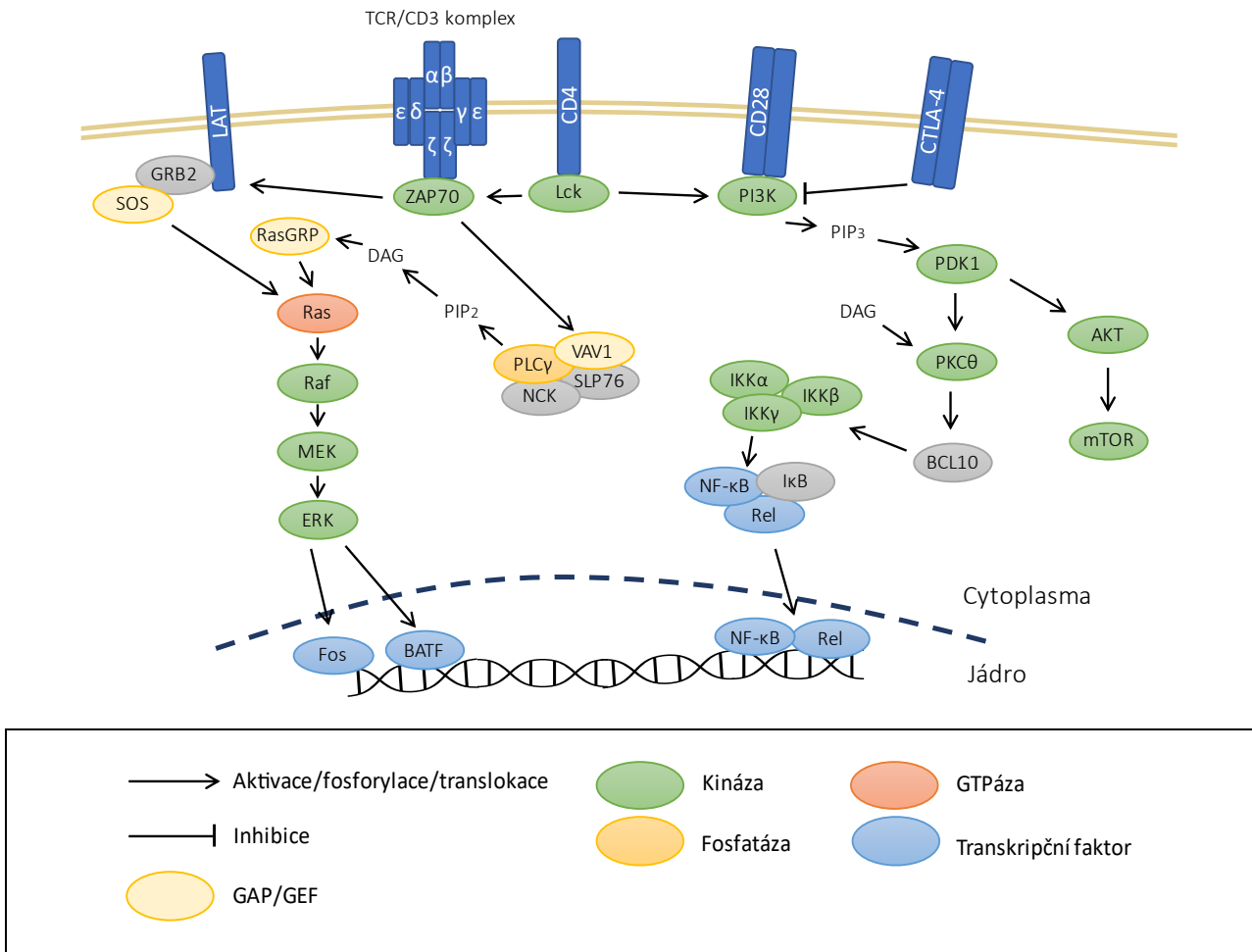
Pro pochopení patologických procesů jednotlivých typů lymfomů je nezbytné porozumění fyziologicky správnému procesu buněčné komunikace dané konkrétní linie. Signalizace T lymfocytů je ve skutečnosti velice komplexní proces složený z komplikovaných a mezi sebou propojených dějů. Zaměřím se proto pouze na několik nejdůležitějších signálních drah se vztahem ke vzniku a podpoře růstu T lymfomů.

2.1. Aktivace T lymfocytů

Zásadní význam pro T lymfocyty, ať už $CD4^+$ nebo $CD8^+$, má T buněčný receptor (T cell receptor, TCR) a s ním spojené signalizační dráhy. TCR slouží jako vlastní detektor antigenu. V průběhu vývoje T lymfocytů dochází k přeskupení relevantních segmentů DNA, které způsobuje vznik TCR jedinečné specifity. Je důležité zmínit, že naprostá většina (kolem 95 %) TCR se skládá z α a β řetězce, zatímco zbytek se skládá z γ a δ řetězce, lišících se mezi sebou strukturou.² Přestože se jedná o stejný typ buněk, T lymfocyty s $\gamma\delta$ TCR mají jinou funkci a vyskytují se na jiných místech lidského organismu než $\alpha\beta$ TCR buňky.^{3,4}

Při stimulaci TCR náležitým ligandem, krátkým peptidem navázaným na MHC I. nebo II. třídy, dochází k aktivaci T lymfocytu z klidového stádia. Samotná transdukce signálu je indukována už přítomností ligandu v komplexu TCR s koreceptorem CD3; dochází ke konformační změně ζ řetězců CD3, které rekrutují adaptorový protein NCK, jehož role není zatím úplně zřejmá.⁵ Zároveň dochází k fosforylaci ITAM sekvence (immunoreceptor tyrosine-based activation motifs) v CD3 kinázou Lck.⁶ Fosforylované tyroziny na ITAM pak vytvářejí vazebná místa pro Src Homology 2 (SH2) domény kinázy ZAP70.⁷ Po navázání ZAP70 je její konformace stabilizována Lck kinázou a aktivní ZAP70 následně fosforyluje LAT (linker pro aktivaci T buněk).⁸ LAT může po fosforylaci asociovat s fosfolipázou C (PLC γ), která dále tvoří druhé posly, či s dalšími proteiny (například s GRB2, Grap, Gads).⁹ GRB2 jako adaptérový protein může dále zprostředkovávat vazbu na proteiny SOS a SLP-76, což vede k aktivaci GTPáz Ras a Rho.¹⁰⁻¹² Kaskáda

dalších fosforylaci způsobuje aktivaci MAP kinázy ERK, která má schopnost aktivovat řadu transkripčních faktorů (jako například Fos a BATF), což je vlastní funkční odpověď T lymfocytu na podnět.^{13,14} Přehled signalizace v návaznosti na aktivaci TCR je shrnut v obrázku 1.



Obrázek 1: přehled signálních drah spojených s aktivací TCR. Podle Hwang et al.¹⁵

Pro aktivaci T lymfocytů jsou důležité i kostimulační molekuly jako CD28 a CTLA-4. Společnou činností TCR a CD28 je aktivována fosfatidylinositol-3-kináza PI3K, což má za následek tvorbu druhých posílů (diacylglycerolu (DAG) a inositoltrifosfátu (PIP3)), které signál dále propagují k funkční reakci buněk.¹⁶ Aktivují například proteinkinázu C, proteinkinázu B (též AKT kináza) a RasGRP.^{17,18} AKT působí mimo jiné na mTOR, mechanistic-mammalian target of rapamycin, což je serin/threoninová kináza zapojená do regulace homeostázy T lymfocytů.¹⁹

Proteinkináza C (PKC) má schopnost zprostředkovat aktivaci NF-κB dráhy. Pokud je lymfocyt v klidovém stavu, NF-κB se nachází v cytoplasmě navázaný na IκB. Při aktivaci TCR je zároveň aktivován komplex IKK, přispívající k degradaci IκB. Uvolněný NF-κB může translokovat do jádra, kde působí jako transkripční faktor.^{20,21}

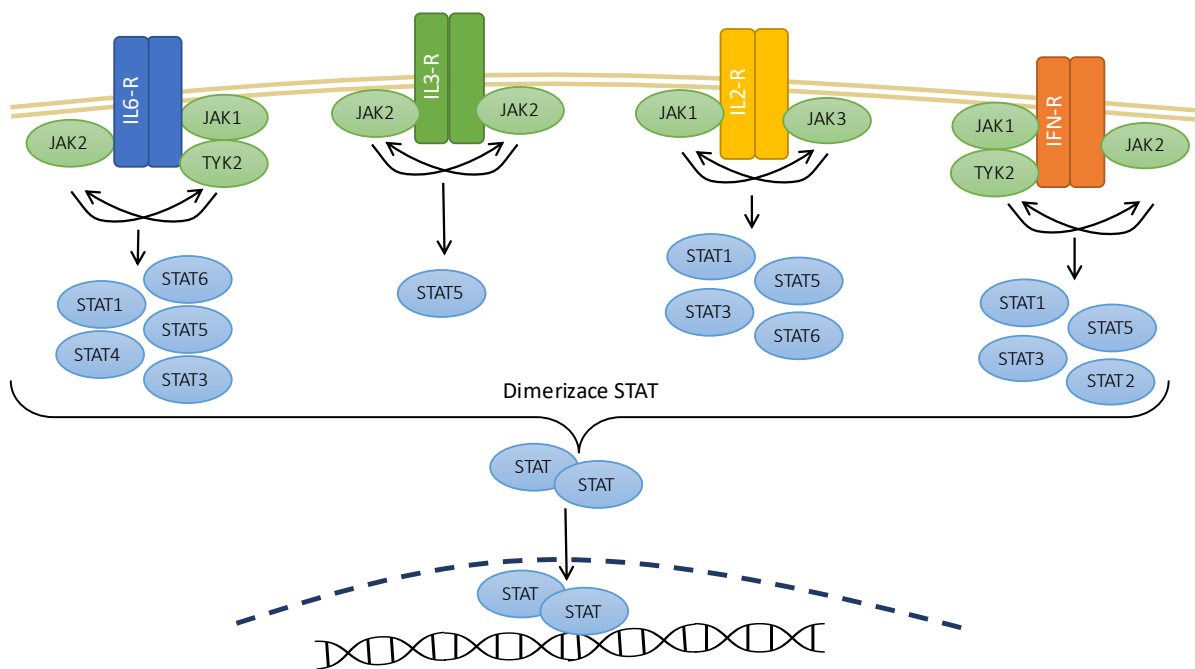
Role CTLA-4 je poněkud odlišná, podílí se především na negativní regulaci aktivace T lymfocytu.^{22,23}

2.2. JAK/STAT signalizace

Reakci T lymfocytů na cytokiny z okolí zprostředkovává JAK/STAT signalizační dráha (obrázek 2). Jejimi hlavními účastníky jsou četné cytokinové receptory, Janusovy kinázy (JAK) a tzv. STAT transkripční faktory (Signal Transducer and Activator of Transcription).

JAK kinázy jsou rodinou cytoplazmatických tyrozinových kináz, které jsou asociovány s různými cytokinovými receptory. Mají velmi typický způsob aktivace – při navázání ligandu na receptor probíhá jejich vzájemná fosforylace (transfosforylace).²⁴ Fosforylace na tyrozinech vytváří vazebná místa pro SH2 doménu STAT faktorů. Po navázání STAT na kinázy následuje jejich fosforylace a homo- či heterodimerizace, která vede k translokaci komplexu do jádra a zahájení transkripce.^{25,26}

STAT faktory se, mimo jiné, účastní diferenciace T lymfocytů do subtypů. Specifita cytokinového receptoru a s ním spojených STAT faktorů způsobuje transkripci genů charakteristických pro konkrétní typ lymfocytů, čímž je zajištěn správný funkční typ imunitní odpovědi.²⁵



Obrázek 2: přehled modulů zapojených do JAK/STAT signalizace. Podle Coskun et al.²⁷

2.3. Notch signalizace

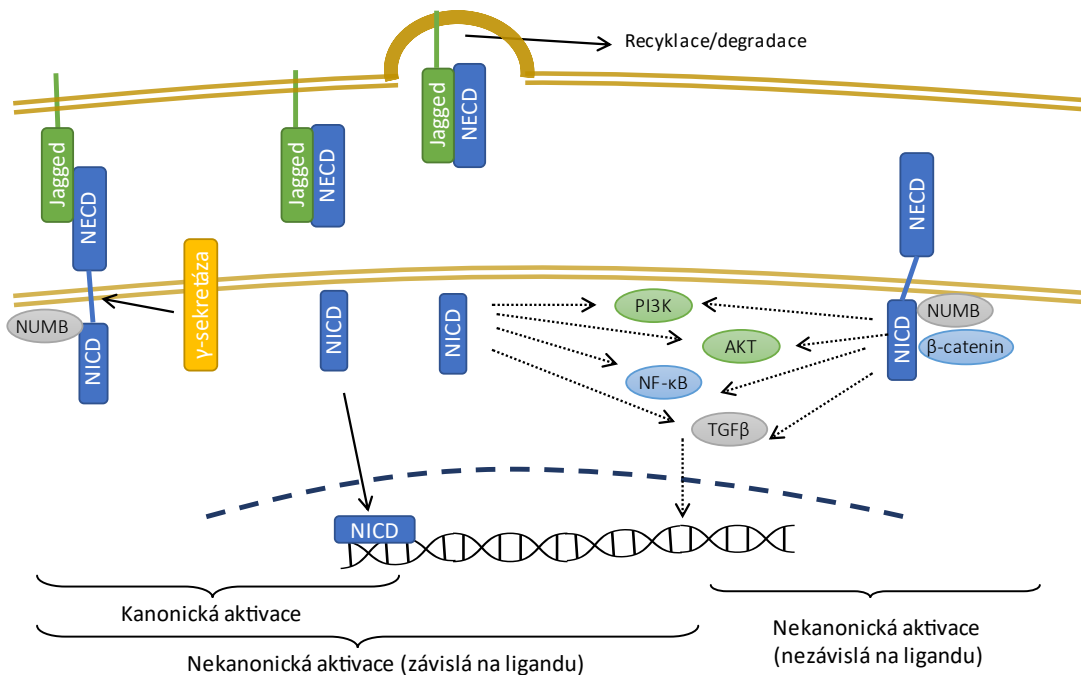
Signalizace Notch v T lymfocytech ovlivňuje širokou škálu pochodů. Proteinový komplex Notch je membránově vázaný receptor, který je zároveň transkripčním faktorem. Notch má extracelulární a intracelulární domény (Notch extracellular domain NECD a intracellular domain NICD); příslušné ligandy jsou většinou také membránově vázané, nicméně mohou mít i sekretovanou formu.^{28,29} Výskyt Notch na

buněčném povrchu je kontrolován ligázami a proteiny Numb a α -Adaptinem.^{30,31} Podle způsobu zahájení signalizace je Notch signalizace rozdělována na kanonickou a nekanonickou (obrázek 3).

Kanonická signalizace začíná, když se na Notch receptor naváže ligand z rodiny Delta nebo Jagged, který způsobí štěpení komplexu ligand-receptor metaloproteinázou ADAM10, přičemž NECD zůstává navázána na ligand a spolu jsou recyklovány nebo degradovány.^{32,33} Zbylá NICD je vyštěpena z membrány γ -sekretázou a putuje do jádra, kde v přítomnosti koaktivátorů působí jako transkripční faktor.^{34,35}

Nekanonická aktivace může být nezávislá na ligandu a zároveň ani nemusí zahrnovat štěpení Notch komplexu. Dobře prozkoumáno bylo například spojení Notch s Wnt/ β -kateninovou dráhou, která právě nevyžaduje přítomnost ligandů Notch. Zatím nejsou identifikovány všechny možné ligandy, způsobující aktivaci Notch; v kontextu T lymfocytů se uvažuje o možné aktivaci prostřednictvím cytokinů, NF- κ B či TCR samotného.³⁶⁻³⁸

Notch signalizace se v T lymfocytech interaguje s řadou dalších drah zapojených do homeostázy lymfocytů. Pokud je aktivována, může podporovat jejich proliferaci, produkci prozánětlivých cytokinů a cytotoxických molekul. Zároveň může mít v důsledku ale i supresorové funkce, jelikož je nezbytná pro funkci regulačních T lymfocytů, které naopak imunitní reakci potlačují.



Obrázek 3: Notch signalizace. Podle Geisler a Strazzabosco.³⁹

3. T lymfomy

T lymfomy jsou závažná onemocnění vznikající nádorovou transformací různých typů T lymfocytů. Klasifikace T lymfomů je obtížná vzhledem k jejich morfologické a imunologické různorodosti a vzácnému výskytu. K velkému pokroku v této oblasti došlo s rozvojem molekulární a buněčné biologie. Velmi přispěla zejména technologie sekvenování, která dovolila odlišit různé typy lymfomů na genetické úrovni.

Klasifikace lymfomů, které jsou teď rozeznávány jako samostatné entity, vychází z kombinace klinických i genetických charakteristik. V této práci při popisu charakteristik lymfomů, pokud není uvedeno jinak, budu používat klasifikaci vydanou Světovou zdravotnickou organizací (World Health Organization, WHO), konkrétně revizi z roku 2016, kdy byly zavedeny některé nové a upřesněné do té doby provizorní kategorie lymfomů.

Tab. 1: Seznam lymfoidních nádorů z T a NK buněk rozeznávaných WHO z roku 2016.⁴⁰

Zralé T a NK-lymfomy
Kategorie
<ul style="list-style-type: none">– T-prolymfocytární leukémie (T-PLL)– Leukémie z velkých granulárních T-lymfocytů (T-LGL)– Chronická lymfoproliferativní onemocnění z NK-buněk– Agresivní leukémie z NK-buněk– Systémový EBV-pozitivní T-lymfom dětského věku– Lymfoproliferativní onemocnění vzhledu hydroa vacciniiforme– Adultní T-leukémie/lymfom (ATLL)– Extranodální NK/T-lymfom, nasální typ– Enteropatický T-lymfom (EATL)– Monomorfní epiteliotropní intestinální T-lymfom (MEITL)– Indolentní T-lymfoproliferativní onemocnění gastrointestinálního traktu– Hepatosplenický T-lymfom (HSTL)– Podkožní panikulitický T-lymfom (SPTCL)– Mycosis fungoides (MF)– Sézaryho syndrom (SS)– Primární kožní CD30-pozitivní T-lymfoproliferativní onemocnění– Lymfomatoidní papulóza– Primární kožní anaplastický velkobuněčný lymfom (C-ALCL)– Primární kožní gama/delta T-lymfom– Primární kožní CD8-pozitivní agresivní epidermotropický cytotoxický T-lymfom– Primární kožní akrální CD8-pozitivní T-lymfom– Primární kožní CD4-pozitivní T-lymfoproliferativní onemocnění z menších a středně velkých buněk– Periferní T-lymfom, blíže neurčený– Angioimunoblastický T-lymfom (AITL)– Folikulární T-lymfom– Nodální periferní T-lymfom s FTH imunofenotypem– Anaplastický velkobuněčný lymfom (ALCL) ALK-pozitivní– Anaplastický velkobuněčný lymfom (ALCL) ALK-negativní– Anaplastický velkobuněčný lymfom (ALCL) spojený s prsním implantátem

3.1. Nodální lymfomy

Podle lokalizace lze jednoduše vyčlenit lymfomy s převážně uzlinovou prezentací. Patří mezi ně angioimunoblastický T-lymfom, folikulární T-lymfom a periferní T-lymfom, blíže neurčený.

Periferní T-lymfom, blíže neurčený ve skutečnosti není jednou konkrétní entitou, ale je to celá skupina, zavedená kvůli tomu, že až 50 % periferních lymfomů nezapadá do žádné jiné kategorie. Lymfomy v této skupině jsou heterogenní a dají se dělit na podskupiny podle různých molekulárních, fenotypických a dalších znaků. Žádné z těchto rozdělení se ale zatím neujalo v klinické praxi; je potřeba najít lepší diagnostické markery a hlouběji tuto skupinu charakterizovat.

Jedním z možných typů členění je rozdělení do skupin na základě exprese GATA3 či TBX21 (případně absence exprese obou). Expres GATA3 a jím regulovaných genů (např. *CCR4*, *IL18RA*, *CXCR7*, *IK*) se pojí s výrazně horší prognózou, kdyžto podskupina exprimující TBX21 (a jeho cílové geny jako *CXCR3*, *IL2RB*, *CCL3* či *INF-γ*) je klinicky méně agresivní. Jiné signifikantní diferenciační markery jako např. CD4 či CD8 pozitivita nalezeny nebyly.^{41,42}

Folikulární T-lymfom a angioimunoblastický T-lymfom (AITL) naopak sdílí mnoho molekulárních znaků mezi sebou, ale liší se klinickým chováním. Pro AITL jsou charakteristické intenzivní záněty a infiltrace extranodálních prostor nádorovými buňkami. Toto bylo u folikulárního lymfomu pozorováno spíše výjimečně – projevuje se lokálně. Pro AITL je navíc typická vysoká aktivita angiogenních drah. Oba mohou vykazovat různou míru pozitivitu pro virus Epsteina a Barrové (EBV).

Ve všech případech buňky vykazují fenotyp „T follicular helper“ T-lymfocytů (TFH), což znamená, že exprimují alespoň tři proteiny charakteristické pro TFH; nejčastěji to jsou CXCL13, PD-1, CD10, Bcl-6 a ICOS. Jako každé TFH buňky, mají i tyto nádorové buňky výraznou asociaci s B-lymfocyty. Jejich přítomnost spojená navíc s pozitivitou pro EBV může vést k mylné diagnóze klasického Hodgkinova lymfomu.⁴³⁻⁴⁵

3.2. Kožní lymfomy

Další kategorií jsou kožní formy lymfomů, kam patří podkožní panikulitický T-lymfom, Mycosis fungoides, Sézaryho syndrom, primární kožní CD30-pozitivní T-lymfoproliferativní onemocnění, lymfomatoidní papulóza, primární kožní anaplastický velkobuněčný lymfom, primární kožní gama/delta T-lymfom, primární kožní CD8-pozitivní agresivní epidermotropický cytotoxický T-lymfom, primární kožní akrální CD8-pozitivní T-lymfom a primární kožní CD4-pozitivní T-lymfoproliferativní onemocnění z menších a středně velkých buněk.

Primární kožní CD4-pozitivní T-lymfoproliferativní onemocnění z menších a středně velkých buněk je v klasifikaci WHO provizorní entitou; je to další onemocnění vznikající z lymfocytů s TFH fenotypem. Vykazuje vlastní fenotypové rysy, vyskytuje se na jiných místech než AITL a folikulární lymfom a hlavně

má benigní chování - projevuje se jako solidní nádor na obličeji či krku.⁴⁶ Jak je patrné z názvu, buňky vykazují expresi CD4 a dále Bcl-6, CXCL13 a PD-1.⁴⁷ Podobně jako zdravé TFH lymfocyty, lymfomové buňky zde také asociují s B lymfocyty, které pak exprimují kostimulační ligandy a indukují tak proliferaci nádorových buněk a sekreci interleukinů.⁴⁸

Podkožní panikulitický T-lymfom (SPTCL) je lokalizován hlavně v podkožní tukové tkáni, lymfatické uzliny většinou postiženy nejsou. Lymfocyty vykazují přítomnost $\alpha\beta$ TCR; forma $\gamma\delta$ TCR je nyní považována za odlišnou entitu, primární kožní gama/delta T-lymfom. SPTCL je lymfom s velmi různorodými klinickými a histologickými projevy.

Genetické studie zkoumající SPTCL nejsou četné a navíc, za samostatnou entitu začal být považován až v roce 2001. Byla ale identifikována řada mutací, které by mohly být zodpovědné za maligní transformaci a únik buňkám imunitního dozoru. Jednou z klíčových poruch se zdá být mutace v genu *HAVCR2* (hepatitis A virus-cellular receptor 2 gene), který kóduje T-cell immunoglobulin mucin 3 (TIM-3). Mutace způsobující záměny aminokyselin vedou ke ztrátě funkčního TIM-3 a nekontrolované imunitní aktivaci včetně nadprodukce TNF- α , což podporuje vznik zánětu a rozvoj nemoci.⁴⁹ Další vážnou genetickou abnormalitou je nález mutace vedoucí k upregulaci genu pro indoleamin 2,3-dioxygenázu (IDO-1). IDO-1 je imunosupresor, jehož funkce je podporována prozánětlivými cytokiny. Spolu mohou vytvářet mikroprostředí, které umožňuje nádorovým buňkám uniknout imunitnímu dohledu.⁵⁰

Primární kožní gama/delta T-lymfom je blízce příbuzná SPTCL entita, avšak pochází z $\gamma\delta$ TCR buněk. U tohoto typu nádorů exprimují T lymfocyty TIA-1 a další cytotoxické proteiny (granzym B a perforiny). Cytotoxický fenotyp přispívá k agresivnímu chování tohoto onemocnění. Výskyt $\gamma\delta$ TCR lymfocytů v kožních formách lymfomů je sám o sobě spojen s horší prognózou ve srovnání s $\alpha\beta$ TCR fenotypem.⁵¹

Mycosis fungoides (MF) je jednou z nejběžnějších forem T lymfomů. Projevuje se převážně jako ploché, často svědící skvrny na kůži. **Sézaryho syndrom (SS)** je agresivnější formou, kdy kůže je postižena difúzně a bývají zapojeny i periferní cévy. TCR vykazuje klonální přestavby jak u MF, tak u SS. TCR je častěji typu $\alpha\beta$; vzácnější $\gamma\delta$ forma má opět výrazně horší klinický průběh.⁵¹

Primární kožní CD30-pozitivní T-lymfoproliferativní onemocnění je skupinou onemocnění, zahrnující lymfomatoidní papulózu (LyP) a primární kožní anaplastický velkobuněčný lymfom (C-ALCL). Skupina je charakterizována výskytem CD30⁺ T lymfocytů. Při správném vývoji je CD30 receptor exprimován pouze aktivovanými T lymfocyty (hlavně T_H typem produkujícím cytokiny).⁵²

Některé poruchy signálních drah přítomné v této skupině onemocnění by zároveň mohly pomoci k rozlišení jednotlivých subtypů. Expresí Notch1, velice výrazná u C-ALCL, je u LyP pozorována na mnohem menší úrovni.^{53,54} Expresí TRAF1, který se podílí na přenosu signálu z CD30, byla naopak pozorována u LyP mnohem více než u C-ALCL. Expresí TRAF1 je indukována NF- κ B. S tím je spojená i vyšší schopnost přežití nádorových buněk a tudíž LyP (exprimující více TRAF1) lépe odolává apoptóze a má agresivnější průběh.⁵⁵

Primární kožní akrální CD8-pozitivní T-lymfom vzniká nejčastěji na uších, ale byly popsány i případy, které plně odpovídají molekulární charakteristikou, avšak se nachází na víčku, obličejí, či chodidlech. Histologicky se jeví jako agresivní nádor, což mimo jiné podporuje i klonální přestavba TCR, ale ve skutečnosti má indolentní průběh.^{56,57} Někteří výzkumníci spojují vznik tohoto lymfomu s alergickou reakcí na zlaté náušnice,⁵⁸ což by ale bylo v rozporu s nálezem stejných (či velice podobných) nádorů i na jiných místech těla.

Primární kožní CD8-pozitivní agresivní epidermotropický cytotoxický T-lymfom je vzácné kožní onemocnění s agresivním průběhem a špatnou prognózou. Histologicky infiltrují T buňky kůži v celé tloušťce a mohou vyvolávat různé úrovně nekrózy. TCR vykazuje klonální přestavbu; jiné signifikantní genetické abnormality popsány zatím nebyly. Nádorově změněné zde jsou CD8⁺ cytotoxické lymfocyty, všechny exprimují TIA-1. Valná většina jiných kožních lymfomů vykazuje fenotyp CD4⁺, typický pro T_H lymfocyty. S tím je spojeno i to, že konvenční terapie, která většinou dokáže potlačit proliferaci většiny T buněčných lymfomů, v daném případě není účinná. Naopak, taková léčba může představovat hrozbu pro pacienta, jelikož je mířena na odstranění CD4⁺ lymfocytů a zesílení odpovědi typické pro T_H.^{59,60}

3.3. Lymfomy spojené se zažívacím traktem

Zažívací trakt je místem aktivního působení imunitního systému a také častým místem výskytu lymfoproliferativních poruch.

Nejčastějším typem lymfomu postihující zažívací trakt je **enteropatický T lymfom** (EATL) typu I. Vyskytuje u jedinců s celiakií, chronickou autoimunitní poruchou způsobující zánětlivé reakce na lepek. EATL typu II neboli **monomorfní epitelotropní intestinální T-lymfom** (MEITL) se vyskytuje bez celiakie. Oba typy byly dříve považovány za tutéž poruchu, teď jsou ovšem známy podstatné rozdíly jak na molekulární úrovni, tak v symptomatice. Obecně se EATL vyskytuje mnohem častěji než MEITL. Oba typy vykazují klonální proliferaci T lymfocytů. V případě MEITL je nejčastěji pozorována forma $\gamma\delta$ TCR, ale jsou nálezy vykazující $\alpha\beta$ TCR či zcela bez TCR.

Jedním ze znaků, podle kterého by šlo odlišit tyto dva typy lymfomu od sebe, by mohla být exprese tyrozinkinázy SYK v MEITL. SYK je nереceptorovou tyrozinkinázou která je příbuzná ZAP70; u zdravých T lymfocytů obvykle exprimována není. Kvůli své podobnosti se ZAP70 dokáže narušit normální aktivaci TCR, což je právě pozorováno u MEITL a nikoli u EATL, kde se SYK neexprimuje.⁶¹

Indolentní T-lymfoproliferativní onemocnění gastrointestinálního traktu: v klasifikaci WHO z roku 2016 je toto nově zavedená provizorní entita. Vykazuje klonální charakter a příznivý, neagresivní průběh. Studie daného typu onemocnění neposkytují jednotné informace. Ve většině případů nejsou nalezeny mutace dobře známé z jiných typů lymfomů, například v JAK/STAT či NF- κ B. Stejně jako není pozorována nefyziologická aktivace těchto signálních drah. Existují ale studie rozporné, které buď pozorují značný stupeň aktivace STAT anebo příslušné mutace (včetně mutací v genu pro IL2, který na tuto dráhu též působí

aktivačně). Jiná studie identifikovala v daném lymfomu fúzi STAT3 a JAK2, avšak pouze u CD4⁺ lymfocytů; CD8⁺ tuto mutaci podle všeho nevykazovaly. U CD4⁺ pak byla nalezena delece *SOCS1*, negativního regulátoru JAK. Příčiny vzniku ani mechanismy, kterými je aberantně podporován růst nádorových buněk u této choroby zatím identifikovány nejsou.^{62,63,64}

3.4. Lymfomy spojené s viry

Některé viry jsou obecně známé svou schopností indukovat nádorová onemocnění, avšak jenom zřídka způsobují přímo lymfomy. Výjimku tvoří virus Epsteinova a Barrové, který vyvolává celou řadu poruch a lidský T-lymfotropní virus (Human T-cell leukemia virus type 1, HTLV-1), který je zodpovědný za vznik adultní T leukemie/lymfomu.

Lymfoproliferativní poruchy spojené s EBV jsou skupinou obtížně od sebe odlišitelných nemocí; často sdílí podobnou symptomatiku a rezistenci ke stejným léčebným přípravkům. WHO rozeznává tyto typy EBV⁺ lymfoproliferativních chorob: systémový EBV-pozitivní T-lymfom dětského věku, lymfoproliferativní onemocnění vzhledu hydroa vacciniforme a extranodální NK/T-lymfom, nasální typ. Jiné typy lymfomů, jako například folikulární lymfom a AITL také mohou vykazovat různou míru pozitivivity pro EBV.⁴⁵ Z tohoto důvodu tak byla stanovena hranice, podle které je lymfom považován za EBV-pozitivní či spojený s EBV jenom v případě, že více než padesát procent buněk je EBV pozitivních.

EBV je dsDNA virus, který je schopný nakazit B, T, NK a další typy buněk. Po akutní fázi nákazy přetrvává v hostiteli latentně, ale u podstatného procenta nakažených může během měsíců až let způsobit vznik T-buněčného lymfomu.⁶⁵⁻⁶⁷ Jednou z příčin agresivního projevu EBV⁺ chorob je masivní produkce prozánětlivých cytokinů nakaženými T lymfocyty, zejména IFN γ , ale i dalších (TNF- α , IL3, M-CSF, IL6, IL10 a prostaglandinů).^{68,69} Vývoj EBV⁺ T lymfomů je těsně spojen s klonální proliferací T lymfocytů, k níž dochází již v průběhu primární infekce.^{70,71}

Systémový EBV-pozitivní T-lymfom dětského věku je definován jako život ohrožující onemocnění dětí a dorostu charakteristické monoklonální proliferací EBV⁺ T lymfocytů. Infiltrujícími buňkami zde jsou převážně CD8⁺ cytotoxické $\gamma\delta$ T lymfocyty.^{72,73}

Extranodální NK/T-lymfom, nasální typ je nejběžnějším EBV⁺ lymfomem. Obvykle se vyskytuje v horním aerodigestivním traktu. Na rozdíl od ostatních EBV⁺ lymfomů zde nebývá přítomna předchozí primární infekce a lymfom se vyvíjí *de novo* z nakažených T a NK buněk. Uvažuje se přímá iniciační role EBV v lymfomogenezi. V takovýchto případech téměř všechny nádorové T/NK buňky obsahují genomy EBV.^{74,75}

Lymfoproliferativní onemocnění vzhledu hydroa vacciniforme je charakterizováno četnými vesikulopapulami, které se obvykle vyskytují na místech vystavených slunci; občas se vyskytuje systémový zánět. Klinická prezentace je heterogenní. Jedním z klasických symptomů je výrazná reakce na kousnutí komárů, spojená s extrémní reaktivitou nakažených NK buněk. V kožních lézích jsou vysoké hladiny IFN γ ,

chemokinů a nakažených T a NK buněk, přičemž T buňky vykazují monoklonální charakter. Mezi nalezenými mutovanými geny jsou *STAT3*, *IKBKB*, *ELF3*, *CHD7* a *KMT2D*. Zda tyto geny hrají důležitou roli ve výskytu a rozvoji nemoci není dosud jasné a vyžaduje další studium.⁷⁶⁻⁷⁸

Adultní T-leukémie/lymfom (ATLL) je dalším typem nádorového onemocnění zapříčiněného působením viru. HTLV-1 je retrovirus, který způsobuje maligní proliferaci zejména CD4⁺ T lymfocytů. Jedná se o velmi agresivní onemocnění se špatnou prognózou, rezistentní vůči konvenční terapii.

Za valnou většinu změn v buňkách ATLL oproti zdravým buňkám odpovídá virový protein Tax. Tax se zdá být nezbytný k maligní transformaci, nikoli k následnému přežití nádorových buněk.⁷⁹ Tax interaguje s řadou důležitých buněčných regulátorů jako jsou transkripční faktory, regulátory buněčného cyklu, cytokiny a jejich receptory, metalloproteinázy, a proteiny spojené s apoptózou.⁸⁰⁻⁸²

3.5. Anaplastické velkobuněčné lymfomy

Anaplastické velkobuněčné lymfomy (ALCL) jsou zvláštní skupinou nádorových onemocnění, pro které je charakteristická exprese CD30 a zároveň variabilní ztráta T buněčných markerů jako CD3, ZAP70, LAT, a SLP76.⁸³ Patří sem primárně kožní ALCL, ALCL spojený s prsním implantátem (BI-ALCL) a systémový ALCL.

Systémový ALCL, na rozdíl od ostatních variant, vykazuje agresivní chování a postihuje primárně lymfatické uzliny. Podle toho, zda je exprimována tyrozinkináza ALK rozlišujeme ALK pozitivní a ALK negativní ALCL. Normální fyziologická exprese ALK je omezena na malý počet buněk, jako jsou gliové buňky, endoteliální buňky a pericyty. ALK⁺ ALCL má obecně lepší prognózu; ALK⁻ je naopak ve většině případů neléčitelný. Oba typy vykazují patologickou aktivaci JAK/STAT dráhy, která má však různou etiologii. Odlišení těchto dvou entit od sebe vyžaduje molekulární analýzu, jelikož klinicky se mohou projevat velmi podobně.⁸⁴

Nádorový fenotyp **ALK⁺ lymfomů** je zapříčiněn především expresí chimérické ALK. Dochází k translokaci genu pro ALK a vzniku fúzního proteinu s nukleofosminem.⁸⁵ **ALK⁻ ALCL** mají o dost složitější mechanismy transformace a udržení nádorového růstu; i v nepřítomnosti ALK ale vykazují velmi podobný fenotyp a klinický charakter.

Anaplastický velkobuněčný lymfom spojený s prsním implantátem je novou provizorní entitou odvozenou od ALCL; je považována za samostatnou jednotku kvůli unikátnímu výskytu. Vzniká pravděpodobně jako imunitní reakce na přítomnost prsního implantátu (či na něm vznikající biofilm). Nádorové buňky jsou CD30⁺ a nejčastěji ALK⁻ ALCL, avšak mutace charakteristické pro systémový ALK⁻ ALCL zde pozorovány nebyly. Zároveň ale nádorové buňky vykazují expresi cytotoxických molekul a častou ztrátu antigenů T buněk, podobně jako ostatní ALCL.⁸⁶

3.6. Ostatní

T-prolymfocytární leukémie (T-PLL) jsou vzácné lymfoidní malignity, představují zhruba 3 % všech nádorů vznikajících ze zralých T buněk. Podobně jako jiné nádory vznikající z T lymfocytů mají špatnou prognózu s dobou dožití kolem jednoho roku.⁸⁷ Tento typ lymfomu je znám z klinické praxe již více než třicet let, jelikož poskytuje unikátní klinický obraz; genetický profil je též prozkoumán velmi detailně; typické mutace a jejich možný vliv na prezentaci nádoru rozebírám v následujících kapitolách.

Leukémie z velkých granulárních T-lymfocytů (T-LGL) je chronické lymfoproliferativní onemocnění. Bylo popsáno již v roce 1985 jako onemocnění zahrnující invazi kostní dřeně, sleziny a jater T lymfocyty. Zapojeny jsou především klonální CD3⁺CD8⁺ cytotoxické lymfocyty (T_C).

Jednou ze charakteristik zdravých T_C je konstitutivní exprese perforinu a Fas ligandu na svém povrchu; platí to i pro nádorové buňky v T-LGL.^{88,89} Po odeznění imunitní odpovědi napomáhají tyto proteiny k odstranění již přebytečných T_C pomocí Fas zprostředkované apoptózy. Právě deregulovaná apoptóza je důležitou charakteristikou T-LGL.

Hepatosplenický T-lymfom (HSTCL) je jedním z typů lymfomů, pro který je typický hojný výskyt $\gamma\delta$ TCR. Není to ale výlučná charakteristika pro dané onemocnění, zhruba 20 % lymfocytů vykazuje $\alpha\beta$ fenotyp; rozdíly v projevech nejsou velké, takže role diferenciací TCR není úplně jasná. U zdravých jedinců se $\gamma\delta$ T lymfocyty vyskytují hlavně v kůži, na površích sliznic a v červené pulpě sleziny; je zřejmé, že i lymfomy odvozené od tohoto buněčného typu budou mít podobnou lokalizaci.^{2,90}

Zajímavé na HSTCL je, že T lymfocyty exprimují povrchové molekuly typické pro NK buňky, např. CD56, CD16, CD57 a KIR receptory. Pro fyziologickou aktivaci NK buněk je nezbytný STAT5B; předpokládá se, že jeho hyperaktivace, kterou zde pozorujeme, by mohla posunovat T lymfocyty směrem k diferenciaci do NK linie.^{91,92} Mimo jiné byla zaznamenána exprese tyrozinkinázy SYK. SYK je, kromě jiného, zapojená i do signalizace B-buněčného receptoru; zdravé zralé T lymfocyty postrádají expresi SYK a její inhibice v HSTCL způsobuje apoptózu nádorových buněk.⁹³

4. Obecné alterace signalizace nádorů včetně T lymfomů

Jedním z nejdůležitějších směrů nádorové terapie je identifikace molekulárních změn vedoucích k přeměně zdravé buňky na buňku nádorovou. Díky tomu může být terapie cílena přímo na konkrétní signální dráhy, což násobně zvyšuje její efektivitu a selektivitu.

V rámci projektu The Cancer Genome Atlas (TCGA) byla provedena řada studií zaměřených na přesnější popis a identifikaci molekulárních změn v nádorových buňkách. Bylo zkoumáno 33 různých typů nádorových onemocnění, která byla velmi přesně charakterizována na několika úrovních.

Z genomického pohledu byl důležitý popis přibližně 300 genů, jejichž mutace se s vysokou pravděpodobností podílí na nádorové transformaci buněk. Většina z těchto genů má jasné a přímé spojení s karcinogenezí a jsou součástí základních buněčných pochodů. Mezi těmito geny jsou hlavně geny kódující transkripční faktory, proteiny zapojené do receptor tyrozinkinázové signalizace (a imunitní signalizace obecně) a v největší míře geny spojené s úpravou či homeostázou RNA, DNA, a proteinů. Ze 33 studovaných typů nádorových onemocnění mělo 28 z nich alespoň jednu poruchu v genech spojených s integritou genomu a 24 z nich alespoň jednu poruchu v PI3K či MAPK dráhách.⁹⁴

Velmi důležité jsou mutace způsobující poruchy zpracování DNA jako jsou poruchy replikace či opravy DNA. V jejich důsledku dochází k následné akumulaci dalších změn v buňce. Taktéž mutace spojené s proteiny zapojenými do konkrétních signálních a metabolických drah se podílí na vzniku a proliferaci transformovaných nádorových buněk napříč všemi nádorovými typy. Nejčastější signální dráhy obecně postižené genetickými změnami napříč mnoha typy nádorů včetně T lymfomů jsou signální dráhy spojené s buněčným cyklem, růstem buňky a apoptózou. V rámci TCGA bylo hodnoceno deset signálních drah, které jsou nějakým způsobem narušené skoro v každém ze zkoumaných nádorů (89 % vzorků mělo aspoň jednu změnu zasahující tyto dráhy).⁹⁵ Mezi nejčastěji mutované dráhy tak patří Hippo, MYC, Notch, Nrf2, PI3K/AKT, RTK-RAS, TGF- β , p53, β -katenin/Wnt a dráhy spojené s buněčným cyklem.

Jednou z nejčastěji postižených drah je receptor tyrozinkinázová signalizace: je alterována téměř v polovině případů napříč všemi typy nádorů. Druhá nejčastěji zasažena je dráha p53, alterace v ní byly nalezeny u 27 různých typů nádorů; dále jsou časté poruchy v PIK3CA – bývají spojovány s 15 nebo více typy nádorových onemocnění. Mutace v uvedených dráhách se většinou nevylučují; často se naopak vyskytují společně a navzájem se podporují. Klasickým příkladem je p53. Mutace v p53 podporují vznik dalších mutací, včetně mutací způsobujících poruchy v buněčném cyklu. Na druhé straně vznikají často mutace zasahující různé signalizační dráhy nezávisle na sobě.

U různých signálních drah mohou mutace postihovat pouze několik málo genů, ale jsou i dráhy, kde k poškození dochází na mnoha místech.⁹⁵ Rozsah a výskyt mutací v jednotlivých nádorech se tedy liší, ale zároveň vede k podobným důsledkům kvůli zasažení též dráhy.

Proteiny zapojené do výše zmíněných drah často plní funkcí tumor supresorů (jako například p53) či jsou to protoonkogeny (jako je MYC). Většina těchto drah obsahuje více proteinů s obdobnou funkcí. Například β -katenin/Wnt signalizace zahrnuje celou řadu tumor supresorů. Táto dráha je důležitá pro embryonální vývoj organismu, jelikož reguluje buněčnou proliferaci v různých tkáních a je velmi evolučně konzervována.⁹⁶ Podobně i dráha Hippo je zapojená do embryogeneze: reguluje buněčnou proliferaci a apoptózu, obsahuje řadu tumor supresorů a spolupracuje s drahami p53 a Ras. Má důležitou roli při omezování buněčné proliferace a podpoře apoptózy při diferenciaci epitelálních buněk.⁹⁷

T lymfocytární lymfomy vykazují podobné obecné poruchy v signalizačních drahách jako jiné nádory. U spousty lymfomů se dá například najít porucha v dráze p53 (byla nalezena u T prolymfocytární leukemie, enteropatického T lymfomu typu 1, systémového anaplastického velkobuněčného lymfomu a dalších). Obzvláště důležité jsou ale zejména dráhy spojené s TCR (kam spadají dráhy PI3K/AKT a částečně i RTK/RAS), jelikož zprostředkovávají vlastní odpověď T lymfocytů v rámci imunitní reakce, podobně jako dráha JAK/STAT a obecně cytokinová signalizace. V neposlední řadě jsou pro T lymfomy důležité alterace v Notch signalizaci či apoptotických drahách.

Mnoho zmíněných drah je v T lymfocytech přizpůsobeno jejich specifickému charakteru a růstu, což může být ale na druhé straně „zneužito“ v případě T lymfomů. Často dokáží tyto mutace nejen podporovat růst a rozvoj nádoru, ale je otázkou, zda nejsou onkogenními agens sami o sobě. Na druhé straně se skoro nikdy nejedná o samostatně existující mutaci. K plné onkogenní transformaci je třeba více mutací v mnoha případech se synergistickým působením.

Z obecných s nádory spojených mutací jsou například pro T prolymfocytární leukémii (jedena z nejvíce prozkoumaných T lymfocytárních malignit) typické mutace v genech *ATM* (tumor supresor), *TP53*, *JAK1*, *JAK3*, a dále *STAT5B*.⁹⁸ Pro monomorfní epiteliotropní intestinální T-lymfom – v *SETD2* (tumor supresor, kódující protein zapojený do metylace histonů), *STAT5B*, *JAK3*, *TP53*, *BRAF* a *KRAS* (což jsou proteiny zapojené do MAPK/ERK dráhy).⁹⁹ Pro hepatosplenický T-lymfom – *SET2*, *EZH2* a *ARID1B* (spojené s homeostázou histonů) *STAT5B*, *STAT3*, *PI3KCD*, *KRAS*, *TP53*.⁹¹

Tyto nálezy jsou v souladu s nálezy TCGA a skoro všechny tyto mutace patří právě k nejčastěji alternovaným drahám zmíněným výše.

5. Alterace signalizace T lymfomů

5.1. Poruchy signalizace spojené s T buněčným receptorem

Signalizace z T buněčného receptoru je velmi komplexní a lze do ní tak zahrnout celou řadu signalizačních drah jako jsou signalizace PI3K/AKT, MAPK a NF- κ B. Přestože jsou tyto dráhy velmi přesně definované a budou probrány v následující sekci jednotlivě, tvoří ve skutečnosti velmi těsně propojený celek.

Alterace v T buněčném receptoru a spojených koreceptorech jsou vlastností více typů lymfomů, přičemž se nemusí jednat o mutace přímo v genech pro TCR – existuje celá řada dalších alterací, které vedou k aktivaci T lymfocytů pomocí jiného zásahu.

Změna exprese povrchových molekul je důležitým znakem například adultní T leukemie/lymfomu, kde dochází v důsledku HTLV-1 infekce ke zvýšení exprese CD28 (hlavní kostimulační molekuly v T lymfocytech), CD70 (ligandu CD27 z rodiny TNFR, exprimovaného pouze na silně aktivovaných T a B buňkách) a MHC II. třídy. Naopak je snížena exprese komplexu CD3 a TCR.^{100,101} Proliferace lymfocytů je taktéž podporována sníženým požadavkem na IL2. Buňky nezávislé na IL2 exprimují sníženou hladinu TCR mediátorové kinázy Lck. Zjištěna byla dále častá přítomnost kinázy Lyn, která se u zdravých T lymfocytů skoro nevyskytuje.⁸²

Hyperaktivace TCR je často přítomna také u Mycosis fungoides a Sézaryho syndromu, a to zejména v důsledku mutací CD28. Mutovaný CD28 se následně lépe váže na CD86 čímž hyperaktivuje expresi IL2. Ve vzácných případech byla dále nalezena genová fúze CD28 s CTLA-4. Tyto dva proteiny mají sice protichůdné působení, ale jejich fúze vede k zesílení signalizace TCR. Další podobné působení mají nalezené mutace fosfolipázy C gamma (PLC γ), které způsobují zvýšení její diesterázové aktivity. V důsledku tak vytváří více druhých poslů PIP3 a DAG, které aktivují dráhy spojené s TCR jako je PKC, NF- κ B a kalmodulin/kalcineurin/NFAT a tím amplifikují TCR signalizaci.^{102,103}

Fúze mezi CTLA-4 a CD28 jsou charakteristické i pro další typy lymfomů, například pro lymfomy s TFH fenotypem. U této skupiny lymfomů byly dále pozorovány genové fúze mezi kinázami ITK a SYK, hyperaktivace NF- κ B a pozoruhodně vysoké hladiny imunosupresivních molekul jako IL10, TGF- β , IL6, BTLA a PD-1, které vytvářejí příznivé prostředí pro rozvoj nádoru a chrání ho tak před zásahem imunitního systému.^{44,104}

Vzhledem k poruchám signalizace TCR jsou zajímavé lymfomy s TFH fenotypem, jelikož v této skupině byla identifikována řada mutací vedoucích v konečném důsledku k aktivaci TCR signalizace. Somatické mutace byly nalezeny v genech *TET2*, *IDH2*, *RHOA* a *DNMT3A*, přičemž mutace v *IDH2* se vyskytuje skoro výlučně u AITL; ostatní jsou společné všem podskupinám. Většina z těchto genů kóduje proteiny spojené s epigenetickou regulací, která je jedním z faktorů řídících buněčnou signalizaci včetně TCR.¹⁰⁵

Z výše zmíněných je jednou z nejčastějších poruch mutace v genu *RHOA*, který kóduje malou GTPázu. Mutovaná RhoA není schopná vázat GTP a zároveň inhibuje wtRhoA. Navíc nabývá možnost vazby a aktivace proteinu VAV1, který normálně funguje jako guaninový výměnný faktor (GEF). VAV1 za normálních okolností vyžaduje k aktivaci fosforylaci tyrozinkinázou (např. Fyn nebo Lck) a takto

aktivovaný výrazně zvyšuje signalizaci TCR.^{106,107} VAV1 také funguje jako adaptérový protein při fosforylaci PLC γ , čímž podporuje kalciovou signalizaci a zvyšuje transkripci nukleárního faktoru aktivovaných T buněk (NFAT). Transkripční faktory NFAT1 a NFAT2 následně podporují diferenciaci naivních lymfocytů do TFH linie, čímž podporují nádorový fenotyp.¹⁰⁸

Časté jsou taktéž mutace v *TET2*, který má opět vliv na vývoj T lymfocytů: pokud by byla snížena jeho exprese v naivních CD4⁺ buňkách, vedlo by to v důsledku ke zvýšení exprese Bcl-6, čímž by se diferenciaci lymfocytů opět posunula směrem k TFH.^{109,110}

Některé z koreceptorů nejsou exprimovány T lymfocyty kontinuálně. Receptor CD30 je při správném vývoji exprimován pouze aktivovanými T lymfocyty (hlavně T_H typem exprimujícím cytokiny). Je to receptor z rodiny TNF, takže dokáže využívat faktory spojené s jinými TNFR, mimo jiné faktory které dokážou podporovat buněčnou proliferaci či naopak apoptozu.⁵² Aktivní exprese CD30 nádorovými buňkami vede k aktivaci NF- κ B a MAPK a je jedním z hlavních důvodů vývoje primárních kožních CD30-pozitivních T-lymfoproliferativních onemocnění.¹¹¹

Alterace spojené s NF- κ B signalizací jsou v T lymfomech opět velmi časté. NF- κ B aktivuje nejen geny spojené s prozánětlivou imunitní odpovědí, ale i s buněčným růstem a apoptózou. Podílí se tak na vytvoření chronicky zánětlivého prostředí výrazně podporujícího vznik a rozvoj T lymfocytárních nádorů. Lze to dobře demonstrovat na podkožním panikulitickém lymfomu, kde vysoké hladiny NF- κ B korelují se silnějšími zánětlivými reakcemi, pozorovanými u pacientů.¹¹²

V případě lymfomů spojených s infekcí EBV je jisté, že virus je zásadním onkogenním agens, ale právě deregulace NF- κ B je zodpovědná za dlouhodobé udržení růstu nádorových buněk. Latentní membránový protein 1 (LMP-1) produkovaný virem mimikuje aktivní signalizaci z imunoreceptorů (včetně TCR) a aktivuje NF- κ B a MAPK/ERK signální dráhy vedoucí ke zvýšené expresi cytokinů.^{113,114} LMP-1 propůjčí EBV⁺ T buňkám rezistenci vůči TNF- α indukované apoptóze prostřednictvím snížení exprese příslušného receptoru - TNFR-1. Růst lymfomu v organismu je tak umožněn konstitutivní aktivací NF- κ B dráhy; kvůli ní EBV⁺ lymfomy taktéž často vykazují rezistenci vůči lékům, hemofagocytární syndrom a obecně špatnou prognózu.^{115,116}

V případě dalšího lymfomu spojeného s infekcí virem je situace velmi podobná. Adultní T lymfom/leukémie vzniká v důsledku nákazy HTLV-1 a zejména exprese virového proteinu Tax. Tax indukuje zvýšenou expresi NF- κ B indukující kinázy NIK, čímž zajistí konstitutivní aktivaci této dráhy. NF- κ B nejen podporuje proliferaci ATLL, ale zvyšuje i expresi antiapoptotických proteinů z rodiny Bcl-2 vedoucí ke snížené citlivosti nádorových buněk k apoptóze.¹¹⁷ Zajímavá je možná funkční propojenost mezi Tax a AKT. Předpokládá se, že Tax aktivuje PI3K/AKT signalizaci, která dále podporuje růst a chrání infikované buňky před apoptózou. Nasvědčuje tomu fakt, že při inhibici PI3K postupují buňky exprimující Tax apoptózu, přičemž inhibice PI3K má na Tax neexprimující buňky zanedbatelný vliv.^{118,119}

PI3K/AKT dráha podporuje i za normálních okolností buněčnou proliferaci. Nádorově specifická aktivace PI3K/AKT dráhy tak vede ke zvýšení proliferace nádorových buněk a zvýšení jejich rezistence k apoptóze.

Alterace v PI3K/AKT jsou obecně jedním z nejčastějších alterací spojených s nádory a T lymfomy nejsou výjimkou; vysokou míru aktivace této dráhy pozorujeme u celé řady typů lymfomů.

U anaplastického velkobuněčného lymfomu (ALCL) spojeného s prsním implantátem se předpokládá synergické působení více faktorů, které přispívají k aktivaci PI3K/AKT. U skupiny genů pro neurofibromin byly nalezeny chromozomové přestavby; neurofibromin je aktivátorem Ras a porucha v jeho funkci vede k prodloužení aktivace drah Ras, MAPK a PI3K/AKT a tedy ke zvýšení buněčné proliferace.¹²⁰ Přestože je zde nadměrná aktivace AKT spojována s neurofibrominem, může vznikat i v důsledku řady dalších faktorů (obdobně jako u jiných typů ALCL).⁸⁶

V případě ALK-pozitivního ALCL vzniká aktivace AKT v důsledku exprese chimérické ALK (dochází k translokaci genu pro ALK a vzniku fúzního proteinu s nukleofosminem). S mutovanou kinázou následně mohou interagovat signální molekuly jako Grb2, Shc, PLC γ a PI3K. Shc a Grb dále aktivují Ras. K charakteristickým rysům ALK⁺ ALCL dále patří exprese Notch1, Notch2 a AP-1, přes který se pak aktivuje JUNB (přes ERK/MAPK) a fosforylací aktivuje AKT. Fosforylace AKT je navíc podporovaná silnou expresí ALK samotné. V signifikantním počtu případů byla navíc pozorována zvýšená exprese genů pro Bcl, zprostředkávající antiapoptotické dráhy.^{120,121}

Situace u ALK-negativního ALCL, který má velmi podobný klinický obraz, je jiná. Důležitým zjištěním o onkogenezi ALK⁻ ALCL se stal nález chromosomové alterace v genech *DUSP22* a *TP63* ověřený několika různými studiemi. Ve zdravých T buňkách působí *DUSP22* inhibičně na dráhu MAPK/ERK, čímž tlumí aktivitu TCR. Důsledkem snížené exprese *DUSP22* tak je hyperaktivace TCR; přítomnost této mutace na rozdíl od *TP63* znamená příznivou prognózu pro pacienta. *TP63* je homologem p53 a dokáže inhibovat tuto dráhu. Mutace *DUSP22* a *TP63* jsou navzájem vylučné. Na druhou stranu existuje skupina ALK⁻ ALCL nevykazující ani jednu z těchto mutací.^{122,123}

V případě velkého granulárního lymfomu jsou nádorové buňky schopné neustálé produkce prozánětlivých cytokinů jako jsou RANTES, MIP-1 β a IL1. Všechny tyto cytokiny mají schopnost indukovat PI3K signální dráhu. Důsledkem inhibice AKT pak je apoptóza nádorových buněk.^{124,125}

Docílit zvýšení úrovně aktivace této dráhy lze i jinými způsoby než prostřednictvím cytokinů. Hyperaktivace AKT byla pozorována u T prolymfocytární leukemie, kde je pravděpodobně vyvolána expresí proteinu Tcl-1. Za normálního vývoje se Tcl-1 vyskytuje hlavně u nezralých CD4⁻ CD8⁻ T lymfocytů. Geny z rodiny Tcl-1 patří mezi protoonkogeny; jejich proteinové produkty mohou fungovat jako koaktivátory AKT kinázy výrazně zvyšující její aktivitu.¹²⁶⁻¹²⁸

Podkožní panikulitický T lymfom též vykazuje alterace v komponentech PI3K/AKT signalizace v signifikantním počtu případů. Mutace v genech spojených s touto dráhou způsobují vyšší úroveň fosforylace AKT vedoucí její k vyšší aktivitě a hyperaktivaci celé dráhy. Použití selektivních inhibitorů mířených na PI3K/AKT dokázalo v tomto případě účinně vyvolat zástavu růstu a apoptózu nádorových buněk.¹²⁹⁻¹³¹

Narušení fyziologické aktivace cytokinové signalizace (jako např. alterace v dráze JAK/STAT) může být dále propojeno s **MAPK signalizací**, jelikož sdílejí společné cytokinové receptory. U monomorfního

epiteliotropního intestinálního T-lymfomu se vyskytuje několik mutací receptorů spřažených s G proteiny (GPCR). Hyperaktivace GPCR působí na MAP kinázy, které dále zvyšují nádorovou proliferaci.^{132,133}

5.2. Poruchy v JAK/STAT signalizaci

Poruchy cytokinové signalizace jsou u T buněčných malignit velmi časté. STAT má jako transkripční faktor vliv na širokou škálu genů s onkogenním potenciálem (např. na regulátory buněčného cyklu, antiapoptotické proteiny nebo proteiny sloužící k reparaci DNA).

Mutace v genech pro JAK ovlivňují přímo svoje produkty, nereceptorové tyrozinkinázy. Funkční důsledky vždy závisí na typu a lokalizaci mutací. Například v případě T-PLL jsou zasažené pseudokinázové domény v *JAK1* a *JAK3*. Tyto domény jsou zásadní pro spuštění JAK/STAT kaskády a důsledkem jejich mutací je konstitutivní aktivace této dráhy nevyžadující přítomnost cytokinů. Dochází tak k aktivaci T lymfocytů v nepřítomnosti skutečného podnětu.¹³⁴

Mutace ve STAT mají různorodější působení. V případě MEITL způsobují mutace ve *STAT3* a *STAT5B* vyšší afinitu STAT k fosforylaci a následně ke zvýšení jejich aktivity jako transkripčních faktorů.¹³⁵ Pokud se u jednoho typu lymfomu vyskytnou mutace v různých STAT faktorech, mohou se funkční projevy pro různé mutace lišit. Například u T-LGL jsou nejčastěji nalezeny mutace v genech pro *STAT3*, konkrétněji v doméně SH2, kde vedou změny aminokyselinového složení ke zvýšené hydrofobicitě a následnému zvýšení stability *STAT3* dimeru. V důsledku tak dochází ke konstitutivní aktivaci celého komplexu či dokonce k jeho na ligandu nezávislé aktivaci.¹³⁶ Vzácnější mutace v *STAT5B* bývají klinicky spojeny s horším průběhem nemoci.¹³⁷

Narušení fyziologické aktivace této dráhy nemusí být způsobeno jenom mutacemi v samotných JAK a STAT. Jako každá jiná signální dráha má i tato značný překryv s jinými ději v buňce. Příkladem může být vysoká hladina aktivace této dráhy v nádorových buňkách ATLL, kde ale konkrétní aktivační mutace či funkční důsledky pro vývoj nádoru nebyly prokázány.¹³⁸ Jedním z možných spouštěčů se zdá být IL2, čemuž nasvědčuje pozorování vysokých hladin exprese NF- κ B. NF- κ B mimo jiné aktivuje geny pro receptor IL2 a signalizace tohoto receptoru probíhá právě prostřednictvím JAK tyrozinkináz.¹³⁹

Příkladem nepřímého působení mutací je i podkožní panikulitický T-lymfom, kde byly jako možný důvod tumorogeneze identifikovány navzájem se vylučující mutace v genech *HAVCR2* a *PIAS3*. Mutace v *HAVCR2* způsobují nekontrolovanou imunitní aktivaci včetně nadprodukce TNF- α .⁴⁹ *PIAS3* kóduje inhibitor pro *STAT3* a dokáže tak ovlivnit NF- κ B aktivitu a produkci cytokinů, zejména opět TNF- α . Na druhé straně je *STAT3* aktivován u většiny buněk SPTCL (i nezávisle na přítomnosti těchto mutací) a je předpokládaná aktivace jak genetická, tak indukovaná prostředím.¹⁴⁰ U primárního kožního gama/delta T-lymfomu, který se velmi podobá SPTCL, byly mutace ve *STAT3* a *STAT5B* identifikovány přímo.¹³⁵

U této dráhy je dále častá i situace, kdy je u určitých typů nádorů identifikován výskyt mutací různých genů s podobnými funkčními důsledky. U MEITL byly nalezeny mutace v genech *STAT5B*, *STAT5A*, *JAK3* a *SH2B3*.¹⁴¹ U EATL, který má obdobné klinické projevy (a dokonce dříve byl považován za stejnou entitu) jsou mutované jiné geny – *STAT3* a *JAK1*.⁹⁹ U obou typů nádoru je ale v důsledku pozorována hyperaktivace dané dráhy. HSTCL pak má mutace ve *STAT3* a *STAT5B* a též zde pozorujeme hyperaktivaci JAK/STAT signalizace (avšak v mnohém nižším procentu buněk než v předchozích příkladech).^{91,135,142}

Speciální situace z pohledu signalizace vzniká u ALK⁺ ALCL, kde dochází k fúzi ALK kinázy s NPM a tento fúzní protein vykazuje vysokou úroveň tyrozinkinázové aktivity a způsobuje aktivaci STAT3 faktoru. Existují i důkazy nasvědčující tomu, že ALK nevyžaduje zapojení jiných kináz a fosforyluje STAT přímo. Ze všech STAT faktorů se předpokládá funkční ovlivnění pouze STAT3, který není jenom pouze hyperaktivován, ale dochází i ke zvýšené míře jeho exprese v ALK⁺ ALCL buňkách.¹⁴³ K fúzi mezi tyrozinkinázou a transkripčním faktorem dochází i u ALK⁻ ALCL, zejména mezi ROS1 nebo TYK2 a NF-κB či NCOR2. Tyto fúze mohou působit aktivačně nejen na STAT3, ale i na další STAT faktory. Navíc zde byly nalezeny i mutace v samotných genech *JAK1* a *STAT3*. Zajímavé dále je, že v různých buňkách ALK⁻ ALCL u jednoho pacienta mohou být aktivované rozdílné STAT faktory.⁸⁴

Zmíněná kináza TYK2 je členem rodiny JAK kináz. TYK2 dokáže aktivovat transkripční faktory STAT3 a STAT5. Kromě anaplastických velkobuněčných lymfomů byly fúze mezi TYK2 a NPM nalezeny také u primárních kožních CD30-pozitivních T-lymfoproliferativních onemocnění (spolu s mutacemi ve *STAT3* a *STAT6*).^{144,145}

5.3. Poruchy Notch signalizace

Vzhledem ke své zásadní funkci patří Notch signalizace mezi signalizace nejčastěji postižené mutacemi napříč všemi nádorovými typy. Je známo, že přítomnost hyperaktivované Notch v lymfomech indukuje proliferaci buněk a inhibuje proapoptotické dráhy.¹⁴⁶ Je toho docíleno hned několika mechanismy.

Na rozdíl od JAK/STAT dráhy, která je funkčně přímo součástí imunitního systému a jeho reakce ovlivňuje okolní buňky a tkáň prostřednictvím propojení s cytokinovou signalizací, nejsou důsledky patogenní alterace dráhy Notch tak přímočaré. Notch má pleiotropní transkripční působení a zůstává otázkou, které geny jsou v rámci nádorové transformace a růstu nádorů zásadní.

Velmi pravděpodobné je zapojení genů spojených s expresí NF-κB. Je možné jak přímé působení na transkripci NF-κB, tak vliv na proteiny s NF-κB spojené, jako jsou IκB kinázy. Zároveň se předpokládá, že NF-κB může být i nekanonickým aktivátorem Notch dráhy, což by mohlo tvořit pozitivní zpětnovazebnou smyčku velmi příznivou pro rozvoj nádorů.^{36,147}

V některých typech lymfomů bývá naopak běžně pozorován pokles aktivity NF-κB. Možné vysvětlení je v tom, že aktivovaná dráha Notch může inhibovat NF-κB, čímž zabraňuje apoptóze nádorových buněk.¹⁴⁸ Přežití takových buněk je pak podpořeno prostřednictvím PI3K/AKT signalizace.¹⁴⁹

Naopak mezi hladinou exprimované Notch a klinickým stádiem rozvoje kožních typů lymfomů existuje pozitivní korelace, což podporuje hypotézu, že dráha Notch by mohla být zodpovědná za rychlejší progresi onemocnění.¹⁵⁰ Obecně byla vysoká hladina Notch1 pozorována hlavně u kožních lymfomů (C-ALCL, lymfoidní papulózy, CD30⁺ lymfoproliferativních poruch) a překvapivě i systémového ALK⁺ ALCL.

Některé mutace v kritických místech jednotlivých Notch domén vedou k aktivaci nezávislé na ligandu, s následnou výraznou hyperaktivací signalizace. Znamky takové hyperaktivace jsou pozorovány u adultní T leukémie/lymfomu, kde byly mimo jiné nalezeny konkrétní mutace v Notch1 a abnormálně vysoké hladiny exprese Notch.¹⁵¹

V případě Mycosis fungoides nešlo indikovat konkrétní mutace, vedoucí k alteracím ve fyziologickém působení této dráhy, avšak byly nalezeny metylace miRNA spojených s Notch. Mechanismus této aberace je takový, že downregulace miRNA spojené s ligandem Notch by mohla způsobovat jeho nadměrnou expresi a tím pádem i hyperaktivaci celé dráhy.¹⁵⁰

Zdá se také, že obecně může být Notch signalizace dobrým cílem pro terapii. Její alterace jsou běžné u mnoha malignit a zároveň existují její specifické selektivní inhibitory, které v případě T lymfomů vykazují úspěšnou schopnost tlumit růst nádorů a vyvolávat apoptózu nádorových buněk.^{150,151}

5.4. Další významné dráhy

Další skupinou poruch, kterou bych chtěla zmínit, jsou **alterace spojené s cytokinovou signalizací**, zejména s cytokinem TGF- β .

TGF- β má ve zdravé buňce pleiotropní působení. Je produkován imunitními buňkami a funguje jako cytokin s následnou aktivací řady asociovaných transkripčních faktorů. Výsledná buněčná reakce závisí na velkém množství okolních podmínek; TGF- β se účastní embryogeneze, buněčné diferenciaci a proliferaci; má cytostatické a imunomodulační účinky. Alterace v dráze TGF- β patří taktéž mezi nejčastější napříč všemi typy nádorů. Mnoho nedávných studií podporuje myšlenku, že blokování signalizace TGF β v prostředí nádoru zvyšuje protinádorovou imunitu a může být potenciálně terapeuticky využito.¹⁵²

U primárních kožních CD30-pozitivních T-lymfoproliferativních onemocnění a Sézaryho syndromu byla nalezená opakující se ztráta receptoru pro TGF- β .^{153,154} V důsledku toho dochází k výrazně snížené schopnosti buněk podléhat TGF- β zprostředkované inhibici růstu a apoptóze.

Naopak vysoké hladiny TGF- β můžeme pozorovat u angioimunoblastického T lymfomu. Vznikají zde pravděpodobně v důsledku somatických mutací v genu *IDH2*. TGF- β v tomto případě působí imunosupresivně, čímž chrání nádorové buňky před imunitním systémem.⁴⁴

V obecné rovině cytokiny často přispívají k růstu a progresi nádorových onemocnění. Vytváří takové prostředí, které je pro nádorové buňky daného typu optimální. TGF- β zřejmě ale nepůsobí sám. Dalším významným v kontextu nádorů cytokinem je například TNF- α . Zmiňovala jsem zvýšenou úroveň tvorby TNF- α u CD30⁺ T lymfomů, kde je to zřejmě vlastností exprese CD30, a u lymfomů spojených s EBV

infekcí, kde je virový protein LMP analogem pro receptor TNF.¹¹³ TNF- α zde aktivuje transkripční faktor NF- κ B a je rozhodující pro zánětlivé a apoptotické reakce při progresi nádoru.

Součástí normálního buněčného života je i buněčná smrt, přičemž tento proces musí být precizně kontrolován.

Pro zdravé T lymfocyty je důležitá zejména **Fas zprostředkovaná apoptóza**, jelikož pomáhá k odstranění přebytečných klonů po odeznění imunitní odpovědi. Na povrchu zdravých cytotoxických (a aktivovaných pomocných) T lymfocytů se nachází Fas ligand (FasL), který při interakci s Fas receptorem spouští apoptózu buňky prostřednictvím kaspáz – enzymů s proteázovou aktivitou.

Důsledky deregulace tohoto mechanismu můžeme pozorovat u leukémie z velkých granulárních T-lymfocytů, kde nádorové aktivované cytotoxické T lymfocyty nejsou odstraňovány, ačkoli vykazují vysokou úroveň exprese FasL. Zároveň zde nebyly nalezeny mutace zasahující Fas receptor ani Fas ligand. Předpokládá se, že konstitutivní aktivace STAT faktorů ovlivňuje náchylnost nádorových buněk k apoptotické smrti aktivací apoptotických drah (např. přes Mcl-1 protein z Bcl-2 rodiny).⁸⁹

V případě Mycosis fungoides bylo identifikováno hned několik typů mutací přímo v genech pro Fas potenciálně vedoucích k jeho nefunkčnosti. Klinicky ale úplná ztráta Fas pozorována nebyla. Byl pozorován pokles úrovně exprese Fas korelující s progresí choroby a s jejím agresivnějším průběhem.^{155,156}

6. Závěr

T lymfocytární lymfomy mají řadu vlastních charakteristik, které je odlišují od jiných nádorových onemocnění. Hlavní specifikum spočívá v tom, že nádor v tomto případě pochází přímo z buněk imunitního systému, což zásadně ovlivňuje jeho chování a klinickou prezentaci.

Některé typy T lymfomů nebyly dosud příliš podrobně popsány a obecně se i jejich klasifikace v posledních letech velmi vyvíjí. Jedná se o vzácná onemocnění, a tak mnohdy není možné provést detailní genetickou a molekulární charakterizaci všech podtypů. Při popisu jednotlivých lymfomů v této práci jsem shrnula poznatky ohledně odlišností jednotlivých typů na základě molekulárních charakteristik a konkrétních genotypových změn.

Na molekulární úrovni nejsou T lymfocytární lymfomy příliš odlišné od jiných typů nádorů. K podpoře vlastního růstu, přežití a obraně proti imunitnímu systému využívají nádorové T lymfocyty celé spektrum signálních kaskád. Část těchto signálních drah je obecně velmi dobře známa i z jiných nádorových onemocnění. Naopak existuje signalizace pro T lymfocytární lymfomy zcela specifická.

Mezi takové specifické dráhy jsem zařadila zejména signální dráhy spojené s TCR, signalizaci JAK/STAT a Notch. Alterace v těchto dráhách jsou přítomné téměř v každém typu T lymfomu, které jsou dnes rozeznávány Světovou zdravotnickou organizací jako samostatné entity.

Zmíněné dráhy jsou důležité pro správný vývoj a fungování zdravých T lymfocytů. Jakýkoli zásah, ať už způsobený somatickou mutací nebo vznikající v důsledku jiných změn v buňce a jejím okolí, vede ke změně rovnováhy a základního fungování celé buňky. V práci jsem spojila dostupné informace o alteracích v těchto dráhách a rozebrala jejich vliv na postiženou signalizaci a jejich funkci při vzniku a růstu nádorů.

Překrývající se výskyt alterací v jednotlivých signálních dráhách napříč všemi typy T lymfocytárních lymfomů a jejich vzájemná příbuznost může částečně vysvětlit existující shody v klinické prezentaci jednotlivých typů lymfomů.

Identifikované poruchy v signálních dráhách představují výborný cíl pro vývoj terapie proti lymfomům a nádorům obecně, jelikož není mnoho signálních kaskád a jejich komponent, které by byly narušeny výlučně u T lymfocytárních malignit. K přesnému zacílení léčivých přípravků je velkou výhodou znalost konkrétních signálních drah typických pro daný druh nádoru. Selektivní inhibitory těchto signálních drah pak představují preferovanou alternativu tradičním postupům jako je nescifická nádorová chemoterapie. Výzkum a vývoj látek selektivně inhibujících výše zmíněné dráhy u T lymfomů je prozatím relativně omezený a zcela jistě by si zasloužil mnohem větší pozornost i vzhledem k současným omezeným léčebným možnostem a nepříznivé prognóze T lymfomů.

Seznam použité literatury

- 1.* **Appay V, van Lier RA, Sallusto F, Roederer M** Phenotype and function of human T lymphocyte subsets: consensus and issues. *Cytometry A* **73**, 975-983, 2008
2. **Williams N** T cells on the mucosal frontline. *Science* **280**, 198-200, 1998
3. **Jensen KD, Su X, Shin S, Li L, Youssef S et al.** Thymic selection determines gammadelta T cell effector fate: antigen-naïve cells make interleukin-17 and antigen-experienced cells make interferon gamma. *Immunity* **29**, 90-100, 2008
4. **Hayes SM, Love PE** Distinct structure and signaling potential of the gamma delta TCR complex. *Immunity* **16**, 827-838, 2002
5. **Gil D, Schamel WW, Montoya M, Sánchez-Madrid F, Alarcón B** Recruitment of Nck by CD3 epsilon reveals a ligand-induced conformational change essential for T cell receptor signaling and synapse formation. *Cell* **109**, 901-912, 2002
6. **Samelson LE, Patel MD, Weissman AM, Harford JB, Klausner RD** Antigen activation of murine T cells induces tyrosine phosphorylation of a polypeptide associated with the T cell antigen receptor. *Cell* **46**, 1083-1090, 1986
- 7.* **Wang H, Kadlecik TA, Au-Yeung BB, Goodfellow HE, Hsu LY et al.** ZAP-70: an essential kinase in T-cell signaling. *Cold Spring Harb Perspect Biol* **2**, a002279, 2010
8. **Salojin KV, Zhang J, Delovitch TL** TCR and CD28 are coupled via ZAP-70 to the activation of the Vav/Rac-1/PAK-1/p38 MAPK signaling pathway. *J Immunol* **163**, 844-853, 1999
9. **Zhang W, Sloan-Lancaster J, Kitchen J, Tribble RP, Samelson LE** LAT: the ZAP-70 tyrosine kinase substrate that links T cell receptor to cellular activation. *Cell* **92**, 83-92, 1998
10. **Lowenstein EJ, Daly RJ, Batzer AG, Li W, Margolis B et al.** The SH2 and SH3 domain-containing protein GRB2 links receptor tyrosine kinases to ras signaling. *Cell* **70**, 431-442, 1992
11. **Liu SK, Fang N, Koretzky GA, McGlade CJ** The hematopoietic-specific adaptor protein gads functions in T-cell signaling via interactions with the SLP-76 and LAT adaptors. *Curr Biol* **9**, 67-75, 1999
12. **Bubeck Wardenburg J, Fu C, Jackman JK, Flotow H, Wilkinson SE et al.** Phosphorylation of SLP-76 by the ZAP-70 protein-tyrosine kinase is required for T-cell receptor function. *J Biol Chem* **271**, 19641-19644, 1996
13. **Alberola-Ila J, Forbush KA, Seger R, Krebs EG, Perlmutter RM** Selective requirement for MAP kinase activation in thymocyte differentiation. *Nature* **373**, 620-623, 1995
14. **Schraml BU, Hildner K, Ise W, Lee WL, Smith WA et al.** The AP-1 transcription factor Batf controls T(H)17 differentiation. *Nature* **460**, 405-409, 2009
- 15.* **Hwang JR, Byeon Y, Kim D, Park SG** Recent insights of T cell receptor-mediated signaling pathways for T cell activation and development. *Exp Mol Med* **52**, 750-761, 2020
16. **August A, Dupont B** CD28 of T lymphocytes associates with phosphatidylinositol 3-kinase. *Int Immunol* **6**, 769-774, 1994
17. **Stahelin RV, Digman MA, Medkova M, Ananthanarayanan B, Rafter JD et al.** Mechanism of diacylglycerol-induced membrane targeting and activation of protein kinase Cdelta. *J Biol Chem* **279**, 29501-29512, 2004
18. **Ebinu JO, Bottorff DA, Chan EY, Stang SL, Dunn RJ et al.** RasGRP, a Ras guanyl nucleotide-releasing protein with calcium- and diacylglycerol-binding motifs. *Science* **280**, 1082-1086, 1998
19. **Myers DR, Norlin E, Vercoulen Y, Roose JP** Active Tonic mTORC1 Signals Shape Baseline Translation in Naive T Cells. *Cell Rep* **27**, 1858-1874.e1856, 2019
20. **So T, Croft M** Regulation of the PKC θ -NF- κ B Axis in T Lymphocytes by the Tumor Necrosis Factor Receptor Family Member OX40. *Front Immunol* **3**, 133, 2012
21. **Sun Z, Arendt CW, Ellmeier W, Schaeffer EM, Sunshine MJ et al.** PKC-theta is required for TCR-induced NF-kappaB activation in mature but not immature T lymphocytes. *Nature* **404**, 402-407, 2000

22. **Walunas TL, Lenschow DJ, Bakker CY, Linsley PS, Freeman GJ et al.** CTLA-4 can function as a negative regulator of T cell activation. *Immunity* **1**, 405-413, 1994
23. **Krummel MF, Allison JP** CD28 and CTLA-4 have opposing effects on the response of T cells to stimulation. *J Exp Med* **182**, 459-465, 1995
24. **Barua D, Faeder JR, Haugh JM** A bipolar clamp mechanism for activation of Jak-family protein tyrosine kinases. *PLoS Comput Biol* **5**, e1000364, 2009
25. **Shuai K, Horvath CM, Huang LH, Qureshi SA, Cowburn D et al.** Interferon activation of the transcription factor Stat91 involves dimerization through SH2-phosphotyrosyl peptide interactions. *Cell* **76**, 821-828, 1994
26. **Murakami M, Hibi M, Nakagawa N, Nakagawa T, Yasukawa K et al.** IL-6-induced homodimerization of gp130 and associated activation of a tyrosine kinase. *Science* **260**, 1808-1810, 1993
- 27.* **Coskun M, Salem M, Pedersen J, Nielsen OH** Involvement of JAK/STAT signaling in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Pharmacol Res* **76**, 1-8, 2013
28. **Fehon RG, Kooh PJ, Rebay I, Regan CL, Xu T et al.** Molecular interactions between the protein products of the neurogenic loci Notch and Delta, two EGF-homologous genes in *Drosophila*. *Cell* **61**, 523-534, 1990
29. **Lu J, Ye X, Fan F, Xia L, Bhattacharya R et al.** Endothelial cells promote the colorectal cancer stem cell phenotype through a soluble form of Jagged-1. *Cancer Cell* **23**, 171-185, 2013
30. **Frise E, Knoblich JA, Younger-Shepherd S, Jan LY, Jan YN** The *Drosophila* Numb protein inhibits signaling of the Notch receptor during cell-cell interaction in sensory organ lineage. *Proc Natl Acad Sci U S A* **93**, 11925-11932, 1996
31. **McGill MA, McGlade CJ** Mammalian numb proteins promote Notch1 receptor ubiquitination and degradation of the Notch1 intracellular domain. *J Biol Chem* **278**, 23196-23203, 2003
32. **Cordle J, Johnson S, Tay JZ, Roversi P, Wilkin MB et al.** A conserved face of the Jagged/Serrate DSL domain is involved in Notch trans-activation and cis-inhibition. *Nat Struct Mol Biol* **15**, 849-857, 2008
- 33.* **Le Borgne R** Regulation of Notch signalling by endocytosis and endosomal sorting. *Curr Opin Cell Biol* **18**, 213-222, 2006
34. **Chyung JH, Raper DM, Selkoe DJ** Gamma-secretase exists on the plasma membrane as an intact complex that accepts substrates and effects intramembrane cleavage. *J Biol Chem* **280**, 4383-4392, 2005
35. **Mumm JS, Schroeter EH, Saxena MT, Griesemer A, Tian X et al.** A ligand-induced extracellular cleavage regulates gamma-secretase-like proteolytic activation of Notch1. *Mol Cell* **5**, 197-206, 2000
36. **Jin S, Mutvei AP, Chivukula IV, Andersson ER, Ramsköld D et al.** Non-canonical Notch signaling activates IL-6/JAK/STAT signaling in breast tumor cells and is controlled by p53 and IKK α /IKK β . *Oncogene* **32**, 4892-4902, 2013
37. **Dongre A, Surampudi L, Lawlor RG, Fauq AH, Miele L et al.** Non-Canonical Notch Signaling Drives Activation and Differentiation of Peripheral CD4(+) T Cells. *Front Immunol* **5**, 54, 2014
38. **Steinbuck MP, Arakcheeva K, Winandy S** Novel TCR-Mediated Mechanisms of Notch Activation and Signaling. *J Immunol* **200**, 997-1007, 2018
- 39.* **Geisler F, Strazzabosco M** Emerging roles of Notch signaling in liver disease. *Hepatology* **61**, 382-392, 2015
- 40.* **Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R et al.** The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* **127**, 2375-2390, 2016
41. **Iqbal J, Wright G, Wang C, Rosenwald A, Gascoyne RD et al.** Gene expression signatures delineate biological and prognostic subgroups in peripheral T-cell lymphoma. *Blood* **123**, 2915-2923, 2014
42. **Vose J, Armitage J, Weisenburger D, Project IT-CL** International peripheral T-cell and natural killer/T-cell lymphoma study: pathology findings and clinical outcomes. *J Clin Oncol* **26**, 4124-4130, 2008
43. **Miyoshi H, Sato K, Niino D, Arakawa F, Kimura Y et al.** Clinicopathologic analysis of peripheral T-cell lymphoma, follicular variant, and comparison with angioimmunoblastic T-cell lymphoma: Bcl-6 expression might affect progression between these disorders. *Am J Clin Pathol* **137**, 879-889, 2012

44. **Iqbal J, Weisenburger DD, Greiner TC, Vose JM, McKeithan T et al.** Molecular signatures to improve diagnosis in peripheral T-cell lymphoma and prognostication in angioimmunoblastic T-cell lymphoma. *Blood* **115**, 1026-1036, 2010
45. **Nicolae A, Pittaluga S, Venkataraman G, Vijnovich-Baron A, Xi L et al.** Peripheral T-cell lymphomas of follicular T-helper cell derivation with Hodgkin/Reed-Sternberg cells of B-cell lineage: both EBV-positive and EBV-negative variants exist. *Am J Surg Pathol* **37**, 816-826, 2013
46. **Beltzung F, Ortonne N, Pelletier L, Beylot-Barry M, Ingen-Housz-Oro S et al.** Primary Cutaneous CD4+ Small/Medium T-Cell Lymphoproliferative Disorders: A Clinical, Pathologic, and Molecular Study of 60 Cases Presenting With a Single Lesion: A Multicenter Study of the French Cutaneous Lymphoma Study Group. *Am J Surg Pathol* **44**, 862-872, 2020
47. **Cetinözman F, Jansen PM, Willemze R** Expression of programmed death-1 in primary cutaneous CD4-positive small/medium-sized pleomorphic T-cell lymphoma, cutaneous pseudo-T-cell lymphoma, and other types of cutaneous T-cell lymphoma. *Am J Surg Pathol* **36**, 109-116, 2012
48. **Rodríguez Pinilla SM, Roncador G, Rodríguez-Peralto JL, Mollejo M, García JF et al.** Primary cutaneous CD4+ small/medium-sized pleomorphic T-cell lymphoma expresses follicular T-cell markers. *Am J Surg Pathol* **33**, 81-90, 2009
49. **Gayden T, Sepulveda FE, Khuong-Quang DA, Pratt J, Valera ET et al.** Germline HAVCR2 mutations altering TIM-3 characterize subcutaneous panniculitis-like T cell lymphomas with hemophagocytic lymphohistiocytic syndrome. *Nat Genet* **50**, 1650-1657, 2018
50. **Maliniemi P, Hahtola S, Ovaska K, Jeskanen L, Väkevä L et al.** Molecular characterization of subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma reveals upregulation of immunosuppression- and autoimmunity-associated genes. *Orphanet J Rare Dis* **9**, 160, 2014
51. **Toro JR, Liewehr DJ, Pabby N, Sorbara L, Raffeld M et al.** Gamma-delta T-cell phenotype is associated with significantly decreased survival in cutaneous T-cell lymphoma. *Blood* **101**, 3407-3412, 2003
- 52.* **Schneider C, Hübinger G** Pleiotropic signal transduction mediated by human CD30: a member of the tumor necrosis factor receptor (TNFR) family. *Leuk Lymphoma* **43**, 1355-1366, 2002
53. **Kamstrup MR, Biskup E, Gniadecki R** Notch signalling in primary cutaneous CD30+ lymphoproliferative disorders: a new therapeutic approach? *Br J Dermatol* **163**, 781-788, 2010
54. **Kamstrup MR, Ralfkiaer E, Skovgaard GL, Gniadecki R** Potential involvement of Notch1 signalling in the pathogenesis of primary cutaneous CD30-positive lymphoproliferative disorders. *Br J Dermatol* **158**, 747-753, 2008
55. **Assaf C, Hirsch B, Wagner F, Lucka L, Grünbaum M et al.** Differential expression of TRAF1 aids in the distinction of cutaneous CD30-positive lymphoproliferations. *J Invest Dermatol* **127**, 1898-1904, 2007
56. **Li JY, Guitart J, Pulitzer MP, Subtil A, Sundram U et al.** Multicenter case series of indolent small/medium-sized CD8+ lymphoid proliferations with predilection for the ear and face. *Am J Dermatopathol* **36**, 402-408, 2014
57. **Petrella T, Maubec E, Cornillet-Lefebvre P, Willemze R, Pluot M et al.** Indolent CD8-positive lymphoid proliferation of the ear: a distinct primary cutaneous T-cell lymphoma? *Am J Surg Pathol* **31**, 1887-1892, 2007
58. **Molinero Caturla J, Sánchez Sánchez J, Marcoval Caus J, Muniesa Montserrat C, Climent Esteller J et al.** Primary Cutaneous Acral CD8(+) T-cell Lymphoma Induced by Persistent Delayed Hypersensitivity to Gold Earrings. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed)*, 2021
59. **Guitart J, Martínez-Escala ME, Subtil A, Duvic M, Pulitzer MP et al.** Primary cutaneous aggressive epidermotropic cytotoxic T-cell lymphomas: reappraisal of a provisional entity in the 2016 WHO classification of cutaneous lymphomas. *Mod Pathol* **30**, 761-772, 2017
60. **Berti E, Tomasini D, Vermeer MH, Meijer CJ, Alessi E et al.** Primary cutaneous CD8-positive epidermotropic cytotoxic T cell lymphomas. A distinct clinicopathological entity with an aggressive clinical behavior. *Am J Pathol* **155**, 483-492, 1999
61. **Mutzbauer G, Maurus K, Buszello C, Pischmarov J, Roth S et al.** SYK expression in monomorphic epitheliotropic intestinal T-cell lymphoma. *Mod Pathol* **31**, 505-516, 2018

62. Perry AM, Warnke RA, Hu Q, Gaulard P, Copie-Bergman C *et al.* Indolent T-cell lymphoproliferative disease of the gastrointestinal tract. *Blood* **122**, 3599-3606, 2013
63. Soderquist CR, Patel N, Murty VV, Betman S, Aggarwal N *et al.* Genetic and phenotypic characterization of indolent T-cell lymphoproliferative disorders of the gastrointestinal tract. *Haematologica* **105**, 1895-1906, 2020
64. Sharma A, Oishi N, Boddicker RL, Hu G, Benson HK *et al.* Recurrent STAT3-JAK2 fusions in indolent T-cell lymphoproliferative disorder of the gastrointestinal tract. *Blood* **131**, 2262-2266, 2018
65. Yao M, Cheng AL, Su IJ, Lin MT, Uen WC *et al.* Clinicopathological spectrum of haemophagocytic syndrome in Epstein-Barr virus-associated peripheral T-cell lymphoma. *Br J Haematol* **87**, 535-543, 1994
66. Jones JF, Shurin S, Abramowsky C, Tubbs RR, Sciotto CG *et al.* T-cell lymphomas containing Epstein-Barr viral DNA in patients with chronic Epstein-Barr virus infections. *N Engl J Med* **318**, 733-741, 1988
67. Chen JS, Lin KH, Lin DT, Chen RL, Jou ST *et al.* Longitudinal observation and outcome of nonfamilial childhood haemophagocytic syndrome receiving etoposide-containing regimens. *Br J Haematol* **103**, 756-762, 1998
68. Ohga S, Matsuzaki A, Nishizaki M, Nagashima T, Kai T *et al.* Inflammatory cytokines in virus-associated hemophagocytic syndrome. Interferon-gamma as a sensitive indicator of disease activity. *Am J Pediatr Hematol Oncol* **15**, 291-298, 1993
69. Akashi K, Hayashi S, Gondo H, Mizuno S, Harada M *et al.* Involvement of interferon-gamma and macrophage colony-stimulating factor in pathogenesis of haemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. *Br J Haematol* **87**, 243-250, 1994
70. Kanegane H, Bhatia K, Gutierrez M, Kaneda H, Wada T *et al.* A syndrome of peripheral blood T-cell infection with Epstein-Barr virus (EBV) followed by EBV-positive T-cell lymphoma. *Blood* **91**, 2085-2091, 1998
71. Lin MT, Chang HM, Huang CJ, Chen WL, Lin CY *et al.* Massive expansion of EBV+ monoclonal T cells with CD5 down regulation in EBV-associated haemophagocytic lymphohistiocytosis. *J Clin Pathol* **60**, 101-103, 2007
72. Matsuda K, Nakazawa Y, Yanagisawa R, Honda T, Ishii E *et al.* Detection of T-cell receptor gene rearrangement in children with Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis using the BIOMED-2 multiplex polymerase chain reaction combined with GeneScan analysis. *Clin Chim Acta* **412**, 1554-1558, 2011
73. Hong M, Ko YH, Yoo KH, Koo HH, Kim SJ *et al.* EBV-Positive T/NK-Cell Lymphoproliferative Disease of Childhood. *Korean J Pathol* **47**, 137-147, 2013
74. Ohtsuka R, Abe Y, Sada E, Kiyasu J, Ashikari A *et al.* Adult patient with Epstein-Barr virus (EBV)-associated lymphoproliferative disorder: chronic active EBV infection or de novo extranodal natural killer (NK)/T-cell lymphoma, nasal type? *Intern Med* **48**, 471-474, 2009
75. Gualco G, Domeny-Duarte P, Chioato L, Barber G, Natkunam Y *et al.* Clinicopathologic and molecular features of 122 Brazilian cases of nodal and extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type, with EBV subtyping analysis. *Am J Surg Pathol* **35**, 1195-1203, 2011
76. Xie Y, Wang T, Wang L Hydroa vacciniforme-like lymphoproliferative disorder: A study of clinicopathology and whole-exome sequencing in Chinese patients. *J Dermatol Sci* **99**, 128-134, 2020
77. Quintanilla-Martinez L, Ridaura C, Nagl F, Sáez-de-Ocariz M, Durán-McKinster C *et al.* Hydroa vacciniforme-like lymphoma: a chronic EBV+ lymphoproliferative disorder with risk to develop a systemic lymphoma. *Blood* **122**, 3101-3110, 2013
78. Quintanilla-Martinez L, Fend F Deciphering hydroa vacciniforme. *Blood* **133**, 2735-2737, 2019
79. Yamaoka S, Inoue H, Sakurai M, Sugiyama T, Hazama M *et al.* Constitutive activation of NF-kappa B is essential for transformation of rat fibroblasts by the human T-cell leukemia virus type I Tax protein. *EMBO J* **15**, 873-887, 1996
80. Kataoka K, Nagata Y, Kitanaka A, Shiraishi Y, Shimamura T *et al.* Integrated molecular analysis of adult T cell leukemia/lymphoma. *Nat Genet* **47**, 1304-1315, 2015

81. **Mori N, Sato H, Hayashibara T, Senba M, Hayashi T et al.** Human T-cell leukemia virus type I Tax transactivates the matrix metalloproteinase-9 gene: potential role in mediating adult T-cell leukemia invasiveness. *Blood* **99**, 1341-1349, 2002
82. **Akagi T, Ono H, Shimotohno K** Characterization of T cells immortalized by Tax1 of human T-cell leukemia virus type 1. *Blood* **86**, 4243-4249, 1995
83. **Ambrogio C, Martinengo C, Voena C, Tondat F, Riera L et al.** NPM-ALK oncogenic tyrosine kinase controls T-cell identity by transcriptional regulation and epigenetic silencing in lymphoma cells. *Cancer Res* **69**, 8611-8619, 2009
84. **Crescenzo R, Abate F, Lasorsa E, Tabbo' F, Gaudio M et al.** Convergent mutations and kinase fusions lead to oncogenic STAT3 activation in anaplastic large cell lymphoma. *Cancer Cell* **27**, 516-532, 2015
85. **Chiarle R, Simmons WJ, Cai H, Dhall G, Zamo A et al.** Stat3 is required for ALK-mediated lymphomagenesis and provides a possible therapeutic target. *Nat Med* **11**, 623-629, 2005
86. **Laurent C, Delas A, Gaulard P, Haioun C, Moreau A et al.** Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma: two distinct clinicopathological variants with different outcomes. *Ann Oncol* **27**, 306-314, 2016
87. **Matutes E, Brito-Babapulle V, Swansbury J, Ellis J, Morilla R et al.** Clinical and laboratory features of 78 cases of T-prolymphocytic leukemia. *Blood* **78**, 3269-3274, 1991
88. **Oshimi K, Shinkai Y, Okumura K, Oshimi Y, Mizoguchi H** Perforin gene expression in granular lymphocyte proliferative disorders. *Blood* **75**, 704-708, 1990
89. **Epling-Burnette PK, Liu JH, Catlett-Falcone R, Turkson J, Oshiro M et al.** Inhibition of STAT3 signaling leads to apoptosis of leukemic large granular lymphocytes and decreased Mcl-1 expression. *J Clin Invest* **107**, 351-362, 2001
90. **Farcet JP, Gaulard P, Marolleau JP, Le Couedic JP, Henni T et al.** Hepatosplenic T-cell lymphoma: sinusal/sinusoidal localization of malignant cells expressing the T-cell receptor gamma delta. *Blood* **75**, 2213-2219, 1990
91. **McKinney M, Moffitt AB, Gaulard P, Travert M, De Leval L et al.** The Genetic Basis of Hepatosplenic T-cell Lymphoma. *Cancer Discov* **7**, 369-379, 2017
92. **Morice WG, Macon WR, Dogan A, Hanson CA, Kurtin PJ** NK-cell-associated receptor expression in hepatosplenic T-cell lymphoma, insights into pathogenesis. *Leukemia* **20**, 883-886, 2006
93. **Travert M, Huang Y, de Leval L, Martin-Garcia N, Delfau-Larue MH et al.** Molecular features of hepatosplenic T-cell lymphoma unravels potential novel therapeutic targets. *Blood* **119**, 5795-5806, 2012
94. **Bailey MH, Tokheim C, Porta-Pardo E, Sengupta S, Bertrand D et al.** Comprehensive Characterization of Cancer Driver Genes and Mutations. *Cell* **174**, 1034-1035, 2018
95. **Sanchez-Vega F, Mina M, Armenia J, Chatila WK, Luna A et al.** Oncogenic Signaling Pathways in The Cancer Genome Atlas. *Cell* **173**, 321-337.e310, 2018
96. **MacDonald BT, Tamai K, He X** Wnt/beta-catenin signaling: components, mechanisms, and diseases. *Dev Cell* **17**, 9-26, 2009
- 97.* **Saucedo LJ, Edgar BA** Filling out the Hippo pathway. *Nat Rev Mol Cell Biol* **8**, 613-621, 2007
98. **Stengel A, Kern W, Zenger M, Perglerová K, Schnittger S et al.** Genetic characterization of T-PLL reveals two major biologic subgroups and JAK3 mutations as prognostic marker. *Genes Chromosomes Cancer* **55**, 82-94, 2016
99. **Roberti A, Dobay MP, Bisig B, Vallois D, Boéchat C et al.** Type II enteropathy-associated T-cell lymphoma features a unique genomic profile with highly recurrent SETD2 alterations. *Nat Commun* **7**, 12602, 2016
100. **Sakamoto Y, Ishida T, Masaki A, Takeshita M, Iwasaki H et al.** Clinicopathological significance of CD28 overexpression in adult T-cell leukemia/lymphoma. *Cancer Sci* **113**, 349-361, 2022
101. **Baba M, Okamoto M, Hamasaki T, Horai S, Wang X et al.** Highly enhanced expression of CD70 on human T-lymphotropic virus type 1-carrying T-cell lines and adult T-cell leukemia cells. *J Virol* **82**, 3843-3852, 2008

102. Ungewickell A, Bhaduri A, Rios E, Reuter J, Lee CS *et al.* Genomic analysis of mycosis fungoides and Sézary syndrome identifies recurrent alterations in TNFR2. *Nat Genet* **47**, 1056-1060, 2015
103. Vaqué JP, Gómez-López G, Monsálvez V, Varela I, Martínez N *et al.* PLCG1 mutations in cutaneous T-cell lymphomas. *Blood* **123**, 2034-2043, 2014
104. Yoo HY, Kim P, Kim WS, Lee SH, Kim S *et al.* Frequent CTLA4-CD28 gene fusion in diverse types of T-cell lymphoma. *Haematologica* **101**, 757-763, 2016
105. Odejide O, Weigert O, Lane AA, Toscano D, Lunning MA *et al.* A targeted mutational landscape of angioimmunoblastic T-cell lymphoma. *Blood* **123**, 1293-1296, 2014
106. Sakata-Yanagimoto M, Enami T, Yoshida K, Shiraishi Y, Ishii R *et al.* Somatic RHOA mutation in angioimmunoblastic T cell lymphoma. *Nat Genet* **46**, 171-175, 2014
107. Ondrejka SL, Grzywacz B, Bodo J, Makishima H, Polprasert C *et al.* Angioimmunoblastic T-cell Lymphomas With the RHOA p.Gly17Val Mutation Have Classic Clinical and Pathologic Features. *Am J Surg Pathol* **40**, 335-341, 2016
108. Fujisawa M, Sakata-Yanagimoto M, Nishizawa S, Komori D, Gershon P *et al.* Activation of RHOA-VAV1 signaling in angioimmunoblastic T-cell lymphoma. *Leukemia* **32**, 694-702, 2018
109. Quivoron C, Couronné L, Della Valle V, Lopez CK, Plo I *et al.* TET2 inactivation results in pleiotropic hematopoietic abnormalities in mouse and is a recurrent event during human lymphomagenesis. *Cancer Cell* **20**, 25-38, 2011
110. Muto H, Sakata-Yanagimoto M, Nagae G, Shiozawa Y, Miyake Y *et al.* Reduced TET2 function leads to T-cell lymphoma with follicular helper T-cell-like features in mice. *Blood Cancer J* **4**, e264, 2014
- 111.* Horie R, Watanabe T CD30: expression and function in health and disease. *Semin Immunol* **10**, 457-470, 1998
112. Koh J, Jang I, Mun S, Lee C, Cha HJ *et al.* Genetic profiles of subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma and clinicopathological impact of HAVCR2 mutations. *Blood Adv* **5**, 3919-3930, 2021
113. Lay JD, Chuang SE, Rowe M, Su IJ Epstein-barr virus latent membrane protein-1 mediates upregulation of tumor necrosis factor-alpha in EBV-infected T cells: implications for the pathogenesis of hemophagocytic syndrome. *J Biomed Sci* **10**, 146-155, 2003
114. Chuang HC, Lay JD, Chuang SE, Hsieh WC, Chang Y *et al.* Epstein-Barr virus (EBV) latent membrane protein-1 down-regulates tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) receptor-1 and confers resistance to TNF-alpha-induced apoptosis in T cells: implication for the progression to T-cell lymphoma in EBV-associated hemophagocytic syndrome. *Am J Pathol* **170**, 1607-1617, 2007
115. Pikarsky E, Porat RM, Stein I, Abramovitch R, Amit S *et al.* NF-kappaB functions as a tumour promoter in inflammation-associated cancer. *Nature* **431**, 461-466, 2004
116. Lay JD, Tsao CJ, Chen JY, Kadin ME, Su IJ Upregulation of tumor necrosis factor-alpha gene by Epstein-Barr virus and activation of macrophages in Epstein-Barr virus-infected T cells in the pathogenesis of hemophagocytic syndrome. *J Clin Invest* **100**, 1969-1979, 1997
117. Mori N, Yamada Y, Ikeda S, Yamasaki Y, Tsukasaki K *et al.* Bay 11-7082 inhibits transcription factor NF-kappaB and induces apoptosis of HTLV-I-infected T-cell lines and primary adult T-cell leukemia cells. *Blood* **100**, 1828-1834, 2002
118. Liu Y, Wang Y, Yamakuchi M, Masuda S, Tokioka T *et al.* Phosphoinositide-3 kinase-PKB/Akt pathway activation is involved in fibroblast Rat-1 transformation by human T-cell leukemia virus type I tax. *Oncogene* **20**, 2514-2526, 2001
119. Peloponese JM, Jeang KT Role for Akt/protein kinase B and activator protein-1 in cellular proliferation induced by the human T-cell leukemia virus type 1 tax oncoprotein. *J Biol Chem* **281**, 8927-8938, 2006
120. Di Napoli A, Vacca D, Bertolazzi G, Lopez G, Piane M *et al.* RNA Sequencing of Primary Cutaneous and Breast-Implant Associated Anaplastic Large Cell Lymphomas Reveals Infrequent Fusion Transcripts and Upregulation of PI3K/AKT Signaling via Neurotrophin Pathway Genes. *Cancers (Basel)* **13**, 2021
- 121.* Kadin ME, Carpenter C Systemic and primary cutaneous anaplastic large cell lymphomas. *Semin Hematol* **40**, 244-256, 2003

122. **Parrilla Castellar ER, Jaffe ES, Said JW, Swerdlow SH, Ketterling RP et al.** ALK-negative anaplastic large cell lymphoma is a genetically heterogeneous disease with widely disparate clinical outcomes. *Blood* **124**, 1473-1480, 2014
123. **Parkhi M, Bal A, Das A, Kashyap D, Bhardwaj S et al.** ALK-Negative Anaplastic Large Cell Lymphoma (ALCL): Prognostic Implications of Molecular Subtyping and JAK-STAT Pathway. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* **29**, 648-656, 2021
124. **Kothapalli R, Nyland SB, Kusmartseva I, Bailey RD, McKeown TM et al.** Constitutive production of proinflammatory cytokines RANTES, MIP-1beta and IL-18 characterizes LGL leukemia. *Int J Oncol* **26**, 529-535, 2005
125. **Schade AE, Powers JJ, Wlodarski MW, Maciejewski JP** Phosphatidylinositol-3-phosphate kinase pathway activation protects leukemic large granular lymphocytes from undergoing homeostatic apoptosis. *Blood* **107**, 4834-4840, 2006
126. **Virgilio L, Narducci MG, Isobe M, Billips LG, Cooper MD et al.** Identification of the TCL1 gene involved in T-cell malignancies. *Proc Natl Acad Sci U S A* **91**, 12530-12534, 1994
127. **Pekarsky Y, Koval A, Hallas C, Bichi R, Tresini M et al.** Tc11 enhances Akt kinase activity and mediates its nuclear translocation. *Proc Natl Acad Sci U S A* **97**, 3028-3033, 2000
128. **Kiel MJ, Velusamy T, Rolland D, Sahasrabudde AA, Chung F et al.** Integrated genomic sequencing reveals mutational landscape of T-cell prolymphocytic leukemia. *Blood* **124**, 1460-1472, 2014
129. **Li Z, Lu L, Zhou Z, Xue W, Wang Y et al.** Recurrent mutations in epigenetic modifiers and the PI3K/AKT/mTOR pathway in subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma. *Br J Haematol* **181**, 406-410, 2018
130. **Fernandez-Pol S, Costa HA, Steiner DF, Ma L, Merker JD et al.** High-throughput Sequencing of Subcutaneous Panniculitis-like T-Cell Lymphoma Reveals Candidate Pathogenic Mutations. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* **27**, 740-748, 2019
131. **Jothishankar B, Espinosa ML, Zain J, Parekh V, Di Raimondo C et al.** Complete response to romidepsin as monotherapy in treatment-resistant subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma. *JAAD Case Rep* **6**, 1245-1247, 2020
- 132.* **Rane SG, Reddy EP** Janus kinases: components of multiple signaling pathways. *Oncogene* **19**, 5662-5679, 2000
133. **Nairismägi ML, Tan J, Lim JQ, Nagarajan S, Ng CC et al.** JAK-STAT and G-protein-coupled receptor signaling pathways are frequently altered in epitheliotropic intestinal T-cell lymphoma. *Leukemia* **30**, 1311-1319, 2016
134. **Kiel MJ, Velusamy T, Rolland D, Sahasrabudde AA, Chung F et al.** Integrated genomic sequencing reveals mutational landscape of T-cell prolymphocytic leukemia. *Blood* **124**, 1460-1472, 2014
135. **Küçük C, Jiang B, Hu X, Zhang W, Chan JK et al.** Activating mutations of STAT5B and STAT3 in lymphomas derived from $\gamma\delta$ -T or NK cells. *Nat Commun* **6**, 6025, 2015
136. **Koskela HL, Eldfors S, Ellonen P, van Adrichem AJ, Kuusanmäki H et al.** Somatic STAT3 mutations in large granular lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* **366**, 1905-1913, 2012
137. **Rajala HL, Eldfors S, Kuusanmäki H, van Adrichem AJ, Olson T et al.** Discovery of somatic STAT5b mutations in large granular lymphocytic leukemia. *Blood* **121**, 4541-4550, 2013
138. **Kirken RA, Erwin RA, Wang L, Wang Y, Rui H et al.** Functional uncoupling of the Janus kinase 3-Stat5 pathway in malignant growth of human T cell leukemia virus type 1-transformed human T cells. *J Immunol* **165**, 5097-5104, 2000
139. **Good L, Maggirwar SB, Sun SC** Activation of the IL-2 gene promoter by HTLV-I tax involves induction of NF-AT complexes bound to the CD28-responsive element. *EMBO J* **15**, 3744-3750, 1996
140. **Liu B, Yang R, Wong KA, Getman C, Stein N et al.** Negative regulation of NF-kappaB signaling by PIAS1. *Mol Cell Biol* **25**, 1113-1123, 2005

141. **Chen C, Gong Y, Yang Y, Xia Q, Rao Q et al.** Clinicopathological and molecular genomic features of monomorphic epitheliotropic intestinal T-cell lymphoma in the Chinese population: a study of 20 cases. *Diagn Pathol* **16**, 114, 2021
142. **Nicolae A, Xi L, Pittaluga S, Abdullaev Z, Pack SD et al.** Frequent STAT5B mutations in $\gamma\delta$ hepatosplenic T-cell lymphomas. *Leukemia* **28**, 2244-2248, 2014
143. **Zamo A, Chiarle R, Piva R, Howes J, Fan Y et al.** Anaplastic lymphoma kinase (ALK) activates Stat3 and protects hematopoietic cells from cell death. *Oncogene* **21**, 1038-1047, 2002
144. **Velusamy T, Kiel MJ, Sahasrabudhe AA, Rolland D, Dixon CA et al.** A novel recurrent NPM1-TYK2 gene fusion in cutaneous CD30-positive lymphoproliferative disorders. *Blood* **124**, 3768-3771, 2014
145. **Maurus K, Appenzeller S, Roth S, Brändlein S, Kneitz H et al.** Recurrent Oncogenic JAK and STAT Alterations in Cutaneous CD30-Positive Lymphoproliferative Disorders. *J Invest Dermatol* **140**, 2023-2031.e2021, 2020
146. **Jundt F, Anagnostopoulos I, Förster R, Mathas S, Stein H et al.** Activated Notch1 signaling promotes tumor cell proliferation and survival in Hodgkin and anaplastic large cell lymphoma. *Blood* **99**, 3398-3403, 2002
147. **Vilimas T, Mascarenhas J, Palomero T, Mandal M, Buonamici S et al.** Targeting the NF-kappaB signaling pathway in Notch1-induced T-cell leukemia. *Nat Med* **13**, 70-77, 2007
148. **Wang J, Shelly L, Miele L, Boykins R, Norcross MA et al.** Human Notch-1 inhibits NF-kappa B activity in the nucleus through a direct interaction involving a novel domain. *J Immunol* **167**, 289-295, 2001
149. **Kamstrup MR, Gjerdrum LM, Biskup E, Lauenborg BT, Ralfkiaer E et al.** Notch1 as a potential therapeutic target in cutaneous T-cell lymphoma. *Blood* **116**, 2504-2512, 2010
150. **Gallardo F, Sandoval J, Díaz-Lagares A, Garcia R, D'Altri T et al.** Notch1 Pathway Activation Results from the Epigenetic Abrogation of Notch-Related MicroRNAs in Mycosis Fungoides. *J Invest Dermatol* **135**, 3144-3152, 2015
151. **Pancewicz J, Taylor JM, Datta A, Baydoun HH, Waldmann TA et al.** Notch signaling contributes to proliferation and tumor formation of human T-cell leukemia virus type 1-associated adult T-cell leukemia. *Proc Natl Acad Sci U S A* **107**, 16619-16624, 2010
- 152.* **Flavell RA, Sanjabi S, Wrzesinski SH, Licona-Limón P** The polarization of immune cells in the tumour environment by TGFbeta. *Nat Rev Immunol* **10**, 554-567, 2010
153. **Kadin ME, Cavaille-Coll MW, Gertz R, Massagué J, Cheifetz S et al.** Loss of receptors for transforming growth factor beta in human T-cell malignancies. *Proc Natl Acad Sci U S A* **91**, 6002-6006, 1994
154. **Schiemann WP, Pfeifer WM, Levi E, Kadin ME, Lodish HF** A deletion in the gene for transforming growth factor beta type I receptor abolishes growth regulation by transforming growth factor beta in a cutaneous T-cell lymphoma. *Blood* **94**, 2854-2861, 1999
155. **Dereure O, Levi E, Vonderheid EC, Kadin ME** Infrequent fas mutations but no Bax or p53 mutations in early mycosis fungoides: A possible mechanism for the accumulation of malignant T lymphocytes in the skin. *Journal of Investigative Dermatology* **118**, 949-956, 2002
156. **Zoi-Toli O, Vermeer MH, De Vries E, Van Beek P, Meijer CJ et al.** Expression of Fas and Fas-ligand in primary cutaneous T-cell lymphoma (CTCL): association between lack of Fas expression and aggressive types of CTCL. *Br J Dermatol* **143**, 313-319, 2000

Symbolem „*“ jsou označeny přehledové články.