Lymphopoïèse normale et pathologique

Pr Felipe Suarez

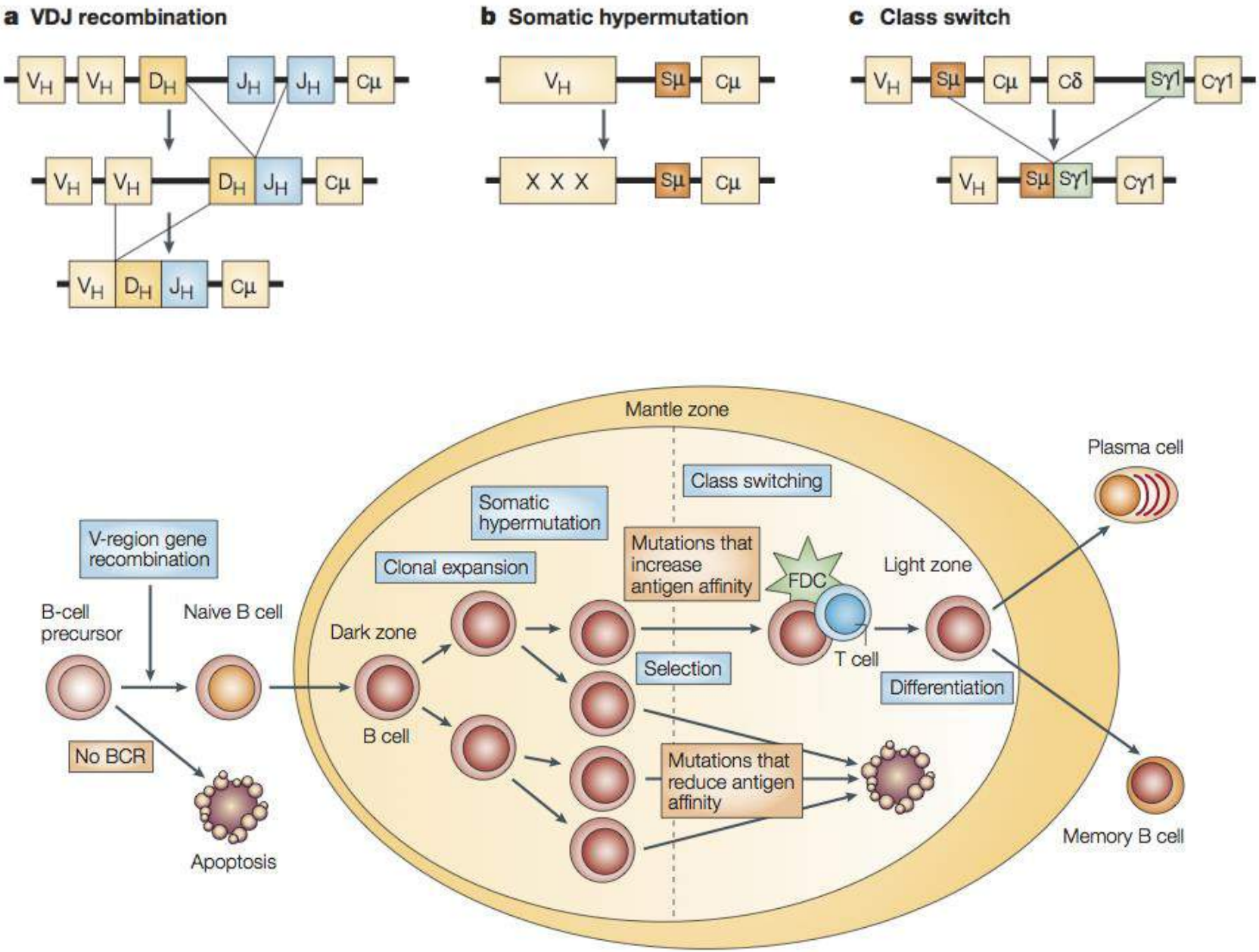
Hôpital Necker-Enfants Malades

Lymphopoïèse

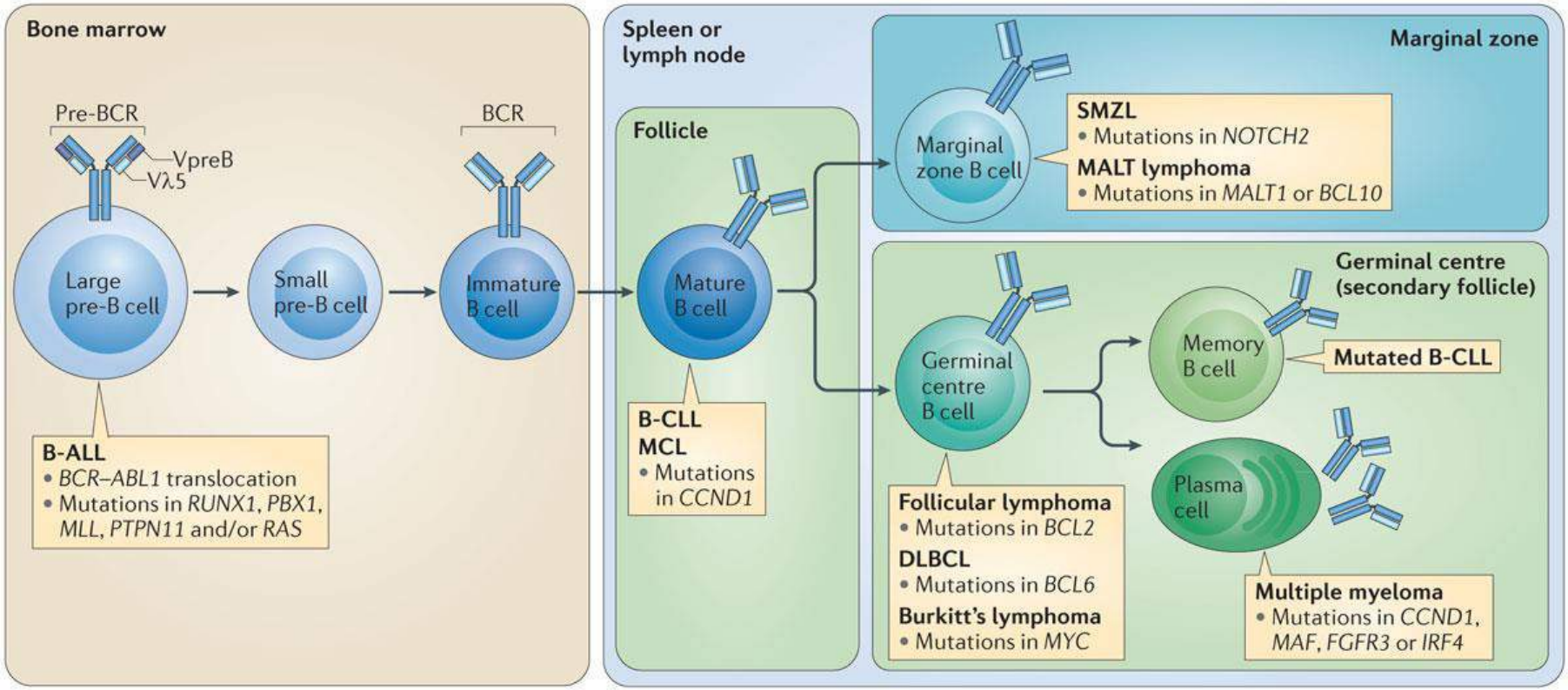
- Processus multi-étape
- Tout au long de la vie
- T : moelle osseuse → thymus
- B : moelle osseuse → organes lymphoïdes secondaires
- A chaque étape du développement normal → cellule pathologique « figée » à un stade de maturation donné (lymphomes)

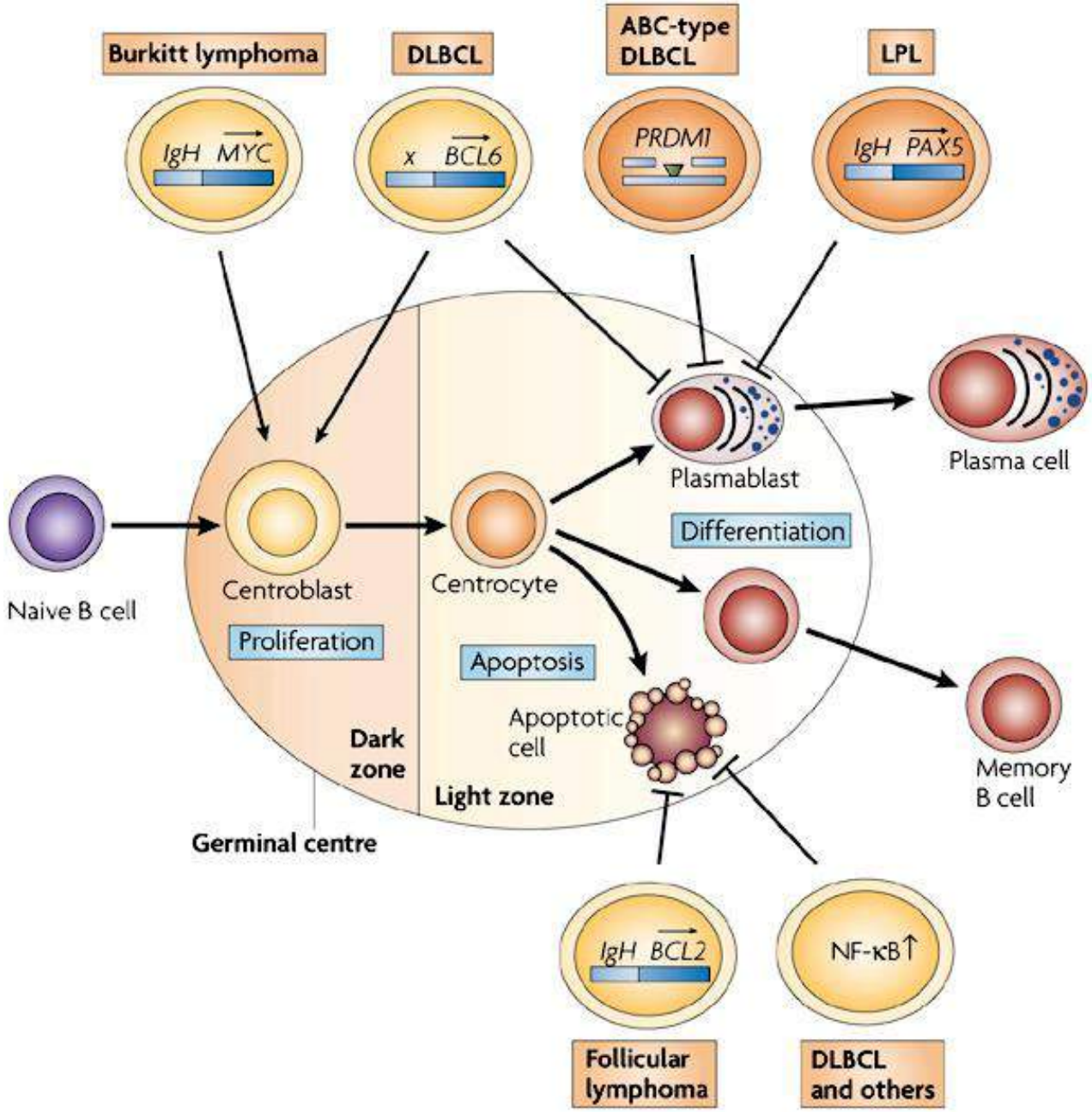
Hémopathies lymphoïdes

- Tumeurs malignes développées au dépend du système immunitaire
- Transformation néoplasique des lymphocytes
- 85% des lymphomes sont de phénotype B
- 4% des tumeurs malignes
- 5^{e} position des tumeurs malignes
- 5% de la mortalité liée aux cancers
- Augmentation de l'incidence
  - Augmentation de 80% en 25 ans
  - 19.1/10^5 population générale: 56,000 nouveaux cas/an aux USA



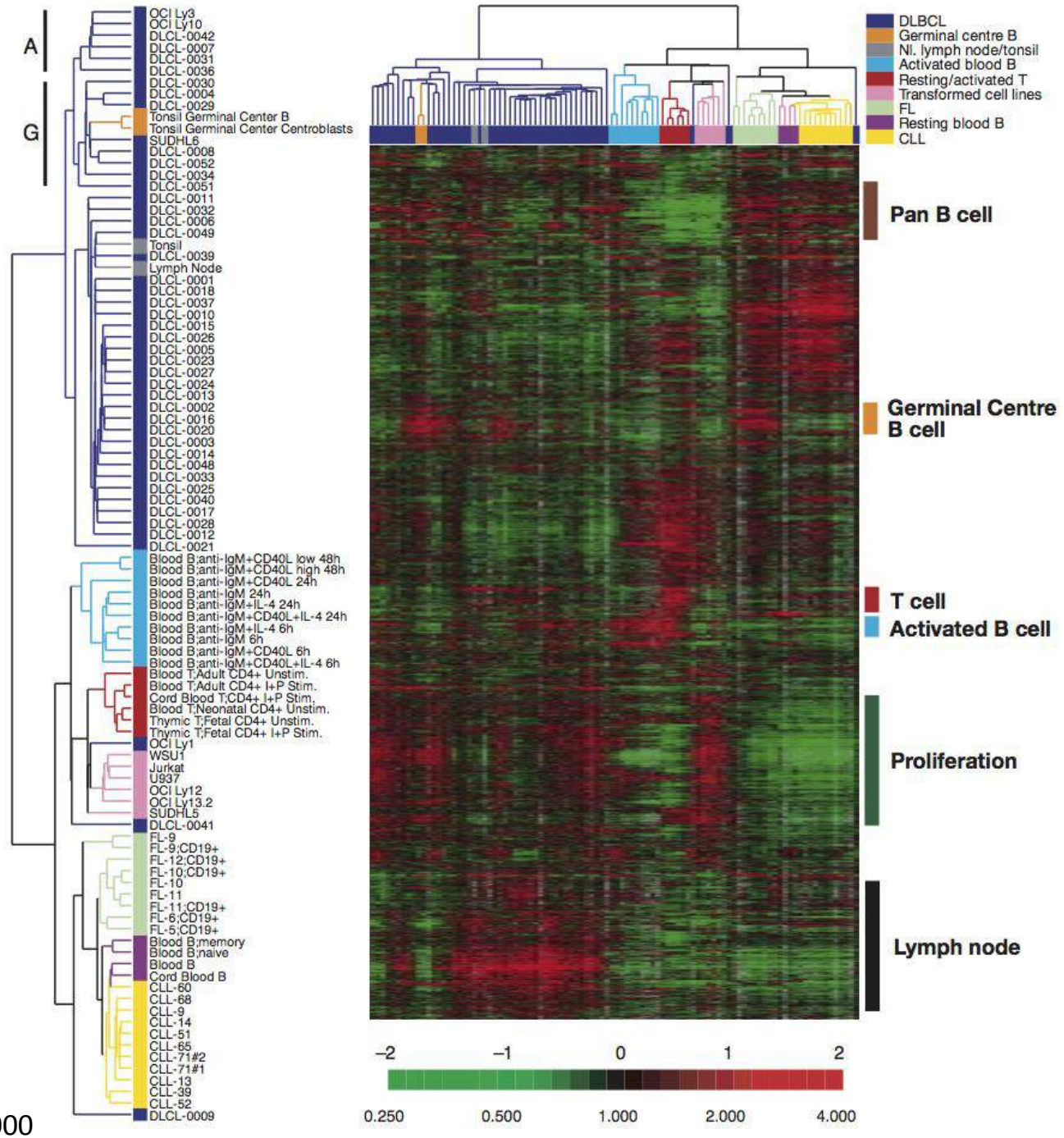
Kuppers, Nat Rev Cancer 2005


Bone marrow
Pre-BCR
VpreB
Vλ5
BCR
Large pre-B cell
Small pre-B cell
Immature B cell
B-ALL
• BCR–ABL1 translocation
• Mutations in RUNX1, PBX1, MLL, PTPN11 and/or RAS
Spleen or lymph node
Follicle
Mature B cell
B-CLL
MCL
• Mutations in CCND1
Marginal zone
Marginal zone B cell
SMZL
• Mutations in NOTCH2
MALT lymphoma
• Mutations in MALT1 or BCL10
Germinal centre (secondary follicle)
Germinal centre B cell
Memory B cell
Mutated B-CLL
Plasma cell
Follicular lymphoma
• Mutations in BCL2
DLBCL
• Mutations in BCL6
Burkitt's lymphoma
• Mutations in MYC
Multiple myeloma
• Mutations in CCND1, MAF, FGFR3 or IRF4

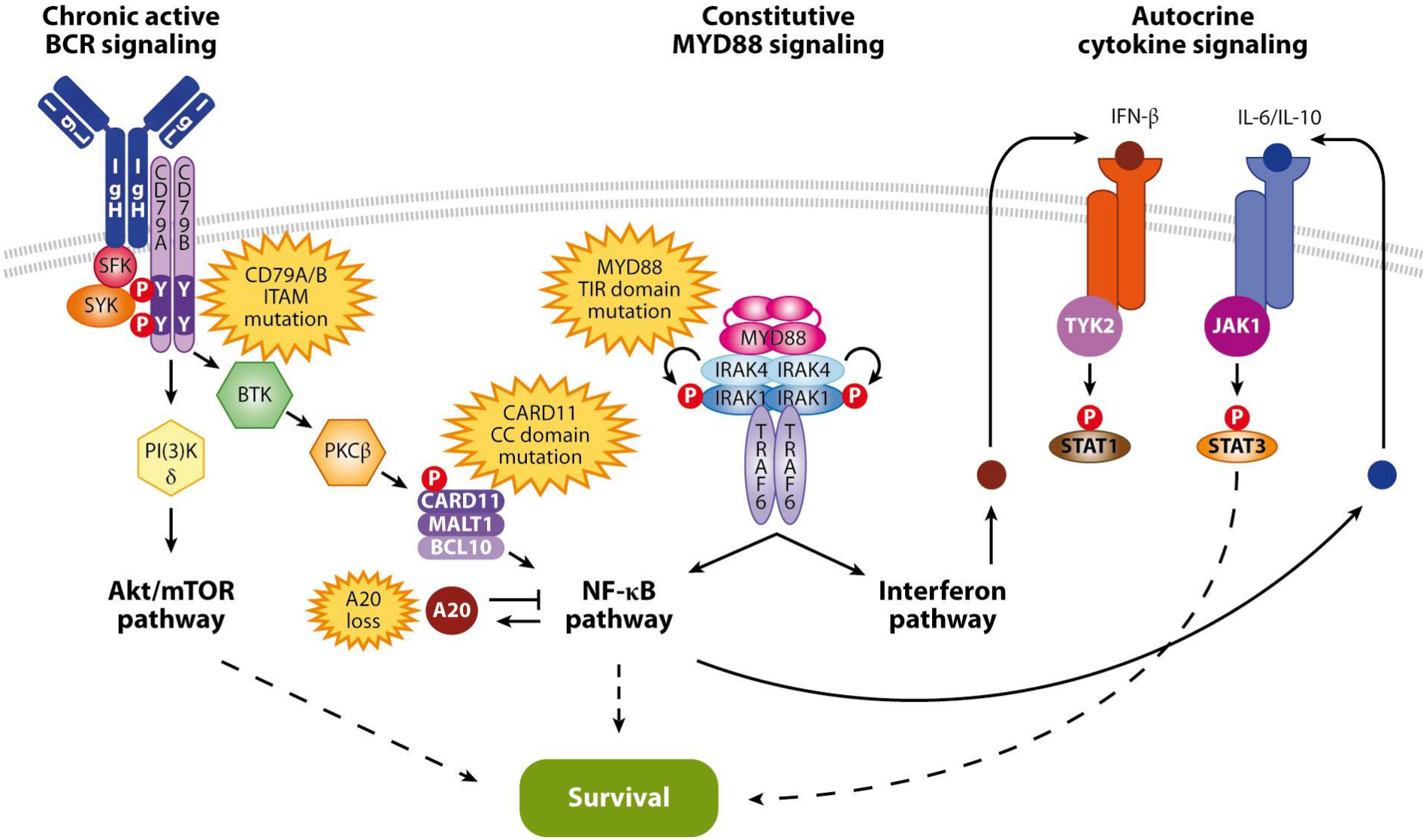

Burkitt lymphoma
DLBCL
ABC-type DLBCL
LPL
IgH MYC
x BCL6
PRDM1
IgH PAX5
Plasmablast
Plasma cell
Differentiation
Naive B cell
Centroblast
Centrocyte
Proliferation
Apoptosis
Apoptotic cell
Dark zone
Light zone
Germinal centre
Memory B cell
IgH BCL2
NF-κB↑
Follicular lymphoma
DLBCL and others

Physiopathologie

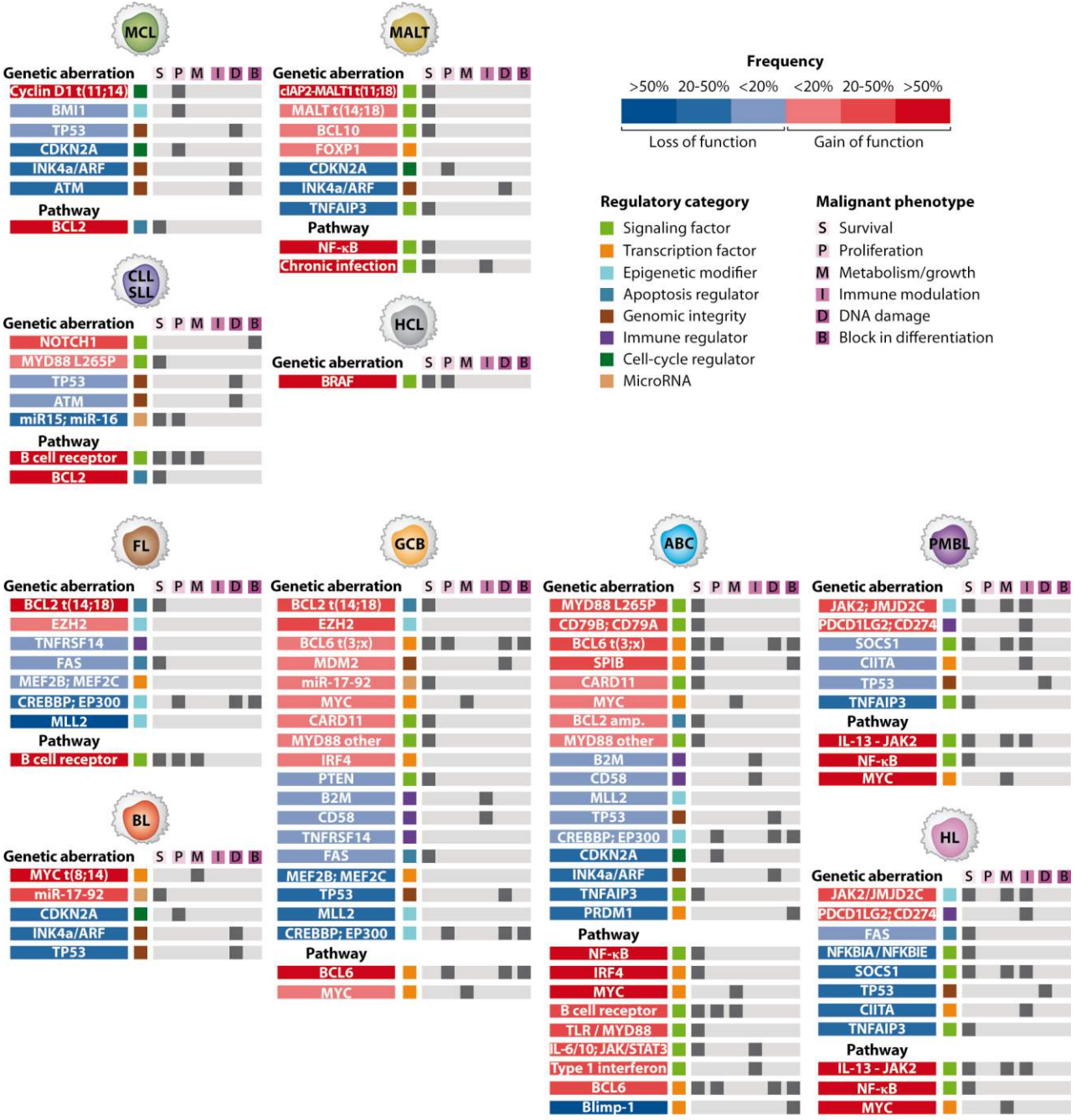
- Instabilité génétique au cours de l'ontogenèse
  - VDJ
  - Hypermutations somatiques
  - Commutation isotypique
- Multiplicité des voies de signalisations
  - Prolifération
  - Différenciation
  - Apoptose
- Réarrangements génétiques somatiques
  - Mutations
  - Translocations



Alizadeh, Nature 2000



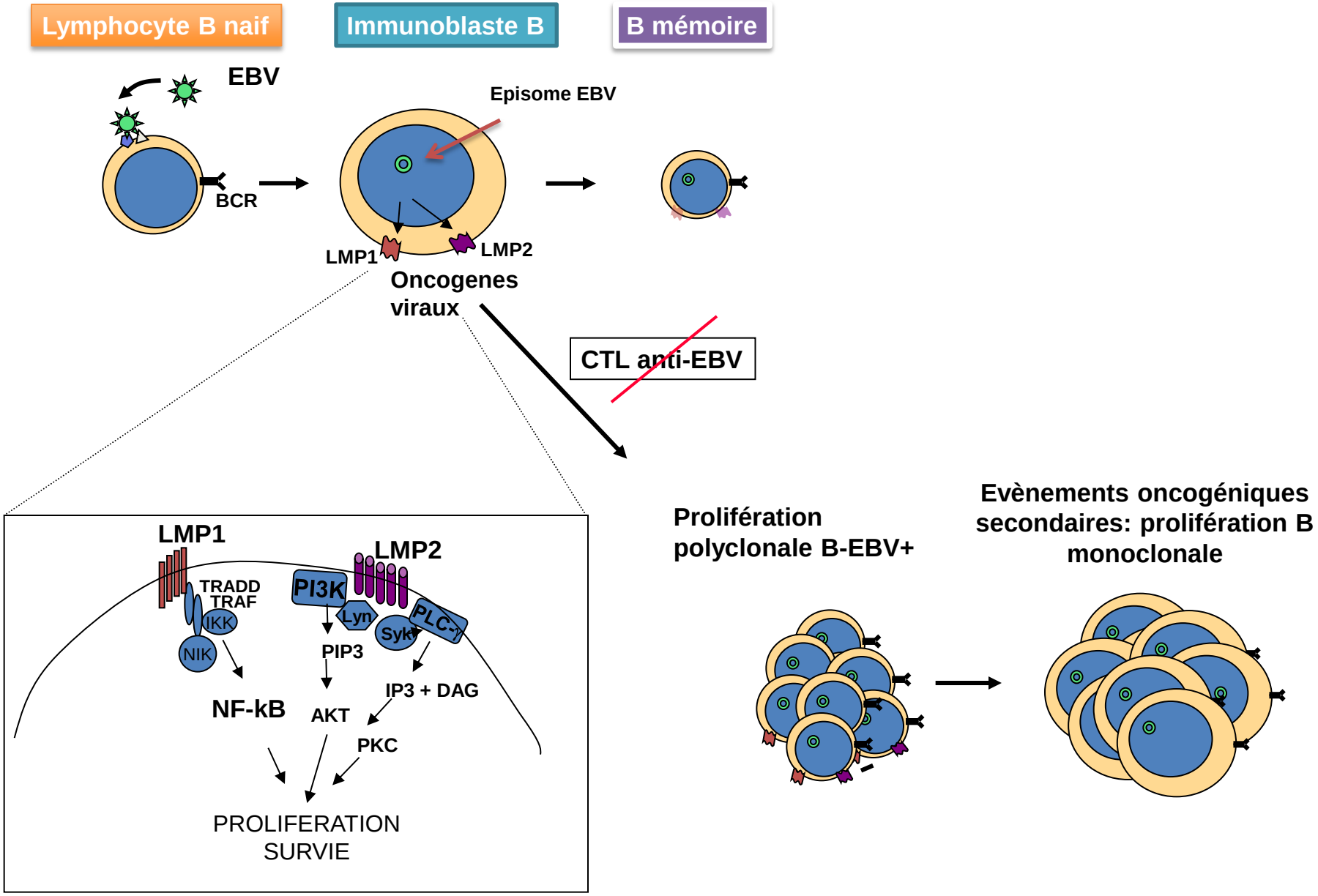
Shaffer AL, et al. 2012.
Annu. Rev. Immunol. 30:565–610

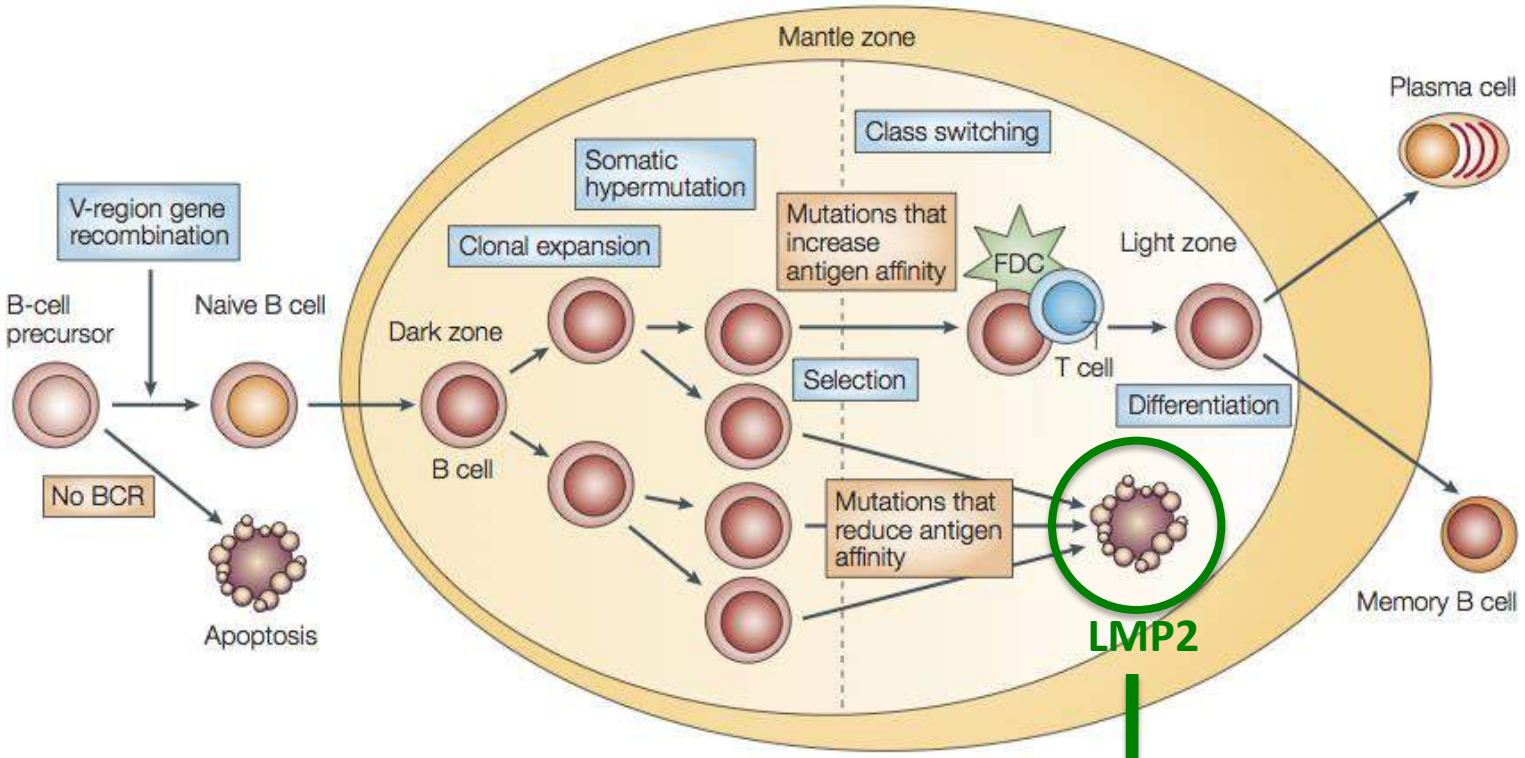


Shaffer AL, et al. 2012.
Annu. Rev. Immunol. 30:565–610

Lymphomes et EBV

- γ-herpesvirus humain lymphotrope
- Immortalisation des lymphocytes B
- Phase de latence: expression de quelques gènes viraux
  - LMP1: homologue CD40
  - LMP2: signaux du BCR
- Lymphomes (B>T)
- Augmentation chez l'immunodeprimé


Lymphocyte B naif
Immunoblaste B
B mémoire
EBV
BCR
Episome EBV
LMP1
LMP2
Oncogenes
viraux
CTL anti-EBV
LMP1
LMP2
TRADD
TRAF
IKK
NIK
PI3K
Lyn
Syk
PLC-γ
PIP3
IP3 + DAG
NF-kB
AKT
PKC
PROLIFERATION
SURVIE
Prolifération
polyclonale B-EBV+
Evènements oncogéniques
secondaires: prolifération B
monoclonale



Survie de lymphocytes B avec mutations

Lymphomes B EBV$^+$

Kuppers, Nat Rev Cancer 2005

Correspondance entre les cellules lymphoïdes B humaines et leur contrepartie lymphomateuse