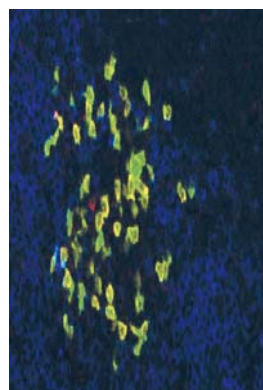


► Les lymphomes T périphériques (LTP) représentent 5 à 10 % de l'ensemble des lymphomes non hodgkiniens. Leur diagnostic n'est pas toujours aisé et les mécanismes impliqués dans leur pathogenèse ne sont pas encore complètement élucidés. Le pronostic des LTP traités par chimiothérapie conventionnelle demeurant sombre, il semble actuellement primordial de définir de nouvelles stratégies thérapeutiques, basées en particulier sur l'administration de thérapies ciblées. Depuis quelques années, l'utilisation de nouvelles techniques de séquençage à haut débit offre désormais la possibilité d'identifier des événements génétiques possiblement importants dans le développement des tumeurs. Les récentes analyses globales d'échantillons tumoraux de LTP ont ainsi permis de détecter des anomalies moléculaires spécifiques de certains sous-types, qui pourraient donc être intégrées dans la future classification et constituer également de nouvelles cibles thérapeutiques. La revue présentée ici fait suite à une première partie, publiée dans le précédent numéro (*m/s* octobre 2015), qui était consacrée aux trois entités les plus fréquentes de LTP : le lymphome T angio-immunoblastique, le lymphome T périphérique, non spécifié et le lymphome anaplasique à grandes cellules. Cette deuxième partie a pour but de faire un état des lieux des connaissances actuelles sur les événements moléculaires à l'origine ou survenant pendant l'histoire naturelle de trois entités plus rares de LTP, toutes de mauvais pronostic : le lymphome NK/T extra-ganglionnaire de type nasal, la leucémie/lymphome T de l'adulte HTLV-1⁺ et le lymphome T associé à une entéropathie. ◀

Aspects moléculaires des lymphomes T périphériques (2)

Lymphome NK/T extra-ganglionnaire de type nasal, leucémie/lymphome T de l'adulte HTLV-1⁺, lymphome T associé à une entéropathie

Lucile Couronné¹⁻³, Christian Bastard⁴, Philippe Gaulard⁵, Olivier Hermine¹⁻³, Olivier Bernard⁶



Le lymphome NK/T extraganglionnaire de type nasal compte pour 10 % de l'ensemble des lymphomes T périphériques (LTP) avec une prévalence nettement plus importante en Asie, en Amérique centrale et du Sud qu'en Europe ou Amérique du Nord [1].

Les leucémies/lymphomes T de l'adulte (ATL) sont des proliférations lymphoïdes T CD4⁺ agressives associées au virus T-lymphotropique humain de type 1 (HTLV-1). L'ATL est plus fréquemment observé dans les régions endémiques du virus telles que le Japon, les Caraïbes ou encore l'Afrique intertropicale. Entre 2,5 et 5 % des patients infectés par le virus HTLV-1 développent un ATL avec une médiane de latence comprise entre 40 et 60 ans [2, 3].

Les lymphomes T associés à une entéropathie (LTAÉ) sont actuellement séparés selon la classification OMS 2008 de l'Organisation mondiale de la santé, en deux grands groupes : les LTAÉ de type I (80 % des cas) qui se développent chez des patients atteints d'une maladie cœliaque et les LTAÉ de type II (20 % des cas) qui n'y sont pas associés.

¹Service d'hématologie adultes, Assistance publique-Hôpitaux de Paris (APHP), Hôpital Necker, Paris, France ;

²Inserm UMR1163, CNRS ERL 8254, Institut Imagine, Paris, France ;

³Université Paris Descartes-Sorbonne Paris Cité, Paris, France ;

⁴Département de pathologie, AP-HP, Groupe hospitalier Henri Mondor-Albert Chenevier, Créteil, France ; Université Paris-Est, Faculté de médecine, Créteil, France ; Inserm U955, Institut Mondor de recherche biomédicale, Créteil, France ;

⁵Inserm U918 ; Université de Rouen ; Centre Henri Becquerel, Rouen, France ;

⁶UMR 1170 ; Institut Gustave Roussy, 94805, Villejuif ; Université Paris Sud 11, Orsay, France.

lucile.couronne@aphp.fr
olivier.bernard@inserm.fr



Ces trois entités se caractérisent par un pronostic sombre et une pathogénèse complexe faisant intervenir des facteurs viraux (EBV [virus d'Epstein-Barr] et lymphome NK/T; HTLV-1 et ATL), dysimmunitaires (maladie cœliaque et LTAÉ) et génétiques (acquis et constitutionnels).

Lymphome NK/T extra-ganglionnaire de type nasal

Présentation clinique, caractéristiques des cellules tumorales et aspects physiopathologiques

Les lymphomes NK/T se localisent le plus souvent au niveau de la cavité nasale ou de structures adjacentes telles que le palais ou les sinus. De façon plus rare, sont décrites des formes affectant le tractus gastro-intestinal, la peau, les testicules, le poumon ou encore les tissus mous qui sont alors désignées sous le terme de lymphome NK/T de type nasal, extranasal. Les lymphomes NK/T de forme nasale et extranasale sont associés à un pronostic globalement sombre, avec des survies respectives de moins de 50 % et 20 % à 5 ans [4].

Le lymphome NK/T se caractérise par une destruction angiocentrique entraînant nécrose et ulcération. Les cellules tumorales, de taille et d'aspect variables, sont le plus souvent cCD3⁺ CD2⁺ CD5⁻ CD7⁺ CD56⁺ CD4⁻ CD8⁻. Elles expriment des marqueurs de cytotoxicité tels que la perforine, le TiA1 (*T-cell-restricted intracellular antigen-1*) et le granzyme B. Dans la plupart des cas (70 %), elles dérivent d'une cellule NK (*natural killer*) et n'ont donc pas réarrangé leurs gènes du TCR (*T-cell receptor*) mais présentent un répertoire restreint de récepteurs KIR (*killer immunoglobulin like receptors*) [5]. Néanmoins, dans un tiers des cas, les cellules tumorales ont des marqueurs de surface et des profils transcriptomiques de lymphocytes T cytotoxiques, le plus souvent $\gamma\delta$ [6, 7].

Le profil d'expression des lymphomes NK/T est différent des autres entités de LTP [6, 8] et unifie les formes de type NK et T [9]. Par comparaison aux LTP non spécifiés (NS), les lymphomes NK/T surexpriment des molécules associées aux cellules NK telles que les KIR et également des protéines liées à l'apoptose comme FasL (Fas ligand). La surexpression la plus importante concerne le gène *Granzyme H* qui apparaît donc comme un nouveau marqueur de lymphome NK/T [10]. Les lymphomes NK/T partagent une signature moléculaire avec une petite fraction de lymphomes extraganglionnaires (extranasaux et non hépatospléniques) de type $\gamma\delta$ [6].

Le virus d'Epstein Barr (EBV) est présent dans la quasi-totalité des cellules tumorales chez 100 % des patients [1]. L'infection par l'EBV est une condition *sine qua non* au développement d'un lymphome NK/T. Les cellules NK n'expriment normalement pas de CD21, récepteur au complément (CR2) également récepteur membranaire au virus EBV. Cependant, un mécanisme de trogocytose¹ a été proposé pour expliquer la présence du récepteur au virus sur ces cellules : lors d'un contact rapproché avec une cellule B activée, les cellules NK peuvent acquérir, par transfert de membrane plasmique, le récepteur CD21 et ainsi être infectées par le virus EBV. La prolifération des cellules NK infectées par l'EBV est ensuite favorisée par la production de nombreuses cytokines (interleukine [IL]2, IL9, IL10, IL15) et des effets auto- et paracrines. Dans un second temps, l'acquisition d'anomalies au niveau

de gènes suppresseurs de tumeur plus ou moins associée à l'activation constitutive de facteurs de croissance ou de transcription spécifiques, entraîne une survie prolongée, une prolifération accrue et la transformation tumorale de ces cellules NK EBV-positives [1]. Le rôle de l'EBV dans la pathogénèse des lymphomes NK/T est très fortement suspecté, mais les mécanismes impliqués ne sont pas élucidés. À la différence des hémopathies lymphoïdes B liées à l'EBV, une activation de la voie NF κ B n'est pas constante dans les lymphomes NK/T [6, 10, 11] ; la prolifération des cellules NK infectées par l'EBV reste dépendante des cytokines, essentiellement de l'IL2, suggérant que le virus EBV n'aurait pour rôle que de potentialiser la réponse aux cytokines.

Plusieurs voies de signalisation sont activées dans les cellules tumorales de lymphomes NK/T et participent probablement à la transformation tumorale : PDGFR (*platelet derived growth factor receptor*) [10], JAK/STAT3 (*Janus kinase/signal transducer and activator of transcription 3*) [12], WNT- β cathénine [6], PI3/AKT (*phosphoinositide 3/protein kinase B*) [1,13], Notch [6]. Ces voies peuvent être ciblées par le biais d'inhibiteurs spécifiques. Des facteurs impliqués dans l'angiogenèse tels que le VEGF (*vascular endothelial growth factor*) ou la tyrosine kinase MET, qui sert de récepteur pour l'HGF (*hepatocyte growth factor*), sont également surexprimés dans les lymphomes NK/T en comparaison aux cellules NK normales [14]. Ces données suggèrent un potentiel intérêt des antiVEGF (bevacizumab) et/ou d'inhibiteurs de MET [1]. Enfin une surexpression du gène *Aurora kinase A* (*AURKA*) est observée dans les lymphomes NK/T et est associée à la phosphorylation de la protéine. Aurora kinase A est une kinase centrosomale qui contrôle la ségrégation des chromosomes pendant la mitose [15]. Elle est responsable de la phosphorylation de p53, qui entraîne son ubiquitination par Mdm2 (*mouse double minute 2 homolog*) et sa dégradation par le protéasome [16]. L'inhibiteur d'AURKA (MK8745) entraîne une diminution de la phosphorylation d'AURKA, d'où l'augmentation de p53, ce qui conduit à un arrêt du cycle cellulaire et à une apoptose des lignées de lymphomes NK/T [6].

Anomalies cytogénétiques

Les analyses cytogénétiques conventionnelles ont rapporté la présence relativement fréquente de gains (1q21-q44, 2q13-q14, 2q31-q32, 6p25-p11, 7q11-q34, 7q35-q36, 17q21, 20q11) et de pertes (6q16-q25, 11q23, 11q24-q25, 13q14, 17p13) [9, 17-19].

Anomalies moléculaires

Gènes candidats dans la région 6q21-6q25

La délétion la plus fréquente, qui concerne le bras long du chromosome 6 (6q21-6q25), est retrouvée dans 40 à

¹ Mécanisme de transfert d'une fraction de la membrane d'une cellule sur une autre lorsque certaines d'entre elles entrent en contact.



Catégorie	Nom du gène	Fonction du gène	Type d'anomalie	Fréquence
Gènes suppresseurs de tumeur connus	<i>PRDM1 / BLIMP1</i>	Répresseur transcriptionnel/régulateur clé de la différenciation B/homéostasie T	méthylation du promoteur d'un allèle et/ou délétion de l'autre	88 %
	<i>AIM1</i>	Rôle peu connu/déléte dans les mélanomes	méthylation et mutation	ND
	<i>HACE1</i>	Ubiquitine ligase E3/dynamique membranaire de l'appareil de Golgi/régulation des petites GTPases	méthylation du promoteur d'un allèle et délétion de l'autre	33 %
	<i>TP53</i>	Arrêt du cycle cellulaire en G1, apoptose, sénescence	mutation	10-60 %
Cycle cellulaire	<i>MGA</i>	Facteur de transcription/répresseur ou activateur transcriptionnel	mutation	7 %
	<i>TP73</i>	Apparenté à TP53/arrêt du cycle cellulaire et apoptose	méthylation du promoteur	20-94 %
	<i>CDKN2A</i>	Arrêt du cycle cellulaire en G1 et G2	méthylation du promoteur	70 %
	<i>CDKN2B (p15)</i>	Arrêt du cycle cellulaire en G1	méthylation du promoteur	50 %
Apoptose	<i>CDKN1A (p21)</i>	Arrêt du cycle cellulaire en G1	méthylation du promoteur	50 %
	<i>FAS</i>	Famille des récepteurs au TNF/rôle central dans la régulation de la mort cellulaire programmée/peut aussi induire la prolifération	mutation	50-60 %
	<i>FOXO3</i>	Facteur de transcription/induit l'apoptose en l'absence de facteurs de survie	mutation	7 %
Signalisation	<i>KIT</i>	Tyrosine kinase/récepteur pour son ligand SCF/prolifération, hématopoïèse, maintenance des cellules souches, gamétogenèse, développement des mastocytes	mutation	10-70 %
	<i>CTNNB1</i>	Adhésion cellule-cellule/impliqué dans la signalisation WNT-β-caténine	mutation	16-30 %
	<i>STAT3</i>	Facteur de transcription/activateur transcriptionnel	mutation	6-10 %
	<i>STAT5B</i>	Facteur de transcription/activateur transcriptionnel	mutation	2-6 %
	<i>JAK3</i>	Tyrosine kinase/transduction du signal/activation de la voie des STAT	mutation	20-30 %
Oncogènes	<i>RAS/KRAS/HRAS</i>	Petites GTPases/prolifération, différenciation, survie cellulaire	mutation	< 5 %
Régulateurs épigénétiques	<i>MLL2</i>	Histone méthyltransférase (H3K4)	mutation	6 %
	<i>ARID1A</i>	Famille SWI/SNIF/remodelage de la chromatine	mutation	5 %
	<i>EP300</i>	Histone acétyltransférase	mutation	< 5 %
	<i>ASXL3</i>	Famille Polycomb/maintenance d'un état de répression transcriptionnelle sur les gènes homéotiques pendant le développement normal	mutation	< 5 %
Autres	<i>DDX3X</i>	Hélicase à ARN/régulation transcriptionnelle, <i>splicing</i> et export de l'ARN	mutation	20 %

Tableau I. Anomalies moléculaires rapportées chez les patients avec lymphome NK/T extraganglionnaire de type nasal [9, 10, 23-25, 31, 32, 35-40, 104-109]. ND : donnée non disponible. Les abréviations sont définies dans le texte et dans le *Glossaire*.

50 % des cas de lymphomes NK/T [6, 9, 10, 17, 19-22]. Elle s'associe en particulier à la diminution de l'expression du gène *PRDM1* (*PR domain containing 1*) [9].

À l'instar des lymphomes anaplasiques à grandes cellules (LAGC) ALK⁻, des anomalies à type de délétion et/ou d'hyperméthylation du promoteur de *PRDM1* sont observées chez 88 % des patients [23] et associées dans 24 % des cas. Une mutation nonsense de *PRDM1* a été identifiée dans une lignée de lymphomes NK/T [24]. L'inhibition par shRNA (*small hairpin RNA*, permettant d'induire une interférence ARN) de *PRDM1* dans des cellules NK leur confère un avantage prolifératif et est associée à une surexpression de *TNF α* , *TNF β* et *MYC* [23].

Un autre gène situé dans cette région semble intéressant, il s'agit de *FOXO3* (*forkhead box O3*). Des mutations faux sens de *FOXO3* ont en effet été identifiées chez 7 % des patients avec lymphomes NK/T [24]. Enfin, le gène *HACE1* (*HECT E3 ubiquitin ligase*) est sous-exprimé dans des tumeurs primaires et des lignées de lymphomes NK/T [10, 25]. *HACE1* code une E3 ubiquitine ligase et agit comme un gène suppresseur de tumeur dans les tumeurs de Wilms² [26, 27]. Les souris *Hace1*^{-/-} développent plusieurs types de cancers, dont des lymphomes thymiques [27]. *HACE1* pourrait aussi être inactivé dans les lymphomes B matures et les leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) pédiatriques [28]. Son promoteur est hyperméthylé dans les tumeurs de Wilms [26] et les cancers gastriques et colorectaux [29, 30]. *HACE1* est délété de façon monoallélique dans 2/3 des lignées de lymphomes NK/T et 1/3 des tumeurs primaires. Il est hyperméthylé sur l'autre allèle, dans la plupart des cas [25].

Mutations ponctuelles et anomalies épigénétiques

Des mutations activatrices de la voie JAK/STAT ont récemment été identifiées chez les patients souffrant de lymphome NK/T. Les mutations de *JAK3* (*Janus kinase 3*) sont en effet observées chez 20 à 30 % des patients [31, 32]. Les mutations de *STAT3* (*signal transducer and activator of transcription 3*), bien que fréquemment retrouvées dans les lymphoproliférations chroniques NK et les leucémies à grands lymphocytes à grains [33, 34], semblent plus rares dans les lymphomes NK/T où elles ne sont observées que chez 6 à 10 % des patients [35, 36]. Les mutations de *STAT5B* (*signal transducer and activator of transcription 5b*) sont retrouvées chez 2 à 6 % des patients [35, 36]. Toutes les mutations décrites de *STAT3* ou *STAT5B* affectent le domaine SH2 de la protéine ; elles entraînent une phosphorylation constitutive de la protéine et favorisent la croissance des lignées cellulaires infectées. De façon intéressante, les inhibiteurs de JAK1/JAK2 (comme le ruxolitinib) entraînent, *in vitro*, une diminution de la prolifération des lignées mutées pour *JAK3* ou *STAT3/STAT5B* [31, 32, 35] et, *in vivo*, une régression de la croissance tumorale dans des modèles de xéno greffes [31, 32]. Ces résultats suggèrent un potentiel intérêt thérapeutique de ces molécules chez les patients présentant un lymphome NK/T.

Une étude très récente de séquençage d'exome réalisée chez 25 patients a permis d'identifier d'autres mutations récurrentes dans

les lymphomes NK/T [36]. Le gène *DDX3X* (*DEAD [Asp-Glu-Ala-Asp] box helicase 3, X-linked*) qui code une hélicase à ARN, est muté chez 20 % des patients. Ces mutations altèrent la fonction protéique et sont responsables d'une diminution de l'activité de « déroulement » de l'ARN. Elles stimulent *in vitro* la prolifération des lignées cellulaires mutées en favorisant le passage en phase S et sont associées à une activation des voies de signalisation NF κ B (*nuclear factor-kappa B*) et MAPK (*mitogen-activated protein kinases*) [36].

Des mutations des gènes suppresseurs de tumeurs *TP53* (*tumor protein p53*) et *MGA* sont également observées chez 21 % des patients et des anomalies affectant des régulateurs épigénétiques (*MLL2*, *ARID1A*, *EP300* et *ASXL3*) (voir *Glossaire*) sont retrouvées chez 17 % des patients [36].

En utilisant des stratégies de séquençage ciblé, des mutations du gène *Fas* ont également été détectées chez 50 à 60 % des patients [37, 38]. Ces mutations sont principalement inactivatrices, touchant le domaine de mort de Fas. Elles empêchent la transmission du signal d'apoptose. Enfin, des mutations du gène *CTNNB1* (*catenin [cadherin-associated protein], beta 1*) sont observées chez 16 à 30 % des patients [39, 40]. Elles expliquent l'activation de la voie WNT- β -caténine. L'ensemble des altérations génétiques et épigénétiques observé dans les lymphomes NK/T est résumé dans le *Tableau 1*.

Leucémie/lymphome T de l'adulte HTLV-1*

Présentation clinique, caractéristiques des cellules tumorales et aspects physiopathologiques

Plusieurs formes cliniques de lymphome T de l'adulte HTLV-1* (ATL) sont décrites : *smoldering*, chronique, leucémique (présence de cellules tumorales circulantes), lymphomateuse (présence d'un syndrome tumoral sans cellules circulantes) [41]. Les formes agressives (leucémique et lymphomateuse) sont fréquemment associées à une hypercalcémie, une hyperéosinophilie et une infiltration de plusieurs organes (peau, poumon, tube digestif) [2]. Les ATL se caractérisent par un pronostic sombre avec une médiane actuelle de survie de 13 mois [3].

Les cellules d'ATL ont un phénotype de cellule T helper mature CD3⁺ CD4⁺ CD8⁻ CD25⁺FOXP3⁺ [42]. Morphologiquement, elles présentent un noyau en forme de trèfle d'où leur nom de *flower cells*.

Le provirus HTLV-1 comporte plusieurs éléments : les régions LTR (*long terminal repeat*) en 5' et 3', qui contiennent les promoteurs contrôlant l'expression des gènes viraux, les gènes de structure *gag*, *pol*, *env* et une

² La tumeur de Wilms (ou néphroblastome) est la tumeur rénale maligne la plus fréquente en pédiatrie. Cette tumeur se développe à partir de cellules embryonnaires participant à la formation du rein.

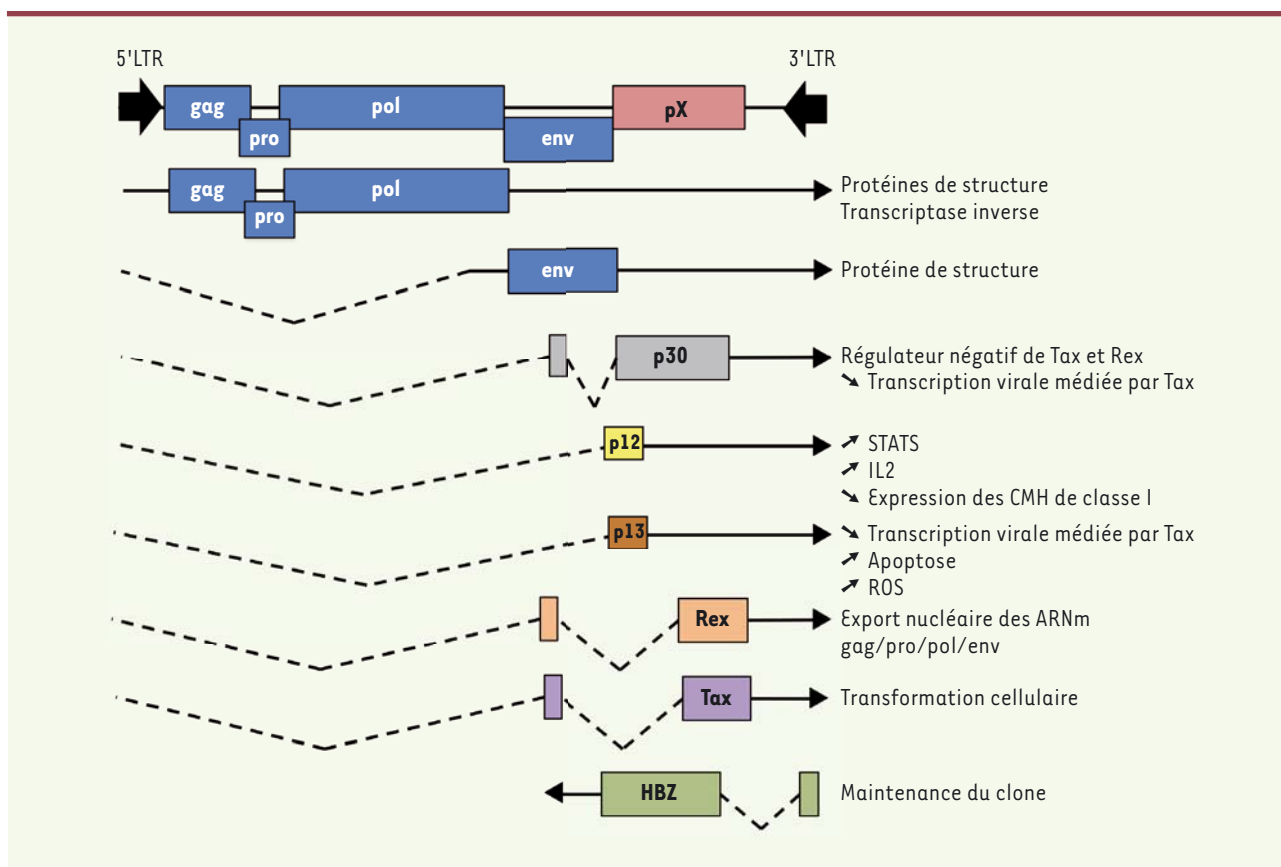


Figure 1. Schéma de l'organisation génomique du virus HTLV-1.

petite région, située entre le gène *env* et la région 3' LTR, nommée *pX* (Figure 1). La région *pX* code, entre autres, les protéines de régulation Tax et HBZ (*HTLV-1 bZIP factor*) qui sont indispensables à la transformation tumorale et au maintien des cellules immortalisées [43].

Tax est une protéine oncogénique capable d'immortaliser les cellules primaires T et d'induire le développement de leucémies et/ou de lymphomes T chez les souris transgéniques l'exprimant [44, 45]. Tax module en effet l'activité de protéines impliquées dans le cycle cellulaire (activation des CDK [*cyclin-dependent kinase*], inhibition de CDKN [*cyclin-dependent kinase inhibitor*]1A, CDKN1B, CDKN2A) [46-51] avec pour conséquence la stimulation du passage de la phase G1 en phase S. Tax est également responsable de l'activation de nombreuses voies de signalisation (voies canonique et alternative de NFκB [52], NFAT [*nuclear factor of activated T-cells*]) conduisant à l'hyperproduction de cytokines telles que l'IL2, IL6, IL15, IL13, OX40 [3, 53] et l'expression anormale de gènes, dont *BCL-XL* (*B-cell lymphoma-extra large*) qui est responsable d'une résistance à l'apoptose [3]. Tax réprime la signalisation du TGFβ, un inhibiteur de la prolifération tumorale [54] et inactive fonctionnellement p53 et Rb (*retinoblastoma*) [53]. Elle stimule aussi la sécrétion de VEGF (*vascular endothelial growth factor*) et de bFGF (*basic fibroblast growth factor*) ce qui favorise l'angiogenèse et les jonctions intercellulaires entre les cellules endothéliales et les cellules d'ATL [55]. Tax semble nécessaire pour la réplication virale et l'immortalisation des cellules. Néanmoins plus de la moitié des cas d'ATL perdent

l'expression de Tax par divers mécanismes comme des mutations ponctuelles, des délétions ou encore l'hyperméthylation de la région 5'LTR [56-58]. Tax est une protéine très immunogène comme en témoigne la présence de lymphocytes T cytotoxiques anti-Tax chez les patients avec ATL [59]. La perte de Tax serait donc un moyen pour les cellules tumorales d'échapper à l'immunosurveillance [42, 52].

L'autre protéine importante dans le processus de pathogenèse est HBZ (*HTLV-1 bZIP factor*). Celle-ci est codée par le brin antisens du provirus HTLV-1 à partir de la région 3'LTR. Les ARN et protéines HBZ sont constitutivement exprimés tout au long du processus d'oncogenèse, probablement parce que les régions 3'LTR sont moins sensibles à la méthylation et/ou aux anomalies génétiques [60]. HBZ est importante dans la maintenance du phénotype tumoral des cellules infectées par HTLV-1 et ce même en l'absence de Tax [61-63]. Néanmoins son rôle exact au cours de la pathogenèse des ATL n'est pas complètement élucidé. L'ARN d'HBZ stimule la prolifération des cellules T en activant la transcription de E2F1 (*E2F transcription factor 1*) et de ses gènes cibles, ce qui facilite la transition G1/S du cycle cellulaire [43]. La protéine HBZ bloque la transcription virale médiée par

Tax à partir des régions 5'LTR [43,61]. HBZ et Tax ont globalement des effets opposés sur la plupart des voies de signalisation [64]. Tax active en particulier les voies canonique et non canonique de la signalisation NFκB alors que HBZ inactive la voie canonique en induisant la dégradation de la sous-unité p65 de NFκB par le protéasome [65]. Enfin, les souris transgéniques HBZ [61, 66] développent des lymphoproliférations clonales CD4⁺ FOXP3⁺ et des maladies inflammatoires de la peau et du poumon.

Anomalies cytogénétiques

Tax est à l'origine d'une instabilité génétique et chromosomique par diminution de l'expression de hTERT (télomérase humaine). Cela conduit à des télomères plus courts par altération des mécanismes de réparation de l'ADN, via la régulation négative de l'ADN polymérase β, une enzyme du complexe BER (*base excision repair*), et par l'inactivation de la protéine MAD1 (*mitotic arrest deficient 1*) du complexe SAC (*mitotic spindle assembly checkpoint*) qui contrôle l'euploïdie cellulaire [53].

Les formes agressives d'ATL (leucémique et lymphomateuse) présentent plus d'anomalies de type de gains, ou de pertes de chromosomes, que les formes indolentes (chronique et *smoldering*) [67]. Au sein des formes agressives, leucémies et lymphomes diffèrent sur le plan génomique : les formes « lymphomes » se caractérisent par des gains en 1q, 2p, 4q, 7p, 7q et des pertes en 10p, 13q, 16q et 18p tandis que les formes leucémiques sont associées à un gain en 3/3p [68].

Anomalies moléculaires

Dans les ATL, des anomalies du gène *CDKN2A* (*cyclin-dependent kinase inhibitor 2A*) (délétions et/ou mutations) ont été rapportées chez 18 % des patients [69] et sont plus fréquentes dans les formes agressives que dans les formes indolentes [70]. Une méthylation du promoteur et/ou une délétion du gène *CDKN2A* sont ainsi retrouvées chez 70 % des patients avec une forme leucémique [71].

Vingt-six à 40 % des cas d'ATL présentent des mutations de *TP53* (le gène codant p53) [3]. Les anomalies de *CDKN2A* et *TP53* sont mutuellement exclusives et sont suffisantes, de façon indépendante, pour la progression de l'ATL [72].

Des anomalies du gène *BCL11B* (*B-cell leukemia/lymphoma 11B*) ont été rapportées dans des cas d'ATL. Ce gène a été principalement étudié dans les leucémies lymphoblastiques T (LAL-T). En effet, des translocations faisant intervenir un *super-enhancer* de *BCL11B*, entraînant ainsi l'hyperexpression du gène partenaire [73-75], et des inactivations monoalléliques de *BCL11B* (par délétion ou mutation) ont été décrites [76]. L'observation de translocations impliquant le gène *BCL11B* et la diminution de l'expression de la protéine BCL11B chez certains patients ATL suggère que l'inactivation de ce gène pourrait jouer un rôle important dans la pathogenèse [77, 78].

Plus de 30 % des cas d'ATL portent des mutations activatrices du gène *NOTCH1*. Elles touchent le domaine PEST³ entraînant une diminution de la dégradation, médiée par FBXW7 (*F-box/WD repeat-containing protein 7*), et donc une stabilisation de la forme intracellulaire active de Notch1 (ICN1, *intracellular domain of Notch1*). L'inhibition de la voie Notch par

des inhibiteurs de gamma sécrétases réduit la prolifération tumorale dans des modèles de xénogreffes [79].

Des mutations gains de fonction de *CCR4* (*C-C chemokine receptor type 4*) ont été identifiées chez 26 % des patients avec ATL. Elles sont à l'origine d'une augmentation du chimiotactisme vers les ligands du récepteur à chimiokines, CCL (*chemokine [C-C motif] ligand*) 17 et CCL22, et d'une hyperactivation de la voie PI3/AKT. Les mutations de *CCR4* confèrent également un avantage prolifératif aux cellules mutées dans des modèles *in vitro* [80]. Les inhibiteurs de CCR4 et/ou de PI3K pourraient ainsi avoir un intérêt thérapeutique [81, 82].

Récemment, une vaste étude de séquençage haut débit (couplant séquençage d'exome, RNAseq et reséquençage ciblé) a détecté des anomalies affectant la voie de signalisation TCR/NFκB chez plus de 90 % des patients porteurs d'ATL [87]. Des mutations « gain de fonction » ont en effet été observées au niveau de gènes codant pour des éléments proximaux de la voie du TCR (PLCG1, *phospholipase C gamma 1* [36 %]; VAV1 [18 %]; FYN [4 %]), des molécules de costimulation telles que le CD28 (2 %), ou encore des composants plus en aval, appartenant en particulier à la voie NFκB (PRKCB, *protein kinase C beta* [33 %]; CARD11, *caspase recruitment domain family member 11* [24 %]; IRF4, *interferon regulatory factor 4* [14 %]; RELA, *Rel-like domain-containing proteins/p65* [1 %]). Les anomalies moléculaires retrouvées chez les patients avec ATL touchent globalement la signalisation NFκB, le trafic des cellules T, ou encore le processus d'immunosurveillance. De façon intéressante, les gènes affectés codent pour des protéines qui interagissent toutes d'une façon ou d'une autre avec Tax (on parle alors de « Tax interactome »). Ainsi, les cellules d'ATL qui régulent négativement l'expression de Tax de façon à échapper à l'immunosurveillance tumorale, acquièrent dans le même temps des évènements génétiques qui miment l'activité de Tax [87].

Enfin, au niveau épigénétique, une méthylation des promoteurs des gènes *BMP6* (*bone morphogenetic protein 6*) [83] et *APC* (*anaphase promoting complex*) [84] est observée chez respectivement 80 % et 50 % des cas d'ATL, et ce, de façon plus importante dans les formes agressives en comparaison aux formes indolentes.

Des anomalies de régulation du complexe Polycomb PRC2 (*polycomb repressive complex 2*), responsable du dépôt de la marque de répression H3K27 méthylée, sont probablement impliquées dans la pathogenèse des ATL. En effet, certains composants de PRC2, *EZH2* et *SUZ12* (voir *Glossaire*), sont surexprimés dans les cellules primaires d'ATL en comparaison à des lymphocytes T CD4⁺ normaux [85, 86]. En particulier, la surexpression d'*EZH2* est responsable de la répression du microARN mirR-31, ce qui entraîne l'activation de la voie alternative de NFκB [86].

³ Région riche en proline (P), glutamate (E) ou acide aspartique, sérine (S), et thréonine (T).



Oncogénèse

Bien que les cellules d'ATL aient un phénotype mature CD4⁺, quelques résultats suggèrent l'implication de la cellule souche hématopoïétique dans le processus de transformation tumorale. Dans un modèle de souris transgénique exprimant Tax, il a été en effet rapporté que les cellules souches leucémiques capables de propager la maladie dans des receveurs secondaires avaient un phénotype de progéniteur précoce ayant conservé ses capacités de différenciation en cellules lymphoïdes et myéloïdes [88]. Néanmoins, une étude plus récente a montré que l'infection à HTLV-1 était restreinte aux progéniteurs T mémoires et à leur descendance immédiate et que le virus n'était pas détecté dans les cellules souches hématopoïétiques de patients avec ATL [89]. De plus, à l'inverse des autres sous-populations, seuls les progéniteurs T mémoires infectés sont capables de donner naissance à des clones d'ATL identiques à ceux présents chez les patients dans des modèles de xénotransplantation [89]. Compte tenu de ces données contradictoires, d'autres études doivent être conduites pour analyser plus précisément le rôle de la cellule souche hématopoïétique dans la pathogénèse des ATL.

Actuellement, le modèle de pathogénèse proposé dans l'ATL comporte plusieurs étapes. L'infection par le virus HTLV-1 constitue le premier événement et conduit à une prolifération dépendante de Tax ; celle-ci est polyclonale chez le porteur sain puis monoclonale dans l'ATL indolent. Le ou les événements impliqués dans l'apparition du clone sont pour l'instant inconnus. Puis, secondairement, les cellules d'ATL accumulent d'autres anomalies génétiques (dont certaines miment l'activité de Tax) tout en réprimant l'expression de Tax afin d'échapper à l'immunosurveillance. La prolifération tumorale devient alors indépendante de Tax et dépendante d'HBZ (*HTLV-1 bZIP factor*), marquant le passage vers une forme agressive [2]. Les mécanismes par lesquels HBZ et/ou son ARNm interviennent restent encore à déterminer.

Lymphome T associé à une entéropathie

Présentation clinique, caractéristiques des cellules tumorales et aspects physiopathologiques

Les lymphomes T associés à une entéropathie (LTAE) se caractérisent par une atteinte primitive de l'intestin le plus souvent multifocale, un stade avancé de la maladie au moment du diagnostic (stade III/IV dans 40 à 60 % des cas), une malnutrition associée compte tenu de l'entéropathie sous-jacente, et une fréquence des complications à type de perforations ou d'hémorragies digestives [90]. Le pronostic des LTAE est extrêmement sombre avec une survie à 5 ans inférieure à 20 % [90].

Les cellules de LTAE dérivent des lymphocytes intraépithéliaux (LIE) intestinaux qui sont des lymphocytes T cytotoxiques CD3⁺ CD8⁺ granzyme B⁺ TIA1⁺, également porteurs de l'intégrine CD103 qui est un récepteur pour la E-cadhérine épithéliale [91].

Sur le plan physiopathologique, le sous-type le mieux connu est le LTAE de type I car il existe un continuum entre cette forme et la maladie cœliaque. La maladie cœliaque est une inflammation chronique de l'intestin grêle secondaire à une intolérance au gluten survenant chez des patients génétiquement prédisposés, porteurs de l'haplogroupe HLA

DQ2 ou DQ8. L'affinité des peptides de gluten pour les molécules HLA DQ2/DQ8 est augmentée, ce qui conduit à la formation de complexes stables à la surface des cellules présentatrices d'antigène d'où une réponse Th2 avec production d'autoanticorps anti-gliadine par les lymphocytes CD4⁺ présents dans le chorion. S'y associent également une réponse Th1 avec hypersecretion d'IFN γ , une surexpression d'IL15 et l'activation de multiples voies de signalisation conduisant à l'amplification des lymphocytes intra épithéliaux (LIE), qui sont responsables de l'atrophie villositaire [90, 92].

La maladie cœliaque réfractaire (MCR) complique 1,5 % des maladies cœliaques [93] et se définit comme une résistance au régime sans gluten bien conduit. On en distingue 2 types. La maladie cœliaque réfractaire de type I résulte probablement de l'autonomisation des mécanismes inflammatoires initialement provoqués par l'ingestion de gluten et reste morphologiquement proche d'une maladie cœliaque simple avec, en particulier, des LIE de phénotype normal. La maladie cœliaque réfractaire de type II se caractérise par l'expansion clonale de lymphocytes T intraépithéliaux morphologiquement normaux mais qui présentent un phénotype anormal avec la perte d'expression du CD3 de surface et du CD8 (phénotype aberrant) [90]. La MCR de type II est désormais considérée comme un lymphome intraépithélial en raison de la présence d'un clone lymphocytaire T et d'anomalies chromosomiques telles que la trisomie 1q, mais également de part la capacité des cellules à coloniser des sites extra-intestinaux tels que le poumon, les sinus ou le sang [94, 95]. Environ 50 % des patients atteints de MCR II, versus 14 % pour les patients avec MCR de type I, vont développer un LTAE [95, 96]. Il existe un continuum entre MCR de type II et LTAE. En effet, on détecte, au cours de l'évolution naturelle de la maladie, le même clone T aux stades de MCR II et de LTAE [94, 97]. Les cellules de LTAE présentent également le même phénotype que celui des cellules de MCR II, à savoir cCD3⁺ CD7⁺ CD4⁻ CD8⁻ CD56⁻ EBV⁻ TCR β ^{+/+}, mais s'en différencient légèrement par une prolifération élevée et l'expression fréquente de l'antigène CD30 [98].

Anomalies cytogénétiques

Une trisomie 1q24-q44 est observée dans plus de 90 % des cas de MCR de type II [99] mais également dans plus de 75 % des cas de LTAE de type I [100].

D'autres anomalies chromosomiques sont également rapportées dans les LTAE : des gains en 9q33-34 (64 %), 5q35 (21 %), 7q22 (31 %) et 8q24 (*MYC*) (18 %) et des pertes en 8p22-23 (21 %), 9p21 (15 %), 13q22 (25 %) 18q22 (18 %) [100-102].

Entité	Anomalie	Thérapie ciblée	
Lymphome NK/T	Mutations de <i>JAK3</i>	Inhibiteur de JAK3	Tofacitinib
	Mutations de <i>STAT3/STAT5B</i>	Inhibiteur de STAT3	
	Expression de VEGF	Inhibiteur de JAK1 / JAK2	Ruxolitinib
	Expression de MET	Anticorps monoclonal antiVEGF	Bevacizumab
	Activation de PDGFR α	Inhibiteur de MET	Tivantinib
	Activation de PI3/AKT	Inhibiteur du PDGFR	Imatinib
	Surexpression d'Aurora Kinase A	Inhibiteur PI3 kinase	Idélalisib
ATL	Activation de la voie NF κ B	Inhibiteur d'Aurora Kinase A	
	Mutations de <i>FYN</i>	Inhibiteur du protéasome	Bortézomib
	Mutations de <i>NOTCH</i>	Inhibiteur des SRC kinases	Dasatinib
	Mutations de <i>CCR4</i>	Inhibiteur de gamma sécrétase	
LTAE	Expression de CD30	Anticorps monoclonal antiCCR4	
	Surexpression de l'IL15	Inhibiteur PI3 kinase	Idélalisib
LTAE de type II	Mutation de <i>STAT5B</i>	Anticorps monoclonal antiCD30	Brentuximab
		Inhibiteur d'IL15	
		Inhibiteur de JAK1 / JAK2	Ruxolitinib

Tableau II. Anomalies moléculaires spécifiques détectées dans les lymphomes NK/T, ATL (lymphome T de l'adulte HTLV-1*), LTAE (lymphomes T associés aux entéropathies) et thérapies ciblées correspondantes. Les abréviations sont définies dans le texte et dans le *Glossaire*.

Le gain en 9q33-q34 est caractéristique du LTAE et est rarement détecté dans d'autres lymphomes T périphériques [100, 101]. Ce gain inclut les gènes *ABL* et *NOTCH1* [103].

Les LTAE de type II se caractérisent par une fréquence plus élevée de gains en 8q24 (*MYC*), et la quasi absence d'altération en 1q ou 5q, en comparaison aux LTAE de type I [100].

Mutations ponctuelles

Aucune mutation récurrente n'a pour l'instant été décrite pour les LTAE de type I. Récemment, des mutations de *STAT5B* ont été observées chez plus d'un tiers des patients avec LTAE de type II [35]. Tous les cas mutés pour *STAT5B* présentaient un réarrangement du TCR $\gamma\delta$ et les mutations de *STAT5B* étaient aussi retrouvées dans d'autres lymphomes T $\gamma\delta$ tels que les lymphomes T hépatospléniques ou les lymphomes T sous cutanés de type panniculite $\gamma\delta$ [35]. Ces résultats suggèrent l'importance de *STAT5B* dans la pathogenèse des lymphomes $\gamma\delta$.

Conclusion

Les différentes entités de lymphomes T périphériques (LTP) étaient, jusqu'à présent, principalement définies par des aspects anatomo-pathologiques. Récemment, l'identification d'anomalies génétiques récurrentes dans certains sous-types de ces lymphomes a apporté de nouveaux marqueurs d'intérêt diagnostique. La future classification des LTP prendra probablement en compte des critères moléculaires. Les analyses génomiques globales d'échantillons de patients nous permettent maintenant d'appréhender un peu mieux les mécanismes

impliqués dans la pathogenèse des LTP. Elles sont utiles pour définir de nouvelles cibles thérapeutiques. A l'ère des thérapies ciblées (Tableau II), il est indispensable de revoir les stratégies thérapeutiques utilisées dans les LTP en privilégiant désormais un traitement «à la carte» adapté aux anomalies moléculaires identifiées chez chaque patient. Ces traitements ciblés supposent une bonne compréhension de la tumeur, comprenant l'ordre d'apparition des mutations et les mécanismes d'action des protéines mutées. \diamond

SUMMARY

Molecular pathogenesis of peripheral T cell lymphoma (2): extranodal NK/T cell lymphoma, nasal type, adult T cell leukemia/lymphoma and enteropathy associated T cell lymphoma

Peripheral T-cell lymphomas (PTCL) belong to the group of non-Hodgkin lymphoma and particularly that of mature T /NK cells lymphoproliferative neoplasms. The 2008 WHO classification describes different PTCL entities with varying prevalence. With the exception of histologic subtype "ALK positive anaplastic large cell lymphoma", PTCL are characterized by a poor prognosis. The mechanisms underlying the pathogenesis of these lymphomas are not yet fully understood, but development of genomic high-throughput analysis techniques now allows to extensively identify the



GLOSSAIRE

ABL : Abelson murine leukemia viral oncogene homolog 1	LAL : leucémies aiguës lymphoblastiques
ARID1A : AT rich interactive domain 1A	LAL-T : leucémies lymphoblastiques T
ASXL3 : additional sex combs like transcriptional regulator 3	LIE : lymphocytes intraépithéliaux
ATL : leucémies/lymphomes T de l'adulte	LTAE : lymphomes T associés aux entéropathies
BCL-XL : B-cell lymphoma-extra large	LTP : lymphome T périphérique
BCL11B : B-cell leukemia/lymphoma 11B	LTR : long terminal repeat
BER : base excision repair	MAD1 : mitotic arrest deficient 1
bFGF : basic fibroblast growth factor	MAP : mitogen-activated protein kinases
BMP6 : bone morphogenetic protein 6	MCR : maladie cœliaque réfractaire
CARD11 : caspase recruitment domain family member 11	Mdm2 : mouse double minute 2 homolog
CCL : chemokine (C-C motif) ligand	MGA : MAX (myc-associated factor X) gene associated
CCR4 : C-C chemokine receptor type 4	MLL2 : mixed-lineage leukemia protein 2
CDK : cyclin-dependent kinase	NFκB : nuclear factor-kappa B
CDKN : cyclin-dependent kinase inhibitor	NFAT : nuclear factor of activated T-cells
CTNNB1 : catenin (cadherin-associated protein), beta 1	NK : natural killer
CXCR3 : C-X-C chemokine receptor type 3	PC : anaphase promoting complex
CXCR7 : C-X-C chemokine receptor type 7	PDGFR : platelet derived growth factor receptor
DDX3X : DEAD (Asp-Glu-Ala-Asp) Box Helicase 3, X-Linked	PI3/AKT : phosphoinositide 3/protein kinase B
E2F1 : E2F transcription factor 1	PLCG1 : phospholipase C gamma 1
EBV : Epstein Barr virus	PRC2 : polycomb repressive complex 2
EP300 : E1A (adenovirus early region 1A) binding protein p300	PRDM1 : PR domain containing 1
EZH2 : enhancer of zeste 2 PRC2	PRKCB : protein kinase C beta
FBXW7 : F-box/WD repeat-containing protein 7	PTCL : peripheral T-cell lymphoma
FOXO3 : forkhead box O3	RELA : Rel-like domain-containing proteins/p65
HACE1 : HECT E3 ubiquitin ligase	SAC : mitotic spindle assembly checkpoint
HBZ : enhancer of zeste homolog 2	STAT3 : signal transducer and activator of transcription 3
HGF : hepatocyte growth factor	STAT5B : signal transducer and activator of transcription 5b
ICN1 : intracellular domain of Notch1	SUZ12 : suppressor of zeste 12 homolog
IRF4 : interferon regulatory factor 4	TCR : T cell receptor
JAK/STAT3 : Janus kinase/signal transducer and activator of transcription 3	TGFβ : transforming growth factor beta
JAK2 : Janus kinase 2	TiA1 : T-cell-restricted intracellular antigen-1
JAK3 : Janus kinase 3	TP53 : tumor protein p53
KIR : killer immunoglobulin like receptors	VEGF : vascular endothelial growth factor

molecular abnormalities present in tumor cells. This review aims to summarize the current knowledge and recent advances about the molecular events occurring at the origin or during the natural history of main entities of PTCL. The first part published in the October issue was focused on the three more frequent entities, i.e. angioimmunoblastic T-cell lymphoma, peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified, and anaplastic large cell lymphoma. The second part presented herein will describe other subtypes less frequent and of poor prognosis : extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type, adult T-cell leukemia/lymphoma, and enteropathy-associated T-cell lymphoma. ♦

La première partie de cet article a été publiée dans *m/s* n° 10, octobre 2015, page 841 [110].

LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

REMERCIEMENTS

Lucile Couronné a été financée pendant sa thèse par un poste d'accueil Inserm (Institut national de la santé et de la recherche médicale) et pendant son post-doctorat par une bourse de l'ITMO (Institut Multi-Organismes Cancer) et de l'INCa (Institut National du Cancer). Les travaux effectués dans les laboratoires des auteurs ont été financés par l'Inserm, le CNRS, la Ligue Nationale Contre le Cancer (équipe labellisée pour OB), la Fondation ARC et la Fondation pour la Recherche Médicale.

RÉFÉRENCES

- Huang Y, de Leval L, Gaulard P. Molecular underpinning of extranodal NK/T-cell lymphoma. *Best Pract Res Clin Haematol* 2013 ; 26 : 57-74.
- Murata K, Yamada Y. The state of the art in the pathogenesis of ATL and new potential targets associated with HTLV-1 and ATL. *Int Rev Immunol* 2007 ; 26 : 249-68.
- Yamagishi M, Watanabe T. Molecular hallmarks of adult T cell leukemia. *Front Microbiol* 2012 ; 3 : 334.
- William BM, Armitage JO. International analysis of the frequency and outcomes of NK/T-cell lymphomas. *Best Pract Res Clin Haematol* 2013 ; 26 : 23-32.

RÉFÉRENCES

5. Lin CW, Lee WH, Chang CL, et al. Restricted killer cell immunoglobulin-like receptor repertoire without T-cell receptor gamma rearrangement supports a true natural killer-cell lineage in a subset of sinonasal lymphomas. *Am J Pathol* 2001 ; 159 : 1671-9.
6. Iqbal J, Weisenburger DD, Chowdhury A, et al. Natural killer cell lymphoma shares strikingly similar molecular features with a group of non-hepatosplenic $\gamma\delta$ T-cell lymphoma and is highly sensitive to a novel aurora kinase A inhibitor *in vitro*. *Leukemia* 2011 ; 25 : 348-58.
7. Chiang AK, Chan AC, Srivastava G, et al. Nasal T/natural killer (NK)-cell lymphomas are derived from Epstein-Barr virus-infected cytotoxic lymphocytes of both NK- and T-cell lineage. *Int J Cancer* 1997 ; 73 : 332-8.
8. Iqbal J, Liu Z, Deffenbacher K, et al. Gene expression profiling in lymphoma diagnosis and management. *Best Pract Res Clin Haematol* 2009 ; 22 : 191-210.
9. Iqbal J, Kucuk C, Deleew RJ, et al. Genomic analyses reveal global functional alterations that promote tumor growth and novel tumor suppressor genes in natural killer-cell malignancies. *Leukemia* 2009 ; 23 : 1139-51.
10. Huang Y, de Reyniès A, de Leval L, et al. Gene expression profiling identifies emerging oncogenic pathways operating in extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type. *Blood* 2010 ; 115 : 1226-37.
11. Ng SB, Selvarajan V, Huang G, et al. Activated oncogenic pathways and therapeutic targets in extranodal nasal-type NK/T cell lymphoma revealed by gene expression profiling. *J Pathol* 2011 ; 223 : 496-510.
12. Coppo P, Gouilleux-Gruart V, Huang Y, et al. STAT3 transcription factor is constitutively activated and is oncogenic in nasal-type NK/T-cell lymphoma. *Leukemia* 2009 ; 23 : 1667-78.
13. Shtilbans V, Wu M, Burstein DE. Current overview of the role of Akt in cancer studies via applied immunohistochemistry. *Ann Diagn Pathol* 2008 ; 12 : 153-60.
14. Jørgensen JM, Sørensen FB, Bendix K, et al. Expression level, tissue distribution pattern, and prognostic impact of vascular endothelial growth factors VEGF and VEGF-C and their receptors Flt-1, KDR, and Flt-4 in different subtypes of non-Hodgkin lymphomas. *Leuk Lymphoma* 2009 ; 50 : 1647-60.
15. Bischoff JR, Plowman GD. The Aurora/Ipl1p kinase family: regulators of chromosome segregation and cytokinesis. *Trends Cell Biol* 1999 ; 9 : 454-9.
16. Katayama H, Sasai K, Kawai H, et al. Phosphorylation by aurora kinase A induces Mdm2-mediated destabilization and inhibition of p53. *Nat Genet* 2004 ; 36 : 55-62.
17. Nakashima Y, Tagawa H, Suzuki R, et al. Genome-wide array-based comparative genomic hybridization of natural killer cell lymphoma/leukemia: different genomic alteration patterns of aggressive NK-cell leukemia and extranodal Nk/T-cell lymphoma, nasal type. *Genes Chromosomes Cancer* 2005 ; 44 : 247-55.
18. Siu LL, Chan V, Chan JK, et al. Consistent patterns of allelic loss in natural killer cell lymphoma. *Am J Pathol* 2000 ; 157 : 1803-9.
19. Siu LL, Wong KF, Chan JK, et al. Comparative genomic hybridization analysis of natural killer cell lymphoma/leukemia. Recognition of consistent patterns of genetic alterations. *Am J Pathol* 1999 ; 155 : 1419-25.
20. Taborelli M, Tibiletti MG, Martin V, et al. Chromosome band 6q deletion pattern in malignant lymphomas. *Cancer Genet Cytogenet* 2006 ; 165 : 106-13.
21. Ko YH, Choi KE, Han JH, et al. Comparative genomic hybridization study of nasal-type NK/T-cell lymphoma. *Cytometry* 2001 ; 46 : 85-91.
22. Sun HS, Su I-J, Lin Y-C, et al. A 2.6 Mb interval on chromosome 6q25.2-q25.3 is commonly deleted in human nasal natural killer/T-cell lymphoma. *Br J Haematol* 2003 ; 122 : 590-9.
23. Küçük C, Iqbal J, Hu X, et al. PRDM1 is a tumor suppressor gene in natural killer cell malignancies. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011 ; 108 : 20119-24.
24. Karube K, Nakagawa M, Tsuzuki S, et al. Identification of FOXO3 and PRDM1 as tumor-suppressor gene candidates in NK-cell neoplasms by genomic and functional analyses. *Blood* 2011 ; 118 : 3195-204.
25. Küçük C, Hu X, Iqbal J, et al. HACE1 is a tumor suppressor gene candidate in natural killer cell neoplasms. *Am J Pathol* 2013 ; 182 : 49-55.
26. Anglesio MS, Evdokimova V, Melynyk N, et al. Differential expression of a novel ankyrin containing E3 ubiquitin-protein ligase, Hace1, in sporadic Wilms' tumor versus normal kidney. *Hum Mol Genet* 2004 ; 13 : 2061-74.
27. Zhang L, Anglesio MS, O'Sullivan M, et al. The E3 ligase HACE1 is a critical chromosome 6q21 tumor suppressor involved in multiple cancers. *Nat Med* 2007 ; 13 : 1060-9.
28. Thelander EF, Ichimura K, Corcoran M, et al. Characterization of 6q deletions in mature B cell lymphomas and childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2008 ; 49 : 477-87.
29. Sakata M, Kitamura YH, Sakuraba K, et al. Methylation of HACE1 in gastric carcinoma. *Anticancer Res* 2009 ; 29 : 2231-3.
30. Hibi K, Sakata M, Sakuraba K, et al. Aberrant methylation of the HACE1 gene is frequently detected in advanced colorectal cancer. *Anticancer Res* 2008 ; 28 : 1581-4.
31. Koo GC, Tan SY, Tang T, et al. Janus kinase 3-activating mutations identified in natural killer/T-cell lymphoma. *Cancer Discov* 2012 ; 2 : 591-7.
32. Bouchekioua A, Scourciz L, de Wever O, et al. JAK3 deregulation by activating mutations confers invasive growth advantage in extranodal nasal-type natural killer cell lymphoma. *Leukemia* 2014 ; 28 : 338-48.
33. Jerez A, Clemente MJ, Makishima H, et al. STAT3 mutations unify the pathogenesis of chronic lymphoproliferative disorders of NK cells and T-cell large granular lymphocyte leukemia. *Blood* 2012 ; 120 : 3048-57.
34. Koskela HLM, Eldfors S, Ellonen P, et al. Somatic STAT3 mutations in large granular lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2012 ; 366 : 1905-13.
35. Küçük C, Jiang B, Hu X, et al. Activating mutations of STAT5B and STAT3 in lymphomas derived from $\gamma\delta$ -T or NK cells. *Nat Commun* 2015 ; 6 : 6025.
36. Jiang L, Gu ZH, Yan ZX, et al. Exome sequencing identifies somatic mutations of DDX3X in natural killer/T-cell lymphoma. *Nat Genet* 2015 ; 47 : 1061-6.
37. Shen L, Liang ACT, Lu L, et al. Frequent deletion of Fas gene sequences encoding death and transmembrane domains in nasal natural killer/T-cell lymphoma. *Am J Pathol* 2002 ; 161 : 2123-31.
38. Takakuwa T, Dong Z, Nakatsuka S, et al. Frequent mutations of Fas gene in nasal NK/T cell lymphoma. *Oncogene* 2002 ; 21 : 4702-5.
39. Takahara M, Kishibe K, Bandoh N, et al. P53, N- and K-Ras, and beta-catenin gene mutations and prognostic factors in nasal NK/T-cell lymphoma from Hokkaido, Japan. *Hum Pathol* 2004 ; 35 : 86-95.
40. Hoshida Y, Hongyo T, Jia X, et al. Analysis of p53, K-ras, c-kit, and beta-catenin gene mutations in sinonasal NK/T cell lymphoma in northeast district of China. *Cancer Sci* 2003 ; 94 : 297-301.
41. Shimoyama M. Diagnostic criteria and classification of clinical subtypes of adult T-cell leukaemia-lymphoma. A report from the Lymphoma study group (1984-87). *Br J Haematol* 1991 ; 79 : 428-37.
42. Tsukasaki K, Tobinai K. Biology and treatment of HTLV-1 associated T-cell lymphomas. *Best Pract Res Clin Haematol* 2013 ; 26 : 3-14.
43. Yasunaga J, Matsuoka M. Molecular mechanisms of HTLV-1 infection and pathogenesis. *Int J Hematol* 2011 ; 94 : 435-42.
44. Hasegawa H, Sawa H, Lewis MJ, et al. Thymus-derived leukemia-lymphoma in mice transgenic for the Tax gene of human T-lymphotropic virus type I. *Nat Med* 2006 ; 12 : 466-72.
45. Ohsugi T, Kumasaka T, Okada S, et al. The Tax protein of HTLV-1 promotes oncogenesis in not only immature T cells but also mature T cells. *Nat Med* 2007 ; 13 : 527-8.
46. Suzuki T, Kitao S, Matsushime H, et al. HTLV-1 Tax protein interacts with cyclin-dependent kinase inhibitor p16INK4A and counteracts its inhibitory activity towards CDK4. *EMBO J* 1996 ; 15 : 1607-14.
47. Akagi T, Ono H, Shimotohno K. Expression of cell-cycle regulatory genes in HTLV-1 infected T-cell lines: possible involvement of Tax1 in the altered expression of cyclin D2, p18Ink4 and p21Waf1/Cip1/Sdi1. *Oncogene* 1996 ; 12 : 1645-52.
48. Neuveut C, Low KG, Maldarelli F, et al. Human T-cell leukemia virus type 1 Tax and cell cycle progression: role of cyclin D-cdk and p110Rb. *Mol Cell Biol* 1998 ; 18 : 3620-32.
49. Schmitt I, Rosin O, Rohrer P, et al. Stimulation of cyclin-dependent kinase activity and G1- to S-phase transition in human lymphocytes by the human T-cell leukemia/lymphotropic virus type 1 Tax protein. *J Virol* 1998 ; 72 : 633-40.
50. Suzuki T, Narita T, Uchida-Toita M, et al. Down-regulation of the INK4 family of cyclin-dependent kinase inhibitors by tax protein of HTLV-1 through two distinct mechanisms. *Virology* 1999 ; 259 : 384-91.
51. Haller K, Wu Y, Derow E, et al. Physical interaction of human T-cell leukemia virus type 1 Tax with cyclin-dependent kinase 4 stimulates the phosphorylation of retinoblastoma protein. *Mol Cell Biol* 2002 ; 22 : 3327-38.
52. Cheng H, Ren T, Sun S. New insight into the oncogenic mechanism of the retroviral oncoprotein Tax. *Protein Cell* 2012 ; 3 : 581-9.
53. Grassmann R, Aboud M, Jeang K-T. Molecular mechanisms of cellular transformation by HTLV-1 Tax. *Oncogene* 2005 ; 24 : 5976-85.
54. Arnulf B, Villemain A, Nicot C, et al. Human T-cell lymphotropic virus oncoprotein Tax represses TGF-beta 1 signaling in human T cells via c-Jun activation: a potential mechanism of HTLV-1 leukemogenesis. *Blood* 2002 ; 100 : 4129-38.
55. El-Sabban ME, Merhi RA, Haidar HA, et al. Human T-cell lymphotropic virus type 1-transformed cells induce angiogenesis and establish functional gap junctions with endothelial cells. *Blood* 2002 ; 99 : 3383-9.
56. Takeda S, Maeda M, Morikawa S, et al. Genetic and epigenetic inactivation of tax gene in adult T-cell leukemia cells. *Int J Cancer* 2004 ; 109 : 559-67.
57. Koiva T, Hamano-Usami A, Ishida T, et al. 5'-long terminal repeat-selective CpG methylation of latent human T-cell leukemia virus type 1 provirus *in vitro* and *in vivo*. *J Virol* 2002 ; 76 : 9389-97.
58. Furukawa Y, Kubota R, Tara M, et al. Existence of escape mutant in HTLV-1 tax during the development of adult T-cell leukemia. *Blood* 2001 ; 97 : 987-93.

RÉFÉRENCES

59. Arnulf B, Thorel M, Poirot Y, et al. Loss of the *ex vivo* but not the reinducible CD8+ T-cell response to Tax in human T-cell leukemia virus type 1-infected patients with adult T-cell leukemia/lymphoma. *Leukemia* 2004 ; 18 : 126-32.
60. Miyazaki M, Yasunaga J-I, Taniguchi Y, et al. Preferential selection of human T-cell leukemia virus type 1 provirus lacking the 5' long terminal repeat during oncogenesis. *J Virol* 2007 ; 81 : 5714-23.
61. Satou Y, Yasunaga J, Yoshida M, et al. HTLV-1 basic leucine zipper factor gene mRNA supports proliferation of adult T cell leukemia cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006 ; 103 : 720-5.
62. Arnold J, Yamamoto B, Li M, et al. Enhancement of infectivity and persistence *in vivo* by HBZ, a natural antisense coded protein of HTLV-1. *Blood* 2006 ; 107 : 3976-82.
63. Arnold J, Zimmerman B, Li M, et al. Human T-cell leukemia virus type-1 antisense-encoded gene, Hbz, promotes T-lymphocyte proliferation. *Blood* 2008 ; 112 : 3788-97.
64. Matsuoka M, Yasunaga J. Human T-cell leukemia virus type 1: replication, proliferation and propagation by Tax and HTLV-1 bZIP factor. *Curr Opin Virol* 2013 ; 3 : 684-91.
65. Zhao T, Yasunaga J, Satou Y, et al. Human T-cell leukemia virus type 1 bZIP factor selectively suppresses the classical pathway of NF-kappaB. *Blood* 2009 ; 113 : 2755-64.
66. Satou Y, Yasunaga J-I, Zhao T, et al. HTLV-1 bZIP factor induces T-cell lymphoma and systemic inflammation *in vivo*. *PLoS Pathog* 2011 ; 7 : e1001274.
67. Tsukasaki K, Krebs J, Nagai K, et al. Comparative genomic hybridization analysis in adult T-cell leukemia/lymphoma: correlation with clinical course. *Blood* 2001 ; 97 : 3875-81.
68. Oshiro A, Tagawa H, Ohshima K, et al. Identification of subtype-specific genomic alterations in aggressive adult T-cell leukemia/lymphoma. *Blood* 2006 ; 107 : 4500-7.
69. Uchida T, Kinoshita T, Watanabe T, et al. The CDKN2 gene alterations in various types of adult T-cell leukaemia. *Br J Haematol* 1996 ; 94 : 665-70.
70. Yamada Y, Hatta Y, Murata K, et al. Deletions of p15 and/or p16 genes as a poor-prognosis factor in adult T-cell leukemia. *J Clin Oncol* 1997 ; 15 : 1778-85.
71. Nosaka K, Maeda M, Tamiya S, et al. Increasing methylation of the CDKN2A gene is associated with the progression of adult T-cell leukemia. *Cancer Res* 2000 ; 60 : 1043-8.
72. Tawara M, Hogerzeil SJ, Yamada Y, et al. Impact of p53 aberration on the progression of adult T-cell leukemia/lymphoma. *Cancer Lett* 2006 ; 234 : 249-55.
73. Bernard OA, Busson-LeConiat M, Ballerini P, et al. A new recurrent and specific cryptic translocation, t(5;14)(q35;q32), is associated with expression of the Hox11L2 gene in T acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2001 ; 15 : 1495-504.
74. Su X-Y, Della-Valle V, Andre-Schmutz I, et al. HOX11L2/TLX3 is transcriptionally activated through T-cell regulatory elements downstream of BCL11B as a result of the t(5;14)(q35;q32). *Blood* 2006 ; 108 : 4198-201.
75. Li L, Zhang JA, Dose M, et al. A far downstream enhancer for murine Bcl11b controls its T-cell specific expression. *Blood* 2013 ; 122 : 902-11.
76. Gutierrez A, Kentsis A, Sanda T, et al. The BCL11B tumor suppressor is mutated across the major molecular subtypes of T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2011 ; 118 : 4169-73.
77. Kurosawa N, Fujimoto R, Ozawa T, et al. Reduced level of the BCL11B protein is associated with adult T-cell leukemia/lymphoma. *PLoS One* 2013 ; 8 : e55147.
78. Fujimoto R, Ozawa T, Itoyama T, et al. HELIOS-BCL11B fusion gene involvement in a t(2;14)(q34;q32) in an adult T-cell leukemia patient. *Cancer Genet* 2012 ; 205 : 356-64.
79. Pancewicz J, Taylor JM, Datta A, 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 USA* 2010 ; 107 : 16619-24.
80. Nakagawa M, Schmitz R, Xiao W, et al. Gain-of-function CCR4 mutations in adult T cell leukemia/lymphoma. *J Exp Med* 2014 ; 211 : 2497-505.
81. Yamamoto K, Utsunomiya A, Tobinai K, et al. Phase I study of KW-0761, a defucosylated humanized anti-CCR4 antibody, in relapsed patients with adult T-cell leukemia-lymphoma and peripheral T-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2010 ; 28 : 1591-8.
82. Ishida T, Joh T, Uike N, et al. Defucosylated anti-CCR4 monoclonal antibody (KW-0761) for relapsed adult T-cell leukemia-lymphoma: a multicenter phase II study. *J Clin Oncol* 2012 ; 30 : 837-42.
83. Taniguchi A, Nemoto Y, Yokoyama A, et al. Promoter methylation of the bone morphogenetic protein-6 gene in association with adult T-cell leukemia. *Int J Cancer* 2008 ; 123 : 1824-31.
84. Yang Y, Takeuchi S, Tsukasaki K, et al. Methylation analysis of the adenomatous polyposis coli (APC) gene in adult T-cell leukemia/lymphoma. *Leuk Res* 2005 ; 29 : 47-51.
85. Sasaki D, Imaizumi Y, Hasegawa H, et al. Overexpression of Enhancer of zeste homolog 2 with trimethylation of lysine 27 on histone H3 in adult T-cell leukemia/lymphoma as a target for epigenetic therapy. *Haematologica* 2011 ; 96 : 712-9.
86. Yamagishi M, Nakano K, Miyake A, et al. Polycomb-mediated loss of miR-31 activates NIK-dependent NF-kB pathway in adult T cell leukemia and other cancers. *Cancer Cell* 2012 ; 21 : 121-35.
87. Kataoka K, Nagata Y, Kitanaka A, et al. Integrated molecular analysis of adult T cell leukemia/lymphoma. *Nat Genet* 2015 ; Oct 5. doi: 10.1038/ng.3415.
88. Yamazaki J, Mizukami T, Takizawa K, et al. Identification of cancer stem cells in a Tax-transgenic (Tax-Tg) mouse model of adult T-cell leukemia/lymphoma. *Blood* 2009 ; 114 : 2709-20.
89. Nagai Y, Kawahara M, Hishizawa M, et al. T memory stem cells are the hierarchical apex of adult T-cell leukemia. *Blood* 2015 ; 125 : 3527-35.
90. Chandresris M-O, Malamut G, Verkarre V, et al. Enteropathy-associated T-cell lymphoma: a review on clinical presentation, diagnosis, therapeutic strategies and perspectives. *Gastroentérologie Clin Biol* 2010 ; 34 : 590-605.
91. Spencer J, Cerf-Bensussan N, Jarry A, et al. Enteropathy-associated T cell lymphoma (malignant histiocytosis of the intestine) is recognized by a monoclonal antibody (HML-1) that defines a membrane molecule on human mucosal lymphocytes. *Am J Pathol* 1988 ; 132 : 1-5.
92. Hùe S, Mention J-J, Monteiro RC, et al. A direct role for NKG2D/MICA interaction in villous atrophy during celiac disease. *Immunity* 2004 ; 21 : 367-77.
93. Roshan B, Leffler DA, Jamma S, et al. The incidence and clinical spectrum of refractory celiac disease in a north american referral center. *Am J Gastroenterol* 2011 ; 106 : 923-8.
94. Cellier C, Delabesse E, Helmer C, et al. Refractory sprue, coeliac disease, and enteropathy-associated T-cell lymphoma. French Coeliac Disease Study Group. *Lancet* 2000 ; 356 : 203-8.
95. Malamut G, Afchain P, Verkarre V, et al. Presentation and long-term follow-up of refractory celiac disease: comparison of type I with type II. *Gastroenterology* 2009 ; 136 : 81-90.
96. Al-Toma A, Verbeek WHM, Hadithi M, et al. Survival in refractory coeliac disease and enteropathy-associated T-cell lymphoma: retrospective evaluation of single-centre experience. *Gut* 2007 ; 56 : 1373-8.
97. De Mascarel A, Belleannée G, Stanislas S, et al. Mucosal intraepithelial T-lymphocytes in refractory celiac disease: a neoplastic population with a variable CD8 phenotype. *Am J Surg Pathol* 2008 ; 32 : 744-51.
98. Malamut G, Meresse B, Cellier C, et al. Refractory celiac disease: from bench to bedside. *Semin Immunopathol* 2012 ; 34 : 601-13.
99. Verkarre V, Romana SP, Cellier C, et al. Recurrent partial trisomy 1q22-q44 in clonal intraepithelial lymphocytes in refractory celiac sprue. *Gastroenterology* 2003 ; 125 : 40-6.
100. Deleuw RJ, Zettl A, Klinker E, et al. Whole-genome analysis and HLA genotyping of enteropathy-type T-cell lymphoma reveals 2 distinct lymphoma subtypes. *Gastroenterology* 2007 ; 132 : 1902-11.
101. Zettl A, deLeeuw R, Haralambieva E, et al. Enteropathy-type T-cell lymphoma. *Am J Clin Pathol* 2007 ; 127 : 701-6.
102. Obermann EC, Diss TC, Hamoudi RA, et al. Loss of heterozygosity at chromosome 9p21 is a frequent finding in enteropathy-type T-cell lymphoma. *J Pathol* 2004 ; 202 : 252-62.
103. Cejkova P, Zettl A, Baumgärtner AK, et al. Amplification of NOTCH1 and ABL1 gene loci is a frequent aberration in enteropathy-type T-cell lymphoma. *Virchows Arch Int J Pathol* 2005 ; 446 : 416-20.
104. Quintanilla-Martinez L, Kremer M, Keller G, et al. p53 Mutations in nasal natural killer/T-cell lymphoma from Mexico: association with large cell morphology and advanced disease. *Am J Pathol* 2001 ; 159 : 2095-105.
105. Hongyo T, Hoshida Y, Nakatsuka SI, et al. p53, K-ras, c-kit and beta-catenin gene mutations in sinonasal NK/T-cell lymphoma in Korea and Japan. *Oncol Rep* 2005 ; 13 : 265-71.
106. Siu LLP, Chan JKC, Wong KF, et al. Specific patterns of gene methylation in natural killer cell lymphomas: p73 is consistently involved. *Am J Pathol* 2002 ; 160 : 59-66.
107. Kawamata N, Inagaki N, Mizumura S, et al. Methylation status analysis of cell cycle regulatory genes (p16INK4A, p15INK4B, p21Waf1/Cip1, p27Kip1 and p73) in natural killer cell disorders. *Eur J Haematol* 2005 ; 74 : 424-9.
108. Siu LLP, Chan JKC, Wong KF, et al. Aberrant promoter CpG methylation as a molecular marker for disease monitoring in natural killer cell lymphomas. *Br J Haematol* 2003 ; 122 : 70-7.
109. Hongyo T, Li T, Syaifudin M, et al. Specific c-kit mutations in sinonasal natural killer/T-cell lymphoma in China and Japan. *Cancer Res* 2000 ; 60 : 2345-7.
110. Couronné L, Bastard C, Gaulard P, Hermine O, Bernard O. Aspects moléculaires des lymphomes T périphériques (1) : lymphome T angio-immunoblastique, lymphome T périphérique non spécifié et lymphome anaplasique à grandes cellules. *Med Sci (Paris)* 2015 ; 31 : 841-52.

TIRÉS À PART
L. Couronné

