

ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΕΡΕΥΝΑΣ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ

Υποψήφια Διδάκτωρ:

Σταυριάννα Διαβάτη

Τριμελής Επιτροπή:

Μαρία Αγγελοπούλου (επιβλέπον μέλος Δ.Ε.Π.)

Θεόδωρος Π. Βασιλακόπουλος

Μαρίνα Σιακαντάρη

Τίτλος Διδακτορικής Διατριβής:

Η ετερογένεια των λεμφωμάτων της οριακής ζώνης: Μελέτη κλινικών και βιολογικών δεικτών

Περίληψη:

Η κατηγορία των λεμφωμάτων της οριακής ζώνης (ΛΟΖ) είναι μια σπάνια και εξαιρετικά ετερογενής ομάδα νοσημάτων, ενώ η αναφερόμενη ετερογένεια παρατηρείται και μεταξύ των τριών διακριτών της υποκατηγοριών.

Το σπληνικό λέμφωμα της οριακής ζώνης (ΣΛΟΖ) χαρακτηρίζεται από διήθηση του σπληνός και του μυελού των οστών από ώριμα CD5 αρνητικά Β-λεμφοκύτταρα, ενώ στην πλειονότητα των περιπτώσεων συνοδεύεται από λευχαιμική εικόνα. Παρά τη συχνά ήπια και με ευνοϊκή πρόγνωση βιολογική πορεία της νόσου, 20% των ασθενών με ΣΛΟΖ παρουσιάζουν μια πιο επιθετική βιολογική συμπεριφορά με υποτροπιάζουσα πορεία και ανάπτυξη ιστολογικής μετατροπής σε υψηλής κακοηθείας Β-λέμφωμα. Έχουν αναπτυχθεί διάφορα προγνωστικά συστήματα, ωστόσο δεν έχουν μέχρι σήμερα εντοπισθεί βιολογικοί παράγοντες οι οποίοι να συσχετίζονται ισχυρά με δυσμενή έκβαση. Οι μεταλλάξεις στα γονίδια NOTCH2 και TP53, αναφέρονται ως δυσμενείς παράγοντες, ενώ πρόσφατα, προσδιορίστηκαν δύο βιολογικές κατηγορίες με διαφορετική βιολογία αλλά και πρόγνωση: η μια αφορά τη διαταραχή του μονοπατιού NF-κΒ, NOTCH και KLF2 με δυσμενέστερη πρόγνωση και η δεύτερη αφορά διαταραχή του μηχανισμού επανόρθωσης του DNA (γονίδια TP53, ATM).

Το λεμφαδενικό λέμφωμα της οριακής ζώνης (ΛΛΟΖ) αποτελεί την πλέον σπάνια υποκατηγορία, και έως σήμερα δεν έχουν διερευνηθεί το γενετικό υπόβαθρο, οι πιθανοί προγνωστικοί παράγοντες και οι βιολογικές ομοιότητες και διαφορές με τα άλλα ΛΟΖ. Η δε θεραπευτική του αντιμετώπιση έχει υιοθετηθεί από τα άλλα χαμηλής κακοηθείας Β-λεμφώματα, και κυρίως το λεμφοζιδιακό λέμφωμα.

Τα εξωλεμφαδικά λεμφώματα της οριακής ζώνης (ΕΛΟΖ) περιλαμβάνουν το γαστρικό ΕΛΟΖ, γνωστό και ως MALT λέμφωμα στομάχου, του οποίου η βιολογική πορεία, το γενετικό υπόστρωμα και τα συσχετιζόμενα βιολογικά μονοπάτια έχουν μελετηθεί ενδελεχώς και περιλαμβάνουν τις αναδιατάξεις $t(11;18)$, $t(1;14)$, $t(14;18)$ και την ενεργοποίηση του μονοπατιού NF-κΒ. Τα ΕΛΟΖ πλην του στομάχου, είναι εξαιρετικά σπάνια και αφορούν ποικίλες εξωλεμφαδενικές θέσεις, όπως ο οφθαλμός, ο θυρεοειδής αδένας, οι σιελογόνοι αδένες, το δέρμα, η σκληρά μήνιγγα, το παχύ έντερο, το ήπαρ, ο πνεύμονας κ.α. Η ποικιλία των ανατομικών θέσεων, ο διαφορετικός αντιγονικός ερεθισμός και η σπανιότητα των ΕΛΟΖ έχουν εμποδίσει την συστηματική καταγραφή τους, την μελέτη της βιολογίας τους και την ομοιογένεια της θεραπείας τους, η οποία εξαρτάται από την εντόπιση.

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι να εντοπισθούν και να καταγραφούν από το εκτενές αρχείο παρακολούθησης της Αιματολογικής κλινικής τα κλινικοεργαστηριακά χαρακτηριστικά, η θεραπεία, η πορεία και η έκβαση των ασθενών που ανήκουν στις τρεις βασικές υποκατηγορίες ΛΟΖ (ΣΛΟΖ, ΛΛΟΖ, ΕΛΟΖ) – πλην των γαστρικών MALT λεμφωμάτων-, να συλλεχθούν τα υπάρχοντα βιολογικά υλικά (αίμα, μυελός των οστών, κύβοι παραφίνης από τις αρχικές βιοψίες που έθεσαν τη διάγνωση) και να γίνει μελέτη των μεταλλάξεων γονιδίων που σχετίζονται με α. την οδό του NF-κΒ, β. το μηχανισμό επιδιόρθωσης του DNA και γ. τους επιγενετικούς μηχανισμούς της μεθυλίωσης του DNA και της αποκετυλίωσης των ιστονών.

ΤΟ ΕΠΙΒΛΕΠΟΝ ΜΕΛΟΣ Δ.Ε.Π.

Αγγελοπούλου Μαρία

ΜΑΡΙΑ Κ. ΑΓΓΕΛΟΠΟΥΛΟΥ
ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΠΡΩΤΟΒΟΛΟΓΙΑΣ
ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ
Γ.Ν.Α. "ΛΑΪΚΟ" Α.Μ. 74978

Η ΥΠΟΨΗΦΙΑ

Διαβάτη Σταυριάννα

DOCTORAL THESIS

PhD Candidate:

Stavrianna Diavati

Supervising Committee:

Maria Angelopoulou (supervisor)

Theodoros P. Vassilakopoulos

Marina Siakantaris

Thesis Title:

The heterogeneity of marginal zone lymphomas: a study of clinical and biological markers

Abstract:

Marginal zone lymphomas (MZL) constitute a rare and highly heterogeneous group of diseases, while the reported heterogeneity is also observed throughout its three distinct subgroups.

Splenic marginal zone lymphomas (SMZL) lead to infiltration of the spleen and bone marrow by mature CD5-negative B-lymphocytes, and to blood infiltration in most cases. Despite the often mild and favorable prognosis of the biological course of the disease, 20% of patients with SMZL present a more aggressive biological behavior with a relapsing course and histological transformation to high-malignancy B-cell lymphoma. Various prognostic systems have been developed, but no biological factors have yet been identified that are strongly associated with adverse outcome. Mutations in the NOTCH2 and TP53 genes are reported as adverse factors, and recently, two categories with different biology and prognosis have been identified: firstly the disordered NF- κ B, NOTCH and KLF2 pathways with a worse prognosis and secondly the disordered DNA repair mechanism (TP53, ATM genes).

Nodal marginal zone lymphomas (NMZL) are the rarest and as a result, the genetic background, the potential prognostic factors and the biological similarities and differences from other MZLs have not been investigated yet. Therapeutic

management of other low-grade B-cell lymphomas, especially follicular lymphoma, is therefore followed.

Extranodal marginal zone lymphomas (EMZL) include gastric MZL, also known as gastric MALT lymphomas, whose biological course, genetic substrate and associated biological pathways have been thoroughly studied and include the t(11;18), t(1;14), t(14;18) translocations plus the activation of the NF- κ B pathway. Non-gastric MALTs are extremely rare and involve a variety of extranodal sites, such as the eye, thyroid gland, salivary glands, skin, dura mater, colon, liver, lung, etc. The various locations, the different antigenic stimulation and the all in all rarity of EMZLs have been obstacles to their systematic reviewing, studying of their biology and homogeneity of their treatment, which differs according to location.

The aim of the present study is to make use of the extensive available follow-up records of the Hematology Clinic in order to identify and note the patients' clinical and laboratory characteristics, treatment, course and outcome in the three main MZL subgroups (SMZL, NMZL, EMZL)- other than gastric MALT lymphomas-, to collect available biological material (blood, bone marrow, paraffin cubes from the initial biopsies that established the diagnosis) and to study gene mutations related to a. the NF- κ B pathway, b. the DNA repair mechanism and c. the epigenetic mechanisms of DNA methylation and histone deacetylation.

PhD SUPERVISOR

Maria Angelopoulou


ΜΑΡΙΑ Κ. ΑΓΓΕΛΟΠΟΥΛΟΥ
ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΚΑΤΟΛΟΓΙΑΣ
ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ
Ε.Π.Α. "ΑΛΙΚΟ" Α.Μ. 74978

PhD CANDIDATE

Stavrianna Diavati