

© 2024 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России  
Поступила 29.01.2024  
Принята к печати 29.02.2024



EDN:QZKGMJ

**Контактная информация:**

Абрамов Дмитрий Сергеевич,  
врач-патологоанатом  
патологоанатомического отделения  
ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева»  
Минздрава России  
Адрес: 117997, Москва,  
ул. Саморы Машела, 1  
E-mail: abramovd\_s@bk.ru

DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-1-180-191

# Современные представления об этиологии и патогенезе ALK-позитивной анапластической крупноклеточной лимфомы

Д.С. Абрамов<sup>1</sup>, А.С. Федорова<sup>1</sup>, Е.В. Волчков<sup>1,2</sup>, Н.В. Мякова<sup>1</sup>, Д.М. Коновалов<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

<sup>2</sup>Научно-исследовательский институт молекулярной и клеточной медицины ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», Москва

<sup>3</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

ALK-позитивная анапластическая крупноклеточная лимфома представляет собой зрелоклеточную Т-клеточную лимфому, характеризующуюся транслокациями с вовлечением гена, кодирующего рецепторную тирозинкиназу ALK. Одной из особенностей заболевания является его встречаемость почти исключительно среди детей и молодых взрослых. Биология ALK-позитивной анапластической лимфомы на сегодняшний день изучена достаточно хорошо, причем исследования последних лет уделяют большое внимание гистогенезу неоплазии. Настоящий обзор посвящен анализу современных мировых данных об этиологии и патогенезе данного заболевания.

**Ключевые слова:** ALK-позитивная анапластическая крупноклеточная лимфома, неходжкинские лимфомы, сигнальные пути

Абрамов Д.С. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2024; 23 (1): 180–91. DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-1-180-191

© 2024 by «D. Rogachev NMRCPOI»

Received 29.01.2024

Accepted 29.02.2024

## Current views on the etiology and pathogenesis of ALK-positive anaplastic large cell lymphoma

D.S. Abramov<sup>1</sup>, A.S. Fedorova<sup>1</sup>, E.V. Volchkov<sup>1,2</sup>, N.V. Myakova<sup>1</sup>, D.M. Kononov<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>The Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

<sup>2</sup>Research Institute of Molecular and Cellular Medicine of the Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

<sup>3</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

ALK-positive anaplastic large cell lymphoma is a mature T-cell lymphoma characterized by translocations that involve the ALK receptor tyrosine kinase coding gene. This illness is known to almost exclusively affect children and young adults. The biology of ALK-positive anaplastic large cell lymphoma is fairly well researched today, with recent studies focusing on the histogenesis of this neoplasm. In this review, we analyze the existing world literature data on the etiology and pathogenesis of this disease.

**Key words:** ALK-positive anaplastic large cell lymphoma, non-Hodgkin lymphomas, signal pathways

Abramov D.S., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2024; 23 (1): 180–91.

DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-1-180-191

**А**LK-позитивная анапластическая крупноклеточная лимфома (ALK<sup>+</sup> АККЛ) – это относительно молодая нозологическая форма, представляющая собой опухоль иммунной системы из зрелых Т-лимфоцитов. Данная неоплазия крайне редко встречается у людей среднего и пожилого возраста и поистине может считаться болезнью детей и молодых взрослых с пиком заболеваемости в подростковом возрасте [1]. При этом в педиатрической популяции ALK<sup>+</sup> АККЛ составляет до 1/5 всех лимфом [2].

Название заболевания отражает aberrантную экспрессию ALK-антигена, вызванную драйверной перестройкой одноименного гена, и морфологические особенности клеток: полигональную форму, крупные размеры, отсутствие тканевой структуры [3]. В настоящий момент различают 2 морфологи-

ческие группы ALK<sup>+</sup> АККЛ: так называемые общий и редкий морфологические типы. Последний, в свою очередь, подразделяется на мелкоклеточный, лимфогистиоцитарный и смешанный варианты [3, 4] (рисунки 1). Данное разделение имеет не только дефинитивный характер – типы ALK<sup>+</sup> АККЛ имеют различное клиническое течение и прогноз [5]. Подходы к стратификации риска и лечению пациентов с ALK<sup>+</sup> АККЛ за последние 30 лет претерпели изменения от вариаций протоколов для В-клеточных лимфом до специализированных протоколов с применением таргетных препаратов [6, 7].

В данной статье мы попытались осветить известные на сегодняшний день данные о патогенетических механизмах возникновения и развития ALK<sup>+</sup> АККЛ.

### Этиология

Возникновение ALK<sup>+</sup> АККЛ обусловлено изменениями гена *ALK*, кодирующего рецепторную тирозинкиназу ALK, относящуюся к суперсемейству инсулинового рецептора [8]. У человека данный ген имеет локализацию 2p23 [9]. В норме ALK экспрессируется в нейронах в процессе эмбриогенеза и, по всей видимости, играет роль в развитии центральной нервной системы. В головном мозге взрослого человека ALK демонстрирует только фокальную экспрессию [10].

До 85% (70–85%) ALK<sup>+</sup> АККЛ ассоциированы с реципрокной транслокацией t(2;5)(p23;q35), которая приводит к слиянию генов, кодирующих белки ALK (киназа анапластической лимфомы) и NPM (нуклеофосмин) [9, 11]. В результате данной транслокации участок генома, кодирующий внутрицитоплазматическую часть ALK, сливается с участком, кодирующим N-конец NPM [12]. Разрывы в гене *ALK*, как правило, возникают в интроне, расположенном между экзонами 16 и 17 (при этом внутрицитоплазматический домен кодируется экзонами 17–26) [13].

Белок NPM представляет собой шаперон, задействованный в транспорте прерибосомальных частиц через ядерную мембрану, репарации ДНК, регуляции транскрипции, делении клеток, поддержании стабильности генома. NPM на своем N-конце имеет домен

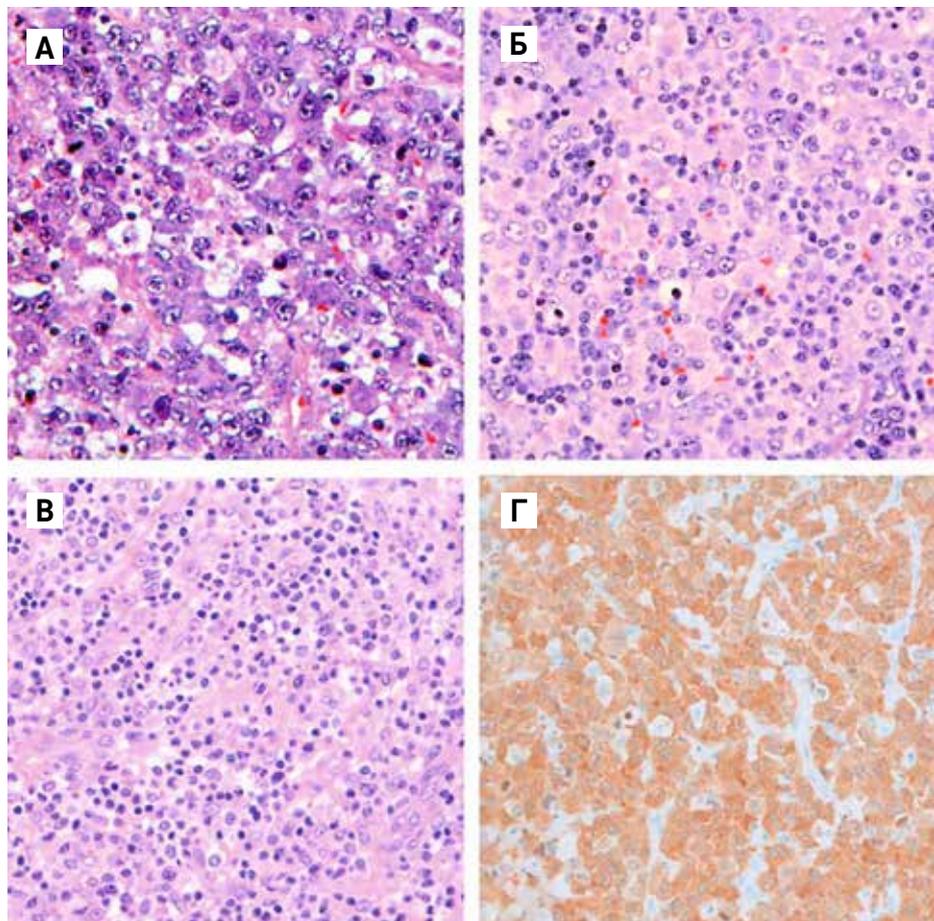
димеризации, который в химерном белке NPM::ALK обеспечивает аутофосфорилирование и активацию киназы ALK, что способствует связыванию с белками-адаптерами и запускает дальнейшие внутриклеточные события [11, 14].

Ген *NPM1* является не единственным возможным партнером *ALK* в ALK<sup>+</sup> АККЛ. В рамках данной нозологии также возможно слияние *ALK* с *ALO17* [15], *TFG* (варианты short, long, extra long, в зависимости от задействованного фрагмента 5'-конца *TFG*) [16], *TPM3*, *TPM4* [17, 18], *MYN9* [19], *CLTC* [20], *ATIC* [21], *MSN* [22]. Ключевым последствием образования химерных транскриптов с участием ALK являются димеризация и фосфорилирование киназы, что приводит к активации различных молекулярных каскадов. Варианты химерных генов, встречающихся в АККЛ, и частота их встречаемости приведены в таблице.

Интересно, что химерные гены *NPM1::ALK* и *ATIC::ALK* в форме циркулирующей ДНК были обнаружены в крови здоровых людей, не страдающих онкологическими заболеваниями [25, 26], это позволяет предположить, что онкогенная форма ALK, приобретающая aberrantную активность в составе химерного гена, является необходимым, но недостаточным условием развития онкологического процесса (в пользу этого свидетельствует тот факт, что изолированная aberrantная активность ALK приводит к остановке

**Рисунок 1**  
Морфология и некоторые черты иммунофенотипа ALK<sup>+</sup> АККЛ  
А – общий морфологический тип, окраска гематоксилином и эозином, × 40; Б – лимфогистиоцитарный вариант редкого морфологического типа, окраска гематоксилином и эозином, × 40; В – мелкоклеточный вариант редкого морфологического типа, окраска гематоксилином и эозином, × 40; Г – экспрессия ALK, × 40

**Figure 1**  
Morphologic and some immunophenotypic features of ALK-positive anaplastic large cell lymphoma (ALK<sup>+</sup> ALCL)  
A – common morphological pattern, hematoxylin & eosin staining, × 40; Б – rare lymphohistiocytic morphological pattern, hematoxylin & eosin staining, × 40; В – rare small cell morphological pattern, hematoxylin & eosin staining, × 40; Г – ALK expression, × 40



**Таблица**

Варианты хромосомных аномалий с участием *ALK* в *ALK<sup>+</sup>* АККЛ [23, 24]

**Table**

Chromosomal abnormalities involving *ALK* in *ALK<sup>+</sup>* ALCL [23, 24]

Хромосомная аномалия Chromosomal abnormality	Ген-партнер Partner gene	%
t(2;5)(p23;q35)	<i>NPM1</i>	84
t(1;5)(q25;p24)	<i>TPM3</i>	13
inv(2)(p23;q35)	<i>AT1C</i>	1
t(2;3)(p23;q21)	<i>TFG</i> Xlong <i>TFG</i> Long <i>TFG</i> Short	< 1
t(2;17)(p23;q23)	<i>CLTC</i>	< 1
t(2;X)(p23;q11-12)	<i>MSN</i>	< 1
t(2;19)(p23;q13.1)	<i>TPM4</i>	< 1
t(2;22)(p23;q11.2)	<i>MYH9</i>	< 1
t(2;17)(p23;q25)	<i>ALQ17</i>	< 1

Note. *ALK<sup>+</sup>* ALCL – *ALK*-positive anaplastic large cell lymphoma.

клеточного цикла и клеточному старению, которые обусловлены действием таких белков-супрессоров опухолевого роста, как p16, p53 и Rb, нарушение функции которых, по всей видимости, необходимо для развития злокачественного процесса под действием *ALK* [27, 28]).

Хромосомные аномалии обнаруживаются в 58% *ALK<sup>+</sup>* АККЛ, наиболее распространенными являются увеличение числа копий 17q, 17q24-qter, 7p, 6q и потеря 4q13-q21, 11q14, 13q [29].

**Патогенез**

Наиболее полно в контексте патогенеза *ALK<sup>+</sup>* АККЛ изучена онкогенная роль киназы *ALK*. Показано, что под ее действием в клетках злокачественных новообразований происходят индукция их пролиферации, перестройка цитоскелета, клеточной миграции, повышение жизнеспособности клеток [11]. При этом большинство исследований было выполнено на клетках, несущих наиболее распространенную транслокацию t(2;5)(p23;q35) и экспрессирующих химерный белок NPM::ALK. Как уже было сказано, ведущую роль в приобретении *ALK* аберрантной активности играют его димеризация и трансфосфорилирование, возникающие в результате слияния с белком NPM. Как правило, другие 5'-партнеры гена *ALK* также обеспечивают активацию белка *ALK* за счет димеризации [11].

Современные исследования выделяют 3 основных сигнальных пути, активируемых в клетках *ALK<sup>+</sup>* АККЛ: Ras/ERK, JAK3/STAT3, PI3K/Akt. При этом усиление пролиферации клеток связано преимущественно с активностью пути Ras/ERK, а изменение фенотипа клеток и их выживание – с путями JAK3/STAT3 и PI3K/Akt. Кроме того, показано взаимодействие NPM::ALK с PLCγ [11].

В рамках каскада Ras/ERK NPM::ALK взаимодействует с белками-адаптерами, имеющими

SH2-домен или домен связывания фосфотиروزина. К этим белкам относятся IRS1, SRC и SHC. Далее при участии IRS1 и SRC происходит активация сигнального каскада Ras/Raf/MEK/ERK. Кроме того, белковый комплекс SHP2-GRB2 взаимодействует с *ALK* и SHC и посредством белков SOS и SRC оказывает активирующее влияние на тот же каскад. Одним из последствий активации пути Ras/ERK является активация mTOR, мишенями которой, в свою очередь, являются белки p70S6K, S6RP и EIF4EBP1, задействованные в процессах трансляции и биогенеза рибосом [30]. Кроме того, под действием компонентов пути Ras/ERK происходит повышение активности циклинов A и D1, что приводит к ускорению продвижения по клеточному циклу. NPM::ALK также опосредует фосфорилирование JNK, что приводит к активации транскрипционных факторов семейства AP-1, в частности c-JUN. Последнее также способствует ускорению пролиферации клеток за счет увеличения активности циклина D1 и инактивации белка p21, относящегося к ингибиторам циклин-зависимых киназ [11, 31–35]. Кроме того, BAF3, относящийся к семейству AP-1, стимулирует экспрессию субъединиц IL-2R [36]. Известно, что IL-2 обеспечивает созревание, пролиферацию и выживание T-клеток [37]. Несмотря на то, что выработка IL-2 клетками АККЛ снижена (вероятно, это связано с выработкой IL-10, подавляющего IL-2), он может вырабатываться клетками опухолевого микроокружения, кроме того, клетки АККЛ способны вырабатывать IL-15, также стимулирующий IL-2R [36]. Информация о взаимодействии NPM::ALK и сигнального пути Ras/ERK суммирована на рисунке 2.

С NPM::ALK также напрямую взаимодействует PLCγ, что приводит к выработке DAG и IP3 и повышению уровня внутриклеточного кальция, в результате чего активируется PKC, оказывающая стимулирующее воздействие на путь Ras/ERK [38].

Взаимодействие NPM::ALK с сигнальным путем JAK3/STAT3 заключается в прямой или JAK3-опосредованной активации STAT3 [39]. Мишенями STAT3 являются белки-регуляторы апоптоза BCL2, BCL-X<sub>L</sub> и MCL1, транскрипционный фактор C/EBPβ, белок сурвивин, задействованный в регуляции апоптоза и сборке веретена деления, а также различные циклины [11]. Кроме того, одним из эффектов активации сигнального пути JAK3/STAT3 является активация и рекрутирование метилтрансферазы DNMT1 на промоторы некоторых генов, что приводит к их гиперметилированию и эпигенетическому сайленсингу (например, это показано для гена, кодирующего белок SHP1, способный дефосфорилировать и инактивировать *ALK* и адаптерные белки) [40–42]. Последствия активации сигнального пути JAK3/STAT3 в клетках *ALK<sup>+</sup>* АККЛ представлены на рисунке 3.

Сигнальный каскад PI3K/Akt задействован в повышении пролиферативного потенциала и жизнеспособности клеток АККЛ. После взаимодействия с NPM::ALK PI3K активирует AKT1 и AKT2. Данные белки, в свою очередь, активируют mTOR, что приводит к активации рибосомальных белков S6K1 и S6RP и инактивации EIF4EBP1, и подавляют функцию таких проапоптотических белков, как BAD, а также угнетают FOXO3A-опосредованную транскрипцию некоторых проапоптотических белков (например, BIM) и ингибитора циклин-зависимых киназ p27 [11, 43]. Ингибирование FOXO3A также оказывает стимулирующее действие на циклин D2 [11, 44]. Информация о роли сигнального пути PI3K/Akt в патогенезе АККЛ представлена на *рисунке 4*.

Под действием химерного белка NPM::ALK также происходит изменение формы клеток и увеличивается их способность к миграции [45–47]. Это объясняется деполимеризацией актиновых филаментов, сборка которых регулируется такими белками, как SRC и SHP2, а также BCAR1 и потерей связи клеток с внеклеточным матриксом [33, 45, 48]. Кроме того, ALK модулирует активность Rho-ГТФаз посредством фосфорилирования белков семейства Vav, относящихся к факторам обмена гуаниновых нуклеотидов (GEFs), а также воздействия на других представителей GEFs и GAPs (ГТФаза-активирующие белки). Это приводит к активации белка RAC1, что способствует миграции и инвазии злокачественных клеток [11, 49, 50].

Еще одним сигнальным путем, активность которого была показана в клетках АККЛ, является NF-κB [51], оказывающий влияние на пролиферацию и выживание клеток, а также ангиогенез в различных злокачественных опухолях [52]. Семейство NF-κB состоит из 5 белков: RelA(p65), RelB, c-Rel, NFKB1 (p50 и его прекурсор p105), NFKB2 (p52 и его прекурсор p100), при этом активные транскрипционные факторы этого семейства образуются при формировании димеров из белков семейства NF-κB [53, 54]. Выделяют канонический и неканонический пути образования активных транскрипционных факторов семейства NF-κB. В отсутствие внешнего сигнала белки семейства NF-κB пребывают в цитоплазме в виде неактивных димеров (в рамках канонического пути димер p105-RelA/p65 дополнительно связан с ингибирующей молекулой IκBα, в рамках неканонического пути в цитоплазме присутствует димер p100-RelB). При передаче сигнала по каноническому пути происходит активация комплекса киназ IKK (IKKα, IKKβ, IKKγ), который фосфорилирует IκBα и p105. Фосфорилирование этих белков приводит к их убиквитинированию, протеасомной деградации IκBα и ограниченному протеолизу p105 с образова-

нием p50, в результате чего димер p50-RelA получает возможность транслоцироваться в ядро. При передаче сигнала по неканоническому пути происходит активация NF-κB-индуцирующей киназы (NIK), которая фосфорилирует и активирует IKKα, что приводит к фосфорилированию, убиквитинированию и ограниченному протеолизу p100 с образованием p52, после чего комплекс p52-RelB транслоцируется в ядро [51, 52]. В исследовании Wang и соавт. [51] в клетках АККЛ (как ALK<sup>+</sup>, так и ALK<sup>-</sup>) была обнаружена ядерная аккумуляция p52, свидетельствующая об активации NF-κB по неканоническому пути. В то же время не во всех клеточных линиях была выявлена стабилизация белка NIK, считающаяся ключевым этапом для активации NF-κB по неканоническому пути. Предполагается, что под действием компонентов сигнального пути JAK3/STAT3, активируемого под действием химерного белка NPM::ALK в большинстве ALK<sup>+</sup> АККЛ, происходит усиление экспрессии NFKB2 (p100/p52), что способствует активации NF-κB по неканоническому пути. Сигнальный путь JAK3/STAT3 также приводит к экспрессии на мембране клетки CD30, что является одним из ключевых иммунофенотипических признаков АККЛ (при этом в клетках ALK<sup>+</sup> АККЛ передача сигнала от CD30 заблокирована химерным белком NPM::ALK). В более ранних работах также было показано, что к аномальной активации NF-κB по неканоническому пути могут также приводить мутации генов, кодирующих TRAF3 и NIK (в классической лимфоме Ходжкина) [55], что свидетельствует о необходимости дальнейшего изучения механизмов активации NF-κB в АККЛ. На *рисунке 5* представлены взаимодействие NPM::ALK с сигнальным путем NF-κB посредством путей JAK3/STAT3 и Ras/ERK, а также влияние CD30-опосредованного сигналинга на путь NF-κB.

Неоднозначным остается вопрос гистогенеза ALK<sup>+</sup> АККЛ. ALK<sup>+</sup> АККЛ относится к периферическим Т-клеточным лимфомам, так как она экспрессирует CD4 и CD30 (реже CD8), а также цитотоксические белки (гранзим В, перфорин), соответствует по профилю экспрессии генов зрелым Т-лимфоцитам и в основном локализуется в лимфатических узлах и других периферических тканях, но не в тимусе [56]. Эти признаки долгое время позволяли с уверенностью считать предшественниками ALK<sup>+</sup> АККЛ зрелые активированные Т-лимфоциты [4, 23, 57]. Другие авторы выдвигали предположения о происхождении ALK<sup>+</sup> АККЛ от регуляторных Т-лимфоцитов (T<sub>reg</sub>-клетки) из-за экспрессии Foxp3, CD25 и синтеза клетками лимфомы IL-10 и TGFβ или Т-хелперов 17 (Th17-клетки) из-за выработки IL-17 [58–60]. Однако позднее появились работы, сообщающие о сходстве профиля экспрессии генов в клетках ALK<sup>+</sup> АККЛ с профилем экспрессии генов в гемопоэ-

Рисунок 2

Роль сигнального пути Ras/ERK в патогенезе ALK<sup>+</sup> АККЛ. По Chiarle и соавт. [11], с изменениями

Figure 2

The role of the Ras/ERK signaling pathway in the pathogenesis of ALK<sup>+</sup> ALCL. Adapted from Chiarle et al. [11]

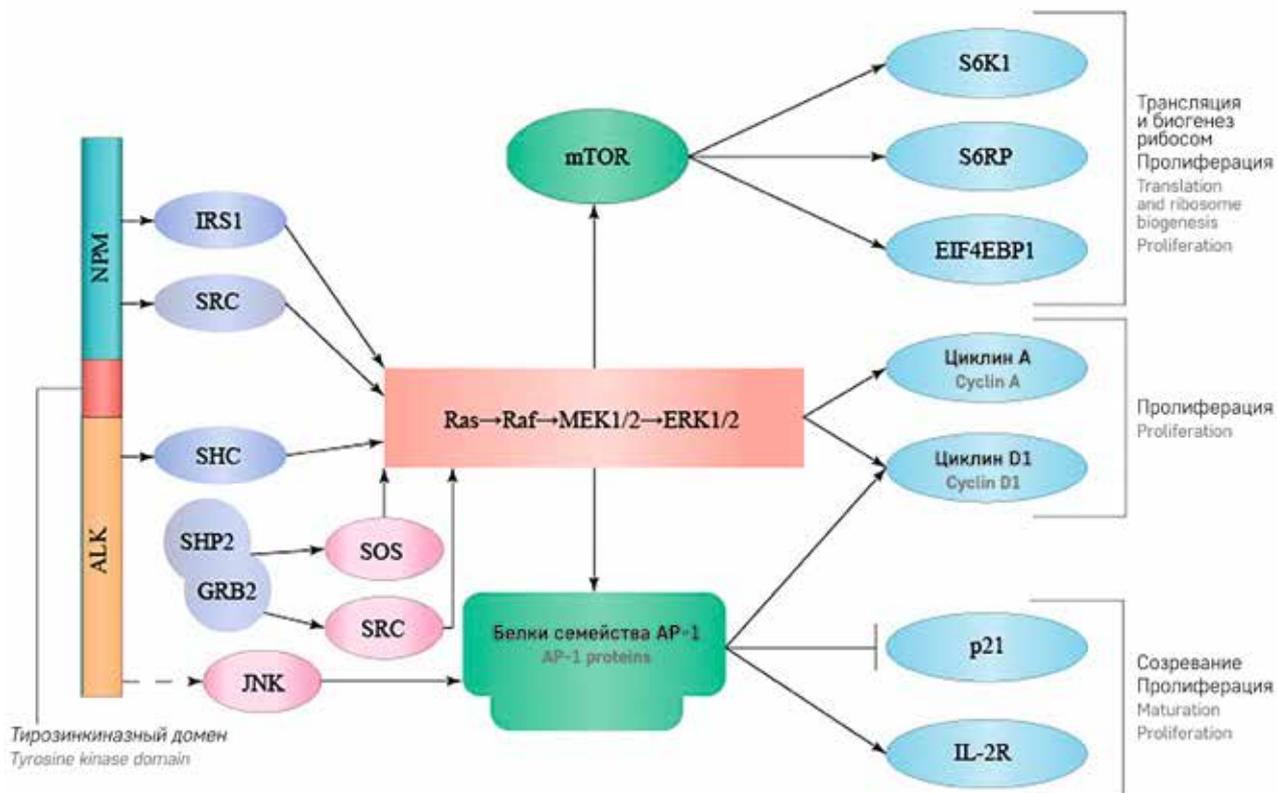


Рисунок 3

Роль сигнального пути JAK3/STAT3 в патогенезе АККЛ. По Chiarle и соавт. [11], с изменениями

Figure 3

The role of the JAK3/STAT3 signaling pathway in the pathogenesis of ALCL. Adapted from Chiarle et al. [11]

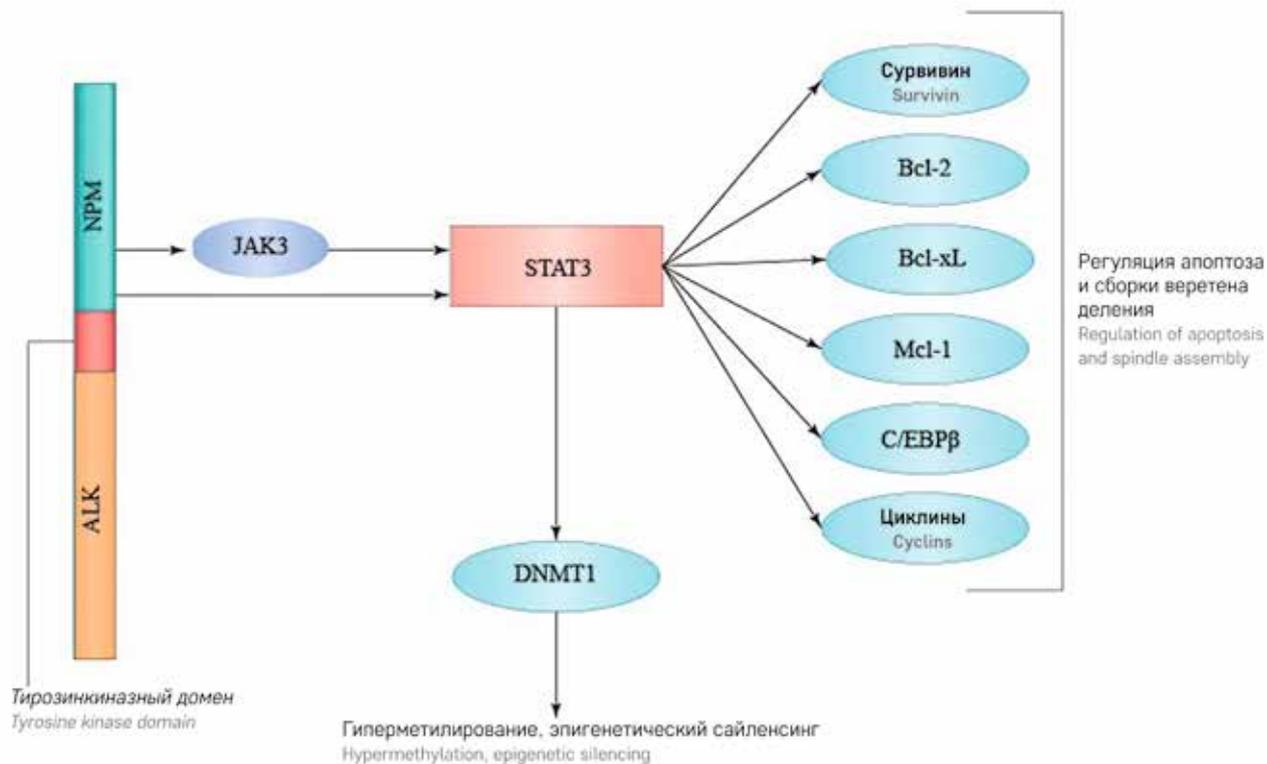
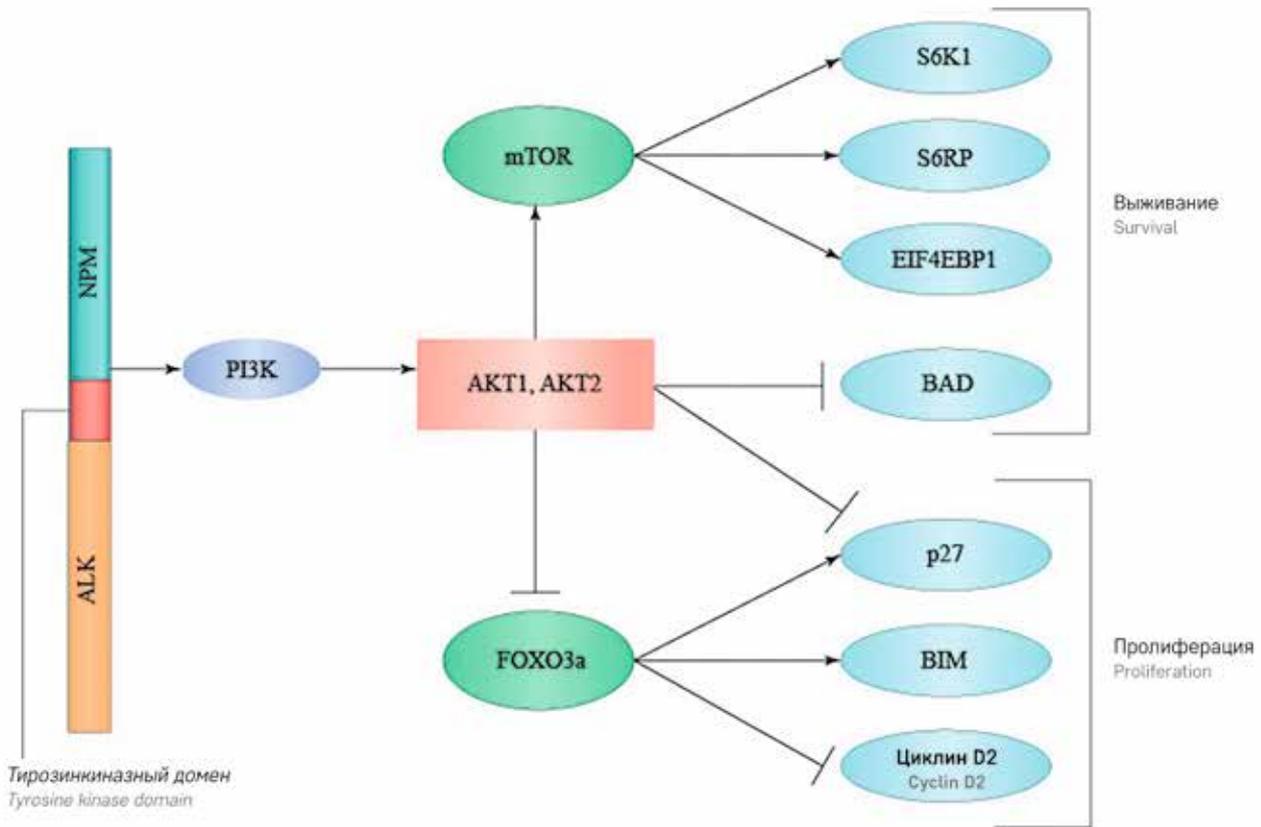


Рисунок 4

Роль сигнального пути PI3K/Akt в патогенезе АККЛ. По Chiarle и соавт. [11], с изменениями

Figure 4

The role of the PI3K/Akt signaling pathway in the pathogenesis of ALCL. Adapted from Chiarle et al. [11]



тических стволовых клетках или ранних тимических предшественниках (early thymic progenitors, ETP), это свидетельствует о том, что злокачественная трансформация может происходить на более ранних стадиях развития Т-клеток, происходящих в тимусе [61, 62]. В пользу этого предположения также свидетельствует выявление в ALK<sup>+</sup> АККЛ нарушения или отсутствия перестройки β-цепи Т-клеточного рецептора (T-cell receptor, TCR), что в нормальных условиях не позволяет Т-лимфоцитам выжить и продолжить развитие [58]. Все это позволяет предположить, что клетки ALK<sup>+</sup> АККЛ имеют тимическое происхождение и за счет экспрессии мощного фактора выживания обладают способностью развиваться и выходить в периферическую циркуляцию, несмотря на нарушение процессов перестройки TCR [56]. В работе Hassler и соавт. для определения гистогенеза использовалось сравнение метиломов клеток ALK<sup>+</sup> АККЛ и Т-лимфоцитов на разных этапах развития (по мнению некоторых авторов, исследование профиля метилирования является более достоверным для определения гистогенеза злокачественных новообразований, чем изучение профиля экспрессии генов [63]). В результате было показано, что клетки ALK<sup>+</sup> АККЛ по профилю метилирования демонстрируют сходство с ETP [64]. В работе

Malcolm и соавт. клетки ALK<sup>+</sup> АККЛ были разделены на несколько групп по статусу перестройки генов различных цепей TCR: TCR germline (TCR GL) ( $\gamma^-$ ,  $\delta^-$ ,  $\beta^{-DJ}$ ), TCR $\alpha\beta$  ( $\gamma^{VJ}$ ,  $\delta^-$ ,  $\beta^{VDJ}$ ), TCR $\alpha\beta$  ( $\gamma^{VJ}$ ,  $\delta^{VDJ}$ ,  $\beta^{DJVDJ}$ ) и TCR $\gamma$  only ( $\gamma^{VJ}$ ,  $\delta^-$ ,  $\beta^{-DJ}$ ). При этом статус перестройки генов цепей TCR позволяет определить этапы развития Т-лимфоцитов, на которых происходит онкогенная трансформация: клетки TCR GL возникают на этапе ETP, TCR $\gamma\delta$  – на этапе пре-Т-клеток, TCR $\alpha\beta$  и TCR $\gamma$  – на этапе дважды позитивных (double positive) Т-клеток (рисунки 6). Преимущественное возникновение ALK<sup>+</sup> АККЛ у детей и молодых взрослых (в этом возрасте наиболее активно происходят процессы развития в тимусе) также свидетельствует в пользу ее появления на ранних этапах развития Т-лимфоцитов [64].

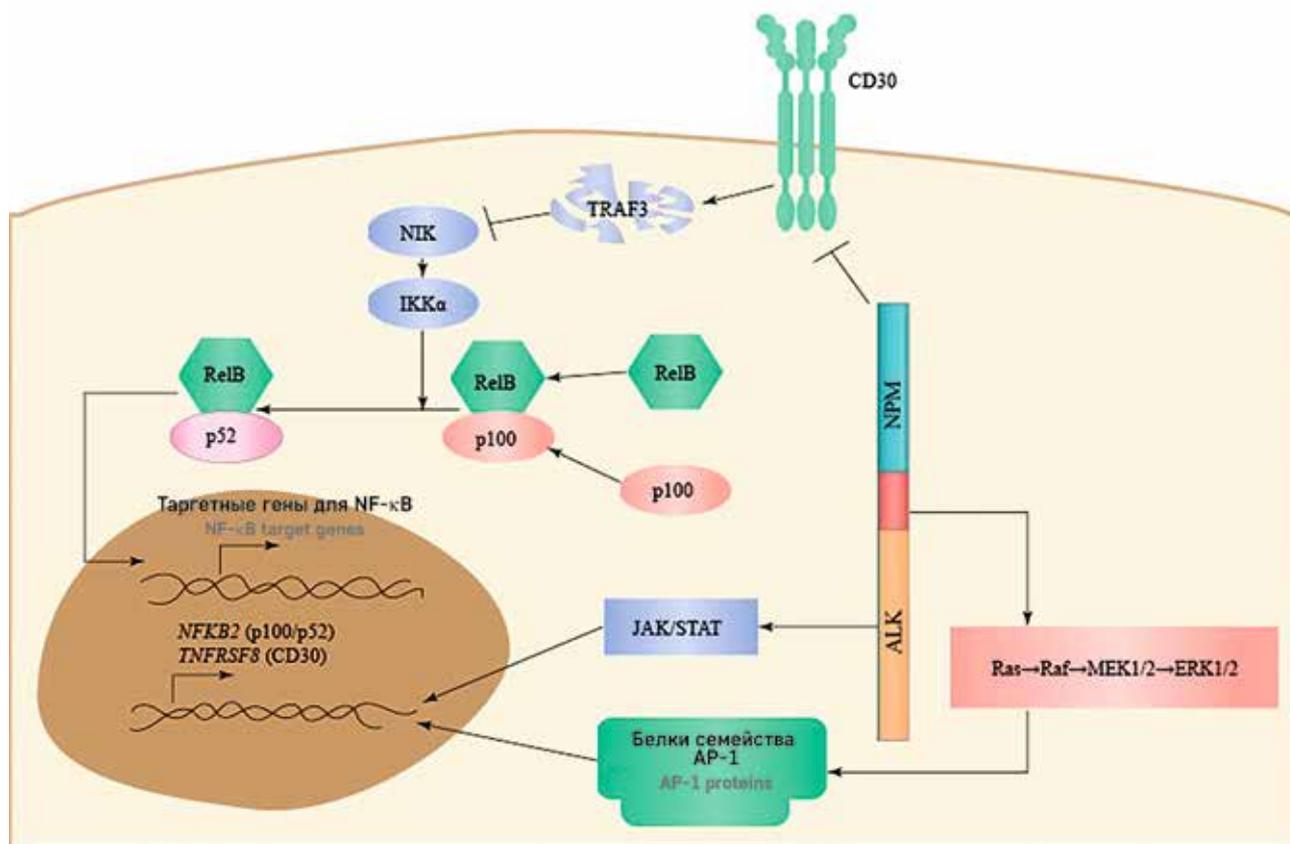
На роль фактора, способствующего выживанию, развитию и выходу из тимуса клеток АККЛ, может претендовать NPM::ALK. В эксперименте на мышинной модели Т-лимфоциты, несущие соответствующий химерный ген, могут выживать при отсутствии фермента RAG, отвечающего за перестройку TCR [58]. Показано, что NPM::ALK может активировать сигнальный путь Notch1, определяющий выживание Т-лимфоцитов в процессе β-селекции, а также усиливать экспрессию белков CD71

Рисунок 5

Сигнальный путь NF-κB и CD30-опосредованный сигналинг в клетках ALK<sup>+</sup> АККЛ. По Chiarle и соавт. [11] и Wang и соавт. [51], с изменениями

Figure 5

The NF-κB signaling pathway and CD30-mediated signaling in ALK<sup>+</sup> ALCL cells. Adapted from Chiarle et al. [11] and Wang et al. [51]



и CD98, которые являются транспортерами питательных веществ, необходимыми для массивной пролиферации лимфоцитов, происходящей после β-селекции. Таким образом, по всей видимости, онкогенный сигналинг, обусловленный NPM::ALK, может имитировать сигналинг от пре-TCR, что позволяет произойти перестройке α-цепи TCR без предшествовавшей надлежащей перестройки β-цепи TCR [58] (рисунк 6).

Исследование онкогенного сигналинга также позволяет пролить свет на формирование иммунофенотипа клеток АККЛ. Экспрессия гранзима В, перфорина, CD4, CD30, EMA, а также отсутствие экспрессии CD3 и редкая экспрессия CD8 не позволяют однозначно отнести их к определенной группе Т-клеток [65, 66]. Кроме того, в клетках ALK<sup>+</sup> АККЛ обнаруживается экспрессия IL-17 и IL-22, что является характерным для Th17-клеток [67, 68]. Это объясняется тем, что формирование Th17-клеток происходит под действием IL-6 и TGFβ, при этом NPM::ALK может стимулировать аутокринную продукцию IL-6 [60]. NPM::ALK также стимулирует экспрессию транскрипционного фактора Foxp3 и выработку IL-10 и TGFβ клетками АККЛ посредством активации STAT3, что способствует приобретению клетками АККЛ сход-

ства с T<sub>reg</sub>-лимфоцитами, однако происхождение АККЛ от T<sub>reg</sub>-клеток в свете данных о роли NPM::ALK в формировании иммунофенотипа лимфомы представляется сомнительным [11, 59, 69]. Выработка перфорина и гранзима В, характерная для цитотоксических Т-лимфоцитов, также регулируется за счет NPM::ALK [60, 70]. Как уже было сказано, профиль экспрессии генов в клетках АККЛ не соответствует активированным Т-лимфоцитам, при этом в АККЛ отмечается экспрессия CD30 и EMA [56]. Было показано, что экспрессия CD30 в ALK<sup>+</sup> АККЛ активируется под действием сигнала, передаваемого от NPM::ALK посредством ERK1, ERK2 И JUNB, а также STAT3 [71, 72]. Описанная некоторыми авторами экспрессия маркеров миелоидной дифференцировки (CD13, HLA-DR) в ALK<sup>+</sup> АККЛ [73] может объясняться тем, что на стадии ЕТР, на которой, возможно, происходит злокачественная трансформация, клетки не являются окончательно коммитированными в направлении Т-лимфоцитов и обладают способностью развиваться в том числе в клетки миелоидного ряда [64].

Для ALK<sup>+</sup> характерна активная экспрессия генов различных киназ (*LCK*, *PKC*, *VAV2*, *NKIAMRE*) и антиапоптотических белков (*NIP-1*, *NIP-3*, *PAR3*, *AATF*)

## Рисунок 6

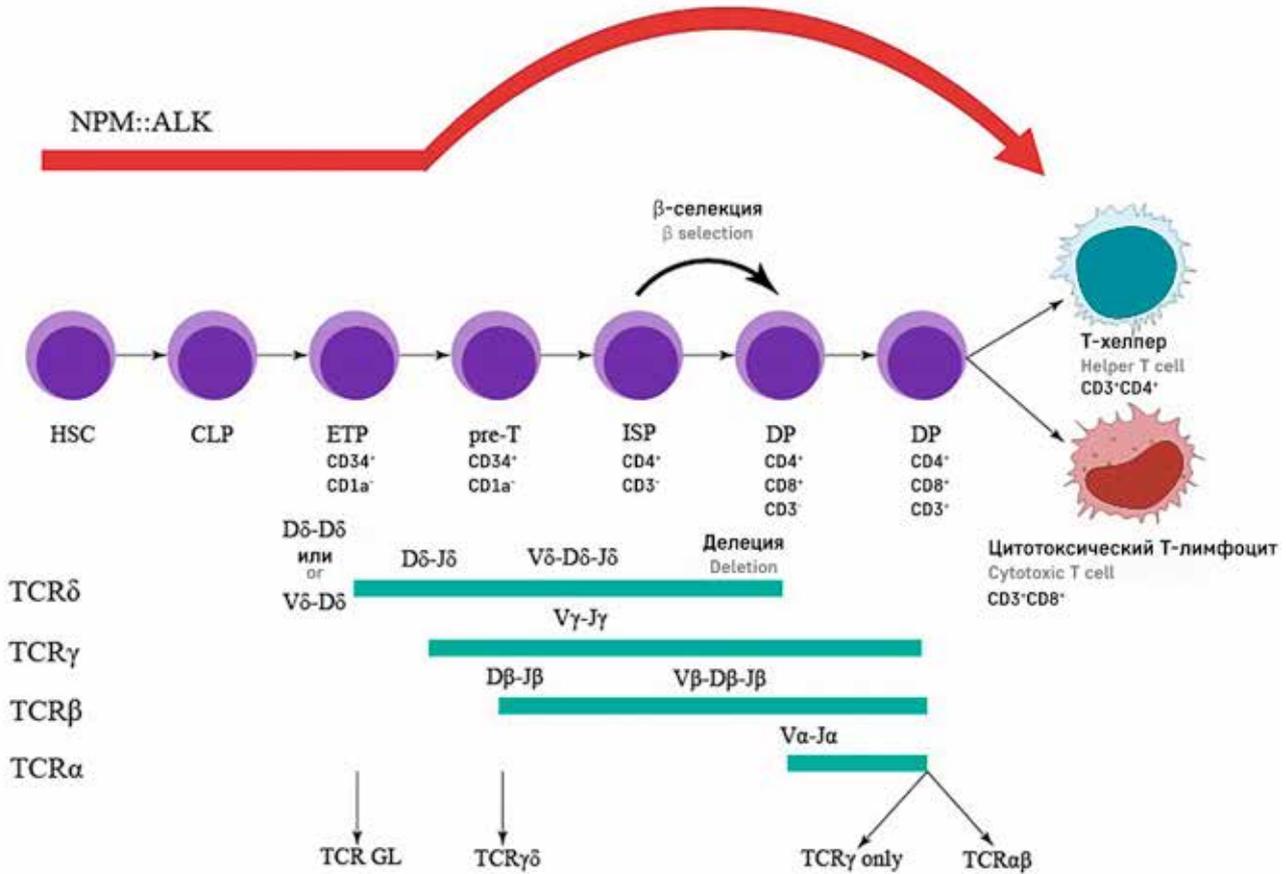
Гистогенез АККЛ в контексте развития Т-лимфоцитов, роль NPM::ALK. По Turner [79] и Malcolm и соавт. [58], с изменениями

HSC – гемопоэтическая стволовая клетка, CLP – общий лимфоидный предшественник, pre-T – пре-Т-лимфоцит, DP – дважды позитивный Т-лимфоцит

## Figure 6

ALCL histogenesis and T cell development. The role of NPM::ALK. Adapted from Turner et al. [79] and Malcolm et al. [58]

HSC – hematopoietic stem cell; CLP – common lymphoid progenitor; ETP – early thymic progenitor; pre-T – pre-T cell; DP – double positive T cell



[74], а также генов, задействованных в процессах пролиферации (*FOS*, *JUN*, *MYC*) [31], *CCND3* (циклин D3) [74, 75], *SYK*, *LYN*, *CDC37*, *PRF1*, *IL1RAP*, *ILR2A*, *GAS1*, *BCL3*, *BCL6*, *PTPN12*, *CEBPB*, *SERPINA1*, *TMEM158* [74–77]), и генов, связанных с трансэндотелиальной миграцией лейкоцитов и функционированием адгезивных контактов. Большая часть последних задействована в реализации сигнального пути Wnt/β-catenin. Нарушение регуляции функции β-catenin связано с утратой адгезивных контактов и может объяснять частые экстранодальные поражения при ALK<sup>+</sup> АККЛ [76]. При рецидивирующем и безрецидивном течении болезни клетки ALK<sup>+</sup> АККЛ демонстрируют различные профили экспрессии генов. В случае рецидивирующей лимфомы отмечается повышенная экспрессия генов *FAM179A*, *ITGB7*, *MYOF1*, *SLC40A1* (ферропортин-1), *PTPN22*, *ROGDI*, задействованных в регуляции иммунного ответа, активации и пролиферации Т-лимфоцитов. В случае безрецидивного течения обнаруживается более активная экспрессия *INHBA*, *GPC6*, *SULF1*, *FN1*, *PLAU*, *FAP* – генов, задействованных в

отложении и организации внеклеточного матрикса (возможно, результатом этого является формирование микроокружения, неблагоприятного для клеток опухоли) [78].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ALK<sup>+</sup> АККЛ представляет собой периферическую Т-клеточную лимфому, в основе развития которой лежит перестройка гена, кодирующего рецепторную тирозинкиназу. Уникальность патогенеза данного заболевания заключается в том, что генетический дефект возникает в Т-лимфоцитах на этапе их развития в тимусе, после чего под действием дополнительного иммунного стимула малигнизированные клетки выходят в периферическую циркуляцию. При этом об особой роли тимуса в патогенезе ALK<sup>+</sup> АККЛ свидетельствует развитие заболевания почти исключительно у детей и молодых взрослых, т.е. в том возрасте, когда данный орган еще не подвержен полной инволюции. На сегодняшний день в клинической практике активно

исследуется применение таргетных препаратов, ингибирующих тирозинкиназы (кризотиниб и другие анти-ALK-препараты), а исследование молекулярных механизмов развития ALK<sup>+</sup> АККЛ может способствовать изменению подхода к стратификации на группы риска для выбора оптимальной тактики лечения.

#### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

#### ORCID

**Abramov D.S.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3664-2876>

**Fedorova A.S.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4699-1730>

**Volchikov E.V.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2574-1636>

**Myakova N.V.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4779-1896>

**Konovalov D.M.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7732-8184>

## Литература

- Lowe E.J., Gross T.G. Anaplastic large cell lymphoma in children and adolescents. *Pediatr Hematol Oncol* 2013; 30 (6): 509–19. DOI: 10.3109/08880018.2013.805347
- Stein H., Foss H.D., Durkop H., Marafioti T., Delsol G., Pulford K., et al. CD30<sup>+</sup> anaplastic large cell lymphoma: a review of its histopathologic, genetic, and clinical features. *Blood* 2000; 96 (12): 3681–95. DOI: 10.1182/BLOOD.V96.12.3681
- Falini B., Lamant L., Campo E., Jaffe E.S., Gascoyne R.D., Stein H., et al. Anaplastic large cell lymphoma, ALK positive. In: Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L., Jaffe E.S., Pileri S.A., Stein H. (eds.). *Who Classification of Tumors of Hematopoietic and Lymphoid Tissues*. IARC: Lyon (France); 2017. Pp. 413–418.
- Benharroch D., Meguerian-Bedoyan Z., Lamant L., Amin C., Brugières L., Terrier-Lacombe M.J., et al. ALK-positive lymphoma: A single disease with a broad spectrum of morphology. *Blood* 1998; 91 (6): 2076–84. DOI: 10.2/JQUERY.MIN.JS
- Lamant L., McCarthy K., D'Amore E., Klapper W., Nakagawa A., Fraga M., et al. Prognostic impact of morphologic and phenotypic features of childhood ALK-positive anaplastic large-cell lymphoma: results of the ALCL99 study. *J Clin Oncol* 2011; 29 (35): 4669–76. DOI: 10.1200/JCO.2011.36.5411
- Seidemann K., Tiemann M., Schrappe M., Yakisan E., Simonsitsch I., Janka-Schaub G., et al. Short-pulse B-non-Hodgkin lymphoma-type chemotherapy is efficacious treatment for pediatric anaplastic large cell lymphoma: a report of the Berlin-Frankfurt-Münster Group Trial NHL-BFM 90. *Blood* 2001; 97 (12): 3699–706. DOI: 10.1182/BLOOD.V97.12.3699
- Tole S., Wheaton L., Alexander S. Pediatric Anaplastic Large Cell Lymphoma – A Review. *Oncol Hematol Rev* 2018; 14 (1): 21–7.
- Morris S.W., Naeve C., Mathew P., James P.L., Kirstein M.N., Cui X., et al. ALK, the chromosome 2 gene locus altered by the t(2;5) in non-Hodgkin's lymphoma, encodes a novel neural receptor tyrosine kinase that is highly related to leukocyte tyrosine kinase (LTK). *Oncogene* 1997; 14 (18): 2175–88. DOI: 10.1038/SJ.ONC.1201062
- Morris S.W., Kirstein M.N., Valentine M.B., Dittmer K.G., Shapiro D.N., Saltman D.L., et al. Fusion of a Kinase Gene, ALK, to a Nucleolar Protein Gene, NPM, in Non-Hodgkin's Lymphoma. *Science* 1994; 263 (5151): 1281–4. DOI: 10.1126/SCIENCE.8122112
- Iwahara T., Fujimoto J., Wen D., Cupples R., Bucay N., Arakawa T. et al. Molecular characterization of ALK, a receptor tyrosine kinase expressed specifically in the nervous system. *Oncogene* 1997; 14 (4): 439–49. DOI: 10.1038/SJ.ONC.1200849
- Chiarle R., Voena C., Ambrogio C., Piva R., Inghirami G. The anaplastic lymphoma kinase in the pathogenesis of cancer. *Nat Rev Cancer* 2008; 8 (1): 11–23. DOI: 10.1038/NRC2291
- Kinney M.C., Higgins R.A., Medina E.A. Anaplastic large cell lymphoma: twenty-five years of discovery. *Arch Pathol Lab Med* 2011; 135 (1): 19–43. DOI: 10.5858/2010-0507-RAR.1
- Ladanyi M., Cavalchire G. Molecular variant of the NPM-ALK rearrangement of Ki-1 lymphoma involving a cryptic ALK splice site. *Genes Chromosomes Cancer* 1996; 15 (3): 173–7. DOI: 10.1002/(sici)1098-2264(199603)15:3<173::aid-gc-c5>3.0.co;2-#
- Grisendi S., Mecucci C., Falini B., Pandolfi P.P. Nucleophosmin and cancer. *Nat Rev Cancer* 2006; 6 (7): 493–505. DOI: 10.1038/NRC1885
- Cools J., Wlodarska I., Somers R., Mentens N., Peddeutour F., Maes B. et al. Identification of novel fusion partners of ALK, the anaplastic lymphoma kinase, in anaplastic large-cell lymphoma and inflammatory myofibroblastic tumor. *Genes Chromosomes Cancer* 2002; 34 (4): 354–62. DOI: 10.1002/GCC.10033
- Hernández L., Beà S., Bellosillo B., Pinyol M., Falini B., Carbone A. et al. Diversity of genomic breakpoints in TFG-ALK translocations in anaplastic large cell lymphomas: identification of a new TFG-ALK(XL) chimeric gene with transforming activity. *Am J Pathol* 2002; 160 (4): 1487–94. DOI: 10.1016/S0002-9440(10)62574-6
- Lamant L., Dastugue N., Pulford K., Delsol G., Mariamé B. A new fusion gene *TPM3-ALK* in anaplastic large cell lymphoma created by a (1;2)(q25;p23) translocation. *Blood* 1999; 93 (9): 3088–95. DOI: 10.1182/blood.v93.9.3088.409k30\_3088\_3095
- Meech S.J., McGavran L., Odom L.F., Liang X., Maltesen L., Gump J., et al.

- Unusual childhood extramedullary hematologic malignancy with natural killer cell properties that contains tropomyosin 4-anaplastic lymphoma kinase gene fusion. *Blood* 2001; 98 (4): 1209–16. DOI: 10.1182/BLOOD.V98.4.1209
19. Lamant L., Gascoyne R.D., Duplantier M.M., Armstrong F., Raghav A., Chhanabhai M. et al. Non-muscle myosin heavy chain (MYH9): a new partner fused to ALK in anaplastic large cell lymphoma. *Genes Chromosomes Cancer* 2003; 37 (4): 427–32. DOI: 10.1002/GCC.10232
  20. Touriol C., Greenland C., Lamant L., Pulford K., Bernard F., Rousset T. et al. Further demonstration of the diversity of chromosomal changes involving 2p23 in ALK-positive lymphoma: 2 cases expressing ALK kinase fused to CLTCL (clathrin chain polypeptide-like). *Blood* 2000; 95 (10): 3204–7. DOI: 10.1182/blood.v95.10.3204.010k04\_3204\_3207
  21. Colleoni G.W.B., Bridge J.A., Garicochea B., Liu J., Filippa D.A., Ladanyi M. ATIC-ALK: A novel variant ALK gene fusion in anaplastic large cell lymphoma resulting from the recurrent cryptic chromosomal inversion, inv(2)(p23q35). *Am J Pathol* 2000; 156 (3): 781–9. DOI: 10.1016/S0002-9440(10)64945-0
  22. Tort F., Pinyol M., Pulford K., Roncador G., Hernandez L., Nayach I., et al. Molecular characterization of a new ALK translocation involving moesin (MSN-ALK) in anaplastic large cell lymphoma. *Lab Invest* 2001; 81 (3): 419–26. DOI: 10.1038/LABINVEST.3780249
  23. Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L., Jaffe E.S., Pileri S.A., Stein H., et al. (eds.). World Health Organization (WHO) classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. IARC: Lyon (France); 2008.
  24. Чернышова Е.В., Абрамов Д.С., Коновалов Д.М., Ларин С.С., Мякова Н.В. Молекулярно-биологические характеристики ALK-позитивной анапластической крупноклеточной лимфомы. *Онкогематология* 2016; (4): 25–31. DOI: 10.17650/1818-8346-2016-11-4-25-31 [Chernyshova E.V., Abramov D.S., Kononov D.M., Larin S.S., Myakova N.V. Molecular biological characteristics of ALK-positive anaplastic large cell lymphoma. *Oncohematology* 2016; (4): 25–31. (In Russ.)].
  25. Maes B., Vanhentenrijk V., Wlodarska I., Cools J., Peeters B., Marynen P., et al. The NPM-ALK and the ATIC-ALK fusion genes can be detected in non-neoplastic cells. *Am J Pathol* 2001; 158 (6): 2185–93. DOI: 10.1016/S0002-9440(10)64690-1
  26. Trümper L., Pfreundschuh M., Bonin F.V., Daus H. Detection of the t(2;5)-associated NPM/ALK fusion cDNA in peripheral blood cells of healthy individuals. *Br J Haematol* 1998; 103 (4): 1138–44. DOI: 10.1046/J.1365-2141.1998.01097.X
  27. McDuff F.K.E., Turner S.D. Aberrant anaplastic lymphoma kinase activity induces a p53 and Rb-dependent senescence-like arrest in the absence of detectable p53 stabilization. *PLoS One* 2011; 6 (3): e17854. DOI: 10.1371/JOURNAL.PONE.0017854
  28. Martinelli P., Bonetti P., Sironi C., Pruneri G., Fumagalli C., Raviele P.R., et al. The lymphoma-associated NPM-ALK oncogene elicits a p16INK4a/pRb-dependent tumor-suppressive pathway. *Blood* 2011; 117 (24): 6617–26. DOI: 10.1182/BLOOD-2010-08-301135
  29. Salaverria I., Beà S., Lopez-Guillermo A., Lespinet V., Pinyol M., Burkhardt B., et al. Genomic profiling reveals different genetic aberrations in systemic ALK-positive and ALK-negative anaplastic large cell lymphomas. *Br J Haematol* 2008; 140 (5): 516–26. DOI: 10.1111/J.1365-2141.2007.06924.X
  30. Marzec M., Kasprzycka M., Liu X., El-Salem M., Halasa K., Raghunath P.N., et al. Oncogenic tyrosine kinase NPM/ALK induces activation of the rapamycin-sensitive mTOR signaling pathway. *Oncogene* 2007; 26 (38): 5606–14. DOI: 10.1038/SJ.ONC.1210346
  31. Wellmann A., Doseeva V., Butscher W., Raffeld M., Fukushima P., Stetler-Stevenson M., et al. The activated anaplastic lymphoma kinase increases cellular proliferation and oncogene up-regulation in rat 1a fibroblasts. *FASEB J* 1997; 11 (12): 965–72. DOI: 10.1096/FASEBJ.11.12.9337149
  32. Fujimoto J., Shiota M., Iwahara T., Seki N., Satoh H., Mori S., et al. Characterization of the transforming activity of p80, a hyperphosphorylated protein in a Ki-1 lymphoma cell line with chromosomal translocation t(2;5). *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996; 93 (9): 4181–6. DOI: 10.1073/PNAS.93.9.4181
  33. Voena C., Conte C., Ambrogio C., Erba E.B., Boccalatte F., Mohammed S., et al. The tyrosine phosphatase Shp2 interacts with NPM-ALK and regulates anaplastic lymphoma cell growth and migration. *Cancer Res* 2007; 67 (9): 4278–86. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-06-4350
  34. Sattler M., Mohi M.G., Pride Y.B., Quinnan L.R., Malouf N.A., Podar K., et al. Critical role for Gab2 in transformation by BCR/ABL. *Cancer Cell* 2002; 1 (5): 479–92. DOI: 10.1016/S1535-6108(02)00074-0
  35. Leventaki V., Drakos E., Medeiros L.J., Lim M.S., Elenitoba-Johnson K.S., Claret F.X., et al. NPM-ALK oncogenic kinase promotes cell-cycle progression through activation of JNK/cJun signaling in anaplastic large-cell lymphoma. *Blood* 2007; 110 (5): 1621–30. DOI: 10.1182/BLOOD-2006-11-059451
  36. Liang H.C., Costanza M., Prutsch N., Zimmerman M.W., Gurnhofer E., Montes-Mojarro I.A., et al. Super-enhancer-based identification of a BATF3/IL-2R-module reveals vulnerabilities in anaplastic large cell lymphoma. *Nat Commun* 2021; 12 (1): 1–12. DOI: 10.1038/s41467-021-25379-9
  37. Malek T.R., Castro I. Interleukin-2 receptor signaling: at the interface between tolerance and immunity. *Immunity* 2010; 33 (2): 153–65. DOI: 10.1016/J.IMMUNI.2010.08.004
  38. Bai R.-Y., Dieter P., Peschel C., Morris S.W., Duyster J. Nucleophosmin-anaplastic lymphoma kinase of large-cell anaplastic lymphoma

- is a constitutively active tyrosine kinase that utilizes phospholipase C- $\gamma$  to mediate its mitogenicity. *Mol Cell Biol* 1998; 18 (12): 6951–61. DOI: 10.1128/MCB.18.12.6951
39. Amin H.M., Medeiros L.J., Ma Y., Feretzaki M., Das P., Leventaki V., et al. Inhibition of JAK3 induces apoptosis and decreases anaplastic lymphoma kinase activity in anaplastic large cell lymphoma. *Oncogene* 2003; 22 (35): 5399–407. DOI: 10.1038/SJ.ONC.1206849
  40. Han Y., Amin H.M., Frantz C., Franko B., Lee J., Lin Q., et al. Restoration of shp1 expression by 5-AZA-2'-deoxycytidine is associated with downregulation of JAK3/STAT3 signaling in ALK-positive anaplastic large cell lymphoma. *Leukemia* 2006; 20 (9): 1602–9. DOI: 10.1038/SJ.LEU.2404323
  41. Zhang Q., Wang H.Y., Marzec M., Raghunath P.N., Nagasawa T., Wasik M.A. STAT3- and DNA methyltransferase 1-mediated epigenetic silencing of SHP-1 tyrosine phosphatase tumor suppressor gene in malignant T lymphocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102 (19): 6948–53. DOI: 10.1073/PNAS.0501959102
  42. Zhang Q., Wang H.Y., Liu X., Wasik M.A. STAT5A is epigenetically silenced by the tyrosine kinase NPM1-ALK and acts as a tumor suppressor by reciprocally inhibiting NPM1-ALK expression. *Nat Med* 2007; 13 (11): 1341–8. DOI: 10.1038/NM1659
  43. Vega F., Medeiros L.J., Leventaki V., Atwell C., Cho-Vega J.H., Tian L., et al. Activation of mammalian target of rapamycin signaling pathway contributes to tumor cell survival in anaplastic lymphoma kinase-positive anaplastic large cell lymphoma. *Cancer Res* 2006; 66 (13): 6589–97. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-3018
  44. Gu T.L., Tothova Z., Scheijen B., Griffin J.D., Gilliland D.G., Sternberg D.W. NPM-ALK fusion kinase of anaplastic large-cell lymphoma regulates survival and proliferative signaling through modulation of FOXO3a. *Blood* 2004; 103 (12): 4622–9. DOI: 10.1182/BLOOD-2003-03-0820
  45. Ambrogio C., Voena C., Manazza A.D., Piva R., Riera L., Barberis L., et al. p130Cas mediates the transforming properties of the anaplastic lymphoma kinase. *Blood* 2005; 106 (12): 3907–16. DOI: 10.1182/BLOOD-2005-03-1204
  46. Horie R., Watanabe M., Ishida T., Koiwa T., Aizawa S., Itoh K., et al. The NPM-ALK oncoprotein abrogates CD30 signaling and constitutive NF- $\kappa$ B activation in anaplastic large cell lymphoma. *Cancer Cell* 2004; 5 (4): 353–64. DOI: 10.1016/S1535-6108(04)00084-4
  47. Moteji A., Fujimoto J., Kotani M., Sakuraba H., Yamamoto T. ALK receptor tyrosine kinase promotes cell growth and neurite outgrowth. *J Cell Sci* 2004; 117 (Pt 15): 3319–29. DOI: 10.1242/JCS.01183
  48. Cussac D., Greenland C., Roche S., Bai R.Y., Duyster J., Morris S.W., et al. Nucleophosmin-anaplastic lymphoma kinase of anaplastic large-cell lymphoma recruits, activates, and uses pp60c-src to mediate its mitogenicity. *Blood* 2003; 103 (4): 1464–71. DOI: 10.1182/BLOOD-2003-04-1038
  49. Piva R., Pellegrino E., Mattioli M., Agnelli L., Lombardi L., Boccalatte F., et al. Functional validation of the anaplastic lymphoma kinase signature identifies CEBPB and Bcl2A1 as critical target genes. *J Clin Invest* 2006; 116 (12): 3171–82. DOI: 10.1172/JCI29401
  50. Colomba A., Courilleau D., Ramel D., Billadeau D.D., Espinos E., Delsol G., et al. Activation of Rac1 and the exchange factor Vav3 are involved in NPM-ALK signaling in anaplastic large cell lymphomas. *Oncogene* 2007; 27 (19): 2728–36. DOI: 10.1038/SJ.ONC.1210921
  51. Wang H., Wei W., Zhang J.P., Song Z., Li Y., Xiao W., et al. A novel model of alternative NF- $\kappa$ B pathway activation in anaplastic large cell lymphoma. *Leukemia* 2020; 35 (7): 1976–89. DOI: 10.1038/S41375-020-01088-Y
  52. Xia L., Tan S., Zhou Y., Lin J., Wang H., Oyang L., et al. Role of the NF- $\kappa$ B-signaling pathway in cancer. *Oncotargets Ther* 2018; 11: 2063–73. DOI: 10.2147/OTT.S161109
  53. Rothwarf D.M., Karin M. The NF- $\kappa$ B activation pathway: a paradigm in information transfer from membrane to nucleus. *Sci STKE* 1999; 1999 (5): RE1. DOI: 10.1126/STKE.1999.5.RE1
  54. Hayden M.S., Ghosh S. Signaling to NF- $\kappa$ B. *Genes Dev* 2004; 18 (18): 2195–224. DOI: 10.1101/GAD.1228704
  55. Otto C., Giefing M., Massow A., Vater I., Gesk S., Schlesner M., et al. Genetic lesions of the TRAF3 and MAP3K14 genes in classical Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol* 2012; 157 (6): 702–8. DOI: 10.1111/J.1365-2141.2012.09113.X
  56. Turner S.D. An Exploration into the Origins and Pathogenesis of Anaplastic Large Cell Lymphoma, Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)-Positive. *Cancers (Basel)* 2017; 9 (10): 14. DOI: 10.3390/cancers9100141
  57. Eckerle S., Brune V., Döring C., Tiacci E., Bohle V., Sundström C., et al. Gene expression profiling of isolated tumour cells from anaplastic large cell lymphomas: insights into its cellular origin, pathogenesis and relation to Hodgkin lymphoma. *Leukemia* 2009; 23 (11): 2129–38. DOI: 10.1038/LEU.2009.161
  58. Malcolm T.I.M., Villarese P., Fairbairn C.J., Lamant L., Trinquand A., Hook C.E., et al. Anaplastic large cell lymphoma arises in thymocytes and requires transient TCR expression for thymic egress. *Nat Commun* 2016; 7: 10087. DOI: 10.1038/NCOMMS10087
  59. Kasprzycka M., Marzec M., Liu X., Zhang Q., Wasik M.A. Nucleophosmin/anaplastic lymphoma kinase (NPM/ALK) oncoprotein induces the T regulatory cell phenotype by activating STAT3. *Proc Natl Acad Sci* 2006; 103 (26): 9964–9. DOI: 10.1073/PNAS.0603507103
  60. Matsuyama H., Suzuki H.I., Nishimori H., Noguchi M., Yao T., Komatsu N., et al. miR-135b mediates NPM-ALK-driven oncogenicity and renders IL-17-producing immunophenotype to anaplastic large cell

- lymphoma. *Blood* 2011; 118 (26): 6881–92. DOI: 10.1182/BLOOD-2011-05-354654
61. Laurent C., Lopez C., Desjobert C., Berrebi A., Damm-Welk C., Delsol G., et al. Circulating t(2;5)-positive cells can be detected in cord blood of healthy newborns. *Leukemia* 2011; 26 (1): 188–90. DOI: 10.1038/LEU.2011.209
  62. Moti N., Malcolm T., Hamoudi R., Mian S., Garland G., Hook C.E., et al. Anaplastic large cell lymphoma-propagating cells are detectable by side population analysis and possess an expression profile reflective of a primitive origin. *Oncogene* 2014; 34 (14): 1843–52. DOI: 10.1038/ONC.2014.112
  63. Fernandez A.F., Assenov Y., Martin-Subero J.I., Balint B., Siebert R., Taniguchi H., et al. A DNA methylation fingerprint of 1628 human samples. *Genome Res* 2011; 22 (2): 407–19. DOI: 10.1101/GR.119867.110
  64. Hassler M.R., Pulverer W., Lakshminarasimhan R., Redl E., Hacker J., Garland G.D., et al. Insights into the Pathogenesis of Anaplastic Large-Cell Lymphoma through Genome-wide DNA Methylation Profiling. *Cell Rep* 2016; 17 (2): 596–608. DOI: 10.1016/J.CELREP.2016.09.018
  65. Bonzheim I., Geissinger E., Roth S., Zettl A., Marx A., Rosenwald A., et al. Anaplastic large cell lymphomas lack the expression of T-cell receptor molecules or molecules of proximal T-cell receptor signaling. *Blood* 2004; 104 (10): 3358–60. DOI: 10.1182/BLOOD-2004-03-1037
  66. Delsol G., Falini B., Müller-Hermelink H.K., Campo E., Jaffe E.S., Gascoyne R.D. Anaplastic large cell lymphoma, ALK-positive. In: Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L., Jaffe E.S., Pileri S.A., Stein H., et al. (eds.). *World Health Organization (WHO) classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues*. IARC: Lyon (France); 2008. Pp. 312–316.
  67. Iqbal J., Weisenburger D.D., Greiner T.C., Vose J.M., McKeithan T., Kucuk C., et al. Molecular signatures to improve diagnosis in peripheral T-cell lymphoma and prognostication in angioimmunoblastic T-cell lymphoma. *Blood* 2010; 115 (5): 1026–36. DOI: 10.1182/BLOOD-2009-06-227579
  68. Savan R., McFarland A.P., Reynolds D.A., Feigenbaum L., Ramakrishnan K., Karwan M., et al. A novel role for IL-22R1 as a driver of inflammation. *Blood* 2011; 117 (2): 575–84. DOI: 10.1182/BLOOD-2010-05-285908
  69. Roncador G., Garcia J.F., Garcia J.F., Maestre L., Lucas E., Menarguez J., et al. FOXP3, a selective marker for a subset of adult T-cell leukaemia/lymphoma. *Leukemia* 2005; 19 (12): 2247–53. DOI: 10.1038/SJ.LEU.2403965
  70. Pearson J.D., Lee J.K.H., Bacani J.T.C., Lai R., Ingham R.J. NPM-ALK and the JunB transcription factor regulate the expression of cytotoxic molecules in ALK-positive, anaplastic large cell lymphoma. *Int J Clin Exp Pathol* 2011; 4 (2): 124–33.
  71. Hsu F.Y.Y., Johnston P.B., Burke K.A., Zhao Y. The expression of CD30 in anaplastic large cell lymphoma is regulated by nucleophosmin-anaplastic lymphoma kinase-mediated JunB level in a cell type-specific manner. *Cancer Res* 2006; 66 (18): 9002–8. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-4101
  72. Watanabe M., Sasaki M., Itoh K., Higashihara M., Umezawa K., Kadin M.E., et al. JunB induced by constitutive CD30-extracellular signal-regulated kinase 1/2 mitogen-activated protein kinase signaling activates the CD30 promoter in anaplastic large cell lymphoma and reed-sternberg cells of Hodgkin lymphoma. *Cancer Res* 2005; 65 (17): 7628–34. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-0925
  73. Popnikolov N.K., Payne D.A., Hudson S.D., Hawkins H.K., Kumar M., Norris B.A., et al. CD13-positive anaplastic large cell lymphoma of T-cell origin—a diagnostic and histogenetic problem. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124 (12): 1804–8. DOI: 10.5858/2000-124-1804-CPALCL
  74. Thompson M.A., Stumph J., Henrickson S.E., Rosenwald A., Wang Q.F., Olson S., et al. Differential gene expression in anaplastic lymphoma kinase-positive and anaplastic lymphoma kinase-negative anaplastic large cell lymphomas. *Hum Pathol* 2005; 5 (36): 494–504. DOI: 10.1016/J.HUMPATH.2005.03.004
  75. Agnelli L., Mereu E., Pellegrino E., Limongi T., Kwee I., Bergaggio E., et al. Identification of a 3-gene model as a powerful diagnostic tool for the recognition of ALK-negative anaplastic large-cell lymphoma. *Blood* 2012; 120 (6): 1274–81. DOI: 10.1182/BLOOD-2012-01-405555
  76. Lamant L., De Reyniès A., Duplantier M.M., Rickman D.S., Sabourdy F., Giuriato S., et al. Gene-expression profiling of systemic anaplastic large-cell lymphoma reveals differences based on ALK status and two distinct morphologic ALK+ subtypes. *Blood* 2006; 109 (5): 2156–64. DOI: 10.1182/BLOOD-2006-06-028969
  77. Piva R., Agnelli L., Pellegrino E., Todoerti K., Grosso V., Tamagno I., et al. Gene expression profiling uncovers molecular classifiers for the recognition of anaplastic large-cell lymphoma within peripheral T-cell neoplasms. *J Clin Oncol* 2010; 28 (9): 1583–90. DOI: 10.1200/JCO.2008.20.9759
  78. Daugrois C., Bessiere C., Dejean S., Anton-Leberre V., Thérèse C., Pyronnet S., et al. Gene Expression Signature Associated with Clinical Outcome in ALK-Positive Anaplastic Large Cell Lymphoma. *Cancers* 2021; 13: 5523. DOI: 10.3390/CANCERS13215523
  79. Turner S.D. *The Pathogenesis of Anaplastic Large Cell Lymphoma*. In: Ablu O., Attarbaschi A. (eds.). *Non-Hodgkin's Lymphoma in Childhood and Adolescence*. Springer International Publishing: Cham; 2019. Pp. 57–65.