

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ РАЗВИТИЯ ЛИМФОМЫ БЕРКИТТА: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### EPIDEMIOLOGY AND PATHOGENESIS OF BURKITT'S LYMPHOMA: LITERATURE REVIEW

**E. Bokova  
S. Vostrikova  
A. Grinev**

*Summary.* Burkitt's lymphoma (BL) is one of the most common pediatric cancers. The aim of the article is to review literature sources on the BL epidemiology, pathogenic mechanisms that determine the association of endemic BL with Epstein–Barr virus (EBV) infection and tropical malaria, and diagnostics of BL. The following tumor progression factors were identified as the key ones: T-lymphocyte dysfunction caused by *P. falciparum* invasion, inducing EBV reinfection, expression of activation-induced cytidine deaminase (AID) and c-myc oncogene translocation. Further scientific research of molecular-genetic mechanisms of BL progression is needed in order to develop new methods of early BL diagnostics.

*Keywords:* Burkitt's lymphoma; endemic; Epstein-Barr virus; malaria; *Plasmodium falciparum*.

**Бокова Елизавета Олеговна**

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный  
медицинский университет имени И. М. Сеченова»  
Минздрава России (Сеченовский Университет)  
eobokova@gmail.com

**Вострикова Софья Михайловна**

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный  
медицинский университет имени И. М. Сеченова»  
Минздрава России (Сеченовский Университет)  
vostrikova.sofya@yandex.ru;

**Гринев Александр Борисович**

К.б.н., доцент, ФГАОУ ВО «Первый Московский  
государственный медицинский университет имени  
И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский  
Университет)  
sagrinev@yandex.ru

*Аннотация.* Лимфома Беркитта (ЛБ) — одно из самых распространенных онкологических заболеваний у детей. Целью данной статьи является обзор источников литературы по эпидемиологии ЛБ, механизмам развития заболевания, которые обуславливают взаимосвязь эндемической формы ЛБ с инфекцией, вызванной вирусом Эпштейна-Барр (ВЭБ), и тропической малярией, а также диагностике ЛБ. Выделены основные факторы развития опухоли: нарушение функций Т-клеток малярийным плазмодием, реактивация ВЭБ-инфекции, экспрессия индуцируемой активацией цитидинаминазы (AID) и транслокация онкогена MYC. Необходимы дальнейшие исследования молекулярно-генетических механизмов развития ЛБ для разработки новых методов ранней диагностики ЛБ.

*Ключевые слова:* лимфома Беркитта; вирус Эпштейна-Барр; малярия; *Plasmodium falciparum*; малярийный плазмодий.

### Введение

**Л**имфома Беркитта (ЛБ) является одной из разновидностей неходжкинских лимфом, патогенез которой основан на онкогенном нарушении дифференцировки зрелых В-лимфоцитов. Данная опухоль обладает высокой степенью злокачественности [3], а также составляет 80% В-клеточных неходжкинских лимфом у детей [19].

### Формы лимфомы Беркитта

На основании географической распространенности, уровня заболеваемости и факторов риска развития новообразования выделяют три клинические формы лимфомы Беркитта: эндемическую, спорадическую

и ВИЧ-ассоциированную. Эндемическая форма встречается преимущественно в голоэндемичных по малярии районах Африки и Папуа — Новой Гвинеи [21, 29]. В данных регионах ЛБ составляет 50% всех диагностируемых детских опухолей [30]. В недавнем исследовании, проведенном в Республике Малави, было показано, что в период с 2011 по 2014 годы 74 из 114 лимфом (65%), выявленных у детей в возрасте от 2 до 16 лет, были эндемическими ЛБ [7]. Ежегодная заболеваемость ЛБ в экваториальной Африке составляет примерно 4–5 случаев на 100.000 детей. Было установлено, что пик заболеваемости приходится на возраст 6 лет, при этом заболеваемость в два раза выше у мальчиков, чем у девочек [21].

Спорадическая форма ЛБ встречается в не эндемичных по малярии районах с относительно низким

риском заболевания, таких как Северная Америка, Северная и Восточная Европа, Восточная Азия: ежегодная заболеваемость в данных регионах составляет 2 случая на 1.000.000 детей. По статистике, в Северной Америке и Западной Европе спорадическая ЛБ составляет от 1 до 2% всех лимфом, диагностируемых у взрослых, и 30–40% неходжкинских лимфом у детей. Пик заболеваемости приходится на 11 лет в детском и 30 лет во взрослом возрасте, при этом у лиц мужского пола ЛБ встречается в 3,5 раз чаще, чем у женского [30].

Форма ЛБ, ассоциированная с иммунодефицитом, наблюдается, в основном, у носителей ВИЧ-инфекции. Guesch-Ongey M. et al. провели анализ баз данных пациентов за 1980–2005 годы, согласно которому показатель заболеваемости ВИЧ-ассоциированной формой ЛБ среди жителей США составил 22 случая на 100.000 человек. В упомянутом исследовании отмечается два пика заболеваемости: в детском (примерно в 10 лет) и во взрослом (40–51 и/или  $\geq 60$  лет) возрасте. Коэффициент заболеваемости ВИЧ-ассоциированной ЛБ у лиц мужского пола был в 1,6 раз выше, чем у лиц женского пола [11].

#### Влияние инфекции, вызванной вирусом Эпштейна-Барр, на развитие лимфомы Беркитта

На данный момент точно не установлено, из какого типа В-клеток развивается ЛБ [21]. Одни авторы полагают, что данное новообразование развивается из В-лимфоцитов герминативного центра [14], другие — что исходными являются В-клетки памяти [31]. В 2005 году Bellan et al. предположили, что источник ЛБ напрямую зависит от носительства ВЭБ. При отсутствии вирусной инфекции новообразование чаще всего возникает из В-клеток герминативного центра, в то время как сопутствующая ВЭБ-инфекция индуцирует развитие ЛБ из В-клеток памяти [2].

Стоит отметить, что эндемическая ЛБ в 90–95% случаев развивается на фоне персистирующей инфекции, вызванной вирусом Эпштейна-Барр [15], в то время как при спорадической форме вирус обнаруживается в среднем лишь у 30% пациентов (в Бразилии процент случаев ЛБ, ассоциированной с ВЭБ, может достигать 52,6% [26], в Аргентине и в Индии — 47 и 80%, соответственно [28], в Японии — 8% [22], а при ВИЧ-ассоциированной — у 40% [17]). Было высказано предположение, что повышенная выработка антител к ВЭБ может быть одним из ранних диагностических маркеров эндемической лимфомы Беркитта [1].

У здорового человека ВЭБ-инфекция персистирует в периферических В-клетках памяти в форме латентной

инфекции, способствуя увеличению продолжительности жизни В-лимфоцитов [14, 21]. При сниженном иммунном ответе клетки памяти могут подвергаться злокачественной трансформации.

Единственным белком, перманентно экскретируемым эндемической ЛБ, является протеин Epstein-Barr virus nuclear antigen-1 (EBNA-1) [21]. Было высказано предположение, что тест с использованием антигена к EBNA может быть простым способом проверки на наличие генома вируса Эпштейна-Барр, что впоследствии упростит диагностирование эндемической формы лимфомы Беркитта, ассоциированной с ВЭБ [16]. Было установлено, что EBNA-1 наряду с другими белками (BDLF3, LMP-1 и EBNA-3C) способен влиять на функционирование убиквитин-протеасомной системы, что необходимо для выживания и репликации вирусов в клетках [8]. В настоящий момент обсуждается возможность использования ингибиторов протеасом в терапии опухолей, ассоциированных с ВЭБ [12].

#### Роль малярийного плазмодия в патогенезе лимфомы Беркитта

Вскоре после первого описания эндемической формы ЛБ в 1958 году было отмечено совпадение географической распространенности лимфомы Беркитта и интенсивной трансмиссивной передачи малярии паразитами *Plasmodium falciparum*. Показано, что случаи заболевания эндемической ЛБ практически отсутствуют в Индии, где большинство малярийных инфекций вызывается *P. vivax*, а не *P. falciparum*, что указывает на вовлеченность последнего в патогенез ЛБ [25].

По результатам анализа 303 случаев эндемической формы ЛБ и 274 не эндемических форм, было установлено, что среди пациентов с эндемической ЛБ наблюдается более высокая встречаемость малярии и большее генетическое разнообразие *P. falciparum* по сравнению с контрольной группой [13]. В другом исследовании было установлено, что в регионах со стабильно высоким уровнем передачи возбудителя тропической малярии показатели заболеваемости эндемической ЛБ выше, чем в регионах, в которых передача *P. falciparum* спорадическая или вовсе отсутствует [27].

Несмотря на большое количество гипотез, раскрывающих причинно-следственные связи во взаимодействии между инфицированием *P. falciparum* и развитием эндемической ЛБ, взаимосвязь данных событий на молекулярном уровне до сих пор остается не до конца изученной [31]. Существует несколько гипотез, объясняющих роль *P. falciparum* в развитии ЛБ. Некоторые исследователи предполагают, что поликлональный рост В-клеток и реактивация ВЭБ-инфекции при заражении



Рис. 1. Взаимодействие малярийного плазмодия вида *P. falciparum* и вируса Эпштейна-Барр, приводящее к развитию эндемической лимфомы Беркитта.

*P. falciparum* повышают риск транслокации онкогена *MYC* и, соответственно, развития ЛБ [29]. Другие авторы считают, что причиной подобного влияния плазмодия на патогенез ЛБ является нарушение иммунного ответа Т-лимфоцитов в ответ на ВЭБ-инфекцию, приводящее к реактивации ВЭБ в инфицированных В-клетках и снижению контроля над вирусом (рис. 1) [21].

Было доказано, что малярия влияет на иммунный ответ детского организма при ВЭБ-инфекции, воздействуя на В-клетки [6, 23]. Ключевым фактором во взаимодействии ВЭБ, малярии и ЛБ считается экспрессия гена индуцируемой активацией цитидинаминазы (AID) в В-лимфоцитах герминативного центра [24, 31]. Экспрессия данного гена регулирует иммунный ответ клетки хозяина, влияя на переключение синтеза антител и соматические гипермутации тяжелой цепи при созревании иммуноглобулинов [21, 24]. С одной стороны, данные механизмы обеспечивают устойчивость организма к патогенам. С другой стороны, гиперсекреция AID может быть фактором риска развития лейкозий и лимфом, в част-

ности, индуцируя транслокацию *MYC*, играющую роль в патогенезе ЛБ [24]. При экспериментальном заражении структур лимфатических узлов *P. falciparum* в тканях было обнаружено большое число клеток, экспрессирующих AID и большое количество В-лимфоцитов герминативного центра, инфицированных ВЭБ. Установлено, что заражение *P. falciparum* влияет на два основных фактора риска развития ЛБ: индуцирование AID в В-клетках герминативного центра и увеличение частоты заболевания ВЭБ, стимулируя транслокацию *MYC* [32].

#### Перспективы научного поиска

Необходимо отметить, что вопрос взаимодействия ВЭБ и *P. falciparum* в патогенезе ЛБ является перспективным направлением для дальнейшего изучения. *P. falciparum* селективно абсорбирует витамин А из клетки хозяина, что стимулирует рост и биологическую активность паразита [9, 20]. Нарушение обмена витамина А играет значимую роль в патогенезе многих онкологических заболеваний [5]. Известно, что ретиноиды об-

ладают оксидативным, цитотоксическим, мутагенным, тератогенным действием, а также могут стимулировать апоптоз [4]. Была предложена теория, согласно которой аккумулированный в гепатоцитах хозяина витамин А используется паразитом в качестве дестабилизатора клеточных мембран, что способствует его инвазии в эритроциты, вызывая анемию [18].

Воздействие ретиноевой кислоты на лимфатическую ткань приводит к нарушению функционирования Т-лимфоцитов (рис. 1). Последующее снижение иммунного ответа обуславливает реактивацию ВЭБ-инфекции, стимулирующей рост В-клеток герминативного центра. Данная пролиферация повышает экспрессию индуцируемой активацией цитидинаминазы (AID), которая в свою очередь вызывает транслокацию онкогена *MYC*. В 2005 году Greiner et al. использовал показатели секреции AID для дифференциальной диагностики ходжкинских лимфом и ЛБ [10], что демонстрирует возможность использования показателя секреции AID и, возможно, других звеньев патогенеза ЛБ в диагностических целях.

### Заключение

Лимфома Беркитта является распространенным заболеванием, составляющим около 80% В-клеточных

неходжкинских лимфом, диагностируемых в детском возрасте. Наиболее распространенной является эндемическая форма ЛБ, которая в большинстве случаев ассоциирована с ВЭБ-инфекцией. Значительную роль в патогенезе эндемической ЛБ в районах с интенсивной передачей тропической малярии играют как вирусный, так и протозойный факторы. Звенья данного взаимодействия не до конца изучены на данный момент. Одним из описанных механизмов, предлагающих свежий взгляд на роль двух этих патогенов в развитии ЛБ, является нарушение обмена витамина А в клетке хозяина в ответ на заражение малярией: ретиноевая кислота, воздействуя на лимфатическую ткань хозяина, нарушает функционирование Т-лимфоцитарного звена иммунитета. Данные события создают благоприятные условия для реактивации ВЭБ-инфекции, что в свою очередь стимулирует рост В-клеток герминативного центра. Дальнейшие изменения в клетках хозяина (экспрессия AID и транслокация онкогена *MYC*) напрямую индуцируют развитие лимфомы Беркитта. Перспективным материалом для дальнейших исследований является вопрос роли гипервитаминоза А в патогенезе эндемической лимфомы Беркитта, а также возможности применения знаний о молекулярно-генетических механизмах, приводящих к развитию ЛБ, в диагностике данного заболевания.

### ЛИТЕРАТУРА

- Asito A.S. et al. Elevated anti-Zta IgG levels and EBV viral load are associated with site of tumor presentation in endemic Burkitt's lymphoma patients: a case control study // *Infectious agents and cancer*. — 2010. — Т. 5. — № 1. — С. 13.
- Bellan C. et al. Immunoglobulin gene analysis reveals 2 distinct cells of origin for EBV-positive and EBV-negative Burkitt lymphomas // *Blood*. — 2005. — Т. 106. — № 3. — С. 1031–1036.
- Bennett M.H. et al. Classification of non-Hodgkin's lymphomas // *The Lancet*. — 1974. — Т. 304. — № 7877. — С. 405–408.
- de Oliveira M. R. Vitamin A and retinoids as mitochondrial toxicants. *Oxidative Med Cell Longev* 2015; 140267–140213. — 2015.
- Doldo E. et al. Vitamin A, cancer treatment and prevention: the new role of cellular retinol binding proteins // *BioMed research international*. — 2015. — Т. 2015.
- Donati D. et al. Identification of a polyclonal B-cell activator in *Plasmodium falciparum* // *Infection and immunity*. — 2004. — Т. 72. — № 9. — С. 5412–5418.
- El-Mallawany N.K. et al. Beyond Endemic Burkitt Lymphoma: navigating challenges of differentiating childhood lymphoma diagnoses amid limitations in pathology resources in Lilongwe, Malawi // *Global pediatric health*. — 2017. — Т. 4. — С. 2333794X17715831.
- Full F. et al. Gammaherpesviral tegument proteins, PML-nuclear bodies and the ubiquitin-proteasome system // *Viruses*. — 2017. — Т. 9. — № 10. — С. 308.
- Gouado I. et al. Influence of malaria on the serum levels of vitamin A, zinc and calcium of children in Douala-Cameroon // *African Journal of Biotechnology*. — 2007. — Т. 6. — № 7.
- Greiner A. et al. Differential expression of activation-induced cytidine deaminase (AID) in nodular lymphocyte-predominant and classical Hodgkin lymphoma // *The Journal of Pathology: A Journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland*. — 2005. — Т. 205. — № 5. — С. 541–547.
- Guech-Ongey M. et al. AIDS-related Burkitt lymphoma in the United States: what do age and CD4 lymphocyte patterns tell us about etiology and/or biology? // *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. — 2010. — Т. 116. — № 25. — С. 5600–5604.
- Hui K.F., Tam K. P., Chiang A. K.S. Therapeutic strategies against Epstein-Barr virus-associated cancers using proteasome inhibitors // *Viruses*. — 2017. — Т. 9. — № 11. — С. 352.
- Johnston W.T. et al. Relationship between *Plasmodium falciparum* malaria prevalence, genetic diversity and endemic Burkitt lymphoma in Malawi // *Scientific reports*. — 2014. — Т. 4. — № 1. — С. 1–5.
- Küppers R. B cells under influence: transformation of B cells by Epstein-Barr virus // *Nature Reviews Immunology*. — 2003. — Т. 3. — № 10. — С. 801–812.
- Lemos M.P. et al. Pathology-based research in Africa // *Clinics in laboratory medicine*. — 2018. — Т. 38. — № 1. — С. 67–90.
- Lindahl T. et al. Relationship between Epstein-Barr virus (EBV) DNA and the EBV-determined nuclear antigen (EBNA) in Burkitt lymphoma biopsies and other lymphoproliferative malignancies // *International journal of cancer*. — 1974. — Т. 13. — № 6. — С. 764–772.

17. Linke-Serinsöz E., Fend F., Quintanilla-Martinez L. Human immunodeficiency virus (HIV) and Epstein-Barr virus (EBV) related lymphomas, pathology view point // Seminars in diagnostic pathology. — WB Saunders, 2017. — Т. 34. — № . 4. — С. 352–363.
18. Mawson A. R. The pathogenesis of malaria: a new perspective //Pathogens and global health. — 2013. — Т. 107. — № . 3. — С. 122–129.
19. Minard-Colin V. et al. Non-Hodgkin lymphoma in children and adolescents: progress through effective collaboration, current knowledge, and challenges ahead // Journal of Clinical Oncology. — 2015. — Т. 33. — № . 27. — С. 2963.
20. Mizuno Y. et al. In-vitro uptake of vitamin A by Plasmodium falciparum //Annals of Tropical Medicine & Parasitology. — 2003. — Т. 97. — № . 3. — С. 237–243.
21. Molyneux E.M. et al. Burkitt's lymphoma //The Lancet. — 2012. — Т. 379. — № . 9822. — С. 1234–1244.
22. Namiki T. et al. Clinical and genetic characteristics of Japanese Burkitt lymphomas with or without leukemic presentation //International journal of hematology. — 2003. — Т. 77. — № . 5. — С. 490–498.
23. Njie R. et al. The effects of acute malaria on Epstein-Barr virus (EBV) load and EBV-specific T cell immunity in Gambian children //The Journal of infectious diseases. — 2009. — Т. 199. — № . 1. — С. 31–38.
24. Park S. R. Activation-induced cytidine deaminase in B cell immunity and cancers //Immune Network. — 2012. — Т. 12. — № . 6. — С. 230–239.
25. Pramanik R., Paral C. C., Ghosh A. Pattern of solid malignant tumours in children — a ten-year study //Journal of the Indian Medical Association. — 1997. — Т. 95. — № . 4. — С. 107–8, 115.
26. Queiroga E.M. et al. Burkitt lymphoma in Brazil is characterized by geographically distinct clinicopathologic features //American journal of clinical pathology. — 2008. — Т. 130. — № . 6. — С. 946–956.
27. Rainey J.J. et al. Spatial distribution of Burkitt's lymphoma in Kenya and association with malaria risk //Tropical Medicine & International Health. — 2007. — Т. 12. — № . 8. — С. 936–943.
28. Rao C.R. et al. Association of Burkitt's lymphoma with the Epstein-Barr virus in two developing countries //Leukemia & lymphoma. — 2000. — Т. 39. — № . 3–4. — С. 329–337.
29. Rochford R., Moormann A. M. Burkitt's lymphoma //Epstein Barr Virus Volume 1. — Springer, Cham, 2015. — С. 267–285.
30. Saleh K. et al. Burkitt and Burkitt-Like Lymphomas: a Systematic Review //Current Oncology Reports. — 2020. — Т. 22. — № . 4. — С. 1–9.
31. Thorley-Lawson D.A., Gross A. Persistence of the Epstein-Barr virus and the origins of associated lymphomas //New England Journal of Medicine. — 2004. — Т. 350. — № . 13. — С. 1328–1337.
32. Torngbor C. et al. A multifactorial role for P. falciparum malaria in endemic Burkitt's lymphoma pathogenesis //PLoS pathogens. — 2014. — Т. 10. — № . 5.

© Бокова Елизавета Олеговна (eobokova@gmail.com ),

Вострикова Софья Михайловна (vostrikova.sofya@yandex.ru ), Гринев Александр Борисович (sagrinev@yandex.ru ).

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»



Первый МГМУ им. И. М. Сеченова