

Abstract

Extranodal NK/T cell lymphoma (ENKTCL) is an aggressive Epstein-Barr virus-associated T/NK neoplasm that predominantly affects Asians. To explore the causative somatic events, we conducted a comprehensive genetic analysis of 19 ENKTCL patients by whole-genome (N = 2), whole-exome (N = 16) and targeted sequencing (N = 15). Commonly deregulated gene pathways in ENKTCL included epigenetic modifiers (58%, 11/19) followed by human leukocyte antigens (HLAs) and related genes including *HLA-A*, *B2M*, *TAP1*, *CD274* and *PDCD1LG2* (32%, 6/19) and JAK-STAT pathway (26%, 5/19). Conspicuously, loss-of-function mutations in *HLA-A* were recurrently identified in ENKTCLs (16%, 3/19). HLA protein expression was examined by immunohistochemistry in 16 patients and lower expression was associated with advanced stages at presentation ($p = 0.007$). In conclusion, the defective antigen presenting pathway is common and related to disease progression, suggesting immune escape as a pathogenic mechanism of ENKTCL.

บทคัดย่อ

โรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองเอ็นเคทีเซลล์ เป็นโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองที่มีอาการรุนแรง สัมพันธ์กับการติดเชื้อไวรัสเอปสไตน์บาร์ (อีบีวี) โรคนี้พบในคนไทยมากกว่าคนในประเทศตะวันตก ข้อมูลของการเกิดโรคในระดับโมเลกุลของโรคนี้ยังไม่มีข้อมูลที่ชัดเจน จึงเป็นที่มาของการศึกษาวิจัยนี้ เพื่อหาความผิดปกติของยีนที่สัมพันธ์กับโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองเอ็นเคทีเซลล์ โดยได้ทำการรวบรวมผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองเอ็นเคทีเซลล์จำนวน 19 ราย และทำการตรวจจีโนมซึ่ง โดยวิธี whole genome sequencing (จำนวน 2 ราย) วิธี whole exome sequencing (จำนวน 16 ราย) และวิธี targeted sequencing (จำนวน 15 ราย) พบการกลายพันธุ์ของยีนในกลุ่ม epigenetic มากที่สุด เป็นจำนวน 58% ตามด้วยความผิดปกติของ human leukocyte antigens (HLA)s และยีนที่เกี่ยวข้องรวมถึง HLA-A, B2M, TAP1, CD273 และ PDCD1LG2 รวมทั้งสิ้น 32% และพบการกลายพันธุ์ของยีนในกลุ่ม JAK-STAT pathway 26% ที่น่าสนใจพบการกลายพันธุ์ที่ทำให้เกิดการเสียการทำงาน (loss of function) ของยีน HLA-A จำนวน 16% การศึกษาการแสดงออกของโปรตีน HLA โดยการย้อม immunohistochemistry ในผู้ป่วย 16 ราย พบว่า การแสดงออกของโปรตีน HLA ที่ลดลง สัมพันธ์ กับระยะของโรคที่รุนแรงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.007$) กล่าวโดยสรุป ความผิดปกติของกระบวนการแสดงออกของแอนติเจนนั้นพบบ่อยในโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองเอ็นเคทีเซลล์ และสัมพันธ์กับการดำเนินของโรคที่รุนแรงขึ้น ดังนั้นกระบวนการที่เซลล์มะเร็งพยายามหลบหนีจากภูมิคุ้มกันของร่างกายจึงเป็นกลไกหนึ่งที่สำคัญในการเกิดโรคมะเร็งดังกล่าว

คำสำคัญ HLA, มะเร็งต่อมน้ำเหลืองเอ็นเคทีเซลล์, ไวรัสเอปสไตน์บาร์