



림프계종양과 연관된 생식세포 소인 돌연변이

Germline Mutations Associated with Predisposition to Lymphoid Neoplasms

신새암

Saeam Shin, M.D.

연세대학교 의과대학 진단검사의학교실

Department of Laboratory Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Advances in genomic testing techniques have greatly improved our understanding of germline mutations associated with predisposition to hematologic malignancies is rapidly increasing. This information is essential for accurate patient diagnosis and treatment planning, hematopoietic stem cell donor selection, and genetic counseling for patient families. Germline predispositions have recently been revealed to exist in myeloid and lymphoid malignancies. This article reviews the causative genes and clinical characteristics related to germline predispositions to lymphoid malignancies.

Key Words: Germline predisposition, Lymphoma, Acute lymphoblastic leukemia, Mutation

서론

기존에 산발성 질환으로 알려져 있던 골수형성이상증후군(myelodysplastic syndrome, MDS)과 급성백혈병(acute leukemia)의 일부가 생식세포 돌연변이와 연관되어 있음이 알려지면서, 2016년 WHO 분류에 처음으로 생식세포 소인에 의한 골수계종양(myeloid neoplasms with germline predisposition)이 추가되었다[1]. 2022년에 발표된 WHO 분류에서는 해당 명칭을 유지하였지만[2], International Consensus Classification에서는 이러한 생식세포 소인이 골수계종양뿐만 아니라 림프계종양에도 존재한다는 점을 들어 생식세포 소인에 의한 혈액종양(hematologic neoplasms with germline predisposition)으로 명칭을 변경하였다[3]. 본 종설에서는 림프계종양의 생식세포 소인과 연관된 유전자와 임상적 특징에 대해서 고찰하고자 한다. OMIM 데이터베이스(<https://www.omim.org/>)에 림프계종양과 연관된 암소인증후군이 등재된 유전자를 대상으로 하였다(Table 1).

omim.org/)에 림프계종양과 연관된 암소인증후군이 등재된 유전자를 대상으로 하였다(Table 1).

림프계종양과 연관된 생식세포 소인 돌연변이

1. DNA 복구 경로와 연관된 유전자

1) TP53 유전자

TP53 유전자의 생식세포 돌연변이에 의한 Li-Fraumeni 증후군은 B림프모구백혈병(B-lymphoblastic leukemia, B-ALL) 및 T림프모구백혈병(T-lymphoblastic leukemia, T-ALL), 급성골수백혈병(acute myeloid leukemia, AML), 골수형성이상증후군(MDS), 호지킨(Hodgkin) 및 비호지킨림프종(non-Hodgkin lymphoma)과 연관되어 있다[4]. Cellular tumor antigen p53 단백질은 종양억제단백으로 다양한 세포 자극에 반응하여 표적 유전자의 발현을 조절하며 세포 주기 정지, 세포자멸사(apoptosis), DNA 복구 등에 관여한다[5]. Li-Fraumeni 증후군 환자에서 발생하는 ALL은 어린 나이에 발병하고 염색체 32-39개의 저두배수성(hypodiploidy)을 보이는 경우가 흔하다[6]. TP53 병인성 변이는 소아 ALL에서 0.7-1.1%, 성인 ALL에서 3.6%의 빈도로 보고되었다[7-9].

2) NBN 유전자

NBN 유전자 돌연변이에 의한 Nijmegen breakage 증후군은 상염색체 열성으로 유전되며 원발성 면역결핍과 유전성 암 위험도 증가를 특징으로 한다[10]. Nibrin (NBN) 단백질은 MRE11-RAD50-NBN (MRN) 핵 단백질 복합체의 구성요소로서, DNA 이중사슬절단

Corresponding author: Saeam Shin, M.D., Ph.D.

<https://orcid.org/0000-0003-1501-3923>

Department of Laboratory Medicine, Yonsei University College of Medicine, Severance Hospital, 50-1 Yonsei-ro, Seodaemun-gu, Seoul 03722, Korea
Tel: +82-2-2228-2453, Fax: +82-2-2227-8353, E-mail: saeam0304@yuhs.ac

Received: June 18, 2024

Revision received: September 21, 2024

Accepted: October 10, 2024

This article is available from <https://www.labmedonline.org>

© 2025, Laboratory Medicine Online

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Table 1. Genes associated with germline predisposition to lymphoid malignancies

Function	Gene	Disease (OMIM No.)	Inheritance	Hematologic malignancy	Other malignancy
DNA repair	<i>TP53</i>	Li-Fraumeni syndrome (251260)	AD	B-ALL, T-ALL, AML, MDS, HL, NHL	Adrenocortical carcinoma, breast cancer, brain tumor, osteosarcoma, soft-tissue sarcoma
	<i>NBN</i>	Nijmegen breakage syndrome (251260)	AR	NHL, HL, T-ALL, B-ALL	Medulloblastoma, glioma, rhabdomyosarcoma, bilateral ovarian germ cell tumor
	<i>BLM</i>	Bloom syndrome (210900)	AR	NHL, HL, ALL, MDS, AML	Adenocarcinoma, squamous cell carcinoma
	<i>ATM</i>	Ataxia-telangiectasia (208900)	AR	NHL, HL, T-ALL, B-ALL	Breast, liver, gastric and esophageal carcinomas
	<i>MLH1, MSH2, MSH6, PMS2</i>	Mismatch repair cancer syndrome (276300, 619096, 619097, 619101)	AR	NHL, ALL, MDS, AML	Brain tumor, digestive tract cancer, endometrial cancer, urinary tract cancer
	<i>LIG1, LIG4</i>	Immunodeficiency 96 (619774), LIG4 syndrome (606593)	AR	NHL	-
Transcription factor	<i>PAX5</i>	Leukemia, acute lymphoblastic, susceptibility to, 3 (6115545)	AD	B-ALL	-
	<i>ETV6</i>	Thrombocytopenia 5 (616216)	AD	ALL, MDS, AML, MPN, MPAL	-
	<i>RUNX1</i>	Platelet disorder, familial, with associated myeloid malignancy (601399)	AD	AML, MDS, ALL, lymphoma	-
	<i>IKZF1</i>	Immunodeficiency, common variable, 13 (616873)	AD	B-ALL, T-ALL, Burkitt lymphoma	-
RAS pathway	<i>PTPN11, SOS1, RAF1, KRAS, NRAS, SHOC2, CBL, RIT1</i>	Noonan syndrome (163950, 613224, 609942)	AD	JMML, ALL, AML, lymphoma	Rhabdomyosarcoma, neuroblastoma, brain tumor
	<i>NF1</i>	Neurofibromatosis, type 1 (162200)	AD	JMML, ALL, lymphoma	Neurofibroma, optic glioma, malignant peripheral nerve sheath tumor, breast cancer
Immune response	<i>WAS</i>	Wiskott-Aldrich syndrome (301000)	XLR	NHL	-
	<i>FAS, FASLG</i>	Autoimmune lymphoproliferative syndrome (601859)	AD	HL, NHL	-
	<i>SH2D1A</i>	Lymphoproliferative syndrome, X-linked, 1 (308240)	XLR	NHL	-
	<i>RMRP</i>	Cartilage-hair hypoplasia (250250)	AR	HL, NHL, ALL	Skin neoplasm
	<i>CD27</i>	Lymphoproliferative syndrome 2 (615122)	AR	NHL, HL	-
	<i>CD70</i>	Lymphoproliferative syndrome 3 (618261)	AR	NHL, HL	-
	<i>PIK3CD</i>	Immunodeficiency 14A, autosomal dominant (615513)	AD	NHL	-
	<i>PIK3R1</i>	Immunodeficiency 36 (616005)	AD	HL, NHL, CLL	-
	<i>CTLA4</i>	Immune dysregulation with autoimmunity, immunodeficiency, and lymphoproliferation (616100)	AD	NHL	-
	<i>TNFRSF9</i>	Immunodeficiency 109 with lymphoproliferation (620282)	AR	HL, NHL	-
	<i>PRF1</i>	Hemophagocytic lymphohistiocytosis, familial, 2 (603553)	AR	NHL	-
	<i>ITK</i>	Lymphoproliferative syndrome 1	AR	HL	-
	<i>RASGRP1</i>	Immunodeficiency 64 (618534)	AR	HL	-
	<i>CORO1A</i>	Immunodeficiency 8 (615401)	AR	HL, NHL	-
	<i>CTPS1</i>	Immunodeficiency 24 (615897)	AR	NHL	-
<i>MAGT1</i>	Immunodeficiency, X-linked, with magnesium defect, Epstein-Barr virus infection and neoplasia (300853)	XLR	HL, NHL	-	
Telomere maintenance	<i>POT1</i>	Tumor predisposition syndrome 3 (615848)	AD	HL, NHL, ALL, CLL, MPN, AML, CH	Melanoma, glioma, epithelial tumors, mesenchymal tumors

Abbreviations: AD, autosomal dominant; AR, autosomal recessive; XLR, X-linked recessive; JMML, juvenile myelomonocytic leukemia; HL, Hodgkin lymphoma; NHL, non-Hodgkin lymphoma; MPN, myeloproliferative neoplasm; MPAL, mixed phenotype acute leukemia; CH, clonal hematopoiesis.

복구(double-strand break repair)와 DNA 손상에 의한 확인점(checkpoint) 활성화에 관여한다[11]. Nijmegen breakage 증후군의 약 53-63%에서 원발암이 발생하며 이 중 가장 흔한 것은 림프종(62.9-90%)으로 B세포 림프종과 T세포 림프종의 발생 비율은 정확히 보고되지 않았다[12, 13]. *NBM* 변이 이형접합체(heterozygous) 보인자(carrier)의 경우에도 일반 인구에 비하여 림프종 및 흑색종(melanoma), 전립선암(prostate cancer), 수모세포종(medulloblastoma), 유방암(breast cancer) 등의 암 발생 위험도가 높아질 수 있다고 보고되었다[14-16]. 슬라브족의 창시자(founder) 돌연변이인 c.657_661del 이형접합체인 ALL 환자에서 중추신경계 재발이 많았다는 보고도 있었다[17]. Nijmegen breakage 증후군에서 예방적 조혈모세포이식이 암 발생 위험을 줄일 수 있다고 보고되어 있다[12].

3) *BLM* 유전자

Bloom 증후군은 성장장애 및 햇빛 과민성, 면역결핍, 이른 나이에 암 발생 위험도 증가를 특징으로 하는 질환으로 *BLM* 유전자의 동형접합체(homozygote) 혹은 복합이형접합체(compound heterozygote)가 원인이다[18]. *BLM* 유전자는 RecQ-like DNA helicase BLM 단백을 부호화하며 DNA 복제(replication)와 복구에 관여하여 유전체 안정성(genome stability)을 유지하는 데 기여한다[19]. Bloom 증후군에서 발생하는 암은 일반 인구에서 발생하는 것처럼 다양한 분포의 위치와 세포 종류를 보이지만, 빈도가 높고 이른 나이에 발생하며 한 사람에서 여러 암종이 발생하는 것이 특징이다[19]. 백혈병과 림프종은 Bloom 증후군 환자에서 가장 흔히 발생하는 암종이며 평균 진단 연령은 AML이 18세(범위, 2-39세), ALL이 18세(4-40세), 림프종이 23세(4-49세)이다[18]. *BLM* 돌연변이 이형접합체가 암 발생 위험 증가와 연관되었는지 여부는 아직 불분명하다[20-22].

4) *ATM* 유전자

ATM 유전자 돌연변이에 의한 모세혈관확장성 운동실조(Ataxia-telangiectasia)는 상염색체 열성으로 유전되며 소뇌성 운동실조(cerebellar ataxia) 및 모세혈관확장증(telangiectasia), 면역결핍, 암 발생 위험도 증가를 특징으로 한다[23]. ATM 단백질은 phosphatidylinositol 3-kinase 계열에 속하는 serine-threonine kinase로 DNA 복구 및 세포 주기 조절에 관여하는 주요 기질을 인산화함으로써 DNA 손상에 반응한다[24]. Ataxia-telangiectasia 환자의 암 발생률은 약 25%로 높고 20세 이전에 발병하는 ALL 및 호지킨림프종, 비호지킨림프종이 대부분을 차지한다[25]. 여성 이형접합체 보인자의 경우 일반 인구에 비하여 유방암 발생 위험도가 약 2.3배 높아지는 것으로 알려져 있다[26, 27].

5) *MLH1* 및 *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* 유전자

린치증후군(Lynch syndrome)은 *MLH1* 및 *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* 등 불일치복구(mismatch repair) 유전자 중 하나의 돌연변이에 의해 발생하며 상염색체 우성으로 유전된다[28]. 암 발생 위험도는 유전자의 종류에 따라 다르며 대장암과 자궁내막암의 위험도 증가가 대표적이고 난소암, 위암, 소장암, 요관암 등 다른 암종과도 연관되어 있다[29]. 한편 이러한 불일치복구 유전자의 대립유전자 2개 모두에 돌연변이가 발생한(biallelic) 경우를 선천성 불일치복구 결핍(constitutional mismatch repair deficiency, CMMRD) 증후군이라고 하며 림치증후군과는 유전자의 빈도와 암의 범위에 차이를 보인다[30, 31]. 즉 CMMRD 증후군에서는 림치증후군과 달리 50% 정도에서 뇌종양이 발생하며 약 50%에서 소화기 계통의 암이 발생하고 1/3에서 혈액암이 발생한다[30]. 혈액암이 발생한 CMMRD 증후군 환자들에서 가장 흔한 유전자는 *PMS2* (58%)였으며, 다음으로 *MSH6* (25%)와 *MLH1* 및 *MSH2* (17%) 순이었다[31]. 혈액암 중에서는 조골종 기원의 T세포 비호지킨림프종이 가장 흔하며 이외에 B세포 비호지킨림프종 및 ALL, AML, MDS도 보고되어 있고 주로 소아 때 진단된다[28].

6) *LIG1* 및 *LIG4* 유전자

LIG1 유전자에 의해 부호화된 DNA ligase 1은 지연 가닥(lagging strand) DNA를 복제하는 동안 Okazaki 절편의 연결 및 뉴클레오티드 절제 복구(nucleotide excision repair), 긴 패치(long-patch) 형태의 염기 절제 복구(base excision repair)에 관여한다[32]. *LIG4* 유전자에 의해 부호화된 DNA ligase 4는 비상동 말단 결합(nonhomologous end joining)을 통한 DNA 이중 가닥 파괴 복구(double-strand break repair)와 V(D)J 재조합에 관여한다[33]. *LIG1* 유전자의 돌연변이에 의한 면역결핍증 96형(Immunodeficiency 96)과 *LIG4* 유전자의 돌연변이에 의한 LIG4 증후군은 상염색체 열성으로 유전되며 비호지킨림프종 발생위험도 증가와 연관된다[34]. 면역결핍증 96형은 세포의 DNA 복구 결함으로 인해 유아기 또는 어린 시기에 반복적인 감염이 나타나고 저감마글로불린혈증(hypogammaglobulinemia), 감마/델타 T세포 증가를 동반한 림프구감소증(lymphopenia), 적혈구 거대세포증(erythrocyte macrocytosis)을 나타낸다[35]. LIG4 증후군은 중증복합면역결핍장애(severe combined immunodeficiency)로 방사선 감수성(radiosensitivity) 및 염색체 불안정성(chromosomal instability), 범혈구감소증(pancytopenia), 발달 및 성장 지연을 특징으로 한다[36].

2. 전사 인자(transcription factor) 유전자

1) *PAX5* 유전자

PAX5 단백질은 초기 발달에서 중요한 조절 인자로 작용하는

paired box transcription factor의 구성요소 중 하나로, PAX5는 B세포 계열에 특이적인 활성화자(activator) 단백질로 B세포 발생과 성숙 B세포의 기능 유지에 관여한다[37]. 결실(deletion), 증폭(amplification), 재배열(rearrangement), 돌연변이 등의 체성(somatic) PAX5 변화는 산발성(sporadic) B-ALL 환자의 약 30%에서 발견된다[38]. 가족성 B-ALL의 두 가계에서 PAX5 c.547G>A 생식세포 변이가 보고되었으며 해당 가계들에서 PAX5 변이는 불완전한 침투도(incomplete penetrance)를 보여 PAX5 변이 단독으로는 백혈병 발생에 충분하지 못함을 시사하였다[39]. 해당 변이는 체외 분석에서 정상형(wild-type) PAX5에 비하여 활성도의 감소를 보였지만 B-ALL에서 체성 변이로 관찰되는 PAX5 돌연변이에 비해서는 표적 유전자의 조절기능 이상 정도가 덜 심하였다. PAX5 생식세포 변이가 관찰된 환자들의 혈액암 샘플에서는 공통적으로 PAX5 정상형 대립유전자(wild-type allele)의 소실을 보였는데, 이를 통하여 PAX5 생식세포 변이에 추가적으로 정상형 PAX5 기능을 완전히 소실하는 변이가 추가로 발생해야 백혈병 클론이 생길 수 있다고 하였다[39]. 이후 c.547G>A 변이 및 다른 병인성 PAX5 변이를 가진 B-ALL 가계 및 산발성 사례들이 추가로 보고되었으며 B-ALL에서 PAX5 생식세포 변이의 빈도는 1.5~2.0%로 보고되었다[40-44].

2) ETV6 유전자

ETV6 유전자는 ETS family transcriptional repressor를 부호화하며 조혈(hematopoiesis)에 관여한다[45]. ETV6 생식세포 돌연변이와 연관된 혈소판감소증은 다른 선천이상 소견이 없이 경도-중등도의 혈소판감소가 지속되며 혈액암 발생 위험도 증가를 보인다[46]. ETV6 생식세포 변이 보인자에서 혈소판감소증은 거의 완전한 침투도(>90%)를 보이며, 약 30%에서 혈액암이 발생하고 평균 발병 연령은 22세(범위, 2-82세)이다[46]. 연관된 혈액암으로는 B-ALL이 가장 흔하며, 이외에 AML 및 MDS, 골수증식종양(myeloproliferative neoplasm), 혼합표현형 급성백혈병(mixed phenotype acute leukemia)도 보고되어 있다[46]. 4,405명의 소아 ALL 환자의 1%에서 ALL 위험도 증가와 연관될 가능성이 있는 ETV6 생식세포 변이가 발견되었다[47]. ETV6 생식세포 변이가 있는 소아 ALL 환자는 변이가 없는 환자에 비하여 진단 시 연령이 높고 염색체에서 과다배수성(hyperdiploidy)을 보이는 경우가 많았다[47].

3) RUNX1 유전자

Core binding factor (CBF)는 이형이량체(heterodimeric) 전사 인자로 여러 촉진자(enhancer)와 프로모터(promoter)의 core element에 결합한다[48]. Runt-related transcription factor 1 (RUNX1) 단백질은 CBF의 alpha subunit을 구성하며 정상 조혈 기능에 관여한다[49]. RUNX1 생식세포 유전자 변이에 의한 가족성 혈소판 장애

는 혈소판의 수나 기능의 이상으로 비정상적인 출혈 경향을 보이는 경우가 매우 흔하며 출혈 증상의 정도와 발현 나이는 매우 다양하다[50]. RUNX1 생식세포 유전자 변이가 있는 경우 혈액암 발생에 대한 평생위험도가 25-50%정도이며 AML 및 MDS와 같은 골수계 종양이 흔하나 ALL과 림프종도 보고되어 있다[50].

4) IKZF1 유전자

IKAROS family zinc finger 1 (IKZF1) 유전자에 부호화된 DNA-binding protein Ikaros 단백질은 염색질(chromatin)의 개조(remodeling)와 연관된 아연 손가락(zinc-finger, ZF) DNA결합단백 계열에 속하는 전사인자이다[51]. 이 단백질은 태아 및 성인의 혈액 및 림프계통에서 발현하며 림프구 분화의 조절자로 작용한다. IKZF1 유전자의 이형접합체 생식세포 변이에 의한 common variable immunodeficiency-13 (CVID13)은 재발하는 세균성 감염 및 저감마 글로불린혈증, B세포 감소를 특징으로 하는 면역결핍질환이다[52]. 증상이 나타나는 시기가 유아기부터 성인기까지 다양하며 불완전한 침투도를 보여 증상이 없는 환자도 있다[52]. 모든 Ikaros family 단백질은 N말단에 DNA 결합 영역과 C말단에 이량체화(dimerization) 영역을 가지고 있으며 IKZF1 생식세포 변이는 두 영역에서 모두 발생한다. DNA결합 영역에 보고된 변이들은 haploinsufficiency와 dominant-negative 기전으로 기능하며, 이량체화 영역의 변이는 haploinsufficiency로 이량체화 결합을 나타내어 병태생리학적 기전을 나타내는 것으로 보고되었다[53, 54]. 29명의 CVID13 환자 중 2명에서 B-ALL이 발병하였으며, 전체 소아 B-ALL의 약 0.9%에서 IKZF1의 생식세포 변이가 발견되었다[52, 55].

3. RAS 경로 유전자

PTPN11 및 SOS1, RAF1, KRAS, NRAS, SHOC2, CBL, RIT1 유전자 누난 증후군(Noonan syndrome)은 Ras/mitogen-activated protein kinase (MAPK) 경로에 관여하는 유전자의 돌연변이에 의하여 발생한다. Ras/MAPK 경로는 체내의 세포 증식 및 분화, 세포 자멸사 및 노화(senescence)의 조절을 통한 발달 과정의 필수 조절자이다[56]. Ras/MAPK 경로에 관여하는 단백질의 생식세포 돌연변이는 해당 경로의 과활성화를 유발하여 누난 증후군을 비롯한 RAS질환(RASopathy)의 원인이 된다[57]. 누난 증후군에서 가장 흔한 혈액암은 소아골수단구백혈병(juvenile myelomonocytic leukemia)이며 ALL 및 림프종과의 연관성도 보고되어 있다[57, 58].

1) NF1 유전자

신경섬유종증 1형(neurofibromatosis type 1)은 상염색체 우성으로 유전하며 NF1 유전자의 생식세포 돌연변이에 의해 발생한다[59]. NF1에 부호화된 neurofibromin 단백질은 RAS 신호전달(signal-

ing transduction) 경로에 음성 조절자로 작용한다[59]. 신경섬유종 증 1형에서 가장 흔한 악성 종양은 악성말초신경초종(malignant peripheral nerve sheath tumor)이고 유방암의 위험도 증가와도 연관되어 있다[60, 61]. 혈액암 중에서는 소아골수단구백혈병과의 연관성이 가장 잘 알려져 있으나[62], ALL과 호지킨림프종의 경우도 일반인구에 비해서 높은 발생률을 보이는 것으로 보고되었다[63].

4. 면역 반응에 관여하는 유전자

1) WAS 유전자

Actin nucleation-promoting factor WAS (WAS) 단백질은 조혈세포에서만 발견되는 세포질 단백질로 세포 표면에서 액틴 세포골격(actin cytoskeleton)으로 신호변환에 관여한다[64]. Wiskott-Aldrich 증후군은 WAS 유전자의 돌연변이에 의해 발생하는 면역결핍질환으로 X-연관 열성 유전한다[65]. 특징적인 표현형으로 작은 혈소판을 동반한 혈소판감소증 및 습진, 면역결핍에 의한 반복 감염 등이 있으며 자가면역질환과 림프종의 발생률이 증가한다[66]. Wiskott-Aldrich 증후군 환자의 약 13%에서 림프종이 발생하며 평균 발병 나이는 9.5세이다[65]. Wiskott-Aldrich 증후군 환자 중 Epstein-Barr 바이러스에 만성감염이 있는 경우나 자가면역 질환이 있는 경우 림프종 발생률이 특히 높고, 림프종의 위치가 뇌 및 폐, 위장관 등 드문 림프절의 부위에 생기는 경우가 흔하다[65, 67, 68]. B 세포 림프종이 흔하지만, T세포 림프종과 호지킨 림프종도 보고되어 있다[65].

2) FAS, FASLG 유전자

FAS, FASLG 유전자에 의한 자가면역림프증식(autoimmune lymphoproliferative) 증후군은 상염색체 우성으로 유전하며 일부 환자에서는 이형접합형 생식세포 돌연변이 이외에 체성 변이가 추가로 관찰되기도 한다[69]. Fas cell surface death receptor (FAS)와 Fas ligand (FASLG) 단백질이 결합하여 세포자멸사가 유도되며 FAS/FASLG 신호전달 경로는 T세포의 활성화 유도 세포사(activation-induced cell death)와 세포독성 T림프구에 의한 세포사 등 면역 시스템의 조절에 필수적이다[70]. 자가면역림프증식 증후군 환자에서 다양한 타입의 림프종이 보고되었으며, 환자들에서 비호지킨림프종과 호지킨림프종의 발생위험도가 일반인구에 비하여 각각 14배, 51배 높았다[70].

3) SH2D1A 유전자

X-연관 림프증식성 질환 1형(X-linked lymphoproliferative syndrome 1)은 SH2D1A 유전자의 반접합체(hemizygous) 돌연변이에 의해 발생하며 주로 남성에게 발생한다[71]. 여성 보인자의 경우 대부분 증상이 없으나 왜곡된 X염색체 비활성화(skewed X chro-

mosome inactivation)에 의하여 증상이 나타날 수 있다[71]. SH2 domain-containing protein 1A (SH2D1A) 단백질의 세포자멸사 유도 기능은 손상된 세포의 증식을 방지하고 암 발생을 예방하는 데 중요하다[72]. 또한 환자에서 NK세포와 T세포의 세포독성반응이 손상되어 조절세포의 면역감시에 결함이 생기면서 종양 발생을 촉진할 수 있다[73].

4) RMRP 유전자

RNA component of mitochondrial RNA processing endoribonuclease (RMRP) 단백질은 미토콘드리아의 RNA processing endoribonuclease의 구성요소로 미토콘드리아 DNA 복제에 필요하고 이 증가된 RNA를 생산하여 small interfering RNA를 생성하는 데 관여한다[74]. RMRP 유전자의 돌연변이에 의한 연골모발저형성증(cartilage-hair hypoplasia)은 상염색체 열성으로 유전하며 짧은 팔다리와 저신장, 가늘고 술이 적은 모발, 인대 이완, 면역결핍, 저형성 빈혈, 장의 신경세포 발달 이상 등을 특징으로 한다[75]. 연골모발저형성증 환자에서 전체 암 발생률은 일반 인구에 비해 7배 증가한 것으로 보고되었으며 주로 림프계 종양 및 피부암이 진단되었다[74].

5) CD27, CD70, PIK3CD, PIK3R1, CTLA4 유전자

공동 가변성 면역결핍(common variable immunodeficiency, CVID)은 저감마글로불린혈증 및 면역반응에 대한 항체생성 저하, 세포성 면역 결핍을 특징으로 하는 질환군이다[34]. 최근 엑솜 및 전장유전체분석을 통해 CVID의 원인 유전자들이 규명되었다[76-79]. CVID 환자에서 일생 동안 암 발생 빈도는 약 11-13%이며 대부분 B세포 기원의 비호지킨림프종이고 호지킨림프종도 보고되었다[80, 81].

6) TNFRSF9 유전자

TNF receptor superfamily member 9 (TNFRSF9) 단백질은 T세포의 클론 확장, 생존, 발달에 관여한다[82]. TNFRSF9 유전자의 돌연변이에 의한 림프증식을 동반한 면역결핍증 109형(Immunodeficiency 109 with lymphoproliferation)은 상염색체 열성으로 유전하며 소아기에 반복적인 비강폐(sinopulmonary) 감염을 특징으로 한다[82]. 환자는 Epstein-Barr virus (EBV) 감염에 취약하며 EBV 바이러스혈증 및 EBV 연관 림프증식성 질환이나 B세포 림프종이 발병한다[82].

7) PRF1 유전자

Perforin 1 (PRF1) 단백질은 주로 활성화된 세포독성 T림프구와 자연살해세포(natural killer cell)에 발현하며 세포매개 용해 기능과

면역 감시(immune surveillance)에 중요한 역할을 한다[13]. *PRF1* 돌연변이는 유전성 혈구탐식성림프조직구증식증(hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH)의 원인 중 하나로 알려져 있으며 [83], 림프종의 유전적 소인과의 연관성도 보고되었다[84-86].

8) *ITK* 유전자

L2 inducible T cell kinase (*ITK*) 단백질은 T세포에 발현하는 세포 내 tyrosine kinase를 부호화하며 T세포의 증식과 분화에 중요하다[87]. *ITK* 유전자의 돌연변이에 의한 림프증식증후군 1형(lymphoproliferative syndrome 1)은 상염색체 열성으로 유전하는 면역결핍질환으로 어린 시기에 발병하며 EBV와 연관된 면역조절 이상으로 인한 림프종, 림프모양 육아종증, 혈구탐식성림프조직구증, 저감마글로블린혈증 등의 증상이 나타난다[87, 88].

9) *RASGRP1* 유전자

RAS guanyl releasing protein 1 (*RASGRP1*) 단백질은 Ras guanine nucleotide exchange factor (GEF) 계열에 속하며 Ras를 활성화한다[89]. *RASGRP1*은 T세포에서 높게 발현하며, B세포와 NK세포에서도 발현하여 림프구의 발달과 기능에 관여한다[89]. *RASGRP1* 유전자 돌연변이에 의한 면역결핍증 64형(Immunodeficiency 64)은 상염색체 열성으로 유전하며 어린 시기에 반복적인 세균, 바이러스, 진균 감염을 특징으로 한다[90]. 환자들은 EBV감염에 대한 감수성이 증가하며, 림프종이나 EBV 관련 림프종이 발생하기도 한다[91].

10) *CORO1A* 유전자

Coronin 1A (*CORO1A*) 단백질은 조혈세포에 주로 발현하며 세포 주기의 진행 및 신호 전달, 세포자멸사, 유전자 조절 등 다양한 세포 작용에 관여한다[92]. *CORO1A* 유전자 돌연변이에 의한 면역결핍증 8형(Immunodeficiency 8)은 상염색체 열성으로 유전하며 어린 시기에 반복적인 감염과 림프증식 질환이 발생하고 EBV감염과 연관되는 경우가 흔하다[93].

11) *CTPS1* 유전자

CTP synthase 1 (*CTPS1*)은 uridine triphosphate를 cytidine triphosphate로 전환하는 효소이며 세포 성장과 발달, 면역기능, 암 발생에 중요한 역할을 한다[94]. *CTPS1* 유전자 돌연변이에 의한 면역결핍증 24형(Immunodeficiency 24)은 상염색체 열성으로 유전하며 환자들은 어린 시기부터 주로 EBV, varicella-zoster virus 등 herpesvirus에 의한 심한 만성 바이러스 감염 및 반복적인 피막 형성(encapsulated) 세균 감염을 겪는다[95].

12) *MAGT1* 유전자

Magnesium transporter 1 (*MAGT1*) 단백질은 세포막에 위치하는 마그네슘 양이온 운반 단백질이며 ATP 및 핵산, 다양한 효소의 보조 인자(cofactor)이다[96]. *MAGT1* 유전자의 반접합체 돌연변이에 의한 X-연관 면역결핍증은 CD4 림프구 감소증 및 심각한 만성 바이러스 감염, T림프구 활성의 결핍을 보이고 EBV연관 B세포 림프증식질환에 취약하다[97].

5. 텔로미어 유지에 관여하는 유전자

1) *POT1* 유전자

Protection of telomeres protein 1 (*POT1*) 단백질은 텔로미어의 TTAGGG 반복에 결합하는 다중 단백질 복합체를 구성하여 텔로미어 길이를 조절하고 염색체 말단을 보호한다[98]. *POT1* 유전자의 생식세포 돌연변이에 의한 암소인증후군 3형(tumor predisposition syndrome 3)은 상염색체 우성으로 유전하고 다양한 종류의 양성 및 악성 종양 발생 위험도가 증가하며 나이가 들면서 침투도가 증가한다[99].

결론

유전성 소인 돌연변이에 대한 정보는 환자의 정확한 진단과 치료 계획 수립 및 조혈모세포 기증자의 선택, 환자 가족을 위한 유전 상담에 필수적이다. 본 연구에서 림프계 종양과 연관성이 보고된 암소인증후군과 그 원인 유전자에 대해서 고찰하였으나 지금까지 연구는 가족력이 있는 경우에 유전자를 발굴하거나 변이를 가진 가계에서 종양 발생 빈도를 조사하는 연구가 주로 이루어졌다. 정확한 유병률과 치료 결과에 대한 정보를 얻기 위해서 산발적이거나 선택되지 않은 대규모 환자 코호트에서 빈도 및 치료 경과에 대한 추가 연구가 필요할 것이다.

요약

유전체 검사 기법의 발전으로 혈액종양과 연관된 생식세포 소인 유전자에 대한 정보가 빠르게 증가하고 있다. 생식세포 소인 돌연변이에 대한 정보는 환자의 정확한 진단 및 치료 방침 설정, 이식 공여자의 선택과 환자 가족의 유전 상담 등에 중요하다. 최근에 생식세포 소인 돌연변이가 골수계종양뿐 아니라 림프계종양에도 연관되었다는 것이 알려지고 있다. 본 총설에서는 림프계종양의 생식세포 소인과 연관된 유전자와 임상적 특징에 대해서 고찰하였다.

이해관계

저자는 본 연구와 관련하여 어떠한 이해관계도 없음을 밝힙니다.

REFERENCES

- Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016;127:2391-405.
- Khoury JD, Solary E, Abla O, Akkari Y, Alaggio R, Apperley JF, et al. The 5th edition of the World Health Organization classification of haematolymphoid tumours: myeloid and histiocytic/dendritic neoplasms. *Leukemia* 2022;36:1703-19.
- Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, Borowitz MJ, Calvo KR, Kvasnicka HM, et al. International Consensus Classification of myeloid neoplasms and acute leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood* 2022;140:1200-28.
- Bougeard G, Renaux-Petel M, Flaman JM, Charbonnier C, Fermeij P, Belotti M, et al. Revisiting Li-Fraumeni syndrome from *TP53* mutation carriers. *J Clin Oncol* 2015;33:2345-52.
- Vogelstein B, Lane D, Levine AJ. Surfing the p53 network. *Nature* 2000;408:307-10.
- Holmfeldt L, Wei L, Diaz-Flores E, Walsh M, Zhang J, Ding L, et al. The genomic landscape of hypodiploid acute lymphoblastic leukemia. *Nat Genet* 2013;45:242-52.
- Qian M, Cao X, Devidas M, Yang W, Cheng C, Dai Y, et al. *TP53* germline variations influence the predisposition and prognosis of B-cell acute lymphoblastic leukemia in children. *J Clin Oncol* 2018;36:591-9.
- Shin SY, Lee H, Lee ST, Choi JR, Jung CW, Koo HH, et al. Recurrent somatic mutations and low germline predisposition mutations in Korean ALL patients. *Sci Rep* 2021;11:8893.
- Douglas SPM, Lahtinen AK, Koski JR, Leimi L, Keränen MAI, Koskenvuo M, et al. Enrichment of cancer-predisposing germline variants in adult and pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. *Sci Rep* 2022;12:10670.
- Varon R, Vissinga C, Platzer M, Cersaletti KM, Chrzanowska KH, Saar K, et al. Nibrin, a novel DNA double-strand break repair protein, is mutated in Nijmegen breakage syndrome. *Cell* 1998;93:467-76.
- Jackson SP. Sensing and repairing DNA double-strand breaks. *Carcinogenesis* 2002;23:687-96.
- Wolska-Kusniercz B, Pastorczak A, Fendler W, Wakulinska A, Dembowska-Baginska B, Heropolitanska-Pliszka E, et al. Hematopoietic stem cell transplantation positively affects the natural history of cancer in Nijmegen breakage syndrome. *Clin Cancer Res* 2021;27:575-84.
- Gładkowska-Dura M, Dzierzanowska-Fangrat K, Dura WT, van Krieken JH, Chrzanowska KH, van Dongen JJ, et al. Unique morphological spectrum of lymphomas in Nijmegen breakage syndrome (NBS) patients with high frequency of consecutive lymphoma formation. *J Pathol* 2008;216:337-44.
- Cybulski C, Górski B, Debniak T, Gliniewicz B, Mierzejewski M, Masojć B, et al. *NBS1* is a prostate cancer susceptibility gene. *Cancer Res* 2004;64:1215-9.
- Ciara E, Piekutowska-Abramczuk D, Popowska E, Grajkowska W, Barszcz S, Perek D, et al. Heterozygous germ-line mutations in the *NBN* gene predispose to medulloblastoma in pediatric patients. *Acta Neuropathol* 2010;119:325-34.
- Steffen J, Varon R, Mosor M, Maneva G, Maurer M, Stumm M, et al. Increased cancer risk of heterozygotes with *NBS1* germline mutations in Poland. *Int J Cancer* 2004;111:67-71.
- Tomasik B, Pastorczak A, Fendler W, Bartłomiejczyk M, Braun M, Mycko M, et al. Heterozygous carriers of germline c.657_661del5 founder mutation in *NBN* gene are at risk of central nervous system relapse of B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* 2018;103:e200-3.
- Sugrañes TA, Flanagan M, Thomas C, Chang VY, Walsh M, Cunniff C. Age of first cancer diagnosis and survival in Bloom syndrome. *Genet Med* 2022;24:1476-84.
- Cunniff C, Bassetti JA, Ellis NA. Bloom's syndrome: clinical spectrum, molecular pathogenesis, and cancer predisposition. *Mol Syndromol* 2017;8:4-23.
- Kluźniak W, Wokołorczyk D, Rusak B, Huzarski T, Kashyap A, Stempa K, et al. Inherited variants in *BLM* and the risk and clinical characteristics of breast cancer. *Cancers (Basel)* 2019;11:1548.
- Laitman Y, Boker-Keinan L, Berkenstadt M, Liphshitz I, Weissglas-Volkov D, Ries-Levavi L, et al. The risk for developing cancer in Israeli *ATM*, *BLM*, and *FANCC* heterozygous mutation carriers. *Cancer Genet* 2016;209:70-4.
- Cleary SP, Zhang W, Di Nicola N, Aronson M, Aube J, Steinman A, et al. Heterozygosity for the *BLM*(Ash) mutation and cancer risk. *Cancer Res* 2003;63:1769-71.
- McKinnon PJ. *ATM* and the molecular pathogenesis of ataxia telangiectasia. *Annu Rev Pathol* 2012;7:303-21.
- Shiloh Y and Ziv Y. The *ATM* protein kinase: regulating the cellular response to genotoxic stress, and more. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2013;

- 14:197-210.
25. Suarez F, Mahlaoui N, Canioni D, Andriamanga C, Dubois d'Enghien C, Brousse N, et al. Incidence, presentation, and prognosis of malignancies in ataxia-telangiectasia: a report from the French national registry of primary immune deficiencies. *J Clin Oncol* 2015;33:202-8.
 26. Economopoulou P, Dimitriadis G, Psyrris A. Beyond *BRCA*: new hereditary breast cancer susceptibility genes. *Cancer Treat Rev* 2015;41:1-8.
 27. Renwick A, Thompson D, Seal S, Kelly P, Chagtai T, Ahmed M, et al. *ATM* mutations that cause ataxia-telangiectasia are breast cancer susceptibility alleles. *Nat Genet* 2006;38:873-5.
 28. Lynch HT, Snyder CL, Shaw TG, Heinen CD, Hitchins MP. Milestones of Lynch syndrome: 1895-2015. *Nat Rev Cancer* 2015;15:181-94.
 29. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68:394-424.
 30. Vasen HF, Ghorbanoghli Z, Bourdeaut F, Cabaret O, Caron O, Duval A, et al. Guidelines for surveillance of individuals with constitutional mismatch repair-deficiency proposed by the European Consortium "Care for CMMR-D" (C4CMMR-D). *J Med Genet* 2014;51:283-93.
 31. Ripperger T and Schlegelberger B. Acute lymphoblastic leukemia and lymphoma in the context of constitutional mismatch repair deficiency syndrome. *Eur J Med Genet* 2016;59:133-42.
 32. Harrison C, Ketchen AM, Redhead NJ, O'Sullivan MJ, Melton DW. Replication failure, genome instability, and increased cancer susceptibility in mice with a point mutation in the DNA ligase I gene. *Cancer Res* 2002;62:4065-74.
 33. Grawunder U, Zimmer D, Fugmann S, Schwarz K, Lieber MR. DNA ligase IV is essential for V(D)J recombination and DNA double-strand break repair in human precursor lymphocytes. *Mol Cell* 1998;2:477-84.
 34. Szmyd B, Mlynarski W, Pastorczak A. Genetic predisposition to lymphomas: overview of rare syndromes and inherited familial variants. *Mutat Res Rev Mutat Res* 2021;788:108386.
 35. Maffucci P, Chavez J, Jurkiw TJ, O'Brien PJ, Abbott JK, Reynolds PR, et al. Biallelic mutations in DNA ligase 1 underlie a spectrum of immune deficiencies. *J Clin Invest* 2018;128:5489-504.
 36. van der Burg M, van Veelen LR, Verkaik NS, Wiegant WW, Hartwig NG, Barendregt BH, et al. A new type of radiosensitive T-B-NK+ severe combined immunodeficiency caused by a *LIG4* mutation. *J Clin Invest* 2006;116:137-45.
 37. Medvedovic J, Ebert A, Tagoh H, Busslinger M. *Pax5*: a master regulator of B cell development and leukemogenesis. *Adv Immunol* 2011;111:179-206.
 38. Mullighan CG, Goorha S, Radtke I, Miller CB, Coustan-Smith E, Dalton JD, et al. Genome-wide analysis of genetic alterations in acute lymphoblastic leukaemia. *Nature* 2007;446:758-64.
 39. Shah S, Schrader KA, Waanders E, Timms AE, Vijai J, Miething C, et al. A recurrent germline *PAX5* mutation confers susceptibility to pre-B cell acute lymphoblastic leukemia. *Nat Genet* 2013;45:1226-31.
 40. Auer F, Rüschemdorf F, Gombert M, Husemann P, Ginzl S, Izraeli S, et al. Inherited susceptibility to pre B-ALL caused by germline transmission of *PAX5* c.547G>A. *Leukemia* 2014;28:1136-8.
 41. Escudero A, Takagi M, Auer F, Friedrich UA, Miyamoto S, Ogawa A, et al. Clinical and immunophenotypic characteristics of familial leukemia predisposition caused by *PAX5* germline variants. *Leukemia* 2022;36:2338-42.
 42. Duployez N, Jamrog LA, Fregona V, Hamelle C, Fenwarth L, Lejeune S, et al. Germline *PAX5* mutation predisposes to familial B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2021;137:1424-8.
 43. Yazdanparast S, Khatami SR, Galehdari H, Jaseb K. One missense mutation in exon 2 of the *PAX5* gene in Iran. *Genet Mol Res* 2015;14:17768-75.
 44. Stasevich I, Inglott S, Austin N, Chatters S, Chalker J, Addy D, et al. *PAX5* alterations in genetically unclassified childhood precursor B-cell acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol* 2015;171:263-72.
 45. Wang LC, Swat W, Fujiwara Y, Davidson L, Visvader J, Kuo F, et al. The *TEL/ETV6* gene is required specifically for hematopoiesis in the bone marrow. *Genes Dev* 1998;12:2392-402.
 46. Di Paola J and Porter CC. *ETV6*-related thrombocytopenia and leukemia predisposition. *Blood* 2019;134:663-7.
 47. Moriyama T, Metzger ML, Wu G, Nishii R, Qian M, Devidas M, et al. Germline genetic variation in *ETV6* and risk of childhood acute lymphoblastic leukaemia: a systematic genetic study. *Lancet Oncol* 2015;16:1659-66.
 48. Taniuchi I, Osato M, Egawa T, Sunshine MJ, Bae SC, Komori T, et al. Differential requirements for Runx proteins in CD4 repression and epigenetic silencing during T lymphocyte development. *Cell* 2002;111:621-33.
 49. Fujimoto T, Anderson K, Jacobsen SE, Nishikawa SI, Nerlov C. Cdk6 blocks myeloid differentiation by interfering with *Runx1* DNA binding and *Runx1*-C/EBPalpha interaction. *EMBO J* 2007;26:2361-70.
 50. Brown AL, Arts P, Carmichael CL, Babic M, Dobbins J, Chong CE, et

- al. *RUNX1*-mutated families show phenotype heterogeneity and a somatic mutation profile unique to germline predisposed AML. *Blood Adv* 2020;4:1131-44.
51. Georgopoulos K. Haematopoietic cell-fate decisions, chromatin regulation and ikaros. *Nat Rev Immunol* 2002;2:162-74.
 52. Kuehn HS, Boisson B, Cunningham-Rundles C, Reichenbach J, Stray-Pedersen A, Gelfand EW, et al. Loss of B cells in patients with heterozygous mutations in IKAROS. *N Engl J Med* 2016;374:1032-43.
 53. Kuehn HS, Niemela JE, Stoddard J, Mannurita SC, Shahin T, Goel S, et al. Germline IKAROS dimerization haploinsufficiency causes hematologic cytopenias and malignancies. *Blood* 2021;137:349-63.
 54. Boutboul D, Kuehn HS, Van de Wyngaert Z, Niemela JE, Callebaut I, Stoddard J, et al. Dominant-negative *IKZF1* mutations cause a T, B, and myeloid cell combined immunodeficiency. *J Clin Invest* 2018;128:3071-87.
 55. Churchman ML, Qian M, Te Kronnie G, Zhang R, Yang W, Zhang H, et al. Germline genetic *IKZF1* variation and predisposition to childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Cell* 2018;33:937-48.e8.
 56. Tartaglia M, Gelb BD, Zenker M. Noonan syndrome and clinically related disorders. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011;25:161-79.
 57. Smpokou P, Zand DJ, Rosenbaum KN, Summar ML. Malignancy in Noonan syndrome and related disorders. *Clin Genet* 2015;88:516-22.
 58. Jongmans MC, van der Burgt I, Hoogerbrugge PM, Noordam K, Yntema HG, Nillesen WM, et al. Cancer risk in patients with Noonan syndrome carrying a *PTPN11* mutation. *Eur J Hum Genet* 2011;19:870-4.
 59. Trovó-Marqui AB and Tajara EH. Neurofibromin: a general outlook. *Clin Genet* 2006;70:1-13.
 60. Martin E, Coert JH, Flucke UE, Slooff WM, van de Sande MAJ, van Noesel MM, et al. Neurofibromatosis-associated malignant peripheral nerve sheath tumors in children have a worse prognosis: a nationwide cohort study. *Pediatr Blood Cancer* 2020;67:e28138.
 61. Evans DGR, Kallionpää RA, Clementi M, Trevisson E, Mautner VF, Howell SJ, et al. Breast cancer in neurofibromatosis 1: survival and risk of contralateral breast cancer in a five country cohort study. *Genet Med* 2020;22:398-406.
 62. Niemeyer CM and Flotho C. Juvenile myelomonocytic leukemia: who's the driver at the wheel? *Blood* 2019;133:1060-70.
 63. Landry JP, Schertz KL, Chiang YJ, Bhalla AD, Yi M, Keung EZ, et al. Comparison of cancer prevalence in patients with neurofibromatosis type 1 at an Academic Cancer Center vs in the general population from 1985 to 2020. *JAMA Netw Open* 2021;4:e210945.
 64. Sun X, Wei Y, Lee PP, Ren B, Liu C. The role of WASp in T cells and B cells. *Cell Immunol* 2019;341:103919.
 65. Sullivan KE, Mullen CA, Blaese RM, Winkelstein JA. A multiinstitutional survey of the Wiskott-Aldrich syndrome. *J Pediatr* 1994;125:876-85.
 66. Thrasher AJ. New insights into the biology of Wiskott-Aldrich syndrome (WAS). *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2009;2009:132-8.
 67. Schurman SH and Candotti F. Autoimmunity in Wiskott-Aldrich syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 2003;15:446-53.
 68. Cavannaugh C, Ochs HD, Buchbinder D. Diagnosis and clinical management of Wiskott-Aldrich syndrome: current and emerging techniques. *Expert Rev Clin Immunol* 2022;18:609-23.
 69. Magerus-Chatinet A, Neven B, Stolzenberg MC, Daussy C, Arkwright PD, Lanzarotti N, et al. Onset of autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS) in humans as a consequence of genetic defect accumulation. *J Clin Invest* 2011;121:106-12.
 70. Straus SE, Jaffe ES, Puck JM, Dale JK, Elkon KB, Rösen-Wolff A, et al. The development of lymphomas in families with autoimmune lymphoproliferative syndrome with germline *Fas* mutations and defective lymphocyte apoptosis. *Blood* 2001;98:194-200.
 71. Nichols KE, Hom J, Gong SY, Ganguly A, Ma CS, Cannons JL, et al. Regulation of NKT cell development by SAP, the protein defective in XLP. *Nat Med* 2005;11:340-5.
 72. Nagy N, Matskova L, Hellman U, Klein G, Klein E. The apoptosis modulating role of SAP (SLAM associated protein) contributes to the symptomatology of the X linked lymphoproliferative disease. *Cell Cycle* 2009;8:3086-90.
 73. Pachlopnik Schmid J, Canioni D, Moshous D, Touzot F, Mahlaoui N, Hauck F, et al. Clinical similarities and differences of patients with X-linked lymphoproliferative syndrome type 1 (XLP-1/SAP deficiency) versus type 2 (XLP-2/XIAP deficiency). *Blood* 2011;117:1522-9.
 74. Taskinen M, Ranki A, Pukkala E, Jeskanen L, Kaitila I, Mäkitie O. Extended follow-up of the Finnish cartilage-hair hypoplasia cohort confirms high incidence of non-Hodgkin lymphoma and basal cell carcinoma. *Am J Med Genet A* 2008;146A:2370-5.
 75. Ridanpää M, van Eenennaam H, Pelin K, Chadwick R, Johnson C, Yuan B, et al. Mutations in the RNA component of RNase MRP cause a pleiotropic human disease, cartilage-hair hypoplasia. *Cell* 2001;104:195-203.
 76. Salzer E, Daschkey S, Choo S, Gombert M, Santos-Valente E, Ginzel S, et al. Combined immunodeficiency with life-threatening EBV-associ-

- ated lymphoproliferative disorder in patients lacking functional *CD27*. *Haematologica* 2013;98:473-8.
77. Abolhassani H, Edwards ES, Ikinciogullari A, Jing H, Borte S, Bugert M, et al. Combined immunodeficiency and Epstein-Barr virus-induced B cell malignancy in humans with inherited *CD70* deficiency. *J Exp Med* 2017;214:91-106.
 78. Coulter TI, Chandra A, Bacon CM, Babar J, Curtis J, Screaton N, et al. Clinical spectrum and features of activated phosphoinositide 3-kinase δ syndrome: a large patient cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139:597-606.e4.
 79. Elkaim E, Neven B, Bruneau J, Mitsui-Sekinaka K, Stanislas A, Heurtier L, et al. Clinical and immunologic phenotype associated with activated phosphoinositide 3-kinase δ syndrome 2: a cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 2016;138:210-8.e9.
 80. Gangemi S, Allegra A, Musolino C. Lymphoproliferative disease and cancer among patients with common variable immunodeficiency. *Leuk Res* 2015;39:389-96.
 81. da Silva SP, Resnick E, Lucas M, Lortan J, Patel S, Cunningham-Rundles C, et al. Lymphoid proliferations of indeterminate malignant potential arising in adults with common variable immunodeficiency disorders: unusual case studies and immunohistological review in the light of possible causative events. *J Clin Immunol* 2011;31:784-91.
 82. Alosaimi MF, Hoenig M, Jaber F, Platt CD, Jones J, Wallace J, et al. Immunodeficiency and EBV-induced lymphoproliferation caused by 4-1BB deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2019;144:574-83.e5.
 83. Stepp SE, Dufourcq-Lagelouse R, Le Deist F, Bhawan S, Certain S, Mathew PA, et al. *Perforin* gene defects in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Science* 1999;286:1957-9.
 84. Clementi R, Locatelli F, Dupré L, Garaventa A, Emmi L, Bregni M, et al. A proportion of patients with lymphoma may harbor mutations of the *perforin* gene. *Blood* 2005;105:4424-8.
 85. Ciambotti B, Mussolin L, d'Amore ES, Pillon M, Sieni E, Coniglio ML, et al. Monoallelic mutations of the *perforin* gene may represent a predisposing factor to childhood anaplastic large cell lymphoma. *J Pediatr Hematol Oncol* 2014;36:e359-65.
 86. Chaudhry MS, Gilmour KC, House IG, Layton M, Panoskaltis N, Sohal M, et al. Missense mutations in the *perforin* (*PRF1*) gene as a cause of hereditary cancer predisposition. *Oncoimmunology* 2016;5:e1179415.
 87. Linka RM, Risse SL, Bienemann K, Werner M, Linka Y, Krux F, et al. Loss-of-function mutations within the IL-2 inducible kinase *ITK* in patients with EBV-associated lymphoproliferative diseases. *Leukemia* 2012;26:963-71.
 88. Huck K, Feyen O, Niehues T, Rüschemdorf F, Hübner N, Laws HJ, et al. Girls homozygous for an IL-2-inducible T cell kinase mutation that leads to protein deficiency develop fatal EBV-associated lymphoproliferation. *J Clin Invest* 2009;119:1350-8.
 89. Mao H, Yang W, Latour S, Yang J, Winter S, Zheng J, et al. *RASGRP1* mutation in autoimmune lymphoproliferative syndrome-like disease. *J Allergy Clin Immunol* 2018;142:595-604.e16.
 90. Salzer E, Cagdas D, Hons M, Mace EM, Garnarcz W, Petronczki ÖY, et al. *RASGRP1* deficiency causes immunodeficiency with impaired cytoskeletal dynamics. *Nat Immunol* 2016;17:1352-60.
 91. Winter S, Martin E, Boutboul D, Lenoir C, Boudjema S, Petit A, et al. Loss of *RASGRP1* in humans impairs T-cell expansion leading to Epstein-Barr virus susceptibility. *EMBO Mol Med* 2018;10:188-99.
 92. Shio LR, Roadcap DW, Paris K, Watson SR, Grigorova IL, Lebet T, et al. The actin regulator coronin 1A is mutant in a thymic egress-deficient mouse strain and in a patient with severe combined immunodeficiency. *Nat Immunol* 2008;9:1307-15.
 93. Moshous D, Martin E, Carpentier W, Lim A, Callebaut I, Canioni D, et al. Whole-exome sequencing identifies Coronin-1A deficiency in 3 siblings with immunodeficiency and EBV-associated B-cell lymphoproliferation. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:1594-603.
 94. Martin E, Minet N, Boschat AC, Sanquer S, Sobrino S, Lenoir C, et al. Impaired lymphocyte function and differentiation in *CTPS1*-deficient patients result from a hypomorphic homozygous mutation. *JCI Insight* 2020;5:e133880.
 95. Martin E, Palmic N, Sanquer S, Lenoir C, Hauck F, Mongellaz C, et al. *CTP synthase 1* deficiency in humans reveals its central role in lymphocyte proliferation. *Nature* 2014;510:288-92.
 96. Li FY, Chaigne-Delalande B, Kanellopoulou C, Davis JC, Matthews HF, Douek DC, et al. Second messenger role for Mg²⁺ revealed by human T-cell immunodeficiency. *Nature* 2011;475:471-6.
 97. Li FY, Chaigne-Delalande B, Su H, Uzel G, Matthews H, Lenardo MJ. XMEN disease: a new primary immunodeficiency affecting Mg²⁺ regulation of immunity against Epstein-Barr virus. *Blood* 2014;123:2148-52.
 98. Baumann P and Cech TR. Pot1, the putative telomere end-binding protein in fission yeast and humans. *Science* 2001;292:1171-5.
 99. DeBoy EA, Tassia MG, Schratz KE, Yan SM, Cosner ZL, McNally EJ, et al. Familial clonal hematopoiesis in a long telomere syndrome. *N Engl J Med* 2023;388:2422-33.