

## Nu kan vi på genetisk väg förutsäga prognosen vid kronisk lymfatisk leukemi

### Svensk frontlinjeforskning

Den vanligaste formen av leukemi hos vuxna är kronisk lymfatisk leukemi (KLL) av B-lymfocytursprung, som karakteriseras av en monoklonal ansamling av små B-lymfocyter. Patienter med KLL kan ha ett mycket varierande kliniskt förlopp: vissa patienter överlever i årtal utan eller med minimal behandling, medan andra dör relativt tidigt trots behandling. Tyvärr har det länge saknats bra prognostiska markörer för att tidigt kunna förutspå ett aggressivare sjukdomsförlopp. År 1999 publicerades dock nya och viktiga fynd som visade att KLL-sjukdomen kunde delas in i två nästan lika stora grupper utifrån om immunoglobulin(Ig)-genen hade genomgått somatisk hypermutation eller inte [1, 2]. Dessa publikationer kunde på ett övertygande sätt visa att KLL-patienter med muterade Ig-gener hade ungefär hälften så lång överlevnad som patienter med muterade Ig-gener. Tolkningen av dessa resultat är att tumörcellerna från de två grupperna kommer från olika stadier i B-lymfocytens utveckling: den omuterade formen av KLL kommer från omogna B-lymfocyter och den muterade formen från ett mer moget stadium, sannolikt en minnescell. Värdet av detta nya prognostiska verktyg, Ig-mutationsstatus, kunde vi nyligen bekräfta i en studie av 119 svenska KLL-patienter [3].

För att ytterligare förfina prognostiken vid KLL har mycket tid och energi lagts ned på att hitta fler användbara molekylärbioologiska markörer. Den gängse uppfattningen har varit att nya markörer torde kunna identifieras genom att studera olika genetiska förändringar hos själva tumörcellerna, vilka kan ligga bakom skillnaderna i den kliniska bilden. Denna uppfattning kan nu vara på väg att ändras genom en rapport från vår grupp, som visade att även en polymorfism kan vara av betydelse för det kliniska förloppet vid KLL [4]. En polymorfism kan enkelt beskrivas som en variant av en gen som finns i alla kroppens celler och som dessutom kan gå i arv från modern eller fadern. En polymorfism förekommer hos en relativt stor andel av en normalpopulation.

**Den molekylen** som fängade vårt intresse var en receptor vid namn P2X7. P2X7

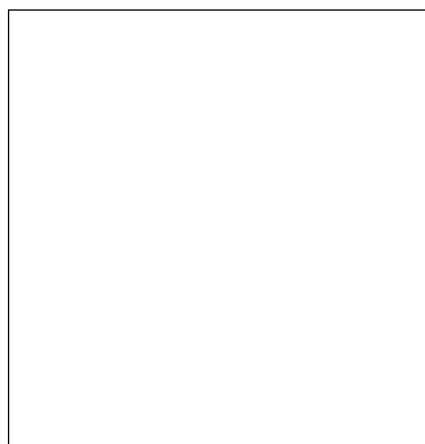


ILLUSTRATION: ULF THUNBERG

*P2X7-receptorn, som uttrycks av bl a lymfocyter och aktiveras av extracellulära nukleotider, har minst två egenskaper: vid kort stimulering passerar joner över cellmembranet, medan lång stimulering leder till programmerad celledöd.*

uttrycks av bl a lymfocyter och aktiveras av extracellulära nukleotider, t ex ATP. Receptorn har minst två olika egenskaper: vid kort stimulering passerar joner över cellmembranet, medan lång stimulering leder till programmerad celledöd (apoptos).

Det har nyligen visats av Wiley och medarbetare att en singelnukleotidpolymorfism inom P2X7-receptorgenen ger 50 procent nedsatt funktion hos KLL-cellsreceptorn [5]. Denna forskargrupp har även visat att polymorfismen var vanligare hos KLL-patienter än hos kontroller, och forskargruppen har också spekulerat över polymorfismens betydelse för sjukdomens uppkomst.

**Vi har nu** studerat 170 svenska KLL-patienter med avseende på P2X7-polymorfismen och korrelerat våra fynd med Ig-mutationsstatus och överlevnad. Frekvensen av patienter med polymorfismen var cirka 20 procent, vilket – i motsats till vad Wileys studie visade – var nästintill detsamma som i vårt kontrollmaterial på 200 individer. Intressant nog kunde vi visa att överlevnaden hos KLL-patienter påverkades av förekomsten av polymorfismen; patienter med polymorfismen levde längre än patienter utan den (medianöverlevnad 104 respektive 72 månader). När vi sedan jämförde med Ig-genmutationsstatus fann vi även att patienter med muterade Ig-gener kunde delas upp i ytterligare två prognostiska grupper utifrån förekomst av polymorfismen eller inte; KLL-patienter med polymorfismen hade 53 månader längre

medianöverlevnad än patienter utan polymorfismen.

**Hur kan detta förklaras?** Eftersom P2X7-receptorn förefaller ha olika funktioner kan man tänka sig att minskad tillväxt hos tumörcellerna, beroende på att receptorn fungerar sämre, kan vara en förklaring till den längre överlevnaden hos patienter med polymorfismen. Patienter med muterad Ig-gen förefaller påverkas mer än omuterade patienter, och det, tror vi, kan förklaras av att de omgivande cellerna kan ha större betydelse för den muterade formen av KLL.

Det återstår att förstå den exakta funktionen hos P2X7-receptorn vid KLL-sjukdomen. Våra fynd öppnar dock redan nu möjligheten att dela upp KLL ytterligare i prognostiska grupper, och fynden kan på sikt även bidra till att utveckla nya behandlingsstrategier.

**Ulf Thunberg**

*ulf.thunberg@genpat.uu.se*

**Richard Rosenquist**

*richard.rosenquist@genpat.uu.se*

1. Hamblin TJ, et al. Unmutated Ig V(H) genes are associated with a more aggressive form of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1999;94:1848-54.
2. Damle RN, et al. Ig V gene mutation status and CD38 expression as novel prognostic indicators in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1999;94:1840-7.
3. Tobin G, et al. Somatically mutated Ig V<sub>H</sub>3-21 genes characterize a new subset of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2002;99:2262-4.
4. Thunberg U, Tobin G, Johnson A, Söderberg O, Padyukov L, Hultdin M, et al. Polymorphism in the P2X7 receptor gene and survival in chronic lymphocytic leukemia. *Lancet* 2002;360:1935-9.
5. Wiley JS, et al. A loss-of-function polymorphic mutation in the cytolytic P2X7 receptor gene and chronic lymphocytic leukaemia: a molecular study. *Lancet* 2002; 359:1114-9.