

Är T-celler inblandade i utvecklingen av en B-cellsleukemi?

Dijana Djureinovic

Den obotliga blodcancer kronisk lymfatisk leukemi manifesteras genom att en särskild typ av vita blodkroppar, B-celler, har erhållit förändrade egenskaper som gör att dessa celler ansamlas i blodet. Förutom detta har en annan sorts vita blodkroppar, T-celler, observerats i ett tillstånd som avviker från det normala. Orsak till detta är okänd men kan vara ett första tecken på att T-celler är inblandade i utvecklingen av sjukdomen.

Kronisk lymfatisk leukemi (KLL) är en obotlig blodcancer som främst drabbar äldre människor. KLL är den vanligaste leukemin bland den vuxna befolkningen i västvärlden och drabbar män oftare än kvinnor. I Sverige diagnostiseras årligen 400-500 nya fall.

Sjukdomen uppstår då en cell verksam i immunförsvaret, en B-cell, får förändrade egenskaper som gör att cellen får förlängd livslängd och börjar dela sig i snabbare takt än vad som är normalt. Stegvis ansamlas tumörceller i blod, lymfvävnad och lymfkörtlar. Dessa tumörceller med identiskt genetiskt material (klonala tumörceller) dominerar i patientens blod. Den exakta orsaken till KLL är okänd, men studier av KLL-celler tyder på att dessa kan ha stött på något okänt ämne (antigen) som resulterat i det leukemiska tillståndet.

I ett friskt immunförsvaret är B-cellernas roll att reagera på främmande partiklar (antigen) med hjälp av en speciell receptor-molekyl, immunoglobulin (IG). I vår arvs massa finns gener som kodar för många V (variabla)-, D (diversitet)- och J (fogande, från eng. "joining")-segment tillgängliga för att bygga upp den antigenbindande ytan på IG-molekylen. Endast ett av varje V-, D- och J-segment väljs ut slumpmässigt och följden blir att V-D-J-kombinationen i IG-molekylen blir unik för varje B-cell och dess avkomma. När KLL-patienternas IG-molekyler studerats har det avslöjats att vissa V-segment används i större utsträckning än andra jämfört med situationen i friska B-celler. Denna observation har stärkt hypotesen om inblandning av något antigen i utvecklingen av KLL. Baserat på vilken V-gen IG molekylen använder har dessutom flera KLL-patientgrupper med olika sjukdomsförlopp identifierats. Hos två nyligen upptäckta patientgrupper har man funnit V-genen 3-21 respektive 4-34.

På senare tid har en upptäckt gällande en annan sorts vita blodkroppar, T-celler, uppmärksamats i KLL patienter. Genetiskt identiska T-celler som finns i större mängd än normalt har observerats och tolkats som T-cellsklonalitet. Dessa resultat har lett till spekulationer om att T-celler kanske också är inblandade i sjukdomsutvecklingen. Denna studie har undersökt T-cells klonalitet i totalt 10 KLL patienter som använder V-generna 3-21 respektive 4-34 i större utsträckning än de andra V-generna. I likhet med B-cellens IG-molekyler har T-celler en T-cellsreceptor (TCR) med en del som är unik för varje T-cell och som möjliggör undersökning av klonalitet. Genom grundlig analys av TCR - generna β och γ upptäcktes T-cellsklonalitet i båda patientgrupper. Studien har innefattat separation av T- och B-celler med hjälp av antikroppar varefter cellernas DNA isolerades för att TCR generna skulle kunna analyseras. T-cells klonalitet undersöktes med två känsliga tekniker, som används i klonalitetsstudier och upptäcktes i fyra patienter. I dessa patienter verifierades klonaliteten av TCR γ . I samma patientmaterial analyserades klonalitet av TCR β som också uppvisades i några av patienterna. Fastän denna TCR β -klonalitet också måste verifieras är denna studies resultat i överensstämmelse med den tidigare rapporterade T-cellsklonaliteten i KLL. Det är oklart ifall denna klonalitet verkligen har något med sjukdomsutvecklingen att göra men dessa resultat stärker hypotesen om att T-celler kan vara inblandade.