

Leukemiasolujen genetiikka kertoo sen, mitä silmä ei näe

Lasten leukemian riskiryhmäjako tarkentuu

Akuutti lymfoblastileukemia on lasten yleisin syöpäsairaus. Näistä lymfaattisista leukemioista 85 % on B-solulinjan tauteja ja loput T-soluperäisiä. Teknologinen kehitys molekyylibiologian ja bioinformatiikan saralla tuo alati jännittävää tietoa leukemioiden geneettisestä taustasta. Tästä seuraa, että taudin totunnaisien alaryhmien väliset rajat muuttuvat yhä sumeammiksi ja sairaus jakautuu yhä pienempiin biologisesti relevantteihin alaryhmiin. Genominlaajuisilla mutaatio- ja ilmentymiskartoituksilla on voitu tunnistaa akuutin leukemian pääryhmät (Mullighan ja Downing 2009). Samalla on tunnistettu uusia geneettisiä ryhmiä, joista erääseen liittyy Ikaros-geenin poikkeama. Tässä ryhmässä geenivirheen aiheuttama sairaus muistuttaa läheisesti niin sanottua Philadelphia-kromosomiposiitivista leukemiaa ja potilaiden ennuste on huono (Mullighan ym. 2009).

Uunituore havainto liittyy lasten T-soluleukemioihin. Niiden joukosta on tunnistettu alaryhmä, jota kutsutaan varhaisten T-solujen akuutiksi leukemiaksi (ETP-ALL). ETP-solut (early thymic progenitors) ovat varhaisia tymosyyttejä, jotka ovat säilyttäneet kykynsä erilaistua lymfaattisiksi ja myelooisiksi soluiksi (Wada ym. 2008). ETP-ALL-leukemia käsittää noin 15 % lasten T-soluleukemioista (Coustan-Smith ym. 2009). Tauti on aggressiivinen. Se vastaa hoitoon huonosti ja uusiutuu herkästi. St. Juden lastensairaalan tutkijaryhmä professori Charles Mullighanin johdolla on tutkinut ETP-ALL-leukemian geneettistä taustaa (Zhang ym. 2012). Ryhmä selvitti taudin genetiikkaa koko perimän kattavalla sekvensoinnilla. Kahdessa kolmasosassa ETP-ALL-leukemioista esiintyi sytokiinireseptori- ja Ras-viestinsiirtoketjujen mutaatioita. Aikaisemmin tuntemattomien geenimutaatioiden lisäksi noin puolella potilaista

oli inaktivoivia mutaatioita geeneissä, jotka säätelevät verenmuodostusta tai osallistuvat histonien muokkaukseen. Kun tutkijat analysoivat mutaatiokarttaa, he totesivat sen muistuttavan myelooista leukemiaa. Myös geenien ilmentymiskuvio muistutti hematopoeettisen kantasolun ja myelooisen leukemiasolun ilmentymiskuviota.

ETP-ALL-leukemioiden steroidivaste on huono; myelooisten leukemioiden hoidossa näitä lääkkeitä ei käytetäkään. Japanilaistutkijoiden ETP-ALL-leukemiapotilasaineistossa ennuste päätetapahtumalta säästyvien osuudeksi (EFS) oli 40 %, mutta kolme neljästä potilaasta jäi henkiin allogeenisen luuytimenvaihdon jälkeen (Inukai ym. 2012). Tämä viittaisi siihen, että immunologinen hoito saattaisi olla yksi täsmähoito tähän leukemia-alatyypin. Geenitason tieto siitä, että ETP-ALL-leukemia muistuttaa myelooista leukemiaa tukee tätä, sillä nämä leukemiat ovat yleensä olleet herkempiä allogeenisen luuytimensiirron antileukeemiselle vaikutukselle. Vielä tärkeämpi viesti tulevaisuutta ajatellen on siinä, että näiden tutkimushavaintojen myötä on perusteltua harkita myelooisten leukemioiden hoitomuotojen soveltamista tähän lymfaattisen leukemian alaryhmään.

Uudet teknologiset edistysaskeleet haastavat klinikon. On selvää, että lähivuodet tuovat nykyisen informaatiotulvan keskelle vielä valtaisan määrän uutta tietoa leukemioiden ja muiden syöpätautien genetiikasta ja epigenetiikasta. Se lisää ymmärrystä tautien syntymekanismeista ja saattaa kumota morfologisia ja histopatologisia raja-aitoja. Samalla uudet tiedot antavat uusia välineitä tautien luokitteluun ja potilaskohtaisesti räätälöityjen hoitojen suunnitteluun. Tämä on suuri lupaus potilaille – mutta haaste kiireen keskellä painavalle klinikolle.

Uudet tutkimukset ovat oiva osoitus siitä, kuinka arvokasta järjestelmällinen biomateriaalin kerääminen on: uusinta sekvensointitekniologiaa ei ollut edes olemassa, kun mainittu tutkijaryhmä keräsi jo biopankkiinsa potilasnäytteitä. ■



OLLI LOHI, dosentti, lasten hematologian ja onkologian erikoislääkäri

TAYS, lasten veri- ja syöpätautien yksikkö



KIM VETTENRANTA, dosentti, lasten hematologian ja onkologian erikoislääkäri, osastonylilääkäri

TAYS, lasten veri- ja syöpätautien yksikkö

SIDONNAISUUDET

Kirjoittajilla ei ole sidonnaisuuksia.

KIRJALLISUUTTA

- Coustan-Smith E, Mullighan CG, Onciu M, ym. Early T-cell precursor leukaemia: a subtype of very high-risk acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet Oncol* 2009;10:147–56.
- Inukai T, Kiyokawa N, Campana D, ym. Clinical significance of early T-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia: results of the Tokyo Children's Cancer Study Group Study L99-15. *Br J Haematol* 2012;156:358–65.
- Mullighan CG, Downing JR. Global genomic characterization of acute lymphoblastic leukemia. *Semin Hematol* 2009;46:3–15.
- Mullighan CG, Su X, Zhang J, ym. Deletion of IKZF1 and prognosis in acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2009;360:470–80.
- Wada H, Masuda K, Satoh R, ym. Adult T-cell progenitors retain myeloid potential. *Nature* 2008;452:768–72.
- Zhang J, Ding L, Holmfeldt L, ym. The genetic basis of early T-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia. *Nature* 2012;481:157–63.