بیولوژی لوسمی مزمن لنفوسیتی، تشخیص و درمان‌های جدید: *مقاله مروری*

مریم محمدلو[۱]
مریم عبداللهی[۱]
پرویز کوخایی[۲و۳*]

۱- کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، ایران.
۲- مرکز تحقیقات سرطان، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، ایران.
۳- گروه انکولوژی-پاتولوژی، آزمایشگاه ایمونولوژی و ژن درمانی، مرکز سرطان کارولینسکا، دانشگاه و بیمارستان کارولینسکا سولنا و انستیتو کارولینسکا، استکهلم، سوئد.

*نویسنده مسئول: سمنان، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، گروه ایمونولوژی. تلفن: ۰۲۳-۳۳۶۵۴۳۶۲
E-mail: parviz.kokhaei@ki.se

دریافت: ۱۳۹۷/۰۲/۲۸ ویرایش: ۱۳۹۷/۰۳/۰۵ پذیرش: ۱۳۹۷/۱۱/۲۰ آنلاین: ۱۳۹۷/۱۱/۳۰

چکیده

لوسمی مزمن لنفوسیتی (CLL) یا بدخیمی لنفوسیت‌های $CD5^+$ شایع‌ترین لوسمی در بین بزرگسالان محسوب می‌شود. تشخیص آزمایشگاهی این بیماری نیاز به شمارش سلول‌های خونی، اسمیر خونی و ایمونوفنوتایپینگ سلول‌های لنفوییدی دارد. مشخصه دیگر بیماری تجمع سلول‌های $B\ CD5^+$ در خون محیطی و مغز استخوان و گره‌های لنفاوی می‌باشد. سیر بالینی CLL یکنواخت نیست، برخی از بیماران بلافاصله پس از تشخیص نیاز به درمان دارند و برخی دیگر تا سالیان زیاد پس از تشخیص نیازی به درمان ندارند. بیشتر بیمارانی که در مراحل پیشرفته بیماری (Binet یا Rai) هستند نیاز به درمان فوری دارند. افزون‌بر تعاملی که بین سلول‌های توموری CLL وجود دارد، سلول‌های CLL با انواع سلول‌های غیرتوموری ازجمله استرومال سل مغز استخوان (BMSC)، سلول‌های شبه‌پرستار (NLCs)، سلول‌های دندریتیک فولیکولاری (FDC)، سلول‌های اندوتلیال و سلول‌های T در ارتباط هستند. سیگنال‌های دریافتی از این سلول‌ها نقش مهمی در پاتوژنز CLL دارد. چندین فاکتور شامل موتاسیون Immunoglobulin variable region heavy chain (IGVH)، تغییرات ژنتیکی، سن بیمار و وجود اختلالات دیگر در تعیین استراتژی نوع درمان ارزشمند است. درمان‌های موجود شامل شیمی‌درمانی، ترکیب شیمی‌درمانی و ایمونوتراپی، داروهایی که سیگنالینگ سلول B را مورد هدف قرار می‌دهند و مهارکننده‌های آپوپتوز مانند BCL2 می‌باشد. شناخت بیولوژی CLL در شناسایی بیماران در معرض خطر، استفاده از داروها و روش‌های درمانی مناسب برای بیماران با اهمیت است. در این مقاله ضمن بررسی ریزمحیط اطراف تومور (Microenvironment) و اختلالات ژنتیکی موجود در سلول‌های توموری CLL چندین روش تشخیصی و درمانی جدید مورد بحث قرار گرفته است.

کلمات کلیدی: لوسمی مزمن لنفوسیتی، آنتی‌بادی‌های مونوکلونال، ریزمحیط اطراف تومور.

لوسمی مزمن لنفوسیتی Chronic lymphocytic leukemia (CLL) نوعی بدخیمی سلول‌های $B\text{-}CD5^+$ می‌باشد که با تجمع در خون محیطی، مغزاستخوان و گره‌های لنفی ثانویه مشخص می‌شود که منجر به لنفوسیتوز، لنفادنوپاتی و اسپلنومگالی می‌گردد.[۱و۲] اگرچه CLL شایع‌ترین لوسمی بزرگسالان در جوامع غربی است ولی شیوع آن در آسیا کمتر می‌باشد.[۳] خطر ابتلا به بیماری CLL در مردان دو برابر بیشتر از زنان می‌باشد و سن متوسط تشخیص این بیماری در حدود ۷۲-۷۰ سالگی می‌باشد.[۴] همچنین خویشاندان درجه اول بیماران مبتلا به CLL حدود ۸/۵٪ احتمال ابتلای بیشتری به این بیماری دارند. خطر ابتلا CLL در دوقلوهای مونوزیگوت از دوقلوهای دی‌زیگوت بیشتر است[۵] که این مسئله اهمیت فاکتورهای ژنتیکی را در گسترش CLL مشخص می‌کند. CLL به دو زیرمجموعه اصلی تقسیم می‌شود که از نظر وضعیت بالینی متفاوت هستند. این زیرگروه‌ها از با بررسی آزمایشگاهی وجود موتاسیون یا عدم موتاسیون در ژن کدکننده ناحیه متغیر زنجیره سنگین ایمنوگلوبولین (Immunoglobulin heavy-chain variable region gene, IGVH) که در سلول‌های CLL بیان می‌شود معرفی می‌شود و این شاخصه منعکس‌کننده

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2025-04-03]

سطحی از تمایز سلول‌های B از منشا می‌باشد.[۶]

برخی از سلول‌های CLL به سلول‌های CLL دارای IGVH غیرموتاسیونی هستند درحالی‌که از B سل‌هایی با موتاسیون سوماتیک محدود منشا می‌گیرند مانند سلول‌های CLL که IGVH به‌وسیله IGVH3-21 موتاسیونی و Immunoglobulin light chain variable region (IGLV) توسط IGVH3-21 غیرموتاسیونی کد می‌شود.[۷]

CLL می‌تواند طیف متفاوتی از علایم را بروز دهد که شامل خستگی، کاهش وزن غیرارادی، عرق شبانه زیاد و تب می‌باشد.[۸] به‌طورکلی CLL به دو فرم تهاجمی و غیرتهاجمی بروز می‌کند که در حالت غیرتهاجمی تا چندین سال نیاز به درمان ندارند ولی در حالت تهاجمی نیاز به درمان سریع دارند، به‌علاوه CLL غیرتهاجمی می‌تواند به فرم تهاجمی تبدیل و پیشرفت کند.[۲] مطالعات متعدد، مارکرهای سرمی مانند CD23، تیمیدین‌کیناز، β2 میکروگلوبولین را معرفی کرده‌اند که می‌توانند در پیش‌بینی بقا یا Progression free survival (PFS) استفاده شوند. بررسی مغز استخوان نیز برای تشخیص CLL مورد استفاده قرار می‌گیرد که این روش شایع نیست. در آسپیراسیون مغز استخوان به‌طور مشخص بیش از ۳۰٪ سلول‌های هسته‌دار مربوط به رده لنفوییدی هستند. افزون‌براین کاهش در تعداد سلول‌های اریتروئید و میلوئید نیز مشاهده می‌شود.[۹]

سلول‌های CLL وابسته به سیگنال‌های بقایی هستند که از دیگر سلول‌های غیرنئوپلاستیک همسایگی خود در بافت‌های لنفاوی دریافت می‌کنند، که نام دیگر آن ریزمحیط اطراف تومور می‌باشد.[۱۰] ارتباط سلول‌های CLL با ریزمحیط اطراف تومور نقش مهمی در بیماری‌زایی CLL ایفا می‌کند.[۱۱] سلول‌های CLL بین خون محیطی و ارگان‌های لنفی ثانویه در گردش هستند که در نواحی مشخص بافتی به‌نام Pseudofollicle تکثیر می‌یابند. سلول‌های CLL با چندین نوع سلول‌های غیرتوموری شامل استرومال سل مغزاستخوان (BMSC)، Monocyte-drived nurse like cells (NLCs)، فولیکولار دندریتیک سل (FDC)، سلول‌های اندوتلیال و Tسل‌ها در ارتباط هستند.[۱۲]

BMSCs حفره‌هایی را برای حفظ سلول‌های CLL از آپوپتوز خودبه‌خود و القاشده توسط داروها، ایجاد می‌کند.[۱۳] سلول‌های CLL با NLCs به‌وسیله مکانیسم‌های متعددی مانند ترشح فاکتورهای جذب‌کننده CLL شامل CXCL12، CXCL13 و بیان مولکول‌های برای حفظ سلول‌های CLL از آپوپتوز، در ارتباط است.[۱۳و۱۴] ارتباط پیش‌بقایی (Pre-survival) شامل اتصال APRIL و BAFF با BCMA و TACI و BAFFR همچنین CD31-CD38 و CD100-PlexinB1 و NOTCH1 و لیگاند آن می‌باشد.[۱۵] FDCs و سلول‌های اندوتلیال برای لانه‌گزینی سلول‌های CLL و حفاظت آن‌ها از آپوپتوز ضروری هستند که مکانیسم‌های ارتباطی مختلفی شامل CXCL3-CXCR5، لنفوتوکسین آلفا (LTα) با رسپتور لنفوتوکسین بتا (LTβR) و LTβ-LTβR و CD100-PlexinB1 بین آن‌ها حضور دارد. افزون‌براین Endothelin1 (ET1) که به‌عنوان EDN1 هم شناسایی می‌شود به رسپتور ET1 (ETAR) که در سلول CLL بیان می‌شود متصل می‌گردد و سبب بقا، مقاومت دارویی و ایجاد سیگنال‌های رشد در سلول CLL می‌شود. Tسل‌ها به‌ویژه نوع CD4+ در Pseudofollicleهای افراد مبتلا به CLL ترشح می‌شود.[۱۲و۱۶] سلول‌های CLL به‌طور موثر آنتی‌ژن‌ها را به سلول‌های T helper عرضه می‌کنند در نتیجه افزایش تکثیر و ترشح آنتی‌بادی‌ها در اثر تماس و عرضه آنتی‌ژن و ایجاد سیگنال وابسته به CD40 ایجاد می‌گردد.[۱۷]

حذف در ناحیه‌ی 13q14 رایج‌ترین ناهنجاری کروموزومی در بیماران لوسمی لنفوسیتی مزمن می‌باشد و در ۶۰-۴۰٪ موارد CLL این نوع ناهنجاری دیده می‌شود. این نوع حذف به دو صورت هتروزیگوت (تک‌آللی ۷۶٪) و هموزیگوت (دوآللی ۲۴٪) می‌باشد، که بیشتر حذف‌های هتروزیگوت در مراحل اولیه بیماری و حذف‌های هموزیگوت در مراحل پیشرفته بیماری دیده می‌شود.[۱۸] بررسی‌های صورت‌گرفته توسط SNParray نشان می‌دهد که حذف‌های ایجادشده به دو شکل هستند: نوع اول، شامل حذف در مناطق mir15-A و mir16-1 که توسط اینترون DLEU2 کد می‌شود و نوع دوم شامل لوکوس ژن RB1 است و شکل تهاجمی بیماری نیز می‌باشد.[۱۸] حذف‌های بزرگ بیشتر هموزیگوتی (دوآللی) و حذف‌های کوچک‌تر هتروزیگوت (تک‌آللی) هستند.[۱۸] del(13q) دارای یک پیش‌آگهی خوب می‌باشد درحالی‌که del(11q) و del(17p) دارای پیش‌آگهی نامطلوبی می‌باشند.[۱۹]

del(11q23) در ۲۰-۱۰٪ موارد لوسمی لنفوسیتی مزمن دیده می‌شود و بیشتر بیماران با این نوع حذف به‌نسبت جوان هستند.[۲۰] این نوع اختلال مرتبط با لنفادنوپاتی، پیشرفت سریع بیماری، پاسخ ضعیف به درمان و میزان بقای کلی (Overall survival) کم است.[۲۰] موتاسیون ATM(11q23.3-23.1) در بیماران همراه با del(11q) به‌صورت

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2025-04-03]

گسترده‌ای مورد مطالعه قرار گرفته‌اند و در ۳۰–۸٪ از بیماران مبتلا به CLL دیده می‌شود. عملکردهای متنوع این ژن شامل کنترل چرخه سلولی، ترمیم DNA دورشته‌ای، ایجاد مقاومت به استرس اکسیداتیو و تنظیم پروتیین P53 و همچنین محافظت از مناطق تلومراز می‌باشد.[۲۱]

ژن دیگری که دارای نقش پاتوبیولوژیکی در CLL است BIRC3 (11q22.2) می‌باشد که نزدیک لوکوس ژن ATM قرار دارد. موتاسیون ژن BIRC3 در بیمارانی که بیماری آن‌ها تازه تشخیص داده شده است خیلی نادر است و در ٤٪ موارد اتفاق می‌افتد اما در بیماران مقاوم به فلودارابین در حدود ٢٤٪ موارد دیده می‌شود.[۲۲و۲۳]

یکی دیگر از انواع اختلالات کروموزومی حذف در بازوی کوتاه کروموزوم ۱۷ del(17p) می‌باشد. این نوع حذف در ۸–۳٪ موارد دیده می‌شود و با قدرت تهاجمی بالا و فقدان پاسخ مناسب به درمان همراه است و بیشتر مرتبط با حذف ژن TP53 (ژن سرکوب‌کننده تومور) می‌باشد.[۲٤و۲۵] ژن TP53 دارای نقش اساسی در آپوپتوز و توقف چرخه سلولی به‌دنبال آسیب DNA می‌باشد. بیماران دارای del(17p) با موتاسیون ژن TP53، مقاوم به آنالوگ‌های پورین هستند و درمان استاندارد FCR (فلودارابین، سیکلوفسفامید و ریتوکسیماب) برای این گروه از بیماران مفید نیست، اما در مقابل Alemtuzumab (آنتی CD52) به‌ویژه در ترکیب با Methylprednisolone در این بیماران بسیار موثر است.[۱۸و۲٦] بقای کلی این بیماران کوتاه می‌باشد و پیوند سلول‌های بنیادی آلوژنیک برای این گروه از بیماران که دارای شرایط فیزیکی مناسبی هستند توصیه می‌شود.[۱۸و۲۷]

تریزومی کروموزوم ۱۲ در ۲۰–۱۰٪ موارد دیده می‌شود و با پیش‌آگهی متوسط همراه است، همزمانی جهش‌های NOTCH1 در بیماران تریزومی ۱۲ مشاهده شده است که با بقای کم همراه هستند و مستقل از جهش‌های IGVH می‌باشد.[۲۸] بیماران دارای تریزومی ۱۲ به‌صورت چشمگیری شیوع بیشتری در تومورهای ثانویه و سندرم ریشتر (Richter syndrome, RS) نشان می‌دهند.[۲۹] NOTCH1 یک پروتیین غشایی است که توسط ژن NOTCH1 کدگذاری می‌شود و بیان برخی از ژن‌ها مانند c-MYC و TP53 و ژن‌های مسیر NF-κB مانند SCL، GATA 2 و RUNX1 را تنظیم می‌کند.[۳۰و۳۱]

فعال شدن جهش‌های NOTCH1 در سلول‌های CLL منجر به بیان مداوم پروتیین NOTCH1 و اتصال آن به لیگاند Jagged-1 (JAG1) می‌شود که باعث افزایش فعالیت این مسیر می‌گردد. مسیر سیگنالینگ NOTCH1 نقش مهمی در بقا و مقاومت در برابر آپوپتوز سلول‌های CLL دارد.[۳۲] جهش‌های NOTCH1 در مراحل بالینی تهاجمی CLL با بقای کم، مقاومت در برابر درمان، پیشرفت بیماری و افزایش ریسک ابتلا به سندرم ریشتر همراه است.[۳۳و۳٤]

سلول‌های CLL الگوی مشابهی از TLRها را به‌عنوان سلول‌های حافظه طبیعی B بیان می‌کنند و تحریک آن‌ها باعث فعال شدن مسیرهای سیگنالینگ NF-kB و MAPK می‌شود که سلول‌های CLL را در برابر آپوپتوز خودبه‌خودی حفظ می‌کنند.[۳۵] نتایج آزمایشات نشان می‌دهد که سلول‌های CLL با جهش در TLR/MYD88 دارای بیان بیش از حد ژن‌های مسیر NF-kB بوده و این بیماران نشانه‌های اولیه CLL را دارند.[۳٦] نشان داده شده که جهش‌های فعال MYD88 باعث افزایش فعالیت این مسیر در بیماران CLL و ایجاد مقاومت در برابر آپوپتوز می‌گردد.[۳۷]

MiRNAها یک کلاس جدیدی از RNAهای ترجمه‌نشده کوچک هستند که میزان بیان آن‌ها با چندین نوع سرطان مرتبط می‌باشد.[۳۸] اگرچه کمابیش دو هزار ژن miRNA در انسان شناخته شده و به‌تازگی به‌طور مداوم تعداد جدیدی از آن‌ها در حال معرفی می‌باشد، هیچ تلاشی برای اندازه‌گیری مقدار کل miRNA ژنوم انسان انجام نشده است.[۳۹] miRNAها در فعالیت‌های سلولی مختلفی شامل متیلاسیون DNA، رشد سلولی، تمایز و آپوپتوزیس شرکت دارند.[٤۰] این ویژگی‌ها نشان می‌دهد که اثرات miRNA می‌تواند سلول‌های B نرمال را از سلول‌های CLL بدخیم تمیز دهد و مرتبط با تشخیص، پیشرفت، مقاومت دارویی و تحریک BCR است.[٤۱و٤۲]

شاخه miR15a/16-1 با حذف ناحیه 13q14.3 در CLL کشف شد. کمابیش در ٦٦٪ از افراد مبتلا به CLL بیان این miRNA کاهش می‌یابد.[۳۸] کمبود بیان این miRNA با ناتنظیمی انتقال از فاز G1 به S و القا سطح بالایی از پروتیین‌های آنتی‌آپوپتوتیک BCL2 و MCL1، تکثیر سلول‌های B بالغ را القا می‌کند. نقش شاخه دوم miR15b/16-2 که در کروموزوم 3q25 قرار دارد در مطالعه Lovat و همکاران مطالعه شده است. miR15a مشابه با miR15b و mir16-1 مشابه با miR16-2 می‌باشد، بنابراین این شاخه‌ها ممکن است تنظیم مشابه ژن‌های هدف را کنترل کنند و عملکردهای همپوشانی‌کننده‌ای داشته باشد.[٤۳]

در CLLهای سست (Indolent) و تهاجمی، miR29 در مقایسه با سلول‌های B نرمال افزایش بیان دارد. یک نقش احتمالی به‌عنوان یک

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2025-04-03]

انکوژن در CLL بیان شده است. به‌طور متضاد، بیان miR29 در CLL تهاجمی برعکس CLL سست تنظیم کاهنده دارد. در واقع miR29 دارای نقش سرکوب‌گر توموری در CLL تهاجمی می‌باشد و انکوژن TCL1 را هدف قرار می‌دهد، به‌همین دلیل میزان آن نسبت به حالت سست کاهش می‌یابد. برای روشن شدن نقش miR29 در CLL، یک مدل موش ترنسژنیک طراحی شد که miR29 بیان بالایی داشت و این موش یک بیماری مشابه با فرم سست CLL انسانی را بروز داد.[۳۵و۴۴] miR181 سرکوب‌گر توموری بوده و انکوژن TCL1 را هدف قرار می‌دهد. در هر دو فرم سست و تهاجمی miR181 نسبت به سلول‌های B نرمال تنظیم کاهشی دارد و سطح بیان آن در بیماران سست نسبت به بیماران تهاجمی بیشتر است.[۴۴و۴۵] بیان miR181b در طول پیشرفت CLL کاهش می‌یابد و به‌نظر می‌رسد که می‌تواند به‌عنوان یک مارکر در پی‌گیری پیشرفت بیماری استفاده گردد.[۸]

افزایش بیان تصاعدی miR155، زمانی که سلول B نرمال به‌سمت لنفومای B سلی مونوکلنال و CLL پیشرفت می‌کند، دیده می‌شود، بنابراین بیومارکری برای پیشرفت می‌باشد.[۴۶] افزون‌براین آنالیز سطح نسبی بیان miR155 در پلاسمای بیماران پیش از درمان نشان می‌دهد که این miR به‌طور چشمگیری در بیمارانی که به بهبود کامل پس از درمان دست یافته‌اند کاهش می‌یابد و نسبت به آن‌هایی که پاسخ درمانی ضعیف‌تری داشته‌اند کمتر می‌باشد. بنابراین با مطالعه میزان بیان miR155 می‌تواند بیماران مبتلا به CLL که پاسخ خوبی به درمان نمی‌دهند را تشخیص داد.[۴۷]

Baer و همکاران، miR708 که به‌صورت قوی مسیر NFkB را مهار می‌کند، کشف کردند و یک منطقه Enhancer پایین دست را در پروموتور miR708 شناسایی کردند که نشان‌دهنده یک حالت متیلاسیون DNA در CLL بود. متیلاسیون زیاد Enhancer به‌طور چشمگیری مرتبط با بیان پایین miR708 است و به‌صورت برجسته در بیماران CLL که فاکتورهای پیش‌آگهی ضعیفی دارند و زمان کوتاه‌تری برای درمان دارند یافت شده است.[۴۸]

Epstein-Barr virus (EBV) ویروس هرپس انسانی است که مرتبط با عفونت‌های نهفته Subclinical در افراد سالم و تعداد متنوعی از لنفوم‌های سلول B است.[۴۹] عفونت EBV می‌تواند بر بیان miRهای سلولی اثر بگذارد و در سلول‌های B لنفوییدی قادر به القای بیان miR155 است.[۵۰] BHRF1 نوعی از miRهای EBV است که سطح بیان آن در پلاسما افراد CLL افزایش می‌یابد در سلول‌های B بدخیم اولیه بیان اگزوژنوس BHRF1 منجر به کاهش سطح TP53 می‌شود که نشان‌دهنده هدف‌گذاری ژن‌های سلولی با miRهای ویروسی است.[۵۱]

Receptor tyrosine kinase-like orphan receptor 1 (ROR1) و ROR2 پروتیین‌های غشاگذر از خانواده محافظت‌شده RTK (تیروزین‌کیناز رسپتور) هستند، ROR1/2 ابتدا در یک سلول نوروبلاستوما کشف شدند و پیش‌تر به‌عنوان گیرنده‌های تیروزین‌کیناز نوروتروف (NTRKR1/2) نامگذاری شدند.[۵۲] این مولکول‌ها در فرآیندهای تکاملی شامل رشد اسکلتی و عصبی، حرکت سلولی و قطبیت سلولی عمل می‌کنند. مطالعات اخیر نشان می‌دهد که بسته به ساختار سلولی، پروتیین Receptor tyrosine kinase-like orphan receptors (ROR) می‌تواند رونویسی ژن‌های هدف Wnt را فعال یا سرکوب کند و همچنین سیگنالینگ Wnt را با جدا کردن لیگاندهای Wnt تنظیم کند.[۵۳]

اختلال در تنظیم RTKها باعث نقص‌های شدید رشد و بیماری‌هایی مانند سرطان‌ها می‌شوند. بنابراین، پروتیین‌های ROR از این قاعده مستثنی نیستند و اختلال در پروتیین‌های ROR انسانی با ناهنجاری‌های اسکلتی و با افزایش بروز لوسمی‌ها مرتبط است.[۵۳]

پروتیین‌های ROR پروتیین‌های غشاگذر نوع یک هستند و به‌طور عمده در غشای پلاسمایی قرار دارند،[۵۴] قسمت خارج سلولی پروتیین ROR شامل یک دمین ایمونوگلوبولین (Ig)، دمین غنی از سیستیین Cys (CRD)، همچنین Domain Frizzled هم گفته می‌شود، یک دمین Kringle (Kr)، یک دمین تیروزین کیناز داخل سلولی (TKD) و دو دمین غنی از سرین، تریونین و یک دمین غنی از پرولین (PRD) می‌باشد،[۵۵] بیان شدید ROR1 در ابتدا در لوسمی لنفوسیتی مزمن (CLL) شناسایی شد. سلول‌های اولیه CLL بیان سطوح بالایی از ROR1 را دارند، اما بیان بالایی از ROR2 را ندارند،[۵۶] بیان ROR1 به‌واسطه پیشرفت CLL افزایش می‌یابد همچنین ROR1 به‌عنوان یک مارکر زیستی برای CLL نیست، اما ممکن است به‌عنوان یک شاخص پیش‌آگهی بالقوه عمل کند.[۵۷] ROR1 یک گیرنده برای Wnt5a است[۵۸] که مطالعات اخیر نشان می‌دهد می‌تواند بقا، تکثیر و مهاجرت سلول CLL را به‌صورت وابسته به ROR1 افزایش دهد.[۵۹] Dishevelled (DVL) جزیی از مسیرهای سیگنالینگ Wnt هست و بیان آن‌ها همراه

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2025-04-03]

با بدخیمی‌های مختلف افزایش می‌یابد. نتایج یک مطالعه نشان می‌دهد که DVL1، DVL2، DVL3 به‌طور انحصاری در سلول‌های CLL در مقایسه با سلول‌های نرمال تک‌هسته‌ای خون محیطی (PBMCs) دارای بیان بیشتری هستند. بیان پروتیین‌های DVL1 و DVL3 به‌طور چشمگیری در مراحل پیشرفته بیماری نسبت به مراحل غیرپیشرفته بیماری بیشتر بود، این در حالی است که سطح DVL2 در مراحل غیرپیشرفته بیماری در مقایسه با مراحل پیشرفته بیماری به‌طور معناداری بیشتر بوده است.[۶۰] از سوی دیگر، کاهش بیان ROR1 در سلول‌های CLL از طریق RNAهای مداخله‌گر کوچک می‌تواند بقای سلول‌های لوسمی را کاهش دهد.[۴۱]

ایمونوشیمی‌درمانی CLL شامل استفاده از آنتی‌بادی‌های مونوکلونال در برابر آنتی‌ژن‌های سطحی مختلف موجود در سلول‌های B (مانند CD40-CD37-CD22-CD20-CD19-CD52) می‌باشد. با اتصال آنتی‌بادی‌های مونوکلونال سطح سلول B بدخیم چند مکانیسم مجزا فعال می‌شود که موجب مرگ سلولی می‌گردد. آنتی‌بادی‌های مونوکلونال را می‌توان به دو دسته تقسیم کرد: Type I MAbs (شبه ریتوکسیمب) که لیزسلول B را با فعال کردن کمپلمان و سلول‌های اجرایی Complement dependent cytotoxity (CDC) و Antibody dependent cellular cytotoxity (ADCC) القا می‌کند.[۶۱]

درحالی‌که عملکرد TypeII MAbs از طریق ترکیبی از فعال‌سازی سلول‌های Effector و مرگ برنامه‌ریزی‌شده سلولی (ADCC و آپوپتوز) بدون عملکرد کمپلمان می‌باشد.[۶۲]

AntiCD20 MAbs: برجسته‌ترین هدف مولکولی برای درمان توسط آنتی‌بادی‌های مونوکلونال در بدخیمی‌های سلول B، CD20 است که یک گلیکوپروتیین سلول B با میزان بالای بیان در بیشتر سلول‌های B از مرحله Pre-B تا مرحله Immunoblast می‌باشد. کشتن سلول‌های B به‌وسیله MAbهای ضد CD20 از طریق چند مکانیسم مجزا انجام می‌شود که شامل CDC، ADCC و القای مستقیم مرگ سلولی می‌باشد. به‌علاوه AntiCD20 به‌عنوان حساس‌کننده سلولی برای کشتن سلول‌ها به‌وسیله مواد شیمی‌درمانی پیشنهاد شده است.[۶۳]

Ofatomumab: یک آنتی‌بادی مونوکلونال ضد CD20، IgG1 Kappa به‌طور کامل انسانی است که به اپی‌توپ متفاوتی از CD20 نسبت به ریتوکسیمب متصل می‌شود. اثر آن بیشتر از طریق CDC است.[۶۴] به‌تازگی برای خط اول درمان بیماران سالخورده مبتلا به CLL براساس یک مطالعه تصادفی افزودن افاتومومب به کلرامبوسیل (در مقابل کلرامبوسیل به‌تنهایی) مورد تایید قرار گرفت.[۶۵] Obinutuzumab (GA101): یک آنتی‌بادی تیپ ۲ Glycoengineered انسانی جدید است که CD20 را هدف قرار می‌دهد. در مطالعات پیش بالینی GA101 اثربخشی بیشتری نسبت به ریتوکسیمب نشان داد که از طریق القای مرگ سلولی مستقیم و افزایش ADCC می‌باشد.[۶۶و۶۷] در مقایسه با ریتوکسیمب، GA101 با افینیتی بالاتری به اپی‌توپ CD20 متصل می‌شود و در نتیجه ADCC، ۱۰۰–۵ برابر بزرگ‌تری را القا می‌کند.[۶۷و۶۸]

شیمی‌درمانی در طول ۵۰ سال گذشته عامل اصلی درمان بوده است. آنالوگ‌های پورین (به‌طور شایع Fludarabine، Pentostatin، Cladribin) و عوامل Alkylating (شامل Chlorambucil، Cyclophosphamide، Bendamustine) در درمان CLL استفاده می‌شوند. مونوتراپی با عوامل Alkylating به‌عنوان اولین درمان اولیه CLL بوده است و کلرامبوسیل چندین دهه به‌عنوان استاندارد طلایی درمان استفاده شده است.[۶۳و۶۹و۷۰]

سه کلاس دارویی مهم از مهارکننده‌های سیگنالینگ BCR که برای درمان بیماران CLL استفاده می‌شود شامل Ibrutinib، Idelalisib، Fostamatinib می‌باشد که به‌ترتیب مهارکننده مولکول‌های Bruton's tyrosine kinase (BTK) و Phosphoinositide 3-kinase (PI3K) و Spleen tyrosine kinase (SYK) هستند.[۷۱و۷۲] به‌نظر می‌رسد سلول‌های CLLای که Unmutated IGHV هستند به نسبت سلول‌های Mutated IGHV حساسیت بیشتری به مهارکننده‌های سیگنالینگ BCR دارند.[۷۳]

یکی دیگر از اجزای کلیدی در پاتوفیزیولوژی سلول‌های CLL مسیر داخلی (میتوکندریایی) آپوپتوز است. سلول‌های CLL سطح بالایی از پروتیین ضد آپوپتوزی BCL-2 را بیان می‌کنند[۷۴] و برای بقای خود از لحاظ عملکردی به BCL-2 وابسته هستند.[۷۵] Venetoclax (ABT-199/GDC-0199) مهارکننده‌ی بسیار انتخابی برای پروتیین BCL-2 می‌باشد. این دارو در بیماران مبتلا به بیماری‌های عود شده و یا مقاوم[۷۶] و یا در بیماران مبتلا به بیماری عود شده و del(17P) موثر است.

سلول‌های T می‌توانند به‌صورت Ex vivo تغییر پیدا کنند تا گیرنده‌های سطحی جدیدی را ایجاد کنند که به‌عنوان CARs شناخته می‌شوند و برای هدف قرار دادن سلول‌های سرطانی طراحی شده‌اند. سپس در محیط آزمایشگاه گسترش پیدا می‌کنند و به بیمار دوباره

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2025-04-03]

به‌عنوان عامل درمانی بازگردانده می‌شوند. ازآنجایی‌که سلول‌های B نرمال و CLLای هردو بیان‌کننده مارکر سطح سلولی CD19 می‌باشند می‌توانند با تکنولوژی CART Cells مورد هدف قرار بگیرند.[۷۷]

پیوند سلول‌های بنیادی هماتوپوئیتیک آلوژنیک (SCT) یک گزینه درمانی برای بیماران مبتلا به CLL بر اساس ارزیابی میزان خطر و سودمندی برای بیماران است. بیشتر بیمارانی که تحت درمان با (SCT) برای لوسمی لنفوسیتی مزمن قرار می‌گیرند دارای بیماری مقاوم و یا سندرم ریشتر هستند و یا بیشتر آن‌ها پیش‌تر به شدت تحت درمان بوده‌اند.[۷۸]

نتیجه‌گیری: امروزه تشخیص، پیش‌آگهی و درمان بیماری لوسمی مزمن لنفوسیتی به‌خوبی مدیریت می‌گردد. پیشرفت‌های سریع و امیدبخشی در زمینه‌ی درک بیولوژی و تصمیم‌گیری در خصوص زمان اولین درمان آن به‌وجود آمده است. در این بیماری تشخیص اولیه ضرورتا به معنای شروع درمان نیست و درمان بر مبنای شیوه "مراقبت و درمان به‌هنگام نیاز" می‌باشد. به‌نظر می‌رسد که شناخت تاثیرات مختلف داروهای هدفمند مانند Obinutuzumab، Ibrutinib، Idelalisib یا Venetoclax در بیماران اهمیت زیادی داشته و ترکیبی از این داروها متناسب با شرایط فردی بیماران مختلف می‌تواند منجر به بهبودی به‌نسبت سریع و طولانی‌مدت و افزایش کیفیت زندگی بیماران گردد. افزون‌براین با پیشرفت‌های سریع درمانی مبتنی بر شاخصه‌های ژنتیکی بیماران و با در نظر گرفتن مقاومت هر فرد نسبت به درمان دارویی خاص، می‌توان در هر مرحله از سیر بیماری استراتژی‌های مناسب درمانی برای هر بیمار را اتخاذ کرد و به‌کار بست.

References

1. Landau DA, Wu CJ. Chronic lymphocytic leukemia: molecular heterogeneity revealed by high-throughput genomics. *Genome Med* 2013;5(5):47.
2. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Dohner H, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood* 2008;111(12):5446-56.
3. Yang SM, Li JY, Gale RP, Huang XJ. The mystery of chronic lymphocytic leukemia (CLL): Why is it absent in Asians and what does this tell us about etiology, pathogenesis and biology? *Blood Rev* 2015;29(3):205-13.
4. Pulte D, Redaniel MT, Bird J, Jeffreys M. Survival for patients with chronic leukemias in the US and Britain: Age-related disparities and changes in the early 21st century. *Eur J Haematol* 2015;94(6):540-5.
5. Cerhan JR, Slager SL. Familial predisposition and genetic risk factors for lymphoma. *Blood* 2015;126(20):2265-73.
6. Gladstone DE, Swinnen L, Kasamon Y, Blackford A, Gocke CD, Griffin CA, et al. Importance of immunoglobulin heavy chain variable region mutational status in del(13q) chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2011;52(10):1873-81.
7. Ghia EM, Jain S, Widhopf GF, 2nd, Rassenti LZ, Keating MJ, Wierda WG, et al. Use of IGHV3-21 in chronic lymphocytic leukemia is associated with high-risk disease and reflects antigen-driven, post-germinal center leukemogenic selection. *Blood* 2008;111(10):5101-8.
8. Visone R, Veronese A, Rassenti LZ, Balatti V, Pearl DK, Acunzo M, et al. miR-181b is a biomarker of disease progression in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2011;118(11):3072-9.
9. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Dohner H, et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood* 2018;131(25):2745-60.
10. Herishanu Y, Perez-Galan P, Liu D, Biancotto A, Pittaluga S, Vire B, et al. The lymph node microenvironment promotes B-cell receptor signaling, NF-kappaB activation, and tumor proliferation in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2011;117(2):563-74.
11. Caligaris-Cappio F, Bertilaccio MT, Scielzo C. How the microenvironment wires the natural history of chronic lymphocytic leukemia. *Semin Cancer Biol* 2014;24:43-8.
12. Ten Hacken E, Burger JA. Microenvironment interactions and B-cell receptor signaling in Chronic Lymphocytic Leukemia: Implications for disease pathogenesis and treatment. *Biochim Biophys Acta* 2016;1863(3):401-13.
13. Burger JA. The CLL cell microenvironment. *Adv Exp Med Biol* 2013;792:25-45.
14. Burger JA. Nurture versus nature: the microenvironment in chronic lymphocytic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2011;2011:96-103.
15. Arruga F, Gizdic B, Serra S, Vaisitti T, Ciardullo C, Coscia M, et al. Functional impact of NOTCH1 mutations in chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia* 2014;28(5):1060-70.
16. Patten PE, Buggins AG, Richards J, Wotherspoon A, Salisbury J, Mufti GJ, et al. CD38 expression in chronic lymphocytic leukemia is regulated by the tumor microenvironment. *Blood* 2008;111(10):5173-81.
17. Os A, Burgler S, Ribes AP, Funderud A, Wang D, Thompson KM, et al. Chronic lymphocytic leukemia cells are activated and proliferate in response to specific T helper cells. *Cell Rep* 2013;4(3):566-77.
18. Rodriguez-Vicente AE, Diaz MG, Hernandez-Rivas JM. Chronic lymphocytic leukemia: a clinical and molecular heterogenous disease. *Cancer Genet* 2013;206(3):49-62.
19. Puiggros A, Blanco G, Espinet B. Genetic abnormalities in chronic lymphocytic leukemia: where we are and where we go. *Biomed Res Int* 2014;2014:435983.
20. Lai YY, Huang XJ. Cytogenetic characteristics of B cell chronic lymphocytic leukemia in 275 Chinese patients by fluorescence in situ hybridization: a multicenter study. *Chin Med J (Engl)* 2011;124(16):2417-22.
21. Stankovic T, Skowronska A. The role of ATM mutations and 11q deletions in disease progression in chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2014;55(6):1227-39.
22. Foa R, Del Giudice I, Guarini A, Rossi D, Gaidano G. Clinical implications of the molecular genetics of chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica* 2013;98(5):675-85.

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2025-04-03]

23. Rossi D, Fangazio M, Rasi S, Vaisitti T, Monti S, Cresta S, et al. Disruption of BIRC3 associates with fludarabine chemorefractoriness in TP53 wild-type chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2012;119(12):2854-62.
24. Gaidano G, Foa R, Dalla-Favera R. Molecular pathogenesis of chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Invest* 2012;122(10):3432-8.
25. Perez-Perarnau A, Coll-Mulet L, Rubio-Patino C, Iglesias-Serret D, Cosialls AM, Gonzalez-Girones DM, et al. Analysis of apoptosis regulatory genes altered by histone deacetylase inhibitors in chronic lymphocytic leukemia cells. *Epigenetics* 2011;6(10):1228-35.
26. Rossi D, Cerri M, Deambrogi C, Sozzi E, Cresta S, Rasi S, et al. The prognostic value of TP53 mutations in chronic lymphocytic leukemia is independent of Del17p13: implications for overall survival and chemorefractoriness. *Clin Cancer Res* 2009;15(3):995-1004.
27. Pettitt AR, Jackson R, Carruthers S, Dodd J, Dodd S, Oates M, et al. Alemtuzumab in combination with methylprednisolone is a highly effective induction regimen for patients with chronic lymphocytic leukemia and deletion of TP53: final results of the national cancer research institute CLL206 trial. *J Clin Oncol* 2012;30(14):1647-55.
28. Puente XS, Bea S, Valdes-Mas R, Villamor N, Gutierrez-Abril J, Martin-Subero JI, et al. Non-coding recurrent mutations in chronic lymphocytic leukaemia. *Nature* 2015;526(7574):519-24.
29. Strati P, Abruzzo LV, Wierda WG, O'Brien S, Ferrajoli A, Keating MJ. Second cancers and Richter transformation are the leading causes of death in patients with trisomy 12 chronic lymphocytic leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2015;15(7):420-7.
30. Lobry C, Oh P, Aifantis I. Oncogenic and tumor suppressor functions of Notch in cancer: it's NOTCH what you think. *J Exp Med* 2011;208(10):1931-5.
31. Yuan JS, Kousis PC, Suliman S, Visan I, Guidos CJ. Functions of notch signaling in the immune system: consensus and controversies. *Annu Rev Immunol* 2010;28:343-65.
32. Bomben R, Gobessi S, Dal Bo M, Volinia S, Marconi D, Tissino E, et al. The miR-17 approximately 92 family regulates the response to Toll-like receptor 9 triggering of CLL cells with unmutated IGHV genes. *Leukemia* 2012;26(7):1584-93.
33. Chigrinova E, Rinaldi A, Kwee I, Rossi D, Rancoita PM, Strefford JC, et al. Two main genetic pathways lead to the transformation of chronic lymphocytic leukemia to Richter syndrome. *Blood* 2013;122(15):2673-82.
34. Fabbri G, Rasi S, Rossi D, Trifonov V, Khiabanian H, Ma J, et al. Analysis of the chronic lymphocytic leukemia coding genome: role of NOTCH1 mutational activation. *J Exp Med* 2011;208(7):1389-401.
35. Santanam U, Zanesi N, Efanov A, Costinean S, Palamarchuk A, Hagan JP, et al. Chronic lymphocytic leukemia modeled in mouse by targeted miR-29 expression. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107(27):12210-5.
36. Martinez-Trillos A, Pinyol M, Navarro A, Aymerich M, Jares P, Juan M, et al. Mutations in TLR/MYD88 pathway identify a subset of young chronic lymphocytic leukemia patients with favorable outcome. *Blood* 2014;123(24):3790-6.
37. Arvaniti E, Ntoufa S, Papakonstantinou N, Touloumenidou T, Laoutaris N, Anagnostopoulos A, et al. Toll-like receptor signaling pathway in chronic lymphocytic leukemia: distinct gene expression profiles of potential pathogenic significance in specific subsets of patients. *Haematologica* 2011;96(11):1644-52.
38. Balatti V, Acunzo M, Pekarky Y, Croce CM. Novel mechanisms of regulation of miRNAs in CLL. *Trends Cancer* 2016;2(3):134-43.
39. Friedlander MR, Lizano E, Houben AJ, Bezdan D, Banez-Coronel M, Kudla G, et al. Evidence for the biogenesis of more than 1,000 novel human microRNAs. *Genome Biol* 2014;15(4):R57.
40. Zhang H, Chen Y. New insight into the role of miRNAs in leukemia. *Sci China C Life Sci* 2009;52(3):224-31.
41. Choudhury A, Derkow K, Daneshmanesh AH, Mikaelsson E, Kiaii S, Kokhaei P, et al. Silencing of ROR1 and FMOD with siRNA results in apoptosis of CLL cells. *Br J Haematol* 2010;151(4):327-35.
42. Kluiver JL, Chen CZ. MicroRNAs regulate B-cell receptor signaling-induced apoptosis. *Genes Immun* 2012;13(3):239-44.
43. Lovat F, Fassan M, Gasparini P, Rizzotto L, Cascione L, Pizzi M, et al. miR-15b/16-2 deletion promotes B-cell malignancies. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2015;112(37):11636-41.
44. Croce CM. TCL1 Expression in Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Regulated by MIR-29 and MIR-181. United States patent US20100004322A1. 2006 Sep 19.
45. Mraz M, Mraz M, Pospisilova S, Malinova K, Slapak I, Mayer J. MicroRNAs in chronic lymphocytic leukemia pathogenesis and disease subtypes. *Leuk Lymphoma* 2009;50(3):506-9.
46. Cui B, Chen L, Zhang S, Mraz M, Fecteau JF, Yu J, et al. MicroRNA-155 influences B-cell receptor signaling and associates with aggressive disease in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2014;124(4):546-54.
47. Ferrajoli A, Shanafelt TD, Ivan C, Shimizu M, Rabe KG, Nouraee N, et al. Prognostic value of miR-155 in individuals with monoclonal B-cell lymphocytosis and patients with B chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2013;122(11):1891-9.
48. Baer C, Oakes CC, Ruppert AS, Claus R, Kim-Wanner SZ, Mertens D, et al. Epigenetic silencing of miR-708 enhances NF-kappaB signaling in chronic lymphocytic leukemia. *Int J Cancer* 2015;137(6):1352-61.
49. Maeda E, Akahane M, Kiryu S, Kato N, Yoshikawa T, Hayashi N, et al. Spectrum of Epstein-Barr virus-related diseases: a pictorial review. *Jpn J Radiol* 2009;27(1):4-19.
50. Linnstaedt SD, Gottwein E, Skalsky RL, Luftig MA, Cullen BR. Virally induced cellular microRNA miR-155 plays a key role in B-cell immortalization by Epstein-Barr virus. *J Virol* 2010;84(22):11670-8.
51. Ferrajoli A, Ivan C, Ciccone M, Shimizu M, Kita Y, Ohtsuka M, et al. Epstein-Barr virus MicroRNAs are expressed in patients with chronic lymphocytic leukemia and correlate with overall survival. *EBioMedicine* 2015;2(6):572-82.
52. Borcherding N, Kusner D, Liu GH, Zhang W. ROR1, an embryonic protein with an emerging role in cancer biology. *Protein Cell* 2014;5(7):496-502.
53. Green JL1, Kuntz SG, Sternberg PW. Ror receptor tyrosine kinases: orphans no more. *Trends Cell Biol* 2008;18(11):536-44.
54. Aghebati-Maleki L, Shabani M, Baradaran B, Motallebnezhad M, Majidi J, Yousefi M. Receptor tyrosine kinase-like orphan receptor 1 (ROR-1): An emerging target for diagnosis and therapy of chronic lymphocytic leukemia. *Biomed Pharmacother* 2017;88:814-22.
55. Rebagay G, Yan S, Liu C, Cheung NK. ROR1 and ROR2 in human malignancies: potentials for targeted therapy. *Front Oncol* 2012;2:34.
56. Baskar S, Kwong KY, Hofer T, Levy JM, Kennedy MG, Lee E, et al. Unique cell surface expression of receptor tyrosine kinase ROR1 in human B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Clin Cancer Res* 2008;14(2):396-404.
57. Cui B, Zhang S, Chen L, Yu J, Widhopf GF 2nd, Fecteau JF, et al. Targeting ROR1 inhibits epithelial-mesenchymal transition and metastasis. *Cancer Res* 2013;73(12):3649-60.
58. Fukuda T, Chen L, Endo T, Tang L, Lu D, Castro JE, et al. Antisera induced by infusions of autologous Ad-CD154-leukemia B cells identify ROR1 as an oncofetal antigen and receptor for Wnt5a. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;105(8):3047-52.
59. Yu J, Chen L, Cui B, Widhopf GF 2nd, Shen Z, Wu R, et al. Wnt5a induces ROR1/ROR2 heterooligomerization to enhance leukemia chemotaxis and proliferation. *J Clin Invest* 2016;126(2):585-98.
60. Khan AS, Hojjat-Farsangi M, Daneshmanesh AH, Hansson L, Kokhaei P, Osterborg A, et al. Dishevelled proteins are significantly upregulated in chronic lymphocytic leukaemia. *Tumour Biol* 2016;37(9):11947-57.
61. Doubek M, Šmída M. Treatment of chronic lymphocytic leukemia with monoclonal antibodies, where are we heading? *Expert Rev Hematol* 2015;8(6):743-64.
62. Czuczman MS, Gregory SA. The future of CD20 monoclonal antibody therapy in B-cell malignancies. *Leuk Lymphoma* 2010;51(6):983-94.
63. Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2017 update on diagnosis, risk stratification, and treatment. *Am J Hematol* 2017;92(9):946-965.

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2025-04-03]

64. Robak T. Current and emerging monoclonal antibody treatments for chronic lymphocytic leukemia: state of the art. *Expert Rev Hematol* 2014;7(6):841-57.
65. Hillmen P, Robak T, Janssens A, Babu KG, Kloczko J, Grosicki S, et al. Chlorambucil plus ofatumumab versus chlorambucil alone in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukaemia (COMPLEMENT 1): a randomised, multicentre, open-label phase 3 trial. *Lancet* 2015;385(9980):1873-83.
66. Mossner E, Brunker P, Moser S, Puntener U, Schmidt C, Herter S, et al. Increasing the efficacy of CD20 antibody therapy through the engineering of a new type II anti-CD20 antibody with enhanced direct and immune effector cell-mediated B-cell cytotoxicity. *Blood* 2010;115(22):4393-402.
67. Patz M, Isaeva P, Forcob N, Muller B, Frenzel LP, Wendtner CM, et al. Comparison of the in vitro effects of the anti-CD20 antibodies rituximab and GA101 on chronic lymphocytic leukaemia cells. *Br J Haematol* 2011;152(3):295-306.
68. Bologna L, Gotti E, Manganini M, Rambaldi A, Intermesoli T, Introna M, et al. Mechanism of action of type II, glycoengineered, anti-CD20 monoclonal antibody GA101 in B-chronic lymphocytic leukemia whole blood assays in comparison with rituximab and alemtuzumab. *J Immunol* 2011;186(6):3762-9.
69. Chang JE, Kahl BS. Bendamustine for treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Expert Opin Pharmacother* 2012;13(10):1495-505.
70. Lukenbill J, Kalaycio M. Fludarabine: a review of the clear benefits and potential harms. *Leuk Res* 2013;37(9):986-94.
71. de Rooij MF, Kuil A, Geest CR, Eldering E, Chang BY, Buggy JJ, et al. The clinically active BTK inhibitor PCI-32765 targets B-cell receptor- and chemokine-controlled adhesion and migration in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2012;119(11):2590-4.
72. Ponader S, Chen SS, Buggy JJ, Balakrishnan K, Gandhi V, Wierda WG, et al. The Bruton tyrosine kinase inhibitor PCI-32765 thwarts chronic lymphocytic leukemia cell survival and tissue homing in vitro and in vivo. *Blood* 2012;119(5):1182-9.
73. Guo A, Lu P, Galanina N, Nabhan C, Smith SM, Coleman M, et al. Heightened BTK-dependent cell proliferation in unmutated chronic lymphocytic leukemia confers increased sensitivity to ibrutinib. *Oncotarget* 2016;7(4):4598-610.
74. Souers AJ, Leverson JD, Boghaert ER, Ackler SL, Catron ND, Chen J, et al. ABT-199, a potent and selective BCL-2 inhibitor, achieves antitumor activity while sparing platelets. *Nat Med* 2013;19(2):202-8.
75. Majid A, Tsoulakis O, Walewska R, Gesk S, Siebert R, Kennedy DB, et al. BCL2 expression in chronic lymphocytic leukemia: lack of association with the BCL2 938A>C promoter single nucleotide polymorphism. *Blood* 2008;111(2):874-7.
76. Roberts AW, Davids MS, Pagel JM, Kahl BS, Puvvada SD, Gerecitano JF, et al. Targeting BCL2 with Venetoclax in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2016;374(4):311-22.
77. Porter DL, Levine BL, Kalos M, Bagg A, June CH. Chimeric antigen receptor-modified T cells in chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med* 2011;365(8):725-33.
78. Dreger P. The evolving role of stem cell transplantation in chronic lymphocytic leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 2013;27(2):355-69.

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2025-04-03]

TUMJ Tehran University Medical Journal, February 2019; Vol. 76, No. 11: 715-723 Review Article

Chronic lymphocytic leukemia, biology, new diagnosis and treatment: *review article*

Maryam Mohammadlou M.Sc.[1]
Maryam Abdollahi M.Sc.[1]
Parviz Kokhaei Ph.D.[2,3*]

1- Student Research Committee, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran.
2- Cancer Research Center, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran.
3- Department of Oncology-Pathology, Immune and Gene Therapy Lab, Cancer Center Karolinska (CCK), Karolinska University Hospital Solna and Karolinska Institute, Stockholm, Sweden.

[*] Corresponding author: Department of Immunology, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran.
Tel: +98 23 33654362
E-mail: parviz.kokhaei@ki.se

Abstract

Received: 18 May 2018 Revised: 26 May 2018 Accepted: 09 Feb. 2019 Available online: 19 Feb. 2019

Chronic lymphocytic leukemia (CLL) is a malignancy of B $CD5^+$cells and is the most common type of leukemia in adults. The disease is more common in men over 50 years in western countries. CLL is associated with defective apoptosis in B cells. CLL was traditionally regarded as a disease that occurs before naïve B cells meet the antigen in the lymph nodes. Laboratory diagnosis requires white blood cell count, blood smear and immunophenotyping of lymphoid cells by flow cytometry. The disease most often associated with the accumulation of $CD5^+$ $CD19^+$ and $CD23^+$ B cell with reduced number of surface membrane immunoglobulin in peripheral blood, bone marrow, and lymph nodes. Clinical progression of CLL is heterogeneous, some patients need treatment immediately after diagnosis, and others do not require treatment for many years after diagnosis. Over the past decades, considerable effort has been made to understanding the molecular mechanisms underlying the heterogeneous clinical course of the disease and finding prognostic markers for clinical classification. Patients with advanced Binet or Rai stages of disease require treatment. In addition to the interactions that exist between CLL cells, number of non-tumor cell types such as bone marrow stromal cells (BMSCs), nurse like cells (NLCs), follicular dendritic cells (FDCs), T cells, and some cytokines like IL-4 in tumor microenvironment play an important role in the CLL pathogenesis. Various factors including: IGVH mutation status, genetic variation, patient age and presence of other disorders are important for disease management and the type of treatment. CLL patients carrying *p53* pathway dysfunction have poor prognosis and poor responses to therapy and very short survival. Available treatments include chemotherapy, chemoimmunotherapy, or drugs targeting B cell receptor signaling, Bruton's tyrosine kinase (BTK) or inhibitors of apoptosis, such as BCL2 and new class of small molecules. Understanding the CLL biology is important in identifying high-risk patients as well as the drug and relevant therapeutic methods for better management of patients. In this review paper, the microenvironment and genetic abnormalities in the CLL as well as new diagnostic and therapeutic approaches based on the new understanding of molecular biology of CLL are discussed.

Keywords: chronic lymphocytic leukemia, monoclonal antibody, tumor microenvironment.

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2025-04-03]