



HRZZ-IP-10-8228

*Leukocitni metabolički biljezi u kroničnoj
limfocitnoj leukemiji prostorno razlučeni
slikovnom spektrometrijom masa*

Patofiziologija kronične limfocitne leukemije

dr. sc. Ivana Marković, mag. med. biochem.
specijalist medicinske biokemije i laboratorijske medicine
Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku
Klinički bolnički centar Osijek

Zagreb, 23. svibnja 2026.

Definicija kronične limfocitne leukemije (KLL)

Review > Leukemia. 2022 Jul;36(7):1720-1748. doi: 10.1038/s41375-022-01620-2.

Epub 2022 Jun 22.

The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms

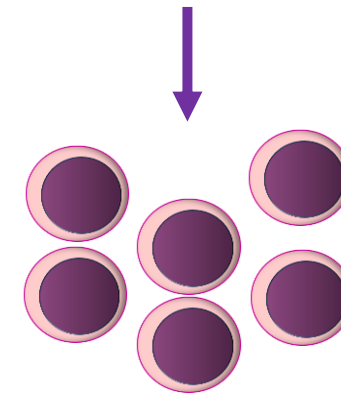
Table 1. WHO Classification of Haematolymphoid Tumours, 5th edition: B-cell lymphoid proliferations and lymphomas.

WHO Classification, 5 th edition	WHO Classification, revised 4 th edition
Mature B-cell neoplasms	
<i>Pre-neoplastic and neoplastic small lymphocytic proliferations</i>	
Monoclonal B-cell lymphocytosis	(Same)
Chronic lymphocytic leukaemia/small lymphocytic lymphoma	(Same)
(Entity deleted)	B-cell prolymphocytic leukaemia

iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL

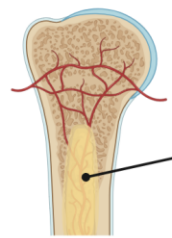
Michael Hallek,^{1,2} Bruce D. Cheson,³ Daniel Catovsky,⁴ Federico Caligaris-Cappio,⁵ Guillermo Dighiero,⁶ Hartmut Döhner,⁷ Peter Hillmen,⁸ Michael Keating,⁹ Emili Montserrat,¹⁰ Nicholas Chiorazzi,¹¹ Stephan Stilgenbauer,⁷ Kanti R. Rai,¹¹ John C. Byrd,¹² Barbara Eichhorst,¹ Susan O'Brien,¹³ Tadeusz Robak,¹⁴ John F. Seymour,¹⁵ and Thomas J. Kipps¹⁶

- apsolutni broj monoklonskih limfocita B u krvi $> 5 \times 10^9/L$ u trajanju duljem od 3 mjeseca

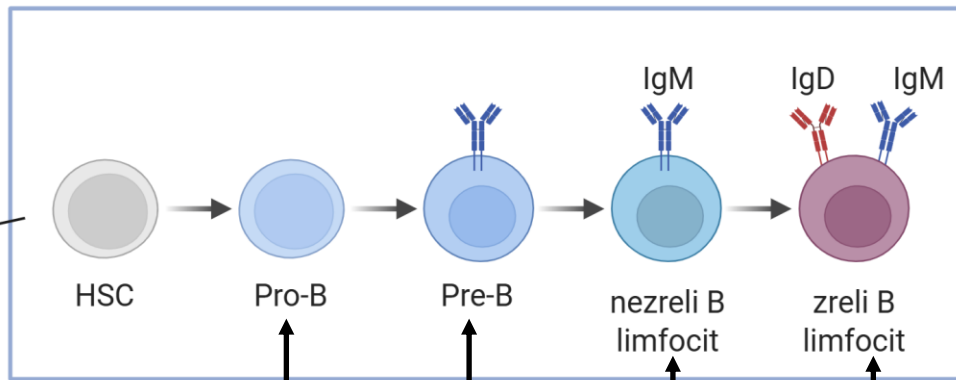


- klonalnost; restrikcija lakog lanca
- aberantna ekspresija CD5+
- nakupljanje limfocita u limfnim čvorovima, slezeni i koštanoj srži (supresija mijeloidne loze)
- povećan broj limfocita u perifernoj krvi

B limfopoeza



koštana srž



preuredba gena za teški lanac Ig

sinteza lakih lanaca Ig

BCR na površini stanice, Iga, Igβ

imunokompetentni, naivni

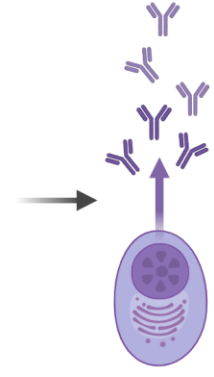
izotipno prekapčanje



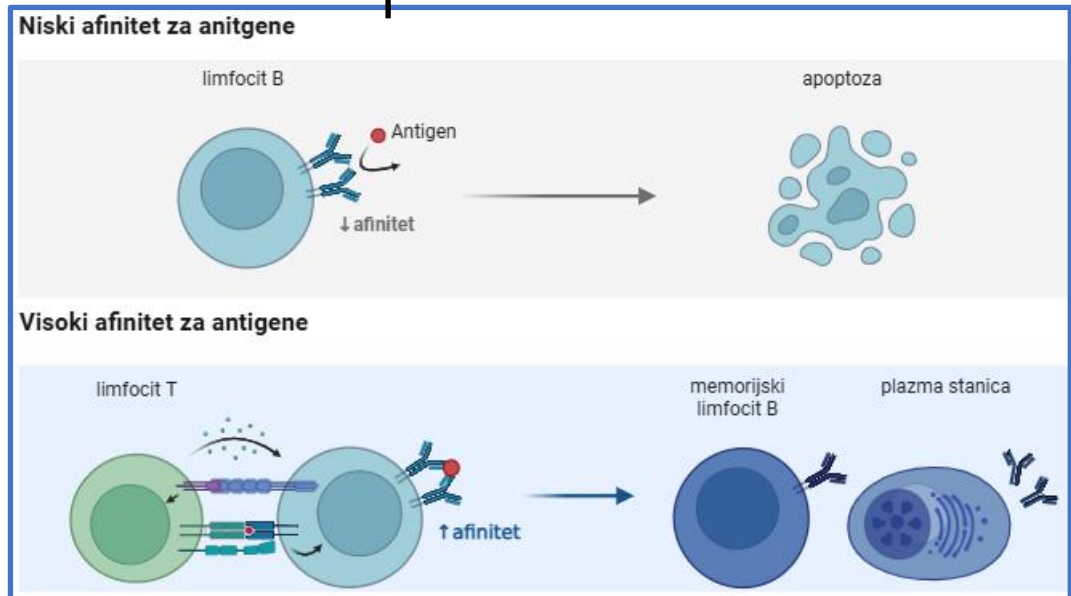
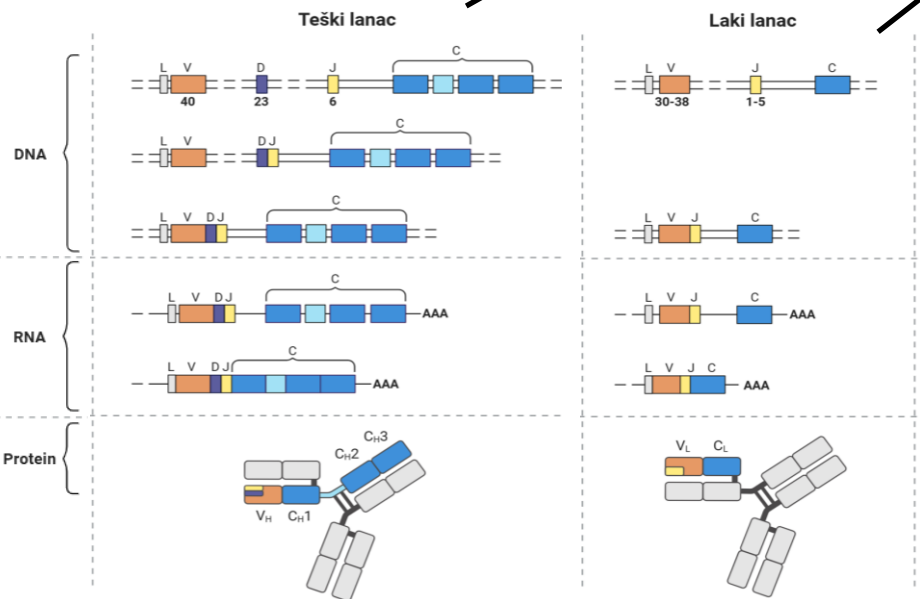
limfni čvor



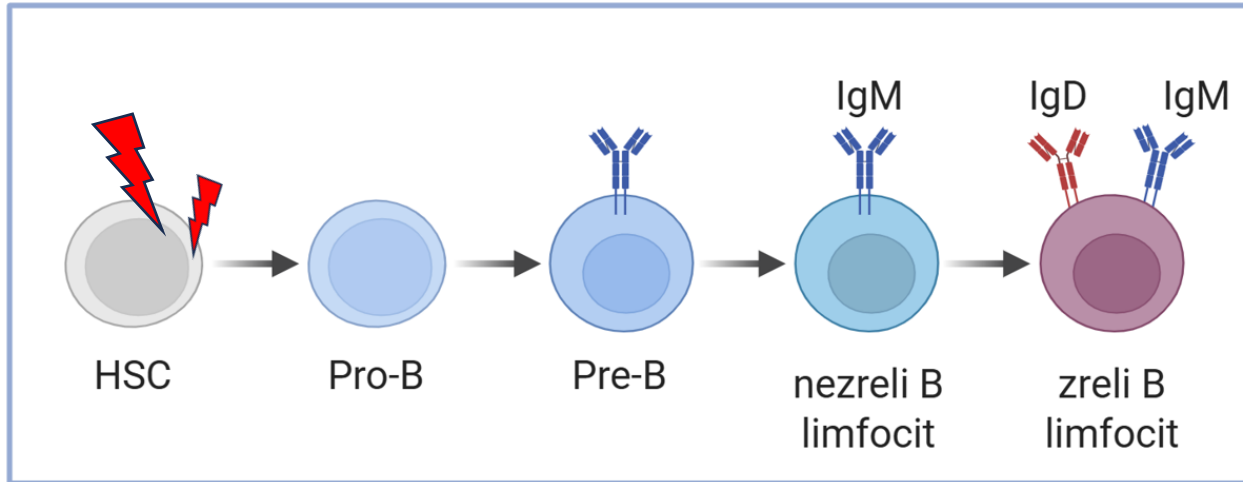
slezena



plazma stanica



Etiologija KLL-a



- HSC = veća ekspresija ranih limfoidnih faktora, iskrivljenje u repertoaru gena za teški lanac imunoglobulina

porast apsolutnog broja klonalnih limfocita B u perifernoj krvi (ali $< 5 \times 10^9/L$)

izostanak splenomegalije, limfadenopatije i citopenije

Monoklonska B-limfocitoza (MBL)

- „preleukemijsko“ stanje
- s niskim brojem monoklonskih limfocita ($< 0.5 \times 10^9/L$)
- s visokim brojem monoklonskih limfocita ($0.5 - 5 \times 10^9/L$)
- ~ 17% stare populacije
- ~ 10 god. prije dijagnoze KLL-a
- većina slučajeva s MBL-om se ne razvije u KLL

t + pojava kliničkih simptoma

KLL

Genetske i genomske promjene u KLL-u

Kromosomske aberacije

Kromosomska aberacija	Učestalost	Prognoza	Utjecaj
del(13q)	55 %	povoljna	inhibicija apoptoze, proliferacija
del(11q)	25 %	nepovoljna	proliferacija sa oštećenom DNA, inhibicija apoptoze
del(17p)	5 – 8 %	nepovoljna	delecija/mutacija tumor supresorskog gena <i>TP53</i>
trisomija 12	10 – 20 %	osrednja	RAS-MAPK signalni put

- skraćivanje telomera = ↑ pojava citogenetskih aberacija
- aberacije su prisutne i u MBL-u
- prisustvo 1 ili nekoliko aberacija kod istog pacijenta
- pojava novih aberacija tijekom napredovanja bolesti
- porast udjela stanica s aberacijom tijekom napredovanja bolesti

↓

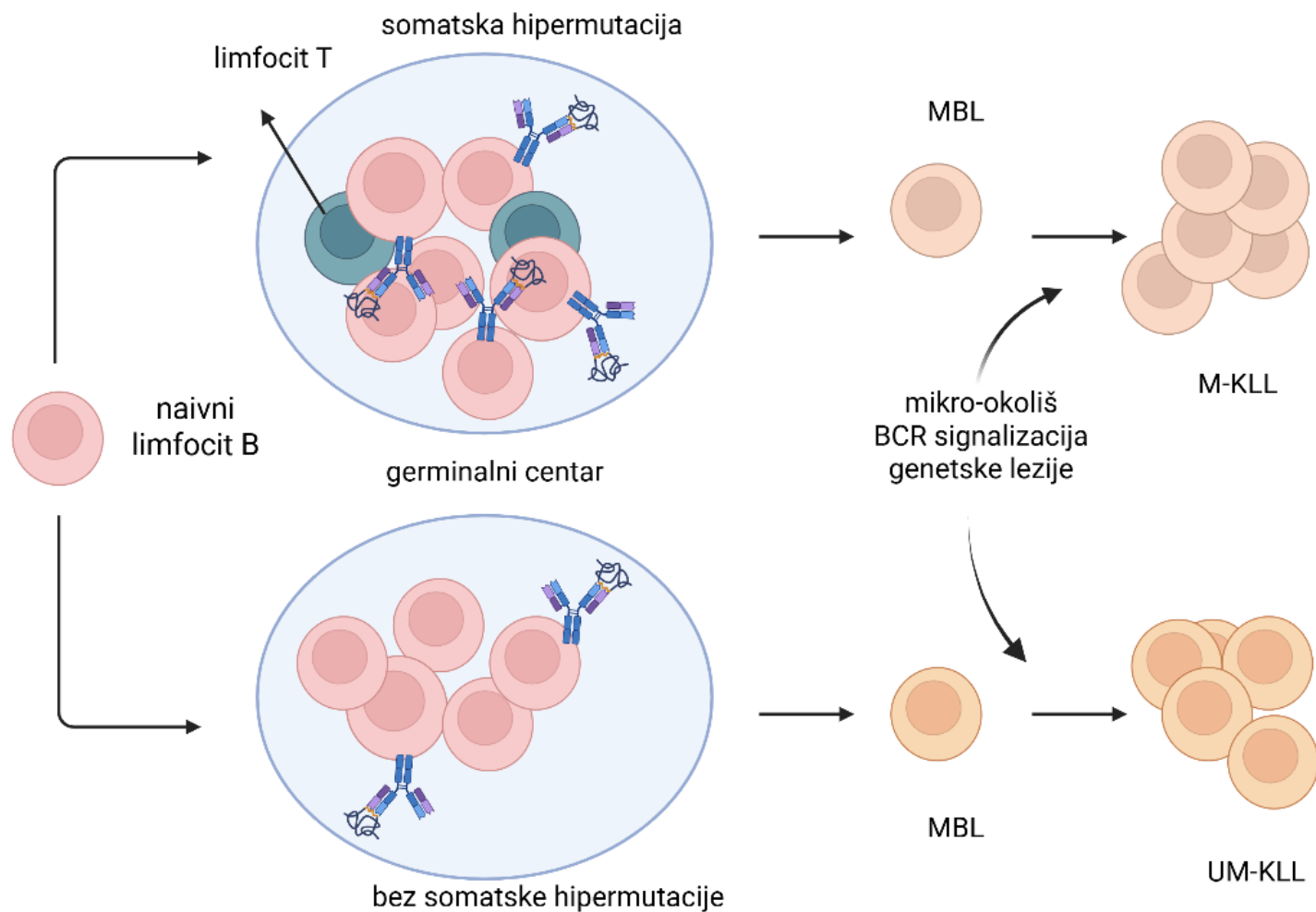
FISH

Genetske mutacije

Sekvenciranje gena

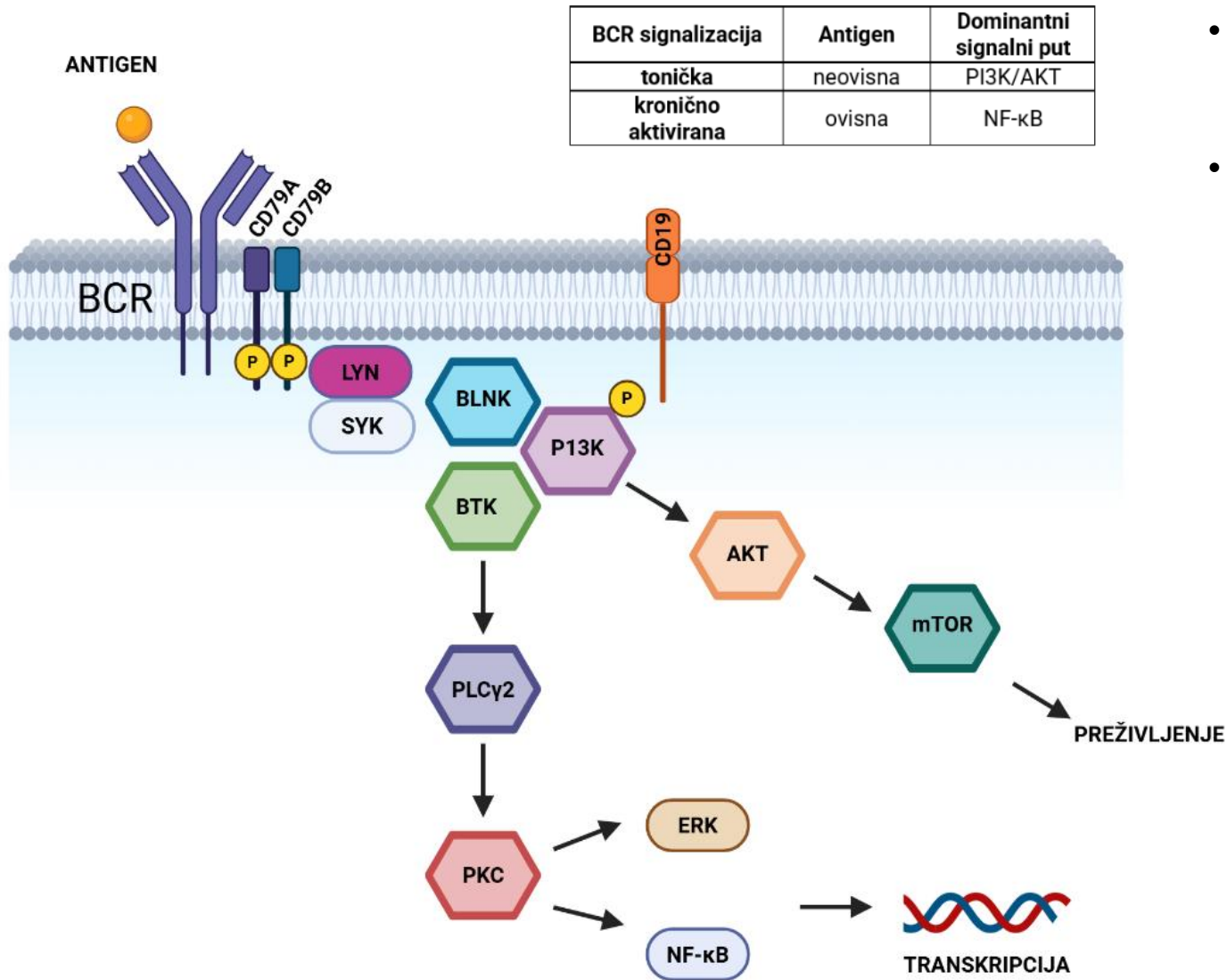
- ↓
- opisano > 1000 mutacija u KLL-u
 - niska učestalost kod pacijenata
 - mutacije *TP53*, *ATM*, *BIRC3*, *SF3B1*, *NOTCH*, *RPS15*, *EGR2* i *KRAS*:
 - loš ishod,
 - kraći period od dijagnoze do početka liječenja,
 - kraće ukupno preživljavanje

Somatska hipermutacija u KLL-u

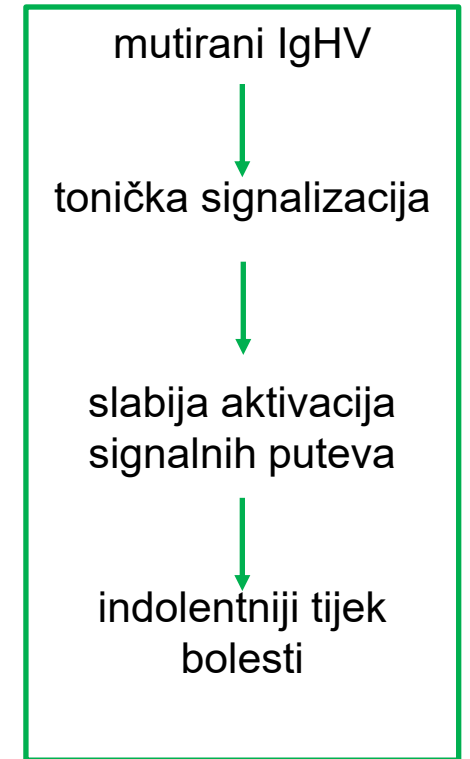
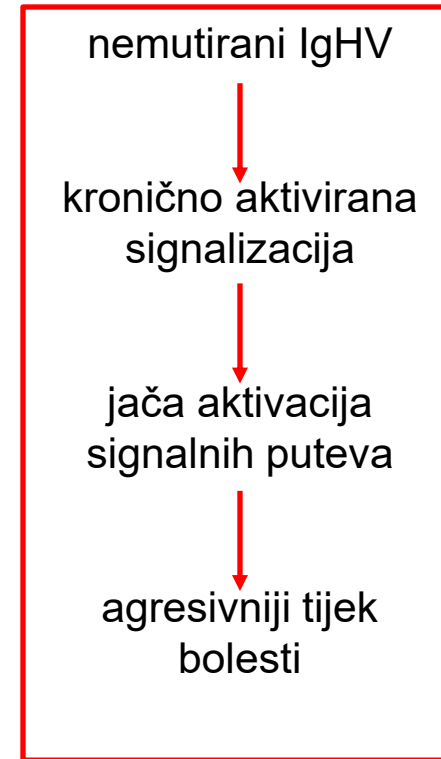


- reakcija u germinalnim centrima limfoidnih tkiva, ovisna o limfocitima T
- zamjena nukleotidnih baza u varijabilnoj regiji teškog lanca imunoglobulina (IgHV)
- nemutirani IgHV: sličnost sa germinalnom linijom > 98% (35-40% slučajeva KLL-a)
- mutirani: sličnost sa germinalnom linijom < 98% (60-65% slučajeva KLL-a)
- mutacijski status IgHV = prognostički marker

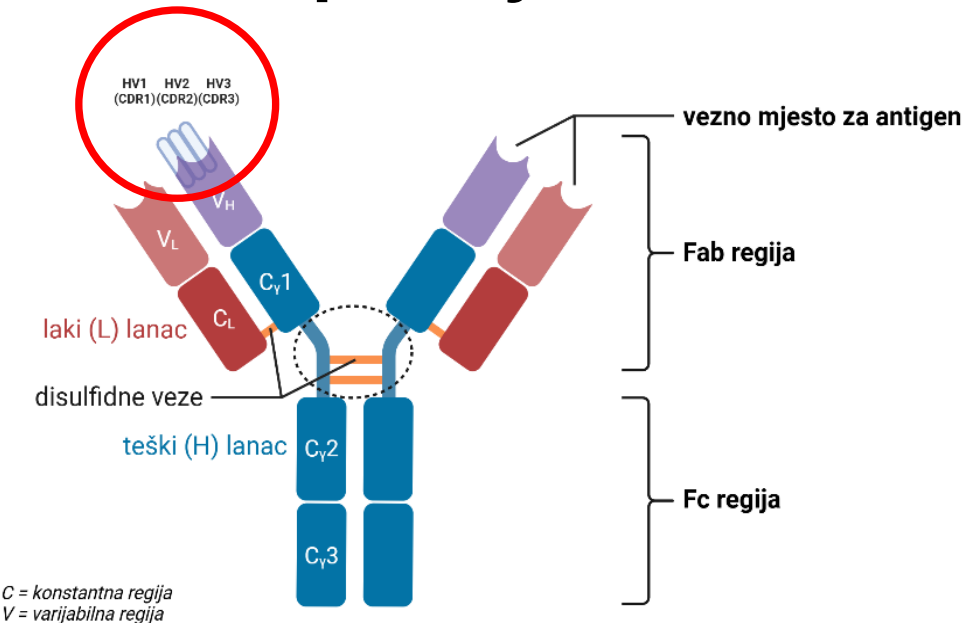
Signalizacija B staničnog receptora u KLL-u



- veća aktivnost B staničnog receptora (engl. *B cell receptor*, BCR) kod monoklonskih limfocita B
- niža ekspresija površinskih imunoglobulina, ali veća fosforilacija kinaza



Stereotipizacija BCR-a



C = konstantna regija
V = varijabilna regija

- stereotipna skupina = slijed AK unutar varijabilne regije 3 (HV CDR3) teškog lanca BCR-a
- ~ 30% bolesnika s KLL-om se može svrstati u neku stereotipnu skupinu = sličnosti:

- reaktivnost na antigen,
- ekspresija gena,
- epigenetske modifikacije,
- genomske aberacije,
- signalizacija *Toll-like* receptora
- mutacijski status IgHV BCR-a
- vrsta BCR signalizacije

LYMPHOID NEOPLASIA

Higher-order connections between stereotyped subsets:
implications for improved patient classification in CLL

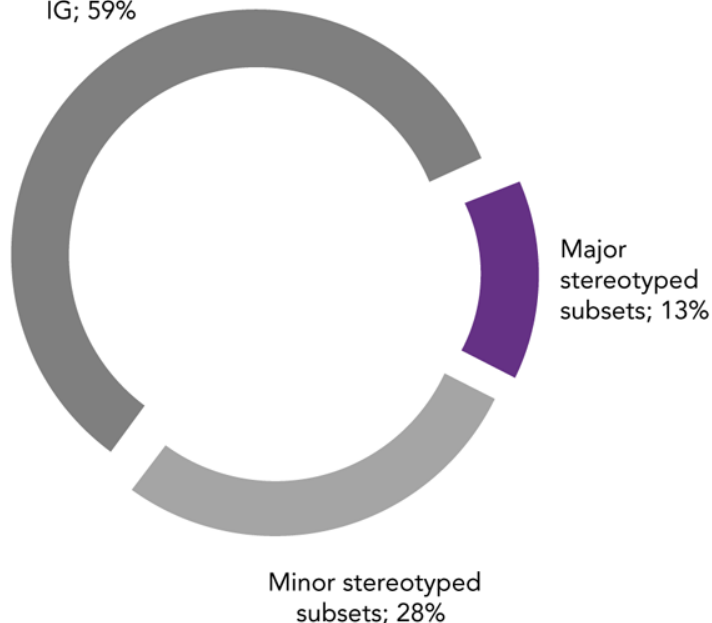
Blood (2021) 137 (10): 1365–1376.

<https://doi.org/10.1182/blood.2020007039>

41% of all CLL can be assigned to subsets with stereotyped B cell receptor (BcR).

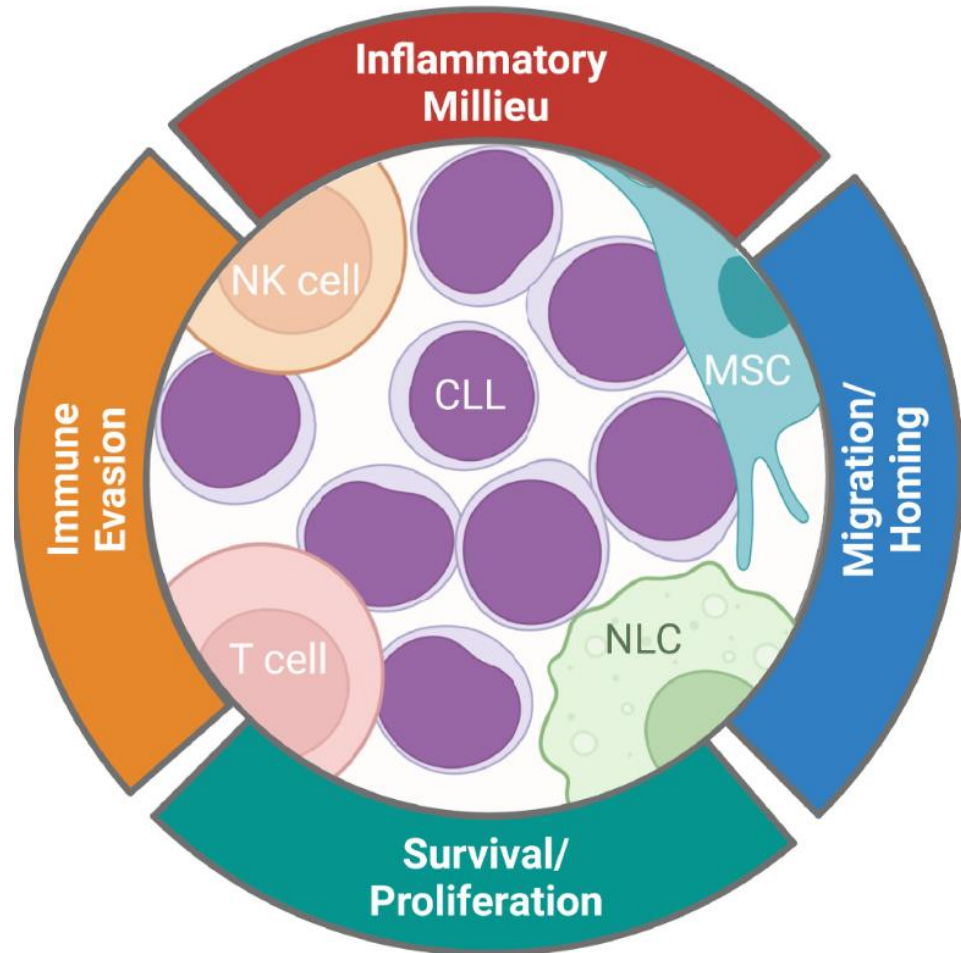
29 major subsets were identified corresponding to the 13% of the cohort.

Heterogeneous BcR
IG; 59%



- prognostički značaj stereotipnih podskupina:
 - # 1 = del(11q), UM-CLL, loša prognoza
 - # 2 = često mutacija *SF3B1*, agresivni tijek
 - # 4 = M-CLL, indolentni tijek bolesti, dobra prognoza
 - # 8 = trisomija 12, najveći rizik za Richterovu transformaciju

Uloga mikro-okoliša u KLL-u



- suportivne niše u primarnim i sekundarnim limfoidnim organima

Patogeneza KLL-a u suportivnoj niši:

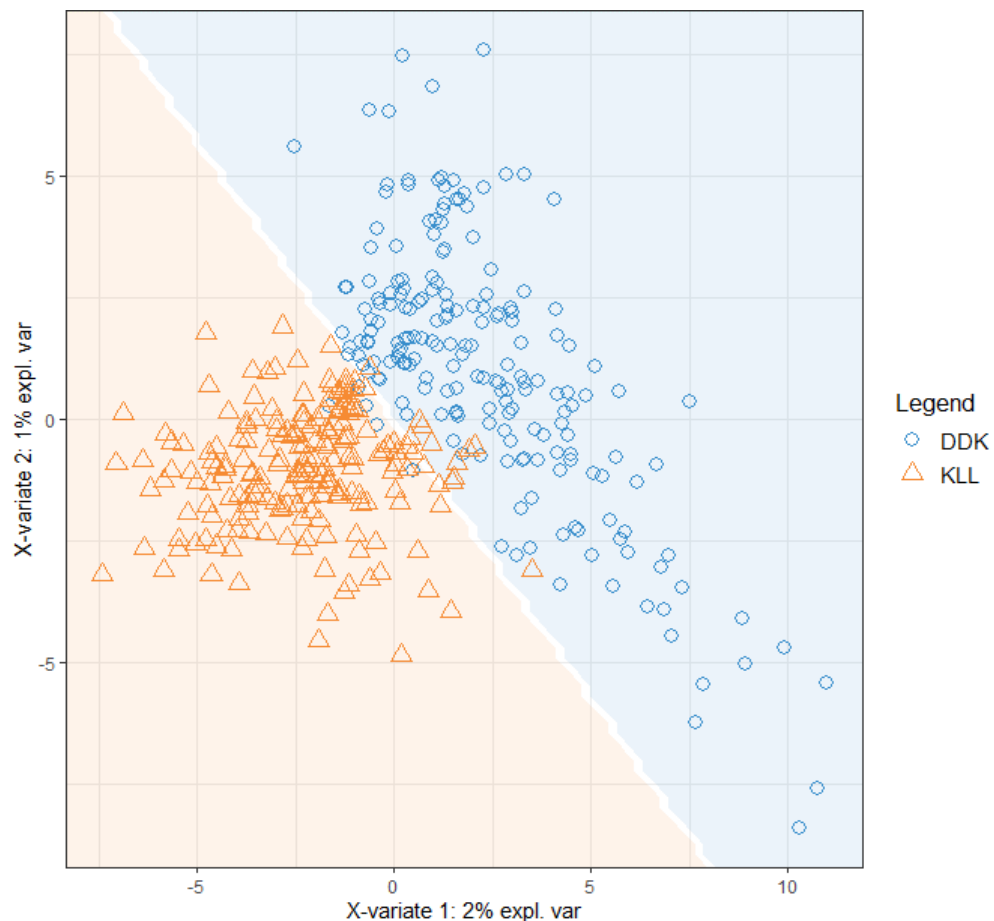
1. stvaranje upalnog miljea
2. zadržavanje KLL stanica u limfnim čvorovima, slezeni, koštanoj srži (engl. *homing*),
3. interakcija s okolnim stanicama koje potiču proliferaciju i preživljavanje stanica KLL-a,
4. izbjegavanje fiziološkog imunog odgovora na tumorski promijenjene stanice

Preuzeto iz: F. vom Stein A, Hallek M, Nguyen P-H. Role of the tumor microenvironment in CLL pathogenesis. *Seminars in Hematology*, 2024;61:142-54.
licenca: CC-BY

terapija



Metaboličke promjene u KLL-u

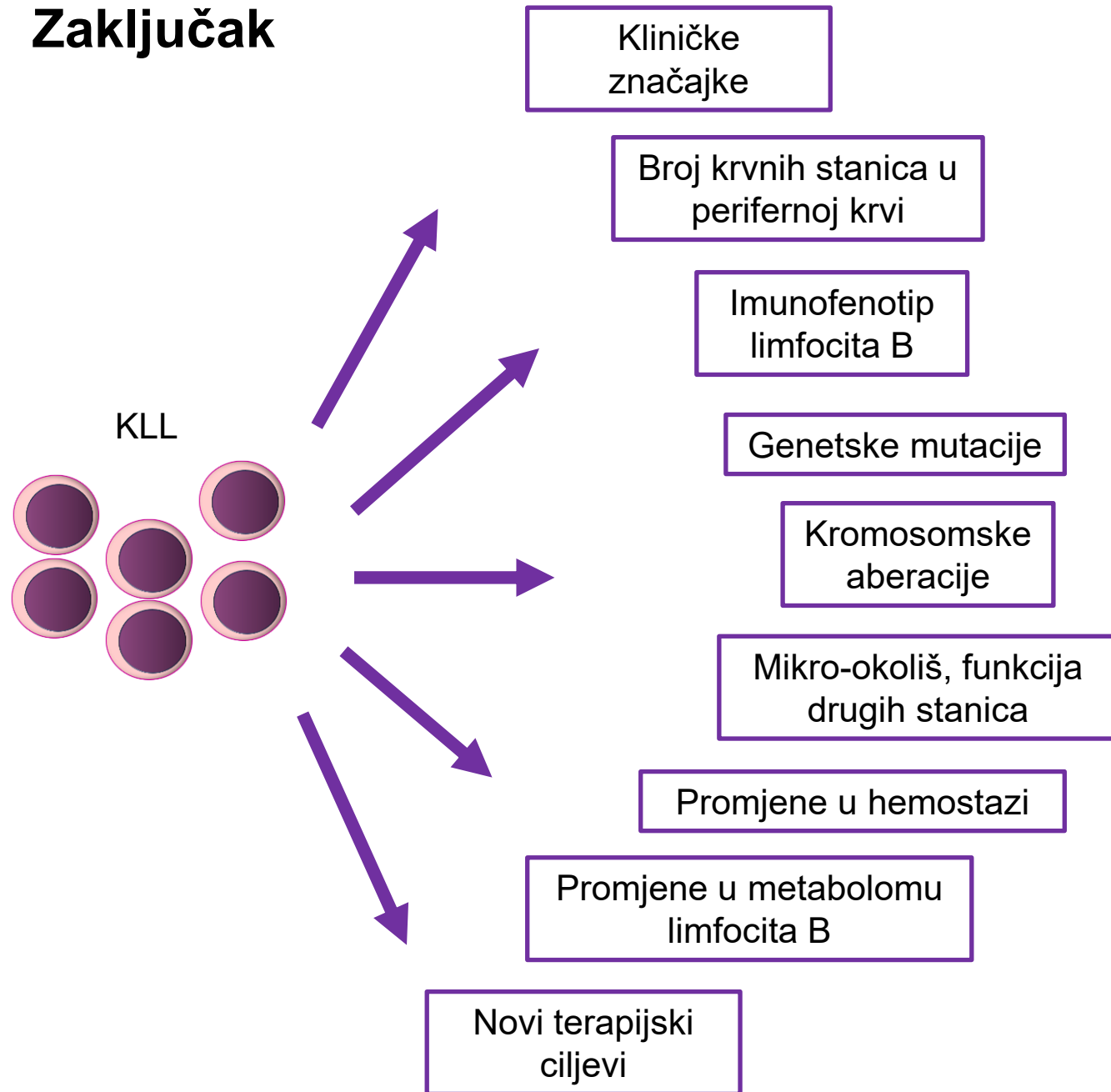


Metaboličko preoblikovanje u KLL-u:

- ✓ aerobna glikoliza,
- ✓ sinteza lipida,
- ✓ transfer 1C atoma,
- ✓ oksidacija masnih kiselina,
- ✓ sintezi/potrošnji glutamina
- ✓ stvaranje i utišavanje ROS-ova (metabolizam glutaciona)
- ✓ autofagija i apoptoza

Multivarijatna analiza metaboloma limfocita B (n = 400)
od bolesnika s KLL-om i dobrovoljnih darivatelja krvi
(MALDI-TOF slikovna spektrometrija masa)
- rezultati vlastitih istraživanja

Zaključak



Hvala na pažnji