

CLL, CMV en het immuunsysteem: een gecompliceerde 'ménage-à-trois'

Editorial bij de bijdrage van E.F.S. van Velsen, E.H.C.J. Buster, D. Cheung, J.M.G. Keijman, J.A. Riedl en M-D. Levin, getiteld 'Interstitiële pneumonie door cytomegalovirusinfectie bij een patiënt met vroeg stadium chronische lymfatische leukemie'.

S.H. Tonino

(*Ned Tijdschr Hematol* 2012;9:239-40)

Chronische lymfatische leukemie (CLL) gaat gepaard met progressieve immuundeficiëntie welke in belangrijke mate bijdraagt aan de morbiditeit en mortaliteit van de ziekte. Behandeling met chemo- en immunotherapie compromitteert de afweer bovendien verder. Besmetting met het cytomegalovirus (CMV) resulteert in een persisterende infectie die bij gezonde personen na de initiële fase in de regel niet leidt tot ziekteverschijnselen. Dit in tegenstelling tot bij immunogecompromitteerde patiënten bij wie een CMV-reactivatie kan leiden tot ernstige ziektebeelden, zoals een pneumonitis, uveïtis of colitis. Dergelijke ernstige uitingen van CMV-ziekte worden ook gezien bij CLL-patiënten, maar dan vooral bij patiënten met gevorderde ziekte behandeld met (T-celdepletierende) therapie. Een pneumonitis veroorzaakt door CMV bij een patiënt met CLL in een vroeg stadium, zoals in deze uitgave beschreven door Buster et al., is dan ook een opvallende bevinding.

De mechanismen die aan de immuundeficiëntie bij CLL ten grondslag liggen zijn nog grotendeels onopgehelderd. Hoewel percentages T-cellen bij CLL per definitie laag zijn ten gevolge van de sterk verhoogde aantallen maligne B-cellen, is het al vrij lang bekend dat absolute aantallen T-cellen (zowel CD4⁺ als CD8⁺) bij patiënten met CLL zijn toegenomen in vergelijking met gezonde leeftijdsgenoten. Binnen beide compartimenten zijn oligoklonale expansies aantoonbaar en bovendien werd gevonden dat deze expansies grotendeels bestaan uit T-cellen met een geactiveerd, matuur fenotype. Deze bevindingen hebben aanvankelijk geleid tot de aanname dat deze populaties tegen een tumorgeassocieerd antigeen zijn gericht. Later bleken zij echter vrijwel geheel te bestaan uit

CMV-specifieke T-cellen (bij CMV-seropositieve patiënten).^{1,2}

De expansie van het CMV-specifieke T-celcompartiment is al vroeg in de ontwikkeling van CLL aantoonbaar, ook bij patiënten met een laag aantal circulerende CLL-cellen.³ Dit zou een uiting kunnen zijn van vroegtijdig falen van het immuunsysteem met (subklinische) CMV-reactivaties tot gevolg. Genexpressieanalyses hebben laten zien dat specifieke clusters van genen differentieel tot expressie komen in T-cellen van CLL-patiënten in vergelijking met gezonde personen. Op functioneel niveau werd aanemelijk gemaakt dat deze abberante genexpressie ertoe leidt dat T-cellen van CLL-patiënten minder goed in staat zijn adequate immuunsynapsen te vormen.⁴ In de dagelijkse praktijk worden CMV-reactivaties in de regel echter niet gezien bij onbehandelde CLL-patiënten en ook in studies werden deze niet gevonden. De observatie van Buster et al. is daarom van belang, omdat deze aantoont dat er wel degelijk vroeg in het beloop van CLL een defect in de afweer tegen CMV kan bestaan met ernstige CMV-ziekte tot gevolg.

Recentelijk hebben wij echter gevonden dat de functie van CMV-specifieke T-cellen van CLL-patiënten geheel intact is.⁵ De interactie tussen de kwaadaardige B-cellen en het immuunsysteem is een dynamisch en wederkerig proces. CLL-cellen zijn voor hun overleving en proliferatie afhankelijk van signalen uit hun omgeving, onder andere van geactiveerde T-cellen. Het zou kunnen zijn dat de expansie van het CMV-specifieke T-celcompartiment niet een uiting is van falen van het immuunsysteem, maar de normale situatie bij veroudering reflecteert, welke onder invloed van CLL in versnelde mate optreedt.⁶ Deze T-cellen zouden door middel van hun interacties

Auteur: mw. dr. S.H. Tonino, internist-hematoloog, afdeling Hematologie, Academisch Medisch Centrum, Meibergdreef 9, 1105 AZ Amsterdam, tel.: 020 566 91 11, e-mailadres: s.h.tonino@amc.uva.nl

met CLL-cellen een belangrijk aandeel kunnen hebben in de pathogenese van CLL. Bovendien zijn er aanwijzingen dat de dominante CMV-specifieke kloon de ontwikkeling van T-celpopulaties met andere specificiteiten kan beperken en op die manier bijdraagt aan de immuundeficiëntie.^{7,8}

Het is duidelijk dat CMV-infectie een belangrijk stempel drukt op de interacties tussen CLL-cellen en het immuunsysteem en zeer waarschijnlijk ook op het beloop van de ziekte. Kennis over de precieze aard van deze interacties zal mogelijk aanknopingspunten opleveren voor behandeling van de ziekte enerzijds en verbetering van de immuundefecten anderzijds.

Referenties

1. Mackus WJ, Frakking FN, Grummels A, et al. Expansion of CMV-specific CD8+CD45RA+CD27- T cells in B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2003;102:1057-63.
2. Pourgheysari B, Bruton R, Parry H, et al. The number of cytomegalovirus-specific CD4+ T cells is markedly expanded in patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia and determines the total CD4+ T-cell repertoire. *Blood* 2010;116:2968-74.
3. Te Raa GD, Tonino SH, Remmerswaal EB, et al. CLL specific T-cell subset alterations are clone-size dependent and not present in MBL. *Leuk Lymphoma* 2012, May 30 [E-pub ahead of print].
4. Ramsay AG, Johnson AJ, Lee AM, et al. Chronic lymphocytic leukemia T cells show impaired immunological synapse formation that can be reversed with an immunomodulating drug. *J Clin Invest* 2008;118:2427-37.
5. Te Raa GD, Remmerswaal EB, Garcia Vallejo J, et al. CMV-specific T cell function is not impaired in CLL. *Haematologica* 2012;97(s1):236.
6. Akbar AN, Fletcher JM. Memory T cell homeostasis and senescence during aging. *Curr Opin Immunol* 2005;17:480-5.
7. Messaoudi I, Lemaout J, Guevara-Patino JA, et al. Age-related CD8 T cell clonal expansions constrict CD8 T cell repertoire and have the potential to impair immune defense. *J Exp Med* 2004;200:1347-58.
8. Khan N, Hislop A, Gudgeon N, et al. Herpesvirus-specific CD8 T cell immunity in old age: cytomegalovirus impairs the response to a coresident EBV infection. *J Immunol* 2004;173:7481-9.