



FRÅN SCHIZOFRENI TILL LEUKEMI

Delad databas i nytt forsknings-samarbete ledde till oväntade fynd. I en studie kartlades genetiska data från 12 380 svenskar, 5500 av dessa hade sjukdomen schizofreni. Materialet har nu använts även för att testa hypoteser om förstadium till blodcancer.

Tesen om klonala expansioner som förstadium till cancer kunde bekräftas.

Christina M Hultman, Professor och **Johan Lindberg**, forskare, Institutionen för medicinsk epidemiologi och biostatistik, Karolinska Institutet berättar om studien.

Under snart tio år har vi samlat blodprover på individer med schizofreni och bipolär sjukdom över hela Sverige för genetisk kartläggning. Friska kontroller matchade för ålder, kön och län har deltagit som jämförelsematerial. Det har varit ett äventyr i sig att organisera kontakter med psykiatriska ledningsgrupper i samtliga län, patienter och deras anhöriga samt patientorganisationer. Inte minst har de tiotal sjuksköterskor som åkt runt i landet och träffat samtliga patienter för blodprovstagning haft ett utmanande arbete. De friska kontrollerna har själva gått till sin vårdcentral och lämnat blod. Sammanlagt har ca 5 500 patienter med schizofreni och ca 7000 kontrollpersoner deltagit. Materialet har varit grunden till ett flertal publikationer i Nature. Vi har identifierat nya gener och mutationer associerade med psykisk sjukdom, samt visat att schizofreni är polygeniskt^{1,2}.

VÅR VÄG TILL FORSKNING OM LEUKEMI

Vi och vår samarbetspartner i Boston förstod i efterhand att materialet också erbjöd en unik möjlighet att testa hypo-

teser om förstadium till blodcancer. Vår partner har tidigare genomfört genetisk testning av de gener som ger upphov till proteiner, exomsekvensering. Tidiga mutationer finns sannolikt långt innan sjukdomen ger kliniskt relevanta symptom. Exomsekvenseringen gjorde att vi kunde spåra klonala expansioner (klonal hematopoies) i blodet, med hypotesen att dessa var förstadium till cancer.

Ett av våra forskningsfokus var samtidig somatisk sjuklighet vid schizofreni. I vårt material har vi därför också uppgifter från patientregistret om dödsorsak och diagnoser från öppen- och slutenvård mellan 1965 och 2012. Vår studiegrupp var i genomsnitt ca 55 år vid blodprovstagningen och vi hade möjlighet att följa deltagande individers hälsa två till sju år efter DNA-provet.

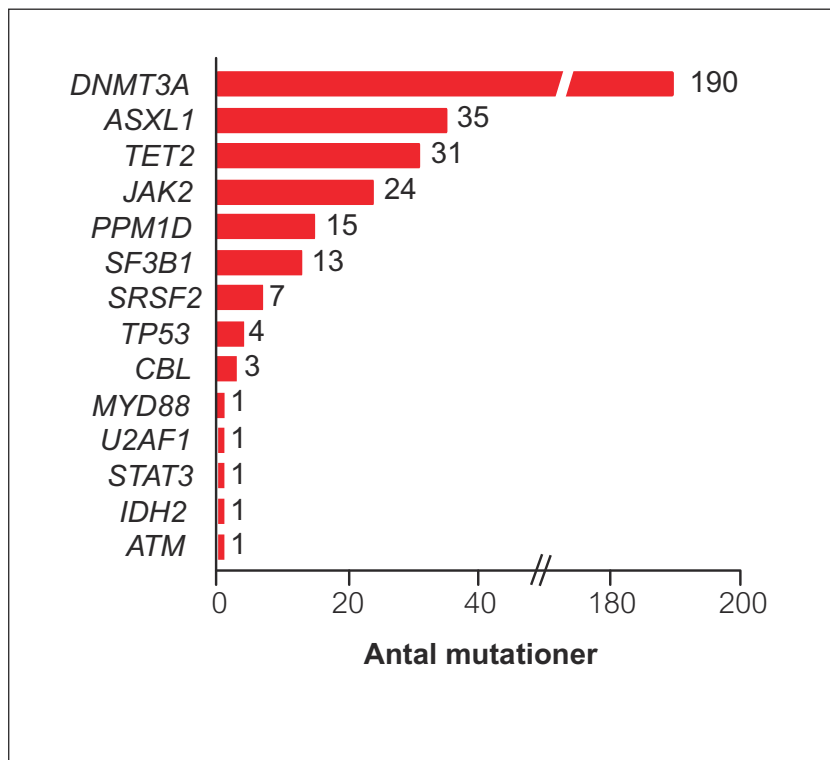
KARAKTÄRISTISKA MUTATIONER OCH KANDIDATDRIVERS FÖR KLONAL HEMATOPOES

I den aktuella studien användes DNA från 12 380 svenskar. Alla proteinkodande gener analyserades. Vi kunde direkt identifiera förekomsten av somatis-

ka förändringar på populationsnivå. Noggrannare analyser visade att dessa somatiska mutationer var koncentrerade till en handfull gener vilka sedan tidigare var associerade med cancer. Fyra gener (DNMT3A, TET2, ASXL1, PPM1D) hade disproportionellt högt antal somatiska mutationer. Tre av dessa är kända epigenetiska regulatorer⁴ vilka också innehöll mutationer som visats vid blodcancer⁵. PPM1D, en regulator av TP53, har tidigare kopplats till icke-hematologisk cancer. Tolv av de 15 observerade proteinförstörande mutationerna förekom i den sista exonet, ett mönster som tidigare beskrivits för solida tumörer.

KLONAL HEMATOPOES OCH HÖG ALDER

Bland deltagare yngre än 50 år förekom klonal hematopoies betydligt mer sällan (0.7%) än bland deltagare över 65 år (5.7%). Detta potentiella förstadium visade sig alltså bli allt vanligare med högre ålder och vi fann en tydlig åldersgradient för dem med somatiska mutationer i både kända och okända cancergener.

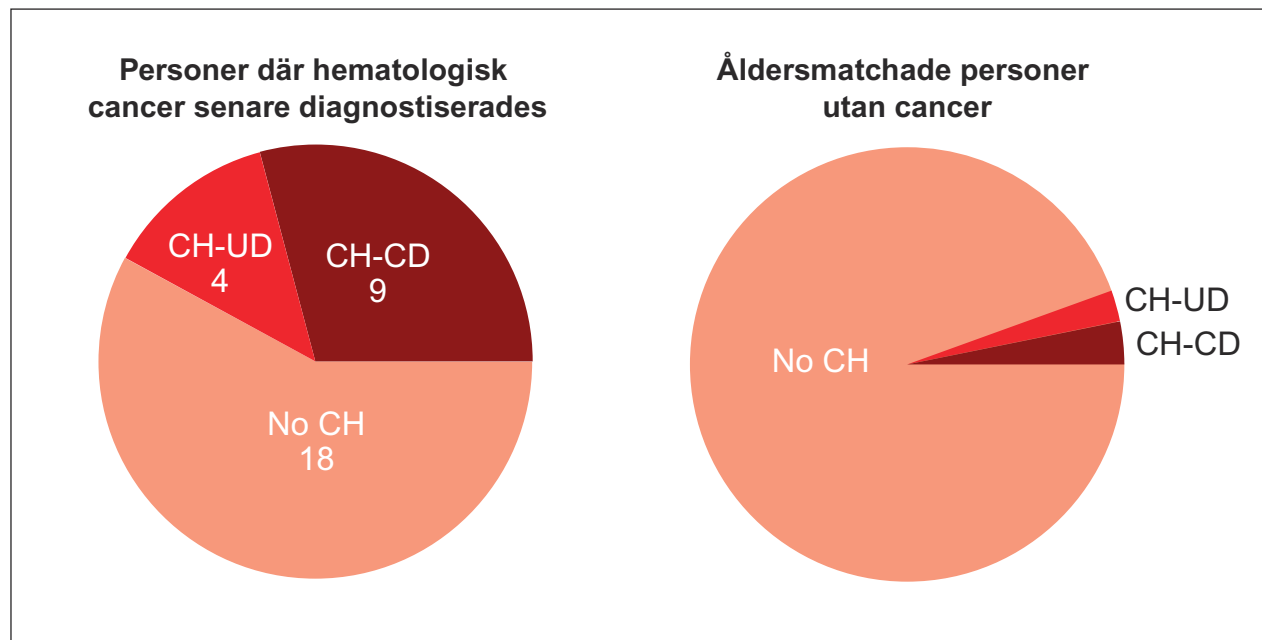


Blodcancer-relaterade mutationer som förekom bland studiepersonerna 6 månader till 7 år innan diagnos.

KLONAL HEMATOPOES OCH INSJUKNANDE/DÖD I HEMATOLOGISK CANCER

Av de 31 deltagare som erhöill en diagnos av hematologisk blodcancer, mer än sex månader efter DNA-samplingen hade 42% klonal hematopoies i sitt ursprungliga DNA prov. Klonal hematopoies var alltså kraftigt associerat med risk för hematologisk blodcancer (hazard ratio 12.89, CI, 5.78–28.72). Det stämmer

”Det stämmer med teorin att de klonala expansionerna vi kunde upptäcka genom exomsekvensering var förstadium till cancer.”



Ca 40% av blodcancerfallen kunde förutses.

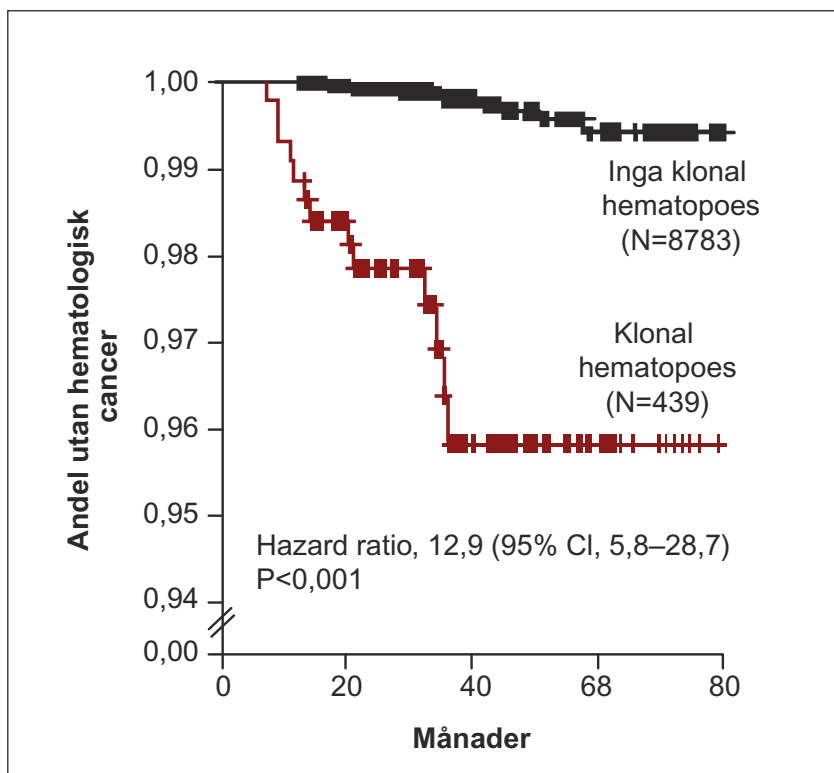
med teorin att de klonala expansionerna vi kunde upptäcka genom exomsekvensering var förstadium till cancer. Överlevnaden hos individer med klonal hematopoies var också signifikant lägre (hazard ration for death, 1.4; 95% CI,

1.0-1.8). Individer med klonala expansioner i blodet har generellt sett fem procents risk att utveckla någon form av hematologisk cancer inom fem år. Diagnostiska benmärgs-biopsier kunders undersöks för två individer vilket konfirmerade

att mutationerna från det tidigare DNA-provet gav upphov till cancer.

HUR KLONAL HEMATOPOES UPPSTÅR

De mutationer vi kunde identifiera antas uppstå slumpmässigt i blodstamceller.



Klonal hematopoies är en stark riskfaktor (>10x risk) för senare blodcancer.

Mutationer som ger en snabbare celledning kommer över tid att leda till att den muterade cellen tar över och står för en stor del av cellerna i den drabbade individens blod. Vi tror att dessa tidiga mutationer kan vara överksambara tills en "kompletterande" mutation i samma cell driver den till att bli en fullt utvecklad cancer. Parallellt med vår studie⁵ i New England Journal of Medicine publicerade en annan grupp⁶ förvånansvärd likartade resultat på en kohort insamlad för diabetesforskning.

IMPLIKATIONER

Premaligna genetiska markörer kan alltså upptäckas genom att sekvensera DNA från blod. Detta ger nya möjligheter till tidig upptäckt av leukemi, lymfom och

myeloplastiskt syndrom. Ytterligare forskning kommer dock att krävas för att utvärdera den kliniska nyttan av att testa personer för premalignt stadium. Idag saknas behandling för att påverka klonala expansioner i övrigt friska personer.

Ur svenskt perspektiv är budskapet också att det är viktigt att samla och dela stora databaser med genetisk information i nya samarbeten för sjukdomar som de kanske inte ursprungligen varit insamlade för. Ur etisk synpunkt kan man för att underlätta gemensamt utnyttjande av genetiska data över olika forskningsområden i samtycket aktivt tillfråga forskningspersoner om tillåtelse att använda deras uppgifter för andra utfall.

REFERENSER

1. A polygenic burden of rare disruptive mutations in schizophrenia. Purcell SM et al. Nature. 2014 Feb 13;506(7487):185-90. DOI: 10.1038/nature12975.
2. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Nature. 2014 Jul 24;511(7510):421-7. DOI: 10.1038/nature13595.
3. DNMT3A mutations in acute myeloid leukemia. Ley TJ, Ding L, Walter MJ, et al. New England Journal of Medicine, 2010;363:2424-33.
4. The role of mutations in regulators in myeloid malignancies. Shih AH, Abdel-Wahab O, Patel JP, Levine RL. Nat Rev Cancer 2012;12:599-612.
5. Clonal hematopoiesis and blood-cancer risk inferred from blood DNA sequence, Genovese, G et al., New England Journal of Medicine, Online First November 26, 2014, DOI: 10.1056/NEJMoa1409405.
6. Age-related clonal hematopoiesis associated with adverse outcomes", Jaiswal, S et al., New England Journal of Medicine, Online First November 26, 2014. DOI: 10.1056/NEJMoa1408617

SAMMANFATTNING

- Klonal hematopoies ökar linjärt med åldern och är relativt vanlig i 65-70-årsåldern
- Klonal hematopoies ökar kraftigt risken för senare blodcancer
- Mutationer i de epigenetiska regulatorerna DNMT3A, ASXL1, TET2 kan vara tidiga, initierande faktorer i cancerutveckling

CHRISTINA M HULTMAN, PROFESSOR, INSTITUTIONEN FÖR MEDICINSK EPIDEMIOLOGI OCH BIOSTATISTIK, KAROLINSKA INSTITUTET, CHRISTINA.HULTMAN@KI.SE



JOHAN LINDBERG, FORSKARE, INSTITUTIONEN FÖR MEDICINSK EPIDEMIOLOGI OCH BIOSTATISTIK, KAROLINSKA INSTITUTET, JOHAN.LINDBERG@KI.SE

