



Contents lists available at ScienceDirect

Acta Haematologica Polonica

journal homepage: www.elsevier.com/locate/achaem

Praca oryginalna/Original research article

Monocyty z ekspresją Tie-2 u chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową

Tie-2 expressing monocytes in chronic lymphocytic leukemia

Agnieszka Bojarska-Junak^{1,*}, Piotr Grundzok¹, Małgorzata Waldowska¹, Justyna Woś¹, Sylwia Chocholska², Iwona Hus³, Wioleta Kowalska¹, Katarzyna Gęca¹, Waldemar Tomczak^{2,4}, Jacek Roliński¹

¹Katedra i Zakład Immunologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny, Kierownik: prof. dr hab. n. med. Jacek Roliński, Lublin, Polska

²Katedra i Klinika Hematoonkologii i Transplantacji Szpiku, Uniwersytet Medyczny, Kierownik: dr hab. n. med. Marek Hus, Lublin, Polska

³Samodzielna Pracownia Transplantologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny, Kierownik: prof. dr hab. n. med. Iwona Hus, Lublin, Polska

⁴Katedra Interny z Zakładem Pielęgniarstwa Internistycznego, Uniwersytet Medyczny, Kierownik: prof. dr hab. n. med. Jadwiga Daniluk, Lublin, Polska



INFORMACJE O ARTYKULE

Historia artykułu:

Otrzymano: 14.07.2016

Zaakceptowano: 08.08.2016

Dostępne online: 16.08.2016

Słowa kluczowe:

- przewlekła białaczka limfocytowa
- Tie-2
- monocyty
- TEM
- CD38
- ZAP-70

Keywords:

- Chronic lymphocytic leukemia
- Tie-2
- monocytes
- TEM

ABSTRACT

Introduction: In peripheral blood, monocytes form a heterogeneous population of cells. One particular subset of circulating monocytes is expressing the angiopoietin receptor Tie-2 (Tie2-expressing monocyte; TEM). TEM are characterized by tumor promoting properties. However, the role of TEM in chronic lymphocytic leukemia (CLL) immunopathogenesis remains undefined. **Material and Methods:** Here, we evaluated the monocytes with Tie-2 expression (CD14⁺Tie-2⁺) in peripheral blood of CLL patients (n = 55) and normal subjects (n = 15) by flow cytometry. We investigated possible associations between TEM and poor prognostic factors such as CD38 or ZAP-70 expression, Rai stage and unfavorable cytogenetic abnormalities. Moreover, we investigated the association of TEM percentage with CD14⁺⁺CD16⁺ monocytes and Treg percentages. **Results:** We found that CLL patients had a higher percentage of CD14⁺Tie-2⁺ monocytes compared to normal controls. The percentage of TEM was positively associated with ZAP-70 expression as well as with unfavourable cytogenetic changes: del(17p) and/or del(11q). The frequency of TEM increased with the disease stage. We showed no correlation between the percentage of TEM and CD38 expression. The percentage of TEM at diagnosis was associated with white blood cell count as well as with the percentages of CD19⁺CD5⁺ lymphocytes and Tregs. The majority of CD14⁺Tie-2⁺ cells belonged to the intermediate monocytes subset (CD14⁺⁺CD16⁺) while fewer of them were among the classical (CD14⁺⁺CD16⁻) or non-classical monocyte (CD14⁺CD16⁺⁺) subsets. TEM and CD14⁺⁺CD16⁺ monocytes have

* Adres do korespondencji: Katedra i Zakład Immunologii Klinicznej UM w Lublinie, ul. Chodźki 4a, 20-093 Lublin, Polska. Tel.: +48 81 4486420.

Adres email: abojarskajunak@gmail.com (A. Bojarska-Junak).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.achaem.2016.08.001>

0001-5814/© 2016 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Sp. z o.o. All rights reserved.

- CD38
- ZAP-70

a proangiogenic activity, suppress T-cell activation and promote Treg expansion. The results suggest that monitoring of TEM number and function may provide useful information in determining disease activity.

© 2016 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Sp. z o.o. All rights reserved.

Wstęp

Liczne dane wskazują, że zaburzenia immunologiczne obserwowane u chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (PBL) dotyczą nie tylko limfocytów B. Nieprawidłowości obserwuje się praktycznie we wszystkich elementach odpowiedzi humoralnej i komórkowej [1, 2]. Istotną rolę w patogenezie tej jednostki chorobowej wydają się odgrywać monocyty oraz wywodzące się z nich makrofagi [2, 3]. U chorych na PBL wykazano istotną zależność pomiędzy monocytózą stwierdzoną w momencie diagnozy a krótkim czasem od rozpoznania do rozpoczęcia leczenia oraz całkowitym czasem przeżycia. Ponadto zaobserwowano, że monocytosis wiąże się z występowaniem aberracji chromosomowych: del(17p) i del(11q). Wysoka liczba monocytów wiąże się również z wyższym stadium zaawansowania klinicznego ocenianego według skali Bineta oraz stanem mutacji IGVH (*immunoglobulin variable heavy chain genes*) [3]. Jednak, monocyty wciąż pozostają jednymi z najsłabiej poznanych składowych układu immunologicznego w patogenezie PBL.

Warto podkreślić, że rola monocytów w odpowiedzi przeciwnowotworowej nie jest jednoznaczna. W wyniku kontaktu z komórkami nowotworowymi mogą wytwarzać czynniki zarówno pro-, jak i przeciwnowotworowe. Ponadto badania ostatnich lat dowiodły, że monocyty znajdujące się we krwi obwodowej są heterogenną populacją komórek [4, 5]. Część z puli krążących we krwi monocytów ma na powierzchni receptor dla angiopoetyn (Tie-2). Populacja ta określana jest jako monocyty z ekspresją Tie-2 (*Tie-2-expressing monocytes*; TEM), wykazujące właściwości proangiogenne. W warunkach fizjologicznych populacja TEM stanowi ok. 20% populacji monocytów [6]. Liczba TEM może jednak istotnie wzrastać w różnych stanach patologicznych, np. w chorobie nowotworowej [6, 7].

Sugeruje się, że TEM są grupą niedojrzałych monocytów, które mogą być prekursorami makrofagów tkankowych [8, 9]. U chorych z nowotworem obecność TEM wykazano we krwi obwodowej i, co ciekawe, również w obrębie nowotworu. TEM są trudno wykrywalne w prawidłowych, nienowotworowych tkankach [9, 10]. Stymulacja angiogenezy to prawdopodobnie kluczowa rola TEM w progresji nowotworu. TEM uwalniają bFGF – cytokinę zaangażowaną w proces fizjologicznej i patologicznej angiogenezy [11]. Molekularne podstawy aktywności proangiogennej tej subpopulacji monocytów wciąż jednak nie są w pełni wyjaśnione. Wiadomo, że liczebność i aktywność monocytów Tie-2-pozytywnych jest bezpośrednio zależna od angiopoetyny-2 (Ang-2) [7, 12]. TEM migrują ku Ang-2 uwalnianej m.in. przez aktywowane komórki śródbłonna i nowo powstałe naczynia w obrębie guza, co sugeruje mechanizm naprowadzający

TEM do tkanki nowotworowej [9]. Co ciekawe, limfocyty białaczkowe w PBL wydzielają Ang-2 [13]. W związku z tym funkcja TEM może zależeć także od komórek PBL. Zaobserwowano, że Ang-2 wpływa na syntezę cytokin przez TEM, m.in. hamuje uwalnianie prozapalnego TNF [14, 15] oraz IL-12 cytokiny o silnym działaniu antyangiogenym [14]. Wykazano również, że wysoki poziom Ang-2 wiąże się z krótszym czasem od rozpoznania do rozpoczęcia leczenia, ma związek z agresywnym przebiegiem choroby i szybką progresją PBL [13]. Ostatnie doniesienia wskazują, że monocyty z ekspresją Tie-2 hamują odpowiedź T-komórkową oraz zwiększają powstawanie limfocytów T regulatorowych (Treg). Przypuszcza się, że ma to bezpośredni związek z aktywnością IL-10. Cytokina o działaniu przeciwzapalnym, uwalnianą przez tę subpopulację monocytów [7, 16].

W aktualnej literaturze istnieje tylko jedno doniesienie dotyczące TEM u chorych na PBL. Wskazuje się, że liczba tych komórek jest silnie związana z nieprawidłowościami cytogenetycznymi, takimi jak delecja 17p [16]. Niemniej jednak, badania nad znaczeniem TEM w biologii i patogenezie PBL są bardzo nieliczne.

Material i metody

Charakterystyka chorych

Badaniem objęto grupę 55 chorych (29 mężczyzn i 26 kobiet) w momencie rozpoznania PBL, hospitalizowanych w Katedrze i Klinice Hematoonkologii i Transplantacji Szpiku Uniwersytetu Medycznego w Lublinie. Badani chorzy znajdowali się w różnych stadiach zaawansowania klinicznego choroby według Rai'a. Stadium 0 stwierdzono u 20 chorych, stadium I u 18 chorych, stadium II u 7 chorych, stadium III u 6 chorych, a stadium IV u 4 chorych. Chorych podzielono na trzy grupy według zmodyfikowanej klasyfikacji Rai'a: grupę niskiego ryzyka (st. 0), grupę pośredniego ryzyka (st. I/II) oraz grupę wysokiego ryzyka (st. III/IV). Charakterystykę ocenianych chorych na PBL przedstawiono w Tabeli I. Grupę kontrolną stanowiło 15 zdrowych dawców (9 mężczyzn i 6 kobiet) w wieku od 32 do 85 lat (mediana 56 lat). Badanie uzyskało zgodę Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym w Lublinie (nr KE-0254/107/2013 oraz KE-0254/52/2016). Wszyscy chorzy wyrazili pisemną zgodę na udział w badaniu.

Material do badań

Material do badań stanowiła krew obwodowa, pobrana na EDTA. Material uzyskiwano od chorych podczas rutynowych badań diagnostycznych.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3328051>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3328051>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)