

Contents lists available at [ScienceDirect](http://www.sciencedirect.com)

Acta Haematologica Polonica

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

Praca poglądowa/Review

Rola monocytów w patogenezie przewlekłej białaczki limfocytowej



Role of monocytes in the pathogenesis of chronic lymphocytic leukaemia

Izabela Łapuć¹, Andrzej Eljaszewicz², Janusz Kłoczko¹,
Marcin Moniuszko^{2,3,*}

¹Klinika Hematologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, kierownik: prof. dr hab. Janusz Kłoczko, Białystok, Polska

²Zakład Medycyny Regeneracyjnej i Immunoregulacji, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, kierownik: dr hab. Marcin Moniuszko, Białystok, Polska

³Klinika Alergologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, kierownik: prof. dr hab. Anna Bodzenta-Łukaszyk, Białystok, Polska

INFORMACJE O ARTYKULE

Historia artykułu:

Otrzymano: 26.02.2014

Zaakceptowano: 10.06.2014

Dostępne online: 20.06.2014

Słowa kluczowe:

- CLL
- monocyty
- makrofagi
- TAM
- TEM

Keywords:

- CLL
- Monocytes
- Macrophages
- TAMs
- TEMs

ABSTRACT

Chronic lymphocytic leukemia (CLL) is one of the most common leukemias in adults. CLL is characterized by numerous immune disorders leading to the development of infections which have become the major cause of death in this group of patients. According to recent reports, many of immune alterations observed in the course of CLL could be attributed to dysfunctions of monocytes/macrophages and other cells of myeloid lineage. In this article, we summarized the data on the role of monocytes and monocyte-derived cells in the pathogenesis of CLL.

© 2014 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Urban & Partner Sp. z o.o. All rights reserved.

* Adres do korespondencji: Zakład Medycyny Regeneracyjnej i Immunoregulacji Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, ul. Waszyngtona 13, 15-269 Białystok, Polska. Tel.: +48 509 138 579.

Adres email: Marcin.Moniuszko@umb.edu.pl (M. Moniuszko).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.achaem.2014.06.001>

0001-5814/© 2014 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Urban & Partner Sp. z o.o. All rights reserved.

Przewlekła białaczka limfocytowa (*chronic lymphocytic leukemia*; CLL) jest najczęstszym typem białaczki występującym w populacji Europy i Ameryki Północnej. W ciągu ostatnich lat obserwuje się znaczący postęp w zakresie wprowadzania do praktyki klinicznej nowych, coraz bardziej skutecznych cytostatyków oraz leków celowanych. Zastosowanie nowych form terapii doprowadziło z jednej strony do wydłużenia tak zwanego czasu przeżycia wolnego od progresji (*progression free survival*; PFS), z drugiej jednak strony sprzyja pojawieniu się licznych powikłań będących wynikiem stosowanego przez dłuższy czas leczenia. Najczęstszymi powikłaniami obserwowanymi u pacjentów z CLL są nawracające, ciężkie zakażenia, które stanowią główną przyczynę zgonów, dotyczącą nawet 30–50% pacjentów [1]. Przed wprowadzeniem terapii z użyciem analogów puryn u pacjentów z CLL leczonych środkami alkilującymi głównymi patogenami wywołującymi zakażenia były bakterie [2]. W chwili obecnej, ze względu na powszechne stosowanie immunochemioterapii w połączeniu z glikokortykosteroidami, obserwuje się nawracające, liczne, ciężkie, atypowe zakażenia wywołane nie tylko przez bakterie, ale także przez wirusy i grzyby [2]. Jednym z oczywistych powodów zwiększonego ryzyka rozwoju zakażeń są zaburzenia odporności humoralnej. Stopień dysfunkcji limfocytów B pogłębia się wraz ze stopniem zaawansowania choroby, czasem jej trwania, a także dodatkową immunosupresją wywołaną stosowaniem leków cytotoksycznych, glikokortykostereoidów oraz przeciwciał monoklonalnych [2].

Zaburzenia immunologiczne obserwowane u chorych z CLL dotyczą nie tylko limfocytów B, ale wszystkich elementów układu odpornościowego (odpowiedzi komórkowej i humoralnej) w tym limfocytów T, komórek NK, neutrofilów, monocytów/makrofagów oraz składowych układu dopełniacza [3–5]. W hamowaniu odpowiedzi przeciwnowotworowej znaczącą rolę odgrywa także mikrośrodowisko, w skład którego wchodzi m.in.: mezenchymalne komórki zrębu szpiku (*bone marrow stroma cells*; BMSC), komórki NLC (*nurse-like cells*) oraz LAM (*lymphoma-associated macrophages*), sprzyjające klonalnej ekspansji limfocytów oraz odgrywające istotną rolę w wytwarzaniu oporności na leki [6]. Pomiędzy komórkami CLL a mikrośrodowiskiem układu limfatycznego zachodzą krzyżowe interakcje, w których uczestniczą m.in.: receptor BCR (*B-cell receptor*), receptory dla chemokin, molekuł adhezyjnych oraz należące do rodziny receptorów czynnika martwicy nowotworu: CD40, BCMA, BAFF-R. Oddziaływania te skutkują wydłużeniem przeżycia komórek nowotworowych [7]. Spośród wyżej wymienionych składowych komórkowej odpowiedzi immunologicznej, jednymi z najsłabiej scharakteryzowanych w przebiegu CLL pozostają monocyty, a ich rola w patogenezie zaburzeń immunologicznych pacjentów z tą jednostką chorobową w dalszym ciągu pozostaje słabo poznana.

Monocyty to komórki pochodzenia szpikowego krążące we krwi obwodowej od kilku do kilkudziesięciu godzin. Na skutek aktywacji wykazują zdolność migracji do tkanek, gdzie ulegają przekształceniu w makrofagi lub mieloidalne komórki dendrytyczne (mDC). Monocyty wykazują plejotropowe aktywności biologiczne, m.in.: a) działają immunomodulatoryjnie, b) prezentują antygen dziewiczym limfocytom T, c) wykazują zdolności fagocytarne i cytotoksyczne, d) uczestniczą w procesie odbudowy i reorganizacji zniszczonych

tkanek. Monocyty stanowią niejednorodną populację komórek charakteryzującą się zróżnicowaną ekspresją receptorów CD14 (receptor dla lipopolisacharydu) oraz CD16 (receptor dla fragmentu Fc immunoglobuliny klasy IgG, Fc γ RIII) [8].

Wyróżnia się trzy główne subpopulacje monocytów. W warunkach fizjologicznych komórki cechujące się wysoką ekspresją CD14 oraz brakiem CD16, definiowane jako monocyty klasyczne (CD14⁺⁺CD16⁻), stanowią większość (około 85–95%) monocytów krwi obwodowej. CD16 ulega ekspresji na ok. 5–15% monocytów. Liczba tych komórek wzrasta jednak znacząco w przebiegu procesów zapalnych, takich jak: astma, sepsa, gruźlica, miażdżyca, choroby nowotworowe [8, 9]. Monocyty CD16⁺ opisano po raz pierwszy w 1988 roku, używając w tym celu techniki dwukolorowej cytometrii przepływowej [4]. Komórki te nie stanowią jednak jednorodnej populacji. Można wśród nich wyselekcjonować dwie zróżnicowane pod względem fenotypowym i czynnościowym subpopulacje: tzw. monocyty pośrednie CD14⁺⁺CD16⁺ oraz monocyty nieklasyczne CD14⁺CD16⁺⁺ [4, 8–13].

Komórki CD14⁺⁺CD16⁺ wykazują szereg aktywności przeciwzapalnych i pod wpływem stymulacji LPS (lipopolisacharyd) wydzielają głównie interleukinę 10 (IL-10). Dodatkowo opisywana subpopulacja wykazuje wysoką ekspresję CD163, co potwierdza jej zdolności immunosupresyjne [12]. Choć ligand dla tego receptora nie został dotychczas zidentyfikowany, powszechnie wiadomo, że CD163 hamuje aktywację oraz proliferację limfocytów T [14, 15]. W odróżnieniu od monocytów pośrednich, monocyty nieklasyczne są w większości komórkami prozapalnymi, które na skutek aktywacji LPS wydzielają głównie TNF α (czynnik martwicy nowotworu) [8, 11, 16]. Należy zauważyć, że opisywane subpopulacje wykazują pewne podobieństwa fenotypowe. Monocyty CD16⁺, zarówno pośrednie, jak i nieklasyczne, wykazują podwyższoną ekspresję HLA-DR, CD86, CD54 oraz niższą ekspresję CD64 niż monocyty klasyczne. Komórki CD14⁺⁺CD16⁺ wykazują jednak wyższą ekspresję CD11b oraz TLR4 w porównaniu z pozostałymi subpopulacjami, charakteryzują się również większą aktywnością fagocytarną oraz mniejszymi zdolnościami do prezentacji antygenu dziewiczym limfocytom T [8]. Okazuje się, że występowanie trzech opisywanych subpopulacji monocytów związane jest bezpośrednio z procesem ich dojrzewania i migracji do tkanek. Indukowane cytokinowo klasyczne monocyty różnicują się *in vitro* w komórki o fenotypie CD14⁺CD16⁺⁺. Można zatem stwierdzić, że fenotyp CD14⁺⁺CD16⁺ stanowi pośredni etap dojrzewania i różnicowania się monocytów krwi obwodowej w kierunku makrofagów [13].

Jak już wspomniano powyżej, mDC powstają w wyniku dojrzewania i różnicowania się monocytów. Wśród komórek dendrytycznych (DC) wyróżnia się 3 główne subpopulacje: a) komórki plazmacytoidalne CD303⁺ (pDC); b) mDC CD1c⁺; c) mDC CD141⁺ [17]. DC są wyspecjalizowanymi komórkami prezentującymi antygen (APC), a więc zdolnymi do indukcji odpowiedzi immunologicznej wobec antygenów prezentowanych w kontekście cząsteczek MHC klasy I oraz II. Niedojrzałe komórki DC, po endocytozie antygenów (w tym antygenów nowotworowych) i odpowiedniej stymulacji cytokinowej, przekształcają się w dojrzałe DC. Należy jednak zaznaczyć, że niedojrzałe DC nie mają zdolności typowych dla APC. Endocytoza antygeny przy braku dodatkowej

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3328098>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3328098>

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