

Angiogeneze je v současné době považována za zásadní proces v patogenezi nádorového růstu. Ačkoliv je úloha angiogeneze u solidních nádorů jasná, o mnoho méně vědomostí o jejím významu je k dispozici u hematologických malignit. Chronická lymfocytární leukémie, nejčastější leukemické onemocnění na západní polokouli, je typická nesmírnou různorodostí klinického průběhu s celkovým přežitím sahajícím od několika měsíců po desítky let. Proto je věnována maximální snaha co nejlepšímu prognostickému zařazení každého nově diagnostikovaného nemocného. Účelem dizertační práce bylo pokusit se lépe charakterizovat konkrétní význam angiogeneze na prognózu a vztah k dalším prognostickým ukazatelům u CLL. Angiogeneze byla hodnocena dvěma základními metodami: koncentrace cirkulujících angiogenních aktivátorů (bazický růstový faktor pro fibroblasty - bFGF, cévní endotelový růstový faktor - VEGF, solubilní endoglin - sCD105) a inhibitoru endostatínu byly měřeny v plazmě obvodové krve za použití komerčně dostupných ELISA kitů u neléčených pacientů s CLL (bFGF, VEGF: n=73; endostatin: n=62; sCD105: n=79). Mikrovaskulární denzita kostní dřene (MVD) byla analyzována imunohistochemicky v preparátech z trepanobiopsií kostní dřene u neléčených nemocných s CLL za použití monoklonálních protilátek proti CD34 (n=22) a von Willebrandově faktoru (vWF, n=17). Všechny angiogenní cytokiny byly významně zvýšeny u kohorty s CLL vůči zdravým kontrolám. Koncentrace sCD105 byly významně zvýšeny u nemocných s progresivní chorobou a v pokročilých klinických stádiích; navíc vysoké hodnoty sCD105 korelovaly s kratším obdobím do progresu. Hodnoty bFGF byly významně vyšší u nemocných s mutovanými vs. nemutovanými geny pro IgVH; naproti tomu VEGF byl významně vyšší u nemocných s nízkou expresí ZAP-70. Koncentrace bFGF and VEGF významně poklesly po úspěšné léčbě založené na fludarabinu. Mikrovaskulární denzita byla také významně vyšší u skupiny s CLL vůči kontrolám, ale nebyla prokázána souvislost s dalšími prognostickými faktory. Stejně tak nebyla prokázána souvislost MVD s cirkulujícími angiogenními faktory. Hodnoty MVD byly významně závislé na tom, který endotelový marker byl použit (významně vyšší MVD při použití CD34 vs. vWF). Naše data ukazují, že angiogeneze by mohla hrát významnou úlohu v biologii CLL. Je zapotřebí dalších studií s rozsáhlejšími soubory nemocných a delší dobou sledování k potvrzení našich dat a k lepšímu porozumění angiogenním procesům a tím i kvalitnějšímu prognostickému zařazení individuálních nemocných u CLL.