

Souhrn

Chronická lymfocytární leukémie (CLL) je nejrozšířenější leukémií na západní polokouli s charakteristickou klonální proliferací a akumulací morfologicky zralých lymfocytů v kostní dřeni, periferní krvi a lymfatických tkáních. Klinický průběh CLL je velmi různorodý. Zatímco řada nemocných vůbec nevyžaduje léčbu a dožívají se s dobrou kvalitou života stejného věku jako lidé bez této choroby, existuje skupina nemocných, kteří rychle progredují a přes intenzivní léčbu umírají za několik let od stanovení diagnózy. Včasný zahájení vhodné léčby je pro ně tedy velmi důležité. Výzkum CLL v posledních letech je tak ve velké míře zaměřen na hledání tzv. prognostických ukazatelů, které by umožnily co nejdříve identifikovat nemocné s agresivní formou CLL, kteří mohou z této léčby významně profitovat.

U hematologických malignit, kde se buňky nacházejí přednostně v periferní krvi, kostní dřeni či lymfatických orgánech, se na rozdíl od solidních nádorů předpokládalo, že změny angiogeneze nebudou tak důležité. V posledních letech byla však zvýšená koncentrace angiogenních molekul prokázána i u řady hematologických malignit včetně CLL. Údajů týkajících se jejich možného prognostického, resp. prediktivního využití je však stále velmi málo.

V naší hlavní studii, která navazovala na předchozí pilotní výsledky, byla změřena míra exprese mRNA pro angiopoetin-2 (Ang-2), endoglin (CD105) a fibroblastový růstový faktor-2 (FGF-2) v maligních lymfocytech 97 neléčených nemocných s CLL (medián věku: 63 let, muži: 67 %, stádium dle Raie 0/I+II/III+IV: 29/55/16 %, nemutované variabilní oblasti těžkého řetězce imunoglobulinu (IGHV): 59 %). Následně bylo zhodnoceno, zda se exprese liší mezi skupinami rozdělenými dle prognózy onemocnění stanovené pomocí používaných prognostických ukazatelů nebo dle klinického průběhu onemocnění. Exprese Ang-2 byla statisticky významně vyšší v maligních lymfocytech nemocných s nemutovaným IGHV ($n = 80$, $p = 0,0023$) a kratší dobou do léčby 1. linie ($n = 97$, $p = 0,0437$). Exprese CD105 byla vyšší u nemocných s nemutovaným IGHV ($n = 80$, $p < 0,0001$), vysokou expresí 70kDa ζ -asociovaného proteinu (ZAP-70) ($n = 70$, $p = 0,0076$), středním a vysokým rizikem dle Raie ($n = 97$, $p < 0,0001$), progresí onemocnění v době odběru ($n = 97$, $p = 0,0003$), kratší dobou do léčby 1. linie ($n = 97$, $p < 0,0001$) a kratším celkovým přežitím ($n = 97$, $p = 0,0260$). Exprese FGF-2 nebyla statisticky významně odlišná u žádného z rozdělení do skupin podle sledovaných prognostických znaků.

Výsledky této studie ukazují vztah, mezi zvýšenou expresí Ang-2 a především CD105 v maligních lymfocytech a nepříznivou prognózou a klinickým průběhem CLL. Exprese těchto cytokinů tedy hraje roli v biologii a progresi CLL a angiogenní molekuly (obzvláště endoglin) jsou tak slibnými molekulárními prognostickými znaky.