

κωδικό 45 (και οι δύο στο β-πυκνωτό φύλλο Β της βαριάς αλυσίδας, το οποίο δεν εκτίθεται στην εξωτερική επιφάνεια του μορίου). Στο σύνολο των ασθενών, οι υποκλωνισοποιημένες αλληλουχίες είχαν νοκλασιδική ταυτότητα 100% ως προς το αλληλόμορφο *01 του γονιδίου IGHV4-34 (ομοζυγωτία IGHV4-34*01/IGHV4-34*01), αποκλειστος το ενδεχόμενο οι αλλαγές που παρατηρούνται στους Β κυτταρικούς υποδοχείς IGHV4-34 να οφείλονται σε τυχόν άγνωστους πολυμορφισμούς. Συμπερασματικά, η παρούσα μελέτη τεκμηριώνει ότι οι ιδιαίτερες αλλαγές της πρωτοπαγούς αλληλουχίας των Β κυτταρικών υποδοχέων του υποσυνόλου 4 προκύπτουν από σωματική υπερμεταλλαγγένιση κατευθυνόμενη από αντιγόνα. Τα χαρακτηριστικά των μεταλλάξεων και ιδίως η ασυνήθιστη κατανομή τους υπαινίσσονται αλληλεπιδράσεις με μη κλασικά αντιγόνα, πιθανόν υπεραντιγόνα.

163 ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΕΚΦΡΑΣΗΣ ΤΩΝ TNFRSF13B/TAC1 ΚΑΙ TNFRSF13C/BAFFR ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΧΡΟΝΙΑ Β ΛΕΜΦΟΪΠΕΡΠΛΑΣΤΙΚΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ

A. Μαμάρα¹, Φ. Μπαρδάκα², E. Μανδαλά³, M. Παλαστούλου³, X. Κάρτσιος⁴, K. Λιάδάκη¹, N. Πανακούλας², K. Τσιόνη², Σ. Εφραμίδου¹, N. Παπαδούλη⁵, Z. Καράση⁶, Π. Μασουκά², Φ. Κολαλά¹, M. Σπελιέτας

¹Εργαστήριο Ανοσολογίας-Ιστοσυμβατότητας, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας, Λάρισα, ²Δ' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική, Γ.Ν. «Ιπποκράτειο», Θεσσαλονίκη, ³Αιματολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας, Λάρισα, ⁴Αιματολογικό Τμήμα, Γ.Ν. «Γ. Παπαγεωργίου», Θεσσαλονίκη, ⁵Αιματολογικό Τμήμα, Γ.Ν. Λάρισας, ⁶Αιματολογικό Τμήμα, Γ.Ν. Χαλκίδας

ΕΙΣΑΓΩΓΗ: Οι υποδοχείς TNFRSF13B/TAC1 και TNFRSF13C/BAFFR ενεργοποιούν μονοπάτια ενεργοποίησης του μεταγραφικού παράγοντα NF-κΒ και παίζουν σημαντικό ρόλο στην ομοίωση, την ιστυπική μετατροφή και τη διαφοροποίηση των φυσιολογικών Β λημφοκυττάρων. Μεταλλάξεις των υποδοχέων αυτών έχουν πρόσφατα εναχοποιηθεί στην παθολογία της κοινής ποικιλής ανοσοανεπάρκειας. Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι νεοπλασματικά κύτταρα ασθενών με Β χρόνια λεμφοϋπερπλαστικό σύνδρομο (B-ΛΥΣ) εκφράζουν με μεγάλη ποικιλία τους υποδοχείς αυτούς, με άγνωστη μέχρι σήμερα βιολογική σημασία.

ΣΚΟΠΟΣ της παρούσας μελέτης ήταν η ανάλυση της έκφρασης των παραπάνω υποδοχέων σε ασθενείς με Β-ΛΥΣ και η ανάδειξη της πιθανής κλινικής τους σημασίας.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ: Μελετήθηκαν 132 ασθενείς (ΑΓ: 78/54, μέση ηλικία: 67.2 έτη, εύρος: 34-91) με ΛΥΣ (99 με Β-χροנית λεμφοκυτταρική λευχαιμία [B-ΧΛΛ] και 33 με Non-Hodgkin λεμφώματα [NHL]) χαμηλού βαθμού κακοήθειας) και 145 φυσιολογικοί μάρτυρες (ΑΓ: 84/61, μέση ηλικία: 67.9 έτη, εύρος: 21-90). Σε όλα τα δείγματα πραγματοποιήθηκε ολοκληρωμένος αιματολογικός, ανοσοφαινοτυπικός και ορολογικός έλεγχος, ενώ στους ασθενείς με Β-ΛΥΣ έγινε καταγραφή των αυτοάνοσων εκδηλώσεων, καθώς και της συχνότητας και εντόπισης των λοιμώξεων. Στους ασθενείς με Β-ΧΛΛ μελετήθηκε επίσης η έκφραση των μορίων CD38 και Zap-70 με κυτταρομετρία ροής, καθώς και οι υπερμεταλλάξεις της βαριάς αλυσίδας των ανοσοσφαιρινών με PCR-sequencing. Η πρωτεϊνική έκφραση των υποδοχέων TAC1 και BAFFR ελέγχθηκε με κυτταρομετρία ροής (κλώνιο 1a1/Abcaat και 11C1/Biolegend, αντίστοιχα), ενώ η μοριακή έκφραση των TNFRSF13B/TAC1 και TNFRSF13C/BAFFR με Q-RT-PCR.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Όλα τα νεοπλασματικά κύτταρα ασθενών με Β-ΛΥΣ εξέφραζαν πάντοτε BAFFR, αλλά με σημαντικά χαμηλότερη ένταση φθορισμού συγκριτικά με τα φυσιολογικά Β κύτταρα (μέση τιμή±SD: 6.7±3.1 vs 10.7±5.9, p<0.001). Επιπρόσθετα, η πλειονότητα των ασθενών με Β-ΧΛΛ παρουσίαζε πολύ χαμηλή έκφραση TAC1 (μέση τιμή±SD: 13.4±22.0), σε σχέση τόσο με τους φυσιολογικούς μάρτυρες (26.3±14.0), όσο και τους ασθενείς με NHL (36.8±29.0) (p<0.001 και στις δύο περιπτώσεις). Τα ευρήματα της πρωτεϊνικής έκφρασης των υποδοχέων επιβεβαιώθηκαν και σε μεταγραφικό επίπεδο. Παρόμοια, δεν διαπιστώθηκε συσχέτιση της έκφρασης των υποδοχέων TAC1 και BAFFR με την παρουσία αυτοάνοσων εκδηλώσεων, λοιμώξεων, ή την έκφραση γνωστών προγνωστικών δεικτών της Β-ΧΛΛ. **ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ:** Η χαμηλή έκφραση TAC1 φαίνεται να αποτελεί χαρακτηριστικό εύρημα για την πλειονότητα των ασθενών με Β-ΧΛΛ, να σχετίζεται πιθανώς με αναστολή της απόπτωσης που το μόριο αυτό φυσιολογικά επέχει, αλλά να μην επηρεάζει την βιολογική πορεία της νόσου. Από την άλλη, το πρότυπο έκφρασης του BAFFR από τα νεοπλασματικά Β λεμφοκύτταρα μπορεί να το καταστήσει φανερό ένα χρήσιμο δείκτη για τον έλεγχο της υπολειπόμενης νόσου, αλλά και στόχο επιλεγμένων θεραπευτικών παρεμβάσεων.

Η παρούσα μελέτη χρηματοδοτείται από το Πρόγραμμα Διδακτορικών Υποτροφιών «Ηράκλειτος II».