



Contents lists available at ScienceDirect

## Acta Haematologica Polonica

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/achaem](http://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 Łapuć<sup>1</sup>, Andrzej Eljaszewicz<sup>2</sup>, Janusz Kłoczko<sup>1</sup>,  
Marcin Moniuszko<sup>2,3,\*</sup>

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

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

<sup>3</sup>Klinika 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. Waszyng-  
tona 13, 15-269 Białystok, Polska. Tel.: +48 509 138 579.

Adres email: [Marcin.Moniuszko@umb.edu.pl](mailto: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, dotykającą 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]. Pomiedzy 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 $\gamma$ RIII) [8].

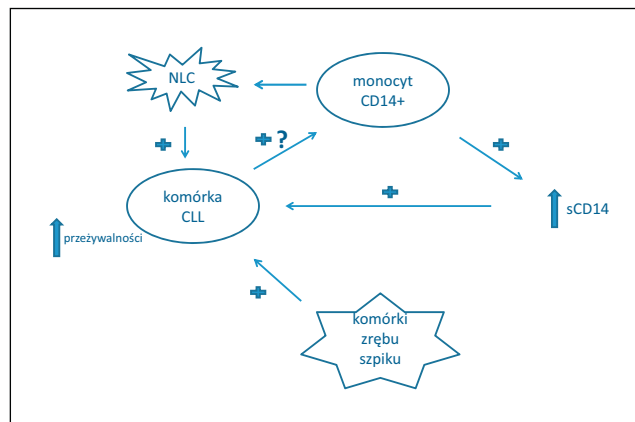
Wyróżnia się trzy główne subpopulacje monocytów. W warunkach fizjologicznych komórki cechujące się wysoką ekspresją CD14 oraz brakiem CD16, definiowane jako monocyty klasyczne (CD14<sup>++</sup>CD16<sup>-</sup>), stanowią większość (około 85–95%) monocytów krwi obwodowej. CD16 ulega ekspresji na ok. 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<sup>+</sup> 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<sup>++</sup>CD16<sup>+</sup> oraz monocyty nieklasyczne CD14<sup>+</sup>CD16<sup>++</sup> [4, 8–13].

Komórki CD14<sup>++</sup>CD16<sup>+</sup> 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 $\alpha$  (czynnik martwicy nowotworu) [8, 11, 16]. Należy zauważyć, że opisywane subpopulacje wykazują pewne podobieństwa fenotypowe. Monocyty CD16<sup>+</sup>, zarówno pośrednie, jak i nieklasyczne, wykazują podwyższoną ekspresję HLA-DR, CD86, CD54 oraz niższą ekspresję CD64 niż monocyty klasyczne. Komórki CD14<sup>++</sup>CD16<sup>+</sup> 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<sup>+</sup>CD16<sup>++</sup>. Można zatem stwierdzić, że fenotyp CD14<sup>++</sup>CD16<sup>+</sup> 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<sup>+</sup> (pDC); b) mDC CD1c<sup>+</sup>; c) mDC CD141<sup>+</sup> [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

stymulacji może prowadzić natomiast do powstania tak zwanych nie w pełni dojrzałych DC (*semi mature DC*; smDC). Komórki te wykazują niewielką ekspresję molekuł kostymulujących i w związku z tym nie są zdolne do pełnej aktywacji limfocytów T. Głównym zadaniem smDC jest wywołanie, a także utrzymanie stanu tolerancji, dlatego też często nazywane są one komórkami wzbudzającymi tolerancję (*tolerogenic DC*) [18, 19]. Dopiero w pełni dojrzałe DC wykazują zdolność do skutecznej i pełnej aktywacji limfocytów T. W tkankach nowotworowych wykazano zwiększoną liczbę smDC w stosunku do w pełni dojrzałych DC, co bez wątpienia prowadzi do zmniejszenia aktywności odpowiedzi zależnej od limfocytów T, a w efekcie końcowym – do osiągnięcia stanu tolerancji wobec antygenów nowotworowych [20]. Zaburzenia jakościowe oraz ilościowe DC dotyczą pacjentów z różnymi rodzajami nowotworów, m.in.: płuc, wątroby, trzustki oraz szyjki macicy [21–24]. Jednym z przykładów tych zaburzeń jest zmniejszenie liczby oraz upośledzenie funkcji pDC objawiające się między innymi obniżonym stężeniem  $IFN\alpha$  (interferon alfa), które obserwuje się u pacjentów z progresywną postacią CLL [25].

Do ważniejszych mechanizmów patogenetycznych CLL należą zaburzenia związane z regulacją apoptozy komórek nowotworowych. Przeżywalność tych komórek może być regulowana zarówno przez czynniki rozpuszczalne wydzielane przez komórki zębu, jak i niezmienione nowotworowo leukocyty [26]. Wiele wskazuje na to, że głównym źródłem tych czynników mogą być monocyty [27]. Komórki CLL w warunkach *in vitro* mają zdolność stymulacji monocytów do wydzielania rozpuszczalnej postaci receptora CD14 (sCD14), który może następnie wydłużać czas przeżycia komórek CLL (Ryc. 1) [26]. Tłumaczy to wysokie stężenie tego czynnika w osoczu pacjentów z CLL. sCD14 jest powszechnie obecny w płynach ustrojowych, gdzie pośredniczy w odpowiedzi na LPS tych komórek, które nie wykazują ekspresji CD14. Podczas stymulacji komórek nowotworowych przez sCD14 dochodzi do zwiększonej aktywności składowych p50 i p65 czynnika transkrypcyjnego  $NF\kappa\beta$ . Możliwe jest to prawdopodobnie na drodze zależnej od receptorów typu toll (TLR), których pobudzenie prowadzi do aktywacji kaskady sygnałowej związanej z  $NF\kappa\beta$ . Niestety, do chwili obecnej nie odkryto receptora odpowiedzialnego za przekazywanie sygnału związanego z sCD14 w komórkach CLL. Protekcyjne działanie monocytów nie dotyczy jedynie komórek nowotworowych, ale również „zdrowych”/normalnych limfocytów B [26]. Istnieje ponadto zależność pomiędzy całkowitą ilością monocytów u nieleczonych pacjentów z CLL a klinicznym przebiegiem choroby [27]. Choć liczba monocytów u chorych mieściła się w granicach normy, była jednak znamienne wyższa niż w grupie osób zdrowych. Do grupy pacjentów z najwyższą całkowitą ilością monocytów należeli młodszy pacjenci, z wyższą limfocytozą. Wykazanie liczby monocytów w dolnej granicy normy było natomiast związane z występowaniem zaburzeń immunologicznych, takich jak obniżone stężenie IgA, zwiększona podatność na zakażenia, częstsze uzyskiwanie dodatniego wyniku bezpośredniego testu globulinowego. Obydwie grupy pacjentów wymagały szybszego włączenia leczenia, w odróżnieniu od pacjentów ze średnimi wartościami monocytów. Niska liczba opisywanych komórek wiązała się także ze zwiększoną liczbą zgonów



**Ryc. 1 – Wpływ sCD14 na przeżywalność komórek nowotworowych**

**NLC (nurse-like cells), komórki monocytoidalne; sCD14, rozpuszczalna forma receptora CD14; +, oznacza pozytywny wpływ na wymienione elementy układu; ↑ przeżywalność, zwiększona przeżywalność komórek CLL; ↑ sCD14, wzrost stężenia rozpuszczalnej formy receptora CD14; +? - brak jednoznacznych badań potwierdzających bezpośredni wpływ komórek CLL na monocyty**

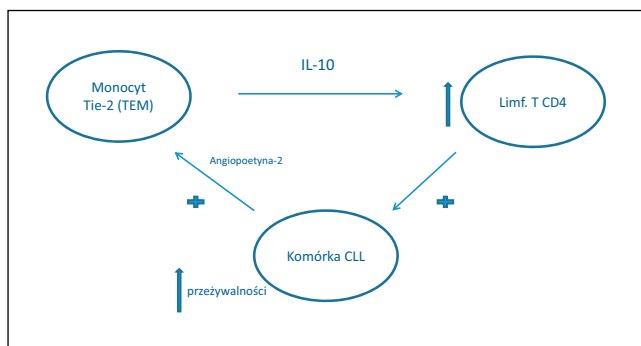
**Fig. 1 – sCD14 effect on cancer cell survival**

**NLC – nurse like cells; sCD14, soluble CD14 receptor; +, indicates a positive effect on the listed elements; ↑ viability, increased viability of CLL cells; ↑ sCD14, elevated level of soluble CD14; +? - this direct effect is so far postulated, but not strongly confirmed by experimental data**

spowodowanych powikłaniami infekcyjnymi [27]. Liczba monocytów  $>0,91 \times 10^9$  w momencie diagnozy może być natomiast związana ze skróceniem całkowitego przeżycia (OR) oraz przeżycia wolnego od leczenia (TFS) [28].

Jak wspomniano powyżej, w wielu stanach patologicznych obserwuje się podwyższenie procentowego udziału komórek CD16+ w puli obwodowych monocytów. Najprawdopodobniej również komórki CLL mają zdolność aktywacji monocytów, co objawia się zwiększeniem ekspresji CD16 i podwyższeniem procentowego udziału komórek CD14+CD16++ [29]. Ponadto subpopulacja nieklasycznych monocytów u pacjentów z CLL wykazuje jedynie funkcje patrolowe, ma również obniżoną zdolność do fagocytozy, nie produkuje reaktywnych metabolitów tlenowych oraz cytokin w odpowiedzi na stymulację błonowych TLR. Dotyczy to głównie odpowiedzi na LPS, a w mniejszym stopniu aktywacji przez wirusy i kwasy nukleinowe [29].

Część monocytów krążących we krwi obwodowej ma na swojej powierzchni receptor dla angiopoetyn (Tie-2). Populacja ta definiowana jest jako monocyty wykazujące ekspresję Tie-2 (*Tie-2-expressing monocytes*; TEM), nazywana jest również subpopulacją monocytów o właściwościach proangiogennych. W warunkach fizjologicznych odsetek TEM wśród obwodowych monocytów waha się 1–2% komórek jedonajdrzastych krwi obwodowej (ok. 20% populacji monocytów) i może znacznie wzrastać w warunkach patologicznych, takich jak np. choroba nowotworowa [30, 31]. Jednocześnie



**Ryc. 2 – Rola monocytów wykazujących ekspresję Tie-2 w CLL**

**IL-10, interleukina 10; +, oznacza pozytywny wpływ na wyszczególnione elementy układu; ↑ przeżywalność, zwiększona przeżywalność komórek CLL**

**Fig. 2 – Role of Tie2 expressing monocytes in CLL**

**IL-10, interleukin 10; +, indicates a positive effect on the listed elements; ↑ viability, increased viability of CLL cells**

należy zaznaczyć, że przeważająca większość monocytów o potencjale proangiogennym wykazuje ekspresję receptora CD16, a u pacjentów z CLL najwyższą ekspresję Tie-2 zaobserwowano w populacji pośredniej (CD14++CD16+) [29].

TEM promują rozwój nowotworu, działając z jednej strony supresyjnie na odpowiedź T zależną, z drugiej zaś indukując powstawanie limfocytów T regulatorowych (Treg), co ma bezpośredni związek z aktywnością IL-10 (Ryc. 2) [29]. Aktywność opisywanej subpopulacji monocytów może zależeć od komórek CLL wydzielających angiopoetynę-2 (Ang-2). Tłumaczyć to może niekorzystny przebieg kliniczny CLL u pacjentów z wysokim poziomem tego czynnika, gdyż poziom Ang-2 wpływa bezpośrednio na liczbę TEM [29]. Zaobserwowano również podwyższoną liczbę monocytów o właściwościach proangiogennych u pacjentów z CLL, u których stwierdzono niekorzystne czynniki ryzyka w badaniu FISH (del 17p). Co ciekawe, nie zaobserwowano zależności pomiędzy odsetkiem TEM a innymi uznanymi czynnikami prognostycznymi w CLL, takimi jak: wiek, płeć, stadium zaawansowania klinicznego według klasyfikacji Bineta, stan mutacji genów dla łańcuchów ciężkich immunoglobulin, ekspresja CD38 czy też ekspresja ZAP-70. Należy zaznaczyć również, że zwiększonej liczbie monocytów z ekspresją Tie-2, u pacjentów z CLL, towarzyszy zwiększona liczba immunosupresyjnie działających monocytów CD14+CD16-HLA-DR<sup>low/neg</sup>, co może przyczynić się do bardziej agresywnego przebiegu choroby [32].

Oprócz wyżej wymienionych monocytów o właściwościach proangiogennych, ekspresję receptora Tie-2 wykazują również tak zwane komórki monocytoidalne (definiowane jako *nurse-like cells*; NLC). Zwiększona liczba NLC w nacieczonym białaczkowo szpiku kostnym wydaje się być niekorzystnym czynnikiem prognostycznym. NLC Tie-2+ zidentyfikowano także w nacieczonych przez CLL węzłach chłonnych [29]. Można zatem przypuszczać, że produkcja angiopoetyny-2 przez komórki białaczkowe naciekające tkanki nie tylko pobudza angiogenezę, ale także powoduje migrację monocytów NLC [29]. Z drugiej strony, NLC pobudzają migrację

komórek CLL poprzez sekrecję CXCL12 i CXCL13 [33, 34], ponadto hamują spontaniczną i indukowaną przez leki apoptozę za pośrednictwem CXCL12, BAFF, APRIL, CD31, a także zmniejszają aktywację kaskady sygnałowej BCR [35, 36]. Z uwagi na powyższe zależności, obiecujące wydają się być prace z zastosowaniem inhibitorów szlaku sygnałowego BCR – kinazy BTK (ibrutinib) oraz PI3Kdelta (idelalisib) [6].

Jak już wspomniano, monocyty krwi obwodowej na skutek aktywacji nabierają zdolności migracji pod wpływem czynników chemotaktycznych do tkanek, w tym tkanki nowotworowej, gdzie przekształcają się w makrofagi. Makrofagi rezydujące w obrębie rozrostu tkanki nowotworowej definiowane są jako makrofagi związane z nowotworem – TAM (*tumor-associated macrophages*). W przypadku rozrostu układu chłonnego makrofagi takie określane są mianem LAM. Komórki te w większości charakteryzują się fenotypem podobnym do M2 (czyli alternatywnie aktywowanych makrofagów). Makrofagi M2 odznaczają się m.in.: a) wysoką produkcją i wydzielaniem IL-10 oraz TGFβ (transformujący czynnik wzrostu beta); b) brakiem zdolności do wywierania efektu cytotoksycznego; c) obniżonymi zdolnościami do produkcji reaktywnych form tlenu; d) ograniczonymi zdolnościami do prezentacji antygeny. Aktywności te nadają im charakter komórek przeciwzapalnych, które odgrywają znaczącą rolę w ekspansji, proliferacji oraz przeżyciu komórek nowotworowych [37]. Określenie liczby TAM może być istotnym elementem ustalenia prognozy dla pacjentów z wieloma typami nowotworów, w tym również hematologicznych, takich jak: chłoniak Hodgkina, chłoniak grudkowy (FL), rozlany chłoniak z dużych limfocytów B (BLDCL) oraz szpiczak plazmocytowy (PCM) [38–43]. Podwyższona liczba TAM wiąże się najczęściej ze skróceniem czasu życia oraz wzrostem oporności na leki. Z drugiej jednak strony, u pacjentów z FL, u których zastosowano rytuksymab, podwyższona liczba TAM wiązała się z dobrym rokowaniem [44]. Makrofagi zaangażowane są także w niszczenie oplaszczonych rytuksymabem limfocytów B [45]. Wiele wskazuje jednak na to, że aktywność TAM w niektórych przypadkach może odgrywać istotną rolę w zwiększaniu oporności na rytuksymab [43]. Przyczyną pogłębiania się oporności na stosowaną terapię mogą być zaburzenia w zdolnościach fagocytarnych tych komórek, wynikające z obniżenia aktywności białka RAP1 (*repressor activator protein*). Aktywacja tego białka jest wymagana w procesie immunofagocytozy zależnej zarówno od receptorów dla fragmentu Fcγ, jak i od β2-integrzyn. Dysfunkcje te w połączeniu z zaobserwowanym obniżeniem puli wolnej tubuliny oraz białka CDC42EP3 mogą powodować również zaburzenia w rearanżacji cytoszkieletu i przyczynić się tym samym do pogłębiania areaktywności układu immunologicznego. Zastosowanie u pacjentów z CLL terapii z użyciem leków immunomodulacyjnych, takich jak lenalidomid, wywiera bezpośredni wpływ na mikrośrodowisko szpiku, co skutkuje zwiększeniem aktywności układu immunologicznego wobec komórek nowotworowych [46]. Lenalidomid skraca przeżycie komórek białaczkowych w warunkach *in vitro* i wpływa hamująco na aktywność NLC. Zaobserwowano także zmniejszoną ekspresję HLA-DR na tych komórkach z jednoczesnym wzrostem sekrecji IL-10. Indukuje to fosforylację STAT1 w komórkach CLL, zwiększoną ekspresję międzykomórkowej molekuly adhezyjnej 1 (ICAM-1) oraz

zaburzenia rearanżacji cytoszkieletu, co w efekcie prowadzi do przyspieszonej śmierci komórek CLL [46].

Ważną rolę w procesie supresji immunologicznej podczas rozwoju i progresji nowotworu wydają się także odgrywać komórki supresorowe pochodzące z linii mieloidalnej (*myeloid-derived suppressor cells*; MDSC). Stanowią one głównie niedojrzałe formy prekursorowe monocytów/makrofagów, DC i granulocytów [47, 48]. Przypuszcza się, że czynnikami indukującymi uwalnianie tych komórek ze szpiku kostnego są cytokiny, takie jak: VEGF, TGF- $\beta$ , IL-10, IL-6, CSF-1 oraz GM-CSF [47]. Aktywność MDSC związana jest głównie z: a) hamowaniem aktywacji, migracji oraz przeciwnowotworowych funkcji limfocytów T; b) indukcją powstawania komórek Treg; c) blokowaniem cytotosycychnych funkcji komórek NK oraz hamowaniem wydzielania przez nie IFN- $\gamma$  [20]. Istnieją dość przekonujące przesłanki wskazujące na to, że komórki te mogą odgrywać ważną rolę w przebiegu CLL [49]. Niestety, badania oceniające rolę MDSC w patogenezie CLL są bardzo nieliczne, a identyfikacja tych komórek jest niejednokrotnie kłopotliwa i niejednoznaczna [47].

Podsumowując, monocyty, jak i wywodzące się z nich makrofagi oraz komórki dendrytyczne wydają się odgrywać istotną rolę w patogenezie CLL. Warto ponadto zaznaczyć, że prowadzone są obecnie badania mające na celu wykorzystanie niektórych z tych komórek (na przykład DC) jako składowych tak zwanych szczepionek przeciwnowotworowych, mających szansę na szersze zastosowanie między innymi w CLL [50, 51]. Niemniej jednak, badania określające znaczenie komórek pochodzenia mieloidalnego w patogenezie i terapii CLL są nieliczne, stąd też ich dokładna rola nie została szczegółowo zdefiniowana. W związku z powyższym, konieczne są dalsze prace, które pozwolą dokładniej określić rolę monocytów/makrofagów, DC oraz MDSC u chorych z CLL, co może pozwolić zarówno na poprawę skuteczności dotychczas stosowanych terapii, jak i na określenie nowych celów terapeutycznych.

### Wkład autorów/Authors' contributions

IŁ, AE, MM – koncepcja pracy, przygotowanie pracy, przygotowanie literatury. JK – koncepcja pracy, przygotowanie pracy.

### Konflikt interesu/Conflict of interest

Nie występuje.

### Finansowanie/Financial support

Nie występuje.

### Etyka/Ethics

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

### PIŚMIENNICTWO/REFERENCES

- [1] Gonzalez-Rodriguez AP, Contesti J, Huergo-Zapico L, Lopez-Soto A, Fernandez-Guizan A, Acebes-Huerta A, et al. Prognostic significance of CD8 and CD4 T cells in chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2010;51:1829–1836.
- [2] Nosari A. Infectious complications in chronic lymphocytic leukemia. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2012;4:e2012070.
- [3] Palmer S, Hanson CA, Zent CS, Porrata LF, Laplant B, Geyer SM, et al. Prognostic importance of T and NK-cells in a consecutive series of newly diagnosed patients with chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol* 2008;141:607–614.
- [4] Ziegler-Heitbrock HW, Passlick B, Flieger D. The monoclonal antimonocyte antibody My4 stains B lymphocytes and two distinct monocyte subsets in human peripheral blood. *Hybridoma* 1988;7:521–527.
- [5] Buechler C, Ritter M, Orso E, Langmann T, Klucken J, Schmitz G. Regulation of scavenger receptor CD163 expression in human monocytes and macrophages by pro- and antiinflammatory stimuli. *J Leukoc Biol* 2000;67:97–103.
- [6] Burger JA, Gribben JG. The microenvironment in chronic lymphocytic leukemia (CLL) and other B cell malignancies: insight into disease biology and new targeted therapies. *Semin Cancer Biol* 2014;24:71–81.
- [7] Ten Hacken E, Burger JA. Molecular pathways: targeting the microenvironment in chronic lymphocytic leukemia—focus on the B-cell receptor. *Clin Cancer Res* 2014;20:548–556.
- [8] Skrzeczynska-Moncznik J, Bzowska M, Loseke S, Grage-Griebenow E, Zembala M, Pryjma J. Peripheral blood CD14high CD16+ monocytes are main producers of IL-10. *Scand J Immunol* 2008;67:152–159.
- [9] Eljaszewicz A, Jankowski M, Gackowska L, Helmin-Basa A, Wiese M, Kubiszewska I, et al. Gastric cancer increase the percentage of intermediate (CD14++CD16+) and nonclassical (CD14+CD16+) monocytes. *Centr Eur J Immunol* 2012;37:355–361.
- [10] Heine GH, Ulrich C, Seibert E, Seiler S, Marell J, Reichart B, et al. CD14(++)CD16+ monocytes but not total monocyte numbers predict cardiovascular events in dialysis patients. *Kidney Int* 2008;73:622–629.
- [11] Ulrich C, Heine GH, Gerhart MK, Kohler H, Girndt M. Proinflammatory CD14+CD16+ monocytes are associated with subclinical atherosclerosis in renal transplant patients. *Am J Transplant* 2008;8:103–110.
- [12] Moniuszko M, Bodzenta-Lukaszyk A, Kowal K, Lenczewska D, Dabrowska M. Enhanced frequencies of CD14++CD16+, but not CD14+CD16+, peripheral blood monocytes in severe asthmatic patients. *Clin Immunol* 2009;130:338–346.
- [13] Skinner NA, MacIsaac CM, Hamilton JA, Visvanathan K. Regulation of Toll-like receptor (TLR)2 and TLR4 on CD14dimCD16+ monocytes in response to sepsis-related antigens. *Clin Exp Immunol* 2005;141:270–278.
- [14] Hogger P, Sorg C. Soluble CD163 inhibits phorbol ester-induced lymphocyte proliferation. *Biochem Biophys Res Commun* 2001;288:841–843.
- [15] Pioli PA, Goonan KE, Wardwell K, Guyre PM. TGF-beta regulation of human macrophage scavenger receptor CD163 is Smad3-dependent. *J Leukoc Biol* 2004;76:500–508.
- [16] Moniuszko M, Liyanage NP, Doster MN, Parks RW, Grubczak K, Lipinska D, et al. Glucocorticoid treatment at moderate doses of SIVmac251-infected Rhesus macaques decreases the frequency of circulating CD14+CD16++ monocytes but does not alter the tissue virus reservoir. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2014 Mar 3.

- [17] Ziegler-Heitbrock L, Ancuta P, Crowe S, Dalod M, Grau V, Hart DN, et al. Nomenclature of monocytes and dendritic cells in blood. *Blood* 2010;116:e74-80.
- [18] Lutz MB, Schuler G. Immature, semi-mature and fully mature dendritic cells: which signals induce tolerance or immunity? *Trends Immunol* 2002;23:445-449.
- [19] Rossi M, Young JW. Human dendritic cells: potent antigen-presenting cells at the crossroads of innate and adaptive immunity. *J Immunol* 2005;175:1373-1381.
- [20] Ostrand-Rosenberg S, Sinha P, Beury DW, Clements VK. Cross-talk between myeloid-derived suppressor cells (MDSC), macrophages, and dendritic cells enhances tumor-induced immune suppression. *Semin Cancer Biol* 2012;22:275-281.
- [21] Gabrilovich D. Mechanisms and functional significance of tumour-induced dendritic-cell defects. *Nat Rev Immunol* 2004;4:941-952.
- [22] Bellone G, Carbone A, Smirne C, Scirelli T, Buffolino A, Novarino A, et al. Cooperative induction of a tolerogenic dendritic cell phenotype by cytokines secreted by pancreatic carcinoma cells. *J Immunol* 2006;177:3448-3460.
- [23] Lee BN, Follen M, Rodriguez G, Shen DY, Malpica A, Shearer WT, et al. Deficiencies in myeloid antigen-presenting cells in women with cervical squamous intraepithelial lesions. *Cancer* 2006;107:999-1007.
- [24] Ormandy LA, Farber A, Cantz T, Petrykowska S, Wedemeyer H, Horning M, et al. Direct ex vivo analysis of dendritic cells in patients with hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2006;12:3275-3282.
- [25] Saulep-Easton D, Vincent FB, Le Page M, Wei A, Ting SB, Croce CM, et al. Cytokine-driven loss of plasmacytoid dendritic cell function in chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia* 2014. <http://dx.doi.org/10.1038/leu.2014.105>. [Epub ahead of print].
- [26] Seiffert M, Schulz A, Ohl S, Dohner H, Stilgenbauer S, Lichter P. Soluble CD14 is a novel monocyte-derived survival factor for chronic lymphocytic leukemia cells, which is induced by CLL cells in vitro and present at abnormally high levels in vivo. *Blood* 2010;116:4223-4230.
- [27] Herishanu Y, Kay S, Sarid N, Kohan P, Braunstein R, Rotman R, et al. Absolute monocyte count trichotomizes chronic lymphocytic leukemia into high risk patients with immune dysregulation, disease progression and poor survival. *Leuk Res* 2013;37:1222-1228.
- [28] Mazumdar R, Evans P, Culpin R, Bailey J, Allsup D. The automated monocyte count is independently predictive of overall survival from diagnosis in chronic lymphocytic leukaemia and of survival following first-line chemotherapy. *Leuk Res* 2013;37:614-618.
- [29] Maffei R, Bulgarelli J, Fiorcari S, Bertonecchi L, Martinelli S, Guarnotta C, et al. The monocytic population in chronic lymphocytic leukemia shows altered composition and deregulation of genes involved in phagocytosis and inflammation. *Haematologica* 2013;98:1115-1120.
- [30] De Palma M, Murdoch C, Venneri MA, Naldini L, Lewis CE. Tie2-expressing monocytes: regulation of tumor angiogenesis and therapeutic implications. *Trends Immunol* 2007;28:519-524.
- [31] Venneri MA, De Palma M, Ponzoni M, Pucci F, Scielzo C, Zonari E, et al. Identification of proangiogenic TIE2-expressing monocytes (TEMs) in human peripheral blood and cancer. *Blood* 2007;109:5276-5285.
- [32] Gustafson MP, Abraham RS, Lin Y, Wu W, Gastineau DA, Zent CS, et al. Association of an increased frequency of CD14+ HLA-DR lo/neg monocytes with decreased time to progression in chronic lymphocytic leukaemia (CLL). *Br J Haematol* 2012;156:674-676.
- [33] Burger JA, Tsukada N, Burger M, Zvaifler NJ, Dell'Aquila M, Kipps TJ. Blood-derived nurse-like cells protect chronic lymphocytic leukemia B cells from spontaneous apoptosis through stromal cell-derived factor-1. *Blood* 2000;96:2655-2663.
- [34] Burkle A, Niedermeier M, Schmitt-Graff A, Wierda WG, Keating MJ, Burger JA. Overexpression of the CXCR5 chemokine receptor, and its ligand, CXCL13 in B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2007;110:3316-3325.
- [35] Nishio M, Endo T, Tsukada N, Ohata J, Kitada S, Reed JC, et al. Nurselike cells express BAFF and APRIL, which can promote survival of chronic lymphocytic leukemia cells via a paracrine pathway distinct from that of SDF-1alpha. *Blood* 2005;106:1012-1020.
- [36] Burger JA, Quiroga MP, Hartmann E, Burkle A, Wierda WG, Keating MJ, et al. High-level expression of the T-cell chemokines CCL3 and CCL4 by chronic lymphocytic leukemia B cells in nurselike cell cocultures and after BCR stimulation. *Blood* 2009;113:3050-3058.
- [37] Eljaszewicz A, Wiese M, Helmin-Basa A, Jankowski M, Gackowska L, Kubiszewska I, et al. Collaborating with the enemy: function of macrophages in the development of neoplastic disease. *Mediators Inflamm* 2013;2013:831387.
- [38] Eljaszewicz A, Gackowska L, Kubiszewska I, Jankowski M, Urbanska M, Wiese M, et al. Macrophage activity in tumour development. *Contemporary Oncology* 2010;14:1-6.
- [39] Cai QC, Liao H, Lin SX, Xia Y, Wang XX, Gao Y, et al. High expression of tumor-infiltrating macrophages correlates with poor prognosis in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Med Oncol* 2012;29:2317-2322.
- [40] Farinha P, Masoudi H, Skinnider BF, Shumansky K, Spinelli JJ, Gill K, et al. Analysis of multiple biomarkers shows that lymphoma-associated macrophage (LAM) content is an independent predictor of survival in follicular lymphoma (FL). *Blood* 2005;106:2169-2174.
- [41] Steidl C, Lee T, Shah SP, Farinha P, Han G, Nayar T, et al. Tumor-associated macrophages and survival in classic Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2010;362:875-885.
- [42] Zheng Y, Cai Z, Wang S, Zhang X, Qian J, Hong S, et al. Macrophages are an abundant component of myeloma microenvironment and protect myeloma cells from chemotherapy drug-induced apoptosis. *Blood* 2009;114:3625-3628.
- [43] Taylor RP, Lindorfer MA. Antigenic modulation and rituximab resistance. *Semin Hematol* 2010;47:124-132.
- [44] Taskinen M, Karjalainen-Lindsberg ML, Nyman H, Eerola LM, Leppa S. A high tumor-associated macrophage content predicts favorable outcome in follicular lymphoma patients treated with rituximab and cyclophosphamide-doxorubicin-vincristine-prednisone. *Clin Cancer Res* 2007;13:5784-5789.
- [45] Leidi M, Gotti E, Bologna L, Miranda E, Rimoldi M, Sica A, et al. M2 macrophages phagocytose rituximab-opsonized leukemic targets more efficiently than m1 cells in vitro. *J Immunol* 2009;182:4415-4422.
- [46] Schulz A, Durr C, Zenz T, Dohner H, Stilgenbauer S, Lichter P, et al. Lenalidomide reduces survival of chronic lymphocytic leukemia cells in primary cocultures by altering the myeloid microenvironment. *Blood* 2013;121:2503-2511.
- [47] Cutucache CE. Tumor-induced host immunosuppression: special focus on CLL. *Int Immunopharmacol* 2013;17:35-41.
- [48] Huang A, Zhang H, Chen S, Xia F, Yang Y, Dong F, et al. miR-34a expands myeloid-derived suppressor cells via apoptosis inhibition. *Exp Cell Res* 2014. Epub.
- [49] Luczynski W, Stasiak-Barmuta A, Piszcz J, Cichocka E, Ilendo E, Jaworowski R, et al. Komórki supresyjne z linii mieloidalnej są obecne we krwi pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową. *Acta Hematol Pol* 2010;41:1.

- [50] Kokhaei P, Adamson L, Palma M, Osterborg A, Pisa P, Choudhury A, et al. Generation of DC-based vaccine for therapy of B-CLL patients. Comparison of two methods for enriching monocytic precursors. *Cytotherapy* 2006; 8:318-326.
- [51] Junevik K, Werlenius O, Fogelstrand L, Karlsson-Parra A, Andersson PO. High functional CD70 expression on alpha-type 1-polarized dendritic cells from patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Scand J Immunol* 2014; 79:415-422.