



UNIwersytet Medyczny
w Lublinie

SYMPOZJUM

“Nowe spojrzenie na choroby chroniczne: od czynników
ryzyka, poprzez zapobieganie, diagnostykę do leczenia”
15 czerwca 2021r.

UNIwersytet Szczeciński
Instytut Biologii



CTLA-4 jako potencjalny czynnik prognostyczny endometriozy

Monika Abramiuk ¹, Rafał Hrynkiewicz ^{2,✉}, Dominika Bębnowska ², Paulina Niedźwiedzka-Rystwej ², Grzegorz Polak ¹, Jan Kotarski ¹, Jacek Roliński ³, Ewelina Grywalska ³

¹ Klinika Ginekologii Onkologicznej i Ginekologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Staszica 16, 20-081 Lublin

² Instytut Biologii, Uniwersytet Szczeciński, Felczaka 3c, 71-412 Szczecin, Polska

³ Katedra i Zakład Immunologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, ul. Chodźki 4a, 20-093 Lublin, Polska

✉ Autor korespondencyjny: rafal.hrynkiewicz@usz.edu.pl

Wstęp

- Endometrioza jest często nawracającym schorzeniem ginekologicznym, charakteryzującym się obecnością czynnego endometrium poza jamą macicy.
- Częstość występowania różni się znacznie w zależności od populacji: od 5 do 50% kobiet leczonych z powodu niepłodności do 5 do 21% kobiet z zespołem bólowym miednicy.
- Oznacza to, że około 176 milionów kobiet jest dotkniętych endometriozą na całym świecie.
- Dokładna patogeneza choroby nie została poznana, jednakże na podstawie przeprowadzonych badań dotyczących współzależności endometriozy i zaburzeń funkcjonowania układu immunologicznego wykryto cały szereg nieprawidłowości w układzie odpornościowym u pacjentek z endometriozą. Brak jest skutecznych i łatwych metod pozwalających na rozpoznanie choroby, a dostępne metody lecznicze opierają się głównie na postępowaniu objawowym, niemodyfikującym przebiegu choroby.

Cel

Celem pracy była ocena ekspresji CTLA-4 na limfocytach T i B metodą cytometrii przepływowowej oraz jego poziomu w surowicy krwi i płynie otrzewnowym metodą ELISA.



Materiały i metody

Pacjenci i kontrole

Numer pozwolenia:
KE-0254/302/2014.

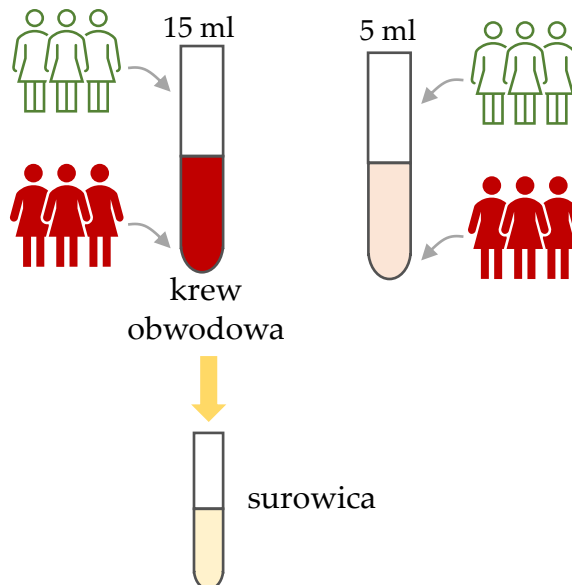


Grupa
Badana
n= 54



Grupa
Kontrolna
n= 20

Materiał do badań



Fenotypowanie immunologiczne



Cytometr przepływowy
FACSCalibur

Pomiar stężenia CTLA-4

CTLA-4 (Soluble) Human ELISA
Kit ,ThermoFisher Scientific (USA).



VICTOR3

Analiza statystyczna

test U Manna–Whitneya
test normalności Shapiro–Wilka
analiza wariancji ANOVA
test RIR Tukeya
test Kruskala–Wallisa

Statistica 13.3 (StatSoft, Polska).



Rezultaty

Tabela 1. Odsetki limfocytów B CD19+, limfocytów T CD4+ i T CD8+ z ekspresją antygenu CTLA-4 wśród limfocytów krwi obwodowej w grupie badanej i kontrolnej.

Zmienna	Grupa	Średnia	Mediana	Minimum	Maksimum	Odchylenie standardowe	<i>p</i>
Odsetek limfocytów B CD19+CTLA-4+ [%]	Badana	6,83	5,72	2,56	18,28	3,93	NS
	Kontrolna	5,35	5,68	2,48	8,47	1,92	
Odsetek limfocytów T CD4+CTLA-4+ [%]	Badana	9,22	10,10	0,11	30,05	6,66	NS
	Kontrolna	6,73	6,67	3,91	8,91	1,26	
Odsetek limfocytów T CD8+CTLA-4+ [%]	Badana	8,90	7,20	4,00	25,11	4,69	<0,001
	Kontrolna	5,18	5,45	1,36	8,54	1,87	

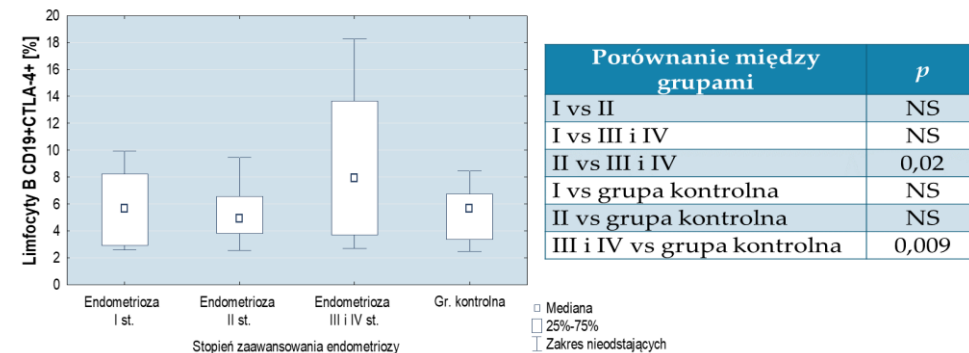
Tabela 2. Korelacja między stopniem endometriozy a odsetkami limfocytów z ekspresją antygenu CTLA-4.

Korelacja stopnia endometriozy z odsetkami limfocytów z ekspresją antygenu CTLA-4:	<i>R</i>	<i>p</i>
Limfocyty B CD19+CTLA-4+ [%]	0,315	0,02
Limfocyty T CD4+CTLA-4+ [%]	0,531	<0,001
Limfocyty T CD8+CTLA-4+ [%]	0,450	0,001

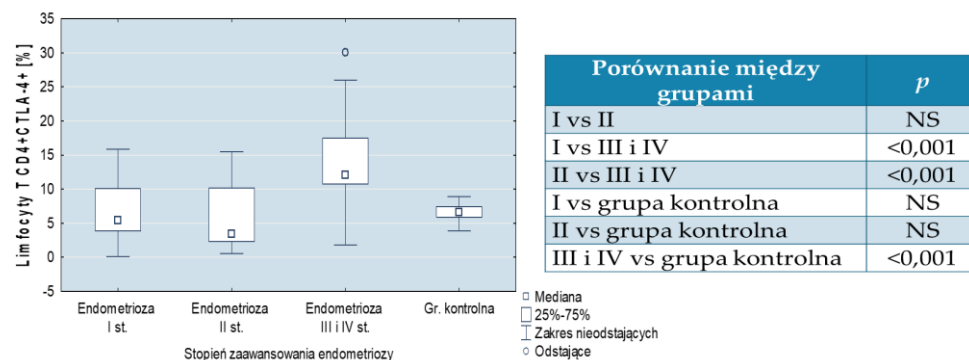
Tabela 3. Odsetki limfocytów T CD4+, T CD8+ i limfocytów B CD19+ z ekspresją antygenu CTLA-4 wśród limfocytów krwi obwodowej u kobiet chorych na endometriozę w zależności od współwystępującej choroby zrostowej.

Zmienna	Grupa	Średnia	Mediana	Minimum	Maksimum	Odchylenie standardowe	<i>p</i>
Odsetek limfocytów B CD19+CTLA-4+ [%]	Występuje	7,52	6,13	2,56	18,28	4,61	NS
	Nie występuje	5,91	5,68	2,61	9,92	2,57	
Odsetek limfocytów T CD4+CTLA-4+ [%]	Występuje	11,57	10,78	0,11	30,05	7,02	0,005
	Nie występuje	6,05	5,04	0,53	15,51	4,63	
Odsetek limfocytów T CD8+CTLA-4+ [%]	Występuje	10,50	7,91	4,07	25,11	5,50	0,005
	Nie występuje	6,75	6,58	4,00	10,49	1,85	

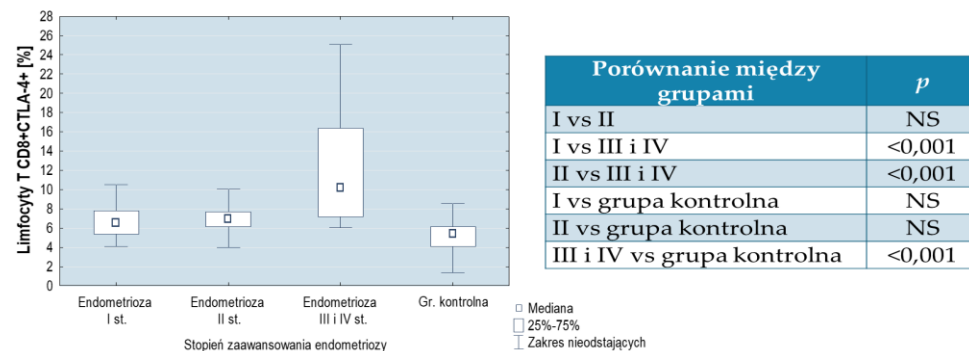
Rycina 1. Wykres przedstawiający odsetek limfocytów B CD19+CTLA-4+ w poszczególnych stadiach endometriozy oraz w grupie kontrolnej.



Rycina 2. Wykres przedstawiający odsetek limfocytów T CD4+CTLA-4+ w poszczególnych stadiach endometriozy oraz w grupie kontrolnej.



Rycina 3. Wykres przedstawiający odsetek limfocytów T CD8+CTLA-4+ w poszczególnych stadiach endometriozy oraz w grupie kontrolnej.



Wnioski

Zaburzone mechanizmy odpowiedzi immunologicznej odgrywają ważną rolę w rozwoju endometriozy. Istotne statystycznie zmiany odsetka limfocytów T z ekspresją antygenu CTLA-4, we krwi obwodowej pacjentek z potwierdzoną endometriozą, wskazują na istotną rolę negatywnej kostymulacji w rozwoju choroby i utrzymywaniu się przewlekłego stanu zapalnego. Wydaje się, że wysoki odsetek limfocytów anergicznym uniemożliwia prawidłową diagnozę i eliminację czynników prowadzących do nadmiernej proliferacji endometrium, a także usuwania ektopowych komórek endometrium. Co więcej, pozytywna korelacja liczby komórek T CTLA-4 z nasileniem endometriozy sprawia, że cząsteczka CTLA-4 jest cenna w opracowywaniu nowych podejść do zrozumienia i eliminacji endometriozy, ale potrzeba więcej badań, aby potwierdzić ten potencjał.

