

ხატია მიქელაძე

მონოციტების რეცეპტორული პროფილის დისრეგულაცია ქრონიკული ლიმფოციტური ლეიკემიის მქონე პაციენტებში

ივანე ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი;
იმუნოლოგია/მიკრობიოლოგიის კათედრა; თბილისი საქართველო

Doi: <https://doi.org/10.52340/jecm.2025.06.24>

KHATIA MIKELADZE

DYSREGULATION OF THE RECEPTOR PROFILE OF MONOCYTES IN PATIENTS WITH CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA

Ivane Javakhishvili Tbilisi State University; Department of Immunology/Microbiology, Tbilisi, Georgia

SUMMARY

Chronic lymphocytic leukemia (CLL) is characterized by profound immune dysregulation, leading to an increased susceptibility to infectious complications. As key components of the phagocytic system, monocytes play an essential role in modulating innate immune responses. This study analyzed the expression of CD180 and TLR4 receptors on peripheral blood monocytes in 17 newly diagnosed CLL patients and 9 age- and sex-matched healthy controls. Using flow cytometry, we observed a significant reduction in CD180 expression in CLL patients (51.2 ± 7.6) compared with healthy individuals (75.9 ± 7.1 ; $p=0.0273$). TLR4 expression also showed a decreasing tendency in CLL patients (72.4 ± 6.3 vs. 86.4 ± 4.9 in controls), although the difference did not reach statistical significance ($p=0.0877$). These findings indicate impaired monocyte activation and altered inflammatory signaling in CLL, potentially contributing to increased susceptibility to infections and facilitating leukemic progression. The study highlights the importance of monocyte receptor deregulation in the immunopathogenesis of CLL and underscores the need for timely antimicrobial support in disease management.

Keywords: CLL, Monocytes CD180 TLR4 Receptor dysregulation, Innate immunity

შესავალი. ქრონიკული ლიმფოციტური ლეიკემია (ქლლ) ზრდასრული ასაკის ყველაზე გავრცელებული ონკოპათოლოგიური დაავადებაა მსოფლიოში და მათ შორის საქართველოშიც, რომელსაც ახასიათებს მცირე ზომის, ფენოტიპურად მომწიფებული B ლიმფოციტების ($CD19^+$, $CD5^+$ და $CD23^+$) კლონური გამრავლება და ანომალური აკუმულირება სისხლში [3]. ლეიკემიური უტრედების დაგროვება იწვევს უტრედული და ჰუმორული იმუნური პასუხების დაქვეითებას, რაც ქლლ მქონე პირებში ზრდის მგრძნობელობას ვირუსული, ბაქტერიული და სოკოვანი ინფექციების მიმართ. ეს ინფექციები შეიძლება იყოს მონომიკრობული, რომელიც მოიცავს ერთ ორგანიზმს, ან პოლიმიკრობული, რომელიც მოიცავს მრავალ მიკრობს, რაც ხშირად წარმოადგენს ქლლ პაციენტების სიკვდილის მთავარი მიზეზს [2].

მიკრობულ ინფექციებთან ბრძოლის ერთ-ერთ ძირითად იმუნურ მექანიზმს ფაგოციტოზი წარმოადგენს. შესაბამისად, ფაგოციტური უტრედების - განსაკუთრებით ნეიტროფილების და მონოციტების რაოდენობრივი და ფუნქციური მდგომარეობა მნიშვნელოვანია მიკრობულ ინფექციებთან გამკლავებაში. ლეიკემიით დაავადებულ პაციენტებში კი ხშირად ვითარდება ნეიტროპენია, რაც ზრდის მონოციტების კომპენსატორულ ფაგოციტარულ როლს [5]. პერიფერიული სისხლის მათაგოციტირებელი უტრედების მიერ CD180 და TLR4 (Toll-like receptor 4) რეცეპტორების ექსპრესიის მიხედვით შესაძლებელია მსჯელობა ნეიტროფილებისა და მონოციტის ცვლილებებზე, იმუნური სისტემის დისბალანსსა და ანთებითი პროცესების კონტროლის მექანიზმების დარღვევის შესახებ [3]. ლიტერატურული მონაცემები ადასტურებს, რომ ქლლ პაციენტებში მონოციტების მიერ ამ რეცეპტორების ექსპრესია მნიშვნელოვნად განსხვავდება

პრაქტიკულად ჯანმრთელი ადამიანებისგან და ეს განსხვავება აისახება იმუნური სისტემის ეფექტურ მუშაობაზე [5].

TLR4 წარმოადგენს პათოგენების ამომცნობ ერთ-ერთ მთავარ რეცეპტორს, რომელიც მნიშვნელოვანია ანთებითი რეაქციის ინიცირებისათვის. ნეიტროფილებში მისი ექსპრესიის შემცირება ასოცირდება იმუნური სისტემის დაქვეითებულ რეაგირებასთან ინფექციების მიმართ, ხოლო მონოციტებში TLR4-ის ექსპრესიის მატება განიხილება როგორც კომპენსატორული მექანიზმი, რომლის საშუალებით ორგანიზმი ცდილობს ანთებითი პასუხის გაძლიერებას სხვა უჯრედების ხარჯზე. თუმცა, ეს დისბალანსი ხელს უწყობს ქრონიკული ანთებითი მდგომარეობის ჩამოყალიბებას. ქრონიკული ანთება, თავის მხრივ, ქმნის გარემოს, რომელიც ხელს უწყობს ლეიკემიური უჯრედების პროლიფერაციას, უჯრედულ ზრდასა და იმუნური კონტროლის დარღვევას [1].

CD180-ის ექსპრესიის გაზრდა მონოციტებში ასევე უკავშირდება ანთებითი მექანიზმების გააქტიურებას, სხვადასხვა ანთებითი და იმუნური პროცესების რეგულაციას და შესაბამისად, უჯრედული აქტივობის და ციტოკინური პასუხების კოორდინაციას. ქლლ-ის დროს TLR4-ისა და CD180-ის ექსპრესიის დისბალანსი სხვადასხვა უჯრედულ ტიპებში მიუთითებს იმუნური სისტემის ფუნქციის ცვლილებაზე, რაც ზრდის ინფექციების რისკს და ხელს უწყობს ლეიკემიური პროცესების გაძლიერებას.

კვლევები აჩვენებს, რომ CD180-ის ექსპრესია მონოციტებზე მნიშვნელოვნად დაქვეითებულია ქლლ პაციენტებში, რაც ასახავს იმუნური პასუხის შესუსტებას და დაავადების პროგრესირებისთვის მოსახერხებელი გარემოს ფორმირებას [7]. რაც შეეხება TLR4 რეცეპტორებს, მათი ექსპრესია, ასევე შემცირებულია ქლლ პაციენტებში, რაც შესაძლოა დაკავშირებული იყოს როგორც ძირითადი დაავადების პროგრესირებასთან, ასევე გართულებულ მიკრობულ ინფექციებთან და იმუნური სისტემის დისფუნქციასთან [6].

წარმოდგენილ კვლევაში ჩვენს მიერ შესწავლილია CD180 და TLR4 რეცეპტორების ექსპრესია ქრონიკული ლიმფოციტური ლეიკემიით დაავადებული პირების და ჯანმრთელი მოხალისეების პერიფერიული სისხლის მონოციტებზე, რაც ქართულ პოპულაციაში არ ჩატარებულა.

კვლევის მასალები და მეთოდები. კვლევა ჩატარებულია ივ. ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტის (თსუ) იმუნოლოგიის და მიკრობიოლოგიის კათედრასთან არსებულ სასწავლო და კვლევით ლაბორატორიაში.

პერიფერიული სისხლის ნიმუშების მოწოდებას ახორციელებდა თბილისის მ.ზოდელავას პემატოლოგიის ცენტრი, ინფორმირებული წერილობითი თანხმობისა და ეთიკური კომიტეტის ნებართვის საფუძველზე (საქართველოს დაავადებათა კონტროლისა და საზოგადოებრივი ჯანმრთელობის ეროვნული ცენტრის (NCDC) ეთიკური კომიტეტის გადაწყვეტილება, ნებართვის ნომერი #2024-071). ყველა პაციენტი იყო ახლად დიაგნოზირებული. შესწავლილია 17 ქრონიკული ლიმფოციტური ლეიკემიის (ქლლ) პაციენტი (საშუალო ასაკი 71 წელი; 9 მამაკაცი და 8 ქალი) და შესაბამისი ასაკისა და სქესის 9 ჯანმრთელი მოხალისე. ყველა B-ქლლ პაციენტის დიაგნოზი დადასტურდა იმუნოფენოტიპირებით თსუ ლაბორატორიაში, გამდინარე ციტომეტრის საშუალებით (CD5>60%, CD19>60%).

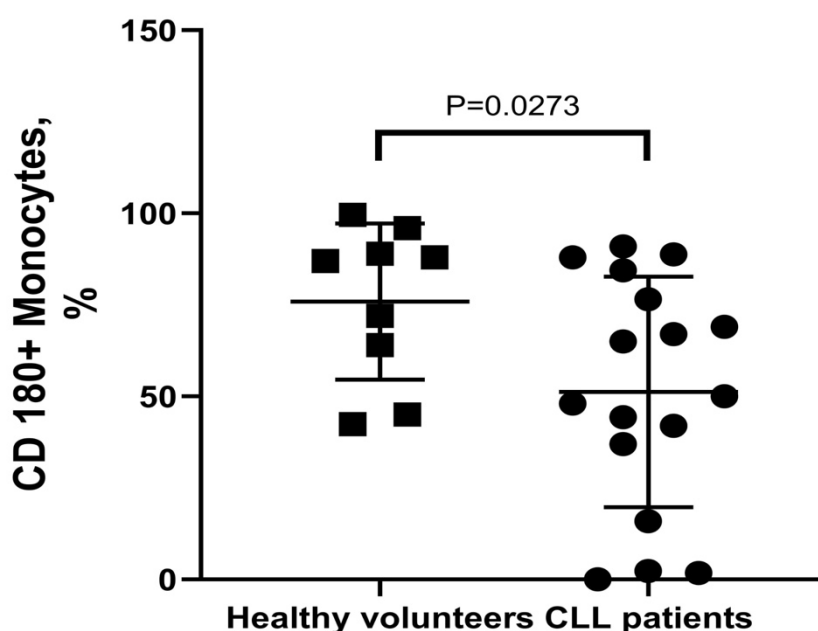
ქლლ და ჯანმრთელი მოხალისე პირების სისხლის ნიმუშები სტანდარტულად მუშავდებოდა ლიზირებისათვის, ხბოს ალბუმინდამატებულ ფოსფატურ ბუფერში (PBS/BSA -Sigma-Aldrich) გარეცხვის შემდეგ უჯრედები ინკუბირდებოდა შესაბამის ფლუოროქრომ-კონიუგირებულ მონოკლონურ ანტისხეულებთან ზედაპირული რეცეპტორების განსაზღვრისთვის, FITC-კონიუგირებული TLR4 Monoclonal Antibody (HTA125) და PE-კონიუგირებული anti-CD180 (BD

Pharmingen). გარდა ამისა, გამოყენებული იყო შესაბამისი იზოტიპური კონტროლები: FITC Mouse IgG1 kappa Isotype Control და PE Mouse IgG1 kappa Isotype Control (BD Pharmingen). ინკუბაციის შემდეგ უჯრედები კვლავ ირეცხებოდა PBS/BSA-ით, ფიქსირდებოდა პარაფორმალდეჰიდში და მზადდებოდა შემდგომი ანალიზისთვის გამდინარე ციტომეტრში (BD). ფენოტიპირების შედეგების ანალიზს ვანარმოებდით WinMDI 2.0 პროგრამის გამოყენებით. ანალიზის დროს უჯრედების ზომისა და გრანულარობის მიხედვით ვარჩევდით სიცოცხლისუნარიან უჯრედულ პოპულაციას და ამ პოპულაციისთვის ვაფასებდით CD180-ის და TLR4-ის ექსპრესიის დონეს.

შედეგები და განხილვა. ჩვენს მიერ შესწავლილია CD180-ის და TLR4-ის ექსპრესია 17 ქლლ მქონე პაციენტის (საშუალო ასაკი 71 წელი; 9 მამაკაცი და 8 ქალი) და შესაბამისი ასაკისა და სქესის 9 ჯანმრთელი მოხალისეს სისხლიდან გამოყოფილ მონოციტებზე.

მიღებული შედეგების მიხედვით, CD180-ის ექსპრესიის საშუალო მაჩვენებელი ბევრად ნაკლებია ქლლ პაციენტების მონოციტებზე (51.2 ± 7.6), ვიდრე ჯანმრთელი მოხალისეების (საკონტროლო ჯგუფი) მონოციტებზე (75.9 ± 7.1) (სურათი 1).

სურათი 1. CD180⁺ მონოციტების პროცენტული მაჩვენებელი ჯანმრთელ მოხალისეებსა და ქრონიკული ლიმფოციტური ლეიკემიის (CLL) პაციენტებში

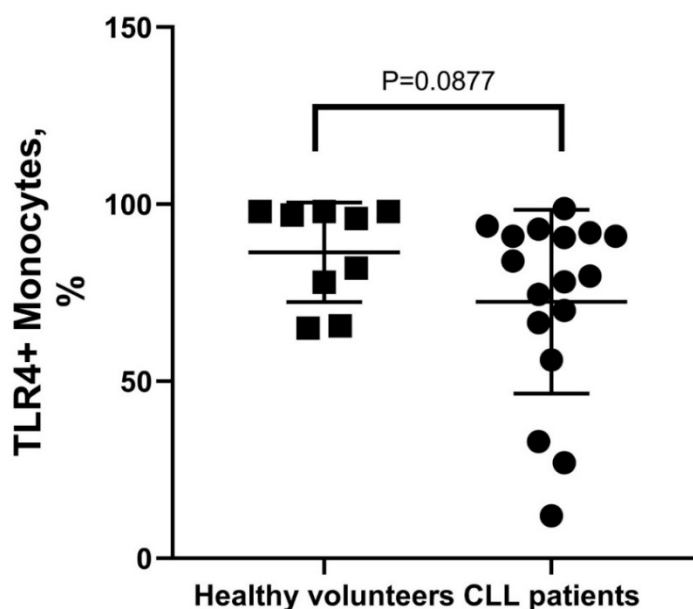


თითოეული წერტილი წარმოადგენს ინდივიდუალური პირის შედეგს. ჯანმრთელი მოხალისეების ჯგუფში CD180⁺ მონოციტების პროცენტი მნიშვნელოვნად უფრო მაღალია, ვიდრე ქლლ პაციენტებში, სადაც აღინიშნება შემცირებული და უფრო ცვალებადი მნიშვნელობები. მონაცემები წარმოდგენილია საშუალო მნიშვნელობით $\pm$ სტანდარტული გადახრით (mean $\pm$ SD). ჯგუფებს შორის განსხვავება სტატისტიკურად მნიშვნელოვნად მიიჩნევა ($p = 0.0273$).

CD180-ის ექსპრესიის დაქვეითება ქლლ პაციენტების მონოციტებში მიუთითებს იმუნური სისტემის ფუნქციის შესუსტებაზე. CD180 წარმოადგენს TLR-ის ოჯახის წევრს და მონაწილეობს მონოციტების აქტივაციაში პროტეინ-კინაზების ჩართულობით და ციტოკინური პასუხების ინიციაციაში. მისმა დაბალმა ექსპრესიამ შესაძლოა გამოიწვიოს მონოციტების ფუნქციური ეფექტურობის შემცირება და ინფექციების რისკის გაზრდა.

ასევე, კვლევამ აჩვენა TLR4-ის ექსპრესიის საშუალო მაჩვენებლის მნიშვნელოვანი დაქვეითება ქლლ პაციენტების მონოციტებზე (72.4 ± 6.3), ჯანმრთელი მოხალისეების (საკონტროლო ჯგუფი) მონოციტების მონაცემებთან შედარებით (86.4 ± 4.9) (სურათი 2).

სურათი 2. TLR4⁺ მონოციტების პროცენტული მაჩვენებლის შედარება ჯანმრთელი მოხალისეების და ქლლ დაავადებული პაციენტების პერიფერიულ სისხლში



მიუხედავად სტატისტიკურად ნაკლებსარწმუნო განსხვავებისა ($p = 0.0877$), სურ. 2-ზე ნათლად ჩანს TLR4⁺ მონოციტების შემცირების ტენდენცია საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით. მიღებული მონაცემები შეიძლება მიუთითებდეს TLR4-დამოკიდებული თანდაყოლილი იმუნური პასუხის ცვლილებაზე CLL-ის დროს, რაც იწვევს ანთებითი რეაგირების და ციტოკინური სიგნალის შემცირებას, ხელს უწყობს იმუნური დისფუნქციის განვითარებას და სავარაუდოდ წარმოადგენს ქრონიკული მიკრობული ინფექციების ერთ-ერთ მიზეზს.

დამატებით, TLR4-ის დაბალმა ექსპრესიამ შესაძლოა ნაწილობრივ შეზღუდოს მონოციტების კომპენსატორული აქტივაცია, რაც ხელს უწყობს ქრონიკული ანთებითი პროცესების წარმოქმნას და ხელს უწყობს ლეიკემიური უჯრედების პროლიფერაციას.

დასკვნა. მიღებული შედეგები მიანიშნებს ქლლ პაციენტებში მონოციტების ფუნქციის დისრეგულაციაზე. ამასთან ერთად, იმის გათვალისწინებით, რომ დაავადებისთვის ასევე დამახასიათებელია ნეიტროპენია აშკარაა, რომ ძირითადი დაავადების მკურნალობის პარალელურად აუცილებელია ანტიმიკრობული თერაპიის დროული ჩართვა სამკურნალო სქემაში.

სტატისტიკური ანალიზი. ორ სატესტო ნიმუშს შორის მნიშვნელოვანი განსხვავების სანახავედ გამოყენებული იქნა მანვიტნის ტესტი (Mann Whitney test). სხვადასხვა პარამეტრებს შორის კორელაციის სანახავედ გამოვიყენეთ სპირმანის ტესტი. მონაცემები დამუშავდა GraphPad და SPSS პროგრამებში

ეთიკის კომისიის დასკვნა. კვლევითი პროექტი დამტკიცდა საქართველოს დაავადებათა კონტროლისა და საზოგადოებრივი ჯანმრთელობის ეროვნული ცენტრის (NCDC) ეთიკის კომიტეტის მიერ (დამტკიცების ნომერი #2024-071). კვლევაში მონაწილე პირებისგან მიღებული იყო წერილობითი ინფორმირებული თანხმობა და უზრუნველყოფილი იყო ინფორმაციის კონფიდენციალურობა კვლევის ფარგლებში.

პროექტის ფინანსური უზრუნველყოფა. კვლევის ფინანსური მხარდაჭერა უზრუნველყოფილი გახლდათ შოთა რუსთაველის სახელობის საქართველოს ეროვნული სამეცნიერო ფონდის დოქტორანტურის საგანმანათლებლო პროგრამების საგრანტო კონკურსის ფარგლებში დაფინანსებული #PHDF-22-560 პროექტით.

გამოყენებული ლიტერატურა:

1. Anand M, Nadkarni J S, et al. „Dysregulated cytokine production by monocytes from chronic lymphocytic leukemia patients“ PMID: 10850341 DOI: 10.1089/cbr.1998.13.43
2. Crassini, K. R., Best, O. G., & Mulligan, S. P. (2018). Immune failure, infection and survival in chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica*, 103(7), e329.
3. Edwards K, Manoussaka M, Sayed U, et al. MD-1 downregulation is associated with reduced cell surface CD180 expression in CLL. *Leukemia Res.* 2024;143:107540.
4. Maffei R, Bulgarelli J, et al. „The monocytic population in chronic lymphocytic leukemia shows altered composition and deregulation of genes involved in phagocytosis and inflammation“ Vol. 98 No. 7 (2013): July, 2013
5. Marhelava K, Jakubowska J, et al. “Monocytes in B-Cell Malignancies: Their Role in Disease Progression and Therapy Resistance” Published: 12 November 2025.
6. Rybka J, Butrym A, et al. The expression of Toll-like receptors in patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2016;64:147–150.
7. Tsertsvadze T, Mitskevich N, et al. Phagocytosis and expression of Fcy-receptors and CD180 on monocytes in chronic lymphocytic leukemia. *Georgian Med News*. 2017 Sep;(270):88–93.

ხატია მიქელაძე

მონოციტების რეცეპტორული პროფილის დისრეგულაცია ქრონიკული ლიმფოციტური ლეიკემიის მქონე პაციენტებში

ივანე ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი;
იმუნოლოგია/მიკრობიოლოგიის კათედრა; თბილისი საქართველო

რეზიუმე

ქრონიკული ლიმფოციტური ლეიკემია (ქლლ) ხასიათდება იმუნური სისტემის სერიოზული დისრეგულაციით, რაც მნიშვნელოვნად ზრდის ინფექციური გართულებების რისკს. მონოციტები, როგორც ფაგოციტური უჯრედების მნიშვნელოვანი კომპონენტი, მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ თანდაყოლილი იმუნური პასუხის მოდულაციაში. წარმოდგენილ კვლევაში შესწავლილია CD180 და TLR4 რეცეპტორების ექსპრესია ქლლ-ით ახლად დიაგნოზირებულ 17 პაციენტსა და 9 ჯანმრთელ მოხალისეზე. ჩვენს მიერ გამდინარე ციტომეტრიის მეთოდით დადგინდა, რომ ქლლ პაციენტებში მონოციტების ზედაპირზე CD180-ის (51.2 ± 7.6) და TLR4-ის (72.4 ± 6.3) ექსპრესია მნიშვნელოვნად შემცირებულია ჯანმრთელ პირებთან შედარებით (CD180: 75.9 ± 7.1 ; TLR4: 86.4 ± 4.9). CD180-ის დაქვეითება სტატისტიკურად სარწმუნო აღმოჩნდა ($p=0.0273$), ხოლო TLR4-ის შემთხვევაში გამოვლინდა შემცირების აშკარა ტენდენცია ($p=0.0877$). მიღებული შედეგები მიუთითებს მონოციტების აქტივაციისა და ანთებითი სიგნალიზაციის დისფუნქციაზე, რაც შესაძლოა განაპირობებდეს ინფექციებისადმი მომატებულ მგრძნობელობას და ხელს უწყობდეს ლეიკემიური პროცესების პროგრესირებას. კვლევა ხაზს უსვამს მონოციტურ-რეცეპტორულ პროფილში დისრეგულაციის მნიშვნელობას ქლლ-ის იმუნოპათოგენეზში და მიუთითებს დამატებითი ანტიმიკრობული მხარდაჭერის აუცილებლობაზე.

