مجله دانشکده پیراپزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران (پیاورد سلامت) دوره ۹ شماره ۵ آذر و دی ۱۳۹٤، ٤۷۷-٤٦۹

مقاله پژوهشی

مطالعه ارتباط بین تعداد سلول‌های اندوتلیال خون محیطی و سطح فاکتور فون ویلبراند با دیگر یافته‌های هماتولوژیک در لوسمی لنفوسیتی مزمن

سمانه حیدرپوریان[۱]، دکتر مینو شهیدی[۲]، دکتر احمد کاظمی[۳]،
دکتر محسن رضوی[٤]، دکتر علی باسی[٤]، پریسا حیات[٥]

Downloaded from payavard.tums.ac.ir at 2:06 IRDT on Tuesday July 25th 2017

چکیده

زمینه و هدف: لوسمی لنفوسیتی مزمن یک اختلال لنفوپرولیفراتیو مزمن است که پیش آگهی بسیار متغیری دارد؛ به همین جهت بررسی فاکتورهای پیش آگهی‌دهنده این بیماری در تشخیص و شناسایی بیماران با پیش آگهی وخیم‌تر می‌تواند بسیار کمک‌کننده باشد. هدف از این مطالعه تعیین ارتباط تعداد سلول‌های اندوتلیال خون محیطی و سطح فاکتور فون ویلبراند با دیگر یافته‌های هماتولوژیک در این بیماری است.

روش بررسی: نمونه‌های خون محیطی از ۳۰ بیمار مراجعه‌کننده به بخش هماتولوژی بیمارستان فیروزگر و ۳۰ مورد افراد سالم تهیه شد. تعداد سلول‌های اندوتلیال با حضور مارکر سطحی CD۳٤ و فاکتور فون ویلبراند در غیاب مارکر CD٤٥ با روش‌های فلوسیتومتری و الیزا اندازه‌گیری شد. یافته‌های هماتولوژیک بیماران نیز ارزیابی شد و نتایج با p<۰/۰۵ معنی‌دار تلقی گردید.

یافته‌ها: تعداد سلول‌های اندوتلیال در بیماران مبتلا به لوسمی لنفوسیتی مزمن(۰/٦٤٪) نسبت به کنترل(۰/۱۲٪) افزایش داشت(P=۰/۰۰۲). میزان فاکتور فون ویلبراند در بین بیماران مبتلا به لوسمی لنفوسیتی مزمن پیشرفته‌تر در مقایسه با کنترل و بیماران با پیشرفت کمتر، بالاتر بود. بین تعداد سلول‌های اندوتلیال و میزان هموگلوبین بیماران همبستگی معکوس(r = -۰/٤۷) و معنی‌داری(P =۰/۰۱) به دست آمد.

نتیجه‌گیری: اگرچه تعداد سلول‌های اندوتلیال و سطح فاکتور فون ویلبراند در پلاسما در بیماران مبتلا به لوسمی لنفوسیتی مزمن که در مراحل پیشرفته هستند، نسبت به بیمارانی که در مراحل اولیه قرار دارند، افزایش نشان می‌دهد؛ اما ارتباط معناداری بین این دو پارامتر وجود ندارد.

واژه‌های کلیدی: سلول‌های اندوتلیال خون محیطی، فاکتور فون ویلبراند، لوسمی لنفوسیتی مزمن

* نویسنده مسئول :
دکتر مینو شهیدی؛
مرکز تحقیقات سلولی و ملکولی دانشگاه علوم پزشکی ایران

Email :
shahidi.m@iums.ac.ir

- دریافت مقاله : مهر ۱۳۹٤ پذیرش مقاله : دی ۱۳۹٤

مقدمه

لوسمی لنفوسیتی مزمن(CLL یا Chronic Lymphocytic Leukemia) شایع‌ترین لوسمی در بزرگسالان در کشورهای غربی است و ۳۰-۲۵٪ از کل لوسمی‌ها را شامل می‌شود. حدود ٦۰-٤۰٪ مورد از بیماران مبتلا به CLL بدون علامت هستند و به طور تصادفی تشخیص داده می شوند. CLL سیر بالینی بسیار متغیری دارد. برخی بیماران نیاز به درمان ندارند؛ در حالی که بعضی بیماران، بیماری پیش‌رونده و تهاجمی داشته و عمر کوتاهی دارند.

[۱] کارشناس ارشد هماتولوژی و بانک خون، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران
[۲] استادیار گروه هماتولوژی و بانک خون، دانشکده پیراپزشکی، مرکز تحقیقات سلولی و ملکولی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران
[۳] استاد گروه هماتولوژی و بانک خون، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران
[٤] دانشیار گروه خون و انکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران
[٥] کارشناس زیست شناسی، مرکز تحقیقات سلولی و ملکولی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

Downloaded from payavard.tums.ac.ir at 2:06 IRDT on Tuesday July 25th 2017

بنابراین عوامل پیش آگهی‌دهنده در شناسایی بیماران با پیش آگهی بد، یعنی بیمارانی که در مرحله‌ی پیشرفته‌ی بیماری یا High grade سیستم درجه‌بندی Rai قرار دارند، در مقایسه با بیماران با پیش آگهی بهتر یعنی بیمارانی که در مراحل low grade هستند، به همراه تشخیص زمان شروع درمان، حائز اهمیت می‌باشد(۱).

مطالعات اخیر نشان می‌دهد که آنژیوژنز یا رگزایی در پاتوژنز CLL نقش دارد؛ بنابراین می‌توان از آن به عنوان یکی از عوامل پیش آگهی‌دهنده یاد کرد(۵-۲). رگزایی یک فرایند فیزیولوژیک در جهت تشکیل عروق خونی جدید است که با تکثیر و رشد فعال سلول‌های اندوتلیال همراه است و در بسیاری از بدخیمی‌ها افزایش می‌یابد(۸-٦).

سلول‌های اندوتلیال گردش خون(CEC یا Circulating Endothelial Cells) جمعیتی از سلول‌های غیرخون‌ساز در خون محیطی هستند، که در طیف وسیعی از شرایط پاتولوژیک مانند التهاب، عفونت و بیماری‌های نئوپلاستیک افزایش می‌یابند. پژوهشگران سطح CEC را با اطلاعات بالینی بیماران مبتلا به CLL مرتبط کردند و نشان دادند که در این بیماران در مقایسه با گروه شاهد، سطح CEC افزایش دارد و می‌تواند با رگزایی یا آنژیوژنز ارتباط داشته باشد(٤و۳). از سوی دیگر، سلول‌های اندوتلیال به طور عمده سازنده‌ی فاکتور فون ویلبراند(VWF یا Von Willbrand Factor) هستند که به درون خون محیطی ترشح شده و در نتیجه Weibel Palad Body در درون سلول‌های اندوتلیال ذخیره می‌شوند(۱۰و۹). این فاکتور مهم انعقادی با دو نقش می‌تواند به انعقاد کمک کند؛ به طوری که هم نقش حمل‌کننده‌ی فاکتور ۸ انعقادی، و هم اتصال پلاکت‌ها را به دیواره‌ی عروق و به یکدیگر در انجام فرایند انعقاد به عهده دارد(۸). این فاکتور که در التهاب نیز نقش دارد(۱۱)، آنژیوژنز را تنظیم می‌کند و احتمالاً در خون محیطی بیماران مبتلا به بدخیمی می‌تواند به عنوان یک مارکر تشخیصی مرتبط با شدت بیماری مؤثر واقع شود (۱۵-۱۲). از آنجا که CLL یکی از شایع‌ترین لوسمی‌ها در بزرگسالان می‌باشد، تحقیقات بیشتر در پدیده رگزایی و متعاقب آن درمان‌های هدفمند ضدرگزایی در جهت کمک به افزایش طول عمر این بیماران بسیار سودمند است.

هدف مطالعه‌ی حاضر تعیین ارتباط تعداد CEC، سطح پلاسمایی VWF و نیز فاکتورهای پیش آگهی‌دهنده از قبیل سطح هموگلوبین و تعداد پلاکت و تعداد گلبول‌های سفید و تعداد مطلق لنفوسیت در بیماران مبتلا به CLL است.

روش بررسی

تعداد ۳۰ بیمار مبتلا به CLL با مطالعه پرونده پزشکی آنها در درمانگاه خون و انکولوژی بیمارستان فیروزگر از مهرماه تا اسفند ماه سال ۹۱ انتخاب گردیدند. اولین و مهمترین معیار انتخاب، تحت درمان نبودن بیماران بود و در مرحله دوم با توجه به مشخصات ایمونوفنوتیپی(بیماران با فنوتیپ B Cell که از قبل تعیین شده بود) ۳۰ بیمار وارد مطالعه شدند. علاوه بر این، نمونه‌گیری از ۳۰ فرد سالم در محدوده سنی بیماران به عنوان کنترل انجام گرفت. هر دو گروه بیمار و کنترل با اخذ رضایت‌نامه وارد مطالعه شدند. ابتدا ۵-۳ میلی‌لیتر نمونه خون محیطی از هر بیمار گرفته شد و به سرعت به ظرف‌های حاوی EDTA منتقل گردید و پس از نگه‌داری بر روی یخ، بلافاصله به آزمایشگاه منتقل شد. پس از انتقال نمونه‌ها به آزمایشگاه هماتولوژی، آزمایش CBC، با استفاده از شمارشگر سلولی شرکت SYSMEX مدل KX-21، بر روی نمونه‌ها انجام شد. این دستگاه

Downloaded from payavard.tums.ac.ir at 2:06 IRDT on Tuesday July 25th 2017

قادر به شمارش افتراقی نوتروفیل‌ها و لنفوسیت‌ها است، و بنابراین تعداد مطلق لنفوسیت‌ها نیز اندازه‌گیری شد. سپس میزان سطح پلاسمایی VWF با استفاده از روش الیزا و کیت(Asserachrom VWF)، و با توجه به دستورالعمل سازندگان، اندازه‌گیری شد. برای لیز گلبول‌های قرمز طبق پروتکل استاندارد از بافر لیزینگ ACK استفاده گردید و تمام مراحل انجام آزمایش روی یخ و یا در دمای ٤٠ سانتی‌گراد انجام شد(١٦). نمونه‌ها با آنتی‌بادی‌های(FITC) CD٣٤ و (PE) CD٤٥ منوکلونال موشی(Dackocytomation) و آنتی‌بادی پلی‌کلونال گوسفندی(abcam) VWF نشان‌دار شده با FITC مجاور شدند و سپس با دستگاه فلوسیتومتری شرکت BECTON DICKINSON مدل FACS Calibur مورد بررسی قرار گرفتند. در تحلیل نمونه‌ها، حداقل ٥٠٠٠٠ سلول در هر نمونه بیمار ارزیابی گردید. سلول‌های اندوتلیال گردشی به وسیله بیان مارکر CD٣٤ و VWF در جمعیت CD٤٥ منفی، با هدف حذف سلول‌های هماتوپوئتیک نارس بررسی شدند. در ادامه، تحلیل آماری با استفاده از آزمون من – ویتنی و ضریب همبستگی اسپیرمن در نرم‌افزار پریسم و SPSS انجام شد.

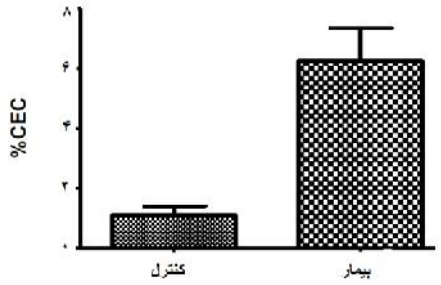
یافته‌ها

نمونه‌های مورد مطالعه از ٣٠ بیمار مبتلا به CLL با محدوده سنی ٤٤–٨٨ سال و میانگین سنی ٦٦/٤ سال جمع‌آوری شد و تعداد مطلق لنفوسیت

$$\frac{(\text{شمارش کل گلبول‌های سفید} \times \text{تعداد درصد لنفوسیت})}{١٠٠}$$

به طور میانگین برابر ٤٦/٥ محاسبه گردید.

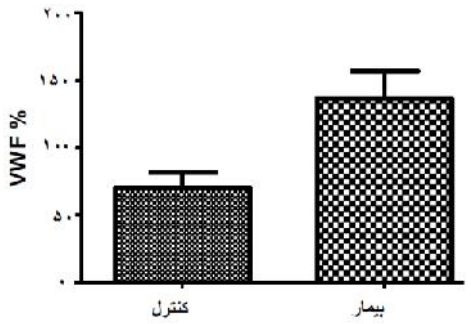
آزمایش‌های مربوط به فلوسیتومتری همچنین بر روی ٣٠ بیمار مبتلا به CLL و ٣٠ مورد افراد سالم(گروه کنترل) انجام گرفت.



نمودار ١: مقایسه تعداد سلول های اندوتلیال گردشی(CEC) در خون گروه کنترل و بیمار با استفاده از روش فلوسیتومتری

برابر نمودار ١، تعداد CEC در بیماران مبتلا به CLL(٠/٦٤٪) در مقایسه با گروه کنترل(٠/١٢٪) افزایش نشان داد که با استفاده از آزمون تحلیلی T-student از نظر آماری معنی‌دار(P=٠/٠٠٢) بود(نمودار١).

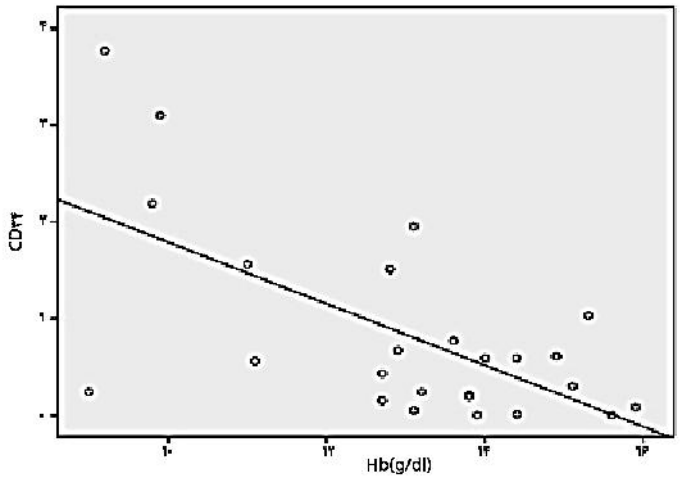
Downloaded from payavard.tums.ac.ir at 2:06 IRDT on Tuesday July 25th 2017



نمودار ۲: مقایسه میزان vWf پلاسما در گروه کنترل و بیماران به روش الیزا

همانگونه که در نمودار ۲ مشخص است، میزان VWF پلاسما در بیماران مبتلا به CLL پیشرفته، افزایش نشان داد که با استفاده از آزمون تحلیلی T-student از نظر آماری معنی‌دار بود(P=۰/۰۲).

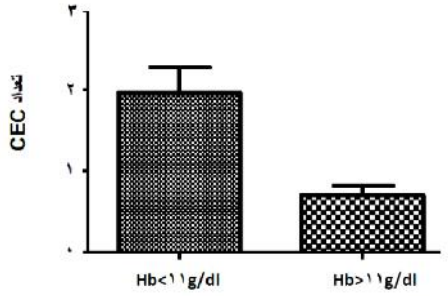
اگرچه میزان VWF پلاسما در بیماران پیشرفته افزایش معنی‌داری داشت، اما مقایسه آن با تعداد CEC در همان بیماران، رابطه معناداری را از لحاظ آماری نشان نداد(P=۰/۰۷).



نمودار ۳ : نمودار همبستگی بین CEC و هموگلوبین بیماران

جهت بررسی ارتباط بین CEC و دیگر فاکتورهای خون از آزمون ضریب همبستگی اسپیرمن استفاده شد که نتایج به دست آمده بین میزان CEC و هموگلوبین بیماران همبستگی معکوس معنی‌داری را نشان داد(P=۰/۰۱) و (r =۰/٤٧)؛ به طوری که با کاهش سطح هموگلوبین بیماران، تعداد سلول های اندوتلیال در گردش، با افزایش بیشتری همراه بود(نمودار۳). اگرچه بین میزان CEC و تعداد پلاکت، تعداد گلبول‌های سفید و تعداد مطلق لنفوسیت‌های بیماران همبستگی معنی‌داری یافت نشد(P>۰/۰۵).

Downloaded from payavard.tums.ac.ir at 2:06 IRDT on Tuesday July 25th 2017



نمودار ۴: بررسی میزان CEC در دو گروه بیماران با Hb<۱۱g/dl و Hb>۱۱g/dl

با استفاده از آزمون من – ویتنی، میزان CEC در بیماران با Hb>11 g/dl و بیماران با Hb <۱۱ g/dl با یکدیگر مقایسه گردید که نتایج نشان داد میزان CEC در بیمارانی که در مرحله III طبقه‌بندی Rai قرار دارند، نسبت به بیمارانی که در مراحل اولیه بیماری هستند، به طور معنی‌داری افزایش یافته است(P=۰/۰۲)(نمودار ٤).

مقایسه‌ی میانگین CEC در بیماران با پلاکت بیشتر از ۱۰۰×۱۰۹/L و بیماران با پلاکت کمتر از ۱۰۰×۱۰۹ /L نشان داد که تفاوت معنی‌داری در میزان CEC بین این دو گروه وجود ندارد(P>۰/۰۵).

بحث

مطالعات اخیر نشان می‌دهد که آنژیوژنز یا رگزایی، در پاتوژنز CLL نقش دارد و از آن می‌توان به عنوان یکی از عوامل پیش آگهی‌دهنده استفاده نمود و متعاقب آن درمان‌های هدفمند ضد رگزایی در جهت کمک به افزایش طول عمر این بیماران را به کار گرفت(۱۹-۱۷). تاکنون چندین روش جهت بررسی آنژیوژنز پیشنهاد گردیده است. از آنجا که آنژیوژنز با تکثیر و رشد فعال سلول‌های اندوتلیال همراه است(۲۰)، اندازه‌گیری تعداد CEC مزیت نسبتاً بالقوه‌ای دارد؛ زیرا یک راه غیرتهاجمی و عملی است که می‌توان آن را به صورت دنباله‌دار و با دقت انجام داد(۱۷). تحقیقات زیادی در مورد نقش CEC در مراحل اولیه و اواخر رشد سرطان و متاستاز انجام شده است و در نهایت در سال Lyden ۲۰۰۱ و همکاران در تحقیقات خود نشان دادند که سلول‌های اندوتلیال گردش خون در پیشرفت تومور کمک می‌کنند(۲۰). با شمارش این سلول‌ها مشاهده شد که آنها در برخی از انواع بیماران سرطانی نسبت به گروه کنترل سالم افزایش یافته‌اند، و بنابراین مشخص شد شمارش CEC ارتباط خوبی با سنجش و ارزیابی رگزایی دارد(۲۱و۵-۳).

Della Porta و همکاران سلول‌های اندوتلیال گردش خون را در بیماران مبتلا به سندرم میلودیس پلاستیک(MDS) با استفاده از تکنیک فلوسیتومتری شناسایی کردند و نشان دادند که این بیماران نسبت به گروه کنترل سالم، سطح بالاتری از CEC را نشان می‌دهند. نتیجه این مطالعه مشخص کرد که CEC منعکس‌کننده‌ی رگزایی غیرطبیعی در بیماران مبتلا به MDS است(۲۲). Rigolin و همکاران نیز در بیماران CLL با تکنیک فلوسیتومتری، سلول‌های اندوتلیال گردشی را بررسی کردند و نشان دادند که در بیماران مبتلا به CLL در مقایسه با گروه کنترل سالم، افزایش دارد و با دوره‌ی تهاجمی و بدخیم این بیماری در ارتباط است(۳).

Downloaded from payavard.tums.ac.ir at 2:06 IRDT on Tuesday July 25th 2017

در مطالعه‌ی حاضر، تعداد CEC با میزان VWF در پلاسما و نیز سایر فاکتورهای خون مانند PLT و WBC و تعداد مطلق لنفوسیت‌ها مقایسه گردید؛ لیکن از نظر آماری رابطه‌ی معنی‌داری مشاهده نگردید. اگرچه یافته‌های قبلی حاکی از آن است که لوسمی‌های لنفوسیتی مزمن با منشا سلول‌های B از سلول‌ها و بافت‌های مجاور خود تاثیر بسیار می‌گیرد(۲٤و۲۳). تعداد CEC نیز با آنژیوژنز رابطه دارد و مشخص می‌کند که بیماری به سمت مرحله‌ی تهاجمی پیش می‌رود(۲۵)، اما با توجه به نتایج مطالعه‌ی حاضر به نظر نمی‌رسد که تعداد CEC به کاهش تعداد پلاکت به عنوان عامل پیش آگهی‌دهنده‌ی دیگر وابسته باشد. این یافته می‌تواند تاییدی باشد بر مطالعاتی که نشان از تاثیر پلاکت‌ها در فرایند رگزایی در بدخیمی‌ها دارد که به دلیل تولید فاکتورهای رگزا توسط پلاکت‌هاست، و بنابراین می‌توان چنین نتیجه‌گیری کرد که در بسیاری از موارد، حضور پلاکت‌ها حتی می‌تواند تقویت‌کننده‌ی رگزایی و در نتیجه حضور بیشتر CEC باشد(۲٦). در مطالعه‌ی حاضر، اگرچه در خون بیماران با افزایش CEC تعداد گلبول‌های سفید و قدرمطلق لنفوسیت‌ها بیشتر بود، اما در مجموع رابطه معنی‌داری بین آن‌ها مشاهده نگردید. این یافته‌ها موید گزارش Rigolin و همکاران می‌باشد که علیرغم اینکه سطح CEC در بیماران آنها بالاتر از گروه کنترل بود، اما هیچ رابطه‌ای بین CEC و موارد پیش آگهی‌دهنده دیگر مثل حجم توده سرطان، مثبت بودن CD۳۸ و ZAP۷۰ مشاهده نگردید(۳). در مطالعه‌ی حاضر انتظار می‌رفت رابطه‌ی مستقیمی بین تعداد سلول‌های اندوتلیال در گردش و سطح پلاسمایی فاکتور فون ویلبراند مشاهده گردد؛ زیرا همان طور که قبلاً ذکر شد، سلول‌های اندوتلیال منبع تولید مهمی برای این فاکتور می‌باشند، اما از آنجا که این فاکتور توسط پلاکت‌ها تولید و آزاد می‌گردد، این رابطه نمی‌تواند کاملاً مستقیم و معنی‌دار باشد.

نتیجه‌گیری

مطالعه حاضر نشان داد که افزایش CEC در بیماران مورد مطالعه، تنها با کاهش میزان هموگلوبین و نه با سایر پارامترهای خون دیگر، مانند شمارش پلاکت، تعداد WBC و تعداد مطلق لنفوسیت‌ها مرتبط است. به عبارت دیگر، تعداد CEC بیمارانی که در مرحله‌ی III مرحله‌بندی Rai (High grade) قرار دارند، به طور معنی‌داری نسبت به بیمارانی که در مرحله‌ی Low grade قرار دارند، افزایش یافته است. بررسی سطح پلاسمایی VWF در بیمارانی که در مرحله III مرحله‌بندی Rai قرار دارند نیز نسبت به بیمارانی که در مرحله اولیه بیماری هستند، افزایش معنی‌داری را نشان داد. از آنجا که بین میزان این فاکتور و تعداد سلول‌های اندوتلیال در گردش خون در میان بیماران مورد مطالعه رابطه‌ی معناداری مشاهده نشد، به طور کلی می‌توان نتیجه‌گیری کرد که تعداد سلول‌های اندوتلیال در گردش خون و سطح پلاسمایی VWF دو پارامتر پیش آگهی‌کننده، اما مستقل از یکدیگر در بیماران مبتلا به CLL می‌باشند که با وجود سهولت بیشتر اندازه‌گیری فاکتور فون ویلبراند، این روش جایگزین کاملاً مناسبی برای تغییرات سلول‌های اندوتلیال در گردش خون نیست. لذا ادامه‌ی مطالعات گسترده‌تر پیرامون رگزایی در بیماران مبتلا به CLL می‌تواند رهگشا و تعیین‌کننده باشد.

تشکر و قدردانی

این پژوهش که حاصل پایان‌نامه و شماره ۱٤۲٦۰ می‌باشد با تامین بودجه دانشگاه علوم پزشکی تهران و

با همکاری مرکز تحقیقات سلولی و ملکولی دانشگاه علوم پزشکی ایران انجام پذیرفت. نویسندگان مراتب تشکر و قدردانی خود را از مسئولان و کارکنان آن مرکز ابراز می‌نمایند.

منابع

1. Ghia P, Ferreri AM & Caligaris-Cappio F. Chronic lymphocytic leukemia. Critical Reviews in Oncology Hematology 2007; 64(3): 234-46.

2. Smolej L & Kašparová P. Choice of endothelial marker is crucial for assessment of bone marrow microvessel density in chronic lymphocytic leukemia. Acta Pathologica, Microbiologica, et Immunologica Scandinavica 2008; 116(12): 1058-62.

3. Rigolin GM, Maffei R, Rizzotto L, Ciccone M, Sofritti O, Daghia G, et al. Circulating endothelial cells in patients with chronic lymphocytic leukemia: Clinical-prognostic and biologic significance. Cancer 2010; 116(8): 1926-37.

4. Go RS, Jobe DA, Asp KE, Callister SM, Mathiason MA, Meyer LA, et al. Circulating endothelial cells in patients with chronic lymphocytic leukemia. Annals of Hematology 2008; 87(5): 369-73.

5. Aguirre Palma LM, Gehrke I & Kreuzer KI. Angiogenic factors in chronic lymphocytic leukaemia (CLL): Where do we stand? Critical Reviews in Oncology Hematology 2015; 93(3): 225-36.

6. Martinelli S, Maffei R, Castelli I, Santachiara R, Zucchini P, Fontana M, et al. Increased expression of angiopoietin-2 characterizes early B-cell chronic lymphocytic leukemia with poor prognosis. Leukemia Research 2008; 32(4): 593-7.

7. Hussong JW, Rodgers GM & Shami PJ. Evidence of increased angiogenesis in patients with acute myeloid leukemia. Blood 2000; 95(1): 309-13.

8. Aguayo A, Kantarjian H, Manshouri T, Gidel C, Estey E, Thomas D, et al. Angiogenesis in acute and chronic leukemias and myelodysplastic syndromes. Blood 2000; 96(6): 2240-5.

9. Starke RD, Ferraro F, Paschalaki KE, Dryden NH, McKinnon TA, Sutton RE, et al. Endothelial von Willebrand factor regulates angiogenesis. Blood 2011; 117(3): 1071-80.

10. Metcalf DJ, Nightingale TD, Zenner HL, Lui-Roberts WW & Cutler DF. Formation and function of Weibel-Palade bodies. Journal of Cell Science 2008; 121(1): 19-27.

11. Shahidi M, Barati M, Hayat P, Tavasoli B & Bakhshayesh M. The in vitro effects of sodium salicylate on von Willebrand factor and C-reactive protein production by endothelial cells. Inflammopharmacology 2014; 22(6): 367-72.

12. Podar K, Tai YT, Davies FE, Lentzsch S, Sattler M, Hideshima T, et al. Vascular endothelial growth factor triggers signaling cascades mediating multiple myeloma cell growth and migration. Blood 2001; 98(2): 428-35.

13. Vacca A, Ribatti D, Roncali L, Ranieri G, Serio G, Silvestris F, et al. Bone marrow angiogenesis and progression in multiple myeloma. British Journal of Haematology 1994; 87(3): 503-8.

Downloaded from payavard.tums.ac.ir at 2:06 IRDT on Tuesday July 25th 2017

Downloaded from payavard.tums.ac.ir at 2:06 IRDT on Tuesday July 25th 2017

14. Weidner N, Semple JP, Welch WR & Folkman J. Tumor angiogenesis and metastasis--correlation in invasive breast carcinoma. New England Journal of Medicine 1991; 324(1): 1-8.

15. Wierzbowska A, Robak T, Krawczyńska A, Pluta A, Wrzesień-Kuś A, Cebula B, et al. Kinetics and apoptotic profile of circulating endothelial cells as prognostic factors for induction treatment failure in newly diagnosed acute myeloid leukemia patients. Annals of Hematology 2008; 87(2): 97-106.

16. Duda DG, Cohen KS, Scadden DT & Jain RK. A protocol for phenotypic detection and enumeration of circulating endothelial cells and circulating progenitor cells in human blood. Nature Potocols 2007; 2(4): 805-10.

17. Kwong Y, Wong KF, Chan LC, Liang RH, Chan JK, Wei D, et al. The spectrum of chronic lymphoproliferative disorders in Chinese people. An analysis of 64 cases. Cancer 1994; 74(1): 174-81.

18. Campo E, Swerldlow SH, Harris NL, Pileri S, Stein H & Jaffe ES. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: Evolving concepts and practical applications. Blood 2011; 117(19): 5019-32.

19. Landis SH, Murray T, Bolden S & Wingo PA. Cancer statistics, 1999. CA: A Cancer Journal for Clinicians 1999; 49(1): 8-31.

20. Lyden D, Hattori K, Dias S, Costa C, Blaikie P, Butros L, et al. Impaired recruitment of bone-marrow–derived endothelial and hematopoietic precursor cells blocks tumor angiogenesis and growth. Nature Medicine 2001; 7(11): 1194-201.

21. Mancuso P & Bertolini F. Circulating endothelial cells as biomarkers in clinical oncology. Microvascular Research 2010; 79(3): 224-8.

22. Della Porta MG, Malcovati L, Rigolin GM, Rosti V, Bonetti E, Travaglino E, et al. Immunophenotypic, cytogenetic and functional characterization of circulating endothelial cells in myelodysplastic syndromes. Leukemia 2008; 22(3): 530-7.

23. Ten Hacken E & Burger JA. Microenvironment interactions and B-cell receptor signaling in Chronic Lymphocytic Leukemia: Implications for disease pathogenesis and treatment. Biochimica et Biophysica Acta 2016; 1863(3): 401-13.

24. Burger JA & Gribben JG. The microenvironment in chronic lymphocytic leukemia (CLL) and other B cell malignancies: Insight into disease biology and new targeted therapies. Seminars in Cancer Biology 2014; 24(1): 71-81.

25. Haouas H. Angiogenesis and acute myeloid leukemia. Hematology 2014; 19(6): 311-23.

26. Sharma D, Brummel Ziedins KE, Bouchard BA & Holmes CE. Platelets in tumor progression: A host factor that offers multiple potential targets in the treatment of cancer. Journal of Cellular Physiology 2014; 229(8): 1005-15.

Downloaded from payavard.tums.ac.ir at 2:06 IRDT on Tuesday July 25th 2017

Study Of Relationship Between Circulating Endothelial Cell Numbers And Plasma VWF Levels With Other Hematologic Findings In Patient With Chronic Lymphocytic Leukemia

Heidarpourian Samaneh[1] (MSc.) - Shahidi Minoo[2] (Ph.D) - Kazemi Ahmad[3] (Ph.D) - Razavi Mohsen[4] (M.D.) - Basi Ali[4] (M.D.) - Hayat Parisa[5] (BSc.)

1 Master of Science in Hematology & Blood Banking, School of Allied Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
2 Assistant Professor, Hematology & Blood Banking Department, School of Allied Medicine, Cellular & Molecular Research Center (CMRC), Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
3 Professor, Hematology & Blood Banking Department, School of Allied Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
4 Associate Professor, Hematology-Oncology Department, School of Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
5 Bachelor of Science in Biology, Cellular & Molecular Research Center (CMRC), Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Abstract

Received : Sep 2015
Accepted : Dec 2015

Background and Aim: Chronic lymphocytic leukemia (CLL) is a lymphoprolifrative disorder, which is very heterogeneous in prognosis. Therefore, the analysis of the prognostic factors should be very helpful in diagnosing patients with a poor prognosis. The aim of this study was to determine the relationship between circulating Endothelial cells number with VWF levels along with the other hematological findings in CLL.

Materials and Methods: Peripheral blood samples were obtained from 30 CLL patients admitted to the hematology department of Firozgar hospital and 30 healthy subjects. The levels of CEC were measured by the presence of CD34 and VWF markers, and absence of CD45 marker, using flow cytometry. VWF levels was evaluated by ELISA.

Results: The CEC levels were significantly higher in blood of the CLL patients (0.64%), when compared to the controls (0.12%, P=0.002). The levels of plasma VWF were higher among high grade patients, when compared to controls and patients in lower grades. There was a negative correlation between CEC levels, and Hb concentration in the patients group (r=-0.47, P=0.01).

Conclusion: Although the levels of both CEC count and plasma VWF in patient with high grade CLL were increased when compared to patients with low grade, there was no significant correlation between these two parameters.

Key words: Circulating Endothelial Cells (CEC), Von Willebrand Factor (VWF), Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)

*** Corresponding Author:**
Shahidi M;
E -mail:
shahidi.m@ums.ac.ir