

Lekarz Kamil Tabor

**Wpływ komórek NK i aktywności komórek
gwiaździstych na nasilenie angiogenezy u chorych
z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C**

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych

Promotor: Prof. dr hab. n. med. Andrzej Gabriel

Katedra i Zakład Histologii i Embriologii

**Wydział Lekarski z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach**

Zabrze rok 2017

Streszczenie:

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C (pzw t.C) jest chorobą, której towarzyszą zmiany w wątrobie. Niejasny pozostaje wpływ komórek Natural Killers na nasilenie angiogenezy i komórki gwiaździste w wątrobie.

Cel: Ocena wpływu ilości komórek Natural Killers w surowicy krwi obwodowej i komórek gwiaździstych w wątrobie na nasilenie procesu angiogenezy u chorych na pzw t. C.

Materiał i metoda: 60 chorych z pzw t.C kwalifikowanych do leczenia interferonem i ribawiryną. U każdego chorego wykonywano biopsję wątroby oraz pobierano krew pełną do badania cytofluorometrycznego. Preparaty barwiono immunohistochemicznie przeciwko CD31 (marker angiogenezy) oraz alfa-SMA (marker komórek gwiaździstych). W cytofluorometrii krwi obwodowej oznaczano na komórkach antygeny CD7, CD62L, CD16, CXCR3, CD94, CD3, CD56, CD45, CD127, CD27. Dokonano podziału grupy w oparciu o indeks komórek gwiaździstych, odsetek komórek oraz nasilenie angiogenezy.

Wyniki: W grupie z nasiloną angiogenezą w zrazikach wątroby chorzy mieli we krwi obwodowej wyższe odsetki komórek NK (13,6 vs 9,18, $p<0,05$), wyższy odsetek komórek NK CD94(+) (1,37 vs 0,94, $p<0,05$) oraz wyższy indeks komórek gwiaździstych w wątrobie (8,35 vs 4,21, $p<0,05$). Grupa z wyższym odsetkiem komórek NK we krwi obwodowej charakteryzowała się nasiloną angiogenezą w zrazikach wątroby (18,49 vs 15,08, $p<0,05$). Grupa z wyższym indeksem komórek gwiaździstych w wątrobie miała wyższy indeks angiogenezy w zrazikach wątroby (18,17 vs 15,13, $p<0,05$) oraz wyższą wartość wirerii w osoczu (1768854 vs 747812, $p<0,05$). Wykazano korelację odsetka komórek NK oraz angiogenezy w wątrobie ($r=0,3$, $p<0,05$), korelację indeksu angiogenezy i aktywowanych komórek gwiaździstych w wątrobie ($r=0,34$, $p<0,05$) oraz odsetka komórek NK CD94 (+) i angiogenezy w wątrobie ($r=0,29$, $p<0,05$).

Wnioski: Nasilonej angiogenezie w zrazikach wątroby towarzyszy zwiększony odsetek komórek NK oraz Komórek NK o fenotypie CD94 (+). Zwiększenie ilości aktywowanych komórek gwiaździstych u pacjentów z nasiloną angiogenezą wskazuje na istotną rolę tych komórek w rozwoju angiogenezy. Wysoki poziom wirerii HCV w osoczu ma wpływ na aktywność komórek gwiaździstych w wątrobie

Słowa klucz: Komórki NK, Komórki gwiaździste, Angiogeneza, Cytometria przepływowa, Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C

Abstract

Background: Chronic Hepatitis C is a common disease which damages the liver and promotes changes in the liver causing failure of the organ. Unclear so far is the influence of Natural Killers cells on the intensity of angiogenesis and number of activated stellate cells in the liver.

Aim: To evaluate the influence of natural killer cells in peripheral blood serum and hepatic stellate cells on the intensity of angiogenesis in patients with chronic hepatitis C.

Material and Methods: 60 patients with chronic hepatitis C treated with interferon and ribavirin. All patients underwent liver biopsy before initial of treatment and in the same day whole blood samples were taken to flow cytometry analysis. Liver samples were stained immunohistochemistry by antibodies against CD31 (angiogenesis) and alpha-SMA (activated stellate cells). In cytofluorometry of peripheral blood cells particular antigens were marked and assessed: CD7, CD62L, CD16, CXCR3, CD94, CD3, CD56, CD45, CD127, CD27. Groups were distinguished basing on the index of stellate cells, the percentage of the Natural Killer cells and the intensity of angiogenesis in liver.

Results: The group with high intensity of angiogenesis in liver has higher blood percentages of NK cells (13.6 vs 9.18, $p < 0.05$) higher percentage of NK cells CD94 (+) (1.37 vs 0.94, $p < 0.05$) and a higher index of stellate cells in the liver (8.35 vs 4.21, $p < 0.05$). A group of patients with a higher percentage of NK cells in the peripheral blood has more advanced angiogenesis in liver lobules (18.49 vs 15.08, $P < 0.05$). A group of patients with higher index of stellate cells in the liver has more advanced angiogenesis in liver lobules (18.17 vs. 15.13; $p < 0.05$) and a higher viral load in blood plasma (1,768,854 vs 747,812, $p < 0.05$). A correlation was found between the percentage of NK cells and angiogenesis ($r = 0.3$, $p < 0.05$), correlation between the index of angiogenesis and activated stellate cells in the liver ($r = 0.34$, $p < 0.05$) and the correlation between percentage of NK cells CD94 (+) and angiogenesis in liver ($r = 0.29$, $p < 0.05$).

Conclusion: The increased percentage of all NK cells in peripheral blood is associated with increased angiogenesis. Increased angiogenesis in the liver lobules is associated with increased the percentage of NK cells and NK cells phenotype CD94 (+). Increased number of stellate cells in the liver is associated with the intensity of angiogenesis and higher viral load in blood plasma.

Keywords: NK cells, stellate cells, angiogenesis, Flow Cytometry, Chronic hepatitis C