مقاله پژوهشی

ارمغان دانش، مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی یاسوج
دوره ۲۸، شماره ۱، فروردین و اردیبهشت۱۴۰۲(شماره پی در پی ۱۵۶)

مطالعه نسبت فراوانی لنفوسیت‌های Treg/Th1 و Treg/Th2 در بیماران لنفوم هاچکین و ارتباط آن با پیش‌آگهی بیماری

نرگس ارندی[۱*]، مهدی دهقانی[۱و۲]، مانی رمزی[۱و۲]، حسین گل مقدم[۳]، نرگس رضایی[۱]، ویدا موید[۱]، مهدی کلانی[۴]

[۱]مرکز تحقیقات هماتولوژی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران،[۲]گروه پیوند مغز استخوان، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران،[۳]بخش ایمنی شناسی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران،[۴]مرکز تحقیقات‌میکروب‌شناسی استاد البرزی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران

تاریخ وصول: ۱۴۰۱/۰۵/۰۳ تاریخ پذیرش:۱۴۰۱/۱۰/۱۲

چکیده

زمینه و هدف: سلول‌های T تنظیمی $CD4^+CD25^+FOXP3^+$ Tregs) $CD4^+CD25^+FOXP3^+$)، گروهی از لنفوسیت‌های T هستند که نقش مهمی در تنظیم پاسخ‌های سیستم ایمنی از طریق سرکوب فعالیت سایر سلول‌های T ایفا می‌کنند و باعث برقراری هموستاز در سیستم ایمنی می شوند. سلول‌های Th1 و Th2 گروهی دیگر از سلول‌های +CD4 هستند که نقش مهمی در شکل‌گیری پاسخ‌های التهابی دارند. با توجه به نقش مهم سلول‌های Treg ، Th1 و Th2 در پاسخ‌های ایمنی در بیماران مبتلا به لنفوما، در این مطالعه، فراوانی لنفوسیت‌های Treg/Th1 و Treg/Th2 در بیماران لنفوم هاچکین که در فازهای مختلف بیماری بودند (بیماران جدید، بیماران در فاز بهبود و بیماران در فاز عود) و ارتباط آنها با پیش آگهی بیماری بررسی شد..

روش بررسی: در این مطالعه توصیفی ـ مقطعی، ۴۷ بیمار لنفوم هاچکین که شامل ۱۰ مورد جدید(new case)، ۲۴ مورد بهبود یافته(remission) و ۱۳ مورد عود کرده(relapsed) بودند وارد مطالعه شدند. با توجه به محدود بودن تعداد بیماران مراجعه کننده مبتلا به لنفوم هوچکین، کلیه بیماران واجد شرایط که در فاصله زمانی طی سال های ۱۳۹۹ تا ۱۳۹۷ به بخش هماتولوژی و انکولوژی درمانگاه شهید مطهری و همچنین بیمارستان امیر مراجعه کرده بودند، وارد مطالعه شدند. فراوانی لنفوسیت‌های Treg،Th1 و Th2 در خون محیطی با کمک روش فلوسیتومتری اندازه‌گیری شد و سپس نسبت جمعیت‌های Treg/Th1 و Treg/Th2 مشخص گردید. داده‌های جمع‌آوری شده با استفاده از آزمون‌های من ویتنی و کروکسال والیس تجزیه و تحلیل شدند.

یافته‌ها: نتایج نشان دادند که نسبت لنفوسیت‌های Treg/Th1 در موارد بهبود یافته(۰/۰۲۵ درصد) و عود کرده (۰/۰۰۷ درصد) در مقایسه با موارد جدید(۰/۱۶ درصد)(به ترتیب با $p<0/001$* و $p<0/001$*) و همچنین موارد عود کرده در مقایسه با موارد بهبود یافته کاهش معنی‌دار ی یافته است($p=0/023$*). در مورد نسبت لنفوسیت‌های Treg/Th2 نیز کاهش معنی‌دار آنها در موارد بهبود یافته(۰/۴۳ درصد و عود کرده(۰/۳۴ درصد) در مقایسه با موارد جدید(۴/۲۷ درصد) مشاهده شد(به ترتیب با $p<0/001$* و $p<0/001$*). همچنین، با در نظر گرفتن پارامتر امتیاز شاخص بین المللی پیش آگهی یا IPI score، نسبت سلول‌های Treg/Th1 در بیماران لنفوم در گروه با ریسک کم ـ متوسط بیشتر از گروه با ریسک بالا بود(میانه ۰/۰۳۱ درصد در مقابل ۰/۰۱۳ درصد، $p=0/007$*). به علاوه، نسبت سلول‌های Treg/Th1 و Treg/Th2 در بیماران لنفوم هاچکین در گروه با وضعیت پرفورمانس (PS) کمتر از ۲ (PS<2) بیشتر از گروه با وضعیت پرفورمانس مساوی یا بیشتر از ۲ (PS≥2) بود(به ترتیب میانه ۰/۰۳۶ درصد در مقابل۰/۰۱۳ درصد، $p=0/001$* و ۰/۷۸ درصد در مقابل ۰/۳۷ درصد، $p=0/013$*).

نتیجه‌گیری: نتایج این مطالعه نشان داد که افزایش نسبت لنفوسیت‌های Treg/Th1 و Treg/Th2 با پاسخ بهتر نسبت به درمان و همچنین پیش‌آگهی بهتر در بیماران لنفوم هاچکین مرتبط می‌باشد.

واژه‌های کلیدی: لنفوما، لنفوسیت‌های Treg، لنفوسیت‌های Th1، لنفوسیت‌های Th2، پیش‌آگهی

***نویسنده مسئول: نرگس ارندی،** گروه ایمنی‌شناسی مرکز تحقیقات هماتولوژی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران
Email: arandin@sums.ac.ir

مقدمه

لنفوم‌ها گروهی از بدخیمی‌های خونی هستند که به دلیل نقص سلول‌های ایمنی در بافت‌های لنفاوی ایجاد می‌شوند. لنفوم‌ها به دو گروه اصلی تقسیم می‌شوند، لنفوم هاچکین(HL) و لنفوم غیر هاچکین(NHL)(۱). امروزه برای تشخیص لنفوم‌ها از تظاهرات بالینی، مرفولوژی سلولی، آزمایش‌های سیتوژنتیک و شاخص‌های مولکولی استفاده می‌شود(۲). لنفوم هاچکین نوعی از لنفوم است که در آن منشأ سلول‌های سرطانی لنفوسیت‌ها هستند. گرچه بیماری هاچکین ممکن است در تمامی سنین دیده شود، شایع‌ترین سن شیوع آن بین ۱۵ تا ۳۵ سالگی و بعد از ۵۵ سالگی‌ست و در مردان شایع‌تر است. ویژگی معروف لنفوم هاچکین وجود نوعی لنفوسیت غیرعادی متمایز به نام سلول رید اشتنبرگ-Reed) (Sternberg است. سلول ریداشتنبرگ لنفوسیت‌هایی بزرگ و چند هسته‌ای اغلب با منشأ لنفوسیت نوع B هستند. سیستم ایمنی نقش بسیار مهمی در پاسخ به لنفوم‌ها دارد و نشان داده شده است که اختلال در عملکرد این سیستم، نقش بسزایی در بیماری‌زایی و پیشرفت آن ایفا می‌کند(۳).

سلول‌های T تنظیمی(Tregs) که با مارکرهای CD4, CD25, FOXP3 شناسایی می‌شوند ($CD4^+CD25^+FOXP3^+$ Tregs)، گروهی از لنفوسیت‌های T هستند که تقریباً ۴–۱ درصد از جمعیت لنفوسیت‌های T را در انسان تشکیل می‌دهند. این سلول‌ها نقش مهمی در تنظیم پاسخ‌های سیستم ایمنی از طریق سرکوب فعالیت سایر سلول‌های T ایفا می‌کنند و باعث برقراری هموستاز در سیستم ایمنی می شوند(۴). برخی پژوهش‌ها نشان می‌دهند که تعداد سلول‌های Treg به طور معکوس با نتایج بالینی در برخی بدخیمی‌ها مانند؛ سرطان هپاتوسلولار، سرطان تخمدان و پستان مرتبط می‌باشد(۵–۷). این موضوع در ارتباط با بدخیمی‌های خونی مانند لنفوم متفاوت است، زیرا در این بیماری‌ها، سلول‌های سیستم ایمنی خود تحت تأثیر قرار گرفته و بدخیم می‌شوند. بنابراین، به نظر می‌رسد که نقش Tregها در بدخیمی‌های لنفاوی، وابسته به عوامل مختلف می‌باشد. از این رو، احتمال دارد که با پیش آگهی ضعیف یا مطلوب، بسته به نوع تومور، مرتبط باشد(۱۲ـ۸ و۴). در حالی که برخی پژوهش‌ها ارتباط بین افزایش لنفوسیت‌های Treg و پیش‌آگهی خوب را نشان می‌دهند(۱۷ـ۱۳)، پژوهش‌های بسیار محدودی وجود دارد که بیانگر ارتباط معکوس بین فراوانی این جمعیت سلولی و پیش‌آگهی بیماری لنفوم هوچکین می‌باشند(۸).

سلول‌های Th1 و Th2 گروهی از سلول‌های $CD4^+$ هستند که عملکردهای مهمی در سیستم ایمنی ایفا می‌کنند. سلول‌های Th1 اینترفرون گاما، اینترلوکین ۲ و TNF-β تولید می‌کنند و در ایمنی سلولی و ایجاد پاسخ‌های ایمنی ضد تومور و پاسخ‌های محافظتی وابسته به فاگوسیت نقش مهمی دارند. در مقابل، سلول‌های Th2 با تولید اینترلوکین‌های ۴ ، ۵ ، ۱۰ و ۱۳ در ایمنی هومورال و تولید آنتی‌بادی، فعال‌سازی

ائوزینوفیل‌ها، مهار عملکرد برخی ماکروفاژها و بنابراین ایجاد پاسخ‌های محافظتی غیر وابسته به فاگوسیت نقش دارند(۱۹ و۱۸). در مورد اهمیت لنفوسیت‌های Th2 در پیش‌آگهی بیماری لنفوم هوچکین اطلاعات کاملی در دست نیست، هرچند که برخی پژوهش‌ها کاهش تعداد این لنفوسیت‌ها در بیماران لنفوم در فاز عود بیماری را نشان می‌دهد(۱۵).

شناسایی یک فاکتور پیش‌آگهی دهنده مناسب اهمیت زیادی در پیگیری وضعیت بیماران لنفوم هوچکین و ارزیابی پاسخ به درمان و پیش‌بینی عود احتمالی بیماری در آینده دارد. با توجه به اهمیت سلول‌های Treg ، Th1 و Th2 در پاسخ‌های ایمنی در بیماران مبتلا به لنفوما، هدف از این مطالعه، تعیین نسبت سلول‌های Treg به Th1 (Treg/Th1) و نیز نسبت سلول‌های Treg به Th2 (Treg/Th2) در خون محیطی بیماران مبتلا به لنفوم هوچکین که در فازهای مختلف بیماری هستند(موارد جدید، بهبود یافته و عود کرده) و بررسی ارتباط آنها با پیش آگهی بیماری و نیز پارامترهای بالینی بیماران بود.

روش بررسی

مطالعه حاضر یک مطالعه توصیفی ـ مقطعی بر روی ۴۷ بیمار لنفوم هوچکین بود که شامل ۱۰ مورد جدید(new case)، ۲۴ مورد بهبود یافته(remission) و ۱۳ مورد عود کرده(relapsed) می‌باشد. با توجه به محدود بودن تعداد بیماران مراجعه کننده مبتلا به لنفوم هوچکین، کلیه بیماران واجد شرایط که در فاصله زمانی طی سال‌های ۱۳۹۹ ـ ۱۳۹۷ به بخش هماتولوژی و انکولوژی درمانگاه شهید مطهری و همچنین بیمارستان امیر مراجعه کرده بودند، وارد مطالعه شدند.

تشخیص بیماری به وسیله پزشک متخصص هماتولوژی و مدیکال آنکولوژی و بر اساس یافته‌های بالینی و آزمایشگاهی بیماران و همچنین ایمونوهیستوشیمی تأیید شد. تمام مراحل تشخیصی از قبیل آسپیراسیون و بیوپسی مغز استخوان و همچنین تست‌های آزمایشگاهی از جمله شمارش کامل سلول‌های خونی(CBC)، سطح هموگلوبین(Hb)، تست عملکرد کبد، اوره و کراتینین خون، سرعت رسوب گلبول‌های قرمز(ESR) و سطح لاکتات دهیدروژناز(LDH) برای تمام بیماران مورد بررسی قرار گرفت. بیمارانی که قبلاً شیمی درمانی شده یا داروهای کورتیکواستروئید دریافت کرده بودند، بیماران HIV مثبت و تمام بیمارانی که بیماری زمینه‌ای خاصی داشتند، از مطالعه خارج شدند. پروتوکل کامل درمانی بیماران در مطالعه قبلی که به وسیله دهقانی و همکاران منتشر شده، ذکر شده است(۱۴).

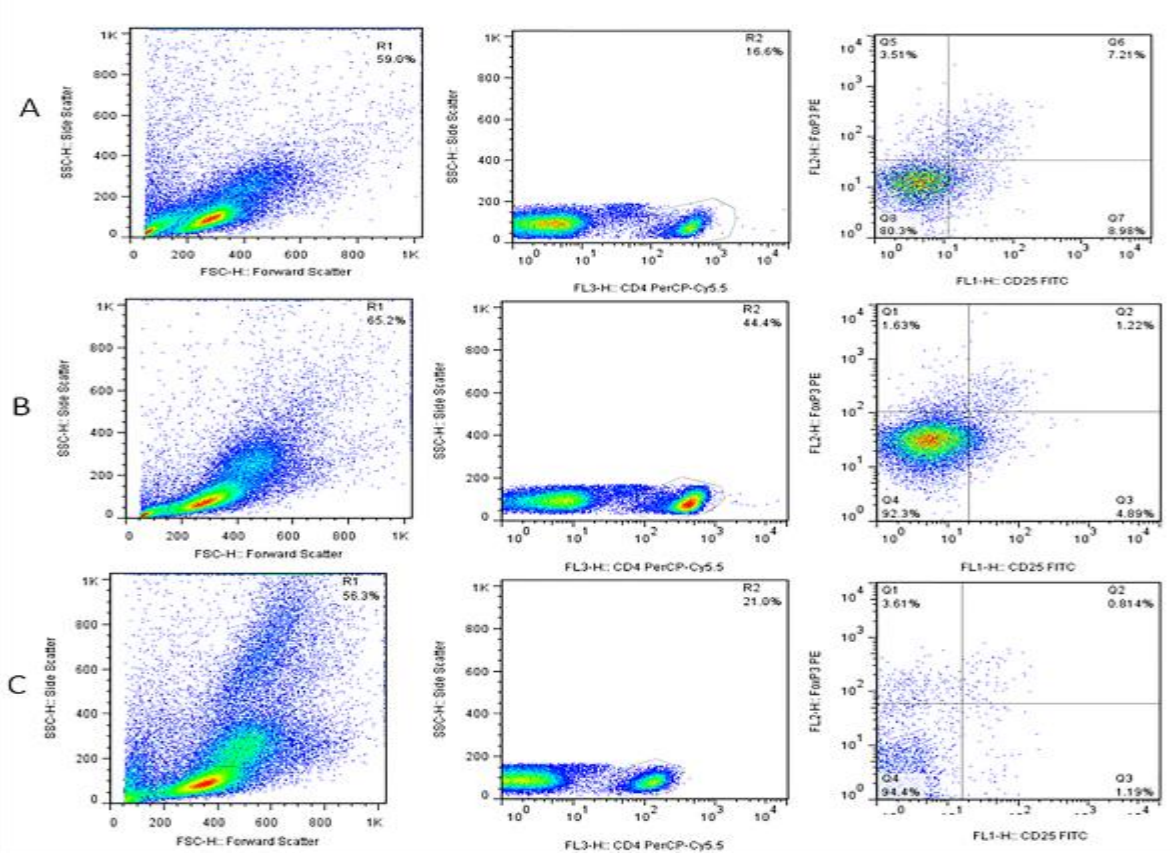
۵ میلی‌لیتر خون از تمام بیماران در لوله‌های حاوی EDTA جمع‌آوری شد. سلول‌های تک هسته‌ای خون محیطی(PBMC) به وسیله فایکول جداسازی شدند و قبل از رنگ آمیزی جهت فلوسیتومتری، سلول‌ها دو مرتبه به وسیله بافر فسفات سالین(PBS 1X) شستشوداده شدند.

بعد از شستشو، رسوب سلولی مجدداً در بافر رنگ‌آمیزی(staining) که حاوی ۵ درصد FBS در PBS 1X است، حل شده و تعداد سلول‌ها به میزان ۵×۱۰^{۵} سلول در هر ۱۰۰ میکرولیتر بافر رنگ‌آمیزی(staining) تنظیم شد. برای رنگ‌آمیزی سلول‌های Treg، ابتدا سلول‌ها برای مارکرهای سطحی با استفاده از آنتی‌بادی‌های ضد مارکرهایCD4 [۱] و CD25 [۲] رنگ‌آمیزی و به مدت ۲۰ دقیقه در دمای اتاق و در تاریکی انکوبه شدند. بعد از شست و شو، سلول‌ها با استفاده از بافر مخصوص رنگ‌آمیزی FOXP3 و بر اساس دستورالعمل سازنده، فیکس و نفوذپذیر شدند. برای رنگ‌آمیزی داخل سلولی FOXP3، سلول‌ها با آنتی‌بادی anti-FOXP3 PE رنگ‌آمیزی شده و به مدت ۲۰ دقیقه در دمای اتاق و در تاریکی انکوبه شدند. پس از شست و شو، رسوب سلولی در ۲۰۰ تا ۳۰۰ میکرولیتر بافر رنگ‌آمیزی(staining) حل شده و به وسیله دستگاه فلوسیتومتری FACSCalibur و نرم‌افزار FlowJo آنالیز شدند(شکل ۱).

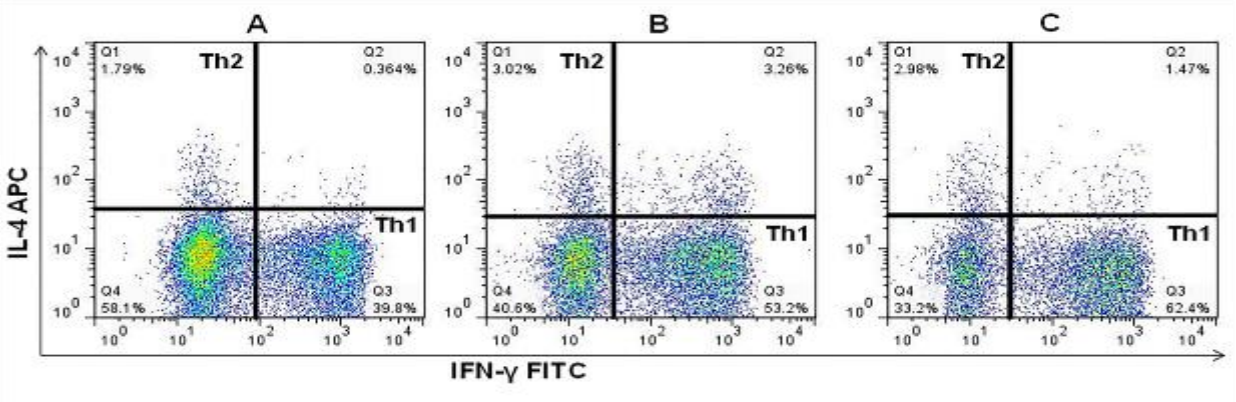
بررسی فراوانی سلول‌های Th1 و Th2 با تحریک سلول‌ها به وسیله PMA و یونومایسین و رنگ‌آمیزی داخل سلولی جهت سیتوکین‌های اختصاصی انجام می‌شود. در ابتدا، به میزان ۵×۱۰^{۵} سلول در یک میلی‌لیتر محیط کشت RPMI1640 که حاوی ۱۰ درصد FBS می‌باشد، حل شدند و تحریک سلولی با استفاده از ترکیب فوربول مریستات استات(PMA) با غلظت ۵۰ نانوگرم در میلی‌لیتر و یونومایسین با غلظت ۱ میکروگرم در میلی‌لیتر(۱میکروگرم بر میلی‌لیتر) انجام شد. سپس، به مدت ۴ ساعت در انکوباتور ۳۷ درجه و حاوی ۵ درصد CO2 انکوبه شدند. انتقال پروتئین به دستگاه گلژی به وسیله مونتسین مسدود شد. پس از ۴ ساعت، سلول‌ها دو مرتبه به وسیله بافر رنگ‌آمیزی شسته شده و رسوب سلولی در ۱۰۰ میکرولیتر از بافر بافر رنگ‌آمیزی حل شد. در مرحله بعد، ابتدا سلول‌ها برای مارکر سطحی CD4 با استفاده از anti-CD4 PerCP-Cy™5.5 رنگ‌آمیزی شده و به مدت ۳۰ دقیقه در دمای ۴ درجه و در تاریکی انکوبه شدند و مجدداً شست و شو انجام شد. بعد از فیکس و نفوذپذیر کردن سلول‌ها، با استفاده از بافر Cytofix/Cytoperm ، رنگ‌آمیزی سیتوکین‌های داخل سلولی اینترفرون گاما(برای سلول‌های Th1) و اینترلوکین ۴(برای سلول‌های Th2) با استفاده از آنتی‌بادی‌های anti-human IFNγ FITC و anti-human IL-4 APC انجام شد. انکوباسیون به مدت ۳۰ دقیقه در دمای ۴ درجه و در تاریکی انجام شد. بعد از آن، شست و شو به وسیله بافر Perm/Wash انجام شده و رسوب سلولی در ۲۰۰ تا ۳۰۰ میکرولیتر از بافر رنگ‌آمیزی حل شده و آنالیز سلولی به وسیله دستگاه فلوسیتومتری انجام شد(شکل۲). [۱]

داده‌های جمع‌آوری شده با استفاده از نرم‌افزار SPSS و آزمون‌های آماری من‌ویتنی و کروسکال والیس تجزیه و تحلیل شدند.

1- PerCP-Cy™5.5 Anti-Human CD4
2- FITC Anti-Human CD25



شکل ۱: آنالیز فلوسیتومتری مربوط به اندازه‌گیری لنفوسیت‌های Treg. ابتدا بر اساس پارامترهای Side Scatter و Forward Scatter، جمعیت لنفوسیت‌ها انتخاب شدند(R1). بعد از گزینش سلول‌های T CD4+ درون جمعیت لنفوسیتی(R2)، مجموعه سلول‌هایی که مارکرهای CD25 و FOXP3 را همزمان بیان می کردند(+CD25+FOXP3)، به عنوان جمعیت لنفوسیت‌های Treg در نظر گرفته شدند. شکل B،A و C به ترتیب مربوط به بیمار جدید، بیمار در فاز بهبودی و بیمار در فاز عود بیماری می‌باشد.



شکل ۲: آنالیز فلوسیتومتری مربوط به اندازه‌گیری لنفوسیت‌های Th1 و Th2. ابتدا بر اساس پارامترهای Side Scatter و Forward Scatter، جمعیت لنفوسیتها انتخاب شدند(R1). بعد از گزینش سلول‌های T CD4+ درون جمعیت لنفوسیتی(R2)، مجموعه سلول‌هایی که سیتوکین اینترفرون گاما را تولید می‌کردند، ولی قادر به تولید اینترلوکین ۴ نبودند($IFN\text{-}\gamma^{+}IL\text{-}4^{-}$)، به عنوان جمعیت لنفوسیت‌های Th1 و آن دسته از سلول‌هایی که قادر به تولید سیتوکین اینترفرون گاما را نبودند، ولی اینترلوکین ۴ را تولید می‌کردند($IFN\text{-}\gamma^{-}IL\text{-}4^{+}$)، به عنوان جمعیت لنفوسیت‌های Th2 در نظر گرفته شدند. شکل B،A و C به ترتیب مربوط به بیمار جدید، بیمار در فاز بهبودی و بیمار در فاز عود بیماری می‌باشد.

یافته‌ها

این مطالعه بر روی ۴۷ بیمار لنفوم هوچکین با میانگین سنی ۱۳.۰۸± ۳۸.۶۸ (محدوده سنی ۸۳-۲۳ سال)، انجام شد. خصوصیات آزمایشگاهی و بالینی بیماران در جدول ۱ نشان داده شده است.

در این مطالعه، نسبت سلول‌های Treg به Th1 (Treg/Th1) و نسبت سلول‌های Treg به Th2 (Treg/Th2) در هریک از گروه بیماران(موارد جدید، بهبود یافته و عود کرده) بر حسب میانه، محاسبه شد و سپس، این نسبت‌ها در گروههای مختلف با یکدیگر مقایسه شدند. نسبت سلول‌های Treg/Th1 در موارد جدید، بهبود یافته و عود کرده به ترتیب برابر با ۰/۱۶، ۰/۰۲۵، ۰/۰۰۷ درصد بود. نسبت سلول‌های Treg/Th2 در هر کدام از این گروه‌ها به ترتیب ۴/۲۷، ۰/۴۳ و ۰/۳۴ درصد بود.

در مقایسه‌ای که بین موارد جدید و موارد بهبود یافته از لحاظ نسبت لنفوسیت‌های Treg/Th1 انجام شد، کاهش معنی‌دار نسبت لنفوسیت‌های Treg/Th1 در موارد بهبود یافته در مقایسه با موارد جدید مشاهده گردید(میانه ۰/۰۲۵ درصد در برابر ۰/۱۶ درصد، p<۰/۰۰۱*). هم‌چنین، نسبت سلول‌های Treg/Th2 نیز در موارد بهبود یافته در مقایسه با موارد جدید کاهش معنی‌داری پیدا کرده بود(میانه ۰/۴۳ درصد در برابر ۴/۲۷ درصد، p<۰/۰۰۱*)(شکل۳).

در مقایسه‌ای دیگر میان گروههای موارد جدید و عود کرده، نسبت سلول‌های Treg/Th1 مقایسه شد و کاهش معنی‌داری در موارد عود یافته در مقایسه با موارد جدید مشاهده شد(میانه ۰/۰۰۷ درصد در برابر ۰/۱۶ درصد، p<۰/۰۰۱*). هم‌چنین نسبت لنفوسیت های Treg/Th2 نیز در موارد عود یافته در مقایسه با موارد جدید کاهش قابل ملاحظه ای داشت(میانه ۰/۳۴ درصد در برابر ۴/۲۷ درصد، p<۰/۰۰۱*)(شکل ۳).[۲]

مقایسه نسبت سلول‌های Treg/Th1 میان گروههای بهبود یافته و عود کرده، کاهش معنی‌دار نسبت این سلول‌ها در موارد عود یافته در مقایسه با موارد بهبود یافته را نشان داد(میانه ۰/۰۰۷ درصد در برابر ۰/۰۲۵ درصد، ۰/۰۲۵ درصد p=۰/۰۲۳*)، اما در ارتباط با نسبت سلول‌های Treg/Th2 علی‌رغم کاهش نسبت این سلول‌ها در موارد عود یافته در مقایسه با موارد بهبود یافته، تفاوت معنی‌داری بین این دو گروه بیماران مشاهده نشد(میانه ۰/۳۴ در برابر ۰/۴۳ درصد، p=۰/۲۷۶*).

در ادامه، بیماران بر اساس پارامترهای بالینی مهم مثل B symptom، درگیری Nodal/Extranodal و Stage بیماری و هم‌چنین دو فاکتور پیش‌آگهی مهم در لنفوم هاچکین یعنی امتیاز شاخص بین المللی پیش آگهی(IPI score)[۱] و وضعیت پرفورمانس(PS)[۲] تقسیم‌بندی شدند.

در مورد B symptom، تقسیم‌بندی به صورت وجود(+) یا عدم وجود(−) آن بود. در مورد درگیری Nodal/Extranodal بیماران به گروههای Nodal و

1-International Prognostic Index Score
2-Performance Status(PS)

Nodal+Extranodal تقسیم‌بندی شدند. تقسیم‌بندی بر اساس Stage بیماری، شامل گروه ۱ (stage I+II) و گروه ۲ (stage III+IV) انجام شد. هیچ‌گونه تفاوت معنی‌داری در مورد نسبت این سلول‌ها در بیماران لنفوما در جمعیت‌های مختلف بر اساس پارامترهای بالینی ذکر شده مشاهده نشد($p<0/05$).

در مورد پارامتر امتیاز شاخص بین المللی پیش آگهی(IPI score)[1]، بیماران به دو گروه با ریسک کم ـ متوسط[2] و گروه با ریسک بالا[3] و در مورد وضعیت پرفورمانس (PS)[4]، بیماران به دو گروه افراد دارای پرفورمانس کمتر از ۲ (PS<2) و پرفورمانس بیشتر و یا مساوی ۲ (PS≥2) تقسیم بندی شدند. سپس، نسبت سلول‌های Treg/Th1 و Treg/Th2 دراین گروهها بررسی شد.

نتایج نشان دادند که با در نظر گرفتن پارامتر امتیاز شاخص بین‌المللی پیش آگهی (IPI score) ، نسبت سلول‌های Treg/Th1 در بیماران لنفوم در گروههای ریسک کم- متوسط بیشتر از گروه با ریسک بالا بود (میانه ۰/۰۳۱ درصد در مقابل ۰/۰۱۳ درصد، $p=0/007$*)(شکل ۴). هم‌چنین نسبت سلول‌های Treg/Th1 و Treg/Th2 در بیماران لنفوم هاچکین در گروه با PS<2 بیشتر از گروه PS≥2 بود(به ترتیب میانه ۰/۰۳۶ درصد در مقابل ۰/۰۱۳ درصد، $p=0/007$* برای نسبت Treg/Th1 ۰/۷۸ درصد در مقابل ۰/۳۷ درصد، $p=0/013$* برای نسبت سلول‌های Treg/Th2)(شکل ۴).

در مرحله بعد، ارتباط(correlation) بین نسبت سلول‌های Treg/Th1 و Treg/Th2 و پارامترهای آزمایشگاهی مثل میزان هموگلوبین، تعداد لنفوسیت‌ها، تعداد پلاکت، میزان LDH و میزان ESR با استفاده از آزمون همبستگی پیرسون بررسی شد. نتایج نشان داد که یک ارتباط مثبت و معنی‌داری بین نسبت سلول‌های Treg/Th1 و Treg/Th2 و تعداد پلاکت‌ها در بیماران لنفوم هاچیکین وجود داشت(به ترتیب $r=0/508$ و $p<0/001$* برای نسبت سلول‌های Treg/Th1 و $r=0/293$ و $p=0/048$* برای نسبت سلول‌های Treg/Th2).[3]

بحث

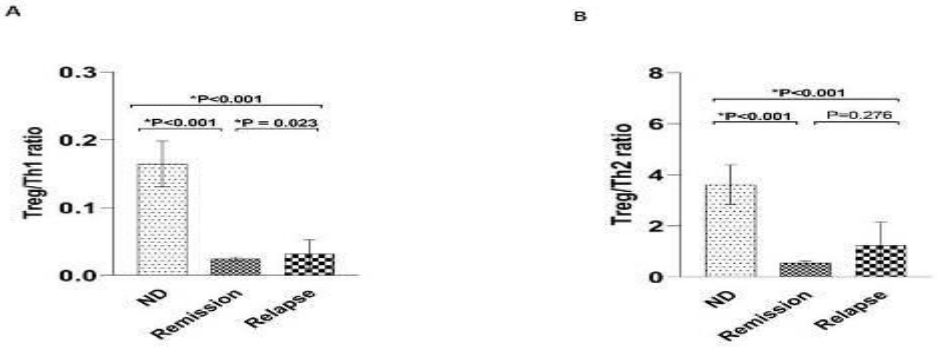
شناسایی یک فاکتور پیش‌آگهی دهنده مناسب و قابل اعتماد، اهمیت زیادی در پیگیری وضعیت بیماران لنفوم هوچکین و ارزیابی پاسخ به درمان و پیش‌بینی عود احتمالی بیماری در آینده دارد. سیستم ایمنی نقش بسیار مهمی در پاسخ به لنفوم‌ها دارد و نشان داده شده است که اختلال در عملکرد این سیستم نقش بسزایی در بیماری‌زایی و پیشرفت لنفوما ایفا می‌کند(۳).

1-International Prognostic Index Score
2- low-Intermediate Risk
3-High-Risk
4-Performance Status

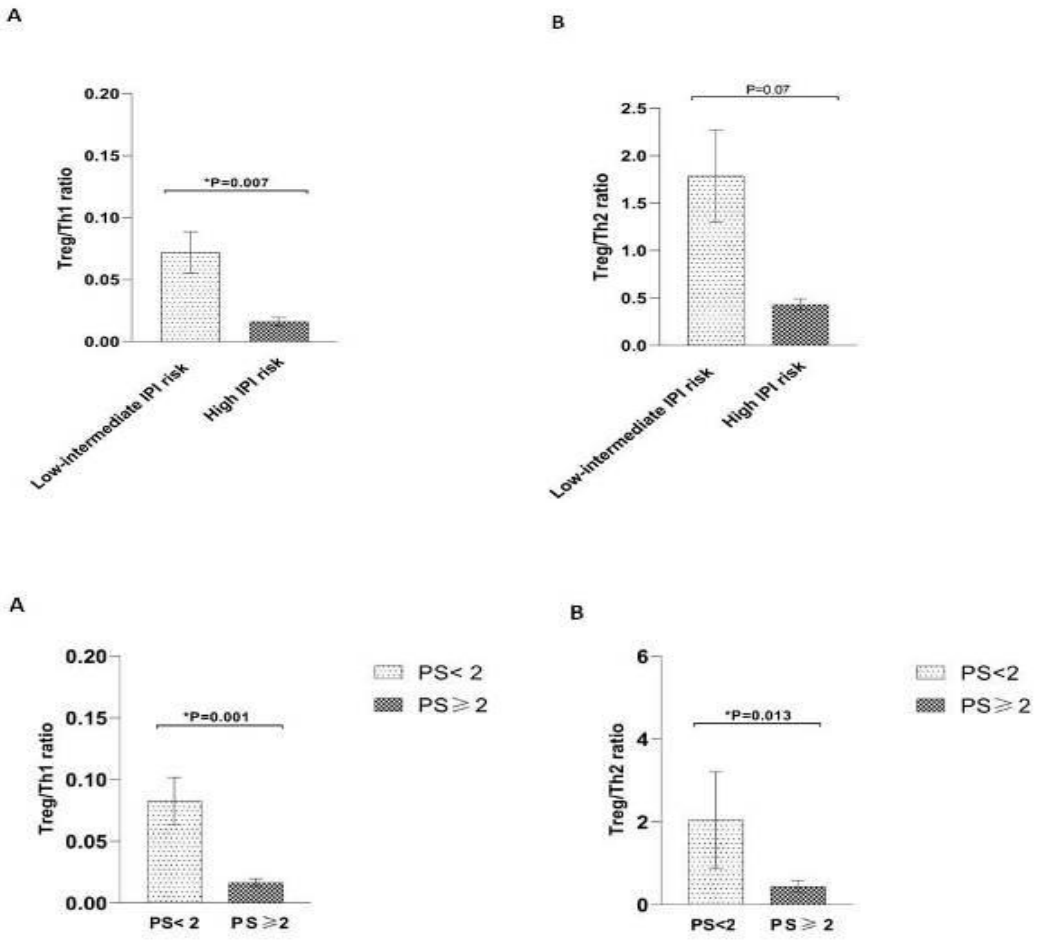
جدول ۱: خصوصیات دموگرافیک و ویژگی‌های بالینی بیماران هاچکین لنفوما

متغیرها	تعداد بیماران لنفوم هوچکین(۴۷ بیمار)
سن (سال)	
میانگین±انحراف معیار(SD)	۳۸/۶۸±۱۳/۰۸
محدوده(سال)	۲۳-۸۳
جنسیت	
مرد(درصد)	۳۱ (۶۵/۹)
زن (درصد)	۱۶ (۳۴/۱)
ویژگی های آزمایشگاهی	میانگین ± انحراف معیار
تعداد گلبولهای سفید (WBC) ($\times 10^3$/mL)	۶/۳۶±۲/۸۱
تعداد پلاکت ($\times 10^3$/mL)	۲۲۸/۴۸±۹۱/۱۴
درصد لنفوسیت	۳۴±۱۲/۲۵
درصد نوتروفیل	۵۸/۷۵±۱۲/۲۵
میزان هموگلوبین (g/dL)	۱۲/۸۵±۲/۷۱
سرعت رسوب گلبولهای قرمز (ESR) (mm/h)	۲۷/۸۹±۲۴/۱۶
میزان لاکتات دهیدروژناز (LDH) (U/L)	۳۳۱/۱±۱۲۷/۷
میزان نیتروژن اوره خون (BUN) (mg/dL)	۱۴/۵۳±۴/۴۹
میزان کراتینین (mg/dL)	۰/۹۴±۰/۱۷
وضعیت بیماری	تعداد(درصد)
بیماران جدید (new case)	۱۰ (۲۱/۳)
بیماران در فاز بهبودی (remission)	۲۴ (۵۱/۱)
بیماران در فاز عود بیماری (relapse)	۱۳ (۲۷/۶)
علائم B (B symptom)	
بله	۲۸ (۵۹/۶)
خیر	۱۹ (۴۰/۴)
درگیری گره ها (Nodal involvement)	
درگیری گرهی (Nodal involvement)	۴۲ (۸۹/۴)
درگیری خارج گرهی (Extra-nodal involvement)	۰ (۰)
درگیری گرهی + درگیری خارج گرهی ($Nodal_+$ Extra-nodal involvement)	۵ (۱۰/۶)
مرحله بیماری (stage)	
مرحله ۱ تا ۲ (stage I-II)	۲۱ (۴۴/۷)
مرحله ۳ تا ۴ (stge III-IV)	۲۶ (۵۵/۳)
وضعیت پرفورمانس (PS)	
پرفورمانس کمتر از ۲ (PS<2)	۲۷ (۵۷/۴)
پرفورمانس بیشتر و یا مساوی ۲ (PS≥2)	۲۰ (۴۲/۶)
امتیاز شاخص بین المللی پیش آگهی (IPI score)	
پایین (low) (score 0-1)	۲۰ (۴۲/۶)
متوسط (intermediate) (score 2-3)	۲۳ (۴۸/۹)
بالا (high) (score 3-4)	۴ (۸/۵)
نتیجه بیماری(Disease outcome)	
بهبود	۴۰ (۸۵/۱)
عود	۴ (۸/۵)
مرگ	۳ (۶/۴)

WBC= white blood cells, Hb= hemoglobin, ESR= erythrocyte sedimentation rate, LDH= lactate dehydrogenase, BUN=Blood urea nitrogen, IPI score=International prognostic index score



شکل ۳: مقایسه نسبت فراوانی Treg/Th1 (شکل A) و Treg/Th2 (شکل B) در بیماران لنفوم هاچکین در فازهای مختلف بیماری. کلیه داده‌ها به صورت میانگین±انحراف‌معیار نشان داده شده‌اند(p<۰/۰۵)



شکل ۴: مقایسه نسبت فراوانی Treg/Th1(شکل A) و Treg/Th2(شکل B) در بیماران لنفوم هاچکین بر اساس دو فاکتور پیش آگهی دهنده مهم IPI risk (شکل A) و PS (شکل B). کلیه داده ها بصورت میانگین± انحراف‌معیار نشان داده شده اند(p<۰/۰۵)

وجـود کلون‌هـای اختصاصـی سـلول T ضـد تومور در خون محیطی بیماران مبتلا بـه بـدخیمی‌های لنفوئیدی مانند DLBCL نشان داده شده اسـت، امـا ایـن لنفوسیت‌های T اغلب قادر به ایجـاد یـک پاسـخ ایمنـی ضدتومور مؤثر نیستند(۱۹). دلیل این پدیـده مشـخص نیسـت، امـا ممکـن اسـت بـه دلیـل عـدم پاسـخگویی لنفوسیت‌های T(آنرژی) و هم‌چنین ناشـی از تغییـر در فراوانی زیر گروه‌های سلول‌هایT یاریگر(T helper) به عنـوان یکـی از مکانیسـم‌های فـرار تومـور از دسـت سیستم ایمنی باشد. در واقع، سـلول‌های لنفـوم ممکـن است برای فرار از مکانیسم‌های نظـارت ایمنـی کـه بـه اسـتقرار و پیشـرفت آنهـا کمـک می‌کنـد، تعـادل زیـر جمعیت‌هـای لنفوسـیت‌های T یـاریگر را تغییـر بدهنـد. توزیع زیرجمعیت‌های مختلف T یاریگر در بدخیمی‌ای لنفـاوی بـه طـور کامـل بررسـی نشـده اسـت و پژوهش‌های بسـیار محـدودی در مـورد فراوانـی ایـن سلول‌ها و هم‌چنین نسبت زیر جمعیت‌های مختلف آنها در بیماران لنفوما هـم در ریـزمحیط تومـور و هـم در خون محیطی این بیماران انجام شده است، لـذا در ایـن مطالعه، نسبت سلول‌های Treg به Th1 (Treg/Th1) و نیز نسبت سلول‌های Treg بـه Th2 (Treg/Th2) را در خـون محیطی بیماران مبتلا به لنفوم هاچکین که در فازهـای مختلف بیماری هستند(موارد جدید، بهبود یافته و عود کـرده) و ارتبـاط آنهـا بـا پیش‌آگهـی بیمـاری و پارامترهای بالینی بیماران ارزیابی کردیم.

نتـایج نشـان دادنـد کـه نسـبت لنفوسـیت‌های Treg/Th1 در موارد بهبود یافته و عود کرده در مقایسه با موارد جدید و هم‌چنین موارد عود کرده در مقایسـه با موارد بهبود یافته کاهش معنی‌داری یافته اسـت. در مـورد نسـبت لنفوسـیت‌های Treg/Th2 نیـز کـاهش معنی‌دار آنها در موارد بهبـود یافتـه و عـود کـرده در مقایسه با موارد جدید مشـاهده شـد. هم‌چنـین، بـا در نظر گرفتن پارامتر امتیـاز شـاخص بـین المللـی پـیش آگهی ، نسبت سلول‌های Treg/Th1 در بیماران لنفوم در گروه با ریسک کم ـ متوسط بیشتر از گروه با ریسـک بالا بود. به علاوه، افزایش نسبت سـلول‌های Treg/Th1 و Treg/Th2 در بیماران لنفـوم هـاچیکین بـا وضـعیت پرفورمانس کمتر از ۲ مرتبط بود.

داده‌های موجود در مورد اهمیـت جمعیت‌هـای مختلف لنفوسـیت‌های T در بیمـاران لنفومـا و ارتبـاط آنها با پیش‌آگهـی بیمـاری بسـیار محـدود می‌باشـد و گاهی نتایج ضد و نقیضـی هـم مشـاهده می‌شـود. در حالی که برخی پژوهش‌ها ارتباط مستقیم بین افـزایش تعـداد لنفوسـیت‌های Treg و پیش‌آگهـی خـوب در بیمـاری لنفومـا را نشـان می‌دهـد(۱۷ و ۱۶، ۱۳)، پژوهش‌های اندکی وجود دارد که ارتباط معکوس بـین تعداد لنفوسیت‌های Treg و پیش آگهی بیماری را بیـان می‌کند(۸).

در دو مطالعه قبلی که به وسـیله همـین گـروه انجام شد مشخص گردیـد کـه فراوانـی لنفوسـیت‌های Treg و هم‌چنین Th2 در بیماران لنفوم هوچکین در فاز عود بیماری کاهش معنـی‌داری در مقایسـه بـا مـوارد بهبود یافته و نیز موارد جدید دارد که نشان دهنده این مطلب است که کاهش این دسته از لنفوسیت‌ها با پـیش

آگهی بد بیماری مرتبط است(۱۵ و۱۴). هم‌چنین این پژوهش‌ها تفاوت معنی‌داری در رابطه با تغییر در فراوانی لنفوسیت‌های Th1 در فازهای مختلف بیماران لنفوم هوچکین نشان ندادند.

اهمیت بالینی Tregs در بیماران لنفوم هنوز مبهم هست. با توجه به نقش حیاتی Tregs در بدخیمی‌های خونی، وانگ و همکاران چهار نوع Tregs در بیماران لنفوم بدخیم پیشنهاد کردند(۱۲). آنها نشان دادند که لنفوسیت‌های Treg در برخی شرایط می‌توانند خاصیت ضد توموری داشته باشند و موجب حذف سلول‌های سرطانی شوند. بنابراین می‌توان نتیجه‌گیری کرد که افزایش تعداد آنها با پیش آگهی خوب بیماری همراه است(۱۲). در تأیید این فرضیه، لیندکوویست و همکاران نشان دادند که هر دو گروه لنفوسیت‌های CD4+FOXP3- و CD4+ FOXP3+ از بیماران مبتلا به بدخیمی سلول B نشانگرهای سیتولیتیک مانند FasL و CD107a را بیان می‌کنند و قادر به کشتن لنفوسیت‌های B لوسمیک اتولوگ از طریق مکانیزم‌های وابسته به گرانزایم و القا اپوپتوز هستند(۲۰ و۱۱). هم‌چنین، گریگورویچ و همکاران نشان دادند که لنفوسیت‌های Treg انسانی می‌توانند تکثیر سلول‌های لنفوم B را سرکوب کنند(۲۱). بر این اساس، ممکن است که Tregs با عملکرد سیتوتوکسیسیتی و دخالت در تنظیم رشد و بقای سلول‌های B بدخیم، به طور مستقیم در پاتوژنز لنفوم سلول B نقش داشته باشند. از این رو، با توجه به پژوهش‌های جدید به نظر می‌رسد که افزایش تعداد آنها ممکن است برای بیماران لنفوم مفید باشد(۲۳ و۲۲)، که با آنچه که عموماً برای تومورهای جامد(solid) پذیرفته شده است متفاوت است.

در مورد اهمیت لنفوسیت‌های Th2 در پاسخ ایمنی ضد توموری در خصوص بیماران لنفوما هم اطلاعات بسیار محدود می‌باشد. شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهد لنفوسیت‌های Th2 می‌توانند از طریق تولید سیتوکین IL-4 باعث لیز سلول‌های توموری شوند(۲۵ و ۲۴، ۱۸). در تأیید این مطلب، شرک و همکاران در ۸۷ بیمار cHL نشان دادند که جمعیت غالب در محیط اطراف تومور عمدتاً لنفوسیت‌های Treg و Th2 می‌باشد و افزایش نسبت Treg/Th2 در محیط اطراف تومور با کاهش disease free survival یا DFS در بیماران همراه است.

با توجه به نقش مفید احتمالی لنفوسیت‌های Th2 دربیماران لنفوم، در یک کارآزمایی بالینی فاز دوم که به وسیله کورتز و همکاران انجام شده، نقش ضد توموری IL-4 (به صورت زیر جلدی تجویز شده است) برای بیماران لنفوم غیر هوچکین عودکننده و مقاوم نشان داده شد، اگرچه نرخ پاسخ کلی مطلوب به دست نیامد(۲۷). نتایج پژوهش‌های اخیر و هم‌چنین نتایج حاصل از مطالعه قبلی(۱۵)، ممکن است بینش جدیدی در مورد این واقعیت ارایه دهد که لنفوسیت‌های Th2 $IFN\text{-}\gamma^{-}/IL\text{-}4^{+}$ موجود در خون محیطی احتمالاً به ایمنی ضد تومور در لنفوم کمک می‌کنند. بنابراین،سطح بالای سلول‌های Th2 $IFN\text{-}\gamma^{-}/IL\text{-}4^{+}$ را

می‌توان با پیش آگهی مطلوب، بهبودی پایدار و میـزان کمتر عود این بیماران مرتبط دانست.

یکی از محدودیت‌های موجود در ایـن مطالعـه، کمبود تعداد بیماران در خصوص بیمارانی که در فـاز عود بیماری بودند می‌باشد. لذا پیشنهاد می‌شود که در پژوهش‌های بعـدی، بعـد از بررسـی ایـن سـلول‌ها در بیمـاران جدیـد، تغییـرات در نسـبت زیـر گروههـای مختلـف لنفوسـیت‌های T بعـد از شـیمی درمـانی و در صورت عود بیماری، در زمـان عـود در ایـن بیمـاران بررسی شود. هم‌چنین، مطالعـه زیـر گروههـای دیگـر لنفوسیت‌های T در خصوص جمعیت $CD8^+$ T در ایـن بیماران و ارتباط آنها با پیشرفت بیمـاری و پاسـخ بـه درمان نیز می‌تواند مفید باشد. در کنار این پیشنهادات، بررسی فراوانی جمعیت‌هـای مختلـف لنفوسـیت‌های T در گروههای لنفاوی موضع تومور و مقایسه فراوانـی آنها با خون محیطی نیز توصیه می‌شود، زیرا می‌تواند اطلاعـات مفیـدی در مـورد اهمیـت زیـر مجموعـه‌های مختلـف لنفوسـیت‌های T در پـاتوژنز بیمـاری لنفـوم هوچکین در اختیار ما قرار دهد.

نتیجه‌گیری

نتایج این مطالعه نشـان داد کـه کـاهش نسـبت لنفوسـیت‌های Treg/Th1 و Treg/Th2 بـا پاسـخ بهتـر نسـبت بـه درمـان و هم‌چنـین performance بهتـر در بیمـاران لنفـوم هـاچکین همـراه اسـت. افـزایش تعـداد بیمـاران و هم‌چنـین مطالعـه زیـر گروه‌هـای دیگـر لنفوسیت‌های T به خصـوص جمعیـت $CD8^+$ T در ایـن بیماران و ارتباط آنها با پیشرفت بیمـاری و پاسـخ بـه درمان و در کنـار آنهـا، مطالعـه جمعیت‌هـای مختلـف لنفوسیت‌های T در گره‌های لنفاوی موضع تومور نیز می‌تواند مفید باشد.

تقدیر و تشکر

نتـایج ایـن مقالـه برگرفتـه از طـرح پـژوهش مصـوب معاونـت پژوهشـی دانشـگاه علـوم پزشـکی شیراز با کد اخلاق IR.SUMS.REC.1396.S168 می‌باشد.

REFERENCES

1.Shankland KR, Armitage JO, Hancock BW. Non-hodgkin lymphoma. The Lancet 2012; 380(9844): 848-57.
2.Wang HW, Balakrishna JP, Pittaluga S, Jaffe ES. Diagnosis of Hodgkin lymphoma in the modern era. British Journal of Haematology 2019; 184(1): 45-59.
3.Kumar D, Xu ML. Microenvironment cell contribution to lymphoma immunity. Frontiers in Oncology 2018; 12: 288.
4.D'Arena G, Vitale C, Coscia M, Festa A, Di Minno NMD, De Feo V, et al. Regulatory T Cells and Their Prognostic Relevance in Hematologic Malignancies .Journal of Immunology Research 2017 ;2017: 1832968.
5.Kobayashi N, Hiraoka N, Yamagami W, Ojima H, Kanai Y, Kosuge T, et al. FOXP3+ regulatory T cells affect the development and progression of hepatocarcinogenesis. Clinical Cancer Research 2007; 13(3): 902-11.
6.Curiel TJ, Coukos G, Zou L, Alvarez X, Cheng P, Mottram P, et al. Specific recruitment of regulatory T cells in ovarian carcinoma fosters immune privilege and predicts reduced survival. Nature Mmedicine 2004; 10(9): 942-9.
7.Bates GJ, Fox SB, Han C, Leek RD, Garcia JF, Harris AL, et al. Quantification of regulatory T cells enables the identification of high-risk breast cancer patients and those at risk of late relapse. Journal of Clinical Oncology 2006; 24(34): 5373-80.
8.Chang C, Wu SY, Kang YW, Lin KP, Chen TY, Medeiros LJ, et al. High levels of regulatory T cells in blood are a poor prognostic factor in patients with diffuse large B-cell lymphoma. American Journal of Clinical Pathology 2015; 144(6): 935-44.
9.Koenecke C, Ukena SN, Ganser A, Franzke A. Regulatory T cells as therapeutic target in Hodgkin's lymphoma. Expert Opinion on Therapeutic Targets 2008; 12(6): 769-82.
10.Lee NR, Song EK, Jang KY, Choi HN, Moon WS, Kwon K, et al. Prognostic impact of tumor infiltrating FOXP3 positive regulatory T cells in diffuse large B-cell lymphoma at diagnosis. Leukemia & Lymphoma 2008; 49(2): 247-56.
11.Lindqvist CA, Loskog AS. T regulatory cells in B-cell malignancy - tumour support or kiss of death? Immunology 2012; 135(4): 255-60.
12.Wang J, Ke XY. The four types of Tregs in malignant lymphomas. Journal of Hematology & Oncology 2011; 4: 50.
13.Carreras J, Lopez-Guillermo A, Fox BC, Colomo L, Martinez A, Roncador G, et al. High numbers of tumor-infiltrating FOXP3-positive regulatory T cells are associated with improved overall survival in follicular lymphoma. Blood 2006; 108(9): 2957-64.
14.Dehghani M, Kalani M, Golmoghaddam H, Ramzi M, Arandi N. Aberrant peripheral blood CD4(+) CD25(+) FOXP3(+) regulatory T cells/T helper-17 number is associated with the outcome of patients with lymphoma. Cancer Immunology, Immunotherapy: CII 2020; 69(9): 1917-28.
15.Dehghani M, Ramzi M, Kalani M, Golmoghaddam H, Arandi N. Higher peripheral blood IFN-γ-/IL-4+ Th2 lymphocytes are associated with lower rate of relapse in patients with lymphoma. Immunological Investigations 2022; 51(2): 452-63.
16.Dehghani M, Sharifpour S, Amirghofran Z, Zare HR. Prognostic significance of T cell subsets in peripheral blood of B cell non-Hodgkin's lymphoma patients. Medical Oncology 2012; 29(4): 2364-71.
17.Głowala-Kosińska M, Chwieduk A, Nieckula J, Saduś-Wojciechowska M, Grosicki S, Rusin A, et al. Association of circulating regulatory T cell number with the incidence and prognosis of diffuse large B-cell lymphoma. European Journal of Haematology 2013; 91(2): 122-8.
18.Chraa D, Naim A, Olive D, Badou A. T lymphocyte subsets in cancer immunity: friends or foes. Journal of Leukocyte Biology 2019; 105(2): 243-55.
19.Haabeth OA, Bogen B, Corthay A. A model for cancer-suppressive inflammation. Oncoimmunology 2012; 1(7): 1146-55.
20.Lindqvist CA, Christiansson LH, Thörn I, Mangsbo S, Paul-Wetterberg G, Sundström C, et al. Both CD4+ FoxP3+ and CD4+ FoxP3- T cells from patients with B-cell malignancy express cytolytic markers and kill autologous leukaemic B cells in vitro. Immunology 2011; 133(3): 296-306.
21.Grygorowicz MA, Biernacka M, Bujko M, Nowak E, Rymkiewicz G, Paszkiewicz-Kozik E, et al. Human regulatory T cells suppress proliferation of B lymphoma cells. Leukemia & Lymphoma 2016; 57(8): 1903-20.
22.Maharaj K, Uriepero A, Sahakian E, Pinilla-Ibarz J. Regulatory T cells (Tregs) in lymphoid malignancies and the impact of novel therapies. Frontiers in Immunology 2022; 13: 943354.

23.Menéndez V, Solórzano JL, Fernández S, Montalbán C, García JF. The hodgkin lymphoma immune microenvironment: turning bad news into good. Cancers 2022; 14(5): 1360.
24.Ellyard JI, Simson L, Parish CR. Th2-mediated anti-tumour immunity: friend or foe? Tissue Antigens 2007; 70(1): 1-11.
25.Lorvik KB, Hammarström C, Fauskanger M, Haabeth OA, Zangani M, Haraldsen G, et al. Adoptive Transfer of Tumor-Specific Th2 cells eradicates tumors by triggering an in situ inflammatory immune response. Cancer Research 2016; 76(23): 6864-76.
26.Schreck S, Friebel D, Buettner M, Distel L ,Grabenbauer G, Young LS, et al. Prognostic impact of tumour-infiltrating Th2 and regulatory T cells in classical Hodgkin lymphoma. Hematological Oncology 2009; 27(1): 31-9
27.Kurtz DM, Tschetter LK, Allred JB, Geyer SM, Kurtin PJ, Putnam WD, et al. Subcutaneous interleukin-4 (IL-4) for relapsed and resistant non-Hodgkin lymphoma: a phase II trial in the North Central Cancer Treatment Group, NCCTG 91-78-51. Leukemia & Lymphoma 2007; 48(7): 1290-8.

Armaghane-danesh, Yasuj University of Medical Sciences Journal (YUMSJ)

Original Article

Studying the Frequency Ratio of Treg/Th1 and Treg/Th2 Lymphocytes in Hodgkin's Lymphoma Patients and its Relationship with Disease Prognosis

Arandi N[1*], Dehghani M[1,2], Ramzi M[1,2], Gol Moghadam H[3], Rezaei N[1], Movayed V[1], Kalani M[4]

[1]Hematology Research Center, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran, [2]Department of Bone Marrow Transplantation, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran, [3]Department of Immunology, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran, [4]Ostad Alborzi Microbiology Research Center, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

Received: 25 Jul 2022 Accepted: 02 Jan 2023

Abstract:

Background & aim: CD4+CD25+FOXP3+ regulatory T cells (CD4+CD25+FOXP3+ Tregs) are a group of T lymphocytes that play an important role in regulating immune system responses by suppressing the activity of other T cells and establishing homeostasis in the immune system. be. Th1 and Th2 cells are another group of CD4+ cells that play an important role in the formation of inflammatory responses. Considering the important role of Treg, Th1 and Th2 cells in immune responses in patients with lymphoma, the present study investigated the frequency of Treg/Th1 and Treg/Th2 lymphocytes in Hodgkin's lymphoma patients who were in different phases of the disease (new patients, patients in recovery phase and patients in the relapse phase) and their relationship with disease prognosis.

Methods: In the present cross-sectional descriptive study, 47 Hodgkin's lymphoma patients including 10 new cases, 24 remission cases and 13 relapsed cases were included in the study. Due to the limited number of patients with Hodgkin's lymphoma, all eligible patients who referred to the hematology and oncology department of Shahid Motahari Clinic and Amir Hospital between 2019 and 2017 were included in the study. The frequency of Treg, Th1 and Th2 lymphocytes in peripheral blood was measured with the help of flow cytometry method and then the ratio of Treg/Th1 and Treg/Th2 populations was determined. Collected data were analyzed using Mann-Whitney and Croxall-Wallis tests. P value less than 0.05 was considered significant.

Results: The results indicated that the ratio of Treg/Th1 lymphocytes in recovered cases (0.025%) and relapsed cases (0.007%) compared to new cases (0.16%) (respectively with p<0.001* and p<0.001*) and relapsed cases were significantly reduced compared to recovered cases (p*=0.023). Regarding the ratio of Treg/Th2 lymphocytes, their significant decrease was observed in recovered cases (0.43%) and relapsed (0.34%) compared to new cases (4.27%) (p<0.001, respectively). * and p<0.001*). Also, taking into account the International Prognostic Index (IPI) score parameter, the ratio of Treg/Th1 cells in lymphoma patients in the low-moderate risk group was higher than the high-risk group (median). 0.031% versus 0.013%, p=0.007*). In addition, the ratio of Treg/Th1 and Treg/Th2 cells in Hodgkin's lymphoma patients was higher in the group with performance status (PS) less than 2 (PS<2) than in the group with performance status equal to or greater than 2 (PS≥2). The median of 0.036% versus 0.013%, p=0.001 and 0.78% versus 0.37%, p=0.013) respectively.

Conclusion: The results of the present study indicated that an increase in the ratio of Treg/Th1 and Treg/Th2 lymphocytes is related to better response to treatment and better prognosis in Hodgkin's lymphoma patients.

Keywords: Lymphoma, Treg lymphocytes, Th1 lymphocytes, Th2 lymphocytes, Prognosis

***Corresponding author: Arandi N**, Department of Immunology, Hematology Research Center, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

Email: arandin@sums.ac.ir

Please cite this article as follows: Arandi N, Dehghani M, Ramzi M, Gol Moghadam H, Rezaei N, Movayed V, Kalani M. Studying the Frequency Ratio of Treg/Th1 and Treg/Th2 Lymphocytes in Hodgkin's Lymphoma Patients and its Relationship with Disease Prognosis. Armaghane-danesh 2022; 28(1): 59-73.