

PACAP és más bioaktív faktorok vizsgálata myeloma multiplexes betegek vérplazma mintáiban

Tóth Tünde¹, Alizadeh Hussain², Faludi Péter³, Kemény Ágnes^{4,5}, Csalódi Renáta², Heller Sára¹, Kiss Dorina¹, Horváth Miklós¹, Reglődi Dóra¹, Polgár Beáta⁶, Tamás Andrea¹

*¹Anatómiai Intézet, MTA-PTE PACAP Munkacsoport, ²I. sz. Belgyógyászati Klinika, Hematológiai Tanszék, ³Élettani Intézet, Molekuláris Neuroendokrinológiai Kutatócsoport, ⁴Farmakológiai és Farmakoterápiás Intézet, ⁵Orvosi Biológiai Intézet, ⁶Orvosi Mikrobiológiai és Immunitástani Intézet
Általános Orvostudományi Kar, Pécsi Tudományegyetem
Pécs, Magyarország*

e-mail: toth.tundi206@gmail.com

Az immunmoduláns tulajdonságokkal is rendelkező hipofízis adenilát-cikláz aktiváló polipeptid (PACAP) esetében in vitro, in vivo és klinikai kutatásokban igazolták a fehérje antitumor és vesevédő hatását myeloma multiplexben. A PACAP számos proinflammatorikus faktor termelésének szabályozásában vesz részt (pl. TNF- α , IL-6, MIP-1 α), befolyásolhatja a myeloma sejtek által módosított csontvelői mikrokörnyezet bonyolult citokin hálózatát, ezáltal hatással lehet a betegség progressziójára és a különböző szervkárosodások kialakulására. Korábbi vizsgálataink során igazoltuk, hogy a myeloma multiplexes betegek plazma PACAP szintje alacsonyabb az egészséges kontrollokhoz

képest. Kimutattuk, hogy a remisszióban lévő, Revised International Staging System alapján alacsonyabb stádiumú, alacsonyabb plazmasejtarányú, valamint lenalidomid alapú kombinációs terápiában részesült páciensek PACAP értékei magasabbak.

Kutatásunk célja a kezelt myeloma multiplexes betegek plazma PACAP-38 szintjének vizsgálata ELISA módszer segítségével, valamint különböző bioaktív faktorok (IFN- γ , IL-2, IL-3, IL-6, IL-9, IL-10, IL-17A, MIP-1 α , TNF- α , TGF- α) analízise Luminex assay alkalmazásával (beteg: n=29; kontroll: n=10). Vizsgálatunkban arra kerestünk választ, hogy a klinikai paraméterektől függően változnak-e a különböző kemokinek és citokinek plazmaszintjei, valamint értékeik korrelálthatók-e a PACAP-38 szintjének változásával.

Az eredmények közül a plazmasejtek proliferációját, migrációját és túlélését segítő, osteoclast aktivátor makrofág gyulladásos protein (MIP)-1 α -ra fókuszálva kimutattuk, hogy a kemokin a magasabb plazmasejtarányú, vesebetegségben szenvedő páciensek esetében emelkedik. Értéke pozitív összefüggést mutat a szérum kreatinin az IFN- γ , az IL-3, az IL-9, az IL-17A és a TNF- α mennyiségével. Vesebeteg és aktív betegségben szenvedő páciensek esetében a PACAP-38 és a MIP-1 α negatív korrelációját tudtuk igazolni.

Jelen vizsgálatunkban a rosszabb prognózissal járó emelkedett MIP-1 α szintek PACAP-pal való negatív korrelációja is megerősíti azt a feltételezést, hogy ezen neuropeptidnek is fontos szerepe lehet a betegség következtében kialakuló csontvelői mikrokörnyezet megváltozott faktorexpressziójában, valamint a vesekárosodás kialakulásában, mely patomechanizmusok feltérképezésére további vizsgálatokat tervezünk.

Kulcsszavak: PACAP, myeloma multiplex, MIP-1 α



Investigation of PACAP and other bioactive factors in plasma samples of patients with multiple myeloma

Tünde Tóth¹, Hussain Alizadeh², Péter Faludi³, Ágnes Kemény^{4,5}, Renáta Csalódi², Sára Heller¹, Dorina Kiss¹, Miklós Horváth¹, Dóra Reglődi¹, Beáta Polgár⁶, Andrea Tamás¹

¹Department of Anatomy, MTA-PTE PACAP Research Team, Centre for Neuroscience, ²1st Department of Medicine, Division of Hematology, ³Department of Physiology, Molecular Neuroendocrinology Research Group, ⁴Department of Pharmacology and Pharmacotherapy, ⁵Department of Medical Biology, ⁶Department of Medical Microbiology and Immunology Medical School, University of Pécs Pécs, Hungary

e-mail: toth.tundi206@gmail.com

The pituitary adenylate-cyclase activating polypeptide (PACAP) is a multifunctional neuropeptide with well known immunomodulatory properties. The beneficial effect of PACAP on renal function in myeloma patients and its successful use as an antitumor agent has been demonstrated in a number of in vivo, in vitro and clinical studies. PACAP is involved in the regulation of proinflammatory factors (e.g., TNF- α , IL-6, MIP-1 α) and may affect the complex cytokine network of the bone marrow microenvironment, thereby affecting disease progression and development of various end organ damage. In our previous studies, we demonstrated that plasma PACAP levels were significantly decreased in patients with multiple myeloma compared to

healthy controls. We have shown that patients in remission, in the lower stage of the Revised International Staging System, with lower plasma cell ratio, and individuals who received lenalidomide-based combination therapy had higher PACAP plasma levels.

The aim of our study was to investigate the plasma PACAP-38 levels of treated patients with multiple myeloma using ELISA method, as well as various bioactive factors (IFN- γ , IL-2, IL-3, IL-6, IL-9, IL-10, IL-17A, MIP-1 α , TNF- α , TGF- α) with Luminex assay (patient:n=29; control:n=10). We correlated the changes of the factor levels with different laboratory and clinical parameters (clinical scores, different therapies) and PACAP-38 levels.

Focusing on the osteoclast activator macrophage inflammatory protein(MIP)-1 α -which promotes the proliferation, migration, and survival of plasma cells-we have shown that this chemokine's level is elevated in patients with higher plasma cell counts and renal disease. Its value is positively correlated with the amount of serum creatinine and the following cytokines:IFN- γ , IL-3, IL-9, IL-17A, TNF- α . A negative correlation between PACAP-38 and MIP-1 α could be demonstrated in patients with active disease and renal impairment.

In our study, the negative correlation of elevated MIP-1 α levels with PACAP confirms the hypothesis that this neuropeptide may play an important role in the altered factor expression of the bone marrow microenvironment and in the development of renal damage.

Keywords: PACAP, multiple myeloma, MIP-1 α