Współczesna Onkologia (2003) vol. 7; 9 (656–661)

Autorzy pracy dokonali analizy współczesnej wiedzy na temat roli rozpuszczalnego receptora dla interleukiny 2 (sIL-2Rα) w monitorowaniu przebiegu choroby rozrostowej i uzyskiwanej odpowiedzi na leczenie przeciwnowotworowe. sIL-2Rα stanowi podjednostkę alfa receptora błonowego dla interleukiny 2, obecną w płynach ustrojowych po jej uwolnieniu z powierzchni komórki. Podwyższone stężenia sIL-2Rα stwierdzono w większości schorzeń rozrostowych układu krwiotwórczego oraz niektórych nowotworach litych, zwykle w uogólnionej fazie choroby. Chociaż pochodzenie i znaczenie biologiczne wysokich stężeń sIL-2Rα nie jest jasne, dowiedziono istotnej roli oznaczania poziomu sIL-2Rα w diagnostyce wielu typów nowotworów oraz prognozowaniu ostatecznego wyniku ich leczenia. Kliniczne znaczenie monitorowania poziomu sIL-2Rα w surowicy krwi pacjentów onkologicznych było przedmiotem badań niewielu autorów, a wyniki ich doniesień nie są jednoznaczne. Poza oceną przydatności klinicznej oznaczania sIL-2Rα w nowotworach, występujących zarówno u dorosłych, jak i u dzieci, praca zawiera szczegółową analizę wpływu różnych czynników na poziom sIL-2Rα oznaczany w surowicy krwi. Zwrócono szczególną uwagę na wpływ wieku chorego oraz takich składowych leczenia onkologicznego, jak znieczulenie ogólne, zabieg operacyjny, infekcja i podaż hematopoetycznych czynników wzrostu, na poziom sIL-2Rα oznaczony w trakcie aktywnej terapii przeciwnowotworowej. Znajomość tych czynników jest niezbędna do właściwego zaplanowania terminów badań sIL-2Rα oraz prawidłowej interpretacji uzyskanych wyników.

Słowa kluczowe: rozpuszczalny receptor dla interleukiny-2, sIL-2Rα, monitorowanie leczenia, wpływ terapii przeciwnowotworowej, choroba nowotworowa, dorośli, dzieci.

Rozpuszczalny receptor dla interleukiny-2

w monitorowaniu przebiegu leczenia choroby nowotworowej – korzyści i ograniczenia

Soluble interleukin-2 receptor in monitoring of the treatment course of malignancies – advantages and limitations

Ewa Bień, Anna Balcerska

Klinika Pediatrii, Hematologii, Onkologii i Endokrynologii AM w Gdańsku

WSTĘP

Poza właściwym i szybkim rozpoznaniem obecności nowotworu w organizmie, niezwykle ważna jest precyzyjna ocena uzyskiwanej odpowiedzi na leczenie – z możliwością pewnego stwierdzenia osiągniętej klinicznej remisji bądź rozwoju wznowy choroby. Spośród biochemicznych markerów, znajdujących zastosowanie w niektórych typach nowotworów, jedynie nieliczne mają wystarczającą swoistość i czułość. Nie ustają więc poszukiwania nowych, doskonalszych wskaźników aktywności procesów rozrostowych, bardziej swoiście związanych z proliferacją odróżnicowanych komórek. Szczególne zainteresowanie wzbudziła w ostatnich latach możliwość wykrywania i ilościowego oznaczania w płynach ustrojowych antygenów różnicowania, po ich uwolnieniu z błony komórkowej [1, 2]. W wielu procesach chorobowych stwierdzono niejednokrotnie ich korelację z aktywnością choroby, przebiegiem i wynikiem leczenia [1–4]. Wśród białek, których ekspresję wykazano na powierzchni komórki nowotworowej i/lub komórki limfoidalnej zaangażowanej w odpowiedź przeciwnowotworową, a których zwiększone poziomy wykryć można w płynach ustrojowych pacjentów z procesem rozrostowym, na szczególną uwagę zasługuje rozpuszczalna forma podjednostki α receptora dla interleukiny-2 (sIL-2Rα).

Receptor dla interleukiny-2 – charakterystyka i funkcja biologiczna

Forma błonowa receptora dla IL-2 (IL-2R)

Spośród receptorów dla czynników wzrostu, receptor dla IL-2 (IL-2R) wyróżnia się unikalną budową. Składa się z co najmniej trzech oddzielnych komponentów błonowych: łańcucha alfa (IL-2Rα), beta (IL-2Rβ) i gamma (IL-2Rγ) [3, 5, 6]. Łańcuchy α, β i γ mogą występować na komórkach w różnych kombinacjach, tworząc receptory o odmiennym stopniu powinowactwa do IL-2 [5]. Stwierdzono, że IL-2Rα wykazuje niski, zaś podjednostki β i γ – średni stopień powinowactwa do IL-2 [7]. Dowiedziono również, że sama obecność podjednostek β i γ jest niewystarczająca do wytworzenia optymalnej odpowiedzi odpornościowej. Wysoki stopień powinowactwa do IL-2 i pełną aktywność biologiczną warunkuje dopiero obecność w kompleksie IL-2R podjednostki α [8, 9]. A tylko receptor o wysokim powinowactwie do IL-2 umożliwia optymalną odpowiedź komórek immunokompetentnych na

The paper summarises the up-to-date knowledge on the role of soluble interleukin-2 receptor (sIL-2Rα) in the monitoring of the clinical course and response to therapy among cancer patients. sIL-2Rα constitutes a subunit α of the membrane receptor for interleukin-2. It is present in body fluids after its release from the cell surface. The increased levels of sIL-2Rα have been stated in a majority of lymphoproliferative haematological disorders as well as in some malignant solid tumours, mainly in a disseminated phase. The precise source and biological significance of high serum levels of sIL-2Rα is not clear, however it has been proved that measurement of sIL-2Rα plays an important role in diagnostics and prognosis in different types of neoplasms.

The studies concerning the problem of the clinical significance of sIL-2Rα in the monitoring of disease course in patients suffering from cancer are not numerous and their results are not always evident. The paper also presents a detailed analysis of main factors influencing the serum level of sIL-2Rα. These factors include the age of individuals and some components of antitumour therapy, such as general anaesthesia, surgical procedures, infection and administration of haematopoietic growth factors. The knowledge about these factors is necessary for proper planning of the dates of sIL-2Rα measurement, as well as for adequate interpretation of the results obtained.

Key words: soluble interleukin-2 receptor, sIL-2Rα, treatment monitoring, the influence of antitumour therapy, neoplastic disease, adults, children.

bardzo małe stężenia tej cytokiny [9]. Co więcej, dowiedziono ostatnio, iż podjednostka α receptora dla IL-2 zwiększa oddziaływanie IL-2 również w stosunku do komórek niezdolnych do ekspresji receptora o wysokim powinowactwie. Dzieje się tak poprzez prezentowanie interleukiny-2 receptorowi błonowemu βγ [10]. Takie międzykomórkowe potęgowanie biologicznego działania IL-2 ma niewątpliwe znaczenie dla przebiegu wszystkich procesów zależnych od tej limfokiny. Zrozumiałe jest więc wystąpienie upośledzenia odpowiedzi odpornościowej w przypadku zaburzonej produkcji IL-2 i/lub jej receptora na komórkach docelowych [6, 9, 11].

U pacjentów, dotkniętych chorobą nowotworową, obecność IL-2Rα obserwuje się nie tylko na prawidłowych, zaktywowanych limfocytach i monocytach, ale również na spoczynkowych komórkach nowotworowych. Szczególnie silną i stałą ekspresję IL-2Rα wykazują komórki blastyczne, uzyskane od chorych z białaczką T-komórkową dorosłych (ATL) oraz białaczką włochatokomórkową (HCL) [9, 12, 13]. Obecność IL-2Rα stwierdzono również na powierzchni komórek białaczkowych u chorych z ANLL [14], B-CLL [11, 15, 16], ALL typu common i preB [17], komórkach NHL B i T-komórkowego [13, 18] oraz komórkach Hodgkina i Reed-Sternberga [13]. Chociaż biologiczne znaczenie IL-2Rα w tych przypadkach nie jest jasne, sugeruje się, że może on odgrywać stymulującą rolę w proliferacji komórek nowotworowych [9, 16, 17].

Rozpuszczalna postać podjednostki α receptora dla IL-2R (s IL-2Rα, Tac peptyd)

Rubin i wsp. jako pierwsi odkryli postać rozpuszczalną receptora dla IL-2, obecną w nadsączach hodowli prawidłowych komórek jednojądrzastych [19]. Wykazano, że do uwalniania dużych ilości sIL-2Rα niezbędna jest wcześniejsza stymulacja antygenowa i mitogenowa komórek [19, 20]. Dokładny mechanizm powstawania rozpuszczalnego peptydu Tac nie jest poznany. Przypuszcza się, że uwalniany jest on z powierzchni komórki wskutek działania enzymów proteolitycznych lub jako wynik alternatywnej transkrypcji receptorowego mRNA, prowadzącej do produkcji niepełnej cząsteczki, bez domeny cytoplazmatycznej i błonowej [7, 19]. Istotnie, sIL-2Rα jest mniejszy od swego błonowego odpowiednika (45 kDa *vs* 55 kDa). Dowiedziono jednak, że zachowuje on zdolność wiązania IL-2 [21].

Poziom sIL-2Rα w surowicy zdrowych dorosłych określony przy pomocy testu ELISA wynosi ok. 100–500 U/ml. Wartości te prawdopodobnie odzwierciedlają prawidłową aktywację komórek odpornościowych, zachodzącą pod wpływem fizjologicznych bodźców antygenowych [19]. U dzieci wykazano dużą zmienność poziomów sIL-2Rα w poszczególnych grupach wiekowych [22]. Nie stwierdzono istotnych różnic w uzyskiwanych wartościach tego antygenu w zależności od płci badanych [4]. Zwiększone poziomy sIL-2Rα w surowicy oraz innych płynach ustrojowych obserwowano w przebiegu szeregu chorób o podłożu autoimmunizacyjnym, zapalnym i infekcyjnym [23–30]. Istnieją koncepcje, iż za wzrost sIL-2Rα w tych patologiach odpowiedzialna jest aktywacja układu immunologicznego, prowadząca do wzmożonej ekspresji i uwalniania sIL-2Rα z pobudzonych komórek odpornościowych.

Kliniczna przydatność sIL-2Rα do monitorowania przebiegu choroby nowotworowej

Ostatnie lata przyniosły prawdziwy rozkwit badań nad kliniczną przydatnością oznaczania sIL-2Rα u pacjentów z chorobą nowotworową. Jednak większość doniesień dotyczy chorych dorosłych i ocenia poziom sIL-2Rα w chwili rozpoznania choroby. Prace analizujące korelację poziomów sIL-2Rα z osiągniętą fazą leczenia i aktyw-

nością nowotworu są nieliczne. Istotny związek poziomu badanego markera z przebiegiem choroby i uzyskiwaną odpowiedzią na leczenie wykazano u pacjentów ze schorzeniami limfoproliferacyjnymi: chłoniakami ziarniczymi i nieziarniczymi, HCL i ATL [31–36]. W chorobie Hodgkina u pacjentów dorosłych [31, 36] stwierdzono, iż podwyższone poziomy sIL-2Rα na początku leczenia obniżały się znacząco w trakcie chemioterapii, wraz z uzyskiwaną kliniczną remisją choroby. Wartości sIL-2Rα charakteryzujące pacjentów, będących w klinicznej remisji (CR), nadal istotnie przewyższały wartości uzyskane po zakończeniu leczenia oraz stwierdzane w grupie kontrolnej zdrowych. W obu pracach wykazano, że poziom receptora powracał do wartości prawidłowych ok. roku po pomyślnie zakończonej terapii onkologicznej. W przypadku wystąpienia nawrotu choroby, stężenie sIL-2Rα wzrastało znacząco w porównaniu z okresem remisji. Wśród pacjentów dorosłych ze złośliwymi nowotworami litymi tylko w niektórych ich typach histologicznych (rak płuc, szyjki i trzonu macicy) wykazano kliniczną użyteczność sIL-2Rα do monitorowania przebiegu procesu nowotworowego [37, 38]. Podobnej korelacji sIL-2Rα z efektem klinicznym prowadzonej terapii, nie udało się wykazać m.in. w przypadku raka żołądka, okrężnicy i sutka [39].

Wśród dostępnych w piśmiennictwie doniesień, tylko jedno ocenia przydatność sIL-2Rα w monitorowaniu przebiegu nowotworów dziecięcych. Bada ono zachowanie się sIL-2Rα u dzieci z zespołem hemofagocytarno-histiocytarnym [40]. Interesujące jest spostrzeżenie autorów, iż poziomy sIL-2Rα oznaczone w momencie diagnozy tego rzadkiego schorzenia były bardzo wysokie, zbliżone do stwierdzanych w białaczce T-komórkowej dorosłych (23 600–75 200 U/ml). Początkowe poziomy badanego markera ulegały istotnemu obniżeniu w trakcie prowadzonej chemioterapii, zbliżając się do wartości prawidłowych dla wieku w okresie CR choroby. Podkreślić należy, iż autorzy w swojej pracy odnosili każdorazowo pomiar sIL-2Rα do zakresu wartości referencyjnych, ustalonego dla danego wieku badanego pacjenta, co wynikało z dowiedzionego przez nich wcześniej istotnego wpływu wieku na poziom sIL-2Rα u dzieci [22]. Mankamentem cytowanego doniesienia jest mała liczebność analizowanej grupy (9 osób) oraz to, że nie wszyscy chorzy byli poddani badaniu we wszystkich trzech ocenianych okresach choroby.

W badaniach własnych, obejmujących grupę 100 dzieci z chorobą nowotworową, wykazano wyraźną współzależność pomiędzy dynamizmem procesu chorobowego a poziomem sIL-2Rα. Zarówno średni poziom receptora, jak i odsetek podwyższonych jego wyników na poszczególnych etapach choroby, odzwierciedlały aktywność nowotworu oraz uzyskiwaną odpowiedź na leczenie cytoreduk-cyjne. Wraz z osiągnięciem przez chorych CR, wyjściowy poziom sIL-2Rα ulegał istotnemu obniżeniu, zaś wystąpieniu progresji nowotworu towarzyszył znaczący wzrost stężenia sIL-2Rα. Uzyskane wyniki badań sugerują, że monitorowanie poziomu sIL-2Rα w surowicy dzieci poddawanych terapii przeciwnowotworowej może stanowić dodatkowy marker aktywności choroby rozrostowej i uzyskiwanej odpowiedzi na leczenie.

Monitorowanie przebiegu choroby nowotworowej za pomocą sIL-2Rα – trudności i ograniczenia

Precyzyjne ustalenie źródła sIL-2Rα w organizmie dotkniętym procesem rozrostowym nie jest proste. Poza kilkoma typami schorzeń nowotworowych, w których dowiedziono niezbicie bezpośredniego wzmożonego uwalniania sIL-2Rα z powierzchni odróżnicowanych komórek (ATL, HCL) [32, 33], w większości nowotworów (zwłaszcza litych) postuluje się pochodzenie sIL-2Rα z pobudzonych komórek limfoidalnych, zaangażowanych w obronę przeciwnowotworową [13, 41]. Zrozumiałe jest więc, że wszystkie zjawiska zdolne dodatkowo stymulować układ odpornościowy pacjenta w trakcie prowadzonego leczenia onkologicznego, mogą w efekcie powodować wzrost wartości oznaczanego markera.

W większości typów nowotworów, zwłaszcza w wysokim stadium zaawansowania, istnieje konieczność stosowania skojarzonego postępowania przeciwnowotworowego. Obejmuje ono wielolekową chemioterapię, napromieniania oraz leczenie chirurgiczne. Tak skonstruowane, często agresywne schematy terapeutyczne, powodują istotne zaburzenia homeostazy immunologicznej chorego. Cierpią na tym zarówno mechanizmy odporności nieswoistej, jak i zintegrowana swoista odpowiedź komórkowa i humoralna [2, 42–45]. Nieuchronnym efektem jest wzrost częstości i ciężkości powikłań infekcyjnych oraz – dla zapobieżenia im – konieczność stosowania wielolekowej terapii wspomagającej [46]. Jej zasadnicze składowe, tj. antybiotyki, leki przeciwgrzybicze i przeciwwirusowe, a przede wszystkim hematopoetyczne czynniki wzrostu, wykazują istotne działanie immunomodulujące. Oceniając więc poziomy sIL-2Rα, uzyskane w trakcie aktywnego leczenia przeciwnowotworowego, należy mieć świadomość potencjalnego wpływu stosowanej terapii i jej powikłań na uzyskiwane wyniki badań.

Wpływ znieczulenia ogólnego na poziom sIL-2Rα

Mechanizmy leżące u podstaw wzrostu sIL-2Rα w surowicy po podaniu leków znieczulenia ogólnego, nie są w pełni poznane. Praca Branda i wsp. [47] wykazała znaczące zmiany ilościowe, dotyczące komórek limfoidalnych krwi obwodowej oraz produkowanych przez nie cytokin, w trakcie prowadzenia znieczulenia ogólnego przy użyciu fentanylu, tiopentalu i izofluranu. Stwierdzony wyraźny wzrost stężenia sIL-2R, IFNγ, IFNα

i TNFα autorzy przypisują zwiększeniu odsetka oraz aktywacji krążących limfocytów T CD8+ i limfocytów B w badanej grupie pacjentów. Późniejsza praca tych autorów [48] wykazała wzmożoną aktywność prozapalną limfocytów T oraz komórek NK krwi obwodowej pacjentów, poddawanych znieczuleniu ogólnemu. Znaczący wzrost poziomu sIL-2Rα oraz IFNγ autorzy wiążą z zaburzeniami w produkcji neurohormonów (zwiększeniu poziomów prolaktyny przy jednoczesnym spadku stężenia kortyzolu).

Wpływ zabiegu chirurgicznego na stężenie sIL-2Rα

Niektórzy autorzy udokumentowali wpływ zabiegu chirurgicznego na poziom sIL-2Rα. Lissoni i wsp. stwierdzili znaczący wzrost stężenia sIL-2Rα w surowicy krwi u pacjentów z rozpoznaniem raka sutka, żołądka, okrężnicy oraz płuc, poddanych operacji radykalnego usunięcia guza [39]. Analizując wyniki badań przeprowadzonych przed oraz 10 dni po zabiegu, autorzy ci obserwowali zwiększenie poziomu sIL-2Rα u 93 proc. pacjentów, przy czym u 60 proc. był to wzrost co najmniej 2-krotny. Interesujące są obserwacje Brivio i wsp., próbujące tłumaczyć pochodzenie zwiększonego poziomu sIL-2Rα po przeprowadzonym rozległym zabiegu chirurgicznym [49]. U 48 pacjentów z chorobą nowotworową i 11 pacjentów z różnymi nienowotworowymi schorzeniami chirurgicznymi, stwierdzono znaczący wzrost pooperacyjnego poziomu sIL-2Rα w porównaniu z poziomem wyjściowym, sprzed zabiegu. Jednocześnie nie obserwowano istotnych zmian ilościowych w zakresie leukocytów i limfocytów krwi obwodowej, ani ich subpopulacji. Autorzy sugerują, że zwiększone pooperacyjne poziomy sIL-2Rα wynikają z zaburzenia funkcji niektórych komórek układu immunologicznego w odpowiedzi na uraz, jakim jest zabieg chirurgiczny. Niewykluczone, iż wzrost stężenia sIL-2Rα, poprzez zmniejszenie biodostępności IL-2, może stanowić istotny mechanizm, odpowiedzialny za indukowaną przez zabieg immunosupresję. Tłumaczyć ona może wystąpienie reaktywacji mikroprzerzutów i rozsiewu nowotworu, mimo makroskopowo radykalnego usunięcia guza. Autorzy rozważają, czy w tej grupie pacjentów nie byłaby wskazana podaż IL-2 w okresie przed- i pooperacyjnym.

Hematopoetyczne czynniki wzrostu (GM-CSF, G-CSF) a poziom sIL-2Rα

Coraz bardziej agresywne postępowanie terapeutyczne we współczesnej onkohematologii wiąże się ze zwiększonym ryzykiem rozwoju licznych powikłań toksycznych. Najbardziej powszechnym z nich pozostaje mielosupresja, a szczególnie leuko- i neutropenia. Występujące w jej następstwie ciężkie komplikacje infekcyjne stanowią poważny problem, zaburzający proces leczenia onkologicznego. Nieplanowane przerwy w chemioterapii i/lub konieczność redukcji dawek stosowanych cytostatyków przyczyniają się do zmniejszenia szans na trwałe wyleczenie chorego. Przezwyciężenie tak poważnego problemu terapeutycznego stało się możliwe dzięki coraz skuteczniejszemu leczeniu wspomagającemu [46]. Nie ma przesady w stwierdzeniu, iż odkrycie i wprowadzenie do praktyki klinicznej dwóch granulopoetyn: G-CSF i GM-CSF odmieniło oblicze onkohematologii, dając lekarzowi onkologowi szersze i bezpieczniejsze możliwości lecznicze. Jak większość cytokin, oba hematopoetyczne czynniki wzrostowe wykazują działanie plejotropowe, przy czym prym w tej mierze wiedzie GM-CSF [50]. Działa on nie tylko na komórki prekursorowe szeregu granulocytarno-makrofagowego, ale również na dojrzałe komórki efektorowe tej linii, zwiększając ich właściwości fagocytarne, wytwarzanie innych cytokin (IL-1, IL-6, G-CSF, TNFα), ekspresję cząsteczek adhezyjnych. W licznych badaniach wykazano istotny efekt immunomodulujący GM-CSF, obejmujący jego aktywujący wpływ na liczbę i funkcję dojrzałych limfocytów oraz wzmagający (wraz z innymi cytokinami) cytotoksyczność komórek NK i LAK. W przeciwieństwie do GM-CSF, G-CSF jest jedną z najbardziej ukierunkowanych w swym działaniu cytokin, regulującą niemal wyłącznie układ granulopoezy. Jednak również i G-CSF może odgrywać rolę w regulacji mechanizmów obronnych organizmu dotkniętego chorobą nowotworową [3, 50].

Dowiedzione immunomodulujące działanie hematopoetycznych czynników wzrostowych nie może pozostać bez wpływu na uzyskiwane poziomy sIL-2Rα, parametru ściśle związanego ze stopniem pobudzenia układu immunologicznego ustroju. Potwierdzeniem tego założenia są prace Kobayashi i wsp. [24], Stasi i wsp. [35], Frydeckiej i wsp. [50], Gautier i wsp. [51], oraz Itala i wsp. [52], wykazujące niezbicie wielokrotny wzrost poziomów sIL-2Rα, w okresie stosowania czynników wzrostu u pacjentów poddawanych chemioterapii z powodu nowotworów złośliwych.

Poziom sIL-2Rα w trakcie infekcji

W licznych pracach dowiedziono, że stężenie sIL-2Rα w surowicy wzrasta znacząco w przebiegu większości stanów zapalnych o etiologii zarówno bakteryjnej, jak i wirusowej, pierwotniakowej czy grzybiczej. Szczególnie wyraźnie wykazano podwyższone stężenie tego receptora u chorych z przewlekłymi wirusowymi zapaleniami wątroby typu B i C [26, 27], zapaleniem trzustki [29], posocznicą u noworodków [30], a także masywnymi urazami i powikłanymi oparzeniami [28]. Stanom tym towarzyszy różnego stopnia miejscowe i/lub ogólne pobudzenie układu immunologicznego organizmu, odpowiedzialne za podwyższenie poziomów sIL-2Rα, oznaczanych w surowicy chorych. Istotnym problemem u pacjentów onkologicznych jest fakt, że w okresie intensywnej chemio- i radioterapii, a zwłaszcza w czasie neutropenii, objawy toczącego się stanu zapalnego mogą być niecharakterystyczne. Może to mieć zasadniczy wpływ na oznaczony w tym

czasie surowiczy poziom sIL-2Rα. Potwierdzono to w badaniach własnych, obejmujących dzieci z nowotworami typowymi dla wieku rozwojowego. U 16 pacjentów, będących w CR choroby, oznaczono poziom sIL-2Rα 2-krotnie: w okresie bez stwierdzanej infekcji oraz w trakcie zakażenia. Bez względu na ciężkość, lokalizację i kliniczną manifestację stanu zapalnego, pacjentów w trakcie infekcji cechował statystycznie znamiennie wyższy poziom sIL-2Rα. Uzyskane wyniki badań własnych pozostają w zgodzie z przytoczonymi wyżej doniesieniami innych autorów i stanowią potwierdzenie istotnego wpływu aktywacji immunologicznej ustroju na poziom sIL-2Rα, uwalnianego z powierzchni komórek odpornościowych. Nakazuje to szczególną ostrożność w interpretacji wyników oznaczeń sIL-2Rα, uzyskanych w trakcie aktywnej terapii u dzieci z chorobą nowotworową.

Wpływ wieku pacjenta na stężenie sIL-2Rα

W rozważaniach nad wpływem poszczególnych czynników na poziom sIL-2Rα w surowicy krwi nie można pominąć wieku badanych. Dane z literatury dowodzą, że poziom sIL-2Rα we krwi ludzi dorosłych, mierzony metodą ELISA, wykazuje względnie stałe wartości, wynosząc od 100 do 500 U/ml. Inaczej rzecz się ma u dzieci i młodzieży. Pierwsze doniesienie, w którym wykazano konieczność ustalenia zakresu wartości referencyjnych dla sIL-2Rα u zdrowych dzieci, pochodzi od Komp i wsp. [22]. Stwierdzili oni, że poziomy sIL-2Rα w surowicy krwi dzieci znacznie przewyższają wartości stwierdzane u ludzi dorosłych, wykazując jednocześnie duże zróżnicowanie w poszczególnych grupach wiekowych. Na podstawie oznaczeń sIL-2Rα we krwi 122 zdrowych dzieci w wieku od 0 (krew pępowinowa) do 15 lat, autorzy ci określili zakres wartości referencyjnych dla sIL-2Rα w różnych przedziałach wiekowych. Szczególnie wysokie poziomy sIL-2Rα stwierdzili u dzieci w wieku poniżej 19 mies., prawdopodobnie jako odzwierciedlenie dynamicznego w tym okresie rozwoju układu immunologicznego ustroju.

Spostrzeżenia te potwierdzono w pracy własnej, analizując poziom sIL-2Rα w grupie 30 zdrowych dzieci (15 dziewcząt i 15 chłopców w wieku od 2,3 do 16,6 lat). Wykazano ścisłą zależność poziomu sIL-2Rα od wieku badanych (współczynnik korelacji R=0,54, p=0,002). Spostrzeżenie to ma ogromne znaczenie praktyczne, bowiem nakazuje precyzyjne dopasowanie grupy porównawczej pod względem wieku do grupy badanej lub każdorazowe odnoszenie uzyskanej wartości sIL-2Rα do górnej wartości zakresu referencyjnego, wyznaczonej dla danego wieku badanego dziecka.

PIŚMIENNICTWO

1. Frydecka I. *Krążące antygeny różnicowania komórkowego jako wykładniki aktywności schorzeń rozrostowych układu chłonnego*. Acta Haematol Pol 1994; XXV: 50-5.
2. Frydecka I. *Zaburzenia funkcji układu odpornościowego u chorych na schorzenia nowotworowe układu krwiotwórczego i limforetikularnego*. Acta Haematol Pol 1997; XXVIII: 40-9.
3. Jakóbisiak M, Gołąb J, Zagożdżon R. *Cytokiny*. W: *Immunologia*. Praca zbiorowa pod red. M. Jakóbisiaka. Wyd. Naukowe PWN; Warszawa 1998; 263-86.
4. Rubin LA, Nelson DL. *The soluble interleukin-2 receptor: biology, function, and clinical application*. Ann Int Med 1990; 113: 619-27.
5. Dmoszyńska A, Roliński J. *Receptor dla interleukiny 2 (IL-2): struktura i czynność*. Acta Haematol Pol 1995; 26: 257-62.
6. Sondel PM. *Tumor immunology and pediatric cancer*. In: *Principles and Practice of Pediatric Oncology*, ed. III. Red. Philip A. Pizzo and David G. Poplac. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia 1997: 103-28.
7. Robb RJ, Kutny RM. *Structure-function relationships for the IL 2-receptor system. IV. Analysis of the sequence and ligand-binding properties of soluble Tac protein*. J Immunol 1987; 139: 855-62.
8. Gutgsell NS, Malek TR. *Formation of high affinity IL-2 receptors is dependent on a nonligand binding region of the α subunit*. J Immunol 1994; 153: 3899-907.
9. Mazur G, Frydecka I. *Interleukina 2 (IL-2) i jej receptor (IL-2R) u osób zdrowych i w różnych stanach chorobowych*. Acta Haematol Pol 1993; 24: 307-13.
10. Eicher DM, Waldmann TA. *IL-2α on one cell can present IL-2 to IL-2Rβ/γ_c on another cell to augment IL-2 signaling*. J Immunol 1998; 161: 5430-7.
11. Burton J, Kay NE. *Does IL-2 receptor expression and secretion in chronic B-cell leukemia have a role in down-regulation of the immune system?* Leukemia 1994; 8: 92-6.
12. Horiuchi S, Koyanagi Y, Yanaka Y, Waki M, Matsumoto A, Zhou YW, Yamamoto M, Yamamoto N. *Altered interleukin-2 receptor α-chain is expressed in human T-cell leukaemia virus type-I-infected T-cell lines and human peripheral blood mononuclear cells o adult T-cell leukaemia patients through an alternative splicing mechanism*. Immunology 1997; 91: 28-34.
13. Sheibani K, Winberg CD, Velde van de S, Blayney DW, Rappaport H. *Distribution of lymphocytes with interleukin-2 receptors (TAC antigens) in reactive lymphoproliferative processes, Hodgkin's disease, and non-Hodgkin's lymphomas*. Ann J Pathol1987; 127: 27-37.
14. Armitage RJ, Lai AP, Roberts PJ, Cawley JC. *Certain myeloid cells possess receptors for interleukin-2*. Br J Haematol 1986; 64: 799-807.
15. Roliński J, Dmoszyńska A. *Ekspresja łańcuchów α i β receptora dla interleukiny 2 na limfocytach krwi obwodowej chorych na przewlekłą białaczkę limfatyczną B-komórkową – badania pilotowe*. Onkologia 1996; suplement: 3-6.
16. Tsilivakos V, Tsapis A, Kakolyris S, Iliakis P, Perraki M, Georgoulias V. *Characterization of interleukin 2 receptors on B-cell chronic lymphocytic leukemia cells*. Leukemia 1994; 8: 1571-8.
17. Touw I, Delwel R, Bolhuis R, Zanen van G, Löwenberg B. *Common and Pre-B acute lymphoblastic leukemia cells express interleukin 2 receptors, and interleukin 2 stimulates in vitro colony formation*. Blood 1985; 66: 556-61.
18. Faure GC, Bene M-C, Bolle-Chanal M-H. *Expression of CD 25 (Tac antigen) in lymphoid leukemias and non-Hodgkin lymphomas*. Eur J Haematol 1987; 38: 26-30.
19. Rubin LA, Kurman CC, Fritz ME, Biddison WE, Boutin B, Yarchoan R, Nelson DL. *Soluble interleukin 2 receptors are released from activated human lymphoid cells in vitro*. J Immunol 1985; 135: 3172-7.
20. Hofmann B, Bass H, Nishanian P, Faisal M, Figlin RA, Sarna GP, Fahey JL. *Different lymphoid cell populations*

produce varied levels of neopterin, β2-microglobulin and soluble IL-2 receptor when stimulated with IL-2, interferon-gamma or tumour necrosis factor-alpha. Clin Exp Immunol 1992; 88: 548-54.
21. Rubin LA, Jay G, Nelson DL. *The released interleukin 2 receptor binds interleukin 2 efficiently*. J Immunol 1986; 137: 3841-4.
22. Komp DM, Shapiro E, McNamara J. *Soluble interleukin-2 receptor in childchood non-Hodgkin's lymphoma*. Blood 1988; 71: 1172-4.
23. Bilińska M, Frydecka I, Podemski R. *Stężenie rozpuszczalnych form receptora interleukiny-2 i molekuł adhezyjnych ICAM-1 i VCAM-1 w surowicy chorych na stwardnienie rozsiane*. Pol Merk Lek 1999; 6: 23-6.
24. Kobayashi S, Imamura M, Hashino S, et al. *Possible role of granulocyte colony-stimulating factor in increased serum soluble interleukin-2 receptor-α levels after allogenic bone marrow transplantation*. Leukemia and Lymphoma 1999; 33: 559-66.
25. Krętowski A, Myśliwiec J, Szelachowska M, Brzozowski C, Pietruczuk M, Kinalska I. *In vitro secretion of interleukin 2 and expression of IL-2 receptor in peripheral blood lymphocytes in high risk of insulin-dependent diabetes mellitus subjects*. Arch Immunol Ther Exp 1999; 47: 45-9.
26. Lai KN, Leung JCK, Tam JS, Leung NWY. *T-lymphocyte activation in chronic hepatitis B infection: interleukin 2 release and its receptor expression*. Am J Gastroenter 1989; 84: 1532-7.
27. Naveau S, Balian A, Degos F, et al. *Prognostic value of the soluble interleukin-2 receptor in chronic hepatitis C treated with interferon-alfa*. J Hepatol 1999; 31: 612-7.
28. Peteiro-Cartelle FJ, Alvarez-Jorge A. *Dynamic profiles of interleukin-6 and the soluble form of CD25 in burned patients*. Burns 1999; 25: 487-91.
29. Pezzilli R, Billi P, Fiocchi M, Beltrandi E, Cappelleti O, Sprovieri G, Migliolo M. *Serum β2-microglobulin in chronic diseases of the pancreas*. Int J Pancreatol 1995; 17: 161-6.
30. Spear ML, Stefano JL, Fawcett P, Proujansky R. *Soluble interleukin-2 receptor as a predictor of neonatal sepsis*. J Pediatr 1995; 126: 982-5.
31. Ambrosetti A, Nadali G, Vinante F, et al. *Serum levels of soluble interleukin-2 receptor in Hodgkin disease*. Cancer 1993; 72: 201-6. 2
32. Chilosi M, Semenzato G, Getto G, Caligaris-Cappio F, Pizzolo G. *Soluble interleukin-2 receptors in the sera of patients with hairy cell leukemia: Relationship with the effect of recombinant α-interferon therapy on clinical parameters and natural killer in vitro activity*. Blood 1987; 70: 1530-5.
33. Marcon L, Rubin LA, Kurman CC, Fritz ME, Longo DL, Uchiyama T, Edwards BK, Nelson DL. *Elevated serum levels of soluble tac peptide in adult T-cell leukemia: correlation with clinical status during chemotherapy*. Ann Int Med 1988; 109: 274-9.
34. Pavlidis NA, Manoussakis MN, Germanidis GS, Moutsopoulos HM. *Serum-soluble interleukin-2 receptors in B-cell lymphoproliferative malignancies*. Med Ped Oncol 1992; 20: 26-31.
35. Stasi R, Zinzani PL, Galieni P, et al. *Detection of soluble interleukin-2 receptor and interleukin-10 in the serum of patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma*. Cancer 1994; 74: 1792-800.
36. Viviani S, Camerini E, Bonfante V, et al. *Soluble interleukin-2 receptors (sIL-2R) in Hodgkin's disease: outcome and clinical implications*. Br J Cancer 1998; 77: 992-7.
37. Brunetti G, Bossi A, Baiardi P, Jedrychowska I, Pozzi U, Bacchella L, Bernardo G. *Soluble interleukin 2 receptor (sIL2R) in monitoring advanced lung cancer during chemotherapy*. Lung Cancer 1999; 23: 1-9.
38. Frydecka I, Rusiecka M, Kuliczkowski K, Kornafel J. *Serum soluble interleukin 2 receptor α and soluble CD8 levels in patients with gynecological malignancies undergoing radiotherapy*. Arch Immunol Ther Exp1996; 44: 123-126.
39. Lissoni P, Barni S, Rovelli F, Viviani S, Maestrono GJM, Conti A, Tancini G. *The biological significance of soluble interleukin-2 receptors in solid tumors*. Eur J Cancer 1990; 26: 33-6.
40. Komp DM, McNamara J, Buckley P. *Elevated soluble interleukin-2 receptor in childhood hemophagocytic histiocytic syndromes*. Blood 1989; 73: 2128-32.
41. Sharma S, Saha K, Shinghal RN, Malik GB. *Serum soluble interleukin-2 (IL-2) receptor levels in women with breast carcinoma and its correlation with IL-2 receptor expression on blood lymphocytes and lymphocytic infiltration within the tumour*. Cancer Immunol Immunother 1991; 33: 198-202.
42. Alanko S, Palliniemi T-T, Salmi TT. *Recovery of blood B-lymphocytes and serum immunoglobulins after chemotherapy for childhood acute lymphoblastic leukemia*. Cancer 1992; 69: 1481-6.
43. Mackall CL, Fleisher TA, Brown MR, et al. *Lymphocyte depletion during treatment with intensive chemotherapy for cancer*. Blood 1994; 84: 2221-8.
44. Nash KA, Mohammed G, Nandapalan N, Kernahan J, Scott R, Craft AW, Toms GL. *T cell function in children with acute lymphoblastic leukaemia*. Br J Haematol 1993; 83: 419-27.
45. Żeromski J. *Zaburzenia odporności typu komórkowego w chorobach nowotworowych*. Central-Europ J Immunol 1996; 21: 36-42.
46. Matysiak M. *Leczenie wspomagające u dzieci z ostrą białaczką i nieziarniczym chłoniakiem złośliwym*. Pediat Pol 1994; 69: 773-8.
47. Brand JM, Kirchner H, Poppe C, Schmucker P. *The effects of general anesthesia on human peripheral immune cell distribution and cytokine production*. Clin. Immunol Immunopathol 1997; 83: 190-4.
48. Brand JM, Schmucker P, Breidthardt T, Kirchner H. *Upregulation of IFN-gamma and soluble interleukin-2 receptor release and altered serum cortisol and prolactin concentration during general anesthesia*. J Interferon Cytokine Res 2001; 21: 793-6.
49. Brivio F, Lissoni P, Mancini D, Tisi E, Tancini G, Barni S, Nociti V. *Effect of antitumor surgery on soluble interleukin-2 receptor serum levels*. Am J Surg 1991; 161: 466-9.
50. Frydecka I, Kuliczkowski K, Kotlarek-Haus S. *Wpływ rhGM-CSF na subpopulacje limfocytów krwi obwodowej, ekspresję receptora α IL-2 oraz stężenie rozpuszczalnego receptora IL-2α u chorych na chłoniaki złośliwe*. Acta Haematol Pol 1996; XXVII: 179-185.
51. Gautier V, Pujol. -L, Michel F-B. *Interleukin-1α and soluble interleukin-2 receptor during small cell lung cancer chemotherapy: comparison of high chemotherapy dose with rhGM-CSF and standard chemotherapy dose without rhGM-CSF*. Lung Cancer 1995; 13: 145-53.
52. Itala M, Pelliniemi T-T, Remes K. *GM-CSF raises serum levels of β2-microglobulin and thymidine kinase in patients with chronic lymphocytic leukaemia*. Br J Haematol 1996; 94: 129-132.

ADRES DO KORESPONDENCJI
dr med. Ewa Bień
Klinika Pediatrii, Hematologii, Onkologii i Endokrynologii
Akademia Medyczna
ul. Dębinki 7
80-211 Gdańsk
tel. 0 (prefiks) 58 349 28 92,
faks 0 (prefiks) 58 349 28 63
e-mail: ebien@amedec.amg.gda.pl
ewabien1@wp.pl