

## Cytokiny stosowane jako leki

TADEUSZ ROBAK

Klinika Hematologii AM, Szpital im. M. Kopernika 93-513 Łódź ul. Pabianicka 62

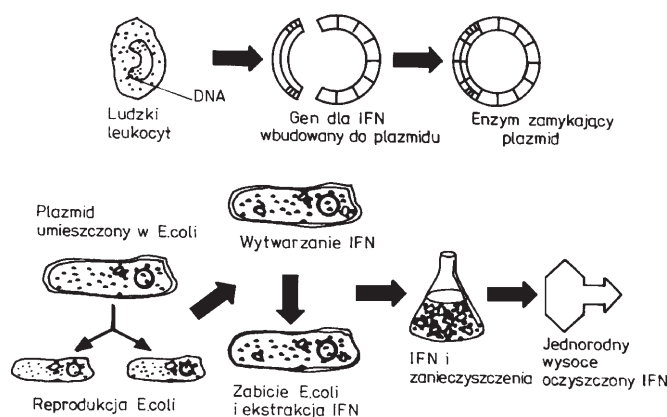
Cytokinami określa się hormonopodobne peptydy i drobnocząsteczkowe białka warunkujące wzajemne oddziaływanie komórek. Najważniejszą ich funkcją jest regulacja wzrostu i różnicowania różnych komórek w ustroju. Wytwarzają je głównie komórki układu odpornościowego, zwłaszcza aktywowane limfocyty i makrofagi.

Większość cytokin można obecnie uzyskać w dużych ilościach za pomocą rekombinacji odpowiednich genów. Umieszczenie tych genów w bakterii (*Escherichia coli*), drożdżach lub komórkach jajników chomika umożliwia produkcję w dowolnych ilościach pożądanego cytokin (Ryc. 1). Uznana wartość jako leki mają obecnie interferony, niektóre krwiotwórcze czynniki wzrostu i interleukina-2 (IL-2) (tab. I).

Inne cytokiny, jak czynnik martwicy nowotworów- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), trombopoetyna (TPO), interleukina-3 (IL-3) i interleukina-11 (IL-11) są poddawane intensywnym badaniom klinicznym i być może już wkrótce znajdą szersze zastosowanie w terapii. Obecnie głównymi wskazaniami do leczenia cytokinami są niektóre choroby nowotworowe i infekcyjne oraz różne stany niewydolności hematopoezy.

Tabela I. Cytokiny zarejestrowane jako leki [2]

Cytokiny	Preparaty dostępne komercyjnie
Interferon- $\alpha$ (IFN- $\alpha$ )	Intron A (Schering Plough) Roferon A (Hoffmann La Roche) Wellferon (Glaxo Wellcome)
Interferon- $\beta$ (IFN- $\beta$ )	Betaseron (Berlex Laboratories Inc.)
Interferon- $\gamma$ (IFN- $\gamma$ )	Imukin (Boehringer Ingelheim)
Interleukina-2 (IL-2)	Proleukin (Chiron)
Erytropoetyna alfa (EPO- $\alpha$ )	Eporex (Cilag Jansen) Epogen (Amgen) Procrit (Ortho Biotech)
Erytropoetyna beta (EPO- $\beta$ )	Recormon (Boehringer Mannheim)
Czynnik stymulujący kolonie granulocytarne (G-CSF)	Neupogen (Hoffmann La Roche) Granocyte (Rhone Poulenc)
Czynnik stymulujący kolonie granulocytarno-makrofagowe (GM-CSF)	Leucomax (Schering Polough/Sandoz)



Ryc. 1. Metoda wytwarzania rekombinowanego IFN- $\alpha$  [1]

### Interferon- $\alpha$ (IFN- $\alpha$ )

Rekombinowane IFN- $\alpha$  są jednorodnymi białkami, a ich stopień czystości wynosi około 95%. W 1 mg białka znajduje się 250 mln j.m. Zawierają one 166 aminokwasów i różnią się pomiędzy sobą rodzajem aminokwasu w pozycji 24. W Roferonie A jest to lizyna, a w Intronie-A arginina. Naturalny ludzki IFN- $\alpha$  (Wellferon) jest otrzymywany z ludzkich komórek limfoblastoidalnych, stymulowanych wirusem Sendai i stanowi mieszaninę różnych podtypów IFN- $\alpha$ . Wszystkie preparaty IFN- $\alpha$  mają podobne wskazania i są stosowane w leczeniu niektórych nowotworów i przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby (tab. II) [2,3,4].

Wpływ IFN- $\alpha$  na komórki nowotworowe jest zarówno bezpośredni jak i pośredni. Lek ten hamuje aktywność syntetazy 2'-5' oligoadenylowej i moduluje onkogeny komórkowe, zwłaszcza c-myc, c-fos i c-H ras, a w konsekwencji wydłuża cykl podziałowy. Ponadto wywołuje deplecję metabolitów niezbędnych dla podziałów komórkowych i hamuje aktywację dekarboksylazy ornitynowej. Pośredni wpływ IFN na komórki nowotworowe jest następstwem jego działania immunomodulującego.

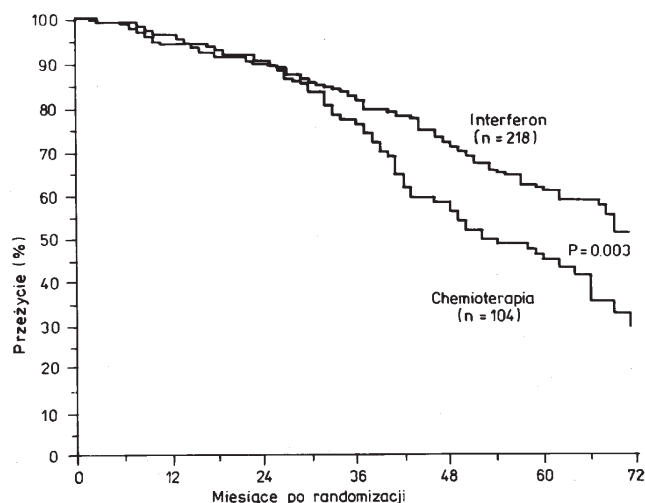
Pierwszym ustalonym wskazaniem onkologicznym do stosowania IFN- $\alpha$  była białaczka włochatokomórkowa. Wieloośrodkowe badania wskazują, że cytokina ta, mimo iż umożliwia uzyskanie odpowiedzi u 80-90% chorych,

Tabela II. Ustalane i nie potwierdzone wskazania do stosowania IFN- $\alpha$ 

Wskazania potwierdzone w randomizowanych badaniach klinicznych	Wskazania nie potwierdzone
1. Przewlekła białaczka szpikowa 2. Białaczka włochatokomórkowa 3. Szpiczak mnogi 4. Chłoniaki nieziarnicze o małym stopniu złośliwości 5. Kłykciny kończyste 6. Brodawczaki krtani 7. Przewlekłe zapalenie wątroby typu B 8. Przewlekłe zapalenie wątroby typu C	1. Nadpłytkowość samoistna 2. Czerwieńnica prawdziwa 3. Samoistna mielofibroza w fazie proliferacyjnej 4. T-komórkowa białaczka/chłoniak dorosłych 5. T-komórkowe chłoniaki skórne 6. Samoistna mieszana krioglobulinemia typu II 7. Układowa mastocytoza 8. Zespół hipereozynofilowy 9. Rak nerki 10. Czerniak złośliwy 11. Rak jelita grubego 12. Rak jajnika 13. Neuroendokrynne nowotwory złośliwe przewodu pokarmowego

to tylko u 5% prowadzi do całkowitej remisji. U pozostałych 70-80% jest to remisja częściowa, z normalizacją liczby krwinek czerwonych, neutrofilów i płytek oraz zmniejszeniem liczby komórek włochatych we krwi. Obecnie lekiem z wyboru w tej białaczce jest 2-chlorodeoksydenozyna (2-CdA), która umożliwia uzyskanie całkowitej remisji i prawdopodobnie wyleczenie już po 5-7-dniowym cyklu leczenia.

Głównym wskazaniem onkohematologicznym do stosowania IFN- $\alpha$  jest obecnie przewlekła białaczka szpikowa (PBS), charakteryzująca się obecnością chromosomu Philadelphia (Ph<sup>1</sup>). Zarówno preparat naturalny jak i postaci rekombinowane umożliwiają uzyskanie w fazie przewlekłej choroby remisji hematologicznej u 70-80% leczonych i częściowej lub całkowitej remisji cytogenetycznej, polegającej na eliminacji klonu Ph<sup>1</sup>- dodatniego u 20-30% chorych [5,6]. Wyniki przeprowadzonych ostatnio randomizowanych badań klinicznych wskazują, że IFN- $\alpha$  umożliwia dłuższe przeżycie chorych niż konwencjonalna chemioterapia (Ryc. 2). Badania te dowodzą, że chorzy na PBS leczeni



Ryc. 2. Przeżycie chorych na przewlekłą białaczkę szpikową leczonych IFN- $\alpha$  lub otrzymujących konwencjonalną chemioterapię [7]

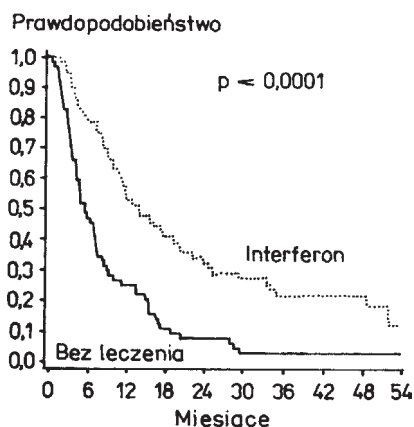
w fazie przewlekłej IFN- $\alpha$  żyją dłużej niż chorzy leczeni busulfanem.

Pewne kontrowersje budzi natomiast większa skuteczność IFN- $\alpha$  od hydroksymocznika. Lek stosuje się w dawce 3-10 mln j./dobę, aż do uzyskania remisji hematologicznej, a następnie co drugi dzień w dawce pozwalającej utrzymać liczbę krwinek białych na poziomie  $2-4 \times 10^9/l$ . Jeśli po 6 miesiącach stosowania IFN- $\alpha$  uzyska się remisję hematologiczną, a zwłaszcza cytogenetyczną, leczenie należy kontynuować przez 12-18 miesięcy, a nawet dłużej.

IFN- $\alpha$  wykazuje aktywność terapeutyczną w samoistnej mielofibrozie, czerwieńcy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej. Jednakże celowość jego stosowania w tych chorobach nie została dotychczas potwierdzona w randomizowanych badaniach klinicznych. W szpiczaku mnogim leczenie IFN- $\alpha$  jest celowe po wcześniejszej redukcji masy guza lekami cytostatycznymi. Przemawiają za tym wyniki randomizowanych badań, które wykazały dłuższy czas trwania remisji i dłuższy czas przeżycia chorych, u których po konwencjonalnej chemioterapii stosowano IFN- $\alpha$  niż u chorych nie leczonych podtrzymująco (ryc. 3) [7,8].

IFN- $\alpha$  ma aktywność terapeutyczną w chłoniakach nieziarniczych o małym stopniu złośliwości i T-komórkowych chłoniakach skórnych u 30-50% chorych, jeśli jest stosowany w monoterapii. Bardziej celowe jest jednak jego kojarzenie z cytostatykami. Zachęcające są również próby stosowania tej cytokiny w samoistnej mieszanej krioglobulinemii typu II, zaliczanej do nowotworów układu chłonnego o małym stopniu złośliwości. Całkowitą remisję obserwowano u połowy chorych, a u pozostałych znaczną poprawę [9].

Spśród nowotworów niehematologicznych IFN- $\alpha$  ma większą aktywność terapeutyczną w raku nerki i czerniaku złośliwym [1]. Odpowiedź na leczenie obserwowano u 15-40% chorych, głównie w mniej zaawansowanych postaciach choroby i po zastosowaniu większych dawek preparatu (10-100 mln j./dobę).



Ryc. 3. Czas trwania remisji (fazy plateau) u chorych leczonych IFN- $\alpha$  po wcześniejszym stosowaniu chemioterapii [7]

IFN- $\alpha$  znalazł szerokie zastosowanie w leczeniu przewlekłego zapalenia wątroby (PZW) typu B i C [3]. W wieloośrodkowych badaniach klinicznych wykazano, że stosowanie u chorych na PZW typu B IFN- $\alpha$  (IntronA) podawanego w dawce 1 lub 5 mln j./dobę przez 4 miesiące prowadzi do całkowitej remisji odpowiednio u 25% i 46% leczonych [10]. Lek jest bardziej skuteczny u chorych dorosłych płci żeńskiej, u których przed leczeniem stwierdza się dużą aktywność aminotransferazy alaninowej i małe stężenie DNA-HBV w surowicy oraz brak objawów niewydolności wątroby. Gorszą odpowiedź obserwuje się natomiast w przypadku współistnienia zakażenia wirusem HIV i wirusem zapalenia wątroby typu delta (HDV) oraz u homoseksualistów. Skuteczność IFN- $\alpha$  w PZW-C jest podobna jak w PZW-B jeśli w ocenie uwzględnia się odsetek remisji. Czas ich trwania jest jednak stosunkowo krótki i po 24 tygodniach od zakończenia leczenia u połowy leczonych występuje nawrót choroby [10]. W obydwu typach PZW bardziej skuteczne są większe dawki leku. Trwałą reakcję obserwuje się wówczas u 20-30% chorych.

Najczęstszym objawem niepożądanym u chorych leczonych IFN- $\alpha$  jest zespół grypopodobny, złe samopoczucie, brak apetytu, nudności, wymioty i biegunki. Większe dawki leku działają toksycznie na ośrodkowy układ nerwowy, wywołując zawroty głowy, zaburzenia orientacji, depresję i tendencje samobójcze.

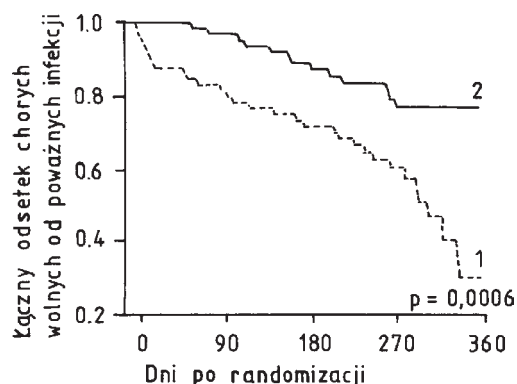
### Interferon- $\beta$ (IFN- $\beta$ )

IFN- $\beta$  ma podobną aktywność biologiczną do IFN- $\alpha$ . Obydwie cytokiny działają na komórki docelowe za pośrednictwem tych samych receptorów [1]. Głównym wskazaniem do stosowania IFN- $\beta$  jest obecnie stwardnienie rozsiane (SM) [11]. W wieloośrodkowych randomizowanych badaniach wykazano, że zaostrzenia choroby występują dwukrotnie rzadszej u chorych otrzymujących IFN- $\beta$  dokałowo, dziesięciokrotnie w okresie 6 miesięcy niż u chorych otrzymujących pla-

cebo. Podobne wyniki uzyskiwano po podskórnym stosowaniu leku. Objawy niepożądane są podobne jak u chorych leczonych IFN- $\alpha$ .

### Interferon- $\gamma$ (IFN- $\gamma$ )

IFN- $\gamma$  wywiera działanie immunomodulujące, przeciwwirusowe, przeciwnowotworowe i antyproliferacyjne [1]. Ustalonym wskazaniem do jego stosowania jest przewlekła choroba ziarniniakowa. Choroba ta jest uwarunkowana genetycznie i ma związek z upośledzoną zdolnością fagocytów do zabijania bakterii. IFN- $\gamma$  zwiększa wytwarzanie  $O_2$  w granulocytach i zapobiega występowaniu ciężkich infekcji. W wieloośrodkowych, kontrolowanych badaniach klinicznych wykazano, że stosowanie tej cytokiny w dawce 50  $\mu\text{g}/\text{m}^2$  3 razy w tygodniu znacznie zmniejsza częstość występowania ciężkich zakażeń w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (rys. 4) [12]. W chorobie tej IFN- $\gamma$  jest skutecznym i bezpiecznym lekiem, nawet jeśli jest stosowany przez okres 3 lat [13].



Ryc. 4. Skuteczność IFN- $\gamma$  w zapobieganiu poważnym infekcjom u chorych na przewlekłą chorobę ziarniniakową, 1 - chorzy otrzymujący placebo; 2 - chorzy leczeni IFN- $\gamma$

W badaniach na mniejszych grupach chorych obserwowano skuteczność IFN- $\alpha$  u chorych z mononukleozą zakaźną i w przewlekłym zakażeniu wirusem Epsteina-Barr, w lepromatycznej postaci trądu i w leishmaniozie [1].

W chorobach nowotworowych IFN- $\gamma$  jest na ogół mniej skuteczny niż IFN- $\gamma$ . Dotychczas wykazano jego kliniczną aktywność w raku nerki i jajników. Uzyskano również obiecujące wyniki w chorobach o podłożu immunologicznym, zwłaszcza w reumatoidalnym zapaleniu stawów i atopowym zapaleniu skóry [1,14].

### Interleukina-2 (IL-2)

IL-2 jest czynnikiem wzrostowym limfocytów T. Rekombinowana cytokina może być stosowana w leczeniu

nowotworów, zwłaszcza raka nerki, czerniaka i niektórych nowotworów układu krwiotwórczego [15]. Początkowo podejmowano próby jej wykorzystania w tzw. adoptywnej immunoterapii, w której podawano chorym inkubowane z IL-2 autologicznie limfocyty z krwi obwodowej (komórki LAK) lub guza nowotworowego (komórki TIL). Okazało się jednak, że znacznie prostsze i nie mniej skuteczne jest leczenie samą IL-2, podawaną dożylnie, domięśniowo lub podskórną. W przerzutowym raku nerki IL-2 umożliwia uzyskanie większego odsetka remisji i dłuższego ich trwania niż IFN- $\alpha$  [16]. Odsetek remisji wynosi około 20%, a czas ich trwania od 6 do ponad 62 miesięcy.

W czerniaku złośliwym monoterapia IL-2 prowadzi do uzyskania około 15% odpowiedzi lecz tylko u około 3% chorych jest to remisja całkowita. Wyniki wstępnych badań wskazują, że bardziej celowe jest kojarzenie IL-2 z cytostatykami, zwłaszcza z karmustyną, dakarbazyną i cisplatyną. Optymalny dobór leków i ich dawek nie został dotychczas ustalony [15].

Obiecujące wyniki obserwowano u chorych na ostre białaczki, zwłaszcza ostrą białaczkę szpikową (OBS). W OBS stwierdzono całkowitą remisję po zastosowaniu IL-2 w dawce 900 mg/m<sup>2</sup>/dobę lub 18x10<sup>6</sup> j./m<sup>2</sup>/dobę przez 5 dni aż u 8 spośród 14 chorych opornych na konwencjonalną chemioterapię lub w nawrocie choroby [17]. Czas trwania remisji wynosił od 14 do 68 miesięcy (średnio 32 miesiące). Wstępne badania wskazują, że IL-2 może mieć znaczenie w eliminowaniu białaczki resztkowej po przeszczepieniu autologicznego szpiku. U chorych otrzymujących cytokinę odsetek nowotworów po 18-miesięcznym okresie obserwacji wynosił 29%, a u chorych nie otrzymujących tego leku 64% [15].

Tolerancja IL-2 zależy od dawki i drogi podania. Najczęściej obserwuje się objawy grypopodobne i zespół zwiększonej przepuszczalności naczyń (capillary leak syndrome), charakteryzujący się hipotonią, uogólnionymi obrzękami, zwiększeniem masy ciała, dusznością, oligurią i zwiększeniem stężenia kreatyniny w surowicy.

### Czynnik martwicy nowotworów- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )

TNF- $\alpha$  jest cytokiną o właściwościach przeciwnowotworowych i immunomodulujących. Badania doświadczalne i obserwacje kliniczne wskazują, że cytokina ta wywiera wpływ cytotoksyczny na wiele linii nowotworowych in vitro, a także na komórki uzyskane bezpośrednio od chorych [18]. Przypuszcza się jednak, że główny mechanizm przeciwnowotworowego działania tej cytokiny in vivo polega na wywołaniu martwicy krwotocznej guzów, wzrastających w postaci litej.

Aktywność przeciwnowotworową TNF- $\alpha$  badano zarówno na zwierzętach jak i u ludzi. Badania te wykazały stosunkowo małą skuteczność i znaczną toksyczność TNF- $\alpha$  jeśli był on stosowany dożylnie. Preparat

podawano najczęściej w dawce 150  $\mu$ g/m<sup>2</sup> przez 5 dni, a cykle powtarzano co 2 tygodnie [19]. Częściową remisję obserwowano tylko u pojedynczych chorych z rakiem jelita grubego i rakiem nerki.

Większą skuteczność i mniejszą toksyczność można uzyskać po podaniu preparatu doguzowo lub dootrzewnowo [19]. Po stosowaniu miejscowym obserwowano całkowitą remisję u chorych z glejakiem mózgu i przerzutowym czerniakiem. Znaczna toksyczność TNF- $\alpha$  objawiająca się głównie gorączką, dreszczami, bólami mięśniowymi i objawami brzuszными sprawia, że TNF- $\alpha$  nie został dotychczas zarejestrowany jako lek.

### Czynniki stymulujące kolonie (G-CSF i GM-CSF)

Opracowanie metod hodowli komórek krwiotwórczych in vitro przyczyniło się do identyfikacji cytokin, które stymulują hematopoezę. Czynnik stymulujący kolonie granulocytarne (G-CSF) i granulocytarno-makrofagowe (GM-CSF) mają obecnie uznaną wartość w stymulacji granulopoezy [21]. G-CSF pobudza proliferację i zróżnicowanie ukierunkowanych komórek szeregu granulocytarno-makrofagowego (CFU-GM). GM-CSF wywiera ponadto pobudzający wpływ na wielopotencjalne komórki macierzyste (CFU-GEMM) i prekursor erytrocytów (BFU-E) oraz megakariocytów (CFU-MK). Obydwa czynniki wpływają na dojrzałe granulocyty i monocyty/makrofagi, warunkując ich prawidłowe funkcjonowanie, w tym fagocytozę mikroorganizmów i ich niszczenie. Uznane i potencjalne wskazania do stosowania krwiotwórczych czynników wzrostu zestawiono w tabeli III.

Tabela III. Kliniczne zastosowanie G-CSF i GM-CSF

1. Stymulacja granulopoezy we wrodzonych i nabytych neutropeniach
2. Leczenie niedokrwistości aplastycznej i zespołów mielodysplastycznych
3. Łagodzenie neutropenii wywołanej chemioterapią lub radioterapią
4. Stymulacja mielopoezy po przeszczepieniu szpiku
5. Zwiększenie liczby komórek hematopoetycznych we krwi przed ich pobraniem do autoprzeszczepu.

G-CSF zwiększa liczbę zakażeń i zapotrzebowanie na antybiotyki u dzieci z zespołem Kostmanna [21]. W chorobie tej GM-CSF jest nieskuteczny. Obydwa czynniki są natomiast przydatne w leczeniu samoistnej i cyklicznej neutropenii oraz agranulocytozy polekowej, jeśli choroby te są powikłane ciężkimi zakażeniami.

W niedokrwistości aplastycznej krwiotwórcze czynniki wzrostu zwiększają wytwarzanie dojrzałych komórek krwi i zmniejszają ryzyko zgonu, zwłaszcza

we wczesnej fazie choroby. G-CSF, GM-CSF i IL-2 zwiększają, najczęściej przejściowo, liczbę neutrofilów, a u niektórych chorych liczbę krwinek czerwonych i płytek [1]. Nie wpływają natomiast na uzyskanie trwałych remisji i dlatego nie mogą zastąpić przeszczepu szpiku lub leczenia immunosupresyjnego (surowica antylimfocytarna, cyklosporyna) [22].

W zespołach mielodysplastycznych (MDS), G-CSF i GM-CSF zwiększają liczbę granulocytów we krwi i powodują poprawę ich funkcji, a w konsekwencji zmniejszają częstość zakażeń. Podobnie jak w niedokrwistości aplastycznej leki te nie powodują jednak trwałej poprawy. Nie można ponadto wykluczyć, czy u niektórych chorych, zwłaszcza z większą liczbą blastów we krwi i w szpiku, leki te nie przyspieszają pełnej transformacji białaczkowej [23].

Najczęstszym wskazaniem do stosowania krwiotwórczych czynników wzrostu jest aplazja szpiku z neutropenią, wywołana przez leki cytostaticzne lub promienie jonizujące [24,25,26]. Czynniki te zwiększają tolerancję leków przeciwnowotworowych, umożliwiają zwiększenie ich dawek oraz skrócenie czasu między kolejnymi cyklami chemioterapii. Skracają one również czas trwania neutropenii, zmniejszają liczbę dni z gorączką i skracają czas hospitalizacji chorych poddanych intensywnej chemioterapii.

G-CSF i GM-CSF mają duże znaczenie w postępowaniu po przeszczepieniu szpiku kostnego [27,28]. U chorych tych skracają one czas trwania zagrażającej życiu neutropenii i zmniejszają zapotrzebowanie na antybiotykoterapię. Czynniki te zwiększają ponadto liczbę komórek krwiotwórczych we krwi i są stosowane przed ich pobieraniem do przeszczepów autologicznych [1].

### Erytropoetyna (EPO)

Erytropoetyna jest wytwarzana głównie w nerkach, a jej wydzielanie reguluje stopień utlenowania krwi. Cytokina ta stymuluje proliferację i różnicowanie prekursorów erytrocytów i megakariocytów [29]. Rekombinowana EPO jest lekiem z wyboru u chorych z niedokrwistością w przebiegu przewlekłej niewydolności nerek [30,31]. Wskazania do jej stosowania w ostatnich latach uległy jednak znacznemu rozszerzeniu (tab. IV) [30].

Obecnie zalecane dawki EPO u dializowanych chorych z przewlekłą niewydolnością nerek wynoszą 35-50 j/kg trzy razy w tygodniu. Dawki takie powinny doprowadzić do powolnego, lecz istotnego zwiększenia wartości hematokrytu w czasie 4-6 tygodni. Po upływie tego okresu należy tak ustalić dawkę, aby wartość hematokrytu wynosiła od 30-34%. U chorych dializowanych EPO stosuje się najczęściej dożylnie, natomiast u pozostałych chorych podskórnice. U znacznej większości chorych z niewydolnością nerek leczenie EPO znosi całkowicie potrzebę przetaczania krwi.

U przedwcześnie urodzonych noworodków może rozwinąć się niedokrwistość stanowiąca wskazanie do przetaczania krwi. U niemowląt otrzymujących EPO

Tabela IV. Ustalone i potencjalne wskazania do stosowania EPO [30]

I. Wskazania ustalone
1. Niedokrwistość w przewlekłej niewydolności nerek
II. Wskazania potencjalne
1. Niedokrwistość wcześniaków
2. Niedokrwistości towarzyszące chorobom przewlekłym (ACD)
a) infekcje (AIDS)
b) przewlekłe stany zapalne (reumatoidalne zapalenie stawów)
c) nowotwory
3. Zespoły mielodysplastyczne i niedokrwistość aplastyczna
4. Niedokrwistość po chemioterapii i po przeszczepieniu szpiku
5. Autotransfuzje i przygotowanie do operacji chirurgicznych
6. Hemoglobinopatie (niedokrwistość sierpowata).

w dawce 50-150 j/kg podskórnice, 2 razy w tygodniu, zapotrzebowanie na przetaczanie krwi zmniejsza się dwukrotnie. Wykazano jednak, że bardziej skuteczne są większe dawki leku (500 j/kg/tydzień) [32].

Niedokrwistość chorób przewlekłych (ACD) występuje często w przebiegu przewlekłych zakażeń, stanów zapalnych i nowotworów. Wykazano, że EPO może być skuteczna w leczeniu ACD u chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów, kolagenozami, AIDS i nowotworami, zwłaszcza leczonymi cytostatykami [29].

Spośród chorób układu krwiotwórczego największą skuteczność EPO obserwowano u chorych z niedokrwistością w przebiegu szpiczaka mnogiego i chłoniaków nieziarnicznych. Lek jest natomiast mniej skuteczny w MDS, niedokrwistości aplastycznej i po przeszczepieniu szpiku, choć obserwowano zmniejszenie stopnia niedokrwistości również u chorych z tymi zespołami [1,30].

Jeśli EPO jest stosowana w konwencjonalnych dawkach, objawy toksyczne występują stosunkowo rzadko. Do najczęstszych objawów niepożądanych należy zespół grypopodobny, rozpoznawany u około 10% chorych. U około 30% chorych z niewydolnością nerek EPO wywołuje nadciśnienie tętnicze. Może również wystąpić zwiększenie stężenia kreatyniny, mocznika i potasu w surowicy.

### Cytokiny zwiększające liczbę płytek

Stymulację megakariocytogenezy i zwiększenie liczby płytek wywołują w największym stopniu IL-1, IL-6, IL-11 i trombopoetyna (TPO), lecz dotychczas żadna z tych cytokin nie została zarejestrowana jako lek [1,34]. Wydaje się mało prawdopodobne, aby szersze zastosowanie terapeutyczne znalazły IL-1 i IL-6, ze względu na znaczną toksyczność. Można natomiast przypuszczać, że już wkrótce staną się komercyjnie dostępne do leczenia małopłytkowości IL-11 i TPO.

IL-11 wpływa na szereg stadiów megakariocytogenezy, łącznie z wytwarzaniem i dojrzewaniem megakariocytów. Jej skuteczność w zwiększeniu liczby

płytek potwierdzono w badaniach klinicznych u chorych z małopłytkowością wywołaną chemioterapią [34]. Cytokina ta wpływa ponadto korzystnie na gojenie się owrzodzeń w przewodzie pokarmowym i odbudowę struktury kosmków jelitowych, a poprzez to zmniejsza ryzyko endogennych infekcji.

TPO stymuluje proliferację prekursorów megakariocytów i dojrzewanie megakariocytów, łącznie z ich

fragmentacją i wytwarzaniem płytek [35]. Badania prowadzone zarówno na myszach jak i na małpach wykazały, że przyspiesza ona regenerację trombopoëzy u zwierząt poddanych działaniu promieni jonizujących i cytostatyków. W I fazie badań klinicznych potwierdzono stymulujący wpływ TPO na regenerację megakariocytopoëzy u ludzi i dobrą tolerancję tego preparatu.

## Piśmiennictwo

1. Robak T.: *Biologia i farmakologia cytokin*. Wydawnictwo Naukowe PWN. Warszawa-Łódź, 1995.
2. Robak T.: Cytokines in the treatment of hematological disorders. Recent progress and perspectives. *Arch.Immunol.Ther. Exp.* 1996: 1-4.
3. Poor R.T.: Interferon- $\gamma$  in malignant and viral disease. *Drugs* 1993, 45: 177-211.
4. Di Bisceglie A.M.: Interferon therapy for chronic viral hepatitis. *N.Engl.J.Med.* 1994, 330: 137-138.
5. Wetzler M., Kantarjian H., Kurzrock R., Talpaz M.: Interferon- $\alpha$  therapy for chronic myelogenous leukemia. *Am.J.Med.* 1995, 99: 402-411.
6. Italian Cooperative Study Group on Chronic Myeloid Leucemia: Interferon alfa-2a compared with conventional chemotherapy for the treatment of chronic myeloid leukemia. *N.Engl.J.Med.* 1994, 330: 820-825.
7. Westin J., Rodjer S., Turesson I., Cortezi A., Hjorth M., Zador G.: Interferon alfa-2b versus no maintenance therapy during the plateau phase in multiple myeloma: a randomized study. *Br.J. Hematol.* 1995, 89: 561-568.
8. Browman G.P., Bergsagel D., Sicheri D. i wsp.: Randomized trial of interferon maintenance in multiple myeloma: A study of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J.Clin.Oncol.* 1995, 13: 2354-2360.
9. Robak T.: Rola interferonów w leczeniu nowotworów układu krwiotwórczego. *Pol.Tyg.Lek.* 1994, 49: 307-310.
10. Di Bisceglie A.M.: Interferon therapy for chronic viral hepatitis. *N.Engl.J.Med.* 1994, 330: 137-138.
11. Panith H.S.: Interferons in multiple sclerosis. A review of the evidence. *Drugs* 1992, 44: 946-962.
12. The International Chronic Granulomatous Disease Cooperative Study Group. A controlled trial of interferon gamma to prevent infection in chronic granulomatous disease. *N.Engl.J.Med.* 1991, 324: 509-516.
13. Weening R.S., Leiti G.J., Seger R.A.: Recombinant human interferon-gamma in patients with chronic granulomatous disease. European follow-up study. *Eur.J.Red.* 1995, 154: 295-298.
14. Hamifin J.M., Schneider L.C., Leung D.Y. i wsp.: Recombinant interferon gamma therapy for atopic dermatitis. *J.Am.Acad. Dermatol.* 1993, 28: 189-197.
15. Robak T., Właściwości biologiczne i zastosowanie lecznicze interleukiny-2 (IL-2). *Post.Hig.Med.Dos.* 1995, 49: 367-393.
16. Whittington R., Faulds D.: Interleukin-2. A review of its pharmacological properties and therapeutic use in patients with cancer. *Drugs* 1993, 46: 446-514.
17. Meloni G., Foa R., Vignetti M., Fenu S., Tosti S., Tos A.G., Mandelli F.: Interleukin-2 may induce prolonged remissions in advanced acute myelogenous leukemia. *Blood* 1994, 84: 2158-2163.
18. Robak T., Właściwości biologiczne kachektyny (TFN) i jej potencjalna rola w terapii. *Post.Hig.Med.Dos.* 1991, 45: 281-297.
19. Hiemer U., Heim M.E.: Tumor necrosis factor for the treatment of malignancies. *Oncology* 1994, 51: 142-153.
20. Robak T., Krykowski E.: Kliniczne zastosowanie krwiotwórczych czynników wzrostowych w leczeniu niewydolności szpiku. *Pol.Arch.Med.Wewn.* 1994, 92: 1-8.
21. Frampton J.E., Lee C.R., Faulds D.: Filgrastim A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in neutropenia. *Drugs* 1994, 48: 731-760.
22. Marsh J.C.W., Socie G., Schrezeumeier H. i wsp.: Hematopoietic growth factors in aplastic anaemia: a cautionary note. *Lancet* 1994, 344: 172-173.
23. Ganser A., Seipelt G., Eder J. i wsp.: Treatment of myelodysplastic syndromes with cytokines and cytotoxic drugs. *Semin.Oncol.* 1992, 19, (supl. 4): 95-101.
24. Robak T., Krykowski E., Warzocha K.: Effect of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor on chemotherapy induced myelosuppression. *Arch.Immunol.Ther. Exp.* 1992, 40: 331-337.
25. Robak T., Krykowski E., Warzocha K.: Treatment of chemotherapy included or idiopathic bone marrow aplasia with granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF). *Arch.Immunol. Ther.Exp.* 1994, 42: 433-438.
26. Boogaerts M., Cavalli F., Cortes-Funes H. i wsp.: Granulocyte growth factors: Achieving a consensus. *Ann.Oncol.* 1995, 6: 237-244.
27. Gisselbrecht C., Prentice H.G., Bacigalupo A. i wsp.: Placebo-controlled phase III trial of lenograstim in bone-marrow transplantation. *Lancet* 1994, 343: 695-698.
28. Robak T.: *Biologia i kliniczne zastosowanie GM-CSF*. *Acta Haematol.Pol.* 1994, 25: 99-109.
29. Spivak J.: Recombinant human erythropoietin and the anemia of cancer. *Blood* 1994, 84: 997-1004.
30. Robak T.: Kliniczne zastosowanie erytropoëtyny. *Acta Haematol.Pol.* 1994, 25 (supl. 1).
31. Erslew A.J.: Erythropoietin. *N.Engl.J.Med.* 1991, 324: 1339-1344.
32. Phibbs R.H., Shannon K.M., Metzger W.C.: Potential for treatment of anaemia of prematurity with recombinant human erythropoietin: preliminary results. *Acta Haematol.* 1992, 87 (supl. 1): 28-33.
33. Robak T.: Cytokiny wpływające na megakariocytopoëzę. *Acta Haematol.Pol.* 1996, 27 (w druku).
34. Kaushansky K.: Thrombopoietin: The primary regulator of platelet production. *Blood* 1995, 86: 419-431.
35. Robak T. *Biologia trombopoëtyny i jej receptora*. *Post.Hig. Med.Dośw.* 1996, 50 (w druku).