

Received: 2004.12.06
 Accepted: 2005.01.08
 Published: 2005.02.14

Mechanizmy immunosupresji w białaczkach – wybrane aspekty*

Mechanisms of immunosuppression in leukemia

Włodzimierz Łuczyński, Maryna Krawczuk-Rybak

Klinika Onkologii Dziecięcej Akademii Medycznej w Białymstoku

Streszczenie

Przedstawiono mechanizmy immunosupresji oraz próby immunoterapii *in vitro* w białaczkach. Główną rolę w upośledzeniu odporności w tej grupie chorób odgrywają: przewaga subpopulacji limfocytów Th₂ nad Th₁, niski odsetek limfocytów T z ekspresją cząsteczek kostymulujących oraz upośledzenie funkcji monocytów; wydzielanie cytokin przeciwzapalnych oraz zmniejszona ekspresja cząsteczek kostymulujących na komórkach nowotworowych. W próbach immunoterapii *in vitro* dokonuje się przekształcania komórek blastycznych w komórki prezentujące antygeny nowotworowe, głównie za pomocą hodowli z cytokinami (ostra białaczka szpikowa) lub stymulacji z CD40L (ostra białaczka limfoblastyczna). Manipulacja systemem immunologicznym (przed lub po zastosowaniu chemioterapii) w celu rozwoju ochronnej odpowiedzi przeciwnowotworowej może być obiecującym narzędziem w onkologii i hematologii.

Słowa kluczowe: białaczka • immunosupresja • immunoterapia

Summary

The mechanisms of immunosuppression and immunotherapy *in vitro* in leukemia are reviewed. A predominance of Th₂ lymphocytes, diminished percentages of T lymphocyte with costimulatory molecule expression and impaired monocyte function play major roles in impaired immunity in this group of diseases. Neoplastic cells can produce immunosuppressive cytokines and have low expressions of costimulatory molecules. In immunotherapy *in vitro*, blasts are converted to antigen-presenting cells by cytokines (acute myeloid leukemia blasts) or CD40L stimulation (acute lymphoblastic leukemia blasts). Manipulation of the immune system to stimulate anticancer response can be a promising tool in hematology and oncology.

Key words: leukemia • immunosuppression • immunotherapy

Full-text PDF: http://www.phmd.pl/pub/phmd/vol_59/6936.pdf

Word count: 2428

Tables: –

Figures: –

References: 43

Adres autora: dr n. med. Włodzimierz Łuczyński, Klinika Onkologii Dziecięcej, ul. Waszyngtona 17, 15-274 Białystok, e-mail: vlodek@amb.edu.pl

*Praca sponsorowana przez grant KBN P05E08025.

Wykaz skrótów: **ALL** – ostra białaczka limfoblastyczna (acute lymphoblastic leukemia); **AML** – ostra białaczka szpikowa (acute myeloid leukemia); **APC** – komórka prezentująca antygen (antigen presenting cell); **CLL** – przewlekła białaczka limfocytowa (chronic lymphocytic leukemia); **CML** – przewlekła białaczka szpikowa (chronic myeloid leukemia); **GvHD** – choroba przeszczep-przeciwno-gospodarzowi (graft-versus-host disease); **GvL** – efekt przeszczep-przeciwno-białaczkowy (graft-versus-leukemia effect); **IFN- γ** – interferon gamma; **IL-10** – interleukina 10; **IL-1 β** – interleukina 1 beta; **MRD** – choroba resztkowa (minimal residual disease); **NO** – tlenek azotu; **PCR** – łańcuchowa reakcja polimerazy (polymerase chain reaction); **TGF- β** – czynnik transformujący wzrost β (transforming growth factor); **TNF- α** – czynnik martwicy nowotworów alfa (tumor necrosis factor)

Dzięki rozwojowi nowych technik badawczych – w tym cytometrii przepływowej i łańcuchowej reakcji polimerazy (PCR) – w ostatnich latach uzyskano wiele informacji o patogenezie nowotworów. W oparciu o te techniki poszukuje się mechanizmów „wymknięcia się” komórek nowotworowych spod nadzoru immunologicznego.

LIMFOCYTY T – RÓWNOWAGA Th₁/Th₂/Th₃

Uważa się, że limfocyty T odgrywają istotną rolę w zwalczaniu nowotworu. Na podstawie analizy profilów wydzielania cytokin wykazano różnorodność czynnościową komórek T: Th₁, Th₂, Th₃ i Tr₁. Podgrupa Th₁ wydziela IFN- γ i IL-2, podgrupa Th₂ wydziela IL-4, IL-5, IL-6 i IL-10, Th₃ – głównie TGF- β , a Tr₁ – TGF- β i IL-10. Komórki Th₁ uczestniczą w reakcjach cytotoksyczności i w miejscowych odczynach zapalnych, w zwalczaniu zakażeń wewnątrzkomórkowych, takich jak wirusy, bakterie, pasożyty. Komórki Th₂ są bardziej efektywne w stymulowaniu komórek B do proliferacji i wytwarzania przeciwciał – działają głównie przeciwko wolno żyjącym mikroorganizmom (odporność humoralna) oraz biorą udział w reakcjach atopowych. Subpopulacje Th₃ i Tr₁ są uważane za immunosupresyjne i biorące udział w autotolerancji. Uszkodzenie układu odpornościowego jest spowodowane zarówno przez wpływ immunosupresyjny komórek nowotworowych jak i przez terapię. Prowadzonych jest wiele prac badawczych dotyczących wytwarzania cytokin przez limfocyty T u pacjentów z białaczkami, ich wyniki nie są jednoznaczne. **Doniesienia te najczęściej prowadzą do wniosku, iż wytwarzanie cytokin prozapalnych (w tym IFN- γ i IL-2) jest upośledzone, a przeważa synteza cytokin przeciwzapalnych (głównie IL-4).** Inni autorzy uważają, iż dochodzi tu do niedoboru zarówno IFN- γ jak i IL-4 [12,13,17]. Są jednak nieliczne doniesienia o przewadze Th₁ w chwili rozpoznania i „przełączeniu” w kierunku Th₂ w miarę progresji choroby [29]. Interesujące, że w CML powrót prawidłowego wytwarzania IFN- γ następował w cytologicznej i hematologicznej remisji uzyskanej po terapii IFN- α . Wyniki te świadczą o stanie anergii w chwili rozwoju choroby nowotworowej [31,37].

Trudno jest jednoznacznie określić przyczynę dominacji subpopulacji Th₂ w chorobach nowotworowych. W B-CLL przeważa subpopulacja limfocytów T CD30⁺ wytwarzająca IL-4 (profil Th₂) [10]. Podobna sytuacja występuje w AML, gdzie blasty CD30⁺ mają na swojej powierzchni receptory IL-4, a subpopulacja limfocytów T (również CD30⁺) wytwarza duże ilości IL-4, która prawdopodobnie jest czynnikiem wzrostowym tych blastów. Interakcja pomiędzy komórkami AML (CD30⁺/IL-4R⁺) a limfocytami T (CD30⁺/IL-4⁺) może odgrywać rolę w progresji

tej choroby [32]. Podobnie nadsącz komórek jednojądrzastych krwi obwodowej tych pacjentów zawierał więcej IL-4 i IL-10 niż w grupie kontrolnej [39]. Co ciekawe, podanie fludarabiny, która zmniejszała zawartość IL-4 w limfocytach T, prowadziło do stymulacji apoptozy klonalnych komórek B [14]. Może tu też zachodzić zjawisko błędnego koła: komórki nowotworowe wydzielając IL-4 stymulują limfocyty T do wytwarzania tej i innych cytokin profilu Th₂, które jednocześnie są czynnikami wzrostowymi komórek blastycznych. Metody mające na celu zmniejszenie wytwarzania IL-4 mogą mieć zastosowanie terapeutyczne w tej chorobie. Sprzeczne doniesienia dotyczą równowagi Th₁/Th₂ w ALL u dzieci: Zhang i wsp. [43] obserwowali przewagę subpopulacji Th₂ w chwili rozpoznania, podobne wyniki uzyskaliśmy w grupie naszych pacjentów, natomiast w przeciwieństwie do Zhanga i wsp. nie potwierdziliśmy niedoboru IFN- γ w tej chorobie [23].

Immunosupresyjny wpływ komórek nowotworowych potwierdzają doświadczenia Kiani i wsp., które wykazały, iż limfocyty wyizolowane z krwi obwodowej pacjentów z CML i pozbawione wpływu komórek nowotworowych wytwarzają prawidłowe ilości cytokin z zakresu równowagi Th₁/Th₂ (IFN- γ , IL-2, IL-4, IL-13) [16].

Nadsącz komórek AML hamuje aktywację limfocytów T oraz wytwarzanie cytokin profilu Th₁. Analiza tego nadsączu wykazała, iż nie zawiera on znanych substancji immunosupresyjnych, w tym gangliozydów, NO, TGF- γ , IL-10, VEGF czy prostaglandyn [5].

W homeostazie immunologicznej i autotolerancji główną rolę pełni TGF- β , m.in. reguluje ekspresję genów działających przeciwzapalnie, ma to chronić zdrowe tkanki przed uszkodzeniem w czasie nasilonej reakcji zapalnej. Jedną z teorii rozwoju nowotworu jest teoria immunologiczna: z powodu osłabienia odpowiedzi immunologicznej lub braku rozpoznawania antygenów nowotworowych przez układ immunologiczny dochodzi do ekspansji komórek nowotworowych. TGF- β hamuje prezentację antygenów przez komórki dendrytyczne. Hamowanie działania TGF- β (np. poprzez antysensy, przeciwciała) umożliwia prezentację antygenów nowotworowych i przypuszczalnie znajdzie zastosowanie w szczepionkach przeciwnowotworowych opartych na komórkach dendrytycznych [18]. TGF- β wydzielany przez komórki nowotworowe jest najprawdopodobniej odpowiedzialny za immunosupresję w guzach litych, natomiast u pacjentów z białaczką obserwacje Chena i wsp. wykazały małe stężenie TGF- β w surowicy i normalizację po osiągnięciu remisji [6]. Nasze dotychczasowe wyniki są zgodne z obserwacjami ww. autorów – ekspresja mRNA TGF- β w komórkach T

w chwili rozpoznania jest mniejsza niż w grupie kontrolnej [20]. Przepuszcza się, iż blasty białaczkowe zawierają mRNA tej cytokiny, co potwierdzają prace Chena i Wanga oraz nasze wstępne wyniki (Łuczyński i wsp., dane niepublikowane).

LIMFOCYTY T – CZĄSTECZKI KOSTYMULUJĄCE, AKTYWACYJNE I ADHEZYJNE

Ostre białaczki charakteryzują się zatrzymaniem dojrzewania komórek nowotworowych, co prowadzi do ich kumulacji z zablokowaniem różnicowania na różnych etapach. Zrozumienie zdarzeń molekularnych związanych z defektem dojrzewania może prowadzić do rozwoju innowacyjnych strategii terapeutycznych.

Łańcuch zeta (ζ) kompleksu TCR-CD3 odgrywa główną rolę w różnicowaniu limfocytów T, bierze udział w przekazywaniu sygnału i aktywacji tych komórek. Jest on badany w dwu aspektach: ekspresji w limfocytach T pacjentów z chorobami limfoproliferacyjnymi oraz ekspresji w blastach wywodzących się z linii T. Ekspresja łańcucha zeta jest zmniejszona w blastach ALL, wywodzących się z linii limfocytów T, jest to najprawdopodobniej spowodowane przez degradację w systemie proteosomów i może mieć udział w zaburzeniach proliferacji i dojrzewania komórek nowotworowych [36].

W ostatnich latach podnosi się znaczenie funkcji **cząstek kostymulujących** w odpowiedzi układu odpornościowego w białaczkach. W przekazywaniu sygnału z komórki prezentującej antygen (APC) do limfocyta T bierze udział głównie kompleks receptora komórki T (TCR/CD3) oraz cząsteczki kostymulujące: rodziny B7 (CD80 i CD86) na APC oraz CD28 i CD152 (CTLA-4) na powierzchni komórki T. O aktywacji limfocytów T świadczy obecność cząstek CD28, a o anergii – CD152. Rolę wspomagającą pełnią tu także cząsteczki adhezyjne: CD54 (ICAM-1), CD102 (ICAM-2), CD11a (LFA-1) i CD58 (LFA-3). Jedne z pierwszych badań dotyczących ekspresji cząstek aktywacyjnych i kostymulujących na limfocytach T krwi obwodowej pacjentów z nowotworami krwi zostały opublikowane przez Van den Hove'a i wsp. [38]. Autorzy wykazali aktywację komórek CD3⁺ (ekspresja CD57, HLA-DR, CD69, CD71) w chwili rozpoznania. W razie braku sygnału kostymulującego limfocyty T nie odpowiadają na antygen i pozostają w stanie anergii. Frydecka i wsp. obserwowali obniżony odsetek komórek T CD28⁺ oraz podwyższony CD152⁺ we krwi pacjentów z B-CLL. Może to być jednym z mechanizmów upośledzonej odporności pacjentów z tą chorobą [11]. Podobnie Scrivener i wsp. [34] zanotowali niższy odsetek limfocytów T z ekspresją CD28, ale i CD152 oraz CD25 w B-CLL. Wykazali oni wzrost odsetka komórek z obecnością cząstek HLA-DR, co świadczy o zaburzonej funkcji limfocytów T u pacjentów z B-CLL. Nasze doświadczenia w ALL u dzieci nie potwierdzają zmian w ekspresji cząstek kostymulujących na limfocytach T, natomiast obserwowaliśmy obniżenie odsetka komórek CD8⁺ z ekspresją CD38 po indukcji remisji – znaczenie tej obserwacji pozostaje do wyjaśnienia [22]. Niektórzy autorzy wskazują na związek pomiędzy ekspresją cząstek kostymulujących na powierzchni komórek blastycznych a rokowaniem, np. wykazano krótsze przeżycie pacjentów z AML z koekspresją CD40 i CD11a [2].

Uwalnianie takich cytokin jak IFN- γ , IL-1, TNF zwiększa ekspresję cząsteczki adhezyjnej ICAM-1 na powierzchni prawidłowych komórek i komórek nowotworowych. W naszych badaniach wykazaliśmy wyższy odsetek limfocytów T z ekspresją ICAM-1 w chwili zachorowania na ALL w porównaniu do grupy kontrolnej [22]. Natomiast Pui i wsp. obserwowali podwyższone stężenia sICAM-1 w surowicy pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną i chorobą Hodgkina. Stężenie to pozytywnie korelowało ze stopniem zaawansowania w chorobie Hodgkina [30].

Mimo częstej leukopenii u pacjentów z nowotworem limfocyty T reagują na infekcję ekspresją cząstek aktywacyjnych (CD25, CD71, HLA-DR) [4,24]. Jednak według Bruserud i wsp. limfocyty T w czasie infekcji u pacjentów z ostrą białaczką wytwarzają głównie IL-4, natomiast nasze doświadczenia wskazują na zwiększone wytwarzanie IFN- γ [4,23].

W patogenezie chorób hematologicznych, w tym AML, istotną rolę odgrywa **angiogeneza**. **IL-17** – cytokina prozapalna wytwarzana przez aktywowane limfocyty T, poza indukcją wydzielania IL-6, IL-8, PGE2 działa również jako stymulator hematopoezy i angiogenezy. Jednak Wróbel i wsp. nie zanotowali podwyższonych jej stężeń u pacjentów z AML [40].

Polimorfizm genów odpowiedzialnych za wytwarzanie cytokin/chemokin może korelować z przebiegiem klinicznym ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci, np. genotyp G/A w pozycji 1082 IL-10 wiąże się z dobrą odpowiedzią na steroidy, zaś ekspresja alleli TNF2 w grupie pacjentów ze złą odpowiedzią na steroidy koreluje z wyższym ryzykiem wznowy choroby zasadniczej [19].

MONOCYTY

Monocyty pacjentów z ALL wytwarzają prawidłowe ilości TNF- α i IL-1 β [9]. W naszych badaniach u dzieci z białaczkami i chłoniakami dochodziło do zmniejszenia odsetka monocytów z ekspresją cząstek kostymulujących rodziny B7 (CD80 i CD86) w czasie rozpoznania oraz zmniejszenia odsetka tych komórek z ekspresją antygenów zgodności tkankowej klasy II po indukcji remisji, a także w czasie ciężkich infekcji [21].

BLASTY BIAŁACZKOWE – ŹRÓDŁO CZYNNIKA IMMUNOSUPRESYJNEGO

Autokrynne wytwarzanie cytokin przez blasty białaczkowe może odgrywać rolę w patogenezie i progresji choroby. Liczba badań dotyczących tego zagadnienia jest niewielka. Schulz i wsp. wykazali ekspresję mRNA TNF- α i IL-10 w blastach ALL, AML i CML [33]. Ponadto blasty ALL wykazują ekspresję genów IL-7, IL-10, IL-15 i IFN- γ , nie mają zaś na swojej powierzchni cząstek kostymulujących rodziny B7 i adhezyjnych (ICAM-1) [42]. W opinii Keblmann-Betzing i wsp. wydzielanie IL-10 przez komórki blastyczne oraz brak cząstek kostymulujących i adhezyjnych stanowią główny mechanizm „ucieczki” spod nadzoru immunologicznego [15]. Blasty AML wytwarzają duże ilości IFN- γ , a także IL-10 [28]. Potwierdzają to nasze wstępne wyniki (Łuczyński i wsp., dane niepublikowane) wskazujące na ekspresję mRNA IFN- γ , IL-10, IL-4 i TGF- β w blastach ALL u dzieci.

CHEMOKINY

Mechanizmy regulujące przemieszczanie się komórek blastycznych ze szpiku do krwi obwodowej i narządów są słabo poznane. **Chemokiny** to cytokiny chemotaktyczne, które koordynują rozwój, różnicowanie, dystrybucję i zasiedlanie komórek układu immunologicznego. Różna ekspresja chemokin i ich receptorów może brać udział w inwazji i akumulacji komórek blastycznych. W AML ich obecność koreluje z klasyfikacją FAB. Zdaniem Cignettiego i wsp. niezróżnicowane AML (M0 i M1) zawierają na swojej powierzchni tylko CXCR4 i wytwarzają chemokiny prozapalne – podobnie jak komórki pnia (CD34⁺) [7]. Bardziej zróżnicowane AML wytwarzają zarówno prozapalne jak i przeciwzapalne chemokiny – podobnie jak spoczynkowe i aktywowane monocyty. Koekspresja MCP-1/CCR2 korelowała z zajęciem narządów pozaszpikowych.

PRÓBY IMMUNOTERAPII

Mimo znacznego postępu w leczeniu pacjentów z ostrymi białaczkami, w tym AML, znaczna część z nich cierpi z powodu nawrotów choroby. Być może rozwiązaniem tego problemu jest leczenie tzw. choroby resztkowej (MRD) za pomocą immunoterapii. Badania eksperymentalne doprowadziły do rozwoju nowych kierunków leczenia, takich jak zastosowanie przeciwciał, cytokin oraz szczepionek opartych na komórkach dendrytycznych. Niestety, immunogenność blastów jest znikoma. Stąd próby stworzenia **komórek dendrytycznych z blastów białaczkowych** (modyfikacja *ex vivo*) i produkcja szczepionek przeciwnowotworowych. Przekształcenie blastów białaczkowych w komórki dendrytyczne pozwoliłoby na immunoterapię pacjentów z tymi chorobami. Komórki dendrytyczne są najsilniejszymi komórkami prezentującymi antygeny w organizmie ludzkim i odgrywają istotną rolę w inicjacji odpowiedzi T-komórkowej. Blasty AML mogą różnicować się do komórek dendrytycznych w hodowlach w obecności IL-4, GM-CSF i TNF- α [7]. Inną metodą nabycia przez blasty AML cech komórek dendrytycznych jest 2-dniowa inkubacja z PMA lub ionomycyną, najlepiej w obecności IL-4. W ten sposób uzyskane komórki są nawet bardziej dojrzałe immunofenotypowo i funkcjonalnie. W badaniach Banat i wsp. blasty AML z inwersją chromosomu 16 indukowały odpowiedź immunologiczną auto- i allolimfocytów T bez hodowli z cytokinami [1]. Oprócz CD28, CD80 i CD86 w procesy kostymulacji zaangażowana jest także rodzina receptora TNF, w tym OX40 i jego ligand. Zwiększenie immunogenności komórek dendrytycznych pochodzących z blastów AML można osiągnąć przez transdukcję ligandu OX40 [41].

Wykazanie reakcji przeszczep-przeciwko-białacze stwarza nadzieję na użycie limfocytów T i NK w immunoterapii we wznowach białaczek. Z pewnością jednak blasty AML wytwarzają czynniki immunosupresyjne, które upośledzają funkcję komórek T, w tym blokują syntezę cytokin profilu Th₁. Według niektórych autorów to limfocyty NK, a nie T będą bardziej użyteczne w immunoterapii AML – jest to spowodowane m.in. koniecznością stymulacji antygenowej komórek T w celu uzyskania ich proliferacji i różnicowania [25].

Aktywacja limfocytów T wymaga obecności komórek prezentujących antygen. Najczęściej są nimi komórki den-

drytyczne, limfocyty B, makrofagi, komórki endotelialne. Potrzebne są dwa rodzaje sygnału: swoiste rozpoznanie antygeny oraz tzw. **kostymulacja**. Blasty białaczkowe mogą funkcjonować jako komórki prezentujące antygen, ale tzw. drugi sygnał – kostymulujący, będzie zależał od obecności na ich powierzchni cząsteczek kostymulujących oraz wydzielania cytokin immunoregulacyjnych. Komórki dendrytyczne uzyskane z monocytów pacjentów z CLL wykazują zmniejszoną ekspresję cząsteczek kostymulujących – jest to spowodowane obecnością komórek nowotworowych, natomiast te uzyskane od pacjentów w remisji choroby nie różnią się od prawidłowych [27]. Zdaniem Brusera i Ulvestad zdolności kostymulacyjne blastów ALL wykazują różnice osobnicze. Stąd kolejnym podejściem do immunoterapii zarówno w ALL jak i AML jest modyfikacja komórek nowotworowych tak, by prezentowały na swojej powierzchni cząsteczki kostymulujące CD80 w celu wiązania się z CD28 obecnymi na powierzchni limfocytów T – taka reakcja ma prowadzić do aktywacji limfocytów T i wytwarzania cytokin [3]. Orleans-Lindsay i wsp. sugerują użycie CD28/IL-12 do takich eksperymentów w celu uzyskania lepszych efektów, w tym wytwarzania cytokin profilu Th₁ [26]. Ekspresję CD80 na powierzchni komórek nowotworowych uzyskuje się również po transdukcji z użyciem wektora wirusowego. W jednym z eksperymentów Buggins i wsp. wykazali, że pojawienie się CD80 na powierzchni komórek blastycznych prowadziło do aktywacji limfocytów T, ale nie pobudzało wytwarzania cytokin profilu Th₁ (jest to spowodowane najprawdopodobniej przez rozpuszczalny czynnik immunosupresyjny wytwarzany przez blasty) [5].

Komórki nowotworowe ALL nie mają na swojej powierzchni cząsteczek kostymulujących i nie aktywują odpowiedzi limfocytów T. W immunoterapii białaczkowej krytycznym wydaje się inicjacja i utrzymanie odpowiedzi immunologicznej skierowanej przeciw blastom białaczkowym. Hodowla blastów ALL z linią J558 transfekowaną CD40L prowadzi do powstania komórek o dużej zdolności immunostymulującej. Blasty ALL aktywowane CD40L indukowały silnie, aczkolwiek tylko przejściowo odpowiedź proliferacyjną naiwnych limfocytów T, a dodanie IL-12 utrzymywało to działanie [8]. W doświadczeniach *in vitro* infuzja blastów białaczkowych wyzwała dojrzewanie komórek dendrytycznych i wzrost autologicznych limfocytów z wytwarzaniem cytokin profilu Th₁ i następową indukcję cytotoksyczności przeciwko liniom białaczkowym.

Scharakteryzowanie komórek białaczkowych pod względem wydzielanych cytokin pozwoli na lepsze zrozumienie ich zachowania, szczególnie mechanizmu powstawania białaczki oraz oporności na chemioterapię. Doświadczenia z immunoterapią *in vitro* pozwolą na stworzenie modelu immunoterapii. Według Singh i wsp. hipotetyczny model immunoterapii białaczki to regeneracja naiwnych limfocytów T (np. z grasicy) i podawanie ich z podłożem cytokin o profilu Th₁, co może zmniejszyć odsetek wznów w tych przypadkach, gdzie uzyskano już remisję [35]. Być może to rozwój odporności przeciwnowotworowej po uzyskaniu remisji jest przyczyną, dla której u niektórych pacjentów nie dochodzi do wznów procesu zasadniczego. Jeśli tak, to jej ocena może się stać jednym z czynników rokowniczych. Manipulacje systemem immunologicznym (przed lub po zastosowaniu chemioterapii) w celu rozwoju ochronnej odpowiedzi przeciwnowotworowej może być obiecującym narzędziem w onkologii i hematologii.

PIŚMIENICTWO

- [1] Banat G.A., Ithow K., Usluoglu N., Hoppmann S., Hoeck M., Pralle H.: Core-binding factor-beta positive acute myeloid leukaemia cells induce T-cell responses. *Br. J. Haematol.*, 2003; 123: 819–829
- [2] Brouwer R.E., Hoefnagel J., Borger van der Burg B., Jedema I., Zwinderman K.H., Starrenburg I.C., Kluin-Nelemans H.C., Barge R.M., Willemze R., Falkenburg J.H.: Expression of co-stimulatory and adhesion molecules and chemokine or apoptosis receptors on acute myeloid leukaemia: high CD40 and CD11a expression correlates with poor prognosis. *Br. J. Haematol.*, 2001; 115: 298–308
- [3] Bruserud O., Ulvestad E.: Human acute lymphoblastic leukemia (ALL) blasts as accessory cells during T-cell activation: differences between patients in costimulatory capacity affect proliferative responsiveness and cytokine release by activated T cells. *Cancer Immunol. Immunother.*, 2003; 52: 215–225
- [4] Bruserud O., Ulvestad E., Halstensen A., Berentsen S., Bergheim J., Nesthus I.: Interleukin 4 responses in acute leukaemia patients with severe chemotherapy-induced leucopenia. *Eur. J. Haematol.*, 1997; 59: 269–276
- [5] Buggins A.G., Milojkovic D., Arno M.J., Lea N.C., Mufti G.J., Thomas N.S., Hirst W.J.: Microenvironment produced by acute myeloid leukemia cells prevents T cell activation and proliferation by inhibition of NF- κ B, c-Myc, and pRb pathways. *J. Immunol.*, 2001; 167: 6021–6030
- [6] Chen Y., Lu L., Wang L.: Study on gene expression of TGF beta 1 and its receptor in leukemia cells and the serum TGF beta 1 level in the patients with acute leukemia. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*, 1998; 19: 576–580
- [7] Cignetti A., Vallario A., Roato I., Circosta P.: The characterization of chemokine production and chemokine receptor expression reveals possible functional cross-talks in AML blastic with monocytic differentiation. *Exp. Hematol.*, 2003; 31: 495–503
- [8] D'Amico G., Vulcano M., Bugarin C., Bianchi G., Pirovano G., Bonamino M., Marin V., Allavena P., Biagi E., Biondi A.: CD40 activation of BCP-ALL cells generates IL-10-producing, IL-12-defective APCs that induce allogeneic T-cell anergy. *Blood*, 2004; 104: 744–751
- [9] de Bont E.S., Kimpen J.L., Tamminga R.Y., Niemarkt A.E., de Leij L.H., Kamps W.A.: Intrinsic capacity of monocytes to produce cytokines *ex vivo* in patients with acute lymphoblastic leukaemia. *Cytokine*, 2000; 12: 1723–1726
- [10] de Toter D., Reato G., Mauro F., Cignetti A., Ferrini S., Guarini A., Gobbi M., Grossi C.E., Foa R.: IL4 production and increased CD30 expression by a unique CD8⁺ T-cell subset in B-cell chronic lymphocytic leukaemia. *Br. J. Haematol.*, 1999; 104: 589–599
- [11] Frydecka I., Kosmaczewska A., Boćko D., Ciszak L., Wołowicz D., Kuliczkowski K., Kochanowska I.: Alterations of the expression of T-cell-related costimulatory CD28 and downregulatory CD152 (CTLA-4) molecules in patients with B-cell chronic lymphocytic leukaemia. *Br. J. Cancer.*, 2004; 90: 2042–2048
- [12] Frydecka I., Kosmaczewska A., Boćko D., Wołowicz D., Kapelko-Słowik K., Urbaniak-Kujda D., Ciszak L., Kuliczkowski K., Kochanowska I.: IFN-gamma and IL-2 production by peripheral blood mononuclear cells in patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Adv. Clin. Exp. Med.*, 2003; 12: 565–568
- [13] Hill S.J., Peters S.H., Ayliffe M.J., Merceica J., Bansal A.S.: Reduced IL-4 and interferon-gamma (IFN-gamma) expression by CD4 T cells in patients with chronic lymphocytic leukaemia. *Clin. Exp. Immunol.*, 1999; 117: 8–11
- [14] Kay N.E., Han L., Bone N., Williams G.: Interleukin 4 content in chronic lymphocytic leukaemia (CLL) B cells and blood CD8⁺ T cells from B-CLL patients: impact on clonal B-cell apoptosis. *Br. J. Haematol.*, 2001; 112: 760–767
- [15] Kebelmann-Betzing C., Korner G., Badiali L., Buchwald D., Moricke A., Korte A., Kochling J.: Characterization of cytokine, growth factor receptor, costimulatory and adhesion molecule expression patterns of bone marrow blasts in relapsed childhood B cell precursor ALL. *Cytokine*, 2001; 13: 39–50
- [16] Kiani A., Habermann I., Schake K., Neubauer A., Rogge L., Ehninger G.: Normal intrinsic Th₁/Th₂ balance in patients with chronic phase chronic myeloid leukemia not treated with interferon-alpha or imatinib. *Haematologica*, 2003; 88: 754–761
- [17] Kiełbiński M., Podolak-Dawidziak M., Prajs I., Haus O., Jaźwiec B., Kuliczkowski K.: Limfocyty Th₁ i Th₂ w nadzorze odporności w ostrych białaczkach. *Acta Haematol. Pol.*, 2003; 34(Supl.2): 360
- [18] Kobie J.J., Wu R.S., Kurt R.A., Lou S., Adelman M.K., Whitesell L.J., Ramanathapuram L.V., Arteaga C.L., Akporiaye E.T.: Transforming growth factor beta inhibits the antigen-presenting functions and antitumor activity of dendritic cell vaccines. *Cancer Res.*, 2003; 63: 1860–1864
- [19] Lauten M., Matthias T., Stanulla M., Beger C., Welte K., Schrappe M.: Association of initial response to prednisone treatment in childhood acute lymphoblastic leukaemia and polymorphism within the tumour necrosis factor and the interleukin-10 genes. *Leukemia*, 2002; 16: 1437–1442
- [20] Łuczynski W., Kowalczyk O., Krawczuk-Rybak M., Malinowska I., Mitura-Lesiuk M., Matysiak M., Kowalczyk J., Chyczewski L.: mRNA for chosen pro- and anti-inflammatory cytokines in T-lymphocytes in pediatric leukemias and lymphomas – preliminary report. *Roczn. Akad. Med. Biał.*, 2004; 24(Suppl.1): 213–215
- [21] Łuczynski W., Stasiak-Barmuta A., Krawczuk-Rybak M.: Lower percentages of monocytes with CD80, CD86 and HLA-DR molecules expression in pediatric cancer. *Cancer Immunol. Immunother.*, 2004; 53: 1049–1050
- [22] Łuczynski W., Stasiak-Barmuta A., Krawczuk-Rybak M., Malinowska I., Matysiak M., Mitura-Lesiuk M., Kowalczyk J.: Częstotliwość i aktywność limfocytów T w ostrej białaczce limfoblastycznej u dzieci. *Przeg. Lek.*, 2004; 61(9): 914–918
- [23] Łuczynski W., Stasiak-Barmuta A., Krawczuk-Rybak M., Malinowska I., Matysiak M., Mitura-Lesiuk M., Kowalczyk J., Jeromin A.: Równowaga limfocytów Th₁/Th₂ w ostrej białaczce limfoblastycznej u dzieci. *Przeg. Lek.*, 2004; 61(9): 919–923
- [24] Łuczynski W., Stasiak-Barmuta A., Muszyńska-Roslan K., Krawczuk-Rybak M., Kasprzycka E.: Aktywacja limfocytów T i monocytów w przebiegu infekcji u dzieci z chorobą nowotworową. *Med. Wieku Rozwoj.*, 2002; 6: 31–41
- [25] Orleans-Lindsay J.K., Barber L.D., Prentice H.G., Lowdell M.W.: Acute myeloid leukaemia cells secrete a soluble factor that inhibits T and NK cell proliferation but not cytolytic function - implications for the adoptive immunotherapy of leukaemia. *Clin. Exp. Immunol.*, 2001; 126: 403–411
- [26] Orleans-Lindsay J.K., Deru A., Craig I.J., Prentice H.G., Lowdell M.W.: *In vitro* co-stimulation with anti-CD28 synergizes with IL-12 in the generation of T cell immune responses to leukaemia cells: a strategy for *ex-vivo* generation of CTL for immunotherapy. *Clin. Exp. Immunol.*, 2003; 133: 467–475
- [27] Orsini E., Pasquale A., Maggio R., Calabrese E., Mauro F.R., Giammartini E., Guarini A., Foa R.: Phenotypic and functional characterization of monocyte-derived dendritic cells in chronic lymphocytic leukaemia patients: influence of neoplastic CD19⁺ cells *in vivo* and *in vitro*. *Br. J. Haematol.*, 2004; 125: 720–728
- [28] Panoskaltis N., Reid C.D., Knight S.C.: Quantification and cytokine production of circulating lymphoid and myeloid cells in acute myelogenous leukaemia. *Leukemia*, 2003; 17: 716–730
- [29] Podhorecka M., Dmoszyńska A., Roliński J., Wasik E.: T type 1/type 2 subsets balance in B-cell chronic lymphocytic leukemia – the three-color flow cytometry analysis. *Leuk. Res.*, 2002; 26: 657–660
- [30] Pui C.-H., Luo X., Evans W., Martin S., Rugg A., Williams J., Crist W.M., Hudson M.: Serum intercellular adhesion molecule-1 in childhood malignancy. *Blood*, 1993; 82: 895–898
- [31] Reuben J.M., Lee B.N., Johnson H., Fritsche H., Kantarjian H.M., Talpaz M.: Restoration of Th₁ cytokine synthesis by T cells of patients with chronic myelogenous leukemia in cytogenetic and hematologic remission with interferon-alpha. *Clin. Cancer Res.*, 2000; 6: 1671–1677
- [32] Rossi F.M., Degan M., Mazzocco F.T., Francia R.D., Aldinucci D., Poletto D., Vellenga E., Pinto A., Gattei V.: Co-expression of CD30 ligand and interleukin-4 (IL-4) receptors by acute myeloid leukaemia blasts is associated with the expansion of IL-4-producing CD30⁺ normal T cells. *Br. J. Haematol.*, 2002; 117: 59–69
- [33] Schulz U., Munker R., Ertl B., Holler E., Kolb H.J.: Different types of human leukemias express the message for TNF-alpha and interleukin-10. *Eur. J. Med. Res.*, 2001; 6: 359–363
- [34] Scrivener S., Kaminski E.R., Demaine A., Prentice A.G.: Analysis of the expression of critical activation/interaction markers on peripheral blood T cells in B-cell chronic lymphocytic leukaemia: evidence of immune dysregulation. *Br. J. Haematol.*, 2001; 112: 959–964
- [35] Singh H.P., Gupta S., Raina V.: Restoration of naive cell repertoire in the appropriate cytokine milieu: a model for preventing cancer relapses. *Med. Hypotheses*, 2002; 58: 554–557

- [36] Torelli G.F., Paolini R., Tatarelli C., Soriani A., Vitale A., Guarini A., Santoni A., Foa R.: Defective expression of the T-cell receptor-CD3 chain in T-cell acute lymphoblastic leukaemia. *Br. J. Haematol.*, 2003; 120: 201–208
- [37] Tsuda H., Yamasaki H.: Type I and type II T cell profiles in chronic myelogenous leukemia. *Acta Haematol.*, 2000; 103: 96–101
- [38] van den Hove L.E., Vandenberghe P., Van Gool S.W., Ceuppens J.L., Demuyneck H., Verhoef G.E., Boogaerts M.A.: Peripheral blood lymphocyte subset shifts in patients with untreated hematological tumors: evidence for systemic activation of the T cell compartment. *Leukemia Res.*, 1998; 22: 175–184
- [39] Wołowicz D., Frydecka I., Kosmaczewska A., Boćko D., Ciszak L., Urbaniak-Kujda D., Kapelko-Słowik K., Kuliczkowski K., Kochanowska I.: Wydzielanie interleukiny 4 oraz interleukiny 10 przez limfocyty T chorych na przewlekłą białaczkę limfatyczną B-komórkową. *Adv. Clin. Exp. Med.*, 2003; 12: 45–49
- [40] Wrobel, T., Mazur G., Jazwiec B., Kuliczkowski K.: Interleukin-17 in acute myeloid leukemia. *J. Cell. Mol. Med.*, 2003; 7: 472–474
- [41] Yanagita, S., Hori T., Matsubara Y., Ishikawa T., Uchiyama T.: Retroviral transduction of acute myeloid leukaemia - derived dendritic cells with OX40 ligand augments their antigen presenting activity. *Br. J. Haematol.*, 2004; 124: 454–462
- [42] Yotnda P., Mintz P., Grigoriadou K., Lemonnier F., Vilmer E., Langlade-Demoyen P.: Analysis of T-cell defects in the specific immune response against acute lymphoblastic leukemia cells. *Exp. Hematol.*, 1999; 27: 1375–1383
- [43] Zhang X.-L., Komada Y., Chipeta J., Li Q.-S., Inaba H., Azuma E., Yamamoto H., Sakurai M.: Intracellular cytokine profile of T cells from children with acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Immunol. Immunother.*, 2000; 49: 165–172