

Received: 2015.10.21
Accepted: 2017.02.21
Published: 2017.08.24

Neopteryna jako marker komórkowej odpowiedzi immunologicznej*

Neopterin as a marker of cellular immunological response

Łukasz Michalak², Magdalena Bulska¹, Karolina Strząbała¹, Piotr Szcześniak¹

¹Zakład Biofarmacji Katedra Biofarmacji Uniwersytet Medyczny w Łodzi

²Klinika Nefrologii, Nadciśnienia Tętniczego i Medycyny Rodzinnej Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. WAM-CSW

Streszczenie

Neopteryna to pirazyno-pyrimidynowy związek należący do grupy pterydyn, to biochemiczny marker związany z komórkową odpowiedzią immunologiczną. Jest wytwarzana przez ludzkie monocyty/makrofagi i komórki dendrytyczne z guanozynotrójfosforanu (GTP) po stymulacji interferonu gamma (IFN- γ), który jest wydzielany przez aktywowane limfocyty T. Neopteryna jest ważnym markerem klinicznym, choć do tej pory jej rola fizjologiczna nie została ostatecznie określona. Jej poziom stężenia odzwierciedla stan aktywności komórkowej odpowiedzi immunologicznej, która odgrywa istotną rolę w patogenezie i progresji różnych schorzeń. Oznaczanie stężenia tego markera w ludzkich płynach ustrojowych jest wykorzystywane we współczesnej medycynie, np. w chorobach zakaźnych, gastroenterologii, transplantologii i transfuzjologii, reumatologii czy onkologii. W chorobach neurologicznych, układu sercowo-naczyniowego oraz autoimmunologicznych, także dochodzi do aktywacji komórkowej odpowiedzi immunologicznej, co potwierdza wzrost stężenia tego markera. Pomiar stężenia neopteryny są również pomocne w monitorowaniu terapii pacjentów zakażonych wirusem HIV lub poddanych terapii immunomodulującej. W wyniku oznaczania stężenia neopteryny u pacjentów z nowotworami układu pokarmowego również wykazano wzrost jej stężenia. Dotychczas jednak oznaczanie to nie znalazło rutynowego zastosowania w praktyce klinicznej.

Słowa kluczowe:

neopteryna • pterydyna • monocyty • makrofagi • odporność immunologiczna typu komórkowego • nowotwory.

Summary

Neopterin is a pyrazino-pyrimidine compound that belongs to the pteridine group. It is known to be a biochemical marker associated with cell-mediated immunity. It is produced by human monocytes/macrophages and dendritic cells from guanosine triphosphate (GTP) upon stimulation with interferon gamma (IFN γ), which is released by activated lymphocytes Th. Neopterin is a very important clinic parameter, though the physiological role has not been exactly defined thus far. The level of neopterin reflects the stage of activation of the cellular immune system, which is important in the pathogenesis and progression of various diseases. Measuring its concentration in body fluids is used in many different areas of modern medicine, such as infectious disease, gastroenterology, transplantology and transfusiology, rheumatology or oncology. In neurological, cardio-vascular and autoimmune diseases, cell-mediated immunity is also activated, which is proved by the elevated level of this marker. Measurements of neopterin concentrations are also helpful in monitoring the therapy of patients infected with the HIV virus or treated by using immunomodulating therapy. As a result of measuring levels of neopterin in patients with neoplasms of digestive tract, increased concentration was proved, but it is not routinely used in everyday clinic practice.

Keywords:

neopterin • pteridin • monocytes • macrophages • cell-mediated immunity • neoplasms.

*Praca finansowana z konta 503/3-011-02/503-31-001.

Full-text PDF:	http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=1245575
DOI:	10.5604/01.3001.0010.3851
Word count:	5528
Tables:	–
Figures:	3
References:	85

Adres autora: dr n. farm. Piotr Szcześniak Zakład Biofarmacji Katedra Biofarmacji Wydział Farmaceutyczny UM w Łodzi, ul. Muszyńskiego 1, 90-151 Łódź, e-mail: piotrlozd@vp.pl

Wykaz skrótów: **BH₄** – tetrahydrobiopteryna (tetrahydrobiopterin); **GM-CSF** – czynnik stymulujący wzrost granulocytów i makrofagów (granulocyte-macrophage colony stimulating factor); **GTP** – guanozynotrójfosforan (guanosine triphosphate); **IFN-γ** – interferon gamma (interferon gamma); **IL-6** – interleukina-6 (interleukin 6); **RFT** – reaktywne formy tlenu (reactive oxygen species); **TNF-α** – czynnik martwicy nowotworów alfa (tumor necrosis factor alpha); **VEGF** – czynnik wzrostu śródbłonnka naczyniowego (vascular endothelial growth factor).

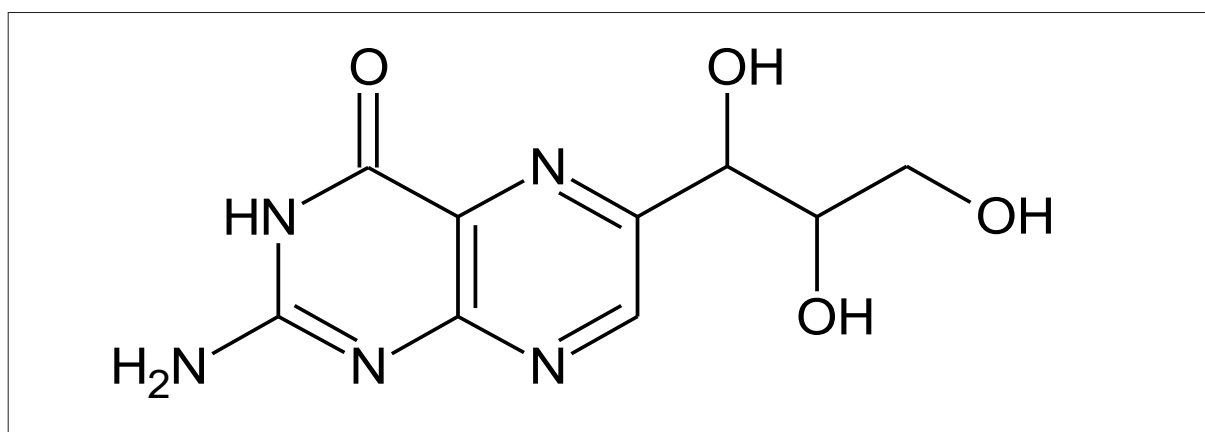
WSTĘP

Neopteryna (gr. *pteron*=skrzydło) po raz pierwszy została wyizolowana z larw i dorosłych postaci pszczoł i pszczelego mleczka w 1963 r. Opisano ją jako jeden z parametrów aktywacji odpowiedzi immunologicznej typu komórkowego u człowieka. Wykazano jej związek z odpowiedzią immunologiczną przeciw komórkom nowotworowym lub komórkom, które zostały zainfekowane przez wirusy [70]. Określenie stężenia neopteryny w ludzkich płynach ustrojowych może być użytecznym i innowacyjnym narzędziem do monitorowania chorób związanych z aktywacją odpowiedzi immunologicznej typu komórkowego. Do prowadzonych oznaczeń wykorzystuje się przeważnie surowicę lub moc. Główne zastosowanie w praktyce obejmuje wczesne diagnozowanie zakażeń, głównie tych o etiologii wirusowej. Dzieje się tak, ponieważ jej stężenie wzrasta przed pojawieniem się w surowicy wykrywalnych, swoistych przeciwciał oraz przed wystąpieniem objawów chorobowych [16]. Jest też wykorzystywana do monitorowania przebiegu terapii m.in. gruźlicy u dzieci [28] czy terapii anty-

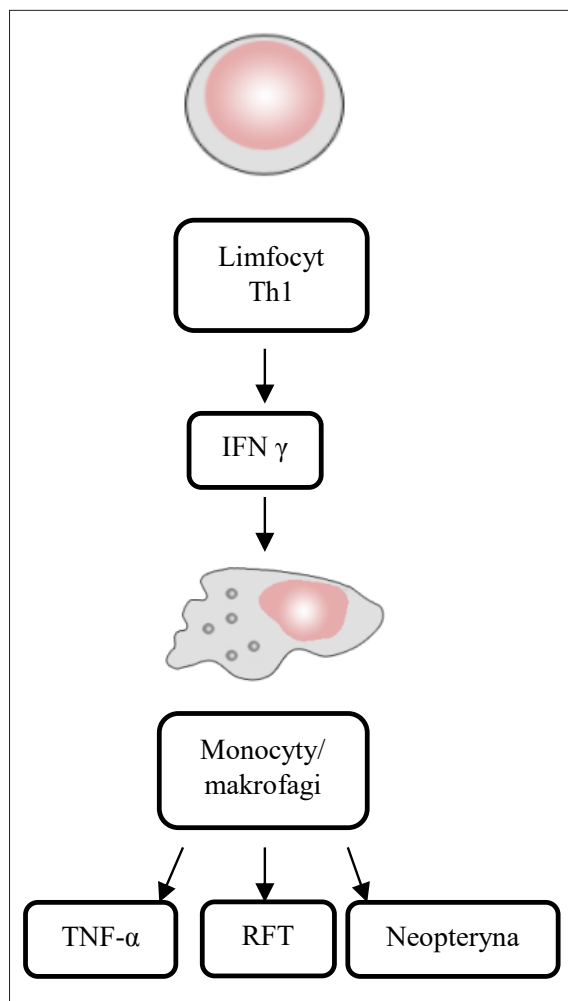
retrowirusowej u zakażonych wirusem HIV [63]. Badania nad stężeniem neopteryny w surowicy lub moczu prowadzono również u pacjentów z nowotworami m.in. układu pokarmowego. Jak wiadomo, tego typu nowotwory, mimo postępu w wykrywaniu i leczeniu, nadal są znaczącym problemem pod względem klinicznym, epidemiologicznym, społecznym i odznaczają się wysokim odsetkiem śmiertelności [30]. Dlatego też poszukuje się markery pozwalające przede wszystkim na wczesne wykrycie guza. Prowadzone są liczne badania w celu wykorzystania pomiarów stężenia neopteryny w różnych chorobach.

Nazwa chemiczna neopteryny według klasyfikacji IUPAC to: 2-amino-4-hydroksy-6-(D-erythro1',2',3'trihydrok sypropylo)pterydyna. Zawiera ona pierścień azotowy pirazyno-(2,3-d)-pirymidynowy. Neopteryna jest aromatycznym związkiem o niskiej masie cząsteczkowej, który należy do grupy związków zwanych pterydynami [46,78].

Neopteryna jest wytwarzana przez monocyty/makrofagi



Ryc. 1. Wzór strukturalny neopteryny

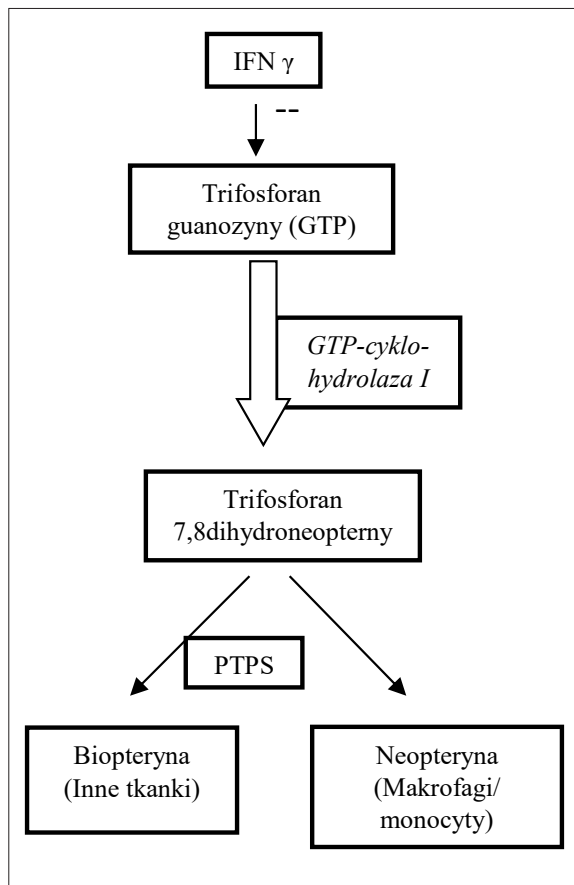


Ryc. 2. Wydzielanie neopteryny przez monocyty/makrofagi

i komórki dendrytyczne po stymulacji przez interferon gamma (IFN- γ), który jest wytwarzany przez pobudzone limfocyty T (ryc. 2) [27]. IFN- γ jest głównym mediatorem syntezy tego markera. Pobudzenie jej wytwarzania może też następować pośrednio przez cytokiny, takie jak: czynnik martwicy nowotworów (TNF- α), czynnik stymulujący wzrost granulocytów i makrofagów (GM-CSF), interleukiny, liposacharydy i czynniki powodujące fagocytozę, które uaktywniają IFN- γ [74]. Interleukiny takie jak IL-4, -10, -12 są inhibitorami wydzielania neopteryny [34].

W organizmie ludzkim neopteryna jest syntetyzowana z guanozynotrójfosforanu (GTP). Reakcja jest katalizowana przez enzym GTP-cyklohydrolazę-1. Produktem tej reakcji jest trifosforan 7,8-dihydroneopteryny, z którego w wyniku kolejnych przekształceń powstaje neopteryna albo 5,6,7,8-tetrahydrobiopteryna (BH₄).

Ta ostatnia jest syntetyzowana przez większość komórek. Wyjątkiem są tu monocyty/makrofagi, u których po hydrolizie i utlenianiu trifosforanu 7,8-dihydroneopteryny wytwarzana jest neopteryna. Dzieje się tak dlatego,



Ryc. 3. Schemat syntezy neopteryny

że w tych komórkach występuje niedobór enzymu syntetazy 6-pirogronianowo tetrahydroopterynowej (PTPS), która przekształca 7,8-dihydroneopterynę do 5,6,7,8-tetrahydrobiopteryny (BH₄) (ryc. 3) [26].

ROLA FIZJOLOGICZNA

Nie poznano jeszcze i niesprecyzowano dokładnie funkcji fizjologicznej neopteryny. Zgodnie z aktualnymi publikacjami istnieje zależność między syntezą neopteryny a cytotoksycznymi zdolnościami makrofagów m.in do wytwarzania reaktywnych form tlenu (RFT).

Makrofagi pełnią rolę komórek fagocytujących w odpowiedzi immunologicznej. Zabijają wewnątrzkomórkowo drobnoustroje poprzez mechanizmy tlenowe, jak i bez-tlenowe. Jednak wytwarzane w nadmiernej ilości RFT mogą uszkadzać komórki i tkanki organizmu. Reaktywne formy tlenu (RFT) odgrywają ważną rolę w patogenezie chorób układu krążenia o podłożu zapalnym i nowotworów. Utrzymanie równowagi między wytwarzaniem a detoksykacją RFT przez organizm jest możliwe dzięki występowaniu przeciwutleniających mechanizmów obronnych [15]. Dlatego też postuluje się wpływ neopteryny na modulację stresu oksydacyjnego [45]. Ponadto jest ona inhibitorem oksydazy ksantynowej oraz oksydazy NADPH [71]. Dodatkowo w przeprowadzonym bada-

niu chemiluminescencyjnym wykazano, że neopteryna potęguje działanie nadtlenu wodoru i chloraminy [72]. U pacjentów występuje istotna zależność między stężeniem neopteryny a IFN- γ . Także leczenie IFN- α może zwiększać stężenie neopteryny. U pacjentów z wirusowym zapaleniem wątroby typu C zależność między neopteryną a IFN- γ istniała, dopóki pacjenci nie zostali poddani leczeniu wysokimi dawkami IFN- α . Po ukończeniu terapii ponownie obserwowano zależność poziomu neopteryny i IFN- γ . Dlatego też u chorych z wzw C leczonych przewlekłe IFN- α 2b następuje wzrost stężenia neopteryny bez jednoczesnego zwiększenia poziomu IFN- γ [19].

ZASTOSOWANIE KLINICZNE NEOPTERYNY

Aktywacja układu immunologicznego odgrywa ważną rolę w wielu schorzeniach, takich jak: infekcje, choroby autoimmunologiczne, nowotwory, czy przy transplantacji narządów. Pomiar stężenia neopteryny w płynach ustrojowych uważa się za czuły parametr w monitorowaniu komórkowej odpowiedzi immunologicznej. Zatem oznaczanie jej stężenia sprzyja postawieniu diagnozy, prognozowaniu i przewidywaniu progresji choroby. Płyny ustrojowe wykorzystywane do oznaczeń to nie tylko surowica, osocze i mocz, ale także płyn mózgowo-rdzeniowy, sok trzustkowy, płyn stawowy [1] oraz ślina. Wartość poniżej 10 nmol/l jest przyjmowana jako fizjologiczne stężenie tego parametru w osoczu. Pomiaru w surowicy dokonuje się stosując immunoenzymatyczny test ELISA, metodę radioimmunologiczną (RIA) bądź wysokosprawną chromatografię cieczową (HPLC). Do oznaczeń neopteryny w moczu wykorzystuje się technikę HPLC [64]. Jej poziom w moczu jest skorelowany z kreatyniną i wyraża się go w postaci współczynnika $\mu\text{mol/mol}$ kreatyniny. Wartości dla zdrowych osób wahają się w granicach 50-250 $\mu\text{mol/mol}$ kreatyniny, zależą od wieku i stanu pacjenta. Wzrost stężenia zaobserwowano u dzieci i osób starszych [44]. Neopteryna jest wydalana z organizmu drogą nerkową w postaci niezmienionej [78].

CHOROBY ZAKAŻNE

Odporność typu komórkowego jest aktywowana w wyniku infekcji organizmu wirusami, bakteriami wewnątrzkomórkowymi, pasożytami lub grzybami. Podwyższone stężenie neopteryny obserwuje się w zakażeniach wirusem HIV, cytomegalii [31], zapaleniu wątroby typu B i C [23,47], różyczce [80], odrze [22] i wstrząsie septycznym. Pomiar stężeń mogą być pomocniczym wskaźnikiem pozwalającym na różnicowanie chorób o etiologii bakteryjnej bądź wirusowej [14,46]. W zakażeniach bakteryjnych wzrost stężenia jest nieznaczny lub nie występuje wcale. Następuje jednak w przypadku zakażeń bakteriami namnażającymi się wewnątrzkomórkowo, gdyż to właśnie one wywołują odpowiedź typu komórkowego. Związek między stężeniem neopteryny i stopniem zaawansowania choroby umożliwia wykorzystywanie jej oznaczeń w monitorowaniu prze-

biegu i aktywności choroby. Podczas infekcji wirusowej stężenie neopteryny wzrasta zanim wystąpią pierwsze objawy oraz przed wystąpieniem swoistych przeciwciał [16]. Po przebytej infekcji obserwuje się spadek stężenia neopteryny do wartości wyjściowych. Inaczej jest w przypadku zakażenia wirusem HIV, gdzie stężenie neopteryny wzrasta wraz z postępem choroby, osiągając maksimum w pełnoobjawowym AIDS. Zaobserwowano odwrotną korelację między jej stężeniem a liczbą limfocytów CD4 w tej chorobie. Już we wczesnym stadium zakażenia neopteryna osiąga wysokie wartości [47,77].

U pacjentów z odrą maksymalne stężenie neopteryny stwierdzono w czasie 1-3 dni po pojawieniu się wysypki. Powrót do wartości wyjściowych następował dopiero po 2-3 tygodniach [22]. Znaczący wzrost stężenia markera stwierdzono także w badaniu dzieci w wieku 1-6 lat zainfekowanych wirusem grupy typu A [50].

W zespole ostrej, ciężkiej niewydolności oddechowej (SARS) również możliwe jest zastosowanie oznaczeń stężenia neopteryny. W przeprowadzonym badaniu potwierdzono zależność stężenia od wystąpienia gorączki i progresji choroby [83].

W przebiegu malarii podwyższone stężenie neopteryny po skutecznym leczeniu powraca do wartości wyjściowych [63]. Podobnie u pacjentów z płucną postacią gruźlicy [64]. Nawet u dzieci, stężenie neopteryny jest związane ze stopniem zaawansowania i aktywnością choroby [28].

CHOROBY O PODŁOŻU AUTOIMMUNOLOGICZNYM I ZAPALNYM

Choroby autoimmunologiczne należą do grupy chorób, w których układ immunologiczny wytwarza przeciwciała, które są skierowane przeciwko własnym tkankom. W wyniku tego dochodzi do przewlekłego zapalenia, co w konsekwencji prowadzi do uszkodzenia tkanek. Wiadomo, że odpowiedź immunologiczna typu komórkowego bierze udział w patogenezie tej grupy chorób [46]. Wysokie stężenia neopteryny i istnienie korelacji ze stopniem zaawansowania choroby zaobserwowano w chorobach autoimmunologicznych, takich jak: reumatoidalne zapalenie stawów, młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów [1], toczeń układowy [36,56], autoimmunologiczne zapalenie tarczycy [4], ziarniniak Wegenera [43] oraz we wczesnym stadium cukrzycy typu 1 [46,76]. Do diagnostyki RZS wykorzystywany jest płyn maziowy, wahania stężenia neopteryny najlepiej wskazują nasilenie występującego tam procesu zapalnego [1]. W chorobach zapalnych jelit, takich jak choroba Leśniowskiego-Crohna oraz wrzodziejące zapalenie jelita grubego na podstawie stężenia neopteryny kontrolowana jest zarówno aktywność choroby, jak i skuteczność leczenia [10]. Po wprowadzeniu odpowiedniej bezglutenowej diety u dzieci z celiakią następuje gwałtowny spadek stężenia neopteryny [18]. Także u pacjentów z cukrzycą zwiększa się poziom markerów zapalnych, takich jak TNF- α i neopteryna [7]. Ocena stę-

zenia różnych markerów zapalenia, m.in. neopteryny może pomóc we wczesnym diagnozowaniu nefropatii u pacjentów z cukrzycą typu 2 [5].

CHOROBY UKŁADU SERCOWO-NACZYNIOWEGO

Wzrostowi liczby i zwiększeniu aktywności leukocytów w chorobach układu sercowo-naczyniowego, np.: niestabilna choroba wieńcowa [20], zawał serca [57], miażdżycy [61] czy niewydolność serca [75] towarzyszy również wzrost stężenia neopteryny. Ponadto występuje istotna zależność między jej poziomem a rozwojem choroby.

Neopteryna, jako wykładnik reakcji zapalnej może dostarczyć dodatkowych informacji o stopniu zaawansowania miażdżycowych zmian, co wynika z roli makrofagów i monocytów w tworzeniu się blaszek [76]. Neopteryna jest istotna w ocenie stabilności blaszek miażdżycowych w tętnicach szyjnych i naczyniach wieńcowych [61].

Neopteryna jako mediator reakcji zapalnej uczestniczy również w wytwarzaniu aktywnych związków tlenowych. Może także w komórkach mięśni gładkich pobudzać syntezę indukowanego enzymu tlenu azotu (INOS), który odgrywa znaczącą rolę w rozwoju miażdżycy. I tak wzrost NOS przy niedoborze zbędnych kofaktorów (tetrahydrobiopteryny) prowadzi do zwiększenia wytwarzania anionu ponadtlenkowego w stosunku do NO (tlenu azotu). Takie działanie neopteryny odpowiada za istotną zależność między stężeniem neopteryny w organizmie a ryzykiem wystąpienia choroby wieńcowej [6,39].

Wiele ostatnich badań i doniesień wskazuje, że neopteryna może być użytecznym narzędziem w ocenie ryzyka sercowo-naczyniowego, zarówno u zdrowych ludzi, jak i pacjentów ze stabilną i niestabilną dusznicą bolesną [17].

TRANSPLANTOLOGIA I TRANSFUZJOLOGIA

Odrzucenie przeszczepu i infekcja, to główne komplikacje ze strony układu immunologicznego po zabiegach transplantacji. Wśród chorych po przeszczepie narządów takich jak: nerki [9], szpik [58] czy serce [42], ale także wątroba i trzustka, również znajduje zastosowanie oznaczanie stężenia neopteryny. Oznaczenie poziomu w soku trzustkowym czy żółci charakteryzuje się większą czułością niż badanie próbek z surowicy. Zwiększone stężenie neopteryny występuje też u chorych dializowanych. Wynika to z upośledzenia czynności nerek i zmniejszonej eliminacji markera. W czasie dializ uwalniane są różne cytokiny oraz dochodzi do zwiększonej częstości infekcji, co dodatkowo zwiększa stężenie neopteryny w surowicy [3,21].

Ponadto oznaczanie jej stężenia u dawców krwi może zmniejszyć ryzyko zakażeń biorców potencjalnymi patogenami [46].

NEUROBORELIOZA

W płynie mózgowo-rdzeniowym u chorych z neuroboreliozą zaobserwowano bardzo wysokie stężenie neopteryny, związane z miejscowym procesem zapalnym. Po wdrożeniu terapii zauważono systematyczny spadek stężenia, aż do osiągnięcia początkowych wartości [24].

CHOROBY NEURODEGENERACYJNE

U zdrowych ludzi starszych dochodzi do zwiększenia stężenia neopteryny. Choroby neurodegeneracyjne wiążą się ze wzrostem stresu oksydacyjnego i stymulacją układu odpornościowego. Dlatego też, u chorych na Alzheimera zaobserwowano wzrost stężenia neopteryny. Istnieje zależność między jej stężeniem a progresywnym spadkiem zdolności intelektualnych [53]. Podobnie jest u pacjentów z chorobą Huntingtona: wzrost stężenia neopteryny jest związany z pogorszeniem funkcji kognitywnych i krótszym czasem przeżycia [46,59].

CHOROBY NEREK

Zwiększone stężenie neopteryny obserwuje się również w surowicy lub moczu w chorobach nerek. Należą do nich: zespół nerczycowy, przewlekła i schyłkowa niewydolność nerek [35], nefropatia cukrzycowa [5,73] czy kłębuszkowe zapalenie nerek. Wzrost jest zależny od dwóch różnych mechanizmów. Zarówno zmniejszone wydalanie spowodowane pogorszeniem funkcji nerek, jak i zwiększone wytwarzanie w czasie zapalenia powodują wzrost jej stężenia.

W przewlekłej i schyłkowej niewydolności nerek wykazano istnienie korelacji z innymi parametrami klinicznymi, takimi jak: poziom kreatyniny, hemoglobiny czy stężenie albumin w surowicy [35].

W kłębuszkowym zapaleniu nerek z zespołem nerczycowym stężenie neopteryny wzrasta bez względu na występowanie lub nie proliferacji komórek mezangium. Badania potwierdzają spadek neopteryny po skutecznej terapii steroidami u pacjentów z tego rodzaju schorzeniami [49].

IMMUNOTERAPIA

Pacjenci poddani leczeniu immunostymulującemu z zastosowaniem IFN- α , IL-2 czy TNF- α (tumour necrosis factor alpha) wykazują zwiększenie stężenia neopteryny [13]. Wynika to z faktu indukcji reakcji wpływających na uwalnianie TNF- α . Przeciwnie spostrzeżenia dotyczą chorych, u których zastosowano terapię immunosupresyjną, np. spadek stężenia neopteryny zaobserwowano u pacjentów leczonych cyklosporyną A lub kortykosteroidami w przypadku terapii ostrego odrzucenia przeszczepu [37].

INNE ZASTOSOWANIA

Oznaczanie stężenia neopteryny w ślinie znalazło również zastosowanie w zapalnych chorobach przyzębia.

Jego wzrost istotnie koreluje ze stopniem zaawansowania choroby i liczbą zaatakowanych zębów [69].

Wzrost stężenia neopteryny, jako wykładnika stanu zapalnego, stwierdzono również u kobiet z zagrożoną wcześniejszym porodem ciążą w porównaniu do tych z ciążą niezagrożoną. Łącznie ze wzrostem chitotroizydazy, która również jest markerem aktywności makrofagów, sugerują aktywację komórkowej odpowiedzi immunologicznej u ciężarnych zagrożonych przedwczesnym porodem [32].

W chińskim badaniu przeprowadzonym wśród dzieci ze zdiagnozowanym autyzmem stwierdzono zwiększone stężenie neopteryny, sugerując tym samym istnienie zależności między jej poziomem a stopniem zaawansowania choroby [82].

Badanie przeprowadzone u pacjentów z pokrzywką i atopowym zapaleniem skóry wskazało wzrost stężenia neopteryny w surowicy. Neopteryna może być biomarkerem aktywacji immunologicznej u pacjentów z tymi schorzeniami [12].

Odpowiedź immunologiczna i zapalenie odgrywa główną rolę w niedokrwiennym udarze mózgu. W badaniu oceniającym wartość prognostyczną 6-miesięcznego przeżycia pacjentów oceniano stężenie neopteryny w surowicy. Wykazano, że może stanowić niezależne narzędzie diagnostyczne w ocenie półrocznego przeżycia chorych po udarze niedokrwiennym [81].

ROLA NEOPTERYNY W NOWOTWORACH

Neopteryna, podobnie jak interleukina 6 (IL-6) czy białko CRP, jest wczesnym markerem zapalenia. Markery te są związane z potencjalnym wzrostem złośliwości nowotworów. Stymulacja makrofagów odgrywa podwójną rolę w chorobach nowotworowych: hamują wzrost guza przez uwalnianie pewnych cytokin, natomiast nasilają ten proces przez stymulację czynników wzrostu, które promują angiogenezę. Do tych czynników należą: czynnik wzrostu fibroblastów (FGF), interleukina 8 (IL 8) i czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF). Wykazano również istnienie zależności między ilością neopteryny syntetyzowaną przez aktywowane monocyty/makrofagi a ich zdolnością do uwalniania reaktywnych form tlenu (RFT). RFT odgrywają ważną rolę w inicjacji, promocji i progresji nowotworu [45]. Neopteryna może nasilać toksyczne efekty indukowane przez RFT. Mutacje punktowe powodowane przez reaktywne formy tlenu mogą aktywować onkogeny m.in. Ras lub inaktywować geny supresorowe np. p53. Białko p53 kodowane przez gen p53 przez hamowanie wzrostu, różnicowania i proliferacji komórek pełni istotną rolę w supresji procesów nowotworowej transformacji. Białko to jest regulatorem procesów transkrypcji oraz indukuje procesy naprawy DNA. Podsumowując jego supresja sprzyja proliferacji nowotworu [62]. Reaktywne formy tlenu mogą także promować wzrost guza przez zwiększenie

poziomu cytosolowego wapnia. Dzieje się tak wskutek bezpośredniej regulacji transkrypcji genów biorących udział w proliferacji komórek. Przykładem takiego genu jest protoonkogen *c-Fos* [66]. Zarówno reaktywne formy tlenu jak i neopteryna pobudzają transkrypcję czynnika NF- κ B, który wykazuje zdolność do hamowania apoptozy, indukcji proliferacji oraz nasilania procesu angiogenezy. Wpływa to na rozwój onkogenezy i progresję nowotworu [25,60].

Wzrost stężenia neopteryny występuje w przebiegu większości typów nowotworów. Oznaczanie jej stężenia ma zastosowanie w diagnostyce, jednak nie jest ona na tyle markerem swoistym umożliwiającym postawienie diagnozy. Szczególnie przydatna jest jednak w monitorowaniu leczenia przeciwnowotworowego. Po przeprowadzonej terapii monitorowanie stężenia neopteryny pozwala na wcześniejsze wykrycie nawrotu nowotworu. Zwiększenie stężenia neopteryny jest czynnikiem predyktoryjnym w progresji rozwoju guza, wystąpienia przerzutów i śmiertelności pacjentów w różnego rodzaju nowotworach. U 90% chorych z nowotworem układu krwiotwórczego, 80% z guzem jajnika, 70% pacjentów z nowotworem trzustki, 55% z nowotworem szyjki macicy, 40-60% z nowotworem oskrzela, jelita grubego i wątroby oraz 20-40% z guzem piersi, stercza, głowy i szyi wykazują podwyższone stężenie neopteryny już w chwili diagnozy [46]. Wzrost jej stężenia jest związany także z gorszym rokowaniem. Wynika to z nasilenia komórkowej odpowiedzi immunologicznej u pacjentów z bardziej agresywnym guzem. U tych z nowotworem wątroby, układu krwiotwórczego, płuc [33], jajnika [52], jelita grubego, szyjki macicy [54], piersi [79] zaobserwowano istnienie zależności między wzrostem stężenia neopteryny a progresją choroby i pogorszeniem rokowania. Istotny wzrost stężenia neopteryny obserwuje się również u pacjentów z guzami tarczycy w porównaniu do tych z niezłośliwymi zmianami [29].

Występująca u pacjentów z nowotworem kacheksja i anemia może być następstwem stymulacji immunologicznej. Odwrotna korelacja między stężeniem neopteryny a stężeniem hemoglobiny jest jedną z hipotez występowania anemii w przebiegu nowotworów. Dzieje się tak ze względu na niedobór erytropoetyny, co jest jednym z głównych czynników rozwoju niedokrwistości w chorobach nowotworowych [51,60].

ROLA NEOPTERYNY W NOWOTWORACH UKŁADU POKARMOWEGO

W Polsce około 20% przypadków zachorowań na nowotwory to nowotwory układu pokarmowego. Najbliższe prognozy wskazują na ciągły wzrost liczby zachorowań. W związku z tym nieustannie poszukuje się nowych czynników prognostycznych i predyktoryjnych, które pozwoliłyby na wczesne wykrycie, wybór optymalnych sposobów leczenia i umożliwiłyby lepszą ocenę stanu zaawansowania choroby. Do diagnostyki wykorzystuje się badania obrazowe, biopsję oraz pomiar stężeń markerów nowotworowych, te ostatnie pełnią jedynie rolę pomocniczą [30].

W nowotworach układu pokarmowego badania nad stężeniem neopteryny najintensywniej były prowadzone u pacjentów z nowotworem jelita grubego i odbytnicy. W badaniu przeprowadzonym przez Melichar i wsp. obejmującym pacjentów poddanych chemioterapii z zaawansowanym guzem lub z obecnymi przerzutami nowotworem jelita grubego lub odbytnicy, również wykazano znaczący wzrost stężenia neopteryny. Był jednak znacząco niższy w porównaniu do pacjentów z zapalnymi chorobami jelit [40]. W badaniu kliniczno-kontrolnym wśród pacjentów z nowotworem okrężnicy i z nowotworem odbytnicy potwierdzono istotną rolę pomiaru stężenia neopteryny w tego typu schorzeniach. Neopteryna, jako biomarker komórkowej aktywności immunologicznej działający plejotropowo na starzenie się komórek, stres oksydacyjny i zapalenie, wywiera istotny wpływ na rozwój nowotworu okrężnicy i odbytnicy [2].

Także w badaniu przeprowadzonym przez Melichar i wsp. wśród pacjentów z nowotworem dróg żółciowych, żołądka, trzustki, pęcherzyka żółciowego i przełyku zaobserwowano znacząco zwiększone stężenie neopteryny. Wykazano, że wzrost ten jest niezależnym czynnikiem prognostycznym u pacjentów z wyżej wymienionymi nowotworami. Podobne wyniki przedstawiono w badaniu przeprowadzonym przez Conrada i wsp. Istotnie zwiększone stężenie neopteryny zaobserwowano wśród 8 z 9 pacjentów z nowotworem dróg żółciowych [41].

Znaczący wzrost stężenia neopteryny wykazano również u pacjentów z nowotworem wątrobowokomórkowym w badaniu przeprowadzonym przez Tsuda i wsp. Wynik badań sugeruje, że neopteryna może być użytecznym markerem do rozpoznania HCC we wczesnym stadium, ale w połączeniu z pomiarem poziomu innych markerów, takich jak AFP czy proteiną indukowaną deficytem witaminy K, tzw. PIVKA-II [65]. Badanie przeprowadzone przez Obada i wsp. wśród 40 pacjentów z HCC potwierdziło wyniki poprzedniego badania [48].

Znacznie mniej publikacji jest na temat stężenia tego markera u pacjentów z innymi nowotworami układu

pokarmowego. Nowotwory żołądka, trzustki, dróg żółciowych występują w Europie znacznie rzadziej niż nowotwory odbytnicy. Przeprowadzone jednak dotychczas badania wykazują istotny wzrost stężenia neopteryny, zarówno u chorych z nowotworami żołądka [67], jak i trzustki [8,38].

W przeciwieństwie jednak do pozostałych nowotworów, w zaawansowanym stadium guza trzustki wzrost stężenia neopteryny jest związany z lepszą prognozą i wydłużeniem czasu przeżycia. Prowadzono także badania nad stężeniem neopteryny w nowotworze płaskonabłonkowym jamy ustnej i przełyku. W tego typu nowotworach również zaobserwowano wzrost stężenia neopteryny [11,44].

Z powyższych badań wynika, że istotny wzrost stężenia neopteryny stwierdzono w większości typów nowotworów układu pokarmowego. Ponadto w większości wykazano istnienie znaczącej korelacji między stężeniem markera a wiekiem pacjentów. Potwierdzeniem tej zależności jest wyższe stężenie neopteryny zaobserwowane u osób starszych, nawet u zdrowych.

PODSUMOWANIE

Neopteryna to nieswoisty marker, którego stężenie wzrasta w czasie pobudzenia odporności immunologicznej typu komórkowego u człowieka. Badanie poziomu jej stężeń może być wykorzystane zarówno do diagnostyki, jak i prognozowania oraz oceny skuteczności przeprowadzonego leczenia w wielu chorobach. Niewątpliwą zaletą jest możliwość oceny stężenia w moczu lub ślinie pacjenta, co nie powoduje dyskomfortu czy bólu chorego w czasie pobierania próbek. Bezbolesne i nieinwazyjne badanie może dostarczyć wielu przydatnych informacji, nawet u najmłodszych. Należy jednak pamiętać, że oznaczone stężenia zależą od stanu nerek. W przypadku ich niewydolności, dochodzi do zwiększenia jej stężenia w surowicy. Mimo potencjalnych możliwości szerokiego wykorzystania, w praktyce najczęściej wykonuje się oznaczenia w infekcjach wirusowych. Mimo potwierdzenia wzrostu jej stężenia w wielu schorzeniach, nie znalazła ona rutynowego zastosowania, głównie ze względu na zbyt niską swoistość.

PIŚMIENICTWO

[1] Abu Shady M.M., Fathy H.A., Ali A., Youness E.R., Fathy G.A.: Association of neopterin as a marker of immune system activation and juvenile rheumatoid arthritis activity. *J. Pediatr.*, 2015; 91: 352-357

[2] Aleksandrova K., Chuang S.C., Boeing H., Zuo H., Tell G.S., Pischon T., Jenab M., Bueno-de-Mesquita B., Vollset S.E., Midttun Ø., Ueland P.M., Fedirko V., Johansson M., Weiderpass E., Severi G. i wsp.: A prospective study of the immune system activation biomarker neopterin and colorectal cancer risk. *J. Natl. Cancer Inst.*, 2015; 107: pii: djv010

[3] Asci A., Baydar T., Cetinkaya R., Dolgun A., Sahin G.: Evaluation of neopterin levels in patient undergoing hemodialysis. *Hemodial.*

Int., 2010; 14: 240-246

[4] Balázs C., Türke B., Vámos A.: Determination of serum neopterin levels in patients with autoimmune thyroid diseases. *Orv. Hetil.*, 2012; 153: 1127-1131

[5] Bariş N., Erdoğan M., Sezer E., Saygili F., Mert Özgönül A., Turgan N., Ersöz B.: Alterations in L-arginine and inflammatory markers in type 2 diabetic patients with and without microalbuminuria. *Acta Diabetol.*, 2009; 46: 309-316

[6] Bartold M., Matowicka-Karna J.: Neopterin as a marker of inflammation. *Diagn. Lab.*, 2015; 51: 153-156

- [7] Bertz L., Barani J., Gottsäter A., Nilsson P.M., Mattiasson I., Lindblad B.: Are there differences of inflammatory bio-markers between diabetic and non-diabetic patients with critical limb ischemia? *Int. Angiol.*, 2006; 25: 370-377
- [8] Birk D., Gansauge F., Gansauge S., Schwarz A., Beger H.G.: Levels of serum neopterin are increased in pancreatic cancer patients and correlate with the prognosis. *Eur. J. Med. Res.*, 1999; 4: 156-160
- [9] Carey B.S., Jain R., Adams L.C., Wong K.Y., Shaw S., Tse W.Y., Kaminski E.R.: Serum neopterin as an indicator of increased risk of renal allograft rejection. *Transpl. Immunol.*, 2013; 28: 81-85
- [10] Ciećko-Michalska I., Fedak D., Mach T.: Neopterin in assessing the activity of inflammatory bowel diseases: ulcerative colitis and Crohn's disease. *Przegl. Lek.*, 2010; 67: 1262-1265
- [11] Cincibuch J., Melichar B., Studentova H., Kapustova M., Malirova E., Solichova D., Krcmova L., Kasparova M., Schneiderka P., Juranova J., Sramek V., Cwiertka K.: Serum neopterin, retinol and α -tocopherol in patients with the carcinoma of the esophagus. *Pteridines*, 2009; 20: 49-53
- [12] Ciprandi G., De Amici M., Berardi L., Vignini M., Caimmi S., Marseglia A., Marseglia G., Fuchs D.: Serum neopterin levels in spontaneous urticaria and atopic dermatitis. *Clin. Exp. Dermatol.*, 2011; 36: 85-87
- [13] Datta S.P., Brown R.R., Borden E.C., Sondel P.M., Trump D.L.: Interferon and interleukin-2 induced changes in tryptophan and neopterin metabolism: possible markers for biologically effective doses. *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.*, 1987; 28: 338
- [14] Denz H., Fuchs D., Hausen A., Huber H., Nachbaur D., Reibnegger G., Thaler J., Werner E.R., Wachter H.: Value of urinary neopterin in the differential diagnosis of bacterial and viral infections. *Klin. Wochenschr.*, 1990; 68: 218-222
- [15] Edwards S.W.: The respiratory burst: the generation of reactive oxygen metabolites and their role in microbial killing. *Biochemistry and physiology of the neutrophil*. Cambridge University Press, 1994; 149-158
- [16] Eisenhut M.: Neopterin in diagnosis and monitoring of infectious diseases. *J. Biomark.*, 2013: 2013: 196432
- [17] Fuchs D., Avanzas P., Arroyo-Espiguero R., Jenny M., Consuegra-Sanchez L., Kaski J.C.: The role of neopterin in atherogenesis and cardiovascular risk assessment. *Curr. Med. Chem.*, 2009; 16: 4644-4653
- [18] Fuchs D., Granditsch G., Hausen A., Reibnegger G., Wachter H.: Urinary neopterin excretion in coeliac disease. *Lancet*, 1983; 2: 463-464
- [19] Fuchs D., Norkrans G., Wejstal R., Reibnegger G., Weiss G., Weiland O., Schwarcz R., Fryden A., Wachter H.: Changes of serum neopterin, β 2-microglobulin and interferon γ in patients with chronic hepatitis C treated with interferon- α 2b. *Eur. J. Med.*, 1992; 1: 196-200
- [20] Garcia-Moll X., Coccolo F., Cole D., Kaski J.C.: Serum neopterin and complex stenosis morphology in patients with unstable angina. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2000; 35: 956-962
- [21] Gomołka M., Niemczyk S., Paczek L.: Cytokiny; mechanizmy prowadzące do wzrostu produkcji cytokin u chorych hemodializowanych. *Nefrol. Dial. Pol.*, 2003; 7: 114-117
- [22] Griffin D., Ward B., Jauregui E., Johnson RT, Vaisberg A.: Immune activation during measles: Interferon γ and neopterin in plasma and cerebrospinal fluid in complicated and uncomplicated disease. *J. Infect. Dis.*, 1990; 161: 449-453
- [23] Gruengreiff K., Reinhold D., Ansoerge S.: Serum concentrations of sIL-2R, IL-6, TGF- β 1, neopterin and zinc in chronic hepatitis C patients treated with interferon- α . *Cytokine*, 1999; 11: 1076-1080
- [24] Hagberg L., Dotevall L., Norkrans G., Larsson M., Wachter H., Fuchs D.: Cerebrospinal fluid neopterin concentrations in central nervous system infection. *J. Infect. Dis.*, 1993; 168: 1285-1288
- [25] Hoffmann G., Schobersberger W., Frede S., Pelzer L., Fandrey J., Wachter H., Fuchs D., Grote J.: Neopterin activates transcription factor nuclear factor- κ B in vascular smooth muscle cells. *FEBS Lett.*, 1996; 391: 181-184
- [26] Hoffmann G., Wirleitner B., Fuchs D.: Potential role of immune system activation-associated production of neopterin derivatives in humans. *Inflamm. Res.*, 2003; 52: 313-321
- [27] Huber C., Batchelor J., Fuchs D., Hausen A., Lang A., Niederwieser D., Reibnegger G., Swetly P., Troppmair J., Wachter H.: Immune response-associated production of neopterin. Release from macrophages primarily under control of interferon- γ . *J. Exp. Med.*, 1984; 160: 310-316
- [28] Immanuel C., Swamy R., Kannapiran M., Vijayalakshmi S., Sundaram V., Jagannath K., Paramasivan C.N.: Neopterin as a marker for cell-mediated immunity in patients with pulmonary tuberculosis. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 1997; 1: 175-180
- [29] Inancli S.S., Caner S., Balkan F., Tam A.A., Guler G., Ersoy R., Cakir B.: Urinary neopterin levels in patients with thyroid cancer. *Indian J. Otolaryngol. Head Neck Surg.*, 2014; 66: 302-308
- [30] Jassem J., Krzakowski M.: Nowotwory układu pokarmowego. *Praktyczny przewodnik dla lekarzy*. Via Medica, Gdańsk 2014
- [31] Jungraithmayr T.C., Reschke M., Grebe S.O., Lange H., Radsak K., Mueller T.F.: Assessment of cytomegalovirus infections using neopterin and a new immunoblot. *Clin. Chim. Acta*, 2001; 310: 63-69
- [32] Keskin U., Ulubay M., Kurt Y.G., Fidan U., Koçyiğit Y.K., Honca T., Aydin F.N., Ergün A.: Increased neopterin level and chitotriosidase activity in pregnant women with threatened preterm labor. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.*, 2015; 28: 1077-1081
- [33] Kronberger P., Weiss G., Tschmelitsch J., Fuchs D., Salzer G.M., Wachter H., Reibnegger G.: Predictive value of urinary neopterin in patients with lung cancer. *Eur. J. Clin. Chem. Clin. Biochem.*, 1995; 33: 831-837
- [34] Ledochowski M., Murr C., Widner B., Fuchs D.: Association between insulin resistance, body mass and neopterin concentrations. *Clin. Chim. Acta*, 1999; 282: 115-123
- [35] Lhee H.Y., Kim H., Joo K.J., Jung S.S., Lee K.B.: The clinical significance of serum and urinary neopterin levels in several renal diseases. *J. Korean Med. Sci.*, 2006; 21: 678-682
- [36] Lim K.L., Jones A.C., Brown N.S., Powell R.J.: Urine neopterin as a parameter of disease activity in patients with systemic lupus erythematosus: comparisons with serum sIL-2R and antibodies to dsDNA, erythrocyte sedimentation rate, and plasma C3, C4, and C3 degradation products. *Ann. Rheum. Dis.*, 1993; 52: 429-435
- [37] Maloney E.M., Brown L.M., Kurman C.C., Fuchs D., Nelson D.L., Wachter H., Blattner W.A., Tollerud D.J.: Temporal variability in immunological parameters: peripheral blood mononuclear cell subsets, serum immunoglobulins and soluble markers of immune system activation. *J. Clin. Lab. Anal.*, 1997; 11: 190-195
- [38] Manes G., Spada O.A., Rabitti P.G., Feola B., Misso S., Minerva A., Uomo G.: Neopterin serum levels in pancreatic adenocarcinoma. *Int. J. Pancreatol.*, 1999; 25: 31-37
- [39] Mangge H., Becker K., Fuchs D., Gostner J.M.: Antioxidants, inflammation and cardiovascular disease. *World J. Cardiol.*, 2014; 6: 462-477
- [40] Melichar B., Solichová D., Melicharová K., Malířová E., Cermanová M., Zádák Z.: Urinary neopterin in patients with advanced colorectal carcinoma. *Int. J. Biol. Markers*, 2006; 21: 190-198
- [41] Melichar B., Solichová D., Svobodová I., Urbánek L., Melicharová K.: Urinary neopterin in patients with upper gastrointestinal, biliary and pancreatic carcinomas. *Pteridines*, 2006; 17: 20-24
- [42] Muller T., Vogl M., Neumann M., Lange H., Grimm M., Müller M.M.: Noninvasive monitoring using serum amyloid A and serum neopterin in cardiac transplantation. *Clin. Chim. Acta*, 1998; 276: 63-74

- [43] Muller Kobold A.C., Kallenberg C.G., Tervaert J.W.: Monocyte activation in patients with Wegener's granulomatosis. *Ann. Rheum. Dis.*, 1999; 58: 237-245
- [44] Murr C., Berchtold J., Norer B., Waldhart E., Wachter H., Fuchs D.: Neopterin as a prognostic parameter in patients with squamous-cell carcinomas of the oral cavity. *Int. J. Cancer*, 1998; 79: 476-480
- [45] Murr C., Fuith L., Widner B., Wirleitner B., Baier-Bitterlich G., Fuchs D.: Increased neopterin concentrations in patients with cancer: indicator of oxidative stress? *Anticancer Res.*, 1991; 19: 1721-1728
- [46] Murr C., Widner B., Wirleitner B., Fuchs D.: Neopterin as a marker for immune system activation. *Curr. Drug Metab.*, 2002; 3: 175-187
- [47] Nübling C.M., Chudy M., Volkner P., Löwer J.: Neopterin levels during the early phase of human immunodeficiency virus, hepatitis C virus, or hepatitis B virus infection. *Transfusion*, 2006; 46: 1886-1891
- [48] Obada M., Helal M., Abd El Hakeem T., Abd El Hady H., Raouf A.: The value of serum neopterin as a potential marker of hepatocellular carcinoma. *Egyptian Liver J.*, 2013, 3: 97-102
- [49] Oda K., Arai T., Nagase M.: Increased serum and urinary neopterin in nephrotic syndrome indicate cell-mediated immune dysfunction. *Am. J. Kidney Dis.*, 1999; 34: 611-617
- [50] Okumura A., Takemoto K., Ozaki T.: Serum β -2-microglobulin and neopterin levels in children with febrile illness: their relation to influenza and febrile seizures. *J. Pediatr. Neurol.*, 2003; 1: 35-38
- [51] Pagel H., Fandrey J., Schobersberger W., Fuchs D., Jelkmann W.: Effects of neopterin and 7,8-dihydroneopterin on hypoxia-induced renal erythropoietin production. *Eur. J. Haematol.*, 1999; 62: 341-345
- [52] Park I.S., Lee Y.S., Kim J.C., Hwang S.G.: Serum neopterin levels in ovarian tumors. *Int. J. Gynaecol. Obstet.*, 1995; 51: 229-234
- [53] Parker D.C., Mielke M.M., Yu Q., Rosenberg P.B., Jain A., Lyketsos C.G., Fedarko N.S., Oh E.S.: Plasma neopterin level as a marker of peripheral immune activation in amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Int. J. Geriatr. Psychiatry*, 2013; 28: 149-154
- [54] Reibnegger G.J., Bichler A.H., Dapunt O., Fuchs D.N., Fuith L.C., Hausen A., Hetzel H.M., Lutz H., Werner E.R., Wachter H.: Neopterin as a prognostic indicator in patients with carcinoma of the uterine cervix. *Cancer Res.*, 1986; 46: 950-955
- [55] Sahin T.T., Yuksel O., Girgin G., Sipahi H., Dikmen K., Azili C., Taneri F., Baydar T.: Is neopterin level a predictive and differential biomarker in patients with thyroid disorders? *J. Endocrinol. Invest.*, 2009; 32: 147-149
- [56] Samsonov M.Y., Tilz G.P., Egorova O., Reibnegger G., Balabanova R.M., Nasonov E.L., Nasonova V.A., Wachter H., Fuchs D.: Serum soluble markers of immune activation and disease activity in systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 1995; 4: 29-32
- [57] Schumacher M., Halwachs G., Tatzber F., Fruhwald F.M., Zweiker R., Watzinger N., Eber B., Wilders-Truschnig M., Esterbauer H., Klein W.: Increased neopterin in patients with chronic and acute coronary syndromes. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1997; 30: 703-707
- [58] Shumakov V.I., Shevchenko O.P., Kazakov E.N., Orlova O.V., Gureev S.V., Makarova L.V.: Prognostic value of C-reactive protein and neopterin in autologous bone marrow cells transplantation. *Kardiologia*, 2006; 46: 19-26
- [59] Stoy N., Mackay G.M., Forrest C.M., Christofides J., Egerton M., Stone T.W., Darlington L.G.: Tryptophan metabolism and oxidative stress in patients with Huntington's disease. *J. Neurochem.*, 2005; 93: 611-623
- [60] Sucher R., Schroecksnadel K., Weiss G., Margreiter R., Fuchs D., Brandacher G.: Neopterin, a prognostic marker in human malignancies. *Cancer Lett.*, 2010; 287: 13-22
- [61] Sugioka K., Naruko T., Matsumura Y., Shirai N., Hozumi T., Yoshiyama M., Ueda M.: Neopterin and atherosclerotic plaque instability in coronary and carotid arteries. *J. Atheroscler. Thromb.*, 2010; 17: 1115-1121
- [62] Sznarkowska A., Olszewski R., Zawacka-Pankau J.: Pharmacological activation of tumor suppressor, wild-type p53 as a promising strategy to fight cancer. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2010; 64: 396-407
- [63] te Witt R., van Wolfswinkel M.E., Petit P.L., van Hellemond J.J., Koelewijn R., van Belkum A., van Genderen P.J.: Neopterin and procalcitonin are suitable biomarkers for exclusion of severe *Plasmodium falciparum* disease at the initial clinical assessment of travellers with imported malaria. *Malar. J.*, 2010; 9: 255
- [64] Tomšíková H., Solich P., Nováková L.: Sample preparation and UHPLC-FD analysis of pteridines in human urine. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 2014; 95: 265-272
- [65] Tsuda Y., Fukuda A., Kobayashi H., Itou D., Yoshimoto S., Iwata K., Hanafusa T.: Serum neopterin as a marker for screening of hepatocellular carcinoma. *Pteridines*, 2004; 15: 161-169
- [66] Turgut T., Akbulut H., Devci F., Kacar C., Muz M.H.: Serum interleukin-2 and neopterin levels as useful markers for treatment of active pulmonary tuberculosis. *Tohoku J. Exp. Med.*, 2006; 209: 321-328
- [67] Unal B., Kocer B., Altun B., Surmeli S., Aksaray S., Balci M., Ozlu B., Cengiz O.: Serum neopterin as a prognostic indicator in patients with gastric carcinoma. *J. Invest. Surg.*, 2009; 22: 419-425
- [68] Überall F., Werner-Felmayer G., Schubert C., Grunicke H.H., Wachter H., Fuchs D.: Neopterin derivatives together with cyclic guanosine monophosphate induce c-fos gene expression. *FEBS Lett.*, 1994; 352: 11-14
- [69] Vrecko K., Staedtler P., Mischak I., Maresch L., Reibnegger G.: Periodontitis and concentrations of the cellular immune activation marker neopterin in saliva and urine. *Clin. Chim. Acta*, 1997; 268: 31-40
- [70] Wachter H., Hausen A., Grassmayr K.: Erhöhte Ausscheidung von Neopterin im Harn von Patienten mit malignen Tumoren und mit Viruserkrankungen. *Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem.*, 1979; 360: 1957-1960
- [71] Wede I., Altdag Z., Widner B., Wahter H., Fuchs D.: Inhibition of xanthine oxidase by pterins. *Free Radic Res.*, 1998; 29: 331-338
- [72] Weiss G., Fuchs D., Hausen A., Reibnegger G., Werner E.R., Werner-Felmayer G., Semenitz E., Dierich M.P., Wachter H.: Neopterin modulates toxicity mediated by reactive oxygen and chloride species. *FEBS Lett.*, 1993; 321: 89-92
- [73] Weiss M.F., Rodby R.A., Justice A.C., Hricik D.E.: Free pentosidine and neopterin as markers of progression rate in diabetic nephropathy. *Kidney Int.*, 1998; 54: 193-202
- [74] Werner-Felmayer G., Werner E.R., Fuchs D., Hausen A., Reibnegger G., Wachter H.: Tumour necrosis factor- α and lipopolysaccharide enhance interferon-induced tryptophan degradation and pteridine synthesis in human cells. *Biol. Chem. Hoppe Seyler*, 1989; 370: 1063-1069
- [75] Wietlicka I., Korzeniowska K., Bogdański P., Kazmierczak M., Chmara E., Musialik K., Jablecka A.: The assessment of neopterin concentration in patients with heart failure. *Pol. Merkur. Lekarski*, 2010; 28: 256-259
- [76] Wietlicka I., Korzeniowska K., Jablecka A.: Neopteryna. *Farmacja Współczesna*, 2008; 1: 241-247
- [77] Wirleitner B., Schroecksnadel K., Winkler C., Fuchs D.: Neopterin in HIV-1 infection. *Mol. Immunol.*, 2005; 42: 183-194
- [78] Yanchun L., Zhidong H.: Significance of humoral neopterin in clinical diagnostics and prognosis. *J. Med. Coll. PLA*, 2011; 26: 45-51
- [79] Yildirim Y., Gunel N., Coskun U., Pasaoglu H., Aslan S., Cetin A.: Serum neopterin levels in patients with breast cancer. *Med Oncol.*, 2008; 25: 403-407

[80] Zaknun D., Weiss G., Glatzl J., Wachter H., Fuchs D.: Neopterin levels during acute rubella in children. *Clin. Infect. Dis.*, 1993; 17: 521-522

[81] Zeng X., Zhang G., Yang B., Zhang B., Zhang L., Ni Y., Liu C., Luo Y.: Neopterin as a predictor of functional outcome and mortality in Chinese patients with acute ischemic stroke. *Mol. Neurobiol.*, 2016; 53: 3939-3947

[82] Zhao H.X., Yin S.S., Fan J.G.: High plasma neopterin levels in Chinese children with autism spectrum disorders. *Int. J. Dev. Neurosci.*, 2015; 41: 92-97

[83] Zheng B., Cao K., Chan C., Choi J.W., Leung W., Leung M., Duan Z.H., Gao Y., Wang M., Di B., Hollidt J.M., Bergmann A., Lehmann M., Renneberg I., Tam J.S. i wsp.: Serum neopterin for early assessment of severity of severe acute respiratory syndrome. *Clin. Immunol.*, 2005; 116: 18-26

Autorzy deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.