

PROBLEM OF RECOMBINANT INTERFERON ALPHA 2-IMMUNOGENICITY IN THERAPY

LIPTAKOVA H, KONTSEK P

PROBLÉM IMUNOGÉNNOSTI REKOMBINANTNÉHO INTERFERÓNU ALFA 2 V TERAPII

Abstract

Liptakova H, Kontsek P:
Problem of Recombinant Interferon Alpha 2 Immunogenicity in Therapy
 Bratisl Lek Listy 1999; 100 (3): 139–143

Recombinant human (r)IFN- α 2 is successfully used in treatment of haematopoietic malignancies, lymphomas and viral hepatitis B and C as well. One of undesired side-effects of rIFN- α 2 is its immunogenicity which could decrease therapeutic potential of the drug. Formation of antibodies against rIFN- α 2 in man represents a complex process, in which many mutually interacting variables are involved. Factors influencing the humoral response against the recombinant homologue of human IFN- α 2 have not been unambiguously determined yet. In general, two categories of these factors — exogenous and endogenous (physiological) — are considered. The exogenous factors determine structural differences of the recombinant protein from the native IFN- α 2. Their influence on the formation of therapy-induced antibodies could be limited by the selection of suitable rIFN- α 2 subvariant, suitable storage of the preparation and by treatment regimen. On the other side, current knowledge of the endogenous factors, which function at the level of patient's organism, do not allow to propose efficient ways of their elimination. (Tab. 2, Ref. 28.)
Key words: interferon α 2, immunogenicity, therapy, antibodies.

Interferóny (IFN) sú skupinou cytokínov, ktoré sa zúčastňujú na ochrane organizmu pred vírusovými i parazitickými ochoreniami, pri obrane proti nádorom a pôsobia aj na bunky imunitného systému. Ludské rekombinantné IFN α , β a γ sú dnes schválené ako terapeutické preparáty pre liečbu celého radu nádorových i vírusových ochorení. Najviac skúseností sa získalo s rekombinantným IFN- α 2 (rIFN- α 2), ktorý sa v súčasnosti využíva pri liečení vlasatobunkovej leukémie, chronickej myeloidnej leukémie, esenciálnej trombocytopenie, mnohopočetného myelómu, nonhodgkinovského lymfómu, chronic-

Abstrakt

Liptáková H., Kontsek P.:
 Problém imunogénnosti rekombinantného interferónu α 2 v terapii
 Bratisl. lek. Listy, 100, 1999, č. 3, s. 139–143

Rekombinantný ľudský interferón alfa 2 sa úspešne používa v liečbe hematologických malignít, lymfómov aj vírusovej hepatitídy B aj C. Jedným z nežiaducich vedľajších účinkov rINF-alfa 2 je jeho imunogénnosť, ktorá môže znižovať jeho terapeutický potenciál. Tvorba protilátok proti rIFN-alfa 2 predstavuje zložitý proces, na ktorom sa zúčastňuje vzájomná interakcia mnohých faktorov. Faktory ovplyvňujúce humorálnu odpoveď na rekombinantný rIFN-alfa 2 zatiaľ neboli jednoznačne určené. Vo všeobecnosti sa uvažuje o dvoch skupinách faktorov — exogénnych a endogénnych (fyziologických). Exogénne faktory určujú štruktúrne rozdiely rekombinantného proteínu oproti natívnemu IFN-alfa 2. Ich vplyv na tvorbu terapiou indukovaných protilátok by sa mohol obmedziť vybraním vhodného podtypu rIFN-alfa 2, správnym uskladnením preparátu a režimom liečby. Na druhej strane súčasná úroveň vedomostí o endogénnych faktoroch neumožňuje navrhnúť efektívne spôsoby ich odstránenia. (Tab. 2, lit. 28.)
Kľúčové slová: interferón alfa 2, imunogénnosť, terapia, protilátky.

kého granulomatózneho ochorenia, kondyloma akuminata, juvenilnej papilomatózneho laryngey, kožného T-bunkového lymfómu, malígneho melanómu, AIDS, Kaposiho sarkómu, metastatického obličkového karcinómu a chronickej hepatitídy B a C. Terapia rIFN- α 2 je nákladná a aj preto treba eliminovať faktory, ktoré negatívne ovplyvňujú jej úspešnosť. Pretože medzi nepriaznivé vedľajšie účinky zaraďujeme aj tvorbu protilátok voči tomuto preparátu, významnou úlohou sa stáva nájdenie spôsobu zamedzenia alebo aspoň zníženia ich výskytu u liečených pacientov.

Klinická významnosť protilátok voči rIFN- α 2

Ako prví upozornili na tvorbu protilátok voči rekombinantnému ľudskému IFN- α 2 u človeka Gutterman a spol. (1982). Odvtedy mnohé ďalšie klinické štúdie demonštrovali imunogénnosť tohto preparátu podávaného ľuďom liečeným na rozličné nádorové a vírusové ochorenia (Antonelli, 1997). Imunogénnosť rIFN- α 2 sa považuje za významný problém, pretože optimálne terapeutické účinky tohto liečiva vyžadujú dlhodobé podávanie (dlhšie ako niekoľko mesiacov). Čas objavenia protilátok voči IFN je rôzny (v rozmedzí 1—30 mesiacov od začiatku liečby), pričom stredný čas pre tvorbu protilátok býva v rozsahu 6—12 mesiacov (von Wussow a spol., 1994; Russo a spol., 1996). Aj frekvencia tvorby protilátok voči rIFN- α 2 býva veľmi premenlivá — od úplnej absencie v skupine pacientov s vlasatobunkovou leukémiou až po 61 % v skupine pacientov s vírusovou hepatítidou C, pritom ich hladina je veľmi variabilná a nestabilná (Antonelli, 1997).

Otázka vzťahu medzi objavením anti-IFN protilátok v sére pacienta a neúspešnosťou liečby nie je dodnes jednoznačne zodpovedaná. Rezistencia proti antitumorovému, ako aj proti antivírusovému účinku rIFN- α 2, súvisiaca s vytvorením neutralizujúcich protilátok, sa pozorovala u pacientov s vlasatobunkovou a chronickou myeloidnou leukémiou, karcinómom obličky, non-hodgkinovským lymfómom, melanómom, B-bunkovou leukémiou, kryptoglobulinémiou a hepatítidami B a C (Antonelli, 1997). Existujú však aj klinické údaje, ktoré nepotvrdzujú negatívnu úlohu IFN-neutralizujúcich protilátok. Rozdielne pozorovania sa dajú vysvetliť tým, že neúspešnosť terapeutickkej aktivity rIFN- α 2 zrejme súvisí aj s časom objavenia a hladinou týchto protilátok. Vo všeobecnosti platí, že vysoká hladina neutralizačných protilátok voči rIFN- α 2 u liečených pacientov môže korelovať so stratou terapeutického efektu rekombinantného preparátu.

Neúspešná liečba rIFN- α 2 nemusí súvisieť výlučne s indukciou špecifických protilátok. U pacientov s vírusovou hepatítidou sa môžu v priebehu IFN-terapie vyselektovať vírusové kmene odolné proti takejto liečbe (Finkelstein a spol. 1992; Enomoto a spol., 1995). Séra pacientov však môžu obsahovať aj špecifické inhibitory IFN, ktoré nie sú protilátkami, napr. solubilné bunkové IFN-receptory (Havredaki a spol., 1985).

Možné dôvody imunogénnosti rIFN- α 2 u človeka

Tvorba protilátok proti rIFN- α 2 u človeka je komplexným procesom, ktorý je ovplyvňovaný širokým spektrom činiteľov (tab. 1). Prihliada sa na dve skupiny príčin, ktoré by mohli navodzovať humorálnu odpoveď voči rekombinantnému homológovi ľudského proteínu:

— exogénne — pôsobiace primárne na konformáciu molekuly rIFN- α 2 a sekundárne v súvislosti s režimom podávania rekombinantného preparátu,

— endogénne — ovplyvňujúce fyziologický stav ľudského organizmu, najmä jeho imunitného systému.

Vo všeobecnosti platí, že úloha exogénnych faktorov pri tvorbe protilátok voči rIFN- α 2 je oveľa lepšie charakterizovaná ako úloha endogénnych faktorov.

Tab. 1. Možné príčiny imunogénnosti rIFN- α 2 u človeka.

Exogénne faktory		Endogénne faktory
štruktúrne	neštruktúrne	fyziologické
(ovplyvňujú konformáciu molekuly IFN)	(ovplyvňujú kontakt IFN-imunitný systém)	(ovplyvňujú fyziologický stav pacienta)
subvariety IFN- α 2 príprava IFN nízke pH glykozylácia stabilizácia skladovanie IFN chemická modifikácia agregácia	režim liečby dávka IFN dĺžka liečby frekvencia a spôsob podania IFN	vrodené vlastnosti rasa genotyp HHK typ ochorenia autoprotilátky

Tab. 1. Possible causes of immunogenicity of rIFN- α 2 in man.

Exogenous factors		Endogenous factors
structural	non-structural	physiological
(affect the conformation of IFN-molecule)	(affect the interaction IFN-immune system)	(affect the physiological status of a patient)
IFN- α 2 subvariants preparation of IFN low pH glycosylation stabilization storage of IFN chemical modification aggregation	treatment regimen dose duration of treatment frequency and route of IFN-administration	inherited properties race MHC-genotype type of disease autoantibodies

Exogénne faktory ovplyvňujúce humorálnu odpoveď voči rIFN- α 2

Rozlišujeme dve kategórie exogénnych faktorov: štruktúrne — s bezprostredným vplyvom na konformáciu molekuly IFN a neštruktúrne (režim liečby) — určujúce „intenzitu“ kontaktu medzi imunogénom a imunitným systémom pacienta.

Štruktúrne faktory

Imunitná odpoveď na podaný rIFN- α 2 môže odrážať jeho zmenenú štruktúru v porovnaní s prirodzeným ľudským IFN- α 2. V tejto súvislosti sa uvažuje o rozdieloch medzi subvariantmi IFN- α 2 alebo o modifikácii molekuly rIFN- α 2 počas výroby a skladovania.

Subvariety IFN- α 2. V ľudskej populácii sa gén pre subtyp IFN- α 2 vyskytuje v troch alelických variantoch, ktoré kódujú proteíny vzájomne sa rozlišujúce len v jednej, resp. dvoch aminokyselínach. Tieto štruktúrne rozdiely sú však imunologicky relevantné (von Gabain a spol., 1990). Všetky tri subvariety IFN- α 2 sú komerčne dostupné a terapeuticky sa využívajú. Výsledky klinických štúdií dokázali rozdiely vo frekvencii navodenia imunitnej odpovede voči jednotlivým rekombinantným subvariantom (tab. 2). IFN- α 2a indukuje tvorbu špecifických protilátok častejšie a vo

Tab. 2. Imunogénnosť rôznych preparátov IFN- α v klinike (Steinmann a spol., 1992; McKenna a Oberg, 1997; Oberg a Alm, 1997).

Ludský interferón	Frekvencia neutralizačných protilátok		
<i>rekombinantný</i>	Aminokyselina v polohe		
	23	34	
IFN- α 2a	Lys	His	20-50 %
IFN- α 2b	Arg	His	0-30 %
IFN- α 2c	Arg	Arg	1 %
<i>prírodný</i>			
leukocytový IFN- α	0-1 %		
lymfoblastoidný IFN- α	0-6 %		

Tab. 2. Clinical immunogenicity of different IFN- α preparations (Steinmann et al., 1992; McKenna and Oberg, 1997; Oberg and Alm, 1997).

Human interferon	Frequency of neutralizing antibodies		
<i>recombinant</i>	Amino acid at position		
	23	34	
IFN- α 2a	Lys	His	20-50 %
IFN- α 2b	Arg	His	0-30 %
IFN- α 2c	Arg	Arg	1 %
<i>natural</i>			
leucocyte IFN- α	0-1 %		
lymphoblastoid IFN- α	0-6 %		

vyššej hladine ako IFN- α 2b. Pretože gén pre IFN- α 2b je predominantný v normálnej ľudskej populácii (Kaluz a spol., 1994), usudzovalo sa, že u ľudí môže dochádzať k navodeniu humorálnej odpovede voči exogénemu subvariantu 2a v dôsledku jeho štruktúrnej odlišnosti od endogénneho subvariantu. Experimentálne údaje však nepotvrdili jednoznačne takéto vysvetlenie. Bolo dokázané, že protilátky vytvorené proti jednému subvariantu sú schopné reagovať aj s ostatnými subvariantmi, t.j. nie sú špecifické len pre použitý imunogén. Najnižšia frekvencia tvorby špecifických protilátok sa pozorovala pri terapeutickom použití subvariantu 2c (Steinmann a spol., 1992). Treba však dodať, že klinické údaje s IFN- α 2c sa získali v oveľa menšom súbore pacientov v porovnaní s výsledkami pre subvarianty 2a a 2b.

Zmeny molekuly rIFN- α 2 pri príprave a skladovaní. Výroba klinicky využiteľného rIFN- α 2 vyžaduje množstvo krokov, ktoré potenciálne modifikujú jeho štruktúru. Takúto čiastočne zmenenú konformáciu, v porovnaní s endogénnym IFN- α 2, by mohol považovať imunitný systém človeka za „nie vlastnú“ a navodiť príslušnú protilátkovú odpoveď.

Nízke pH. Predpoklad, že k výrazným konformačným zmenám rIFN- α 2 by mohlo dochádzať vplyvom nízkeho pH počas inaktivácie s kyselinou sírovou na konci procesu fermentácie, sa nepotvrdil (Hochuli, 1997). Zistila sa iba jemná modulácia povrchu rekombinantného proteínu účinkom pH2 (Kúdela a spol., 1996), ktorá pravdepodobne neindukuje špecifickú reakciu u pacientov.

Chýbajúca cukorná zložka. Liečba prirodzeným (leukocytovým alebo lymfoblastoidným) IFN- α vyvoláva minimálnu protilátkovú odpoveď. Keďže bakteriálny rIFN- α 2 nie je na rozdiel od prirodzeného glykozylovaný (Adolf a spol., 1991), uvažovalo sa,

že chýbajúca cukorná zložka mohla „odhaliť“ potenciálnu imunogénnu štruktúru „maskovanú“ v prirodzenom proteíne. Uvedenú hypotézu sa dosiaľ nepodarilo potvrdiť.

Chemická modifikácia. Ďalšou pravdepodobnou príčinou zvýšenej imunogénnosti rIFN- α 2 je chemická modifikácia proteínu, ktorá môže prebehnúť pri nevhodnom uskladnení. V preparáte udržiavanom dlhodobšie pri izbovej teplote sa zvyšuje obsah oxidovaných molekúl rIFN- α 2, ktoré vzájomne agregujú, prípadne ešte vytvárajú komplexy so stabilizátorom. Vysoko purifikovaný rIFN- α 2 je totiž labilný, a preto sa k nemu pridáva na stabilizáciu najčastejšie ľudský sérový albumín. Vzniknuté agregáty IFN i komplexy IFN-albumín sú viac imunogénne (pri testoch na myšiach) ako monoméne formy rekombinantného proteínu (Palleroni a spol., 1997).

Na základe uvedených analýz sa navrhli podmienky skladovania rIFN- α 2 pri teplote 2–8 °C, aby bolo redukované riziko vytvorenia kontaminujúcich imunogénnych foriem. Okrem toho bola vyvinutá nová metóda stabilizácie rekombinantného IFN- α 2 bez ľudského sérového albumínu, čím sa zabráňuje tvorbe imunogénnych komplexov IFN so stabilizujúcou bielkovinou (Hochuli, 1997).

Neštruktúrne faktory (režim podávania)

Humorálna reakcia organizmu závisí aj od režimu aplikácie imunogénu, ktorým sa môže modulovať bazálna hladina imunogénnosti podávaného rIFN- α 2 u pacienta.

Dĺžka liečby. Všeobecne platí, že schopnosť rIFN- α 2 indukovať špecifické protilátky narastá s dĺžkou jeho podávania (Steis a spol., 1988; Figlin a spol., 1986). Pacienti väčšinou vytvoria protilátky do jedného roka od začatia liečby (von Wussow a spol., 1994; Russo a spol., 1996).

Dávka. Vyššie dávky rIFN- α 2 väčšinou navodzujú tvorbu špecifických protilátok častejšie ako menšie dávky, ale bol opísaný aj prípad vyššej imunogénnosti nižších dávok (Porres a spol., 1989).

Frekvencia. Častejšie podávanie rIFN- α 2 zvyšuje pravdepodobnosť indukcie špecifickej humorálnej odpovede u pacienta (Itri a spol., 1989).

Spôsob aplikácie. Incidencia protilátok voči rIFN- β bola vyššia u pacientov, ktorým sa podával IFN subkutánne, než u pacientov, ktorým sa tento preparát aplikoval intravenózne alebo intramuskulárne (Larocca a spol., 1989).

Endogénne faktory ovplyvňujúce tvorbu protilátok voči rIFN- α 2

Protilátky voči rIFN- α 2 sa nevytvárajú u všetkých pacientov liečených týmto preparátom. Preto je zrejmé, že na tomto procese majú významný podiel aj endogénne faktory, z ktorých niektoré môžu byť u pacienta geneticky determinované. Endogénne faktory ako ich úloha pri humorálnej odpovedi voči rIFN- α 2 je v porovnaní s exogénnymi faktormi oveľa menej definovaná.

Rasa. Incidencia terapiou indukovaných protilátok voči rIFN- α 2 nezávisí napr. od veku a pohlavia, ale rasová príslušnosť sa už zdá predispozičným faktorom. Čínski pacienti s chronickou hepatitídou B vytvárali neutralizačné protilátky voči rIFN- α 2a častejšie ako kaukazskí pacienti (Lok a spol., 1990).

Genotyp hlavného histokompatibilného komplexu (HLA). Tvorbu protilátok voči ľudskému IFN- α 2 ovplyvňuje u myši aj

genotyp HHK (Palleroni a spol., 1997). Či genotyp HHK má podobný efekt aj u ľudí liečených rekombinantným IFN, sa dosiaľ neštudovalo.

Ochorenie. Vo vzťahu k liečeným ochoreniam sa anti-IFN- α 2 protilátky pozorovali u pacientov s leukémiou, lymfómom alebo melanómom zriedkavejšie ako u pacientov s karcinómom obličiek (Itri a spol., 1989). Onkologickí pacienti odpovedajú na rIFN- α 2 menej často ako pacienti s vírusovými ochoreniami (Jacobs a spol., 1989).

Autoprotilátky voči IFN. Napatrná hladina autoprotilátok voči IFN- α , ako aj proti iným ľudským cytokínom sa pravdepodobne vyskytuje aj u zdravých jedincov (Ross a spol., 1990). O takýchto protilátkach sa predpokladá, že môžu mať fyziologický regulačný efekt (Bendtsen a spol., 1990). Zvýšená hladina IFN- α 2 po podaní exogénneho rIFN- α 2 by potom mohla u človeka navodiť fyziologickú reakciu s cieľom obnoviť v narušenú homeostázu cytokínovej siete. Takáto imunitná odpoveď by sa u niektorých pacientov v podmienkach organizmu oslabeného chorobou mohla prejaviť extrémnym zvýšením produkcie autoprotilátok voči IFN- α 2.

Alternatíva liečby rIFN- α 2

U pacientov s vysokou hladinou neutralizačných protilátok voči rIFN- α 2 nie je pokračovanie v liečbe s rovnakým typom preparátu vhodné. Navyše protilátky indukované jedným subvariantom reagujú aj s ostatnými subvariantmi IFN- α 2. Ukázalo sa, že takíto pacienti boli úspešne liečení prirodzeným (leukocytovým, lymfoblastoidným) ľudským IFN- α (Casato a spol., 1991; von Wussow a spol., 1991), ktorý takmer nenavodzuje tvorbu neutralizačných protilátok. Prirodzený IFN- α , ktorý je zmesou homologných subtypov, môže byť menej imunogénny ako rekombinantný proteín, pretože žiaden z týchto subtypov sa nevyskytuje v takej koncentrácii ako rekombinantný IFN- α 2, keď sa podáva samostatne (Finter, 1991).

Záver

Rekombinantný ľudský IFN- α 2 sa úspešne využíva pri liečbe hematologických malignít a lymfómov, ako aj vírusových hepatít B a C. Jedným z neželaných vedľajších účinkov rIFN- α 2 býva jeho imunogénnosť, ktorá môže znížiť terapeutický potenciál tohto liečiva. Tvorba protilátok voči rIFN- α 2 u človeka je komplexný proces, na ktorom sa zúčastňuje viacero vzájomne sa ovplyvňujúcich činiteľov. Faktory podmieňujúce humorálnu odpoveď voči rekombinantnému homológovi ľudského IFN- α 2 neboli dosiaľ jednoznačne určené. Vo všeobecnosti rozpoznávame dve skupiny týchto faktorov — exogénne a endogénne (fyziologický stav organizmu). Exogénne faktory určujú mieru štruktúrnej odlišnosti rekombinantného proteínu od prirodzeného IFN- α 2. Ich pôsobenie pri tvorbe terapiou indukovaných protilátok môžeme obmedziť výberom vhodného subvariantu rIFN- α 2, správnym skladovaním preparátu, ako aj režimom podávania. Na druhej strane dnešný stav poznania endogénnych faktorov, ktoré pôsobia na úrovni pacientovho organizmu, ešte neumožňuje navrhnúť účinné spôsoby ich eliminácie.*

* Práca bola podporená Grantovou agentúrou pre vedu (grant č. 2/503 998 a 5305/005).

Literatúra

- Adolf G.R., Kalsner I., Ahorn H., Maurer-Fogy I., Cantell K.:** Natural human interferon- α 2 is O-glycosylated. *Biochem. J.*, 276, 1991, s. 511—518.
- Antonelli G.:** *In vivo* development of antibody to interferon: an update to 1996. *J. Interferon Cytokine Res.*, 17, 1997, Suppl. 1, s. 39—46.
- Bentzen K., Svenson N., Jonsson V., Hippe E.:** Autoantibodies to cytokines — friends or foes? *Immunol. Today*, 11, 1990, s. 167—169.
- Casato M., Lagan B., Antonelli G., Dianzani F., Bonomo L.:** Long-term results of interferon therapy in essential mixed cryoglobulinemia. *Blood*, 78, 1991, s. 3142—3147.
- Enomoto N., Sakuma I., Asahina Y., Kurosaki M., Murakami T., Yamamoto C., Izumi N., Marumo F., Sato C.:** Comparison of full length sequences of interferon-sensitive and resistant hepatitis C virus 1b. *J. Clin. Invest.*, 96, 1995, s. 224—230.
- Figlin R., Dekernion J., Mukamel E.:** Recombinant leukocyte A interferon (rIFN- α -2a) antibody development in advanced renal cell carcinoma (RCC). *Proc. Amer. Soc. Clin. Oncol.*, 5, 1986, s. 222—229.
- Finkelstein S.D., Sayegh R., Uchman S., Christensen S., Swalsky P.:** HCV undergoes extensive mutational change in NS5 region: association with relapse breakthrough following a interferon therapy. *Hepatology*, 16, 1992, s. 132 A.
- Finter N.B.:** Why are there so many subtypes of a interferons? *J. Interferon Res.*, (Special issue), 1991, s. 185—194.
- Gutterman J.U., Fine S., Quesada J., Horning S., Levine J.F., Alexanian R., Bernhardt L., Kramer M., Spiegel H., Colburn W., Trown P., Merigan T., Dziewanowski Z.:** Recombinant leukocyte A interferon: pharmacokinetics, single-dose tolerance and biologic effects in cancer patients. *Ann. Intern. Med.*, 96, 1982, s. 546—556.
- Havredaki M., Barona F.:** Variations of interferon inactivators and inhibitors in human serum and their relationship to interferon therapy. *Jap. J. Med. Sci. Biol.*, 38, 1985, s. 107—110.
- Hochuli E.:** Interferon immunogenicity: technical evaluation of interferon- α 2a. *J. Interferon Cytokine Res.*, 17, 1997, Suppl. 1, s. 15—21.
- Itri L.M., Sherman M.I., Palleroni A.V., Evans L.M., Tran L.-E., Campion M., Chizzonite R.:** Incidence and clinical significance of neutralizing antibodies in patients receiving recombinant interferon- α 2a. *J. Interferon Res.*, 9, 1989, Suppl. 1, s. 9—15.
- Jacobs S., Friedman R.M., Nagabhushan T.L., Oden E., Salfi M., Borden R., Spiegel R.:** Detection of serum neutralizing antibodies to interferon α -2b (Intron A) by means of enzyme immunoassay. *J. Interferon Res.*, 9, 1989, Suppl. 2, s. 292.
- Kaluz Š., Kabát P., Gibadulinová A., Vojtaššák J., Fuchsberger N., Kontsek P.:** Interferon α 2b is the predominant subvariant detected in human genomic DNAs. *Acta virol.*, 38, 1994, s. 101—104.
- Kúdela O., Kontseková E., Csabayová M., Záhorová K., Kontsek P.:** Conformational changes in pH2-treated human interferon α 2 detected with monoclonal antibodies. *Hybridoma*, 15, 1996, s. 185—189.
- Larocca A.P., Steven C.L., Stephen G.M., Colby C.B., Borden E.C.:** Evaluation of neutralizing antibodies in patients treated with recombinant interferon- β . *J. Interferon Res.*, 9, 1989, Suppl. 2, s. 220.
- Lok A.S.F., Lai C.L., Leung K.Y.:** Interferon antibodies may negate the antiviral effects of recombinant α -interferon treatment in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology*, 11, 1990, s. 1266—1270.

- McKenna R.M., Oberg K.E.:** Antibodies to interferon- α in treated cancer patients: incidence and significance. *J. Interferon Cytokine Res.*, 17, 1997, s. 141—143.
- Oberg K., Alm G.:** The incidence and clinical significance of antibodies to interferon- α in patients with solid tumors. *Biotherapy*, 10, 1997, s. 1—5.
- Palleroni A.V., Aglione A., Labow M., Brunda M.J., Pestka S., Sinigaglia F., Garotta G., Alsenz J., Braun A.:** Interferon immunogenicity: preclinical evaluation of interferon- α 2A. *J. Interferon Cytokine Res.*, 17 1997, Suppl. 1, s. 23—27.
- Porres J.C., Carreno V., Ruiz M., Marron J.A., Bartolom J.:** Interferon antibodies in patients with chronic HBV infection treated with recombinant interferon. *Hepatology*, 8, 1989, s. 351—357.
- Ross C., Hansen M.B., Schyberg T., Berg K.:** Autoantibodies to crude human leucocyte interferon native human IFN, recombinant human IFN- α 2b, and human IFN τ in healthy blood donors. *Clin. Exp. Immunol.*, 82, 1990, s. 57—62.
- Russo D., Candoni A., Zuffa E., Minisini R., Silvestri F., Fanin F., Zaja F., Martinelli G., Tura S., Botta G., Baccarani M.:** Neutralizing anti-interferon- α antibodies and response to treatment in patients with Ph+ chronic myeloid leukemia sequentially treated with recombinant and lymphoblastoid interferon α . *Brit. J. Haematol.*, 94, 1996, s. 300—305.
- Steinmann G.G., God B., Rosenkaimer F., Adolf G., Bidlingmaier G., Fruhbeis B., Lamche H., Linder J., Patzelt E., Schmahling C., Schneider F.J.:** Low incidence of antibody formation due to long-term interferon- α 2c treatment of cancer patients. *Clin. Invest.*, 70, 1992, s. 136—141.
- Steis R.G., Smith J.W., Urba W.J., Clark J.W., Itri L.M., Evans L.M., Schoenberber C., Longo D.L.:** Resistance to recombinant interferon α -2a in hairy cell leukemia associated with neutralizing anti-interferon antibodies. *New Engl. J. Med.*, 318, 1988, s. 1409—1413.
- von Gabain A., Lundgren E., Ohlsson M., Holmgren E., Josephsson S., Alkan S.S.:** Three human interferon- α 2 subvariants disclose structural and functional differences. *Europ. J. Biochem.*, 190, 1990, s. 257—261.
- von Wussow P., Pralle J., Hochkeppel H.K., Jakschies D., Sonnen S., Schmidt H., Muller-Rosenau D., Franke M., Haferlach T., Zwingers T., Rapp U., Deicher H.:** Effective natural interferon- α therapy in recombinant interferon- α -resistant patients with hairy cell leukemia. *Blood*, 78, 1991, s. 38—44.
- von Wussow P.V., Helmann R., Hochhaus T., Jakschies D., Nolte K.U., Prummer O., Ansari H., Hasford J., Heimpel H., Deicher H.:** Roferon (rIFN- α 2a) is more immunogenic than Intron A (rIFN- α 2b) in patients with chronic myelogenous leukemia. *J. Interferon Res.*, 14, 1994, s. 217—219.

Do redakcie došlo 12.1.1998.

PREDSTAVUJEME NOVÉ KNIHY

Brodanová M. a kol.: Onemocnění žlučníku a žlučových cest. Grada Publ. 1998, 105 obr. čb., 16 obr. fareb. príloha, 30 tab., V2, B5, 256 s., cena 378 Sk.



Kniha prof. MUDr. Marie Brodanovej, DrSc., reaguje na skutočnosť, že napriek tomu, že pacientov s ochorením žlčníku a žlučových ciest je pomerne veľa, že práve s týmito ochoreniami sa veľmi často stretávajú prakticky všetci lekári, odborná literatúra (včítane veľkých monografií) sa tomuto problému venuje len skromne, skôr ako doplnok pri chorobách pečene, či tráviaceho traktu. Autori v predloženej publikácii priblížili danú problematiku doslova “up-to-date”, zoznamujú čitateľa s najnovšími liečebnými (endoskopické a laparoskopické výkony, litotrypsia a disolúcia kameňov) a diagnostickými postupmi (počítačová tomografia, magnetická rezonancia, endoskopia). V knihe sa odrážajú klinické skúsenosti s uvedenou problematikou z I. internej kliniky a I. chirurgickej kliniky I. LFUK v Prahe.

Autori v úvode publikácie približujú anatomicke a fyziologické poznatky o stavbe a funkcii žlčníka, funkcii zvieračov, úlohe a tvorbe žlče. Po vyšetrení žlčníka a žlučových ciest nasleduje kapitola cholestáza, ďalej vrodené anomálie žlčníka a žlučových ciest a rozsiahla kapitola cholelitiáza. Ďalej nasledujú kapitoly o zápalových ochoreniach (cholecystitída, cholangitída, primárna sklerotizujúca cholangitída), komplikácie ochorenia žlčníka a žlučových ciest, nádorové ochorenia, biliárna dyskinéza a postcholecystektomický syndróm. V špeciálnej časti sú podrobne uvedené diagnostické a liečebné prístupy (farmakologická a chirurgická liečba). Za každou kapitolou je vybraná odporučená literatúra. Publikácia je spracovaná moderným spôsobom, množstvo obrazov a tabuliek vhodne dopĺňa textové informácie. V závere knihy je prehľadný vecný index.

Knihu odporúčame do pozornosti nielen internistom a chirurgom, ale všetkým praktickým lekárom, ktorí sa s veľkou skupinou pacientov s ochoreniami žlčníka a žlučových ciest stretávajú ako prví a poskytujú im prvé ošetrenie a usmernenie.

M. Bernadič