

Manózu vázající lektin u dětských onkologických pacientů

Peter Múdry¹, Michal Kýr^{1,2}, Tomáš Freiburger³, Jiří Jarkovský², Jaroslav Štěrbá¹, Jitka Chumchalová⁴

¹Klinika dětské onkologie, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice Brno – Dětská nemocnice

²Centrum biostatistiky a analýz, Masarykova Univerzita, Brno

³Genetická laboratoř Centra kardiovaskulární a transplantační chirurgie, Brno

⁴Interní hemato-onkologická klinika, Fakultní nemocnice Brno – Bohunice

Manózu vázající lektin (MBL) je významnou složkou nespecifické imunity, je produkován v játrech jako reaktant akutní fáze. Známa je role deficitu MBL, způsobená genovým polymorfizmem genu MBL-2, který kóduje MBL. Deficit MBL vede k horším průběhům neonatálních sepsí nebo cystické fibrózy. Vedle infekčních stavů u neonkologicky nemocných je v posledních letech zkoumána souvislost deficitu MBL s průběhem infekce u pacientů s iatrogeně navozenou imunosupresí po protinádorové chemoterapii. Výsledky jsou kontroverzní. I samotný vznik nádorového onemocnění je podmíněn poruchou imunity a další práce zjišťují, jakou souvislost s procesem vzniku nádoru má deficit MBL. Lákavá je idea substituční terapie pomocí MBL. V článku jsou uvedena i vlastní pozorování a komentována dosud publikovaná zjištění o deficitu MBL u dětských onkologických pacientů.

Klíčová slova: manózu vázající lektin, febrilní neutropenie, akutní lymfoblastická leukemie, neuroblastom, Ewingův sarkom/PNET, dítě.

Mannose binding lectin in pediatric oncology patients

Mannose binding lectin, a serum protein produced in liver as acute phase reactant, represents a substantial part of innate immune response. Several polymorphisms in MBL encoding gene MBL-2 are known thus expressing MBL deficiency (MBLD). Well known are worse courses of neonatal sepsis or infections in cystic fibrosis patients with MBLD. During last decade, attention is focused also to infections in oncology patients with chemotherapy induced immunodeficiency. The results are rather controversial. Further research is done on field of cancer etiology in MBLD patients and some papers point an association of MBLD and several cancers. Infusion therapy with MBL is possible. New trials and experiments are necessary to define target population for MBL substitution therapy. This paper analyzes published experiences with MBLD in pediatric oncology patients and we report here also some own results of MBLD research.

Key words: mannose binding lectin, febrile neutropenia, acute lymphoblastic leukemia, neuroblastoma, Ewing sarcoma/PNET, child.

Onkologie 2009; 3(4): 214–218

Úvod

MBL představuje významný nespecifický humorální obranný mechanismus při boji proti infekci. Po navázání na mikroorganismy aktivuje komplement tzv. lektinovou cestou a umožňuje aktivaci makrofágů suboptimálně opsonizovaných povrchů. Obojí vede k produkci cytokinů, aktivaci makrofágů, dendritických buněk i lymfocytů. MBL tak spouští kaskádu reakcí, na jejímž konci je aktivace specifické jak protilátkové, tak buněčné imunity. MBL je tedy jedním z klíčových faktorů, které iniciují adaptivní imunitní odpověď, deficit MBL vede k těžké poruše opsonizace a může být příčinou recidivujících infekčních onemocnění.

Pojem deficit MBL je často používán, ale ne vždy přesně definován. Původně byl použit pro popis funkčního deficitu krevní plazmy, jako příliš nízká koncentrace, která vede k poruše opsonizace pivovarských kvasinek, byl zjištěn u 5–10 % zdravých dospělých a odpovídá koncentraci

< 0.1 µg/ml. V posledních letech je pojem deficit MBL definován geneticky a za deficitní MBL je považována kombinace haplotypů, která vede ke snížení hladiny MBL. Průměry plazmatických koncentrací MBL v souborech jednotlivců s haplotypy skupiny I, II a III jsou 2.17–3.65 µg/ml, 0.78–1.13 µg/ml a 0.04–0.27 µg/ml. Korelace genotypu MBL a plazmatické hladiny MBL měřené jako množství antigenu i korelace genotypu MBL a funkční aktivity MBL byla *in vitro* prokázána ze vzorků plazmy dárců krve (1).

MBL je syntetizován v játrech a vylučován do plazmy jako protein akutní fáze. Molekula MBL je oligomer. Skládá se ze tří 32 kDa polypeptidů s podílem přibližně 5 % oligosacharidové složky, které jsou v kolagenu podobném regionu spojeny pomocí disulfidových můstků do podjednotky s výslednou molekulovou hmotností 96 kDa. Tyto podjednotky mohou vzájemně oligomerizovat disulfidovými můstky na svém N-terminálním konci do dimerů a tetramerů

a menšina i do vyšších oligomerů; ty aktivují komplement zvláště účinně.

Asociace deficitu MBL s obtížností febrilní neutropenie

První práce na téma MBL a infekční komplikace u dětských onkologicky nemocných byla publikována v roce 2001 (2). Autoři prokázali v prospektivní studii, že febrilní neutropenie u dětí léčených pro malignitu a s MBL deficitem je delší ve srovnání s dětmi s nedeficitním MBL, infekční komplikace u nich nebyly závažnější. Další dvě práce publikované na toto téma u dětí s MBL deficitem naopak neprokázaly asociaci MBL deficitu jak s delším průběhem febrilní neutropenie, tak zhoršení infekčních komplikací během febrilní neutropenie (3, 4). Čtvrtá práce prokázala překvapivý fakt, že pacienti s intermediárními hladinami MBL (0.10–1.00 µg/ml) mají součet dnů všech febrilních neutropenií během léčby delší a mají klinicky závažnější infekce, než pacienti

s velmi nízkou nebo normální hladinou MBL (5). Poslední publikace opět neprokazuje asociaci MBL deficitu s infekčními komplikacemi u dětských pacientů s ALL (6). Navíc v práci Frakkinga bylo zjištěno vyšší relativní riziko (RR 1.6, $p = 0.04$) přijetí na jednotku intenzivní péče u pacientů s normálním genotypem MBL. To může ukazovat na fakt, že pacienti s normálním MBL genotypem i koncentracemi MBL mají více vyjádřeny známky zánětlivé odpovědi a z toho vyplývající klinické potíže, které vedou klinika k rozhodnutí o přijetí na jednotku intenzivní péče.

Existují tedy kontroverze mezi výsledky studie Netha a Schlapbacha na straně jedné, kdy obě práce prokazují spojení deficitu MBL s větší tíží febrilní neutropenií, a pracemi Frakkinga, Lausenové a Rubnize na straně druhé, kdy nebyla zjištěna asociace MBL deficitu s obtížností febrilní neutropenie. Ty mohou být do jisté míry vysvětleny přinejmenším třemi faktory: definicí febrilní neutropenie, metodou měření deficitu MBL a nejvíce definicí obtížnosti febrilní neutropenie. Neth uvádí jako kritérium zahájení léčby antibiotiky neutropenii pod 1 000 neutrofilů/ μ l periferní krve, naproti tomu Frakking používá kritérium 500 neutrofilů/ μ l periferní krve. Horečku definuje Neth jako axilární teplotu nad 38.0°C, Frakking jako teplotu nad 38.5°C v zevním zvukovodu. Deficit MBL byl u Netha a Frakkinga definován jak genotypem MBL, tak přímým měřením MBL v séru, Schlapbach a Rubnitz měřili sérové koncentrace MBL, naproti tomu Lausenová definovala deficit MBL pouze genotypem MBL. Přestože byla korelace mezi genotypem a koncentrací MBL prokázána, existují ve skupině pacientů s normálním genotypem MBL (vedoucí k vysoké koncentraci MBL v séru, MBL genotypy I) na dolní hranici sérových koncentrací hodnoty, které se překrývají s hodnotami na horní hranici ve skupině pacientů s koncentracemi u pacientů s deficitním genotypem MBL, číselně jde o koncentrace MBL v séru mezi cca 1.00 a 1.70 μ g/ml. Pacienty s deficitním genotypem MBL lze navíc podle výsledné sérové koncentrace rozdělit do dvou podskupin se středními (MBL genotypy II) a nízkými (MBL genotypy III) hodnotami MBL. Hodnoty sérové koncentrace MBL mezi skupinami s MBL genotypy I a III se nepřekrývají. Pacienti s MBL genotypy III nepřesahují výslednou sérovou koncentraci MBL 1.00 μ g/ml a navíc, narodil od pacientů s genotypem I, se koncentrace MBL v séru nezvyšuje při zánětlivé odpovědi. U dětských onkologických pacientů skupiny I se koncentrace MBL v séru zvyšuje reaktivně na dvoj až trojnásobek (2, 3). Pravděpodobně nejpodstatnějším faktorem, který se podílí na kontroverzních výsledcích studií

o MBL u dětských onkologických pacientů, jsou hodnocené ukazatele obtížnosti febrilní neutropenie. Neth prokázal pouze delší průběh epizody febrilní neutropenie a delší kumulativní počet dnů febrilní neutropenie během půlroku léčby, ale v souladu s dalšími dvěma publikovanými studiemi i naší prací neprokázal zhoršení infekčních komplikací. Podobné kontroverze jsou publikovány i u dospělých onkologických pacientů.

Vysvětlení, proč deficit MBL, který je u non-neutropenických neonkologických pacientů prokazatelně spojen s opakovanými i závažnými infekcemi, zvláště u pacientů s cystickou fibrózou nebo sepsí u kojenců, jednoznačně nevede ke zhoršení průběhu febrilní neutropenie u onkologických pacientů, je zřejmě v patofyziologii MBL. Pro úspěšnou efektorovou funkci je nutná kooperace MBL a buněk imunitního systému. Bez spuštění kaskády produkce cytokinů po aktivaci komplementu nebo přímo fagocytózy nedojde k aktivaci lymfocytů a produkci imunoglobulinů jako dalších důležitých složek antimikrobiální imunity. V době neutropenie po chemoterapii jsou zpravidla sníženy absolutní i relativní počty všech krvinek bílé krevní řady. MBL tak i při vysoké sérové koncentraci nemá dostatek efektorů k uskutečnění své fyziologické funkce (7). Paradoxně tak může být o substituční terapii MBL v době myelosuprese po chemoterapii uvažováno u pacientů, kteří nemají leukopenii po chemoterapii tak vyjádřenu (například neočekává se pokles granulocytů pod 1000/ μ l periferní krve), ale v souladu s poznatkami o MBL mají vyšší riziko infekce, pokud mají MBL genotyp II nebo III.

Další studie, které potenciálně mohou přinést další poznatky o roli MBL v době neutropenie, by se měly soustředit na několik důležitých bodů: sjednotit vstupní kritéria zařazení do studie, zvláště definici vstupní hodnoty granulocytů a teploty; vyhodnotit pokud možno všechny parametry febrilních neutropenií, které byly dosud publikovány; analyzovat dynamiku krevního obrazu včetně všech složek bílé krevní řady během febrilní neutropenie a provést takovou studii prospektivně a zaslepeně, tj. ošetřující lékař nebude znát genotyp nebo koncentrace MBL. Velmi pravděpodobně jedině takový *design* studie definitivně rozhodne, jaký je podíl deficitu MBL na infekčních komplikacích v rámci febrilní neutropenie indukované chemoterapií. Ohled by měl být brán i na farmakologické interakce. Je známo, že glykopeptidová antibiotika teicoplanin a dalbavancin mají vazebná N-acetylglukosaminové a manózové oligosacharidové místo a vazbou s MBL mohou

snížovat jeho plazmatické hladiny. V preklinickém experimentu u myši vede podání teicoplaninu k dramatickému zhoršení candidové sepse s kumulativním přežitím 52 hodin od inokulace *Candida albicans* ve 30%, ve srovnání s 90% při podání placeba (8).

Asociace genotypu MBL a charakteristik pacienta a nádoru

Práce týkající se frekvencí deficitních genotypů MBL a jeho asociace s nádorovou chorobou u dětí byla publikována v roce 2002 (9), autoři popsali vyšší frekvenci genotypů vedoucích ke snížené výsledné plazmatické koncentraci MBL u dětských pacientů s akutní lymfoblastickou leukemií. Toto zjištění podporuje hypotézu, podle které je dětská akutní lymfoblastická leukemie (její B prekurzorový podtyp – common ALL, cALL) kauzativním způsobem spojena s infekcí v raném dětství, jak předpokládají někteří autoři (10, 11). Graves formuloval dvoustupňovou hypotézu, podle které je první poškození genomu způsobeno inzultem *in utero* a druhé ve formě abnormální reakce na infekční agens při alterované imunitě umožní postnatální mutaci a proliferaci leukemických buněk. Tato hypotéza byla zčásti potvrzena pozorováním prenatálního vzniku ALL; děti, u kterých se později manifestovala ALL s fúzním genem TEL/AML1, měly stejnou translokaci nalezenou na Guthrieho kartičkách v době narození (12). Kinlen formuloval jinou hypotézu, podle které může být dětská B prekurzorová leukemie výsledkem abnormální a vzácné odpovědi na domnělou infekci v dočasně izolované komunitě, která se s agens dosud nesetkala, po fázi vzestupu incidence cALL v této populaci dochází k fázi plateau. Obě hypotézy předpokládají alterovanou imunitu a infekční agens zodpovědné za kroky vedoucí k proliferaci leukemických buněk. Předpokládají virové agens. Populační studie a matematické modely, které vysvětlují tyto hypotézy, s takovým agens počítají a prediktivní modely dosahují relativně dobrou výpovědní hodnotu pro populaci USA a v Japonsku ve 20. století. Přesto úsilí vedoucí k identifikaci takového agens dosud nepřineslo u dětské ALL žádný výsledek. Jako další možný faktor, který hraje roli v patogenezi dětské ALL, se uvažovalo o kojení, některé práce popsaly nižší riziko cALL u dětí, které byly kojeny. Naproti tomu v metaanalýze publikovaných údajů o riziku malignity mezi dětmi kojenými a bez kojení byla zjištěna vyšší rizika Hodgkinova lymfomu u dětí, které byly kojeny kratší dobu než půl roku nebo vůbec, autoři to vysvětlují sníženým vyžíváním imunitního systému, pokud není imunitní sys-

tém kojení v kontaktu s mateřským mlékem (13). Známa je také přítomnost DNA Epstein-Barrové viru v Reedových-Sternebergových buňkách, což poukazuje na asociaci této virové infekce a Hodgkinova lymfomu. Z populačních studií ukazuje na možný vliv vyššího kontaktu s jinými osobami než matkou, vyšší mírou kojení, některých typů infekcí a sennou rýmou na nižší riziko vzniku neuroblastomu (14). Virová DNA lidského polioviru BK v nádorových buňkách byla prokázána v 17 z 18 analyzovaných vzorků neuroblastomu, ale nebyla přítomna v 5 zdravotních nadledvinkách.

Na vlastním souboru 413 pacientů jsme prokázali podobnou, téměř identickou, distribuci MBL genotypů ve skupinách dětských pacientů s ALL a NBL (a Ewingovým sarkomem/PNET, viz níže), což není jediná nápadná podobnost mezi neuroblastomem a ALL dětského věku (viz tabulka 1). Obojí mají typický medián věku diagnózy mezi 2–5 rokem života, jak ALL, tak neuroblastom jsou nejčastější diagnózy mezi hematologickými malignitami, resp. solidními tumory u dětí, oba typy malignit mají relativně dobrou chemosenzitivitu s podobnými křivkami dlouhodobého přežití a u obou jsou publikovány údaje o možném vzniku *in utero* (12, 15). Stejně tak je nižší riziko vzniku těchto dvou malignit asociováno s vyšším přísunem multivitaminových přípravků matkami během těhotenství (16). Téměř totožné frekvence MBL genotypů u ALL, neuroblastomů a Ewingových sarkomů/PNET a signifikantně vyšší podíl pacientů s MBL deficitním genotypem ve skupině Hodgkinových lymfomů jsou velmi překvapivé. Neznáme jiný společný biologický faktor než zjištěný MBL deficit, který by spojoval všechny tyto malignity. Můžeme pouze spekulovat, že polymorfismus genu MBL-2 je asociován se sérií reakcí, při kterých mají uvedené malignity větší „šanci“ uniknout kontrole imunitního systému a použít mimikry k vlastní progresi. V podskupině pacientů s ALL byl zjištěn nejvyšší deficit MBL u pacientů s hyperdiploidní ALL; jinými slovy, pacienti s ALL a deficitem MBL mají nejvyšší pravděpodobnost hyperdiploidní ALL (viz tabulka 2). U hyperdiploidní ALL je prognóza pro vyléčení lepší, mají nižší riziko relapsu. Biologický podklad lepší prognózy u hyperdiploidní ALL není přesně znám. Asociace deficitu MBL s hyperdiploidií tak představuje klinicky důležitý faktor lepší prognózy, podpořený navíc zjištěním, že pacienti s deficitem MBL a hyperdiploidní leukemií mají 5leté celkové přežití v našem souboru 100% (viz graf 1). Populační studie o korelaci mezi socioekonomickými faktory nebo alterovanou

Tabulka 1. Četnosti skupin MBL dle diagnóz, soubor Kliniky dětské onkologie FN Brno – Dětská nemocnice

Diagnóza	vše	I	MBL skupina II	III	Chi-square p hladina
Kontroly	180	122 (67,8%)	44 (24,4%)	14 (7,8%)	Referenční skupina
CNS tumory	85 (20,6%)	47 (55,3%)	27 (31,8%)	11 (12,9%)	0,128
Germinální nádory	15 (3,6%)	8 (53,3%)	6 (40,0%)	1 (6,7%)	0,446
Hodgkinův lymfom	42 (10,1%)	18 (42,9%)	18 (42,9%)	6 (14,2%)	0,012
ALL	71 (17,2%)	33 (46,5%)	22 (31,0%)	16 (22,5%)	0,001
AML	14 (3,4%)	10 (71,4%)	2 (14,3%)	2 (14,3%)	0,540
CML	2 (0,5%)	0 (0%)	2 (100%)	0 (0%)	0,062
NHL	37 (9,0%)	24 (64,9%)	11 (29,7%)	2 (5,4%)	0,735
Neuroblastom	29 (7,0%)	13 (44,8%)	8 (27,6%)	8 (27,6%)	0,010
Ewingův sarkom/PNET	31 (7,5%)	14 (45,2%)	11 (35,5%)	6 (19,3%)	0,039
Sarkomy (ostatní)	40 (9,7%)	25 (62,5%)	10 (25,0%)	5 (12,5%)	0,635
Wilmsův tumor	26 (6,3%)	15 (57,7%)	7 (26,9%)	4 (15,4%)	0,431
Ostatní	21 (5,1%)	9 (42,9%)	11 (52,4%)	1 (4,8%)	0,036
Vše	413	216 (52,3%)	135 (32,7%)	62 (15,0%)	0,001

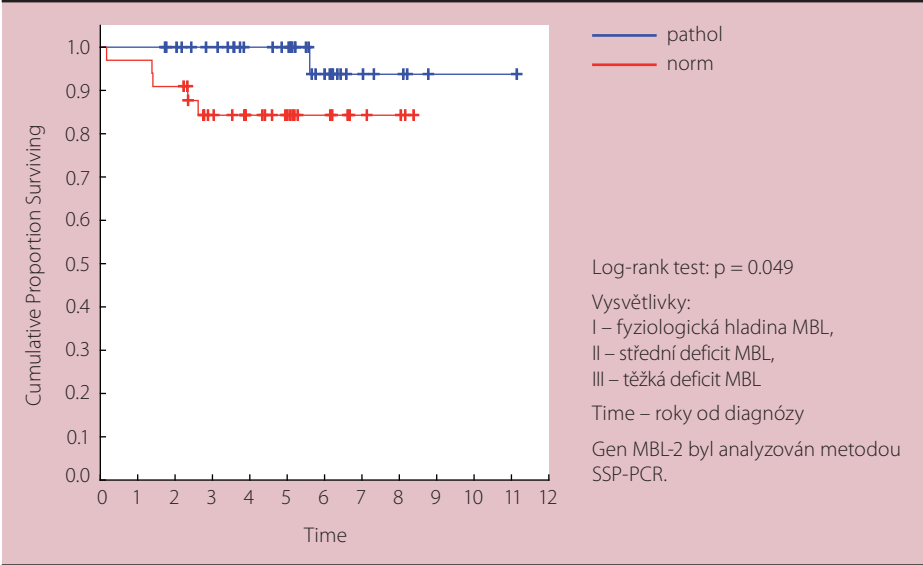
Zkratky: CNS – centrální nervový systém, ALL – akutní lymfoblastická leukemie, AML – akutní myeloidní leukemie, CML – chronická myeloidní leukemie, PNET – primitivní neuroektodermální tumor, I – fyziologická hladina MBL, II – střední deficit MBL, III – těžký deficit MBL, Gen MBL-2 byl analyzován metodou SSP-PCR

Tabulka 2. Hyperdiploidní ALL a deficit MBL, soubor Kliniky dětské onkologie FN Brno – Dětská nemocnice

n	Hladina MBL		
Ploidie	I	II	III
Diploidní	22	11	7
Hyperdiploidní	6	10	9

Chi-square: při srovnání s diploidními p = 0.043 pro MBL podskupiny II, III, p = 0.020 pro sloučenou skupinu MBL II + III OR = 3.87. Vysvětlivky: I – fyziologická hladina MBL, II – střední deficit MBL, III – těžký deficit MBL, Gen MBL-2 byl analyzován metodou SSP-PCR

Graf 1. Hladina MBL a přežití pacientů s ALL, při sloučení skupin MBL II + III (pathol), soubor Kliniky dětské onkologie FN Brno – Dětská nemocnice



imunitou a výskytem Ewingova sarkomu/PNET u dětí nejsou známy. Z molekulárně biologických prací vyplývá, že alterace imunitní odpovědi může hrát roli při vzniku nebo progresi osteosarkomu. Osteosarkomové buňky mají na svém povrchu antigen CD55, který hraje významnou roli v deaktivaci komplementu, a tím může zabránit účinnosti

ku specifické protilátkové odpovědi a následné destrukci nádorových buněk komplementem nebo složkami buněčné imunity. Klinická studie s CD55 antiidiotypovou protilátkou prokázala u většiny pacientů reaktivaci pomocných T lymfocytů bez pozorovatelných nežádoucích účinků, což poukazuje na další možný vývoj terapeutického použití tohoto druhu imunoterapie v léčbě osteosarkomu. Některé další práce podporují fakt, že imunitní odpověď je schopná in vitro modulovat chování sarkomových buněk. Interleukin IL-12 zvyšuje expresi Fas receptoru na buněčných liniích lidského osteosarkomu a Ewingova sarkomu. Interakce senzitizedovaných T lymfocytů s buňkami rhabdomyosarkomu vede k aktivaci T lymfocytů charakterizované vysokou sekrecí interferonu INF γ a následné lýze nádorových buněk.

Klinické výzkumy terapeutického využití MBL

Motivace výzkumu asociací deficitu MBL s různými druhy nemocí a stavů včetně malignit je motivováno především možností substituční terapie. Dosud publikované kazuistiky a první studie na toto téma používaly z lidské plazmy purifikovaný MBL, který má prokazatelně klinickou odezvu (17). U dětských onkologických pacientů byly publikovány výsledky studie fáze II (18). Dvanácti pacientům s malignitou a těžkým deficitem MBL byla podána infuze MBL získaného z plazmy jednou nebo dvakrát týdně během neutropenie, cílová terapeutická hladina byla 1.00 $\mu\text{g/ml}$. Autoři nepozorovali žádné nežádoucí účinky infuze, hladiny MBL byly 1.06 $\mu\text{g/ml}$ (rozsah 0.66–2.02 $\mu\text{g/ml}$). Farmakokinetické údaje nebyly vázány na věk pacientů po korekci na hmotnost pacienta. Poločas MBL pro pacienta s hmotností 25 kg byl 36.4 hodin (rozsah 23.7–66.6 hodin). Pacienti nevyvinuli žádné anti-MBL protilátky.

Úvahy o potenciálním terapeutickém využití MBL v substituční terapii vedly k úsilí o získání bezpečného a dostatečného množství MBL. Vzhledem k rizikům možné virové kontaminace a omezené možnosti purifikace MBL z lidské plazmy byly učiněny pokusy o produkci rekombinantního MBL. Rekombinantní MBL je sice bez výše uvedených rizik možné získat, problémem ovšem zůstává definice jeho skutečné biologické aktivity in vivo. Jednotlivé druhy esejí stanovují pouze dílčí efekt MBL, zpravidla cílo-

vé aktivované složky komplementu. To ovšem zcela pomíjí možný přímý vliv MBL na buňky imunitního systému, zvláště neutrofilů, makrofágy, dendritické buňky a lymfocyty a jimi ovlivňované funkce. Problémem ovšem bylo získat strukturálně a funkčně podobnou směs MBL oligomerů (směs dimerů až hexamerů polypeptidů) v lidské plazmě. Dánští autoři v roce 2001 popsali produkci rekombinantního lidského MBL (rhMBL) v buňkách embryonálních lidských ledvin následně chromatograficky purifikovaný (19). Aktivita takto získaného MBL byla v in vitro podmínkách nejvyšší ze všech rekombinantních MBL v experimentu vyzkoušených, byla měřena tvorba C4b depozit. Ale aktivita normálního MBL získaného ze séra byla přibližně o jeden řád vyšší. Studie fáze I s lidským rekombinantním rhMBL byla publikována v roce 2006 (20) se závěrem, že aplikace rhMBL je bezpečná a je dosaženo cílové hladiny nad 1.00 $\mu\text{g/ml}$ s plazmatickým poločasem průměrně 30 hodin.

Naděje, že MBL bude možno použít v léčbě febrilní neutropenie u onkologicky nemocných dětí s deficitem MBL, se nezdá pravděpodobná. Spíše je možné, zdánlivě paradoxně, že substituce MBL by mohla mít efekt na snížení infekčních komplikací u nemocných s deficitem MBL, pokud nebudou mít leukopenii (nebo neutropenii), tedy pokud bude zachována efektorová kaskáda reakcí imunitního systému po rozpoznání cizorodého materiálu pomocí MBL. Další oblastí, ve které je o substituci MBL možné uvažovat, je protinádorová imunoterapie. MBL, který zahajuje nejen jednu ze tří cest aktivace komplementového systému, ale má i přímé interakce s buněčnou složkou imunity, může být vhodným „katalyzátorem“ efektu senzitizedovaných dendritických buněk nebo antiidiotypových vakcín, které vykazují měřitelnou odpověď imunitního systému.

Literatura

1. Minchinton RM, Dean MM, Clark TR, Heatley S, Mullighan CG. Analysis of the relationship between mannose-binding lectin (MBL) genotype, MBL levels and function in an Australian blood donor population. *Scand J Immunol* 2002; 56: 630–641.
2. Neth O, Hann I, Turner MW, Klein NJ. Deficiency of mannose-binding lectin and burden of infection in children with malignancy: a prospective study. *Lancet* 2001; 358: 614–618.
3. Frakking FN, van de Wetering MD, Brouwer N, et al. The role of mannose-binding lectin (MBL) in paediatric oncology patients with febrile neutropenia. *Eur J Cancer* 2006; 42: 909–916.
4. Lausen B, Schmiegelow K, Andreassen B, Madsen HO, Garred P. Infections during induction therapy of childhood acute

lymphoblastic leukemia - no association to mannose-binding lectin deficiency. *Eur J Haematol* 2006; 76: 481–487.

5. Schlapbach LJ, Aebi C, Otth M, et al. Serum levels of mannose-binding lectin and the risk of fever in neutropenia pediatric cancer patients. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 49: 11–16.
6. Rubnitz JE, Howard SC, Willis J, et al. Baseline mannose binding lectin levels may not predict infection among children with leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 50: 866–868.
7. Downing I, MacDonald SL, Turner ML, Kilpatrick DC. Detection of an autologous ligand for mannan-binding lectin on human B lymphocytes. *Scand J Immunol* 2005; 62: 507–514.
8. Sealy PI, Garner B, Swiatlo E, et al. The interaction of mannose binding lectin (MBL) with mannose containing glycopeptides and the resultant potential impact on invasive fungal infection. *Med Mycol* 2008; 46: 531–539.
9. Schmiegelow K, Garred P, Lausen B, et al. Increased frequency of mannose-binding lectin insufficiency among children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2002; 100: 3757–3760.
10. Greaves MF. Speculations on the cause of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 1988; 2: 120–125.
11. Kinlen LJ. Epidemiological evidence for an infective basis in childhood leukaemia. *Br J Cancer* 1995; 71: 1–5.
12. Burjanivova T, Madzo J, Muzikova K, et al. Prenatal origin of childhood AML occurs less frequently than in childhood ALL. *BMC Cancer* 2006; 6: 100.
13. Davis MK. Review of the evidence for an association between infant feeding and childhood cancer. *Int J Cancer Suppl* 1998; 11: 29–33.
14. Menegaux F, Olshan AF, Reitnauer PJ, Blatt J, Cohn SL. Positive association between congenital anomalies and risk of neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2005; 45: 649–655.
15. Brody H. Congenital malignant neuroblastoma of the suprarenal gland in one of twin girls. *Am J Hum Genet* 1950; 2: 371–374.
16. Goh YI, Bollano E, Einarson TR, Koren G. Prenatal multivitamin supplementation and rates of pediatric cancers: a meta-analysis. *Clin Pharmacol Ther* 2007; 81: 685–691.
17. Vorup-Jensen T, Sorensen ES, Jensen UB, et al. Recombinant expression of human mannan-binding lectin. *Int Immunopharmacol* 2001; 1: 677–687.
18. Frakking FN, Brouwer N, van de Wetering MD, et al. Safety and pharmacokinetics of plasma-derived mannose-binding lectin (MBL) substitution in children with chemotherapy-induced neutropenia. *Eur J Cancer* 2009; 45: 505–512.
19. Valdimarsson H, Vikingsdottir T, Bang P, et al. Human plasma-derived mannose-binding lectin: a phase I safety and pharmacokinetic study. *Scand J Immunol* 2004; 59: 97–102.
20. Petersen KA, Matthiesen F, Agger T, et al. Phase I safety, tolerability, and pharmacokinetic study of recombinant human mannan-binding lectin. *J Clin Immunol* 2006; 26: 465–475.

MUDr. Peter Múdry, Ph.D.

Klinika dětské onkologie
FN Brno – Dětská nemocnice
Jihlavská 20, 625 00 Brno
pmudry@fnbrno.cz