

INTERLEUKIN 1 V PROTEKCI A LÉČBĚ NEMOCI Z OZÁŘENÍ

616-00128-087.5

RNDr. Jiřina VÁVROVÁ, CSc.
Vojenská lékařská akademie JEP, Hradec Králové
(rektor: plk. prof. MUDr. Josef Fusek, DrSc.)

Úvod

Pro přežití organismu ozářeného středně letálními dávkami záření je kritická rychlost obnovy hematopoézy poškozené zářením.

Z literatury je známo (Ainsworth a Chase, 1959), že látky stimulující monocyto-makrofágový systém mají radioprotektivní efekt. Endotoxin gramnegativních bakterií byl identifikován jako lipopolysacharid (LPS). Ukázalo se, že LPS je nejen účinný stimulator monocyto-makrofágového systému, ale také vysoce účinný polyklonální aktivátor B-lymfocytů. Radioprotektivní efekt endotoxinu byl popsán již v roce 1953 Meffordem a spolupracovníky.

Aplikace LPS vede v organismu k indukci řady cytokinů, z nichž jako nejdůležitější se z radiobiologického hlediska ukazují interleukin-1 (IL-1), tumor nekrotizující faktor (TNF) a interleukin-6 (IL-6). Cytokiny jsou buněčné produkty zprostředkovávající mezibuněčnou komunikaci, mající růstové stimulační nebo diferenciací působení. Jedno z možných rozdělení cytokinů je znázorněno v tabulce 1.

Tabulka 1

ROZDĚLENÍ CYTOKINŮ

Cytokiny ovlivňující více systémů
IL-1 IL-6 TNF

ovlivňují nejen systém imunitní, ale i jiné systémy, pravděpodobně ve všech tkáních jsou pro ně receptory, příklad primitivního mechanismu komunikace fagocytů s ostatními orgánovými systémy

Cytokiny regulující hematopoézu
hematopoetické faktory

kolonie stimulující faktory

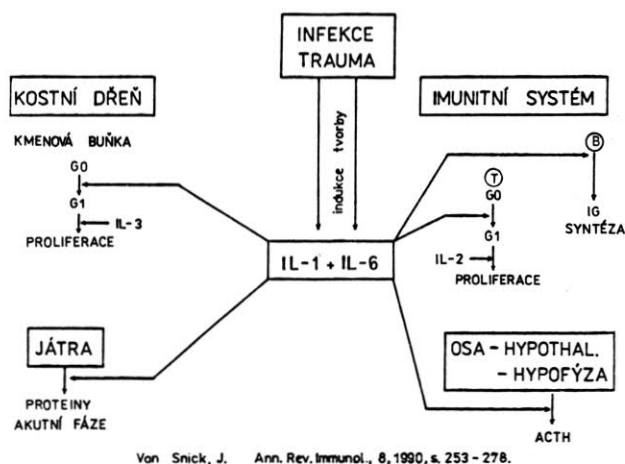
IL-3 GM-CSF G-CSF M-CSF
ERYTROPOETIN IL-5

faktory, pomocí kterých jsou kmenové buňky krvetvorby stimulovány k dalšímu dělení a získávají specifické diferenciací stimuly, které připravují buňku k přijetí dalších faktorů působících na její konečnou diferenciaci

Růstové faktory pro lymfocyty

IL-2 IL-4 THYMOVÉ HORMONY
regulátory vývoje a činnosti buněk imunitního systému, především lymfocytů

Odpovědí organismu na bakteriální podnět, případně aplikaci imunomodulačních látek, je zvýšení endogenní tvorby především IL-1 a IL-6. Výsledkem kombinované aktivity těchto faktorů je stimulace řady systémů (obr. 1, Van Snick 1990):



Van Snick, J. Ann. Rev. Immunol., 8, 1990, s. 253 - 278.

Obr. 1

- a) je zvýšena sebeobnova pluripotentní kmenové buňky krvetvorby v kostní dřeni
- b) dochází ke stimulaci tvorby T a B-lymfocytů
- c) je iniciována tvorba proteinů akutní fáze v játrech
- d) je iniciována tvorba ACTH.

Zdá se, že mohutný stimulační účinek této dvojice cytokinů předurčuje tyto cytokiny a modulatory zvyšující jejich hladinu v organismu jako látky mající protektivní či terapeutický efekt u ozářeného organismu, kde je ionizujícím zářením poškozena především kmenová buňka krvetvorby (KBK), jejíž urychlená obnova je pro ozářený organismus prioritní, a také poškození imunologické reaktivity v důsledku ozáření není zanedbatelné.

Interleukin-1

IL-1 je polypeptid patřící do skupiny polypeptidických mediátorů označovaných jako cytokiny. Látka s podobnými vlastnostmi, schopná vyvolat v organismu horečku, byla popsána již v roce 1940 (Atkins, 1960). IL-1 byl označován také jako lymfocyty aktivující faktor, aktivátor T-lymfocytů produkovaný makrofágy. Jeho působení v organismu je tak mnohotvárné, že jsou mu připisovány vlastnosti hormonu a vyvolává široké spektrum systémových změn v neurologickém, metabolickém a endokrinním systému. Jedná se o komplex látek se značnou heterogenitou (M = 13-19 kDa). Rekombinantní technikou byly připraveny dva: IL-1 α s izoelektrickým bodem 5 a IL-1 β s pI 7. V obou typech je pouze 26 % shodných aminokyselin. IL-1 je syntetizován řadou různých buněk, vedle makrofágů, B-lymfocytů také astrocyty a buňkami glioblastomu. Jako hlavní zdroj však zůstávají monocyty a makrofágy, protože jsou oproti jiným buňkám schopné syntetizovat velké množství IL-1. IL-1 má také schopnost

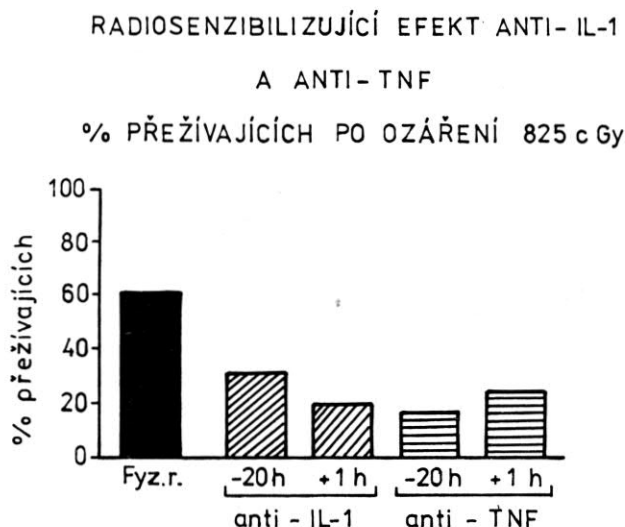
iniciovat syntézu prostaglandinů. Při in vitro efektu na izolovaných hepatocytech byla po inkubaci s IL-1 zjištěna stimulace tvorby metallothioneinu - proteinu s vysokým obsahem aminokyselin s SH skupinami (Perlmutter a spol., 1986).

Z hlediska efektu IL-1 na centrální nervový systém je možné IL-1 charakterizovat jako látku vyvolávající horečku, ospalost, zvyšující hladinu ACTH a snižující chuť k jídlu. Dinarello (1988) se domnívá, že anorexie je způsobena spíše metabolickými pochody v játrech, ke kterým po aplikaci IL-1 dochází, než utlumením chuťových center v mozku. IL-1 potencuje katabolické efekty TNF (tumor nekrotizujícího faktoru).

Z hematologického hlediska je významný stimulační efekt IL-1 na pluripotentní kmenovou buňku krvetvorby. Z imunologického hlediska je pak významné jeho působení na produkci IL-2 a aktivaci T-ly. IL-1 působí v organismu také jako induktor dalších cytokinů podporujících proliferaci a diferenciaci hematopoetických progenitorů. Jedním z aspektů modulačního efektu IL-1 je jeho schopnost regulace vlastních receptorů, které mohou mít ochrannou úlohu při některých letálních poškozeních vyvolaných např. ionizujícím zářením nebo infekcí.

Úloha IL-1 a TNF v přirozené radiosenzitivitě organismu

Neta a spol. (1991) dokázali, že jsou-li myši před ozářením podány protilátky (IL-1R) proti receptorům pro IL-1 a TNF protilátky, snižuje se přežívání ozářených CD2F1 myší. Z toho vyplývá, že přirozené hladiny IL-1 a TNF přispívají k přirozené radiorezistenci normálních myší (obr. 2).



Neta, R. a spol. J. Exp. Med. 173, 1991, s. 1177 - 1182

Obr. 2

Radioprotektivní efekt IL-1 je blokován nejen protilátkami proti IL-1, ale také anti TNF protilátkami. Podobně také efekt TNF je blokován anti IL-1 proti-

látkami. Z hlediska radioprotekce se tedy ukazuje určitý kooperační efekt těchto dvou cytokinů.

Zajímavý je také efekt protilátek proti IL-1 a TNF v případě aplikace LPS před ozářením. Protilátky nejenže ruší radioprotektivní efekt vyvolaný normálně aplikací LPS, ale mají radiosenzibilizující efekt. Možným vysvětlením zvýšené citlivosti myší k ozáření je indukce tvorby transformujícího růstového faktoru (TGF-beta) vyvolaná aplikací LPS. Samotné podání TGF-beta před ozářením má u myší radiosenzibilizující efekt (Neta a spol., 1991). Jansen a spol. (1991) prokázali inhibici tvorby GM-CFC i CFU-S v případě podání TGF-beta před aplikací 5-fluorouracilu.

Radioprotektivní efekt IL-1

V tabulce 2 je srovnán radioprotektivní efekt IL-1, TNF, IL-3 a kolonie stimulujícího faktoru (CSF) u myší. Jako nejvýznamnější radioprotektor se ukazuje IL-1 (Neta a spol., 1986). Optimální radioprotekce s IL-1 bylo dosaženo při podání 20 h před ozářením. Radioprotekce je závislá také na aplikované dávce IL-1. V případě ozáření dávkou LD 100/30 při aplikaci 100 ng IL-1 přežívá 40 % myší a při zvýšení dávky na 300-500 ng přežívá 75, resp. 83 % myší (Neta a spol., 1988). Dávku redukující faktor (DRF) byl pro aplikaci IL-1 (300 ng, 20 h před ozářením) stanoven 1,25. TNF má také radioprotektivní efekt, je však třeba použít vyšší dávky faktoru (5-10 µg) a radioprotektivní efekt je menší, DRF = 1,15 (Neta, 1988).

Tabulka 2

RADIOPROTEKTIVNÍ EFEKT

IL-1

myši, maximum 20 h před ozářením
jednorázová aplikace
dávka cytokinu 100-300 ng
DRF - 1,15 - 1,25
dávku redukující faktor

TNF

myši, maximum 20 h před ozářením
jednorázová aplikace
dávka cytokinu 5 000 - 10 000 ng
DRF - 1,1 - 1,15
dávku redukující faktor

IL-3 a CSF

nevýznamný radioprotektivní efekt
terapeutický efekt pouze při opakované aplikaci

Mechanismy radioprotektivního účinku IL-1

Z literatury (Neta a Oppenheim, 1988) i vlastních experimentů (Vávrová a spol., 1992) je známo, že IL-1 i imunomodulátory zvyšující hladinu IL-1 v organismu mají největší efekt při aplikaci 20-24 h před ozářením. Efekt se zmenšuje při aplikaci IL-1 4 h před ozářením,

je však patrný i při aplikaci do 3 h po ozáření. Radioprotektivní efekt IL-1 je vysvětlován:

1. Indukcí proteinů akutní fáze

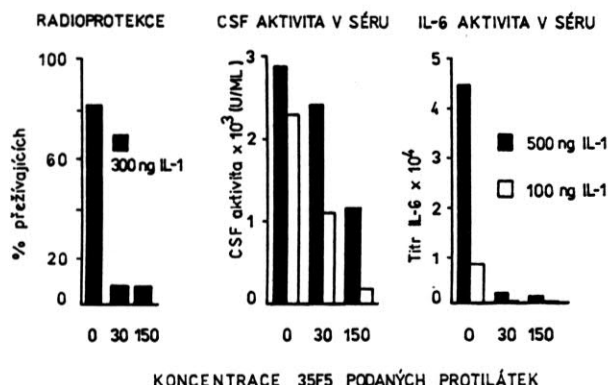
Větší efekt imunomodulátorů zvyšujících hladinu IL-1 i samotného IL-1 podaného před ozáření (oproti podání po ozáření) může být způsoben indukci tvorby proteinů akutní fáze v játrech (metallothionein, ceruloplasmin), které jako endogenní SH-látky mají radioprotektivní efekt. Zvýšená tvorba metallothioneinu (MT) v játrech myši po aplikaci LPS je popsána Liem a spol. (1991). Autoři sledovali vedle účinku LPS i efekt podání IL-1, IL-6 a TNF na indukcii tvorby MT v játrech 24 h po podání modulátorů. Sledovali odpověď u dvou linií myši: a) C3Heb/FeJ - myši produkující po aplikaci LPS normální množství cytokinů

b) C3H/HeJ - myši produkující po aplikaci LPS snížené množství cytokinů. Ukázalo se, že myši s nižší produkcí cytokinů tvoří i menší množství MT po aplikaci LPS než myši s normální produkcí cytokinů. Po aplikaci samotných cytokinů (IL-1, IL-6 a TNF) bylo pozorováno stejné zvýšení produkce MT u obou linií myši. Výsledky podporují představu, že tvorba MT je zprostředkována zvýšenou hladinou cytokinů v organismu.

2. Indukcí dalších cytokinů

Během posledního desetiletí byla nalezena řada proteinů, které podporují proliferaci a diferenciaci hematopoetických buněk. Mnoho aktivit IL-1 je zprostředkováno indukci jiných cytokinů, jako je IL-2, IL-6, TNF a interferon-gama a kolonie stimulující faktory. Některé z těchto látek mají také radioprotektivní efekt. Po aplikaci LPS vzniká velké množství GM-CSF a interferonu-gama (Metcalf, 1971; Neta a Salvin, 1981). Po aplikaci IL-1 alfa stoupá množství GM-CSF v séru (Vogel a spol., 1987). Vzestup byl však maximální za 3 a 6 h po aplikaci. Množství interferonu se po aplikaci IL-1 nezvyšovalo (Neta a spol., 1986). Přímé jednorázové podání GM-CSF nemělo radioprotektivní efekt na přežití myši ozářených dávkou LD 100/30 (Neta a spol., 1986). V pokusech in vitro bylo dokázáno, že přidání IL-1 do kultury kostní dřeně stimuluje tvorbu GM-CFC v této kultuře. Ukázalo se, že tento efekt je nepřímý, zprostředkovaný mononukleárními fagocyty přítomnými v kultuře. Při jejich odstranění z kultury stimulační efekt IL-1 nebyl pozorován (Fibbe a spol., 1986). Je tedy dokázáno, že IL-1 podporuje výskyt kolonie stimulujících faktorů a IL-6 v cirkulaci a stimuluje produkci všech těchto faktorů in vitro kultivovanými fibroblasty, endotelovými buňkami a makrofágy (Vogel a spol., 1987). Samotné faktory GM-CSF, GM-CSF i IL-6 nemají radioprotektivní efekt, ale působí synergicky, jsou-li podány se suboptimálním množstvím IL-1 (Neta a spol., 1988).

Radioprotektivní dávka IL-1 indukuje oba cirkulující faktory, CSF i IL-6. Podání protilátek proti receptorům pro IL-1 ruší radioprotektivní efekt IL-1 a také redukuje z 96 procent indukci IL-6 vyvolanou IL-1. V kontrastu s těmito výsledky dochází pouze k mírné redukci CSF aktivity v cirkulaci (obr. 3). Z toho vyplývá, že samotný CSF nemůže být dostatečný pro radioprotekci (Neta a spol., 1990). Také experimenty in vitro při kultivaci buněk kostní dřeně ukázaly, že buňky stromatu po stimulaci IL-1 synte-



Neta, R. a spol. Blood, 76, 1990, s. 57-62

Obr. 3

tizují zvýšené množství CSF a IL-6, po přidání protilátek 35F5 je v supernatantu blokována tvorba IL-6 i CSF.

Vedle IL-1 se po stimulaci LPS tvoří TNF. IL-1 a TNF mají rozdílnou strukturu a na buňkách aktivují různé receptory. Řadu biologických efektů však mají podobnou. Také TNF má radioprotektivní efekt, ale je podstatně méně efektivní. Vzhledem k tomu, že při společném podání optimálních dávek obou faktorů je výsledkem aditivní radioprotektivní efekt, je možné se domnívat, že radioprotektivní efekt obou látek je zprostředkován různou cestou.

3. Urychlením diferenciaci a proliferace hematopoetických progenitorů

Aplikace IL-1 20 h před ozáření vedla k rychlejší obnově počtu jadrových buněk v kostní dřeni ve srovnání s nechráněnými zvířaty. Počet CFU-S a GM-CFC v kostní dřeni byl u chráněné skupiny větší než u nechráněné. Také počet endogenních kolonií na slezinách ozářených myši byl po aplikaci IL-1 vyšší.

Z práce Nety a spol. (1987) vyplývá, že po aplikaci IL-1 neozářeným myším se zvyšuje počet buněk kostní dřeně vstupujících do buněčného cyklu. Dále se zvyšuje kapacita buněk kostní dřeně z myši léčených IL-1 proliferovat po následné stimulaci kolonie stimulujícím faktorem (GM-CSF). V experimentech s hydroxyureou (selektivně zabíjející buňky v S-fázi buněčného cyklu) se ukázalo, že u skupiny, které byl aplikován IL-1, je více buněk v kostní dřeni přítomno v relativně radiorezistentní S-fázi buněčného cyklu, což může přispívat k radioprotektivnímu efektu IL-1 (Neta a spol., 1987).

Terapeutický efekt IL-1

Neta a Oppenheim (1988) popsali zvýšené přežívání myši ozářených dávkou LD 95/30 v případě jednorázové i. p. aplikace IL-1 v dávkách 100-500 ng 1-3 h po ozáření. Terapeutický efekt jednorázové aplikace IL-1 nebyl prokázán v případě dávek ozáření vyšších než LD 95/30, což svědčí o nutnosti přítomnosti alespoň malého množství progenitorových buněk v kostní dřeni jako cíle pro působení IL-1.

Opakovaná aplikace IL-1 v dávkách 50-200 ng 2krát denně myším po ozáření dávkou 750 cGy vedla 5. a 11. den k vzestupu počtu GM-CFC v kostní dřeni a vzestupu počtu granulocytů v periferní krvi 15. a 20. den po ozáření. Na rozdíl od urychlené obnovy počtu GM-CFC v kostní dřeni a počtu granulocytů v periferní krvi dlouhodobou terapií IL-1 byla regenerace imunitního systému výrazně zpomalena oproti neléčeným ozářeným myším (Morrissey a spol., 1988). Dlouhodobá terapie ozářených myší IL-1 vedla k chronické hypoplazii thymu. Také ve slezině byla patrna přetrvávající lymfocytopenie a snížení schopnosti lymfocytů ve slezině reagovat na stimulaci mitogeny (Morrissey a spol., 1988).

Gasparetto a spol. (1989) popsali, že u primátů pětidenní terapie s IL-1 vedla ke zkrácení období neutropenie vyvolané po aplikaci 5-fluorouracilu. Monroy a spol. (1992) aplikovali IL-1 primátům po ozáření a autologní transplantaci buněk kostní dřeni. Pětidenní terapie IL-1 v dávce 1 µg/kg/den se ukázala jako optimální pro zkrácení období neutropenie, vznikající po ozáření pouze na několik dní. Tato terapie IL-1 vedla také ke stimulaci produkce trombocytů u normálních i ozářených a transplantovaných opic. Dlouhodobé podání IL-1 vede k produkci TNF, který pak inhibuje myelopoézu. Ze studií Gasparetto a spol. (1989) vyplývá, že terapie IL-1 musí být kratší než 7 dní. Monroy a spol. (1992) nepozorovali u opic po pětidenní terapii IL-1 (1 µg/kg/den) toxické projevy.

Možnosti využití léčby IL-1

Neutropenie je doprovodný, dávku cytostatik limitující vedlejší efekt cytotoxické chemoterapie. Neutrofilní granulocyty mají rozhodující vliv v mechanismu antibakteriální obrany. Při poklesu počtu neutrofilů pod $0,1 \times 10^9/l$ frekvence život ohrožujících infekcí je 28 %. V klinické studii bylo u pacientů podrobujících se cytostatické terapii pro maligní onemocnění (nemylodinní povahy) popsán léčebný efekt opakované aplikace G-CSF (Neupogen firmy Hoffmann-La Roche). Stoupal počet neutrofilů v periferní krvi a významně se snižoval výskyt závažných infekčních komplikací (Crawford a spol., 1990).

Léčba s IL-1 může mít některé potenciální výhody oproti G-CSF. Zatímco G-CSF je nutné podávat dlouhodobě, léčba IL-1 je krátkodobá a ve velmi nízkých dávkách. Další výhodou by mohla být indukce lokální produkce G-CSF a GM-CSF přímo v mikroprostředí kostní dřeni.

Iizumi a spol. (1991) aplikovali rekombinantní IL-1 pacientům s urologickými karcinomy léčenými vysokými dávkami cytostatických látek. IL-1 aplikovali pouze 1krát, příp. 2krát, a u devíti (z deseti) pacientů již druhý den došlo k významnému vzestupu neutrofilních granulocytů, u 50 % nemocných došlo další den k poklesu počtu granulocytů. V první fázi šlo především o změny v distribuci buněk. Na základě dalšího pozorování lze konstatovat, že období neutropenie bylo výrazně zkráceno u pacientů léčených IL-1.

Christopher a spol. (1992) popsali výsledky klinické studie, kde byl IL-1α v dávkách 0,03 a 0,1 µg/kg aplikován v léčbě pacientů s aplastickou anémií, kteří neodpo-

vídali na imunosupresivní terapii a nebylo u nich možno využít transplantace kostní dřeni. IL-1 byl podáván intravenózně ve dvou pětidenních cyklech. Nebyly pozorovány významné změny v počtu krevních elementů v důsledku terapie IL-1. U dvou ze čtyř pacientů došlo k vzestupu GM-CFC v kostní dřeni.

Závěr

Experimentální studie dokázaly, že IL-1 a imunomodulátory bakteriálního původu zvyšují jeho hladinu v organismu podporují hematopoézu u normálních zvířat i u zvířat po ozáření, případně aplikaci cytostatických látek. IL-1 indukuje v organismu tvorbu řady hematopoetických růstových faktorů (GM-CSF, G-CSF, M-CSF, IL-3 a IL-6), což přispívá k urychlení růstu a diferenciaci hematopoetických progenitorových buněk. Výsledky těchto studií dávají předpoklad možného využití IL-1 a modulatorů zvyšujících jeho hladinu v organismu v léčbě dřeňových útumů.

Je třeba konstatovat, že optimální schéma podávání IL-1 nebylo zatím stanoveno a další klinické studie k ověření efektu IL-1, případně kombinace IL-1 a dalších hematopoetických růstových faktorů, jsou nutné.

Souhrn

Proliferační a diferenciaci buněk hematopoetického systému závisí přímo na růstových a diferenciacních faktorech, které produkuje vlastní organismus. Tvorba IL-1 může být stimulována imunomodulátory (např. prodigiozan, broncho-vaxom nebo glukany). Aplikace těchto modulatorů, případně samotného IL-1, má radioprotektivní efekt, nejvýznamnější při aplikaci 20-24 hodin před ozářením. Efekt se zmenší, je-li doba aplikace před ozářením zkrácena na 4 hodiny. Mechanismus radioprotektivního efektu IL-1 je vysvětlován:

1) Iniciací tvorby proteinů akutní fáze v játrech (metallothionein, ceruloplasmin) obsahujících vysoké procento aminokyselin s SH skupinami, které působí jako endogenní radioprotektivní látky.

2) Iniciací rychlejší sebeobnovy kmenové buňky krvetvorby (KBK) v kostní dřeni významně poškozené zářením.

3) Indukcí dalších cytokinů, především kolonie stimulujících faktorů (GM-CSF), které iniciují diferenciaci KBK směrem na prekurzory pro granulocyty a makrofágy (GM-CFC), důležité pro kontrolu infekce jako primární příčiny smrti při dřeňovém syndromu nemoci z ozáření.

IL-1 a imunomodulátory zvyšující jeho hladinu v organismu mají také terapeutický efekt, jsou-li aplikovány do 3 hodin po ozáření dávkami kolem LD 50/30. Terapeutický efekt je vysvětlován především rychlejší obnovou a diferenciací KBK v kostní dřeni (body 2 a 3).

Literatura

1. AINSWORTH, E. J. - CHASE, H. B.: Effect of microbial antigens on irradiation mortality in mice. *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.*, 102, 1959, s. 483-485.

2. ATKINS, E.: The pathogenesis of fever. *Physiol. Rev.* 40, 1960, s. 580-646.
3. CRAWFORD, D. S. et al.: Granulocyte colony stimulating factor: prevention of chemotherapy-induced febrile neutropenia in patients with small cell lung cancer. *Proc. Amer. Soc. Clin. Oncol.*, 9, 1990, s. 229-235.
4. CHRISTOPHER, E. et al.: A trial of recombinant human interleukin 1 in patients with severe refractory aplastic anemia. *Brit. J. Haematol.*, 80, 1992, s. 106-110.
5. DINARELLO, C. A.: Biology of interleukin 1. *FASB J.*, 2, 1988, s. 108-115.
6. FIBBE, W. E. et al.: Interleukin-1 (22-K factor) induces release of granulocyte-macrophage colony-stimulating activity from human mononuclear phagocytes. *Blood*, 68, 1986, s. 1316-1321.
7. GASPARETTO, C. et al.: Effects of interleukin-1 on hematopoietic progenitors: evidence of stimulatory and inhibitory activities in a primate model. *Blood*, 74, 1989, s. 547-550.
8. IIZUMI, T. et al.: Recombinant human interleukin-1 beta analogue as a regulator of hematopoiesis in patients receiving chemotherapy for urogenital cancers. *Cancer*, 68, 1991, s. 1520-1523.
9. JANSEN, R. et al.: Effects of recombinant transforming growth factor-beta on hematologic recovery after treatment of mice with 5-fluorouracil. *J. Immunol.*, 147, 1991, s. 3342-3347.
10. LIU, J. et al.: Endotoxin induction of hepatic metallothionein in mediated through cytokines. *Toxicol. Appl. Pharmacol. (US)*, 109, 1991, s. 235-240.
11. MEFFORD, R. B. et al.: Effect of pyromen on survival of irradiated mice. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 83, 1953, s. 54-60.
12. METCALF, D. et al.: Effects of purified bacterially synthesized murine Multi-CSF (IL-3) on hematopoiesis in normal adult mice. *Blood*, 68, 1986, s. 46-57.
13. MONROY, R. L. et al.: Therapeutic evaluation of interleukin-1 for stimulation of hematopoiesis in primates after autologous bone marrow transplantation. *Biotherapy*, 4, 1992, s. 97-108.
14. MORRISSEY, P. et al.: The influence of IL-1 treatment on the reconstitution of the hemopoietic and immune systems after sublethal radiation. *J. Immunol.*, 140, 1988, s. 4204-4210.
15. NETA, R. - DOUCHES, S. D. - OPPENHEIM, J. J.: Interleukin-1 is a radioprotector. *J. Immunol.*, 136, 1986, s. 2483-2485.
16. NETA, R. - OPPENHEIM, J. J.: Cytokines in therapy of radiation injury. *Blood*, 72, 1988, s. 1093-1095.
17. NETA, R. - OPPENHEIM, J. J. - DOUCHES, S. D.: Interdependence of the radioprotective effects of human recombinant IL-1, TNF, G-CSF, and murine recombinant G-CSF. *J. Immunol.*, 140, 1988, s. 108-111.
18. NETA, R. - SALVIN, S. B.: Mechanism in the in vivo release of lymphokines: Relationship of high and low responsiveness to other parameters of the immune response. *Inf. Immunol.*, 34, 1981, s. 160-165.
19. NETA, R. et al.: Cytokines in radioprotection. Comparison of the radioprotective effects of IL-1 to IL-2, GM-CSF and IFN-gamma. *Lymph. Res.*, 5, 1986, s. 105-110.
20. NETA, R. et al.: The in vivo effects of interleukin-1. I. Bone marrow cells are induced to cycle after administration of interleukin-1. *J. Immunol.*, 139, 1987, s. 1861-1866.
21. NETA, R. et al.: In vivo modulation with anti-Interleukin-1 receptor antibody 35F5 of the response to IL-1. The relationship of radioprotection, colony-stimulating factor, and IL-6. *Blood*, 76, 1990.
22. NETA, R. et al.: Role of cytokines in natural and lipopolysaccharide-enhanced radioresistance. *J. Exp. Med.*, 173, 1991, s. 1177-1182.
23. PERLMUTTER, D. H. et al.: Cachectin, tumor necrosis factor regulates hepatic acute-phase gene expression. *J. Clin. Invest.*, 78, 1986, s. 1349-1354.
24. VAN SNICK, J.: Interleukin-6: An Overview. *Ann. Rev. Immunol.*, 8, 1990, s. 253-278.
25. VÁVROVÁ, J. et al.: Imunomodulační látky v protekci a léčbě nemoci z ozáření. [Závěrečná zpráva]. Hradec Králové. 1992. 63 s. VLA JEP.
26. VOGEL, S. N. et al.: Induction of colony stimulating factor in vivo by recombinant interleukin 1 alfa and recombinant tumor necrosis factor alfa. *J. Immunol.*, 138, 1987, s. 2143-2148.

Klíčová slova: Interleukin 1; Radioprotektivní efekt; Terapeutický efekt.