

Neopteryna *Neopterin*

Irmina Wietlicka, Katarzyna Korzeniowska, Anna Jablecka

Zakład Farmakologii Klinicznej, Katedra Kardiologii, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

Streszczenie

Neopteryna jest czułym parametrem aktywacji odpowiedzi immunologicznej typu komórkowego u człowieka, wytwarzanym przez monocyty/makrofagi pobudzone za pośrednictwem interferonu γ . Stężenia neopteryny jest możliwe do oznaczenia w płynach ustrojowych, takich jak: surowica, moczu, płyn mózgowo-rdzeniowy, płyn stawowy, ślina. Wzrost stężenia neopteryny obserwujemy w wielu chorobach: w infekcjach wirusowych, zakażeniach bakteriami wewnątrzkomórkowymi i pasożytami. Dalsze kliniczne wskazania do oznaczania neopteryny jako parametru immunodiagnostycznego to: choroby autoimmunologiczne, nowotwory, transplantacja narządów oraz monitorowanie terapii immunomodulującej. (*Farm Współ 2008; 1: 241-247*)

Słowa kluczowe: neopteryna

Summary

Neopterin is a sensitive parameter for detecting activation of cellular immune responses in humans. It is produced by monocytes/macrophages upon stimulation with interferon γ . Measurement of neopterin concentration is possible in body fluids like serum, urine, cerebrospinal fluid, synovial fluid, and saliva. Increased neopterin production is observed in many diseases: infections caused by viruses, intracellular bacteria, and parasites. Other clinical applications for use of neopterin as an immunodiagnostic test parameter are: autoimmune diseases, malignant diseases, organ transplantations and monitoring of immunomodulatory therapy. (*Farm Współ 2008; 1: 241-247*)

Keywords: neopterin

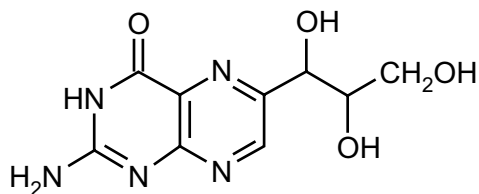
Neopteryna

W ciągu ostatnich lat, dzięki badaniom epidemiologicznym i klinicznym, wyodrębniono nowe czynniki ryzyka w patogenezie chorób o podłożu miażdżycowym i w rozwoju powikłań w układzie sercowo-naczyniowym. Szczególną uwagę zwraca się obecnie na reakcje immunologiczne i zapalne. Liczba markerów procesu zapalnego związanych z chorobami układu sercowo-naczyniowego jest coraz dłuższa. Aktualne zalecenia ESH/ESC (Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia i Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego)

oraz wytyczne PTNT z 2003 roku zaliczają białko C-reaktywne i homocysteinę do czynników ryzyka nadciśnienia tętniczego i wskazują na potrzebę oznaczania w/w markerów w ocenie całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego.

Jednym z czułych parametrów aktywacji odpowiedzi immunologicznej typu komórkowego u człowieka jest neopteryna.

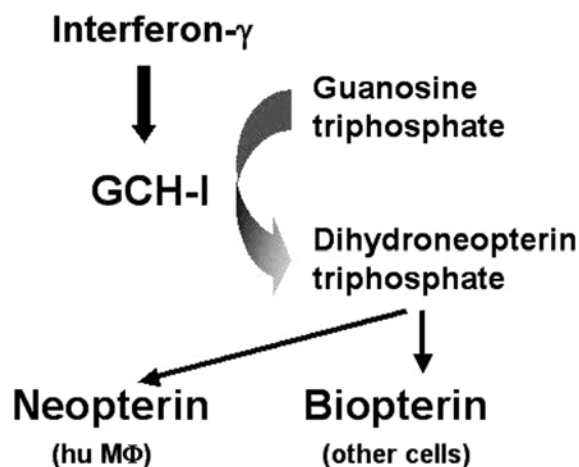
Neopteryna jest piranozyno-pirymidynowym, niskocząsteczkowym, stabilnym związkiem o wzorze:



**2-amino-4-hydroksy-6(1,2,3- trihydroksypropylo)-
pterydyna**

Rycina 1. Wzór strukturalny neopteryny

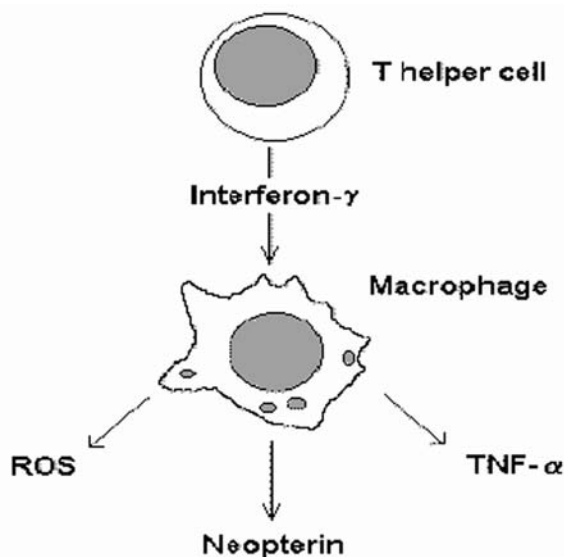
Limfocyty T, po rozpoznaniu nieznanej lub zmiennej komórki, rozpoczynają produkcję m.in. interferonu- γ . Pod wpływem GTP-cyklohydrolazy-I następuje przekształcenie guanozyno-trifosforanu (GTP) do trifosforanu 7,8-dihydroneopteryny, z którego jest syntetyzowana neopteryna albo 5,6,7,8-tetrahydrobiopteryna (BH_4) [1]. BH_4 jest donorem elektronów w hydrolizie fenyloalaniny do tyrozyny, tyrozyny do L-DOPA i tryptofanu do 5-hydroksytryptofanu; jest także kofaktorem syntazy tlenku azotu. Prawie wszystkie ludzkie komórki wytwarzają BH_4 , z wyjątkiem monocytów/makrofagów, z których jest uwalniana neopteryna po wcześniejszej hydrolizie i oksydacji trifosforanu 7,8-dihydroneopteryny [1,2].



Rycina 2. Synteza neopteryny z GTP

Cyklohydrolaza 1 (GCH-1) przekształca GTP do 7,8-dihydroneopteryno-TP. Z powodu względnego braku enzymu syntetazy PTPS w ludzkich monocytach/makrofagach, neopteryna oraz 7,8-dihydroneopteryna są produkowane po defosforylacji i oksydacji pochodnych biopteryny.

Interferon gamma jest jedynym bezpośrednim mediatorem produkcji neopteryny [3]. Inne cytokiny: TNF α i interleukiny oraz liposacharydy i czynniki powodujące fagocytozę, np. zymozyn, pobudzają syntezę neopteryny pośrednio poprzez uczynienie interferonu gamma [4,5]. Przypuszcza się, że stopień syntezy neopteryny wpływa na down/up - regulację aktywności monocytów/ makrofagów pobudzanych INF γ .



Rycina 3. Schemat syntezy neopteryny

Podczas odpowiedzi typu komórkowego aktywowane limfocyty T (subklasy T1) uwalniają interferon-gamma, który stymuluje ludzkie makrofagi i komórki dendrytyczne do produkcji neopteryny, TNF α oraz wolnych rodników ponadtlennych.

Znaczenie neopteryny

Zredukowane pterydyny należą do zmiataczy wolnych rodników. Neopteryna zaś jako utleniona pochodna potęguje działanie nadtlenu wodoru i chloraminy. In vitro, spełnia rolę inhibitora niekompletywnego oksydazy ksantynowej, która wpływa na wytwarzanie anionu ponadtlennego [6].

Zdolność pterydyny do inhibicji oksydazy ksantynowej zależy od ich struktury chemicznej. Zredukowane pterydyny z ugrupowaniem 7,8-dihydro nie wykazują działania hamującego. Podobnie podstawienie układu

aromatycznego w pozycji 7. pterydyny zapobiega inhibicji oksydazy ksantynowej, z kolei podstawienie w tej samej pozycji grupy karboksylowej tłumi hamowanie. Obecność grupy aldehydowej w pozycji 6. powoduje pojawienie się działania silnie hamującego.

Neopterynę można oznaczyć w surowicy, osoczu, moczu, płynie mózgowo-rdzeniowym, soku trzustkowym, ślinie, soku żołądkowym. Za fizjologiczne stężenie neopteryny w surowicy krwi uważa się stężenie <10 nmol/l. Stężenie to zależy od wieku i stanu klinicznego badanego. Wyższe jej poziomy stwierdza się u dzieci i osób w wieku podeszłym [7]. Stężenie neopteryny zmienia się w ciąży, osiągając maksymalne wartości w trzecim trymestrze. U noworodków na przykład stężenia neopteryny są około trzy razy wyższe niż u ich matek, co wskazuje na wzrost aktywności monocytów/makrofagów w ciąży (brak jednak korelacji pomiędzy stężeniem neopteryny w surowicy noworodka i krwi matki). Podwyższony poziom neopteryny obserwuje się w chorobach przebiegających ze zwiększoną aktywnością monocytów/makrofagów, takich jak: procesy nowotworowe, zakażenia bakteryjne, wirusowe, grzybicze, pierwotniakowe, choroby autoimmunologiczne, reakcje odrzucania przeszczepów [8-11].

Neopteryna jest wydalana drogą nerkową i stężenie w surowicy krwi jest odbiciem jej poziomu w moczu dopóki funkcja nerek nie jest zaburzona (nie występuje niewydolność nerek) [12]. Czułość oznaczania neopteryny jest taka sama zarówno w surowicy, jak i w moczu. Ponieważ jest ona wrażliwa na bezpośrednie działanie promieni słonecznych próbki do badania muszą być zabezpieczone przed dostępem słońca podczas transportu, jak i przechowywania (folią aluminiową lub ciemnymi ochroniaczami).

➤ Neopteryna a proces hematopoezy

Cytokiny, jak TNF- α , interleukina-1, interleukina-6, pobudzają produkcję ferrytyny, wewnątrzkomórkowego nośnika żelaza. W ten sposób aktywacji monocytów/makrofagów towarzyszy spadek zawartości żelaza. Zewnątrzkomórkowy niedobór żelaza dodatkowo stymuluje wydzielanie neopteryny, która hamuje produkcję erytropoetyny i tym samym wpływa na rozwój anemii towarzyszącej wielu chorobom przewlekłym.

➤ Neopteryna a choroby zakaźne

Podwyższone poziomy neopteryny obserwuje się w infekcjach bakteryjnych, wirusowych (wirus HIV,

wirus cytomegalii, wirus zapalenia wątroby typu B i C), wstrząsie septycznym.

Neopteryna jest dobrym markerem, pomocnym w diagnostyce różnicowej chorób bakteryjnych i wirusowych [13]. Podczas infekcji wirusowych jej poziom wzrasta bardzo znacznie, natomiast w ostrej infekcji bakteryjnej nie obserwuje się wzrostu jej stężenia lub jest on minimalny.

⊙ Infekcje wirusowe

U wszystkich pacjentów z ostrą chorobą wirusową poziom neopteryny wzrasta. Przykładem mogą być chorzy z ostrym WZW typu A lub B [14], osoby zakażone wirusem Epstein-Barr (mononukleozą) oraz cytomegalowirusem [15]. Zwykle stężenie neopteryny ściśle koreluje z aktywnością i zaawansowaniem choroby i dlatego oznaczenie to może być wykorzystywane do monitorowania przebiegu choroby i procesu zdrowienia. Podczas zakażenia wirusowego jej poziom wzrasta zanim pojawią się pierwsze objawy oraz przed wytworzeniem swoistych przeciwciał. Po serokonwersji poziom neopteryny zmniejsza się i osiąga normalną wartość w okresie rekonwalescencji.

Ocena stężenia neopteryny wykorzystywana jest również jako dodatkowy parametr diagnostyki różnicowej chorób zakaźnych, bowiem chorzy z nie-A i nie-B WZW osiągają znacznie wyższe jej poziomy niż pacjenci z uszkodzeniem wątroby na podłożu niewirusowym [16].

Należy podkreślić, że charakterystyka wzrostu stężenia neopteryny jest identyczna we wszystkich chorobach wirusowych. I tak np. poziom jej stężenia zachowuje się w ten sam sposób podczas infekcji CMV (wirus DNA), jak i w przypadku różyczki wywołanej wirusem RNA [17,18].

⊙ Zakażenie HIV

Podwyższone stężenie neopteryny, zarówno w moczu, jak i w surowicy, stwierdza się u prawie 100% pacjentów z AIDS. Już w bardzo wczesnej fazie zakażenia HIV jej stężenie ulega podwyższeniu. Wzrost tego markera przed okresem serokonwersji jest identyczny, jak w przebiegu innych chorób wirusowych. Różni się natomiast po wytworzeniu swoistych przeciwciał, ponieważ stężenie neopteryny nie normalizuje się po okresie ostrej choroby retrowirusowej [19] u 80% chorych [20,21]. Wraz z postępem choroby jej poziom wzrasta coraz bardziej i osiąga swoje maximum u chorych z AIDS. Neopteryna stała się powszechnie

akceptowanym parametrem monitorującym przebieg choroby retrowirusowej [20-22]. Wcześniejszy i wyższy jej wzrost zapowiada możliwość szybszego rozwoju AIDS oraz możliwość zgonu. Wartość rokownicza oznaczenia neopteryny jest tak samo istotna jak poziom komórek CD4 (+) oraz limfocytów T [20].

- Wstrząs septyczny

U chorych po urazach wielonarządowych wykazano, że wysoki poziom neopteryny w surowicy zwiastuje rozwój powikłań septycznych [23] zaś u pacjentów, u których rozwinęła się już sepsa narastanie jej stężenia może być zwiastunem zgonu.

- ▶ Neopteryna a choroby nowotworowe

Chorobom nowotworowym towarzyszy wzrost poziomu neopteryny. Należy jednak zaznaczyć, że związek ten uwalniany jest nie przez komórki guza, a przez makrofagi stymulowane odpowiedzią immunologiczną. Limfocyty T są prawdopodobnie aktywowane przez złośliwe komórki guza do produkcji cytokin uaktywniających makrofagi do wydzielania mediatorów zapalenia. Wahania poziomu neopteryny zależą w dużym stopniu od lokalizacji i złośliwości guza [24]. U chorych z rozrostami hematologicznymi obserwuje się bardzo wysokie jej stężenia, podczas gdy u kobiet z rakiem piersi marker ten jest podwyższony tylko nieznacznie. Ogólnie przyjmuje się, że stężenie neopteryny w osoczu i innych płynach ustrojowych koreluje ze stopniem zaawansowania choroby, wielkością masy guza i wskazuje na ewentualny postęp choroby. Tak, więc pomiar stężenia neopteryny przydatny jest nie do wykrywania choroby nowotworowej, ale raczej do jej monitorowania [25-27]. Wartość prognostyczna tego markera została potwierdzona m.in.: w nowotworach dróg rodnych, płuc, prostaty, przewodu pokarmowego, pierwotnego raka wątroby oraz w rozrostach hematologicznych. Podczas długofalowych obserwacji pacjentów z chorobą nowotworową dostrzeżono także ścisły związek między remisją choroby, a normalizacją wartości neopteryny. Niepełne usunięcie masy guza, czy nawrót choroby dawały natomiast wzrost jej poziomu [28].

- ▶ Neopteryna a choroby autoimmunologiczne

Wysokie stężenia występują u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS), zapaleniem kłębuszków nerkowych, zespołem Sjogrena, chorobą Grava.

RZS

U pacjentów z RZS poziomy neopteryny odpowiada stopniowi zaawansowania choroby [29]. Już w I stadium RZS stężenie tego związku znacznie przewyższa wartości prawidłowe. Monitorowanie stężenia neopteryny oddaje bardzo dokładnie zmiany aktywności procesu chorobowego w przebiegu RZS, co umożliwia włączenie odpowiednich leków lub modyfikację dotychczasowej terapii. Do diagnostyki RZS używany jest płyn maziowy - najszybciej zachodzą w nim wahania poziomu neopteryny odzwierciedlające dynamikę procesu zapalnego [30].

Toczeń układowy (SLE)

W ostrym SLE, tak jak w przypadku chorych z RZS, stężenie neopteryny jest podwyższone i ściśle koreluje z aktywnością choroby [31,32].

- ▶ Neopteryna a choroby nerek

Zwiększone poziomy neopteryny zaobserwowano w niewydolności nerek, nefropatii cukrzycowej, zapaleniu kłębuszków nerkowych, stanach po przeszczepie nerki. Związek przyczynowy pomiędzy stężeniem neopteryny, a ostrą reakcją odrzucania przeszczepu badali w ostatnim roku Chin GK i wsp. oraz Daniel V i wsp. [33,34]. W swoich badaniach dowiedli oni, że wzrost stężenia neopteryny jako wykładnika reakcji zapalnej wpływa źle rokowniczo u chorych poddanych transplantacji i sugeruje duże prawdopodobieństwo reakcji odrzucenia przeszczepu.

W miarę rozwoju niewydolności nerek dochodzi do stopniowego wzrostu stężenia neopteryny, która osiąga szczytowe wartości w okresie niewydolności schyłkowej. Podobne wyniki uzyskano również w grupie chorych dializowanych. Fuchs i wsp. [35] dowiedli, że stężenie neopteryny uzależnione jest od czasu trwania dializ. Im dłuższy czas leczenia nerkozastępczego, tym większy stopień nasilenia reakcji zapalnej i wyższe stężenia neopteryny [36]. Badania wykazały ponadto, że wysokie stężenia tego markera są odwrotnie proporcjonalne do klirensu kreatyniny [37].

Stężenie neopteryny wzrasta również u pacjentów z sarkoidozą, u których stosowano terapie sterydową, w chorobach przyzębia. W tym ostatnim przypadku pomiar stężenia neopteryny dokonuje się w ślinie.

- ▶ Neopteryna w kardiologii

W chorobach układu sercowo-naczyniowego takich jak niestabilna choroba wieńcowa, zawał

serca, miażdżyca, niewydolność serca stwierdza się zwiększoną liczbę krążących leukocytów, szczególnie monocytów i makrofagów oraz ich wzmożoną aktywność. Udokumentowano, że w powyższych jednostkach nozologicznych wraz ze wzrostem aktywności monocytów wzrasta także stężenie neopteryny oraz że istnieje dodatnia korelacja pomiędzy stężeniem neopteryny, a stopniem nasilenia choroby.

Uwalnianie neopteryny do krwi jest konsekwencją pęknięcia blaszki miażdżycowej, co powoduje migrację i aktywację makrofagów w ścianie tętnicy. Znalaziono również pozytywną korelację pomiędzy stężeniem neopteryny, a ilością zmienionych chorobowo tętnic wieńcowych.

Wyniki badań nad stężeniem neopteryny u chorych z zawałem mięśnia sercowego wskazują, że jej podwyższony poziom jest lepszym wskaźnikiem występowania zawału serca bez załamka Q niż wstępne badanie elektrokardiograficzne. U pacjentów z zawałem serca stwierdza się zmienne podwyższone poziomy neopteryny w zależności od czasu trwania zawału i zastosowanej farmakoterapii.

Należy podkreślić, że badania przeprowadzone u chorych z zawałem serca nie wykazują korelacji pomiędzy podwyższonym stężeniem neopteryny, a wartościami innych markerów – kinezy kreatynowej i dehydrogenazy mleczanowej.

U osób zdrowych ze zwiększonym ryzykiem incydentów sercowo-naczyniowych obserwuje się wyższy poziom neopteryny niż u osób z małym ryzykiem wyżej wymienionych zmian. Zależność pomiędzy stężeniem neopteryny odpowiadającej zaawansowaniu choroby dowiedziono także u dzieci z chorobą Kawasaki [38]. Podczas badania retrospektywnego jej stężenie było wyznacznikiem efektywności leczenia choroby m.in.: immunoglobulinami.

Także u pacjentów z ostrym rzutem gorączki reumatycznej wykazano podwyższony poziom tego markera [39].

► Neopteryna w neurologii

Badanie stężenia neopteryny przydatne jest w zarówno chorobach o podłożu naczyniowym, jak i w chorobach infekcyjnych w obrębie centralnego układu nerwowego.

Neopteryna przenika przez barierę krew-mózg. Istnieje więc zależność liniowa między jej stężeniem w surowicy i w płynie mózgowo-rdzeniowym [40]. W przypadku infekcji OUN ma miejsce dodatkowo

oponowa synteza tego związku [41]. U chorych z neuroboreliozą (choroba z Lyme) w płynie mózgowo-rdzeniowym odnotowano ekstremalnie wysokie stężenie neopteryny > 100 nmol/l [42]. Jest to efektem lokalnego procesu zapalnego. W surowicy tych chorych jej poziom był znacznie niższy. Podobne zmiany występują w zapaleniach mózgu na podłożu wirusowym i bakteryjnym [41].

Poziom neopteryny w surowicy krwi jest prawidłowy w przypadku braku uogólnionego, układowego zakażenia. Dlatego też jej pomiar w płynie mózgowo-rdzeniowym i osoczu różnicuje bardzo dobrze drgawki gorączkowe od zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych u dzieci [43,44].

Około 85-90 % udarów mózgu ma charakter niedokrwienny. Ich główną przyczyną są zmiany miażdżycowe w naczyniach zewnątrz- i wewnątrzczaszkowych. Wystąpienie nagłej niedomogi krążenia mózgowego wiąże się ze zjawiskami wynikającymi z niestabilności blaszek miażdżycowych w tych naczyniach. Powstawanie niestabilnych zmian jest ściśle związane z nasileniem procesu zapalnego, toczącego się w ścianie naczynia.

W badaniu własnym odnotowano znamienne wzrost stężenia neopteryny we krwi pacjentów ze świeżym udarem niedokrwiennym mózgu. Oznaczony wyższy poziom neopteryny zasugerował podjęcie próby odpowiedzi na pytanie czy wzrost stężenia tego markera wpływa na rokowanie i jakość życia badanych chorych. W okresie 6-9 miesięcy od czasu opuszczenia szpitala przeprowadzono wśród pacjentów telefoniczne badania ankietowe oceniające występujące obecnie deficyty neurologiczne (na podstawie zmodyfikowanej skali Rankin). Przeprowadzona analiza wykazała brak różnicy w stężeniu neopteryny pomiędzy pacjentami dobrze zrehabilitowanymi po udarze mózgu a grupą chorych z istotnymi deficytami neurologicznymi. Stanowi to dowód, że poziom neopteryny nie wpływał na rokowanie i jakość życia u chorych z udarem. Podobne wyniki dotyczące aktywacji procesu zapalnego i wzrostu stężenia neopteryny u pacjentów ze świeżym udarem niedokrwiennym uzyskali również Cojocar i wsp. [46].

Rozważając jednak następstwa udarów mózgu, niepodważalne znaczenie dla profilaktyki udarów niedokrwiennych ma wczesne rozpoznawanie niestabilnych zmian miażdżycowych w tętnicach zaopatrujących mózgowie. Uwzględniając rolę procesu zapalnego w patogenezie miażdżycy i destabilizacji zmian miaż-

dżycowych, oznaczanie markerów zapalnego podłoża destabilizacji blaszek w surowicy krwi, może stanowić istotne uzupełnienie dla badań obrazowych w diagnostyce blaszek niestabilnych. Jest to niezmiernie ważne, ponieważ podwyższone stężenie neopteryny obserwuje się jeszcze przez rok po epizodzie ostrego niedokrwienia mózgowego, co wskazuje na istnienie przewlekłego procesu zapalnego.

Znaleziono także zależność pomiędzy stężeniami neopteryny i endoteliny-1.

Badanie poziomu neopteryny w różnych płynach ciała dostarcza informacji o aktualnym stanie immunologicznej odpowiedzi komórki i może pomóc w przewidywaniu progresji choroby. Uwalnianie neopteryny

rozpoczyna się średnio trzy dni przed osiągnięciem przez komórki T maksimum proliferacji. Wzrost biosyntezy neopteryny obserwuje się około tygodnia przed pojawieniem się specyficznych przeciwciał, dlatego neopteryna rekomendowana jest przez wielu klinicystów jako wczesny marker reakcji zapalnej.

Adres do korespondencji:

Zakład Farmakologii Klinicznej
Katedra Kardiologii, Uniwersytet Medyczny
im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu
ul. Długa 1/2; 61-848 Poznań
Tel.: (+48 61) 854 92 16
E-mail: redakcja@akademiamedycyny.pl

Piśmiennictwo

1. Huber C, Batchelor JR, Fuchs D, et al. Immune response-associated production of neopterin - Release from macrophages primarily under control of interferon-gamma. *J Exp Med* 184; 160: 310-6.
2. Werner ER, Werner-Felmayer G, Fuchs D i wsp. Tetrahydropterin biosynthetic activities in human macrophages, fibroblasts, THP-1 and T 24 cells. GTP-cyclohydrolase I is stimulated by interferon-gamma, 6-pyruvoyl tetrahydropterin synthase and sepiapterin reductase are constitutively present. *J Biol Chem* 1990; 265: 3189-92.
3. Werner-Felmayer G, Werner ER, Fuchs D, Hausen A, Reibnegger G, Wachter H. Neopterin formation and tryptophan degradation by a human myelomonocytic cell line (THP-1). *Cancer Res* 1990; 50: 2863-7.
4. Nachbaur K, Troppmair J, Bieling P, Kotlan B, König P, Huber Ch. Cytokines in the control of beta-2 microglobulin release. 1. In vitro studies on various haemopoietic cells. *Immunobiology* 1988; 177: 55-6.
5. Werner-Felmayer G, Werner ER, Fuchs D, Hausen A, Reibnegger G, Wachter H. Tumour necrosis factor-alpha and lipopolysaccharide enhance interferon-induced tryptophan degradation and pteridine synthesis in human cells. *Biol Chem Hoppe Seyler* 1989; 370: 1063-9.
6. Nathan CF. Peroxide and pteridine: a hypothesis of the regulation of macrophage antimicrobial activity by interferon-gamma. In: *Interferon*, vol.7. Gresser J, ed. London: Academic Press; 1986; 125-43.
7. Mayersbach P, Augustin R, Schennach H i wsp. Commercial enzyme-linked immunosorbent assay for neopterin detection in blood donations compared with RIA and HPC. *Clin Chem* 1994; 40: 265-6.
8. Fuchs D, Hausen A, Reibnegger G, Werner ER, Dierich MP, Wachter H. Neopterin as a marker for activated cell-mediated immunity: Application in HIV infection. *Immunol Today* 1988; 9: 150-5.
9. Wachter H, Fuchs D, Hausen A, Reibnegger G, Werner ER. Neopterin as marker for activation of cellular immunity: Immunologic basis and clinical application. *Adv Clin Chem* 1989; 27: 81-141.
10. Fuchs D, Weiss G, Reibnegger G, Wachter H. The role of neopterin as a monitor of cellular immune activation in transplantation, inflammatory, infectious and malignant diseases. *Crit Rev Clin Lab Sci* 1992; 29: 304-41.
11. Fuchs D, Weiss G, Wachter H. Neopterin, biochemistry and clinical use as a marker for cellular immune reactions. *Int Arch Allergy Immunol* 1993; 101: 1-6.
12. Fuchs D, Stahl-Hennig C, Gruber A, Murr C, Hunsmann G, Wachter H. Neopterin - its clinical use in urinalysis. *Kidney Int* 1994; 46: 8-11.
13. Denz H, Fuchs D, Hausen A i wsp. Value of urinary neopterin in the differential diagnosis of bacterial and viral infections. *Klin Wochenschr* 1990; 68: 218-22.
14. Reibnegger G, Auhuber I, Fuchs D, et al. Urinary neopterin levels in acute viral hepatitis. *Hepatology* 1988; 8: 771-4.
15. Kern P, Rokos H, Dietrich M. Raised serum levels and imbalances of T-lymphocyte subsets in viral diseases, acquired immune deficiency and related lymphadenopathy syndromes. *Biomed Pharmacother* 1984; 38: 407-11.
16. Prior C, Fuchs D, Hausen A, et al. Potential of urinary neopterin excretion differentiating chronic non-A, non-B hepatitis from fatty liver. *Lancet* 1987; ii:1235-7.
17. Tilg H, Margreiter R, Scriba M i wsp. Clinical presentation of CMV infection in solid organ transplant recipients and its impact on graft rejection and neopterin excretion. *Clin Transplantation* 1987; 1: 37-43.

18. Zaknun D, Weiss G, Glatzl J, Wachter H, Fuchs D. Neopterin levels during acute rubella in children. *Clin Infect Dis* 1993; 17: 521-2.
19. Zangerle R, Schönitzer D, Fuchs D, Möst J, Dierich MP, Wachter H. Reducing HIV transmission by seronegative blood. *Lancet* 1992; 339: 130-1.
20. Fuchs D, Spira TJ, Hausen A, et al. Neopterin as a predictive marker for disease progression in human immunodeficiency virus type 1 infection. *Clin Chem* 1989; 35: 1746-9.
21. Fahey JL, Jeremy MD, Taylor MG i wsp. The prognostic value of cellular and serologic markers in infection with human immunodeficiency virus type 1. *New Engl J Med* 1990; 322: 166-72.
22. Krämer A, Biggar RJ, Hampf H i wsp. Immunologic markers of progression to acquired immunodeficiency syndrome are time-dependent and illness-specific. *Am J Epidemiol* 1992; 136: 71-80.
23. Strohmaier W, Redl H, Schlag G, Inthorn D. D-erythro-neopterin plasma levels in intensive care patients with and without septic complications. *Crit Care Med* 1987; 15: 757-60.
24. Reibnegger G, Fuchs D, Fuih LC i wsp. Neopterin as a marker for activated cell-mediated immunity: Application in malignant disease. *Cancer Detect Prevent* 1991; 15: 483-90.
25. Reibnegger GJ, Bichler AH, Dapunt O i wsp. Neopterin as a prognostic indicator in patients with carcinoma of the uterine cervix. *Cancer Res* 1986; 46: 950-5.
26. Reibnegger G, Hetzel H, Fuchs D, et al. Clinical significance of neopterin for prognosis and follow-up in ovarian cancer. *Cancer Res* 1987; 47: 4977-81.
27. Lewenhaupt A, Ekman P, Eneroth P, Eriksson A, Nillson B, Nordström L. Serum levels of neopterin as related to the prognosis of human prostatic carcinoma. *Eur Urol* 1986; 12: 422-5.
28. Reibnegger G, Hetzel H, Fuchs D i wsp. Clinical significance of neopterin for prognosis and follow-up in ovarian cancer. *Cancer Res* 1987; 47: 4977-81.
29. Reibnegger G, Egg D, Fuchs D i wsp. Urinary neopterin reflects clinical activity in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1986; 29:1063-70.
30. Märker-Alzer D, Diemer O, Strümper R, Rohe M. Neopterin production in inflamed knee joints: high levels in synovial fluids. *Rheumatol Int* 1986; 6: 151-4.
31. Samsonov MY, Tilz GP, Egorova O i wsp. Serum soluble markers of immune activation and disease activity in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1995;4: 29-32.
32. Lim KL, Jones AC, Brown NS, Powell RJ. 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. 1993; 52: 429-35.
33. Chin GK, Adams CL, Carey BS, Shaw S, Tse WY, Kaminski ER. The value of serum neopterin, interferon-gamma levels and interleukin-12B polymorphisms in predicting acute renal allograft rejection. *Clin Exp Immunol* 2008 May; 152(2): 239-44. Epub 2008 Mar 12.
34. Daniel V, Naujokat C, Sadeghi M, Weimer R, Renner F, Yildiz S, Opelz G. Observational support for an immunoregulatory role of CD3+CD4+CD25+IFN-gamma+ blood lymphocytes in kidney transplant recipients with good long-term graft outcome. *Transpl Int* 2008 Jul; 21(7): 646-60. Epub 2008 Feb 20.
35. Fuchs D, Hausen A, Reibnegger G. i wsp. Neopterin levels in long-term hemodialysis. *Clin Nephrol* 1988; 30(4): 220-4.
36. Liang M, Wang L, Hou FF, Liu J, Liu ZQ, Tian JW. Inflammatory status in patients with end-stage renal disease: role of monocyte activation Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao 2003 Aug; 23(8): 781-4.
37. Yokoyama K, Tajima M, Yoshida H i wsp. Plasma pteridine concentration in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17(6): 1032-6.
38. Lizuka T, Minatogawa Y, Suzuki H i wsp. Urinary neopterin as a predictive marker of coronary artery abnormalities in kawasaki syndrome. *Clin Chem* 1993; 39/4: 600-4.
39. Samsonov MY, Tilz GP, Pisklakov VP i wsp. Serum-soluble receptors for tumor necrosis factor- α and interleukin-2, and neopterin in acute rheumatic fever. *Clin Immunol Immunopathol* 1995; 74: 31-4.
40. Fuchs D, Chiodi F, Albert J i wsp. Neopterin concentrations in cerebrospinal fluid and serum of individuals infected with HIV-1, AIDS 1989; 3: 285-8.
41. Hagberg L, Dotevall L, Norkrans G, Wachter H, Fuchs D. Cerebrospinal fluid neopterin concentrations in central nervous system infection. *J Infect Dis* 1993; 168: 1285-8.
42. Hagberg L, Norkrans G, Andersson M, Wachter H, Fuchs D. Cerebrospinal fluid neopterin and β 2-microglobulin levels in neurologically asymptomatic HIV-infected patients before and after initiation of zidovudine treatment. *Infection* 1992; 20: 313-5.
43. Kölfen W, Korinthenberg R, Teuber J. Intrathecal production of neopterin in meningitis in childhood. *Klin Paediatr* 1990; 202: 399-403.
44. Zaknun D, Zaknun J, Unsinn K, Wachter H, Fuchs D. Interferon gamma-induced formation of neopterin and degradation of tryptophan in cerebrospinal fluid of children with meningitis but not with febrile convulsions. *Pteridines* 1994; 5: 102-6.
45. Korzeniowska K, Wietlicka-Kokoszaneck I, Kaźmierczak M, Chmara E, Jablecka A. Ocena stężenia neopteryny u pacjentów ze świeżym udarem niedokrwiennym. *Problemy Terapii Monitorowanej* 2008; 3: 203-8.
46. Cojocar IM, Cojocar M, Burcin C, Atanasiu A. Detection of neopterin as parameter of potential monocyte activation in patients with acute ischemic stroke. *Rom J Intern Med* 2007; 45(4): 365-9.