

Martyna Szymkowiak, Piotr Surmiak, Małgorzata Baumert

Pentraksyna 3 – możliwości zastosowania w neonatologii i pediatrii

Pentraxin 3 – possibilities to use in neonatology and paediatrics

Klinika Neonatologii, Katedra Ginekologii i Położnictwa, Wydział Nauk Medycznych, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Katowice, Polska

Adres do korespondencji: Martyna Szymkowiak, Klinika Neonatologii, Katedra Ginekologii i Położnictwa, Uniwersyteckie Centrum Kliniczne im. prof. Kornela Gibrirskiego Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach, ul. Medyków 14, 40-752 Katowice, tel.: +48 570 032 632, e-mail: mszymkowiak@sum.edu.pl

Streszczenie

Pentraksyna 3 (PTX3) jest wielofunkcyjnym białkiem ostrej fazy należącym do rodziny długich pentraksyn, którego synteza zachodzi w licznych komórkach organizmu pod wpływem czynników prozapalnych oraz lokalnie, w miejscu zapalenia. W warunkach fizjologii PTX3 jest magazynowana w ziarnistościach neutrofilii, gdzie znajduje się stała pula glikoproteiny. Wzrost stężenia PTX3 w surowicy krwi obserwuje się już godzinę po zadziałaniu bodźca uszkadzającego. Ocena stężenia PTX3 w surowicy może służyć do diagnostyki zaburzeń płodności u kobiet, a także być wykorzystywana w patologii ciąży, u kobiet zagrożonych stanem przedrzucawkowym, cukrzycą ciężarnych, przedwczesnym odpłynięciem płynu owodniowego i porodem przedwczesnym. Funkcja biologiczna PTX3 nie jest do końca poznana, szczególnie w populacji noworodków i dzieci. Dotychczas nie opracowano wartości referencyjnych stężenia PTX3 u noworodków i dzieci. Białko to można wykorzystywać jako marker nadciśnienia płucnego u noworodków, a także do oceny stopnia niewydolności oddechowej wcześniaków. U starszych dzieci PTX3 jest przydatna w ocenie nasilenia choroby meningokokowej i posocznicy, a także w trakcie leczenia astmy dziecięcej. W literaturze można znaleźć prace, w których stężenie PTX3 we krwi istotnie koreluje z zaawansowaniem uszkodzenia nerek w przebiegu płamicy Schönleina–Henocha u dzieci, a pomiar stężenia tego białka w moczu służy do wykrywania destrukcji miąższu nerek po przebytych zapaleniu odmiedniczkowym.

Słowa kluczowe: pentraksyna 3, noworodek, białka ostrej fazy

Abstract

Pentraxin 3 (PTX3) is a multifunctional acute phase protein belonging to the family of long pentraxins, which is synthesised in numerous cells of the body under the influence of proinflammatory factors and locally at the site of inflammation. Under physiological conditions, PTX3 is stored in neutrophil granules, where there is a constant pool of glycoproteins. Increased pentraxin 3 levels in blood serum are observed as early as 1 hour after a damaging stimulus. Elevation of PTX3 serum levels can be used to diagnose fertility disorders in women as well as in pregnancy pathology, women at risk of pre-eclampsia, gestational diabetes, premature rupture of membrane and preterm delivery. The biological function of PTX3 is not fully understood, especially in the population of newborns and children. So far, no reference values for PTX3 levels in newborns and children have been developed. This protein can be used as a marker of pulmonary hypertension in newborns as well as to assess the degree of respiratory failure in premature infants. In older children, it is useful in the assessment of the severity of meningococcal disease and sepsis as well as in the treatment of childhood asthma. There are studies available in which blood levels of PTX3 significantly correlate with the severity of kidney damage in Henoch–Schönlein macular degeneration in children, and the evaluation of this protein in urine is used to detect renal parenchymal destruction after pyelonephritis.

Keywords: pentraxin 3, newborn, acute-phase proteins

WPROWADZENIE

Pentraksyna 3 (PTX3), nazywana też indukowanym czynnikiem martwicy nowotworu (*tumour necrosis factor*, TNF), białkiem genu 14 (*TNF-stimulated gene 14*, TSG 14), jest białkiem ostrej fazy o właściwościach pleiotropowych, należącym do filogenetycznie konserwatywnej podrodziny długich pentraksyn. Nazwa grupy pochodzi od pentamerycznej struktury białek. PTX3 została odkryta i opisana po raz pierwszy przez Ferruccio Breviaria w 1992 roku⁽¹⁾. Ludzka PTX3 jest glikoproteiną złożoną z 381 aminokwasów, zawierającą unikalną domenę N-końcową i wspólną dla długich i krótkich pentraksyn domenę C-końcową, w której znajduje się jednakowa dla wszystkich pentraksyn struktura ośmioaminokwasowa – tzw. podpis pentraksynowy⁽¹⁾. W zależności od długości regionu N-końcowego pentraksyny klasyfikujemy jako długie lub krótkie. Długie pentraksyny obejmują pentraksynę 3, pentraksynę 4, apeksynę, neuronalną pentraksynę 1, neuronalną pentraksynę 2 i neuronalny receptor pentraksyny. Do krótkich pentraksyn należą białko C-reaktywne i składnik amyloidu P w surowicy (*serum amyloid P component*, SAP). PTX3 jest wytwarzana w odpowiedzi na cytokiny prozapalne (interleukinę 1 β , IL-1 β ; czynnik martwicy nowotworu alfa, TNF- α), w obecności lipopolisacharydu w odpowiedzi na przeciwzapalną cytokinę IL-10, fragmenty patogenów (lipopolisacharyd, mykobakteryjne lipoarabinomannany, białko błony zewnętrznej A bakterii Gram-ujemnych), a także na agonistów receptorów *toll-like* (TLR)⁽²⁾. Według doniesień IL-6 i interferon- γ nie stymulują syntezy omawianej glikoproteiny⁽¹⁾.

Według danych z piśmiennictwa w warunkach fizjologii stężenie PTX3 w osoczu u dorosłych wynosi <2 ng/ml⁽³⁾. Indukcja wytwarzania PTX3 jest już widoczna po godzinie od zadziałania bodźca, ze szczytem między 2. a 6. godziną. Podczas wstrząsu endotoksycznego, w posocznicy i w innych stanach zapalnych stężenie PTX3 gwałtownie wzrasta – do 200–800 ng/ml – i jest skorelowane z ciężkością choroby⁽³⁾.

W przeciwieństwie do mRNA białka C-reaktywnego, którego produkcja zachodzi w hepatocytach, mRNA PTX3 jest syntetyzowane w miejscu reakcji zapalnej, tj. w komórkach śródbłonna, jednojądrzastych fagocytach/makrofagach, mieloidalnych komórkach dendrytycznych, fibroblastach, komórkach mięśni gładkich, komórkach mezangium nerki, komórkach maziowych, chondrocytach, adipocytach, w nabłonku pęcherzyków płucnych, komórkach glejowych i w komórkach ziarnistych wzgórka jajonośnego⁽⁴⁾. Pentraksyna 3 przechowywana jest w ziarnistościach neutrofilii, stanowiących jej główny rezerwuár i ulegających degranulacji w ostrych stanach zapalnych. W chorobach przewlekłych PTX3 jest syntetyzowana *de novo*⁽⁴⁾.

Bardzo wysokie stężenie PTX3 w krwi, obserwowane zaraz po pojawieniu się czynnika wyzwalającego, wiąże się z uwalnianiem wstępnie uformowanej PTX3 zawartej w ziarnistościach neutrofilii. Maugeri i wsp. udowodnili,

że degranulacja neutrofilii była odpowiedzialna za podwyższenie stężenia PTX3 w osoczu w ciągu 6 godzin od wystąpienia objawów klinicznych ostrego zawału serca, a stężenie PTX3 powróciło do prawidłowych wartości w ciągu 48 godzin⁽⁵⁾.

DIAGNOSTYKA ZABURZEŃ PŁODNOŚCI I PATOLOGII CIĄŻY

Pentraksyna 3 jest syntetyzowana przed owulacją przez komórki ziarniste otaczające oocyt i aktywnie uczestniczy w organizacji bogatej w hialuronian macierzy koniecznej do zapłodnienia⁽⁶⁾. Obecność PTX3 odnotowano w kosmówce, nabłonku owodniowym, kosmkach końcowych trofoblastu i zrębie okołonaczyniowym łożysk z ciąży fizjologicznych⁽⁷⁾. Zauważono postępujący wzrost stężenia PTX3 w trakcie ciąży o prawidłowym przebiegu⁽⁷⁻⁹⁾. Przeprowadzone badania wskazują, że najwyższe stężenie PTX3 w osoczu u kobiet w ciąży występuje podczas porodu^(7,10). Znacznie wyższe stężenie PTX3 obserwowano u kobiet po porodach drogą naturalną niż po cięciu cesarskim⁽¹¹⁾.

Znacznie podwyższone stężenie PTX3 w surowicy matki w momencie transferu zarodka w zabiegach *in vitro* negatywnie wpływa na implantację zarodka⁽¹²⁾. Wyższe stężenie PTX3 we krwi kobiet ciężarnych w I trymestrze ciąży i w tkankach łożyska jest również związane z nawracającymi utratami ciąży^(13,14).

Podwyższone stężenie PTX3 we krwi matek można uznać za wczesny marker dysfunkcji łożyska – obserwowane było w ciążach patologicznych, np. powikłanych stanem przedrzucawkowym, cukrzycą ciężarnych, porodem przedwczesnym i przedwczesnym odpłynięciem płynu owodniowego^(7,10,11). Na modelu zwierzęcym stwierdzono, że ligand PTX3, składnik układu dopełniacza – Iq (C1q), odgrywa kluczową rolę w inwazji trofoblastu i przebudowie tętnic spiralnych, a nieprawidłowe rozmieszczenie C1q wiąże się z częstszym występowaniem poronień i porodów przedwczesnych⁽¹⁵⁾.

PTX3 U NOWORODKÓW I DZIECI

Dotąd nie ustalono referencyjnego zakresu stężeń PTX3 w osoczu u noworodków i dzieci. Jak podają Galli i wsp., u dzieci powyżej 1. roku życia stężenie PTX3 wynosi średnio 4,28 ng/ml, u niemowląt średnio 6,07 ng/ml, natomiast u noworodków średnio 11,69 ng/ml⁽¹⁶⁾.

Istnieje znacząca różnica między stężeniem PTX3 we krwi pępowinowej noworodków urodzonych drogą cięcia cesarskiego, które wynosiło średnio 13,24 ng/ml, i u noworodków urodzonych naturalnie – średnio 18,41 ng/ml⁽¹⁶⁾, co sugeruje, że PTX3 można zaliczyć do grupy białek ostrej fazy. Stwierdzono, że stężenie PTX3 w surowicy u donoszonych noworodków w 1. dniu życia jest niższe niż u noworodków w wieku 3–7 dni⁽¹⁷⁾.

Akin i wsp. wykazali, że podwyższone stężenie PTX3 (w surowicy pobranej natychmiast po porodzie) u wcześniaków

(23.–36. Hbd) matek z przedwczesnym odpłynięciem płynu owodniowego było związane z częstszym występowaniem krwotoków dokomorowych, wyższą śmiertelnością noworodków i przedłużonym pobytem na oddziale intensywnej terapii⁽¹⁸⁾. U wcześniaków z wysokimi stężeniami PTX3 częściej rozpoznawano zespół zaburzeń oddychania, posocznice, retinopatię wcześniaczą i martwicze zapalenie jelit⁽¹⁸⁾. Sciacca i wsp. udowodnili, że stężenie PTX3 było istotnie wyższe w 24. godzinie życia u późnych wcześniaków z niewydolnością oddechową wymagającą zastosowania wentylacji wspomagananej i stężenia tlenu w mieszaninie oddechowej (FiO₂ >0,8) niż u późnych wcześniaków z niewydolnością oddechową leczonych stałym dodatnim ciśnieniem (*continuous positive airway pressure*, CPAP) i wymagających stężenia tlenu w mieszaninie oddechowej do 50%⁽¹⁹⁾.

Wykazano również, że PTX3 może być użytecznym wskaźnikiem w diagnostyce nadciśnienia płucnego⁽²⁰⁾ i posocznicy u donoszonych noworodków⁽²¹⁾. Battal i wsp. oceniali morfologię krwi obwodowej oraz stężenia PTX3, białka C-reaktywnego i prokalcytoniny u 30 noworodków w 1. i w 7. dniu po urodzeniu, z klinicznymi objawami zakażenia. Autorzy nie wykazali przewagi prokalcytoniny i białka C-reaktywnego nad PTX3 w diagnostyce posocznicy u noworodków, a stężenia PTX3 były istotnie wyższe w grupie badanej⁽²¹⁾. Natomiast Sprong i wsp. wykazali, że podwyższone stężenie PTX3 może być wczesnym wskaźnikiem wstrząsu septycznego u dzieci z ciężką chorobą meningokokową⁽²²⁾.

Rolę PTX3 jako istotnego białka ostrej fazy wykazano również u dzieci z płamicą Schönleina–Henocha (PSH)^(23,24). Udowodniono, że PTX3 jest wczesnym markerem uszkodzenia nerek u dzieci z jeszcze prawidłowymi wynikami badania ogólnego moczu i prawidłowymi parametrami funkcji nerek. Ponadto autorzy zauważyli wyższe stężenie PTX3 u chorych w zaawansowanym stadium uszkodzenia nerek⁽²³⁾. Inni autorzy stwierdzili dodatnią korelację między stężeniem PTX3 a stężeniem białka C-reaktywnego, stężeniem β2-mikroglobuliny w moczu, mikroalbuminurią i ilością białka w dobowej zbiorce moczu u dzieci z zakażeniem układu moczowego⁽²⁴⁾. Autorzy wykazali też, że PTX3 była czulszym predyktorem uszkodzenia nerek w przebiegu PSH niż białko C-reaktywne⁽²⁴⁾. Natomiast Becerir i wsp. zaobserwowali wyższe stężenie PTX3 w moczu u dzieci z uszkodzeniami mięszu nerek 3 tygodnie po przebytych ostrym odmiedniczkowym zapaleniu nerek w porównaniu z dziećmi zdrowymi⁽²⁵⁾.

W innych schorzeniach wieku rozwojowego również wykazano rolę podwyższonego stężenia PTX3. Licari i wsp. oceniali stężenie PTX3 we krwi u nastolatków z astmą o podłożu alergicznym⁽²⁶⁾. Stężenie PTX3 było znacząco wyższe u dzieci z astmą niż u dzieci zdrowych. Kim i wsp. oceniali stężenie PTX3 w płwocinie u dzieci z alergią. Było ono wyższe u pacjentów z atopią – z podwyższonym stężeniem całkowitej IgE we krwi. Stężenie PTX3 korelowało dodatnio z nasileniem objawów astmy i liczbą eozynofili we krwi obwodowej oraz w płwocinie. Autorzy zasugerowali,

że stężenie PTX3 w płwocinie może służyć do diagnostyki i oceny leczenia astmy dziecięcej⁽²⁷⁾.

PODSUMOWANIE

Pentraksyna 3 jest białkiem wielofunkcyjnym. Funkcja biologiczna PTX3 nadal nie jest jednak do końca zdefiniowana, szczególnie w populacji noworodków i dzieci. PTX3 może być markerem wczesnej reakcji zapalnej, wykrywany wcześniej niż białko C-reaktywne, dlatego też wskazane jest przeprowadzenie kolejnych badań wyjaśniających jej rolę w chorobach o podłożu zapalnym.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

Piśmiennictwo

1. Breviario F, d'Aniello EM, Golay J et al.: Interleukin-1-inducible genes in endothelial cells. Cloning of a new gene related to C-reactive protein and serum amyloid P component. *J Biol Chem* 1992; 267: 22190–22197.
2. Garlanda C, Bottazzi B, Bastone A et al.: Pentraxins at the crossroads between innate immunity, inflammation, matrix deposition, and female fertility. *Annu Rev Immunol* 2005; 23: 337–366.
3. Mantovani A, Garlanda C, Doni A et al.: Pentraxins in innate immunity: from C-reactive protein to the long pentraxin PTX3. *J Clin Immunol* 2008; 28: 1–13.
4. Giacomini A, Ghedini GC, Presta M et al.: Long pentraxin 3: a novel multifaceted player in cancer. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer* 2018; 1869: 53–63.
5. Maugeri N, Rovere-Querini P, Slavich M et al.: Early and transient release of leukocyte pentraxin 3 during acute myocardial infarction. *J Immunol* 2011; 187: 970–979.
6. Zhang X, Jafari N, Barnes RB et al.: Studies of gene expression in human cumulus cells indicate pentraxin 3 as a possible marker for oocyte quality. *Fertil Steril* 2005; 83 Suppl 1: 1169–1179.
7. Rovere-Querini P, Antonacci S, Dell'Antonio G et al.: Plasma and tissue expression of the long pentraxin 3 during normal pregnancy and preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2006; 108: 148–155.
8. Larsson A, Palm M, Helmersson J et al.: Pentraxin 3 values during normal pregnancy. *Inflammation* 2011; 34: 448–451.
9. Garg P, Jaryal AK, Kachhawa G et al.: Estimation of asymmetric dimethylarginine (ADMA), placental growth factor (PLGF) and pentraxin 3 (PTX3) in women with preeclampsia. *Pregnancy Hypertens* 2018; 14: 245–251.
10. Cruciani L, Romero R, Vaisbuch E et al.: Pentraxin 3 in maternal circulation: an association with preterm labor and preterm PROM, but not with intra-amniotic infection/inflammation. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2010; 23: 1097–1105.
11. Assi F, Fruscio R, Bonardi C et al.: Pentraxin 3 in plasma and vaginal fluid in women with preterm delivery. *Br J Obstet Gynaecol* 2007; 114: 143–147.
12. Freis A, Von Horn K, Göggel T et al.: Serum levels of pentraxin 3 differ significantly at the time of blastocyst transfer depending on implantation success: a pilot study. *Arch Gynecol Obstet* 2018; 297: 1565–1570.
13. Ibrahim MI, Harb HM, Ellaithy MI et al.: First trimester assessment of pentraxin-3 levels in women with primary unexplained recurrent pregnancy loss. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2012; 165: 37–41.

14. Zeybek S, Tepeli E, Cetin GO et al.: Increased expression of pentraxin 3 in placental tissues from patients with unexplained recurrent pregnancy loss. *Balkan J Med Genet* 2019; 22: 21–28.
15. Kouser L, Madhukaran SP, Shastri A et al.: Emerging and novel functions of complement protein C1q. *Front Immunol* 2015; 29: 317.
16. Galli A, Nuccetelli M, Pierini R et al.: PTX3 protein determination in neonatal and in childhood age. *Early Hum Dev* 2008; 84 Suppl: S144.
17. Lannergård A, Rosenström F, Normann A et al.: Serum pentraxin 3 concentrations in neonates. *Ups J Med Sci* 2014; 119: 62–64.
18. Akin MA, Gunes T, Coban D et al.: Pentraxin 3 concentrations of the mothers with preterm premature rupture of membranes and their neonates, and early neonatal outcome. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2015; 28: 1170–1175.
19. Sciacca P, Betta P, Mattia C et al.: Pentraxin-3 in late-preterm newborns with hypoxic respiratory failure. *Front Biosci (Elite Ed)* 2010; 2: 805–809.
20. Farhadi R, Rafiei A, Hamdamian S et al.: Pentraxin 3 in neonates with and without diagnosis of pulmonary hypertension. *Clin Biochem* 2017; 50: 223–227.
21. Battal F, Emel Bulut Ö, Yıldırım Ş et al.: Serum pentraxin 3 concentration in neonatal sepsis. *J Pediatr Infect Dis* 2019; 14: 219–222.
22. Sprong T, Peri G, Neeleman C et al.: Pentraxin 3 and C-reactive protein in severe meningococcal disease. *Shock* 2009; 31: 28–32.
23. Yüksel S, Çağlar M, Evrengül H et al.: Could serum pentraxin 3 levels and IgM deposition in skin biopsies predict subsequent renal involvement in children with Henoch–Schönlein purpura? *Pediatr Nephrol* 2015; 30: 969–974.
24. Ge W, Wang HL, Sun RP: Pentraxin 3 as a novel early biomarker for the prediction of Henoch-Schönlein purpura nephritis in children. *Eur J Pediatr* 2014; 173: 213–218.
25. Becerir T, Yüksel S, Evrengül H et al.: Urinary excretion of pentraxin-3 correlates with the presence of renal scar following acute pyelonephritis in children. *Int Urol Nephrol* 2019; 51: 571–577.
26. Licari A, Marseglia G, De Amici M et al.: Pentraxin 3 and D-dimer in children with asthma: a real-world study. *Clin Exp Allergy* 2019; 49: 550–551.
27. Kim MJ, Lee HS, Sol IS et al.: Sputum pentraxin 3 as a candidate to assess airway inflammation and remodeling in childhood asthma. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95: e5677.