

ΚΥΤΤΑΡΟΚΙΝΕΣ ΚΑΙ ΧΡΟΝΙΑ ΛΕΜΦΟΓΕΝΗΣ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ

Ρέγκλη Αρετή^{*)}, Πετσιμέρη Βασιλική, Γκούμας Γεώργιος, Φράγκου Καλλιρρόη,
Μάτσης Κωνσταντίνος

^{*)}Βιολόγος, Σαλαμίνος 42,151 24 Μαρούσι, Ελλάς
Τηλέφωνα: 210 8020201, 2102824101, 6979 675449
e-mail: a.regkli@yahoo.gr

Περίληψη

Η μεγάλη ετερογένεια που εμφανίζει η Χρόνια Λεμφογενής Λευχαιμία (ΧΛΛ) έχει κάνει και την εκτίμηση της πρόγνωσης της ιδιαίτερα δύσκολη. Έχει βρεθεί να συσχετίζεται η επιβίωση των ασθενών με το στάδιο κατά Rai και Binet, τη σπληνομεγαλία, τις αυξημένες τιμές της b2-m, την άτυπη μορφολογία λεμφοκυττάρων, την διάχυτη διήθηση του μυελού των οστών, τις μειωμένες ανοσοσφαιρίνες του ορού, την έκφραση του CD38, την εμφάνιση των λοιμώξεων και την ένδειξη για θεραπεία. Στα πλαίσια αυτά προσπαθήσαμε να μελετήσουμε τις κυτταροκίνες του ορού TNF-a, IL-b, IL-2, IL-6, IL-10 και IL-13 σε 19 ασθενείς με ΧΛΛ για να δούμε κατά πόσο συσχετίζονται με το στάδιο της νόσου και αν όντως αποτελούν tumour markers.

Τα συμπεράσματα τα οποία μας επιτρέπονται να προσθέσουμε στα μέχρι στιγμής δεδομένα είναι ότι οι μεγάλες ποσότητες κυτταροκινών που εκκρίνονται κατά τη ΧΛΛ είναι δείκτες νόσου, όμως δεν συσχετίζονται με τα στάδια της νόσου.

Εισαγωγή

Η Χρόνια Λεμφογενής Λευχαιμία (ΧΛΛ) είναι η συχνότερη μορφή Λευχαιμίας στον Δυτικό Κόσμο. Αποτελεί το 30% όλων των Λευχαιμιών και εμφανίζεται με μεγαλύτερη συχνότητα σε άτομα άνω των 50 ετών.

Ενα σημαντικό μέρος των ασθενών ανακαλύπτουν το νόσημά τους, είτε με αφορμή εργαστηριακό έλεγχο που γίνεται είτε προληπτικά, είτε για άλλα νοσήματα. Άλλοι ασθενείς θα διαγνωσθούν λόγω των σημείων και συμπτωμάτων που θα εμφανίσουν και οφείλονται στη ΧΛΛ.

Η κλινική εικόνα και η πορεία της ΧΛΛ περιλαμβάνει ένα ευρύ φάσμα εκδηλώσεων. Ενα μέρος των ασθενών με ΧΛΛ θα έχουν μια μακρόχρονη και ήπια πορεία, δεν θα χρειασθούν θεραπεία και δεν θα εμφανίσουν επιπλοκές. Κάποιοι άλλοι δεν θα χρειασθούν θεραπεία για το νόσημά τους κάποια στιγμή στη διάρκεια της παρακολούθησης, είτε θα έχουν μια πιο επιθετική μορφή της νόσου από τη στιγμή της διάγνωσης και ενδεχομένως να εμφανίσουν αντίσταση σε όλα τα θεραπευτικά σχήματα.

Η μεγάλη ετερογένεια που εμφανίζει η ΧΛΛ έχει κάνει και την εκτίμηση της πρόγνωσης της ιδιαίτερα δύσκολη. Έχει βρεθεί να συσχετίζεται η επιβίωση των ασθενών με το στάδιο κατά Rai και Binet, τη σπληνομεγαλία, τις αυξημένες τιμές της b2-m, την άτυπη μορφολογία λεμφοκυττάρων, την διάχυτη διήθηση του μυελού των οστών, τις μειωμένες ανοσοσφαιρίνες του ορού, την έκφραση του CD38, την εμφάνιση των λοιμώξεων και την ένδειξη για θεραπεία. Στα πλαίσια αυτά προσπαθήσαμε να μελετήσουμε τις κυτταροκίνες του ορού TNF-a, IL-b, IL-2, IL-6, IL-10 και IL-13 σε 19 ασθενείς με ΧΛΛ για να δούμε κατά πόσο συσχετίζονται με το στάδιο της νόσου και αν όντως αποτελούν tumour markers.

ΣΚΟΠΟΣ

Σκοπός της παρούσης εργασίας ήταν η μελέτη των κυτταροκινών του ορού TNF-a, IL-b, IL-2, IL-6, IL-10 και IL-13 σε 19 ασθενείς με ΧΛΛ.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Μελετήθηκαν 29 άτομα τα οποία κατετάγησαν σε 2 ομάδες. Η 1η ομάδα αποτελείται από 19 άτομα πάσχοντα από ΧΛΛ και η 2η από 10 άτομα << υγιείς μάρτυρες>>.

Μετρήθηκαν οι κυτταροκίνες του ορού με ELISA (TNF-a, IL-b, IL-2, IL-6, IL-10 και IL-13) η ηπατική και η νεφρική βιοχημεία, καθώς και η γενική αίματος στους παραπάνω ασθενείς.

Η στατιστική επεξεργασία έγινε στο EMPI με τον προσδιορισμό του μη παραμετρικού κατά Spearman συντελεστού συσχέτισης.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Η μέση τιμή του TNF-a των ασθενών με ΧΛΛ διαφέρει στατιστικά σημαντικά αυτής της υγιούς ομάδας με $p=0,000$

X1=12,69	X2=2,682
N1=19	N2=20
Σ1=7,39	Σ2=0,8032

Η μέση τιμή της IL-1b των ασθενών με ΧΛΛ διαφέρει στατιστικά σημαντικά αυτής της υγιούς ομάδας με $p=0,000$

X1=14,7	X2=4,4
N1=19	N2=20
Σ1=8,45	Σ2=1,5980

Η μέση τιμή του IL-2 των ασθενών με ΧΛΛ διαφέρει στατιστικά σημαντικά αυτής της υγιούς ομάδας με $p=0,000$

X1=101,99	X2=18,035
N1=19	N2=10
Σ1=11,91	Σ2=12,046

Η μέση τιμή της IL-6 των ασθενών με ΧΛΛ δεν διαφέρει στατιστικά σημαντικά από αυτήν της υγιούς ομάδας.

X1=4,6	X2=0,567
N1=19	N2=10
Σ1=4,44	Σ2=0,1353

Η μέση τιμή της IL-10 των ασθενών με ΧΛΛ διαφέρει στατιστικά σημαντικά αυτής της υγιούς ομάδας με $p=0,000$

X1=15,54	X2=8,049
N1=19	N2=10
Σ1=9,57	Σ2=0,9146

Η μέση τιμή της IL-13 των ασθενών με ΧΛΛ διαφέρει στατιστικά σημαντικά αυτής της υγιούς ομάδας με $p=0,000$

Χρησιμοποιήσαμε τη Spearman συσχέτιση για $N=19$ και βρήκαμε τις παρακάτω σημαντικές συσχετίσεις για $p<0,05$.

- Η IL-1b συσχετίζεται θετικά με την IL-2, με την IL-10 όπως και με τη SGOT.
- Η IL-2 συσχετίζεται θετικά με την IL-10, όπως και με την ουρία και την κρεατινίνη
- Η IL-6 συσχετίζεται θετικά με τα αιμοπετάλια.
- Η IL-10 συσχετίζεται θετικά με την IL-13
- Η IL-13 συσχετίζεται θετικά με την αιμοσφαιρίνη
- Ο TNF-a συσχετίζεται αρνητικά με την αιμοσφαιρίνη και θετικά με τα λευκά.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η ΧΛΛ είναι μια σχετικά συχνή αιματολογική κακοήθεια που χαρακτηρίζεται από πολλαπλασιασμό και συσσώρευση σχετικά ωρίμων λεμφοκυττάρων στο αίμα, μυελό, λεμφαδένες σπλήνα, ήπαρ και άλλα όργανα.

Στις περισσότερες περιπτώσεις ένας απλός κλώνος Β-λεμφοκυττάρων υφίσταται κακοήθη εξαλλαγή, αλλά ένας μικρότερος σε αναλογία διηθείται από μονοκλωνικό Τ-λεμφοκύτταρο (Hansen 1973).

Είναι η συχνότερη λευχαιμία στην Ευρώπη και Αμερική και έγινε αντικείμενο συστηματικής μελέτης. Ανοσοφαινότυπος λεμφοκυττάρων, Μοριακή Βιολογία προσετέθησαν στην έρευνα και κλινική τα τελευταία χρόνια.

Στην παρούσα εργασία μελετήθηκε ομάδα κυτταροκινών σε ασθενείς που πάσχουν από ΧΛΛ με σκοπό να εξηγηθεί η σχέση τους με την αιμοποίηση και την αναιμία που παρουσιάζουν αρκετοί ασθενείς. Ακόμη η πιθανή σχέση με τις λοιμώξεις που παρατηρούνται στους ασθενείς αυτούς και τέλος οι ανοσολογικές διαταραχές.

Στη Β-ΧΛΛ εφαρμόζοντας τη μέθοδο της PCR βρέθηκε ότι το Μπn του TNF-a, της IFN-γ της IL-6 και του BCGF ήταν το ίδιο στους ασθενείς σε όλα τα στάδια της νόσου (12).

Επίσης κατά τον προσδιορισμό των κυτταροκινών TNF-a IL-1a, IL-1b, IL-2, sIL-2R, IL-6, IL-10 και b2m σε ασθενείς με ΧΛΛ βρέθηκε ότι μόνο οι sIL-2R και η b2m συσχετίστηκαν με όλα τα στάδια της νόσου (12). Ο TNF-a προκαλεί ενεργοποίηση των πολυμορφοκυττάρων ως προς τον αριθμό και τη δραστηριότητά τους, και αυξάνει τη φαγοκυτταρική και κυτταροτοξική τους δραστηριότητα έναντι ορισμένων μικροοργανισμών.

Διεγείρει τα Τ λεμφοκύτταρα με δόσοεξαρτώμενο τρόπο και γενικά αυξάνει την κυτταροτοξική δράση των λεμφοκυττάρων και των κυττάρων φυσικών φονέων. Στα μακροφάγα αυξάνει την κυτταροτοξική τους ικανότητα. (2,3,28) Σε κυτταρικές καλλιέργειες μελετήθηκε η επίδραση του TNF-a όσον αφορά την παραγωγή της EPO.

Ο TNF-a βρέθηκε ότι προκαλεί δόσοεξαρτώμενη αναστολή παραγωγής της EPO από τα παραπάνω κύτταρα, όταν αυτά διεγείρονται από την υποξία (2). Στην παρούσα εργασία βρέθηκε ότι η μέση τιμή του TNF-a των ασθενών με ΧΛΛ διαφέρει στατιστικά σημαντικά αυτής της υγιούς ομάδας με $p=0,000$ ($12,69 + 7,39$ vs $2,682 + 0,803$), όμως δεν συσχετίστηκε με τα στάδια της νόσου.

Επίσης βρέθηκε ότι ο TNF-a συσχετίζεται αρνητικά με την αιμοσφαιρίνη και με τα λευκώματα. Συνεπώς ο TNF-a, ασκεί ανασταλτική αιμοποιητική δραστηριότητα στους ασθενείς με ΧΛΛ.

Τέλος βρέθηκε ότι ο TNF-a εμφανίζει θετική συσχέτιση με τα λευκά αιμοσφαίρια, πράγμα που πιθανόν να έχει σχέση με την επίδραση του TNF-a στη δράση των πολυμορφοκυττάρων, των λεμφοκυττάρων και των μακροφάγων. Το γεγονός αυτό φαίνεται να ασκεί ευεργετική επίδραση στην αντιμετώπιση των λοιμώξεων που οι ασθενείς με ΧΛΛ έχουν αυξημένη επιρρέπεια. Τα επίπεδα του πλάσματος της IL-1b καθώς και του IL-1R σε ασθενείς με ΧΛΛ βρέθηκαν χαμηλότερα έναντι εκείνων της υγιούς ομάδας. (29,30) Η IL-1 ενεργοποιεί τα Τ-λεμφοκύτταρα. Συνεργάζεται με την IL-6 για σύνθεση της IL-2. Αυξάνει τη σύνθεση των υποδοχέων της IL-2. (2,24).

Στην παρούσα εργασία βρέθηκε ότι η μέση τιμή της IL-1b των ασθενών με ΧΛΛ διαφέρει στατιστικά σημαντικά αυτής της υγιούς ομάδας με $p=0,000$ ($14,7+8,45$ vs $4,4+1,598$), όμως δεν συσχετίστηκε με τα στάδια της νόσου.

Η IL-1b βρέθηκε να συσχετίζεται θετικά με την IL-2 πράγμα που μπορεί να έχει σχέση με τη συνέργια της με την IL-6 για την παραγωγή της IL-2, όπως και με την αύξηση της σύνθεσης των υποδοχέων της. Επίσης βρέθηκε να συσχετίζεται θετικά με την SGOT.

Η IL-2 είναι πολυπεπτιδίο, το οποίο παράγεται από ενεργοποιημένα T-λεμφοκύτταρα μέσα σε μια ώρα από τη διέγερσή τους από ποικίλα αντιγόνα και παίζει δραστικό ρόλο στην υπερπλασία των T λεμφοκυττάρων. Είναι γλυκοζυλιωμένη πρωτεΐνη της οποίας το υδατανθρακικό στοιχείο δεν φαίνεται να παίζει ρόλο στη δραστηριότητά της, αφού η ανασυνδυασμένη IL-2 είναι εξίσου αποτελεσματική στη διέγερση των T λεμφοκυττάρων για υπερπλασία (11).

Τα T λεμφοκύτταρα μετά την ενεργοποίησή τους αρχικά παρουσιάζουν στην επιφάνειά τους υποδοχείς της IL-2 ,οι οποίοι έχουν σημαντικού βαθμού συγγένεια με την ίδια κυτοκίνη. Στη συνέχεια διαπιστώνονται υποδοχείς της στο καλλιεργητικό υλικό (11). Η χρήση της ανασυνδυασμένης IL-2 βοήθησε στην αναγνώριση ενός ειδικού υποδοχέα της κυτοκίνης αυτής πάνω στην

επιφάνεια διαφόρων κυττάρων, ο οποίος έχει υψηλή συγγένεια με το μόριό της. Άλλες μελέτες στη συνέχεια έδειξαν την ύπαρξη ενός δεύτερου υποδοχέα πάνω στην επιφάνεια αυτή. Πράγματι η απελευθέρωση των διαλυτών υποδοχέων της IL-2 φαίνεται να αποτελεί χαρακτηριστικό δείκτη ενεργοποίησης των T-λεμφοκυττάρων.

Ως προς την IL-2 στην παρούσα εργασία βρέθηκε ότι η μέση τιμή της IL-2 των ασθενών με ΧΛΛ διαφέρει στατιστικά σημαντικά αυτής της υγιούς ομάδας με $p=0,000$ ($101,99+111,91$ vs $18,035+12,046$), όμως δεν συσχετίστηκε με τα στάδια της νόσου. Επίσης βρέθηκε να συσχετίζεται θετικά με την ουρία και την κρεατινίνη.

Τα επίπεδα της IL-6 δεν βρέθηκαν στατιστικά σημαντικά υψηλότερα έναντι εκείνων της υγιούς ομάδας, η IL-6 όμως συσχετίστηκε θετικά με τα αιμοπετάλια. Ως γνωστόν στην παραγωγή αιμοπεταλίων συμμετέχουν η TPO η IL-3, η IL-6 και η IL-11.(4) Η IL-10 γνωστή σαν ανασταλτικός παράγοντας της σύνθεσης των κυτταροκινών αναστέλλει την παραγωγή της IL-1b της IL-6 και του TNF-a σε φυσιολογικούς ανθρώπους (1,2,3). Η IL-10 επάγει την απόπτωση στη Β-ΧΛΛ, ενώ η IL-13 προστατεύει in vitro τα κύτταρα στη Β-ΧΛΛ από την απόπτωση(5,18,20).

Στην παρούσα εργασία βρέθηκε ότι η μέση τιμή της IL-10 των ασθενών με ΧΛΛ διαφέρει στατιστικά σημαντικά αυτής της υγιούς ομάδας με $p=0,000$ ($15,54+9,57$ vs $8,049+0,0146$), όμως δεν συσχετίστηκε με τα στάδια της νόσου. Επίσης βρέθηκε ότι η IL-10 συσχετίζεται θετικά με την IL-1b και με την IL-2.

Αυτό αποτελεί αντικείμενο περαιτέρω έρευνας. Τέλος ως προς την IL-13 βρέθηκε ότι η μέση τιμή της IL-13 των ασθενών με ΧΛΛ διαφέρει στατιστικά σημαντικά αυτής της υγιούς ομάδας με $p=0,000$ ($4,6+4,34$ vs $0,567+0,1353$), όμως δεν συσχετίστηκε με τα στάδια της νόσου.(18,20). Επίσης βρέθηκε ότι η IL-10 συσχετίζεται με την IL-13, πιθανόν λόγω του ότι εκκρίνονται και οι δύο κυτταροκίνες από τα TH2 οπότε λαμβάνουν μέρος στις απαντήσεις τύπου 2 ή λόγω καταστολής της IFN- γ από την IL-10.

Σε απουσία της IFN- γ η παραγωγή της IL-13 από τα NK και από τα λεμφοκύτταρα υπερισχύει (6,7).

Τα συμπεράσματα τα οποία μας επιτρέπονται να προσθέσουμε στα μέχρι στιγμής δεδομένα είναι ότι οι μεγάλες ποσότητες κυτταροκινών που εκκρίνονται κατά τη ΧΛΛ είναι δείκτες νόσου, όμως δεν συσχετίζονται με τα στάδια της νόσου.

Βιβλιογραφία

1. WANG JC, WANG A; Plasma soluble interleukin-2 receptor in patients with primary myelofibrosis. British. J. of Haematology, 86(2)380-2 (1994).
2. RUEDA F, REMACHA A, MARTI F, PINOL G, SOLER J, GUANABENS C, GIMFERRER E; Different lymphocyte activity in patients with polycythaemia vera versus secondary polycythaemia and healthy blood donors. Haematologica, 83(1) 31-4(1990).
3. PAUL CC, BAUMANN MA; Impaired interleukin-2 production by T - Lymphocytes in polycythaemia vera. J. of Clinical Laboratory Analysis, 3(2)84-7 (1989).
4. WETZELER M, KURZROCK R, ESTROV Z, ESTEY. Cytokine expression in adherent layers from patients with myelodysplastic syndrome and acute myelogenous leukemia. Leukemia Research, 19(1)23-34 (1995).
6. STASI R, BRUNETTI M, BUSSA S, CONFORTI M, MARTIN LS, LA PRESAM, BIANCHI M, PARMA A, PAGANO A; Serum levels of Tumour necrosis factor-a predict response to recombinant

human erythropoietin in patients with myelodysplastic syndrome. *Clinical and Laboratory Haematology* 19(3): 97-201 (1997).

7.NAND S, STOCK W, STIFF P, SOSMAN J, MARTONE B, RADVARY R ;
A phase in trial of interleukin-2 in myelodysplastic syndromes.
B. J. of Haematology 101(1):205-207 (1998).

8. OGATA K, YOKOSE N, NOMURA T; Interleukin therapy for myelodysplastic syndrome: Does it work?...
Leykaemia and Lymphoma, 17(5-6)411-5 (1995).

9. The role of haemopoietic growth factors in the treatment of myelodysplastic syndromes. *International J. of Paediatric Haematology and Oncology* 4(3): 231-238 (1997).

10. PRETI HA, CABANILLAS F, ALPAZ M, TUCKER SL, SEYMOUR JF, KURZROCK R; Prognostic value of serum interleukin-6 in diffuse large-cell lymphoma. *Annals of Internal Medicine*, 127(3): 186-94 (1997).

11. STASI R, ZINZANI PL, GAALIENI I, LAUTA VM, DAMASIO E, DISPENSA E;
Prognostic value of serum IL-10 and soluble IL-2 receptor levels in aggressive non-Hodgkin's Lymphoma. *Brit. J. Haematology*, 88(4):770-7 (1994).

12. AGUILAR-SANTELISES M, LOFTENIUS A, LJUNGH C, SVENSOS SB, ANDERSON B, MELSTEDT H, JONDAL M.; Serum levels of helper factors (IL-1 alpha, IL-1 beta and IL-6), T-cell products (scd4 and scd8), sIL-2r and beta 2-microglobulin in patients with B-CLL. *LEUKEMIA RESEARCH*, 16: 607 – 13 (1992).

13. IEON LR, KOZAK W, RUDOLPH K, KLUGER MJ.; An antipyretic role for interleukin-10 in Ips fever in mice. *American Journal of Physiology*, 27 (4):276-280 (1999).

14. OEHLER L, KOLLARS M, BOHIE B, BERER A, REITER E, LECHER K, GEISSLER K .;
Interleukin-10 inhibits burst-forming unit-erythroid growth by suppression of endogenous granulocyte-macrophage colony-stimulating factor production from T cells.
Experimental Haematology, 27 (2):217-23 (1999).

15. HOSHINO T, WINKLER-PICKETT RT, MASON AT, ORTALDO JR, YOUNG HA.;
IL-13 production by NK cells; IL-13-producing NK and T cells are present in vivo in the absence of IFN-gamma. *Journal of Immunology*, 162 (1): 51-9 (1999).

16. MEHROTRA R.I.; Interleukin 13 is secreted by human head and neck tumours and does not modulate their growth in vitro.
Indian J. Experimental Biology, 36(8): 805-7 (1998).

18. FLUCKIGER AC, BRIERE F, ZURAWSKI G, BRIDON JM, BANCHEREAU J.;
IL-13 has only a subset of IL-4 like activities in B Chronic Lymphocytic Leukaemia cells. *Immunology*, 83 (3):397-403 (1994)

19. MENTZ F, MERIE-BERAL H, DALLOUL AH; Theophylline-induced B-CLL apoptosis is partly dependent on cyclic AMP production but independent of CD38 expression and endogenous IL-10 production.
Laboratoire de Hematologie, UMR 7627, Hospital Pitie-Salpetriere, Paris, France. Leukemia 13(1) :78-84 (1999).

20. T ANGYE SG, WESTON KM, RAISON RL.; Interleukin-10 inhibits the in vivo proliferation of human activated Leukemic CD5+B-cells. *Leukemia and Lymphoma* 31(1-2) :121-30 (1998).

- 22.TRENTIN L, ZAMBELLO R, AGOSTINI C, CERUTTI A, ADAMI F, ZAM SEMENZATO G.; Expression and regulation of tumour necrosis factor, interleukin and haematopoietic growth factor receptors in B-cell chronic lymphocytic leukaemia. *Blood* 15;84(12):4249-56 (1994).
- 23.KAMPER EF, PAPAPHILIS AD, ANGELOPOULOU MK, KOREIKINA L T,SIKANTARIS M, PANGALIS GA, STAVRIDIS JC.; Serum levels of tetranectin intercellular adhesion molecule-1 and interleukin-10 in B-chronic lymphocytic leukaemia. *Clin. Biochem*:32(8):639-45 (1999)
- 24.HULKKONEN J, VILPO J, KOSKI T, HURME M.: Interleukin-1 beta,interleukin-1 receptor antagonist and interleukin-6 plasma levels and cytokine gene polymorphisms in chronic lymphocytic leukaemia: correlation with prognostic parameters. *Haematologica* 84(6):600-6 (2000)
- 25.MAVRIDIS AK, TSIARA S, MAKIS A, CHAIDOS A,CHRISTOY L, SEFERIADIS K, BOYRANTAS KL.: Interleukins, TNF-alpha and beta-2m patients with B cell chronic Lymphocytic leukaemia. *J.Exp.Clin Cancer*: 17(4):445-8 (1998)
- 27.AGUILAR-SANTELISES M, GIGLIOTTI D, OSORIO IM, SANTIAGO AD, MELLSTEDT H, JONDAL M.: Cytokine expression in B-cell in relation to disease progression and in vitro activation. *Med Oncol* 1999 Dec;16(4):289-95.
- 28.JURLANDER J, LAI CF, TAN J, CHOU CC, GEISKERCH,SCHRIBER J, BLUMENSON LE,NARULA SK, MAUMANN H, CALIGIURI MA.: Characterization of interleukin-10 receptor expression on B-cell Chronic Lymphocytic Leukemia cells. *Blood* 1997 Jun1 :89(ii):4146-52
- 29.FLUCKIGER AC, DURAND I, BANCHEREAU J: Interleukin-10 induces apoptotic cell death of B-chronic Lymphocytic Leukemia cells. *J. Exp.Med* 1994 Jan 1:179(1):91-9
- 30.CHAOYCHI N, WALLON C, GOOJARD C, TERTIAN G, RUNDENT A, CAPUT D, FERRERA P, MINTY A, VAZGUEZ A, DELFRAISSY JF.: Interleukin-13 inhibits interleukin-2-induced proliferation and protects chronic lymphocytic leukemia B cells from in vitro apoptosis. *Blood* 1996 Feb 1 : 87 (3) : 1022-9