

IL-1β ΚΑΙ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

**Ρέγκλη Αρετή*, Πολύδωρος Κωνσταντινίδης, Γκούμας Γεώργιος,
Βαρθαλίτου Χριστίνα, Μαρμαράς Νεκτάριος, Μάτσης Κωνσταντίνος**

Διεύθυνση αλληλογραφίας: *)Αναβρύτων 28, 151 24 Μαρούσι, ΕΛΛΑΣ
Τηλ. 2102824101, 6979675449, e-mail: a.regkli@yahoo.gr, regkli@hotmail.com

Περίληψη

Ασθενείς που πάσχουν από αιματολογικές κακοήθειες, λοιμώξεις ή ανοσολογικές διαταραχές αντιμετωπίζουν συχνά σοβαρό πρόβλημα εξαιτίας της ανάπτυξης αναιμίας, θρομβοπενίας ή και των δύο. Σκοπός της εργασίας αυτής είναι η μελέτη της συμπεριφοράς της IL-1b στις αιματολογικές κακοήθειες. Με τα μέχρι στιγμής δεδομένα μπορούμε να παρατηρήσουμε τα κάτωθι:

Σε όλες τις ομάδες αιματολογικών νοσημάτων που μελετήθηκαν (ΧΛΛ, MDS, MPD, non Hodgkin λέμφωμα), η IL-1b βρέθηκε σε υψηλά επίπεδα.

Στη ΧΛΛ, η IL-1b σχετίζεται θετικά με την IL-2, την IL-10 καθώς και με τη SGOT

Στα μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα, η IL-1b σχετίζεται θετικά με την IL-13 και αρνητικά με τις β2-μικροσφαιρίνη, SGOT, SGPT, γ-GT και ALP.

Στα MPD, η IL-1b σχετίζεται θετικά με την IL-13.

Στο non-Hodgkin λέμφωμα, η IL-1b βρέθηκε να σχετίζεται αρνητικά με τον αιματοκρίτη και πιθανώς να αναστέλλει την αιμοποίηση.

Summary

Patients with haematological malignancies, infectious or immunological disorders, often develop serious problems due to anaemia and thrombocytopenia. The aim of this study was to investigate the relation of IL-1b in haematological disorders with different parameters. From our results it can be concluded that:

L-1b is positively related to all the haematological diseases that we have tested.

In patients with CLL, IL-1b is positively related to IL-2, IL-10 as well as to SGOT.

In patients with MDS, IL-1b is positively related to IL-13 and negatively related to b2-microglobulin, SGOT, SGPT, γ-GT and ALP.

In patients with MPD, IL-1b is positively related to IL-13.

In patients with non-Hodgkin lymphoma, IL-1b was found negatively related to Ht and probably IL-1b inhibits haemotopoiesis

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η IL-1b είναι πολυπεπτιδίο που ασκεί ευρύ φάσμα φλεγμονωδών, μεταβολικών, αιμοποιητικών και ανοσολογικών δραστηριοτήτων. Το γονίδιο της IL-1b εδράζεται στο μακρύ σκέλος του χρωμοσώματος 2.

Η IL-1b ανήκει στην ομάδα των κυτταροκινών με επικαλυπτόμενες ιδιότητες, που περιλαμβάνει εκτός από την IL-1, τον TNF-α και την IL-6. Πολλά εμπύρηννα κύτταρα είναι ικανά να συνθέσουν IL-1. Σ' αυτά περιλαμβάνονται τα μονοκύτταρα του περιφερικού αίματος, τα ιστικά μακροφάγα, τα ουδετερόφιλα πολυμορφοπύρηννα,

τα T-λεμφοκύτταρα του αίματος τα μεταγραμμένα και φυσιολογικά B-λεμφοκύτταρα, τα κύτταρα φυσικοί φονείς (NK) κ.α.

Όσον αφορά την αλληλεπίδραση της IL-1 με άλλες κυτταροκίνες, έχει φανεί ότι η παραγωγή της IL-6 βρίσκεται κάτω από τον έλεγχο της IL-1. Ωστόσο η IL-6 καταστέλλει την παραγωγή της IL-1 που οφείλεται στη δράση της ενδοτοξίνης και του TNF. Σημαντική είναι επίσης η παρατήρηση ότι η IL-1 και η IL-6 επιδρούν συνεργικά και διεγείρουν τα κύτταρα του μυελού των οστών για αιμοποίηση. Πολλές από τις βιολογικές επιδράσεις του TNF είναι παρόμοιες με αυτές της IL-1, ιδιαίτερα μάλιστα οι μη ανοσολογικές. Τόσο η IL-1 όσο και ο TNF αυξάνουν in vivo και in vitro τα επίπεδα του CSF (28).

Ως προς τις ανοσολογικές επιδράσεις της IL-1, γνωρίζουμε ότι ενεργοποιεί τα T-λεμφοκύτταρα. Συνεργάζεται με την IL-6 για τη σύνθεση της IL-2. Αυξάνει τη σύνθεση των υποδοχέων της IL-2. Ενεργοποιεί τα B λεμφοκύτταρα μέσω της IL-6. Συνεργάζεται με την IL-4. Ενεργοποιεί τα κύτταρα φυσικού φονείς. Συνεργάζεται με την IL-2 και την IFN-γ.(29)

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Μελετήθηκαν 100 άτομα τα οποία κατετάγησαν σε 5 ομάδες .Η πρώτη ομάδα αποτελείτο από 19 άτομα (10 άνδρες και 9 γυναίκες) πάσχοντα από Μυελοδυσπλαστικό Σύνδρομο (MDS), 7 RA, 3 RARS, 6 RAEB, 2 RAEB-t , 1 CMML.

Η δεύτερη ομάδα αποτελείτο από 20 άτομα (11 άνδρες και 9 γυναίκες) πάσχοντα από Χρόνια Λεμφογενή Λευχαιμία (CLL) 11 ασθενείς ήταν κλινικά κατά Binnet στο στάδιο A, 3 στο στάδιο B και 6 στο στάδιο C.

Η τρίτη ομάδα αποτελείτο από 21 άτομα (11 άνδρες και 10 γυναίκες) πάσχοντα από Non-Hodgkin Λέμφωμα, 11 ασθενείς είχαν Λέμφωμα υψηλής κακοήθειας, 7 ενδιάμεσου κακοήθειας και 3 χαμηλής κακοήθειας .

Η τέταρτη ομάδα αποτελείτο από 19 άτομα πάσχοντα από Μυελοπερπλαστικό Σύνδρομο MPD, (10 άνδρες και 9 γυναίκες), 7 ασθενείς είχαν Ιδιοπαθή Πολυκυτταραιμία, 9 Ιδιοπαθή Θρομβοκυτταραιμία και 3 Μυελοσκλήρυνση .

Η πέμπτη ομάδα αποτελείτο από 21 υγιή άτομα (10 άνδρες και 11 γυναίκες) μέσης ηλικίας 40 ετών.

Μετρήθηκε η IL-1b του ορού με ELISA, η ηπατική και νεφρική βιοχημεία, καθώς και η γενική αίματος στους παραπάνω ασθενείς. Η στατιστική επεξεργασία έγινε στο EMΠ με τον προσδιορισμό του μη παραμετρικού κατά Spearman συντελεστή συσχέτισης .

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

1. CLL

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

X1=14,7	X2=4,4
N1=19	N2=10
$\sigma_1=8,45$	$\sigma_2=1,5980$

Χρησιμοποιήσαμε τη Spearman correlation για $N=20$ και βρήκαμε την παρακάτω

σημαντική συσχέτιση για $p < 0,05$:

Η IL-1b συσχετίζεται θετικά με την IL-2, με την IL-10 όπως και με τη SGOT.

2. NHL

Η μέση τιμή της IL-1b των ασθενών με NHL διαφέρει στατιστικά σημαντικά αυτής της υγιούς ομάδας με $p = 0,047$

X1=12,95	X2=4,4
N1=21	N2=10
$\sigma_1=14,42$	$\sigma_2=1,5980$

Χρησιμοποιήσαμε τη Spearman correlation για $N=21$ και βρήκαμε ότι για $p < 0,05$ η IL-1b συσχετίζεται αρνητικά με τον αιματοκρίτη.

3. MDS

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

X1=12,38	X2=4,4
N1=19	N2=10
$\sigma_1=8,532$	$\sigma_2=1,5980$

Χρησιμοποιήσαμε τη Spearman correlation για $N=19$ και βρήκαμε ότι για $p < 0,05$ η IL-1b συσχετίζεται θετικά με την IL-13 και αρνητικά με την β_2 μικροσφαιρίνη, SGOT, SGPT, γ -GT και ALP.

4.MPD

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

X1=14,7	X2=4,4
N1=19	N2=10
$\sigma_1=8,45$	$\sigma_2=1,5980$

Χρησιμοποιήσαμε τη Spearman correlation για $N=19$ και βρήκαμε ότι για $p < 0,05$ η IL-1b συσχετίζεται θετικά με την IL-13.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η Χρόνια Λεμφογενής Λευχαιμία (CLL) ,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. Ένα 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. Ένα 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, την 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. Στη CLL τα επίπεδα τα επίπεδα του πλάσματος της

IL-1b καθώς και IL-1ra βρέθηκαν χαμηλότερα έναντι εκείνων της υγιούς ομάδας (24), (25).

Στην παρούσα εργασία βρέθηκε ότι τα επίπεδα της IL-1b είναι στατιστικά σημαντικά υψηλότερα έναντι εκείνων της υγιούς ομάδας δεν παρουσίασαν όμως συσχέτιση με τα στάδια της νόσου. Η IL-1b βρέθηκε να συσχετίζεται θετικά με την IL-2, πράγμα που μπορεί να έχει σχέση με τη συνέργειά 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 τη SGOT.

Τα NHL είναι μονοκλωνικές λεμφοκυτταρικές διηθήσεις, με κακοήθη εξαλλαγή των λεμφοκυττάρων σε κάποιο στάδιο της διαφοροποιήσεώς τους. Περιλαμβάνουν ετερογενή κατηγορία νεοπλασιών. Κατά πλειοψηφία αφορούν τα Β-λεμφοκύτταρα με ποσοστό 80% και κατά μειοψηφία τα Τ λεμφοκύτταρα. Απαντούν κυρίως σε μεσήλικες και γέροντες, προσβάλλουν δε άτομα πιο προχωρημένης ηλικίας απ' ότι η νόσος του Hodgkin. Έχουν τάση να πρωτοεμφανίζονται σε πιο προχωρημένα στάδια απ' ότι η νόσος του Hodgkin, αλλά αυτό δε σημαίνει πάντοτε χειρότερη πρόγνωση. Διακρίνονται στα λεμφώματα Χαμηλής Ενδιαμέσου και Υψηλής κακοηθείας (9). Στα NHL βρέθηκε ότι η μέση τιμή της IL-1b διαφέρει στατιστικά σημαντικά αυτής της υγιούς ομάδας δεν συσχετίστηκε όμως με τον υποτύπο της νόσου. Η IL-1b συσχετίστηκε αρνητικά με τον αιματοκρίτη, αντίθετα απ' ότι συμβαίνει στους φυσιολογικούς ανθρώπους όπου επιδρά συνεργικά με την IL-6 διεγείροντας τα κύτταρα του μυελού των οστών για αιμοποίηση. Η ανασταλτική της επίδραση στην αιμοποίηση πιθανόν εξηγείται, καθώς η IL-1b επιτείνει πολλές από τις επιδράσεις του TNF -α, πιθανόν και την ανασταλτική του επίδραση στην αιμοποίηση σε κάποια αιματολογικά νοσήματα σύνδρομα(9),(10).

Τα Μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα είναι μια ετερογενής ομάδα κλωνικών νοσημάτων που χαρακτηρίζεται από συνδυασμούς αναιμίας, λευκοπενίας και θρομβοπενίας με σημαντική πιθανότητα εξέλιξης σε οξεία λευχαιμία.(7),(8). Οι κλινικές εκδηλώσεις των MDS ποικίλουν με προεξάρχουσα την αναιμία η οποία ποικίλει σε βαρύτητα. Τις περισσότερες φορές αντιμετωπίζεται με μεταγγίσεις. Η αναιμία συνοδεύεται από λευκοπενία ή και θρομβοπενία. Στα MDS παρατηρούνται ανοσολογικές διαταραχές. Παρατηρούνται λειτουργικές διαταραχές των Β, Τ λεμφοκυττάρων και των NK κυττάρων. Τα CD4 βοηθητικά κύτταρα είναι ελαττωμένα, ενώ τα CD8 κατασταλτικά είναι φυσιολογικά. Οι υποδοχείς των Β κυττάρων του EBV είναι ελαττωμένοι. Παρατηρείται υπογαμμασφαιριναιμία στο 13% των ασθενών, πολυκλωνική υπεργαμμασφαιριναιμία στο 13% των ασθενών και τέλος μονοκλωνική γαμμαπάθεια στο 50% των ασθενών με CMML. Αυτοαντισώματα παρατηρήθηκαν στο 22% των ασθενών με MDS και στο 50% των ασθενών με CMML. Αντιαιμοπεταλιακά αντισώματα παρατηρήθηκαν στο 46%. Τέλος το fc κλάσμα των υποδοχέων των μονοκυττάρων είναι αυξημένο. Έχει αποδειχθεί σε καλλιέργειες κυττάρων από ασθενείς

με MDS ότι προάγεται η IL-1b, η IL-6 και ο GCSF, σε μεγάλες ποσότητες. Επίσης η εξωγενής χορήγηση IL-1b προκαλεί παραγωγή IL-6 από τα ίδια κύτταρα αλλά όχι αντιστροφα. Η υποδόρια χορήγηση IL-1b, προκαλεί αύξηση των πολυμορφοκυττάρων λευκοκυττάρων του αίματος και των μονοκυττάρων του μυελού σε ασθενείς με MDS. (5). Στην παρούσα εργασία βρέθηκε ότι τα επίπεδα της IL-1β βρέθηκαν στατιστικά σημαντικά υψηλότερα έναντι εκείνων της υγιούς ομάδας δεν συσχετίστηκαν όμως με τους υποτύπους του νοσήματος. Η IL-1b συσχετίστηκε θετικά με την IL-13 και αρνητικά με την b2m SGOT, SGPT, γ-GT και ALP.

Ο ορος Μυελουπερπλαστικά εισηχθη απο τον Dameshek για να περιγράψει τέσσερις καταστάσεις με κοινά κλωνικά, μορφολογικά, παθοφυσιολογικά κλινικά γνωρίσματα δηλαδή την Χρονία Μυελογενή Λευχαιμία, την Αληθή Πολυκυτταραιμία την Ιδιοπαθή Μυελοσκλήρυνση και τέλος την Ιδιοπαθή Θρομβοκυτταραιμία.

Πρόκειται για επίκτητες διαταραχές και των τριών σειρών του μυελού, οι οποίες είναι περισσότερο ποσοτικές και λιγότερο ποιοτικές. Σ' αυτές παρατηρείται ανεξέλεγκτη διήθηση του μυελού των οστών από τα κύτταρα των τριών μυελικών σειρών, οι οποίες συμμετέχουν στη διήθηση κατ' άλλοτε άλλο ποσοστό αναλόγως του είδους του συνδρόμου. Κοινό χαρακτηριστικό των MPD είναι η υπαρχη ενδιάμεσων μορφών, η μερικές φορές παρατηρούμενη μετάπτωση του ενός στο άλλο και τέλος η συχνή τους κατάληξη σε οξεία λευχαιμία.

Από τη μελέτη των κυτταροκινών έχει βρεθεί ότι τα επίπεδα των διαλυτών υποδοχέων IL-2 σε ασθενείς με Ιδιοπαθή Πολυκυτταραιμία είναι αυξημένα(3). Επίσης ότι ο αριθμός των λεμφοκυττάρων είναι αυξημένος (2). Μετρήσεις παραγωγής IL-2 από ενεργοποίηση καλλιεργουμένων μονοκλωνικών κυττάρων επιβεβαιώνουν υπερφυσική παραγωγή IL-2 από T λεμφοκύτταρα ασθενών με Ιδιοπαθη Πολυκυτταραιμία. Στην παρούσα εργασία βρέθηκε ότι τα επίπεδα της IL-1β βρέθηκαν στατιστικά σημαντικά υψηλότερα έναντι εκείνων της υγιούς ομάδας δεν συσχετίστηκαν όμως με τον υποτυπο της νόσου. Η IL-1b συσχετίστηκε θετικά με την IL-13 .Το θέμα αυτό χρήζει περαιτέρω μελέτης.

Τα συμπεράσματα τα οποία μας επιτρέπονται να προσθέσουμε στα μέχρι στιγμής δεδομένα είναι τα κάτωθι :

Στη ΧΛΛ, η IL-1b συσχετίζεται θετικά με την IL-2, με την IL-10 όπως και με τη SGOT.

Στα MDS, η IL-1b συσχετίζεται θετικά με την IL-13 και αρνητικά με την β2 μικροσφαιρίνη , SGOT, SGPT, γ-GT και ALP.

Στα MPD, η IL-1b συσχετίζεται θετικά με την IL-13 .

Στα NHL, η IL-1b ασκεί ανασταλτική επίδραση στην αιμοποίηση, καθότι συσχετίζεται αρνητικά με τον αιματοκρίτη.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

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- α 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 I 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- γ . *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).
17. 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)
18. 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).
19. 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).
20. 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).
21. KAMPER EF, PAPAPHILIS AD, ANGELOPOULOU MK, KOREIKINA L T, SIAKANTARIS 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)
22. 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)
23. 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)
24. 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.
25. 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 Jun 1;89(ii):4146-52
26. 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

27. 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

28. MAYROMATIDIS K.: Cytokines 1992 (MONOGRAPHY).

29. ΑΝ. ΓΕΡΜΕΝΗΣ: Ιατρική Ανοσολογία. Εκδόσεις Πασχαλίδη. Αθήνα 2000.