

Αιματολογικό Τμήμα Νοσοκομείου «Παμμακάριστος»

IL-2 και αιματολογικά νοσήματα

Dr ΡΕΓΚΛΗ ΑΡΕΤΗ, βιολόγος

Η αναιμία και η θρομβοπενία των ασθενών που πάσχουν από αιματολογικές κακοήθειες, οι συχνές λοιμώξεις που αντιμετωπίζουν και τέλος οι ανοσολογικές διαταραχές, αποτελούν σοβαρό πρόβλημα για τους παραπάνω ασθενείς. Σκοπός της εργασίας αυτής, είναι η μελέτη της IL-2 στις αιματολογικές κακοήθειες, γιατί βρέθηκε ότι συμμετέχει στη δημιουργία των παραπάνω προβλημάτων. Τα συμπεράσματα τα οποία μας επιτρέπονται να προσθέσουμε στα μέχρι στιγμής δεδομένα είναι τα κάτωθι:

Στη ΧΛΛ, η IL-2 συσχετίζεται θετικά με την IL-10, όπως και με την ουρία και την κρεατινίνη, (πιθανή θετική συμμετοχή της IL-2 στη νεφρική λειτουργία).

Στα MDS, η IL-2 συσχετίζεται θετικά με την IL-6 και με την ουρία και την κρεατινίνη, (πιθανή θετική συμμετοχή της IL-2 στη νεφρική λειτουργία).

Στα MPD, η IL-2 συσχετίζεται θετικά με την αιμοσφαιρίνη, (πιθανή θετική συμμετοχή της IL-2 στην αιμοποίηση).

Στα NHL, η IL-2 συσχετίζεται αρνητικά με τα λευκά αιμοσφαίρια και την κρεατινίνη και θετικά με τα αιμοπετάλια (πιθανή θετική συμμετοχή της IL-2 στην παραγωγή αιμοπεταλίων).

Εισαγωγή

Ιντερλευκίνη-2 (IL-2)

Η IL-2 αποτελεί μόριο κεντρικής σημασίας, το οποίο συμμετέχει σαν

μεσολαβητής στην ενεργοποίηση των ανοσολογικών κυττάρων και στους μηχανισμούς αλληλεπίδρασης. Είναι μιτογόνος κυτταροκίνη, προκαλεί in vitro υπερπλασία των T-λεμφοκυττάρων και βοηθά τα αντιγόνα να διεγείρουν εντονότερα τα T-λεμφοκύτταρα, έτσι ώστε να επιτείνεται ο πολλαπλασιασμός τους. Αρχικά μάλιστα ονομάστηκε αυξητικός παράγοντας των T-λεμφοκυττάρων.

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 κεντρικό ρόλο στην υπερπλασία των δραστικών T-λεμφοκυττάρων. Είναι γλυκοζυλιωμένη πρωτεΐνη, της οποίας το υδατανθρακικό στοιχείο δε φαίνεται να παίζει ρόλο στη δραστηριότητά της, αφού η ανασυνδυσμένη IL-2, είναι εξ ίσου αποτελεσματική στη διέγερση των T-λεμφοκυττάρων για υπερπλασία.

Τα T λεμφοκύτταρα, μετά την ενεργοποίησή τους αρχικά παρουσιάζουν στην επιφάνειά τους υποδοχείς της ιντερλευκίνης-2, οι οποίοι έχουν σημαντικού βαθμού συγγένεια με την ίδια κυτοκίνη. Στη συνέχεια, διαπιστώνονται διαλυτοί υποδοχείς της στο καλλιεργητικό υλικό. Η χρήση της ανασυνδυσμένης ιντερλευκίνης -2(r IL-2) βοήθησε στην αναγνώριση ενός ειδικού υποδοχέα της κυτταροκίνης 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 των ενεργοποιημένων

λεμφοκυττάρων, ο οποίος όμως έχει μικρή συγγένεια με τη κυτταροκίνη αυτή. Πράγματι η απελευθέρωση των διαλυτών υποδοχών της IL-2 φαίνεται να αποτελεί χαρακτηριστικό δείκτη ενεργοποίησης των T-λεμφοκυττάρων. Οι υποδοχείς αυτοί φαίνεται να παίζουν ρυθμιστικό ρόλο στη φυσιολογική ή μη αύξηση των κυττάρων.

Σήμερα πλέον έχει προσδιορισθεί η σειρά των νουκλεοτιδίων του γονιδίου της IL-2, όπως και η διαδοχή των αμινοξέων του μορίου της. Ο υπεύθυνος γόνος όσον αφορά την παραγωγή των υποδοχών της IL-2 στον άνθρωπο εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 10.

Η σύνθεση της IL-2 αναστέλλεται από τη δράση των γλυκοκορτικοειδών και της κυκλοσπορίνης. Η IL-1 αυξάνει την παραγωγή της, η δε ανασταλτική επίδραση των γλυκοκορτικοειδών στην παραγωγή της IL-2, πιθανολογείται ότι οφείλεται στην αναστολή της IL-1 από αυτά. Όσον αφορά την κυκλοσπορίνη, η επίδρασή της στο ανοσολογικό σύστημα έχει άμεση σχέση με τη μείωση της μεταγραφής του m-RNA της IL-2.

Όσον αφορά τη μειωμένη παραγωγή της IL-2, IN VITRO, αυτή θεωρείται ότι οφείλεται α) στην ανικανότητα των μακροφάγων να παράγουν IL-1,β) στην ανικανότητα των T-λεμφοκυττάρων να παράγουν μιτογόνα, γ) στην πρωτοπαθή ανικανότητα των T λεμφοκυττάρων να συνθέσουν ή να εκκρίνουν IL-2, δ) στην αύξηση του αριθμού των T λεμφοκυττάρων, τα οποία ενεργοποιούνται να εκκρίνουν κυτταροκίνες άλλες από την IL-2 και ε) στην ανασταλτική επίδραση των μακροφάγων ή των T-λεμφοκυττάρων πάνω στην παραγωγή της IL-2.

Η ιντερλευκίνη-2 είναι γνωστό ότι αποτελεί κυττα-

ροκίνη που είναι απαραίτητη για την υπερπλασία των Τ-λεμφοκυττάρων. Η δράση της επιτυγχάνεται μετά από σύνδεσή της με τους κυτταρικούς υποδοχείς της, που υπάρχουν στην επιφάνεια των κυττάρων αυτών. Η παραγωγή των υποδοχέων της διεγείρεται από την ενεργοποίηση των Τ-λεμφοκυττάρων και φυσικά τα επίπεδα τους στον ορό αποτελούν δείκτη της κυτταρικής ανοσίας.

Η IL-2 ασκεί ποικίλες επιδράσεις διαμέσου των ειδικών αυτών υποδοχέων, που υπάρχουν πάνω στην επιφάνεια των θυμοκυττάρων των ενεργοποιημένων Τ- και Β-λεμφοκυττάρων, των κυττάρων φυσικών φονέων, των ολιγοδενδρογλοιακών κυττάρων και των ενδοθηλιακών κυττάρων. Και οι τρεις λειτουργικές μορφές των Τ λεμφοκυττάρων (Th, Tc, Ts) μπορούν να εμφανίσουν υποδοχείς της IL-2 και να υπερπλαστούν από την επίδρασή της. Δεν είναι ξεκάθαρο εάν ένα οποιοδήποτε Τ-λεμφοκύτταρο μπορεί να παράγει IL-2 και ταυτόχρονα να απαντά σε αυτή ή εάν παραγωγή και απάντηση στη κυτταροκίνη αυτή, περιορίζεται σε μερικές φάσεις του κυτταρικού κύκλου.

Η IL-2 αυξάνει τη δράση των κυττάρων φυσικών φονέων. Στα Β-λεμφοκύτταρα που φέρουν υποδοχείς της IL-2 στην επιφάνειά τους μετά από αντιγονική διέγερση, η IL-2 διεγείρει την αύξηση (υπερπλασία) και παράλληλα την παραγωγή αντισωμάτων.

Οι υποδοχείς της IL-2 εκφράζονται πάνω στην επιφάνεια των Τ-λεμφοκυττάρων, παροδικά, μετά από ενεργοποίηση από αντιγόνο.

Για να εμφανιστούν και πάλι στην επιφάνεια των κυττάρων χρειάζονται εκ νέου διέγερσή τους από αντιγόνο. Αυτός είναι ο λόγος που η δράση της IL-2 περιορίζεται από τους διαθέσιμους υποδοχείς της IL-2, αφού η πυκνότητα των τελευταίων εξαρτάται από τη διέγερση των αντιστοιχών κυττάρων από το αντιγόνο.

Έχουν παρασκευαστεί μονοκλωνικά αντισώματα τα οποία αντιδρούν με υποδοχείς της IL-2, όπως επίσης και ένα μονοκλωνικό αντίσωμα ειδικό για τα ενεργοποιημένα Τ-λεμφοκύτταρα ανθρώπων (anti-Tac), το οποίο έχει σαν στόχο να δεσμεύει τους υποδοχείς της IL-2. Αυτά τα μονοκλωνικά αντισώματα έχουν χρησιμοποιηθεί για την απομόνωση και τον χαρακτηρισμό των υποδοχέων της IL-2 στην επιφάνεια των κυττάρων. Από το γεγονός όμως ότι οι δύο μορφές υποδοχέων που αναφέρθηκαν είναι αντιγονικά όμοιες, φαίνεται ότι μια πρωτεΐνη (κυτταροκίνη) μπορεί να εκφρασθεί με διαφορετικούς τρόπους.

Η IL-2 χρησιμοποιήθηκε στην ανοσοθεραπεία των κακοήθων νοσημάτων. Η κύρια παρενέργειά της είναι η πρόκληση αυξημένης διαβατότητας του τοιχώματος των τριχοειδών (leaking syndrome), με αποτέλεσμα την διαφυγή υγρού από τα τριχοειδή στον διάμεσο χώρο⁴.

Υλικό και μέθοδοι

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 Α, 3 στο στάδιο Β 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 Μυελουπερπλαστικό 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 EMP με τον προσδιορισμό του μη παραμετρικού κατά Spearman συντελεστή συσχέτισης.

Αποτελέσματα

1. CLL

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

$X1=101,99$ $X2=18,035$

$N1=19$ $N2=10$

$\sigma1=11,91$ $\sigma2=12,046$

Χρησιμοποιήσαμε τη Spearman correlation για $N=20$ και βρήκαμε την παρακάτω σημαντική συσχέτιση για $p<0,05$:

Η IL-2 συσχετίζεται θετικά με την IL-10, όπως και με την ουρία και την κρεατινίνη.

2. NHL

Η μέση τιμή της IL-2 των ασθενών με NHL διαφέρει στατιστικά σημαντικά αυτής της υγιούς ομάδας με $p=0,028$

$X1=41,79$ $X2=18,035$

$N1=21$ $N2=10$

$\sigma1=30,53$ $\sigma2=12,046$

Χρησιμοποιήσαμε τη Spearman correlation για $N=21$ και βρήκαμε ότι για $p<0,05$ η IL-2 συσχετίζεται αρνητικά με τα λευκά αιμοσφαίρια και την κρεατινίνη και θετικά με τα αιμοπετάλια.

3. MDS

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

$X1=74,36$ $X2=18,035$

$N1=19$ $N2=10$

$\sigma1=53,02$ $\sigma2=12,046$

Χρησιμοποιήσαμε τη Spearman correlation για $N=19$ και βρήκαμε ότι για $p<0,05$ η IL-2 συσχετίζεται θετικά με την IL-6, με την ουρία και την κρεατινίνη.

4. MPD

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

$X_1=21,57$ $X_2=18,035$

$N_1=19$ $N_2=10$

$\sigma_1=37,55$ $\sigma_2=12,046$

Επίσης τα επίπεδα της IL-2 των ασθενών με Ιδιοπαθή Πολυκυτταραιμία βρέθηκαν στατιστικά σημαντικά υψηλότερα έναντι εκείνων με Ιδιοπαθή Θρομβοκυτταραιμία και Μυελοσκλήρυνση (13,86 vs 8,88 vs 5,5)

Χρησιμοποιήσαμε τη Spearman correlation για $N=19$ και βρήκαμε ότι για $p<0,05$ η IL-2 συσχετίζεται θετικά με την αιμοσφαιρίνη.

Συζήτηση

Η Χρονία 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, τη σπληνομεγαλία, τις αυξημένες τιμές της b_2-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. Η IL-2 είναι ένα πολυπεπτιδίο, το οποίο παράγεται από ενεργοποιημένα T-λεμφοκύτταρα μέσα σε μία ώρα από τη διέγερσή τους από ποικίλα αντιγόνα και παίζει κεντρικό ρόλο στην υπερπλασία των δραστικών 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.

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. Η χρήση της ανασυνδυασμένης ιντερλευκίνης 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 των ενεργοποιημένων λεμφοκυττάρων, ο οποίος όμως έχει μικρή συγγένεια με την κυτοκίνη αυτή. Πράγματι η απελευθέρωση των διαλυτών υποδοχέων της IL-2 φαίνεται να αποτελεί χαρακτηριστικό δείκτη ενεργοποίησης των T-λεμφοκυττάρων. Οι υποδοχείς αυτοί φαίνεται να παίζουν σημαντικό ρόλο στη φυσιολογική ή μη αύξηση των κυττάρων.

Στην παρούσα εργασία βρέθηκε ότι τα επίπεδα της IL-2 είναι στατιστικά σημαντικά υψηλότερα έναντι εκείνων της υγιούς ομάδας δεν παρουσίασαν όμως συσχέτιση με τα στάδια της νόσου. Επίσης βρέθηκε να σχετίζονται θετικά ως προς την ουρία και κρεατινίνη.

Τα NHL είναι μονοκλωνικές λεμφοκυτταρικές διηθήσεις, με κακοήθη εξαλλαγή των λεμφοκυττάρων σε κάποιο στάδιο της διαφοροποίησής 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' ό τι η νόσος του Hodgkin. Έχουν τάση να πρωτοεμφανίζονται σε πιο προχωρημένα στάδια από ότι η νόσος του Hodgkin, αλλά αυτό δε σημαίνει πάντοτε χειρότερη πρόγνωση. Διακρίνονται στα λεμφώματα Χαμηλής Ενδιαμέσου και Υψηλής κακοηθείας⁹.

Στα NHL βρέθηκε ότι η μέση τιμή της IL-2 διαφέρει στατιστικά σημαντικά αυτής της υγιούς ομάδας δεν συσχετίστηκε όμως με τον υποτύπο της νόσου. Η διαταραχή της κυτταρικής ανοσίας φαίνεται ότι είναι το αποτέλεσμα της υπερλειειτουργικότητας των κατασταλτικών T-λεμφοκυττάρων και ελαττωμένης παραγωγής IL-2. Η IL-2 συσχετίστηκε αρνητικά με τα λευκά αιμοσφαίρια. Επίσης συσχετίστηκε αρνητικά με την κρεατινίνη (αντίθετο εύρημα στη ΧΛΛ) και θετικά με τα αιμοπετάλια. Τα επίπεδα των διαλυτών υποδοχέων της IL-2 ευρέθησαν αυξημένα σε ασθενείς με διαγνωσμένο NHL ειδικότερα στα στάδια III και IV^{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 ΝΚ κυττάρων.

Τα CD4 βοηθητικά κύτταρα είναι ελαττωμένα, ενώ τα CD8 κατασταλτικά είναι φυσιολογικά.

Οι υποδοχείς των Β κυττάρων του EBV είναι ελαττωμένοι. Παρατηρείται υπογαμμασφαιραιμία στο 13% των ασθενών, πολυκλωνική υπεργαμμασφαιρι-

ναιμία στο 13% των ασθενών και τέλος μονοκλωνική γαμμαπάθεια στο 50% των ασθενών με CMML (υποτύπος MDS).

Αυτοαντισώματα παρατηρήθηκαν στο 22% των ασθενών με MDS και στο 50% των ασθενών με CMML.

Αντιαμοπεταλιακά αντισώματα παρατηρήθηκαν στο 46% των ασθενών με MDS. Τέλος το fc κλάσμα των υποδοχέων των μονοκυττάρων είναι αυξημένο.

Όταν χρησιμοποιείται IL-2 θεραπευτικά παρατηρείται πολλαπλασιασμός και δραστηριοποίηση των NK και LAK κυττάρων. Η αντίδραση των ασθενών στη θεραπεία με ιντερλευκίνη-2 είναι ετερογενής. Αυτοί που έχουν κάποιο υποτύπο μυελοδυσπλαστικού, ώστε να έχουν καλή πρόβλεψη, ίσως είναι πιο εύκολο να ανταποκριθούν στη θεραπεία με ιντερλευκίνη-2. Η χορήγηση σε 17 ασθενείς με MDS, τύπου Ανθεκτικής Αναιμίας με υπέρ-ορθό και υποπλαστικό μυελό, είχε ως αποτέλεσμα σημαντική αιματολογική ανταπόκριση στο 82% των ασθενών. Η κυκλοσπορίνη αναστέλλει τη σύνθεση ή και την απελευθέρωση της IL-2 από τα T-βοηθητικά λεμφοκύτταρα, με αποτέλεσμα αναστολή του πολλαπλασιασμού των T-βοηθητικών και κατασταλτικών κυττάρων και την αναστολή της ενεργοποίησης των B-λεμφοκυττάρων. Η IL-2 είναι μια κυτοκίνη που ενεργοποιεί τα T-κυτταροτοξικά λεμφοκύτταρα και τα NK κύτταρα, προκαλώντας υπερπλαστική αντίδραση αφ ενός και αφ' ετέρου ενίσχυση των κυτταροτοξικών / κυτταρολυτικών λειτουργιών. In vitro μελέτες έχουν δείξει ότι τα κύτταρα αυτά, ενεργοποιούμενα από την IL-2, αποκτούν σημαντική κυτταροτοξική δράση εναντίον του δυσπλαστικού λευχαιμικού κλώνου (Graft Versus leukemia δράση). Μολονότι υπάρχει ετερογένεια στα αποτελέσματα των In vitro μελετών και στον μηχανισμό δράσης της, φαίνεται, ότι η μέγιστη αντιλευχαιμική δράση της IL-2 σε In vitro μοντέλα πάντοτε, εμφανίζεται μετά 6-7 ημέρες και στο υπερκείμενο ανιχνεύονται σε υψηλές συγκεντρώσεις κυτοκίνες όπως ο TNF- α , IFN γ και IL-6.

Στη παρούσα εργασία βρέθηκε ότι τα επίπεδα της IL-2 βρέθηκαν στατιστικά σημαντικά υψηλότερα έναντι εκείνων της υγιούς ομάδας δεν συσχετίστηκαν όμως με τους υποτύπους του νοσήματος. Η IL-2 συσχετίζεται θετικά με την IL-6 και με την ουρία και την κρεατινίνη.

Ο όρος Μυελουπερπλαστικά εισήχθη από τον Dameshek για να περιγράψει τέσσερις καταστάσεις με κοινά κλινικά, μορφολογικά, παθοφυσιολογικά κλινικά γνωρίσματα δηλαδή την Χρόνια 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 ύπαρξη 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 αυξημένα³.

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 Ιδιοπαθή Πολυκυτταραιμία.

Στη παρούσα εργασία βρέθηκε ότι τα επίπεδα της IL-2 βρέθηκαν στατιστικά σημαντικά υψηλότερα έναντι εκείνων της υγιούς ομάδας δεν συσχετίστηκαν όμως με τον υποτύπο της νόσου.

Στη ΧΛΛ, η IL-2 συσχετίζεται θετικά με την IL-10, όπως και με την ουρία και την κρεατινίνη, (πιθανή θετική συμμετοχή της IL-2 στη νεφρική λειτουργία).

Στα MDS, η IL-2 συσχετίζεται θετικά με την IL-6 και με την ουρία και την κρεατινίνη, (πιθανή θετική συμμετοχή της IL-2 στη νεφρική λειτουργία).

Στα MPD, η IL-2 συσχετίζεται θετικά με την αιμοσφαιρίνη, (πιθανή θετική συμμετοχή της IL-2 στην αιμοποίηση).

Στα NHL, η IL-2 συσχετίζεται αρνητικά με τα λευκά αιμοσφαίρια και την κρεατινίνη και θετικά με τα αιμοπετάλια (πιθανή θετική συμμετοχή της IL-2 στην παραγωγή αιμοπεταλίων).

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- KAPP U, YEH WC, et al. IL-13 is secreted by the cells and stimulates the growth of Hodgkin and Reed-Stenberg cells. *J. Experiment* 1999. Jun 21; 189(12): 1939-46.
- RUEDA F, REMACHA A, MARTI F, PINOL G, SOLER J, GUANABENS C, GIMFERRER E; Different lymphocyte activity in patients with polycythaemia vera versus secondary polycythemia and healthy blood donors. *Aematologica*, 83(1) 31-4/1990.
- PAUL CC, BAUMANN MA; Impaired interleukin-2 production by T - Lymphocytes in polycythemia vera. *J. of C. Laboratory Analysis*, 3(2)84-7/1989
- WETZELER M, KURZROCK R, ESTROV Z, ESTEY: Cytokine expression in adherent layers from patients with myelodysplastic syndrome and acute myelogenous leukemia. *Leukemia from patients with myelodysplastic syndrome and acute myelogenous. Leukemia Research*, 19(1)23-34/1995 Jan.
- 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 syndrom. *Clinica and Laboratory Haematology*/19/3(197-201)/1997.
- 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.
- OGATA K, YOKOSE N, NOMURA T; Interleukin therapy for myelodysplastic syndrome: does it work?... *Leykaemia and Lymphoma*, 17(5-6)411-5/1995 May.
- The role of hemopoietic growth factors in the treatment of myelodysplastic syndromes. *International Journal of Pediatric Haematology. Oncology*/4/3(231-238)/1997.
- 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 Aug.
- STASI R, ZINZANI PL, GAALIENI I, LAUTA VM, DAMASIO E, DISPENZA E; Prognostic value of serum IL-10 and soluble IL-2

- receptor levels in aggressive non-Hodgkin's Lymphoma. *B. J. of Haematology*, 88(4):770-7, 1994 D.
11. 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 (6-70607 - 13/1992 JUN-JUL).
 12. IEON LR, KOZAK W, RUDOLPH K, KLUGER MJ.; An antipyretic role for interleukin-10 in Ips fever in mice. *American Journal of physiology*, 276 (1 pt 2)/1999 Jan
 13. OEHLER L, KOLLARS M, BOHIE B, BERER A, REITER E, LECHER K, GEISLER K.; Interleukin-10 inhibits burst-forming unit-erythroid growth by suppression of endogenous granulocyte-macrophage colony-stimulating factor production from T cells. *Experimental Hematology*, 27 (2):217-23 1999 Fed.
 14. 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 Jan 1.
 15. MEHROTRA R.I.; Interleukin 13 is secreted by human head and neck tumours and does not modulate their growth in vitro. *Indian Journal of Experimental Biology*, 36(8):805-7/1998 Aug.
 16. 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* 1994 Nov, 83 (3);397-403
 17. 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* 1999 Jan; 13(1):78-84.
 18. T ANGYE SG, WESTON KM, RAISON RL.; Interleukin-10 inhibits the in vivo proliferation of human activated Leukemic CD5+B-cells . *Leuk Lymphoma* 1998 Sep; 31(1-2);121-30
 19. TRENTIN L, ZAMBELLO R, AGOSTINI C, CERUTTI A, ADAMI F, ZAM SEMENZATO G.; Expression and regulation of tumor necrosis factor, interleukin and hematopoietic growth factor receptors in B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1994 Dec 15;84(12);4249-56
 20. 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 leukemia. *Clin. Biochem* 1999 Nov; 32(8):639-45
 21. HULKONEN 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 leukemia:correlation with prognostic parameters *Haematologica* 2000 Jun; 84(6):600-6
 22. 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 leukemia. *J. Exp. Clin. Cancer* 1998 Dec; 17(4):445-8
 23. 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.
 24. 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
 25. 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
 26. 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
 27. LI D, LI G, WANG B.: IL-10 and IL-13 inhibit proinflammatory cytokine-induced ceramide product through the activation of phosphatidylinositol -3- kinase. *J. Neurochem*, 2000 Aug, 75(2): 576-82
 28. K. MAYROMATIDHS. CYTOKINES. 1992 (MONOGRAPHY).
 29. AN. ΓΕΡΜΕΝΗΣ. ΙΑΤΡΙΚΗ ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΑ. ΕΚΔΟΣΕΙΣ ΠΑΣΧΑΛΙΔΗ. ΑΘΗΝΑ 2000.

