

Κυτταροκίνες και NON-HODGKIN Λέμφωμα

Ρέγκλη Αρετή*, Κωνσταντίνος Πολύδωρος, Μαρμαράς Νεκτάριος,
Μάτσης Κωνσταντίνος.

*Διεύθυνση αλληλογραφίας: Αναβρύτων 28,151 24 Μαρούσι,Ελλάς
Τηλέφωνα:.,2102824101,6979 675449,
e-mail:a.regkli@yahoo.gr.a_regkli@hotmail.com

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Τα non-Hodgkin λεμφώματα είναι νεοπλασμάτα ανοσοκυττάρων, τα οποία αναπτύσσονται σαν συμπαγείς πρωτοπαθείς όγκοι κυρίως στους λεμφαδένες, σπανιότερα δε στο σπλήνα ή σε άλλα όργανα που περιέχουν λεμφικό ιστό. Αναιμία εμφανίζεται στο πλαίσιο της χρόνιας νόσου, χωρίς όμως να αποκλείεται η επιδείνωση από υπερσπληνισμό, ή από ανάπτυξη αυτοάνοσης αιμολυτικής αναιμίας. Επίσης επί αναπτύξεως υπερσπληνισμού αναπτύσσεται και θρομβοπενία. Κυτταρογενετικές Μελέτες, ανοσοφαινότυπος λεμφοκυττάρων και μοριακή βιολογία προστέθηκαν στην έρευνα και στην κλινική μελέτη τα τελευταία χρόνια. Στα πλαίσια αυτά μελετήθηκαν οι κυτταροκίνες του ορού TNF-a, IL-1b, IL-2, IL-6, IL-10 και IL-13 σε 21 ασθενείς με NHL και η πιθανή σχέση τους με την αιμοποίηση. Επιπλέον μελετήθηκε η συσχέτιση των κυτταροκινών με τον ιστολογικό τύπο των NHL. Τα συμπεράσματα τα οποία μας επιτρέπεται να προσθέσουμε στα μέχρι στιγμής δεδομένα είναι ότι πιθανόν η IL-1b και η IL-13 ασκούν ανασταλτική επίδραση στην αιμοποίηση και ότι η IL-2 και η IL-10 πιθανόν να ασκούν θετική επίδραση στην παραγωγή αιμοπεταλίων. Επίσης η IL-13 βρέθηκε υψηλότερη στα χαμηλής κακοήθειας λεμφώματα σε σύγκριση με τα ενδιάμεσα και υψηλής κακοήθειας.

SUMMARY

Non-Hodgkin's lymphomas (NHL) are neoplastic (malignant) transformation of normal lymphoid cells which reside predominantly in lymphoid tissues, mostly in lymph nodes and rarely in spleen and other organs with lymphoid tissues. Anaemia in NHL appears as chronic disease anaemia, but it is possible to be developed due to hypersplenism or as autoimmune haemolytic anaemia. Thrombopenia can also be developed due to hypersplenism. Cytogenetics, molecular biology and lymphocytes immunophenotype were added in clinical research during the last years. The above mentioned methods helped us to investigate the serum cytokines TNF-a, IL-1b, IL-2, IL-6, IL-10 και IL-13 in 21 patients with NHL and their relation with haematopoiesis. In addition we investigated the correlation of cytokines with the histological type of NHL.

From our results it can be concluded that it is possible IL-1b and IL-13 to inhibit haematopoiesis and that IL-2 and IL-10 are positively related to platelets production. Additionally IL-13 has founded raised in low grade malignancy compared to middle and high graded malignancy.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

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' ότι η νόσος του Hodgkin. Έχουν τάση να πρωτοδιαγιγνώσκονται 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. Στα πλαίσια αυτά μελετήθηκαν οι κυτταροκίνες του ορού (TNF-α, IL-b, IL-2, IL-6, IL-10 και IL-13) σε 21 ασθενείς με NHL για να δούμε επίσης αν συσχετίζονται με το στάδιο της νόσου και αν οντως αποτελούν δείκτες όγκου.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Μελετήθηκαν 31 άτομα τα οποία κατετάγησαν σε 2 ομάδες. Η 1η ομάδα αποτελείται από 21 άτομα πάσχοντα από NHL και η 2η από 10 άτομα << υγιείς μάρτυρες >>. Μετρήθηκαν οι κυτταροκίνες του ορού με ELISA (TNF-α, 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-α των ασθενών με NHL διαφέρει στατιστικά σημαντικά αυτής της υγιούς ομάδας με $p=0,000$

$x_1=11,88$	$x_2=2,682$
$N_1=21$	$N_2=20$
$\sigma_1=9,05$	$\sigma_2=0,8032$

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

$x_1=12,95$	$x_2=4,4$
$N_1=21$	$N_2=10$
$\sigma_1=14,42$	$\sigma_2=1,5980$

Η μέση τιμή της IL-1b των υψηλής κακοηθείας NHL είναι στατιστικά σημαντικά υψηλότερη εκείνης των ενδιαμέσου κακοηθείας όπως και εκείνης των χαμηλής κακοηθείας με $p=0,028$.

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

x1=41,79	x2=18,035
N1=21	N2=10
σ1=30,53	σ2=12,046

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

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

x1=11,47	x2=8,049
N1=21	N2=10
σ1=6,67	σ2=0,9146

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

x1=6,02	x2=0,567
N1=21	N2=10
σ1=4,89	σ2=0,1353

Η μέση τιμή της IL-13 των χαμηλής κακοηθείας NHL είναι στατιστικά σημαντικά υψηλότερη εκείνης των ενδιάμεσου κακοηθείας όπως και εκείνης των υψηλής κακοηθείας με $p=0,039$.

Χρησιμοποιήσαμε τη Spearman correlation για $N=21$ και βρήκαμε τις παρακάτω σημαντικές συσχετίσεις για $p<0,05$. -Η IL-1b συσχετίζεται αρνητικά με τον αιματοκρίτη. -Η IL-2 συσχετίζεται θετικά με τα αιμοπετάλια, και αρνητικά με τα λευκά αιμοσφαίρια και την κρεατινίνη -Η IL-6 συσχετίζεται αρνητικά με την SGOT,SGPT,γ-GT και LDH. -Η IL-10 συσχετίζεται θετικά με τα αιμοπετάλια -Η IL-13 συσχετίζεται αρνητικά με την αιμοσφαιρίνη.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

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' ότι η νόσος του Hodgkin. Έχουν τάση να πρωτοδιαγιγνώσκονται σε πιο προχωρημένα στάδια απ' ότι η νόσος του Hodgkin, αλλά αυτό δε σημαίνει πάντοτε χειρότερη πρόγνωση. Τα εργαστηρικά ευρήματα από το αίμα ποικίλουν. Κοκκιοκυττάρωση παρατηρείται στο 1/3 των περιπτώσεων, ενώ ηωσινοφιλία μόνο στο 10%. Κατά τα αρχικά στάδια της νόσου ο απόλυτος αριθμός των λεμφοκυττάρων του αίματος είναι φυσιολογικός κατά την εξέλιξη όμως της νόσου, μάλιστα δε στο λεμφοπενικό ιστολογικό τύπο κυρίως παρατηρείται λεμφοκυτταροπενία. Συναφής προς την λεμφοκυτταροπενία είναι η έκπτωση της κυτταρικής ανοσίας, καταλήγουσα στα προχωρημένα στάδια της νόσου σε ανεργία ως προς την βραδεία υπερευαισθησία, ελεγχόμενη με την ενδοδερμική έγχυση

φυματίνης. Η διαταραχή της κυτταρικής ανοσίας φαίνεται ότι είναι το αποτέλεσμα της υπερλειειτουργικότητας των κατασταλτικών T-λεμφοκυττάρων και της ελαττωμένης παραγωγής της IL-2. Αναιμία εμφανίζεται στο πλαίσιο της χρόνιας νόσου, χωρίς όμως να αποκλείεται η επιδείνωσή της από υπερσπληνισμό, ή από την ανάπτυξη αυτοάνοσης αιμολυτικής αναιμίας. Επίσης επί αναπτύξεως υπερσπληνισμού αναπτύσσεται θρομβοπενία. Κυτταρογενετικές μελέτες, Ανοσοφαινότυπος λεμφοκυττάρων, Μοριακή Βιολογία προσετέθησαν στην έρευνα και κλινική τα τελευταία χρόνια. Στα πλαίσια αυτά μελετήθηκε ομάδα κυτταροκινών του ορού: TNF-a, IL-b, IL-2, IL-6, IL-10 και IL-13 σε 21 ασθενείς με NHL για να εξηγηθεί κατά πόσο συσχετίζονται με την αιμοποίηση, και την αναιμία, που παρουσιάζουν αρκετοί ασθενείς. Ακόμη η πιθανή τους σχέση με τις λοιμώξεις και τις ανοσολογικές διαταραχές που παρουσιάζουν οι ασθενείς αυτοί. Η αυξημένη παρουσία του TNF-a και του διαλυτού υποδοχέα του συνδυάστηκε με νόσο κακής πρόγνωσης και παράλληλα με αυξημένες τιμές LDH, b2m, CRP, στάδιο νόσου III, IV, επίπεδα Hb < 12gr/dl, B συμπτώματα και υποαλβουμιναιμία. (1) Τα επίπεδα ορού του TNF-a βρέθηκαν ψηλά στους ασθενείς με NHL κατά τη διάγνωση και συσχετίστηκαν με το στάδιο κατά Ann Arbor, με τη μάζα του όγκου, όπως και με τα B συμπτώματα, αλλά όχι με την LDH ή με τη b2m (1). Επίσης η επιβίωση των ασθενών με υψηλά επίπεδα TNF-a υπήρξε μικρότερη έναντι εκείνων με χαμηλά επίπεδα TNF-a (27). Τα επίπεδα των :IL-2, sIL-2R, IL-6, IL-8 εκτός του TNF-a βρέθηκαν υψηλότερα κατά τη διάγνωση ή και κατά την υποτροπή ασθενών με NHL σε σχέση με εκείνα της υγιούς ομάδας. Τα επίπεδα της IL-2 καθώς και των sIL-2r συσχετίστηκαν με το κλινικό στάδιο και βρέθηκαν σημαντικά υψηλότερα σε ασθενείς σταδίων III ή IV. Επίσης η αύξηση των sIL-2r συσχετίστηκε με τη μάζα του όγκου. Τα επίπεδα της IL-6 υπήρξαν υψηλότερα σε ασθενείς με B συμπτώματα αλλά δεν συσχετίστηκαν με το στάδιο της νόσου. (10, 11, 13) Στην παρούσα εργασία βρέθηκε ότι τα επίπεδα ορού του TNF-a είναι στατιστικά σημαντικά υψηλότερα έναντι εκείνων της υγιούς ομάδας, δεν συσχετίζονται όμως με τον υποτύπο της νόσου. Η IL-1b και η IL-6 επιδρούν συνεργικά και διεγείρουν τα κύτταρα του μυελού των οστών για αιμοποίηση (27). Στην παρούσα εργασία βρέθηκε ότι η μέση τιμή της IL-1b των ασθενών με NHL διαφέρει στατιστικά σημαντικά αυτής της υγιούς ομάδας, δεν συσχετίστηκε όμως με τον υποτύπο της νόσου. Επίσης βρέθηκε ότι η μέση τιμή της IL-2 των ασθενών με NHL διαφέρει στατιστικά σημαντικά αυτής της υγιούς ομάδας, δεν συσχετίστηκε όμως με τον υποτύπο της νόσου. Η IL-1b συσχετίστηκε αρνητικά με τον αιματοκρίτη, αντίθετα από ότι συμβαίνει στους φυσιολογικούς ανθρώπους, όπου επιδρά συνεργικά με την IL-6, διεγείροντας τα κύτταρα του μυελού των οστών για αιμοποίηση (συνεπώς ασκεί ανασταλτική επίδραση στην αιμοποίηση καθότι η IL-1b επιτείνει πολλές από τις επιδράσεις του TNF-a πιθανόν και την ανασταλτική επίδραση στην αιμοποίηση) (24, 25). Το γεγονός ότι η μέση τιμή της IL-1b βρέθηκε αυξημένη στα υψηλής κακοήθειας NHL έναντι εκείνης των ενδιαμέσου και χαμηλής κακοήθειας είναι λογικό καθότι τα υψηλής κακοήθειας λεμφώματα εμφανίζουν μακροχρόνια, μεγαλύτερη αναιμία σε σχέση με τους άλλους ιστολογικούς τύπους, στα πλαίσια της ανασταλτικής δραστηριότητας της IL-1b στην αιμοποίηση. Η IL-2 συσχετίστηκε αρνητικά με τα λευκά αιμοσφαίρια. Επίσης συσχετίστηκε αρνητικά με τη κρεατινίνη και θετικά με τα αιμοπετάλια. Η IL-6 είναι πιθανό να παίζει ρόλο αυτοκρινή παράγοντα στα Non-Hodgkin Λεμφώματα, στη Χρόνια Λεμφοκυτταρική Λευχαιμία και στην οξεία μυελογενή λευχαιμία. Η παραγωγή της και οι υποδοχείς

της μελετήθηκαν σε κυτταρικές καλλιέργειες και διαπιστώθηκε ότι πρέπει να συμμετέχει στη παθοφυσιολογία της νόσου αυτής (27).

Το T-λεμφοκυτταρικό λεμφωμα του Lennert είναι ένας ειδικός τύπος NHL, που χαρακτηρίζεται από μαζική διήθηση από επιθηλιοειδή ιστιοκύτταρα. Η αύξηση των κυττάρων που απομονώθηκαν από ασθενείς με το λέμφωμα αυτό, εξαρτάται από τα μακροφάγα και γίνεται δια μέσου μεσολαβητικών ουσιών που προέρχονται απ'αυτά(27). Ειδικότερα διαπιστώθηκε ότι η IL-6 συμμετέχει in vitro στην αύξηση των κυττάρων αυτών, ενώ αντισώματα έναντι της IL-6, εξουδετερώνουν πλήρως τη δραστηριότητα του παραγοντα που προέρχεται από τα μακροφάγα. Μελετώντας την μαζική διήθηση των μακροφάγων, στους ιστούς του λεμφώματος, βρέθηκαν ενδείξεις που υποδηλώνουν ότι η IL-6 που προέρχεται από τα μακροφάγα, ίσως εμπλέκεται στην in vivo αύξηση του του λεμφώματος του Lennert (23). Το βλαστικό κέντρο των υπερπλαστικών λεμφαδένων των ασθενών με νόσο του Castelman, παράγει μεγάλα ποσά IL-6, ενώ δεν παρατηρήθηκε σημαντική παραγωγή άλλων κυτταροκινών. Πρόσφατα μάλιστα βρέθηκε ότι λεμφαδένες 8 ασθενών με εντοπισμένη μορφή νόσου του Castelman και συστηματικές εκδηλώσεις παράγουν αυξημένα ποσά IL-6. Δραματική κλινική βελτίωση και μείωση των επιπέδων της IL-6 του ορού, παρατηρήθηκε μετά από χειρουργική αφαίρεση των προσβεβλημένων λεμφαδένων. Με δεδομένο τις πολλαπλές βιολογικές δραστηριότητες της IL-6, η μη φυσιολογική έκφρασή της από το βλαστικό κέντρο των B-λεμφοκυττάρων στον προσβεβλημένο λεμφαδένα, μπορεί ίσως να εξηγήσει, τα συμπτώματα της σπάνιας αυτής νόσου και την παθογένειά της (24). Στην παρούσα εργασία βρέθηκε ότι η μέση τιμή της IL-6 των ασθενών με NHL δεν διαφέρει στατιστικά σημαντικά αυτής της υγιούς ομάδας, πιθανόν λόγω του ότι πολλοί ασθενείς ευρίσκοντο σε ύφεση. Συσχετίστηκε όμως αρνητικά με τη SGOT, SGPT, γ-GT και LDH.

Τα επίπεδα της IL-10 βρέθηκαν αυξημένα σε ασθενείς με διεγνωσμένο NHL. Όπως επίσης και τα επίπεδα των διαλυτών υποδοχέων της IL-2, ειδικότερα στα στάδια III και IV. Ο συνδυασμός αυτών των δύο παραμέτρων μας επιτρέπει να προβλέψουμε το αν θα υπάρξει πλήρης ύφεση ή το αν δεν θα ανταποκριθεί στη χημειοθεραπεία η υποομάδα αυτή των NHL. Σε μελέτη 155 ασθενών η παρουσία IL-10 ανιχνεύθηκε σε ποσοτό 50% των ασθενών κατά τη διάγνωση, 6% των ασθενών σε πλήρη ύφεση και σε κανένα υγιές άτομο. Η παρουσία της στη διάγνωση συνδυάστηκε με χαμηλά ποσοστά επιβίωσης ιδιαίτερα για ασθενείς σταδίου IV (25). Τα επίπεδα ορού της IL-10 σε ασθενείς ακόμα και σε ύφεση βρέθηκαν στατιστικά σημαντικά υψηλότερα έναντι της υγιούς ομάδας και συσχετίζονται με φτωχή πρόγνωση σε καλλιέργειες κυττάρων από ασθενείς με mantle cell Lymphoma (B-NHL). Βρέθηκε ότι η αυτοκρινής παραγωγή της IL-10 παίζει σημαντικό ρόλο στον πολλαπλασιασμό των κυττάρων σε αυτό το λέμφωμα. Στο T-κυτταρικό λέμφωμα του δέρματος (CTCL), βρέθηκε ότι επικρατεί η κυτταροκίνη που εκκρίνεται από τα TH2, η κυτταροκίνη IL-4, (συνεπώς και οι κυτταροκίνες, IL-5, IL-10, IL-13) έναντι της IFN-γ που εκκρίνεται από τα TH1 κύτταρα με συνοδή την IL-2 (20). Στο ίδιο λέμφωμα έχει βρεθεί ότι υπάρχει αδυναμία συνθέσεως IFN-γ που εκκρίνεται από τα TH1 κύτταρα(1). Στην παρούσα εργασία βρέθηκε ότι η μέση τιμή της IL-10 των ασθενών με NHL διαφέρει στατιστικά σημαντικά αυτής της υγιούς ομάδας, δεν συσχετίστηκε όμως με τον υποτύπο της νόσου. Επίσης βρέθηκε ότι η IL-10 συσχετίζεται θετικά με τα αιμοπετάλια. Η IL-13 εκκρίνεται και επηρεάζει την αύξηση του Hodgkin/Reed Sternberg λεμφοκυττάρου στα Hodgkin νοσήματα(1).

Στην παρούσα εργασία βρέθηκε ότι η μέση τιμή της IL-13 των ασθενών με NHL διαφέρει στατιστικά σημαντικά αυτής της υγιούς ομάδας, δεν συσχετίστηκε όμως με τον υποτύπο της νόσου. Το εύρημα ότι η μέση τιμή της IL-13 των NHL χαμηλής κακοηθείας είναι στατιστικά σημαντικά υψηλότερη εκείνης των ενδιάμεσου κακοηθείας όπως και εκείνης των υψηλής κακοηθείας αποτελεί αντικείμενο περαιτέρω ερεύνης. Επίσης βρέθηκε ότι η IL-13 συσχετίζεται αρνητικά με τον αιματοκρίτη.

Τα συμπεράσματα τα οποία μας επιτρέπονται να προσθέσουμε στα μέχρι στιγμής δεδομένα είναι ότι οι μεγάλες ποσότητες κυτταροκινών που εκκρίνονται στα NHL είναι δείκτες νόσου και ότι IL-1b και η IL-13 πιθανόν να ασκούν αρνητική επίδραση στην αιμοποίηση ενώ οι IL-2 και IL-10 πιθανόν να ασκούν θετική επίδραση στην παραγωγή αιμοπεταλίων.

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 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).
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