



Δρ. ΣΙΩΤ. 670..... 445

A

327

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
ΤΟΜΕΑΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟΣ
ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: ΕΠΑΜΕΙΝΩΝΔΑΣ Β. ΤΣΙΑΝΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ
ΜΟΝΑΔΑ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ
ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ Λ. ΜΠΟΥΡΑΝΤΑΣ

ΕΠΙΠΕΔΑ ΚΥΤΤΑΡΟΚΙΝΩΝ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ
ΜΕ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

ΑΡΕΤΗ ΡΕΓΚΛΗ-ΓΚΟΥΜΑ
ΒΙΟΛΟΓΟΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2004



ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ



020000200210



24-9-1999: Αίτηση προς την Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Ορισμός τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: 23-11-1999, πράξη 393/A
Τριμελής Επιτροπή
Επιβλέπων

Κωνσταντίνος Α. Μπουραντάς Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας
Αιματολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Μέλη

Κων/νος Σεφεριάδης Αναπληρωτής Καθηγητής Βιολογικής Χημείας
Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Λεωνίδας Χρήστου Επίκουρος Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής
Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Ορισμός του θέματος: 8-12-1999

Ημερομηνία κατάθεσης διδακτορικής διατριβής: 21/10/2004

Επταμελής Εξεταστική Επιτροπή

Κωνσταντίνος Α. Μπουραντάς Καθηγητής Παθολογίας
Αιματολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Κων/νος Σεφεριάδης Καθηγητής Βιολογικής Χημείας
Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Λεωνίδας Χρήστου Επίκουρος Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής
Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Σταύρος Κωνσταντόπουλος Καθηγητής Πνευμονολογίας Ιατρικής Σχολής
Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Νίκη Αγνάντη Καθηγήτρια Παθολογικής Ανατομικής Ιατρικής Σχολής
Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Ιωάννης Γεωργίου Αναπληρωτής Καθηγητής Ιατρικής Γενετικής, Μαιευτικής
και Γυναικολογικής Κλινικής Ιατρικής Σχολής
Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Σταυρούλα Τσιάρα Επίκουρη Καθηγήτρια Παθολογίας Ιατρικής Σχολής
Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Βαθμός Διατριβής: Άριστα

Πρόεδρος Ιατρικής Σχολής
Επαμεινώνδας Τσιάνος

Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής
Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Η Γραμματέας της Σχολής
Ευαγγελία Τσαγκαλά



*Αφιερώνεται: στην Κατερίνα
στο Γιάννη και την Αθηνά
στη μητέρα μου
στη μνήμη του πατέρα μου*



ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ.....	11
ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΕΡΓΟ.....	13
ΠΡΟΛΟΓΟΣ.....	17
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	19
Εισαγωγή.....	21
Ιντερλευκίνη -1.....	25
Ιντερλευκίνη-2.....	27
Ιντερλευκίνη-6.....	29
Tumor necrosis factor-a	33
Ιντερλευκίνη-10.....	36
Ιντερλευκίνη-13.....	36
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	53
A. Σκοπός.....	55
B.Υλικό και μέθοδοι.....	55
1. Ασθενείς.....	15
2. Μέθοδοι.....	55
3. Στατιστική επεξεργασία.....	55
Γ. Αποτελέσματα.....	56
Συζήτηση.....	61
Συμπεράσματα.....	70
Περίληψη.....	71
Summary.....	73
Βιβλιογραφία.....	75



ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

Γεννήθηκα στη Λειβαδιά Βοιωτίας το 1963.

Τελείωσα το Λύκειο Σπερχειάδας το 1981 με βαθμό απολυτηρίου "Άριστα".

Τον ίδιο χρόνο μετά από επιτυχείς πανελλήνιες εισαγωγικές εξετάσεις παρακολούθησα το τμήμα Βιολογίας της Φυσικομαθηματικής σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών, απ' όπου απεφοίτησα τον Απρίλιο του 1986 με βαθμό πτυχίου "Καλώς".

Από τον Ιούνιο του 1988 εργάζομαι στο Αιματολογικό Εργαστήριο του Νοσοκομείου "ΠΑΜΜΑΚΑΡΙΣΤΟΣ" σε θέση Βιολόγου, υπό τη Διεύθυνση του Δρ.Κων/νου Μάτση.

Συνοπτική περιγραφή του έργου μου:

Γενικές αίματος, Αιματολογικός αναλυτής, Ανοενζυματικές εξετάσεις, Ηλεκτροφόρηση αιμοσφαιρίνης, Αυτόματος αναλυτής πήξεως, Αιμοδοσία (συμβατότητες, ομάδες αίματος, Coombs, έλεγχος ηπατίτιδας Β, C), Κυτταροχημία, εξετάσεις σιδηροκινητικής, G6PD, μέτρηση ερυθροποιη-τίνης, μέτρηση κυτταροκινών.

Συμμετέχω στις εκπαιδευτικές δραστηριότητες του τμήματος και του Νοσοκομείου.

Συμμετέχω στο σύστημα εφημεριών του Νοσοκομείου.

Είμαι κάτοχος του τίτλου SORBONNE I της Γαλλικής γλώσσας.

Είμαι παντρεμένη και μητέρα δύο παιδιών.



ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΕΡΓΟ

Ανακοινώσεις σε συνέδρια στην Ελλάδα

1. Επίπεδα ερυθροποιητίνης σε ασθενείς με πολυκυστικούς νεφρούς.

Χρ.ΒΑΡΘΑΛΙΤΟΥ, Κ.ΜΑΤΣΗΣ, Α. ΡΕΓΚΛΗ, Μ.ΠΑΠΑΣΤΑΜΑΤΙΟΥ, Σ. ΜΟΥΤΑΦΗΣ,
Ν. ΠΑΠΑΔΟΓΙΑΝΝΑΚΗΣ.

Αιματολογικό διήμερο Βόλου 1992

2. Κυτταροπενίες και κακοήγη νεοπλασματικά νοσήματα.

Π. ΓΚΙΑΟΥΡΗΣ, Μ. ΧΑΡΙΤΙΔΟΥ, Α. ΡΕΓΚΛΗ, Α. ΣΙΑΝΝΗ, Χ. ΒΛΑΧΟΥ, Κ. ΜΑΤΣΗΣ
και Ι. ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΙΔΗΣ.

15-17 Απριλίου 2000, 9ο Πανελλήνιο συνέδριο κλινικής ογκολογίας.

3. Τα προϊόντα αποδομής του ινώδους σε οξέα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια.

ΔΡΟΣΟΣ Θ., ΜΑΝΩΛΕΡΗΣ Ε., ΡΕΓΚΛΗ, Α. ΧΡΙΣΤΟΦΟΡΟΥ Μ..

ΧΑΛΙΟΥΛΙΑΣ Ι., ΜΑΤΣΗΣ Κ. και ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΙΔΗΣ Ι.

16-20 Μαΐου ΧΙΛΤΟΝ Αθήνα

26ο Ετήσιο Πανελλήνιο συνέδριο.

4. Επίπεδα κυτταροκινών σε ασθενείς με λεμφουτερπλαστικά νοσήματα.

Α. ΡΕΓΚΛΗ, Π. ΓΚΙΑΟΥΡΗΣ, Σ. ΤΣΙΑΡΑ, Λ. ΧΡΗΣΤΟΥ, Κ. Λ. ΜΠΟΥΡΑΝΤΑΣ, Κ. ΜΑΤΣΗΣ

16-19 Νοεμβρίου 2000

11ο Πανελλήνιο Αιματολογικό Συνέδριο, Θεσσαλονίκη

5. Cytokines(TNF-a,IL-1b, IL-2,IL-10)as serum tumor markers in multiple myeloma.

Α. REGLI, V. GRIGORAKI, G. GORGOLIDIS, A. ZOMAS, E. MICHALIS, A. GALANOPOULOS,

T. MARINAKIS, J. DIMOPOULOS, S. PAPADHMHTRIOY, N.ALEXANDROPOYLOS,

K.MATSIIS, N.I.ANAGNOSTOPOYLOS.

16-19 Νοεμβρίου 2000, 11ο Πανελλήνιο Αιματολογικό Συνέδριο, Θεσσαλονίκη

6. Συσχέτιση επιπέδων παράγοντα νέκρωσης του όγκου (TNF-a) και ερυθροποιητίνης (RHEPO) ως προς την κλινική ανταπόκριση σε ασθενείς με μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα (ΜΔΣ).

Α. ΓΑΛΑΝΟΠΟΥΛΟΣ, Α. ΡΕΓΚΛΗ, Ε. ΜΙΧΑΛΗ, Γ.ΓΚΟΡΤΖΟΛΙΔΗΣ, Β. ΓΡΗΓΟΡΑΚΗ,
Θ. ΜΑΡΙΝΑΚΗΣ, Α.ΖΩΜΑΣ, Ι. ΣΓΟΥΡΟΣ, Μ. ΜΟΝΟΚΑΝΔΗΛΟΣ, Κ. ΜΑΤΣΗΣ, Ν. Ι.
ΑΝΑΓΝΩΣΤΟΠΟΥΛΟΣ.

16-19 Νοεμβρίου 2000, 11ο Πανελλήνιο Αιματολογικό Συνέδριο, Θεσσαλονίκη

7. Μελέτη των προϊόντων αποδομής του ινώδους (D-Dimers) καθώς και του ΑΡΤΤ, ΑΤΙΙΙ και ινωδογόνου στην οξεία παγκρεατίτιδα.

ΠΑΠΟΥΤΣΗΣ Δ, ΡΕΓΚΛΗ Α, ΜΑΝΘΑΣ Χ, ΜΑΤΣΗΣ Κ, ΠΑΠΑΔΟΠΟΥΛΟΣ Γ.

XXII Πανελλήνιο συνέδριο Χειρουργικής, 18-22 ΝΟΕΜΒΡΙΟΥ 2000

8. Αθενείς με μεικτή κυτταροπενία περιφερικού αίματος.

Π. ΓΚΙΑΟΥΡΗΣ, Γ. ΒΑΣΙΛΕΙΑΔΗΣ, Α. ΡΕΓΚΛΗ, Μ. ΧΑΡΙΤΙΔΗ, Χ. ΒΛΑΧΟΥ, Κ. ΜΑΤΣΗΣ, Ι.
ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΙΔΗΣ.

Ετήσιο 27ο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο, 18-22 ΜΑΙΟΥ 2001 HILTON



9. Συσχετίσεις των κυτταροκινών του ορού σε ασθενείς με Πολλαπλούν Μυέλωμα.

Α. ΡΕΓΚΛΗ, Χ. ΒΛΑΧΟΥ, Χ. ΚΑΡΩΝΗ, Μ. ΧΑΡΙΤΙΔΗ, Π. ΓΚΙΑΟΥΡΗΣ, Γ. ΦΟΥΝΤΟΣ,
Ε. ΜΑΝΩΛΕΡΗΣ, Κ. ΜΑΤΣΗΣ, Ι. ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΙΔΗΣ.

7ο Πανελλήνιο Συνέδριο Παθολογίας, Αθήνα 16-20 Οκτωβρίου 2001

10. Κορτιζόλη, FT3, FT4, TSH ορού σε σχέση με τις κυτταροκίνες σε ασθενείς με σπηπτικό σύνδρομο.

Ν. ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΠΟΥΛΟΣ, Α. ΑΔΡΑΚΤΑΣ, Α. ΡΕΓΚΛΗ, Χ. ΚΑΡΩΝΗ, Γ. ΒΑΣΙΛΕΙΑΔΗΣ
Β. ΠΕΤΣΙΜΕΡΗ, Α. ΜΑΝΤΑΚΑ-ΧΑΤΖΗΛΟΥΚΑ και Ι. ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΙΔΗΣ.

7ο Πανελλήνιο Συνέδριο Παθολογίας, θήνα 16-20 Οκτωβρίου 2001

11. N-RAS σημειακές σε ασθενείς με Μυελοδυσπλαστικό Σύνδρομο.

Ν. ΛΑΟΥΤΑΡΗΣ, ΧΡ. ΜΠΕΛΕΣΣΗ, Ε. ΚΑΛΑΓΙΑΚΟΥ, Α. ΡΕΓΚΛΗ,
Ε. ΜΑΝΙΟΥΔΑΚΗ, Ε. ΣΑΜΑΡΙΔΗ, Σ. ΚΑΘΡΕΠΤΗ, Κ. ΜΑΤΣΗΣ.

12ο Πανελλήνιο Αιματολογικό συνέδριο, ΑΘΗΝΑ 22-25 Νοεμβρίου 2001

12. Επίπεδα κυτταροκινών σε ασθενείς με Μυελουπερπλαστικά νοσήματα (ΜΥΣ)

Α. ΡΕΓΚΛΗ, Π. ΓΚΙΑΟΥΡΗΣ, ΣΤ. ΤΣΙΑΡΑ, Κ.Λ. ΜΠΟΥΡΑΝΤΑΣ, Κ.ΜΑΤΣΗΣ

Ετήσιο 28ο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο, 21-15 ΜΑΙΟΥ 2002 ΑΘΗΝΑ

13. Επίπεδα κυτταροκινών σε ασθενείς με Μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα.

Α. ΡΕΓΚΛΗ, Π. ΓΚΙΑΟΥΡΗΣ, ΣΤ. ΤΣΙΑΡΑ, Κ.Λ. ΜΠΟΥΡΑΝΤΑΣ, Κ. ΜΑΤΣΗΣ

Ετήσιο 28ο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο, 21-15 ΜΑΙΟΥ 2002 ΑΘΗΝΑ

14. Συσχέτιση της θρομβοπενίας σε λοιμώξεις με την θρομβοποιητίνη του ορού.

Ν. ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΠΟΥΛΟΣ, Α. ΡΕΓΚΛΗ, Π. ΓΚΙΑΟΥΡΗΣ, Α. ΛΩΛΗ, Α. ΑΔΡΑΚΤΑΣ, Κ.ΜΑΤΣΗΣ
και Ι.ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΙΔΗΣ.

Ετήσιο 28ο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο, 21-15 ΜΑΙΟΥ 2002 ΑΘΗΝΑ

15. Κυτταροκίνες και Αιμοπετάλια

Α. ΡΕΓΚΛΗ, Ν. ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΠΟΥΛΟΣ, ΧΡ. ΣΙΜΕΛΗ, ΧΡ. ΚΑΡΩΝΗ
Α, ΛΩΛΗ, Π.ΓΚΙΑΟΥΡΗΣ, Κ. ΜΑΤΣΗΣ και Ι. ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΙΔΗΣ.

Ετήσιο 8ο Ιατρικό Συνέδριο Παθολογίας, 4 ΟΚΤΩΒΡΙΟΥ 2002 ΑΘΗΝΑ

16. Κυτταροκίνες : IL-6, IL-10 σε ασθενείς με σήψη σε σχέση με την έκβαση.

Β. ΠΕΤΣΙΜΕΡΗ, Ν. ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΠΟΥΛΟΣ, Α. ΑΔΡΑΚΤΑΣ,
Α. ΡΕΓΚΛΗ, Χ. ΚΑΡΩΝΗ, Γ. ΒΑΣΙΛΕΙΑΔΗΣ και Ι. ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΙΔΗΣ

Ετήσιο 6ο Ιατρικό Συνέδριο Λοιμώξεων, 25-16 ΙΑΝΟΥΑΡΙΟΥ 2003 ΑΘΗΝΑ

17. Συσχέτιση IL-1b και HDL χοληστερόλης

Ν. ΠΙΣΤΑΛΜΑΤΖΙΑΝ, Α. ΡΕΓΚΛΗ και συν.

Ετήσιο 30ο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο, 2004 ΑΘΗΝΑ

18. Συσχέτιση IL-1β και HDL χοληστερόλης

Ν. ΠΙΣΤΑΛΜΑΤΖΙΑΝ, Α. ΡΕΓΚΛΗ και συν.

5ο Κλινικής Χημείας, 2004 ΑΘΗΝΑ



19. TNFα σε ασθενείς με σηπτικό σύνδρομο

Γ. ΣΑΛΟΥΡΟΥ, Α. ΡΕΓΚΛΗ, Α. ΚΛΗΤΗΡΙΝΟΣ, Γ. ΠΑΠΑΣΠΥΡΟΠΟΥΛΟΥ, Δ. ΓΩΓΟΣ, Β. ΤΡΙΑΝΤΗ, Ι. ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΙΔΗΣ

6ο Συνέδριο Ανοσολογίας, 9-12 Δεκεμβρίου 2004, Θεσσαλονίκη

Ανακοινώσεις σε συνέδρια του εξωτερικού

1. Low serum levels of TNF-α in myelodysplastic syndromes predict response to human recombinant erythropoietin.

A. GALANOPOULOS, A. REGLI, E. MICHALIS, G. GORGOLIDIS, . GRIGORAKI, T. MARINAKIS, A. ZOMAS, K. MATSIS, N. ANAGNOSTOPOULOS.

25-28 JUNE 2000, Birmingham, United Kingdom

2. N-RAS point mutations in patients with Myelodysplastic syndromes.

N. LAOUTARIS, C. BELESSI, E. KALAGIAKOY, A. REGLI, H. MANIOUDAKI, E. SAMARIDIS, S. KATHREPTI, K. MATSIS

6th Annual Meeting of the European Haematology Association

21-24 JUNE 2001, FRANKFURT GERMANY

3. Treatment of plasma cell leukemia with modified VAD-CAELYX regimen combined with thalidomide.

ST. TSIARA, P. GIAOURIS, A. REGLI, V. ALIMARA, E. TZOYVARA, K. L. BOURANTAS

7th Annual Meeting of the European Haematology Association

6-9 June 2002, FLORENCE ITALY

4. Cytokine levels in patients with Myeloproliferative diseases.

ST. TSIARA, A. REGLI, P. GIAOURIS, K. MATSIS, K. L. BOURANTAS

7th Annual Meeting of the European Haematology Association

6-9 June 2002, FLORENCE ITALY

5. Cytokine levels in patients with Myelodysplastic syndromes.

ST. TSIARA, A. REGLI, P. GIAOURIS, K. MATSIS, K. L. BOURANTAS

7th Annual Meeting of the European Haematology Association

6-9 June 2002, FLORENCE ITALY

6. Cytokines kinetics and thrombocytes in infections

A. REGLI, N. ALEXANDROPOYLOS, V. PETSIMERI, A. ADRAKTAS, Ch. CARONI, Ch. SILLELI, G. VASILIADIS, K. MATSIS and I. CONSTANTINIDES.

Annual Meeting of the European Immunology Association,

June 8-12, 2003

7. D-dimers and Hypertension

T. DROSSOS, A. REGLI ET AL

13o European Meeting on Hypertension, June 13-17, 2003, Milan Italy

8. Correlation between IL-1b, IL-6 and HDL serum levels

N. N. PISTALMATZIAN, A. REGLI ET AL

74th CONGRESS OF THE EUROPEAN ATHEROSKLEROSIS

SOCIETY 17-20 April, 2004, Seville, Spain



9. The role of cytokines in thrombocytopenia due to infections.

A. REGLI, G. SALOIROU ET AL

11st Mediterranean Congress of Chemotherapy, 25-28 Nov. Limasol Cyprus.

Δημοσιεύσεις σε περιοδικά

1. Η αξία της κυτταροχημίας στη μελέτη των αιματολογικών νοσημάτων.

Μ. ΠΑΠΑΤΡΙΑΝΤΑΦΥΛΛΟΥ Κ. ΜΑΤΣΗΣ, Α. ΡΕΓΚΛΗ ΚΑΙ ΣΥΝ.

Ιατρικά χρονικά, Τόμος ΙΒ, Τεύχος 11, σελ. 996-1002, 1989

2. Σύνθετο Λέμφωμα (Hodgkin και non Hodgkin) στον ίδιο λεμφαδένα ασθενούς.

Κ. ΜΑΤΣΗΣ, Δ. ΧΑΛΚΙΑΔΑΚΗ, Α. ΡΕΓΚΛΗ, Σ. ΠΑΠΟΥΛΗΣ,

Κ. ΚΟΝΤΑΞΑΚΗΣ, Δ. ΑΠΕΣΟΥ, Ν. ΑΝΑΓΝΩΣΤΟΠΟΥΛΟΣ.

Ιατρικά χρονικά. ΤΟΜΟΣ 21, ΙΟΥΝΙΟΣ - ΙΟΥΛΙΟΣ - ΑΥΓΟΥΣΤΟΣ 1998.

3. Cytokines(TNF- α , IL-1 β , IL-2, IL-10) as serum tumor markers in multiple myeloma.

A. REGLI, V. GRIGORAKI, G. GORGOLIDIS, A. ZOMAS, E. MICHALIS, A. GALANOPOULOS,

T. MARINAKIS, J. DIMOPOULOS, S. PAPADHIMETRIOY, N. ALEXANDROPOYLOS, K. MATSIS,

N. I. ANAGNOSTOPOULOS.

Blood Volume 96 Number 11 NOVEMBER 16, 2000



ΠΡΟΛΟΓΟΣ

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 των κυτταροκινών στις αιματολογικές κακοήθειες, γιατί βρέθηκε ότι συμμετέχουν στη δημιουργία των παραπάνω προβλημάτων.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον Καθηγητή Παθολογίας-Αιματολογίας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων κ.Μπουραντά Κων/νο, κύριο επιβλέποντα της Διατριβής μου, για την επίσημη ανάθεση και εποπτεία της εργασίας αυτής.

Θερμές ευχαριστίες οφείλω επίσης στα μέλη της τριμελούς Επιτροπής, κ. Σεφεριάδη Κων/νο Καθηγητή Βιολογικής Χημείας και Χρήστου Λεωνίδα Επίκουρο Καθηγητή Παθολογίας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.

Την εργασία άρχισα μετά από προτροπή του Διευθυντή μου κ. Μάτση Κων/νου, με σκοπό την κατανόηση, εξήγηση και πραγματική αξιολόγηση των κυτταροκινών στις αιματολογικές κακοήθειες. Επίσης θα ήθελα να του εκφράσω την βαθιά μου ευγνωμοσύνη, γιατί του οφείλω το επιστημονικό μου όραμα.

Θερμές ευχαριστίες οφείλω επίσης στη κα Σταυρούλα Τσιάρα, Επικ. Καθηγήτρια Παθολογίας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.

Ευχαριστώ την Δρ.Σταυρινούδη Αγγελική Μοριακή Βιολόγο, η οποία μου προμήθευσε τα kit των κυτταροκινών και με βοήθησε στη πραγματοποίηση των πειραμάτων μου.

Ευχαριστώ τους κους: Καρώνη Χρυσήδα Αναπληρώτρια Καθηγήτρια του Τ.Ε.Μ.Φ.Ε. του Ε.Μ.Π., Μπαρτζώκα Δημοσθένη Τακτικό Καθηγητή του Τ.Ε.Μ.Φ.Ε. του Ε.Μ.Π., Καλδέλη Ιωάννη Επίκουρο Καθηγητή του τμήματος Ηπίων Μορφών Ενέργειας των Τ.Ε.Ι. Πειραιώς και Βλάχου Δέσποινα Μηχανολόγο μηχανικό, επιστημονικό συνεργάτη του Τμήματος Ηπίων Μορφών ενέργειας των Τ.Ε.Ι. Πειραιώς για τη βοήθειά τους στη στατιστική επεξεργασία του διδακτορικού.

Ιδιαίτερα οφείλω να ευχαριστήσω τον κ. Ιωάννη Κωνσταντινίδη Διευθυντή της Παθολογικής κλινικής του Νοσοκομείου "Η ΠΑΜΜΑΚΑΡΙΣΤΟΣ", για τις εύστοχες συμβουλές του σε θέματα Ανοσολογίας και κυτταροκινών.

Ευχαριστώ τους τεχνολόγους του Βιοχημικού και Αιματολογικού εργαστηρίου του Νοσοκομείου "Η ΠΑΜΜΑΚΑΡΙΣΤΟΣ", για την επεξεργασία των εξετάσεων στους βιοχημικούς και αιματολογικούς αναλυτές.

Ευχαριστώ τους διοικητικούς υπαλλήλους του τμήματος Πληροφορικής του Νοσοκομείου "Η ΠΑΜΜΑΚΑΡΙΣΤΟΣ" για τη βοήθειά τους στην κατάρτιση πινάκων του διδακτορικού.

Τέλος ευχαριστίες οφείλω στην εταιρεία DADE BEHRING και ιδιαίτερα στον Διευθυντή Κλινικής Χημείας κ. Παναγιωταράκο Γεώργιο για την ηθική και υλική συμπαράσταση στην εκτύπωση αυτής της διατριβής.

Η διατριβή αυτή έγινε στο Αιματολογικό και Ανοσολογικό Εργαστήριο του Νοσοκομείου "Η ΠΑΜΜΑΚΑΡΙΣΤΟΣ" και στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ιωαννίνων.



ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ



ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η μελέτη και η σημασία των κυτταροκινών έχει πλέον καταδειχθεί σε ένα ευρύ φάσμα νοσημάτων και το γεγονός αυτό έδωσε νέα διάσταση, τόσο στους παθογενετικούς μηχανισμούς όσο και στην έρευνα αυτών των νοσημάτων. Η προσοχή των ερευνητών έχει πλέον επικεντρωθεί στην πιθανή θεραπευτική χρήση τόσο των μορίων αυτών, όσο και των αναστολέων τους, αλλά και στη χρήση τους για την πρόγνωση και τη πορεία των ασθενών.

Οι κυτταροκίνες είναι φυσικές πρωτεΐνες ή γλυκοπρωτεΐνες που παίζουν ρόλο στη φλεγμονή. Επιδρούν πάνω στα κύτταρα σε πολύ μικρές συγκεντρώσεις, μέσω υποδοχέων οι οποίοι υπάρχουν στην επιφάνεια των κυττάρων και με τους οποίους έχουν πολύ μεγάλη συγγένεια. Η επίδρασή τους αυτή προκαλεί την έκκριση διαφόρων προϊόντων καθώς και την έκφραση διαφόρων πρωτεϊνών στην επιφάνεια των κυττάρων. Τα μόρια που παράγονται μετά από τη δράση των κυτταροκινών, μπορούν να επιδράσουν τοπικά στα κύτταρα που τις παράγουν (αυτοκρινής δράση) ή σε άλλα διπλανά κύτταρα (παρακρινής δράση), όπως και μακριά απ' αυτά πάνω σε άλλους κυτταρικούς στόχους (ενδοκρινής δράση).¹⁹

Οι κυτταροκίνες, δηλαδή, αποτελούν στοιχεία ενός συστήματος επικοινωνίας μεταξύ των κυττάρων που συμμετέχουν στη φλεγμονώδη αντίδραση και μεταξύ πολλών οργάνων στόχων, όπως το τοίχωμα των αγγείων, το ήπαρ, ο μυελός των οστών και το ΚΝΣ. Αυτές ρυθμίζουν τις αντιδράσεις του ξενιστή στο αντιγόνο, που εισέβαλε ή στους βλαπτικούς παράγοντες, μέσω της αύξησης, της επιβίωσης, του πολλαπλασιασμού, της κινητικότητας και της διαφοροποίησης των λευκοκυττάρων.¹⁹

Η φυσιολογική τους σημασία είναι συγκρίσιμη με αυτή των νευροδιαβιβαστών και των ενδοκρινών ορμονών. Διαφέρουν ωστόσο από τις ορμόνες διότι παράγονται από πολλά και διαφορετικά κύτταρα και όχι από ένα συγκεκριμένο είδος κυττάρων, αν και η δράση τους μοιάζει με τη δράση των ορμονών.⁸³

Συνήθως παράγονται από λεμφοκύτταρα ως απάντηση σε ξένα αντιγόνα ή σε μικροβιακούς διεγέρτες αλλά και από άλλα κύτταρα όπως τα μακροφάγα μονοκύτταρα, ενδοθηλιακά, ινοβλάστες κ.α..⁴

Τα κοινά χαρακτηριστικά των κυτταροκινών συνοψίζονται ως ακολούθως:

1. Παράγονται κατά τη διάρκεια της δραστηρικής φάσης της φυσικής και της ειδικής ανοσολογικής απάντησης, των οποίων επηρεάζουν την επαγωγή και τη ρύθμιση.
2. Η έκκρισή τους είναι ταχεία, βραχείας διάρκειας και αυτοπεριοριζόμενη.
3. Γενικά οι κυτταροκίνες δεν αποθηκεύονται ενδοκυτταρίως ως προσηματισμένα μόρια. Η σύνθεσή τους είναι αποτέλεσμα νέας παροδικής γονιδιακής μεταγραφής, η οποία επιτυγχάνεται μέσω ασταθών και βραχύβιων mRNAs.
4. Πολλές κυτταροκίνες παράγονται αλλά και ασκούν τη δράση τους πάνω σε εντελώς διαφορετικά είδη κυττάρων (πλειοτροπισμός).

Η δράση τους είναι μη ειδική και δεν εξαρτάται από το αντιγόνο.

Συχνά ασκούν πολλαπλή διαφορετική επίδραση στους ίδιους κυτταρικούς στόχους. Πολλές από τις επιδράσεις αυτές είναι σύγχρονες, ενώ άλλες εκδηλώνονται μετά από διαφορετικούς χρόνους (λεπτά, ώρες ή και ημέρες).

5. Οι βιολογικές δράσεις των διάφορων κυτταροκινών παρουσιάζουν σημαντικό βαθμό αλληλοεπικάλυψη.

6. Επηρεάζουν, συχνά τη σύνθεση και τη βιολογική δράση άλλων κυτταροκινών με συνέπεια να εμφανίζουν κλιμακωτή παραγωγή (καταρράκτης) κατά την οποία μια επόμενη κυτταροκίνη λειτουργεί ως μεσολαβητής της δράσης κάποιας προηγούμενης. Το αποτέλεσμα της συνεργικής δράσης διαφόρων κυτταροκινών μπορεί να είναι ανταγωνιστικό ή αθροιστικό, ή ενδέχεται να επιτείνει τις επιμέρους δράσεις τους ή τέλος να δίνει γένεση σε νέες εκδηλώσεις.

Η ικανότητα των κυτταροκινών να διεγείρουν και να αναστέλλουν τη δράση άλλων κυτταροκινών αποτελεί σημαντικό ρυθμιστικό μηχανισμό της ανοσολογικής απάντησης και των φλεγμονωδών αντιδράσεων. Γι' αυτούς ακριβώς τους λόγους οι *in vivo* λειτουργίες των οποίων αποτελούν μεσολαβητές, αναφέρονται όχι σε καθεμιά απ' αυτές ξεχωριστά, αλλά σε δίκτυα κυτταροκινών.

7. Κύτταρα στόχοι των κυτταροκινών μπορεί να είναι τα ίδια τα κύτταρα από τα οποία εκκρίνονται (αυτοκρινής δράση), κύτταρα του άμεσου περιβάλλοντος (παρακρινής δράση), ή όπως και στη περίπτωση των ορμονών, απομακρυσμένα κύτταρα στα οποία φθάνουν μέσω της κυκλοφορίας (ενδοκρινής δράση).

8. Η εκδήλωση της βιολογικής δράσης των κυτταροκινών επηρεάζεται από τη σύνδεσή τους με ειδικούς μεμβρανικούς υποδοχείς που εκφράζονται στη μεμβράνη των κυττάρων στόχων. Οι υποδοχείς των κυτταροκινών παρουσιάζουν υψηλή συγγένεια προς τους συνδέτες τους με συνέπεια για την εκδήλωση της βιολογικής τους δράσης, να απαιτούνται εξαιρετικά μικρές ποσότητες.

9. Η μεμβρανική έκφραση των υποδοχέων των κυτταροκινών ρυθμίζεται από ειδικά σήματα που ενδεχομένως είναι άλλες κυτταροκίνες ή και η ίδια η κυτταροκίνη που συνδέεται με τον υποδοχέα με αποτέλεσμα θετικές ή αρνητικές αλληλεπιδράσεις.

10. Η κυτταρική απάντηση στην επίδραση των κυτταροκινών είναι συνήθως βραδεία εκδηλώνεται δηλαδή σε περίοδο ωρών και προϋποθέτει το σχηματισμό νέου mRNA και τη σύνθεση των αντίστοιχων πρωτεϊνών. Θεωρείται ότι οι κυτταροκίνες μέσω φωσφορυλιώσεων κυτταροπλασματικών κινασών, διεγείρουν την παραγωγή ή τη σύνδεση ειδικών πυρηνικών ρυθμιστικών παραγόντων με νουκλεοτιδικές περιοχές - στόχους του 5' πέρατος των γονιδίων, γεγονός που συνεπάγεται την έναρξη της μεταγραφής.

11. Σε πολλούς κυτταρικούς πληθυσμούς, οι κυτταροκίνες δρουν σαν ρυθμιστές της κυτταρικής διαίρεσης, δηλαδή ως αυξητικοί παράγοντες.⁶⁷

ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ ΤΩΝ ΚΥΤΤΑΡΟΚΙΝΩΝ

Οι υποδοχείς των κυτταροκινών είναι διαμεμβρανικές πρωτεΐνες, το εξωκυττάριο τμήμα των οποίων χρησιμεύει για τη σύνδεσή τους με τις κυτταροκίνες, ενώ το διαμεμβρανικό και, κυρίως το ενδοκυττάριο τμήμα (σπανίως και το εξωκυττάριο) συμμετέχουν στη μεταβίβαση του μηνύματος.⁷⁰ Βάσει των εξελικτικά διατηρημένων περιοχών (motifs) ή των ομόλογων αμινοξικών αλληλουχιών των μορίων τους, οι υποδοχείς των κυτταροκινών διακρίνονται σε πέντε ομάδες:

α. Υποδοχείς της υπεροικογένειας των ανοσοσφαιρινών όπως οι τύπου I και τύπου II (L-1Rs) οι οποίοι φέρουν στο εξωκυττάριο τμήμα τους, αριθμό πεδίων που είναι ομόλογα με τα πεδία των ανοσοσφαιρινών.

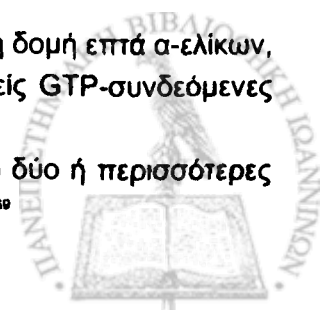
β. Τύπου I υποδοχείς των κυτταροκινών. Οι υποδοχείς αυτοί φέρουν στο εξωκυττάριο τμήμα τους επί τα εγγύς του διαμεμβρανικού τη διατηρημένη αλληλουχία τρυπτοφάνη-σερίνη-X-τρυπτοφάνη-σερίνη (WSXWS) και συνδέονται με κυτταροκίνες, τα μόρια των οποίων έχουν δομή τεσσάρων α-ελίκων, όπως οι IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, GM-CSF και G-CSF.

γ. Τύπου II υποδοχείς των κυτταροκινών, στους οποίους περιλαμβάνονται οι τύπου I και τύπου II υποδοχείς της ιντερφερόνης.

δ. Τύπου III υποδοχείς των κυτταροκινών. Πρόκειται για τους υποδοχείς του TNF, που φέρουν τις ομόλογες πρωτεΐνες p55 και p75 και οι οποίες είναι επίσης ομόλογες με την πρωτεΐνη Fas, το CD40 και τους υποδοχείς του νευρικού αυξητικού παράγοντα.

ε. Υποδοχείς των χημειοκινών. Οι υποδοχείς αυτοί φέρουν μια διαμεμβρανική δομή επτά α-ελίκων, που είναι κοινή σε όλους τους υποδοχείς που συνδέονται με ετεροτριμερείς GTP-συνδεδεμένες πρωτεΐνες, όπως οι β-αδρενεργικοί υποδοχείς και η ροδοψίνη.

Οι περισσότερες από τους υποδοχείς των κυτταροκινών αποτελούνται από δύο ή περισσότερες διαμεμβρανικές πολυπεπτιδικές αλυσίδες που λειτουργούν ως σύμπλεγμα.⁶⁹



ΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΑΠΑΝΤΗΣΗ ΤΥΠΟΥ 1 ΚΑΙ ΤΥΠΟΥ 2

Τα Τ βοηθητικά κύτταρα-1 (TH1) παράγουν IL-2, IFN- γ και TNF- β . Γενικά, αυτές οι κυτταροκίνες προάγουν τις λειτουργίες των μακροφάγων και των άλλων φαγοκυττάρων και κατά συνέπεια, την ενδοκυττάρια καταστροφή των παθογόνων (αντίδραση τύπου 1).⁶⁷

Ειδικότερα, η IFN- γ αποτελεί ισχυρό ενεργοποιητή των μακροφάγων, ενώ στα ενεργοποιημένα Β-κύτταρα προάγει τη μεταστροφή των ανοσοσφαιρινών προς IgG1, η οποία συνδέεται ισχυρά και με τους τρεις τύπους Fc γ R αποτελώντας, κατ' αυτόν τον τρόπο, εξαιρετικά δραστική οφονίνη. Αντίθετα τα Τ βοηθητικά κύτταρα-2 (TH2) δεν παράγουν IL-2, IFN- γ και TNF- β αλλά εκκρίνουν IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 και IL-13. Αυτές οι κυτταροκίνες δρουν ως χημειοτακτικοί παράγοντες των Β-κυττάρων, των σιτευτικών κυττάρων και των βασεοφίλων και προάγουν την ωρίμανση και τη διαφοροποίηση αυτών των κυττάρων στα σημεία ανοσολογικής απάντησης (αντίδραση τύπου 2).⁶⁷

Τα TH1 και τα TH2 κύτταρα φαίνεται ότι προέρχονται από ένα κοινό πρόδρομο Τ κύτταρο, το TH0 κύτταρο, που χαρακτηρίζεται από την ικανότητα του να εκκρίνει τόσο IFN- γ όσο και IL-4.⁶⁷

Η διαφοροποίηση του TH-κυττάρου προς τον ένα ή τον άλλο υποπληθυσμό εξαρτάται από τις κυτταροκίνες που υπάρχουν στο περιβάλλον. Η IL-12 προάγει τη διαφοροποίηση των παρθένων Τ-κυττάρων, που έρχονται σε επαφή με το αντιγόνο, προς TH1-κύτταρα ενώ η IL-4 οδηγεί στην παραγωγή των TH2-κυττάρων. Τα ενεργοποιημένα μακροφάγα εκκρίνουν IL-12 που προάγει την τοπική παραγωγή TH1-κυττάρων, τα οποία ακολούθως ενισχύουν τη δράση των μακροφάγων. Για την προέλευση της IL-4, κατά την αρχική φάση της ανοσολογικής απάντησης, ενοχοποιείται ένας μικρός υποπληθυσμός Τ-κυττάρων που στον ποντικό, εκφράζει το επιφανειακό μόριο NK1.1. Κατά την εξέλιξη της ανοσολογικής απάντησης, η διαφοροποίηση προς TH2-κύτταρα είναι πιθανόν ότι προάγεται από την IL-4 που παράγεται από τα ενεργοποιημένα σιτευτικά κύτταρα. Επιπλέον οι κυτταροκίνες που παράγονται από καθέναν από τους δύο υποπληθυσμούς των βοηθητικών Τ-κυττάρων προκαλούν αναστολή ανάπτυξης του άλλου. Ως αποτέλεσμα όλων αυτών των θετικών και αρνητικών αλληλορυθμίσεων, κατά την εξέλιξη κάθε ανοσολογικής απάντησης, επικρατεί τελικά ένας συγκεκριμένος υποπληθυσμός βοηθητικών Τ-κυττάρων.⁶⁷

Στην παρούσα μελέτη μελετήσαμε τις IL-1b, IL-2, IL-6, IL-10, IL-13 και TNF- α σε ασθενείς με Μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα, Μυελοϋπερπλαστικά σύνδρομα, Χρονία λεμφογενή λευχαιμία και Non-Hodgkin Λέμφωμα.



ΙΝΤΕΡΛΕΥΚΙΝΗ-1(IL-1)

Η IL-1 ανήκει στην ομάδα των κυτταροκινών με επικαλυπτόμενες ιδιότητες, που περιλαμβάνει εκτός από την IL-1, τον tumor necrosis factor (TNF) ή καχεκτίνη και την ιντερλευκίνη-6. Ο όρος ιντερλευκίνη-1 αναφέρεται σε δύο πολυπεπτίδια την IL-1α και την IL-1β, που ασκούν ευρύ φάσμα φλεγμονωδών, μεταβολικών, αιμοποιητικών και ανοσολογικών δραστηριοτήτων. Αν και οι μορφές αυτές της IL-1 είναι προϊόντα διαφορετικών γόνων, ωστόσο, έχουν κοινούς υποδοχείς στα κύτταρα στόχους και κοινές βιολογικές ιδιότητες.⁷⁰

Τα γονίδια τόσο της IL-1α όσο και της IL-1β, εδράζονται στο μακρύ σκέλος του χρωμοσώματος 2. Και οι δύο μορφές της συντίθενται αρχικά ως πρόδρομες (προ-IL-1) και έχουν M.B.31 KDa. Παρά τις μικρές διαφορές, που έχουν διαπιστωθεί, μεταξύ των δύο μορφών της IL-1 του ανθρώπου, αυτές μοιάζουν μόνο κατά 26%, όσον αφορά την αλληλουχία των αμινοξέων τους.⁶⁹

Πολλά εμπύρνηνα κύτταρα είναι ικανά να συνθέσουν IL-1. Σ' αυτά περιλαμβάνονται τα μονοκύτταρα του περιφερικού αίματος, τα ιστικά μακροφάγα, τα ουδετερόφιλα πολυμορφοπύρνηνα, τα Τ-λεμφοκύτταρα του αίματος, τα μεταγραμμένα και φυσιολογικά Β-λεμφοκύτταρα, τα κύτταρα φυσικοί φονείς (NK) κ.α.⁶⁷

Η ποσότητα της IL-1 που εκκρίνουν, εξαρτάται από τον τύπο του κυττάρου και τις συνθήκες διέγερσής του. Τα μονοκύτταρα μακροφάγα φαίνεται να είναι περισσότερο αποδοτικά στην έκκριση της IL-1β σε σύγκριση με άλλα κύτταρα. Περίπου 70% της IL-1β εκκρίνεται από τα μονοκύτταρα του περιφερικού αίματος μέσα σε 24 ώρες από τη διέγερσή τους.¹⁹

Έχουν διαπιστωθεί δύο είδη υποδοχέων(τύπος I και II) της IL-1.

Ο υποδοχέας τύπου I αναγνωρίζουν και τις δύο μορφές της IL-1 (α και β). Η διαφορά του υποδοχέα τύπου I από τον αντίστοιχο τύπου 2 βρίσκεται στη συνδετική τους ικανότητα. Το 60% της IL-1, που συνδέεται με τον υποδοχέα τύπου I, εισέρχεται εντός των κυττάρων μέσα σε πέντε λεπτά και παραμένει εκεί για 12 ώρες. Οι υποδοχείς τύπου 2 διατηρούν την IL-1 πάνω στην επιφάνεια τους για διάστημα μεγαλύτερο από 60 λεπτά, ενώ επιτρέπουν την είσοδο εντός των κυττάρων πολύ μικρού ποσοστού της.

Τόσο ο αναστολέας των υποδοχέων της IL-1, όσο και οι διαλυτοί υποδοχείς της, αναστέλλουν την δραστηριότητά της IN VIVO και IN VITRO. Αυτοί οι φυσικοί αναστολείς, παράγονται από τα ίδια κύτταρα, που παράγουν IL-1 και έχουν περίπου το ίδιο M.B. με την δραστική IL-1.⁴

Δεν ανιχνεύονται, ωστόσο, όπως και η IL-1 στον ορό ή στα περιφερειακά μονοκύτταρα φυσιολογικών ατόμων. Συνδέονται με τους κυτταρικούς υποδοχείς της IL-1, χωρίς όμως να τους ενεργοποιούν.⁶⁷

Ειδικότερα, οι αναστολείς των υποδοχέων της IL-1 συνδέονται μόνο με τους υποδοχείς τύπου I. Βέβαια και οι διαλυτοί υποδοχείς της IL-1, οι οποίοι συνδέονται με την IL-1, πριν αυτή συνδεθεί με τους ειδικούς κυτταρικούς υποδοχείς της, πετυχαίνουν το ίδιο αποτέλεσμα. Αφού λοιπόν, τόσο οι αναστολείς των υποδοχέων της IL-1 όσο και οι διαλυτοί υποδοχείς, είναι ειδικοί αναστολείς της IL-1 πρέπει να επηρεάζουν τα νοσήματα που χαρακτηρίζονται από αυξημένα επίπεδα IL-1 και να προστατεύουν με τον τρόπο αυτό τον ξενιστή. Η ανεύρεση αυξημένων επιπέδων αναστολέων της IL-1 ή διαλυτών υποδοχέων της σε ασθενείς με ποικίλες νόσους υποδηλώνει ότι ο ανταγωνισμός στην IL-1 αποτελεί μέρος της απάντησης του ξενιστή στη νόσο.⁷⁰

Έχουν διαπιστωθεί μέχρι σήμερα αρκετά μόρια που αναστέλλουν τη δραστηριότητα της IL-1. Αυτά είτε περιορίζουν την μεταγραφή της, είτε συνδέονται με τους υποδοχείς της, με τελικό αποτέλεσμα να περιορίζουν τη δραστηριότητά τους.⁶⁹

Παράγοντες που γενικά αναστέλλουν την παραγωγή της IL-1 είναι η ίδια η IL-1, η IL-4, τα κορτικοειδή, η προσταγλανδίνη PGE₂, ο πυρετός και η κακή θρέψη. Ο κοινότερος διεγέρτης μεταγραφής και παραγωγής της IL-1 είναι η ενδοτοξίνη (λιποπολυσακχαρίδη LPS). Άλλοι διεγέρτες παραγωγής της IL-1 είναι οι εξωτοξίνες των Gram(+) μικροοργανισμών, ζωντανοί ιοί, στοιχεία του

συμπληρώματος, η θρομβίνη, χολικά άλατα, μεταβολίτες των ανδρογόνων και άλλες κυτταροκίνες π.χ. ο TNF.⁴

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 colony stimulating factor (CSF).⁴

Ως προς τις ανοσολογικές επιδράσεις της IL-1, η IL-1 ενεργοποιεί τα T-λεμφοκύτταρα. Συνεργάζεται με την IL-6 για σύνθεση της IL-2. Αυξάνει τη σύνθεση των υποδοχέων της IL-2. Ενεργοποιεί τα Β λεμφοκύτταρα μέσω της IL-6. Συνεργάζεται με την IL-4. Ενεργοποιεί τα κύτταρα φυσικούς φονείς. Συνεργάζεται με την IL-2 και την IFN.⁴

Σημασία της IL-1.

Η IL-1 δεν έχει μελετηθεί εκτεταμένα στους ανθρώπους, όμως οι επιδράσεις της στα κύτταρα του αίματος και η αντινεοπλασματική της δραστηριότητα την κατέστησαν ελκυστικό φαρμακευτικό παράγοντα, για καταστάσεις όπως είναι η ανεπάρκεια του μυελού των οστών και διάφορες κακοήθειες. Από κοινού με χημειοθεραπευτικά ή ανοσοκατασταλτικά φάρμακα μπορεί να χρησιμοποιηθεί όμως ο πιθανός κίνδυνος αύξησης και πολλαπλασιασμού λευχαιμικών κυττάρων με τη χρήση IL-1 δεν πρέπει να παραβλέπεται. Η IL-1 ωστόσο μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία μονήρων όγκων και λεμφωμάτων σε συνδυασμό με την χημειοθεραπεία.⁴



ΙΝΤΕΡΛΕΥΚΙΝΗ-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 Τ-λεμφοκυττάρων και βοηθά τα αντιγόνα να διεγείρουν εντονότερα τα Τ-λεμφοκύτταρα, έτσι ώστε να επιτείνεται ο πολλαπλασιασμός τους. Αρχικά μάλιστα ονομάστηκε αυξητικός παράγοντας των Τ-λεμφοκυττάρων.⁶⁷

Η IL-2 είναι πολυπεπτίδιο, το οποίο παράγεται από ενεργοποιημένα Τ-λεμφοκύτταρα, μέσα σε μια ώρα από τη διέγερσή τους από ποικίλα αντιγόνα και παίζει κεντρικό ρόλο στην υπερπλασία των δραστικών Τ-λεμφοκυττάρων. Είναι γλυκοζυλιωμένη πρωτεΐνη, της οποίας το υδατανθρακικό στοιχείο δε φαίνεται να παίζει ρόλο στη δραστηριότητά της, αφού η ανασυνδυασμένη IL-2, είναι εξ ίσου αποτελεσματική στη διέγερση των Τ-λεμφοκυττάρων για υπερπλασία.⁷⁰

Τα Τ 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 ανασυνδυασμένης 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 υποδοχέων της IL-2 φαίνεται να αποτελεί χαρακτηριστικό δείκτη ενεργοποίησης των Τ-λεμφοκυττάρων. Οι υποδοχείς αυτοί φαίνεται να παίζουν ρυθμιστικό ρόλο στη φυσιολογική ή μη αύξηση των κυττάρων.⁶⁹

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 υποδοχέων της IL-2 στον άνθρωπο εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 10.⁴

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 Τ-λεμφοκυττάρων να παράγουν μιτογόνα, γ) στην πρωτοπαθή ανικανότητα των Τ λεμφοκυττάρων να συνθέτουν ή να εκκρίνουν IL-2, δ) στην αύξηση του αριθμού των Τ λεμφοκυττάρων ,τα οποία ενεργοποιούνται να εκκρίνουν κυτταροκίνες άλλες από την IL-2 και ε)στην ανασταλτική επίδραση των μακροφάγων ή των Τ-λεμφοκυττάρων πάνω στην παραγωγή της IL-2.⁶⁹

Η ιντερλευκίνη-2 είναι γνωστό ότι αποτελεί κυτταροκίνη 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.⁶⁷

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-λεμφο-κύτταρο 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.⁷⁰

Η IL-2 αυξάνει τη δράση των κυττάρων φυσικών φονέων. Στα Β-λεμφο-κύτταρα 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.⁶⁷

Οι υποδοχείς της IL-2 εκφράζονται πάνω στην επιφάνεια των Τ-λεμφοκυττάρων, παροδικά, μετά από ενεργοποίηση από αντιγόνο.⁶⁹

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.⁷⁰

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.⁷⁰

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 χώρο.⁴



ΝΤΕΡΛΕΥΚΙΝΗ-6(IL-6)

Το 1986/87 διαπιστώθηκε ότι η ιντερφερόνη-β2(IFN-β2) ήταν ίδια με τον διεγερτικό παράγοντα των Β-λεμφοκυττάρων, τον αυξητικό παράγοντα του πλασματοκυτταρικού υβριδώματος και της 26kda πρωτεΐνης. Η νουκλεοτιδική σειρά του cDNA και η αντίστοιχη σειρά των αμινοξέων της IL-6 ανθρωπίνων ινοβλαστών, Τ-λεμφοκυττάρων και μονοκυττάρων αποδείχθηκε ότι ήταν η ίδια. Ένα μόριο mRNA της IL-6 μεταγράφεται σε μια πρόδρομη πρωτεΐνη, που αποτελείται από 212 αμινοξέα και έχει Μ. Β. 26Da. Για το λόγο αυτό το μόριο ονομάστηκε 26kda-πρωτεΐνη.¹⁹

Το γονίδιο της IL-6 του ανθρώπου εντοπίζεται στο βραχύ σκέλος του χρωμοσώματος 7. Στον άνθρωπο ανωμαλίες των χρωμοσωμάτων 7 και 5, σχετίζονται με ποικίλες αιματολογικές διαταραχές, μεταξύ των οποίων περιλαμβάνεται το Πολλαπλούν μυέλωμα και τα Μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα.⁶⁷

Η IL-6 αποτελεί πολυλειτουργική κυτταροκίνη, που συντίθεται μετά από κατάλληλη διέγερση από πολλά και διαφορετικά κύτταρα, όπως επίσης και από αρκετές σειρές καρκινικών κυττάρων αυτόματα. Ειδικότερα, συντίθεται από τους ινοβλάστες, τα ενδοθηλιακά κύτταρα, τα μεσαγγειακά και τα καρκινικά κύτταρα. Επίσης συντίθεται από κύτταρα του αίματος (μακροφάγα / μονοκύτταρα, Τ-λεμφοκύτταρα) και από κύτταρα του καρδιακού μυζώματος. Παράγεται ακόμα από τα κερατινοκύτταρα, κύτταρα του μυελώματος και ποικίλους άλλους τύπους κυττάρων. Η παραγωγή της είναι δυνατόν να ρυθμισθεί, τόσο θετικά, όσο και αρνητικά. Τα γονίδια της IL-6, του TNF και της IL-1, σε φυσιολογικά άτομα, μεταγράφονται σε σημαντικά ποσά στο σπλήνα, το ήπαρ, τους νεφρούς και τα λευκοκύτταρα του περιφερικού αίματος.⁶⁹

Οι υποδοχείς της IL-6 έχουν Μ.Β. 80kda, αποτελούνται από 468 αμινοξέα και έχουν εξωκυττάριο, διαμεμβρανικό και κυτταροπλασματικό τμήμα. Υπάρχουν σε λεμφοειδή (διεγερμένα Β-λεμφοκύτταρα, Τ-λεμφοκύτταρα, μονοκύτταρα) και μη λεμφοειδή κύτταρα. Τα φυσιολογικά και μη διεγερμένα Β-λεμφοκύτταρα δεν έχουν υποδοχείς της IL-6, ενώ ενεργοποιημένοι Β-λεμφοβλάστες εκφράζουν τέτοιους υποδοχείς. Αυτό συμφωνεί με την παρατήρηση ότι, η IL-6 διεγείρει την παραγωγή ανοσοσφαιρινών από τα ενεργοποιημένα Β-λεμφοκύτταρα.⁷⁰

Στον άνθρωπο, τα περιφερειακά μονοκύτταρα του αίματος έχουν επίσης υποδοχείς IL-6. Η διέγερση των μονοκυττάρων από την ενδοτοξίνη (LPS) ή την IL-1, αναστέλλει την παραγωγή του mRNA, το οποίο είναι υπεύθυνο για την παραγωγή των υποδοχέων της IL-6 (δηλαδή η LPS και IL-1 μειώνουν τους υποδοχείς της IL-6). Έχει παρατηρηθεί βαθμιαία μείωση του mRNA, το οποίο είναι υπεύθυνο για την παραγωγή των υποδοχέων της IL-6 και κατά τη διάρκεια της *in vitro* ωρίμανσης των μονοκυττάρων σε μακροφάγα, τονίζοντας το ρόλο της IL-6 κατά τη φάση της διαδικασίας διαφοροποίησης των μακροφάγων. Οι υποδοχείς της IL-6/κύτταρο είναι περίπου 100 φορές λιγότεροι απ' αυτούς που υπάρχουν στα κύτταρα για τις ορμόνες, ή τους αυξητικούς παράγοντες. Εκτός λοιπόν από τα πλασματοκύτταρα που έχουν 11.000 υποδοχείς IL-1/κύτταρο, ο αριθμός σε άλλες σειρές κυττάρων είναι μικρός (1000) ή πολύ μικρός (<200).⁶⁷

Σε καλλιέργειες ηπατοκυττάρων, η σύνθεση του mRNA των υποδοχέων της IL-6 διεγείρεται από τη δεξαμεθαζόνη, την IL-6 και την IL-1, ενώ σε περιφερειακά μονοκύτταρα του αίματος η σύνθεση του mRNA των υποδοχέων της IL-6 μειώνεται έντονα από τη δράση της IL-6, της IL-1 και της LPS.⁶⁹

Τέλος, αξίζει να σημειωθεί, ότι οι διαλυτοί υποδοχείς της IL-6 έχουν βρεθεί στα ούρα όπως και αντίστοιχοι IL-2 διαλυτοί υποδοχείς σε άλλες περιπτώσεις. Αυτό δείχνει ότι η απελευθέρωση διαλυτών υποδοχέων, των κυτοκινών στα σωματικά υγρά αποτελεί ένα γενικό φαινόμενο, που συμβαίνει και σε φυσιολογικές καταστάσεις.⁴

Διεγέρτες παραγωγής της IL-6

Παράγοντες που αυξάνουν την έκφραση /παραγωγή της IL-6 από τους ινοβλάστες είναι οι κυτταροκίνες TNF, IL-1, IL-2, IL-3 και IFN-γ, ο colony stimulating factor (CSF) και ο platelet-derived

growth factor(PDGF), η λιποπολυσακχαρίδη (LPS), βακτηρίδια, ιοί, όπως ο HIV, η κυκλοοξυγενάση κ.α. ο TNF, η IL-1 και η LPS, διεγείρουν επίσης την έκφραση του γονιδίου της IL-6 στα μονοκύτταρα/ μακροφάγα και στα ενδοθηλιακά. Αντίθετα όμως η σύνθεση της IL-6 ρυθμίζεται αρνητικά από τα γλυκοκορτικοειδή. Η δεξαμεθαζόνη δηλαδή, αναστέλλει τη σύνθεση της IL-6 από τα ανθρώπινα μονοκύτταρα σε διάφορους ιστούς και τύπους κυττάρων. Η λιποπολυσακχαρίδη, όπως αναφέρθηκε, αυξάνει την παραγωγή IL-6 από τα μονοκύτταρα και τους ινοβλάστες. Είναι σημαντικό να τονιστεί ότι τα μονοκύτταρα/μακροφάγα είναι προτιμότερο να διεγείρονται από την LPS, ενώ οι ινοβλάστες και τα ενδοθηλιακά κύτταρα διεγείρονται καλύτερα από τις ενδογενείς κυτοκίνες IL-1 και TNF-α. Αυτές συντίθενται σε αυξημένες ποσότητες από τα μονοκύτταρα/μακροφάγα γεγονός, που υποδηλώνει, ότι παίζουν ρόλο επίσης στην παραγωγή της IL-6.⁶⁷ Γενικά παράγοντες, οι οποίοι ενεργοποιούν την πρωτεϊνική κίνηση αυξάνουν τη συσσώρευση του mRNA της IL-6. Έτσι η IL-1 και ο TNF που διεγείρουν τη σύνθεση της IL-6 από τους ινοβλάστες του ανθρώπου, επιδρούν διαμέσου της πρωτεϊνικής κίνησης C.⁴

Σχέση της IL-6 με άλλες κυτοκίνες

Η LPS in vivo αποτελεί ισχυρό διεγέρτη παραγωγής της IL-6. Το ανώτερο επίπεδο της στον ορό επιτυγχάνεται 2 ώρες μετά τη χορήγηση της LPS. Όμως το εύρημα ότι η παραγωγή TNF-α φθάνει στο ανώτερο επίπεδο της 1 ώρα μετά τη χορήγηση της LPS και πριν το peak της IL-6 δείχνει ότι η παραγωγή του TNF-α από τη δράση της LPS, ίσως είναι, μερικά τουλάχιστον, υπεύθυνη για τη διέγερση παραγωγής της IL-6.⁶⁹

Θεραπεία με αντισώματα έναντι του ανασυνδυασμένου TNF-α των ποντικών (rMuTNF-α), μειώνει σημαντικά τη συγκέντρωση της IL-6, που παράγεται από τη δράση της LPS. Αντίθετα χορήγηση rMuTNF-α αυξάνει τα επίπεδα της IL-6, της οποίας το ανώτερο επίπεδο επιτυγχάνεται 1 ώρα μετά τη χορήγησή του. Χορήγηση υψηλών δόσεων rTNF-α σε ασθενείς με καρκίνο, οδηγεί σε γρήγορη αύξηση των επιπέδων της IL-6. Χορήγηση σε ποντικούς συνδυασμού rIL-1b και rMuTNFα, διεγείρει την παραγωγή σημαντικά υψηλότερων επιπέδων IL-6, σε σχέση με αυτά που πετυχαίνει η κάθε μία χωριστά. Η IL-6 αναστέλλει την επίδραση της LPS, σε καλλιέργειες ανθρώπινων μονοκυττάρων περιφερικού αίματος, όσον αφορά τη σύνθεση του TNF. Αυτή η δράση της IL-6 έχει ιδιαίτερο ενδιαφέρον, δεδομένου ότι ο TNF αποτελεί γνωστό ισχυρό παράγοντα διέγερσης της παραγωγής IL-1 γεγονός, που σημαίνει ότι η IL-6 αποτελεί αρνητικό ρυθμιστή της παραγωγής του TNF.⁴

Κυτταρικές επιδράσεις της IL-6

Η IL-6 έχει αρκετά όργανα και κύτταρα στόχους. Ειδικότερα διαπιστώθηκε ότι η IL-6, συμμετέχει στη λειτουργία του ανοσολογικού συστήματος, διαμέσου διέγερσης της χημικής και κυτταρικής ανοσίας.

Ασκεί ισχυρή ανασταλτική επίδραση σε καλλιέργειες ινοβλαστών του ανθρώπου, όσον αφορά την αύξηση, όπως επίσης και σε καλλιέργειες λευχαιμικών κυττάρων και λεμφώματος, κυττάρων καρκίνου του μαστού και ανθρώπινων ενδοθηλιακών κυττάρων.

Αφού όμως τα ενδοθηλιακά κύτταρα και οι ινοβλάστες συνθέτουν IL-6, η αύξηση των κυττάρων αυτών ίσως ρυθμίζεται διαμέσου αρνητικής παλινδρομής οδού. Η IL-6 διεγείρει την υπερπλασία των μεσαγγειακών κυττάρων και την παραγωγή φλεγμονωδών πρωτεϊνών, όπως λ.χ. της C αντιδρώσας πρωτεΐνης.

Η IL-6 τελικά έχει αυξητικές, διαφοροποιητικές δραστηριότητες πάνω σε μεγάλη ποικιλία κυττάρων και ιστών, περιλαμβανομένων των B- και T-λεμφοκυττάρων, των κυττάρων του μυελώματος, των προδρόμων αιμοποιητικών κυττάρων, των ηπατοκυττάρων, των ινοβλαστών, των νευρικών κυττάρων και των κυττάρων της μυελογενούς λευχαιμίας.(4)



Δράση στα Β-λεμφοκύτταρα

Ενώ η IL-4 και η IL-5 συμμετέχουν στα στάδια ενεργοποίησης και υπερπλασίας των κυττάρων, η IL-6 είναι ο κύριος παράγοντας που προκαλεί την τελική τους διαφοροποίηση. Αυτός ήταν ο λόγος που αρχικά ονομάστηκε παράγοντας που διαφοροποιεί τα Β-λεμφοκύτταρα. Έτσι, διαπιστώθηκε, ότι η IL-6 προωθεί την τελική διαφοροποίηση των Β λεμφοκυττάρων των πλακών του Payer, σε πλασματοκύτταρα που εκκρίνουν IgA. Φαίνεται τελικά να αποτελεί έναν από τους ουσιαστικούς συντελεστές, που διεγείρουν την παραγωγή ανοσοσφαιρινών από τα Β-λεμφοκύτταρα.

Κυτταροκίνες που παράγονται από τα Τ-λεμφοκύτταρα και τα μακροφάγα, προκαλούν υπερπλασία και διαφοροποίηση των Β λεμφοκυττάρων, που διεγέρθηκαν από αντιγόνα. Η IL-6 αναγνωρίστηκε σαν παράγοντας που επιδρά στα ενεργοποιημένα λεμφοκύτταρα, τα οποία φέρουν υποδοχείς της IL-6 στην επιφάνειά τους και προκαλεί την παραγωγή IgM, IgG, IgA, δεν έχει όμως καμία επίδραση στα ήρεμα Β-λεμφοκύτταρα, διότι αυτά δεν έχουν εκφρασμένους υποδοχείς IL-6 στην επιφάνειά τους. Μ' άλλα λόγια, η IL-6 παίζει ουσιαστικό ρόλο στην τελική διαφοροποίηση των Β-λεμφοκυττάρων σε κύτταρα, που εκκρίνουν ανοσοσφαιρίνες. Ωστόσο η IL-6 δεν ασκεί καμιά αυξητική δραστηριότητα πάνω στα κύτταρα αυτά.⁴

Δράση στα Τ-λεμφοκύτταρα

Υποδοχείς της IL-6 υπάρχουν στην επιφάνεια των μη ενεργοποιημένων Τ-λεμφοκυττάρων, γεγονός που υποδηλώνει ότι είναι δραστική και στα κύτταρα αυτά. Η IL-6 συμμετέχει στην ενεργοποίηση, υπερπλασία, αύξηση και διαφοροποίηση των Τ λεμφοκυττάρων. Οι επιδράσεις της IL-6 διαπιστώθηκε ότι είναι συνεργικές μ' αυτές της IL-1 και του TNF.

Δράση στα κυτταροτοξικά λεμφοκύτταρα(T8)

Η IL-6 προκαλεί υπερπλασία και διαφοροποίηση των κυτταροτοξικών Τ-λεμφοκυττάρων, που έχουν ενεργοποιηθεί από αντιγόνα ή μιτογόνα παρουσία ιντερλευκίνης-2.

Δράση στα πλασματοκύτταρα

Η IL-6 αποτελεί ισχυρό διεγερτικό παράγοντα για τα πλασματοκύτταρα.

Σε συνεργασία με την ιντερλευκίνη-3 προάγει την υπερπλασία των πλασματοκυττάρων, που αποτελούν πρόδρομα κύτταρα του πολλαπλού μυελώματος. Αντισώματα έναντι της IL-6 αναστέλλουν την αύξηση των κυττάρων αυτών.⁴

Δράση στα θυμοκύτταρα

Η IL-6 διεγείρει την υπερπλασία, τόσο των θυμοκυττάρων, όσο και των ωρίμων κυττάρων, που έχουν απαντήσει σε μιτογόνα ή αντισώματα.

Η IL-4 διεγείρει την υπερπλασία των θυμοκυττάρων, ενώ η IL-6 επιτείνει τη δράση αυτή. Αφού η IL-6 διεγείρει την υπερπλασία των θυμοκυττάρων και η IL-1 μπορεί και προκαλεί την παραγωγή της IL-6 από τα θυμοκύτταρα, η επίδραση της IL-1 πάνω στην υπερπλασία των θυμοκυττάρων, είναι πιθανό να γίνεται διαμέσου της IL-6.

Δράση στα κύτταρα της ερυθράς σειράς(μυελική δράση)

Η IL-6 in vivo διεγείρει την ερυθροποίηση, γι αυτό και η χορήγησή της προκαλεί στους ποντικούς εντυπωσιακή υπερπλασία του μυελού των οστών. Ειδικότερα, διαπιστώθηκε, ότι αυξάνει τον πολυσμό του πολυδύναμου προδρόμου αιμοποιητικού κυττάρου.

Η θετική επίδραση της IL-6 στην αιμοποίηση περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1987. Έχει διαπιστωθεί συνεργική δράση στο πολυδύναμο πρόδρομο αιμοποιητικό κύτταρο μεταξύ IL-6 και IL-3, IL-4, granulocyte macrophage-colony stimulating factor (GM-CSF), macrophage-colony stimulating factor (M-CSF). Ειδικότερα διαπιστώθηκε ότι η IL-3 από κοινού με την IL-6, επιδρούν συνεργικά και βελτιώνουν σε καλλιέργειες κυττάρων το σχηματισμό του πολυδύναμου βλάστη

(πρόδρομου αιμοποιητικού κυττάρου). Αυτή η *in vitro* συνεργική δράση, υποδηλώνει τον πιθανό ρόλο της IL-6 στη μεταμόρφωση του μυελού των οστών.

Δράση στα μεγακαρυοκύτταρα

Η IL-6 προάγει στους ποντικούς την ωρίμανση των μεγακαρυοκυττάρων σε συνεργασία με την IL-3. Η χορήγηση IL-6 αυξάνει τον αριθμό των αιμοπεταλίων στους ποντικούς και στους πιθήκους. Μια άλλη πολύ σημαντική επίδραση της IL-6 είναι και αυτή που ασκεί στην παραγωγή της ερυθροποιητίνης (Epo). Σε κυτταρικές σειρές μελετήθηκε η επίδραση της IL-1a, της IL-1b, του transforming growth factor-beta (TGF-b), του TNF-a και της IL-6, όσον αφορά την παραγωγή της Epo. Διαπιστώθηκε ότι η IL-1a η IL-1b και ο TNF-a προκαλούν δόσοεξαρτώμενη αναστολή παραγωγής Epo από τα παραπάνω κύτταρα, όταν αυτά διεγείρονται από την υποξία. Η προσθήκη στη συνέχεια IL-6 σ' αυτά τα υποξικά κύτταρα προκάλεσε δόσοεξαρτώμενη διέγερση της παραγωγής Epo.(4) Μάλιστα διαπιστώθηκε ότι η IL-6 δεν διεγείρει τα κύτταρα αυτά για παραγωγή Epo χωρίς την παρουσία υποξίας. Φαίνεται ότι οι φλεγμονώδεις κυτοκίνες σε περιπτώσεις υποξίας, επηρεάζουν την παραγωγή Epo, εάν δε κάτι τέτοιο συμβαίνει και *in vivo*, αυτές πρέπει να παίζουν σημαντικό ρόλο στη παθογένεια της αναιμίας των χρόνιων νόσων.*



TUMOR NECROSIS FACTOR (TNF)

Ο TNF- α , γνωστός και σαν καχεκτίνη, αποτελεί μια από τις κυτταροκίνες που έχουν μελετηθεί με ιδιαίτερη λεπτομέρεια.

Απελευθερώνεται πολύ γρήγορα σαν απάντηση σε ποικίλα ερεθίσματα. Είναι ο σημαντικότερος μεσολαβητής της φλεγμονής, προκαλεί άμεσα και πιθανόν ταυτόχρονα ποικίλες επιδράσεις και αποτελεί το έναυσμα για την παραγωγή άλλων κυτταροκινών.

Το υπεύθυνο γονίδιο για την παραγωγή του TNF- α του ανθρώπου εντοπίστηκε στο βραχύ σκέλος του χρωμοσώματος 6. Συντίθεται κατ' αρχήν σαν προορμόνη, η οποία στη συνέχεια διασπάται, με αποτέλεσμα την παραγωγή μορίου με M.B. 17 KDa, που περιέχει 157 αμινοξέα και αποτελεί τον TNF- α . Διαπιστώθηκε ότι το μόριο του TNF- α αθροίζεται *in vitro* και σχηματίζει ποικίλου μεγέθους πρωτεϊνικά μόρια διμερή, τριμερή, πενταμερή ή και πολυμερή.

Τα μακροφάγα και τα μονοκύτταρα θεωρούνται οι κυριότερες πηγές του TNF- α . Άλλα κύτταρα που παράγουν επίσης TNF- α είναι τα περιφερειακά λεμφοκύτταρα, τα κύτταρα φυσικοί φονείς, τα πολυμορφοπύρρηνα λευκοκύτταρα, οι ινοβλάστες και τα κύτταρα του καρκίνου του μαστού. Όλα τα κύτταρα των θηλαστικών με εξαίρεση τα ερυθροκύτταρα έχουν υποδοχείς για τον TNF- α , σε διαφορετικό όμως αριθμό, που κυμαίνονται από 1.000-10.000 ανά κύτταρο. Η ευρεία κατανομή των υποδοχέων, αντανακλά και την πανταχού επίδραση του TNF- α . Πρέπει ωστόσο να τονιστεί ότι η μέγιστη βιολογική δράση του TNF επιτυγχάνεται με την κατάληψη λιγότερων από το 5% των υποδοχέων των κυττάρων.

Έχει βρεθεί ότι υπάρχουν δύο υποδοχείς για τον TNF, που τους μοιράζονται οι δύο μορφές του (TNF- α και TNF- β). Οι υποδοχείς αυτοί υπάρχουν και σε διαλυτή μορφή και διαπιστώνονται σε ιδιαίτερα υψηλές συγκεντρώσεις στο πλάσμα φυσιολογικών ατόμων, όπως επίσης και σε διάφορες παθολογικές καταστάσεις. Η ενδοτοξίνη (lyporopolysaccharide-LPS) αποτελεί τοιχωματική πρωτεΐνη αρκετών gram(-) μικροοργανισμών, το δε λιπίδιο A είναι το συστατικό εκείνο της LPS, που είναι υπεύθυνο για το ευρύ φάσμα των δραστηριοτήτων της. Η LPS είναι ο ισχυρότερος από τους μέχρι σήμερα γνωστούς παράγοντες που διεγείρουν τα μακροφάγα για παραγωγή TNF- α . Μετά την είσοδό της στον οργανισμό, προσλαμβάνεται από της υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες (high density lipoprotein-HDL), που τη μεταφέρουν υποδοχείς της. Αυτοί βρίσκονται πάνω στην επιφάνεια των κυττάρων του Kupffer (μακροφάγα) και αποτελούν τα πρώτα κύτταρα με τα οποία αντιδρά η LPS. Εκεί η LPS διεγείρει τα κύτταρα τα οποία παράγουν TNF- α και IL-1. Οι κυτοκίνες αυτές αποτελούν τις δύο πρώτες ουσίες διεγέρτες, που είναι υπεύθυνες για την ενεργοποίηση των υπολοίπων T-λεμφοκυττάρων, ώστε να γίνουν αντιγονοειδικά T-λεμφοκύτταρα.

Η διέγερση των μακροφάγων από ποικίλους παράγοντες, προκαλεί αυξημένη μεταγραφή του mRNA του TNF- α . Παράλληλα, παρατηρείται παραγωγή προσταγλανδινών (PGE₂) και cAMP. Μεταξύ των ανθρώπων υπάρχουν σημαντικές διαφορές, όσον αφορά την ευαισθησία τους στην ενδοτοξίνη. Αυτές οφείλονται στο διαφορετικό ποσό του TNF- α που παράγεται μετά τη χορήγησή της.

Η ύπαρξη mRNA του TNF- α στο εσωτερικό των μακροφάγων διαπιστώνεται *in vitro* μέσα σε λεπτά από την έκθεσή τους στην LPS.

Ανιχνεύσιμες ποσότητες του TNF- α , διαπιστώνονται μέσα σε 20-30 λεπτά από τη χορήγηση της LPS, ενώ το mRNA του TNF- α φθάνει στο ανώτερο επίπεδο του μέσα σε 2-3 ώρες από την χορήγηση της LPS. Η παραγωγή καχεκτίνης σταματά 4-6 ώρες μετά την επίδραση της LPS.

Εκτός από την LPS που αποτελεί τον ισχυρότερο διεγέρτη για παραγωγή TNF- α και άλλα στοιχεία του κυτταρικού τοιχώματος, ιοί, παράσιτα, μύκητες κ.α. αποτελούν ερεθίσματα για την παραγωγή TNF- α . Ακόμη πολλές κυτοκίνες διεγείρουν την παραγωγή mRNA του TNF- α , όπως η ιντερφερόνη- γ (IFN- γ), η ιντερφερόνη- α (IFN- α), η ιντερλευκίνη-2 (IL-2) καθώς και οι παράγοντες

που διεγείρουν τις αποικίες κοκκιοκυττάρων και μακροφάγων GM-CSF (granulocyte macrophage-colony stimulating factor).

Όπως φαίνεται από όλα τα παραπάνω παράγοντες που μειώνουν την παραγωγή του TNF- α ή αναστέλλουν τη δράση του είναι πιθανό να αποβούν ιδιαίτεροι χρήσιμοι, τόσο στην προστασία από τη σηψαιμία, όσο και στη θεραπεία της. Τέτοιοι είναι τα κορτικοειδή, οι προσταγλανδίνες, η πεντοξυφυλλίνη, ανοσοκατασταλτικά φάρμακα (κυκλοσπορίνη) και τα anti-TNF- α αντισώματα. Η δεξαμεθαζόνη αναστέλλει την παραγωγή του TNF- α από τα μακροφάγα στα οποία επέδρασε LPS. Όσον αφορά τα ενδογενή κορτικοειδή αξίζει να τονιστεί ότι η προσφορά τους είναι σημαντική, διότι, όπως φάνηκε σε πειραματόζωα, μπορούν να προστατεύσουν τον ξενιστή από τη θανατηφόρο επίδραση της LPS.

Η προστασία αυτή θεωρείται ότι οφείλεται στην αναστολή σύνθεσης φλεγμονωδών κυτταροκινών (TNF- α , IL-1, κ.α). Οι ισχυρές αυτές κυτταροκίνες φαίνεται ότι ενεργοποιούν ένα αρνητικό παλίνδρομο σύστημα, όπου μετά από διέγερση της υπόφυσης και των επινεφριδίων παράγεται κορτιζόνη, η οποία με τη σειρά της ρυθμίζει αρνητικά την παραγωγή τους.

Η διέγερση παραγωγής του TNF- α από τα μακροφάγα, που προκαλείται από την επίδραση της LPS συμβάλλει στην παραγωγή και άλλων προϊόντων, όπως οι μεταβολίτες του αραχιδονικού οξέος (PGE₂, PGI₂). Από τη στιγμή που θα αρχίσει η παραγωγή της PGE₂, η ταχεία αύξηση των επιπέδων του TNF- α γρήγορα φθάνει σε plateau. Φαίνεται δηλαδή ότι η PGE₂ επιδρά σαν αρνητικός ρυθμιστής της απελευθέρωσης του TNF- α . Αυτό επιβεβαιώθηκε και από μελέτες στις οποίες η προσθήκη αναστολέων της κυκλοοξυγενάσης (μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα) σε καλλιέργειες μακροφάγων, τα οποία διεγείρονταν από την LPS, αύξανε την παραγωγή του TNF- α σε μεταγραφικό επίπεδο και φαίνεται ότι η δράση αυτή επιτυγχάνεται διαμέσου αύξησης των ενδοκυττάρων επιπέδων του cAMP. Ο TNF- α αποτελεί μια τυπική κυτταροκίνη, η οποία έχει αντικαρκινική δράση, συμμετέχει στη φλεγμονή και την ανοσία ενώ συγχρόνως αποτελεί τοξικό παράγοντα. Η τοπική και παροδική παραγωγή του TNF- α είναι ωφέλιμη για τον ξενιστή, όσον αφορά τον έλεγχο και τη ρύθμιση της ανοσίας και της φλεγμονής, αλλά και όσον αφορά την ανάπτυξη των ιστών, που έχουν υποστεί τις συνέπειες της φλεγμονής. Αντίθετα η παρατεταμένη και συστηματική παραγωγή του είναι βλαπτική.

Στα ενδοθηλιακά κύτταρα ο TNF- α διεγείρει την παραγωγή

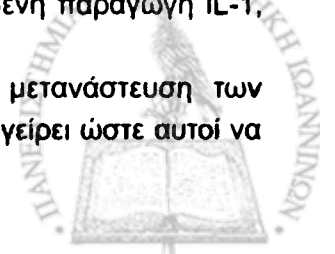
- 1) Του ELAM-1 (endothelial leukocyte adhesion molecule-1), που προκαλεί σημαντική προσκόλληση των ουδετερόφιλων πολυμορφοκυττάρων και μονοκυττάρων στο τοίχωμά τους
- 2) του ICAM-1 (intracellular adhesion molecule-1), που προκαλεί επίσης τη συγκόλληση των πολυμορφοκυττάρων και των μονοκυττάρων και
- 3) του VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule-1), που προκαλεί προσκόλληση των λεμφοκυττάρων και μονοκυττάρων, όχι όμως και των ουδετεροφίλων πολυμορφοκυττάρων.

Ακόμη ο TNF- α αυξάνει την προπηκτική δραστηριότητα της ενδοθηλιακής επιφάνειας και την αγγειακή διαπερατότητα.

Ο TNF- α προκαλεί ενεργοποίηση των πολυμορφοκυττάρων ως προς τον αριθμό και την δραστηριότητά τους, αυξάνει τη φαγοκυτταρική και κυτταροτοξική τους δραστηριότητα έναντι ορισμένων μικροοργανισμών και διεγείρει την παραγωγή υπεροξειδίου του οξυγόνου και υδρογόνου.

Στα Β-λεμφοκύτταρα ο TNF- α προάγει τη διαφοροποίηση και αυξάνει την παραγωγή αντισωμάτων. Διεγείρει τα Τ-λεμφοκύτταρα με δόσοεξαρτώμενο τρόπο και γενικά αυξάνει την κυτταροτοξική δράση των λεμφοκυττάρων και των κυττάρων φυσικών φονέων. Στα μακροφάγα ο TNF- α αυξάνει την κυτταροτοξική τους ικανότητα και τα διεγείρει για αυξημένη παραγωγή IL-1, PGE₂, PAF (platelet activating factor).

Ακόμη ο TNF- α διεγείρει τους ινοβλάστες ώστε να διευκολύνουν τη μετανάστευση των πολυμορφοκυττάρων διαμέσου των φραγμών τους, ενώ παράλληλα τους διεγείρει ώστε αυτοί να παράγουν IL-6, IL-1 (α και β), CSF, PGE₂, κολλαγενάση κ.α.



Ο TNF-α διεγείρει επίσης και την παραγωγή άλλων κυτοκινών, όπως της IL-6 της IL-1, της IFN-γ και του αυξητικού παράγοντα των αποικιών κοκκιοκυττάρων και μακροφάγων, που συμβάλλουν στην ενεργοποίηση των T-λεμφοκυττάρων και στην αύξηση της ανοσολογικής απάντησης. Ακόμη είναι γνωστό ότι η IL-1 ο TNF, ο GM-CSF και ο CSF διεγείρουν τα μονοκύτταρα για παραγωγή TNF. Τέλος έχει διαπιστωθεί ότι οι κυτοκίνες όχι μόνο διεγείρουν η μια την παραγωγή των άλλων, αλλά επίσης επιτείνουν η μια τις επιδράσεις των άλλων, λ.χ. ο TNF διεγείρει την παραγωγή της IL-6 και της IL-1, οι οποίες στη συνέχεια επιτείνουν πολλές από τις επιδράσεις του TNF.⁴



ΙΝΤΕΡΛΕΥΚΙΝΗ-10 (IL-10)

Η IL-10 (επίσης γνωστή σαν ανασταλτικός παράγοντας της σύνθεσης των κυτοκινών), αναστέλλει την παραγωγή της IL-1b, IL-6 και του TNF-a.

Ευρέθη ότι η IL-10 λειτουργεί ως αντιπυρετικό στη διαρύθμιση του πυρετού κατά την επίδραση λιπποσακχαρίδης (LPS).

Swiss Webster(SW) ποντίκια όταν θεραπεύθηκαν με ανασυνδυσασμένη ιντερλευκίνη-10 (ποντικών), αντιστάθηκαν στο πυρετό, ο οποίος είχε προκληθεί από χαμηλή δόση λιποπολυσακχαρίδης (100μg/Kg).

Ο μηχανισμός της πρόωρης αντιπυρετικής δράσης της IL-10 γίνεται μέσω της αναστολής των επιπέδων του ορού της IL-6.¹⁵

Η IL-10 αναστέλλει την ανάπτυξη του προδρόμου ερυθροποιητικού κυττάρου (BFU-E) in vitro, πιθανότατα από καταστολή της παραγωγής του ενδογενούς GM-CSF από τα T λεμφοκύτταρα.¹⁶

ΙΝΤΕΡΛΕΥΚΙΝΗ-13(IL-13)

Τα ανθρώπινα κύτταρα φυσικοί φονείς (NK), μπορούν να παράγουν τύπου 2 ιντερλευκίνη-13 (IL-13), με τη βοήθεια της ιντερλευκίνης-2. Η IL-2 επάγει την παραγωγή ενός νέου mRNA IL-13. Στην απουσία της IFN-γ, η παραγωγή της IL-13 από NK και από T λεμφοκύτταρα υπερισχύει. Η ύπαρξη της IL-13 έχει σημαντικές επιδράσεις στην φυσική άμυνα, δεδομένου ότι η ισορροπία μεταξύ της IFN-γ και IL-13 (παραγομένης από NK) μπορεί να επηρεάσει την πρόωρη ανάπτυξη της χυμικής ή της κυτταρικής ανοσίας. (Hoshino T. et al).¹⁷

Η IL-13 εκκρίνεται από τα ανθρώπινα πλακώδη κύτταρα στο καρκίνο του εγκεφάλου και του λαιμού.(Mehrotra R.).¹⁸



ΜΥΕΛΟΥΠΕΡΠΛΑΣΤΙΚΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ

Ο όρος Μυελουπερπλαστικά (MDP) εισήχθη από τον Dameshek για να περιλάβει τέσσερις καταστάσεις με κοινά κλωνικά, μορφολογικά, παθοφυσιολογικά και κλινικά γνωρίσματα δηλαδή την χρονία Μυελογενή Λευχαιμία(CLM), αληθή πολυκυτταραιμία (PV), την Ιδιοπαθή Μυελοσκληρυνση (IMF) και την Ιδιοπαθή Θρομβοκυτταραιμία (ET).⁴⁹

Πρόκειται για επίκτητες διαταραχές και των τριών σειρών του μυελού, οι οποίες είναι περισσότερο ποσοτικές και λιγότερο ποιοτικές.⁴⁹

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.⁴⁹

Κοινό χαρακτηριστικό των μυελουπερπλαστικών συνδρόμων είναι η ύπαρξη ενδιάμεσων μορφών, η μερικές φορές παρατηρούμενη μετάπτωση του ενός στο άλλο και τέλος η συχνή κατάληξη σε οξεία λευχαιμία.⁴⁹

ΙΔΙΟΠΑΘΗΣ ΠΟΛΥΚΥΤΤΑΡΑΙΜΙΑ

Πρόκειται για τυπικό εκπρόσωπο των μυελουπερπλαστικών συνδρόμων.

Κατ' αυτή παρατηρείται ανεξέλεγκτη διήθηση του μυελού των οστών, από ερυθροβλάστες, από κύτταρα της κοκκιώδους σειράς και από μεγακαρυοκύτταρα.⁴⁹

Πάντως η διήθηση από ερυθροβλάστες κυριαρχεί Σαν αποτέλεσμα αυτής της διηθήσεως παρατηρείται κυρίως αύξηση της ολικής μάζας των ερυθροκυττάρων του οργανισμού.⁴⁹

Η παρατηρούμενη στη νόσο πολύ μεγάλη ελάττωση μέχρι πλήρη εξαφάνιση της ερυθροποιητίνης στο αίμα, ενώ στο μυελό η ανεξέλεγκτη υπερπλασία των ερυθροβλαστών, παρά την απουσία ερυθροποιητίνης, ενισχύει την υπόθεση απόλυτα, κατά την οποία η νόσος οφείλεται σε μετάλλαξη ενός αρχεγόνου πολυδυνάμου κυττάρου, που παράγει ένα παθολογικό κλώνο.⁴⁹

Από τα εργαστηριακά ευρήματα της νόσου, ξεχωρίζουν η αύξηση του αριθμού των ερυθροκυττάρων, των κοκκιοκυττάρων και των αιμοπεταλίων.

Τα δικτυερυθροκύτταρα παρουσιάζουν μέτρια αύξηση σε τιμές άνω του 1,5%.Η αλκαλική φωσφατάση των ουδετεροφίλων είναι φυσιολογική σε λίγες περιπτώσεις, ενώ στις περισσότερες περιπτώσεις αυξημένη.⁴⁹

Ο κορεσμός του αρτηριακού αίματος είναι $> \dot{\eta} = 92\%$, η αύξηση της στάθμης της βιταμίνης B12 του ορού $>900 \text{ pg/ml}$ και της δεσμευτικής για την B12 ικανότητας του ορού $>2200 \text{ pg/ml}$, η αύξηση της γλοιότητας του ολικού αίματος στο πενταπλάσιο έως οχταπλάσιο της φυσιολογικής, τέλος δε η παθολογική αύξηση της ολικής μάζας των ερυθροκυττάρων του οργανισμού, σε τιμές ανώτερες των 36 ml/kg στους άνδρες και 32 ml/kg βάρους στις γυναίκες. Η διάγνωση σφραγίζεται με τρία ή δύο κύρια κριτήρια όταν λείπει η σπληνομεγαλία, και δύο δευτερεύοντα:

Κύρια κριτήρια

1. Αύξηση της μάζας των ερυθροκυττάρων
2. Κορεσμός του αρτηριακού αίματος $> \dot{\eta} = 92\%$
3. Μεγαλοσπληνία

Δευτερεύοντα κριτήρια

- a. Θρομβοκυττάρωση
- b. Λευκοκυττάρωση
- c. Αύξηση της LAP
- d. Αύξηση της B12
- e. Αύξηση των τρανσκοβαλαμινών



ΙΔΙΟΠΑΘΗΣ ΠΟΛΥΚΥΤΤΑΡΑΙΜΙΑ ΚΑΙ ΙΝΤΕΡΛΕΥΚΙΝΕΣ

Από τη μελέτη των ιντερλευκινών, έχει βρεθεί ότι τα επίπεδα των διαλυτών υποδοχέων ιντερλευκίνης-2 σε ασθενείς με ιδιοπαθή πολυκυτταραιμία είναι αυξημένα (1). Όπως επίσης ότι ο αριθμός των λεμφοκυττάρων είναι αυξημένος(2).

Μετρήσεις παραγωγής ιντερλευκίνης-2 από ενεργοποίηση καλλιεργουμένων μονοκλωνικών κυττάρων, επιβεβαιώνουν την αυξημένη παραγωγή ιντερλευκίνης-2, από T-λεμφοκύτταρα ασθενών με ιδιοπαθή πολυκυτταραιμία.³

Συνεπώς μειωμένη παραγωγή ιντερλευκίνης-2, μπορεί να συμβάλλει σημαντικά στην βελτίωση της ιδιοπαθούς πολυκυτταραιμίας, ελαττώνοντας την ικανότητα των εξαρτημένων από ιντερλευκίνη-2 κυττάρων να κανονίζουν την αιμοποίηση.

ΧΡΟΝΙΑ ΜΥΕΛΟΓΕΝΗΣ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ

Πρόκειται για διήθηση του μυελού των οστών από κύτταρα της κοκκιώδους σειράς, τα οποία παράγονται ανεξέλεγκτα από ένα παθολογικό κυτταρικό κλώνο. Η εξαλλαγή έχει γίνει σε ένα πολυδύναμο αρχέγονο κύτταρο.⁴⁹

Υπάρχει ειδική χρωμοσωμική ανωμαλία, που αφορά την αμοιβαία μετάθεση ακραίου τμήματος των μακρών σκελών των χρωμοσωμάτων 9 και 22 και παραγωγή του γονιδίου bcr.abl. Έτσι σχηματίζεται ένα νέο χρωμόσωμα, το οποίο καλείται χρωμόσωμα της Φιλαδέλφειας (Ph).

Ένα ογκογονίδιο, χιμαιρικό αυτού του χρωμοσώματος είναι υπεύθυνο για την παραγωγή μιας ανώμαλης χιμαιρικής πρωτεΐνης, στη θέση της φυσιολογικής p145 πρωτεΐνης. Η ανώμαλη χιμαιρική πρωτεΐνη δρα σαν τυροσινική κινάση(210) στη ΧΜΛ, η οποία φαίνεται ότι οδηγεί στην παραγωγή του παθολογικού κλώνου, ο οποίος θα οδηγήσει στην ανεξέλεγκτη υπερπαραγωγή κοκκιοκυττάρων.⁴⁹

Η χρωμοσωμική αυτή ανωμαλία δεν περιορίζεται μόνο στα κοκκιοκύτταρα, αλλά παρατηρείται και στους ερυθροβλάστες και στα μεγακαρυοκύτταρα.

Αντιθέτως οι ινοβλάστες δεν παρουσιάζουν αυτή την ανωμαλία.

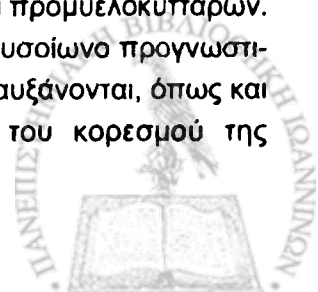
Το χρωμόσωμα Ph', εν τούτοις δεν ανευρίσκεται σε ένα ποσοστό 10% στους πάσχοντες από χρόνια μυελογενή λευχαιμία οι οποίοι έχουν άλλες αλλαγές χρωμοσωμικές.⁴⁹

Οι ασθενείς αυτής της ομάδας, αν και παρουσιάζουν τα αυτά κλινικά και εργαστηριακά ευρήματα με τους Ph' θετικούς ασθενείς, εμφανίζουν ταχεία πορεία της νόσου και χειρότερη πρόγνωση.

Στο αίμα με την πρόοδο της νόσου παρουσιάζεται ορθόχρωμη ορθοκυτταρική αναιμία και θρομβοπενία, που έχει σαν αποτέλεσμα την εμφάνιση αιμορραγικής διαθέσεως. Ο αριθμός των λευκοκυττάρων του αίματος συνήθως κυμαίνεται από 50.000 μέχρι και 500.000 αλλά μπορεί να είναι και πολύ υψηλότερος. Επίσης αυξάνει και ο αριθμός των βλαστών στο περιφερικό. Υπάρχει συνεπώς μια εικόνα μυελού στο Περιφερικό αίμα γιατί υπάρχουν όλες οι μορφές. Μυελοβλάστες, προμυελοκύτταρα, μυελοκύτταρα, μεταμυελοκύτταρα, ραβδοπύρρηνα. Επίσης είναι αυξημένα τα βασεόφιλα και τα ηωσινόφιλα.⁴⁹

Ο λευκοκυτταρικός τύπος του αίματος εμφανίζει ως προς την κοκκιώδη σειρά τις αυτές αναλογίες ανάμεσα στις άωρες και στις ώριμες μορφές, όπως παρατηρούνται στο φυσιολογικό μυελόγραμμα. Η διάκριση από τις λευχαιμοειδείς αντιδράσεις γίνεται με την αλκαλική φωσφατάση λευκών (LAP) που είναι μηδενική στη ΧΜΛ ενώ είναι αυξημένη στη λευχαιμοειδή αντίδραση.⁴⁹

Στη χρόνια μυελογενή λευχαιμία γενικά το επίπεδο των μυελοκυττάρων, ραβδοπυρήνων και πολυμορφοπυρήνων είναι υψηλότερο από το επίπεδο των μυελοβλαστών και προμυελοκυττάρων. Τα βασεόφιλα είναι συνήθως αυξημένα και μερικές πάρα πολύ αυξημένα, δυσοίωνα προγνωστικό σημείο για ανεξήγητους λόγους. Τα επίπεδα της βιταμίνης B12 στον ορό αυξάνονται, όπως και στην ιδιοπαθή πολυκυτταραιμία. Επίσης αυξάνεται και το ποσοστό του κορεσμού της τρανσκοβαλαμίνης και υπάρχει μεγάλη σπληνική διόγκωση.⁴⁹



ΧΡΟΝΙΑ ΜΥΕΛΟΓΕΝΗΣ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ ΚΑΙ ΙΝΤΕΡΛΕΥΚΙΝΕΣ

Τα κύτταρα της χρόνιας μυελογενούς λευχαιμίας εκκρίνουν ιντερλευκίνη-1, η οποία θεωρείται ότι διεγείρει την αύξηση των λευχαιμικών κυττάρων, διαμέσου της ικανότητας που έχει να διεγείρει τη σύνθεση αυξητικών παραγόντων(CSF). Αυτό δεν αποτελεί υποχρεωτικά απόδειξη ότι η ιντερλευκίνη-1, *in vitro*, αποτελεί την αιτία των λευχαιμιών αυτών, αν και αντισώματα έναντι της IL-1 μειώνουν σημαντικά την αυτόματη υπερπλασία των λευχαιμικών αυτών κυττάρων(4). Μπορεί η θεραπεία με anti-IL-1 αντισώματα να αναστέλλει ή να συγχρονίζει την αύξηση των λευχαιμικών κυττάρων, ώστε αυτά να γίνονται πιο ευάλωτα στα χημειοθεραπευτικά φάρμακα.

Επίσης έχει βρεθεί ότι τα λευχαιμικά ηωσινόφιλα κύτταρα διαθέτουν υποδοχείς για IL-3 like activity, την οποία και δεσμεύουν σε αντίθεση με τα κύτταρα των υγιειών μαρτύρων.⁵

Όταν η ιντερλευκίνη-2 χρησιμοποιηθεί θεραπευτικά, κατά τη βλαστική κρίση, (όταν μεταπίπτουν οι ασθενείς με χρόνια μυελογενή λευχαιμία), παρατηρήθηκε ότι αυξάνεται η μέση επιβίωση από 4 σε 22 μήνες κατά μέσον όρον.⁶

Οι SUZUKI και συνεργάτες, μελέτησαν την επίδραση της ιντερλευκίνης-6 στα λευχαιμικά βλαστικά κύτταρα 10 ασθενών με οξεία μυελοβλαστική λευχαιμία. Διαπίστωσαν ότι η ιντερλευκίνη-6 μειώνει τη διεγερτική επίδραση που ασκούν στα κύτταρα αυτά ο G-CSF, ο GM-CSF και η IL-3.⁴

ΜΥΕΛΟΣΚΛΗΡΥΝΣΗ

Πρόκειται για υπέρμετρη ανάπτυξη ινώδους ιστού στο μυελό των οστών. Η υπερπλασία των ινοβλαστών είναι αντιδραστική και οφείλεται σε ένα παράγοντα προάγοντα την ανάπτυξή τους(growth promoting factor), ο οποίος παράγεται από τα κύτταρα ενός παθολογικού κλώνου. Η νόσος περιγράφεται επίσης με τα ονόματα μυελοίνωση και μυελοειδής μεταπλασία. Η μυελοσκλήρυνση μπορεί να αποτελεί κατάληξη της ιδιοπαθούς πολυκυτταραιμίας ή και της χρόνιας μυελογενούς λευχαιμίας ή ακόμη των μυελοδυσπλαστικών συνδρόμων.⁴⁹

Είναι χαρακτηριστικό ότι το 1/4 των περιστατικών της νόσου αφορά σε περιπτώσεις ιδιοπαθούς πολυκυτταραιμίας, όπου εξελίχθηκαν σε μυελοσκλήρυνση.

Η φυσιοπαθολογία της νόσου ερμηνεύεται κατά πρώτο λόγο από την ίνωση του μυελού, κατά δεύτερο δε λόγο από εξωμυελική αιμοποίηση κυρίως στο σπλήνα και πολύ λιγότερο στο ήπαρ.⁴⁹

Η ίνωση στον μυελό ευθύνεται βασικά για την μεταβολή της αρχιτεκτονικής του, έτσι ώστε να επιτρέπεται η είσοδος στη κυκλοφορία του αίματος κυττάρων BFU-E, CFU-GM και CFU-MEG, η μετανάστευσή τους στον σπλήνα και στο ήπαρ, ο εγκλωβισμός τους στους κόλπους του σπληνός, στη συνέχεια δε ο πολλαπλασιασμός τους στη νέα τους θέση.

Τα κλινικά και εργαστηριακά ευρήματα της νόσου οφείλονται στην ίνωση μυελού, σπληνός και ήπατος και στην εξωμυελική αιμοποίηση.⁴⁹

Η νόσος κυρίως εμφανίζεται σε μεσήλικες και ηλικιωμένους. Τα βασικά κλινικά ευρήματα είναι αυτά της αναιμίας, η διόγκωση ήπατος και κυρίως σπληνός. Κατά την εξέταση του αίματος εμφανίζεται σε πολλούς ασθενείς ορθόχρωμη ορθοκυτταρική αναιμία. Δυνατόν όμως η αναιμία να γίνει μακροκυτταρική, εάν λόγω του υπερμεταβολισμού συνυπάρχει και ένδεια φυλλικού οξέος, ή και υπόχρωμη μικροκυτταρική, εάν λόγω των αιμορραγιών από το πεπτικό αναπτύχθει σιδηροπενία. Κατά την εξέταση της μορφολογίας των ερυθροκυττάρων του αίματος παρατηρείται έντονη πολυχρωματοφιλία, δακρυκύτταρα, ανισοκυττάρωση, ποικιλοκυττάρωση οφειλόμενη στην παρουσία πολλών απιοειδών ερυθροκυττάρων, καθώς και την παρουσία ώριμων ερυθροβλαστών, που μπορεί να ξεπερνούν και τον αριθμό των λευκοκυττάρων. Εμφανίζονται άωρα κύτταρα της λευκής σειράς καθώς και της ερυθρής.⁴⁹

Η παρουσία άωρων μορφών της ερυθράς και λευκής σειράς στο αίμα καλείται λευκοερυθροβλαστική αντίδραση.⁴⁹

Σε ποσοστό 50% των περιπτώσεων παρατηρείται αύξηση του αριθμού των κοκκιοκυττάρων, ενώ η LAP τους συνήθως είναι αυξημένη, χωρίς να αποκλείεται να είναι φυσιολογική ή και ελαττωμένη. Δυνατόν να εμφανισθούν και άωρες μορφές όχι όμως στα επίπεδα της χρόνιας μυελογενούς

λευχαιμίας, από την οποία η μυελοσκήρυνση πρέπει να διαφοροδιαγνωσθεί. Συχνά εξελίσσεται σε οξεία λευχαιμία.⁴⁹

ΜΥΕΛΟΣΚΛΗΡΥΝΣΗ ΚΑΙ ΙΝΤΕΡΛΕΥΚΙΝΕΣ

Από τη μελέτη των ιντερλευκινών, έχει βρεθεί ότι τα επίπεδα των διαλυτών υποδοχέων της ιντερλευκίνης-2, είναι αυξημένα σε μεγαλύτερο ποσοστό σε ασθενείς με πρωτοπαθή μυελοσκήρυνση απ' ό,τι σ' εκείνους με ιδιοπαθή πολυκυτταραιμία.¹

ΙΔΙΟΠΑΘΗΣ ΘΡΟΜΒΟΚΥΤΤΑΡΑΙΜΙΑ

Η ιδιοπαθής θρομβοκυτταραιμία, όπως η αληθής πολυερυθραιμία και η μυελοσκήρυνση ονομάζονται και χρόνιες μη-λευχαιμικές Μυελουπερπλαστικές διαταραχές (CNLMD = chronic nonleukimic myeloproliferative disorders). Η διάγνωση τίθεται εξ αποκλεισμού από δευτεροπαθείς θρομβοκυτταρώσεις. Η νόσος χαρακτηρίζεται από αιμορραγικά και θρομβω-τικά φαινόμενα.

Η διάγνωση γίνεται εξ αποκλεισμού και κριτήρια της νόσου είναι :

α. Αιμοπετάλια >600.000 για τρεις μήνες.

β. Αποκλεισμός ΧΜΛ με χρωμόσωμα Ph.

γ. Αποκλεισμός ίνωσης του μυελού.

δ. Αποκλεισμός σιδηροπενίας

ε. Αιματοκρίτης <42%

στ. Αποκλεισμός Μυελοδυσπλαστικού συνδρόμου

Η νόσος χαρακτηρίζει την τρίτη ηλικία(ΜΗ 66 έτη). Η νόσος όμως δεν φείδεται και κατά πολύ νεότερων ηλικιών. Βαριές κυτταροπενίες απειλητικές για τη ζωή είναι ασυνήθεις στην ΕΤ. Ως εκ τούτου το συνολικό προσδόκιμο επιβίωσης, είναι ελαφρώς μόλις βραχύτερο από το αντίστοιχο του γενικού πληθυσμού καθ' όσον ο κίνδυνος μετατροπής σε οξεία λευχαιμία ή σε μυελοσκήρυνση με μυελοειδή μεταπλασία είναι σχετικά μικρός. Οι αιμοστατικές επιπλοκές είναι μείζονες αιτίες νοσηρότητας και θνησιμότητας στο 1/3 των ασθενών είτε κατά την εμφάνιση είτε κατά την πορεία της νόσου.⁴⁹

Μικρότερης κλινικής σημασίας είναι τα αγγειοσυσπαστικά σύνδρομα, όπως η κεφαλαλγία τύπου ημικρανίας και η ερυθρομελαλγία. Χωρίς να έχει γίνει πλήρως κατανοητή η παθοφυσιολογία, η παθολογική αλληλοαντίδραση αιμοπετάλιααγγειακό τοίχωμα, θεωρείται ο βασικός μηχανισμός προκλήσεως των αιμοστατικών επιπλοκών. Προηγούμενο ιστορικών θρομβώσεων και παρουσία καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου αυξάνουν τον κίνδυνο θρομβωτικών επιπλοκών.⁴⁹

Εν τούτοις ο βαθμός θρομβοκυτταρώσεως και οι λειτουργικές και μεταβολικές διαταραχές των αιμοπεταλίων δεν συσχετίζεται απόλυτα με αυξημένο κίνδυνο θρομβωτικών επιπλοκών.



ΜΥΕΛΟΔΥΣΠΛΑΣΤΙΚΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ(ΜΔΣ)

Τα ΜΔΣ είναι πρωτοπαθή(αγνώστου αιτιολογίας) και δευτεροπαθή(μετά από χημειοθεραπεία και ακτινοβολία).

Τα Μυελοδυσπλαστικά Σύνδρομα (ΜΔΣ)είναι μια ετερογενής ομάδα κλωνικών νοσημάτων που χαρακτηρίζεται από συνδυασμούς αναιμίας, λευκοπενίας και θρομβοπενίας και μία σημαντική πιθανότητα εξέλιξης σε Οξεία Λευχαιμία (ΟΛ).Χαρακτηρίζονται από πανκυτταροπενία και σημεία δυσπλασίας του μυελού των οστών που συνήθως είναι υπερπλαστικός αλλά μη παραγωγικός. Δυσπλασία υπάρχει και στο περιφερικό αίμα.

Συνήθως προσβάλλουν ηλικιωμένα άτομα. Η επικρατούσα άποψη είναι εκείνη, κατά την οποία ένα πολυδύναμο αρχέγονο κύτταρο έχει υποστεί μετάλλαξη, που έχει σαν αποτέλεσμα τη δημιουργία ενός παθολογικού κλώνου, του οποίου τα κύτταρα δεν ωριμάζουν φυσιολογικά (μη αποδοτική αιμοποίηση). Το αρχέγονο κύτταρο, που παθαίνει την μετάλλαξη, μπορεί να προκαλέσει άλλοτε ανθεκτική αναιμία, άλλοτε πανκυτταροπενία με εμφάνιση βλαστών στο αίμα και άλλοτε εικόνα χρονίας μυελομονοκυτταρικής λευχαιμίας.¹⁷

Για την ασφαλή διάγνωση των ΜΔΣ χρειάζεται προσεκτική εξέταση της μορφολογίας των κυττάρων του αίματος και του μυελού. Η μελέτη του μυελού πρέπει να συμπληρώνεται απαραίτητα με την ιστολογική εικόνα, που θα εκτιμήσει την κυτταροβρίθεια, το ποσοστό των βλαστών και το δίκτυο της ρετικουλίνης. Ο μυελός στα ΜΔΣ παρουσιάζει φυσιολογική ή αυξημένη ή ελαττωμένη κυτταροβρίθεια. Ελαττωμένη κυτταροβρίθεια με εστίες βλαστών συνήθως κρύβει οξεία μυελοειδή λευχαιμία η οποία με κανένα τρόπο δεν πρέπει να συγχέεται με τα ΜΔΣ.¹⁷

Συμπερασματικά για τη σωστή διάγνωση είναι απαραίτητη η αναζήτηση δυσερυθροποίας, δυσκοκκιοκυτταροποίας, δυσμεγακυτταροποίας, η σωστή εκτίμηση των μορφολογικών χαρακτηριστων και της εκατοστιαίας αναλογίας των βλαστών, τέλος δε η προσεκτική μελέτη της βιοψίας του μυελού και ο χρωμοσωμικός έλεγχος.¹⁷

Σημαντικό στοιχείο για την κατάταξη των ΜΔΣ και τη διάκρισή τους από τις οξείες μυελοειδείς(μη λεμφικές λευχαιμίες)αποτελεί η σωστή αρίθμηση ερυθροβλαστών και μυελοβλαστών. Έτσι π.χ. εάν ο απόλυτος αριθμός των ερυθροβλαστών του μυελού υπερβαίνει το ποσοστό 50% επί του συνόλου των εμπυρήνων κυττάρων του, τότε ο ασθενής θα πρέπει να πάσχει είτε από ΜΔΣ, είτε από ερυθρολευχαιμία. Η κατάσταση διευκρινίζεται στη συνέχεια με τον προσδιορισμό της εκατοστιαίας αναλογίας των μυελοβλαστών σε σχέση προς το σύνολο των μη ερυθροβλαστικών εμπύρηνων κυτταρικών στοιχείων. Έτσι, π.χ. εάν οι μυελοβλάστες απαντούν σε ποσοστό πάνω από 30%, πρόκειται για οξεία Μ6 λευχαιμία. Αντίθετα εάν το ποσοστό των βλαστών είναι μικρότερο από 30%,τότε πρόκειται για ΜΔΣ.¹⁷

Βιοψία μυελού των οστών. Με την οστεομυελική βιοψία εξασφαλίζεται η εκτίμηση της κυτταροβρίθειας του μυελού, η αναζήτηση φωλεώνβλαστών και η εκτίμηση του δικτύου της ρετικουλίνης. Άφθονο δίκτυο είναι ενδεικτικό δευτεροπαθούς και όχι πρωτοπαθούς ΜΔΣ.

Το 40-60% των αρρώστων με πρωτοπαθή μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα παρουσιάζουν κλωνικές ανωμαλίες.

Στα δευτεροπαθή μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα η συχνότητα υπερβαίνει το 90%.Πολλές καρυοτυπικές ανωμαλίες είναι όμοιες με εκείνες, οι οποίες παρατηρούνται στην οξεία μυελοειδή λευχαιμία.

Οι πλέον συχνές απλές ανωμαλίες είναι η 5q- και η μονοσωμία 7.Οι πολλαπλές καρυοτυπικές ανωμαλίες σ' ένα κλώνο είναι πιο συχνές απ' ότι οι μονές.

Περιστατικά μυελοδυσπλαστικών συνδρόμων με πολλαπλές καρυοτυπικές ανωμαλίες παρουσιάζουν μεγαλύτερες πιθανότητες να μετεξελιχθούν σε λευχαιμία και μάλιστα με ιδιαίτερα βαριά πρόγνωση.



Εξάλλου το 50% και πλέον των αρρώστων με ΜΔΣ, με μια μόνο χρωμοσωμική ανωμαλία, μετεξελίσσεται σε λευχαιμία και η επιβίωσή τους είναι κάπως διαφορετική από εκείνη των αρρώστων με ΜΔΣ, οι οποίοι έχουν καρυοτυπικά φυσιολογικό μυελό των οστών.¹⁷

Το σύνδρομο 5q-

Απώλεια ενός τμήματος του μακρού σκέλους του χρωμοσώματος 5 παρατηρείται σε ευρύ φάσμα αιματολογικών διαταραχών, όπως στην πρωτοπαθή οξεία μυελοειδή λευχαιμία, σε μυελουπερπλαστικά σύνδρομα. Εν τούτοις ο όρος 5q- αναφέρεται ειδικά σε μια κατάσταση οποία περιγράφηκε για πρώτη φορά από τον Van den Berghe και τους συνεργάτες του. Σ' αυτή την ανωμαλία ένας κλώνος, με τη μοναδική χρωμοσωμική ανωμαλία 5q-, συνυπάρχει με χρωμοσωμικά φυσιολογικά κύτταρα στο μυελό των οστών. Οι περισσότεροι από τους αρρώστους είναι ηλικιωμένες γυναίκες με βαριά ανθεκτική αναιμία χωρίς περίσσεια βλαστών, χωρίς υποκείμενη αιματολογική νόσο και χωρίς την ύπαρξη στο ιστορικό τους φαρμάκων ή άλλων τοξικών ουσιών.

Ο μέσος χρόνος επιβιώσεως των αρρώστων είναι 28 μήνες. Ο ένας άρρωστος στους οκτώ αναπτύσσει οξεία μυελοειδή λευχαιμία. Άλλες χρωμοσωμικές ανωμαλίες οι οποίες μπορεί να συνυπάρχουν και οι οποίες επηρεάζουν αρνητικά την επιβίωση των αρρώστων με σύνδρομο 5q- είναι οι 7q-, -7, +8, 11q, -17 και +21.

Επίσης πειραματικά δεδομένα έχουν δείξει ότι ο μυελός των οστών και τα Τ λεμφοκύτταρα του περιφερικού αίματος αρρώστων με ΜΔΣ έχουν ανασταλτική δράση στην ανάπτυξη των CFU-E. Άλλη ομάδα έδειξε ότι σε ένα ποσοστό αρρώστων με ΜΔΣ ο πληθυσμός των κατασταλατικών Τ-λεμφοκυττάρων δρα κατασταλατικά στην ανάπτυξη των CFU-GM.

Με την εκτίμηση όλων των διαγνωστικών κριτηρίων, σύμφωνα δε με την κατά FAB κατάταξη, τα μυελοδυσπλαστικά διακρίνονται στις εξής πέντε κατηγορίες.

(Παραπλεύρως σημειώνονται και οι κυτταρογενετικές τους ανωμαλίες)

	5q	-5	-7	+8	11q
α) Ανθεκτική αναιμία (Refractory Anaemia: RA) 70	<5	5	15	<19	
β) Ανθεκτική αναιμία με δακτυλιοειδείς σιδηροβλάστες (Refractory anaemia with Ringed Sideeroblasts: RARS).	30	<5	<5	25	20
γ) Ανθεκτική αναιμία με περίσσεια βλαστών (Refractory anaemia with Excess of Blasts: RAEB)	30	10	30	10	10
δ) Χρόνια μυελομονοκυτταρική λευχαιμία (Chronic Myelo-Monocytic Leukaemia: CMML).	<5	<5	20	20	<5
ε) Ανθεκτική αναιμία με περίσσεια βλαστών σε μεταμόρφωση (Refractory anaemia with Excess of Blasts in Transformation: RAEB-T)	30	10	30	10	10

ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΜΔΣ

Παρατηρούνται λειτουργικές διαταραχές Β και Τ λεμφοκυττάρων.

Όπως επίσης των ΝΚ κυττάρων. (Ελαττωμένη δραστηριότητα ΝΚ).

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

Οι υποδοχείς των Β κυττάρων του EBV είναι ελαττωμένοι. Παρατηρείται υπογαμμασφαιριναιμία στο 13% των ασθενών. Πολυκλωνική υπεργαμμασφαιριναιμία στο 12% των ασθενών, τέλος μονοκλωνική γαμμαπάθεια στο 50% των ασθενών με CMML.

Αυτό αντισώματα παρατηρήθησαν στο 22% των ασθενών με ΜΔΣ και στο 50% των ασθενών με CMML. Αντιαιμοπεταλιακά αντισώματα στο 55% των ασθενών.

Αντιερυθροκυτταρικά αντισώματα στο 46% των ασθενών. Το fc κλάσμα των υποδοχέων των μονοκυττάρων είναι αυξημένο.



ΜΥΕΛΟΔΥΣΠΛΑΣΤΙΚΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ ΚΑΙ ΙΝΤΕΡΛΕΥΚΙΝΕΣ

Έχει αποδειχθεί σε καλλιέργειες κυττάρων, από ασθενείς με μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο, παράγεται ιντερλευκίνη-1β, ιντερλευκίνη-6 και G-CSF, σε μεγάλες ποσότητες. Επίσης η εξωγενής χορήγηση ιντερλευκίνης-1β, προκαλεί την παραγωγή ιντερλευκίνης-6 από τα ίδια κύτταρα αλλά όχι αντίστροφα.⁷

Η υποδόρια χορήγηση ιντερλευκίνης-1β, προκαλεί αύξηση των πολυμορφοπυρήνων λευκοκυττάρων του αίματος και των μονοκυττάρων του μυελού σε ασθενείς με μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο. Διαπιστώθηκε ότι και τα αιμοπετάλια επίσης αυξήθηκαν στους παραπάνω ασθενείς. Εξετάσεις του μυελού των οστών έδειξαν αύξηση των μεγακαρυοκυττάρων. Τα ευρήματα αυτά δείχνουν ότι η θεραπεία με ιντερλευκίνη-1β ίσως αποδειχθεί χρήσιμη σε ένα αριθμό ασθενών με μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο και θρομβοπενία.⁴

Επίσης όταν μετρούμε επίπεδα ορού TNF-a, πριν την αγωγή με ερυθροποιητίνη, μπορούμε να βοηθήσουμε στην επιλογή ασθενών με μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο που θα έχουν ικανοποιητική ανταπόκριση στην ερυθροποιητίνη.⁸ Καθότι οι ασθενείς που είχαν χαμηλά επίπεδα TNF-a, ανταποκρίθηκαν περισσότερο στην αγωγή με ερυθροποιητίνη. Στους ασθενείς με μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο παρατηρείται μείωση των NK, όπως και των LAK κυττάρων. Αυτοί οι ασθενείς είχαν συνήθως υψηλά επίπεδα διαλυτών υποδοχέων ιντερλευκίνης-2. Όταν χρησιμοποιείται η ιντερλευκίνη-2 θεραπευτικά παρατηρείται πολλαπλασιασμός και δραστηριοποίηση αυτών των λεμφοκυττάρων.⁹

Η αντίδραση των ασθενών στη θεραπεία με ιντερλευκίνη-2 είναι ετερογενής. Αυτοί που έχουν τέτοιο υποτύπο μυελοδυσπλαστικού, ώστε να έχουν καλή πρόβλεψη, ίσως είναι πιο εύκολο να ανταποκριθούν στη θεραπεία με ιντερλευκίνη-2.¹⁰

Η IL-3 όταν χρησιμοποιείται θεραπευτικά για την αύξηση των κοκκιοκυττάρων, σε ασθενείς με μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο, χαμηλού κινδύνου, αποφέρει μέτρια αποτελέσματα. Όταν όμως συνδυασθεί με τον GM-CSF και G-CSF επιφέρει πολύ καλά αποτελέσματα. Επίσης η IL-6 όταν χρησιμοποιείται θεραπευτικά, αυξάνει τον αριθμό των αιμοπεταλίων σε κάποιους από τους ασθενείς που έχουν υποτύπο ΜΔΣ με καλή πρόβλεψη. Όμως επειδή η χορήγησή της είναι τοξική, είναι ελάχιστοι αυτοί οι οποίοι μπορούν να τη χρησιμοποιήσουν.¹¹

Για τη θεραπευτική δράση της αντιθυμοκυτταρικής σφαιρίνης στο επίπεδο ενίσχυσης της ανάπτυξης των αιμοποιητικών προγονικών κυττάρων υπάρχουν άμεσες και έμμεσες πειραματικές ενδείξεις με κυριότερο πειραματικό μοντέλο την απλαστική αναιμία (AA). Ορισμένοι ερευνητές έχουν ταξινομήσει τα υποπλαστικά ΜΔΣ σαν υποκατηγορίες της AA. Η ανασταλτική δράση της αιμοποίησης από Ιντερφερόνες, TGF-β, TNFs και άλλες κυτοκίνες έχει αναφερθεί επανειλημμένα στη Διεθνή βιβλιογραφία. Ειδικά για την ομάδα των υποπλαστικών ΜΔΣ έχει διατυπωθεί η θεωρία ότι ο υπεύθυνος παθογενετικός μηχανισμός είναι ανοσολογική αντίδραση με στόχο τα αρχέγονα κύτταρα του μυελού.

Η χορήγηση κυκλοσπορίνης σε 17 ασθενείς με ΜΔΣ, τύπου Ανθεκτικής Αναιμίας με υπέρ-ορθό και υποπλαστικό μυελό, είχε σαν αποτέλεσμα σημαντική αιματολογική ανταπόκριση στο 82% των ασθενών. Η κυκλοσπορίνη αναστέλλει τη σύνθεση ή και την απελευθέρωση της IL-2 από τα Τ-βοηθητικά λεμφοκύτταρα, με αποτέλεσμα αναστολή του πολλαπλασιασμού των Τ-βοηθητικών και κατασταλτικών κυττάρων και αναστολή της ενεργοποίησης των Β-λεμφοκυττάρων.

Υπάρχουν πειραματικές ενδείξεις ότι η καταστολή των Τ-λεμφοκυττάρων μέσω της κυκλοσπορίνης επηρεάζει και την παραγωγή κυτταροκινών, όπως ο TNF-a, TGF-b και ιντερφερονών οι οποίες δρουν ανασταλτικά στην αιμοποίηση. Η θεραπευτική αντιμετώπιση των υπερηλικών ασθενών με επιθετικά μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα δεν μπορεί να θεωρηθεί ικανοποιητική. Οι ασθενείς εξελίσσονται προοδευτικά σε οξεία μυελογενή λευχαιμία, η οποία συνήθως είναι ανθεκτική στη χημειοθεραπεία εφόδου λόγω υψηλού βαθμού έκφρασης των γονιδίων πολυαντοχής στη χημειοθεραπεία στα λευχαιμικά κύτταρα.

Η IL-2 είναι μία κυτοκίνη που ενεργοποιεί τα T-κυτταροτοξικά λεμφοκύτταρα και τα NK κύτταρα, προκαλώντας υπερπλαστική αντίδραση αφ ενός και ενίσχυση των κυτταροτοξικών/ κυτταρολυτικών λειτουργιών, αφ' ετέρου. 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 από 6-7 ημέρες και στο υπερκείμενο ανιχνεύονται σε υψηλές συγκεντρώσεις κυτοκίνες όπως ο TNF- α , IFN γ και IL-6.



ΠΟΙΟΤΙΚΕΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΑΝΟΣΟΚΥΤΤΑΡΩΝ (ΑΝΟΣΟΥΠΕΡΠΛΑΣΤΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ)

Οι ποιοτικές παθήσεις των ανοσοκυττάρων, διηθούν πρωταρχικά τον μυελό των οστών με τάση την πρώιμη κυκλοφορία των κυττάρων του παθολογικού κλώνου στο αίμα και τη διήθηση δευτερογενών λεμφικών οργάνων(λεμφαδένων σπλήνα κ.α.). Σ' αυτή τη κατηγορία κατατάσσονται οι λεμφογενείς λευχαιμίες χρόνιες και οξείες. Άλλοτε πάλι, σε μια δεύτερη κατηγορία νοσημάτων, η πρωταρχική διήθηση γίνεται στα δευτερογενή λεμφικά όργανα, όπου ο νεοπλασματικός ιστός αναπτύσσεται σαν συμπαγής όγκος. Δευτεροπαθώς δε η νόσος προσβάλλει άλλους ιστούς, ανάμεσα στους οποίους και το μυελό των οστών. Η εμφάνιση των κυττάρων στην κυκλοφορία του αίματος δεν είναι συχνό φαινόμενο.⁴⁹

Αυτή τη δεύτερη κατηγορία συνιστούν τα λεμφώματα. Τέλος σε μια τρίτη κατηγορία ο παθολογικός κλώνος αναπτύσσεται σε εκτεταμένη μοίρα του μυελού των οστών και αποτελείται από Β-λεμφοκύτταρα και πλασματοκύτταρα, τα οποία υπερπαράγουν μια μονοκλωνική ανοσοσφαιρίνη, ενώ σπάνια τα κύτταρα του κλώνου εμφανίζονται στην κυκλοφορία του αίματος. Αυτή την τρίτη κατηγορία συνιστούν το πολλαπλό μυέλωμα, η πρωτοπαθής μακροσφαιριναιμία και άλλα συναφή σύνδρομα.⁴⁹

Η προέλευση του καθενός κυτταρικού παθολογικού λεμφικού κλώνου υφίσταται από την Τ ή την Β-λεμφική σειρά. Από την Τ-σειρά προέρχονται πιθανώς ορισμένες μορφές οξείας λεμφογενούς λευχαιμίας (Τα προγονικά λεμφοκύτταρα), η λεμφοβλαστική λευχαιμία/ λέμφωμα (ενδιάμεσα Τ-λεμφοκύτταρα), ενώ από τα ώριμα Τ-λεμφοκύτταρα, το σύνδρομο Sezary και η σπογγοειδής μυκητίαση (Τ4-λεμφοκύτταρα), η Τ-λευχαιμία/λέμφωμα (Τ4 λεμφοκύτταρα με παράδοξη δραστηριότητα κατασταλτικών κυττάρων) και τέλος, η χρόνια Τ-λεμφοκυτταρική λευχαιμία (Τ8-λεμφοκυτταρα). Αντιθέτως από την Β-σειρά προέρχεται η κοινή οξεία λεμφογενής λευχαιμία (Β-προγονικά λεμφοκύτταρα), από τα καλώς διαφοροποιημένα Β-λεμφοκύτταρα η πλειοψηφία των non-Hodgkin λεμφωμάτων, η χρόνια Β-λεμφοκυτταρική λευχαιμία, η οξεία Β-λεμφοβλαστική λευχαιμία και το λέμφωμα Burkitt. Τέλος δε από τα ώριμα εκκριτικά Β-λεμφοκύτταρα και τα πλασματοκύτταρα η πρωτοπαθής μακροσφαιριναιμία και το πολλαπλούν μυέλωμα.⁴⁹

ΛΕΜΦΟΓΕΝΕΙΣ ΛΕΥΧΑΙΜΙΕΣ - ΧΡΟΝΙΕΣ ΛΕΜΦΙΚΕΣ ΛΕΥΧΑΙΜΙΕΣ

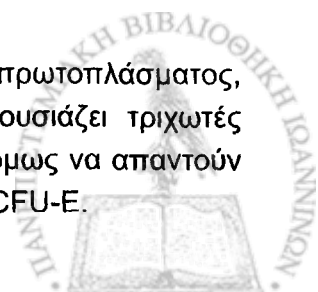
Ο υπερπλασσομένος κλώνος μπορεί να ανήκει στη Β-λεμφοκυτταρική σειρά(συχνή μορφή), είτε στην Τ-λεμφοκυτταρική σειρά (σπάνια μορφή).

1) Χρόνια Β-λεμφοκυτταρική λευχαιμία (Β-ΧΛΛ).Τα κύτταρα του λευχαιμικού κλώνου είναι διαφοροποιημένα Β-λεμφοκύτταρα. Η νόσος προσβάλλει ενήλικες σε συχνότητα που αυξάνει με την πάροδο της ηλικίας. Η ανάπτυξη του λευχαιμικού κλώνου είναι βραδεία και πρόκειται περισσότερο για συσσώρευση κυττάρων λιγότερο δε για ταχύ κυτταρικό πολλαπλασιασμό.

2) Χρόνια Β-Προλεμφοκυτταρική Λευχαιμία(ΧΒ-ΠΛ).Αυτή η μορφή χρονίας λεμφικής λευχαιμίας προσβάλλει κυρίως γέροντες. Τα κύτταρα της λευχαιμίας αυτής διαφέρουν από τα αντίστοιχα της χρονίας Β-λεμφοκυτταρικής στο ότι είναι ανοσολογικά ωριμότερα. Επίσης η λευχαιμία αυτή δεν εμφανίζει τη χρονιότητα της Β-ΧΛΛ, αλλά η κλινική διαδρομή της είναι υποξεία με μέση επιβίωση 3 έτη.

3) Λευχαιμία εκ τριχωτών κυττάρων (ΛΤΚ).

Τα κύτταρα του λευχαιμικού κλώνου (τριχωτά) έχουν μέτρια ποσότητα πρωτοπλάσματος, χρώματος ανοικτού γκριζου, ενώ στην περιφέρεια το πρωτόπλασμα παρουσιάζει τριχωτές προσεκβολές. Τα τριχωτά κύτταρα εμφανίζουν υποδοχείς για την IL-2, χωρίς όμως να απαντούν στη δράση της. Επιπλέον, παράγουν ανασταλτικό παράγοντα των CFU-S και CFU-E.



Η νόσος προσβάλλει συνήθως άτομα μέσης ηλικίας 50-55 ετών, αλλά έχει παρατηρηθεί και στις ηλικίες 20 και 90 ετών.

4) Λεμφοσαρκωματική λευχαιμία (ΛΛ). Μορφολογικά τα κύτταρα είναι ανάλογα του τύπου του non-Hodgkin λεμφώματος. Η πορεία της νόσου είναι πιο επιθετική της χρόνιας Β-λεμφοκυτταρικής λευχαιμίας.

5) Χρόνια Τ-λεμφοκυτταρική λευχαιμία (ΧΤ-ΛΛ). Η νόσος προσβάλλει νεαρότερα άτομα από την χρόνια Β-λεμφοκυτταρική λευχαιμία και στις περισσότερες περιπτώσεις η πορεία της νόσου είναι χρονιότερη της χρόνιας Β-λεμφοκυτταρικής λευχαιμίας.

6) Χρόνια Τ-Προλεμφοκυτταρική λευχαιμία(ΧΤ-ΠΛ)

Οι διαφορές αυτής της μορφής από την Β-ΠΛΛ βρίσκονται στην μορφολογία των λεμφοκυττάρων, στους κυτταρικούς δείκτες και στην βαρύτητα της κλινικής εικόνας. Στο αίμα διακρίνονται δύο τύποι λεμφοκυττάρων, ο ένας με ομαλό πυρήνα και ο άλλος με ανώμαλο αναδιπλωμένο πυρήνα. Στα 2/3 των περιπτώσεων πρόκειται για Τ4 λεμφοκύτταρα. Στις υπόλοιπες περιπτώσεις πρόκειται για Τ8-λεμφοκύτταρα ή για Τ4,8-λεμφοκύτταρα. Η νόσος κλινικώς έχει υποξεία διαδρομή και η μέση επιβίωση ανέρχεται στους 7 μήνες.

7) Λευχαιμία εκ τριχωτών κυττάρων Τ-τύπου. Πρόκειται για πολύ σπάνιες περιπτώσεις κατά τις οποίες τα τριχωτά λεμφοκύτταρα έχουν ανοσοφαινότυπο Τ-λεμφοκυττάρων.

8) Σύνδρομο Sezary. Το σύνδρομο παρουσιάζει λευχαιμική εικόνα στο αίμα και ανήκει στα δερματικά Τ-λεμφοκυτταρικά λεμφώματα, όπου αναπτύσσεται.⁴⁹

ΚΑΚΟΗΘΗ ΛΕΜΦΩΜΑΤΑ

Πρόκειται για νεοπλασμάτα των ανοσοκυττάρων, τα οποία αναπτύσσονται σαν συμπαγείς πρωτοπαθείς όγκοι κυρίως στους λεμφαδένες, σπανιότερα δε στον σπλήνα ή σε άλλα όργανα, που περιέχουν λεμφικό ιστό. Στις αρχικές τους εστίες παραμένουν για άλλοτε άλλο χρονικό διάστημα, πριν να επεκταθούν κατά συνέχεια ιστού, λεμφογενώς ή αιματογενώς σε άλλα όργανα, μέσα στα οποία είναι και ο μυελός των οστών, καθώς και η κυκλοφορία του αίματος, οπότε προκαλείται λευχαιμική εικόνα(λεμφοσαρκωματική λευχαιμία). Δύο μεγάλες κατηγορίες κακοήθων λεμφωμάτων ξεχωρίζουν. Η νόσος του HODGKIN και τα NON-HODGKIN ΛΕΜΦΩΜΑΤΑ.⁴⁹

α) Νόσος του HODGKIN. Για μακρό χρονικό διάστημα υπήρχε αμφισβήτηση ως προς τη φύση της νόσου, δηλαδή κατά πόσον αυτή ήταν νόσος κακοήθης. Σήμερα πιστεύεται ότι πρόκειται για κακοήθη νόσο των λεμφαδένων άγνωστης αιτιολογίας. Η νόσος προσβάλλει όλες τις ηλικίες, από την παιδική μέχρι την γεροντική, αλλά παρουσιάζει μεγαλύτερη συχνότητα μεταξύ των ηλικιών 25-55 ετών, με δύο κορυφές συχνότητας, μία κατά τα έτη 25-30 και δεύτερη κατά τα έτη 50-55. Προσβολές από τη νόσο ατόμων πάνω από την ηλικία των 60 ετών αφορούν μόνο το 10% των περιπτώσεων. Αξιοσημείωτο είναι ότι οι άνδρες προσβάλλονται σε διπλάσια, συχνότητα από τις γυναίκες, στις οποίες η πρόγνωση της νόσου είναι ευνοϊκότερη.

Η κλινική εικόνα της νόσου κυρίως αφορά στην προσβολή των λεμφαδένων. Η επέκταση της νόσου βασικά επιτελείται με την λεμφική οδό, μόνο δε σε προχωρημένα στάδια και με αιματογενή διασπορά.

Κατά την επέκταση της νόσου είναι δυνατόν να προσβληθούν οι πνεύμονες και ο υπεζωκός, ο σπλήνας σε ποσοστό 50% των περιπτώσεων, ο μυελός των οστών, τα οστά, όργανα του πεπτικού συστήματος, του ουροποιογεννητικού, του νευρικού, τέλος δε το δέρμα. Εξάλλου ενδέχεται η νόσος να αρχίσει σπανίως σαν πρωτοπαθής εξωλεμφαδενική όπως στον στόμαχο και σε άλλα όργανα. Γενικά φαινόμενα δυνατόν να μη παρατηρούνται κατά την νόσο. Κνησμός είναι δυνατόν να παρατηρηθεί, αλλά δεν έχει καμία προγνωστική αξία. Αντιθέτως πυρετός, απώλεια βάρους και νυκτερινοί ιδρώτες, έχουν διαγνωστική και προγνωστική αξία.

Η διάγνωση της νόσου θα τεθεί από την ιστολογική εξέταση εξαιρεθέντος λεμφαδένος. Το νεοπλασματικό κύτταρο της νόσου είναι το πολυπλοειδές Reed-Sternberg. Η ακριβής φύση αυτού

του κυττάρου παραμένει ακόμη άγνωστη. Επίσης οι παραλλαγές του αποτελούν τα κύτταρα τύπου (lacunar). Τα κύτταρα Reed-Sternberg είναι γιγάντια, έχουν άφθονο ελαφρώς ηωσινοφιλο πρωτόπλασμα και δίλοβο ή πολύλοβο πυρήνα με καλώς διακρινόμενα πυρήνια. Σε μερικές περιπτώσεις είναι δυνατόν ο πυρήνας να μην έχει λοβωθεί. Πολλοί αποκαλούν αυτά τα κύτταρα και Hodgkin-κύτταρα. Τα κύτταρα τύπου (lacunar) πήραν την ονομασία τους από την ύπαρξη ενός διαυγούς στεφάνου γύρω από το πυρήνα ο οποίος τον περιβάλλει σαν αυλάκι. Στα ελληνικά δεν υπάρχει καθιερωμένη ονομασία γι' αυτά τα κύτταρα. Ίσως θα μπορούσαν να ονομαστούν "αυλακοκύτταρα" ή "στεφανοκύτταρα". Αυτός ο στέφανος είναι τεχνικό αποτέλεσμα της μονιμοποίησής των ιστολογικών παρασκευασμάτων στη φορμαλίνη. Ο πυρήνας τους είναι πολύλοβος, τα πυρήνια δεν είναι πολύ ευδιάκριτα και η χρωματίνη είναι σχετικά πυκνοχρωματική. Ως προς τα κύτταρα λεμφοειδούς τύπου, αυτά έχουν μεγάλο μέγεθος σχετικώς λίγο πρωτόπλασμα, πυρήνα έντονα συνεστραμμένο, λεπτοχρωματική διάταξη της χρωματίνης και μικρού μεγέθους πυρήνια. Τέλος τα κύτταρα πλειομορφικού τύπου είναι ποικιλόμορφα, έχουν μεγάλο πολυπλοειδικό πυρήνα, με έντονη εμφάνιση του δικτύου της χρωματίνης και έντονα πυρήνια.

Σύμφωνα με τη παρουσία των διαφόρων μορφών των νεοπλασματικών κυττάρων της νόσου αλλά και του αναπτυσσόμενου αντιδραστικού ιστού, οι Lukes και Butler κατέταξαν τη νόσο του Hodgkin σε έξι ιστολογικούς τύπους οι οποίοι στη συνέχεια με την κατά Rye τροποποίηση περιορίστηκαν σε 4 με μερικές υποδιαίρεσεις.

Ο πρώτος τύπος είναι ο λεμφοεπικρατής. Χαρακτηρίζεται από τη παρουσία λιγοστών κυττάρων Reed Sternberg ή λεμφοειδούς τύπου, αλλά από αφθονία λεμφοκυττάρων. Υποδιαιρείται σε δύο υποτύπους, στο διάχυτο λεμφοκυτταρο-ιστιοκυτταρικό και στον οζώδη λεμφοκυτταρο-ιστιοκυτταρικό. Ο οζώδης τύπος θεωρείται νεοπλασία των Β-λεμφοκυττάρων, που εκπορεύεται από τα βλαστικά κέντρα των λεμφοζιδίων. Χαρακτηρίζεται από καλοήγη πορεία. Δυνατόν να συνυπάρχει με non-Hodgkin λέμφωμα ακόμα και στον αυτό λεμφαδένα.

Ο δεύτερος τύπος είναι η οζώδης σκλήρυνση, που χαρακτηρίζεται από όζους περιβαλλόμενους, από ταινίες κολλαγόνου. Μέσα στους όζους ανευρίσκονται τα κύτταρα τύπου (lacunar). Το περιεχόμενο των όζων μπορεί να είναι λεμφοκυτταρικό, μεικτής κυτταροβρίθειας ή λεμφοπενικό. Ανοσοφαινοτυπικά η οζώδης σκλήρυνση μπορεί να παρουσιάζει 5 ποικιλίες: Τ-λεμφοκυτταρική, Β-λεμφοκυτταρική, μη Β-μη Τ-λεμφοκυτταρική, Β και Τ λεμφοκυτταρική και μονοκυτταρική.

Ο τρίτος τύπος είναι ο μεικτής κυτταροβρίθειας. Χαρακτηρίζεται από τη παρουσία πολλών κυττάρων Reed-Sternberg, λεμφοκυττάρων, πλασματοκυττάρων, ηωσινοφίλων, ουδετεροφίλων, μακροφάγων και ινοβλαστών. Τέλος ο τέταρτος τύπος είναι ο λεμφοπενικός και χαρακτηρίζεται από την έλλειψη μικρών λεμφοκυττάρων άλλοτε μεν από την διάχυτη διήθηση με μεγάλα ποικιλόμορφα λεμφοειδή κύτταρα και αφθονία κυττάρων Reed-Sternberg άλλοτε δε από διάχυτη ίνωση και σπάνια κύτταρα Reed-Sternberg.

Στη τελευταία ποικιλία χρειάζεται προσοχή, μήπως πρόκειται για οζώδη σκλήρυνση, ή για υψηλής κακοήθειας non-Hodgkin λέμφωμα. Ο λεμφοπενικός, κατ' αντίθεση προς τον λεμφοεπικρατή τύπο, εμφανίζει την χειρότερη πρόγνωση. Με την ολοκλήρωση των εξετάσεων η κατάταξη των εξετάσεων σε ένα στάδιο γίνεται με τη μέθοδο που έγινε αποδεκτή στο Ann Arbor του Michigan και δέχεται τέσσερα βασικά στάδια με μερικές υποδιαίρεσεις.

Στάδιο I. Προσβολή λεμφαδένων μιας μόνο περιοχής.

Στάδιο ΙΕ. Μια περιορισμένη πρωτοπαθής εξωλεμφαδενική εστία.

Στάδιο ΙΙ. Προσβολή λεμφαδένων δύο ή περισσότερων περιοχών, που βρίσκονται όλες πάνω ή κάτω από το διάφραγμα.

Στάδιο ΙΙΕ. Εκτός της προσβολής των λεμφαδένων, όπως στο στάδιο ΙΙ υπάρχει και μια γειτονική περιορισμένη εξωλεμφαδενική εστία.

Στάδιο ΙΙΙ. Προσβολή ομάδων λεμφαδένων πάνω και κάτω από το διάφραγμα.



Στάδιο IIIΕ. Προσβολή λεμφαδένων πάνω και κάτω από το διάφραγμα και η ύπαρξη μιας γειτονικής περιορισμένης εξωλεμφαδενικής εστίας.

Στάδιο IIIS. Προσβολή λεμφαδένων πάνω και κάτω από το διάφραγμα με σύγχρονη προσβολή σπληνός.

Στάδιο IIIES. Συνδυασμός σταδίων IIIΕ και IIIS.

Στάδιο IV. Διάχυτη διήθηση ενός ή περισσότερων εξωλεμφαδενικών οργάνων με ή χωρίς προσβολή των λεμφαδένων.

Εφόσον δεν υπάρχουν γενικά φαινόμενα, το στάδιο χαρακτηρίζεται σαν Α(π.χ. IA ή IIA). Εάν υπάρχουν όμως γενικά φαινόμενα (πυρετός, απώλεια βάρους, νυκτερινοί ιδρώτες), το στάδιο χαρακτηρίζεται σαν Β(π.χ. IIB, IIIB).

Η πρόγνωση της νόσου και η θεραπεία εξαρτώνται απόλυτα από τη σταδιοποίησή της, την ύπαρξη ή όχι γενικών φαινομένων (Α ή Β), από την ηλικία, το φύλο και τον ιστολογικό τύπο όπως έχουν ήδη περιγραφεί.⁴⁹

β) NON-HODGKIN Λεμφώματα. Πρόκειται για μονοκλωνικές λεμφοκυτταρικές διηθήσεις, με κακοήγη εξαλλαγή των λεμφοκυττάρων σε κάποιο στάδιο της διαφοροποίησής τους. Περιλαμβάνουν ετερογενή κατηγορία νεοπλασιών. Κατά πλειοψηφία αφορούν τα Β-λεμφοκύτταρα (80%) και κατά μειοψηφία τα Τ-λεμφοκύτταρα. Προσβάλλουν άτομα πιο προχωρημένης ηλικίας απ' ό,τι η νόσος του Hodgkin και απαντούν κυρίως σε μεσήλικες και γέροντες. Έχουν τάση να πρωτοεμφανίζονται σε πιο προχωρημένα στάδια από τη νόσο του Hodgkin, αλλά αυτό δε σημαίνει πάντοτε χειρότερη πρόγνωση. Τα νεοπλασματικά λεμφοκύτταρα έχουν την ικανότητα να διατηρούν τις λειτουργικές τους ιδιότητες, καθώς και τις ικανότητες τους για μετανάστευση.

Η κατάταξη των non-Hodgkin λεμφωμάτων βάσει της ιστολογικής τους εικόνας έχει συναντήσει, μέχρι πρόσφατα, πολλές δυσκολίες.

Αναπτύχθηκαν μέχρι σήμερα τέσσερα κύρια συστήματα κατατάξεως. Το παλαιότερο σύστημα του Rappaport, είχε και έχει ακόμη και σήμερα πρακτική κλινική εφαρμογή, γιατί είναι πολύ απλό.

Επειδή όμως, περιέχει σφάλματα ως προς την ορολογία και την καταγωγή των κυττάρων, γι' αυτό φάνηκε η ανάγκη δημιουργίας νέων συστημάτων ιστολογικής κατατάξεως των non-Hodgkin λεμφωμάτων, στηριζόμενων στην ακριβή φύση των κυττάρων, που έχουν νεοπλασματικά εξαλλαγεί. Έτσι π.χ. το "ολίγο διαφοροποιημένο λεμφοκύτταρο" του συστήματος Rappaport ουσιαστικά είναι κύτταρο του βλαστικού κέντρου. Στα δύο νέα συστήματα, που αναπτύχθηκαν στο σύστημα Lukes-Collins στην Αμερική, καθώς και στο σύστημα Lennert στο Κίελο, το κύτταρο του βλαστικού κέντρου αποκαλείται "κύτταρο με εντομή" στο πρώτο ή "κεντροκύτταρο" στο δεύτερο. Ένα άλλο σημαντικό επιστημονικό σφάλμα, που υπάρχει στο σύστημα Rappaport, είναι ο χαρακτηρισμός των μεγάλων λεμφοειδών κυττάρων ως "ιστιοκυττάρων" και των λεμφοβλαστικών κυττάρων ως "αδιαφοροποίητων". Αλλά και τα δύο νεώτερα συστήματα παρουσιάζουν μεταξύ τους ορισμένες διαφορές.

Έτσι το σύστημα Lukes-Collins, ενώ κατατάσσει τα non-Hodgkin λεμφώματα σε προερχόμενα από αδιευκρίνιστα κύτταρα, από κύτταρα της Β-σειράς, από κύτταρα της Τ-σειράς και από πραγματικά ιστιοκύτταρα, δεν διευκρινίζει το μέγεθος της κακοήθειας της κάθε κατηγορίας.

Αντιθέτως, το σύστημα του Κιέλου (Lennert) ξεχωρίζει τα λεμφώματα σε τρεις βασικές κατηγορίες, στα χαμηλής κακοήθειας, στα υψηλής κακοήθειας και στα πραγματικά ιστιοκυτταρικά, παρέχοντας πληροφορίες και για την προέλευση των κυττάρων από την Β- ή την Τ-λεμφοκυτταρική σειρά.

Η ύπαρξη τριών συστημάτων κατατάξεως των non-Hodgkin λεμφωμάτων οδήγησε στη σύγκλιση διεθνούς συμβιβαστικής επιτροπής εργασίας (Working formulation), η οποία συνέταξε το σύστημα κατατάξεώς των, ανάλογα με το βαθμό κακοήθειάς τους, σε λεμφώματα χαμηλής κακοήθειας, μέσης κακοήθειας, υψηλής κακοήθειας και διάφορα άλλα λεμφώματα. Σ' αυτό το σύστημα, η κατάταξη στηρίζεται σε ιστοπαθολογικά κριτήρια, χωρίς την βοήθεια ανοσολογικών τεχνικών. Στην ανάπτυξη των ιστολογικών τύπων, που θα ακολουθήσει θα γίνει με βάση την κατάταξη της

Working Formulation, ενώ συγχρόνως μέσα σε παρένθεση θα παρέχονται και οι ονομασίες του συστήματος Rappaport. Όπου χρειάζεται θα τονισθεί η προέλευση των κυττάρων (T ή B), ενώ θα χαρακτηρίζεται η κάθε μορφή, είτε σαν οζώδης ή θυλακιώδης, είτε σαν διάχυτη, μία και με μία από τις δύο μορφές εμφανίζονται τα λεμφώματα. Και στην μεν οζώδη (ή θυλακιώδη) μορφή η διήθηση του λεμφαδένα και η κατάλυση της αρχιτεκτονικής του οφείλεται στην ανάπτυξη των κυττάρων του νεοπλασματικού κλώνου κατά όζους (ή θυλάκια) όμοιους των φυσιολογικών θυλακίων, ενώ στην διάχυτη μορφή οφείλεται στην διάχυτη ανάπτυξη του νεοπλασματικού ιστού.

Η διάκριση των λεμφωμάτων σε οζώδη (θυλακιώδη) ή διάχυτα έχει και προγνωστική αξία μέχρι ένα βαθμό. Εξάλλου προγνωστική αξία έχουν και το μέγεθος και οι χαρακτήρες του νεοπλασματικού κυττάρου. Τα οζώδη (θυλακιώδη) και μικροκυτταρικά λεμφώματα έχουν προσδόκιμο επιβίωσης χωρίς θεραπεία 8 έτη, ορισμένες δε μορφές μέχρι και 20 έτη, ενώ διάχυτα με μεγάλα κύτταρα 2-4 έτη. Περίπου τα μισά non-Hodgkin λεμφώματα είναι οζώδη (θυλακιώδη). Σ' αυτά το νεοπλασματικό κύτταρο (B-σειρά) προέρχεται από την κεντρική περιοχή του φυσιολογικού θυλακίου, διατηρώντας έτσι την ιδιότητα του να συναθροίζεται σε βλαστικά κέντρα, περιτριγυρισμένο από πολυάριθμα φυσιολογικά T-λεμφοκύτταρα, συσσωρευόμενα με αντιδραστικό μηχανισμό. Τα B-κυτταρικά στοιχεία των οζωδών (θυλακιωδών) λεμφωμάτων έχουν έντονα εκφρασμένες τις επιφανειακές ανοσοσφαιρίνες (sIg) και εμφανείς τους δείκτες του MHC-II. Μερικές φορές σ' αυτά τα κύτταρα ανευρίσκεται το c-ALLA.

Είναι δυνατόν, όμως, οζώδη λεμφώματα να μεταπέσουν σε διάχυτα από ταχέως πολλαπλασιάζομενα βλαστικά κύτταρα, που διηθούν εντονότατα τον μυελό των οστών και ακολουθούνται από λευχαιμική φάση της νόσου. Στα B-λεμφοκυτταρικά λεμφώματα υπάγονται εκείνα με μικρά ώριμα λεμφοκύτταρα, σαν αυτά της ΧΛΛ, τα B-Ανοσοβλαστικά λεμφώματα, τα ανοσοκυτταρώματα, το λέμφωμα Burkitt, το τύπου Burkitt κ.α. Στα T-λεμφοκυτταρικά λεμφώματα ανήκουν τα T-ανοσοβλαστικά, η αγγειοανοσοβλαστική λεμφαδενοπάθεια, τα T-περιφερικά λεμφώματα, τα λεμφώματα της T-ζώνης, τα δερματικά πρωτοπαθή λεμφώματα κ.α.

Χαμηλής κακοήθειας. Σ' αυτή την κατηγορία υπάγονται, από μεν τα οζώδη, το λέμφωμα με μικρά κύτταρα με εντομή και το μεικτό (με μικρά κύτταρα με εντομή μαζί με μεγάλα κύτταρα), από δε τα διάχυτα, το λέμφωμα με μικρά κύτταρα Μέσης κακοήθειας. Σ' αυτή την κατηγορία υπάγονται από τα οζώδη (θυλακιώδη) το οζώδες με μεγάλα κύτταρα, από δε τα διάχυτα, τα με μικρά κύτταρα με εντομή, τα μεικτά με μικρά και μεγάλα κύτταρα καθώς και τα με μεγάλα κύτταρα.

Υψηλής κακοήθειας. Σ' αυτήν την κατηγορία, η οποία ευτυχώς είναι η πιο ολιγάριθμη, υπάγονται μόνο διάχυτα λεμφώματα, τα λεμφοβλαστικά, τα μικρά λεμφοκυτταρικά χωρίς εντομή, καθώς και τα ανοσοβλαστικά. Κοινό χαρακτηριστικό αυτών των λεμφωμάτων είναι η εντονότατη διηθητικότητα του νεοπλασματικού ιστού, με πρόωρη διήθηση του γαστρεντερικού σωλήνα, του ΚΝΣ, των νεφρών και άλλων οργάνων, κυρίως δε του μυελού των οστών και πρόωρη ανάπτυξη εικόνας λεμφοσαρκωματικής λευχαιμίας, δηλαδή παρουσίας των κυττάρων του λεμφώματος στο αίμα. Εξάλλου προκαλούν πολύ συχνά μεταβολικές διαταραχές, όπως έντονη υπερουριχαιμία, υπερασβεστιαίμια και γαλακτική οξέωση. Ως προς την παθογένεια των non-Hodgkin λεμφωμάτων πρέπει να τονισθεί, ότι σε πολλές μορφές τίποτε δεν είναι σαφές. Εν τούτοις συγγενείς γενετικοί παράγοντες ή προηγηθείσες ανοσοκατασταλτικές θεραπείες αυξάνουν πολύ τις πιθανότητες αναπτύξεως ενός non-Hodgkin λεμφώματος.

Φαίνεται ότι η αλληλοεπίδραση ενός χρόνιου ανοσολογικού ερεθισμού με μία ανεπαρκή ανοσολογική αντίδραση αποβαίνει προκλητικός παράγοντας για την ανάπτυξη της νόσου. Έτσι η νεοπλασματική εκτροπή πιθανότατα συνδέεται με ανοσοανεπάρκεια, υπόθεση που ενισχύεται από την όχι σπάνια συνύπαρξη αυτοανόσων μηχανισμών και λεμφώματος. Ένα άλλο σημείο, που έχει αξία ως προς την παθογένεια, είναι οι χρωμοσωμικές ανωμαλίες, που παρατηρούνται πολύ συχνά σε non-Hodgkin λεμφώματα. Οι πιο συχνές είναι ανταλλαγές γενετικού υλικού μεταξύ των μακρών σκελών του χρωμοσώματος 14, όπου εδράζονται τα γονίδια των βαρειών αλυσίδων Ig, και των χρωμοσωμάτων 8, 11, ή 18.

Απ' αυτές η συχνότερη μετάθεση, που παρατηρείται σε μεγάλη συχνότητα στα λεμφώματα χαμηλής κακοήθειας, σε μικρή συχνότητα στα μέσης και σπάνια στα υψηλής κακοήθειας είναι η t(11:14) (q23;q32). Στα μεικτά οζώδη απαντά σε ποσοστό 93,8% και στα οζώδη μικροκυτταρικά με εντομή σε ποσοστό 71%. Η μετάθεση t(14:18) (q24;q32) απαντά σε μεγάλη συχνότητα στα διάχυτα λεμφώματα και σε μικρή συχνότητα στα οζώδη. Αντίθετα η μετάθεση t(14:18) (q32;q21) απαντά σε μεγάλη συχνότητα (85%) στα οζώδη λεμφώματα. Λιγότερη συχνή μετάθεση, σε σχέση με τις προηγούμενες, που απαντά στα λεμφώματα μέσης και χαμηλής κακοήθειας είναι η t(11:14) (q13;q32). Προκειμένου για το λέμφωμα Burkitt, Αφρικανικού ή ενδημικού τύπου, οι μεταθέσεις αποτελούν κανόνα. Η μετάθεση t(8:14) (q24;q32) παρατηρείται σε ποσοστό 90% των περιπτώσεων, ενώ οι μεταθέσεις t(8:22) (q24;q11) και t(2:8) (p11;q24) σε ποσοστό 10%.

Πρέπει να σημειωθεί ότι στο μετατιθέμενο τμήμα q24 υπάρχει το ογκογονίδιο c-myc, το οποίο με την μετάθεση αλλάζει περιβάλλον.

Σε λίγες περιπτώσεις οι μεταθέσεις γίνονται μεταξύ 8q και 2q ή 22q, που εδράζονται τα γονίδια των ελαφρών αλυσίδων (στο 2ο το γονίδιο κ και στο 22ο το γονίδιο λ). Με την αλλαγή περιβάλλοντος το ογκογονίδιο c-myc ενεργοποιείται, πράγμα που σημαίνει ενεργοποίηση και πολλαπλασιασμός της Β-λεμφοκυτταρικής σειράς. Το τρίτο αξιοσημείωτο σημείο είναι η ανεύρεση ιών σε ορισμένες μορφές λεμφωμάτων.

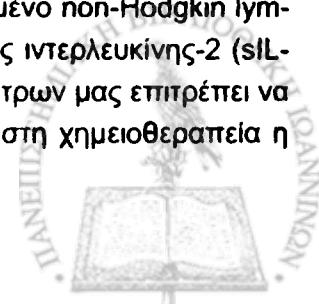
Στο λέμφωμα του τύπου Burkitt ανευρίσκεται ο ιός Epstein-Barr (EBV), ο οποίος είναι DNA ιός. Όπως ήδη έχει αναφερθεί η μόλυνση με τον EBV προκαλεί συνήθως την ανάπτυξη λοιμώδους μονοκυτταρώσεως, διότι μετά την προσβολή των Β-λεμφοκυττάρων από τον ιό και την ενεργοποίησή τους για ανάπτυξη, αντιδραστικά διεγείρονται και πολλαπλασιάζονται τα Τ-8 κυτταροτοξικά λεμφοκύτταρα, τα οποία αναστέλλουν την ανάπτυξη των μολυσμένων με τον ιό Β-λεμφοκυττάρων. Εφ' όσον όμως η αντίδραση των Τ8-λεμφοκυττάρων δεν είναι επαρκής, τότε η ασυγκράτητη ανάπτυξη των Β-λεμφοκυττάρων οδηγεί στη δημιουργία του λεμφώματος. Στο Τ-λεμφοκύτταρο λέμφωμα λευχαιμία/ HTLV ανευρίσκεται ένας άλλος ιός, τύπου RNA με αντίστροφη τρανσκριπτάση, δηλαδή ρετροϊός, ο οποίος μολύνοντας τα Τ-λεμφοκύτταρα, προς τα οποία έχει τροπισμό, μεταφράζει το RNA σε DNA και το ενσωματώνει στο DNA του προσβαλλόμενου κυττάρου.

Στον ορό όλων των ατόμων, που έχουν μολυνθεί από τον ιό, ανευρίσκονται αντισώματα απέναντι σ' αυτόν. Είναι αξιοσημείωτο, ότι μεταξύ των ατόμων, που κατοικούν σε όχι ενδημικές περιοχές, τέτοια αντισώματα παρατηρούνται σε ποσοστά 1-2%, ενώ στις ενδημικές περιοχές ή μεταξύ μελών οικογενείας ατόμου, που έχει προσβληθεί από τον ιό, τα ποσοστά είναι υψηλότερα. Ο τύπος HTLV-1 είναι υπεύθυνος για το προαναφερθέν λέμφωμα. Προσβάλλει εκλεκτικά τα Τ4-λεμφοκύτταρα, προκαλεί πολλαπλασιασμό τους και την ανάπτυξη κακοήθειας. Αντιθέτως ο τύπος HTLV-III, ο οποίος τώρα πλέον αποκαλείται HIV, προσβάλλει επίσης εκλεκτικά τα Τ4-λεμφοκύτταρα, με μόνη τη διαφορά, ότι προκαλεί λύση τους, καταλήγοντας στην ανάπτυξη του θανατηφόρου συνδρόμου AIDS, το οποίο αναπτύχθηκε στις δευτεροπαθείς ανοσοανεπάρκειες.⁴⁹

ΙΝΤΕΡΛΕΥΚΙΝΕΣ ΚΑΙ ΛΕΥΧΑΙΜΙΕΣ - ΛΕΜΦΩΜΑΤΑ

Τα επίπεδα ορού της IL-6 σε ασθενείς με διάχυτο large cell λέμφωμα είναι ανυψωμένα. Στους ασθενείς αυτούς τα επίπεδα ορού της IL-6 αποτελούν ένα ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα για πλήρη αντίδραση και ασυμπτωματική επιβίωση. Καθ' ότι ασθενείς που είχαν υψηλά επίπεδα IL-6 είχαν μικρότερο χρόνο ασυμπτωματικής και ολικής επιβίωσης.¹²

Τα επίπεδα ορού της IL-10 ευρέθησαν αυξημένα σε ασθενείς με διεγνωσμένο non-Hodgkin lymphoma (NHL). Όπως επίσης και τα επίπεδα των διαλυτών υποδοχέων της ιντερλευκίνης-2 (sIL-2R), ειδικότερα στα στάδια III και IV. Ο συνδυασμός αυτών των δύο παραμέτρων μας επιτρέπει να προβλέψουμε το αν θα έχουμε πλήρη ύφεση ή το αν δεν θα υπακούσει στη χημειοθεραπεία η υποομάδα αυτή των NHL.¹³



Στη Β-χρόνια λεμφογενή λευχαιμία ευρέθησαν αυξημένα η IL-1a, sIL-2R, b2-microglobulin, τα κατασταλτικά sCD8 κύτταρα και τα βοηθητικά sCD4 κύτταρα.¹⁴

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 (κύτταρα ασθενών με νόσο Hodgkin) και διαπιστώθηκε ότι πρέπει να συμμετέχει στη παθοφυσιολογία της νόσου αυτής.⁴

Σε 12 ασθενείς με λευχαιμία από τριχωτά κύτταρα μελετήθηκαν τα επίπεδα της IL-6, του M-CSF και της EPO του ορού. Δε βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων M-CSF και IL-6 και μάλιστα διαπιστώθηκαν φυσιολογικές τιμές IL-6, σε όλα τα στάδια της νόσου.

Αντίθετα βρέθηκε αρνητική συσχέτιση μεταξύ επιπέδων EPO και αιμοσφαιρίνης, γεγονός που δείχνει ότι διατηρείται ο φυσιολογικός παλίνδρομος μηχανισμός μεταξύ αυτών των δύο παραγόντων στη λευχαιμία αυτή.⁴ Το T-λεμφοκυτταρικό λέμφωμα του Lennert είναι ένας ειδικός τύπος NHL, που χαρακτηρίζεται από μαζική διήθηση από επιθηλιοειδή ιστοκύτταρα. Η αύξηση των κυττάρων που απομονώθηκαν από ασθενείς με το λέμφωμα αυτό, εξαρτάται από τα μακροφάγα και γίνεται διαμέσου μεσολαβητικών ουσιών που προέρχονται απ' αυτά. Ειδικότερα διαπιστώθηκε ότι η IL-6 συμμετέχει *in vitro* στην αύξηση των κυττάρων αυτών, ενώ αντισώματα έναντι της IL-6 δεν εξουτερώνουν πλήρως τη δραστηριότητα του παράγοντα, που προέρχεται από τα μακροφάγα. Μελετώντας τη 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 λεμφώματος του Lennert.⁴

Το βλαστικό κέντρο των υπερπλαστικών λεμφαδένων των ασθενών με νόσο του Castleman, παράγει μεγάλα ποσά IL-6, ενώ δεν παρατηρήθηκε σημαντική παραγωγή άλλων κυτοκινών. Πρόσφατα μάλιστα βρέθηκε ότι λεμφαδένες 8 ασθενών με εντοπισμένη μορφή νόσου του Castleman και συστηματικές εκδηλώσεις, παράγουν αυξημένα ποσά IL-6. Δραματική κλινική βελτίωση και μείωση των επιπέδων της IL-6 του ορού, παρατηρήθηκαν μετά από χειρουργική αφαίρεση των προσβλημένων λεμφαδένων. Με δεδομένο τις πολλαπλές βιολογικές δραστηριότητες της IL-6, η μη φυσιολογική έκφρασή της (αυξημένη παραγωγή), από το βλαστικό κέντρο των Β-λεμφοκυττάρων στον προσβλημένο λεμφαδένα, μπορεί ίσως να εξηγήσει τα συμπτώματα της σπάνιας αυτής νόσου και την παθογένειά της.⁴



A. ΣΚΟΠΟΣ

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 των κυτταροκινών στις αιματολογικές κακοήθειες, γιατί βρέθηκε ότι συμμετέχουν στη δημιουργία των παραπάνω προβλημάτων.

B. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

1. ΑΣΘΕΝΕΙΣ

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 Χρονία Λεμφογενή Λευχαιμία(ΧΛΛ):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 ενδιαμέσου κακοηθείας και 3 χαμηλής κακοηθείας.

Η τέταρτη ομάδα αποτελείτο από 19 άτομα πάσχοντα από Μυελοϋπερπλαστικό Σύνδρομο (10 άνδρες και 9 γυναίκες): 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,

2. ΜΕΘΟΔΟΙ

Οι εξετάσεις οι οποίες έγιναν στις άνωθι ομάδες ήταν οι εξής:

α. Γενική αίματος (μέτρηση λευκοκυττάρων, αιμοσφαιρίνης, αιματοκρίτη και αιμοπεταλίων) στον αυτόματο αναλυτή Sysmex K-4500.

β. Έλεγχος ηπατικής και νεφρικής λειτουργίας (μέτρηση ουρίας, κρεατινίνης, Λευκωμάτων, Αλβουμίνης, SGOT, SGPT, γ-GT,ALP, LDH, χολερυθρίνης) σε αυτόματο βιοχημικό αναλυτή.

γ. Μέτρηση ανοσοσφαιρινών (IgG, IgA, IgM) σε θολοσίμετρο.

δ. Μέτρηση β2 μικροσφαιρίνης(ανοσοενζυματικής) σε αυτόματο ανοσο-ενζυματικό αναλυτή.

ε. Μέτρηση των ιντερλευκινών IL-1b,IL-2,IL-6,IL-10,IL-13,TNF-a με μικρο-Elisa με αντιδραστήρια των εταιρειών Assay Designes και Bender Med systems.

Η ανοσοενζυματική μέθοδος (Elisa και μικροElisa)χρησιμοποιούν μια στερεά φάση πάνω στην οποία προσκολλάται το αντίσωμα που θα αποσπάσει με προσρόφηση την προς μέτρηση ουσία από τον εξεταζόμενο ορό.Το δεύτερο αντίσωμα της αντίδρασης είναι σημασμένο, ομοιοπολικά δεμένο με ένζυμο που η τελική μέτρηση της δραστηρότητάς του θα προσδιορίσει τη συγκέντρωση της ελεγχόμενης ουσίας.

3. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΕΠΕΞΕΡΓΑΣΙΑ

Για τη στατιστική επεξεργασία χρησιμοποιήθηκε το Mann-Whitney test το οποίο χρησιμοποιείται όταν το πλήθος των μετρήσεων είναι <30,όταν οι κατανομές των δειγμάτων δεν είναι κανονικές και όταν οι τυπικές αποκλίσεις τους δεν είναι ίσες.Η διερεύνηση της στατιστικής συσχέτισης έγινε με τον προσδιορισμό του μη παραμετρικού κατά Spearman συντελεστού συσχέτισης.



Γ. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

1. ΧΛΛ

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

$X_1=12,69$ $X_2(\text{ΜΕΣΗ ΤΙΜΗ TNF-a ΥΓΙΩΝ})=2,68225$

$N_1=19$ $N_2=20$

$\sigma_1=7,39$ $\sigma_2=0,8032$

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

$X_1=14,7$ $X_2=4,4$

$N_1=19$ $N_2=10$

$\sigma_1=8,45$ $\sigma_2=1,5980$

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

$X_1=101,99$ $X_2=18,035$

$N_1=19$ $N_2=10$

$\sigma_1=11,91$ $\sigma_2=12,046$

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

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

$X_1=15,54$ $X_2=8,049$

$N_1=19$ $N_2=10$

$\sigma_1=9,57$ $\sigma_2=0,9146$

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

$X_1=4,6$ $X_2=0,567$

$N_1=19$ $N_2=10$

$\sigma_1=4,44$ $\sigma_2=0,1353$

ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ

Χρησιμοποιήσαμε τη Spearman correlation για $N=20$ 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.

2. NHL

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

$X_1=11,88$ $X_2(\text{ΜΕΣΗ ΤΙΜΗ TNF-a ΥΓΙΩΝ})=2,68225$

$N_1=21$ $N_2=20$

$\sigma_1=9,05$ $\sigma_2=0,8032$



Η μέση τιμή του TNF-a των χαμηλής κακοηθείας NHL είναι στατιστικά σημαντική υψηλότερη εκείνης των ενδιαμέσου κακοηθείας όπως και εκείνης των υψηλής κακοηθείας με $p=0,042$.

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

$X1=12,95$ $X2=4,4$

$N1=21$ $N2=10$

$\sigma1=14,42$ $\sigma2=1,5980$

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

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

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

$N1=21$ $N2=10$

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

Η μέση τιμή της IL-6 των ασθενών με NHL δεν ευρέθη στατιστικά σημαντική υψηλότερη έναντι εκείνης της υγιούς ομάδας .

Η μέση τιμή της IL-10 των ασθενών με NHL διαφέρει στατιστικά σημαντικά αυτής της υγιούς ομάδας με βαθμό αξιοπιστίας $p=0,044$.

$X1=11,47$ $X2=8,049$

$N1=21$ $N2=10$

$\sigma1=6,67$ $\sigma2=0,9146$

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

$X1=6,02$ $X2=0,567$

$N1=21$ $N2=10$

$\sigma1=4,89$ $\sigma2=0,1353$

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

ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ

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 αρνητικά με τα λευκά αιμοσφαίρια και τη κρεατινίνη και θετικά με τα αιμοπετάλια.

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.

3. MDS

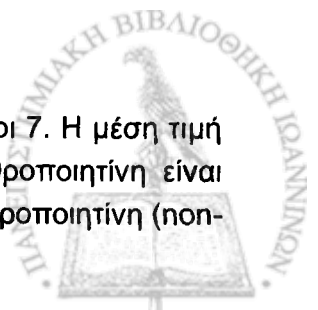
Η μέση τιμή του TNF-a των ασθενών με MDS διαφέρει στατιστικά σημαντικά αυτής της υγιούς ομάδας με $p=0,025$

$X1=6,4$ $X2$ (ΜΕΣΗ ΤΙΜΗ TNF-a ΥΓΙΩΝ)=2,68225

$N1=19$ $N2=20$

$\sigma1=4,186$ $\sigma2=0,8032$

14 ασθενείς εξ αυτών έλαβαν ερυθροποιητίνη εκ των οποίων ανταποκρίθηκαν οι 7. Η μέση τιμή του TNF-a των ασθενών με MDS,οι οποίοι δεν ανταποκρίθηκαν στην ερυθροποιητίνη είναι στατιστικά σημαντική υψηλότερη, έναντι εκείνων που ανταποκρίθηκαν στην ερυθροποιητίνη (non-responders, responders αντίστοιχα) με $p=0,01$



X1=9,923 X2(ΜΕΣΗ ΤΙΜΗ TNF-a responders)=4,269

N1=7 N2=7

σ1=4,065 σ2=0,997

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

σ1=8,532 σ2=1,5980

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

σ1=53,02 σ2=12,046

Η μέση τιμή της IL-6 των ασθενών με MDS δεν διαφέρει στατιστικά σημαντικά αυτής της υγιούς ομάδας .

Η μέση τιμή της IL-10 των ασθενών με MDS διαφέρει στατιστικά σημαντικά αυτής της υγιούς ομάδας με βαθμό αξιοπιστίας $p=0,002$.

X1=16,92 X2=8,049

N1=19 N2=10

σ1=18,94 σ2=0,9146

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

X1=4,84 X2=0,567

N1=19 N2=10

σ1=2,46 σ2=0,1353

ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ

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

Ο TNF-a συσχετίζεται θετικά με την LDH και την SGPT.

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

Η IL-2 συσχετίζεται θετικά με την IL-6, με την ουρία και την κρεατινίνη.

Η IL-6 συσχετίζεται θετικά με την SGOT, με την κρεατινίνη και αρνητικά με την IL-13.

Η IL-10 συσχετίζεται θετικά με την IL-13.

Η IL-13 συσχετίζεται όπως προαναφέραμε με την IL-1b και την IL-6.

Επίσης η IL-13 συσχετίζεται αρνητικά με τα λευκά ενώ με την ALP συσχετίζεται θετικά.

4. MYP

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

X1=17,13 X2(ΜΕΣΗ ΤΙΜΗ TNF-a ΥΓΙΩΝ)=2,68225

N1=19 N2=20

σ1=16,47 σ2=0,8032

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



X1=14,7 X2=4,4
N1=19 N2=10
σ1=8,45 σ2=1,5980

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

X1=21,57 X2=18,035
N1=19 N2=10
σ1=37,55 σ2=12,046

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

Η μέση τιμή της IL-6 και της IL-10 των ασθενών με MYP δεν διαφέρει στατιστικά σημαντικά αυτής της υγιούς ομάδας .

Όμως τα επίπεδα της IL-10 των ασθενών με Ιδιοπαθή Θρομβοκυτταραιμία βρέθηκαν στατιστικά σημαντικά υψηλότερα έναντι εκείνων των ασθενών με Ιδιοπαθή Ερυθραιμία και Μυελοσκλήρυνση(14,75 vs 5,93 vs 7,63)

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

X1=4,84 X2=0,567
N1=19 N2=10
σ1=1,68 σ2=0,1353

ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ

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

Η IL-1b συσχετίζεται θετικά με την IL-13.

Η IL-2 συσχετίζεται θετικά με την αιμοσφαιρίνη.

Η IL-6 συσχετίζεται αρνητικά με την ουρία.

Η IL-10 συσχετίζεται αρνητικά με την κρεατινίνη και την ALP.

Η IL-13 συσχετίζεται αρνητικά με τα λευκά.

Επίσης η IL-13 συσχετίζεται αρνητικά με τα λευκά ενώ με την ALP συσχετίζεται θετικά.



ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η χρόνια Λεμφογενής Λευχαιμία 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. Κυτταρογενετικές μελέτες, Ανοσοφαινότυπος λεμφοκυττάρων, μοριακή βιολογία προσετέθησαν στην έρευνα και κλινική τα τελευταία χρόνια.

Στην παρούσα εργασία μελετήθηκε ομάδα κυτταροκινών σε ασθενείς που πάσχουν από Χ.Λ.Λ. 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 mRNA του TNF-a, της IFN-γ της IL-6 και του BCGF ήταν το ίδιο στους ασθενείς σε όλα τα στάδια της νόσου.²⁷

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.²⁷

Ο TNF-a προκαλεί ενεργοποίηση των πολυμορφοπυρήνων 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.

Σε κυτταρικές καλλιέργειες μελετήθηκε η επίδραση του TNF-a όσον αφορά την παραγωγή της Ερο. Ο TNF-a βρέθηκε ότι προκαλεί δόσοεξαρτώμενη αναστολή παραγωγής της Ερο από τα παραπάνω κύτταρα, όταν αυτά διεγείρονται από την υποξία.⁴

Στην παρούσα εργασία βρέθηκε ότι η ποσότητα του TNF-a που εκκρίνεται σε αρρώστους με ΧΛΛ ήταν στατιστικά σημαντική υψηλότερη έναντι εκείνης της υγιούς ομάδας (12,69 + 7,39 vs 2,68 + 0,803), όμως δεν συσχετίστηκε με τα στάδια της νόσου.

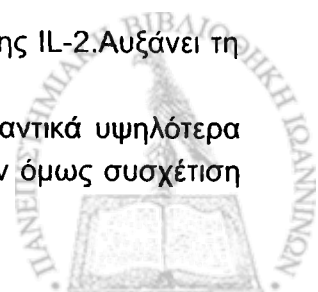
Επίσης βρέθηκε ότι ο TNF-a συσχετίζεται αρνητικά με την αιμοσφαιρίνη και με τα λευκώματα στους αρρώστους με ΧΛΛ. Συνεπώς ο TNF-a ασκεί ανασταλτική αιμοποιητική δραστηριότητα στους ασθενείς με ΧΛΛ (εύρημα που παρατηρήθηκε στα Μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα (6, Επιστημονικού Έργου).

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 πολυμορφοπυρήνων, 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.²⁵

Η IL-1 ενεργοποιεί τα Τ-λεμφοκύτταρα. Συνεργάζεται με την IL-6 για σύνθεση της IL-2. Αυξάνει τη σύνθεση των υποδοχέων της IL-2.⁴

Στη παρούσα εργασία βρέθηκε ότι τα επίπεδα της IL-1b είναι στατιστικά σημαντικά υψηλότερα έναντι εκείνων της υγιούς ομάδας (14,7+8,45 vs 4,4+1,598), 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 και με την SGO7.

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 δεν φαίνεται να παίζει ρόλο στη δραστηριότητά της, αφού η ανασυνδυασμένη 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 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 τη 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 ρυθμιστικό ρόλο στη φυσιολογική ή μη αύξηση των κυττάρων. Ως προς την IL-2 στην παρούσα εργασία βρέθηκε ότι τα επίπεδα της IL-2 είναι στατιστικά σημαντικά υψηλότερα έναντι εκείνων της υγιούς ομάδας (101,99+111,91 vs 18,035+12,046) δεν συσχετίζονται όμως με τα στάδια της νόσου. Επίσης βρέθηκε να συσχετίζεται θετικά με την ουρία και την κρεατινίνη. Τα επίπεδα της IL-6 δεν ευρέθησαν στατιστικά σημαντικά υψηλότερα έναντι εκείνων της υγιούς ομάδας, η IL-6 συσχετίσθηκε όμως θετικά με τα αιμοπετάλια καθότι στη παραγωγή αιμοπεταλίων συμμετέχουν η θρομβοποιητίνη και οι IL-3, IL-6 και η IL-11.¹⁸ Η IL-10 γνωστή σαν ανασταλτικός παράγοντας της σύνθεσης των κυτταροκινών αναστέλλει την παραγωγή της IL-1b της IL-6 και του TNF-α σε φυσιολογικούς ανθρώπους.^{16 19}

Η IL-10 επάγει την απόπτωση στη Β-ΧΛΛ.²⁰

Ενώ η IL-13 προστατεύει *in vitro* τα κύτταρα στη Β-ΧΛΛ από την απόπτωση(30).

Τα επίπεδα ορού της IL-10 στη Β-ΧΛΛ είναι στατιστικά σημαντικά υψηλότερα έναντι εκείνων της υγιούς ομάδας και μάλιστα ευρέθησαν στατιστικά σημαντικά υψηλότερα στο στάδιο C έναντι του σταδίου A.²⁴

Στην παρούσα εργασία βρέθηκε ότι τα επίπεδα ορού της IL-10 στη Β-ΧΛΛ είναι στατιστικά σημαντικά υψηλότερα έναντι εκείνων της υγιούς ομάδας (15,54+9,57 vs 8,049+0,9146) αλλά δεν συσχετίζονται με τα στάδια της νόσου.

Επίσης βρέθηκε ότι η IL-10 συσχετίζεται θετικά με την IL-1b και με την IL-2 αντίθετα απ' ότι συμβαίνει στους φυσιολογικούς ανθρώπους όπου η IL-10 συσχετίζεται αρνητικά με την IL-1b και με την IL-2. Αυτό αποτελεί αντικείμενο περαιτέρω ερεύνης. Ως προς την IL-13 βρέθηκε στη παρούσα εργασία ότι τα επίπεδα ορού της IL-13 στη Β-ΧΛΛ είναι στατιστικά σημαντικά υψηλότερα έναντι εκείνων της υγιούς ομάδας (4,6+4,34 Vs 0,567+0,1353) αλλά δεν συσχετίζονται με τα στάδια της νόσου. Επίσης βρέθηκε ότι η IL-10 συσχετίζεται με την IL-13 πιθανόν λόγω του ότι εκκρίνονται και οι δύο κυτταροκίνες από τα TH2 κύτταρα οπότε λαμβάνουν μέρος στις απαντήσεις τύπου 2,¹⁹ ή λόγω καταστολής της IFN-γ από την IL-10(68).¹⁹ Σε απουσία της IFN-γ η παραγωγή της IL-13 από τα NK και από τα T λεμφοκύτταρα υπερισχύει.¹⁵

Τέλος βρέθηκε ότι η IL-13 συσχετίζεται θετικά με την αιμοσφαιρίνη.

Τα NHL είναι νεοπλάσματα ανοσοκυττάρων, τα οποία αναπτύσσονται σαν συμπαγείς πρωτοπαθείς όγκοι κυρίως στους λεμφαδένες, σπανιότερα δε στο σπλήνα ή σε άλλα όργανα, που περιέχουν λεμφικό ιστό.



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

Τα εργαστηριακά ευρήματα από το αίμα ποικίλουν. Κοκκιοκυττάρωση παρατηρείται στο 1/3 των περιπτώσεων, ενώ η ηωσινοφιλία στο 10% μόνον. 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 τη 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 υπερλειτουργικότητας των κατασταλτικών Τ-λεμφοκυττάρων και ελαττωμένης παραγωγής IL-2.

Αναιμία εμφανίζεται στο πλαίσιο της χρόνιας νόσου, χωρίς όμως να αποκλείεται επιδείνωσή της από υπερσπληνισμό, ή από την ανάπτυξη αυτοάνοσης αιμολυτικής αναιμίας.⁴⁷

Επίσης επί αναπτύξεως υπερσπληνισμού αναπτύσσεται θρομβοπενία.

Κυτταρογενετικές μελέτες, Ανοσοφαινότυπος λεμφοκυττάρων, μοριακή βιολογία προσετέθησαν στην έρευνα και κλινική τα τελευταία χρόνια.

Στην παρούσα εργασία μελετήθηκε ομάδα κυτταροκινών σε ασθενείς που πάσχουν από NHL 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.

Η αυξημένη παρουσία του TNF-α και του διαλυτού υποδοχέα του συνδυάστηκε με νόσο κακής πρόγνωσης και παράλληλα με αυξημένες τιμές LDH, β2m, CRP, στάδιο νόσου III, IV, επίπεδα Hb < 12gr/dl, Β συμπτώματα και υποαλβουμιναιμία.⁴⁶

Τα επίπεδα ορού του TNF-α ευρέθησαν υψηλά στους ασθενείς με NHL κατά τη διάγνωση και συσχετίστηκαν με το στάδιο κατά Ann Arbor, με τη μάζα του όγκου, όπως και με τα Β συμπτώματα, αλλά όχι με την LDH ή με τη β2m.

Η δε επιβίωση των ασθενών με υψηλά επίπεδα TNF-α υπήρξε μικρότερη έναντι εκείνων με χαμηλά επίπεδα TNF-α.³⁵

Τα επίπεδα των IL-2, sIL-2r, IL-6, IL-8 εκτός του TNF-α ευρέθησαν υψηλότερα κατά τη διάγνωση ή 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 Β συμπτώματα αλλά δεν συσχετίστηκαν με τα στάδια της νόσου.³⁶

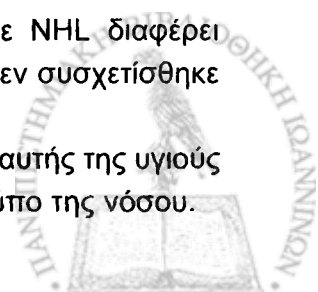
Στη παρούσα εργασία βρέθηκε ότι τα επίπεδα ορού του TNF-α είναι στατιστικά σημαντικά υψηλότερα έναντι εκείνων της υγιούς ομάδας (11,88 + 9,05 vs 2,68 + 0,803), δε συσχετίζονται όμως με τον υποτύπο της νόσου.

Το εύρημα ότι η μέση τιμή του TNF-α των NHL χαμηλής κακοηθείας είναι στατιστικά σημαντικά υψηλότερη εκείνης των ενδιαμέσου κακοηθείας όπως και εκείνης των υψηλής κακοηθείας, αποτελεί αντικείμενο περαιτέρω ερεύνης.

Η IL-1b και η IL-6 επιδρούν συνεργικά και διεγείρουν τα κύτταρα του μυελού των οστών για αιμοποίηση.⁴

Στην παρούσα εργασία βρέθηκε ότι η μέση τιμή της IL-1b των ασθενών με NHL διαφέρει στατιστικά σημαντικά αυτής της υγιούς ομάδας (12,95 + 14,42 vs 4,4 + 1,598) δεν συσχετίστηκε όμως με τον υποτύπο της νόσου.

Επίσης η μέση τιμή της IL-2 των ασθενών με NHL διαφέρει στατιστικά σημαντικά αυτής της υγιούς ομάδας (41,79 + 30,53 vs 18,035 + 12,046) δε συσχετίστηκε όμως με τον υποτύπο της νόσου.



Η IL-1b συσχετίσθηκε 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 (ανασταλτική επίδραση στην αιμοποίηση καθ' ότι η IL-1b επιτείνει πολλές από τις επιδράσεις του TNF- α (4) πιθανόν και την ανασταλτική επίδραση στην αιμοποίηση).

Το γεγονός ότι η μέση τιμή της IL-1b βρέθηκε αυξημένη στα υψηλής κακοηθείας NHL λεμφώματα έναντι εκείνης των ενδιαμέσου και χαμηλής κακοηθείας είναι λογικό, καθότι τα υψηλής κακοηθείας 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 συσχετίσθηκε αρνητικά με τα λευκά αιμοσφαίρια.

Επίσης συσχετίσθηκε αρνητικά με τη κρεατινίνη (αντίθετο εύρημα στη ΧΛΑ) 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 (κύτταρα ασθενών με νόσο Hodgkin) και διαπιστώθηκε ότι πρέπει να συμμετέχει στη παθοφυσιολογία της νόσου αυτής.

Το T-λεμφοκυτταρικό λέμφωμα του Lennert είναι ένας ειδικός τύπος NHL, που χαρακτηρίζεται από μαζική διήθηση από επιθηλιοειδή ιστοκύτταρα. Η αύξηση των κυττάρων που απομονώθηκαν από ασθενείς με το λέμφωμα αυτό, εξαρτάται από τα μακροφάγα και γίνεται διαμέσου μεσολαβητικών ουσιών που προέρχονται απ' αυτά.

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 παράγοντα που προέρχεται από τα μακροφάγα. Μελετώντας τη 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 λεμφώματος του Lennert.⁴

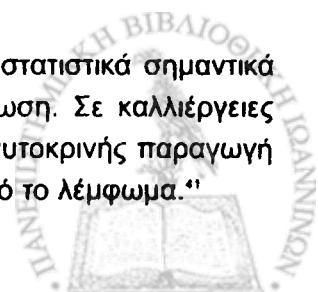
Το βλαστικό κέντρο των υπερπλαστικών λεμφαδένων των ασθενών με νόσο του Castleman, παράγει μεγάλα ποσά IL-6, ενώ δεν παρατηρήθηκε σημαντική παραγωγή άλλων κυτοκινών. Πρόσφατα μάλιστα βρέθηκε ότι λεμφαδένες 8 ασθενών με εντοπισμένη μορφή νόσου του Castleman και συστηματικές εκδηλώσεις παράγουν αυξημένα ποσά IL-6. Δραματική κλινική βελτίωση και μείωση των επιπέδων της IL-6 του ορού, παρατηρήθηκαν μετά από χειρουργική αφαίρεση των προσβλημένων λεμφαδένων. Με δεδομένο τις πολλαπλές βιολογικές δραστηριότητες της IL-6, η μη φυσιολογική έκφρασή της (αυξημένη παραγωγή), από το βλαστικό κέντρο των B-λεμφοκυττάρων στον προσβλημένο λεμφαδένα, μπορεί ίσως να εξηγήσει τα συμπτώματα της σπάνιας αυτής νόσου και την παθογένειά της.⁴

Στη παρούσα εργασία βρέθηκε ότι 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. Συσχετίσθηκε όμως αρνητικά με τη SGOT, SGPT, γ -GT και LDH.

Τα επίπεδα ορού της IL-10 ευρέθησαν 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 ύφεσις ή το αν δεν θα ανταποκριθεί στη χημειοθεραπεία η υποομάδα αυτή των NHL.¹¹

Σε μελέτη 155 ασθενών η παρουσία IL-10 ανιχνεύθηκε σε ποσοστό 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 (0% τετραετής επιβίωσης).⁴⁶

Τα επίπεδα ορού της IL-10 σε ασθενείς ακόμη 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 στο πολλαπλασιασμό των κυττάρων σ' αυτό το λέμφωμα.¹¹



Στο T κυτταρικό λέμφωμα του δέρματος (CTCL) βρέθηκε ότι επικρατεί η κυτταροκίνη που εκκρίνεται από τα TH2 κύτταρα, IL-4 (συνεπώς και οι κυτταροκίνες IL-5, IL-10, IL-13), έναντι της IFN- γ που εκκρίνεται από τα TH1 κύτταρα με συνοδή κυτταροκίνη την IL-2.³⁷

Στο ίδιο λέμφωμα έχει βρεθεί ότι υπάρχει αδυναμία συνθέσεως IFN- γ που εκκρίνεται από τα TH1 κύτταρα με συνοδή κυτταροκίνη την IL-2.³⁷

Στο ίδιο λέμφωμα έχει βρεθεί ότι υπάρχει αδυναμία συνθέσεως IFN- γ σε αντίθεση με την IL-4.³¹

Στην παρούσα εργασία βρέθηκε ότι η μέση τιμή της IL-10 ασθενών με NHL διαφέρει στατιστικά σημαντικά αυτής της υγιούς ομάδας (11,47+6,67 vs 8,049+0,9146) δεν συσχετίσθηκε 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.⁴⁴

Στην παρούσα εργασία βρέθηκε ότι η μέση τιμή της IL-13 των ασθενών με NHL διαφέρει στατιστικά σημαντικά αυτής της υγιούς ομάδας (6,02+4,89 vs 0,567+0,1353) δε συσχετίσθηκε 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 ενδιαμέσου κακοηθείας όπως και εκείνης των υψηλής κακοηθείας, αποτελεί αντικείμενο περαιτέρω ερεύνης.

Επίσης βρέθηκε ότι η IL-13 συσχετίζεται αρνητικά με τον αιματοκρίτη (αντίθετο εύρημα στη χρόνια λεμφογενή λευχαιμία).

Τα Μυελοδυσπλαστικά Σύνδρομα, είναι μια ετερογενής ομάδα κλωνικών νοσημάτων που χαρακτηρίζεται από συνδυασμούς αναιμίας, λευκοπενίας και θρομβοπενίας με σημαντική πιθανότητα εξέλιξης την Οξεία Λευχαιμία.

Οι κλινικές εκδηλώσεις των Μυελοδυσπλαστικών 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 Μυελοδυσπλαστικά Σύνδρομα παρατηρούνται ανοσολογικές διαταραχές.

Παρατηρούνται λειτουργικές διαταραχές των B και T λεμφοκυττάρων.

Όπως επίσης και των NK κυττάρων (Ελαττωμένη δραστηριότητα NK)

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

Οι υποδοχείς των B κυττάρων του EBV είναι ελαττωμένοι. Παρατηρείται υπογαμμασφαιριναιμία στο 13% των ασθενών. Πολυκλωνική υπεργαμμασφαιριναιμία στο 12% των ασθενών, και τέλος μονοκλωνική γαμμαπάθεια στο 50% των ασθενών με CMML.

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

Αντiaiμοπεταλιακά αντισώματα στο 46% των ασθενών.

Το fc κλάσμα των υποδοχέων των μονοκυττάρων είναι αυξημένο.

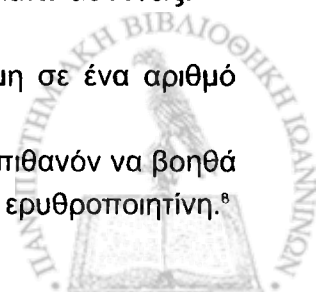
Έχει αποδειχθεί σε καλλιέργειες κυττάρων, από ασθενείς με ΜΔΣ ότι παράγεται IL-1b, IL-6 και GCSF, σε μεγάλες ποσότητες. Επίσης η εξωγενής χορήγηση IL-1b, προκαλεί την παραγωγή ιντερλευκίνης-6 από τα ίδια κύτταρα αλλά όχι αντίστροφα.⁷

Η υποδόρια χορήγηση IL-1b, προκαλεί αύξηση των πολυμορφοπυρήνων λευκοκυττάρων του αίματος και των μονοκυττάρων του μυελού σε ασθενείς με Μυελοδυσπλαστικό Σύνδρομο. Διαπιστώθηκε ότι και τα αιμοπετάλια επίσης αυξήθηκαν στους παρακάτω ασθενείς.

Εξετάσεις του μυελού των οστών έδειξαν αύξηση των μεγακαρυοκυττάρων.

Τα ευρήματα αυτά δείχνουν ότι η θεραπεία με IL-1b ίσως αποδειχθεί χρήσιμη σε ένα αριθμό ασθενών με ΜΔΣ και θρομβοπενία.⁴

Επίσης η μέτρηση επιπέδων ορού TNF- α , πριν την αγωγή με ερυθροποιητίνη, πιθανόν να βοηθά στην επιλογή ασθενών με ΜΔΣ που θα έχουν ικανοποιητική ανταπόκριση στην ερυθροποιητίνη.⁸



Καθότι οι ασθενείς που είχαν χαμηλά επίπεδα TNF- α , ανταποκρίθηκαν περισσότερο στην αγωγή με ερυθροποιητίνη. Στους ασθενείς με Μυελοδυσπλαστικό Σύνδρομο παρατηρείται μείωση των NK, όπως και των LAK κυττάρων. Αυτοί οι ασθενείς έχουν συνήθως υψηλά επίπεδα διαλυτών υποδοχέων IL-2. Όταν χρησιμοποιείται η IL-2 θεραπευτικά παρατηρείται πολλαπλασιασμός και δραστηριοποίηση αυτών των λεμφοκυττάρων.⁹

Η αντίδραση των ασθενών στη θεραπεία με IL-2 είναι ετερογενής. Αυτών που ο υποτύπος του μυελοδυσπλαστικού έχει καλύτερη πρόγνωση, ίσως είναι πιο εύκολο να ανταποκρίνονται στη θεραπεία με IL-2.¹⁰

Η IL-3 όταν χρησιμοποιείται θεραπευτικά για την αύξηση των κοκκιοκυττάρων, σε ασθενείς με ΜΔΣ, χαμηλού κινδύνου, αποφέρει μέτρια αποτελέσματα.

Όταν όμως συνδυασθεί με τον GM-CSF και G-CSF επιφέρει καλύτερα αποτελέσματα,

Επίσης η IL-6 όταν χρησιμοποιείται θεραπευτικά αυξάνει τον αριθμό των αιμοπεταλίων σε κάποιους από τους ασθενείς που έχουν υποτύπο ΜΔΣ με καλή πρόγνωση. Όμως επειδή η χορήγησή της είναι τοξική, είναι ελάχιστοι αυτοί οι οποίοι μπορούν να τη χρησιμοποιήσουν.¹¹

Για τη θεραπευτική δράση της αντιθυμοκυτταρικής σφαιρίνης στο επίπεδο ενίσχυσης της ανάπτυξης των αιμοποιητικών προγονικών κυττάρων υπάρχουν άμεσες και έμμεσες πειραματικές ενδείξεις με κυριότερο πειραματικό μοντέλο την Απλαστική Αναιμία (AA)

Ορισμένοι ερευνητές έχουν ταξινομήσει τα υποπλαστικά ΜΔΣ σαν υποκατηγορίες της AA. Η ανασταλτική δράση της αιμοποίησης από Ιντερφερόνες, TGF- β , TNF α και άλλες κυτταροκίνες έχει αναφερθεί επανειλημμένα στη Διεθνή βιβλιογραφία. Ειδικά για την ομάδα των Υποπλαστικών ΜΔΣ έχει διατυπωθεί η θεωρία ότι ο υπεύθυνος παθογενετικός μηχανισμός είναι ανοσολογική αντίδραση με στόχο τα αρχέγονα κύτταρα του μυελού.

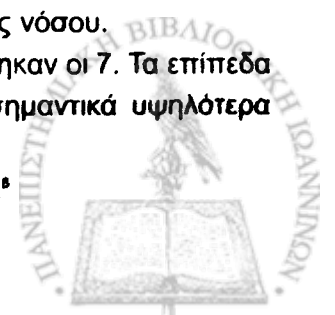
Η χορήγηση κυκλοσπορίνης σε 17 ασθενείς με ΜΔΣ, τύπου Ανθεκτικής Αναιμίας με υπέρ, ορθο και υποπλαστικό μυελό, είχε σαν αποτέλεσμα σημαντική αιματολογική ανταπόκριση στο 82% των ασθενών. Η κυκλοσπορίνη αναστέλλει τη σύνθεση ή και την απελευθέρωση της IL-2 από τα Τ βοηθητικά λεμφοκύτταρα, με αποτέλεσμα αναστολή του πολ/σμού των Τ-βοηθητικών και κατασταλτικών κυττάρων και αναστολή της ενεργοποίησης των Β-λεμφοκυττάρων. Υπάρχουν πειραματικές ενδείξεις ότι η καταστολή των Τ-λεμφοκυττάρων μέσω της κυκλοσπορίνης επηρεάζει και την παραγωγή κυτταροκινών, όπως ο TNF- α , TGF- β και ιντερφερονών οι οποίες δρουν ανασταλτικά στην αιμοποίηση. Η θεραπευτική αντιμετώπιση των υπερηλικών ασθενών με επιθετικά ΜΔΣ δεν μπορεί να θεωρηθεί ικανοποιητική. Οι ασθενείς εξελίσσονται προοδευτικά συνήθως σε οξεία μυελογενή Λευχαιμία, η οποία τις περισσότερες φορές είναι ανθεκτική στη χημειοθεραπεία εφόδου λόγω υψηλού βαθμού έκφρασης των γονιδίων πολυαντοχής στη χημειοθεραπεία στα λευχαιμικά κύτταρα. Η IL-2 είναι μια κυτοκίνη που ενεργοποιεί τα Τ-κυτταροτοξικά λεμφοκύτταρα και τα NK κύτταρα προκαλώντας υπερπλαστική αντίδραση αφ' ενός και ενίσχυση των κυτταροτοξικών / κυτταρολυτικών λειτουργιών αφ' ετέρου. In vitro μελέτες έχουν δείξει ότι τα κύτταρα αυτά, ενεργοποιούμενα από την IL-2 αποκτούν σημαντική κυτταροτοξική δράση εναντίον του δυσπλαστικού λευχαιμικού κλώνου. 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 από 6-7 ημέρες και στο υπερκείμενο ανιχνεύονται σε υψηλές συγκεντρώσεις κυτοκίνες όπως ο TNF- α , η IFN- γ και IL-6.¹⁷

Στην παρούσα εργασία τα επίπεδα του TNF- α ευρέθησαν στατιστικά σημαντικά υψηλότερα, έναντι εκείνων της υγιούς ομάδας, δεν συσχετίστηκαν όμως με τους υποτύπους της νόσου.

14 ασθενείς από τους 20 έλαβαν ερυθροποιητίνη εκ των οποίων ανταποκρίθηκαν οι 7. Τα επίπεδα του TNF- α , των μη ανταποκρινόμενων ασθενών στην ΕΠΟ, ευρέθησαν σημαντικά υψηλότερα έναντι εκείνων που ανταποκρίθηκαν στην ΕΠΟ.

Συνεπώς ο TNF- α ασκεί ανασταλτική αιμοποιητική δραστηριότητα στα ΜΔΣ.⁹

Επίσης συσχετίστηκε θετικά με την LDH και την SGPT.



Τα επίπεδα της IL-1b ευρέθησαν στατιστικά σημαντικά υψηλότερα έναντι εκείνων της υγιούς ομάδας δεν συσχετίσθηκαν όμως με τους υποτύπους του νοσήματος. Η IL-1b συσχετίσθηκε θετικά με την IL-13 και αρνητικά με τη β2m, SGOT, SGPT, γ-GT και ALP.

(Στη ΧΛΛ η IL-1b είχε συσχετισθεί θετικά με τη SGOT)

Τα επίπεδα της IL-2 βρέθηκαν στατιστικά σημαντικά υψηλότερα έναντι εκείνων της υγιούς ομάδας, αλλά δεν συσχετίσθηκαν όμως με τους υποτύπους της νόσου. Η IL-2 συσχετίσθηκε θετικά με την IL-6. Επίσης με την ουρία όπως και με την κρεατινίνη (ίδιο εύρημα στη ΧΛΛ).

Η IL-1b και η IL-6 με συνέργεια βοηθούν στη σύνθεση της IL-2⁴ συνεπώς η θετική συσχέτιση μεταξύ IL-2 και IL-6 είναι λογική.

Τα επίπεδα της IL-6 δεν ευρέθησαν στατιστικά σημαντικά υψηλότερα έναντι εκείνων της υγιούς ομάδας.

Η IL-6 συσχετίσθηκε θετικά με την SGOT και με την κρεατινίνη (αντίθετο εύρημα στα non-Hodgkin Λεμφώματα) αρνητικά δε με την IL-13.

Τα επίπεδα της IL-10 ευρέθησαν στατιστικά σημαντικά υψηλότερα έναντι εκείνων της υγιούς ομάδας, δεν συσχετίσθηκαν όμως με τους υποτύπους της νόσου.

Τα επίπεδα της IL-13 ευρέθησαν στατιστικά σημαντικά υψηλότερα έναντι εκείνων της υγιούς ομάδας, δεν συσχετίσθηκαν όμως με τους υποτύπους της νόσου.

Η IL-13 συσχετίσθηκε επίσης θετικά με την ALP και αρνητικά με τα Λευκά αιμοσφαίρια.

Ο όρος Μυελουπερπλαστικά (MDP) εισήχθη από τον Dameshek για να περιλάβει τέσσερις καταστάσεις με κοινά κλωνικά, μορφολογικά, παθοφυσιολογικά κλινικά γνωρίσματα δηλαδή την Χρονία Μυελογενή Λευχαιμία (CML), αληθή πολυκυτταραιμία (PV), την Ιδιοπαθή Μυελοσκληρυνση (IMF) και την Ιδιοπαθή Θρομβοκυτταραιμία (ET).

Πρόκειται για επίκτητες διαταραχές και των τριων σειρών του μυελού, οι οποίες είναι περισσότερο ποσοτικές και λιγότερο ποιοτικές. Σ' αυτές παρατηρείται ανεξέλεγκτη διήθηση του μυελού των οστών, από τα κύτταρα των τριων μυελικών σειρών, οι οποίες συμμετέχουν στη διήθηση κατ' άλλοτε άλλο ποσοστό, αναλόγως του είδους του συνδρόμου.

Κοινό χαρακτηριστικό των μυελουπερπλαστικών συνδρόμων είναι η ύπαρξη ενδιάμεσων μορφών, η μερικές φορές παρατηρούμενη μερτάπτωση του ενός στο άλλο και τέλος η συχνή κατάληξη σε οξεία λευχαιμία.

Η Ιδιοπαθής Πολυκυτταραιμία είναι τυπικός εκπρόσωπος των μυελοϋπερπλαστικών συνδρόμων. Κατ' αυτή παρατηρείται ανεξέλεγκτη διήθηση του μυελού των οστών, από Ερυθροβλάστες, από κύτταρα της κοκκιώδους σειράς και από μεγακαρυοκύτταρα.

Πάντως η διήθηση από ερυθροβλάστες κυριαρχεί.

Σαν αποτέλεσμα αυτής της διηθήσεως παρατηρείται κυρίως αύξηση της ολικής μάζας των ερυθροκυττάρων του οργανισμού.

Η παρατηρούμενη στη νόσο πολύ μεγάλη ελάττωση μέχρι πλήρη εξαφάνιση της ερυθροποιητίνης στο αίμα, ενώ στο μυελό η ανεξέλεγκτη υπερπλασία των ερυθροβλαστών, παρά την απουσία ερυθροποιητίνης, ενισχύει την υπόθεση απόλυτα κατά την οποία η νόσος οφείλεται σε μετάλλαξη ενός ερχεγόνου πολυδυνάμου κυττάρου, που παράγει ένα παθολογικό κλώνο.

Ο υπερκορεσμός του αρτηριακού αίματος είναι >92%, η αύξηση της στάθμης της βιταμίνης B12 του ορού >900pg/ml και της δεσμευτικής για την B12 ικανότητας του ορού >2200 pg/ml, η αύξηση της γλοιότητας του ολικού αίματος στο πενταπλάσιο εως οχταπλάσιο της φυσιολογικής, Τέλος δε η παθολογική αύξηση της ολικής μάζας των ερυθροκυττάρων του οργανισμού σε τιμές ανώτερες των 36ml/Kg στους άνδρες και 32ml/Kg βάρους στις γυναίκες.

Η διάγνωση σφραγίζεται με τρία ή δύο κύρια κριτήρια, και δύο δευτερεύοντα.



Κύρια κριτήρια

1. Αύξηση της μάζας ερυθροκυττάρων
2. Κορεσμός του αρτηριακού αίματος >92%
3. Μεγαλοσπληνία

Δευτερεύοντα κριτήρια

- α. Θρομβοκυττάρωση
- β. Λευκοκυττάρωση
- γ. Αύξηση της LAP
- δ. Αύξηση της B12
- ε. Αύξηση των τρανσκοβαλαμινών

Κατά τη μυελοσκλήρυνση παρατηρείται υπέρμετρη ανάπτυξη ινώδους ιστού στο μυελό των οστών, στο σπλήνα και στο ήπαρ. Η υπερπλασία των ινοβλαστών είναι αντιδραστική και οφείλεται σε ένα παράγοντα προάγοντα την ανάπτυξή τους, ο οποίος παράγεται από τα κύτταρα ενός παθολογικού κλώνου. Η νόσος περιγράφεται επίσης με τα ονόματα μυελοίνωση και μυελοειδής μεταπλασία. Η μυελοσκλήρυνση μπορεί να αποτελεί κατάληξη της ιδιοπαθούς πολυκυτταραιμίας ή και της χρόνιας μυελογενούς λευχαιμίας.

Είναι χαρακτηριστικό ότι το 75% των περιστατικών της νόσου αφορά σε περιπτώσεις Ιδιοπαθούς Πολυκυτταραιμίας όπου εξελίχθηκαν σε Μυελοσκλήρυνση.

Η φυσιοπαθολογία της νόσου ερμηνεύεται κατά πρώτο λόγο από την ίνωση του μυελού, σπληνός και ήπατος, κατά δεύτερο δε λόγο από εξωμυελική αιμοποίηση κυρίως στο σπλήνα και πολύ λιγότερο στο ήπαρ.

Η ίνωση στον μυελό ευθύνεται βασικά για την μεταβολή της αρχιτεκτονικής του, έτσι ώστε να επιτρέπεται η είσοδος στη κυκλοφορία του αίματος κυττάρων BFU-E, CFU-M και CFU-Meg, η μετανάστευσή τους στον σπλήνα και στο ήπαρ, ο εγκλωβισμός τους στους κόλπους του σπληνός, στη συνέχεια δε ο πολλαπλασιασμός τους στη νέα τους θέση. Τα κλινικά και εργαστηριακά ευρήματα της νόσου οφείλονται στην ίνωση μυελού, σπληνός και ήπατος και στην εξωμυελική αιμοποίηση.

Η νόσος κυρίως εμφανίζεται σε μεσήλικες και ηλικιωμένους. Τα βασικά κλινικά ευρήματα είναι αυτά της αναιμίας, η διόγκωση ήπατος και κυρίως σπληνός.

Σε ποσοστό 50% των περιπτώσεων παρατηρείται αύξηση του αριθμού των κοκκιοκυττάρων, ενώ η LAP τους συνήθως είναι αυξημένη, χωρίς να αποκλείεται να είναι φυσιολογική ή και ελαττωμένη. Δυνατόν να εμφανισθούν και άωρες μορφές όχι όμως στα επίπεδα της χρόνιας μυελογενούς λευχαιμίας, από την οποία η μυελοσκλήρυνση πρέπει να διαφοροδιαγνωσθεί. Η ιδιοπαθής θρομβοκυτταραιμία, χαρακτηρίζει κυρίως την τρίτη ηλικία (ΜΗ 66 έτη)

Η νόσος δεν φείδεται και κατά πολύ νεοτέρων ηλικιών. Βαριές κυτταροπενίες απειλητικές για τη ζωή είναι ασυνήθεις στην Ι.Θ.Ως εκ τούτου το συνολικό προσδόκιμο επιβίωσης, είναι ελαφρώς μόλις βραχύτερο από το αντίστοιχο του γενικού πληθυσμού καθ' όσον ο κίνδυνος μετατροπής σε οξεία λευχαιμία ή σε μυελοσκλήρυνση με μυελοειδή μεταπλασία είναι σχετικά μικρός. Οι αιμοστατικές επιπλοκές είναι μείζονες αιτίες νοσηρότητας και θνησιμότητας στο 1/3 των ασθενών είτε κατά την εμφάνιση είτε κατά την πορεία της νόσου.

Μικρότερης κλινικής σημασίας είναι τα αγγειοσυσπαστικά σύνδρομα, όπως η κεφαλαλγία τύπου ημικρανίας και η ερυθρομελαλγία. Χωρίς να έχει γίνει πλήρως κατανοητή η παθοφυσιολογία, η παθολογική αλληλοαντίδραση αιμοπετάλιαγγειακό τοίχωμα, θεωρείται ο βασικός μηχανισμός προκλήσεως των αιμοστατικών επιπλοκών. Προηγούμενο ιστορικών θρομβώσεων και παρουσία καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου αυξάνουν τον κίνδυνο θρομβωτικών επιπλοκών.

Εν τούτοις ο βαθμός θρομβοκυτταρώσεως και οι λειτουργικές και μεταβολικές διαταραχές των αιμοπεταλίων δεν συσχετίζονται απόλυτα με αυξημένο κίνδυνο θρομβωτικών επιπλοκών.

Από τη μελέτη των κυτταροκινών έχει βρεθεί ότι¹ τα επίπεδα των διαλυτών υποδοχέων IL-2 σε ασθενείς με Ιδιοπαθή Πολυκυτταραιμία είναι αυξημένα.

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.³

Συνεπώς μειωμένη παραγωγή IL-2 μπορεί να συμβάλλει σημαντικά στην βελτίωση της Ιδιοπαθούς Πολυκυτταραιμίας, ελαττώνοντας την ικανότητα των εξαρτημένων από IL-2 κυττάρων να ρυθμίζουν την αιμοποίηση.

Από τη μελέτη των ιντερλευκινών, έχει βρεθεί ότι τα επίπεδα των διαλυτών υποδοχέων της IL-2, είναι αυξημένα σε μεγαλύτερο ποσοστό σε ασθενείς με πρωτοπαθή Μυελοσκλήρυνση απ' ότι σ' εκείνους με Ιδιοπαθή Πολυκυτταραιμία.¹

Στην παρούσα εργασία τα επίπεδα του TNF-α των ασθενών με MPD ευρέθησαν στατιστικά σημαντικά υψηλότερα έναντι εκείνων της υγιούς ομάδας δεν συσχετίστηκαν όμως με τον υποτύπο της νόσου (17,13+16,47 vs 2,68 + 0,803).

Τα επίπεδα της IL-1b των ασθενών με MPD ευρέθησαν στατιστικά σημαντικά υψηλότερα έναντι εκείνων της υγιούς ομάδας δεν συσχετίστηκαν όμως με τον υποτύπο της νόσου (21,57+ 37,55 vs 4,4 + 1,598).

Η IL-1b συσχετίστηκε θετικά με την IL-13 (ίδιο εύρημα στα Μυελοδυσπλαστικά Σύνδρομα).

Τα επίπεδα της IL-2 των ασθενών με MPD ευρέθησαν στατιστικά σημαντικά υψηλότερα έναντι εκείνων της υγιούς ομάδας (93,7 + 72,95 vs 18,035 + 12,046)

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



ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Στη Χ.Λ.Λ :

- α) Ο TNF- α ασκεί ανασταλτική επίδραση στην αιμοποίηση και ευεργετική επίδραση στις λοιμώξεις.
- β) Η IL-6 ασκεί θετική επίδραση στη παραγωγή αιμοπεταλίων.
- γ) Η IL-13 ασκεί θετική επίδραση στην αιμοποίηση

Στα NHL :

- α) Η IL-1b ασκεί ανασταλτική επίδραση στην αιμοποίηση .
- β) Η IL-2 και η IL-10 ασκούν θετική επίδραση στην παραγωγή αιμοπεταλίων.
- γ) Η IL-13 ασκεί αρνητική επίδραση στην αιμοποίηση.

Στα MDS :

- α) Ο TNF- α ασκεί ανασταλτική επίδραση στην αιμοποίηση.
- β) Η IL-13 ασκεί αρνητική επίδραση στην άμυνα του οργανισμού απέναντι στις λοιμώξεις.

Στα MPD:

- α) Η IL-13 ασκεί αρνητική επίδραση στην άμυνα του οργανισμού απέναντι στις λοιμώξεις.



ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Στην παρούσα εργασία μελετήθηκαν επίπεδα διαφόρων κυτταροκινών, σε ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες, γιατί βρέθηκε να συσχετίζονται με την αναιμία των ασθενών αυτών, τις λοιμώξεις τους και τέλος τις ανοσολογικές τους διαταραχές.

Στη Χ.Λ.Λ :

- α) Ο TNF- α ασκεί ανασταλτική επίδραση στην αιμοποίηση και ευεργετική επίδραση στις λοιμώξεις.
- β) Η IL-6 ασκεί θετική επίδραση στη παραγωγή αιμοπεταλίων.
- γ) Η IL-13 ασκεί θετική επίδραση στην αιμοποίηση

Στα NHL :

- α) Η IL-1b ασκεί ανασταλτική επίδραση στην αιμοποίηση .
- β) Η IL-2 και η IL-10 ασκούν θετική επίδραση στην παραγωγή αιμοπεταλίων.
- γ) Η IL-13 ασκεί αρνητική επίδραση στην αιμοποίηση.

Στα MDS :

- α) Ο TNF- α ασκεί ανασταλτική επίδραση στην αιμοποίηση.
- β) Η IL-13 ασκεί αρνητική επίδραση στην άμυνα του οργανισμού απέναντι στις λοιμώξεις.

Στα MPD:

- α) Η IL-13 ασκεί αρνητική επίδραση στην άμυνα του οργανισμού απέναντι στις λοιμώξεις.



SERUM LEVELS OF CYTOKINES IN HAEMATOLOGICAL MALIGNANCIES

Summary

In this study there is an in-depth analysis of the levels of different cytokines in patients with haematological malignancies as it seemed that they are related to the patients' anaemia, the infections and finally the immune disorders.

In chronic Lymphocytic leukaemia it was found that:

- a) TNF-a has an inhibiting influence on the production of red blood cells and a beneficial one on infections.
- b) IL-6 has a positive influence on the production of platelets.
- c) IL-13 has a positive influence on the production of red blood cells.

In Non-Hodgkin Lymphoma it was found that :

- a) IL-1b has an inhibiting influence on the production of red blood cells
- b) IL-2 and IL-10 have a positive influence on the production of platelets
- c) IL-13 has a negative influence on the production of red blood cells

In Myelodysplastic syndromes it was found that:

- a) TNF-a has an inhibiting influence on the production of red blood cells
- b) IL-13 has a negative influence on the body' s defence against infections

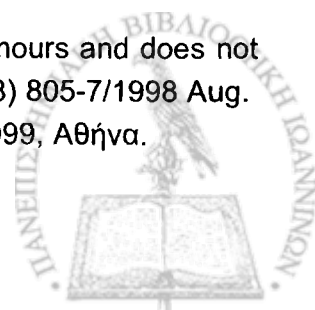
Finally in Myeloproliferative syndromes it was found that:

- a) IL-13 has a negative influence on the body's defence against infections.

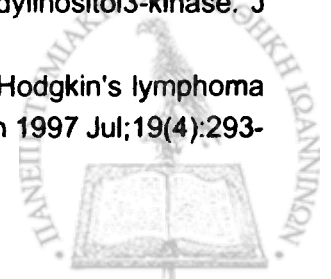


BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

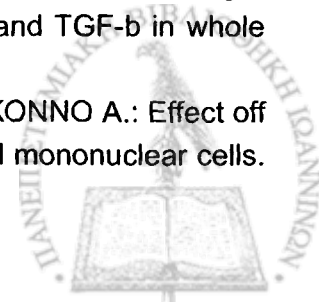
1. WANG JC, WANG A: Plasma soluble interleukin-2 receptor in patients with primary myelofibrosis. *B. J. of Haematology*, 86(2)380-2/1994 FEB
2. RUEDA F, REMACHA A, MARTI F, PINOL G, SOLER J, GUANABENS C, GIMFERRER E.: Different lymphocyte activity in patients with polycythaemia vera versus secondary polycythaemia and healthy blood donors. *Aematologica*,83(1)31-4/1990.
3. PAUL CC, BAUMANN MA: Impaired interleukin-2 production by T - lymphocytes in polycythemia vera. *J. of C. Laboratory Analysis*,3(2) 84-7/1989.
4. ΜΑΥΡΟΜΑΤΙΔΗΣ ΚΩΣΤΑΣ *Interλευκίνες 1992 (ΜΟΝΟΓΡΑΦΙΑ)*.
5. 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 Jan.
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. *Clinica and Laboratory Haematology*/19/3 (197-201)/1997.
7. NAND S, STOCK W, STIFF P, SOSMAN J, MARTONE B, RADVANY 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 May.
9. The role of hemopoietic growth factors in the treatment of myelodysplastic syndromes. *International Journal of Pediatric Haematology 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 Aug.
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. *B. J. of Haematology* ,88(4)770-7 1994 D.
12. AGUILAR-SANTELISES M, LOFTENIUS A, LJUNGH C, SVENSON SB, ANDERSON B, MELSTEDT H, JONDAL M.: Serum levels of helper factors (IL-1 α ,IL-1 β and IL-6), T-cell products (scl4 and scl8), sIL-2r and beta 2-microglobulin in patients with B-CLL. *LEUKEMIA RESEARCH*, 16(6-7)607 -13/1992JUN-JUL.
13. IEON LR, KOZAK W, RUDOLPH K, KLUGER MJ.: An antipyretic role for interleukin-10 in lps fever in mice. *American Journal of physiology*, 276(1 pt 2)/1999 Jan.
14. 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 Feb.
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 Jan 1.
16. 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.
17. ΝΟΡΑ ΒΥΝΙΟΥ και συνεργάτες: Θεραπευτικά πρωτόκολλα ΜΔΣ Μαιος 1999, Αθήνα.
18. Ν. ΑΝΑΓΝΩΣΤΟΠΟΥΛΟΣ: 10ο Πανελληνιο Αιματολογικό συνέδριο.
19. ΑΝΑΣΤΑΣΙΟΣ ΓΕΡΜΕΝΗΣ *Ιατρική Ανοσολογία 2000*



20. 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
21. 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.
22. 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
23. 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
24. KAMPER EF, PAPAPHILIS AD, ANGELOPOULOU MK, KOPEIKINA 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
25. HULKKONEN J, VILPO J, VILPO L, 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;85(6):600-6
26. MAVRIDIS AK, TSIARA S, MAKIS A, CHAIDOS A, CHRISTOY L, SEFERIADIS K, BOYRANTAS KL.: Interleukins, TNF-alpha and beta-2m in patients with B cell chronic Lymphocytic leukemia. *J. Exp. Clin Cancer* 1998 Dec; 17(4):445-8
27. AGUILAR-SANTELISES M, GIGLIOTTI D, OSORIO IM, SANTIAGO AD, MELLSTEDT H, JONDAL M.: Cytokine expression in B-CLL 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 Jun 1; 89(11):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, GOUJARD 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
31. LEE BN, DUVIC M, TANG CK, BUESO-RAMOS C, ESTROV Z, REUBEN JM.: Dysregulated synthesis of intracellular type 1 and type 2 cytokines by T cells of patients with cutaneous T-cell lymphoma. *Clin Diagn Lab Immunol* 1999 Jan;6(1):79-84.
32. CORTES J, KURZROCK R.: Interleukin-10 in non-Hodgkin's lymphoma *Leuk Lymphoma* 1997 Jul; 26(3-4): 251-9
33. ROINGEARD F, BINET C, LECRON JC, TRUGLIO D, COLOMBAT P, DOMEENECH J.: Cytokine released in vitro by stromal cells from autologous bone marrow transplant patients with lymphoid malignancy. *Eur J Haematology* 1998 Aug;61(2):100-8
34. PAHAAN K, KHAN M, SINGH I.: Interleukin-10 and interleukin-13 inhibit proinflammatory cytokine-induced ceramide product through the activation of phosphatidylinositol3-kinase. *J Neurochem*, 2000 Aug, 75(2):576-82
35. LI D, LI G, WANG B.: Serum tumor necrosis factor-alpha levels in non-Hodgkin's lymphoma patients and its relationship to prognosis. *Chung Hua Chung Liu Tsa Chih* 1997 Jul;19(4):293-6



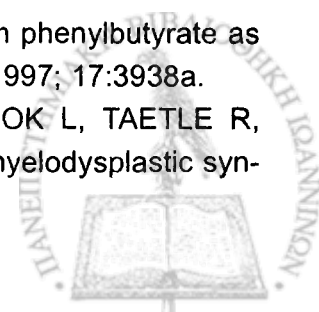
36. ZHU H, WANG Y HAN X.: Measurement of five cytokines in the serum of malignant lymphoma patients. *Chung Hua Hsueh Y eh Hsueh Tsa Chih* 1998 Feb; 19(2):85-8
37. KANDEFER-SZERSZEN M, LEGIEC W, DRNOSYNSKA A, RZESKI W.: Detection of soluble IL-2 receptor in the serum and bone marrow of patients with minimal residual hematological malignancies: Induction under therapy with IL-2. *Arch Immunol Ther Exp (Warsez)* 1997;45(5-6):443-8.
38. DI RENZO M, RUBEGNI P, DE ALOE G, PAULESU L, PASQUI AL, ANDREASSI L, AUTERI A, FIMIANI M.: Extracorporeal photochemotherapy restores Th 1 /Th2 imbalance in patients with early stage cutaneous T -cell lymphoma. *Immunology* 1997 Sep;92(1):99-103.
39. BOULLAND ML, MEIGNIN V, LEROY-VIARD K, COPIE-BERGMAN C, BRIERE J, TOIITOY R, KANAVAROS P, GAULARD P.: Human interleukin-10 expression in T/natural killer-cell lymphomas: Association with anaplast large cell lymphomas and nasal natural Killer-cell lymphomas. *Am J Pathol* 1998 Oct;153(4):1229-37.
40. FOX FF, KUBIN M, CASSIN M, NIU Z, TRINCHIERI G, COOPER KD, ROOK AH.: Retinoids synergize with interleukin-2 to augment IFN-gamma and Interleukin-12 production in human peripheral blood mononuclear cells. *J Interferon Cytokine Res* 1999 Apr; 19(4):407 -15.
41. KIM JJ, YANG JS, MONTANER L, LEE DJ, CHALIAN AA, WEINER DB.: Coimmunization with IFN-gamma or IL-2, but not IL-13 or IL-4 cDNA can enhance Th1-type DNA vaccine-induced response in vivo. *J Interferon Cytokine Res* 2000 Mar; 20(3):311-9
42. VISSER HP, TEWIS M, WILLEMZE R, KLUIN-NELEMANS JC: Mantle cell lymphoma proliferates upon IL-10 in the CD40 system. *Leukemia* 2000 Aug 14(8): 1483-9
43. JIANG H, HARRIS MB, ROTHMAN P: IL-4/IL-13 signaling beyond JAK/STAT *Allergy Clin Immunol* 2000 Jun; 105(6Pt1):1063-70
44. HARWIX S, ZACHMANN K, NEUMANN C: T-cell clones from early-stage cutaneous T-cell-lymphoma show non-polarized Th1 or Th2 cytokine profile. *Arch Dermatol Res* 2000 Jan;292(1): 1-8
45. MORRA E.:The biological markers of non-Hodgkin's lymphomas: their role in diagnosis, prognostic assessment and therapeutic strategy. *Int J Biol Markers* 1999 Jul-Sep;14(3):149-53
46. KAPP U, YEY WC, PATTERSON B, ELIA AJ, KAGI D, HOA, HESSEL A, TIPSWORD M, WILLIAMS A, MIRTSOS C, ITIE A, MOYLE M, MAK TW.: Interleukin-13 is secreted by the cells and stimulates the growth of Hodgkin and Reed-Stenberg cells. *J Experimed* 1999. Jun 21; 189(12):1939-46
47. Μυελοϋπερπλαστικά Σύνδρομα. Τόμος Περιλήψεων, Αθήνα 1999
48. Λεμφώματα Τόμος. Περιλήψεων, Αθήνα 2000
49. Ν.Ι. ΒΟΡΠΑΣ, Ν.Π. ΛΑΟΥΤΑΡΗΣ: Αιματολογία ΑΘΗΝΑ 1990
50. MO YANG, KAREN LI, CECILIA MEI YAN CHUI, PATRICK MANPAN YEN, PO KWOK CHAN, CARMENKA YEE CHUEN, CHI KONG LI AND T AI F AI FOK: Expression of interleukin 1 type 1 and type II receptors in megakaryocytic cells and enhancing effects of j1-lb on megakaryocytopoiesis and NF-E2 expression. *British Journal of Haematology* 2000, 111, 371-380
51. KEEIAN JA; SATO TA; MITCHELL MD: Comparative studies of the effects of IL-4 and interleukin-13 on cytokine and prostaglandin E2 production by amnion-derived WISH cells. *American Journal of Reproductive Immunology*, 40(5)332-8/1998 Nov
52. REGLIER-POUPET H, HAKIM J, GOUGEROT-POCIDALO MA, ELBIM C: Absence of regulation of human polymorphonuclear oxidative burst by IL-10, IL-4, IL-13 and TGF-b in whole blood. *European cytokine Network*, 9(4)633-8/1998 Dec
53. HAMANO N, TERADA N, MAESAKO K, HOHKI G, ITO, YAMASHITA T, KONNO A.: Effect off male hormones on the production of IL-4 and IL-13 from peripheral blood mononuclear cells. *Acta Oto-Laryngologica. Supplement*, 537 27-31/1998



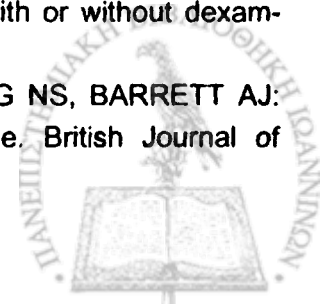
54. MURATA T, OBIRI NI, PURI RK.: Structure of and signal transduction through IL-4 and IL-13 receptors. *International Journal of Molecular Medicine*, 1(3)551-7/1998
55. BRUSERUD: IL-4, IL-10 and IL-13 in acute myelogenous leukemia. *Cytokines Cellular and Molecular Therapy*, 4(3) 1 87-98/1998 Sep
56. WINDROPE: *Clinical Hematology Eighth Edition*
57. KAPELKO-SLOWIK K, URBANIAK-KUJDA D, JAZWIEC B, KULICZKOWSKI K.: Serum soluble TNF- α receptor factor of disease activity in malignant lymphomas. 4th Congress of the European Haematology Association Barcelona, Spain, June 9-12, 1999.
58. STAMATOVIC D, TODORIC B, ANDRIC Z, TARABAR O, MARJANOVIC S, TUKIC LJ, RISTIC L, MALESEVIC: Interleukin 10 basal serum levels correlate with clinical features and outcome of patients with Hodgkin's disease. 4th Congress of the European Haematology Association Barcelona, Spain, June 9-12, 1999.
59. HASSAN HT, MURRAY PG: Molecular epidemiology of lymphoma: role of oncogenes and human cytokines. 4th Congress of the European Haematology Association Barcelona, Spain, June 9-12, 1999.
60. MATLAN V, VOLODKO N, BARYLKA V, PIDDUBNIAK V, PRYTULKA A, PETRONCHAK O, VYGOVSKA Y, BILYNKY B.: Tumour necrosis factor in lymphoproliferative disorders: tumour-host relationships. 4th Congress of the European Haematology Association Barcelona, Spain, June 9-12, 1999.
61. BOURANTAS KL, HATZIMICHAEL E, MAKIS A, CHAIDOS A, KAPSALI E, TSIARA ST, KAIAFAS P, CHRISTOY L, MAVRIDIS A.: Serum b2-microglobulin, Inf- α and interleukins in Myeloproliferative disorders. 4th Congress of the European Haematology Association Barcelona, Spain, June 9-12, 1999.
62. MARISA VLJEVIC D, SEFER D, SUVAJIZIC N, FELUSIC V, BOSKOVIC D, COLOVIC M. Serum levels of endogenous haematopoiesis-regulatory cytokines in patients with MDS. 4th Congress of the European Haematology Association Barcelona, Spain, June 9-12, 1999.
63. ROZANOV AO, GLAZANOV AT, BUBNOV AL, PAYLOVA I, ABDULKADIROV K.: TNF- α , IL-1b and IL-2 production by peripheral and bone marrow mononuclear cells in patients with aplastic anaemia. 4th Congress of the European Haematology Association Barcelona, Spain, June 9-12, 1999.
64. YAVUZ G, TACYILDIZ N, BABACAN E, UNAL E, IKINCIOGULLARI A, EGIN Y, GOKSEL D, ERTEM U, DAGDEMIR A: Serum interleukin-10 in childhood Burkitt's Lymphomas and its prognostic value. 4th Congress of the European Haematology Association Barcelona, Spain, June 9-12, 1999.
65. RAFAEL M, FILELLA X, MOIINA R, LOPEZ-GUILLERMO A, MONTOTO S, COBO F, CERVANTES F, BLADE J, MONTSERRAT F.: Tumour necrosis factor- α has prognostic significance in non-Hodgkin's lymphoma. 4th Congress of the European Haematology Association Barcelona, Spain, June 9-12, 1999.
66. LOBREGGIO G, ACCOGLI E, VALACCA A, POTIR, PENSA P: Increased frequency of IL-2, IFN- γ , IL-4 and TNF- α producing CD19+ cells in the peripheral blood of patients with B chronic lymphocytic leukaemia. 4th Congress of the European Haematology Association Barcelona, Spain, June 9-12, 1999.
67. Σεμινάριο Ανοσολογίας. Τόμος Περιλήψεων 1997
68. Σεμινάριο Ανοσολογίας. Τόμος Περιλήψεων 1998
69. DINARELLO CH, MOLDA WER L: Proinflammatory and inflammatory cytokines in Rheumatoid arthritis. 2000
70. IVAN ROIT: Εισαγωγή στην Ανοσολογία 1998



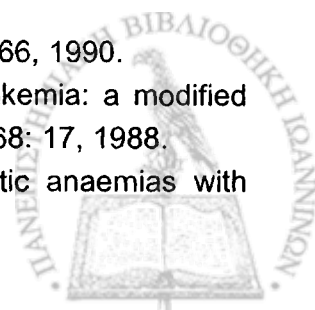
71. MUSTO P, MATERA R, MINERVINI MM, CHECCHIA-de AMBROSIO C, BODENIZZA C, FALCONE A, CAROTENUTO M. Low serum levels of tumor necrosis factor and interleukin-1 has'nt been MDS responsive to recombinant erythropoietin. *Haematologica* 1994 May-Jun; 79(3):265-8.
72. STENKE L, WALLVIK J, CELSING F, HAST R.: Prediction of response to treatment with human recombinant erythropoietin in MDS Leukemia 1993 SEP; 7(9):1324-7
73. SEJPELT G, GANSER A, DURANCEYK H, MAURER A, OTTMANN OG, HOELZER D.: Induction of TNF-A in patients with MDS undergoing treatment with IL-3. *Br J Haematol* 1993 Aug; 84(4):749-51
74. RESA S, SHETTY V, DAR S, OAWI H, RAZA A. Tumor necrosis factor -a levels decrease with anticytokine therapy in patients with MDS *J Interferon Cytokine Res* 1998; 18(10):871-7
75. ALEXANDRAKIS M, COULOCHERI S, XYLOYRI I, GANOTAKIS E, ELIAKIS P, XARKAVIT-SAS N, ELIOPOYLOS GD: Elevated serum TNF-a concentrations are predictive of shonened survival in Patients with high-risk MDS *Haematologia(Budap)* 1998;29(1) 13-24
76. Year Book of Hematology 1996
77. TABUTEAU S, FERNANDES T, GARIDI R, JAISSON F, FAUQUERT P, CLAISSE T-F, BASTARD CH, DESABLENS B: Myelodysplastic syndrome after treatment of a B-CLL fludarabine. 4th Congress of the European Haematology Association Barcelona, Spain, June 9-12, 1999.
78. RICCIARDI MR, PERTUCCI MT, GREGORJ C, ARIOLA C, MAZZOIA F, TRAISCI D, MAURO FR, FOA R, MANDELLI F, TAFURI A.: Apoptosis is a prognostic factor for disease progression in CLL. 4th Congress of the European Haematology Association Barcelona. Spain, June 9-12, 1999.
79. MARA Y S, FUZZATI-ARMENTERO M-T, TROUILLET P, NICOLSO G, AARDEN L, SCHARIRA M, DUCHOSAL M: IL-6 modulates Epstein Baa virus-induced lymphoproliferative disease development. 4th Congress of the European Haematology Association Barcelona, Spain, June 9-12, 1999.
80. CORIU D, VASILICA M, COCIU M, COLITA D: Prognostic factor for early stage Hodgkin' s disease(HD). 4th Congress of the European Haematology Association Barcelona, Spain, June 9-12, 1999.
81. TOMIN D, BOSKOVIC D, ELEZOVIC I, RUVIDIC R: Hodgkin' s disease: risk factors for second malignancies. 4th Congress of the European Haematology Association Barcelona, Spain, June 9-12, 1999.
82. Ι, Κ, ΣΤΑΥΡΙΔΗΣ: Βασική και Διαγνωστική Αιματολογία 1η Έκδοση 1984.
83. Bender Med System, 1999 (Εγχειρίδιο αντιδραστηρίων).
84. ONTA TM, KASAMA T, HANYUUDA M, HATANO Y, KOBAYASHI K, NEGISHI M, IDE H, ADACHI M.: Interleukin-13 down-regulates the expression of neutrophil-derived macrophage inflammatory protein-1 alpha. *Inflammation Research*, 47(9)361-8/1998 Sep
85. VARDIMAN JW, LE BEAU MM, ALBAIN K et al: Myelodysplasia a comparison of therapy related and primary forms. *Ann Biol Clin (Paris)* 43:369, 1985.
86. KORNBLITH AB, HERNDON II, SILVERMAN LR, et al: The impact of 5-azacytidine on the quality of life of patients with myelodysplastic syndromes (MDS) treated in a randomized phase III trial of the Cancer and Leukemia Group B (CALGB). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998; 17:49a.
87. GORE SD, MILLER CB, WCNG LJ, et al. Clinical development of sodium phenylbutyrate as a putative differentiating agent in myeloid malignancies. *Anticancer Res* 1997; 17:3938a.
88. LIST AF, BRASFIELD F, HEATON R. GLINSMANN-GIBSON B, CROOK L, TAETLE R, CAPIZZI R: Stimulation of hematopoiesis by Amifostine in patients with myelodysplastic syndromes. *Blood* 1997, 90, 3364-3369.



89. BOWEN DT, DENZLINGER C, BRUGGER W et al: Poor response rate to a continuous schedule of Amifostine therapy for low intermediate risk myelodysplastic patients. *Br J Haematol* 1998; 103:785.
89. HOUSSCT M, DANIEL MT, DEGOS L: Small doses of Ara-C in the treatment of acute myeloid leukemia: differentiation of myeloid leukemia cells? *British Journal of Haematol* 1982; 51: 125-129.
90. BERAN M, HITTELMAN WN, ANDERSON BS, MCCREDIE KB: Induction of differentiation in human myeloid leukemia cells with cytosine arabinoside. *Leukemia Research* 1986; 10: 1033-1039.
91. TRICOT G, BOCK R DE, DEKKER AW, BOOGAERTS MA, PCETERMANS M, PUNT K, VERWILGHEN RL: Low dose cytosine arabinoside (Ara-C) in myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 1984; 58: 231-240.
92. CHESON BD, SIMON R: Low-dose araC in acute non lymphocytic leukemia and myelodysplastic syndromes: A review of 20 years' experience. *Seminars in Oncology* 1987; 14: 126-133.
93. HCELLSTROM-LINDBERG E, ROBERT KH, GAHRTON G et al: A predictive model for clinical response to low dose araC: a study of 102 patients with myelodysplastic syndromes or acute leukemia. *Br J Haematol* 1992; 81: 503-511.
94. MILLER KB, KIM K, MORRISON FS, et al.: The evaluation of low-dose cytarabine in the treatment of myelodysplastic syndromes: A phase III intergroup study. *Ann Hematol* 1992; 65:162.
95. SCHIPCRUS M, SONNEVELD P, LINDEMANS J et al: The effects of Interleukin 3, GM-CSF and G-CSF on the growth kinetics of colony-forming cells in myelodysplastic syndromes. *Leukemia* 1990; 4: 267.
96. GCRHARTZ HH et al: Phase III study of low dose araC alone vs LD-araC plus GM-CSF vs LD-araC+ IL3 in advanced myelodysplasia (EORTC-LCG protocol No, 06903). *Blood* 1996; 88 (Suppl 1): 580a.
97. GCRHARTZ HH, MARCUS R, DELMAR A et al: A randomized phase II study of low-dose cytosine arabinoside (LD-araC) plus granulocyte-macrophage colony stimulating factor (rhGM-CSF) in myelodysplastic syndromes (MDS) with a high risk of developing leukemia. *Leukemia* 1994; 8: 16-23.
98. OMOTO E, DEGUCHI S, TAKABA S, et al: Low-dose melphalan for treatment of high-risk myelodysplastic syndromes. *Leukemia* 1996; 10: 609.
99. DENZLINGER C, BENZ D, BOWEN D, GELLY K, BRUGGER W, KANZ L: Low-dose melphalan induces favorable responses in elderly patients with high risk myelodysplastic syndromes or secondary leukemia. *Br J Haematol* 2000; 108: 93-95.
100. ESTEY EH.: New agents for the treatment of acute myelogenous leukemia: focus on topotecan and retinoids. *Leukemia* 1998; 12:S13.
101. WATTCL E, GUERSI A, HECQET B, ECONOMOPOULOS T, COPPLESTONE A, MAHI B, COUTEAUX ME, RESEGOTTI L, VOGLOVA V, FOUSSARD Q, PE-GOURIE B, MICHAUX JL, DECONICK E, STOPPA AM, MUFTI G, OSCIER D, FENAUX P: A randomized trial of hydroxyurea vs VP 16 in adult chronic myelomonocytic leukemia. *Blood* 1996; 88: 2480-2487.
101. RAZA A, QAWI H, LISAK L, ET AL: Patients with myelodysplastic syndromes benefit from palliative therapy with amifostine, pentoxifylline, and ciprofloxacin with or without dexamethasone. *Blood* 2000; 95:1580.
102. MOLLDREM JJ, CAPLES M, MAVROUDIS D, PLANTE M, YOUNG NS, BARRETT AJ: Antithymocyte globulin for patients with myelodysplastic syndrome. *British Journal of Haematology* 1997; 99:699-705.



102. JONASOVA A, NEUWIRTOVA R, CERMAK J ET AL: Cyclosporin A therapy in hypoplastic MDS patients and certain refractory anaemias without hypoplastic bone marrow. *Br J Haematol* 1998; 100:304.
103. FENAUX P, MOREL P, ROSE C, LAI JL, JOUET JP, BAUTERS F: Prognostic factors in adult de novo myelodysplastic syndromes treated with intensive chemotherapy, *Br J Haematol* 1991; 77:497-39
104. ARNOLD R, DE WITTE T, VAN BIEZEN A et al: Unrelated bone marrow transplantation in patients with myelodysplastic syndromes and secondary acute myeloid leukemia an EBMT survey. *Bone Marrow Transplant* 1998; 21: 1213-1216.
105. ANDERSON JE, THOMAS ED: The Seattle experience with bone marrow transplantation for myelodysplasia. *Leuk Res* 1997;21s:51.
106. ANDERSON JE, ANASETTI C, APPCLBAUM FR: Unrelated donor bone marrow transplantation for myelodysplasia and MDS-related acute myeloid leukemia. *Br J Haematol* 1996; 93: 59-67.
107. DEMUVNCK H, VERHOEF G, EMONDS MP, VAN DER SCHUEREN E, VANDEN BERGHE P, BOOGAERTS M: Treatment of a patients with myelodysplastic syndromes with allogeneic bone marrow transplantation from genotypically HLA-identical siblings and alternative donors. *Bone marrow Transplant* 1996; 17: 745-51.
108. CASTRO-MALASPINA H, COLLINS JER, GAJCWSKI J et al: Unrelated donor transplantation for myelodysplastic syndromes. *Blood* 1997; 9U (suppli): 106a.
109. BJERKC J, ANASETTI C, GOOLEY T et al: Unrelated donor bone marrow transplantation for refractory anemia. *Blood* 1998; 92 (suppl 1): 142a.
110. WATTEL E, SOLARY E, LELEU X, et al: A prospective study of autologous bone marrow or peripheral blood stem cell transplantation after intensive chemotherapy in myelodysplastic syndromes. *Leukemia* 1999; 13: 524-529.
111. DC WITTE T, VAN BIEZEN A, HERMANS J et al: Autologous bone marrow transplantation for patients with myelodysplastic syndromes or acute myeloid leukemia following MDS, *Blood* 1997: 90:3853-7.
112. DCMUYNCK H, DELFORGE M, VERHOEF G, ZACHEE P, VANDENBERGHE P,BOOGAERTS M: Fasibility of peripheral blood progenitor cell harvest and transplantation in patients with poor risk myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 1996; 92: 351-9.
113. DELFORGE M, DEMUYNCK H. VANDENBERGHE P, BOO-GAERTS M: Polyclonal primitive hematopoietic progenitors can be detected in mobil/cd peripheral blood from patients with high-risk myelodysplastic syndromes. *Blood* 1995; 86:3660-7.
114. CARRELLA AM, DEJANA A, LERMA E: In vivo mobilisation of karyotypically normal peripheral blood progenitor cells in high risk MDS.
115. ISRAEL V ET AL: Donnees Nouvelles sur les leukemies oligo-blastiques. A propos d'une analyse de 120 cas. *Nouv Presse Med* 4:947, 1975.
116. HAMBLIN TJ AND OSCIER DG (1987): The myelodysplastic syndromes- a practical guide. *Hematological Oncology*; 5, 19-34.
117. JOSEPH AS ET AL: Natural history of smouldering leukemia. *Rr J Cancer* 46: 160, 1982.
118. GRCCNBERG PL: The smouldering myeloid leukemia states: clinical and biologic features. *Blood* 61: 1035, 1983.
119. SLORNILO AM et al: Chronic myelomonocytic leukemia. *Leukemia* 4:766, 1990.
120. WORSLEY A ct al: Prognostic features of chronic myelomonocytic leukemia: a modified Bournemouth score gives the best prediction of survival. *Br J Hacmatol* 68: 17, 1988.
121. YOSHIDA Y, OGUMA S, USHINO H el al: Refractory myelodysplastic anaemias with hypocellular bone marrow. *J Clin Pathol* 41:763, 19S8.



122. NAND S, GODWIN JE: Hypoplastic myelodysplastic syndrome. *Cancer* 62:958,1988.
123. APPELBAUM FR, BARRALL J, STORB R et al: Clonal autogenetic abnormalities in patients with other-wise typical aplastic anemia. *Exp Hematol* 15:1134,1987.
124. DEPLANQUE MM, BACIGALUP A, WURSCH A et al: Long-term follow-up of severe aplastic anemia patients treated with antihymoeyte globulin. *BrJHaematol* 73:121,1989.
125. TICHELLI A, GNITWOHL A, WURSCH A: Late haematological complications in severe aplastic anaemia. *Br J Haematol* 69:413, 1988.
126. OHYASHIKI K, OHYASHIKI JH, Iwabuchi A et al: Clinical and cytogenetic characteristics of myelodysplastic syndromes developing myelofibrosis. *Cancer* 68:178,1991.

