

İTERLÖKİNLER

Dr. Gülizar AKYOL, Dr. A. Zeki ŞENGİL, Dr. Bülent BAYSAL

* S.Ü.T.F. Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Vücudun viruslar, bakteriler gibi yabancı mikroorganizmalara karşı savunması doğal ve edinsel immunitéyle sağlanır. Bu bağışıklık sisteminin etkinliği sitokin adı veren protein yapılı hormonlar tarafından düzenlenir (1,2,3).

Sitokinler, doğal ve edinsel immunitenin efektör fazları sırasında yapılır, immün ve inflamatuvar cevabı düzenler ve aracılık ederler. Doğal immunitede lipopolisakkarit (LPS) gibi mikrobiyal ürünler, sitokinlerin sekrete olması için mononükleer fagositleri direkt olarak stimüle ederler (1,4).

Sitokin sekresyonları kısa ve kendi kendini sınırlayan olaylardır. Genel olarak sitokinler depo edilmez ve onların sentezi yeni gen transkripsiyonuyla başlatılır. Transkripsiyonel aktivasyonun kısa sürmesi ve sitokin mRNA'nın kısa ömürlü olması sitokin sentezinin kısa olmasına neden olur (1,2,3,4).

Diğer polipeptid hormonlar gibi sitokinler de hedef hücre yüzeyindeki spesifik reseptörlere yüksek afiniteyle bağlanırlar. Hedef hücreler sitokinlerin sekrete olduğu hücre (otokrin), yakınındaki hücre (parakrin) veya sirkülasyona girmiş sitokinlerle stimüle olan uzaktaki bir hücre (endokrin etki) olabilir. Sitokinlerin çok küçük miktarları (pikomolar) biyolojik etkiye neden olması için yeterlidir (1,2).

Sitokinlerin fonksiyonlarını dört gruba ayırabiliriz (1,2,3):

1. Doğal immunitenin mediatörleridir: Enfeksiyon ajanlarının stimülasyonu ile mononükleer fagositlerden açığa çıkarlar.

2) Lenfosit aktivasyonu, gelişmesi ve farklılaşmasını

düzenlerler: Spesifik antijenin tanınmasına cevap olarak T lenfositleri tarafından oluşturulur.

3) Nonspesifik inflamatuvar hücrelerinin aktivatörüdür. Bu da spesifik antijenin tanınmasına cevap olarak T lenfositleri tarafından oluşturulur.

4) İmmatür lökositlerin büyüme ve farklılaşmasını stimüle eder.

Klasik olarak sitokinler dört büyük gruba ayrılırlar: interlökinler (IL), interferonlar (IFN), koloni stimulan faktörler (CSF) ve tümör nekrosis faktörler (TNF). İnterlökinler, B ve T lenfositlerinin spesifik olarak gelişme ve farklılaşmalarını düzenlerler. Lenfopoiesisde ve immün cevabın kontrolünde önemli rolleri vardır (1,2,3). Görevleri bilinen interlökinler:

1) İnterlökin-1 (IL-1) (Lenfosit Aktive Edici Faktör: LAF)

IL-1 17 KD (Kilodalton) molekül ağırlığında bir glikoproteindir. Temel olarak makrofajlardan salınan bu faktörü T ve B lenfositleri, bir çok epitelyal ve endotelyal hücre tipi de oluşturabilmektedir (3,4,5).

IL-1 yapımı, LPS gibi bakteri ürünleriyle, TNF veya IL-1 gibi makrofajlardan köken alan sitokinlerle ve CD4+T hücreleriyle temas sonucu başlatılır (1,3,4). TNF gibi IL-1 de gram negatif bakteriyel sepsisi takiben sirkülasyonda bulunabilir. IL-1 sentezi iki farklı noktada TNF'ninkinden farklıdır. İlki, mononükleer fagositler tarafından IL-1 sentezini sağlamada T hücreleri LPS'den daha etkindir. İkincisi IL1 epitelyal ve endotelyal hücreler gibi farklı hücre tipleri tarafından da yapılır (1,3,5).

Haberleşme Adresi: Dr. Gülizar AKYOL, S.Ü.T.F. Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, KONYA.

IL-1'in iki farklı gen tarafından kodlanan IL- α ve IL-1 β olmak üzere iki farklı türü vardır. İki şekli strüktürel olarak yaklaşık % 30 birbirine benzer, her ikisi aynı hücre reseptörlerine bağlanır ve biyolojik aktiviteleri temel olarak birbirine benzer. Her iki IL-1 polipeptidi yaklaşık olarak 33kD olarak sentez edilir ve matür 17 kD protein oluşturmak için proteolitik olarak ayrılır (1,3,6).

IL-1 reseptörleri hemen hemen bütün hücre tiplerinde bulunur. IL-1 için lenfosit reseptörünün gen dizisi T hücre türlerinde klonlanmıştır. Bu IL-1 reseptörü immunglobülin benzeri bölümler içerir. Bu reseptörler IL-1 β 'ya, IL-1 α 'dan daha fazla affinite gösterirler (1,3). B hücrelerinde ise farklı reseptörler vardır ve IL-1 α 'ya daha fazla affinite gösterirler. Reseptöre bağlandıktan sonra IL-1'in fonksiyonun mekanizması açık değildir. Bazı hücre türlerinde IL-1, adenilat siklazı aktive eder, hücresel cAMP'de yükselme ve protein kinaz A aktivasyonu meydana gelir. Birçok hücre tipinde IL-1'in biyolojik etkisi için temel olan bu yolları veya sekonder haberci sisteme saptamak mümkün olmamıştır (1,2,3).

IL-1, CD4+T lenfositlerinin proliferasyonunu, T lenfositlerinden IL-2 ve kemotaktik faktör yapımını artırır. Aynı şekilde B lenfositlerin proliferasyonu ve maturasyonunun artırılmasında rol oynar (1,4,5,7).

Bazı çalışmalar IL-1 ve TNF'ün çok benzer ve bazen aynı biyolojik cevapları üretebildiğini göstermektedir. Örneğin rekombinan IL-1 ve rekombinan TNF ateşe neden olur, karaciğer'den akut faz proteinlerinin sentezini başlatır. IL-1 ve TNF'nin diğer ortak özellikleri (1,3,6):

1: Her ikisinde melanom hücreleri için sitotoksiktir fakat diğer hücreler üzerine büyümeyi stimüle edici etkiler gösterir.

2. Her ikisinde de bazı kanserlerdeki gibi kronik hastalıkların kaşektik etkisine bağlı olarak lipoprotein lipaz aktivitesini inhibe ederler.

Bununla birlikte bu sitokinler arasında önemli farklılıklar vardır. IL-1 kendisi doku hasarı yapmaz. LPS 'ye cevap olarak sekrete olur ve TNF'nin neden olduğu doku hasarını artırabilir. Birçok inflamatuvar ve prokoagülasyon özellikleri TNF'ye benzemesine rağmen IL-1 shwartzman reaksiyonunun mediatörü

olarak TNF ile yer değiştirmez ve tümörün hemorajik nekrozuna neden olmaz. Birçok tümör hücresi direkt olarak IL-1 tarafından erimez. IL-1 T hücre cevabını artırmada TNF den daha potenttir (1).

IL-1, beyinde opiat benzeri reseptörlerin sayısını ve β endorfinlerin sekresyonunu artırarak inflamasyon veya hasardan sonra ağrının algılanmasını azaltır, öldürücü radyasyonun etkilerine karşı da korur. IL-1'in etkileri akut faz proteinlerinin sentezine bağlıdır (5).

2) İnterlökin -2 (IL-2) (T Hücre Büyüme Faktörü: TCGF)

IL-2, insanda 4. kromozom üzerinde tek gen ile kodlanmış 14-17 kD glikoproteindir. IL-2, antijenle uyarılmış T lenfositleri tarafından transkripte edilir, sentezlenir ve sekresyonu yapılır (1,3,4).

Lenfositler üzerine IL-2'nin temel etkileri şunlardır:

1- IL-2, T lenfositleri için otokrin büyüme faktörüdür. Aktive olmuş CD4+T hücreleri tarafından sentez edilen IL-2 miktarı, immun cevabın büyüklüğünü saptamada önemlidir. IL-2, interferon-gamma (IFN-gamma) ve lenfotoksin (LT) gibi T hücrelerinden köken alan sitokinlerin sentezini de stimüle eder (1,3).

T hücre üzerinde iki farklı hücre yüzey reseptörü IL-2'ye bağlanır. İlki T hücre aktivasyonu yapan 55 kD ağırlığında polipeptiddir, buna Tac (T aktivasyon) antijeni denir. İkincisi IL-2 bağlayıcı protein yaklaşık 70-75 kD ağırlığındadır (1,3).

2- IL-2, natural killer (NK) hücrelerinin gelişmesini stimüle eder ve sitolitik fonksiyonlarını artırır, IL-2'nin yüksek konsantrasyonları lenfokinle aktive olmuş killer (LAK) hücre formasyonuna neden olur.

3- IL-2 B hücreleri üzerine etki ederek gelişmesini ve antikor sentezini stimüle eder (1,5,6).

3) İnterlökin-3 (IL-3) (Multipl Koloni Stimülan faktör: M-CSF)

IL-3, hematopoesisi düzenleyen birçok koloni stimülan faktörden birisidir. CD4 + T h hücreleri tarafından yapılan 20-26 kD ağırlığında bir sitokindir. Birçok immatür kemik iliği progenitörleri üzerine etki eder ve mast hücreleri, nötrofil, makrofaj ve

megakargositleri stimüle eder. Fare IL-3'ünün kemik iliği progenitörlerinden mast hücrelerinin gelişmesini sağladığı ve bu etkinin IL-4 tarafından artırıldığı gösterilmiştir (1,3,5,6).

4) İnterlökin-4 (IL-4) (B Hücre Stimulan Faktörü: BCSF-I)

IL-4 yaklaşık 20 kD ağırlığındadır ve ilk olarak T helper hücrelerinden köken alan bir sitokin olarak tanımlanmıştır. Anti-Ig antikorunun varlığında fare B hücrelerinin proliferasyonunu stimüle eder ve class II MHC moleküllerinin artmasına neden olur (1,2). IL-4, B lenfositlerinin immunglobulin izotipini değiştirmesinde (İsotype switching) çok önemlidir. B lenfositlerinin IgG ve IgE izotiplerini yapmasını uyarır ve IgE reseptörü oluşumunu da artırır (1,2,5,6).

Son çalışmalar göstermiştir ki IL-4 hücresele immuniteye de katılabilir. IL-4 özellikle lenfosit ve monositlerin endotel hücrelerine bağlanmasına neden olabilir. Sitotoksik T lenfosit fonksiyonlarını da aktive eder (1,6).

IL-4, farelerde mast hücreleri için büyüme faktürüdür ve mast hücre proliferasyonunu IL-3 ile birlikte stimüle eder. Farelerde makrofaj aktive edici faktördür, fakat mononükleer fagositler üzerine etkisi IFN-gamma'dan daha azdır. Bazı vakalarda IL-4, makrofajların fonksiyonuna aracılık eden IFN-gamma'yı antagonize edebilir. IL-1 ve TNF yapımını da inhibe edebilir (1,5).

5) İnterlökin -5 (IL-5) (B Hücre Büyüme Faktörü: BCGF-II)

IL-5 aktive olmuş CD4+T hücreleri ve mast hücreleri tarafından yapılan ve yaklaşık olarak 20kD olan bir sitokindir (1,5,6). Antijenle aktive olmuş B hücrelerinin büyümesi için bir kostimulatördür. Özellikle IgA gibi immunglobulinlerin sentezini artırdığı için çok matur B hücreleri üzerine etki ettiği bulunmuştur. IL-5, B hücrelerinin büyüme ve farklılaşmasını stimüle etmek yönünden IL-2 ve IL-4 ile sinerjik fonksiyonu vardır. IL-5'in önemli bir etkisi eozinofillerin büyüme ve farklılaşmasını stimüle etmek helmintleri öldürebilen matur eozinofilleri aktive etmektir (1,5,6).

6) İnterlökin -6 (IL-6) (B Hücre Stimulan Faktörü: BCSF-II)

(B Hücre Farklılaştırıcı Faktörü: BCDF)

IL-6 temelde T lenfositlerinden salınan ve B lenfositlerinin farklılaşmasını uyararak 26 KD ağırlığında bir sitokindir. B lenfositleri monositler, fibroblastlar, endotel hücreleri, astrositler, mezangial hücreler de IL-6 salgılayabilmektedir (1,2,5,6).

IL-6'nın en önemli etkisi, B lenfositlerinde çoğalmayı uyarmadan farklılaşmayı, antikor sekresyonunu uyarmasıdır. IL-6 ayrıca kemik iliği öncü hücrelerini uyararak nötrofil ve makrofaj oluşturan hücreleri uyarır. T lenfositlerinin uyarılmasında yardımcı bir faktör olarak rol oynar (3,5,6). IL-6 birçok malign plazma hücreleri (plazmasitoma ve miyeloma) için bir büyüme faktürüdür, birçok plazmasitoma hücresi otokrin büyüme faktörü olarak IL-6 salgılar. IL-6 'da IL-1 gibi hepatositlerden akut faz cevabına katılan fibrinojen gibi çeşitli plazma proteinlerinin sentezine neden olur. Nöral hücrelerin farklılaşmasını uyarır. IL-6, gram negatif bakteriyel enfeksiyonu veya TNF infuzyonunu takiben sirkülasyonda saptanabilir. LPS'den çok TNF veya IL-1'e cevap olarak sekrete edilir (1,5).

7) İnterlökin -7

IL-7, kemik iliği stromal hücreleri, dalak, timus ve böbrek hücrelerinden salınan 25 kD ağırlığında bir sitokindir. Kemik iliği kültürlerinde, IL-7 pro B hücreleri ve prekürsör pre B hücrelerinin proliferasyonunu sağlar (1,6). IL-7, timusta immatür CD4- ve CDB-T hücre prekürsörlerinin büyüme ve maturasyonunu stimüle edebilir fakat CD4+ ve CD8+ hücreleri ikinci sinyalin varlığında IL-7 'ye cevap verirler (1,3,6).

8) İnterlökin-8 (IL-8) (Nötrofil Kemotaktik Faktör)

IL-8 temel etkisini nötrofiller üzerinde gösteren 8-10 kD ağırlığında bir sitokindir. LPS ile veya TNF ve IL-1 gibi sitokinlerle stimüle olmuş mononükleer fagositler, fibroblastlar, endotelial ve epitelyal hücreler tarafından yapılır (1,3). IL-8, nötrofiller ve daha az oranda lenfositler, eozinofiller ve bazofiller için aktive edici ve kemotaktik bir faktördür. Hayvan dokusu içine IL-8 enjeksiyonu inflamatuvar reaksiyon oluşturur. TNF ve IL-1'in başlattığı nötrofil aktivasyonu, büyük

oranda TNF ve IL-1 ile stimüle olan IL-8 ve ilişkili proteinlerin sekresyonuna bağlıdır. Bu nedenle IL-8, inflamasyonun en önemli sekonder mediatörüdür (1,3,6).

9) İnterlökin -9 (IL-9)

IL-9 ilk kez farede T hücre büyüme faktörü olarak tanımlanmıştır. İnsan T hücreleri üzerine IL-9'un etkisi araştırılmıştır. Tümöre spesifik CTL (sitotoksik T lenfosit) klonları IL-9'a cevap vermiştir. Diğer T hücre büyüme faktörleri (IL-2,4,7) nin tersine IL-9, taze izole edilmiş T hücrelerinin proliferasyonuna neden olmaz. IL-9'un proliferatif cevabı için T hücrelerinin önceden aktivasyonu gereklidir (8,9).

IL-9'un IL-4'e bağımlı Ig yapımında regülatuar rol oynadığı gösterilmiştir. IL-9 supoptimal IL-4 dozuyla başlatılan IgE yapımını artırır. IL-4'ün yokluğunda IL-9'un da etkisi görülmez. IL-9'un IL-4'ün başlattığı, IgG yapımını da artırdığı, fakat IgM yapımında rolü olmadığı görülmüştür (10).

Eritropoetin varlığında IL-9, normal kemik iliği hücrelerinden erken eritroid progenitor hücrelerinin (BFU-E) proliferasyonunu stimüle eder. BFU-E'nin stimülasyonu, IL-9'a cevap veren hücreler tarafından IL-3 veya GM-CSF yapımına neden olmaz. IL-9; GM-CSF tarafından stimüle olmayan IL-3'e cevap veren eritroid progenitor hücrelerine etki eder. BFU-E oluşmasında IL-9 ve GM-CSF aditif etki gösterir, halbuki IL-9 ve IL-3 kombinasyonu aynı etkiyi göstermez (8,9,11).

10) İnterlökin - 10 (IL-10)

IL-10, T ve B lenfositleri, monositler / makrofajlar ve keratinositler tarafından yapılır. IL-10 direkt olarak T, B ve mast hücrelerinin fonksiyonu ve gelişmesini etkiler. Makrofajlar, T hücreleri ve NK hücrelerinin fonksiyonlarını suprese eder. B hücreleri, mast hücreleri ve timositlerin proliferasyonu ve farklılaşmasını düzenler (12, 13).

IL-13 veya IL-4, insan B hücre proliferasyonuna ve IgE sekresyonuna neden olurlar. IL-10 ise hücre proliferasyonunu sınırlar fakat B hücrelerinin plazma hücrelerine farklılaşmasını takiben immunglobulin yapımına neden olur. Yeterli miktarda IgG ve IgA sekrete etmesi için B hücrelerini indükler. IL-10 ve

TGF-β kombinasyonu da IgA1 ve IgA2 sekresyonu için B hücrelerini uyarır (14). Bir çalışmada, IL-10 ve viral IL-10'un IL-4'ün indüklediği IgG4 ve IgE sentezini inhibe ettiği gösterilmiştir. IL-10'un bu inhibitör etkisi monositler yoluyla olur (14, 15).

İnsan IL-10'u monositlerin varlığında T hücre proliferasyonu ve IL-2 yapımını inhibe eder. IL-10'un bu inhibitör etkisi immunsupresif aktivitesine katkıda bulunabilir (16, 17). Ayrıca IL-10'un deneysel olarak yapılan endotoksemide letaliteyi önlediği ve TNF salınımını azalttığı gösterilmiştir (18). IL-10 ve IFN - alfa birbirlerinin yapımı ve fonksiyonlarını antagonize etmiştir (19).

11) İnterlökin-11 (IL-11)

IL-11, invitro lenfopoetik ve miyeloid / eritroid hücreler üzerinde farklı aktivitelere sahip ve kemik iliği fibroblastlarından köken alan bir sitokindir (20, 21). IL-11, T hücreye bağlı immunglobulin sekrete eden B hücrelerinin gelişmesi, megakaryositik progenitorler, çeşitli miyeloid ve eritroid prekürsör hücrelerin proliferasyonu ve farklılaşması, pluripotent hematopoetik progenitorlerin çoğalmasını sağlar. IL-11'in invivo verilmesi sirkülasyondaki nötrofil ve trombositlerin sayısını yükseltir ve normal fare dalğındaki megakaryositlerin sayısını artırır (20, 21, 22, 23).

IL-11, akut faz proteinlerinin sentezine neden olur, antijene spesifik antikor cevabını artırır, lipoprotein lipaz aktivitesini ve adiposit farklılaşmasını inhibe eder. IL-11, IL-6 antikorlarının varlığında fare plazmasitoma hücrelerinin belli tiplerinin büyümesini destekler (20, 21, 24, 25).

12) İnterlökin 12 (IL-12) (Sitotoksik lenfosit maturasyon faktörü/NK hücre stimülasyon faktörü)

IL-12, 70 kD ağırlığında heterodimer bir sitokindir, 40 ve 35 kD ağırlığında kovalent olarak bağlanmış iki glikolize zincirden oluşmuştur (26).

IL-12, CD4+ ve CD8+ periferik kan T lenfositlerinin proliferasyonunu başlatmak için phorbol diester veya lektinlerle birlikte göre yapar. Aktive olmuş T ve NK lenfoblastları üzerini direkt mitojenik etki gösterir (26, 27). Monoklonal antikorlarla nötralize edilmiş anti IL-12 kullanılarak gösterilmiştir ki, B hücreleri

Tablo 1. İnterlökinlerin çeşitli özellikleri (2)

	IL 1α	IL 1β	IL 2	IL 3	IL 4	IL 5	IL 6	IL 7	IL 8	IL 9	IL 10	IL 11	IL 12	IL 13
Molekül Ağırlığı (KD)	17	17	14- 17	20- 26	20	20	26	25	8- 10	32- 39	19	23	35- 40	10
Makrofaj			+		+			+	+		+			
Granülosit	+	+				-/+			+					
Eozinofiler	+	+	-	+	+	+								
Natural killer (NK)	+	+	+	+	+		+	+					+	
LAK			+	+	-/+			+			+		+	
B Hücre aktivasyonu	+	+			+	+								
B Hücre proliferasyonu	+	+	+	+	+	-/+		+						
B Hücre farklılaşması	+	+	+	+	+	-/+	+	+			+			
Ig İzotip seçimi					IgE IgG1	IgA					+		IgE	IgG4 IgE
T Hücre Aktivasyonu	+	+	+		+		+	+	+					
T Hücre Proliferasyonu	+	+	+		+		+	+		+	+		+	
T Hücre Farklılaşması			+		+		+	+						
Kemotaksis	+	+	+	+	+	+			+		+			
Ateş oluşturma	+	+	+											
Akut faz Reax.	+	+					+					+		
Septik şok			+				+				+			
Antitümör	+	+	+		+		+							

kullanılarak yapılan kültürlerde IL-12, T ve NK hücrelerinin proliferasyonunu ve sitotoksik aktivitesini anlamlı olarak artırır (26, 27, 28, 29).

IL-12, T ve NK hücrelerinden INF-gamma yapımını başlatır. Bu etkisini IL-2, mitojenler, phorbol diesterler, anti-CD3 antikoları ve allojenik antijenler sinerjize eder. Ayrıca lenfokinle aktive olmuş killer (LAK) hücrelerinin meydana gelmesinde IL-2 ile birlikte sinerjik görev yapar (26, 30).

13. İnterlökin - 13 (IL-13)

IL-13 glikolize olmayan, yaklaşık olarak 10 kD molekül ağırlığında bir proteindir (31).

IL-13, T hücrelerinden köken alan bir sitokindir. B hücreleri tarafından IgG₄ ve IgE sentezini başlatır. IL-13'ün başlattığı IgG₄ ve IgE sentezi IL-4'den bağımsızdır, nötralizan anti IL-4 monoklonal antikolarından etkilenmez (32). Rekambinan IL-13, insan periferik kan monositlerinde LPS'ler tarafından başlatılan inflamatuvar sitokin yapımını inhibe eder. Geniş granüler lenfositlerde, IMF-gamma sentezinin regülasyonunda IL-2 ile birlikte görev yapar (32, 33).

Son zamanlarda yukarıdaki interlökinlerden başka fonksiyonları tam olarak tesbit edilememiş dört adet daha interlökinden de söz edilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. Cellular and Molecular immunology. Philadelphia: WB Saunders, 1991: 226-243.
2. Ollsson I. The cytokine network. J Int Med 1993; 103-105.
3. Yeğin O. Temel immunoloji ve immun eksiklik hastalıkları. Ankara: Palme Tıp Kitabevi, 1990: 57-62.
4. Müftüoğlu E. Klinik hematoloji ve immunoloji. Diyarbakır: Dicle Üniversitesi Basımevi, 1987: 284-285.
5. Hill ADK, Redmond HP, Croke DT, Grace PA, Bouchier Hayes D. Cytokines in tumour therapy. Br J surg 1972; 79: 990-997.
6. Henney CS. The interleukins and their use as therapeutic agents. In: Neu HC, ed. New antibacterial strategies. New York: Churchill Livingstone, 1990: 273-285.
7. Kılıçtırgay K. İmmunolojiye giriş. Ankara: Yargıçoğlu matbaası, 1987: 48-49.
8. Yang YC. Human interleukin -9: a new cytokine in hematopoiesis. Leuk Lymphoma 1992; 8: 441-447.
9. Houssiau FA, Renauld JC, Stevens M, et al. Human T cell lines and clones respond to IL-9. J Immunol 1993; 150: 2634-2640.
10. Dugas B, Renauld JC, Pene J, et al. Interleukin -9 potentiates the interleukin-4 induced immunoglobulin (IgG, IgM and IgE) Production by normal human B lymphocytes. Eur J Immunol 1993; 23: 1687-1692.
11. Schaafsma MR, Falkenburg JH, Duinkerken N, et al. Interleukin-9 stimulates the proliferation of enriched human erythroid progenitor cells: additive effect with GM-CSF. Ann Hematol 1993; 66: 43-49.
12. Spits H, de - Waal-Malefyt R. Functional Characterization of human IL-10. Int Arch Allergy Immunol 1992; 99: 8-15.
13. Moore KW, Garra A, de-Wall-Malefyt R, Viera F, Mosmann TR. Interleukin-10. Annu Rev Immunol 1993; 11: 165-190.
14. Briere F, Bridon JM, Servet C, Rousset F, zurawski G, Banchereau J. IL-10 and IL-13 as B cell growth and differentiation factors. Nouv Rev Fr Hematol 1993; 35: 233-235.
15. Punnonen J, de-all - Malefyt R, van Vlasselaer P, Gauchat JF, de-Vries JE. IL-10 and viral IL-10 prevent IL-4 induced IgE synthesis by inhibiting the accessory cell function of monocytes. J. Immunol 1993; 151: 1280-1289.
16. Tava K, Mostowski iH, Tosato G. Human interleukin -10 can directly inhibit T cell growth. Blood 1993; 81: 2964-2971.
17. de-Wall Malefyt R, Yssel H, de-Vries JE. Direct effects of IL-10 on subsets of human CD4+ T cell clones and resting T cells. Specific inhibitor of IL-2 production and proliferation. J Immunol 1993; 150: 4754-4765.
18. Gerard C, Bruyns C, Marchant A, et al? Interleukin-10 reduces the release of tumor necrosis factor and prevents lethality in experimental endotoxemia. J. Exp Med 1993; 177: 547-550.
19. Chomarat P, Risoan MC, Banchereau J, Miossec P. Interferon gamma inhibits interleukin-10 production by monocytes. J. Exp Med 1993; 177: 523-527.
20. Quesniaux VF, Mayer P, Liehl E, Turner K, Goldman SJ, Fagg B. review of a novel hematopoietic cytokine, interleukin-11. Int Rev Exp. Pathol 1993; 34: 205-214.
21. Yang YC, Yin T. Interleukin -11 and its receptor. biofactors 1992; 4: 15-21.
22. Hangoc G, Yin T, Cooper S, Schendel P, Yagn YC, Broxmeyer HE. In vivo effects of recombinant interleukin-11 on myelopoiesis in mice. Blood 1993; 81: 965-972.

23. Neben TY, Loebelenz J, Hayes L, et al. Recombinant human interleukin-11 stimulates megakaryocytopoiesis and increases peripheral platelets in normal and splenectomized mice. *Blood* 1993; 81: 901-908.
24. Kawashima I, Ohsumi J, Miyadai K, Takiguchi Y. Function, molecular structure and gene expression of interleukin-11. *Nippon Rinsho* 1992; 50: 1833-1839.
25. Anderson KC, Morimoto C, Paul SR, et al. Interleukin -11 promotes accessory cell-dependent B cell differentiation in humans. *Blood* 1992; 80: 2797-2804.
26. Oshimi K, Hoshino S. Function and molecular structure of IL-12. *Nippon Rincho* 1992; 50: 1840-1844.
27. Perussia B, Chan SH, D'Andrea A, et al. Natural Killer (NK) cell stimulatory factor or IL-12 has differential effects on the proliferation of TCR-alpha/beta+, TCR-gamma delta+ T lymphocytes and NK cells. *J Immunol* 1992; 149: 3495-3502.
28. Valiante NM, Rengaraju M, Trinchieri G. Role of the production of natural killer cell stimulatory factor in the ability of B cell lines to stimulate T and Nk cell proliferation. *cell Immunol* 1992; 145: 187-198.
29. Bertagnoli MM, Lin BY, Yougn D, Hermann SH. IL-12 augment antigen dependent proliferation of activated T lymphocytes. *J Immunol* 1992; 149: 3778-3783.
30. Gazzinelli RT, Hieny S, Wynn TA, Wolf S, Sher A. Interleukin-12 is required for the lymphocyte-independent induction of interferon gamma by an intracellular parasite and induces resistance in T cell deficient hosts. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 6115-6119.
31. McKenzie An, Culpepper JA, de-Wall Malefyt R, et al. Interleukin 13, a T cell derived cytokine that regulates human monocyte and B cell function. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 3735-3739.
32. Punnonen J, Aversa G, Cocks BG, et al. Interleukin-13 induces interleukin-4 independent IgG4 and IgE synthesis and CD23 expression by human B cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 3730-3734.
33. Minty A, Chalon P, Derocq JM, et al. Interleukin -13 is a new human lymphokine regulating inflammatory and immun responses. *Nature* 1993; 632: 248-250.