
УДК 612.017 (470.621)

ББК 28.707.4 (2 Рос. Адыг.)

Т 81

А.Р. Тугуз, М.В. Вершинина

Соотношение основных цитокинов в крови онкологических больных и здоровых доноров

(Рецензирована)

Аннотация:

В крови онкологических больных с солидными новообразованиями по сравнению с донорами выявлены различия: дисбаланс в молярных соотношениях сывороточных цитокинов IL-4/IL-2, отсутствие в крови L-12 и блокирование экспрессии mRNA L-12 мононуклеарными клетками (МНК) онкологических больных. Обсуждается значение полученных данных в иммунопатогенезе неоплазий.

Ключевые слова:

Баланс сывороточных цитокинов, экспрессия mRNA цитокинов канцерогенез.

Многообразие биологических эффектов интерлейкинов, их ключевая роль в воспалительных и противовоспалительных реакциях организма, пролиферации, дифференцировке, цитотоксичности клеток, межклеточных взаимодействиях, поддержании гомеостаза предполагает участие и в патологических процессах, в том числе в развитии злокачественных новообразованиях [12]. Результаты исследования на мышах, нокаутированных по разным генам цитокинов (IL-2, IL-4, IL-10), свидетельствуют об изменениях в иммунной системе экспериментальных животных [14].

Патогенез многих заболеваний может быть обусловлен нарушением баланса в системе цитокинов [1]. Не исключается взаимосвязь дисбаланса цитокинов и иммунопатогенеза неоплазий. Так, имеются данные о дисбалансе интерлейкинов и изменении профиля цитокинов, продуцируемых как Th1, так и Th2 при различных злокачественных новообразованиях. Это проявляется выраженным повышением уровня цитокинов, источником которых являются Th2, и снижением продукции Th1 [7].

Участие цитокинов в развитии неоплазий может быть обусловлено их влиянием на важные физиологические процессы, включая цитотоксичность, пролиферацию и дифференцировку клеток. Так, IL-12, IL-2 и др. стимулируют активность натуральных киллеров (NK), а из известных цитокинов наиболее мощным пролиферативным потенциалом обладает IL-2. Пока-

зано, что опухолевые клетки могут продуцировать IL-2, IL-6, IL-10, TNF- α и др.[13]. Более того, эффекты стимуляции и ингибирования роста злокачественных клеток в пределах одной опухоли обусловлены их гетерогенностью по способности к одновременной продукции IL-2 и экспрессии IL-2R [2,3]

Очевидно, что само по себе изменение уровня IL-2 не является определяющим событием в канцерогенезе и необходимо принимать во внимание участие других цитокинов, играющих немаловажную роль в регуляции иммунных реакций организма. Так, IL-4 и IL-13, противоположные IL-2 по своему воздействию на развитие неоплазий, обладают прямым антипролиферативным действием [9,10].

Основываясь на литературных данных о роли цитокинов в развитии патологических состояний организма, в том числе при онкопатологии, представляется целесообразным исследование изменений цитокинового профиля у онкологических больных в сравнении со здоровыми донорами.

Цель работы: сравнительный анализ содержания и соотношения IL-1 β , TNF- α , IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-12, IL-13 в крови здоровых доноров и больных со злокачественными солидными новообразованиями.

Материалы и методы. Концентрации цитокинов в сыворотке определены методом сэндвич-ИФА (ELISA) с использованием коммерческих тест-систем "Diaclone" (France) с ниж-

ним пределами чувствительности 5; 3 и 1,5 pg/ml для IL-10, IL-12, IL-13 соответственно; "ProCon" (Санкт-Петербург) – определение в интервале концентраций 20-1000 pg/ml (IL-1β), 20-500 pg/ml (IL-4), 10-1000 pg/ml (IL-6), 20-2000 (TNF-α), 10-400pg/ml (IL-2).

Твердофазный иммуноферментный анализ (ELISA) разработан для антигенов, имеющих не менее двух неперекрывающихся эпитопов. Антитела к одному из эпитопов сорбированы на твердой фазе. Испытуемая проба добавлена к твердой фазе и инкубирована в соответствующих условиях. После трехкратной отмывки в лунки добавлены конъюгированные с биотином антитела ко второму эпитопу определяемого антигена – вторые антитела. Ферментативная активность, остающаяся на твердой фазе, прямо пропорциональна содержанию антигена в пробе.

В тест-системах для определения IL-1α, IL-1β, TNF-α, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IFN-α, IL-10, IL-12, IL-13, использован индикаторный фермент (пероксидаза хрена), конъюгированный со стрептавидином, имеющим очень высокое сродство к биотину. После инкубации и промывок в лунки внесен субстрат с пероксидом водорода для измерения активности связанного фермента. Реакция остановлена 1N раствор H₂SO₄.

Учет результатов произведен на мультилучном спектрофотометре ("Multiskan MCC 340", Labsystems) при длине волны 450 нм. Данные оптической плотности (ОП) стандартных растворов введены в программу "STATGRAF" для построения калибровочной кривой ОП/концентрация и расчета концентраций свободных цитокинов в исследуемых биоматериалах (pg/ml). Образцы протестированы в триплетах, в расчетах использованы средние величины ОП.

Выделение МНК. Мононуклеарные клетки (МНК) выделены из стабилизированной гепарином (25 ед/мл) периферической крови на одноступенчатом градиенте фиколла (плотность 1.077, "Pharmacia"), центрифугированием при 4°C и 400 g в течении 30 минут. Лимфоидные клетки, образовавшие интерфазное кольцо, собраны пипеткой и трехкратно отмывты средой

199. После каждой отмывки в 10-кратном объеме среды, клетки осаждены центрифугированием при 1000 оборотах/мин и 4°C.

RT-PCR. Исследование экспрессии mRNA цитокинов мононуклеарными клетками периферической крови (МНК) проведено методом RT-PCR у 10 онкологических больных и 10 здоровых доноров. Суммарная mRNA экстрагирована кислым гуанидин тиоционат-фенол-хлороформом по P.Chomczynsky и N.Sacchi. Обратная транскрипция и PCR-амплификация выполнены в соответствии с методикой, предложенной Gelder [192;235]. Для реакции обратной транскрипции 1 мкг mRNA растворено в 11 мкл деионизированной воды, прогрето до 65°C и внесено в реакционную смесь для обратной транскрипции. В составе смеси – 0.5 mM dNTP, праймер к цитокину 1,25 мкМ 200 ед. обратной транскриптазы. Режим инкубирования: 42°C – 1 час, 90°C – 5 мин. Полученная cDNA использована для анализа экспрессии генов цитокинов в лимфоцитах доноров и онкологических больных. Амплификация cDNA проведена в два этапа.

Для цитокинов IFN-α, IL-6, IL-8, IL-1β, IL-2, IL-4, IL-10, TNF-α, IFN-γ, IL-18, IL-12 использованы пары праймеров, в качестве положительного контроля – β-актин. Результаты PCR зарегистрированы электрофоретически в 2,5% агарозном геле с использованием бромистого этидия. Для идентификации нуклеотидных последовательностей использован маркер для электрофореза фирмы Promega (G 1758).

Обследованные больные и доноры. Исследованы образцы сывороток крови 52 здоровых доноров и 65 онкологических больных с гистологически верифицированными злокачественными новообразованиями легких (16), желудка (23), пищевода (18), почек (8) в I–IV стадии. В проспективное исследование включены онкологические больные, обследованные в РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН, которые в соответствии с 4 изданием классификации злокачественных опухолей по системе TNM (UICC, 1989) распределены по стадиям заболеваний (табл.1.).

Таблица 1

Распределение больных по стадиям и локализациям новообразований

Органная локализация новообразований	Количество больных				Всего
	I стадия T ₁ N ₀ M ₀	II стадия T ₁₋₂ N ₀ M ₀	III стадия T ₃₋₄ N ₀₋₁ M ₀	IV стадия T ₂₋₄ N ₁ M ₁	
Легкое	4	2	9	1	16
Пищевод	2	6	6	4	18
Желудок	1	5	6	11	23
Почки	-	1	3	4	8
Всего	7	14	24	20	65

Результаты исследований и их обсуждение.

Концентрации сывороточных цитокинов у онкологических больных и здоровых доноров. Результаты сравнительного анализа со-

держания цитокинов в крови онкологических больных и здоровых доноров представлены в таблице 2:

Таблица 2

Концентрации сывороточных цитокинов у онкологических больных и доноров

Обследованные группы	Концентрация цитокинов (pg/ml).							
	IL-1 β	TNF- α	IL-6	IL-4	IL-2	IL-10	IL-12	IL-13
Доноры (N=52)	15,9 \pm 8,3	34,3 \pm 21	4,7 \pm 1,5	56,5 \pm 9	256,5 \pm 23	8,3 \pm 3	21,5 \pm 2	10,7 \pm 3
Больные (N=65)	26,6 \pm 7,9	45,5 \pm 11	18,5 \pm 6,1	24 \pm 6,5	328,9 \pm 21	10,1 \pm 6	0	0,5 \pm 0,1
	p>0,05	p>0,05	P<0,05	P<0,05	P<0,05	p>0,05	P<0,05	P<0,05

Примечание: p – достоверность различий.

Детектируемые уровни основных цитокинов IL-1 β , TNF- α , IL-6, IL-4, IL-10, IL-12, IL-13 у онкологических больных и здоровых доноров варьируют в относительно узком диапазоне концентрации, не превышая 100 pg/ml. Исключение составляет IL-2, содержание которого в 77,3% наблюдений превышает 200 pg/ml.

Несмотря на то, что полученные данные находятся в интервале физиологических значений, достоверные (P<0,05) различия обнаружены в отношении IL-6, IL-4, IL-2, IL-12 и IL-13.

Онкологические больные отличаются от доноров достоверно более низкими концентрациями IL-4, IL-13, повышенным содержанием IL-6, IL-2 и отсутствием в крови IL-12.

Концентрации сывороточных цитокинов у онкологических больных в зависимости от степени распространенности заболевания и наличия отдаленных метастазов (стадии), органной локализации опухолей приведены в таблице 3 и 4.

Таблица 3

Уровни сывороточных цитокинов у больных с I-IV стадиями

Стадии (число исследований)	Медианы и средние значения цитокинов (pg/ml)									
	IL-1 β		TNF- α		IL-4		IL-6		IL-2	
	M \pm m	Md	M \pm m	Md	M \pm m	Md	M \pm m	Md	M \pm m	Md
I (n=7)	0	0	50,4 \pm 7,2	50,3	10,6 \pm 3,5	5,8	5,2 \pm 2,4	0	372,2 \pm 54,1	372,2
II (n=14)	33,3 \pm 6,1	0	42,1 \pm 6,0	34,7	13,5 \pm 5,2	0	22,3 \pm 4,1	0	135,3 \pm 29,6	206,2
III (n=24)	42,6 \pm 7,5	0	50,1 \pm 7,8	49,6	36,8 \pm 8,3	2,35	11,8 \pm 4,5	0	445,8 \pm 46,3	434
IV (n=20)	21,9 \pm 5,8	0	42,0 \pm 6,7	43,5	19,5 \pm 4,1	0	4,2 \pm 1,3	0	421,9 \pm 55,2	403

Примечание: M – средние значения; m – ошибка среднего; Md – медианы.

Уровни цитокинов при разных органных локализациях солидных опухолей

Органы	Медианы и средние значения цитокинов (pg/ml)									
	IL-1 β		TNF- α		IL-4		IL-6		IL-2	
	M \pm m	Md	M \pm m	Md	M \pm m	Md	M \pm m	Md	M \pm m	Md
Легкие (n=16)	3,0 \pm 1,1	0	35,7 \pm 10,2	30,2	25,3 \pm 8,1	0	2,7 \pm 0,9	0	424,3 \pm 15,4	402
Желудок (n=23)	3,8 \pm 1,3	0	51,8 \pm 12,5	45,6	16,5 \pm 4,3	0	0,7 \pm 0,3	0	371,9 \pm 20,0	390
Пищевод (n=18)	9,2 \pm 2,4	0	43,8 \pm 11,6	40,9	22,4 \pm 5,2	0	9,9 \pm 2,4	0	344,2 \pm 18	356
Другие (n=8)	13,7 \pm 3,2	0	62,2 \pm 15,3	52,7	5,0 \pm 1,1	0	36,5 \pm 7,2	0	-	-

Примечание: M – средние значения; m – ошибка среднего; Md – медианы.

Как следует из таблиц 3, 4, у онкологических больных не выявлено достоверных различий в содержании сывороточных цитокинов в зависимости от органный локализации опухолей, степени распространенности заболевания и наличия метастазов в отдаленные органы.

Анализ уровня сывороточных цитокинов при разных гистологических вариантах неоплазий также не выявил достоверных различий (данные не приведены), которые были бы характерны для наиболее часто встречающихся в исследовании гистотипов аденокарциномы или плоскоклеточного рака с различной степенью дифференцировки.

Отсутствие достоверных различий уровней сывороточных цитокинов в зависимости от стадий, гистотипов и органных локализаций злокачественных новообразований, подтверждает невозможность их использования для

диагностических и прогностических целей при солидных новообразованиях.

Молярные соотношения сывороточных цитокинов у онкологических больных и здоровых доноров. Конкурентное взаимодействие цитокинов за общие субъединицы гетеромерных (тримерных) рецепторных комплексов (γ -цепь является компонентом рецепторов для IL-2, IL-4, IL-7, IL-9 и IL-15 [19]), не образующих при этом пространственно-детерминированных кластеров на мембране, определяет зависимость биологических эффектов цитокинов от их молярных соотношений. Молярные концентрации в мили молях (mM) исследуемых цитокинов в сыворотке здоровых доноров и онкологических больных представлены в таблице 5.

Таблица 5

Молярные концентрации цитокинов в крови доноров и онкологических больных

Цитокины	Молярные концентрация сывороточных цитокинов в mM		P
	Доноры (n=52)	Онкологические больные (n=65)	
	10 ⁻¹² mM*	10 ⁻¹² mM*	
IL-1 β	0,93	1,56	> 0,05
TNF- α	2,02	2,67	> 0,05
IL-6	0,22	0,88	< 0,05
IL-4	3,13	1,14	< 0,05
IL-2	15,05	19,5	< 0,05
IL-10	0,48	0,59	> 0,05
IL-12	0,16	0	< 0,05
IL-13	0,89	0,04	< 0,05

Достоверные различия обнаружены в молярных концентрациях пяти цитокинов: IL-6, IL-4, IL-2, IL-12, IL-13.

Для определения баланса между медиаторами введена величина, характеризующая их молярные соотношения в исследуемой сыво-

ротке, выраженные в относительных единицах. За единицу сравнения принята величина, отражающая количество (mM) IL-1 β в единице объема сыворотки здоровых доноров (табл. 6).

Таблица 6.

Молярные соотношения основных сывороточных цитокинов у доноров и онкологических больных, выраженные в относительных единицах

	Молярные соотношения цитокинов в относительных единицах				
	IL-1 β	TNF- α	IL-6	IL-4	IL-2
Доноры	1	2	0	3	15
Больные	1,6	2,7	1	1	21

В обследованных группах доноров и онкологических больных, согласно представленным данным (табл. 2), молярные соотношения основных провоспалительных цитокинов IL-1 β : TNF- α существенно не различаются.

Молярные соотношения IL-4 : IL-2 у здоровых доноров составляют 1:5, а у онкологических больных 1:21.

Полученные результаты позволяют утверждать, что цитокиновые профили онкологических больных и здоровых доноров имеют достоверные различия: отсутствие IL-12 в сыворотке, более низкие концентрациями IL-4, IL-13, повышенное содержание IL-6, IL-2, превышение соотношения IL-4 : IL-2.

IL-2 и IL-4 рассматриваются как важнейшие медиаторы, определяющие иммунопатогенез неоплазий [1, 2, 5, 8, 11].

Участие IL-2 в развитии неоплазий показано в ряде исследований [1, 2, 6, 8, 11]. Эндогенный IL-2 рассматривается как фактор аутокринной регуляции роста опухолевых клеток [2]. Аналогичное действие может оказывать системное повышение IL-2 [11] и блокирование его супрессоров [1]. Как бифункциональный модулятор, IL-2 может стимулировать активность не только киллерных клеток, но и других, включая малигнизированные, с рецепторами к этому лиганду (IL-2R) [2, 11]. В частности, IL-2R обнаружены на клетках меланомы, аденокарциномы легкого, рака почки, молочной железы, генерализованной лимфомы, карциноида желудка, кишечника, фибросаркомы и др. [3]. Эти данные, по утверждению Н.М.Бережной, являются прямыми доказательствами возможного участия IL-2 в иммуностимуляции опухолевого роста [1].

IL-4, кроме противовоспалительных свойств, способен влиять на течение опухолевого процесса. В отличие от IL-2, IL-4 тормозит рост опухолей. Ингибирующий эффект IL-4 обусловлен, как предполагается, снижением экспрессии онкогенов, блокадой клеточного цикла и усилением экспрессии молекул главного комплекса гистосовместимости (МНС) I и II классов на опухолевых клетках [1].

Несмотря на противоположное влияние IL-2 и IL-4 на физиологические реакции организма, их рецепторы содержат одну и ту же γ -цепь, что обуславливает конкурентное взаимодействие этих медиаторов за нее. Следовательно исходное соотношение IL-4 : IL-2 определяет количество лиганд-рецепторных комплексов, влияющих на поведение клетки [5].

В результате проведенных экспериментов доказано, что соотношение IL-4 : IL-2 в крови онкологических больных с различной локализацией солидных новообразований резко смещено к IL-2. Следовательно, у больных с онкопатологией наблюдается эскалация пролиферативных процессов, что может рассматриваться как один из возможных иммунопатологических механизмов развития неоплазий.

Исследование экспрессии mRNA цитокинов МНК онкологических больных и здоровых доноров. Сывороточные уровни интерлейкинов являются интегральными показателями, источниками их продукции могут быть клетки разных тканей, в том числе и МНК и выявленные различия в содержании IL-12 в крови больных и здоровых доноров были дополнены исследованиями экспрессии mRNA генов панели цитокинов в RT-PCR (табл. 7, 8).

Таблица 7

Экспрессия mRNA основных цитокинов МНК доноров

	IL-1 β	TNF- α	IL-6	IL-4	IL-2	IL-8	IL-10	IL-12	IL-18	IFN- α	IFN- γ
1	+	+	+	-	-	+	+	+	+	-	-
2	+	+	-	+	-	+	+	+	+	-	-
3	+	+	+	-	-	+	+	+	-	-	-
4	+	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-
5	+	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-
6	+	+	+	-	-	+	-	+	-	-	-
7	+	+	-	-	-	-	+	-	+	-	+
8	+	+	+	-	-	+	-	+	-	-	-
9	+	+	+	-	-	-	+	-	+	-	+
10	+	+	+	-	-	+	+	+	-	-	-
P(+)	1	1	0,6	0,1	0	0,6	0,6	0,8	0,4	0	0,2
P(-)	0	0	0,4	0,9	1	0,4	0,4	0,2	0,6	1	0,8
σ	0	0	0,49	0,30	0	0,49	0,49	0,4	0,49	0	0,4
Sp	0	0	0,155	0,095	0	0,155	0,155	0,127	0,155	0	0,127

Примечание: «+» наличие и «-» отсутствие полосы идентифицированной mRNA цитокинов;

P – доля (+) и (-), σ – стандартное отклонение, Sp – стандартная ошибка доли.

В интактных МНК доноров не обнаружены mRNA IFN- α , IFN- γ , IL-2, IL-4, поэтому тестируемые в крови IL-4 и IL-2, возможно, продуцируются другими клетками организма.

У 80% доноров экспрессируется mRNA IL-12, ключевого цитокина, усиливающего ци-

тотоксичность NK-клеток и Т-киллеров, обуславливает функционирование клеточного иммунитета [16, 17, 18].

Таблица 8

Экспрессия mRNA основных цитокинов МНК онкологических больных

	IL-1 β	TNF- α	IL-6	IL-4	IL-2	IL-8	IL-10	IL-12	IL-18	IFN- α	IFN- γ
1	+	+	+	-	+	+	+	-	+	-	-
2	+	+	+	+	+	+	+	-	+	-	+
3	+	+	+	+	+	+	+	-	+	-	-
4	+	+	+	+	+	-	+	-	+	-	-
5	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	-
6	+	+	+	-	+	-	+	-	+	-	-
7	+	+	-	+	+	+	+	-	-	-	-
8	+	+	+	-	+	-	+	-	+	-	-
9	+	+	+	+	+	-	+	-	+	-	-
10	+	+	+	-	+	-	+	-	-	-	-
P(+)	1	1	0,9	0,6	1	0,5	1	0	0,8	0,1	0,1
P(-)	0	0	0,1	0,4	0	0,5	0	1	0,2	0,9	0,9
σ	0	0	0,3	0,49	0	0,5	0	0	0,4	0,30	0,3
Sp	0	0	0,095	0,155	0	0,158	0	0	0,127	0,095	0,095

Примечание: «+» наличие и «-» отсутствие полосы идентифицированной mRNA цитокинов;

P – доля (+) и (-), σ – стандартное отклонение, Sp – стандартная ошибка доли.

Спектр экспрессированных mRNA генов цитокинов МНК онкологических больных до оперативных вмешательств (табл. 8) отличается от здоровых доноров инверсией активации mRNA IL-2 и IL-12. МНК онкологических больных не экспрессируют mRNA IL-12 в 100% случаев, тогда как у здоровых доноров mRNA IL-12 обнаружена в 80% наблюдений. IL-12 обладает прямым противоопухолевым действием и инициирует клеточный тип иммунного ответа с усилением цитотоксичности НК-клеток и Т-киллеров. Блокирование экспрессии mRNA IL-12 у онкологических больных может быть следствием как делеции соответствующего гена, так и нарушением процесса транскрипции.

В отличие от МНК здоровых доноров МНК онкологических больных экспрессируют mRNA IL-2 и IL-4 в 100% и 60% исследований соответственно.

МНК здоровых доноров практически не экспрессируют также и mRNA IL-2 и IL-4. Таким образом, отмечена перекрестная инверсия экспрессии mRNA IL-2 и IL-4 МНК больных и доноров.

Выводы:

1. У онкологических больных по сравнению со здоровыми донорами выявлен дисбаланс в системе IL-4 : IL-2 с четырёх кратным молярным превышением IL-2.
2. В сыворотке онкологических больных в отличие от здоровых доноров не детектируется IL-12.
3. Мононуклеарные клетки крови (МНК) онкологических больных не экспрессируют mRNA IL-12.
4. В МНК онкологических больных и доноров выявлена инверсия экспрессии mRNA IL-4 и IL-2.

Примечания:

1. Бережная Н.М. Система интерлейкинов и рак. Киев. 2000. С.224
2. Бережная Н.М., Городецкий Б.А. Интерлейкин 2 и злокачественные новообразования. – Киев: Наукова думка, 1992.
3. Бережная Н.М., Осипова Е.В., Ковальчук Е.В., Толстопятова Б.А. и др. Реакция эксплантатов опухолей человека на интерлейкин-2 и экспрессия рецепторов к ИЛ-2 на аутологических опухолевых клетках. Экспериментальная онкология 1994; 16(2-3):25-30.
4. Возианов А.Ф., Бутенко А.К., Зак К.П. Цитокины. Биологические и противоопухолевые свойства.

Киев. Наукова думка. 1998. – с.316.

5. Симбирцев А.С. Интерлейкин-2 и рецепторный комплекс интерлейкина-2 в регуляции иммунитета. Иммунология. 1998. – № 6. – С.3-8.
6. De Vita ., Turritto G., di Grazia M., Frattolillo A., et al. Analysis of interleukin-2/ interleukin-2-receptor system in advanced non-small-cell lung cancer. Tumori 1991; 84:33-8.
7. Ghosh P., Komschlies K., Cippitelli M., Longo D., et al. Gradual loss of T-helper 1 population in spleen of mice during progressive tumor growth. J.Nat.Canc.Inst.1995; 87: 1478-83.
8. Han D., Pottin-Clemenseau C., Imro M., Scudeletti M. et al. IL-2 triggers a tumor progression process in a melanoma cell line MELP, derived from patients, whose metastasis increased in side during IL-2/IFN α biotherapy. Oncogene 1996; 12:1015-23.
9. Hillman G., Puri R., Kukuruda M., Pontes J., et al. Growth and major histocompatibility antigen expression regulation by IL-4, IFN- γ , TNF- α on human renal cell carcinoma. Clin. Exp. Immunol.1994; 96: 476-83.
10. Hoon D.S., Hayashi Y., Morisaki K.J., Foshag S., et al. Interleukin-4 plus tumor necrosis factor augments the antigenicity of melanoma cells. Cancer Immunol Immunother. – 1993; 37: 378-85.
11. Lin W., Yasumura S., Suminami Y., Whiteside T. Constitutive production interleukin-2 by human carcinoma cells expression of IL-2R and tumor cell growth. J. Immunol. 1995; 155: 4805-16.
12. Oppenheim J., Fujiwara H. The role of cytokines in cancer. Cytokine Growth Factor Rev. 1996; 7:279-88.
13. Weidmann E., Sacchi M., Heo D. Receptors for interleukin-2 on human squamous carcinoma cell lines and tumor in situ. Cancer Res. 1992; 52:5963-5971.
14. William P. Cytokines: poking holes in the network. Nature 1992; 357 (6373):16-7.
15. Nastala C.L., Edington H., McKinney T. Recombinant IL-2 administration induced tumor regression in association with IFN- γ production. J.Immunol. 1994; 153: 1697-706.
16. Oleksowicz L., Dutcher J.P. A Review of the New Cytokines: IL-4, IL-6, IL-11, IL-12. // Am. J. Ther. – 1994. Aug.; 1 (20: 107-115).
17. Couterlier J.P., Van-Broeck J., Wolf S.F. Interleukin-12 gene expression after viral infection in the mouse. J. Virol. – 1995. – Vol.69. – P.1995.
18. Vitolo D., Ciocci L., Ferrauti P., Tiboni F., Cicerone E., Gallo A., et al. Interleukin-12-related cytokine gene expression in carcinomas of the breast, lung, and larynx: a study at tissue level. Cancer Detect. Prev. 2000; 24 (5):422-434.
19. Kondo, M., Takeshita, T., Ishii, N., Nakamura, M., Watanabe, S., Arai, K., Sugamura, K. Sharing of the interleukin-2 (IL-2) receptor gamma chain between receptors for IL-2 and IL-4., Science, 1993, vol. 262, pp. 1874-1877.