

Wykazano, że produkcja interleukiny 6 (IL-6) przez komórki raka jajnika (OC) wiąże się z ogólnoustrojową odczynowością, czego wyrazem jest podniesiony poziom białka C-reaktywnego (CRP) w surowicy chorych oraz towarzysząca niektórym pacjentkom nadpłytkowość. IL-6 produkowana jest fizjologicznie przez komórki ziarnicze jajnika i podlega regulacji hormonów gonadotropowych. W raku jajnika produkcja ta jest autonomiczna, na co wskazują znacznie wyższe poziomy IL-6 w płynie z nowotworowych torbieli w porównaniu do płynu z torbieli łagodnych. Produkcja IL-6 związana jest z morfologią guza, guzy brodawkowate są dobrymi producentami IL-6. Produkcja IL-6 przez komórkę nowotworową może oddawać potencjał produkcji IL-6 komórki, która uległa transformacji. IL-6 i jej białko odczytowe CRP może być markerem guza posiadającego możliwość cytokinowego oddziaływania na lokalną odporność.

**Słowa kluczowe:** rak jajnika, wysięk otrzewnowy, IL-6, CRP, komórki pamięci immunologicznej, CD45RO

*In this review article some information is presented regarding the biological impact of interleukin 6 (IL-6) production by ovarian carcinoma. This is illustrated by elevation of C-reactive protein (CRP) in sera of ovarian carcinoma patients and a fair degree correlation between ascites IL-6 levels and platelet count. IL-6 is physiologically produced by ovarian granulosa cells and this production is regulated by gonadotropin activity. In ovarian carcinoma patients IL-6 production is highly elevated and autonomous. This is suggested by higher level of IL-6 generation in carcinomatous than in benign cysts. Ovarian cancer IL-6 generation is associated with tumour morphology; papillare cancers and mucous/serous tumours are good producers of IL-6. Ability of ovarian carcinoma cells to produce IL-6 likely reflects the level of differentiation of ovarian cell which is transformed to carcinoma cell. IL-6 and its reading protein CRP maybe regarded as markers of ovarian tumours with the potential to modulate local immunity.*

**Key words:** ovarian carcinoma, IL-6, peritoneal fluid, CRP, memory cells, CD45RO

# Produkcja IL-6 charakteryzuje komórki raka jajnika i ma znaczenie biologiczne i kliniczne

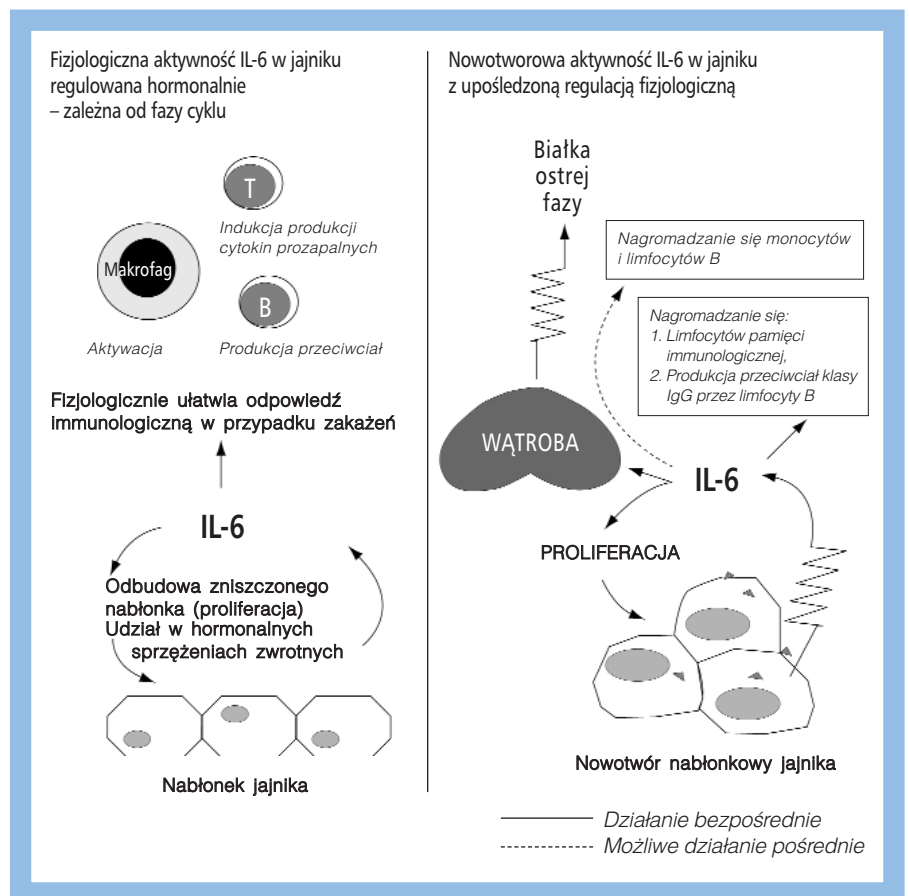
*Biological and clinical impact of IL-6 production by ovarian carcinoma cells*

Ilona Kryczek<sup>1</sup>, Marian Gryboś<sup>2</sup>, Andrzej Lange<sup>1</sup>

## WSTĘP

Rak jajnika w zaawansowanym stadium (>II wg klasyfikacji FIGO) charakteryzuje się nawrotowym przebiegiem pomimo pierwotnej odpowiedzi na podstawowe leczenie (radykalny zabieg chirurgiczny z następową chemioterapią). Nawrotowość ta świadczy o wykształcaniu się w komórkach tego raka adaptacji biologicznej (chemiooporność) i o sprzyjającym przetrwaniu sposobie lokalnego rozsiewu z wszczepianiem się niewielkich ognisk nowotworowych do surowicówki wyścielającej jamę otrzew-

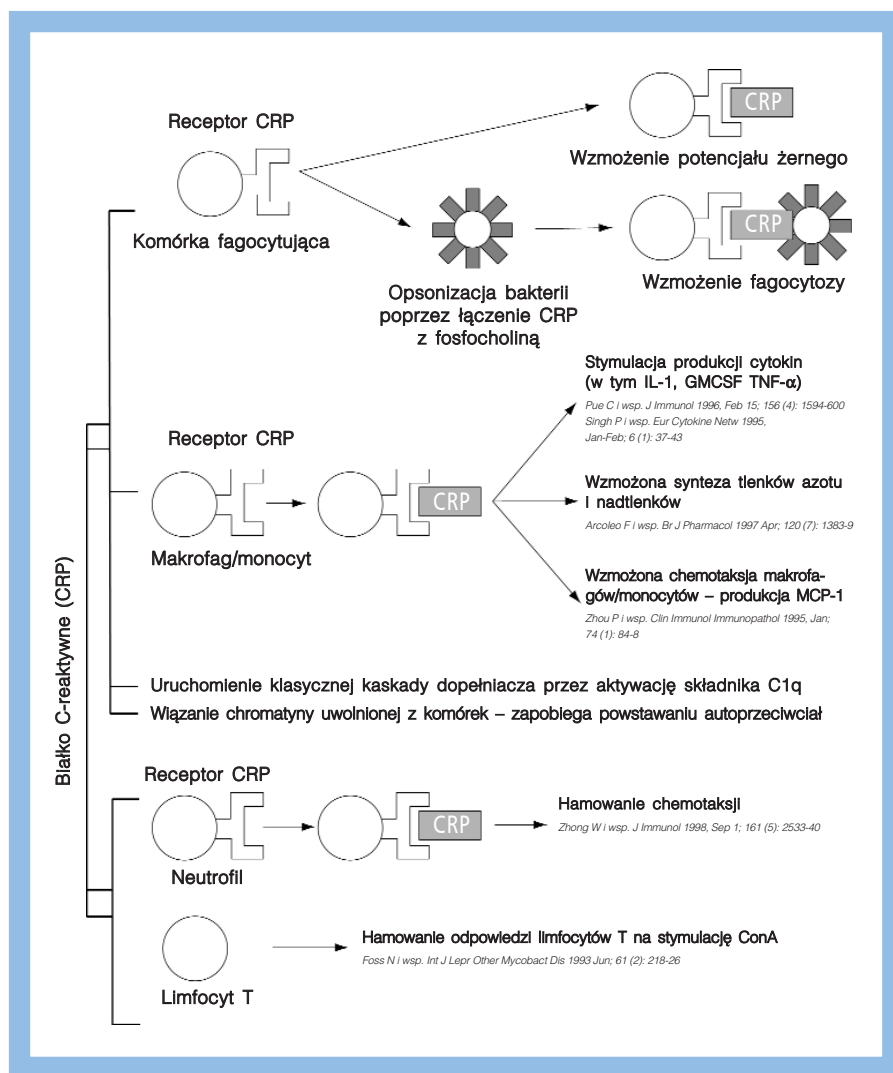
nową. Pierwszy z tych elementów świadczy o braku stabilności genomowego DNA, które łatwo może ulegać mutacjom sprzyjającym wykształceniu chemooporności i oporności na apoptozę. Drugi, o możliwym istnieniu systemu auto/parakrynnego, który zabezpiecza odpowiednie czynniki wzrostowe dla przetrwania i następowej ekspansji mikroskopowych ognisk nowotworowych wszczepionych w surowicówce. Ognisko takie musi być autonomiczne i zależne od produkcji (w układzie autokrynnym) lub skłaniać do produkcji (w układzie parakrynnym) czynniki zapewniające im za-



Ryc. 1. Oddziaływanie IL-6 w zdrowym (lewa strona) i zmienionym nowotworowo (prawa strona) jajniku

<sup>1</sup> Instytut Immunologii i Terapii Doświadczalnej Polskiej Akademii Nauk we Wrocławiu

<sup>2</sup> Klinika Ginekologii Akademii Medycznej we Wrocławiu



Ryc. 2. Oddziaływanie białka ostrej fazy (CRP) na układ odpornościowy

gnięźdzenie się, waskularyzację oraz potencjał wzrostowy i przerzutowy [1, 2]. Szereg grup roboczych, włączając w to nasz zespół, pracuje nad opisem komórki nowotworowej raka jajnika i jej immunologicznego kontekstu [3, 4]. Proces nowotworzenia jest procesem długotrwałym i opiera się na stopniowym uzyskiwaniu przez komórki nowotworowe coraz większej autonomii wzrostu. Dochodzi do selekcji klonów, które charakteryzują się najlepszym przeżyciem. Bazą w tym procesie jest naturalny, przypisany komórce podlegającej transformacji nowotworowej, potencjał fizjologiczny. Rak jajnika wywodzi się z komórek, które fizjologicznie produkują czynniki wzrostowe/cytokiny. Produkcja ta podlega regulacji zależnej od osi podwzgórzowo-przysadkowej (ryc. 1.).

Komórki nabłonkowe [5, 6] i ziarnicze [7] produkują IL-6. Cytokina ta ma swoją bogatą literaturę wskazującą na wspomaganie proliferacji niektórych nowotworów [8, 9, 10, 11, 12].

IL-6 w jajniku bierze udział w regulacji czynności endokrynej jajników [13]. Wykazano w układzie zwierzęcym, że cytokina ta hamuje indukowaną przez FSH syntezę progesteronu. Interesujące jest to, że

FSH stymuluje sekrecję IL-6 przez komórki ziarniste, co wskazuje na udział tej cytokiny w procesie sprzężeń zwrotnych regulujących poziom progesteronu w czasie cyklu owulacyjnego [6]. Istnieją doniesienia o zaangażowaniu IL-6 w regulację hormonalną również poza jajnikiem. Stymuluje ona synergistycznie z ACTH wydzielanie kortykosterydu przez nadnercza [14].

Pierwotna rola IL-6 i IL-1 dotyczy regulacji hematopoezy, dojrzewania limfocytów i wykształcania się oporności (białka ostrej fazy) i odporności (czynniki wspomagające prezentację antygenu i różnicowania się limfocytów B) [15].

Zarówno IL-6, jak i IL-1 mogą indukować proliferację komórek nabłonkowych jajnika. W patologii człowieka, w przypadkach raka nerki wykazano produkcję IL-6 przez komórki nowotworowe oraz istnienie opartego na tej cytokinie autokrynnego mechanizmu promującego ekspansję nowotworu [8, 9]. W raku gruczołu piersiowego stwierdzono obecność mRNA receptora IL-6 [11]. Istnieje więc możliwość auto/parakrynnego aktywności IL-6 również w przypadkach tego raka. Udokumentowano rolę IL-6 także w przypadkach szpiczaka mnogiego i nie-

których chłoniaków [12]. Fizjologicznie IL-6 reguluje wzrost limfocytów B. W szpiczaku cytokina ta produkowana jest przez komórki nowotworowe, które mają dla niej receptor i wykorzystują ją jako czynnik wzrostowy (autokrynną stymulację wzrostu) [16].

IL-6 jest głównym czynnikiem indukującym produkcję białek ostrej fazy przez hepatocyty [17]. Dobrym przykładem jest białko C-reaktywne – CRP. Oddziaływanie białek ostrej fazy, produkowanych pod wpływem IL-6 i IL-1, ma zasięg ogólnoustrojowy. Badanie obecności białek ostrej fazy ma znaczenie kliniczne. Pojawienie się CRP świadczy zwykle o infekcji i/lub o przerwaniu ciągłości tkanek [18]. CRP wzmacnia odpowiedź immunologiczną aktywując alternatywną drogę układu dopełniacza, wzmacnia fagocytozę, jak również łącząc się z uwolnioną ze zniszczonych komórek chromatiną, zapobiega autoimmunizacji (ryc. 2.).

IL-6 i IL-1 są istotnie zaangażowane w regulację dojrzewania i różnicowania komórek krwiotwórczych. IL-1 stanowi o pierwszym kroku w różnicowaniu się pierwotnej komórki hematopoetycznej. IL-6 wraz z GM-CSF i IL-3 powoduje różnicowanie się pluripotencjalnej komórki pnia w multipotencjalną komórkę mieloidalną oraz indukuje jej dalsze różnicowanie się do linii megakariocytarnej [19].

W układzie odpornościowym IL-6 jest silnie związana z dojrzewaniem limfocytów B oraz stymulacją produkcji przeciwciał, IL-1 zaangażowana jest w procesy aktywacji limfocytów T.

Dla zrozumienia znaczenia IL-6 w procesie nowotworowym jajnika ważne jest określenie istnienia relacji pomiędzy histiotypem raka jajnika a potencjałem generacji IL-6. Dotychczasowe dane literaturowe wskazywały, że raki brodawkczakowe w większym stopniu są zdolne do produkcji IL-6 [20]. Nie wiadomo, czy IL-6 sprzyja tej morfologii podtrzymując ogniskową proliferację, czy też dążność komórek do tworzenia struktur brodawkczakowych związana jest z utrzymaniem się potencjału cytokinotwórczego. W naszych badaniach wykazaliśmy, że zdolność do produkcji IL-6 związana jest ze skłonnością komórek do organizowania się w określone formy morfologiczne oraz ze stopniem ich różnicowania [21]. Surowicze i śluzowe raki jajnika produkują IL-6, natomiast raki endometrioidalne nie mają tej zdolności. Guzy o charakterystyce cytologicznej, wskazującej na ich niski stopień zróżnicowania, również są słabymi producentami tej cytokiny [3, 5]. Oba powyższe spostrzeżenia wskazują, że komórki raka jajnika mogą zachować zdolność produkcji IL-6, oraz że cecha ta jest związana z morfologią guza. Komórki raka jajnika o charakterze śluzowym czy surowiczym produkują IL-6, guzy odtwarzające struktury endometrium tej cechy nie mają. Nowotwory wywodzące się z komórek należących do początkowych etapów różnicowania się komórek jajnika

(raki niezróżnicowane) nie mają cech przypisanych zróżnicowanej komórce jajnika i nie produkują IL-6.

Poziom IL-6 w środowisku raka jajnika może być wyrazem:

- fizjologicznego poziomu tej cytokiny w środowisku narządu i jamy otrzewnowej,
- nieswoistej wzmoczonej generacji tej cytokiny w odpowiedzi na nowotworowy proces naciekający z naruszeniem ciągłości tkanek,
- nie poddającej się fizjologicznym mechanizmom regulacyjnym produkcji tej cytokiny przez komórki raka jajnika.

Poszczególne możliwości różnicuje poziom IL-6 określane w płynie otrzewnowym lub płynie torbieli jajnika. W przypadkach nowotworowego wysięku otrzewnowego chore na raka jajnika mają poziomy IL-6 znacznie wyższe niż chore na nowotwory przewodu pokarmowego [21]. Płyn pobrany z łagodnych torbieli jajnika ma również aktywność IL-6, ale aktywność ta jest niższa niż stwierdzana w procesie nowotworowym [22].

W przypadkach raków jajnika produkujących IL-6, poziom tej cytokiny może osiągnąć 1000-krotne wyższe wartości w porównaniu do poziomów stwierdzanych w łagodnych torbielach i ponad 10-krotnie wyższy w porównaniu do poziomów IL-6 stwierdzanych w wysięku otrzewnowym nowotworów wywodzących się z przewodu pokarmowego [21].

Porównanie historii naturalnej raka jajnika produkującego i nie produkującego IL-6 pozwoliłoby na wyciągnięcie wniosków odnośnie zaangażowania tej cytokiny w procesie nowotworowym. Należałoby porównywać nowotwory o tym samym typie histologicznym, a wśród nich guzy charakteryzujące się wysoką i niską generacją IL-6. Wymaga to większej liczby chorych i prospektywne badania. Obecnie danych takich jeszcze nie mamy. Dla określenia biologicznego znaczenia IL-6 produkowanej przez komórki raka jajnika musimy się oprzeć na wynikach badań znanych wykładników biologicznych, oddających aktywność IL-6 zarówno w środowisku raka jajnika, jak i całego ustroju.

Efektywność działania IL-6 zależy od wielu czynników. Cytokina ta może występować w kilku izoformach różniących się masą cząsteczkową i stopniem glikozylacji. Ponadto aktywność IL-6 może zostać zablokowana lub wzmocniona powstawaniem kompleksów kilkucząsteczkowych i/lub zawierających jej rozpuszczalny receptor [17]. Oddziaływanie IL-6 uwarunkowane jest występowaniem na komórce docelowej receptora, który może wiązać ligand z wysokim lub niskim powinowactwem [21]. W przypadku IL-6 dobrym wskaźnikiem jej działania jest obecność białka C-reaktywnego. Chore na raka jajnika mają często podwyższony poziom CRP w surowicy. Poziom ten kilkunastokrotnie przewyższa wartość uznawaną za normę i pozostaje w zakresie zwykle stwierdzanym w średnio na-

silonym procesie zapalnym. CRP może oddziaływać na układ odpornościowy aktywując układ dopełniacza, fagocytozę, ale również modulować odporność adaptacyjną. Poziom CRP oddaje aktywność cytokinotwórczą raka jajnika. Stwierdzono pełną korelację pomiędzy aktywnościami IL-6 w nowotworowym płynie otrzewnowym, jak również ilością IL-6 (mierzonej testem ELISA) w torbielach nowotworowych i poziomami CRP w surowicy [22].

Z klinicznego punktu widzenia stwierdzenie obecności CRP może być uznane jako marker nowotworu produkującego IL-6 i pomiar CRP może być wykorzystany w parze z podstawowymi markerami raka jajnika CA125, CA 19-9. Sprawą otwartą pozostaje problem, czy poziom CRP może być markerem ryzyka przebiegu choroby, niezależnie od rozległości procesu nowotworowego. Badania w raku nerki wykazały, że poziom CRP może być traktowany jako obciążający rokowanie [24]. Badania nad rakiem jajnika wykazały natomiast, że wysoki poziom CRP w surowicy (>50 mg/L) jest istotnie skorelowany z ilością płynu nowotworowego i że w analizie jednoparametrowej stanowi istotny negatywny czynnik prognostyczny. Jednak wieloczynnikowa analiza (FIGO, masa wyjściowa guza, masa pozostałego po operacji guza, typ histologiczny, ilość płynu puchlinowego i wysoki poziom CRP) wykazała, iż poziom CRP nie stanowi niezależnego czynnika rokowniczego [25]. Wysoki poziom CRP będący konsekwencją wysokich aktywności IL-6 związany jest z innymi klinicznymi wykładnikami aktywności tej cytokiny, w tym niskim poziomem hemoglobiny i wysokim płytek krwi. Inni autorzy z tymi czynnikami wiążą ocenę CRP jako negatywnego czynnika rokowniczego [22]. Rzeczywiście istnieje pewna korelacja pomiędzy aktywnością IL-6 w płynie puchlinowym w jamie brzusznej, a poziomem płytek w surowicy. Zaawansowanym stadium choroby nowotworowej u pacjentek z rakiem jajnika może towarzyszyć nadpłytkowość. Związane to jest z poziomem generacji IL-6 (guzy produkujące IL-6 i istotnie obciążające ustrój) [26]. Oba powyższe przykłady wskazują na oddziaływanie IL-6 na regulację produkcji białek i hematopoezę.

Rak jajnika uznawany jest za nowotwór poddający się immunoterapii (IL-2, IFN $\alpha$ ) [27, 28]. Podstawowym pytaniem jest więc to, w jaki sposób IL-6 wpływa na kontekst immunologiczny raka jajnika w jamie otrzewnowej. IL-6 oddziałuje w gradientie stężenia, a stężenie jest najwyższe w środowisku guza w przypadkach wysięku nowotworowego w płynie puchlinowym. Badając morfotyczne wykładniki odporności w płynie puchlinowym, można zebrać dane wskazujące czy IL-6 sprzyja, czy też upośledza lokalne mechanizmy odporności naturalnej i adaptacyjnej.

Aktywność układu odpornościowego zależy od obecności i wzajemnych relacji poszczególnych komórek zaangażowanych

w odpowiedzi immunologicznej. Poznana charakterystyka raka jajnika wskazuje, że może on być immunologicznie aktywny. Przemawia za tym:

- obecność na komórkach nowotworowych antygenów związanych z guzem, w tym CA125, CA19-9,
- produkcja przez komórki raka jajnika cytokin i czynników o aktywności immunomodulującej.

Warunkiem powstania odpowiedzi immunologicznej jest skuteczna prezentacja antygenów. Prezentacja ta jest domeną komórek żernych zawierających na powierzchni antygeny zgodności tkankowej. Degradacja pochłoniętego białka i sprzężenia go wewnątrzkomórkowo z cząsteczką MHC stwarza możliwość odpowiedzi immunologicznej. Cytokiny, a szczególnie IFN $\gamma$  i TNF $\alpha$  mają zdolność wywoływania obecności antygenów zgodności tkankowej II klasy na komórkach nabłonkowych. Wykazano obecność cząstek zarówno I, jak i II klasy MHC na komórkach raka jajnika [29]. W badaniach własnych stwierdziliśmy ekspresję genu IFN $\gamma$  w populacji limfocytarnej/monocytarnej nowotworowego wysięku otrzewnowego. Produkcja tej cytokiny sprzyja nieprawidłowej obecności HLA II klasy na komórkach nabłonkowych. Prezentacja antygenów/ów związanego z rakiem jajnika przez własne komórki nowotworowe jest więc możliwa. Badania składu komórkowego otrzewnowego wysięku nowotworowego wykazały nagromadzenia się komórek CD14+ (monocytów/makrofagów) [21, 30]. Cytokinotwórcza, prawdopodobnie dotycząca M-CSF [31, 32], aktywność raka jajnika sprzyja temu nagromadzeniu się komórek prezentujących antygen, co ułatwia inicjację odporności. Niektórzy autorzy sugerują użycie tej właśnie populacji jako docelowej dla immunoterapii raka jajnika ze względu na:

- znaczny odsetek w płynie puchlinowym,
- brak znamion defektów funkcjonalnych w środowisku guza, w odróżnieniu od komórek cytotoksycznych [30].

Środowisko raka jajnika (nowotworowy wysięk otrzewnowy) wzbogacone jest w porównaniu z krwią w komórki CD45RO+ [33]. Są to komórki pamięci immunologicznej. Stwierdzono, że IL-6 działając razem z TNF $\alpha$  i IL-2 [34] sprzyja lokalnej ekspansji komórek pamięci immunologicznej. Stwierdzono, że liczba komórek CD45RO w wysięku otrzewnowym skorelowana jest z aktywnością IL-6. Miejscowe środowisko cytokinowe w raku jajnika sprzyja więc ekspansji komórek pamięci immunologicznej. Stwierdzono, że zwiększa możliwość nagromadzenia się klonów o potencjalnym przeciwnowotworowym charakterze. Innym aspektem lokalnego działania IL-6 jest jej udział w promocji różnicowania się limfocytów B do komórek produkujących immunoglobuliny klasy G. Wyższy odsetek tych limfocytów znajdujemy w wysięku otrzewnowym. O znaczeniu biologicznym nagromadzenia się limfocytów B w nowotworowym wysięku otrzewno-



wym świadczy wyższy stosunek ilości przeciwciał IgG do IgA w płynie wysiękowym w porównaniu do surowicy chorych [21].

Niestety istnieją elementy interakcji pomiędzy rakiem jajnika a układem odpornościowym, które ograniczają immunologiczny nadzór przeciwnowotworowy. Należą do nich: ■ brak antygenu CD25 (receptor dla IL-2) na komórkach pamięci immunologicznej w wysięku otrzewnowym. Brak ten związany jest z dużym obciążeniem ustroju guzem, dlatego istotna jest chirurgiczna i chemiczna cytoredukcja dla wykorzystania potencjału immunologicznego w nadzorze przeciwnowotworowym [21], ■ ubytek komórek cytotoksycznych w środowisku guza.

Nowotworowy wysięk otrzewnowy raka jajnika opisuje istotnie mniejszy odsetek limfocytów cytotoksycznych i komórek NK aniżeli krew obwodowa. W raku jajnika populacje te są zubożone nie tylko ilościowo. Wykazano, że trudniej jest aktywować te komórki dla uzyskania efektu cytotoksycznego ze względu na występujący u nich defekt w przewodzeniu sygnału [4]. Ponadto komórki NK i limfocyty T wyizolowane z guza produkują znacznie mniej cytokin aniżeli analogiczne populacje otrzymane od zdrowych dawców [3]. Wykazano ponadto, iż limfocyty wyizolowane z guza charakteryzuje w większym stopniu produkcja IL-4, a analogiczną populację z krwi obwodowej – IFN $\gamma$ . Świadczy to o lokalnym zahamowaniu odpowiedzi komórkowej, wraz z intensyfikacją odpowiedzi typu humoralnego [35]. Jednym z czynników mogących „odpowiadać” za taką sytuację jest IL-6.

Zarówno nagromadzenie się limfocytów B, jak i komórek pamięci immunologicznej świadczy o pozytywnym oddziaływaniu IL-6 na lokalny układ odpornościowy w raku jajnika. Jest to cena jaką płaci nowotwór za możliwość autokrynej, związanej z IL-6, regulacji. Udział IL-6 w rozwoju raka jajnika jest zapewne wypadkową jej oddziaływania na komórki nowotworowe i na komórki immunologicznie kompetentne. Odczynowość immunologiczna w raku jajnika odgrywa rolę w kształtowaniu się historii naturalnej tej choroby. Ma to miejsce przez produkcję cytokin i następującą preferencyjnością składu miejscowego nacieku zapalnego. Cytokiny wpływają również bezpośrednio na funkcje komórek, w tym na cykl wzrostowy. Dane te umożliwiają zastosowanie i racjonalizację immunoterapii jako adiuwantu chemioterapii. Wymaganiem wyjściowym jest doprowadzenie do maksymalnej cytoredukcji optymalnym postępowaniem chirurgicznym.

## PIŚMIENNICTWO

- Berger D, Herbstritt L, Dengler W, Marme D, Mertelsmann R, Fiebig H. *Vascular endothelial growth factor (VEGF) mRNA expression in human tumor models of different histologies*. Ann Oncol 1995; 6 (8), 817-25.
- Luca M, Huang S, Gershenwald J, Singh R, Reich R, Bar-Eli M. *Expression of interleukin-8 by human melanoma cells up-regulates MMP-2 activity and increases tumor growth and metastasis*. Am J Pathol 1997; 151 (4), 1105-13.
- Rabinowich H, Suminami Y, Reichert T, Crowley-Nowick P, Bell M, Edwards R, Whiteside T. *Expression of cytokine genes or proteins and signaling molecules in lymphocytes associated with human ovarian carcinoma*. Int J Cancer 1996; 68 (3), 276-84.
- Lai P, Rabinowich H, Crowley-Nowick P, Bell M, Mantovani G, Whiteside T. *Alterations in expression and function of signal-transducing proteins in tumor-associated T and natural killer cells in patients with ovarian carcinoma*. Clin Cancer Res 1996; 2 (1), 161-73.
- Lidor Y, Xu F, Martinez-Maza O, Olt G, Marks J, Berchuck A, Ramakrishnan S, Berek J, Bast R. *Constitutive production of macrophage colony-stimulating factor and interleukin-6 by human ovarian surface epithelial cells*. Exp-Cell-Res 1993; 207 (2): 332-93.
- Offner F, Obrist P, Stadlmann S i wsp. *IL-6 secretion by human peritoneal mesothelial and ovarian cancer cells*. Cytokine 1995; Aug, 7 (6): 542-7.
- Gorospe W, Spangelo B. *Interleukin 6 production by rat granulosa cells in vitro: effects of cytokines, follicle-stimulating hormone and cyclic 3', 5'-adenosine monophosphate*. Biol Reprod 1993; 48, 538-543.
- Chang S, Lee S, Lee S, Kimi J, Jung J, Kim J, Hoffman R. *Interleukin-6 production in primary histoculture by normal human kidney and renal tumor tissues*. Anticancer Res 1997; 17, 113-5;
- Chudek J, Schullerus D, Wilhelm M, Kovacs G. *Lack of interleukin 6 (IL-6) and transforming growth factor alpha (TGF-alpha) expression in chromophobe renal cell carcinomas*. Br J Cancer 1998; 78 (9), 1162-4;
- Douglas A, Goss G, Sutherland R. *Expression and function of members of the cytokine receptor superfamily on breast cancer cells*. Oncogene 1997; 14 (6), 661-9.
- Oh J, Revel M, Chebath J. *A soluble interleukin 6 receptor isolated from conditioned medium of human breast cancer cells is encoded by a differentially spliced mRNA*. Cytokine 1996; 8 (5), 401-9.
- Hsu S, Waldron J, Hsu P, Hough A. *Cytokines in malignant lymphomas: review and prospective evaluation*. Hum-Pathol 1993; 24 (10), 1040-57.
- Mikuni M. *Effect of interleukin-2 and interleukin-6 on ovary in the ovulatory period-establishment of the new ovarian perfusion system and influence of interleukins on ovulation rate and steroid secretion*. Hokkaido-Igaku-Zasshi 1995; 70 (4): 561-72.
- Salas MA, Evans SW, Levell MJ, Whicher JT. *Interleukin-6 and ACTH act synergically to stimulate the release of corticosterone from adrenal gland cells*. Clin Exp Immunol 1990; 79, 470-473.
- Mackiewicz A. NY Acad Sci 1995; 21, 762: 435-8.
- Donovan K, Lacy M, Kline M, Ahmann G, Heimbach J, Kyle R, Lust J. *Contrast in cytokine expression between patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance or multiple myeloma*. Leukemia 1998; 12 (4), 593-600.
- May L, Patel K, Garcia D, Ndubuisi M, Ferrone S, Mittelman A, Mackiewicz A, Sehgal P. *Sustained high levels of circulating chaperoned interleukin-6 after active specific cancer immunotherapy*. Blood 1994; 84 (6), 1887-95.
- Planz B, Wolff J, Guterson A, Stampfer D, Jakse G. *C-Reactive Protein as a Marker for Tissue Damage in Patients Undergoing ESWL with or without Retrograde Stone Manipulation*. Urologia Internationalis 1997; 59: 3,174-176.
- Wognum A, de-Jong M, Wagemaker G. *Differential expression of receptors for hemopoietic growth factors on subsets of CD34+ hemopoietic cells*. Leuk-Lymphoma 1996, 24 (1-2), 11-25.
- Kutteh C. *Quantitation of tumor necrosis factor-alpha, interleukin-1 beta, and interleukin-6 in the effusion of ovarian epithelial neoplasms*. Am J Obstet Gynecol 1992; 167 (6): 1864-9.
- Kryczek I, Gryboś M, Karabon L, Klimczak A, Lange A. *IL-6 production in ovarian carcinoma is associated with histiotype and biological characteristics of the tumour and influences local immunity*. Brith J Cancer (w druku).
- van-der-Zee A, de-Cuyper E, Limburg P, de-Brujin H, Hollema H, Bijzet J, Krans M, de-Vries E. *Higher levels of interleukin-6 in cystic fluids from patients with malignant versus benign ovarian tumors correlate with decreased hemoglobin levels and increased platelet counts*. Cancer 1995; 75 (4), 1004-9.
- Simpson R, Hammacher A, Smith D, Matthews J, Ward L. *Interleukin-6: structure-function relationships*. Protein Sci 1997; 6 (5), 929-55.
- Masuda H, Kurita Y, Fukuta K, Mugiya S, Suzuki K, Fujita K. *Significant prognostic factors for 5-year survival after curative resection of renal cell carcinoma*. Int J Urol Sep 1998; 5 (5), 418-22.
- Kodama J, Miyagi Y, Seki N, Tokumo K, Yoshinouchi M, Kobashi Y, Okuda-H, Kudo T. *Serum C-reactive protein as a prognostic factor in patients with epithelial ovarian cancer*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1999 Jan; 82 (1): 107-10.
- Gastl G, Plante M, Finstad C, Wong G, Federici M, Bander N, Rubin S. *High IL-6 levels in ascitic fluid correlate with reactive thrombocytosis in patients with epithelial ovarian cancer*. British J Haematol 1993; 83, 433-441.
- Gause B, Szoln M, Kopp i wsp. *Phase I study of subcutaneously administered interleukin-2 in combination with interferon alfa-2a in patients with advanced cancer*. J Clin Oncol 1996; 14 (8), 2234-41.
- Jozan S, Courtade M, Mathieu-Boue A, Lochon I, Bugat R. *Cytotoxic effect of interferon-alpha2a in combination with all-trans retinoic acid or cisplatin in human ovarian carcinoma cell lines*. Anticancer Drugs 1998; 9 (3), 229-38.
- Santin A, Hiserodt J, Fruehauf J, DiSaia P, Pecorelli S, Granger G. *Effects of irradiation on the expression of surface antigens in human ovarian cancer*. Gynecol Oncol 1996; 60 (3), 468-74.
- Zavadova E, Loercher A, Verstovsek S, Verschraegen C, Micksche M, Freedman R. *The role of macrophages in antitumor defense of patients with ovarian cancer*. Hematol Oncol Clin North Am 1999; 13 (1), 135-44.
- Ramakrishnan S, Xu F, Brandt S, Niedel J, Bast R, Brown E. *Constitutive production of macrophage colony-stimulating factor by human ovarian and breast cancer cell lines*. Int J Cancer 1989; 52, 921-926.
- Xu F, Ramakrishnan S, Daly L, Soper J, Berchuck A, Clarke-Pearson D, Bast R. *Increased serum levels of macrophage colony-stimulating factor in ovarian cancer*. Am J Obstet Gynecol 1991; 165, 1356-1362.
- Kryczek I, Gryboś M, Lange A. *Accumulation of CD45RO+ cells in ascites favours survival of ovarian carcinoma patients*. J Immunol Immunother (przyjęte do redakcji).
- Unutmaz D, Piler P, Abrignani S. *Antigen-independent activation of naive and memory resting T cells by a cytokine combination*. J Exp Med 1994; 180, 1159-64.
- Schondorf T, Engel H, Lindemann C, Kolhagen H, von-Rucker A, Mallmann P. *Cellular characteristics of peripheral blood lymphocytes and tumor-infiltrating lymphocytes in patients with gynaecological tumours*. Cancer Immunol Immunother 1997; 44 (2), 88-96.

## ADRES DO KORESPONDENCJI

prof. dr hab. med. **Andrzej Lange**  
Instytut Immunologii i Terapii Doświadczalnej PAN  
ul. Weigla 12  
53-114 Wrocław