

1-1-1987

Interleukins

K. Tatiyakavee

Y. Poovorawan

P. Mongkolkumnuanket

S. Chumdermpadetsuk

Follow this and additional works at: <https://digital.car.chula.ac.th/clmjjournal>



Part of the [Medicine and Health Sciences Commons](#)

Recommended Citation

Tatiyakavee, K.; Poovorawan, Y.; Mongkolkumnuanket, P.; and Chumdermpadetsuk, S. (1987)
"Interleukins," *Chulalongkorn Medical Journal*: Vol. 31: Iss. 1, Article 9.
Available at: <https://digital.car.chula.ac.th/clmjjournal/vol31/iss1/9>

This Review Article is brought to you for free and open access by the Chulalongkorn Journal Online (CUJO) at Chula Digital Collections. It has been accepted for inclusion in Chulalongkorn Medical Journal by an authorized editor of Chula Digital Collections. For more information, please contact ChulaDC@car.chula.ac.th.

Interleukins

กัจกร ตติยกวี* ยง ภู่วรรณ**

พรทิตา มงคลค้ำนวนเขตต์** เสาวนีย์ จำเดิมเผด็จศึก**

Tat yakavee K, Poovorawan Y, Mongkolkumnuanket P, Chumdermpadetsuk S. Interleukins. Chula Med J 1987 Jan; 31 (1) : 63-68

Interleukins are currently of interest due to their important functions in the immune response. We have reviewed the general concepts of interleukins including the nomenclature, property, biological activity and some aspects of the clinical applications.

There are several interactions between various leukocytes and mediators occurring in the immune mechanism. The mediators from leukocytes that respond to these interactions are named "INTERLEUKINS". Interleukin 1 is a soluble monokine released from activated macrophages, which augments lymphocyte proliferative response to mitogens and plays a major role in the acute phase reaction of tissue injury and the acute inflammatory process. Interleukin 2 is derived from antigen-activated lymphocytes in the presence of interleukin 1. It enhances the immune response by promoting the proliferation and differentiation of lymphocytes, thus increasing lymphokines and antibody production. Interleukin 2 is important in the immune response to viral infection and in tumor immunology. Interleukin 3 is a lymphokine from antigen-activated lymphocyte which stimulates the proliferation of progenitor cells in to lineage specific cell type; it is also known as hematopoietic cell growth factor. Recent experimental studies and clinical trials have found promising therapeutic results for interleukin 2 especially in viral infections and tumors.

* ภาควิชาจุลชีววิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

** ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Interleukin คือ สารจำพวกหนึ่งซึ่งเป็นสื่อกลางส่งสัญญาณติดต่อระหว่างเม็ดโลหิตขาวชนิดต่าง ๆ⁽¹⁾ มีหน้าที่เกี่ยวข้องกับการตอบสนองทางระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย interleukin ไม่ใช่สารที่ค้นพบใหม่ เดิมมีด้วยกันหลายชื่อและมีหน้าที่แตกต่างกันมากมาย ปัจจุบันจัดแบ่ง interleukin ได้เป็น 3 กลุ่มคือ interleukin 1 (IL-1), interleukin 2 (IL-2), และ interleukin 3 (IL-3)

Interleukin 1 (IL-1)

Synonyms : mitogenic protein, helper peak I, T cell replacing factor III, T cell replacing factor (macrophage), B-cell differentiation factor, endogenous pyrogen, leukocytic endogenous mediator, lymphocyte activating factor, mononuclear cell factor, synovial factor, catabolin, proteolysis inducing factor (PIF) และ epidermal cell-derived thymocyte activating factor (ETAF)⁽¹⁻⁵⁾ ด้วย

คุณสมบัติ

เป็น polypeptides มีน้ำหนักโมเลกุลระหว่าง 12000-18000 dalton มี Isoelectric point ที่ 6.5-7.5 ไวต่อความร้อนโดยถูกทำลายได้ด้วยความร้อน 56° C นาน 30 นาที มีคุณสมบัติทนต่อการกรดและทนต่อเอนไซม์ endopeptidase แต่ถูกทำลายได้ด้วย arginase^(1,3)

Interleukin 1 เป็น monokine ซึ่งส่วนใหญ่สร้างโดย monocyte และ macrophage นอกจากนี้ยังสร้างโดย keratinocyte, gingival epithelial cells, Langerhans cells, renal mesangial cells, brain astrocyte และ เซลล์มะเร็งบางชนิด^(2,4)

ปัจจัยในการสร้างและหลัง IL-1

1. ปัจจัยที่เพิ่มการสร้างและหลัง IL-1

ได้แก่ ฝลิกยูเรต, รั้งซีอุลตราไวโอเลต, antigen-antibody complex, activated lymphocytes, จุลชีพ และสารที่จุลชีพสร้างขึ้น เช่น เชื้อวัณโรค⁽⁶⁾, endotoxin, exotoxin และ peptidoglycan^(2,5)

2. ปัจจัยที่ลดการหลัง IL-1

ได้แก่ Corticosteroid, ภาวะทุพโภชนาการ, มะเร็ง, Systemic lupus erythematosus, lepromatous leprosy และ Sarcoidosis^(4,6) นอกจากนี้ การเพิ่มของ Prostaglandin E₂ ในซีรัม, การเกิดไข้ และการเพิ่มของ sup-

pressor T cells^(2,5) ซึ่งเป็นผลจาก IL-1 เองก็เป็นปัจจัยสำคัญและเป็นกลไกย้อนกลับ (feed back) ที่ลดการหลัง IL-1 ลงด้วย

ผลทางชีวภาพ

1. เกี่ยวกับการตอบสนองภูมิคุ้มกัน^(1,2,3,4,5,7)

IL-1 จะกระตุ้น T lymphocyte ให้หลัง lymphokines และ interleukin 2

IL-1 จะกระตุ้น B lymphocyte ให้สร้างแอนติบอดีเพิ่มขึ้น

IL-1 จะกระตุ้น Natural Killer cell (NK cell) ให้มีความสามารถทำลายสูงขึ้น

IL-1 จะกระตุ้น ไชกระดูก ให้มีการเพิ่มจำนวนทั้ง neutrophils ที่เจริญเต็มที่ และเซลล์ต้นกำเนิดของมัน IL-1 ยังทำให้ neutrophil มาชุมนุมกัน (chemotaxis) และมีการหลั่งสารเคมีออกฤทธิ์ (degranulation) จาก neutrophil ด้วย

2. เกี่ยวกับการตอบสนองเฉียบพลัน (Acute phase response)^(2,3,4,5,8)

การตอบสนองเฉียบพลัน หมายถึง ปฏิกริยาของร่างกายที่ตอบสนองต่อภาวะการอักเสบ การติดเชื้อ และการที่เนื้อเยื่อถูกทำลาย

เมื่อเกิดการตอบสนองเฉียบพลันขึ้น จะมีการหลัง IL-1 เพิ่มขึ้น ซึ่งจะมีบทบาทเกี่ยวข้องกับดับในการสร้างสารขึ้นหลายชนิดซึ่งรวมเรียกว่า acute phase reactants ซึ่งได้แก่ fibrinogen, C reactive protein, alpha-1-antitrypsin, haptoglobin, และ ceruloplasmin

IL-1 ที่มากขึ้นจะเพิ่มปริมาณของเอนไซม์ phospholipase A ในเมตาบอลิซึมของ free arachidonic acid ทำให้เพิ่มการสร้าง prostaglandin โดยผ่านทาง cyclooxygenase pathway ซึ่ง Prostaglandin ที่เพิ่มขึ้นนี้จะทำให้ระบบควบคุมอุณหภูมิร่างกายที่ hypothalamus เปลี่ยนแปลงไปทำให้ผู้ป่วยมีไข้ขึ้น นอกจากนี้ผู้ป่วยจะมีอาการเบื่ออาหารด้วย อย่างไรก็ตามการให้ยาจำพวก anti-prostaglandin สามารถลดไข้ได้แต่ไม่ทำให้อาการเบื่ออาหารดีขึ้น เชื่อว่าอาการเบื่ออาหารส่วนหนึ่งคงเป็นผลโดยตรงจาก IL-1 เอง⁽⁸⁾

3. เกี่ยวกับปฏิกริยาอื่น ๆ

IL-1 เพิ่มการสร้าง prostaglandin E₂ ทำให้เกิดการสลายตัวของโปรตีน (protein degradation) ในกล้ามเนื้อ ผู้ป่วยจึงมีอาการปวดเมื่อยกล้ามเนื้อขณะมีการตอบสนองเฉียบพลัน^(2,5) นอกจากนี้ IL-1 ยังกระตุ้น slow wave

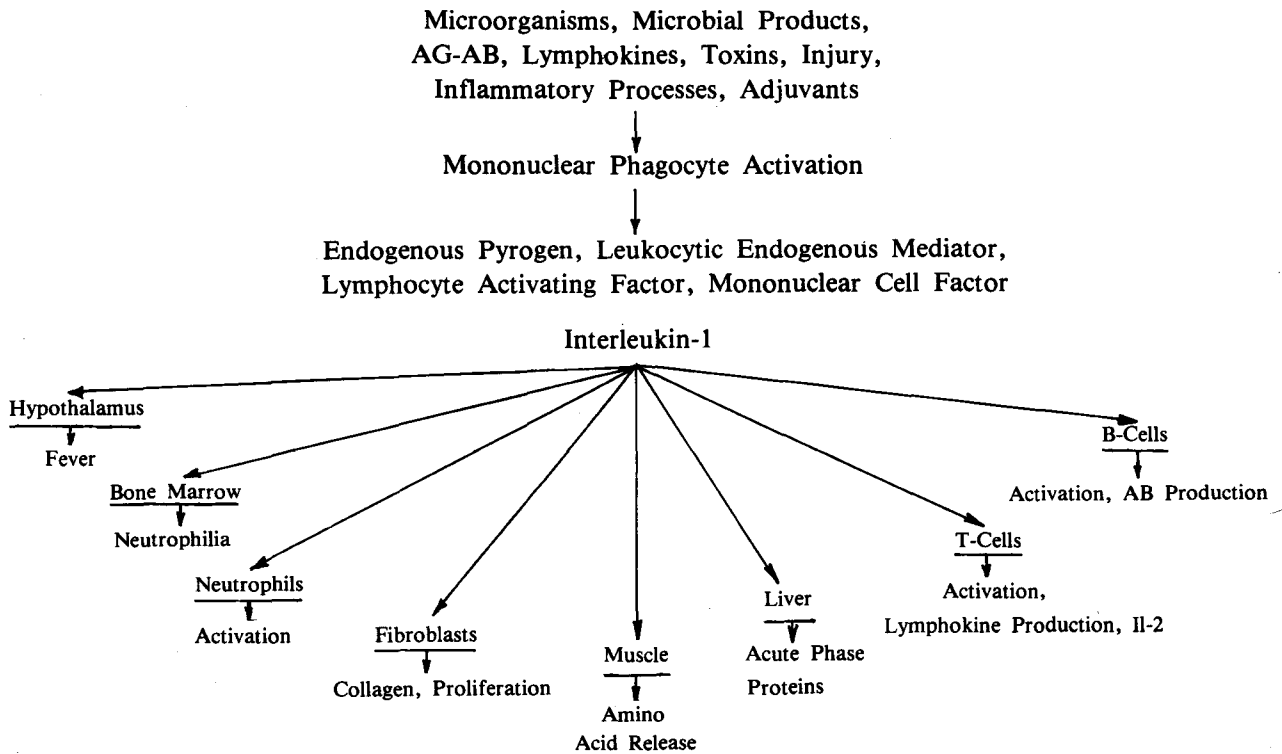
sleep ซึ่งทำให้คนไข้ง่วงนอนในขณะที่มีการตอบสนอง
เฉียบพลันด้วย

IL-1 มีผลต่อเมตาบอลิซึมของเหล็ก (Fe) และ

สังกะสี (Zn) ในร่างกายทำให้ระดับของเหล็กและสังกะสี
ในซีรัมลดลง และมีผลต่อดังกล่าวโดยทำให้ปริมาณของสังกะสี
และ metallothionein ในตับเพิ่มขึ้นด้วย⁽⁹⁾

แผนภูมิสรุปผลทางชีวภาพของ Interleukin 1⁽⁴⁾

(จาก Dinarello CA. Interleukin-1 & the pathogenesis of the acute phase response. N Eng J Med 1984
Nov 29; 311 (22) : 1413-1418)



การประยุกต์ทางคลินิก⁽¹⁻⁸⁾

Interleukin 1 มีส่วนเกี่ยวข้องอย่างมากกับ ภาวะ
การอักเสบ การติดเชื้อ และภาวะที่มีการทำลายเนื้อเยื่อ
เชื่อว่าอาการทางคลินิกและพยาธิสภาพบางประการเกิดขึ้น
จากปฏิกิริยาของ IL-1

โรค Rheumatoid arthritis และโรคไขข้ออักเสบ
อื่น ๆ จะมีระดับของ IL-1 ในน้ำไขข้อเพิ่มขึ้น ซึ่งแต่
เดิมเรียกว่า synovial factor IL-1จะทำให้มีการเจริญ
เติบโตของ synovial fibroblast และ lymphocytes
IL-1 ยังเพิ่มการสร้าง prostaglandin ซึ่งมีผลทำให้เกิด
hyperemia, เกิด inflammatory exudate, ทำลายกระดูก
และกระดูกอ่อน ซึ่งทำให้ปวดข้อ

ในผู้ป่วยที่มีเลือดออกในสมอง (CNS bleeding)
เชื่อว่า astrocyte ในสมองตอบสนองต่อการที่เนื้อเยื่อของ
สมองถูกทำลายโดยหลัง IL-1 ซึ่งทำให้ผู้ป่วยมีไข้ขึ้นได้

ในปฏิกิริยาผิวหนังไหม้จากแสงแดด (sunburn) เชื่อว่า

keratinocyte ที่ผิวหนังถูกกระตุ้นด้วยรังสีอัลตราไวโอเล็ต
ให้หลัง IL-1 เพิ่มขึ้น ซึ่งมีผลทำให้เกิดการอักเสบขึ้น

IL-1 มีผลทั้งการเสริมสร้างภูมิคุ้มกันและทำให้เกิด
การอักเสบ ซึ่งบางครั้งอาจเกิดผลเสียต่อร่างกายได้ ดังนั้น
การใช้ยารักษาโรคต่าง ๆ จึงควรคำนึงถึงการเปลี่ยนแปลง
ของ IL-1 ด้วย ยาต้านการอักเสบเช่น corticosteroid
สามารถลดการหลังของ IL-1 ทั้ง in vitro และ in vivo
ซึ่งจะลดการตอบสนองเฉียบพลันลงด้วย นอกจากนี้ cor-
ticosteroid ยังมีฤทธิ์โดยตรงกับ neutrophil และ lym-
phocyte ทำให้เกิดการติดเชื้อได้ง่ายด้วย ส่วนยาต้านการ
อักเสบที่ไม่ใช่ Corticosteroid เช่น aspirin, indome-
thacin, และ ibuprofen ไม่ทำให้ระดับของ IL-1 ลด
ลง⁽⁴⁾

ในการตอบสนองเฉียบพลัน ผู้ป่วยจะมีระดับของ LI-1
ในซีรัมสูงขึ้น และจะลดลงเมื่อฟื้นจากโรค การตรวจหาระดับ
ของ IL-1 จึงสามารถใช้ติดตามการดำเนินโรค และติดตาม

ผลการรักษาโรคได้เช่นเดียวกับสารจากการตอบสนองเฉียบพลัน (acute phase reactants) ต่าง ๆ

Interleukin 2 (IL-2)

Synonyms : T cell growth factor (TCGF), Thymocyte mitogenic factor, Co-stimulator, Killer cell helper factor, Secondary cytotoxic T cell inducing factor.⁽¹⁾

คุณสมบัติ

เป็น Polypeptides มีน้ำหนักโมเลกุลระหว่าง 15,000-30,000 dalton มี Isoelectric point ที่ 3.5-5.5 สามารถทนต่อกรดได้ถึง pH2^(1,10,11)

IL-2 เป็น lymphokine สร้างและหลังจาก T lymphocyte ซึ่งส่วนมากมาจาก Helper T lymphocyte^(10,12) T lymphocyte ถูกกระตุ้นให้สร้างและหลัง IL-2 ได้ 2 ทาง คือ โดย Major Histocompatibility complex antigens (Ag/MHC) และโดย interleukin 1⁽¹⁰⁾

ผลทางชีวภาพ

1. ผลต่อ T lymphocyte

เมื่อ T lymphocyte ถูกกระตุ้นด้วยแอนติเจน หรือ mitogen จะทำให้มีตัวรองรับ (receptor) ต่อ IL-2 เพิ่มขึ้น ซึ่งเมื่อ IL-2 มาเกาะจับกับตัวรองรับ เหล่านี้ก็จะส่งเสริมการเพิ่มจำนวนของ T lymphocyte โดยทั่วไป mitotic phase ในวงจรชีวิตของเซลล์แบ่งเป็น 4 ระยะคือ G₁, S, G₂ และ M ซึ่ง G₁ เป็นระยะที่เซลล์เตรียมพร้อมที่จะสร้าง DNA, S เป็นระยะดำเนินการสร้าง DNA, G₂ เป็นระยะเตรียมพร้อมที่จะแบ่งเซลล์ และ M เป็นระยะที่มีการแบ่งเซลล์ หลังจากนั้นก็จะเข้าสู่ระยะพัก G₀ (resting phase) IL-2 จะเพิ่มจำนวนของ T lymphocyte โดยกระตุ้นให้ระยะ G₁ เข้าสู่ระยะ S ชื่อเดิมของ IL-2 จึงเรียกว่า T cell growth factor^(10,13,14)

การศึกษา in vivo พบว่า IL-2 จากภายนอก (exogenous IL-2) ก็สามารถส่งเสริมการเพิ่มจำนวนของ T lymphocyte ได้เช่นกัน⁽¹⁵⁾

การเกาะจับของ IL-2 บนผิวของ T lymphocyte ยังทำให้เกิดการหลั่ง lymphokines ต่าง ๆ มากมาย ได้แก่ gamma-interferon ซึ่งจะมีความสำคัญอย่างยิ่งในภูมิคุ้มกันชนิดอาศัยเซลล์ และภูมิคุ้มกันต่อเชื้อไวรัสและต่อมะเร็ง

gamma-interferon จะช่วยเสริมความสามารถทำลายของ Natural Killer cell และ Macrophage นอกจากนี้ IL-2 ยังช่วยเพิ่มจำนวน cytotoxic T lymphocyte ด้วย^(10,14,16) และยังสามารถส่งเสริมภาวะภูมิไวเกินจากการแพ้สารสัมผัส (contact hypersensitivity)⁽¹⁷⁾

การเกาะจับของ IL-2 กับ receptor ดังที่กล่าวมานี้ถูกยับยั้งได้ด้วย Ganglioside⁽¹³⁾

2. ผลต่อ B lymphocyte

B lymphocyte ที่ถูกกระตุ้นด้วย mitogen จะเพิ่มตัวรองรับ ต่อ IL-2 บนผิวของเซลล์เช่นเดียวกับผิวของ T lymphocyte ซึ่งการเกาะจับของ IL-2 กับตัวรองรับบน B lymphocyte นี้ทำให้มีการเพิ่มจำนวน และเพิ่มการเปลี่ยนแปลงของ B lymphocyte ซึ่งมีผลให้สร้างแอนติบอดีเพิ่มขึ้นด้วย IL-2 จึงอาจเรียกว่า B cell growth factor (BCGF) และ B cell differential factor (BCDF)^(11,18,19)

3 ผลต่อเซลล์ชนิดอื่น ๆ

IL-2 ช่วยเพิ่มจำนวนและเพิ่มความสามารถของ NK cell^(10,16,20,21)

IL-2 ช่วยเพิ่มจำนวนและเพิ่มความสามารถของ Lymphocyte activated killer cell (LAK)^(10,22)

การประยุกต์ทางคลินิก

Interleukin 2 มีความสำคัญอย่างมากในปฏิกิริยาภูมิคุ้มกันชนิดพึ่งเซลล์ จึงเป็นสารที่จะมีบทบาทเกี่ยวกับการติดเชื้อไวรัส และโรคมะเร็ง ปัจจุบันสามารถเตรียม IL-2 ได้โดยวิธี recombinant DNA จึงมีการศึกษาถึงบทบาทของ IL-2 กันอย่างกว้างขวาง การศึกษาในผู้ป่วยโรค AIDS พบว่าพลาสมาของผู้ป่วยสามารถยับยั้งการสร้าง IL-2 และลดการเพิ่มตัวรองรับ ของ IL-2 บน lymphocyte ด้วย⁽²³⁾ การศึกษา IL-2 ในผู้ป่วยโรค AIDS พบว่าทำให้ความผิดปกติทางระบบภูมิคุ้มกันบางประการกลับคืนสู่ปกติได้⁽²⁴⁾ การนำ IL-2 มาใช้ในผู้ป่วยโรค AIDS ยังไม่มีผลสรุปที่แน่นอน

นอกจากนี้การนำ IL-2 มาใช้รักษาผู้ป่วยที่ตรวจพบเชื้อไวรัสตับอักเสบบี พบว่าสามารถยับยั้งเชื้อไวรัสได้เฉพาะระหว่างที่ได้ IL-2 อยู่เท่านั้น⁽²⁵⁾ จึงยังไม่มีผลสรุปที่แน่นอนเช่นกัน การรักษาหนูที่เป็นมะเร็งซาร์โคมาของปอดโดยใช้ recombinant IL-2 ร่วมกับ lymphocyte activated killer cell (LAK)⁽²²⁾ หรือใช้ IL-2 ร่วมกับแอนติเจน

สกัดและยา cyclophosphamide⁽²⁶⁾ พบว่าได้ผลดี IL-2 สามารถเพิ่มจำนวน lymphocyte และเพิ่มความสามารถของ NK cell ของผู้ป่วยมะเร็งได้เช่นเดียวกับคนปกติ⁽²⁷⁾ เชื่อว่าการนำ IL-2 มาเพื่อรักษาโรคติดเชื้อไวรัสและโรคมะเร็งน่าจะได้ผลและมีประโยชน์มากในอนาคต

Interleukin 3 IL-3)

Synonyms : multi-colony-stimulating factor, colony-stimulating factor (CSF-2a), hematopoietic cell growth factor, mast cell growth factor, histamine producing cell stimulating factor, persisting cell growth factor, P cell stimulating factor, macrophage cell growth factor, burst promoting activity^(28,29,30)

คุณสมบัติ

เป็น Glycoprotein ซึ่งมีน้ำหนักโมเลกุลประมาณ 28,000 dalton⁽³¹⁾

IL-3 เป็น lymphokine สร้างโดย activated T lymphocyte^(30,31)

ผลทางชีวภาพ

จากการศึกษา IL-3 ในหนู พบว่า IL-3 สามารถกระตุ้นเอนไซม์ 20 α -steroid dehydrogenase และ

สามารถกระตุ้นให้เซลล์เพาะเลี้ยงของม้ามและตับสร้าง histamine เพิ่มขึ้นด้วย นอกจากนี้ยังทำให้เกิดการแบ่งเซลล์เพิ่มจำนวนเซลล์ต้นกำเนิดของเซลล์เม็ดเลือดต่าง ๆ เช่น เซลล์ของ monocyte, ของ granulocyte, ของ erythroid และ megakaryocyte^(28,30,32)

ปัจจุบันยังไม่ทราบถึงความสำคัญที่แท้จริงของ IL-3 ในทางคลินิก

สรุป

Interleukins มีบทบาทสำคัญอย่างมากในปฏิกิริยาภูมิคุ้มกัน ทำงานกันเป็นลำดับขั้น ช่วยเสริมปฏิกิริยาโต้ตอบของร่างกายต่อแอนติเจนหรือสิ่งแปลกปลอมต่าง ๆ interleukin 1 มีความสำคัญในการตอบสนองเฉียบพลัน (acute phase response) และ interleukin 2 เกี่ยวข้องกับการกำจัดเชื้อไวรัสและมะเร็ง การศึกษาค้นคว้าเกี่ยวกับ interleukins กำลังดำเนินไปอย่างกว้างขวางโดยหวังว่า interleukins จะสามารถนำมาประยุกต์ทางคลินิก เช่น ใช้ติดตามการดำเนินโรคในรายที่มีการตอบสนองเฉียบพลัน ใช้ในการรักษาผู้ป่วยโรคติดเชื้อไวรัสเช่นโรค AIDS และที่สำคัญที่สุดคือการรักษาโรคมะเร็ง ซึ่งน่าจะเป็นไปได้ในอนาคตอันใกล้

อ้างอิง

1. Aarden LA, Brunner TK, Cerottini JC, Oppenheim JJ, Dayer JM, Paetkau V, Plate J. Revised nomenclature for antigen-nonspecific T cell proliferation and helper factors. *J Immunol* 1979 Dec; 123(6) : 2928-2929
2. Nuki G, Duff GW. Interleukin 1. *Br J Rheumatol* 1985; Suppl 24 : 1-234
3. Billiau A, Opdenakker G, Van Damme J, De Ley M, Volckaert G. Van Beeumen J. Interleukin 1 : amino acid sequencing reveals microheterogeneity and relationship with an interferon-inducing monokine. *Immunol Today* 1985 Aug; 6(8) : 235-236
4. Dinarello CA. Interleukin-1 and the pathogenesis of the acute phase response. *N Engl J Med* 1984 Nov 29; 311(22) : 1413-1418
5. Fujiwara H, Kleinhenz ME, Wallis RS, Ellner JJ. Increased interleukin-1 production and monocyte suppressor cell activity associated with human Tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1986 Jan; 133(1) : 73-77
6. Florman AL. Interleukin 1 and monitoring of acute infections. *Pediatr Infect Dis* 1985 Sep-Oct; 4(5) : 450-452
7. Marh J. Interleukin 1. Genes and cloned. *Science* 1985 May 31; 228 (4703) 1076-1077
8. McCarthy DO, Kluger MJ, Vander AJ. Suppression of food intake during infection : is interleukin involved? *Am J Clin Nutr* 1985 Dec; 42 (6) : 1179-1182
9. Klasing KC. Effect of inflammatory agents and interleukin 1 on iron and zinc metabolism. *Am J Physiol* 1984 Nov; 247 (5) : R901-R904
10. Robb RJ. Interleukin 2 : the molecule and its function. *Immunol Today* 1984 Jul; 5 (7) : 203-209
11. Emmrich F, Moll H, Simon MM. Recombinant human interleukin 2 acts as a B cell growth and differentiation promoting factor. *Immunobiology* 1985 Feb; 169(1) : 97-102
12. Miedema F, Van Oostveen JW, Sauerwein RW, Terpstra FG, Garden LA. Induction

- of immunoglobulin synthesis by interleukin 2 is T4+/T8- cell dependent : a role for interleukin 2 in the pokeweed mitogen-driven system. *Eur J Immunol* 1985 Feb; 15 (2) : 107-112
13. Robb RJ. The suppressive effect of gangliosides upon IL 2-dependent proliferation as a function of inhibition of IL 2-receptor association. *J Immunol* 1986 Feb 1; 136(3) : 971-976
 14. Farrar WL, Anderson WB. Interleukin-2 stimulates association of protein kinase C with plasma membrane. *Nature* 1985 May 16; 315(6016) : 233-235
 15. Cheever MA, Grenberg PD, Irle C, Thompson JA, Urdal DL, Mochizuki DY. Interleukin 2 administered in vivo induces the growth of cultured T cells in vivo. *J Immunol* 1984 May; 132(5) : 2259-2265
 16. Trinchieri G, Perussia B. Immune interferon : a pleiotropic lymphokine with multiple effects. *Immunol Today* 1985 Apr; 6(4) : 131-136
 17. Colizzi V, Malkovsky M, Lang G, Asherson GL. In vitro activity of interleukin-2 : conversion of a stimulus causing unresponsiveness to a stimulus causing contact hypersensitivity by the injection of interleukin-2. *Immunology* 1985 Dec; 56(4) : 653-658
 18. Lowenthal JW, Zubler RH, Nabholz M, McDonald HR. Similarities between interleukin-2 receptor number and affinity on activated B and T lymphocytes. *Nature* 1985 Jun 20; 315 (6021) : 669-672
 19. Nakagawa T, Nakagawa N, Volkman DJ, Fauci AS. Sequential synergistic effect of interleukin 2 and interferon- (of the differentiation of a TAC-antigen positive B cell line. *J Immunol* 1986 Jan; 136 (1) : 164-168
 20. Brooks CG, Urdal DL, Henney CH. Lymphokine-driven "Differentiation" of cytotoxic T-cell clones into cells with NK-like specificity : correlations with display of membrane macromolecules. *Immunol Rev* 1983; 72 : 43-72
 21. Teh H, Yu M. Activation of nonspecific killer cells by interleukin 2-containing supernatants. *J Immunol* 1983 Oct; 131(4) : 1827-1833
 22. Mule JJ, Shu S, Rosenberg SA. Anti-tumor efficacy of lymphokine activated killer cells and recombinant interleukin 2 in vivo. *J Immunol* 1985 Jul; 135(1) : 646-652
 23. Farmer JL, Gottlieb AA, Nishihara T. Inhibition of interleukin 2 production and expression of the interleukin 2 receptor by plasma from Acquired Immunodeficiency Syndrome patients. *Clin Immunol Immunopath* 1986 Feb; 38(2) : 235-243
 24. Mitchell WM. Clinical trials of Interleukin-2 in the Acquired Immune Deficiency Syndrome : warning to autopsy prosectors and other health care professionals. *Hum Pathol* 1985 Jan; 16(1) : 97-98
 25. Sakagami Y. recombinant interleukin-2 in HBeAg positive chronic hepatitis. *Asian Pacific Congress on Hepatology*, 1986 Jan 11, Singapore. (abstract)
 26. Kahan BD, Nomi S, Pellis NR. Specific chemioimmunotherapy in tumorbearing mice with extraced antigen, cyclophosphamide, and intrasplenic administration of interleukin-2. *Cancer* 1986 Feb 1; 57 (3) : 477-483
 27. Wanebo HJ, Pace R, Hargett S, Katz D, Sando J. Production of and response to interleukin-2 peripheral blood lymphocytes of cancer patients. *Cancer* 1986 Feb 1; 57 (3) : 656-662
 28. Conlon PJ, Luk KH, Park LS, Morch CJ, Hopp TP. Generation of anti-peptide monoclonal antibodies which recognize mature CSF-2a (IL3) protein. *J Immunol* 1985 Jul; 135(1) : 328-332
 29. Farrer WL, Thomas TP, Anderson WB. Altered cytosol/membrane enzyme redistribution on interleukin-3 activation of protein kinase C/● *Nature* 1985 May 16; 315 (6016) : 235-237
 30. Miyatake S, Yokota T, Lee F, Arai K. Structure of the chromosomal gene for murine interleukin 3. *Proc Nutl Acad Sci USA* 1985 Jan; 82 (1) : 316-320
 31. Ihle JN, Keller J, Oroszlan S, Henderson LE, Copeland TD, Fitch F. Biological properties of homogenous interleukin 3. *J Immunol* 1983 Jan; 131(1) : 282-287
 32. Palacios R, Henson G, Steinmetz M, McKern JP. Interleukin-3 supports growth of mouse pre-B-cell clones in vitro. *Nature* 1984 May 10; 309 5964 : 126-131