

Las Células β del Páncreas y Citocinas

EUGENIO AGUILAR PARADA*
MERCEDES RABAGO VELASCO*
EDNA GARCIA VELA**
REBECA RAMOS AVILA*
ELIZABETH MRAVKO MALDONADO*

En la década pasada el estudio de las interleucinas y de los interferones ha progresado de la descripción funcional a un entendimiento detallado de la estructura bioquímica. La capacidad que poseen estos factores de crecimiento para actuar directamente a través de mecanismos inmunes sobre la célula β del páncreas, y de afectar in vitro e in vivo su morfología y función, indican que estos factores pueden participar en la patogénesis y prevención de la diabetes mellitus insulino-dependiente y que la relación entre estas citocinas -constitutiva, basal o estimulada- puede ser útil en la predicción del desarrollo de la diabetes mellitus.

CLAVES: Interleucinas 1 y 6, Interferón gama, Factor de Necrosis Tumoral, Diabetes Mellitus

SUMMARY

Over the past decade the study of Interleukins and Interferons has advanced from functional descriptions to detailed structural understanding. The ability of these growth factors to act, directly or through immune mechanisms on the pancreatic β -cell and to affect in vitro and in vivo both its morphology and physiology, indicate that they may play a role in the pathogenesis and prevention of insulin-dependent diabetes mellitus. Also, the relation between these cytokines-constitutive or upon stimulation maybe useful to predict the development of diabetes mellitus.

KEY WORDS: Interleukins 1 and 6, Gamma-interferon, Tumor Necrosis Factor, Insulin-Dependent Diabetes Mellitus.

Introducción

Aunque los islotes de Langerhans continúan rodeados de un mar de misterio, sobre los vórtices de información reciente giran dos conceptos fundamentales: 1) Que las citocinas, principalmente la interleucina 6 (IL-6), la interleucina 1 (IL-1), el Factor de Necrosis Tumoral (FNT), y el interferón gamma (IFN- γ) afectan directamente la función y estructura de los islotes de Langerhans

y 2) Que indirectamente, a través de mecanismos inmunes, participan en el proceso implicado en la inmunopatogénesis de la diabetes mellitus insulino-dependiente (DMID).

Antes de describir los efectos de las citocinas sobre las células β , debe mencionarse que éstos son tan dinámicos y específicos, que las variaciones en las respuestas y actividad de las citocinas obtenidas de diferentes especies animales, deben ser escrupulosamente consideradas. En

* Laboratorio de Patología Experimental, Sección de Patología Endócrina, Investigación Biomédica, Centro Médico Nacional Siglo XXI. IMSS.

** Servicio de Hematología, Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI. IMSS.

cualto a las respuestas de las células β que evidencian los efectos de las citocinas se incluyen:

- a) La acumulación de insulina en el medio de cultivo.
- b) La liberación de insulina estimulada con glucosa.
- c) El contenido intracelular de insulina.
- d) La biosíntesis de pro-insulina.

La IL-6, en los cultivos de islotes de rata y ratón, aumenta la acumulación de insulina en el medio sin alterar el contenido celular de insulina ni la biosíntesis de pro-insulina.¹² En contraste, la IL-1 produce efectos fisiológicos severos que afectan todos los parámetros mencionados relacionados con la fisiología de las células β . El FNT inhibe la liberación de insulina estimulada con glucosa y disminuye el contenido celular de insulina.³⁴

Basados en el grado de destrucción causado por estas citocinas, el efecto puede clasificarse como ausente para la IL-6.³ Dependiendo de la dosis y duración de exposición a la IL-1, la lesión puede ser mínima, transitoria, fundamentalmente confinada a los lisosomas, o severa e irreversible.⁵⁻¹¹ El FNT, en sinergismo con el IFN- γ , fuerza, hasta los límites, la integridad funcional y estructural de la célula β .³⁴ Por lo anterior podría inferirse que la IL-1 por sí misma, y las toxicidades gemelas del FNT y del IFN- γ destruyen directamente la célula β .

Las posibilidades espaciales de los efectos de las citocinas se expresan más allá de los límites de las células β e incluyen al estroma endometrial humano. *In vitro*, este tejido también responde a esas citocinas produciendo IL-6. Subsecuentemente, esta citocina es transportada al epitelio suprayacente en donde actúa inhibiendo su proliferación. A este nivel, la hormona estradiol 17- β suprime los efectos de la IL-1, IFN- γ y FNT y en esta forma abate la inhibición directa, no inmune, impuesta por la IL-6.¹²

Las células endoteliales responden a la IL-1 produciendo IL-6.¹³ Más aún, algunas líneas de células tumorales son destruidas por la IL-6.

En este proceso autócrino las células que expresan receptores a la IL-1 producen IL-6 en respuesta a la IL-1, y lisis celular. Cuando no expresan esos receptores, las células son destruidas al exponerlas directamente a la IL-6 exógena.¹⁴ Las células β aisladas también expresan el otro componente requerido en la lesión celular: los receptores a la IL-1. Estos, que se han identificado en las células β normales¹⁵ y en las de un paciente con DMID¹⁶ capacitan a la IL-1 para discernir la individualidad elemental de estas células así promoviendo el ensamblaje bioquímico para la síntesis de IL-6 y la consecuente desintegración celular.

Si se desea obtener grandes lecciones de fuentes minúsculas, las células β expresan con elocuencia que la

quietud puede ser el secreto de la supervivencia; una declinación paralela de la citotoxicidad y de los niveles de IL-1 así como de la actividad celular, resulta del efecto inhibidor de un análogo de la somatostatina de acción prolongada.¹⁷ En contraste, la glucosa y el calcio, al activar las células β , *in vitro*, aumentan el vigor de la agresión de la IL-1.^{11,18}

La misma evidencia en otro tejido: el epitelio tiroideo, en respuesta al efecto de la hormona estimulante de la tiroides (HET) y del IFN- γ , se torna más susceptible al impacto del FNT.¹⁹ La incógnita es, si en este sitio la IL-6 actúa como mediadora de la agresión. ¿Es la exocitosis promotora de la muerte celular? En el sistema exocitótico atípico de las glándulas paratiroides (la hipercalcemia inhibe la exocitosis) puede encontrarse el contraste iluminador: la hipocalcemia al aumentar la exocitosis puede predisponer a la lisis celular directa o autoinmune.

Los datos anteriores generan la hipótesis que la excitación de la célula beta, producida por la IL-6, la glucosa, o el calcio, contenidos en el microambiente celular, acentúa los efectos nocivos de las citocinas. Y que la acumulación o la expresión exagerada de IL-6 dentro de la célula β , genéticamente sentenciada, podría ser uno de los múltiples factores locales que comprimen su integridad. O la manifestación póstuma más que la causa; la IL-6 nace cuando la célula β expira; puede ser también el ejecutor de la IL-1, del FNT y del IFN- γ .

Pareciera que las células β reciben el mensaje genético de su futura tragedia y las citocinas, directamente, o a través de mecanismos inmunes, perpetran la profecía. Pero otros agentes, como los esteroides gonadales, afectan los niveles locales y circulares de IL-1^{20,21} IL-6¹² y pueden azuzar los impulsos gladiadores de las citocinas. Así, la ratona no obesa diabética (NOD) es más susceptible a la diabetes clínica que su género opuesto.²²

Probablemente los efectos dependientes de la IL-6 no están limitados al microcosmos autócrino-parácrino; se transportan en el volumen sistémico y en esta forma pueden también modular la fisiología de las células β . La administración sistémica del FNT a ratones normales o portadores de tumores aumenta los niveles circulares de IL-6.²³ El ratón DBA/2 responde a la administración intravenosa de 145-2C11 (anticuerpos monoclonales antiCD3 mAb) con aumento marcado del FNT sérico, un inductor de IL-6. En este contexto, el desarrollo de hipoglucemia consecutiva a la administración de 145-2C11²⁴ permite pensar que la elevada secreción de insulina es la respuesta a la IL-6 endógena estimulada por este anticuerpo.²⁵ Algunos ejemplos clínicos pueden también citarse. La administración sistémica del FNT a pacientes

con cáncer²⁶ o de lipopolisacáridos a sujetos normales,²⁷ aumenta los niveles circulantes de IL-6. Concentraciones altas de IL-6²⁸ y del FNT²⁹ en plasma de pacientes infectados con HIV se han demostrado recientemente. Durante los episodios de rechazo agudo, los niveles circulantes de IL-6 también se han encontrado elevados.³⁰ Este incremento, al aumentar el aporte de IL-6 a las células β , puede estimular el crecimiento, los requerimientos metabólicos, el gasto de energía química y la liberación de insulina.^{1,2} En estas situaciones sería interesante estudiar la morfología, función y sensibilidad de las células β a diferentes tóxicos. En los pacientes con carcinoma de endometrio se ha demostrado hiperplasia de los islotes.³¹ Como el endometrio es una fuente potencial de IL-6,¹² en dichos pacientes sería conveniente correlacionar esos parámetros con los niveles circulantes de IL-6. La demostración de valores elevados de esta citocina llenaría un espacio conceptual y cerraría un círculo vicioso: hiperinsulinemia-luteinización del estroma-ovárico-carcinoma endometrial.³²

En pacientes con mieloma múltiple los niveles constitutivos, basales, de IL-6³³ e IL-1³⁴ se encuentran elevados. Con este antecedente estudiamos diez pacientes con mieloma múltiple. Previa preparación con dieta alta en carbohidratos se estudió la respuesta de la glucemia y de la insulina circulantes a la administración oral de 75 g de glucosa. Los niveles basales, y a los 60, 120 y 180 minutos de glucosa e insulina no fueron estadísticamente diferentes a los obtenidos en sujetos normales.

La inmunopatología se revela en la mortaja de células mononucleares característica de la insulinitis. Nuevamente, la IL-6 parece ser el disparo que inicia la demolición, y a través de los múltiples epónimos, orígenes y efectos de esta citocina puede evidenciarse la pleiotropía inmune en todo su esplendor. Se le ha denominado IFN- β /IL-6, factor de diferenciación de las células β , proteína 26 kDa, factor de crecimiento autócrino de las células del mieloma humano, etc. La sintetizan los monocitos activos,³⁵ los linfocitos B y T,³⁶ los fibroblastos,³⁷ las células endoteliales,³⁸ el estroma endometrial humano,¹² y diversas líneas celulares malignas y benignas.³⁹ La IL-6 modera el crecimiento de los linfocitos B³⁹ y T⁴⁰, es una activadora de los linfocitos B (producción de anticuerpos)⁴¹ y contribuye en la diferenciación de los linfocitos T (transformación en células citotóxicas).⁴² También estimula la actividad citotóxica de las células K.⁴³ Estos efectos, así como la capacidad inductora del IFN- γ y del FNT sobre las células β murinas para producir IL-1,¹ convierten al sistema inmune en adversario de las células β .

Los mecanismos irénicos, pacificadores, que previe-

nen los efectos nocivos de las citocinas destructoras del islote, brindan mayor elocuencia a la fisiopatología. Recientemente, Satoh y col.⁴⁴ en un ejercicio de imaginación luminosa demostraron, en la ratona no obesa, diabética (NOD), que la disminución sistémica del FNT desata el conflicto inmunológico en las células β y que la inyección intraperitoneal del FNT recombinante inhibe el desarrollo de DMID. En estos animales se demostró una deficiente producción endógena del FNT estimulado con OK-432 o IFN- γ murino y lipopolisacáridos. Estos hallazgos, pobremente anticipados por la teoría, son similares a los reportados por Jacob y col.⁴⁵ en el mismo modelo experimental. En este estudio se demostró que la IL-1 también previene el desarrollo de DMID, y que el FNT, *in vivo*, es incapaz de inducir la expresión de moléculas clase II (antígenos Ia) en las células β del páncreas. Estos estudios no analizan la participación de la IL-6 en la patogénesis de la DMID.

La demostración del poder preventivo que la IL-1 posee *in vivo*, es relevante en la interpretación de los efectos del FNT puesto que *in vitro* la IL-1 estimula la liberación de IL-6 en las células β .⁴⁶ Más aún, en los macrófagos el FNT libera IL-1.⁴⁷ Además, la IL-1 administrada *in vivo* a ratones normales actúa como inmunosupresora⁴⁸ y en la rata sensible a la diabetes (BB) las dosis bajas de IL-1 reducen la frecuencia de DMID⁴⁹ probablemente a través de la disminución del ataque inmune sobre las células β ; o al obstaculizar la captación de calcio producida por la glucosa⁵⁰ la IL-1 modera su propia citotoxicidad. Es interesante mencionar que en un modelo de diabetes experimental (rata BB) la IL-2 desencadena, *in vivo*, respuestas inmunopatológicas locales que culminan en la destrucción de las células β .⁵¹ En lo referente al FNT, la estimulación de las células β con esta citocina altera la expresión celular de los determinantes inmunes (inducción de antígenos MHC I)¹ que pueden crear una coraza vigorosa, aunque hipotética, con células CD8+T. A este respecto, la demostración que la relación CD4/CD8 se encuentra aumentada en pacientes con DMID⁵² y en la rata BB,^{53,54} plantea una posibilidad excitante: que la relación pueda restaurarse con la administración sistémica de IL-1 o FNT. Este último, por su capacidad de inhibir la citotoxicidad de las células T,⁵⁵ teóricamente es capaz de ahogar el impacto destructor de las citocinas sobre las células β .

El IFN- γ inhibe la proliferación de las células epiteliales malignas del endometrio y simultáneamente induce la expresión de moléculas HLA-DR.⁵⁶ Es interesante la observación que los fibroblastos de la sinovial y los macrófagos activados con esta citocina, adquieren la

capacidad de expresar el mismo antígeno^{57,58} y aquellos agentes represores de esta respuesta (la misma IL-1,⁵⁷ macroglubulina a-2 desnaturalizada,⁵⁸ y las prostaglandinas E⁵⁹ deben ser considerados como inmunosupresores. La hipótesis es que la IL-1, al inhibir la expresión aberrante de las moléculas HLA-DR presentes en la superficie de las células β normales¹⁵ y en las de un paciente con DMID,¹⁶ previene la inauguración de los devastadores rituales inmunológicos que preceden a la desintegración celular. Es probable que la ciclosporina A actúe a este nivel inhibiendo la expresión del antígeno Ia⁶⁰ y por lo tanto, amortiguando el ataque de las células T sobre las células β . La capacidad de esta droga para alterar la síntesis y actividad de la IL-6 y del FNT^{38,61,62} le confiere un importante valor heurístico.

Las paradojas nacen al conjugarse, en los vacíos conceptuales, la elucidación y la extrapolación. Estos procesos indispensables en el desarrollo de la ciencia representan un viaje productivo de lo simbólico a lo específico. Una de las paradojas evidentes en los conceptos expuestos es que el FNT y la IL-1, *in vitro*, destruyen, pero *in vivo* protegen la integridad de las células β . En este contexto, es de particular interés que en las células HeLa 21 el FNT aumenta la concentración intracelular de IL-6 y que el IFN- γ , al inhibir la síntesis de la IL-6, exacerba el poder citotóxico del FNT.³⁸ Lo anterior indica que la IL-6 puede prevenir la autoagresión al inhibir la citotoxicidad del FNT. Esta secuencia autócrina transplantada a la célula β , puede ser un mecanismo sutil desplegado por la naturaleza para atenuar el sufrimiento de esas células. Sin embargo, el IFN- γ , al inhibir la síntesis de IL-6, antagoniza la capacidad balsámica de la IL-6 y, por lo tanto, puede actuar a este nivel incrementando la toxicidad del FNT.³⁸ Como se mencionó anteriormente, las células β responden al IFN- γ y al FNT³ así como a la IL-1⁴⁶ en la misma forma que los fibroblastos: con la producción de IL-6. La IL-6, en reciprocidad, inhibe el crecimiento de los fibroblastos inducido por el FNT.⁶³ Este mecanismo de retroalimentación negativa exhibe a la IL-6 como un regulador autócrino. Por lo tanto, si las células β , o células de territorios más distantes, responde en la misma forma, se podrían explicar los niveles circulantes disminuidos del FNT y la destrucción inmune de las células β en el ratón NOD.

La evidencia no se opone a la idea de que la corrección del defecto del FNT restaura los niveles o efectos de la IL-6 a la normalidad, con la consecuente preservación de la función de las células β .

La medición simultánea de los niveles circulantes, autócrinos y parácrinos de IL-6, del FNT y de insulina en animales normales y diabéticos, podría determinar si una

relación anormal entre estas citocinas (IL-6/FNT) es un índice pronóstico de sensibilidad a la diabetes mellitus.

Referencias

- Campbell LI, Cutri A, Wilson A, Harrison LC. Evidence for IL-6 production by and effects on the pancreatic β -cell. *J Immunol* 1989;143:118.
- Sandler S, Bendtzen K, Eisirik DL, Welsh M. Interleukin-6 affects insulin secretion and glucose metabolism of rat pancreatic islets *in vitro*. *Endocrinology* 1990;126:1288.
- Punkel C, Baquerizo H, Rabinovitch A. Destruction of rat islet cell monolayers by cytokines. Synergistic interactions of interferon- γ , tumor necrosis factor, lymphotoxin, and interleukin-1. *Diabetes* 1988;37:133.
- Campbell LI, Iscaro A, Harrison LC. IFN- γ and tumor necrosis factor- α . Cytotoxicity to murine islets of Langerhans. *J Immunol* 1988;141:2325.
- Sandler S, Bendtzen K, Hakan Borg LA, Eirik DL, Strandell E, Welsh N. Studies on the mechanism causing inhibition of insulin secretion in rat pancreatic islets exposed to human interleukin-1 indicate perturbation in the mitochondrial function. *Endocrinology* 1989;124:1492.
- Eizirik DL, Sandler S, Hallberg A, Bendtzen K, Sener A, Malaisse WJ. Differential sensitivity to β -cell secretagogues in cultured rat pancreatic islets exposed to human interleukin-1B. *Endocrinology* 1989;125:725.
- Hansen BS, Nielsen JH, Linde S y col. Effect of interleukin-1 on the biosynthesis of proinsulin and insulin, in isolated rat pancreatic islets. *Biomed Biochem Acta* 1988; 47: 305.
- Spinas GA, Mandrup-Poulsen T, Molvig J y col. Low concentrations of interleukin-1 stimulate and high concentrations inhibit insulin release from isolated rat islets of Langerhans. *Acta Endocrinol* 1986; 113: 551.
- Mandrup-Poulsen T, Bendtzen K, Nerup J, Dinarello CA, Svenson M, Nielsen JH. Affinity-purified human interleukin-1 is cytotoxic to isolated islets of Langerhans. *Diabetologia* 1986;29:63.
- Bendtzen K, Mandrup-Poulsen T, Nerup J, Nielsen JH, Dinarello CA, Svenson M. Cytotoxicity of human pl-7 interleukin-1 for pancreatic islets of Langerhans. *Science* 1986;232:1545.
- Zawalich WS, Zawalich KC, Rasmussen H. Interleukin-1 exerts glucose-dependent stimulatory and inhibitory effects on islet cell phosphoinositide hydrolysis and insulin secretion. *Endocrinology* 1989; 124: 2350.
- Tabibzadeh SS, Santhanam U, Sehgal PB, May LT. Cytokine-induced production of IFN- β 2/IL-6 by freshly explanted human endometrial stromal cells. Modulation by estradiol-17 β . *J Immunol* 1989;142:3134.
- Sironi M, Breviaro F, Proserpio P. IL-1 stimulates IL-6 production in endothelial cells. *J Immunol* 1989;143:549.
- Morinaga Y, Susuki H, Takatsuki F y col. Contribution of IL-6 to the antiproliferative effect of IL-1 and tumor necrosis factor on tumor cell lines. *J Immunol* 1989;143:3538.

15. Hammonds P, Beggs M, Beresford G, Espinal J, Clarke J, Mertz RJ. Insulin-secreting β -cells possess specific receptors for interleukin-1 β . *FEBS Lett* 1990;261:97.
16. Botazzo GF, Dean BM, McNally JM, MacKay EH, Swirlt PGF, Gamble DR. *In situ* characterization of autoimmune phenomena and expression of HLA molecule in the pancreas in diabetic insulinitis. *N Engl J Med* 1985;313:353.
17. Palmer JP, Helqvist S, Spinas GA y col. Interaction of β -cell activity and IL-1 concentration and exposure time in isolated rat islets of Langerhans. *Diabetes* 1989;38:1211.
18. Helqvist S, Bouchelouche P, Andersen HU, Nerup J. Modulation of calcium flux influences interleukin-1 β effects on insulin release from isolated islets of Langerhans. *Acta Endocrinol* 1989;121:447.
19. Taverne J, Rayner DC, Van der Meide PH, Lydyard PM, Bidey SP, Cooke A. Cytotoxicity of tumor necrosis factor for thyroid epithelial cells and its regulation by interferon- γ . *J Immunol* 1987;137:1855.
20. Tabibzadeh S, Kaffka KL, Styaswaroop PG, Kilian PL. Interleukin-1 (IL-1) regulation of human endometrial function: presence of IL-1 receptor correlates with IL-1 stimulated prostaglandin E₂ production. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;70:1000.
21. Cannon JG, Dinarello CA. Increased plasma interleukin-1 activity in men after ovulation. *Science* 1985;227:1247.
22. Makino S, Kunimoto K, Muraoka Y, Katagiri K. Effect of castration on the appearance of diabetes in NOD mouse. *Exp Anim (Tokyo)* 1981;30:137.
23. McIntosh JK, Jablons DM, Mule JJ y col. In vivo induction of IL-6 by administration of exogenous cytokines and detection of de novo serum levels of IL-6 in tumor-bearing mice. *J Immunol* 1989;143:162.
24. Alegre M, Vandenabeele P, Flamand V y col. Hypothermia and hypoglycemia induced by anti-CD3 monoclonal antibody in mice: Role of tumor necrosis factor. *Eur J Immunol* 1990;20:707.
25. Abramowicz D, Leo O, Alegre M y col. 7th International Congress of Immunology Berlin 1989; abstract 125-1.
26. Jablons DM, Mule JJ, McIntosh JK y col. IL-6/IFN- γ 2 as a circulating hormone. Induction by cytokine administration in humans. *J Immunol* 1989;142:1542.
27. Fong Y, Moldawer LL, Marano M y col. Endotoxemia elicits increase circulating β 2-IFN/IL-6 in man. *J Immunol* 1989;142:2321.
28. Breen EC, Rezaei AR, Nakjima K y col. Infection with HIV is associated with elevated IL-6 levels and production. *J Immunol* 1990;144:480.
29. Lahdevirta J, Maury CP, Teppo AM, Repo H. Elevated levels of circulating cachectin/tumor necrosis factor in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Med* 1988;85:289.
30. van Oers MHJ, van der Heyden AAP, Aarden LA. Interleukin-6 (IL-6) in serum and urine of renal transplant recipients. *Clin Exp Immunol* 1988;71:314.
31. Sommers SC, Meissner WA. Endocrine abnormalities accompanying human endometrial cancer. *Cancer* 1957;10:516.
32. Nagamani M, Hannigan EV, van Dinh T, Stuart CA. Hyperinsulinemia and stromal luteinization of the ovaries in postmenopausal women with endometrial cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;67:144.
33. Bataille R, Jordan M, Zhang XG, Klein B. Serum levels of interleukin-6, a potent myeloma cell growth factor, as a reflect of disease severity in plasma cell dyscrasia. *J Clin Invest* 1989;84:2008.
34. Yamamoto I, Kawano M, Sone T y col. Production of interleukin-1 β , a potent bone-resorbing cytokine, by cultured human myeloma cells. *Cancer Res* 1989;49:4242.
35. Tosato G, Seamon KG, Goldman ND y col. Identification of a monocyte-derived human β cell growth factor as interferon- β 2 (BSF-2, IL-6). *Science* 1988;239:502.
36. Muraguchi A, Kishimoto T, Miki Y y col. T cell replacing factor-(TRF) induced IgG secretion in a human B blastoid cell line and demonstration of acceptors for TRF. *J Immunol* 1981;127:412.
37. Katz Y, Strunk RC. IL-1 and tumor necrosis factor. Similarities and differences in stimulation of expression of alternative pathway of complement and IFN- β 2/IL-6 genes in human fibroblasts. *J Immunol* 1989;142:3862.
38. Defilippi P, Poupart P, Tavernier J, Fiers W, Content J. Induction and regulation of pRNA encoding 26-kDa protein in human cell lines treated with recombinant human tumor necrosis factor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987;84:4557.
39. Tosato G, Gerrard TL, Goldman NG, Pike SE. Stimulation of EBV-activated human β cells by monocytes and monocyte products. Role of IFN- β 2/B cell stimulatory factor 2/IL-6. *J Immunol* 1988;140:4329.
40. Tosato G, Pike SE. Interferon- β 2/Interleukin-6 is a costimulant for human T lymphocytes. *J Immunol* 1988;141:1556.
41. Hirano T, Yasukawa K, Hatada H y col. Complementary DNA for a novel human interleukin (BSF-2) that induces B lymphocytes to produce immunoglobulin. *Nature* 1986;324:73.
42. Takai Y, Wong GG, Clark SC, Burakoff SJ, Herrmann SH. B cell stimulatory factor-2 is involved in the differentiation of cytotoxic T lymphocytes. *J Immunol* 1988;140:508.
43. Luger BA, Krutman J, Kirnbauer R y col. IFN- β 2/IL-6 augments the activity of human natural killer cells. *J Immunol* 1989;143:1206.
44. Satoh J, Seino H, Abo T y col. Recombinant human tumor necrosis factor suppresses autoimmune diabetes in nonobese diabetic mice. *J Clin Invest* 1989;84:1345.
45. Jacob CO, Aiso S, Michie SA, McDavitt HO, Acha-Orbea H. Prevention of diabetes in nonobese diabetic mice by tumor necrosis factor (TNF): Similarities between TNF and interleukin-1. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990;87:968.
46. Bendtzen K, Buschard K, Diamant M, Horn T, Svenson M and the Thyroid Cell Group. Possible role of IL-1, TNF and IL-6 in insulin-dependent diabetes mellitus and autoimmune thyroid disease. *Lymphokine Res* 1989;8:335.
47. Bachwich PR, Chensue SW, Larrick JW, Kunkel SL. Tumor necrosis factor stimulates interleukin-1 and prostaglandin E₂ production in resting macrophages.

- Biochem Biophys Res Commun 1986;136:96.
48. Morrissey PJ, Charrier K, Alpert A, Bressler L. *In vivo* administration of IL-1 induces thymic hypoplasia and increased levels of serum corticosterone. J Immunol 1988; 141:1456.
 49. Wilson BA, Jacobs C, Baker P y col. IL-1 modulation of spontaneous autoimmune diabetes and thyroiditis in the BB rat. J Immunol 1990;144:3784.
 50. Wolf BA, Hughes JH, Florholmen J, Turk J, McDaniel ML. Interleukin-1 inhibits glucose-induced Ca^{2+} uptake by islets of Langerhans. FEBS Lett 1989;248:35.
 51. Kolb H, Zielasek J, Treichel U, Freytag G, Wrann M, Kiesel U. Recombinant interleukin-2 enhances spontaneous insulin-dependent diabetes in BB rats. Eur J Immunol 1986;16: 209.
 52. Johnson C, Alviggi L, Millward BA, Leslie RDG, Pyke DA, Vergani D. The association between T lymphocyte subsets and IDDM: a study in identical twins. Diabetologia 1986; 29:554A.
 53. Plamondon C, Kottis V, Brideau C, Métroz-Dayer MD, Poussier P. Abnormal thymocyte maturation in spontaneously diabetic BB rats involves the deletion of CD8⁺ cell. J Immunol 1990;144:923.
 54. Woda BA, Like AA, Padden C, McFadden ML. Deficiency of phenotypic cytotoxic suppressor T lymphocytes in the BB/W rat. J Immunol 1986;136:856.
 55. Gordon C, Wofsy D. Effects of recombinant human tumor necrosis factor- on immune function. J Immunol 1990; 144:1753.
 56. Tabibzadeh SS, Satyaswaroop PG, Rao PN. Antiproliferative effect of interferon- in human endometrial epithelial cells *in vitro*. Potential local growth modulatory role in endometrium. J Clin Endocrinol Metab 1988;67:131.
 57. Johnson WJ, Kelly A, Connor JR, Dalton BJ, Meunier PC. Inhibition of IFN- induced Ia antigen expression on synovial fibroblasts by IL-1. J Immunol 1989;143:1614.
 58. Roche PA, Hoffman MR, Pizzo SV. Effect of interferon- and human 2-macroglobulin on peritoneal macrophage morphology and Ia antigen expression. Biochem Biophys Acta 1990;1051:166.
 59. Snyder DS, Beller DJ, Unanue ER. Prostaglandins modulate macrophage Ia expression. Nature 1982;299:163.
 60. Bernard DJ, Maurizis JC, Chassagne J y col. Effects of cyclosporine A on Ia antigen expression in N-nitroso-N-methylurea-induced rat mammary tumors. Cancer Res 1990; 50:3301.
 61. Nguyen DT, Eskandari MD, deForge LE y col. Cyclosporin A modulation of tumor necrosis factor gene expression and effects *in vitro* and *in vivo*. J Immunol 1990;144:3822.
 62. Burd PR, Rogers HW, Gordon JR y col. Interleukin 3-dependent and independent mast cells stimulated with IgE and antigen express multiple cytokines. J Exp Med 1989; 170:245.
 63. Kohase M, Henriksen-DeStefano D, May LT, Wilcek J, Sehgal PB. Induction of B 2-interferon by tumor necrosis factor: A homeostatic mechanism in the control of cell proliferation. Cell 1986;45:659.

