

Επίπεδα φλεγμονωδών κυτταροκινών σε ενήλικες ασθενείς με κυστική ίνωση

ΣΚΟΠΟΣ Η χρόνια φλεγμονή των αεραγωγών και οι συχνές λοιμώξεις του αναπνευστικού είναι τα κύρια χαρακτηριστικά της κυστικής ίνωσης (ΚΙ). Σκοπός της εργασίας αυτής ήταν ο προσδιορισμός των επιπέδων των φλεγμονωδών κυτταροκινών (TNFα, IL-1β, IL-6, IL-8) στον ορό ενήλικων ασθενών με ΚΙ και υγιών μαρτύρων, καθώς και η διερεύνηση της συσχέτισης των επιπέδων των φλεγμονωδών κυτταροκινών με τη βαρύτητα της νόσου, όπως αυτή εκτιμάται με τον FEV₁ και το Schwachman score. **ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΣ** Μελετήθηκαν 19 ασθενείς με ΚΙ (10 άνδρες/9 γυναίκες, ηλικίας 23±12 ετών) και 11 υγιείς μάρτυρες (3 άνδρες/8 γυναίκες, ηλικίας 30±4 ετών). Τα επίπεδα των φλεγμονωδών κυτταροκινών μετρήθηκαν με μέθοδο ELISA υψηλής ευαισθησίας. Η εκτίμηση της βαρύτητας της νόσου έγινε με τον FEV₁ και το Schwachman score. **ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ** Τα επίπεδα των φλεγμονωδών κυτταροκινών στους ασθενείς με ΚΙ βρέθηκαν στατιστικώς σημαντικά υψηλότερα σε σχέση με εκείνα των υγιών μαρτύρων και, συγκεκριμένα, TNFα: 4,0±1,8 (pg/mL) έναντι 1,7±0,9 (pg/mL), P<0,006, IL-1β: 0,5±0,9 (pg/mL) έναντι 0,2±0,1 (pg/mL), P=ns, IL-6: 3,4±3,1 (pg/mL) έναντι 0,9±0,8 (pg/mL), P<0,003, IL-8: 5,5±4,7 (pg/mL) έναντι 2,6±0,5 (pg/mL), P<0,029, αντιστοίχως. Τα επίπεδα της IL-6 ήταν στατιστικώς σημαντικά υψηλότερα στους ασθενείς που ήταν αποικισμένοι με ψευδομόναδα σε σχέση με τους μη αποικισμένους (4,9±3,3 έναντι 1,4±1,5, P<0,009). Οι υπόλοιπες κυτταροκίνες (TNFα, IL-1β, IL-8) δεν διέφεραν στους ασθενείς με και χωρίς αποικισμό με ψευδομόναδα. Επίσης, δεν διαπιστώθηκε στατιστικώς σημαντική συσχέτιση των επιπέδων των φλεγμονωδών κυτταροκινών και των δεικτών βαρύτητας της νόσου (FEV₁, Schwachman score). **ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ** Τα ευρήματα είναι ενδεικτικά της παρουσίας της φλεγμονής σε κάθε φάση στην εξελικτική πορεία της νόσου.

Η κυστική ίνωση (ΚΙ) είναι η πιο συχνή κληρονομική νόσος της λευκής φυλής. Το γονίδιο της κυστικής ίνωσης ανακαλύφθηκε το 1989 και ανευρίσκεται στο μακρό τμήμα του χρωμοσώματος 7.¹ Η πρωτεΐνη, που κωδικοποιείται από το γονίδιο, ονομάζεται CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) και αποτελεί δίαυλο ιόντων κλωρίου, του οποίου η λειτουργία είναι ιδιαίτερα πολύπλοκη και δεν έχει ακόμη πλήρως διερευνηθεί.² Η κύρια ανωμαλία συνίσταται σε διαταραχή της διαπερατότητας της κυτταρικής μεμβράνης

στο κλώριο, με αποτέλεσμα την αφυδάτωση των εκκρίσεων, η οποία στο επίπεδο των αεραγωγών προκαλεί μείωση της βλεννοκροσσωτικής κάθαρσης, λοιμώξεις και βρογχεκτασίες. Αν και η απόφραξη των αεραγωγών και η λοίμωξη αποτελούν μείζονες παθογενετικούς παράγοντες, σήμερα πιστεύεται ότι η φλεγμονή είναι ο πλέον σημαντικός.³ Τόσο η φλεγμονή όσο και η λοίμωξη ενέχονται στη μείωση των λειτουργικών παραμέτρων της αναπνοής, τη βαρύτητα και την εξελικτική πορεία της νόσου, που τελικά καθορίζουν την επιβίωση των ασθενών

Α. Παπαμιχαήλπουλος,¹
Σ. Νανάς,²
Ε. Πούλιου,¹
Γ. Περπάτη,¹
Ειρ. Μαύρου,²
Ε. Παπά,³
Ι. Οικονομίδου,³
Κ. Καρμανιώλης,¹
Χ. Ρούσσος²

¹Ιατρείο Κυστικής Ίνωσης, Νοσοκομείο Νοσημάτων Θώρακος Αθηνών
²Μονάδα Νοσημάτων Θώρακος, Κλινική Εντατικής Θεραπείας, Ευγενίδειο Θεραπευτήριο, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Αθηνών
³Εργαστήριο Ανοσολογίας και Ιστοσυμβατότητας, ΓΠΝΑ «Ευαγγελισμός»

Pro-inflammatory cytokine levels
in adult patients with cystic fibrosis

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου

Κυστική ίνωση
Κυτταροκίνες
Φλεγμονή

Υποβλήθηκε 4.4.2000
Εγκρίθηκε 13.6.2000

αυτών. Ο πρώιμος αποικισμός του βρογχικού δένδρου από μικροβιακούς παράγοντες, όπως ο χρυσίζων σταφυλόκοκκος, ο αιμόφιλος της ινφλουέντσας και η ψευδομονάδα, προκαλεί τη μαζική μετανάστευση ουδετεροφίλων και την απελευθέρωση διαφόρων φλεγμονωδών μεσολαβτιών, με αποτέλεσμα την τοπική απορρύθμιση της ειδικής και μη ειδικής ανοσίας, την αδυναμία εκρίζωσης των παθογόνων μικροοργανισμών και την εγκατάσταση ενός φαύλου κύκλου λοίμωξης-φλεγμονής-απόφραξης.³ Επειδή οι φλεγμονώδεις κυταροκίνες (TNFα, IL-1β, IL-6, IL-8) παίζουν σημαντικό ρόλο στη φλεγμονώδη απόκριση,⁴ υποθέσαμε ότι πιθανώς να σχετίζονται με τη βαρύτητα της νόσου.

Σκοπός της εργασίας αυτής ήταν ο προσδιορισμός των επιπέδων των φλεγμονωδών κυταροκινών (TNFα, IL-1β, IL-6, IL-8) στον ορό ενηλίκων ασθενών με ΚΙ και υγιών μαρτύρων, καθώς και η διερεύνηση της συσχέτισης των επιπέδων των φλεγμονωδών κυταροκινών με τη βαρύτητα της νόσου, όπως αυτή εκτιμάται με τον FEV₁ και το Schwachman score.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Στη μελέτη αυτή περιελήφθησαν 19 ασθενείς με κυστική ίνωση (10 άνδρες/9 γυναίκες, ηλικίας 23±12 ετών), που παρακολουθούνταν στο Εξωτερικό Ιατρείο Κυστικής Ίνωσης του Νοσοκομείου Νοσημάτων Θώρακος Αθηνών, και 11 υγιείς μάρτυρες (3 άνδρες/8 γυναίκες, ηλικίας 30±4 ετών). Στον πίνακα 1 φαίνονται τα χαρακτηριστικά των δύο ομάδων. Όλοι οι ασθενείς, κατά το χρόνο της μελέτης, ήταν σε σταθερή κατάσταση. Ασθενείς με πρόσφατη παρόξυνση της νόσου αποκλείονταν από τη μελέτη. Η διάγνωση στηρίχθηκε στην κλινική εκτίμηση και τις εργαστηριακές εξετάσεις, συμπεριλαμβανόμενων της δοκιμασίας ιδρώτα και του γονότυπου. Οι υγιείς μάρτυρες ήταν εθελοντές, χωρίς σημεία καρδιολογικού ή αναπνευστικού νοσήματος, σύμφωνα με το ιστορικό και την κλινική εξέταση.

Χρησιμοποιήθηκαν δείκτες, όπως ο FEV₁ (% προβλεπομένου)⁵ και το Schwachman score. Το Schwachman score αποτελεί το συνυπολογισμό τεσσάρων διαφορετικών παραμέτρων της νόσου: της καθημερινής δραστηριότητας, των κλινικών σημείων, της θρέψης και της ακτινολογικής εικόνας.⁶

Εκτίμηση της βαρύτητας της νόσου

Χρησιμοποιήθηκαν δείκτες, όπως ο FEV₁ (% προβλεπομένου)⁵ και το Schwachman score. Το Schwachman score αποτελεί το συνυπολογισμό τεσσάρων διαφορετικών παραμέτρων της νόσου: της καθημερινής δραστηριότητας, των κλινικών σημείων, της θρέψης και της ακτινολογικής εικόνας.⁶

Λειτουργικές δοκιμασίες

Σε όλους τους συμμετέχοντες στη μελέτη μετρήθηκαν οι FVC, FEV₁ και η διαχυτική ικανότητα (DLco) με τη μέθοδο της μίας αναπνοής.⁷

Κυταροκίνες

Δείγματα αίματος ελήφθησαν από τους ασθενείς και τους υγιείς μάρτυρες για τον προσδιορισμό των επιπέδων των φλεγμονωδών κυταροκινών (IL-1β, TNFα, IL-6, IL-8) στον ορό με τη μέθοδο ELISA και, συγκεκριμένα, με ποσοτική sandwich ανοσοενzymική τεχνική. Για τον προσδιορισμό του επιπέδου κάθε κυταροκίνης χρησιμοποιήθηκαν τα αντίστοιχα Quantakine Human Immunoassay Kits (R & D Systems). Η μέθοδος αυτή δεν παρουσιάζει καμία διασταυρούμενη αντίδραση με άλλες κυταροκίνες ή αυξητικούς παράγοντες.

Τα δείγματα αίματος λαμβάνονταν σε αποστειρωμένο φιαλίδιο χωρίς αντιπηκτικό και διατηρούνταν στους 4 °C μέχρι να φυγοκεντρηθούν. Η φυγοκέντρηση γινόταν σε διάστημα μικρότερο των δύο ωρών από τη λήψη του αίματος σε ψυκόμενη φυγόκεντρο στις 3000 στροφές στους 4 °C για 10 min. Ο ορός φυλασσόταν σε αποστειρωμένο φιαλίδιο στους -70 °C μέχρι τη μέτρηση.

Πίνακας 1. Ανθρωπομετρικές κλινικές και λειτουργικές παράμετροι ασθενών με κυστική ίνωση και υγιών μαρτύρων.

	Ασθενείς		Υγιείς μάρτυρες	
	$\bar{x} \pm sd$	Εύρος	$\bar{x} \pm sd$	Εύρος
Φύλο (Α/Γ)	10/9	-	3/8	-
Ηλικία (έτη)	23±12	14-61	30±4	22-36
Αποικισμός με ψευδομονάδα (Ναι/Όχι)	10/9	-	-	-
Παγκρεατική προσβολή (Ναι/Όχι)	9/10	-	-	-
Swachman score	71±14	50-90	-	-
FEV ₁ (% προβλεπομένου)	65,7±34,9	23-128	112,1±9,5	101-125
FVC (% προβλεπομένης)	82,6±27,4	29-130	113±11	97-128
FEV ₁ /FVC (%)	62,5±21,3	25-91	84,4±5,5	80-97
DL _{co} (% προβλεπομένης)	70±35	23-122	97±2	-

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Τα επίπεδα των φλεγμονωδών κυτταροκινών TNFα, IL-6 και IL-8 (πίν. 2) στους ασθενείς με ΚΙ βρέθηκαν στατιστικώς σημαντικά υψηλότερα σε σχέση με εκείνα των υγιών μαρτύρων: TNFα: $4,0 \pm 1,8$ (pg/mL) έναντι $1,7 \pm 0,9$ (pg/mL), $P < 0,006$ (εικ. 1), IL-1β: $0,5 \pm 0,9$ (pg/mL) έναντι $0,2 \pm 0,1$ (pg/mL), $P = ns$, IL-6: $3,4 \pm 3,1$ (pg/mL) έναντι $0,9 \pm 0,8$ (pg/mL), $P < 0,003$ (εικ. 2), IL-8: $5,5 \pm 4,7$ (pg/mL) έναντι $2,6 \pm 0,5$ (pg/mL), $P < 0,029$ (εικ. 3), αντιστοίχως. Τα επίπεδα της IL-6 ήταν στατιστικώς σημαντικά αυξημένα στους ασθενείς που ήταν αποικισμένοι με ψευδομονάδα σε σχέση με τους μη αποικισμένους ($4,9 \pm 3,3$ έναντι $1,4 \pm 1,5$, $P < 0,009$). Οι υπόλοιπες κυτταροκίνες (TNFα, IL-1β, IL-8) δεν διέφεραν στους ασθενείς με και χωρίς αποικισμό με ψευδομονάδα (εικ. 4). Διπαραγοντική ανάλυση συσχετίσεων μεταξύ των δεικτών βαρύτητας της νόσου (FEV₁, Schwachman score) και των επιπέδων των φλεγμονωδών κυτταροκινών έδειξε ότι δεν υπάρχει στατιστικώς σημαντική σχέση.

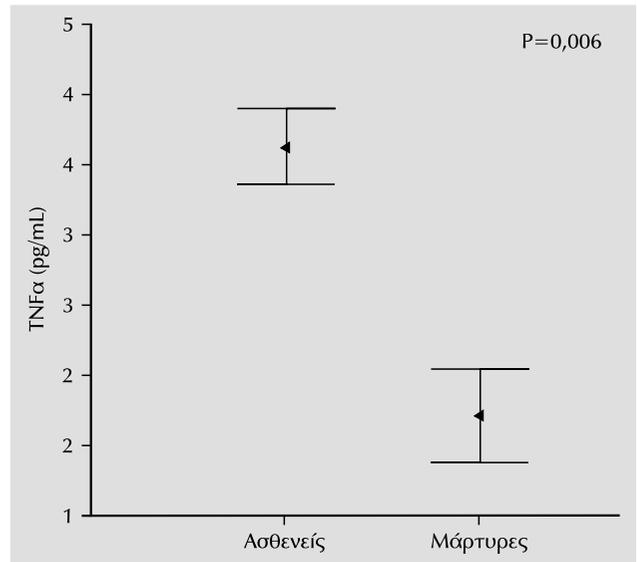
ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η μελέτη αυτή έδειξε αυξημένα επίπεδα των φλεγμονωδών κυτταροκινών TNFα, IL-6 και IL-8 στον ορό των ασθενών με κυστική ίνωση. Τα αυξημένα επίπεδα των κυτταροκινών αυτών ήταν ανεξάρτητα της βαρύτητας της νόσου. Επίσης, τα επίπεδα του TNFα και της IL-8 ήταν ανεξάρτητα του αποικισμού των ασθενών με ψευδομονάδα, ενώ τα επίπεδα της IL-6 ήταν στατιστικώς σημαντικά υψηλότερα στους ασθενείς που ήταν αποικισμένοι με ψευδομονάδα σε σχέση με τους μη αποικισμένους.

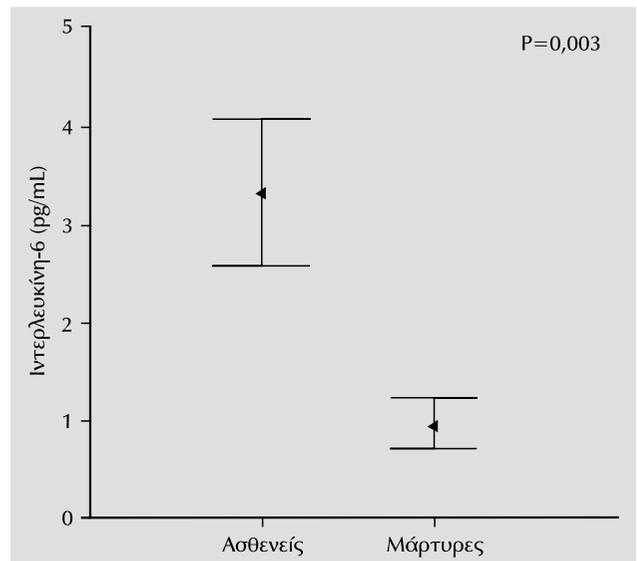
Έχει διαπιστωθεί πρώιμη φλεγμονώδης απόκριση σε παιδιά, ακόμη και πριν από τον αποικισμό του βρογχικού δένδρου, με αυξημένα επίπεδα φλεγμονωδών κυτταροκινών στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα.⁸ Επίσης, σε ενήλικες ασθενείς χωρίς την κλινική παρουσία νόσου έχει διαπιστωθεί αυξημένη φλεγμονώδης απόκριση των αεραγωγών, όπως συνάγεται από την παρουσία φλεγ-

Πίνακας 2. Επίπεδα φλεγμονωδών κυτταροκινών των ασθενών με κυστική ίνωση και των υγιών μαρτύρων.

Κυτταροκίνες	Ασθενείς (n=19)		Υγιείς μάρτυρες (n=11)	
	\bar{x}	sd	\bar{x}	sd
TNFα (pg/mL)	4,0	1,8	1,7	0,9
IL-1β (pg/mL)	0,5	0,9	0,2	0,1
IL-6 (pg/mL)	3,4	3,1	0,9	0,8
IL-8 (pg/mL)	5,5	4,7	2,6	0,5



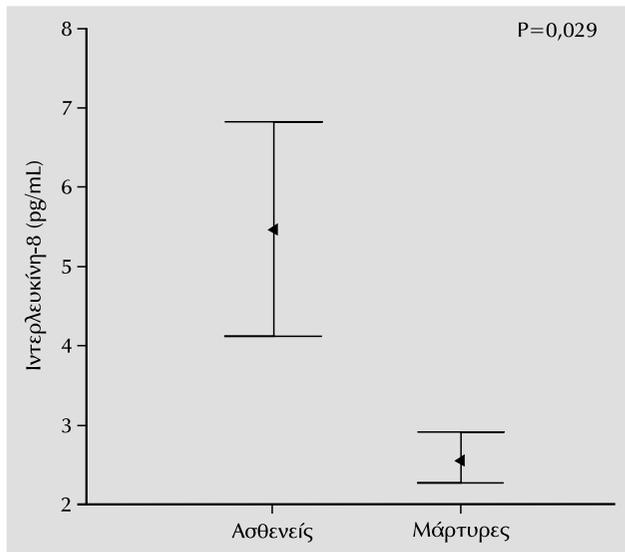
Εικόνα 1. Σύγκριση επιπέδων TNFα ορού μεταξύ ασθενών με κυστική ίνωση και υγιών μαρτύρων.



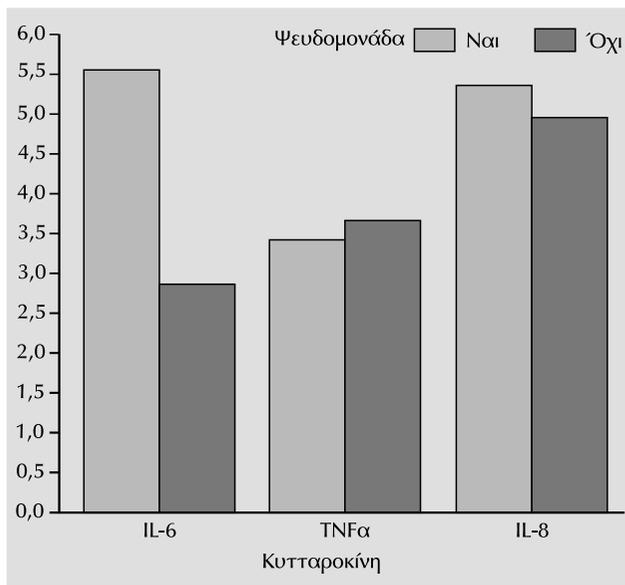
Εικόνα 2. Σύγκριση επιπέδων ιντερλευκίνης-6 ορού μεταξύ ασθενών με κυστική ίνωση και υγιών μαρτύρων.

μονωδών κυτάρων και ανοσοσφαιρινών στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα.⁹

Το ουδετερόφιλο θεωρείται το κύριο εκτελεστικό κύτταρο για τις βλάβες που προκαλούνται στον πνεύμονα. Ο έλεγχος της επιστράτευσης του κυτάρου αυτού από τον αγγειακό χώρο στο διάμεσο ιστό και τελικά στους αεραγωγούς βρίσκεται υπό τον έλεγχο των φλεγμονωδών κυτταροκινών.^{4,10,11} Η φαγοκυττάρωση των βακτηριδίων



Εικόνα 3. Σύγκριση επιπέδων ιντερλευκίνης-8 ορού μεταξύ ασθενών με κυστική ίνωση και υγιών μαρτύρων.



Εικόνα 4. Σύγκριση επιπέδων φλεγμονωδών κυτταροκινών ορού μεταξύ ασθενών με κυστική ίνωση με και χωρίς αποικισμό με ψευδομονάδα.

από τα μακροφάγα προκαλεί τη σύνθεση και έκκριση TNFα και IL-1β. Ακολούθως, η έκκριση IL-6 και IL-8 διεγείρεται από τον TNFα και την IL-β, ενώ η IL-6 αναστέλλει την παραγωγή TNFα και IL-1β.¹²

Η παραγωγή του TNFα από τα μακροφάγα παίζει σημαντικό ρόλο στην ενεργοποίηση των ουδετεροφίλων και, σε συνεργασία με την IL-1β, στην παραγωγή και α-

πελευθέρωση της IL-8 από τα τύπου II επιθηλιακά κύτταρα του πνεύμονα και τους ινοβλάστες.¹³ Σε μια προοπτική μελέτη σε ενήλικες ασθενείς με ΚΙ διαπιστώθηκε χρονία αύξηση των επιπέδων του TNFα στον ορό, η οποία συνοδευόταν από παράλληλη αύξηση της CRP και του συμπλέγματος της ελαστάσης.¹⁴

Αυξημένα επίπεδα IL-8 έχουν ανιχνευθεί στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα, τα πύελα και τον ορό παιδιών με ΚΙ. Τα επίπεδα της IL-8 στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα και τα πύελα παρουσίασαν στατιστικώς σημαντική συσχέτιση με το Schwachman score, ενώ τα αντίστοιχα επίπεδα του ορού δεν εμφάνισαν παρόμοια συσχέτιση.¹⁵

Τα επίπεδα της IL-1β του ορού των ασθενών με ΚΙ δεν βρέθηκαν υψηλότερα σε σχέση με εκείνα των υγιών μαρτύρων. Αυξημένα επίπεδα IL-1β στον ορό έχουν βρεθεί σε μία εργασία,¹⁶ όμως, σε δύο πρόσφατες μελέτες, δεν κατέστη δυνατή η ανίχνευση της ανωτέρω κυτταροκίνης στον ορό.^{17,18}

Η IL-6 είναι ο σημαντικότερος επαγωγέας της απόκρισης οξείας φάσης σε συνδυασμό με την IL-1 και τον TNFα, ενώ τα κυψελιδικά μακροφάγα παράγουν μεγάλες ποσότητες IL-6 όταν εκτεθούν σε ενδοτοξίνες.¹⁹ Η IL-6 έχει δείχθει ότι διεγείρει τον υποθαλαμο-υποφυσιο-επινεφριδιακό άξονα,²⁰ με συνακόλουθη έκκριση ACTH και αύξηση του επιπέδου των γλυκοκορτικοειδών,²¹ ελέγχοντας έτσι την εξέλιξη της φλεγμονής. Με αυτή την έννοια, η IL-6 είναι ταυτόχρονα φλεγμονώδης και αντιφλεγμονώδης κυτταροκίνη.²² Σε πρόσφατες μελέτες φαίνεται ότι η δράση της IL-6 είναι κυρίως αντιφλεγμονώδης και ανοσοκατασταλτική.²³ Σε πειραματικές μελέτες σε ποντίκια έχει δείχθει ότι η χορήγηση IL-6 καταστέλλει την οξεία εξίδρωση ουδετεροφίλων, την οποία προκαλεί η ενδοτραχειακή έγχυση λιποπολυσακχαρίδης (ΛΠΣ).²⁴ Επίσης, η χορήγηση ΛΠΣ σε ποντίκια με ανεπάρκεια IL-6 προκάλεσε ανορεξία, απώλεια βάρους και υπογλυκαιμία, που σημαίνει ότι η IL-6 δεν είναι απαραίτητη για τη φλεγμονώδη απόκριση στη ΛΠΣ και, στην πραγματικότητα, ασκεί προστατευτική δράση.²⁵

Στη δική μας μελέτη, τα επίπεδα των φλεγμονωδών κυτταροκινών, εκτός της IL-6, ήταν ανεξάρτητα του αποικισμού των ασθενών με ψευδομονάδα. Σε πρόσφατη μελέτη διαπιστώθηκε ότι η εκρίζωση της ψευδομονάδας δεν ήταν ικανή να ανακόψει την εξελικτική πορεία της νόσου,²⁶ γεγονός που μπορεί να σημαίνει ότι η φλεγμονώδης απόκριση στην ΚΙ βαίνει ανεξάρτητα από τη λοίμωξη. Τα υψηλότερα επίπεδα της IL-6 στους ασθενείς που ήταν αποικισμένοι με ψευδομονάδα μπορεί μερικώς να εξηγηθούν από το γεγονός ότι οι φλεγμονώδεις κυτταροκίνες εμφανίζονται σε διαφορετικούς χρόνους, όπως

έχει παρατηρηθεί μετά από πρόκληση με ΛΠΣ,²² και με διαφορετικό ρόλο, όπως αντιφλεγμονώδη και ανοσοκατασταλτικό,^{23,24} που πιθανώς να είναι πλέον εξεσημασμένος μετά τον αποικισμό με ψευδομονάδα.

Συμπερασματικά, τα αυξημένα επίπεδα των φλεγμονωδών κυτταροκινών (TNFα, IL-6, IL-8) είναι ενδεικτικά της παρουσίας της φλεγμονής σε κάθε φάση στην ε-

ξελικτική πορεία της νόσου. Περαιτέρω μελέτες απαιτούνται για τη διευκρίνιση της σχέσης φλεγμονής-λοίμωξης, καθώς και του ρόλου των κυτταροκινών στην ΚΙ. Η διευκρίνιση του ρόλου των κυτταροκινών έχει μεγάλη σημασία για τη θεραπευτική προσέγγιση της νόσου, με τη χρήση ανταγωνιστών των κυτταροκινών, που ήδη χρησιμοποιούνται στη θεραπευτική άλλων νοσημάτων.

ABSTRACT

Pro-inflammatory cytokine levels in adult patients with cystic fibrosis

A. PAPAMICHALOPOULOS,¹ S. NANAS,² E. POULIOU,¹ G. PERPATI,¹
I. MAVROU,² E. PAPA,³ I. ECONOMIDOU,³ K. KARMANIOLAS,¹ C. ROUSSOS²

¹Adult Cystic Fibrosis Outpatient Clinic, Athens Chest Hospital

²Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, Evgenidio Hospital, University of Athens

³Department of Immunology & Histocompatibility, "Evangelismos" General Hospital, Athens, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2000, 17(4):377-382

OBJECTIVE Cystic fibrosis (CF) is characterised by an abnormal inflammatory response and frequent pulmonary infections. The aim of this study was to compare the levels of proinflammatory cytokine (TNFα, IL-1β, IL-6, IL-8) in adult patients with CF and those of healthy subjects and to investigate the relation of proinflammatory cytokine levels to the severity of the disease. **METHOD** The study population comprised 19 patients (10 males and 9 females, aged 23±12 years) and 9 healthy subjects (3 males and 8 females, aged 30±4 years). Serum levels of proinflammatory cytokines were measured by a sensitive ELISA method. The severity of the disease was assessed by FEV₁ and Schwachman's score. **RESULTS** Statistically significantly higher proinflammatory cytokine levels were found in the patients with CF in comparison to those of the healthy subjects: TNFα: 4.0±1.8 (pg/mL) vs 1.7±0.9 (pg/mL), P<0.001, IL-1β: 0.5±0.9 (pg/mL) vs 0.2±0.1 (pg/mL), P=ns, IL-6: 3.4±3.1 (pg/mL) vs 0.9±0.8 (pg/mL), P<0.003, IL-8: 5.5±4.7 (pg/mL) vs 2.6±0.5 (pg/mL), P<0.029, respectively. The IL-6 levels were significantly higher in patients colonized by *Pseudomonas* than in those who were non colonized (4.9±3.3 vs 1.4±1.5, P<0.009). No statistically significant correlation of disease severity and proinflammatory cytokine levels was detected. **CONCLUSIONS** The study findings are indicative of the presence of inflammation in every phase of the disease independent of its severity.

Key words: Cystic fibrosis, Cytokines, Inflammation

Βιβλιογραφία

1. COLLINS FS. Cystic fibrosis: Molecular biology and therapeutic implications. *Science* 1992, 159:37-48
2. WELSH M, ANDERSON M, RICH DP. Cystic fibrosis, CFTR and abnormal electrolyte transport. In: Davis PB (ed) *Cystic Fibrosis*. Marcel Dekker, New York, 1993:64-72
3. KONSTAN MW, BERGER M. Infection and inflammation of the lung in cystic fibrosis. In: Davis PB (ed) *Cystic Fibrosis*. Marcel Dekker, New York, 1993:219-275
4. STRIETER RM, LUKACS NW, STANDIFORD TJ, KUNKEL SL. Cytokines and lung inflammation: mechanisms of neutrophil recruitment to the lung. *Thorax* 1993, 48:765-769
5. SWACHMAN H, KULCZYCKI L. Long-term study of one hundred five patients with cystic fibrosis. *Am J Dis Child* 1958, 96:6-15
6. AMERICAN THORACIC SOCIETY. Single breath carbon monoxide diffusing capacity. Recommendations for a standard technique. *Am Rev Respir Dis* 1987, 136:1299-1307
7. BALOUGH K, McCUBBIN M, WEINBERGER M, SMITS W, AHRENS R, FICK R. The relationship between infection and inflammation in the early stages of lung disease from cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1995, 20:63-67
8. KONSTAN MW, HILLIARD KA, NORVELL TM, BERGER M. Bronchoalveolar lavage findings in cystic fibrosis patients with stable, clin-

- ically mild lung disease suggest ongoing infection and inflammation. *Am J Respir Crit Care Med* 1994, 150:448–454
9. SHALE DJ. Cytokines in cystic fibrosis. In: Dodge JA, Brock DJH, Widdicombe (eds) *Cystic Fibrosis—Current Topics*. John Wiley & Sons, 1994, 2:278–301
 10. HEATH AW. Cytokines and infection. *Curr Opin Immunol* 1990, 2:380–384
 11. VAN DEUREN M, DOFFERHOFF ASM, VAN DER MEER JWM. Cytokines and the response to infection. *Am J Pathol* 1992, 168:349–356
 12. KUNKEL SL, STANDIFORD T, STRIETER RM. Interleukin-8: the major neutrophil chemotactic factor in the lung. *Exp Lung Res* 1991, 17:17–23
 13. NORMAN D, ELBORN JS, CORDON SM, RAYNER RJ, WISEMAN MS, HILLER EJ. Plasma tumor necrosis factor alpha in cystic fibrosis. *Thorax* 1991, 46:91–95
 14. DEAN TP, DAI Y, SHUTE JK, CHURCH MK, WARNER JO. Interleukin-8 concentrations are elevated in bronchoalveolar lavage, sputum and sera of children with cystic fibrosis. *Pediatr Res* 1993, 34:159–161
 15. ZITNIK RJ, ELIAS JA. Interleukin-6 and the lung. In: Kelley J (ed) *Cytokines of the Lung*. Marcel Dekker, 1992, 61:229–280
 16. LYSON K, McCANN SM. The effect of interleukin-6 on pituitary hormone release *in vivo* and *in vitro*. *Neuroendocrinology* 1991, 54: 262–266
 17. HEINRICH PC, CASTELL VJ, ANDUS T. Interleukin-6 and the acute phase response. *Biochem J* 1990, 265:621–636
 18. WILDER RL. Interleukin-6 in autoimmune and inflammatory disease. In: Papanicolaou DA (moderator). The pathophysiologic roles of interleukin-6 in human disease. *Ann Intern Med* 1998, 128:127–137
 19. TILG H, DINARELLO CA, MIER JW. IL-6 and APPs: anti-inflammatory and immunosuppressive mediators. *Immunol Today* 1997, 18: 428–432
 20. ULICH TR, YIN S, GUO K, YI ES, REMICK D, DEL CASTILLO J. Intratracheal injection of endotoxin and cytokines. II. Interleukin-6 and transforming growth factor beta inhibit inflammation. *Am J Pathol* 1991, 138:1071–1079
 21. FATTORI E, CAPPELLETTI M, COSTA P, SELLI HOC, CANTONI L, CARELLI M. Defective inflammatory response in interleukin-6 deficient mice. *J Exp Med* 1994, 180:1243–1250
 22. SHARMA GD, TOSI MF, STERN RC, DAVIS PB. Progression of pulmonary disease after disappearance of *Pseudomonas* in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998, 152:169–173
 23. PERLSTEIN RS, WHITNALL MH, ABRAMS JS, MONGEY EH, NETA R. Synergistic role of interleukin-6, interleukin-1, and tumor necrosis factor in the adrenocorticotropin response *in vivo*. *Endocrinology* 1993, 132:946–952
 24. ENGELHARDT JF, YANKASKAS JR, EMST SA, YANG Y, MARINO CR, BOUCHER RC. Submucosal glands are the predominant site of CFTR expression in the human bronchus. *Nat Genet* 1992, 2:240–247
 25. JACQUOT J, PUCHELLE E, HINNRASKY J, FUCHEY C, BETTINGER C, SPILMONT C. Localization of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator in airway secretory glands. *Eur Respir J* 1993, 6:169–176
 26. ENGELHARDT JF, ZEPEDA M, COHN JA, YANKASKAS JR, WILSON JM. Expression of the cystic fibrosis gene in adult human lung. *J Clin Invest* 1994, 93:737–749

Corresponding author:

A. Papamichalopoulos, Department of Pulmonary & Critical Care, University of Athens, Evgenidio Hospital, 20 Papadimantopoulou street, GR-115 28 Athens, Greece