

Expertos Invitados

● INMUNOTERAPIA, NUEVAS PERSPECTIVAS Y NUEVOS INTERROGANTES



Columnista Experto de SIIC
Dr. Khusru Asadullah

Head of Corp. Research Business Area Inflammation., Berlín, Alemania

Características generales de la interleuquina 10

La interleuquina 10 (IL-10) fue descubierta en 1989¹ y se la denominó "factor de inhibición de la síntesis de citoquinas" (CSIF). La proteína IL-10 humana es un homodímero con un peso molecular de 37 kD. Cada monómero consta de 160 aminoácidos que pesan 18.5 kD. El gen de la IL-10 se localiza en el cromosoma 1 y codifica 5 exones (5.1 kB).² Su promotor es muy polimórfico y posee dos microsatélites informativos, IL10.G y IL10.R.^{3,4}

La mayor fuente de IL-10 *in vivo* parecen ser los macrófagos. Sin embargo, se informó que muchas poblaciones celulares sintetizan IL-10 (tabla 1). Los macrófagos son estimulados para producir IL-10 a través de varios factores como la endotoxina (vía receptor 4 tipo *toll* dependiente del factor nuclear κ B [NF- κ B]), factor de necrosis tumoral (TNF)-alfa (a través del receptor p55 del TNF dependiente del NF- κ B), catecolaminas y drogas que aumentan el AMPc (ambas a través de la proteína quinasa A dependiente de CREB-1/ATF-1).⁵⁻¹⁰

Tabla 1

La inflamación del sistema nervioso central o la activación indirecta del eje del estrés a través de la endotoxemia o bacteriemia promueve la liberación de catecolaminas que aumentan la síntesis de IL-10 en los macrófagos.^{9,11,12} Así, el sistema nervioso central y los macrófagos controlan la inflamación sistémica en donde las vías de señalización en las que intervienen AMPc/proteína quinasa A/REB-1/ATF-1 parecen desempeñar un papel fundamental en la inducción de IL-10. Por otra parte, la liberación sistémica del TNF-alfa también induce la IL-10 a través de una retroalimentación negativa que utiliza una vía dependiente del NF- κ B.^{8,11} Otros datos sugieren que la vía de la quinasa activada por el mitógeno p38 también regula al promotor de la IL-10 mediante la activación del factor de transcripción sp1.¹³

Los efectos de la IL-10 están mediados por un complejo específico del receptor de la superficie celular (IL-10R) que está compuesto por dos cadenas diferentes, alfa¹⁴ y beta (CRFB4).¹⁵ Ambas son miembros de la familia de receptores de citoquinas de clase II. La interacción entre hIL-10R con la hIL-10 es muy compleja.^{14,16,18} Mientras IL-10R-alfa es fundamental para la unión del ligando, la cadena beta media la señalización.¹⁹ Solamente en las células que expresan tanto IL-10R-alfa como beta se observó un patrón de activación transcripcional STAT (transductor de señales y activador de la transcripción) para la señalización de IL-10.^{15,19} Se describieron polimorfismos dentro de la secuencia del gen ADNc del receptor IL-10 humano,²⁰ pero su importancia fisiológica no está clara. La expresión de IL-10R es variable y solamente unas pocas

copias se expresan en la superficie celular.^{21,22} Las endotoxinas y fármacos como los glucocorticoides, vitamina D3 y calcipotriol aumentan la expresión del IL-10R²³⁻²⁵ y la estimulación de las células T disminuye la expresión del gen para este receptor.²⁶ La transducción de señales intracelulares del IL-10R y las bases moleculares de sus efectos son bastante complejas y han sido muy estudiadas. La unión de IL-10 a su receptor activa las tirosina quinasas Jak1 y Tyk2.²⁷ Esta unión y la fosforilación de la tirosina activan los factores de transcripción STAT 1, 3 y 5 intracitoplasmáticos, lo que induce el traslado al núcleo y la activación de genes.²⁸ La señalización del IL-10R resulta en la activación transcripcional de varios cientos de genes, algunos de los cuales son regulados en menos.²⁹ La IL-10 bloquea el traslado nuclear del factor de transcripción NK-kB clásico^{30,31} y parece inhibir su actividad al impedir la translocación mediante la inhibición de la actividad de la quinasa IKK, la unión al ADN y la inducción selectiva de la translocación nuclear mediada por p50.³² Otros estudios^{27,33,34} demostraron que la IL-10 inhibe la transcripción de genes inducida por interferón (IFN). La IL-10 estimula moléculas de la familia del supresor de síntesis de citoquinas (SOCS), especialmente la 3, y desempeña un papel crítico como mediador de los efectos inhibitorios de la IL-10 en la activación de los macrófagos.^{27,33-36} También se vio que la IL-10 induce la hemooxigenasa-1 (HO-1).³⁷ El bloqueo de la HO-1 atenúa la protección mediada por IL-10 contra el *shock* séptico inducido por endotoxinas en los ratones, lo que sugiere que HO-1 podría ser un efector posterior importante de la IL-10.³⁷

Expresión de IL-10 en la enfermedad

Se observó la sobreexpresión de IL-10 en muchos procesos malignos como linfoma, melanoma y carcinoma.³⁸ En diferentes linfomas, el aumento de la producción de IL-10 parece asociarse con un pronóstico negativo.³⁹⁻⁴² La elevación plasmática de los niveles de esta molécula también se describió como un factor pronóstico desfavorable en relación con la respuesta al tratamiento, los períodos sin enfermedad y el tiempo de supervivencia global de pacientes con melanoma y tumores sólidos, especialmente cáncer pulmonar, gastrointestinal y renal. La sobreexpresión de IL-10 también se observa en enfermedades autoinmunes graves como lupus eritematoso, esclerosis sistémica y patologías ampollares. Esto se contraponen con el déficit relativo de la expresión de IL-10 observado en enfermedades inflamatorias crónicas caracterizadas por el predominio de un patrón de citoquinas de tipo 1, como la psoriasis, enfermedad de Crohn, esclerosis múltiple, artritis reumatoidea, rechazo de trasplante de órganos y dermatitis por contacto alérgica. La sobreexpresión de IL-10 se considera el factor causal de la desviación inmune hacia una respuesta tipo 2, el sello distintivo de enfermedades como la dermatitis atópica y el asma alérgica. En relación con esto, se encontró que el ARNm de la IL-10 está muy sobreexpresado en la dermatitis atópica.⁴³ Sorprendentemente, se comunicó un descenso relativo de la síntesis de IL-10 en los macrófagos alveolares y en el esputo de individuos asmáticos atópicos.^{44,45}

Muchos estudios tienen cuenta de la asociación existente entre la sobreexpresión de IL-10, la depresión inmune y la disminución de la resistencia a las infecciones.⁴⁵⁻⁶¹ Incluso algunos virus codifican sus propios homólogos IL-10, como el Epstein-Barr,⁵² el herpes virus tipo 2⁵³ y citomegalovirus (CMV).^{54,55} Otros virus, como el sincitial respiratorio, han elaborado estrategias para inducir IL-10 celular en los macrófagos del huésped. Sorprendentemente, la IL-10 celular puede activar una variedad de virus al inducir promotores como el denominado temprano inmediato del CMV.⁵⁶ De la misma manera, bacterias intracelulares específicas pueden replicarse en macrófagos e inducir IL-10 celular.^{57,58}

Ya que la expresión inadecuada de IL-10 parece ser fisiopatológicamente crítica para muchas enfermedades y sus niveles tener un origen genético, se llevaron a cabo análisis en relación con estas observaciones. Se comunicó una asociación entre muchos haplotipos del promotor de IL-10 y la susceptibilidad o gravedad de las enfermedades.²⁷ Sin embargo, se debe tener en cuenta la posibilidad de que la falta de regulación de la IL-10 observada en algunas patologías y la asociación entre el marcador del gen del *locus* de esta IL y la enfermedad estudiada son complementarias más que relacionadas. Estudios previos comunicaron que la predisposición genética al aumento de la expresión de IL-10 se asocia con una tasa de mortalidad aumentada en la enfermedad meningocócica.⁵⁹ También se describió una asociación entre el polimorfismo IL-10 y

la recurrencia de hepatitis C en los pacientes sometidos a trasplante hepático.⁶⁰ Algunos grupos observaron una relación entre este polimorfismo y la gravedad –no la susceptibilidad– del asma.⁶¹ Varias comunicaciones sugieren que los factores genéticos del gen de la IL-10 pueden modificar la incidencia y pronóstico de los tumores.^{62,63} Algunos haplotipos promotores de los microsatélites IL-10.G protegen contra el progreso de la artritis reactiva⁶⁴ y los polimorfismos de los microsatélites IL-10 también influyen la susceptibilidad a la artritis reumatoidea.⁶⁵ También se informó una asociación significativa entre estos polimorfismos y el pronóstico de los pacientes sometidos a trasplante de órganos o injerto de médula ósea, aunque con resultados diferentes entre las distintas poblaciones.⁶⁶⁻⁷⁰ El aumento de la expresión de IL-10 en el lupus eritematoso sistémico^{71,72} parece tener un origen genético.⁷³⁻⁷⁶ La presencia del alelo IL10.G13 fue correlacionada positivamente con la psoriasis familiar, aunque esto no se vio confirmado por otros estudios.^{77,78}

Estudios *in vitro* de los efectos de la IL-10

Las células inmunes como las presentadoras de antígenos y los linfocitos parecen ser los objetivos principales de la IL-10. Los efectos directos observados en estas poblaciones explican el impacto inmunológico fundamental de esta citoquina, incluida la regulación del equilibrio Th1/Th2. Las células Th1 son conocidas por ser esenciales para una inmunidad celular efectiva (lisis de las células T citotóxicas [CTL], inflamación mediada por células, anticuerpos anti-complemento/Fc-γR), especialmente contra los organismos intracelulares, mientras que el patrón de citoquinas Th2 es especialmente responsable de la producción efectiva de IgE, IgA e IgG unida a moléculas distintas del complemento/Fc-γR, particularmente para la neutralización de microorganismos y sus toxinas y la inmunidad de la mucosa.⁷⁹ A través de la supresión de la síntesis de IL-12 en las células adyacentes, la IL-10 promueve la inducción de un patrón de citoquinas de tipo 2 al inhibir la síntesis de IFN-γ, particularmente de los linfocitos T. En consecuencia, la IL-10 estimula conjuntamente la proliferación y diferenciación de las células B, las cuales son importantes para una defensa apropiada contra los parásitos intestinales, la neutralización de toxinas bacterianas y la inmunidad de la mucosa local.⁷⁹ Además, la IL-10 suprime la producción de citoquinas proinflamatorias y la capacidad de presentación de antígenos de los monocitos/macrófagos y células dendríticas⁷⁹⁻⁸² y es considerada como un inhibidor significativo de la inmunidad celular.² Los efectos más importantes de la IL-10 sobre las células inmunes se resumen en la tabla 2. La figura 1 describe los efectos de la IL-10 sobre el equilibrio Th1/Th2.

[Tabla 2](#)

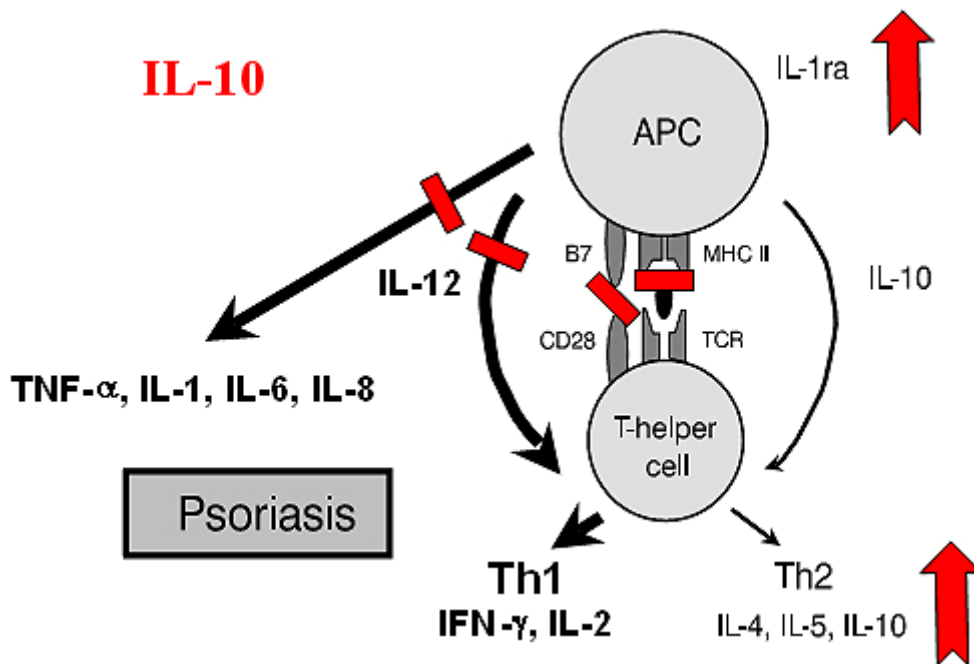


Figura 1. Efecto de IL-10 sobre el equilibrio Th1/Th2. La desviación hacia un patrón de citoquinas del tipo 1 es un hallazgo frecuente en muchas enfermedades inmunes como la psoriasis, artritis reumatoidea, enfermedad intestinal inflamatoria, rechazo de trasplantes y esclerosis múltiple. La IL-10 revierte el patrón de citoquinas Th1 presente; promueve la presentación de un patrón de citoquinas del tipo 2, al inhibir la síntesis de IFN- γ y de los linfocitos T, especialmente a través de la supresión de la síntesis de IL-12 en las células adyacentes. Además, inhibe la clase II del complejo mayor de histocompatibilidad y la expresión de moléculas coestimulantes.¹⁵⁵

Efectos de la IL-10 en modelos animales

Los ratones deficientes en IL-10 desarrollaron una inflamación letal del intestino.⁸³ La administración de IL-10 en los modelos animales de colitis resultó en la prevención de la inflamación intestinal pero solamente cuando los animales fueron medicados antes del inicio del cuadro patológico.⁸⁴⁻⁸⁶ En otros modelos inflamatorios animales, la IL-10 mostró ser efectiva en la encefalitis autoinmune experimental,⁸⁷ pancreatitis,⁸⁸ diabetes mellitus,⁸⁹ endotoxemia experimental⁹⁰ y artritis.^{91,92}

Sin embargo, algunos de los datos son controvertidos. También se observaron diferentes resultados según el modo de administración de IL-10 (por ej.: vectores de genes terapéuticos).⁹³⁻⁹⁵

La acción de la IL-10 puede diferir según el microambiente local, el estadio de la enfermedad y la concentración de esta citoquina. La mayor parte de los datos experimentales sugieren que la aplicación de IL-10 podría resultar beneficiosa en algunas enfermedades inflamatorias autoinmunes restringidas a ciertos órganos. Con respecto a las enfermedades autoinmunes sistémicas, el cuadro es más complejo. El tratamiento con anticuerpos monoclonales anti-IL-10 de ratones inmunodeficientes graves combinados (SCID) con células mononucleares de sangre periférica (PBMC) de pacientes con lupus eritematoso sistémico inhibe significativamente la síntesis de autoanticuerpos *in vivo*;⁷⁴ por otra parte, el tratamiento de ratones NZB/W con anticuerpos monoclonales anti-IL-10 retrasó considerablemente el comienzo de la autoinmunidad.⁹⁶

Los experimentos en animales sugieren un papel dual de la IL-10 en la infección. Por un lado, inhibe la respuesta inmune protectora frente a las infecciones.²⁷ Se vio que los traumatismos, quemaduras y la cirugía mayor inducen una inmunodepresión que predispone a las complicaciones de las infecciones y se relacionan con la sobreexpresión de la IL-10^{9,97,98} y que la prolongación de esta expresión aumenta el riesgo de dichas complicaciones.⁹⁹ Por otra parte, la IL-10 también ejerce acciones de protección frente a las infecciones debido a que previene las respuestas inflamatorias no controladas que se desencadenan ante estos cuadros. Así, los ratones deficientes en IL-10 mostraron la prolongación de la respuesta inflamatoria frente al modelo de infección (prueba de provocación) aguda con *Pseudomonas*.¹⁰⁰

La sobreexpresión de IL-10 previene en los ratones el *shock* séptico inducido por endotoxinas o bacterias y la falta de la citoquina aumenta la susceptibilidad a las toxinas asociadas a este cuadro.²⁷ La IL-10 también es útil en la artritis experimental por estreptococos del grupo B¹⁰¹ y en las infecciones intestinales gastrointestinales por helmintos.¹⁰²

Los experimentos animales realizados para analizar el papel de la IL-10 en la aparición de tumores mostraron resultados diversos. En relación con el modelo experimental empleado, la IL-10 podría favorecer o inhibir la existencia y progresión de los tumores (revisado en ref. 103). La IL-10 es capaz de promover el crecimiento tumoral tanto en forma directa –al actuar sobre las células tumorales– como indirectamente, al inhibir la respuesta inmune antitumoral. Por el contrario, en algunos modelos, la IL-10 disminuye como mínimo las tasas de crecimiento y metástasis al inhibir parcialmente la angiogénesis tumoral.

Administración de IL-10 a voluntarios sanos

En 1995 se llevó a cabo la primera administración de IL-10 humana recombinada (Ilodecakin/Tenovil, Schering-Plough Corp.) a voluntarios sanos.¹⁰⁴ Entretanto, esta molécula fue evaluada en numerosos estudios para determinar su seguridad y características farmacocinéticas y farmacodinámicas.

Globalmente, los estudios clínicos de fase I o de múltiples dosis de IL-10 mostraron que la droga es bien tolerada y no presenta efectos colaterales significativos a dosis de hasta 25 µg/kg, si bien se observaron síntomas similares a la gripe, leves a moderados, en algunos voluntarios medicados con dosis de hasta 100 µg/kg.²⁷ En algunas poblaciones de glóbulos blancos se mostraron cambios momentáneos dependientes de la dosis,^{105,106} como neutrofilia, linfocitopenia y monocitosis y una disminución retrasada en recuento de plaquetas.¹⁰⁷

Luego de la administración intravenosa, los niveles plasmáticos de IL-10 disminuyen rápidamente, con una $t_{1/2}$ de 2-3 horas. Los parámetros de exposición principales (concentración sérica máxima [$C_{máx}$] y área bajo la curva [ABC]) se relacionan linealmente con la dosis y la droga tiende a permanecer en el compartimiento vascular. La IL-10 se elimina principalmente por los riñones.¹⁰⁸

La administración subcutánea resultó en una absorción lenta desde los depósitos de IL-10 formados en el sitio de inyección y se obtuvo una $C_{máx}$ a las 2-6.5 horas posteriores y una $t_{1/2}$ terminal promedio de 2.7-4.5 horas. Los parámetros de exposición principales se relacionaron linealmente con la dosis.¹⁰⁹ La administración de IL-10 no alteró significativamente el metabolismo de drogas mediado por el citocromo P450 (CYP).¹¹⁰

También se evaluaron los efectos farmacodinámicos en voluntarios sanos. La administración de IL-10 inhibió *ex vivo* la producción de IL-6, IL-1 y TNF inducidas por lipopolisacáridos (LPS) en pruebas de sangre entera y disminuyó las respuestas proliferativas y síntesis de IFN-gamma tras el estímulo con fitohemaglutinina (PHA) de las células mononucleares de sangre periférica (PBMC). Las dosis requeridas para obtener el 50% de la inhibición máxima de la síntesis de TNF indicaron que la IL-10 inhibió la producción de mediadores proinflamatorios *in vivo* en concentraciones similares a las utilizadas en los experimentos *in vitro*.¹⁰⁹ La administración intravenosa de 25 µg/kg de IL-10 inhibió los aumentos de temperatura y la liberación de TNF, IL-6, IL-8 e IL-1RA inducidos por LPS en voluntarios sanos, cuando se aplicó 2 minutos antes –pero no 1 hora después– de la endotoxina.¹¹¹

Tratamiento con IL-10

La IL-10 ha sido evaluada en muchos estudios de fase II en enfermedades inflamatorias e infecciosas. La primera indicación clínica fue en pacientes sometidos a trasplante de órganos que recibieron un tratamiento anti-células T como terapia de inducción. El anticuerpo anti-T OKT3 es un poderoso agente inmunosupresor aunque estimula significativamente la liberación de citoquinas al activar casi todas las células T en la fase inicial del tratamiento. El tratamiento previo con IL-10 disminuye la liberación de TNF inducida por OKT3 pero las dosis elevadas de la primera podrían sensibilizar tempranamente a este anticuerpo y observarse reacciones adversas reversibles en relación con la aceptación del injerto.^{112,27} Por otra parte, la IL-10 no puede alterar la síntesis de citoquinas proinflamatorias asociada con la reacción de Jarisch-Herxheimer, la respuesta

inflamatoria sistémica aguda que sigue al tratamiento antibiótico de la infección por *Borrelia recurrentis*.¹¹³

La terapia con IL-10 también ha sido estudiada en la enfermedad de Crohn (EC), patología intestinal inflamatoria frecuente. Los datos provenientes del primer estudio con IL-10 en la enfermedad de Crohn refractaria a los corticoides fueron bastante esperanzadores. Los ensayos multicéntricos que siguieron y evaluaron dosis múltiples de este fármaco en pacientes con EC refractaria leve a moderada y otros sometidos a resecciones ileales o ileocolónicas curativas para prevenir la aparición posquirúrgica endoscópica de la EC tras la administración sistémica¹¹⁵⁻¹¹⁷ mostraron resultados decepcionantes. Los datos indican que el tratamiento con IL-10 es seguro y bien tolerado pero que no resulta en tasas de remisión significativamente más elevadas o una mejoría clínica superior a la obtenida con placebo. Resultados similares se encontraron cuando se analizó la prevención de la recurrencia posquirúrgica de la enfermedad de Crohn. A las 12 semanas posteriores de la resección curativa ileal o ileocolónica y anastomosis primaria, la incidencia de recurrencia endoscópica grave fue similar en los grupos tratados con IL-10 o con placebo.¹¹⁷ El tratamiento con IL-10 también fue evaluado en la artritis reumatoidea (AR).²⁷ Se observó que la terapia fue bastante segura pero levemente eficaz cuando se administró durante 28 días. La asociación de IL-10 y metotrexato mostró también ser poco eficaz en un estudio multicéntrico con escalamiento de dosis controlado con placebo en pacientes con AR. En conjunto, los datos clínicos de pacientes con RA han sido bastante desalentadores y mostraron solamente una actividad mínima de la droga.¹¹⁹

Los efectos terapéuticos de la IL-10 han sido estudiados en la psoriasis y mostraron ser más prometedores.¹²⁵ La tabla 3 resume estos resultados. Los efectos de la administración de IL-10 en el largo plazo relacionados con la duración de la remisión de la psoriasis fueron estudiados recientemente¹²⁵ en pacientes con placas crónicas en vías de curación. Casi todos los pacientes que recibieron placebo (90%) tuvieron recaídas durante el período de observación (4 meses), mientras que solamente se produjeron en el 28% de los tratados con IL-10. El promedio del intervalo libre de recaídas fue significativamente prolongado –101 días– en este grupo en relación con los 66 días observados en los que recibieron placebo, lo que sugiere la eficacia de la IL-10 para aumentar este intervalo en los pacientes con psoriasis.

[Tabla 3](#)

Debido a que la IL-10 inhibe significativamente mediadores inflamatorios como el TNF, el que a su vez es conocido por promover la replicación del HIV, se estudiaron los efectos de IL-10 sobre la carga viral y recuento de células CD4 en pacientes infectados con este virus que no respondieron completamente al tratamiento antiviral. No obstante, la terapia con IL-10 durante 10 semanas no mostró beneficios virológicos o inmunes.¹²⁶ En modelos experimentales de cirrosis hepática, la IL-10 mostró propiedades antifibróticas,¹²⁷ por lo que se la estudió en la hepatitis C crónica. Aunque no mostró actividad antiviral aparente, normalizó los niveles plasmáticos de la alanina aminotransferasa (ALT), mejoró la histología hepática y redujo la fibrosis en un porcentaje importante de pacientes (63% a 86%¹²⁸⁻¹³⁰).

Conclusión

La IL-10 es una citoquina inmunorreguladora pluripotencial. Sus mecanismos de acción moleculares no están completamente aclarados y deben evaluarse mejor, ya que su estudio puede llevar a la identificación de nuevos blancos farmacológicos. Si bien la sobreexpresión de IL-10 posee relevancia fisiopatológica en algunas enfermedades (tumores, SLE), en otras, sus niveles disminuyen (enfermedad inflamatoria intestinal, psoriasis). La neutralización podría constituir un enfoque prometedor para el tratamiento de las enfermedades del primer grupo (actualmente en investigación),¹³¹ y se ha postulado que la administración de IL-10 podría resultar beneficiosa en el segundo grupo. Sin embargo, muchos estudios clínicos mostraron resultados desalentadores, si bien alguna efectividad de la aplicación de IL-10 se observó en patologías inmunes exacerbadas, especialmente la psoriasis. No obstante, parece que la potencia de la IL-10 es menor que la de

otros enfoques terapéuticos, como la utilización de moléculas anti TNF-alfa.

En un único estudio se encontraron respuestas clínicas significativas en relación con la prevención de la recaída de la psoriasis, las cuales aún se deben analizar. Además, debe determinarse por qué algunos individuos presentan respuestas favorables y otros no, de manera tal que se pueda establecer una estratificación de pacientes más adecuada.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fiorentino DF, Bond MW, Mosmann TR. Two types of mouse T-helper cell. IV. Th2 clones secrete a factor that inhibits cytokine production by Th1 clones. *J Exp Med.* 1989; 170:2081-2095.
2. Spits H and De Waal Malefyt R 1992 Functional characterization of human IL-10. *Int Arch Allergy Immunol* 99:8-15.
3. Eskdale J, Gallagher G. A polymorphic dinucleotide repeat in the human IL-10 promoter. *Immunogenetics.* 1995; 42:444-445.
4. Eskdale J, Kube D, Gallagher G. A second polymorphic dinucleotide repeat in the 5' flanking region of the human IL10 gene. *Immunogenetics.* 1996; 45:82-83.
5. Platzer C, Meisel C, Vogt K, Platzer M, Volk HD. Up-regulation of monocytic IL 10 by tumor necrosis factor-alpha and cAMP elevating drugs. *Int Immunol.* 1995; 7:517-523.
6. Platzer C, Fritsch E, Elstner T, Lehmann MH, Volk HD, Prosch S. Cyclic adenosine monophosphate-responsive elements are involved in the transcriptional activation of the human IL-10 gene in monocytic cells. *Eur J Immunol.* 1999; 29: 3098-3104.
7. Platzer C, Docke WD, Volk HD, Prosch S. Catecholamines trigger IL-10 release in acute systemic stress reaction by direct stimulation of its promoter/enhancer activity in monocytic cells. *J Neuroimmunol.* 2000; 105: 31-38.
8. Meisel C, Vogt K, Platzer C, Randow F, Liebenthal C, Volk HD. Differential regulation of monocytic tumor necrosis factor-alpha and interleukin-10 expression. *Eur J Immunol.* 1996; 26:1580-1586.
9. Woiciechowsky C, Asadullah K, Nestler D, et al. Sympathetic activation triggers systemic interleukin-10 release in immunodepression induced by brain injury. *Nat Med.* 1998; 4:808-813.
10. Riese U, Brenner S, Docke WD, et al. Catecholamines induce IL-10 release in patients suffering from acute myocardial infarction by transactivating its promoter in monocytic but not in T cells. *Mol Cell Biochem.* 2000; 212: 45-50.
11. Barsig J, Kusters S, Vogt K, Volk HD, Tieggs G, Wendel A. Lipopolysaccharide-induced IL-10 in mice: role of endogenous TNF-alpha. *Eur J Immunol.* 1995; 25: 2888-2893.
12. Jilg S, Barsig J, Leist M, Kusters S, Volk HD, Wendle A. Enhanced release of IL-10 and soluble TNF receptors as novel principles of methyxanthine action in murine models of endotoxic shock. *J Pharmacol Exp Ther.* 1996; 278: 421-431.
13. Ma W, Lim W, Gee K, et al. The p38 mitogen-activated kinase pathway regulates the human interleukin-10 promoter via the activation of Sp1 transcription factor in lipopolysaccharide-stimulated human macrophages. *J Biol Chem.* 2001; 276:13664-13674.
14. Ho AS, Liu Y, Khan TA, Hsu DH, Bazan JF, Moore KW. A receptor for interleukin 10 is related to interferon receptors. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1993; 90:11267-11271.
15. Kotenko SV, Krause CD, Izotova LS, Pollack BP, Wu W, Pestka S. Identification and functional characterization of a second chain of the interleukin-10 receptor complex. *EMBO J.* 1997; 16:5894-5903.
16. Tan JC, Indelicato SR, Narula SK, Zavodny PJ, Chou CC. Characterization of interleukin-10 receptors on human and mouse cells. *J Biol Chem.* 1993; 268: 21053-21059.
17. Reineke U, Sabat R, Volk HD, Schneider-Mergener J. Mapping of the interleukin-10/interleukin-10 receptor combining site. *Protein Sci.* 1998; 7: 951-960.
18. Reineke U, Schneider-Mergener J, Glaser RW, et al. Evidence for conformationally different states of interleukin-10: binding of a neutralizing antibody enhances accessibility of a hidden epitope. *J Mol Recognit.* 1999; 2:242-248.
19. Spencer SD, Di Marco F, Hooley J, et al. The orphan receptor CRF2-4 is an essential subunit of the interleukin 10 receptor. *J Exp Med.* 1998; 187: 571-578.
20. Tanaka Y, Nakashima H, Nemoto Y, et al. Detection of polymorphisms within the human IL-10 receptor cDNA gene sequence by RT-PCR RFLP. *Immunogenetics.* 1997; 46: 439-441.
21. Carson WE, Lindemann MJ, Baiocchi R et al. The functional characterization of interleukin-10 receptor expression on human natural killer cells. *Blood.* 1995; 85:3577-3585.
22. Jurlander J, Lai CF, Tan J, et al. Characterization of interleukin-10 receptor expression on B-cell chronic lymphocytic leukemia cells. *Blood.* 1997; 89:4146-4152.
23. Weber-Nordt RM, Meraz MA, Schreiber RD. Lipopolysaccharide-dependent induction of IL-10 receptor expression on murine fibroblasts. *J Immunol.* 1994; 153: 3734-3744.
24. Michel G, Gailis A, Jarzewska-Deussen B, Muschen A, Mirmohammadsadegh A, Ruzicka T. 1,25-OH2-vitamin D3 and calcipotriol induce IL-10 receptor gene expression in human epidermal cells. *Inflamm Res.* 1997; 46:32-34.
25. Michel G, Mirmohammadsadegh A, Olasz E, et al. Demonstration and functional analysis of IL-10 receptors in human epidermal cells: decreased expression in psoriatic skin, down-modulation by IL-8, and up-regulation by an antipsoriatic glucocorticosteroid in normal cultured keratinocytes. *J Immunol.* 1997; 159:6291-6297.
26. Liu Y, Wei SH, Ho AS, De Waal Malefyt R, Moore KW. Expression cloning and characterization of a human IL-10 receptor. *J Immunol.* 1994; 152:1821-1829.
27. Moore KW, de Waal Malefyt R, Coffman RL, O'Garra A. Interleukin-10 and the interleukin-10 receptor. *Annu Rev Immunol.* 2001; 19:683-765.
28. Finbloom DS, Winestock KD. IL-10 induces the tyrosine phosphorylation of tyk2 and Jak1 and the differential assembly of STAT1 alpha and STAT3 complexes in human T cells and monocytes. *J Immunol.* 1995; 155:1079-1090.

29. Jung M, Sabat R, Krätzschar J, et al. Expression profiling of IL-10 regulated genes in human monocytes and peripheral blood mononuclear cells from psoriatic patients during IL-10 therapy, *Eur J Immunol.* 2004; 34:481-93.
30. Wang P, Wu P, Siegel MI, Egan RW, Billah MM. Interleukin IL-10 inhibits nuclear factor kappa B NF kappa B activation in human monocytes. IL-10 and IL-4 suppress cytokine synthesis by different mechanisms. *J Biol Chem.* 1995; 270:9558-9563.
31. Clarke CJP, Hales A, Hunt A, Foxwell BMJ. IL-10-mediated suppression of TNF-alpha production is independent of its ability to inhibit NF kappa B activity. *Eur J Immunol.* 1998; 28:1719-1726.
32. Driessler F, Venstrom K, Sabat R, Asadullah K, Schottelius AJG. Molecular mechanisms of interleukin-10-mediated inhibition of NF-kappaB activity: a role for p50. *Clin Exp Immunol.* 2004; 135:64-73.
33. Ito S, Ansari P, Sakatsume M, et al. Interleukin-10 inhibits expression of both interferon - and interferon -induced genes by suppressing tyrosine phosphorylation of STAT1. *Blood.* 1999; 93:1456-1463.
34. Yamaoka K, Otsuka T, Niuro H, et al. Selective DNA-binding activity of interleukin-10-stimulated STAT molecules in human monocytes. *J. Interferon Cytokine Res.* 1999; 19:679-85
35. Donnelly RP, Dickensheets H, Finbloom DS. The IL-10 signal transduction pathway and regulation of gene expression in mononuclear phagocytes. *J Interferon Cytokine Res.* 1999; 19:563-573.
36. Berlato C, Cassatella MA, Kinjyo I, Gatto L, Yoshimura, Bazzoni F. Involvement of suppressor of cytokine signaling-3 as a mediator of the inhibitory effects of IL-10 on LPS-induced macrophage activation. *J Immunol.* 2002; 168: 6404-6411.
37. Lee TS, Chau LY 2002 Heme oxygenase-1 mediates the anti-inflammatory effect of IL-10 in mice. *Nat Med* 8: 240-246.
38. Asadullah K, Sterry W, Volk HD. Interleukin-10 therapy - review of a new approach. *Pharmacology Rev.* 2003; 55:241-69.
39. Blay JY, Burdin N, Rousset F et al. Serum interleukin-10 in non-Hodgkin's lymphoma: a prognostic factor. *Blood.* 1993; 82: 2169-2174.
40. Stasi R, Zinzani L, Galieni P, et al. Detection of soluble interleukin-2 receptor and interleukin-10 in the serum of patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. Identification of a subset at high risk of treatment failure. *Cancer.* 1994; 74:1792-1800.
41. Stasi R, Zinzani L, Galieni P, et al. Prognostic value of serum IL-10 and soluble IL-2 receptor levels in aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Haematol.* 1994; 88:770-777.
42. Cortes JE, Talpaz M, Cabanillas F, Seymour JF, Kurzrock R. Serum levels of interleukin-10 in patients with diffuse large cell lymphoma: lack of correlation with prognosis. *Blood.* 1995; 85: 2516-2520.
43. Ohmen JD, Hanifin JM, Nickoloff BJ, et al. Overexpression of IL-10 in atopic dermatitis. Contrasting cytokine patterns with delayed-type hypersensitivity reactions. *J Immunol.* 1995; 154:1956-1963.
44. Chung F. Anti-inflammatory cytokines in asthma and allergy: IL-10, IL-12, interferon-gamma. *Mediators Inflamm.* 2001; 10: 51-59.
45. Takanashi S, Hasegawa Y, Kanehira Y, et al. IL-10 level in sputum is reduced in bronchial asthma, COPD and in smokers. *Eur Respir J.* 1999; 14: 309-314.
46. Lyons A, Kelly JL, Rodrick ML, Mannick JA, Lederer JA. Major injury induces increased production of IL-10 by cells of the immune system with a negative impact on resistance to infection. *Ann Surg.* 1997; 226: 450-458.
47. Van Dissel JT, van Langevelde P, Westendorp RG, Kwappenberg K, Frolich M. Anti-inflammatory cytokine profile and mortality in febrile patients. *Lancet.* 1998; 351: 950-953.
48. Opal SM, Huber CE. The role of IL-10 in critical illness. *Curr Opin Infect Dis.* 2000; 13: 221-226.
49. Volk HD, Reinke P, Docke WD. Clinical aspects: from systemic inflammation to "immunoparalysis". *Chem Immunol.* 2000; 74: 162-177.
50. Muehlstedt SG, Lyte M, Rodriguez JL. Increased IL-10 production and HLA-DR suppression in the lungs of injured patients precede the development of nosocomial pneumonia. *Shock.* 2002; 17: 443-450.
51. Spies CD, Kern H, Schroder T, et al. Myocardial ischemia and cytokine response are associated with subsequent onset of infections after noncardiac surgery. *Anesth Analg.* 2002; 95: 9-18.
52. Hsu DH, De Waal Malefyt R, Fiorentino DF, et al. Expression of interleukin-10 activity by Epstein-Barr virus protein BCRF1. *Science.* 1990; 250:830-832.
53. Rode HJ, Bugert JJ, Handermann M, et al. Molecular characterization and determination of the coding capacity of the genome of equine herpesvirus type 2 between the genome coordinates 0.235 and 0.258 the EcoRI DNA fragment N; 4.2kbp. *Virus Genes.* 1994; 9:61-75.
54. Kotenko SV, Saccani S, Izotova LS, Mirochnitchenko OV, Pestka S. Human cytomegalovirus harbors its own unique IL-10 homolog cmv IL-10. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2000; 97: 1695-1700.
55. Spencer JV, Lockridge KM, Barry PA, et al. Potent immunosuppressive activities of cytomegalovirus-encoded IL-10. *J Virol.* 2002; 76: 1285-1292.
56. Kline JN, Hunninghake GM, He B, Monick MM, Hunninghake GW. Synergistic activation of the human cytomegalovirus major immediate early promoter by prostaglandin E2 and cytokines *Exp Lung Res.* 1998; 24:3-14.
57. Redpath S, Ghazal P, Gascoigne NRJ. Hijacking and exploitation of IL-10 by intracellular pathogens. *Trends Microbiol.* 2001; 9: 86-92.
58. Demangel C, Bertolino P, Britton WJ. Autocrine IL-10 impairs dendritic cell derived immune responses to mycobacterial infection by suppressing DC trafficking to draining lymph nodes and local IL-12 production. *Eur J Immunol.* 2002; 32: 994-1002.
59. Westendorp RG, Langermans JA, Huizinga TW, et al. Genetic influence on cytokine production and fatal meningococcal disease. *Lancet.* 1997; 349:170-173.
60. Tambur AR, Ortelgel JW, Ben-Ari Z, et al. Role of cytokine gene polymorphism in hepatitis C recurrence and allograft rejection among liver transplant recipients. *Transplantation.* 2001; 71: 1475-1480.
61. Zhang J, Chen H, Hu L, Fu J, Zhang H, Chen Y. Correlation between polymorphism of IL-4 and IL-10 gene promoter and childhood asthma and their impact upon cytokine expression. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2002; 82: 114-118.
62. McCarron SL, Edwards S, Evans PR, et al. Influence of cytokine gene polymorphisms on the development of prostate cancer. *Cancer Res.* 2002; 62: 3369-3372.
63. Wu MS, Huang SP, Chang YT, et al. TNF-alpha and IL-10 promoter polymorphisms in Epstein-Barr virus-associated

- gastric carcinoma. *J Infect Dis.* 2002; 185: 106-109.
64. Kaluza W, Leirisalo-Repo M, Marker-Hermann E, et al. IL-10G microsatellites mark promoter haplotypes associated with protection against the development of reactive arthritis in Finish patients. *Arthritis Rheum.* 2001; 44: 1209-1214.
65. Eskdale J, McNicholl J, Wordsworth P, et al. Interleukin-10 microsatellite polymorphisms and IL-10 locus alleles in rheumatoid arthritis susceptibility (letter). *Lancet.* 1998; 352:1282-1283.
66. Turner DM, Grant SC, Yonan N, et al. Cytokine gene polymorphism and heart transplant rejection. *Transplantation.* 1997; 64: 776-779.
67. Takahashi H, Furukawa T, Hashimoto S, et al. Bone Marrow Transplant. 2000; 26: 1317-1323.
68. Asderakis A, Sankaran D, Dyer P et al. Association of polymorphisms in the human interferon-gamma and interleukin-10 gene with acute and chronic kidney transplant outcome: the cytokine effect on transplantation. *Transplantation.* 2001; 71:674-677.
69. Hahn AB, Kasten-Jolly JC, Constantino DM, Graffunder E, Singh TP, Conti DJ. TNF-alpha, IL-6, IFN-gamma, and IL-10 gene expression polymorphisms and the IL-4 receptor alpha-chain variant Q576R: effects on renal allograft outcome. *Transplantation.* 2001; 72: 660-665.
70. McShane P. Association of polymorphisms in the human interferon-gamma and IL-10 gene with acute and chronic kidney transplant outcome. *Transplantation.* 2002; 73: 1682.
71. Llorente L, Zou W, Levy Y, et al. Role of interleukin 10 in the B lymphocyte hyperactivity and autoantibody production of human systemic lupus erythematosus. *J Exp Med.* 1995; 181:839-844.
72. Llorente L, Richaud-patin Y, Couderc J, et al. Dysregulation of interleukin-10 production in relatives of patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1997; 40:1429-1435.
73. Eskdale J, Wordsworth P, Bowman S, Field M, Gallagher G. Association between polymorphisms at the human IL-10 locus and systemic lupus erythematosus (published erratum appears in *Tissue Antigens* 50:699). *Tissue Antigens.* 1997; 49:635-639.
74. Lazarus M, Hajeer AH, Turner D, et al. Genetic variation in the interleukin 10 gene promoter and systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 1997; 24:2314-2317.
75. Gonzalez-Amaro R, Portales-Perez D, Baranda L, et al. Role of IL-10 in the abnormalities of early cell activation events of lymphocytes from patients with systemic lupus erythematosus. *J Autoimmun.* 1998; 11:395-402.
76. Rood MJ, Keijsers V, van der Linden MW, et al. Neuropsychiatric systemic lupus erythematosus is associated with imbalance in interleukin 10 promoter haplotypes. *Ann Rheum Dis.* 1999; 58:85-89.
77. Asadullah K, Eskdale J, Wiese A, Gallagher G, Friedrich M, Sterry W. Interleukin-10 promoter polymorphism in psoriasis. *J Invest Dermatol.* 2001; 116:975-978.
78. Hensen P, Asadullah K, Windemuth C, et al. Interleukin-10 Promoter Polymorphism IL10.G and Familial Early Onset Psoriasis. *Br J Dermatol.* 2003; 149:381-385
79. Romagnani S. Biology of human TH1 and TH2 cells. *J Clin Immunol.* 1995; 15:121-129.
80. De Waal Malefyt R, Abrams J, Bennett B, Figdor CG, de Vries JE. Interleukin 10 (IL-10) inhibits cytokine synthesis by human monocytes: an autoregulatory role of IL-10 produced by monocytes. *J Exp Med.* 1991; 174:1209-1220.
81. De Waal Malefyt R, Haanen J, Spits H et al. Interleukin 10 (IL-10) and viral IL-10 strongly reduce antigen-specific human T cell proliferation by diminishing the antigen-presenting capacity of monocytes via downregulation of class II major histocompatibility complex expression. *J Exp Med.* 1991; 174:915-924.
82. Fiorentino DF, Zlotnik A, Mosmann TR, Howard M, O'Garra A. IL-10 inhibits cytokine production by activated macrophages. *J Immunol.* 1991; 147:3815-3822.
83. Kuhn R, Lohler J, Rennick D, Rajewsky K, Muller W. Interleukin-10-deficient mice develop chronic enterocolitis. *Cell.* 1993; 75:263-274.
84. Powrie F, Leach M, Mauze S, Caddle L, Coffman R. Phenotypically distinct subsets of CD4+ T cells induce or protect from chronic intestinal inflammation in C. B-17 scid mice. *Int Immunol.* 1993; 5:1461-1471.
85. Herfarth H, Mohanty S, Rath H, Tonkonogy S, Sartor R. Interleukin 10 suppresses experimental chronic, granulomatous inflammation induced by bacterial cell wall polymers. *Gut.* 1996; 39:836-845.
86. Barbara G, Xing Z, Hogaboam CM, Gaudie J, Collins SM. Interleukin 10 gene transfer prevents experimental colitis in rats. *Gut.* 2000; 46:344-349.
87. Rott O, Fleischer B, Cash E. Interleukin-10 prevents experimental allergic encephalomyelitis in rats. *Eur J Immunol.* 1994; 24:1434-1440.
88. Van Laethem JL, Marchant A, Delvaux A, et al. Interleukin 10 prevents necrosis in murine experimental acute pancreatitis. *Gastroenterology.* 1995; 108:1917-1922.
89. Pennline KJ, Roque-Gaffney E, Monahan M. Recombinant human IL-10 prevents the onset of diabetes in the nonobese diabetic mouse. *Clin Immunol Immunopathol.* 1994; 71:169-175.
90. Gerard C, Bruyns C, Marchant A, et al. Interleukin 10 reduces the release of tumor necrosis factor and prevents lethality in experimental endotoxemia. *J Exp Med.* 1993; 177:547.
91. Persson S, Mikulowska A, Narula S, O'Garra A, Holmdahl R. Interleukin-10 suppresses the development of collagen type II-induced arthritis and ameliorates sustained arthritis in rats. *Scand J Immunol.* 1996; 44:607-614.
92. Tanaka Y, Otsuka T, Hotokebuchi T, et al. Effect of IL-10 on collagen-induced arthritis in mice. *Inflamm Res.* 1996; 45:283-288.
93. Croxford JL, Feldmann M, Chernajovsky Y, Baker D. Different therapeutic outcomes in experimental allergic encephalomyelitis dependent upon the mode of delivery of IL-10. *J Immunol.* 2001; 166: 4124-4130.
94. Broberg E, Setälä N, Roytta M et al. Expression of IL-4 but not of IL-10 from replicative herpes virus type 1 viral vector precludes experimental allergic encephalomyelitis. *Gene Ther.* 2001; 8: 769-777.
95. Cua DJ, Hutchins B, LaFace DM, Stohlman SA, Coffmann RL. Central nervous system expression of IL-10 inhibits autoimmune encephalomyelitis. *J Immunol.* 2001; 166: 602-608.
96. Ishida H, Muchamuel T, Sakaguchi S, Andrade S, Menon S, Howard M. Continuous administration of anti-interleukin 10 antibodies delays onset of autoimmunity in NZB/W F1 mice. *J Exp Med.* 1994; 179:305-310.
97. Ayala A, Lehmann DL, Herdon CD, Chaudry IH. Mechanism of enhanced susceptibility to sepsis following hemorrhage. IL-10 suppression of T cell response is mediated by eicosanoid-induced IL-4 release. *Arch Surg.* 1994; 129: 1172-1178.

98. Kobayashi H, Kobayashi M, Herndon DN, Pollard RB, Suzuki F. Susceptibility of thermally injured mice to cytomegalovirus infection. *Burns*. 2001; 27: 675-680.
99. Song GY, Chung CS, Chaudry IH, Ayala A. What is the role of IL-10 in polymicrobial sepsis: anti-inflammatory agent or immunosuppressant? *Surgery*. 1999; 126: 378-383.
100. Chmiel JF, Konstan MW, Saadane A et al. Prolonged inflammatory response to acute *Pseudomonas* challenge in IL-10 knockout mice. *Am J Respir Crit Care*. 2002; 165: 1176-1181.
101. Puluti M, von Hunolstein C, Verwaerde C, Bistoni F, Orefici G, Tissi L. Regulatory role of IL-10 in experimental group B streptococcal arthritis. *Infect Immun*. 2002; 70: 2862-2868.
102. Schopf LR, Hoffmann KF, Cheever AW, Urban JF, Wynn TA. IL-10 is critical for host resistance and survival during gastrointestinal helminth infection. *J Immunol*. 2002; 168: 2383-2392.
103. Sabat R, Asadullah K. Interleukin-10 in cancer immunity, In: *Cancer Immune Therapy: Experiences and Future Strategies* Eds: G. Stuhler and P. Walden, Wiley-VCH, Weinheim, 2002.
104. Chernoff AE, Granowitz EV, Shapiro L et al. A randomized, controlled trial of IL-10 in humans. Inhibition of inflammatory cytokine production and immune responses. *J Immunol*. 1995; 154:5492-5499.
105. Fuchs AC, Granowitz EV, Shapiro L, et al. Clinical, hematologic, and immunologic effects of interleukin-10 in humans. *J Clin Immunol*. 1996; 16:291-303.
106. Huhn RD, Pennline K, Radwanski E, Clarke L, Sabo R, Cutler DL. Effects of single intravenous doses of recombinant human interleukin-10 on subsets of circulating leukocytes in humans. *Immunopharmacology*. 1999; 41:109-117.
107. Huhn RD, Radwanski E, Gallo J, Affrime MB, Sabo R, Gonyo G, Monge A and Cutler DL Pharmacodynamics of subcutaneous recombinant human interleukin-10 in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther*. 1997; 62:171-180.
108. Andersen SR, Lambrecht LJ, Swan SK et al. Disposition of recombinant human interleukin-10 in subjects with various degrees of renal function. *J Clin Pharmacol*. 1999; 39:1015-1020.
109. Radwanski E, Chakraborty A, Van Wart S, et al. Pharmacokinetics and leukocyte responses of recombinant human interleukin-10. *Pharm Res*. 1998; 15:1895-1901.
110. Gorski JC, Hall SD, Becker P, Affrime MB, Cutler DL, Haehner-Daniels B In vivo effects of interleukin-10 on human cytochrome P450 activity. *Clin Pharmacol Ther*. 2000; 67:32-43.
111. Pajkrt D, van der Poll T, Levi M, et al. Interleukin-10 inhibits activation of coagulation and fibrinolysis during human endotoxemia. *Blood*. 1997; 89:2701-2705.
112. Wissing KM, Morelon E, Legendre C, et al. A pilot trial of recombinant human interleukin-10 in kidney transplant recipients receiving OKT3 induction therapy. *Transplantation*. 1997; 64: 999-1006.
113. Cooper PJ, Fekade D, Remick DG, Grint P, Wherry J, Griffin GE. Recombinant human interleukin-10 fails to alter proinflammatory cytokine production or physiologic changes associated with the Jarisch-Herxheimer reaction. *J Infect Dis*. 2000; 181:203-209.
114. Van Deventer SJ, Elson CO, Fedorak RN. Multiple doses of intravenous interleukin-10 in steroid refractory Crohn's disease. *Crohn's Disease Study Group*. *Gastroenterology*. 1997; 113:383-389.
115. Fedorak RN, Gangl A, Elson CO, et al. Recombinant human interleukin 10 in the treatment of patients with mild to moderately active Crohn's disease. The Interleukin 10 Inflammatory Bowel Disease Cooperative Study Group. *Gastroenterology*. 2000; 119:1473-1482.
116. Schreiber S, Fedorak RN, Nielsen OH, et al. Safety and efficacy of recombinant human interleukin 10 in chronic active Crohn's disease. *Crohn's Disease IL-10 Cooperative Study Group*. *Gastroenterology*. 2000; 119:1461-1472.
117. Colombel JF, Rutgeerts P, Malchow H et al. Interleukin 10 (Tenovil) in the prevention of postoperative recurrence of Crohn's disease. *Gut*. 2001; 49:42-46.
118. Keystone E, Wherry J, Grint P. IL-10 as a therapeutic strategy in the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 1998; 24:629-639.
119. Narula K. Interleukin 10 - A therapeutic cytokine for chronic inflammatory diseases. *Curr Opin Anti-Inflammatory Immunomodulatory Invest Drugs*. 2000; 2:307-313.
120. Asadullah K, Sterry W, Stephanek K et al. IL-10 is a key cytokine in psoriasis: Proof of principle by IL-10 therapy - a new therapeutic approach. *J Clin Invest*. 1998; 101:783-794.
121. Reich K, Bruck M, Grafe A, Vente C, Neumann C, Garbe C. Treatment of psoriasis with interleukin-10 letter . *J Invest Dermatol*. 1998; 111:1235-1236.
122. Reich K, Garbe C, Blaschke V, et al. Response of Psoriasis to Interleukin-10 is Associated with Suppression of Cutaneous Type 1 Inflammation, Downregulation of the Epidermal Interleukin-8/CXCR2 Pathway and Normalization of Keratinocyte Maturation. *J Invest Dermatol*. 2001; 116:319-329.
123. Kimball AB, Kawamura T, Tejura K, et al. Clinical and immunologic assessment of patients with psoriasis in a randomized, double-blind, placebo-controlled trial using recombinant human interleukin 10. *Arch Dermatol*. 2002; 138:1341-1346.
124. McInnes IB, Illei GG, Danning CL, et al. IL-10 improves skin disease and modulates endothelial activation and leukocyte effector function in patients with psoriatic arthritis. *J Immunol*. 2001; 167:4075-4082.
125. Friedrich M, Döcke WD, Klein A, et al. Immunomodulation by IL-10 therapy decreases the incidence of relapse and prolongs the relapse-free interval in psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2002; 118:672-677.
126. Angel JB, Jacobsen MA, Skolnik PR et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of recombinant human interleukin-10 in HIV-infected subjects. *AIDS*. 2000; 14:2503-2508.
127. Boyer N, Marcellin P. Pathogenesis, diagnosis and management of hepatitis C. *J Hepatol*. 2000; 32: 98-112.
128. Dharancy S, Canva V, Gambiez L, Paris JC, Descreumaux P. Hepatic deficiency of IL-10 in chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2000; 119: 1411-1412.
129. Nelson DR, Lauwers GY, Lau JY, Davis GL. IL-10 treatment reduces fibrosis in patients with chronic hepatitis C: a pilot trial of interferon nonresponders. *Gastroenterology*. 2000; 118: 655-660.
130. Schuppan D, Hahn EG. IL-10: the magic bullet for liver fibrosis? *Gastroenterology*. 2000; 119: 1412-1414.
131. Llorente L, Garcia-Padilla C, Richaud-Patin Y, et al. Treatment of systemic lupus erythematosus with an anti-IL-10 monoclonal antibody: clinical and biological aspects. Presentation at the 2nd international IL-10 workshop, May 27-29, 1999; Milano.

132. de Vries JE, de Waal Malefyt R, Yssel H, Roncarolo MG, Spits H. Do human TH1 and TH2 CD4+ clones exist? *Res Immunol.* 1991; 142(1):59-63.
133. Scheffold A, Huhn J, Hofer T. Regulation of CD4+CD25+ regulatory T cell activity: it takes (IL-) two to tango. *Eur J Immunol.* 2005; 35(5):1336-1341.
134. Pistoia V. Production of cytokines by human B cells in health and disease. *Immunol Today* 1997; 18: 343-350.
135. Nakajima H, Gleich GJ, Kita H. Constitutive production of IL-4 and IL-10 and stimulated production of IL-8 by normal peripheral blood eosinophils. *J Immunol* 1996; 156:4859-4866.
136. Lin TJ, Befus AD. Differential regulation of mast cell function by IL-10 and stem cell factor. *J Immunol* 1997; 159:4015-4023.
137. Enk AH, Katz SI. Identification and induction of keratinocyte-derived IL-10. *J Immunol* 1992; 149:92-95.
138. Teunissen MB, Koomen CW, Jansen J, et al. In contrast to their murine counterparts, normal human keratinocytes and human epidermoid cell lines A431 and HaCaT fail to express IL-10 mRNA and protein. *Clin Exp Immunol* 1997; 107:213-223.
139. Enk AH, Angeloni VL, Udey MC, Katz SI. Inhibition of Langerhans cell antigen-presenting function by IL-10. A role for IL-10 in induction of tolerance. *J Immunol* 1993; 151:2390-2398.
140. Mitra RS, Judge TA, Nestle FO, Turka LA, Nickoloff BJ. Psoriatic skin-derived dendritic cell function is inhibited by exogenous IL 10. Differential modulation of B7 1 (CD80) and B7 2 (CD86) expression. *J Immunol* 1995; 154:2668-2677.
141. D'Andrea A, Aste-Amezaga M, Valiante NM, Ma X, Kubin M, Trinchieri G. Interleukin 10 (IL-10) inhibits human lymphocyte interferon gamma-production by suppressing natural killer cell stimulatory factor/IL-12 synthesis in accessory cells. *J Exp Med* 1993; 178:1041-1048.
142. Hart PH, Hunt EK, Bonder CS, Watson CJ, Finlay-Jones JJ. Regulation of surface and soluble TNF receptor expression on human monocytes and synovial fluid macrophages by IL-4 and IL-10. *J Immunol* 1996; 157:3672-3680.
143. Jenkins JK, Malyak M, Arend WP. The effects of interleukin-10 on interleukin-1 receptor antagonist and interleukin-1 beta production in human monocytes and neutrophils. *Lymphokine Cytokine Res* 1994; 13:47-54.
144. Takanashi S, Nonaka R, Xing Z, O'Byrne P, Dolovich J, Jordana M. Interleukin 10 inhibits lipopolysaccharide-induced survival and cytokine production by human peripheral blood eosinophils. *J Exp Med* 1994; 180:711-715.
145. Cassatella MA, Meda L, Gasperini S, Calzetti F, Bonora S. Interleukin-10 upregulates IL-1 receptor antagonist production from lipopolysaccharide-stimulated human polymorphonuclear leukocytes by delaying mRNA degradation. *J Exp Med* 1994; 179:1695-1699.
146. Thompson-Snipes L, Dhar V, Bond MW, Mosmann TR, Moore KW, Rennick DM. Interleukin 10: a novel stimulatory factor for mast cells and their progenitors. *J Exp Med* 1991; 173:507-510.
147. Matsuda M, Salazar F, Petersson M, et al. Interleukin 10 pretreatment protects target cells from tumor- and allo-specific cytotoxic T cells and downregulates HLA class I expression. *J Exp Med* 1994; 180:2371-2376.
148. Uejima Y, Takahashi K, Komoriya K, Kurozumi S, Ochs HD. Effect of interleukin-10 on anti-CD40- and interleukin-4-induced immunoglobulin E production by human lymphocytes. *Int Arch Allergy Immunol* 1996; 110:225-232.
149. Bécherel PA, Le Goff L, Ktorza S, et al. Interleukin-10 inhibits IgE-mediated nitric oxide synthase induction and cytokine synthesis in normal human keratinocytes. *Eur J Immunol* 1995; 25:2992-2995.
150. Seifert M, Gruenberg BH, Sabat R, et al. Keratinocyte unresponsiveness towards interleukin-10: lack of specific binding due to deficient IL-10 receptor 1 expression.. 2002
151. Seifert M, Sterry W, Effenberger E, et al. The antipsoriatic activity of IL-10 is rather caused by effects on peripheral blood cells than by direct effect on human keratinocytes. *Arch Derm Res* 2000; 292:164-172.
152. Vora M, Romero LI, Karasek MA. Interleukin-10 induces E-selectin on small and large blood vessel endothelial cells. *J Exp Med* 1996; 184:821-829.
153. Asadullah K, Döcke WD, Ebeling M, et al. Interleukin-10 treatment of psoriasis - clinical results of a Phase II trial. *Arch Dermatol* 1999; 135:187-192.
154. Kimball AB, Kawamura T, Tejura K, et al. Clinical and immunologic assessment of patients with psoriasis in a randomized, double-blind, placebo-controlled trial using recombinant human interleukin 10. *Arch Dermatol.* 2002; 138:1341-1346.
155. Asadullah K, Sterry W, Trefzer U. Cytokine therapy in dermatology. *Exp Dermatol* 2002; 11:97-106.