

Titulación de receptores libres de interleukina-2 en sujetos afectados de enfermedad periodontal

G. Gómez Moreno*
M. Urquía**
A. Rodríguez Archilla***
A. Ceballos****

Gómez Moreno, G.; Urquía, M.; Rodríguez Archilla, A.; Ceballos, A.: Titulación de receptores libres de interleukina-2 en sujetos afectados de enfermedad periodontal. Avances en Periodoncia, 1993, 5: 165-171.

RESUMEN

Se determinan en suero los niveles de receptores libres de IL-2 (sIL-2R) de una población afectada de periodontitis y un grupo control, y se relacionan con diversos parámetros como la edad, sexo, alcohol, tabaco y presencia de diabetes. Los resultados obtenidos mostraron no existencia de diferencia significativa entre las medias de los valores hallados en la población control y en el grupo de pacientes afectados de periodontitis. Si tenemos en cuenta el número de sujetos que poseen valores séricos altos de sIL-2R, se observa como en el grupo de pacientes con periodontitis existe un mayor número de sujetos con títulos mayores de 23UI/ml en relación a los controles. El análisis estadístico no demostró la existencia de relación significativa entre la tasa de sIL-2R y sexo, así como ingesta de alcohol, tabaco y diabetes. Finalmente, los niveles de sIL-2R no mostraron relación de dependencia con la edad.

PALABRAS CLAVE

Periodontitis. sIL-2R.

INTRODUCCION

Los mecanismos íntimos implicados en la patología periodontal permanecen desconocidos. Numerosos autores ponen de manifiesto la importancia del sistema inmune en los procesos periodontales.

La secuencia de activación, es iniciada por la presentación de los antígenos por parte de las células presentadoras de antígenos (ACP) a los receptores específicos presentes en la superficie de las células T (1) en unión de moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) clase II. Esto provoca la producción de interleukina-1, que es el gatillo de la síntesis y secreción de IL-2 por parte de los linfocitos T CD4 + (2) y de la expresión transitoria de los receptores de IL-2 de alta y baja afinidad (3).

La subsiguiente interacción de IL-2 con su receptor de membrana de alta afinidad, estimula la población celular, dando como consecuencia, una expansión clonal de la po-

blación de células T. Este proceso de activación, culmina en la generación de células efectoras específicas, que median las funciones de ayuda, supresión y citotoxicidad de las células T en la enfermedad periodontal. El temprano aumento en la expresión del receptor de IL-2, es seguido por una disminución del número de receptores, que pueden jugar un importante papel regulador en la finalización de la respuesta inmune de la célula T en periodontitis.

Se sabe que las células B activadas, expresan receptores de alta afinidad de IL-2, y que la IL-2 promueve una proliferación y diferenciación de estas células in vitro (4). El progreso en la caracterización bioquímica y molecular del receptor humano de IL-2, ha sido facilitado gracias a la identificación de anticuerpos monoclonales anti-receptor (5,6). El primer anticuerpo en el sistema humano fue el anticuerpo anti-Tas (7,8). Usando este anticuerpo, el receptor de IL-2 ha sido caracterizado bioquímicamente y purificado (9,10).

* Licenciado en Odontología. Becario de Investigación.

** Profesor Titular de Medicina Bucal.

*** Profesor Asociado de Medicina Bucal.

**** Catedrático de Medicina Bucal.

Tabla 1			
Nº	EDAD	SEXO	sIL-2R
1	35	M	3
2	57	H	0
3	65	M	0
4	52	M	0
5	37	2	2
6	73	H	3
7	60	H	0
8	35	H	3
9	52	M	0
10	59	H	0
11	38	H	3
12	46	M	2
13	55	H	0
14	45	M	3
15	65	M	0
16	64	H	0
17	60	M	0
18	74	H	3
19	62	H	0
20	53	M	0
21	59	M	4
22	67	H	2
23	31	H	0
24	48	M	2
25	58	H	2
26	37	H	1
27	49	M	1
28	40	H	4
29	53	H	2
30	42	M	3
31	60	H	2
32	57	M	4
33	35	M	1

Tabla 1			
Nº	EDAD	SEXO	sIL-2R
34	46	M	3
35	40	H	0
36	59	H	2
37	40	H	4
38	39	H	1
39	38	M	2
40	55	H	2
41	39	M	0
42	47	M	1
43	46	M	0
44	36	H	1
45	50	M	0
46	49	M	2
47	58	H	2
48	32	H	1
49	35	H	0
50	38	H	0
51	48	H	3
52	43	M	3
53	53	M	0
54	51	H	0
55	48	H	0
56	42	M	2
57	50	M	0
58	49	H	1
59	46	M	0
60	37	H	3
61	45	M	0
62	44	M	3
63	58	H	2
64	45	H	1
65	47	M	0
66	35	M	1

Tabla 2

Nº	EDAD	SEXO	sIL-2R
1	51	M	0
2	32	M	1
3	40	H	1
4	35	H	0
5	52	M	0
6	55	M	1
7	57	H	3
8	30	H	0
9	65	H	1
10	65	H	0
11	72	H	3
12	59	H	0
13	35	M	1
14	37	H	0
15	34	H	0
16	46	H	1
17	32	M	0
18	37	H	0
19	40	M	0
20	42	M	0

El receptor libre de IL-2, al igual que el receptor de IL-2 de superficie celular, es una glicoproteína compleja, modificada por la adición de N- y O- carbohidratos enlazados y restos de ácido siálico.

Wagner y cols. (11) fueron los primeros en comprobar la existencia de antígenos específicos que determinan especificidad y restricción genética en la inducción de receptores solubles de IL-2. Deggianis y cols. (12) han demostrado que la liberación de receptores libres de IL-2 frente a determinados antígenos es un fenómeno IL-2 dependiente.

El estado del sistema inmune influye de un modo decisivo en los niveles de receptores solubles de IL-2. Diversos autores (13,14) sugieren que los valores de receptor soluble de IL-2 son inversamente proporcionales a las células Natural Killer (NK) in vitro. Estos autores indican que los niveles de receptor soluble de IL-2 en el suero de pacientes con leucemia de células vellosas puede estar implicado

en el empeoramiento y deterioro de la inmunidad celular observada en estos pacientes.

En trabajos de Keystone y cols. (15) en los que se ha utilizado un enzimo-inmunoensayo, se ha encontrado que cuando las células T se activan, producen receptor de IL-2 asociado a células, pero también liberan una forma soluble de receptor libre de IL-2. Los receptores libres de IL-2 también se han detectado in vivo circulando a bajos niveles en suero de individuos sanos, y a niveles elevados en una serie de enfermedades (16,17), particularmente aquellas en las que la disfunción del sistema inmune juega un importante papel (18,19).

Dado que el receptor libre de IL-2 es capaz de unirse a su ligando (la IL-2), los elevados niveles en suero de esta molécula podrían inducir una desaparición de la IL-2. Se sabe que en pacientes con infección por virus de la inmunodeficiencia humana los niveles séricos de receptores libres de IL-2 están aumentados (20). Los receptores solubles de IL-2 mantienen la capacidad de unir IL-2, lo que puede contribuir a empeoramiento in vivo e in vitro de un número de funciones dependientes de la IL-2. El exceso de receptores libres de IL-2 podría ayudar a explicar la ausencia de efectos terapéuticos y las pocas variaciones inmunológicas después de la administración de IL-2 in vivo en estos pacientes.

OBJETIVOS

Dada la importancia de los receptores libres de IL-2 en la regulación de las funciones inmunológicas dependientes de la IL-2 (tales como capacidad citotóxica de linfocitos T, capacidad fagocítica de macrófagos, capacidad de estimulación de clones linfoblásticos B), y el desconocimiento que en la bibliografía periodontal existe sobre el tema, pretendemos cuantificar la tasa de receptores libres de Interleukina-2 en suero, de una población afecta de enfermedad periodontal en diferentes estadios. Posteriormente, los resultados se relacionarán con el estadio clínico de la lesión, presencia de factores determinantes de la

enfermedad periodontal y otros condicionantes de la patología gingival.

MATERIAL Y METODO

Para la realización de este trabajo se estudió una población de 86 individuos; 66 de ellos eran pacientes con enfermedad periodontal en distintos estadios de afectación, de los que 34 eran hombres y 32 mujeres. El grupo control lo componen 20 sujetos, en los que se comprobó la ausencia de periodontitis y enfermedad sistémica; 12 eran hombres y 8 mujeres. A cada uno se le realizó una Historia Clínica detallada, en la que se cuestionaban algunos de los posibles factores que pudieran condicionar el curso o la etiología de la enfermedad periodontal, y un estudio de enzimo-inmunoanálisis para la determinación cuantitativa de receptores libres de interleukina-2 en suero.

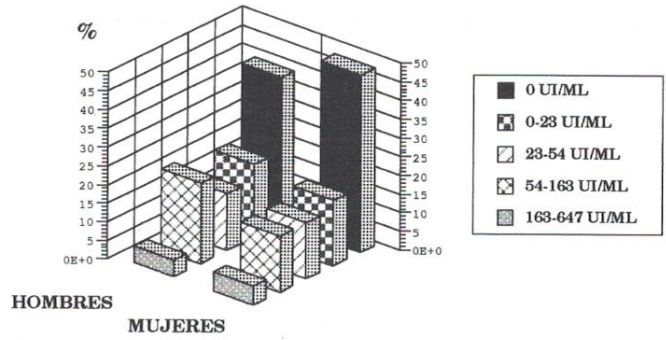
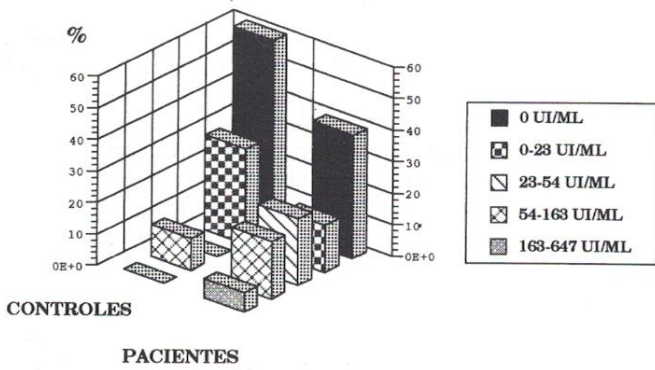


Figura 1: Distribución de la muestra (pacientes y controles) dependiendo de los niveles de sIL-2R.

Figura 2: Relación entre las concentraciones de sIL-2R y el sexo.

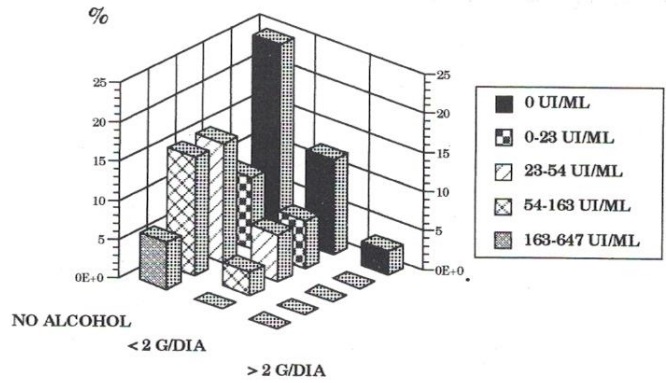
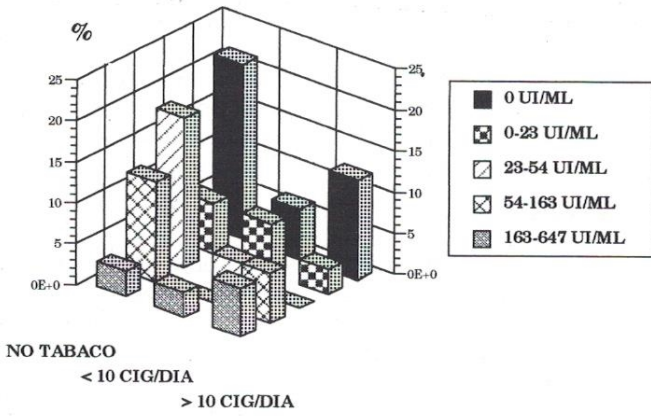


Figura 3: Relación entre la concentración de sIL-2R y consumo diario de tabaco.

Figura 4: Relación entre la concentración de sIL-2R e ingesta de alcohol.

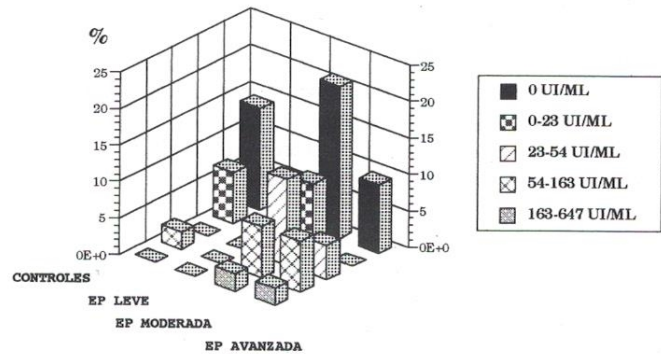
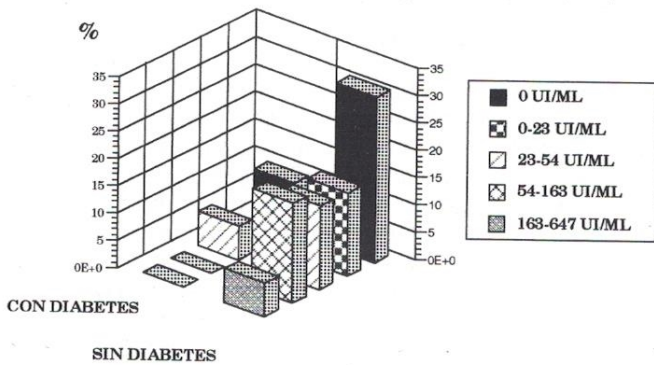


Figura 5: Relación entre la concentración de sIL-2R y presencia de diabetes.

Figura 6: Relación entre concentración de sIL-2R y grado de periodontitis.

En la anamnesis se hacía constar los datos de filiación, factores locales que pudieran influir en el curso y aparición de la enfermedad periodontal, y algunos factores generales tales como alteraciones hormonales, hematológicas, inmunológicas o farmacoterapia previa. La tipificación de la enfermedad periodontal se realizó según la clasificación de la OMS (1978)¹ y el índice CPITN en:

- Enfermedad periodontal leve: presencia de inflamación o sarro, y ausencia de bolsas periodontales.
- Enfermedad periodontal moderada: bolsas periodontales de 3-6mm.
- Enfermedad periodontal avanzada: bolsas periodontales mayores de 6mm.

Para la determinación cuantitativa de los niveles de receptor de IL-2 en suero humano se realizó un enzimo-inmunoensayo tipo sandwich (LANDERDIAGNOSTICO[®]), con dos anticuerpos monoclonales que reconocen distintos epitopos del receptor IL-2 (p55).

Los pocillos microtiter cubiertos con un primer anticuerpo son incubados con un suero estándar y/o muestras de pacientes. El receptor de IL-2 capturado por el primer anticuerpo es detectado por un enzima conjugado con el segundo anticuerpo monoclonal anti-receptor de IL-2. Después se elimina el enzima conjugado (peroxidasa) sobrando con un lavado, y se añade un sustrato (dietilaminopeptidasa) que reacciona con el enzima, dando un color amarillo naranja, que está en proporción con la cantidad de receptor de IL-2 presente en la muestra.

La reacción enzimática se termina cuando se añade una solución ácido que detendrá la coloración del sustrato; y posteriormente se mide la absorbencia. Las concentraciones de receptores libres de interleukina-2 en suero de cada uno de los individuos de nuestra muestra fueron agrupadas en los siguientes intervalos: 0: 0 UI/ml, 1: 0-23 UI/ml, 2: 23-54 UI/ml, 3: 54-163 UI/ml, 4: 163-647 UI/ml.

Se utilizó el Test estadístico "Chi-cuadrado" para el contraste de proporciones: para la comparación de medias se aplicó el Test "t de Student", y el coeficiente de correlación lineal para ver la relación de dependencia entre dos variables cuantitativas continuas. Se consideró el nivel mínimo de significación con una p.

RESULTADOS

La tasa de receptores libres de interleukina-2 de la población estudiada, se encuentra en el intervalo comprendido entre 0 UI/ml y 457 UI/ml, con una media de 50.895 y una desviación standard de 98.014. En el grupo pacientes, estos valores se encuentran entre 0 UI/ml y 457 UI/ml, con una media de 59.712 y una desviación standard de 49.058.

En la Tabla 1 se expresan los valores obtenidos de receptor libre de interleukina-2 (sIL-2R) en los pacientes, y en la Tabla 2 los del grupo control. Se miden los resultados en intervalos de concentración, de acuerdo con la codificación indicada.

En la Figura 1 se indica la distribución de la muestra (pacientes y controles) dependiendo de los niveles de sIL-2R. Se observa un mayor número de sujetos con valores altos de sIL-2R (23-643 UI/ml) en el grupo de pacientes. El análisis estadístico demostró la existencia de diferencias significativas entre pacientes y controles con un p.

Se estudió la posible influencia de diversos factores generales etiopatogénicos o determinantes de enfermedad periodontal, respecto a los títulos de sIL-2R en suero. Así en el análisis estadístico no se obtuvo relación de dependencia entre la edad y el título de receptores libres de IL-2.

En la Figura 2 se observa la distribución de la población estudiada (pacientes y controles) según el sexo. Se expresa como el porcentaje del total de hombres y mujeres de la muestra con distintos rangos de receptores libres de IL-2. Al realizarse el análisis estadístico no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas (p= 0.983).

Se estudió sus diferentes factores etiopatogénicos de la enfermedad periodontal podían alterar los niveles de sIL-2R. En el diagrama de barras de la Figura 3 se contempla la relación entre la concentración de sIL-2R y consumo de tabaco. En el eje de abscisas se han dispuesto los intervalos según el consumo de cigarrillos/día, y en el eje de ordenadas el porcentaje de casos. En el tratamiento estadístico no se hallaron diferencias estadísticamente significativa (p= 0.418).

Cabía la posibilidad de que la tasa de sIL-2R, se modificara dependiendo de la ingesta de alcohol. En la Figura 4 se distribuyó la muestra en función del consumo de alcohol (eje abscisas) expresado en gramos/día. No se encontró asociación estadísticamente significativa entre los valores de alcohol y la tasa de sIL-2R (p= 0.0913).

En la Figura 5 se ilustra la posible relación entre la presencia de diabetes y los niveles de sIL-2R en suero. Se observa como en nuestro estudio, la diabetes no condiciona los niveles séricos de sIL-2R. La probabilidad de error es superior a 0.05.

En el diagrama de barras de la Figura 6, se muestra la relación entre la concentración de sIL-2R y el grado de periodontitis. En el eje de abscisas se representan los diferentes grados de enfermedad periodontal, y en el eje de ordenadas el porcentaje de casos. Se observa como los individuos con enfermedad periodontal leve tienen unos niveles de receptores libres de IL-2 de 0-23 UI/ml. De los

1 WHO. Epidemiology. Etiology and prevention of periodontal diseases. Geneva: Technical Report Series 1978: 621

44 sujetos con enfermedad periodontal moderada, 18 tuvieron 0 UI/ml, 8 presentaron 0-23 UI/ml, 10 sujetos con 23-54 UI/ml, 6 con 54-163 UI/ml, 8 presentaron 0-23 UI/ml, 10 sujetos con 23-54 UI/ml, 6 con 54-163 UI/ml y 2 con 163-647 UI/ml. De los 20 sujetos con enfermedad periodontal avanzada, 8 presentaron niveles de 0 UI/ml, 4 con 23-54 UI/ml, 6 con 54-163 UI/ml y 2 con concentraciones de 163-647 UI/ml.

El análisis estadístico demostró la existencia de diferencias significativas ($p=0.0154$), entre la población con distinto grado de periodontitis, incluyendo los sujetos sin periodontitis, en relación a la tasa de receptor libre de interleukina-2 en suero. El análisis de residuos demostró que tales diferencias, estaban motivadas por el grupo de sujetos con lesión periodontal moderada o avanzada con niveles superiores a 23 UI/ml, y el grupo de sujetos control o una lesión periodontal leve, con niveles inferiores a 23 UI/ml. Sin embargo, cuando sólo se tienen en cuenta los pacientes con enfermedad periodontal, y se agrupan dependiendo de la gravedad de la misma, el análisis estadístico demostró la no existencia de diferencias significativas ($p=0.372$). Por otro lado, el análisis de los resultados indicó que bocas muy sépticas sí alteran los niveles de receptores libres de IL-2 en suero ($p=0.010$).

DISCUSION

Pese a conocer los valores y diferencias entre pacientes con enfermedad periodontal y controles, en relación a la tasa de receptores libres de interleukina-2, la función de esta proteína y el modo en que actúa no está suficientemente aclarado. Sin embargo, la capacidad de esta molécula de unirse a la IL-2 habla a favor de un papel regulador de las funciones celulares dependientes de la IL-2.

Diversas investigaciones (22) han demostrado que el receptor soluble de IL-2 es capaz de inhibir las respuestas proliferativas in vitro dirigidas por la IL-2. In vivo, la producción de receptores solubles de IL-2 puede producir una inhibición de las funciones inmunes dependientes de la IL-2, y por tanto inhibir la respuesta inmune normal del huésped como la producción de células T citotóxicas dependientes de la IL-2 y la de anticuerpos mediada por linfocitos T helper. Sin embargo, en el futuro habrá que tener en cuenta otras posibles funciones de esta proteína.

En la literatura mundial odontológica sólo hemos encontrado un trabajo en el que se cuantifiquen los receptores libres de IL-2 en relación a la enfermedad periodontal. McFarlane y Meickle (23) realizaron las determinaciones en 20 sujetos control y 26 pacientes con periodontitis (19 juvenil/postjuvenil y 7 con periodontitis avanzada-generalizada). Hallaron en todos los sueros receptores solubles de IL-2, estando los niveles bien relacionados con la edad (de acuerdo con lo publicado (24) por Saadeh y cols). En nuestra serie no hemos encontrado diferencias significativas de los receptores libres de IL-2 en relación a la edad. Nuestro estudio ha demostrado que los niveles séricos de receptores libres de IL-2 de pacientes con periodontitis

están elevados respecto a los valores encontrados en los sujetos control, con una amplia variación individual en los niveles de esta proteína en el grupo de pacientes al igual que McFarlane y Meickle en sus investigaciones de IL-1 beta, TNF alfa (25) y receptores libres de IL-2.

En este sentido, creemos que los títulos de receptores libres de IL-2 no se relacionan directamente con el grado de pérdida ósea. Más bien, pudieran interpretarse nuestros hallazgos como un reflejo del grado de inflamación local en el momento de tomar el suero, y hasta cierto punto que la enfermedad periodontal estaba en una fase aguda.

Las diferencias significativas halladas entre pacientes y controles en relación a la concentración de receptores libres de IL-2 cambiaría la concepción clásica de que la enfermedad periodontal es una enfermedad local sin ninguna repercusión sistémica. Este dato además es avalado por la posibilidad de estimular células mononucleadas hemáticas de pacientes con enfermedad periodontal, cuando se incuban in vitro con *Porphyromonas gingivalis* y *Streptococcus oralis*, para la producción de IL-1 (26).

Serán necesarios más estudios para determinar la relación exacta de los niveles séricos de receptores libres de IL-2 con los distintos parámetros de la actividad de la enfermedad periodontal.

SUMMARY

Serum determinations of soluble IL-2 receptor (sIL-2R) in a population affected of periodontitis and a control group were determined. The findings were related with several parameters: age, sex, alcohol, tobacco and diabetes. No statistical significant differences between sIL-2R levels and sex and others variables such as alcohol, tobacco and diabetes were found. Finally, no relation between sIL-2R values and age were found.

KEY WORDS

Periodontitis. sIL-2R.

DIRECCION PARA CORRESPONDENCIA

Miguel Urquía García

Marqués de la Ensenada, nº 4 - esc. B. 5ºB. 18004 Granada

BIBLIOGRAFIA

1. AFAR B., ENGEL D., CLARK E.A. Activated lymphocyte subsets in adult periodontitis. *J Periodont Res* 1992; 27: 126-33.
2. URQUIA M., CEBALLOS A., GARRIDO F., OSORIO C. Analysis of immune response in oral tumors. *Allergol et Immunopathol* 1990; 18 (3): 121-5.
3. GREEN W.C., LEONARD W.J., DEPPER J.M. Growth of human T lymphocytes: an analysis of interleukin-2 and its cellular receptor. *Prog Hematol* 1986; 24: 281-301.
4. WALDMANN T.A. Y COLS. Expression of interleukin 2

- receptors on activated human B cells. *J Exp Med* 1984; 160: 1450.
5. LEONARD W.J., DEPPER J.M., CRABTREE G.R., RUDIKOFF S., PUMPHREY J., ROBB R.J., KRONKE M., SVETLIK P.B., PEFFER N.J., WALDMANN T.A., GREENE W.C. Molecular cloning and expression of cDNAs for the human interleukin-2 receptor. *Nature* 1984; 311: 626.
 6. LEONARD W.J. Y COLS. Structure of human interleukin-2 receptor gene. *Science* 1985; 230: 633.
 7. MIYAWAKI T.A., YACHIE A., UWANDANA N., OHZEKI S., NAGAOKI T., TANIGUCHI N. Functional significance of Tac antigen interacts with T cell growth factor in cellular proliferation. *J Immunol* 1982; 129: 2474.
 8. DEPPER J.M., LEONARD W.J., ROBB R.J., WALDMANN T.A., GREENE W.C. Blockade of interleukin-2 receptor by anti-Tac antibody: inhibition of human lymphocyte activation. *J Immunol* 1983; 131: 690.
 9. ROBB R.J., GREENE W.C., RUSK C.M. Low and high affinity cellular receptors for interleukin 2: implications for the level of Tac antigen. *J Exp Med* 1984; 154: 1455.
 10. WANO Y., UCHIYAMA T., FUKUI K., MAEDA M., UCHIMO H., YODOI J. Characterization of human interleukin 2 receptor (Tac antigen) in normal and leukemic T cells: coexpression of normal and aberrant receptors in HUT 102 cells. *J. Immunol* 1984; 132: 3005.
 11. WAGNER D.K., YORK-JOLLEY J., MALEK T.R., BERZOFKY J.A., NELSON D.L. Antigen specific murine T cell clones produce soluble interleukin 2 receptor on stimulation with specific antigens. *J Immunol* 1986; 137: 592-6.
 12. DEGIANNIS D., CZARNECKI M., HORNUNG N., RASKOVA J., RASKA K. Mixed lymphocyte reaction induced release of soluble IL-2 receptor. *Transplantation* 1991; 51: 518-23.
 13. CHILOSI M., PIZZOLO G., SEMENZATO G., CETTO G.L. Detection of a soluble form of the receptor for interleukin 2 in the serum of patients with hairy cell leukaemia. *Int J Biol Markers* 1986; 1: 101-4.
 14. CHILOSI M., SEMENZATO G., CETTO G., AMBROSETTI A., FIOREDONATI L., PERONA G., BERTON G., LESTANI M., SCARPA A., AGOSTINI C. Soluble interleukin 2 receptors in the sera of patients with hairy cell leukemia: relationship with the effect of recombinant alpha interferon therapy on clinical parameters and natural killer in vitro activity. *Blood* 1987; 70: 1530-5.
 15. KEYSTONE E.C., SNOW K.M., BOMBARDIER C., CHANG C.H., NELSON D.L. RUBIN L.A. Elevated soluble interleukin-2 receptor level in the sera and synovial fluids of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 844-9.
 16. GREENBERG S.J., MARCON L., HURWITZ B.J., WALDMANN T.A., NELSON D.L. Elevated levels of soluble interleukin-2 receptors in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 1988; 319: 1019-20.
 17. BARRAL-NETTO M., BARRAL A., SANTOS S.B., CARVALHO E.M., BADARRO R., ROCHA H., REDD S.G., JOHNSON W.D. Soluble IL-2 receptor as an agent of serum mediated suppression in human visceral leishmaniasis. *J Immunol* 1991; 147: 281-4
 18. SEMENZATO G., CIPRIANI A., TRENTIN L., ZAMBELLO R., MASCIARELLI M., VINANTE F., CHILOSI M., PIZZOLO G. High serum levels of soluble interleukin 2 receptors in sarcoidosis. *Sarcoidosis* 1987; 4: 25-7.
 19. LAWRENCE E.C., BROUSSEAU K.P. BERGER M.B., KURMAN C.C., MARCON L., NELSON D.L. Elevated concentrations of soluble interleukin-2 receptors in serum samples and bronchoalveolar lavage fluids in active sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137: 759-64.
 20. PIZZOLO G., VINANTE F., SINICCO A., CHILOSI M., AGOSTINI C., PERINI A., ZUPPINI B., SEMENZATO G., BATTISTELLA L., FOA R. Increased levels of soluble interleukin-2 receptor in the serum of patients with human immunodeficiency virus infection. *Diagn Clin Immunol* 1987; 5: 180-3.
 21. HOFMANN B., NISHANIAN P., FAHEY J.L., ESMAIL I., JACKSON A.L., DETELS R., CUMBERLAND W. Serum increases and lymphoid cell surface losses of IL-2 receptor CD25 in HIV infection: distinctive parameters of HIV-induced change. *Clin Immunol Immunopathol* 1991; 61: 212-24.
 22. GREEME W.C., LEONARD W.J., DEPPER J.M. Growth of human T lymphocytes. An analysis of IL-2 and IL-2 receptor. *Prog Hematol* 1985; 14: 283.
 23. McFARLANE C.G., MEIKLE M.C. Interleukin 2, interleukin 2 receptor and interleukin 4 levels are elevated in the sera of patients with periodontal disease. *J Periodontol Res* 1991; 26: 402-8.
 24. SAANDEH C., AUZANNE C., NELSON D., ORSON F. Sera from the aged contain higher levels of IL-2 receptor compared to young adults. *Fred Proc* 1986; 45: 378.
 25. McFARLANE C.G., REYNOLDS J.J., MEIKLE M.C. The release of interleukin-1 beta, tumor necrosis factor-alpha and interferon-gamma by cultured peripheral blood mononuclear cells from patients with periodontitis. *J Periodont Res* 1990; 25: 207-14.
 26. URQUIA M., GOMEZ LUCENA I., GONZALEZ MOLES M.A., CEBALLOS A. Producción de interleukina-1 por células nucleadas de pacientes con enfermedad periodontal, en cultivo con *S. oralis*. *Av period* 1992; 4: 153-8.