

## Hematopoietik Büyüme Faktörleri

Dr. Celaleddin DEMİRCAN, Dr. Aşkın FİSKECİ, Dr. İdris YÜCEL

O.M.Ü. Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı

- ✓ Hematopoietik büyüme faktörleri (HGF); hematopoiezisin regülasyonunu, hematopoietik progenitör hücrelerin çoğalmasını ve farklılaşmasını sağlayan çeşitli glikoproteinlerdir. Purifiye insan rekombinant HGF'lerine koloni stimüle edici faktörler (CSF) denmektedir. CSF'ler koloni oluşturu birimlerden (CFU) olgun kan hücrelerinin gelişimini uyarırlar. Ancak moleküler fizyolojileri henüz tam olarak anlaşılmış değildir. Başlıca HGF'ler; Granulosit koloni stimüle edici faktör (G-CSF), Granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktör (GM-CSF), interleukin-3 (IL-3), Makrofaj koloni stimüle edici faktör (M-CSF), Stem cell faktör (SCF), Eritropoietin (EPO), trombopoietin (TPO) ve diğer interleukinlerdir.

**Anahtar Kelimeler:** Hematopoietik büyüme faktörleri, Koloni stimüle edici faktörler.

### Hematopoietic Growth Factors

- ✓ Hematopoietic growth factors (HGFs) are different glycoproteins which regulate hematopoiesis, proliferation and differentiation of hematopoietic progenitor cells. Purified human recombinant HGFs are called colony stimulating factors (CSFs). CSF stimulates the maturation of blood cells from colony forming unit (CFU). The molecular physiology of CSF hasn't been completely understood yet. The most important HGFs are granulocyte colony stimulating factor (G-CSF), granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF), interleukin-3, macrophage colony stimulating factor (M-CSF), stem cell factor (SCF), erythropoietin (EPO), thrombopoietin (TPO) and other interleukins.

**Key words:** Hematopoietic growth factors, colony stimulating factors.

**H**ematopoiezis fizyolojisinde temel hücre; pluripotent stem cell (kemik iliği ana hücresi) olup lenfoid ve myeloid progenitörlerin oluşumuna yol açar. Bu progenitör hücreler spesifik kan hücrelerinin prekürsörlerini oluşturmak üzere farklılaşmışlardır. Eritrosit, fagosit ve trombositler bu çok yönlü farklılaşabilme yetiğinde olan progenitörlerin olgunlaşması sonucunda oluşurlar. Bu progenitörlere "the spleen colony forming unit" (CFU-S) denir. CFU-S de daha sonra CFU-MEG (Colony forming unit-Megacaryocyte), CFU-GM (Colony forming unit-Granulocyte Macrophage), CFU-Eo (Colony forming unit-Eosinophil) ve BFU-E (Burst forming unit-Erythroid), bu da daha sonra CFU-E (Colony forming unit-Erythroid) progenitörlerine farklılaşır. Bunlardan da proeritroblast, megakaryoblast, myeloblast, monoblast ve eosinofiloblast gibi prekürsörler ve bu prekürsörlerden de daha sonra olgun kan hücreleri gelişir<sup>(1-6)</sup>. Pluripotent stem

cell'den olgun periferik kan hücrelerine kadar hematopoiesis Tablo I'de gösterilmiştir.

Son yıllarda hematopoietik büyüme faktörleri (HGF) denen hematopoiezisin regülasyonunu, hematopoietik progenitör hücrelerin çoğalmasını ve farklılaşmasını sağlayan ve olgun kan hücrelerinin fonksiyonlarını düzenleyen çeşitli glikoproteinler saptanmış ve rekombinant formda üretilmişlerdir. HGF'in multipotent progenitör hücrelerden periferik kandaki olgun hücrelere kadar değişik kademelere etkileri vardır. Purifiye insan rekombinant HGF'üne koloni stimüle edici faktörler (CSF)'de denmektedir. CSF'ler koloni oluşturu birimlerden (CFU) olgun kan hücrelerinin gelişimini uyarırlar.

**Başlıca HGF'ler şunlardır:** Granulosit koloni stimüle edici faktör (G-CSF), Granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktör (GM-CSF), Multi koloni stimüle edici faktör (Multi,CSF) veya interleukin-3 (IL-





3), Makrofaj koloni stimule edici faktör (M-CSF) (CSF-1), Eritropoietin (EPO), Trombopoietin (TPO), Stem cell faktör (SCF) ve diğer interleukinlerdir (IL-1, IL-6, IL-5, IL-4, IL-7, IL-9, IL-11). Başlıca HGF'ler ve hematopoiezisteki etki yerleri Tablo II'de gösterilmiştir<sup>(3,5,8,9)</sup>.

Bu faktörlerden G-CSF, GM-CSF ve M-CSF; IL-1 tarafından uyarılan fibroblastlar, endotel hücreleri ve aktive edilmiş T hücreleri tarafından üretilirler. Multi-CSF; aktive edilmiş T hücreleri tarafından üretilir. EPO'in yetişkinlerde esas üretim yeri böbrektir. %10-15'i karaciğerde ve çok az miktarda da diğer organlarda üretilir. Fetusta ise başlıca üretim yeri ise karaciğerdir<sup>(5-7,10,11)</sup>. TPO'in en önemli üretim yerleri böbrek, karaciğer<sup>(12)</sup> ve dalaktır<sup>(13)</sup>.

Bu faktörler biyolojik etkilerini hedef hücreler yüzeyinde bulunan reseptörler aracılığıyla yaparlar. GM-CSF reseptörleri nötrofil, eosinofil ve monositlerin yüzeyinde iken G-CSF reseptörleri esas olarak nötrofillerin yüzeyinde yer alır. M-CSF reseptörü mononükleer fagositler seri ve plasental doku yüzeyinde, eritropoietin reseptörleri ise eritrosit ve megakaryositik seri üzerinde bulunur<sup>(5,10,11)</sup>.

CSF'lerin moleküler fizyolojisi; henüz tam olarak anlaşılmış değildir DiPersio ve ark.<sup>(14)</sup> GM-CSF'in nötrofil araşidonik asit salınımı üzerine direkt etkiye sahip olduğunu ve düşük miktarda lökotrien B4 (LTB4) üretimini stimule ettiğini bildirdiler. Böylelikle GM-CSF'in çoğu etkisine LTB4 üretimindeki artışın aracılık edebileceği ileri sürülmüştür.

Weisbart ve ark.<sup>(15-17)</sup> ilk kez purifiye GM-CSF'in nötrofiller üzerine hem direkt ve hem de indirekt olarak etkili olduğunu göstermiştir. Direkt etkiler; nötrofil göçünün ve degranülasyonunun inhibisyonu, reseptör ekspresyonunda, hücre iskeleti ve şeklinde değişiklikleri içerir. İndirekt etkiler ise; süperoksit üretimi, Ca<sup>++</sup> giriş ve LTB4 sentezi artışıdır. GM-CSF'in nötrofiller üzerindeki f-Met-Leu-Phe (fMLP) reseptörlerinin sayısını ve afinitesini değiştirdiği gösterilmiştir. Reseptör sayısında azalmış nötrofil göçüyle korele olan hızlı art-

ma ve reseptör afinitesinde ise artmış oksidatif metabolizma ile korele olan daha yavaş değişiklik vardır.

In vitro gözlemler GM-CSF'in nötrofiller, makrofajlar ve eosinofillerin fagosite edici ve çeşitli mikroorganizmaları tahrip edici yeteneklerini artırdığını göstermiştir<sup>(18)</sup>. Ayrıca GM-CSF tümör hücrelerinde antikora bağlı hücrel sitotoksiteyi (ADCC) artırır<sup>(19-20)</sup>. GM-CSF bir sitokin gibi davranır ve makrofajların metabolizmasını ve endositik aktivitesini belirgin derecede artırır<sup>(21)</sup>. Böylelikle GM-CSF'in sadece radyasyon ve kemoterapinin myelosupresif etkilerinden hastaları koruma değil, fakat aynı zamanda konak savunma sisteminin tümör hücrelerini tahrip etme yeteneğinde artış yapması beklenir<sup>(11)</sup>. Sonuç olarak kan hücreleri oluşumunda büyüme faktörü olarak rol oynamaları yanında CSF'ler immün yanıt sürecinde de önemli rol oynamaktadırlar.

GM-CSF dolaşımında ölçülebilir düzeylerde gözükmez. Bundan dolayı klasik bir endokrin hormona benzemez. Lokal olarak oluşan ve etki gösteren bir parakrin model gibi davranır<sup>(11)</sup>.

Son zamanlarda GM-CSF reseptör bağlayıcı subunitler belirlenmesine rağmen sinyal iletim yolu ve karmaşık subunitler belirlenmesine rağmen sinyal iletim yolu ve karmaşık yapıdaki reseptörlerin fonksiyonları tam olarak anlaşılmamıştır<sup>(11)</sup>.

Multipotent stem cell'lerin büyük çoğunluğu G<sub>0</sub> fazında dinlenme halindedir. Bunların G<sub>1</sub> fazına geçip proliferi olması için IL-3 varlığına gereksinim vardır. IL-1 ve IL-6'nın G-CSF, GM-CSF ve IL-3 yapımını uyardıkları gösterilmiştir<sup>(22)</sup>.

GM-CSF, IL-3 ve M-CSF genleri 5. kromozomun uzun kolunda G-CSF geni ise 17. kromozomun üzerinde lokalizedir<sup>(11)</sup>.

Başlıca HGF'ler ve özellikleri şunlardır:

**G-CSF (Granülosit koloni stimule edici faktör);** G-CSF; granülosite-özgü koloni gelişimini uyarır ve polimorfonükleer lökositlerin (PMNL) hem sayısını, hem de fonksiyonunu artırır. Ayrıca nötrofil fagositozunu, süperoksit oluşumunu, kemotaktik reseptörlerin bağlanmasını ve ADCC'nin

artırılmasını sağlar<sup>(3,23,26)</sup>.

G-CSF hem malign olmayan hastalıklarda (Ör; konjenital agranülositoz, myelodisplazi), hem de akut myeloid lösemi de dahil bazı malign hastalıklarda uygulanmaktadır. Bu ajan tedaviden önce (kemoterapiyi yüksek doz verebilmek için) veya konvansiyonel ya da yüksek doz kemoterapiden sonra verilir<sup>(25,26,27)</sup>.

**GM-CSF (Granülosit-Makrofaj koloni stimule edici faktör);** Nötrofillerin, eosinofillerin, monositlerin sayısında artışa neden olur. Aynı zamanda trombosit ve rekitülosit sayısında da artışa neden olabileceği gösterilmiştir. Ayrıca fagositozisi, süperoksit oluşumu, ADCC, IL-1 ve tümör nekrozis faktör (TNF) üretimini de artırır<sup>(5,24,25,28)</sup>.

G-CSF ve GM-CSF; sitotoksik ilaçlara bağlı kemik iliği baskılanmasında, nötropenide, myelodisplazide, aplastik anemilerde, AIDS'te, hairy cell lösemide, olog kemik iliği transplantasyonu (KIT) sonrasında ve konjenital agranülositozda kullanılabilmektedir<sup>(25,27,29)</sup>.

**IL-3 (interleukin-3) (Multi-CSF);** CSF'ler arasında aktivite spektrumu en geniş olanıdır ve eritroid, myeloid ve multipotansiyel hematopoietik progenitör hücreleri stimüle eder. IL-3 bazen multipotansiyel CSF olarak da adlandırılır ve etkisini GM-CSF'e göre daha erken primitif progenitorler (blast koloni oluşturucu hücreler ile granülosit, eritrosit, makrofaj ve megakaryositleri içeren mikst koloniler) üzerine etkilidir. IL-3 ayrıca monosit sitotoksitesini ve bazofillerde histamin üretimini de uyarmaktadır<sup>(5,23,25)</sup>.

**M-CSF (Makrofaj koloni stimule edici faktör) (CSF-1);** Dimer yapıda bir glikoproteindir ve kemik iliği öncü hücrelerini uyararak makrofaj-monositer seri hücrelerinin çoğalmasını ve gelişmesini uyarır. Aynı zamanda olgun makrofajları aktiveleştirir ve insan tümör hücrelerine karşı ADCC'yi artırır. Ancak M-CSF'nin biyolojik aktivitesi hâlâ tartışmalıdır, zira monosit/makrofaj hücrelerini ya da progenitörlerini etkileme kapasitesi GM-CSF veya IL-3 ile karşılaştırıldığında oldukça

zayıftır<sup>(5,23,25)</sup>.

Sonuç olarak IL-3 ile GM-CSF özellikle erken progenitör hücrelerin oluşumunda, G-CSF ile M-CSF ise geç progenitörlerin oluşmasında etkilidirler.

**Stem cell faktör (SCF);** Varlığı son yıllarda gösterilmiştir. SCF; kemik iliği stroması ve diğer hücrelerince oluşturulan ve direkt stimule eden glikozillenmiş bir sitokindir. Bilinen diğer HGF'lerden daha erken safhada etkisini göstermektedir. Çalışmalar SCF'nin özellikle mixt tipte CFC (Colony-forming cells)'ler olmak üzere değişik tipte CFC'lerin büyümesini artıran HGF'ler ile sinerjistik şekilde etkileştiğini göstermiştir. Rekombinant SCF kendisi az miktarda koloni stimule edici etkiye sahip olmakla beraber diğer HGF'ler ile birlikte olduğunda belirgin etki gösterebilir. Muhtemelen daha olgun progenitörleri oluşturan c-kit reseptörlere sahip hücreler üzerine direkt olarak etki gösterir. EPO, GM-CSF veya IL-3 gibi HGF'lerle kombine edildiğinde hematopoizesin daha geç safhalarında etkilidir. Kemik iliği yetersizliği sendromlu birçok hastada hematopoiezinin potent bir uyarıcı olabilir. EPO ile birlikte in vitro kullanıldığında BFU-E oluşumu belirgin derecede artırır<sup>(30-35)</sup>.

Myeloid growth faktörlerden sağlanması en kolay olan, üzerinde en çok çalışılan ve klinikte en çok kullanılanlar G-CSF ve GM-CSF'dir. IL-3, M-CSF ve SCF ise henüz Faz I ve II deneyleri aşamasındadır. Bu CSF'lerin uygulanabileceği başlıca durumlar şunlardır<sup>(23,24,36-40)</sup>:

1. Myelosupressif kemoterapi sonrası hematopoietik iyileşmeyi uyarmak,
2. Kemik iliği transplantasyonu sonrasında nakledilen iliğin çoğalmasını ve iyileşmeyi uyarmak,
3. Myelodisplastik sendromlar, aplastik anemi, lenfoproliferatif hastalıklar, konjenital veya siklik nötropeni ve AIDS gibi kemik iliğinin sitopenik olduğu hastalıklarda çoğalma ve gelişmeyi uyarmak.

**Eritropoietin (EPO);** EPO glikoprotein yapısındadır ve kemik iliğinde eritroid seride yer alan öncül hücrelerin yapımını uyarır. Eritrosit maturasyonunun tamam-

lanması esas görevidir. Ayrıca megakaryositopoiesi -tek başına olmamak koşulu ile uyarıcı ve trombosit sayısını artırıcı bir etkiye sahiptir. CFU-E üzerinde 2 tür EPO reseptörü saptanmıştır. EPO ile reseptör kompleksi CFU-E içine girerek hızla yıkılır. Bu sırada hücrel transkripsiyon faktörlerinin üretimi, membran ve hücre iskelet proteinleriyle heme ve hemoglobin sentezi ile hücrel farklılaşmayı içeren biyokimyasal olaylar başlar.

EPO dializ ve predializ aşamasındaki hastaların kronik renal yetmezliğine sekonder anemilerinin tedavisinde, kronik hastalık anemisinde, kemoterapiye bağlı kemik iliği supresyonunda ve AIDS'li hastaların zidovudine ile tedavileri sırasında gelişen anemilerin tedavisinde; eritrositler seriyi uyarmak amacı ile kullanılır (5,23,25).

**Trombopoietin (TPO) (Trombopoiesi uyaran faktör) (TSF);** TPO glikoprotein yapısında olup başlıca promegakaryoblastlara ve olgunlaşma evrelerindeki mega-karyositlere etki ederek endomitozu, hücre büyüklüğünü ve sitoplazmik olgunlaşmayı artırır. Megakaryositlerden trombositlerin üretimini ve salınımını sağlar. Dolaşımdaki trombosit sayısı TPO üretiminin düzenleyicisidir.

TOP; EPO'dan hem etki şekli ve hem de molekül ağırlığı olarak farklıdır. Hipoksi, eritropoezi stimule ettiği halde trombopoiesi etkilemez ve hatta düşük PO<sub>2</sub> trombopoiesi inhibe edebilir. Ancak deney hayvanlarında yüksek doz EPO uygulamasının trombosit üretimini stimule edebileceği gösterilmiştir. Bu etki EPO ve TPO'nin moleküler yapı olarak benzer özellikler taşımaları ve yüksek dozlardaki EPO'nin megakaryositer seri hücreleri üzerindeki TPO reseptörlerini uyarabilmeleri ile açıklanmaya çalışılmaktadır (5,12,13,41).

**Diğer interleukinler;** IL-3 dışındaki diğer interleukinler genelde lenfopoietik yolda etkisi olan GF'lerdir. IL-1; T ve B-hücresi aktivasyonunda rol almakla beraber erken stem cell safhasında da etki gösterebilir, IL-2; esas olarak T-hücresi GF'üdür. IL-4, IL-5, IL-6 ve IL-7'nin klasik

B-hücresi GF'ler olduğu düşünülmektedir. Ayrıca IL-5; eosinofil oluşumunu, IL-6 ise granulosit-makrofaj ve megakaryosit progenitörlerinin oluşumunu uyarır. IL-9; eritropoiesisi, IL-11 ise B-hücresi GF'ü olmakla beraber megakaryopoiesisi ve granülopoiesisi uyarır (5,8,9,42-46).

**Geliş Tarihi:** 13.12.1993

**Yayına Kabul Tarihi:** 07.04.1994

#### KAYNAKLAR

1. Quesenberry PJ. Hematopoietic stem cells, progenitor cells and growth factors. In Williams WJ, Beutler E, Erslev AJ, Lictman MA (eds). Hematology. (4th ed). New York. McGraw-Hill Publishing Company. 1991:129-148.
2. Erslev AJ, Lictman MA. Structure and function of the marrow. In Williams WJ, Beutler E, Erslev AJ, Lictman MA (eds). Hematology. (4th ed). New York. McGraw-Hill Publishing Company. 1991:41-47.
3. Nathan DG. Hematologic diseases. In Wyngarden JB, Smith LH (eds). Cecil Textbook of Medicine (18th ed). Philadelphia: WB Saunders Company. 1988; 873-878.
4. Ogawa M. Differentiation and proliferation of hemapoietic stem cells. Blood. 1993; 81(11):2844-2853.
5. Dipersio JF, Golde DW. Hematopoietic growth factors. In Haskel CM(ed). Cancer Treatment (3rd ed). Philadelphia: WB Saunders Company. 1990; 931-940.
6. Dexter TM. Haemapoietic growth factors: Review of biology and clinical potential. Consultant Series (Suppl). 1990; 1-40.
7. Khwaja A, Goldstone AH. Hemapoietic growth factors. British Med J. 1991; 302:1164-1165.
8. Grosh WW, Quesenberry PJ. Recombinant human hematopoietic growth factors in the treatment of cytopenias. Clin Immunol Immunopathol. 1992; 62(1):825-838.
9. Quesenberry PJ, Lowry PA. The colo

- ny-stimulating factors: An overview. *Cancer Suppl.* 1992; 70(4):909-911.
10. Demetri GD, Griffin JD. Granulocyte colony-stimulating factor and its receptor. *Blood.* 1991; 78(11):2791-2807.
  11. Gasson JC. Molecular physiology of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *Blood.* 1991; 77(6):1131-1142.
  12. Gewirtz AM. Human megakaryocytopoiesis. *Semin Hematol.* 1987 23:27-42.
  13. Mazur M. Megakaryocytopoiesis and platelet production: a review. *Exp Hematol.* 1987; 34:257-267.
  14. DiPersio JF, Billing P, Williams R, et al. Human granulocyte macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) and other cytokines prime neutrophils for enhanced arachidonic acid release and leukotriene B4 synthesis. *J Immunol.* 1988; 140:4315-4322.
  15. Weisbart RH, Golde DW, Gasson JC. Biosynthetic human GM-CSF modulates the number and affinity of neutrophil f-Met-Leu-Phe receptors. *J Immunol.* 1986; 137:3584-3587.
  16. Gasson JC, Weisbart RH, Kaufman SE, et al. Purified human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor: Direct action on neutrophils. *Science.* 1984; 226:1339-1342.
  17. Weisbart RH, Golde DW. Physiology of granulocyte and macrophage colony-stimulating factors in host defense. *Hematology/Oncology Clin North Am.* 1989; 3(3):401-409.
  18. Fleischmann J, Golde DW, Weisbart RH, et al. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor enhances phagocytosis of bacteria by human neutrophils. *Blood.* 1986; 68:708-711.
  19. Vadas MA, Nicola NA, Metcalf D. Activation of antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity of human neutrophils and eosinophils by separate colony-stimulating factors. *J Immunol.* 1983; 130:795-799.
  20. Charak BS, Agah R, Mazumder A. Granulocyte-macrophage colony stimulating factor-induced antibody-dependent cellular cytotoxicity in bone marrow macrophages: Application in bone marrow transplantation. *Blood.* 1993; 81(12):3474-3479.
  21. Amann U, Bender A, Heidenreich s, et al. Activation of mononuclear phagocytes by granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. In van Furth R (ed). *Hemopoietic Growth Factors and Mononuclear Phagocytes.* Basel: Karger. 1993:21-28.
  22. Leary AG, Ikebuchi K, Yoshikatsu H, et al. Synergism between interleukin-6 and interleukin-3 in supporting proliferation of human hematopoietic stem cells: Comparison with interleukin-1 $\alpha$ . *Blood.* 1988; 71(6):1759-1763.
  23. Hanson DS, Brooks BJ. Innovative therapies in hematology and oncology. *Med Clin North Am.* 1992; 76(5):1169-1182.
  24. Lieschke GJ, Burgess AW. Granulocyte colony-stimulating factor and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (First of two parts). Therapeutic applications. *N Engl J Med.* 1992; 327(1):28-35.
  25. Groopman JE, Molina JM, Scadden DT. Hematopoietic growth factors. Biology and clinical applications. *N Engl J Med.* 1989; 321:1449-1459.
  26. Gabrilove JL, Jakubowski A. Granulocyte colony-stimulating factor: Preclinical and clinical studies. *Hematology/Oncology Clin North Am.* 1989; 3(3):427-439.
  27. Lieschke GJ, Burgess AW. Granulocyte colony-stimulating factor and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (Second of two parts). Therapeutic applications. *N Engl J Med.* 1992; 327(2):99-106.
  28. Mitsuyasu RT, Golde DW. Clinical role of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *Hematology/Oncology Clin North Am.* 1989; 3(3):411-424.
  29. Editorials. Growth factors and cancer chemotherapy. *Lancet* 1991; 338:217-218.

30. Migliaccio G, Migliaccio AR, Druzin ML, et al. Effects of recombinant human stem cell factor (SCF) on the growth of human progenitor cells in vitro. *J Cell Physiol.* 1991;149:503-509.
31. Alter BP, Knobloch ME, He L, et al. Effect of stem cell factor on in vitro erythropoiesis in patients with bone marrow failure syndromes. *Blood.* 1992; 80(12):3000-3008.
32. Migliaccio G, Migliaccio AR, Druzin ML, et al. Long-term generation of colony-forming cells in liquid culture of CD34+ cord blood cells in the presence of recombinant human stem cell factor. *Blood.* 1992; 79(10):2620-2627.
33. Lowry PA, Deacon D, Whitefield P, et al. Stem cell factor induction of in vitro murine hematopoietic colony formation by "subliminal" cytokine combinations: The role of "anchor factors". *Blood.* 1992; 80(3):663-669.
34. Miles SA, Lee K, Hutlin L, et al. Potential use of human stem cell factor as adjunctive therapy for human immunodeficiency virus-related cytopenias. *Blood.* 1991; 78(12):3200-3208.
35. Weinberg RS, Thomson JC, Lao R, et al. Stem cell factor amplifies newborn and sickle erythropoiesis in liquid cultures. *Blood.* 1993; 81(10):2591-2599.
36. Gorin NC, Lesage S, Fouillard L, Laporte JP. Clinical use of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in bone marrow failure states. In van Furth R (ed). *Hematopoietic Growth Factors and Mononuclear Phagocytes.* Basel: Karger. 1993:63-78.
37. Peters WP, Rosner G, Ross M, et al. Comparative effects of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) and granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) on priming peripheral blood progenitor cells for use with autologous bone marrow after high-dose chemotherapy. *Blood.* 1993; 81(7):1709-1719.
38. Dale DC, Bonilla MA, Davis MW, et al. A randomized controlled phase III trial of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (Filgrastim) for treatment of severe chronic neutropenia. *Blood.* 1993; 81(10):2496-2502.
39. Bernstein SH. Growth factors in the management of adult acute leukemia. *Hematology/Oncology Clin North Am.* 1993; 7(1):255-272.
40. McDonald TP, Cottrell MB, Swearingen CJ, et al. Comparative effects of thrombopoietin and interleukin-6 on murine megakaryocytopoiesis and platelet production. *Blood.* 1991; 77(4):735-740.
41. Chao NJ, Schriber JR, Grimes K, et al. Granulocyte colony-stimulating factor "mobilized" peripheral blood progenitor cells accelerate granulocyte and platelet recovery after high-dose chemotherapy. *Blood.* 1993; 81(8):2031-2035.
42. Zeidler C, Kanz J, Hurkuck F, et al. In vivo effects of interleukin-6 on thrombopoiesis in healthy and irradiated primates. *Blood.* 1992; 80(11):2740-2745.
43. Du XX, Neben T, Goldman S, et al. Effects of recombinant human interleukin-11 on hematopoietic reconstitution in transplant mice: Acceleration of recovery of peripheral blood neutrophils and platelets. *Blood.* 1993; 81(1):27-34.
44. Briddell RA, Brandt JE, Leemhuis TB, et al. Role of cytokines in sustaining long-term human megakaryocytopoiesis in vitro. *Blood.* 1992; 79(2):332-337.
45. Teramura M, Kobayashi S, Hoshino S, et al. Interleukin-11 enhances human megakaryocytopoiesis in vitro. *Blood.* 1992; 79(2):327-331.
46. Quesniaux VFJ, Clark SC, Turner K, et al. Interleukin-11 stimulates multiple phases of erythropoiesis in vitro. *Blood.* 1992; 80(5):1218-1223.