

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

| | |
|--------------------|-------------------------------------|
| Γεωργία Ξάνθου PhD | Ερευνήτρια Γ' (Επίκουρη Καθηγήτρια) |
|--------------------|-------------------------------------|

ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ

| | Τίτλος Σπουδών | Έτος | Επιστημονικό Πεδίο |
|---|----------------|-----------|--------------------|
| Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Τμήμα Βιολογίας | BSc | 1996 | Βιολογία |
| Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Ιατρική Σχολή | PhD | 2001 | Ανοσολογία |
| Imperial College London | Post-doc | 2000-2004 | Ανοσολογία |

Ακαδημαϊκές Θέσεις:

| | |
|-------------|--|
| 2000-2003 | Μεταδιδακτορικός υπότροφος, The Leukocyte Biology Section, Division of Biomedical Sciences, Faculty of Medicine, Imperial College London |
| 2003-2004 | Μεταδιδακτορικός Υπότροφος, European Molecular Biology Organization (EMBO)-funded fellow at the Leukocyte Biology Section, Division of Biomedical Sciences, Faculty of Medicine, Imperial College London |
| 2003-2007 | Ερευνήτρια Δ' (Λέκτορας), Εργαστήριο Κυτταρικής Ανοσολογίας, Ίδρυμα Ιατροβιολογικών Ερευνών Ακαδημίας Αθηνών (ΙΙΒΕΑΑ) |
| 2007-2019 | Ερευνήτρια Γ' (Επίκουρη Καθηγήτρια), Εργαστήριο Κυτταρικής Ανοσολογίας, ΙΙΒΕΑΑ |
| 2019-σήμερα | Ερευνήτρια Β' (Αναπληρώτρια Καθηγήτρια), Εργαστήριο Κυτταρικής Ανοσολογίας, ΙΙΒΕΑΑ |

Βραβεία και διακρίσεις:

- Allergopharma Award, 2008: Βραβείο καλύτερης δημοσίευσης (*Nature Medicine*) και καλύτερου ερευνητή στον τομέα της Αλλεργίας και Κλινικής Ανοσολογίας, 2007 **10,000 Ευρώ**
- Βραβείο UNESCO για τις γυναίκες στην Επιστήμη, 2009 Κατηγορία: Καλύτερη Επιστήμονας στην Βιοϊατρική Έρευνα **10,000 Ευρώ**
- 'Romain Pauwels Research Excellence Award', Ευρωπαϊκή Πνευμονολογική Εταιρεία, 2009: Βραβείο για την έρευνα στον τομέα της Πνευμονολογίας **50,000 Ευρώ**
- Βραβείο Ευρωπαϊκής Πνευμονολογικής Εταιρείας, 2009 **10,000 Ευρώ**
- Βραβείο κοινωφελούς Ιδρύματος Γιάννης Σ. Λάτσης, 2011 **12,000 Ευρώ**
- Βραβείο Ευρωπαϊκής Ακαδημίας Αλλεργιολογίας και Κλινικής Ανοσολογίας, 2012 **5,000 Ευρώ**
- Βραβείο της Ευρωπαϊκής Ομοσπονδίας Ανοσολογικών Εταιρειών, 2012 **12,000 Ευρώ**
- ImmunoTools, GmbH, Germany Award, 2013 **5,000 Ευρώ**
- Βραβείο Ευρωπαϊκής Πνευμονολογικής Εταιρείας, 2014 **10,000 Ευρώ**
- ImmunoTools GmbH, Germany Award, 2018 **5,000 Ευρώ**

Κριτής σε επιστημονικά περιοδικά/επιθεωρήσεις (επιλεγμένες):

2008- American Journal of Critical Care Medicine

| | |
|-------|--|
| 2011- | Thorax |
| 2011- | PNAS USA |
| 2011- | Allergy |
| 2014- | International Immunopharmacology (Member of the Editorial Board) |
| 2014- | Mucosal Immunology, Nature Publishing Group |
| 2015- | European Respiratory Journal |
| 2017- | Cellular and Molecular Immunology, Nature Publishing Group |
| 2019- | International Journal of Molecular Sciences, MDPI (Member of the Editorial Board & Guest Editor) |
| 2020- | International Journal of Biochemistry and Cell Biology |
| 2020- | Frontiers in Immunology |
| 2020- | Scientific Reports, Nature Publishing Group |
| 2020- | Molecular Neurobiology, Nature Publishing Group |
| 2020- | Nature Communications, Nature Publishing Group |

Συμμετογή ως κριτής σε Οργανισμούς Επιδότησης Έρευνας:

| | |
|-------|---|
| 2011- | Επιδότησεις για Βιοϊατρική Έρευνα, Πανεπιστήμιο Πατρών, Γενική Γραμματεία Έρευνας και Τεχνολογίας (ΓΓΕΤ) , Υπουργείο Παιδείας |
| 2012- | ‘Συνεργασία Ελλάδα-Γερμανίας’, (ΓΓΕΤ), Υπουργείο Παιδείας |
| 2013- | Επιδότησεις για Βιοϊατρική Έρευνα, (ΓΓΕΤ), Υπουργείο Παιδείας |
| 2014- | Μέλος του επιστημονικού συμβουλίου της Δανίας για την Έρευνα και Τεχνολογία (Danish Council for Independent Research & Technology and Production Sciences) |
| 2015- | Επιδότησεις Καινοτομίας’, Σύνδεσμος Επιχειρήσεων και Βιομηχανιών , (www.sev.org.gr) |
| 2017- | Stacking the Odds towards a Cure’ Research Grants, Arthritis Research , UK |
| 2018- | Austrian Science Fund (FWF) Biomedical Research Grants |
| 2018- | The Independent Research Fund Denmark’s Sapere Aude initiative, Danish Council for Independent Research & Technology and Production Sciences , Research Grants |

Ερευνητικές Επιδότησεις (επιλεγμένες):

- 2005-2008 Συνερευνήτρια** σε πρόγραμμα χρηματοδοτούμενο από τη Γενική Γραμματεία Έρευνας και Τεχνολογίας. Τίτλος: ‘The in vivo role of osteopontin in Th1 and Th2 differentiation’. Προϋπολογισμός: 176,000 €
- 2005-2008 Συνερευνήτρια** σε πρόγραμμα χρηματοδοτούμενο από τη Γενική Γραμματεία Έρευνας και Τεχνολογίας. Τίτλος: ‘Immune and neurohormonal dysfunction and function of aorta in Idiopathic Heart Disease’. Προϋπολογισμός: 139,200 €
- 2008-2009 Κύρια Ερευνήτρια** προγράμματος χρηματοδοτούμενο από την GlaxoSmithKline Unrestricted Research Grant. Τίτλος: ‘Activin-A-mediated protection against allergic asthma’. Προϋπολογισμός: 15,000€
- 2011-2012 Κύρια Ερευνήτρια** προγράμματος χρηματοδοτούμενο από την Novartis Unrestricted Research grant. Τίτλος: ‘Immune response regulation in allergic diseases’. Προϋπολογισμός: 18,000€
- 2010-2013 Συνερευνήτρια** στο πρόγραμμα «ΣΥΝΕΡΓΑΣΙΑ» χρηματοδοτούμενο από την Γενική Γραμματεία Έρευνας και Τεχνολογίας. Τίτλος: ‘Elucidation of immune suppressive mechanisms in autoimmune diseases targeting the development of improved immunotherapies’. Προϋπολογισμός: 1.000.000€ (ομάδα Ξάνθου 250,000€)
- 2011-2013 Κύρια Ερευνήτρια** προγράμματος χρηματοδοτούμενο από την Ελληνική Εταιρεία Αλλεργιολογίας και Κλινικής Ανοσολογίας. Τίτλος: ‘The role of activin-A in the suppression of human allergic immune responses. Προϋπολογισμός: 10,000€
- 2011-2013 Κύρια Ερευνήτρια** προγράμματος χρηματοδοτούμενο από την Ελληνική Πνευμονολογική Εταιρεία. Τίτλος: ‘Role of activin-A and its signaling pathways in severe asthma’. Προϋπολογισμός: 15,000€

8. **2012-2014 Κύρια Ερευνήτρια** προγράμματος χρηματοδοτούμενο από το Fondation Santé Research Grants in Biomedical Sciences. Τίτλος: ‘Elucidation of the molecular mechanisms involved in the differentiation of activin-A-induced regulatory T cells’. Προϋπολογισμός: 40,000€
9. **2013-2015 Κύρια Ερευνήτρια** προγράμματος χρηματοδοτούμενο από την Ελληνική Πνευμονολογική Εταιρεία. Τίτλος: ‘Delineation of the role of omalizumab in the suppression of airway remodeling in severe asthma’, Προϋπολογισμός: 15,000€
10. **2014-2015 Κύρια Ερευνήτρια** προγράμματος «ΑΡΙΣΤΕΙΑ» χρηματοδοτούμενο από την Γενική Γραμματεία Έρευνας και Τεχνολογίας. Τίτλος: ‘Delineation of the role of activin-A-induced regulatory T cells in the protection against allergic asthma’. Προϋπολογισμός: 215,000€
11. **2015-2017 Κύρια Ερευνήτρια** του προγράμματος “Target Validation Research Grant” χρηματοδοτούμενο από τον Αμερικάνικο Μη Κερδοσκοπικό Οργανισμό, “The Michael J. Fox Foundation”. Τίτλος: ‘Delineation of the in vivo anti-inflammatory role of activin-A in the protection against alpha synuclein-mediated pathology’. Προϋπολογισμός: 250.000€
12. **2017-2018 Κύρια Ερευνήτρια** προγράμματος χρηματοδοτούμενο από την GlaxoSmithKline Τίτλος: “Delineation of the role of the NLRP3 inflammasome in the pathogenesis of severe asthma.” Προϋπολογισμός: 25.000€

Δημοσιεύσεις (σύνολο 45):

1. Ioannis Morianos, Aikaterini I. Trochoutsou, Gina Papadopoulou, Maria Semitekolou, Aggelos Banos, Dimitris Konstantopoulos, Antigoni Manousopoulou, Maria Kapasa, Ping Wei, Brett Lomenick, Elise Belaidi, Themis Kalamatas, Klinta Karageorgiou, Triantafyllos Doskas, Federica Sallusto, Fan Pan, Spiros D. Garbis, Francisco J. Quintana and **Georgina Xanthou**. Activin-A limits Th17 pathogenicity and autoimmune neuroinflammation via CD39 and CD73 ectonucleotidases and Hif1- α -dependent pathways. *Proc Natl Acad Sci U S A* doi.org/10.1073/pnas.1918196117
2. G. Tsafaras, X. Ntotsi and **G. Xanthou**. Advantages and limitations of neonatal immune responses. *Front Pediatr* 2020, doi.org/10.3389/fped.2020.00005.
3. I.A. Gampierakis, Y. Koutmani, M. Semitekolou, I. Morianos, I. Charalampopoulos, **G. Xanthou**, Achille Gravanis, K.P. Karalis. Hippocampal neural stem cells and microglia response to experimental inflammatory bowel disease. *Molecular Psychiatry* 2020 doi.org/10.1038/s41380-020-0651-6
4. C. Piper, E. Rosser, K. Oleinika, K. Nistala, T. Krausgruber, A.F. Rendeiro, A. Banos, I. Drozdov, M. Villa, S. Thomson, **G. Xanthou**, C. Bock, B. Stockinger, Claudia Mauri. Aryl Hydrocarbon Receptor Contributes to the Transcriptional Program of IL-10-Producing Regulatory B Cells. *Cell Rep* 2019 doi: 10.1016/j.celrep.2019.10.018
5. Theofani E, Semitekolou M, Morianos I, Samitas K, Xanthou G. Targeting NLRP3 Inflammasome Activation in Severe Asthma. *J Clin Med*. 2019. doi: 10.3390/jcm8101615.
6. Morianos I, Papadopoulou G, Semitekolou M, **Xanthou G**. Activin-A in the regulation of immunity in health and disease. *J Autoimmun*. 2019 doi: 10.1016/j.jaut.2019.102314.
7. Chaker AM, Zissler UM, Poulos N, Wagenmann M, Bas M, Gürth F, **Xanthou G**, Schmidt-Weber C. Activin-A Is a Pro-Inflammatory Regulator in Type-2-Driven Upper Airway Disease. *Int Arch Allergy Immunol*. 2018; 176 (1):15-25.
8. Semitekolou M and **Xanthou G**. Activated Leukocyte Cell Adhesion Molecule: A Novel Regulator of Allergic Inflammation in the Airways. *Am J Respir Crit Care Med*.2018 15;197 (8):973-975.
9. Konstantinos Samitas, Alison Carter, Harsha H. Kariyawasam and **Georgina Xanthou**. Upper and lower airway remodelling mechanisms in allergic rhinitis, chronic rhinosinusitis and asthma: the one airway concept revisited. *Allergy* 2018;73(5):993-1002.
10. M. Karampetsou, M. T. Ardah, M. Semitekolou, A. Polissidis, M. Samiotaki, M. Kalomoiri, N. Majbour, **G. Xanthou**, O.M.A. El-Agnaf & K. Vekrellis. Phosphorylated exogenous alpha-synuclein fibrils exacerbate pathology and induce neuronal dysfunction in mice. *Scientific Reports* 2017;7(1):16533
11. S.Tousa, M.Semitekolou, I. Morianos, A. Banos, A. Trochoutsou, T. Brodie, N. Poulos, K. Samitas, M. Kapasa, D. Konstantopoulos, G. Paraskevopoulos, M. Gaga, C.M. Hawrylowicz, F. Sallusto and **G. Xanthou**. Activin-A

co-opts IRF4 and AhR-signaling to induce human regulatory T cells that restrain asthmatic responses. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2017;114(14): E2891-E2900

12. M. Semitekolou, I. Morianos, A. Banos, D. Konstantopoulos, M. Adamou-Tzani, T. Sparwasser and **G. Xanthou**. Dendritic cells conditioned by activin-A-induced regulatory T cells exhibit enhanced tolerogenic properties and protect against experimental asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2017; S0091-6749(17)30839-4
13. Despoina Thiriou, Ioannis Morianos, Konstantinos Samitas, **Georgina Xanthou**. Innate immunity as the orchestrator of allergic airway inflammation and resolution in asthma. *Int Immunopharmacol* 2017; 48:43-54.
14. M.R Edwards, S.Saglani, J. Schwarze, C. Skevaki, J.A Smith, B. Ainsworth, M.Almond, E. Andreakos, M.G Belvisi, K Fan Chung, W.Cookson, P. Cullinan, C. Hawrylowicz, M. Lommatzsch, D. Jackson, R. Lutter, B. Marsland, M. Moffatt, M. Thomas, J C. Virchow, **G. Xanthou**, J. Edwards, S. Walker and S.L Johnston. Addressing Unmet Needs in Understanding Asthma Mechanisms. *European Respiratory Journal* 201;1;49(5).
15. Samitas K, Poulos N, Semitekolou M, Morianos I, Tousa S, Economidou E, Robinson DS, Kariyawasam HH, Zervas E, Corrigan CJ, Ying S, Gaga M, **Xanthou G**. Activin-A is overexpressed in severe asthma and is implicated in angiogenic processes. *European Respiratory Journal* 2016;47(3):769-82.
16. Aikaterini I. Trochoutsou, Vagia Kloukina, Konstantinos Samitas and **Georgina Xanthou**. Vitamin-D in the immune system: genomic and non-genomic actions. *Mini Rev Med Chem* 2015;15(11):953-63.
17. Tsoumakidou M, Tousa S, Semitekolou M, Panagiotou P, Panagiotou A, Morianos I, Litsiou E, Trochoutsou AI, Konstantinou M, Potaris K, Footitt J, Mallia P, Zakynthinos S, Johnston SL, **Xanthou G**. “Tolerogenic signaling by pulmonary CD1c(+) dendritic cells induces regulatory T cells in patients with chronic obstructive pulmonary disease by IL-27/IL-10/inducible costimulator ligand”. *J Allergy Clin Immunol* 2014, 134:944-954.
18. Vittorakis S, Samitas K, Tousa S, Zervas E, Aggelakopoulou M, Semitekolou M, Panoutsakopoulou V, **Xanthou G**, Gaga M. “Circulating Conventional and Plasmacytoid Dendritic Cell Subsets Display Distinct Kinetics during In Vivo Repeated Allergen Skin Challenges in Atopic Subjects”. *Biomed Res Int.* 2014;2014:231036.
19. Sofia Tousa, Maria Semitekolou, Ioannis Morianos, Aikaterini I Trochoutsou and **Georgina Xanthou**. “Activin-A: a new piece in the puzzle of tolerance in asthma.” *Clinical Anti-Inflammatory & Anti-Allergy Drugs Jan* 2014; 45-56.
20. Petrakou E, Fotopoulos S, Anagnostakou M, Anatolitou F, Samitas K, Semitekolou M, Xanthou M, **Xanthou G**. “Activin-A exerts a crucial anti-inflammatory role in neonatal infections”. *Pediatr Res.* 2013;74(6):675-81.
21. Samitas K, Zervas E, **Xanthou G**, Panoutsakopoulou V, Gaga M. Osteopontin is increased in the bronchoalveolar lavage fluid and bronchial tissue of smoking asthmatics. *Cytokine* 2013;61(3):713-5.
22. Moutafi AC, Alissafi T, Chamakou A, Chryssanthopoulos S, Thanopoulos V, Dellos C, **Xanthou G**, Tousoulis D, Stefanadis C, Gatzoulis MA, Davos CH. “Neurohormonal activity and vascular properties late after aortic coarctation repair”. *Int J Cardiol* 2012;159(3):211-6.
23. Psarras S, Mavroidis M, Sanoudou D, Davos CH, **Xanthou G**, Varela AE, Panoutsakopoulou V, Capetanaki Y. Regulation of adverse remodelling by osteopontin in a genetic heart failure model. *Eur Heart J.* 2012;33(15):1954.
24. Konstantinos Samitas, Elftherios Zervas, Stelios Vittorakis, Maria Semitekolou, Themis Alissafi, Apostolos Bosios, Haris Gogos, Erasmia Economidou, Jan Lotvall, **Georgina Xanthou**, Vily Panoutsakopoulou, Mina Gaga. “Osteopontin expression and relation to disease severity in human asthma” *European Respiratory Journal*, 2011;37:331-41.
25. Harsha Kariyawasam Maria Semitekolou, Douglas S. Robinson and **Georgina Xanthou**. “Activin-A in the regulation of allergic asthma” *Clin Exp Allergy* 2011;41(11):1505-14.
26. Maria Semitekolou, Themis Alissafi, Maria Aggelakopoulou, Evangelia Kourepini, Harsha H. Kariyawasam, A. Barry Kay, Douglas S. Robinson, Clare M. Lloyd, Vily Panoutsakopoulou, **Georgina Xanthou**. “Activin-A induces regulatory T cells which suppress T helper responses and protect from allergic airway disease” *Journal of Experimental Medicine* 2009;206: 1769-1785.
27. Kariyawasam HH, Pegorier S, Barkans J, **Xanthou G**, Aizen M, Ying S, Kay AB, Lloyd CM, Robinson DS. “Activin and transforming growth factor-beta signaling pathways are activated after allergen challenge in mild asthma.” *J Allergy and Clin Immunol* 2009;124: 454-462.

28. **Georgina Xanthou**, Davina C. M. Simoes, Kalomira Petrochilou, Vily Panoutsakopoulou, Charis Roussos and Christina Gratziou. "Osteopontin deficiency protects from airway remodelling and hyperresponsiveness in chronic asthma" *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179:894-902.
29. **Georgina Xanthou**, Eva Levy, Eftichia Petrakou, Vassiliki Zacharioudaki, Christos Tsatsanis, Spyros Fotopoulos and Marietta Xanthou. Distinct roles of TLR4 and CD14 in LPS-induced inflammatory responses of neonates. *Ped Res* 2009; 66:179-84.
30. Kariyawasam HH, **Xanthou G**, Barkans J, Aizen M, Kay AB, Robinson DS. "Basal expression of bone morphogenetic protein receptor is reduced in mild asthma" *Am J Respir Crit Care Med*. 2008; 177:1074-81.
31. Anja Mueller, James M. Fox, **Georgina Xanthou**, Hilary Sandig, Benedetta Mazzinghi, Timothy J. Williams, Paola Romagnani and James E. Pease. "The chemokine receptor CXCR3 mediates the migration of activated T-lymphocytes, but not the monocyte cell line THP-1 in response to the chemokine CXCL4/Platelet Factor-4" *JLB* 2008; 83(4):875-82.
32. **Xanthou Georgina**, Alissafi Themis, Semitekolou Maria, Simoes Davina C.M., Gaga Mina, Lloyd Clare M., Panoutsakopoulou Vily "Osteopontin involvement in T helper type 2 allergic airway disease: regulation of plasmacytoid and myeloid dendritic cell subsets" *Nature Medicine* 2007; 13:570-578.
33. Andreas Papapetropoulos, Davina Simoes, **Georgina Xanthou**, Charis Roussos and Christina Gratziou "Reduction of guanylyl cyclase expression in allergic asthma" *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2006; 290:179-84.
34. S.J. McMillan, **G. Xanthou** and C.M. Lloyd "Manipulation of allergen-induced airway remodelling by treatment with anti-TGF- β : effects on Smad signalling pathways" *Journal of Immunology* 2005; 174:5774-80.
35. Sarah J. McMillan, **Georgina Xanthou** and Clare M. Lloyd "Therapeutic administration of budesonide ameliorates allergen-induced airway remodelling" *Clin Exp Allergy* 2005; 35(3):388-96.
36. Ian Sabroe, Annelies Jorritsma, Victoria E. L. Stubbs, **Georgina Xanthou**, Louise A. Jopling, Paul Ponath, *et al.* "The carboxyl terminus of the chemokine receptor CCR3 contains distinct domains for chemotactic signalling and receptor downregulation" *Eur J Immunol* 2005; 35(4):1301-10.
37. S. Fotopoulos, A. Mouchtouri, **G. Xanthou**, N. Lipsou and M. Xanthou "Inflammatory chemokine expression during perinatal asphyxia and infections" *Acta Paediatrica* 2005; 94; 800-806.
38. A. Humbles, C.M. Lloyd, S.J. McMillan, D.S. Friend, **G. Xanthou**, E.E. McKenna, S. Ghiran, N.P. Gerard, C. Yu, S.H. Orkin, C. Gerard. "A critical role for eosinophils in allergic airways remodeling" *Science* 2004; 17; 305(5691):1776-9.
39. **Xanthou G**, Williams T. and Pease J. "Molecular characterisation of CXCR3: evidence for the involvement of distinct extracellular domains in a multi-step model of ligand binding and receptor activation" *EJI* 2003; 33:2927.
40. **Xanthou G**, Duchesnes C, Williams T, Pease J. "CCR3 functional responses are regulated by both CXCR3 and its ligands CXCL9, CXCL10 and CXCL11" *Eur J Immunol* 2003; 33: 2241-50.
41. Auger GA, Pease JE, Shen X, **Xanthou G**, Barber MD. "Alanine scanning mutagenesis of CCR3 reveals that the three intracellular loops are essential for functional receptor expression" *Eur J Immunol* 2002; 32: 1052-8.
42. **Xanthou G.**, Polihronis M, Tzioufas A.G., *et al.* "Lymphoid chemokine messenger RNA expression by epithelial cells in the chronic inflammatory lesion of the salivary glands of Sjogren's syndrome patients-Possible participation in lymphoid structure formation" *Arthritis Rheum* 2001; 44: 408-18.
43. A. Tzioufas, I. Hantoumi, M. Polihronis, **G. Xanthou** and H.M. Moutsopoulos "Autoantibodies to La/SSB in patients with primary Sjogren's syndrome (pSS) are associated with upregulation of La/SSB mRNA in minor salivary gland biopsies" *J Autoimmun* 1999; 13: 429-434.
44. **Xanthou G**, Tapinos N, Polihronis M, Nezis Y, *et al.* "CD4 cytotoxic and dendritic cells in the immunopathologic lesion of salivary glands of patients with Sjogren's syndrome" *Clin Exp Immunol* 1999; 118:
45. Menelaos N. Manoussakis, Ioannis Dimitriou, Efi Kapsogeorgou, **Georgia Xanthou**, Mary Polihronis, Haralambos M. Moutsopoulos. "Expression of B7 costimulatory molecules by salivary gland epithelial cells in patients with Sjogren's syndrome" *Arthritis Rheum* 1999; 42: 229-239.