

Immunológiai változások inosiplex (Isoprinosine) kezelés hatására szisztémás lupus erythematosusban szenvedő betegekben

BODOLAY EDIT dr., SURÁNYI PÉTER dr., SONKOLY ILDIKÓ dr.,
ZEHER MARGIT dr. és SZEGEDI GYULA dr.

ÖSSZEFOGLALÁS: A szerzők a szisztémás lupus erythematosusban (SLE) szenvedő betegek inosiplex kezeléséről számolnak be. Céljuk kettős volt: vizsgálták, hogy az inosiplex szedése milyen immunológiai változásokat okoz a kezelt betegek perifériás vérében, valamint azt, hogy a gyógyszer nem okoz-e olyan immunstimulációt, mely az autoantitest képzés fokozódásához vezet. Eredményeik azt mutatják, hogy a gyógyszer SLE-ben javította a T helper-szuppresszor egyensúlyt, emellett mérsékelten emelte a monocyta számot, fokozta a phagocyta funkciókat. Ezzel párhuzamosan csökkentette a betegek szérumában az anti-DNS szintet. Mellékhatást nem észleltek.

Др. Бодолай Эдит, Др. Шурани Петер, Др. Шонкой Ильдико, Др. Зехер Маргит, Др. Сегеди Дюла: Иммунологические изменения под действием терапии иносимплексом у больных страдающих системной красной волчанкой.

Авторы докладывают о терапии больных системной красной волчанкой иносимплексом. Их цель была исследовать иммунологические изменения происходящие под действием препарата в периферической крови больных, а также определить действие лекарства на иммуностимуляцию, и образование антител. Результаты показывают, что препарат улучшает равновесие между «Тhelper-supresszor», притом приводит к повышению количества моноцитов, увеличению фагоцитарной функции. Параллельно с этим, уменьшился уровень анти-ДНК в плазме больных. Побочного действия не наблюдали.

Bodolay, Edith, Surányi, P., Sonkoly, Ildikó, Szegedi, Gy.: *Immunological Changes in Systemic Lupus Erythematosus Patients due to Inosiplex (Isoprinosine) Treatment*

The authors give account of the results of inosiplex treatment in systemic lupus erythematosus (SLE). Their first aim was to investigate the immunological changes caused by the drug. Their second aim was to reveal whether the drug stimulates the immune system in a way leading to an increased autoantibody production. According to their results the drug caused a more balanced T helper-suppressor ratio in SLE patients. A slight increase in the number of monocytes and increased phagocyte functions were also observed. The drug has also caused anti-DNA decrease in the sera of the patients. The authors observed no side effects.

Edit Bodolay, Péter Surányi, Ildikó Sonkoly, Margit Zeher, Gyula Szegedi: *Immunologische Veränderungen als Wirkung der Inosiplex (Isoprinosine) Behandlung der an systematischen Lupus erythematosus leidenden Patienten*

Die Verfasser berichten über die Inosiplex Behandlung der an systematischem Lupus erythematosus (SLE) leidenden Patienten. Ihr Doppelziel war: zu untersuchen ob immunologische Veränderungen des peripheren Blutes der mit Inosiplex behandelten Patienten entstehen so wie, ob das Arzneimittel nicht zu einer solchen Immunstimulation führt, die eine Steigerung der Autoantikörperbildung hervorrufen. Ihre Ergebnisse zeigen, dass das Arzneimittel bei dem SLE das T Helper-Suppressor Gleichgewicht verbesserte, geringfügig, die Monozytenzahl erhöhte und die Phagozytenfunktionsteigerte. Parallel sank daneben der Anti-DNS Spiegel der Patienten. Nebenwirkung bemerkten sie nicht.

Az inosiplex (Isoprinosine, I) az izonin, az N-N-dimethylamino-2-propanol és a p-acetamidobenzoésav 1:3 moláris arányú komplexe. Gordon és mtsai [19], illetve Muldoon és mtsai [36] 1972-ben, Du Rant és mtsai [14], Chang és mtsai [9] és mások [8, 10, 14, 22, 52] is igazolták vírus elleni kitűnő hatását RNS és DNS vírusfertőzésekben egyaránt. Az I. az első olyan gyógyszer, amely vírus ellenes hatása mellett immunstimuláns szer is.

1976-ban Hadden és mtsai [23] elsőként írták le, hogy az in vitro I. kezelés fokozta a lymphocyták fitohemagglutinin (PHA) indukálta proliferációját. Pahwa és mtsai [38] vizsgálatai szerint az I. gyorsította a T-sejtek differenciálódását, és növelte a tumoros betegek alacsony T lymphocytáinak számát. Fridman és mtsai [16], Tsang és mtsai [49] munkái alapján vált ismertté, hogy az in vitro és az in vivo adott I. a daganatos betegek makrophagjainak csökkent fagocita képességét is helyreállította. Humán osteosarcomában Tsang és mtsai [50] megfigyelései szerint javította a lymphocyták természetes ölü képességét (natural killer-NK aktivitás), és a monocyták kemotaktikus faktorra adott válaszát. Így a kezdetben csak antivirális szerként ismert I. az 1970-es évek második felétől immunstimuláns hatása révén egyre szélesebb körben nyert klinikai alkalmazást [20, 25, 37, 43].

Az autoimmun kórképek egyik legjellegzetesebb entitása a szisztémás lupus erythematosus (SLE). Az SLE-t kiváltó immunregulációs zavar előidézőjét, okát, sőt ennek egészen pontos természetét sem ismerjük. Az immunregulációs zavarok között a legfontosabbak a következők: poliklonális B sejt felszaporodásra visszavezethető autoantitest túlprodukciónak mellett kiemelendő az elsődlegesen és/vagy másodlagosan megfigyelhető T-sejt funkciózavar, továbbá a mononukleáris phagocytá rendszer (MPS) sejtjeinek funkcionális rendellenessége [3, 6, 11, 13, 28, 29, 32, 42, 44, 46, 48]. A T-sejtek száma alacsony és különösen a szuppresszor típusúnak tartott T-sejtek funkcionális károsodását lehet észlelni a betegség aktív fázisában [1, 2, 12, 15, 24, 27, 34]. A T-sejtek és az MPS rendszer károsodása is hozzájárulhat ahhoz, hogy gyakoribbak az egyéb infekciók mellett a vírusfertőzések SLE-s betegekben, mely fertőzések ronthatják, aktiválhatják az autoimmun betegségeket is. Ezért gyakran kerülünk abba a helyzetbe, hogy az SLE-s betegek védekezőképességét különböző gyógyszerekkel, immunstimuláns szerekekkel fokozzuk.

Autoimmun betegségeknél az I. kezeléssel kevés humán adat áll rendelkezésre. Wybran és mtsai [55] reumatoid arthritisben próbálták ki az I. hatását, jó eredménnyel. Nakamura és mtsai [37] SLE-s betegek lymphocytáit I.-nal előkezelve azt találták, hogy az I. szelektíven növelte a szuppresszor sejt proliferációt. Sejtkultúrában az SLE-s lymphocyták immunglobulin (Ig) termelése csökkent I. kezelés hatására.

Munkánkban arról akartunk meggyőződni, hogy

1. a viszonylag rövid ideig alkalmazott I. kezelés milyen immunológiai változásokat okoz a kezelt betegek perifériás vérében,

2. a rövid időtartamú I. szedés nem okoz-e olyan immunstimulációt, mely az autoantitestképzés fokozódásához vezet, vagy klinikailag nem rontja-e a tüneteket.

Ezért vizsgáltuk I. adása előtt és a kezelés után 10 nappal a betegek vérében a lymphocyták, és ezen belül a T-lymphocytá szubpopulációk megoszlását.

A birka vvt-vel történő rozetta teszt módszer mellett monoklonális T-sejt ellenes savók alkalmazásával próbáltuk meghatározni az egyes T-sejt alcsoportok arányát.

Ezzel párhuzamosan alfa naftil acetát észteráz (ANAE) reakcióval néztük a kezelt betegek monocita számát és vizsgáltuk az I. hatását a monocyták phagocytáló képességére és a monocytá kemotaxisra.

A gyógyszer adása előtt, valamint egy hónappal a kezelés befejezése után meghatároztuk a kezelt betegek szérumból az anti-DNS szintet, hogy az I. szedése nem vezet-e fokozott autoantitest képzéshez.

Betegek és módszerek

Tizenegy SLE-s nőbetegnél alkalmaztuk az I. kezelést. Az SLE diagnózisának felállítása az ARA kritériumok alapján történt. A betegek átlagéletkora a vizsgált időpontjában 46,5 év (33–63 év). A gyógyszer adásakor a betegség fennállásának időtartama átlagosan 6,8 év (1–20 év) volt. Az I-t 3 beteg az aktív stádiumban, 8 beteg inaktív szakban kapta. Két betegnél klinikailag az aktivitást a bőrtünetek, az ízületi folyamat progressziója, illetve a vesefunkciók romlása jelentette lázzal, gyorsult vérsajtszámcsökkenéssel, leukopeniával. Harmadik, aktív szakban levő betegünkél a vasculitises bőrtünetek, a lupus nephritis fennállása mellett a tüdőben antibiotikumok adására sem gyógyuló infiltrátumok jelentkezésekor kíséreltük meg az I. kezelést. Betegeink anamnézisében gyakori vírusfertőzés szerepelt. A betegek az I-t 10 napig szedték napi 6-g-os adagban az alapbetegségeikre alkalmazott gyógyszerek mellett. A három aktív szakban levő beteg közül egy napi 150 mg prednisolon szedésére szorult, két esetben a 25 és 50 mg-os napi dózisu prednisolont 50 mg azathioprin adásával egészítettük ki. A 8 inaktív szakban levő beteg átlagosan 10–20 mg prednisolonnak megfelelő napi dózisu steroidot kapott, emellett két betegnél azathioprin, illetve mercaptopurin adása is szükség volt.

Vizsgálati terv: A klinikai értékek meghatározásához a vérvétel az I. adását megelőző napon történt. Rozetta teszt módszer mellett (T-aktív, T-totál, T-autológ, T_G-rozetta, hisztamin receptort hordozó T_H-sejt) OKT monospecifikus T-sejt ellenes savók alkalmazásával is meghatároztuk a betegek perifériás vérében a T-sejtek és a T-lymphocytá alcsoportok arányát. Felszíni Ig kimutatásával határoztuk meg a B-sejtek számát. A betegek perifériás vérkenetéből ANAE reakcióval azonosítottuk a monocytákat. Néztük a kezelés előtt a szeparált monocyták fagocytáló képességét és a kemotaktikus faktorra adott irányított motilitási választ is.

Az I. szedés 5. napján csak rozetta teszt módszerrel adtuk meg a T-sejtarányokat. Tíz napos I. szedést követően valamennyi, a kiindulásnál is alkalmazott módszert megismételve néztük, hogy okoz-e a gyógyszer változást a perifériás mononukleáris sejtek megoszlásában és a monocytá funkciókban. Első adása előtt, majd a kezelést követően egy hónappal vizsgáltuk az anti-DNS szint változását.

Vizsgálati módszerek

A lymphocytákat perifériás vénás vérből *Böyum* módszere szerint nyertük [5].

Eritrocytá rozetta teszt: a lymphocytákhoz azonos térfogatú birka vvt szuszpenziót adva 5 perc 37 °C-on történő inkubálás után az azonnali, ún. aktív [26], részben + 4 °C-on egy éjszakán át tartó inkubálás után az összes (T-totál) T-sejtek számát adtuk meg [56].

A *hisztamin rozetta tesztet* Saxon [45] általunk módosított eljárásával végeztük [47].

Az *IgG Fc receptort hordozó T-sejtek (T_G)* meghatározása Gupta és mtsai módszere szerint történt [21].

Az *autológ vvt felismerésére képes T-sejtek* számát (Tar) a korábbiakban leírt módszerünk szerint végeztük [4].

A *B-sejtek felszíni Ig tartalmának* kimutatása immunfluoreszcens technikával történt.

Monospecifikus T-sejt ellenes savókkal indirekt IF módszert alkalmazva határoztuk meg a T helper (OKT4) és a T-suppresszor (OKT8) sejtek számát (Ortho Pharmaceutical Inc., Raritan, N. J.).

Az ANAE enzimhisztokémiai reakciót Mueller [35] módszere szerint kis módosítással alkalmaztuk. A monocytákban az ANAE diffúz, pirosas barna reakciótermék formájában látható, és egyértelműen elkülönül a lymphocytákban is látható festődési típustól.

Monocytá szeparálás: Weston és mtsai [53] módszere szerint készítettük a monocytá szuszpenziót.

A *monocytá élesztő phagocytosist* és az *opszonizált élesztő phagocytosist* korábban leírt módszerünk szerint végeztük [29]. Az eredményt phagocytá indexben adtuk meg, ami az egy monocytá által felvett élesztő részecskék számát jelentette.

Monocytá kemotaxis vizsgálathoz a módosított Boyden-kamrát használtuk [33]. A kemotaxis mértékeként a legtávolabb vándorló 2–3 monocytá által megtett út hosszát adtuk meg μ m-ben.

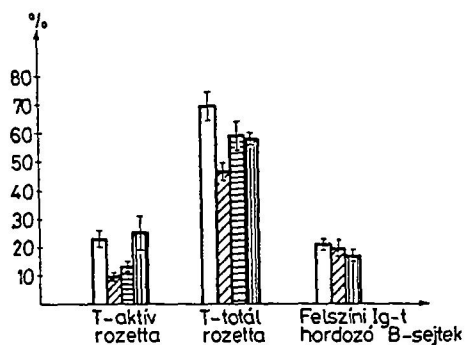
A vizsgált betegek szérumból *RIA-módszerrel* határoztuk meg az *anti-DNS* szint mértékét.

Kontrollként 20 egészséges egyén értékei szolgáltak. A statisztikai analízist a Student-féle „t” próbával végeztük.

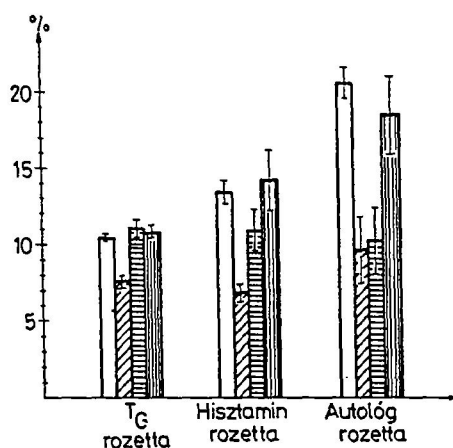
Eredmények

Az SLE-s betegek abszolút lymphocyta száma szignifikánsan alacsonyabb, mint az egészséges kontrollcsoport átlagértékei. Az I. kezelést követően a mononukleáris sejtek aránya jelentősen növekedett (kontroll: 2830 ± 486 ; SLE: kezelés előtt: 980 ± 352 , kezelés után: 1540 ± 198 , $p < 0,01$ a kezelés előtti értékhez viszonyítva).

Az E-rozettaival az összes T-sejtek száma, és ezen belül a birka vvt-vel azonnali rozetta képzésre képes aktív T-lymphocyták száma igen alacsony értéket mutatott (1. ábra). I. kezelés után a T-sejtszám emelkedett, az aktív T-sejtek aránya a gyógyszereszedés 10. napján pedig meg is haladta a kontrollcsoport átlagértékeit (T-totál: kontroll: $69,5 \pm 5,3$; SLE: $48,0 \pm 11,1$, $p < 0,001$, I. szedés 5. napján $58,7 \pm 10,0$, a 10. napon $57,4 \pm 6,2$, $p < 0,02$ a kezelés előtti értékhez viszonyítva. T-aktív: kontroll: $22,1 \pm 3,8$; SLE: $10,5 \pm 4,0$, $p < 0,001$, I. szedés 5. napján $15,2 \pm 5,9$, 10. napon: $25,6 \pm 7,2$, $p < 0,001$ a kezelés előtti értékhez viszonyítva).



1. ábra. Inostplex kezelés hatása SLE-s betegek perifériás vér lymphocytáinak megoszlására (□ = kontroll, ▨ = SLE kiindulási érték, ▤ = I. szedés 5. napján, ▥ = I. szedés 10. napja)



2. ábra. Inostplex kezelés hatása a T-lymphocyta alcsoportokra SLE-s betegekben (□ = kontroll, ▨ = SLE kiindulási érték, ▤ = I. szedés 5. napja, ▥ = I. szedés 10. napja)

A felszíni Ig-t hordozó B lymphocyták száma SLE-s betegekben mérsékelten alacsonyabb, I. szedését követően a B-sejtek arányának további mérsékelt esését észleltük (kontroll: $21,4 \pm 2,4$; SLE: $19,8 \pm 3,6$, I. szedés 10. napján: $16,9 \pm 2,1$, $p < 0,02$ a kezelés előtti értékhez viszonyítva, de ezek lényegi változást nem jelentenek).

A 2 ábrán a különböző rozetta módszerrel azonosított T-lymphocytá alcsoportok arányának változását tüntettük fel a kezelést követően. SLE-ben a T_G , a T_H , valamint a saját vvt megkötésére képes Tar-sejtek mennyisége egyaránt alacsonyabb volt. Az I. szedés 5. napján a T_G lymphocytá szám magasabb volt, mint a kontrollcsoportban, a T_H és a Tar-sejtek száma 10 napos gyógyszereszedési periódus végén növekedett szignifikáns mértékben. A Tar-sejtek aránya megkétszereződött az I. szedését követően a vizsgált betegekben.

Az I. táblázatban monoklonális T-sejt ellenes savók alkalmazásával hat beteg T helper és szuppresszor típusúnak tartott lymphocytáinak megoszlását tüntettük fel. Az OKT4-gyel jelölhető T helper és az OKT8 felszíni antigént hordozó Tszuppresszor-sejtek százalékos aránya és abszolút száma egyaránt alacsonyabb volt az SLE-s csoportban. I. szedése után az OKT4 felszíni antigént hordozó lymphocytá szám alig változott, míg az OKT8 felszíni antigénnel rendelkező T-lymphocyták száma, ha nem is szignifikáns mértékben, de növekedett, a T4/8 hányados alacsonyabb lett, ami az OKT8 pozitív sejtek számának növekedéséből adódott.

I. táblázat

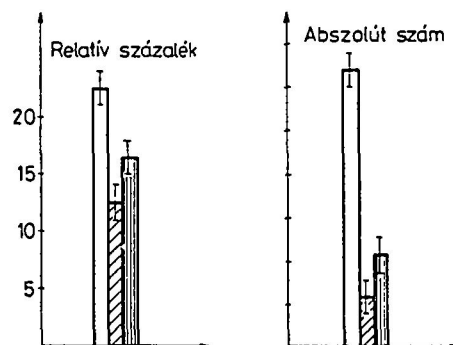
OKT4 és OKT8 (T helper-szuppresszor) pozitív T-sejtek megoszlása SLE-s betegek perifériás vérében inosíplex kezelés után

| | Abszolút limfocita szám (μ l vérben) | OKT4 | OKT8 | T ₄ /8 |
|-----------------------|---|------------------------------------|----------------------------------|-------------------|
| Kontroll (n = 10) | 2190 \pm 520 | 44,6 \pm 10,7 (960 \pm 260) | 19,5 \pm 4,7 (410 \pm 70) | 2,4 \pm 0,5 |
| SLE-s betegek (n = 6) | | | | |
| Kezelés előtt | 1030 \pm 352 | 43,2 \pm 8,6 (445 \pm 150) | 17,8 \pm 5,7 (183 \pm 80) | 2,4 \pm 0,8 |
| 10. napon | 1480 \pm 196 | 44,3 \pm 10,6 (655 \pm 210) | 20,5 \pm 5,2 (303 \pm 98) | 2,2 \pm 1,0 |
| | | Átlag \pm SD | | |

A zárójelbe tett értékek az abszolút lymphocytá számot jelentik.

A 3. ábrán perifériás vérkenetből a monocyták megoszlását tüntettük fel. A monocytopenia relatív százalékban és abszolút számban kifejezve egyaránt jellemző az SLE-s betegekre. A gyógyszereszedést követően a monocyták száma alig változott, bár abszolút értékben kifejezve a mérsékelt monocytá szám emelkedést találtunk (kontroll: $22,0 \pm 3,6$; SLE: $12,3 \pm 3,9$, $p < 0,001$, I. szedés után: $15,9 \pm 3,1$, $p < 0,05$ a kezelés előtti értékhez viszonyítva. Abszolút számban: kontroll: 622 ± 247 ; SLE: 120 ± 83 , $p < 0,001$, I. szedés után: 244 ± 95 , $p < 0,01$ a kezelés előtti értékhez viszonyítva).

A II. táblázatban az I.-nak a monocyták phagocytá képességére és a kemotaktikus hívójelre adott választ összegeztük. SLE-s betegekben csökkent phagocytá indexet találtunk, súlyosan károsodott a monocyták opsonizált élesztőgomba felvétele is.



3. ábra. SLE-s betegek monocyta számának változása Inosiplex kezelés után (□ = kontroll, ▨ = SLE kiindulást érték, ■ = 1. szedés 10. napja)

II. táblázat

SLE-s betegek monocyta funkcióinak változása Inosiplex kezelés után

| | Phagocytosis | Opszonizáció | Kemotaxis |
|------------------------|--------------------------|-------------------------|---------------------|
| Kontroll (n = 20) | 1,3 ± 0,4 | 3,0 ± 0,8 | 72,8 ± 6,9 |
| SLE-s betegek (n = 11) | | | |
| Kezelés előtt | 0,8 ± 0,3** p < 0,002 | 1,8 ± 0,6* p < 0,001 | 58,6 ± 11,0** NS |
| 10. napon | 0,98 ± 0,3* | 2,7 ± 0,5 | 60,2 ± 8,2** |
| | Átlag ± SD | | |

* = p < 0,02

** = p < 0,01

* = a kontrollhoz viszonyított szignifikancia érték

III. táblázat

Anti-DNS szint változása SLE-s betegekben Inosiplex kezelés után

| Betegek száma | Anti-DNS szint (RIA érték norm.: 20 U/L-ig) | | |
|---------------|---|-------------------------|--------------------|
| | Kezelés előtt | Kezelés után 1 hónappal | Klinikai aktivitás |
| 1. | 38 | 22 | - |
| 2. | 115 | 71 | + |
| 3. | 14 | 9 | - |
| 4. | 7 | 3 | - |
| 5. | 24 | 16 | - |
| 6. | 63 | 32 | + |
| 7. | 37 | 20 | - |
| 8. | 31 | 25 | - |
| 9. | 24 | 15 | - |
| 10. | 25 | 2 | - |
| 11. | 80 | 85 | + |

Ugyancsak károsodott a monocyták kemotaktikus hívójelre adott válasza. I. adása után a phagocytá index, még jobban az opsonizált élesztőgomba felvétel javulását láttuk. Az SLE-s monocyták kemotaktikus hívójelre adott válaszát nem változtatta, illetve javította az I. szedése.

A *III. táblázatban* láthatjuk, hogy az I. kezelés megkezdésekor 9 betegnél találtuk magasabbnak az anti-DNS szintet. A gyógyszereszedés elhagyása után egy hónappal megismételve a vizsgálatot, csak 4 betegnél volt magasabb az anti-DNS titer. Ezek közül egy inaktív szakban levő betegnél a RIA kitben megadott érték felső határát alig haladta meg, 3 aktív szakban levő beteg közül kettőnél jelentősen csökkent a kezelés előttihez képest, egy betegnél nem észleltünk változást, illetve csökkenést a kezelést követően.

Megbeszélés

Az elmúlt 10 év megfigyelései igazolták, hogy az I. döntően a celluláris immunitásra gyakorolt hatása révén alkalmazó immunstimuláns szerként. Az *in vitro* vizsgálatok szerint az I. önmagában nem stimulálja a lymphocytákat, hanem azon lymphocyták proliferációját fokozza, melyet előzetesen mitogének, antigének, akár vírusantigének indítottak meg [23]. *In vitro* nem hatott az NK aktivitásra, és hatása nem az ADCC reakción keresztül érvényesül [18, 20]. Az eddigi eredmények azt mutatják, hogy a ciklikus nukleotidok szintjét nem befolyásolja [23]. *Gergely* [18] vizsgálatai szerint az I. fokozta a tripszinnel kezelt lymphocyták birka vvt kötő receptorának rezisztensét.

Az *in vivo* immunstimuláns hatás eredményei eddig biztatóak, bár a hatásmechanizmusról még ma is csak feltételezések vannak. I.-nal előkezelt, majd influenza vírussal fertőzött egér lépsejtek proliferatív válaszát javítva az I. teljesen kivédte a vírus indukálta immunszuppressziót. A kezelt állatok szérumban emelte az anti-hemagglutinin és az anti-neuraminidáz szintet. *Wicket* és *mtsai* [51] szerint I.-t szedő egyénekben 63%-kal nőtt a lymphokinek termelése. *Cerutti* és *mtsai* [7], majd mások [10] bizonyították, hogy az I. megnöveli az interferon antivirális hatását. Ugyanakkor fokozza az antigénnel stimulált I. kezelt lymphocyták II típusú (gamma) interferon termelését, ami az I.-nak a T-lymphocytákkal való szoros kapcsolatára utal. Interferonnal együtt adva megnövelte az NZB/NZW egerek túlélését murin lupusban [37]. *Wybran* [54] egészséges egyének lymphocytáinak *in vitro* I. kezelése után magasabbnak találta a T-aktív és a Tar-sejtek számát, és sejtkultúrában az I. fokozta a T_G sejtek proliferációját. Szolid tumoros betegek I. kezelése után szelektíven emelkedett egyes T-sejt szubpopulációk aránya, de legkifejezettebben a Tar-sejtek számának emelkedése volt a legjellemzőbb. Az alkalmazott I. a betegek monocytáinak csökkent phagocytá képességét is javította. Fertőzőes kórképek közül krónikus bronchitises betegek alacsony T-sejtszáma is emelkedett I. szedése után.

Autoimmun betegségben *Wybran* és *mtsai* [55] RA-s betegekben próbálták ki az I. hatását. A kezelést követően nemcsak a klinikai állapot javult, ami az ízületi fájdalom, az ízületi duzzanat csökkenésében nyilvánul meg, de mérsékelte a lázat, a gyorsult vörösvértest süllyedést és az RA-s betegek magas fibrinogén szintjét is. SLE-ben az I. *in vitro* hatásáról vannak biztató eredmények. *Nakamura* és *mtsai* [37] adatai alapján szelektíven növelte SLE-s betegek szuppresszor T-sejtjeinek proliferációját, és sejtkultúrában gátolta a pokeweed mitogénnel (PWM) előkezelt SLE-s lymphocyták fokozott Ig termelését.

SLE-s betegek I. kezeléséről ez idáig még irodalmi adat nem áll rendelkezésre.

Megfigyeléseink azt mutatják, hogy SLE-s betegekben I. adása után az összes T-sejtek száma emelkedett. A T-sejteken belül figyelemre méltó az aktív T-sejtek számának növekedése. Az azonnali rozetta képzésre képes T-sejteknek *Fudenberg* és *mtsai* [17] szerint szorosabb összefüggése van a celluláris immunválasszal, mint az összes T-sejtek számának.

A T-szubpopulációkon belül megnőtt a döntően szuppresszor típusúnak tartott hisztamin receptort hordozó T_H -sejtek, valamint az IgG Fc receptort hordozó T_C -sejtek aránya. Ez utóbbiak szuppresszor funkciójáról ugyan megoszlanak a vélemények, kétségtelen azonban, hogy számuk SLE-ben, és különösen a betegség aktív szakában csökken [30, 31]. A szedést követően a Tar-sejtek száma megkétszereződött, és csaknem az egészségesekét megközelítő szintet ért el. A Tar-sejtek az elmúlt 5 év alatt kerültek az érdeklődés előterébe. Regulatorikus funkciójú T-sejteknek tartják, melyek részt vesznek az immunfolyamatok feed-back gátlásában [39, 40, 41], és mint timuszon kívül prekurzor sejtek, antigének vagy mitogének hatására helper vagy szuppresszor irányba képesek differenciálódni. Bár számos egymásnak ellentmondó eredményt közöltek e lymphocytákról, az újabb megfigyelések azt mutatják, hogy a Tar-sejtek többségén már OKT8 felszíni antigén kimutatható [54]. *Palacios* és *mtsai* [39] az NK-sejtek előalakjainak tekintik ezeket a lymphocytákat. Kimutatott, hogy SLE-ben, elsősorban a betegség aktív szakában és IgA nephropathiában a Tar-sejtek száma igen alacsony. I. adása után számszerű növekedésük mindenképpen azt jelzi, hogy a még éretlen, de további differenciálódásra képes T-lymphocyták száma a keringésben megnő.

I. szedés után az OKT4-T helper sejtek száma alig változott, míg az OKT8 szuppresszor funkciójúnak tartott lymphocyták száma nőtt. Bár a szignifikancia csak figyelemre méltó növekedést jelzett, de a kezelés utáni OKT8 sejtszám így is meghaladta az egészséges kontrollcsoport értékeit. Így a T4/8 hányados csökkenése az OKT8 pozitív T-sejtek számának növekedéséből adódott.

SLE-ben a korábbi eredményekhez hasonlóan kifejezett monocytopenia volt megfigyelhető. I. szedése után a monocyta szám nem változott lényegesen, de a gyógyszer javította a monocyták phagocyta képességét. Kezelés után nem változott a kezelt monocyták kemotaktikus faktorra adott válasza.

Az anti-DNS szint csökkenése jelezte, hogy a gyógyszer a kezelt betegekben nem fokozta az ellenanyagtermelést, 9 betegből 1 kivételével a kezelés előtti magas anti-DNS szintet csökkentette.

Eredményeink azt mutatják, hogy I. kezelés után az SLE-s betegek keringő lymphocyta száma, ezen belül a szuppresszor típusúnak tartott sejtek száma növekedett, ami azt mutatja, hogy az I. a betegségben a T helper-szuppresszor egyensúlyt javítani képes. Fokozta a prekurzor T-sejtek számát, vagyis a T-sejtérést gyorsíthatja, amire egyébként irodalmi adatok is vannak [38]. Javította a keringő monocyták phagocyta funkcióját. A betegek szérumában a magas anti-DNS szint csökkent, ami részben a csökkent ellenanyagtermelés, részben a phagocyta tevékenység fokozódásának következménye lehet. A kezelés a betegek klinikai állapotát nem rontotta, mellékhatást nem észleltünk a gyógyszereszedés során, vagyis az I. hatásos immunstimuláns szernek bizonyult a vizsgált betegekben.

IRODALOM: 1. Abdou, N. I., Sagawa, A., Pascual, E., Herbert, J., Sadeghee, S.: Clin. Immunol. Immunopathol. 6, 192 (1976) - 2. Alarcon-Segovia, D., Rutz-Arguelles, A.: J. Clin. Invest. 62, 1390 (1978). - 3. Ballieux, R. E., Cobl, J., Heijnen, A.: Immunological Rev. 74, 5 (1983). - 4. Bodolay E., Szegedi Gy.: Acta Med. Hung. 40, 81 (1983). - 5. Böyum, A.: J. Clin. Lab. Invest. 21, 97 (1968). - 6. Bresnahan, B., Jasín, H. E.: J. Clin. Invest. 59, 106 (1977). - 7. Cerutti, I., Chany, C., Schlumberger, J. F.: Immunopharmacol. 1, 59 (1979). - 8. Chang, T. W., Heel, R. C.: Drugs, 22, 111 (1981). - 9. Chang, T., Weinstein, L.: Am. J. Med. Sci. 265, 143 (1973). - 10. Chany, C., Cerutti, I.: Arch. Virology, 55, 225 (1977). - 11. Chatenoud, L., Bach, A.: Kidney Internat. 20, 267 (1981). - 12. De Horatius, R. J.: Arthritis Rheum. 25, 828 (1982). - 13. Delfratssy, J. F., Segond, P., Wallon, C., Massias, P., Dormont, J.: J. Clin. Invest. 66, 141 (1980). - 14. Du Rant, R. H., Dyken, P. R.: Neurology, 33, 1053 (1983). - 15. Fauci, A. S., Stetnberg, A. D., Haynes, B. F.: J. Immunol. 121, 1472 (1978). - 16. Fridman, H., Calle, R., Morin, A.: Immunopharmacol. 2, 194 (abstract). - 17. Fudenberg, H. H., Wybran, J., Robblae, D.: N. Engl. J. Med. 292, 475 (1975). - 18. Gergely, P.: Doktor értekezés, 1983. - 19. Gordon, P., Brown, E. R.: Can. J. Microbiol. 18, 1463 (1972). - 20. Goutner, A.: Clin. Res. 27, 41A (1979). - 21. Gupta, S., Good, R. A.: Clin. exp. Immunol. 30, 222 (1977). - 22. Haddad, F. S., Risk, W. S.: Ann. Neurology, 7, 185 (1980). - 23. Hadden, J. W., Hadden, E. M., Coffey, R. G.: Infection and Immunity, 13, 382 (1976). - 24. Heijnen, C. J., Pot, K. H., Kater, L., Kluit-Nelemans, H. C., Uytdehaag, F., Bellieux, R. E.: Clin. exp. Immunol. 47, 359 (1982). - 25. Ikehara, S., Hadden, J. W., Good, R. A., Lunzer, D. G., Pahwa, R. N.: Thymus, 3, 87 (1981). - 26. Jondal, M., Holm, G., Wigzell, H.: J. Exp. Med. 136, 207 (1972). - 27. Kammer, G. M.: J. Clin. Invest. 72, 1686 (1983). - 28. Kaufman, D. B., Bostwick, E.: Clin. Immunol. Immunopathol. 13, 9 (1979). - 29. Kával M., Lukács K., Sonkoly I., Pálóczy K., Szegedi Gy.: Ann. rheum. Dis. 38, 79 (1979). - 30. Khansari, N., Petrá, M., Amborgi, F., Goldschidt-Clermont, P., Fudenberg, H. H.: Immunobiology, 166, 1 (1984). - 31. Kuramochi, T., Ohnuki, T., Inoue, T., Ishida, M.: Clin. exp. Immunol. 54, 765 (1983). - 32. Lukács K., Kával M., Stpka S., Sonkoly I., Szabó G., Szegedi Gy.: Acta Med. Acad. Sci. Hung. 38, 49 (1981). - 33. Lukács K., Szabó G., Kával M., Szegedi Gy.: Orv. Hetil. 120, 657 (1979). - 34. Morimoto, C., Reinherz, E. L., Schlossman, S. F., Schur, P. H., Mills, J. A., Steinberg, A. D.: J. Clin. Invest. 66, 1171 (1980). - 35. Mueller, J., Brun, Del Re, G., Buerki, H., Keller, H. U., Huss, M. W., Cottier, H.: Eur. J. Immunol. 5, 270 (1975). - 36. Muldoon, R. L., Menay, L., Jackson, G. G.: Antimicrob. Ag. Chemother. 2, 224 (1972). - 37. Nakamura, T., Miyasaka, N., Pope, R. M., Talal, N., Russel, I. J.: Clin. exp. Immunol. 52, 67 (1983). - 38. Pahwa, R., Ikehara, S., Hadden, J., Good, R. A.: Thymus, 3, 87 (1981). - 39. Palacios, R., Alarcon-Segovia, D.: Scand. J. Immunol. 13, 499 (1981). - 40. Palacios, R., Alarcon-Segovia, D., Llorente, L., Rutz-Arguelles, A., Diaz-Jouanen, E.: Immunology, 42, 127 (1981). - 41. Palacios, R.: Cell. Immunol. 61, 273 (1981). - 42. Pelton, B. K., Denman, A. M.: Clin. exp. Immunol. 48, 513 (1982). - 43. Rey, A., Cupissol, D., Thierry, C., Esteve, C., Serrou, B.: Int. J. Immunopharmacol. 5, 99 (1983). - 44. Sagawa, A., Abdou, N. I.: J. clin. Invest. 62, 789 (1978). - 45. Saxon, A., Merledge, V. D., Bonavida, B.: Clin. exp. Immunol. 28, 394 (1977). - 46. Surányi P., Sonkoly I., Szegedi Gy.: Immunol. Letters, 7, 57 (1983). - 47. Szegedi Gy., Kával M., Horváth S., Sonkoly I., Szabolcsi M., Szabó G.: Ann. Immunol. Hung. 19, 137 (1979). - 48. Szegedi Gy., Lukács K., Füst Gy., Zeher M.: Immunol. Letters (in press). - 49. Tsang, K. Y., Fudenberg, H. H., Pan, J. F., Gragy, M. J., Bristow, C. B.: Int. J. Immunopharmacol. 5, 481 (1983). - 50. Tsang, K. Y., Singh, I., Gragy, M. J., Tansky, D.: Micron, 10, 227 (1979). - 51. Wicket, W. H., Bradshaw, J., Glasky, A. J.: Amer. Soc. Microbiol. (1976). - 52. Waldman, R. H., Ganguly, R.: 3rd Conference of Antiviral Substances (1976). - 53. Weston, W. L., Duskin, R. D., Hecht, S. K.: J. Immunol. Methods, 8, 213 (1975). - 54. Wybran, J.: Cancer Immunol. Immunother. 3, (Suppl.) 2 (1977). - 55. Wybran, J., Farnsey, J. P., Appelboom, T.: J. Rheumatol. 8, 643 (1981). - 56. Yu, D. T. Y.: J. Immunol. 115, 91 (1975).