

Magyar Reumatológia 26. 145-150. 1985.

A Debreceni Orvostudományi Egyetem III. sz. Belgyógyászati Klinika
(igazgató: Szegedi Gyula dr.) és az
Országos Haematológiai és Vértranszfúziós Intézet
(igazgató: Hollán Zsuzsa dr.) közleménye

A monociták C₂ és B faktor termelésének vizsgálata szisztémás lupus erythematosusos betegeken

SZEGEDI GYULA dr., FÜST GYÖRGY dr., LUKÁCS KATALIN dr., ZEHER MARGIT dr.,
CSIPŐ ISTVÁN és SONKOLY ILDIKÓ dr.

ÖSSZEFOGLALÁS: Szisztémás lupus erythematosusos (SLE) betegek és kontroll egészséges egyének monocitáit tenyésztették a szerzők 14 napon át és közben vizsgálták a tenyésztett sejtek C₂ és B faktor termelését. Megállapították, hogy az SLE-s betegek tenyésztett monocitái által termelt C₂ és B faktor mennyisége eléri a kontroll egyének monocitáinak C₂ és B faktor termelését, ezt ezen komplement faktorok képződésének dinamikáját tekintve az SLE-s betegek monocitáinak C₂ és B faktor termelése során nem tapasztalták a képződés mértékének csökkenését, szemben az egészséges egyének monocitáival.

Сегеди Д., Фюшт Д., Лукач К., Зехер М., Чипэ И., Шонкولي И.: Исследование продукции моноцитами С₂ и В фактора у больных страдающих системной красной волчанкой

Авторы в течение 14 дней выращивали моноциты больных СКВ и здоровых людей исследуя в течении этого времени продукцию клетками С₂ и В факторов. Они определили, что уровень продукции С₂ и В фактора моноцитами больных СКВ достигает уровень продукции С₂ и В факторов моноцитами здоровых людей. Исследуя динамику образования этих факторов у больных не отмечали снижения продукции С₂ и В факторов моноцитами по сравнению с контрольной группой.

Szegedi Gy., Füst Gy., Lukács Katalin, Zeher Margit, Csipő I., Sonkoly Ildikó: *Investigating the production of C₂ and B factors in the Monocytes of Systemic Lupus Erythematosus Patients*

The authors cultured monocytes of systemic lupus erythematosus (SLE) patients and healthy control subjects for 14 days and measured the production of C₂ and B factors in these cultured cells during this period. They found that the quantity of the C₂ and B factors produced by the monocytes of SLE patients was not less than that of the healthy controls. In fact not even an initial decrease in this production was observed in the SLE group in contrary with the control group.

Dr. Gyula Szegedi, Dr. György Füst, Dr. Katalin Lukács, Dr. Margit Zeher, Dr. István Csipő, Dr. Ildikó Sonkoly: *Die Untersuchung der Monozyten C₂ und B Faktor Produktion bei Patienten mit systematischen Lupus erythematosus*

Von Patienten mit systematischen Lupus erythematosus (SLE) und gesunden Personen als Kontrolle züchteten die Verfasser Monozyten 14 Tage lang und untersuchten inzwischen die C₂ und B Faktor Produktion der gezüchteten Zellen. Sie stellten fest, dass die von SLE Patienten gezüchteten Monozyten produzierte C₂ und B Faktor Menge, die C₂, B faktor Produktion der Kontrollpersonen erreicht, und sie sogar bei der Betrachtung ihrer Komplementfaktoren bildenden Dynamik im Verlauf der C₂ und B Faktor Produktion der Monozyten von SLE Patienten keine Abnahme der Bildungsmenge, im Gegensatz zu Monozyten von gesunden Personen, bemerken konnten.

A szisztémás lupus erythematosus (SLE) poliszisztémás autoimmun megbetegedés. Az SLE-ben tapasztalt immunológiai rendellenességek közül elsősorban a poliklonális B-sejt túlműködést lehet kiemelni, aminek következménye a több saját antigén struktúrával szemben megnyilvánuló autoantitest képződés. Az SLE klinikai tüneteinek aktiválódásával párhuzamosan megfigyelhető a natív kettős szálú (ds) DNA-val szembeni autoantitest termelés növekedése [18, 22, 34, 35], a keringő immunkomplexek szolubilizációjának csökkenése [2, 4, 30, 38], az immunkomplexek mennyiségének felszaporodása [3, 9, 13, 17], továbbá a komplement aktivitásának és egyes komponenseinek csökkenése [1, 14, 19, 23, 37, 39]. Az SLE-s betegek szérumában felszaporodott immunkomplexek egy részét a komplement rendszer – közvetlenül – az alternatív aktivációs mechanizmuson keresztül lebontja, szolubilizálja. Az immunkomplexek eliminációjában a mononukleáris és polimorfonukleáris sejtek vesznek részt Fc és C3b receptoraik közbeiktatásával.

Egyes szerzők [12, 16] adatai arra utalnak, hogy SLE-s betegekben talán csökkent mértékű az immunkomplexek feldolgozása, eliminációja, ami feltételezés szerint közrejátszhat abban, hogy ezek nagyobb mértékben rakódhatnak le a szövetekben, előidézve ezáltal a jól ismert patológiás elváltozásokat.

Mivel korábbi vizsgálataink [20, 21, 27, 28] szerint az SLE-s betegek monocitái funkcionális szempontból különböznek az egészséges egyének monocitáitól, érdekesnek tartottuk annak vizsgálatát, hogy az SLE-s betegek és az egészséges egyének monocitáinak komplement termelő képessége különbözik-e egymástól. Ezért a betegek és kontroll egészséges egyének perifériás véréből származó monocitákat szövettenyésztésben 14 napig tartottuk fenn és különböző időpontokban mértük a szövetkultúrák felülúszóiban két komplement fehérje, a C2 és B faktor (Bf) hemolitikus aktivitását.

Betegek és módszer

Betegek

12 SLE-s beteg perifériás véréből nyert monociták 14 napig tartó tenyésztése során követtük a C2 és B faktor termelését és összehasonlítottuk 11 egészséges, korban és nemben megfelelően kiválasztott önkéntes véradó adataival. Az SLE diagnózisához az ARA új, 1982-es kritériumait használtuk fel, a 12 beteg közül 11 nő, 1 férfi volt. Átlagos életkoruk 46,1 év (20–67 év). A vérvétel előtt szteroidot és citosztatikumot nem szedtek.

A vizsgált betegeink aktív klinikai stádiumban voltak, az aktivitást a klinikai tünetek (láz, ízületi gyulladás, bőrelváltozás, polyserositis) alapján állapítottuk meg.

Monocita szeparálás

Humán monocita szuszpenziót Nakagawara és mtsai [32] által leírt módszerrel készítettük. A betegek és kontrollok konzerválószerrel nem tartalmazó heparinnal alvadégtalt véréből (60 ml) steril körülmények között Ficoll-Uromiro grádiensen ülepítettük. A sejtsuszpenziót 20 mM HEPES sóval pufferelt RPMI 1640 (Flow) médiumban háromszor mostuk, majd Dutch (Flow) tápfolyadékba vettük fel. A kultúráként optimális sejtszámot előkísérletekben állítottuk be. A sejtszám növelésével először megnőtt a tenyészetek komplement termelése, a további sejtszám növelés azonban a szintézis ütemét rontotta. A továbbiakban 1×10^6 -on sejtet tapasztottunk ki, tartottunk szövetkultúrában.

Monocita tenyésztés

A tenyésztést szövettenyésztő tálcán (Costar) végeztük Lukács és mtsai által leírt módszer alapján [28]. A tenyésztő kamrácskába fél ml-nyi standard sejtszámú szuszpenziót helyeztünk el. A sejtek kitapasztását a kamrácskák alján elhelyezett 2 cm^2 alapterületű, kerek, üveg fedőlemezen végeztük. A nem adheráló sejteket 37°C -on (CO_2 termosztát, ASSAB) 60 percig tartó inkubálást követően, RPMI 1640 (Flow) tápfolyadékban történő mosással távolítottuk el.

A tenyésztés széndioxid termosztátban történt (37°C, 5% CO₂, ASSAB). Tenyésztő közegünk RPMI 1640 (Flow) Dutch szerint módosítva. A rendszer autológ szérumot nem tartalmaz, a tápfolyadék komplettálása 20%-os, 56°C-on, két órán át hőinaktivált borjú szérummal és 200 mM L-glutaminnal történik. A szérumkoncentrációt is előkísérletekben állítottuk be.

A fertőzések megelőzésére antibiotikumot és antimikotikus szert is adunk a tenyészetbe (75 µl Fungizon, 0,2 ml Streptomycin, 0,2 ml Penicillin 100 ml tápfolyadékra vonatkoztatva).

Egy-egy tenyésztő kamrában fél ml sejtszuszpenzióhoz 2 ml tápfolyadékot használunk. A tenyésztés indításakor a sejtszuszpenzió monocita tisztasága 80–85%, ekkor még polimorfonukleáris sejtek és limfociták is megtalálhatók. A tenyésztés során granulociták rövid élettartama miatt az arány változik. A 7–14. napon a makrofágokon kívül csak limfociták találhatók 1–4% mennyiségben.

A sejtek életképessége tripánkék festékvétellel vizsgálva a tenyésztés indulásakor 90–95%-os, 5–14. napon 80–90%-os.

A tenyésztett monociták-makrofágok felülúszójában a tenyésztés 3., 5., 7. és 14. napján mértük a C2 és B faktor mennyiségét. Az ezeken a napokon történő mintavétellel egyidejűleg a tenyészetben tápfolyadékot is cseréltünk, valamint a megadott időpontokban az adheráló sejtek számát meghatároztuk DNS titrálás segítségével [7].

A C2 és B faktor hemolitikus aktivitás meghatározása kondicionált médiumban történt, amelyeket a vizsgálatig folyékony nitrogénben tároltunk. A C2 aktivitást Borsos és mtsai-nak [8] *Opferkuch* és mtsai által módosított [33] módszerével határoztuk meg. A reakció érzékenyítése céljából a késői komplement komponenseket EDTA pufferben hígított patkánysavó formájában adtuk a rendszerhez.

A B faktor meghatározást *Whaley* 1980-ban leírt módszerével [41] végeztük.

Eredmények

Az SLE-s betegek és egészségesek tenyésztett monocitáinak, makrofágjainak C2 faktor termelését az I. táblázatban foglaltuk össze, a C2 titert effektor molekula/µg DNS-ben adjuk meg. Az egészséges egyének és SLE-s betegek monocitái-makrofágjai már a 3. napon kimutatható mennyiségben termelnek C2-t, aminek mennyisége a tenyésztési idő előrehaladtával növekszik. Szignifikáns különbséget az egyes időpontokban mért kumulatív C2 szintézisben nem észleltünk a két csoport között, jelentős

I. táblázat

A C2 komplement komponens változása monocita tenyésztés során SLE-ben

Monocita tenyésztés napjai	3.	5.	7.	14.
	kumulatív C2 hemolitikus aktivitás, effektív mol/µg DNS × 10 ⁻⁷			
	átlag ± S. D.			
Kontroll N = 11	1,42 ±0,78	3,00 ±1,17	4,49 ±1,14	6,62 ±3,04
SLE-s betegek N = 12	1,19 ±0,39	2,77 ±1,16	5,20 ±1,45	8,81 ±2,89

Különböző napok átlagai közötti különbségek (kétmintás t próba)

Monocita tenyésztés napjai		3 → 5	5 → 7	7 → 14
C2	t	3,14	2,87	1,96
kontroll	p	< 0,01	< 0,05	< 0,05 (N. S.)
C2 SLE	t	2,42	4,33	5,20
	p	< 0,05	< 0,001	< 0,001

A B faktor változása monocita tenyésztés során SLE-ben

Monocita tenyésztés napjai	3. kumulatív Bf hemolitikus aktivitás, affektív mol/μg DNS × 10 ⁷	5. átlag ± S. D.	7. átlag ± S. D.	14. átlag ± S. D.
Kontroll N = 11	1,79 ± 1,54	9,56 ± 4,57	13,87 ± 5,09	22,63 ± 4,56
SLE-s betegek N = 12	1,07 ± 0,98	9,33 ± 3,22	15,86 ± 7,35	28,15 ± 8,57

Különböző napok átlagai közötti különbségek (kétmintás t próba)

Monocita tenyésztés napjai		3 → 5	5 → 7	7 → 14
Bf kontroll	t	3,98	1,93	3,77
	p	< 0,001	> 0,1 (N. S.)	< 0,01
Bf SLE	t	4,01	3,95	3,08
	p	< 0,01	< 0,001	< 0,01

mértékben különbözött azonban egymástól az SLE-sek és a kontrollok tenyésztett monocitái C2 termelésének dinamikája. Az egészséges kontrollok monocitái az 5. napig egyenletes ütemben szintetizálták a C2-t, ezután azonban a termelés üteme lelassult, a 7. és 14. napon mért értékek között már nem is volt a különbség szignifikáns. Ezzel ellentétben az SLE-s betegekéből származó és szövetkultúrában tartott monociták makrofágok egyenletesen, az idő előrehaladtával inkább növekvő mértékben termelték a C2-t.

A B faktor termeléssel kapcsolatos adatainkat a II. táblázatban tüntettük fel. Látható, hogy a tenyésztett monociták szupernatánsából a 3. naptól kezdve a B faktor is kimutatható. A tenyésztési idő növekedésével párhuzamosan a B faktor termelődés fokozódását lehet ugyancsak megfigyelni. Az egészséges és SLE-s betegek tenyésztett monocitáinak, makrofágjainak B faktor termelését hasonlítva a C2 termeléshez ugyancsak a szintézis dinamikájában észleltünk különbségeket. Az egészséges egyénekből származó sejtek Bf szintézise a C2 termeléshez hasonlóan az 5. és 7. nap között lelassult, ez a lassulás azonban az SLE-s betegek monocitái, makrofágjai kultúráiban nem következett be. A C2-től eltérően azonban a 7. és 14. nap között a betegek és a kontrollok makrofágjai Bf termelésének üteme nem különbözött egymástól.

Megbeszélés

Az immunológiai védekezési folyamatok egy részében a komplement meghatározó jelentőséggel vesz részt. A komplement fehérjék legnagyobb mennyiségben a parenchymális májsejtekben termelődnek, de a mononukleáris falósejtek is részt vesznek termelésükben (kb. 10%-ban) [5, 6, 19, 42]. Lokálisan, elsősorban a véráramtól jórészt elzárt területeken (gyulladásos granuloma) vagy egyes tumorerkek belsejében a makrofágok a komplement szintetizáló képességének igen nagy jelentősége lehet.

Az utóbbi évek során elsősorban könnyű izolálhatóságuk és tenyésztetőségük miatt az emberi perifériás vér monocitáinak komplement termelését vizsgálták, mint a komplement bioszintézis modelljét. *Whaley* [41] emberi perifériás vér tenyészeiben 5 komplement protein funkcionálisan aktív formában való termelődését észlelte. Az emberi monociták mellett a szöveti makrofágokról is bizonyított, hogy képesek a komplement fehérjék bioszintézisére.

A komplement bioszintézisének szabályozása nem ismert, az eddigi adatok alapján komplex mechanizmust lehet feltételezni. *Lappin* és *mtsai* [25] azt találták, hogy a hisztamin — a H_2 receptorokon keresztül hatva — csökkenti a monociták komplement szintézisét.

A C2 termelődés regulációjában a cAMP-nek is jelentős szerepet tulajdonítanak, ugyanis az emelkedett intracelluláris cAMP szint gátolja a C2 termelődést [26]. A C2 produkció szintén gátolható, ha a tenyészetbe fagocitálható partikulákat adnak [31]. Az in vitro összeállított BSA-anti-BSA immunkomplexekkel végzett vizsgálatok szerint a komplexek (és különösen a nagyobb méretűek) Fc receptorhoz való kötődésének hatására dózistól függő módon több komplement fehérje szintetizálódik az emberi monocitákban [29]. Előbbie, ha az antigén-antitest komplexet szérummal előkezelték, akkor gátolta a komplement (C2, Bf) komponensek keletkezését [42].

A komplement bioszintézis kóros körülmények közötti regulációjáról igen kevés adat ismeretes. Nem tudjuk azt, hogy a betegek sejtjeinek in vitro komplement termelő képessége hogyan változik az egészségesekéhez képest. Sokan idézik *Ruddy* és *mtsainak* [36] 1974-es vizsgálatait, mely szerint a reumatoid arthritises betegek szinoviális sejtjei mérhető mennyiségű C3-at, C4-et és B faktort termeltek, míg a traumás vagy degeneratív ízületi betegeké nem. Ezzel ellentétben *Vuorio* és *Reid* [40] nem észleltek különbséget az egészséges egyének és reumatoid arthritises betegek szinoviális fibroblasztjainak C1 termelőképessége között.

DeCeulaer és *mtsai* [10] PCP-s és degeneratív ízületi betegek szinoviális sejtjeinek komplement termelő képességét vizsgálták, és szintén nem észleltek különbséget a vizsgált két csoport között.

Érdekesnek tűnik továbbá *Kolski* és *mtsainak* [24] megfigyelése, hogy a betegek parenterális táplálására használt szójaolaj emulzió erősen csökkenti a monociták C2 szintézisét.

Tudomásunk szerint az SLE-s betegek monocytái in vitro komplement termelő képességét eddig még nem vizsgálták. Saját jelenlegi vizsgálatainkból két fontos következtetés vonható le:

1. A klinikailag aktív stádiumban lévő SLE-s betegek tenyésztett monocitái nem termeltek kevesebb C2-t és Bf-t, mint az egészséges egyének monocitái. Ez arra utal, hogy ebben a vonatkozásban az MPS rendszer sejtjei az SLE-s betegek szervezetében nem eleve károsodott intrinszc zavarai bíró sejtek. Az MPS sejtjeinek károsodása és az ebből adódó in vivo funkcionális rendellenességek úgy tűnik inkább másodlagos jelenségek, amelyek részben a monocyta ellenes antitestek jelenlétére, részben pedig a keringő immunkomplexek által előidézett számbeli és funkcionális változásokra vezethetők vissza. Erre utalnak saját korábbi, az SLE-s betegek monocitái irányított motilitására, továbbá Fc és komplement receptor funkcióra vonatkozó vizsgálataink [20, 21, 27].

2. Kifejezett, statisztikailag is szignifikáns különbséget észleltünk az SLE-s betegek, illetve az egészséges egyének monocitái komplement termelésének dinamikájában, amely elsősorban a C2 szintézis esetében mutatkozott meg. Míg a normái monociták kultúráiban

az 5. nap után a C2 szint növekedése egyre lassúbb ütemű volt, addig az SLE-s betegek monocita kultúráiban ez a lassulás nem következett be. A különbség okát nem ismerjük. Az egyik lehetséges magyarázat az SLE-s monociták interferon termelése lehet, mivel saját, még nem közölt vizsgálataink szerint az alfa-interferon jelentős mértékben fokozza a tenyésztett monociták-makrofágok C2 és Bf termelésének ütemét.

Saját jelenlegi adataink természetesen csak a monociták-makrofágok C2 és Bf termelésére vonatkoznak és nem jelentik azt, hogy e két komplement komponens és a többi komplement fehérje szintéziséért elsősorban felelős máj parenchyma sejtek komplement termelő képessége sem károsodott SLE-ben. Ennek vizsgálata az SLE-ben gyakori és az immunkomplexek eliminációját rontó hipokomplementénia mechanizmusának tisztázása szempontjából nagyon lényeges lenne.

- IRODALOM: 1. Agnello, V., DeBraco, M. M. E., Kunkel, H. G.: *J. Immunol.* 108, 837 (1972). – 2. Aguado, M. T., Perrin, L. H., Mischler, P. A., Lambert, P. H.: *Arthritis Rheum.* 24, 1225 (1981). – 3. Bánya, A., Kárai, M., Zsindely, A., Sonkoly, I., Szegedi, Gy.: *Acta Med. Hung.* (in press). – 4. Bánya, A., Szabó, G., Csongor, J., Sonkoly, I., Szegedi, Gy.: *Acta Med. Hung.* (in press). – 5. Bentley, C., Hadding, U., Bitter-Suermann, D., Brade, V.: *Eur. J. Immunol.* 6, 393 (1976). – 6. Bentley, C., Hadding, U., Bitter-Suermann, D., Brade, V.: *Eur. J. Immunol.* 7, 188 (1977). – 7. Blackburn, M. J., Andrews, T. M., Watts, R. W. E.: *Anal. Biochem.* 51, 1 (1973). – 8. Borsos, T., Rapp, H. J., Mayer, M. M.: *J. Immunol.* 87, 310 (1961). – 9. Bruneau, C. D., Edmonds, J. P., Hughes, G. R., Aarden, L.: *Clin. exp. Immunol.* 28, 433 (1977). – 10. De Ceulaer, C., Papazoglou, S., Whaley, K.: *Immunology*, 41, 37 (1980). – 11. Einstein, P., Schneeberger, E. E., Colten, H. R.: *J. Exp. Med.* 143, 114 (1976). – 12. Frank, M. M., Hamburger, M. M., Hamburger, M. T., Laxley, T. J., Kimberly, R. P., Plotz, P. H.: *N. Engl. J. Med.* 300, 518 (1979). – 13. Füst, G., Kárai, M., Szegedi, Gy., Merétey, K., Falus, A., Lenkey, A., Mész, M.: *J. Immunol. Methods*, 38, 281 (1980). – 14. Gewurz, H., Pickering, R. J., Mergenhagen, S. E.: *Int. Arch. Allergy*, 34, 556 (1968). – 15. Gewurz, A., Lint, T. F., Roberts, J. L., Zeitz, H., Gewurz, H.: *Arth. Rheum.* 21, 28 (1978). – 16. Haakestad, A. O., Mannik, M.: *J. Immunol.* 112, 1939 (1974). – 17. Harbeck, R. J., Bardana, E. J., Kohler, P. F., Carr, R. I.: *J. Clin. Invest.* 52, 789 (1973). – 18. Hughes, G. R. V., Cohen, S. A., Christian, C. L.: *Ann. Rheum. Dis.* 30, 259 (1971). – 19. Kawamoto, Y., Ueda, M., Ichikawa, H., Miyama, A.: *Microbiol. Immunol.* 23, 987 (1979). – 20. Kárai, M., Lukács, K., Sonkoly, I., Pálóczi, K., Szegedi, Gy.: *Ann. Rheum. Dis.* 38, 79 (1979). – 21. Kárai, M., Zsindely, A., Sonkoly, I., Bánya, A., Szegedi, Gy.: *Adv. Exp. Med. Biol.* 141, 575 (1982). – 22. Kárai, M., Bánya, A., Zsindely, A., Sonkoly, I., Szegedi, Gy.: *J. Immunol. Methods*, 48, 169 (1982). – 23. Kohler, P. F., Ten Bessel, R.: *Clin. exp. Immunol.* 4, 191 (1969). – 24. Kóskó, G. B., Strunk, R. C.: *Immunology*, 126, 2267 (1981). – 25. Lappin, D., Whaley, K.: *Clin. exp. Immunol.* 41, 497 (1980). – 26. Lappin, D., Whaley, K.: *Immunology*, 49, 625 (1983). – 27. Lukács, K., Kárai, M., Sipka, S., Sonkoly, I., Szabó, G., Szegedi, Gy.: *Acta Med. Acad. Sci. Hung.* 38, 49 (1981). – 28. Lukács, K., Carroll, M. P., Hodson, M. E., Kay, A. B.: *Clin. exp. Immunol.* 56, 321 (1984). – 29. McPhaden, A. R., Whaley, K.: *J. Clin. Lab. Invest.* 7, 15 (1982). – 30. Miller, G. W., Nussenzweig, V.: *Proc. Natl. Acad. Sci. (USA)* 72, 418 (1975). – 31. Morrison, L., Whaley, K.: *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.* 71, 271 (1983). – 32. Nakagawara, A., Nathan, C. F., Cohn, Z. A.: *J. Clin. Invest.* 68, 1243 (1981). – 33. Opferkuch, W., Rapp, H. J., Colten, H. R., Borsos, T.: *J. Immunol.* 106, 927 (1971). – 34. Pincus, T., Schur, P. A., Rose, J. A.: *N. Engl. J. Med.* 281, 701 (1969). – 35. Quismoro, F. P., Friou, G. J.: *Immunologic phenomena in patients with systemic lupus erythematosus*. In: *Lupus Erythematosus*. Second ed. Dubois, E. I., University of California Press, Los Angeles, pp. 164 (1974). – 36. Ruddy, S., Colten, H. R.: *N. Engl. J. Med.* 290, 1284 (1974). – 37. Ryenes, R. I.: *Inherited complement deficiency states and SLE*. In: *Clinics in Rheumatic Diseases*. Ed. Hughes, G. R. V., pp. 29 (1982). – 38. Schiffjerli, J. A., Morris, S. M., Peters, D. K.: *Clin. exp. Immunol.* 46, 557 (1981). – 39. Sonkoly, I., Bánya, A., Kárai, M., Szegedi, Gy.: *Acta Med. Hung.* (in press). – 40. Vuorio, E., Reid, K. B. M.: *Surg. Transplant.* 9, 1146 (1981). – 41. Whaley, K.: *J. Exp. Med.* 151, 501 (1980). – 42. Whaley, K., Lappin, D., Hamilton, A. O.: *Immunology*, 48, 255 (1983). – 43. Yin, H. L., Aley, S., Bianco, C., Cohn, Z. A.: *Proc. Natl. Acad. Sci. (USA)* 77, 2188 (1980).