

RÖVID EXPERIMENTÁLIS KÖZLEMÉNYEK

Debreceni Orvostudományi Egyetem, I. Belklinika
(igazgató: Petrányi Gyula dr.)

Bőr-allograft immun-rejekciójának gátlása a donorok antithymocytá serum kezelésével

Petrányi Gyula dr., Szegedi Gyula dr.
és Fekete Béla dr.

A fő histocompatibilitási antigének representálva vannak az egyén fehérvérsejtjeiben. In vitro ez kevert lymphocytá-reakcióval (MLR) jól vizsgálható. In vivo incompatibilis lymphocyták intracutan befecskendezése, ott a normál lymphocytá transfer helyén gyulladást kelt (NLT teszt). Azt is tudjuk, hogy a lymphocyták a vér és szövetek közt recirculációban vannak, egy részük tehát a szövetekben található. Feltételeztük, hogy az allograftban az NLT-hez hasonló gyulladást a donor lymphocyták körül hozzájárulhat a graft immun-rejekciójához. Megvizsgáltuk tehát, hogy a donor előkezelése antithymocytáserummal (ATS) gátolja-e a graft-rejekciót, tekintettel arra, hogy az allograft rejekcióért főleg a T- (thymusdependens) lymphocyták felelősek.

Módszer

Két (I. és II.) kecskében 20 napos AKR egerek thymussejt-szuszpenziója ellen termelt és egér-vvs.-ellenes antitestekre kimerített antithymocytá savót (ATS) használtunk. Az I-es kecske ATS-e lényegesen hatásosabbnak adódott, mint a kettesé (I. táblázat) és ezért a kísérleteinkhez a továbbiakban ezt használtuk. A transplantáció nőstény egereken történt Balb/c donor fülbőrével CBA recipiens hátába. Az allograft mérete kb.

I. táblázat

Az I. és II. egér ellenes kecske-ATS hatásosságának összehasonlító adatai.

	Lymphocytá agglutinatio titere	Lymphocytátoxicitás titere	Bőr allograft túlélési idő ATS-sel kezelt recipiensben (H ₂ rendszerben)
I. ATS ...	1:2048	1:256	18,5 ± 1,4 _(SD)
II. ATS ...	1:1024	1:128	15 ± 1,2

8 × 10 mm volt. Controllul egyrészt kezeletlen, ill. normál kecskesavóval hasonlóan kezelt azonos egércsoport szolgált. Az ATS hatásának a bizonyítására csak a recipiensek egy csoportját kezeltük ATS-sel. A donorok előkezelésére a transplantáció előtt 72–48–24 órával összesen 3 × 0,1 ml ATS-t adtunk intraperitonealisan. A kísérlet első részében az előkezelt donorok bőrgraftjának a túlélési (rejekciós) idejét vizsgáltuk, a második részben emellett a recipienseket is kezeltük ATS-sel. A recipiensek kezelése ugyanúgy történt, mint a donoroké, de a transplantáció után egy nappal is kaptak még 1 × 0,05 ml ATS-t.

Eredmények

A rejekciós idő

1. kezelés nélküli egereinken átlagban 11,7 nap (10–13 nap, SD = ±1,4 nap);
2. a recipiens normális kecskesavó kezelésével ugyanez 12 nap (10–13 nap, SD = ±1,2 nap),
3. a donor I-es ATS előkezelésére 14 nap (13–16 nap, SD = ±1,5 nap),
4. csak a recipiensek kezelésével a gyöngébb II-es ATS-sel 15 nap (13–16 nap, SD = ±1,2 nap), az erősebb I-es ATS-sel 18,5 nap (17–20 nap, SD = ±1,4 nap),
5. végül I-es ATS-sel donort előkezelve és a recipienst is kezelve 22 nap (20–24 nap), SD = ±1,3 nap) (2. táblázat).

II. táblázat

A bőrgraftok (BALB)c CBA) túlélési ideje az I. ATS. kezelés után.

Az oszlopok felső végén látható szakaszok a SE-t jelölik.

	Donorok ATS-sel kezelve	Recipiens. és donorok ATS-sel kezelve	Recipiens. ATS-sel kezelve	Recipiens. normál kecske serummal kezelve	Kezelés nélkül
Graft túlélési idő (nap)	14 ± 1,5 (n=10)	22 ± 1,3 (n=11)	18,5 ± 1,4 (n=10)	12 ± 1,2 (n=9)	11,7 ± 1,4 (n=45)

A differencia — tekintettel arra, hogy azonos nemű, korú és súlyú, tisztafajú syngen állatokkal dolgoztunk, egymintás t-próbával számolva — az 1-es és 2-es, azaz a kezeletlen és normál kecskesavóval kezelt csoport között jelentéktelen ($p > 0,5$), az 1. és 3. csoport között azonban már erősen significans $p < 0,001$, és természetesen még significansabb az 1. és 5. csoport között ($p < 0,0001$). Figyelmet érdemel, hogy a donor előkezelése még a recipiens ATS kezelésének a rejekció gátlását is jelentősen fokozta (a 3-as és 5-ös csoport között a $p < 0,001$).

A közvetlen eredmény tehát abban foglalható össze, hogy a donor-egér ATS előkezelése a bőr-graft túlélését a recipiensben jelentősen megnyújtja és a legjobb eredményt a donor és a recipiens együttes kezelése adja.

Megbeszélés

Feltételeztük, hogy a transzplantált szövetben elkerülhetetlenül donor-lymphocytákat is átvisszük, ami által ott az NLT-tesztéhez hasonló gyulladás keletkezik és ez rontja a graft túlélési lehetőségét. Így egy localis GvH (graft versus host) reactio keletkezhet, ami nem specifikusan károsíthatja a parenchymát (4). Az NLT-reakciót nemcsak a recipiens, de a donor antilymphocyta, ill. antithymocyta savó ALS, ill. ATS előkezelésével is gátolni lehet. A donor, ill. donorszerv besugárzása is némileg javíthatja a túlélési időt, amit elsősorban szintén a graft lymphocytáira gyakorolt hatással magyarázhatunk. Azt is tudjuk, hogy a donor ALS előkezelésével, ill. a csontvelő-graftnak ALS-ben való in vitro incubálásával a GvH reakció és ezáltal a második betegség (secondary disease, runt disease) csökkenthető (1, 6).

Jelen kísérleti eredményünk tehát bizonyítani látszik feltételezésünket, hogy a donor ALS, ill. ATS előkezelése a donorszövetben levő immunkompetens sejtekre, a lymphocytákra, gátlólag hat és így graft-protectiv. Ebből azonban csak az állítható biztosan, hogy az ATS előkezelés graft-protectiv, de az, hogy ezt a hatást tényleg a graftban levő donor-lymphocyták bénítása által fejti ki, további bizonyításra szorul. Saját előző vizsgálatainkban ugyanis azt találtuk, hogy az ATS a vvs.-kimerítés után még számos más szöveti antigenhez is kötődik a keringő lymphocytákon, ill. a thymocytákon kívül (3) és az ATS olyan antigennel is reagál, amelyek nem korlátozódnak a thymocytákra, ill. lymphocytákra. Vese allotransplantációs patkánykísérletekben (5) a donor antithymocyta gamma-globulin előkezelésével ki lehetett mutatni, hogy belőle erősen immunogen antitestek kötődhetnek a veséhez és ezek a transzplantátummal átkerülnek a recipiensbe; a vesében azonban tisztítatlan ATS jellegzetes immun-complex nephritist kelthet. Ugyanakkor más típusú immun-transferrel éppen specifikus immunosuppressiót és a patkányvese-allograft szinte korlátlan túlélését le-

hetett elérni (8). A bőrben patkánykísérletek alapján is feltételezhető, hogy az antitestek védelmet adnak (2). Így tehát szóba jöhet, hogy az ATS révén nem, vagy nemcsak a specifikus antilymphocyta, antithymocyta hatás érvényesül, hanem szerepel benne egy a donor-szövethez kötődő bőr „graft-protectiv enchanging”-antitest hatás is (9). A magunk részéről autoimmun betegségekben már régebben feltételeztük, hogy az autoantitestek egy része is nem agresszív, hanem éppen protectiv hatású (7). Ennek a szétválasztását további kísérleteinkkel kívánjuk tisztázni. Ez a kettősség magyarázhatja az ALS, ill. ATS standardizálás nehézségeit és azt is, hogy a tisztítatlan antilymphocyta, ill. antithymocyta savó esetleg hatásosabb lehet, mint az egyéb antigennel absorbeált nagyon tisztított immunoglobulin készítmény.

Osszefoglalás. Egérbőr-allograft túlélési idejét a donornak heterolog antithymocyta serummal történő előkezelése fokozta. A jó hatást a donorszövetben levő donor-lymphocyták gátlásán kívül graft-protectiv antitestek is magyarázhatják.

IRODALOM: 1. Van Bekkum, D. W., Ledney, G. D., Balner, H., Van Putten, L. M. and de Vries, M. J.: in Wolstenholme—O'Connor: Antilymphocytic serum, CIBA Found. Study Group No. 29. Churchill, London, 1967. p. 98. — 2. Benkő G., Lázár Gy., Troján I., Varga L. és Petri G.: Orv. Hetil. 1969, 110, 3047. — 3. Bobory J., Leövey A., Petrányi Gy. és Szegedi Gy.: Transpl. Immunol. Conf. 1968. okt. Akad. K., Bp., 1971. p. — 4. Elkins, W. L. and Guttman, R. D.: Science. 1968, 160, 3820, 1259. — 5. Guttman, R. D., Carpenter, C. B., Lindquist, R. R. and Merrill, Y. P.: J. exp. Med. 1967, 126, 1099. — 6. Ledney, G. D. and van Bekkum, D. W.: In Dausset—Hamburger—Mathé: Advance in transplantation. Munksgaard, Kopenhagen. 1968. p. 441. — 7. Petrányi Gy.: Orv. Hetil. 1965, 106, 1879. — 8. Stuart, F. P., Saitoh, T. and Fitch, F. W.: Science. 1968, 160, 3835, 1403. — 9. Zimmerman, B. and Feldman J. D.: J. immunol. 1969, 102, 507. and 103, 383.

Erjedéses és rohadásos dyspepsia, nyári hasmenés kezelésére, bacilláris és amoebás dysenteria, enterocolitis terápiás adjuváására

Egyt

GYÓGYSZERVEGYSZETI GYÁR,
BUDAPEST

ENTEROSEPTOL

Felnőtteknek naponta 3-szor 1—2 tableta, gyermeknek,
a kortól függően kevesebb

20 tableta 16,50 Ft

Társadalombiztosítás terhére szabadon rendelhető!

PH

1855

tisercin draszté, injekció

Depressióban és fájdalom-syndromában is alkalmazható maior tranquillans.

ÖSSZETÉTEL:

25 mg levomepromazin maleinat, ill. sósavas só alakjában.

JAVALLATOK: Pszichiatriában: psychomotoros agitatio és excitatio, confusiós állapot, schizophrénia pelirium, neurosis kezelésére – a depressiós fázisokban is –, továbbá tartós al-tatás céljára, valamint adjuvánsként epilepsia, oligophrénia, psychopathia kezelésében.

Neurologiában: anxiosus, depressiós állapotokban.

Analgesia céljából önmagában vagy egyéb analgeticum potenciálására.

Anaesthesiologiában praemedicatióként és az anaesthesia potenciálására.

ADAGOLÁS: Általában per os, szükség szerint, főleg chronikus esetekben parenteralisan történik. A kezelést kis adaggal kell kezdeni, mely az egyéni tűrőképesség figyelembevételével, a tünetek megszűnéséig emelhető. A javulás beállta után a kúra alatti adagolást az egyénenként változó fenntartó adagig kell csökkenteni. A kezelés kezdeti szakaszában, vagy az adag emelésekor a gyógyszer adását követő 1–2 órát – míg az esetleges hypotensiós érzékenység tisztázódik – töltsé fekvé a beteg.

ÁTLAGOS ADAGOK

	Napi kezdőadag draszté	Napi kúraadag draszté	Napi fenntartóadag draszté
Psychosis	1–2	6–10 12–16	egyénilag állítandó be!
Neurosis	1/2–1	3–4	egyénilag állítandó be!
Analgesia	1–2	12–16	egyénilag állítandó be!

A napi adagot 2–4 részletben ajánlatos bevenni.

Fokozatos emelkedés nélkül is adhatók a nagyobb adagok, ha erre szükség van, és ha a néhány napos teljes ágynyugalom mellett a megfigyelést biztosítani lehet.

Anaesthesiologiában adagolása – az egyéni érzékenységen kívül – a Tisercinnel együtt alkalmazott egyéb gyógyszerektől is függ. Praemedicatióban a műtét előtt 1–2 draszté (ill. 1–2 amp.) és az anaesthesia fenntartására cseppinfúzióban.

A **parenteralis alkalmazásra** akkor kerül sor, ha a per os adagolás nem valósítható meg. Napi adagja ilyenkor általában 3–4 ampulla, ágynyugalom biztosítása, valamint tensio- és pulsus ellenőrzés mellett. Az injekció alkalmazási módja: mélyen az izomba, iv. is alkalmazható, erősen hígítva, cseppinfúzió formájában (50–100 mg Tisercin 250 ml physiologiás serumban vagy isotoniás glucosum oldatban).

MELLÉKHATÁS: hypotonia, orthostatikus hypotensio, aluszékony-ság, tachycardia, szájszáraz-ság. Extrapyramidalis jelenségek – a chlorpromazintól eltérően – csak nagyobb adagok hosszabb időn való alkalmazása után jelentkeznek.

FIGYELMEZTETÉS! Idősebbeknek csak a cardiovascularis állapot tisztázása után, tensio-ellenőrzés mellett adható! Hosszabb alkalmazás alatt a máj-functio és a vérkép rendszeres ellenőrzése szükséges. Tisercin szedésével egyidőben a beteg alkoholt ne fogyasszon. Barbiturátokkal együtt csak kellő óvatossággal adható.

50 draszté: 27,10 Ft

5 amp.: 11,10 Ft

A társadalombiztosítás terhére szakrendelések szabadon rendelhetik, egyéb esetben szakrendelés (fekvőbeteg-gyógyintézet) javaslatára rendelhető.

Egyt

GYÓGYSZERVEGYÉSZETI GYÁR, BUDAPEST