

## EGY MITOGÉN HATÁSÚ ANYAG: AZ E-N-L-TRIMETHYL-LYSIN-GLUTAMÁT HATÁSA EGEREK PRIMAER HUMORÁLIS ÉS CELLULÁRIS IMMUNVÁLASZÁRA

ELEK GÁBOR, a biológiai tudományok kandidátusa, SZENDE BÉLA az orvostudományok kandidátusa és LAPIS KÁROLY az MTA rendes tagja

Közlésre érkezett: 1979 VI. 18.

Az E-N-DL-trimethyl-lysin (TML) hydrochlorid daganatsejtek proliferációját serkenti (Szende és mt. 1970, Kopper és mt. 1971) és humán lymphocyták blastos transformációját okozza (Stotz és mt. 1974). További vizsgálata olyan biológiai rendszerekben látszott célszerűnek, ahol a proliferáció és differenciálódás folyamatát jól mérhető funkcióváltozás kíséri. Mivel az immunválasz éppen ilyen jelenség — célul tűztük ki, hogy a TML kezelés hatását vizsgáljuk egerek haemagglutinin szintjére és késői típusú hyperszenzibilitási (DTH) reakciójára.

### *Anyag és módszer*

A humoralis immunválasz vizsgálatához az *endotoxint* E Coliból Westphal módszere szerint (1952) állították elő, egyszeri dózisa 25  $\mu\text{g}$ /egér (Jókay és mt. 1976). A *Levamisolból* (Decaris, Kőbányai Gyógyszergyár) egyszeri dózisban 3 mg/testsúly kg-t alkalmaztunk (Renoux és Renoux 1974). A régebben használt TML hydrochlorid helyett *TML glutamáttal* (Kőbányai Gyógyszergyár) dolgoztunk, mivel ez stabilisabb, bár nagyobb dózis alkalmazása szükséges (Szende és mt. 1976). Egy alkalommal 100 mg/testsúly kg-nyi hatóanyagot adtunk i.p. (Az LD<sub>50</sub> 2000 mg/kg felett van).

A felhasznált *lizin* Reanal gyártmányú l-lizin volt. A mosott birkavörösvérsejt szuszpenziót Alsever oldatban (l. Herbert 1978/a), maximalisan két hétig tároltuk jégszekrényben, felhasználás előtt fiz. sós oldatban 3  $\times$  mostuk. Valamennyi anyagot intraperitoneálisan alkalmaztuk 0,1 ml fiz. sós oldatban, a kezeletlen kontrollok a 0,1 ml sóoldatot hatóanyagok nélkül kapták.

Az immunitás vizsgálatához beltenyésztett 3 hónapos CBA nőstényeket használtunk. Az egerek *egészttestbesugárzása* 400 r-rel történt, ami CBA törzs esetén közelítőleg az LD<sub>50</sub> felének megfelelő dózis (Frólén és mt. 1961). *Humorális immunitás mérésekor* 5  $\times$  10<sup>6</sup> birkavörösvérsejt antigént adtunk, hogy az esetleges adjuválo hatás jól mérhető legyen. Heti 2—3 alkalommal az orbitális vénából (l. Herbert 1978/b) Mikro-Astrup vizsgálatnál használt heparinózott

kapillárisal (typ-AME-100) vért vettünk, centrifugálás után a szérumot 56°C-on inaktiváltuk, majd a haemagglutinin — titer Takátsy (1955) mikromódszerével minden egérenél külön határoztuk meg. A merkaptotetanol rezisztens antitest titer meghatározása Adler (1965) szerint történt. Egy kísérleti csoportban 10 állat szerepelt.

*A celluláris immunitást* az egerek hátsó talpán kiváltott késői típusú hiperszenzibilitási reakcióval mértük (Miller és mt. 1973). Szenzitiváló dózisként nagyszámú egér jobb hátsó talpába 0,03 ml térfogatban (l. Herbert 1978/b)  $10^7$  birkavörösvérsejtet oltottunk. E szenzitiválást követően különböző időpontokban (a 3., 6., 9., 13 és 20. napon) 5—5 állat bal talpába  $10^8$  birkavörösvérsejtet adtunk (kiváltó dózis). A kiváltó dózis után 24. ill. 48 óra múlva mért talpvastagság értékéből levontuk a kiváltó dózis beadása előtt mért talpvastagságot és az ordinátán a különbséget (vastagodást) ábrázoltuk tizedmilliméteres léptékben. A talpak ujjközti bőrredőjét 0,02 mm pontosságú „TESA” (Svájc) gyártmányú óras tolómércével (dial gage caliper) több helyen mértük.

Az  $L_{1210}$  ascitestumort DBA/2 egereken tartottuk fenn. A tumorról szembeni immunizálást DBA/2/C<sub>57</sub> Black F<sub>1</sub> hibrid hím állatokon végeztük. A 6 napos ascites tumor szuszpenziót 8000 r-rel (200 KV, 15mA, fókusztávolság 18 cm) jeges fürdőben, keverés közben besugaraztuk. Az immunizáló dózis  $2 \times 10^7$  besugárzott sejt/egér volt (Spreafico és mt. 1975).

*Humoralis immunválasz mérése TML elő- és utókezelés után:* CBA egerek 4 csoportja közül az I. tíz kezeletlen, kontroll állat volt. A II. csoport az antigén adás előtt 3 hétig, 4 naponként, összesen 5 alkalommal 100 mg/kg TML-t kapott. A III. egyszeri Levamisol kezelésben, a IV. tíz állat pedig egyszeri endotoxin kezelésben részesült, közvetlenül az antigén adás előtt.

CBA nőstény egerek másik négy csoportja közül az I. 10 db 4 naponként, 0,1 ml fiz. sóoldattal kezelt kontroll volt, a II. csoport közvetlenül az antigén adás után kezdődően, 5 alkalommal, minden 4. napon TML-t kapott. A III. csoport csak egyetlen alkalommal — közvetlenül az antigén adás után — kapott TML-t. A IV. csoport négy napos időközökben, öt alkalommal 70 mg/kg L-lizin dózist kapott.

*Humoralis immunválasz mérése TML kezelés után, irradiált egerekben:* CBA nőstény egerekből 4 db 10-es csoportot képeztünk. 3 csoport részesült 400 R egésztestbesugárzásban. A besugárzást követően 24 óra múlva oltottuk az antigént. Egy besugárzott csoport csak antigént kapott (IV), a másik kettőt az antigén adással egyidőben immunmodulátorral kezdtük kezelni. A II. csoport 100 mg/kg TML-t, a III. 3 mg/kg Levamisolt kapott 4 napos időközökben, 5 alkalommal. Az I. és IV. csoport a kezeletlen ill. sugárkezelt kontroll volt.

*Celluláris immunválasz vizsgálata ismételt TML kezelés után:* CBA nőstény egerekből 5 db 25 egeret tartalmazó random csoportot képeztünk. 3 csoport részesült egésztestbesugárzásban. A sugárzást követő napon 2 besugárzott és egy besugárzatlan csoportban kezdtünk el négy napig tartó immunmodulá-

tor kezelést. A besugárzatlan (II) és egy besugárzott csoportban (IV) naponta 100 mg/kg TML-t, a másik besugárzott csoportban (III) 3 mg/kg Levamisolt (Spreffico és mt. 1975) adagoltunk. A szenzitizáló antigén dózist valamennyi csoport a kezelés kezdete előtt közvetlenül kapta. Két kontroll csoport nem részesült kezelésben, csupán antigén oltásban, az egyik besugárzatlan (I), a másik besugárzott (V) volt.

*L*<sub>1210</sub> tumor ellenes immunitás befolyásolása TML kezeléssel: DBA 2/C<sub>57</sub> Black F<sub>1</sub> hibridekből 4 db 20-as létszámú csoportot képeztünk. 3 csoportot oltottunk ip.  $2 \times 10^7$  sugárással inaktivált *L*<sub>1210</sub> tumorsejttel. Ezen immunizáló oltás után 24 órával a 3 csoportból egyet napi 3 mg/kg Levamisollal, a másikat napi 100 mg/kg TML-lel, ip. 4 napig kezeltünk, a harmadik immunizált csoport kezeletlen maradt. Az immunizáló oltás után 14 nappal valamennyi állat  $10^5$  besugárzatlan *L*<sub>1210</sub> sejtet kapott (challenge).

### Eredmények

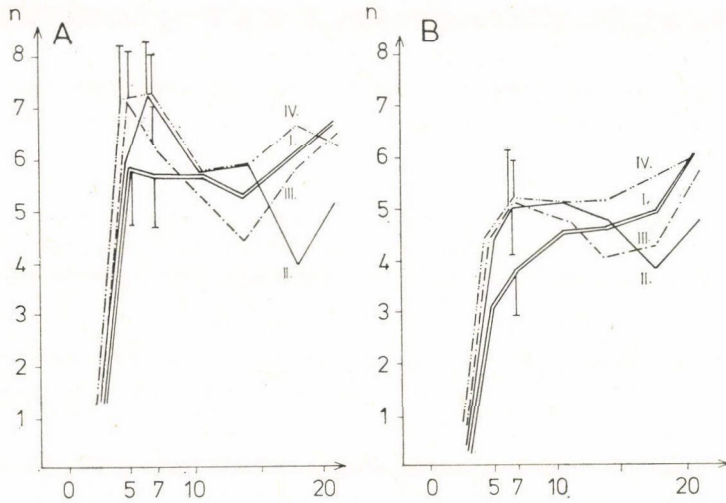
#### 1. TML elő- és utókezelés hatása a humoralis immunválaszra.

Az 1. ábrán látható, hogy az egyszeri endotoxinkezelt csoport titeri a legmagasabbak. A Levamisol és TML kezelt csoport az antigén adás után 5—7. napon titeremelkedést mutat, mely a kontrollhoz viszonyítva szintén szignifikáns ( $p < 0.01$ ). Ez a titeremelkedés csak  $5 \times 10^6$  birkavörösvérsejt antigén alkalmazása után volt megfigyelhető,  $10^7$  ill.  $10^8$  vörösvérsejt után nem észleltük. A 2. ábrán látható, hogy a krónikusan TML-kezelt csoport titeri a 8. napig nem éri el a kontrolloket (III—IV) a 9—17. napon azonban meghaladják azokat. Az egyszeri TML kezelés (IV) az antitesttermelésre hatástalan volt. A merkaptotanol rezisztens titer az össztiterhez hasonló változást mutatott, ez az ábra jobb oldalán látható.

Az ábrákon a titerértékek 2 alapú negatív logaritmusának számtani középértékét ( $n$ ) tüntettük fel. Az ábrázolt talpvasztagodás, vagy átlagos élettartam ugyancsak számtani közép. Az ábrák áttekinthetőségének érdekében csak a standard deviáció abszolút értékét rajzoltuk fel, — a lehetőség szerint vagy pozitív, vagy negatív irányban. Szignifikancia számításnál a Student-féle  $t$  kritériumot használtuk és tíz egymástól független adatból (titerből vagy talpméretből) indultunk ki.

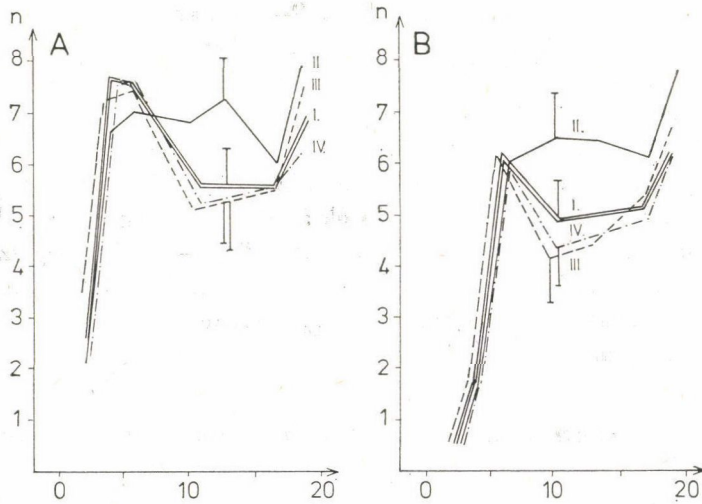
#### 2. TML hatása sugárással károsított állatok humoralis immunválaszának helyreállítására.

A 3. ábra mutatja, hogy a Levamisol, (III), TML kezelt (II) és a csak besugárzott (IV) csoport titeri a 3—13. napig szignifikánsan alacsonyabb volt a besugárzatlan (I) kontrollénál. A 17. napon a TML és Levamisol kezelt cso-

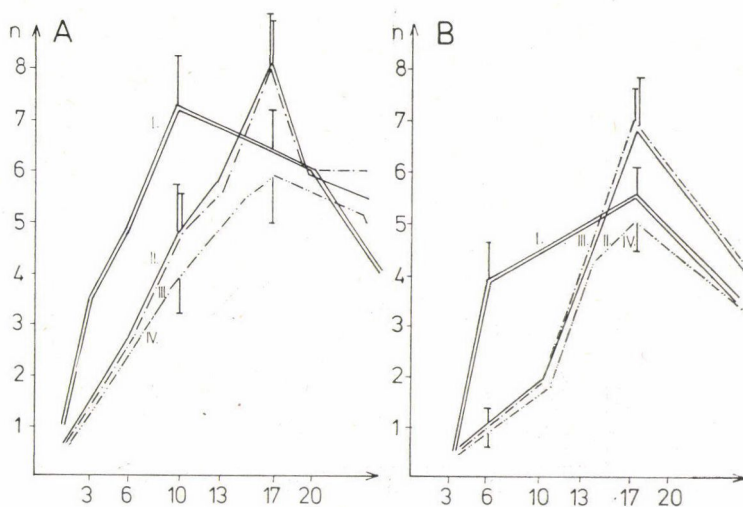


1. ábra TML előkezelés hatása birkavörösvérsejt-ellenes agglutininszintre. Az abszcisszán az antigén oltása utáni napok, az ordinátán a titerek 2 alapú negatív logaritmusai ( $2^{-n}$ ) látható. A: össztiter, B: merkaptotanol rezisztens titer. A görbe pontjai 10 adat átlagértékét képviselik. I: kezeletlen kontroll —, II:  $5 \times 100$  mg/kg TML előkezelés — —, III: 3 mg/kg Levamisol antigén-adás előtt — · — ·, IV: 25  $\mu$ g/egér endotoxin antigénadás előtt — · — · — · —

port titerre elérte a besugárzatlan állatok titerét és szignifikánsan magasabb volt a csupán besugárzott kontrollénál. A kezelt állatoknak ez a titeremelkedése az antitest-termelő rendszer gyorsabb reparációjára utal. A merkaptotana-



2. ábra TML utókezelés hatása haemagglutinin szintre. Abszcissza = antigén oltása utáni napok; ordináta: haemagglutinin titer 2 alapú negatív logaritmusai. A: össztiter, B: merkaptotanol rezisztens titer. I: Kezeletlen csoport —, II: antigén adásával kezdődően  $5 \times 100$  mg/kg TML — —, III: antigén adásakor 100 mg/kg TML — · — · — · —, IV:  $5 \times 70$  mg/kg lizin — · — · — · —

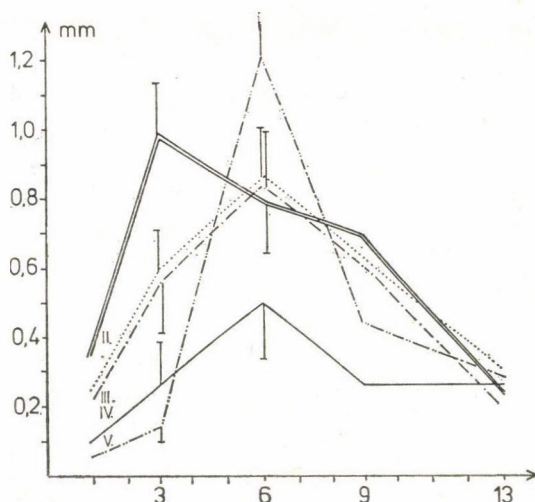


3. ábra TML utókezelés hatása besugárzott egerek haemagglutinin szintjére. Az abszcisszán a napokat, az ordinátán a titerek 2 alapú negatív logaritmusát ábrázoltuk. A: össztiter, B: merkaptoetanol rezisztens titer. I: besugárzatlan kontroll —, II:  $5 \times 100$  mg/kg TML — — —, III:  $5 \times 3$  mg/kg levamisol — · — ·, IV: besugárzott kontroll — · — · —

nol — rezisztens antitest — titer (I. az ábra jobb oldalán) lényegében hasonlóan változott, mint az össztiter.

### 3. Celluláris immunválasz alakulása krónikus TML kezelés hatására.

A késői típusú heperszenzibilitási reakciót a 4. ábrán mutatjuk be. A besugárzás 3 nappal késleltette a talp vastagodásának maximumát. A csak sugárkezelt kontroll (V) maximuma a hatodik napon, a kezeletlen kontroll (I) harmadik napon mért legnagyobb értékét meghaladta. A Levamisol kezelt csoportban (III) a talpvastagság már a harmadik napon szignifikánsan meghaladta a csak besugárzott kontroll (V), ugyancsak a hatodik napon tetőzött és a továbbiakban a besugárzatlan kontrollcsoportnak megfelelően haladt. E csoport (III) a hatodik napon alacsonyabb értéket mutatott, mint a kiugróan magas besugárzott kontroll (V): a Levamisol a besugárzás hatását mintegy „normalizálta”. A besugárzatlan, csupán TML kezelt állatok (II) reakciója párhuzamosan haladt a besugárzott Levamisol kezelt csoporttal (III) tehát a harmadik napon szignifikánsan kisebb, a hatodik napon a kezeletlen kontrollnál valamivel nagyobb volt. A TML kezelt besugárzott egerek (IV) értéke a harmadik napon nem különbözött a besugárzott kontrolltól (V), a hatodik napon azonban szignifikánsan kisebb vastagságot ért el akármelyik csoportnál. Értéke a legalacsonyabb volt a kilencedik napon is. A tizenharmadik és huszadik napon mért talpvastagságok már igen csekélyek voltak és egymástól szig-



4. ábra Krónikus TML utókezelés hatása ép és besugárzott állatok celluláris immunválaszára. Az abszcisszán a szenzitizáló oltás utáni napok száma, az ordinátán a talpvastagság tizedmilliméterekben olvasható le. I: besugárzatlan kontrollcsoport —, II:  $5 \times 100$  mg/kg TML ..... , III: besugárzást követően  $5 \times 3$  mg/kg Levamisol —.—.—, IV: besugárzást követően  $5 \times 100$  mg/kg TML —, V: besugárzott kontroll —.—.—

nifikánsan nem különböztek. A TML tehát a hiperszenzitivitási reakciót csökkentette mind a besugárzatlan, mind a besugárzott csoportban.

#### 4. TML kezelés hatása $L_{1210}$ ascites tumor elleni immunitásra.

Az I. táblázatból kiolvasható, hogy az immunizálás 6 nappal növelte az átlagos túlélési időt. Az immunmodulátorokkal történő előkezelés növelte a

#### I. Táblázat

Levamisol és TML kezelés hatása  $L_{1210}$  ascitestumor elleni immunitása.

csoport	immunizálás	kezelés	átlagos túlélési idő és szórása (nap)	1 hónapon túl élő/összes oltott állat
1	0	0	$9 \pm 1$	0/20
2	$2 \times 10^7$ besugárzással inaktivált $L_{1210}$ sejt	0	$15 \pm 3$	1/20
3		Levamisol	$28 \pm 5$	7/20
4		TML	$20 \pm 7$	3/20

túlélést, és számos állat meggyógyult. A Levamisol a TML-nél hatásosabb volt: 19 napos túlélés a 11 nappal szemben. A TML-lel kezelt (4.) csoport átlagos túlélése azonban 0,01 szinten szignifikánsan hosszabb volt, mint a csupán immunizált (2.) csoporté.

### Megbeszélés

Az immunválasz fokozására használt anyagok változatos eredetűek. Szerepelnek közöttük mikroorganizmusok, makromolekulák, de egyszerűbb szerkezetű szerves vegyületek is, mint pl. az utóbbi években gyakran vizsgált Levamisol. Ilyen egyszerű szerves vegyület — aminosavszármazék — a TML is.

A TML legkifejezettebb hatása a károsított humoralis immunitás helyreállításának serkentése volt. Ugyanakkor a besugárzatlan egerek agglutinin-titerét csak kismértékben emelte, legfeljebb stabilizálta az antitest szintet. Ez a megfigyelés azzal a feltevéssel állhat összhangban, hogy a TML azon sejtes elemek számát emeli, melyekből antitest termelő sejtek alakulhatnak ki, és melyek leghamarabb károsodnak a besugárzás folyamán. Ez a jelenség emlékeztet a Levamisol hatására (Chirigos és mt. 1973). Bizonyos megfigyelések szerint a TML valóban nemcsak tumorok, hanem normális szövetek proliferációját is elősegíti (Tyihák és mt. 1977).

Másik megfigyelésünk szerint azonban a TML a celluláris immunitást az alkalmazott dózisban nem serkentette, hanem gátolta, akár kezeletlen, akár besugárzott egereken vizsgáltuk. Ez a jelenség eltér a Levamisol hatásától. A Levamisol az alkalmazott alacsony dózisban (3 mg/kg) a celluláris immunválasz regenerációját elősegítette.

Hogyan magyarázhatjuk a TML-nek ezt a két eltérő hatását? Az első, legközvetlenebb feltételezés az, hogy TML kezelésre megerősödik a késői típusú hyperszenzibilitás szupresszor mechanizmusa. E mechanizmusban lymphocyták és az általuk termelt faktorok szerepelnek (Mackaness és mt. 1974 a, b, Lagrange és Mackaness 1975). Ebben az esetben tehát azt tételezzük fel, hogy a TML szelektíve elősegíti bizonyos lymphocyták, azaz szupresszor sejtek proliferációját. Tipikusan ilyen immunmoduláns néhány endotoxin (Lagrange és mt. 1975). Nagy dózisban a Levamisol is immunosuppresszív, de inkább a B lymphocytákra (Renoux és Renoux 1974; Sampson és mt. 1976). A TML *in vitro* a T lymphocyták blastos transzformációját segíti elő (Stotz és mt. 1974) és a birka-vörösvérsejttel szembeni celluláris immunitás gátlásában valóban szerepelnek T pozitív sejtek. (Liew 1977).

A második feltételezés az lehet, hogy a TML a vizsgált dózisban a celluláris immunitás valamelyik effektor sejttypusát károsítja. Ebben az esetben azt tételezzük fel, hogy a TML sejtproliferációt előmozdító hatásán túlmenően szelektív sejtkárosító hatással is rendelkezik. Ilyen látszólagos szelektivitást eredményezhet, ha a kezelés alkalmával egy lassabban és gyorsabban megújuló, de természetes állapotában kiegyensúlyozott két sejtpopulációt hasonlítunk össze. Általában jellemző a gyorsabban megújuló populációhoz kötött funkció kiesése. A celluláris immunitásban részt vevő lymphocyták lassabban cserélődnek ki a humorális immunitás B sejtjeihez képest. Ez okozza, hogy antigén adás előtti ciklofoszfamid kezelés csökkenti a humorális immunitást, és meg-

növelheti a celluláris immunválaszt (Lagrange és mt. 1974b). Ugyanez magyarázhatja azt is, hogy kísérleteinkben besugárzás után bizonyos időpontban a késői típusú hyperszenzibilitási reakció (talpvastagodás) meghaladta a besugárzatlan kontrollokét. A lassúbb turnover miatt nem valószínű, hogy a TML a T lymphocytákat károsítaná. Marad tehát a celluláris immunitás másik effektorsejtje: a monocyta, a macrophag.

A macrophagok a celluláris immunitás fontos effektorsejtjei. Érdekes módon, a humorális és celluláris immunitás adjuvánsai egyaránt csökkentik a peritonealis folyadék hízósejtjeinek számát (Jókay és mt. 1976). In vitro a phytohaemagglutinin is toxikusnak bizonyult a macrophagokra (Berman és Stulberg 1965). A macrophagok a nagy mennyiségű bevitt hatóanyagtól aspecifikusan is károsodhatnak, hiszen a TML-glutamát dózisa a Levamisolét nagyságrendekkel múlja felül. Ezen utóbbi feltételezés — a károsítás-helyességéről a macrophag funkciók vizsgálata útján győződhetünk meg, melyek a Levamisol kezelés esetében fokozottnak bizonyultak (Symoens és Rosenthal 1977).

A TML, a Levamisoltól tehát, a rendelkezésre álló adatok alapján, több szempontból különbözni látszik. Több sajátosságában eltér a phytohaemagglutininétől is: mivel nem makromolekula, nincs immunogén sajátossága, nem toxikus a tumorsejtekre, ezenkívül nem leuco ill. erythroagglutinin. Néhány sajátossága párhuzamos a phytohaemagglutininével: a T lymphocytatranszformáción kívül a phytohaemagglutinin is immunosuppresszívnek bizonyult (Markley és mt. 1967, Elves és mt. 1967, Spreafico és Lerner 1967). Immunosuppresszor hatása a celluláris immunitásra annyira kifejezett volt, hogy ajánlották therapiás alkalmazását is (Markley és mt. 1972, Moore és mt. 1972). Csupán rövid ideig tartó intravenás adagolása után figyeltek meg antitestképzést fokozó hatást és gyorsabb rejectiók reakciót (Petrányi és mt. 1969). Krónikus kezelés és magasabb dózis hatására azonban intravenásan adva is immunosuppresszív volt (Kutas és mt. 1975). Mivel a kezelés vizsgálatainkban hosszantartó volt és intraperitoneálisan történt, a párhuzam a phytohaemagglutininrel nyert eredményekkel szembeűnő. A humorális vagy celluláris immunitás gátlását nemcsak az immunmodulátor, hanem az antigén adagolásának helye és módja is befolyásolja (Lagrange és mt. 1974a). A késői típusú hyperszenzibilitás vizsgálatánál önként kínálkozik az a lehetőség, hogy a magát a TML-t is ugyanazokba a talpakba vigyük be, ahová a szenitizáló vörösvérsejtet, és így csupán a regionális nyirokcsomóra történő hatást vizsgáljuk. Ez a legegyszerűbbnek tekinthető in vivo rendszer.

Adjuvánsnak tarthatjuk-e a TML-t? Mivel az adjuvancia indexe, tehát az immunitást befolyásoló anyag hatására mért titer és az anélkül mért titer hányadosa csak 2—4, a szokásos 8—10 helyett, a TML az oltóanyagtermelésben szokásos értelemben nem adjuváns (Stanič 1969). Helyesebb az immunmodulátor kifejezést használni. A phytohaemagglutinin is immunmodulátor és therapiás alkalmazására történtek is próbálkozások (Lucik 1975). A celluláris



immunitás gátlása miatt a TML alkalmazása csak korlátozott lehet és valószínűleg egyéb hatóanyagokkal történő kombinációban valósulhat meg. A TML nem antigén, ami könnyíti esetleg therapias felhasználását és alkalmat adhat az immunreguláció olyan kérdéseinek tanulmányozására (Markley és mt. 1972) melyekre a phytohaemagglutinin alkalmatlan volt.

### Összefoglalás

A sejtproliferációt serkentő E-N-L-trimethyl-lysin-glutamát befolyásolja egerek humorális és celluláris immunválaszát. Krónikus elő és utókezelésben 100 mg/kg dózisban CBA nőstény egerek birkavörösvérsejt-ellenes haemagglutinin titerét átmenetileg emelte. 400 R egésztestbesugárzás után a haemagglutinin szint normalizálódását meggyorsította. L<sub>1210</sub> ascites tumorról immunizált, majd oltott DBA/2C<sub>57</sub> Black F<sub>1</sub> hibridek túlélését növelte, bár a Levamisolnál kevésbé volt hatásos. A kezeletlen és egésztestbesugárzott CBA nőstény egerek késői típusú hyperszenzibilitási reakcióját csökkentette, ami párhuzamba állítható a phytohaemagglutinin in vivo hatásával.

### IRODALOM

- Adler, L. F.: *J. Immunol.* 95. 26 (1965).  
 Berman, L. és Stulberg, G. S.: *Lab. Invest.* 11. 1322 (1965).  
 Chirigos, M. A., Pearson, J. W. és Pryor, J.: *Cancer Res.* 33. 2615 (1973).  
 Elves, M. W.: *Nature (Lond.)* 213. 495 (1967).  
 Frölén, H., Lüning, K. G. és Rönnbäck, C.: *Rad. Res.* 14. 381 (1961).  
 Herbert, W. J.: Passive haemagglutination with special reference to the tanned cell technique. In: *Handbook of Experimental Immunology* (Ed. D. M. Weir) Vol. 1. Blackwell Publication, Oxford—London—Edinburgh—Melbourne (1978/a). 20.1—20.20  
 Herbert, W. J.: Laboratory animal techniques for immunology. In: *Handbook of Experimental Immunology* (Ed. D. M. Weir) Vol 3. Appendix 4. Blackwell Publication, Oxford—London—Edinburgh, Melbourne A4.9—4.10 and A4.14—4.15 (1978/b).  
 Jókay, J., Karczag, E. és Földes, I.: *Acta Biol. Acad. Sci. Hung.* 27. 57—63 (1976).  
 Kopper, L., Szende, B., Lapis, K. és Tyihák, E.: *Neoplasma* 18. 251 (1971).  
 Kutas, V., Elekes, E., Merétey, K. és Kocsár, L.: *Haematologia*, 9. 15 (1975).  
 Lagrange, P. H., Mackaness, G. B. és Miller, T. E.: *J. Exp. Med.* 139. 528 (1974a).  
 Lagrange, P. H., Mackaness, G. B. és Miller, T. E.: *J. Exp. Med.* 139. 1529 (1974b).  
 Lagrange, P. H. és Mackaness, G. B.: *J. Exp. Med.* 141. 82—96 (1975).  
 Lagrange, P. H., Mackaness, G. B., Miller, T. E. és Pardon, P.: *J. Immunol.* 114. 442 (1975).  
 Liew, F. Y.: *Eur. J. Immunol.* 7., 714 (1977).  
 Lucik, M. D.: *Vop. Onkol. (Moscow)* 25. 103 (1975).  
 Mackaness, G. B., Lagrange, P. H., Miller, T. E. és Ishibashi, T.: *J. Exp. Med.* 139. 543 (1974a).  
 Mackaness, G. B., Lagrange, P. H. és Ishibashi, T.: *J. Exp. Med.* 139. 1530 (1974b).  
 Markley, K., Smallman, E. és Evans, G.: *Int. Arch. Allergy*, 32. 482 (1967).  
 Markley, K., Thornton, S. W. és Smallman, E.: *Proc. Soc. exp. Biol. Med. (N. Y.)* 139. 37 (1972).  
 Miller, J. E., Mackaness, G. B. és Lagrange, P. H.: *J. Nat. Cancer Inst.* 51. 1669 (1973).  
 Moore, D. és Slavin, R. G.: *Transplantation* 11. 563 (1972).  
 Petrányi, Gy., Jánossy, Gy. és Alföldi, P.: *Nature*, 221. 76 (1979).  
 Renoux, G. és Renoux, M.: *J. Immunol.* 113. 779 (1974).  
 Sampson, D. és Lui, A.: *Cancer Res.* 36. 952 (1976).  
 Spreafico, F., Vecchi, A., Mantovani, A., Poggi, A., Franchi, G., Anaclerio, A. és Garattini, S.: *Europ. J. Cancer* 11. 555 (1975).  
 Spreafico, F. és Lerner, E. M.: *J. Immunol.* 98. 407 (1967).  
 Stanič, M. és Ann. Immunol. Hung. 13. 33 (1969).

- Stotz, Gy., Szende, B., Lapis, K. és Tyihák, E.*: *Exp. Pathol.* 9. 317 (1974).
- Symoens, J. és Rosenthal, M.*: *J. Reticuloendothel. Soc.* 21. 175 (1977).
- Szende, B., Tyihák, E., Kopper, L. és Lapis, K.*: *Neoplasma*, 17. 433 (1970).
- Szende, B., Kopper, L., Jeney, A., Lapis, K., Simon, K., Takács, J. és Suba, Zs.*: Az epsilon-amino-trimethyl-lysin eddig ismeretes biológiai hatásai. In: A sejtosztódás farmakológiája, V. Szerk.: Hernádi, F., Papp, G., Szabó, G., Magyar Farmakológiai Társaság Biokémiai Szekciója, Debrecen. 1976. 143—146.
- Takátsy, G.*: *Acta microbiol. Acad. Sci. Hung.* 3. 191 (1955).
- Tyihák, E., Szende, B. és Lapis, K.*: *Life Sci.* 20. 385 (1977).
- Westphal, O., Luderitz, O. és Bister, F.*: *Z. Naturforsch.* 7b. 148 (1952).