

Petrányi Győző

az MTA rendes tagja

A szuppresszív immunreguláció alkalmazása a transzplantáció és a reprodukzív immunológia klinikai gyakorlatában

Elhangzott 1998. november 18-án

Az utóbbi évtizedekben az orvostudomány leglátványosabban fejlődő és a legtöbb Nobel-díjast adó területe az immunológia volt, mind elméleti, mind klinikai vonatkozásban. Az érdeklődés központjában álló kérdések, melyek teljes megoldása még várat magára, a következők: patológiai immunreakciók az autoimmun betegségekben és ezek elfojtása, illetve a saját antigénekkal szembeni areaktivitás visszaállítása, az idegen antigénekre specifikus immuntolerancia létrehozása a szerv- és szövetátültetések területén, továbbá az immunterápia és immunreguláció alkalmazása a tumorkialakulás vagy -progresszió meggátolására. Felemelő érzés részese lenni napjainkban egy olyan szakmai fejlődési korszaknak, amelyben a korábbiakban a nem kívánt patológiai folyamat elfojtását a szervezetet általánosan is károsító durva beavatkozásokkal szemben a szervezet saját immunológiai rendszerének közreműködésével, vagyis annak serkentését előidéző módszerekkel lehetett elérni. Az immunreakció elfojtását célzó ionizáló sugárzás, citosztatikus gyógyszerek, alkaloidák, valamint az immunológiai funkciót gátló szteroidok és antimetabolitok alkalmazásának legnagyobb hátránya az volt, hogy nemcsak az immunapparatust, hanem a hematopoezist és a proliferáló egyéb szöveteket is – mint pl. a nyálkahártyákat vagy a hámot – toxikus mellékhatások révén károsították. A legna-

gyobb áttörést e területen a teljesen eltérő hatásmechanizmussal rendelkező, új vegyületek, mint például a cyclosporin és takrolimusz, hoztak. Ezek ugyanis olyan citoplazmatikus enzimeket és biomolekulákat károsítanak, melyek specifikusan az immunaktivált sejtek egyes funkcióiban vesznek részt.

A biotechnológia és a molekuláris genetika forradalma egy újabb korszakot nyitott meg, mely a „biológiai válaszmódosítást” létrehozó „természetes anyagok” alkalmazásával tudta előidézni az immunfolyamatok gátlását vagy serkentését. Ez az új lehetőség olyan specifikus monoklonális immunglobulinokat alkalmazott elsősorban, melyek a sejt-sejt együttműködésben elsőrendű szerepet játszó molekulákra hatottak, mint amilyenek a limfociták antigénspecifikus receptorai (BCR-TCR), a differenciálódási antigének (CD3, CD4, CD8, CD56 stb.) vagy a citokinreceptorok, illetve adhéziós molekulák (CD25, CD11, CD18 stb.). Ezek közül már számos a klinikai gyakorlatban is alkalmazható, pl. a szervkilökődési reakció vagy a csontvelő-transzplantáció során kialakult ún. graft-versus-host reakció gátlására. Érdekes tagja ennek a csoportnak az intravénás immunglobulin, melyben egyszerre több különböző hatásmechanizmussal rendelkező fehérje található, részben mint specifikus IgG vagy mint „szennyezettség” (szolubilis receptorok, HLA-molekulák, anti-diotípus és egyéb autoantitestek).

Az utóbbi években jelentős felismerések születtek az immuntolerancia mechanizmusára vonatkozóan: a klonális depletio, az areaktivitás jelensége mellett aktív szuppresszív regulációt képviselő folyamatokat is felismertek. Az aktív szuppresszív tulajdonsággal rendelkező sejtek differenciálódásán alapuló folyamatot még nem teljesen ismerjük, de létrehozásának egy-két módszere már a gyakorlatban is alkalmazott. Az aktív vagy operatív toleranciának nevezett jelenség lényege, hogy az immunológiai beavatkozás eredményeként szuppresszív hatással rendelkező ellenanyagok vagy sejtek keletkeznek, melyek segítségével a specifikus antigénnel szembeni immunreakció-gátlás egyik egyedről a másikkra átvihető (55, 56, 57, 59, 60). Az aktív folyamat mechanizmusát ezenkívül bizonyítani lehet, hogy annak bénításával a tolerancia nem alakul ki. Létrehozásának lehetőségeit az 1. táblázatban foglaltuk össze. E lehetőségek közül a saját munkáink és eredményeink bemutatása céljából csak a transzfúzióval, illetve speciális vérkészítményekkel létrehozható immunterápiás, szuppresszív regulációs hatást szeretnénk érinteni.

A transzfúzió szupportív beavatkozás, melyről az utóbbi években derült ki, hogy jelentős immunológiai, illetve immunregulációs hatással rendelkezik (21, 22, 23, 28, 29, 41). E tulajdonságot felismerve, először a vese-transzplantációval kapcsolatban próbálták a klinikai gyakorlatban alkalmazni ezt a módszert. Ez esetben élőrokonvese-átültetések során a donortól származó

*Az aktív tolerancia létrehozásának módszerei
allotranszplantációs modellekben*

egy-két transzfúzióval sikerült a reaktivitást elérni (3, 18). A célzott transzfúziós előkezelés (donorspecifikus transzfúzió) ilyen esetekben azon a megfigyelésen alapult, mely szerint a cadaver veseátültetetteken az idegdonor-vesék túlélése hosszabb volt, és kisebb mértékű kilökődési reakció indult meg ellenük, amennyiben a veseátültetést megelőző időszakban transzfúziót kaptak (42, 51, 52, 53). A legújabb vizsgálatok már azt is kiderítették, hogy ez a hatás leginkább akkor érvényesült, ha a transzfúziót adó donor és a recipiens II. osztályú hisztokompatibilitási antigénjeiben haploidititás, vagyis részleges megegyezés mutatható ki (39, 40). A donorspecifikus transzfúzió mechanizmusának megismerésével, vagyis az operatív toleranciaindukció mechanizmusának feltárásával

kapcsolatban három kiemelt kérdéssel szükséges foglalkozni: a hisztokompatibilitási alloantigének (MHC), illetve az alárendelt vagy nem hisztokompatibilitási alloantigének szerepével, a humorális vagy sejtközvetített, jellemzőnek mondható jelenségekkel és a specifikus aktivációs folyamattal.

Az MHC és nem MHC alloantigének jelentősége

Már régóta ismert, hogy a transzfúziók egyik kedvezőtlen mellékhatása a fő hisztokompatibilitási alloantigénekkal a HLA-polimorfizmussal szembeni szenzitizáció, amely elsősorban komplementkötő citotoxikus HLA-antitestek megjelenésében nyilvánul meg. Ezek az alloantitestek egy soron következő transzfúzió esetében, amennyiben a donorban az antitest specificitásának

RÁGCSÁLÓK

Donorspecifikus ellenanyag
Donorspecifikus transzfúzió
Donor csontvelő + ALS
Cyclosporine
Anti-CD4
Donor antigén + anti-CD4
Anti-LFA1 + anti-ICAM-1
Donor antigén thymusba + ALS
Kevert kimerizmus indukció
Teljes lymphoid besugárzás
CD40/CD28-gátlás

NAGY TESTŰ ÁLLATOK

Teljes lymphoid besugárzás + ATG
Anti-CD3 immunotoxin
CD40/CD28-gátlás
Donor csontvelő + ALG
Kevert kimerizmus indukció

EMBER

Csontvelő + OKT3 (ATG, CAMPATH)
Donorspecifikus transzfúzió + CyA
Mini csontvelő-transzplantáció

megfelelő HLA-antigének előfordulnak, egyrészt transzfúziós szövődményeket okoznak, másrészt pl. trombocitakonzentrátum esetében refrakter állapotot idéz elő, mely a beadott trombociták eliminációját gyorsítja (16, 20). A 2. táblázatban mutatjuk be, hogy a transzfúziók számának növekedésével milyen arányban válik egyre immunizáltabbá a recipiens, vagyis jelennek meg egyre több specificitással rendelkező citotoxikus HLA-antitestek a savóban.

2. táblázat

Transzfúziók számának összefüggése HLA-antitest-termeléssel PRA alapján¹

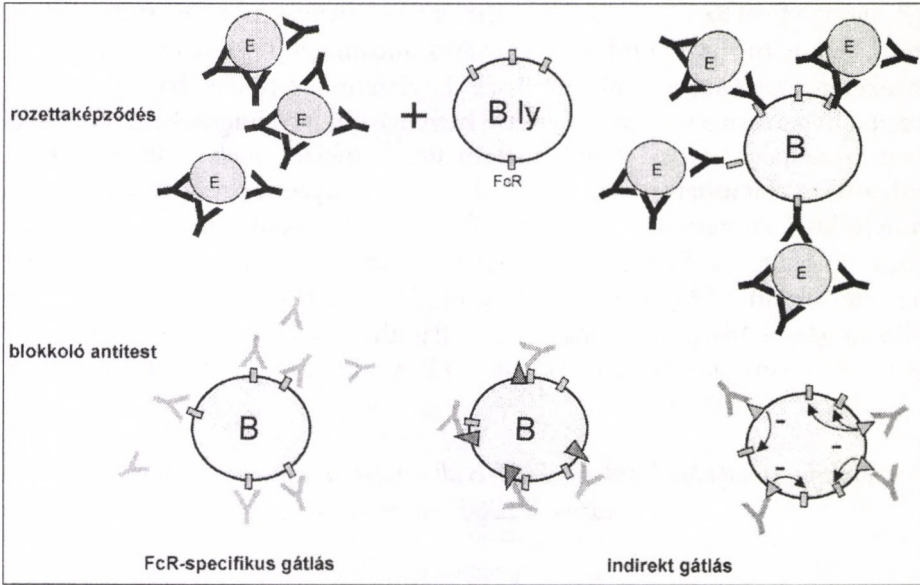
Transzfúziók száma	Vizsgált betegek száma %-ban			
	HLA-antitest			
	pozitív			negatív
	5-20 ²	20-60 ²	60< ²	0
1-10	20	6	0	74
10-25	8	18	8	66
25 <	24	6	22	48

¹ 121 személy vizsgálata.

² Panelreaktív antitest (PRA%)

Az immunogenetika alaptörvénye szerint nemcsak a donorrecipiens hisztóinkompatibilitása szabja meg a szenzitizáció mértékét, hanem a recipiens immunreaktivitás-hajlama is. Az esetek egy részében így előfordul, hogy még sokszoros transzfúzió esetében sem tapasztalható antitesttermelés. Korábbi munkánkban specifikus HLA-antitest előállítás céljából immunizált önkéntes párok esetében azoknál, akiknél nem indult meg a citotoxikus HLA-antitest-termelés, különböző immunológiai módszerekkel a recipiensek savóját részletes vizsgálatnak vetettük alá. Találtunk egy IgG típusú antitestet, mely komplementet nem kötött, de a donor B-limfocitáival reagált. Az antitest kimutatása indirekt Fc-receptor-gátlás módszerével történt (EAI, melynek lényege az 1. ábrán látható). Feltűnő volt azonban, hogy nem minden HLA-antitestet nem termelő pár esetében volt ez a gátló ellenanyag kimutatható, ezért az egyes párok esetében keletkezett magas titerű IgG-ellenanyagot mintegy 70, a populációból random kiválasztott nem rokon egyén (panel-) B-limfocitáival reagáltattuk a feltételezett specificitás meghatározása céljából. A panelvizsgálat eredményeként mutatkozó reakciómintázat jelezte, hogy az antitest polimorf sajátosságokat képviselő, nem MHC-alloantigén-tulajdonságot mutat ki. A rendelkezésre álló antitestek öt, egymástól elkülöníthető és a populációban különböző %-ban reprezentált alloantigén-típust jelöltek meg

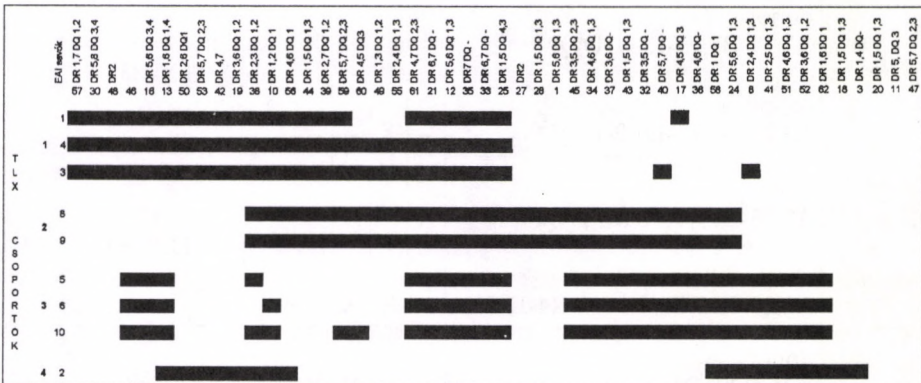
A szuppresszív immunreguláció alkalmazása...



1. ábra. Az erythrocytaantitest-gátlás (EAI) módszer elve

E = Rh (D) erythrocyta, B = B-limfocita, FcR = Fcγ receptor,

Y = anti-Rh (D) specifikus antitest, Y = blokkoló antitest, Δ = ismeretlen allo-antigén, amelyhez a blokkoló antitest specifikusan kötődik



2. ábra. Blokkoló savók (EAI) populációs panelreaktivitása

■ = pozitív reakció, □ = negatív reakció,
TLX = trophoblast-leukocita keresztregáló antigén

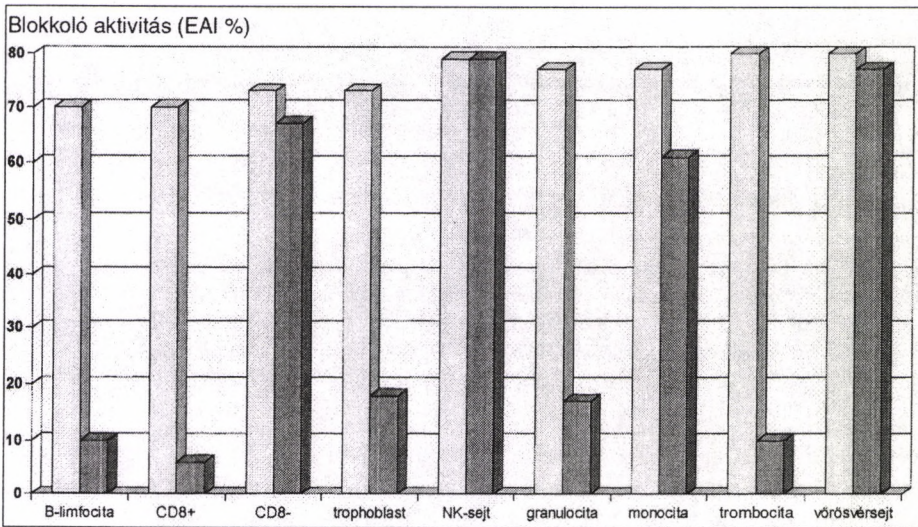
(2. ábra). Mivel az egyes allotípusokat egy-két savóval jól lehetett detektálni, retrospektív megvizsgáltuk az egyes párok alloantigén sajátosságait. Az eredményeket a 3. táblázatban foglaltuk össze. Egyértelműen látszik, ha a donor és a recipiens alloantigén sajátosságai eltérnek egymástól, a recipiensek minden esetben azon specificitással szemben termeltek antitestet, mely a donor sejtjein kifejezésre volt juttatva, a recipiensből viszont hiányzott. Azokban a párokban, amelyeknél antitesttermelést nem találtunk, az alloantigének megegyeztek mind a donor, mind a recipiens esetében. Kiterjedt családvizsgálatokban, ahol az utódokban a HLA-antigének öröklődése mellett vizsgáltuk eme új alloantigén-rendszer öröklődését, megállapítható volt, hogy az utóbbiak függetlenül szegregálódtak a családban a HLA-antigénektől (6, 19, 27, 43).

3. táblázat

Transzfúzió hatására keletkező TLX-B alloantitest specificitása donor és recipiens közötti TLX-B-eltérés esetén

TLX-B specificitás (halmaz)						
Párok	HLA-fenotípus	1	2	3	4	Termelt alloantitest specificitása
1.	donor A1,24-B12,27-DR2,6-DQ1 recipiens A1,24-B12,35-DR5-DQ3	X	X	-	-	TLX-B2
2.	donor A3,24-B7,35-DR7-DQ2 recipiens A3,24-B7,15-DR2-DQ1	-	-	X	X	TLX-B3, 4
3.	donor A2,25-B15,41-DR6-DQ1 recipiens A2,25-B12,18-Cw5-DR4-DQ3	X	-	X	-	TLX-B1
4.	donor A26-B22-Cw1-DR4,6-DQ1,3 recipiens A1,2-B40-Cw3-DR3,6-DQ1,3	-	-	X	X	

Az előzőekben kimutatott alloantitestek jellemzésére a savókat különböző szövetekkel merítettük ki, és utána visszateszteltük, vajon abszorbeálódott-e az ellenanyag, mely azt jelezte, hogy az alloantigén a kimerítésre használt sejten vagy szöveten jelen van-e vagy sem. A 3. ábrán látható, hogy a trombociták, limfociták, granulociták, trofoblaszt sejtek képesek voltak kimeríteni a savó ellenanyag-tartalmát, míg vörösvérsejtek nem. Tekintettel arra, hogy ez a szöveti megoszlás és az ellenanyag-termelés indukciójának körülményei analógok voltak a korábbiakban leírt TLX- (trofoblaszt leukocita keresztregáló-) alloantigén-rendszerrel, de a specificitások nem voltak teljesen azonosak, ezen nem hisztokompatibilitási alloantigén-rendszernek a TLX-B elnevezést adtunk. A későbbiekben valószínűsíteni lehetett a target alloantigén molekulásúlyának meghatározásával, hogy CD46, MCP alloantigénekkal e rendszer kapcsolatban áll (1, 2, 14, 44, 47, 34).

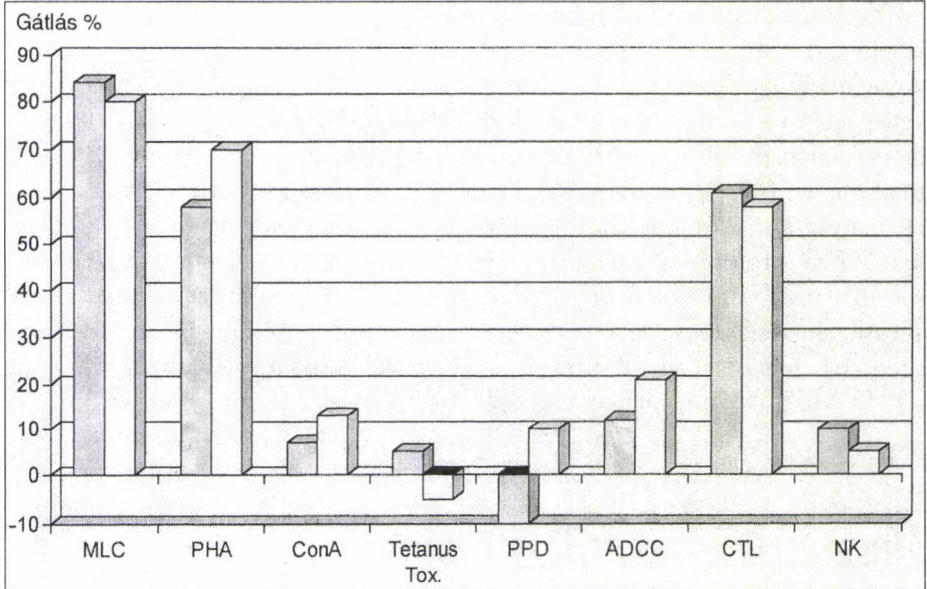


3. ábra. Immunsavók blokkoló hatása szövetkimerítés után

□ = kontroll (kimerítés nélküli) blokkoló savó,
 ■ = a megfelelő sejteken, illetve szöveteken kimerített blokkoló savó

A blokkoló antitest, illetve a szuppresszív reguláció humorális és sejtközvetített mechanizmusa

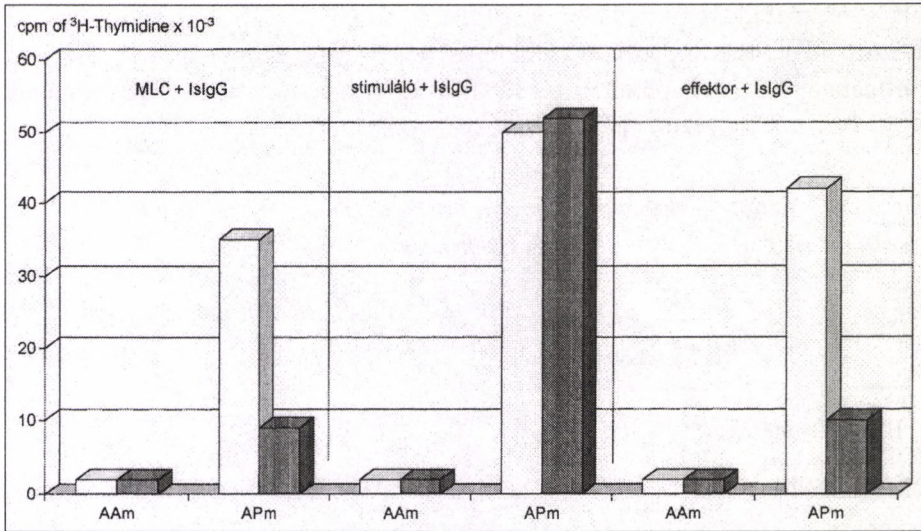
Az IgG típusú TLX-CD46 alloantitest az Fc-receptor gátló hatása mellett több jellemző funkcionális sajátossággal is rendelkezett. A 4. ábrán mutatjuk be, hogy különböző sejtközvetített immunreakciókat *in vitro* milyen mértékben volt



4. ábra. Blokkoló antitest (EAI) funkcionális hatása különböző sejtközvetített *in vitro* immunreakciókra

MLC = kevert limfocitakultúra, PHA = phito-hemaglutinin-aktiváció,
 ConA = concanavalin A-aktiváció, PPD = tuberkuloprotein-aktiváció,
 ADCC = antitest-közvetített citotoxicitás, CTL = citotoxikus T-limfocita,
 NK = természetes ölősejt, EAI-IgG = IgG-re tisztított blokkoló antitest,
 ■ = EAI-IgG No. 1, □ = EAI-IgG No. 2

képes az antitest gátolni. A vizsgálatok eredményei arra utalnak, hogy elsősorban az alloimmun-reakciókra jellemző *in vitro* limfocitafunkciók gátlódtak, pl. kevert limfocitakultúra (MLC), T-sejtek mitogén aktivációja (PHA), citotoxikus T-limfocita-funkciók. Érdekes, hogy a tuberkuloprotein és tetanus toxin hatására immunizált emberekben kimutatható *in vitro* limfocita-transzformációs aktivitást az antitest nem gátolta. Fontos kérdés volt annak eldöntése, hogy a blokkoló immunglobulin gátló hatása vajon az effektor sejtek vagy a target, illetve stimuláló sejtek szintjén következik-e be. Utóbbi esetben passzív antigénfedés idézheti elő a gátlást, az első esetben pedig aktív mechanizmus játszhat szerepet. Az 5. ábra adatai egyértelműen jelzik, hogy amennyiben az effektorsejteket savóval kezeljük a kevert limfocitakultúra előtt, akkor megkapjuk a gátlást, míg a stimuláló sejtek előkezelése során nem. Így bizonyítani lehetett, hogy az antitest az effektorsejtekkel reagálva azok szuppresszív aktivitásának indukcióját segítheti elő. Az ellenanyag effektorsejtekre gyakorolt



5. ábra. Blokkoló antitest gátló hatása kevert limfocitakultúra stimuláló és effektorpopulációjára

MLC = kevert limfocitakultúra, IsIgG = gátló antitest IgG-re szeparált frakciója,
 A = effektor sejtpopuláció, P = stimuláló idegen kevert sejtpopuláció,
 m = mitomicin-kezelés (poliferaáció-gátlás), □ = kontroll IgG, ■ = IsIgG-
 stimuláló + IsIgG = a kevert limfocitareakció megindítása előtt a stimuláló sejtpopuláció
 (Pm) lett kezelve az IsIgG-vel, majd mosást követően került az MLC-be,
 effektor + IsIgG = az effektorpopuláció (A) lett külön kezelve IsIgG-vel,
 majd mosást követően került az MLC-be

funkcionális hatása tovább volt igazolható azáltal, hogy amennyiben egy kevert limfocitakultúrában jelen volt a savó, és a gátló hatás kimutatható volt, a megtisztított effektorsejtekkel egy másik kevert limfocitakultúrába át lehetett vinni a szuppresszív hatást. E sejtranszfer kísérlet is igazolta, hogy az antitest az effektorsejtekben képviselt olyan változást indít meg, amely más sejtek funkcióját és aktivitását gátlolni képes (szuppresszív sejtek) (54, 49, 46, 38).

A transzfúzió hatására általában a donorral szembeni fokozott sejtközvetített immunreakció mutatható ki. A 4. táblázatban a citotoxikus T-limfocita prekurzor-sejt frekvenciája nagyon jól jelzi, hogy minél nagyobb a hisztokompatibilitás a transzfúziót adó donor és a recipiens között, annál magasabb a prekurzor-sejtszám, jelezve az erős szenzitizációt. Általában ez együtt szokott járni a citotoxikus anti-HLA-antitest-megjelenéssel is. Azokban az esetekben, ahol citotoxikus anti-HLA-antitest-termelés nem indul meg, de a blokkoló antitest megjelenik, a citotoxikus T-limfocita prekurzor-sejtszám is

alacsony marad, vagy csökken. Ezekben az esetekben a donor és a recipiens közötti HLA-inkompatibilitás részleges, vagyis akár az I., akár a II. osztályú antigének részéről haploidititás áll fenn, amely azt jelenti, hogy az antigének egy része megegyezik, más részük különbözik (27, 17, 12, 20).

4. táblázat

Target- és effektorsejtek közötti HLA AB/DR-eltérésen alapuló CTLp-frekvencia

	HLA-A, B: eltérés			
	1A vagy 1B	2A vagy 2B vagy 2A + B	3A + B	4A + B
HLA-DR-eltérés	nincs vagy < 2DR	nincs vagy < 2DR	nincs vagy < 2DR	nincs vagy < 2DR
Tíz esetből CTLpf	$1:104 \times 10^3$	$1:36 \times 10^3$	$1:24 \times 10^3$	$1:18 \times 10^3$
CTLp-frekvencia osztályozása (CTLp): nagyon alacsony: $1:500 \times 10^3$ alacsony: $1:100 \times 10^3$ közepes: $1:40 \times 10^3$ magas: $1:20 \times 10^3$ nagyon magas: $1:5 \times 10^3$				

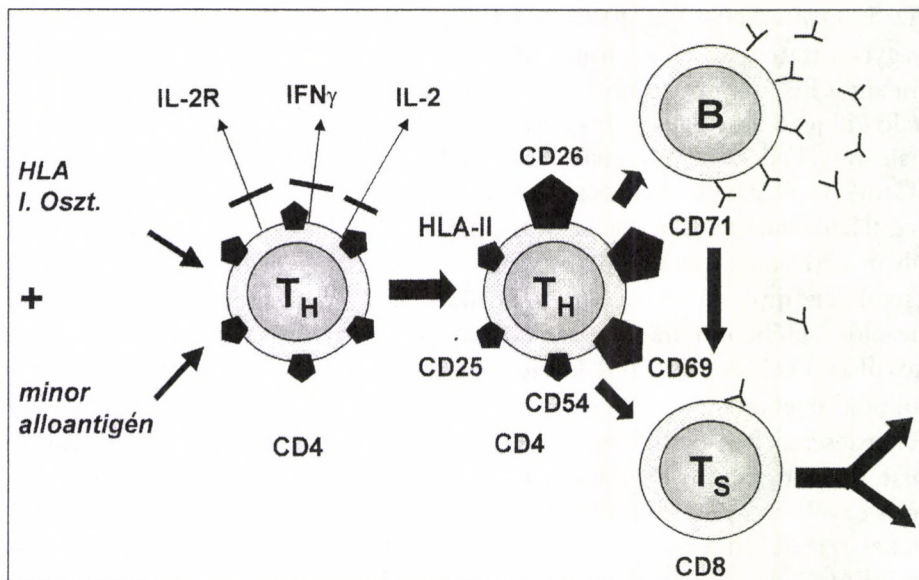
A fentiekben röviden összefoglalt jelenségek arra engedtek következtetni, hogy a szuppresszív mechanizmus abban az esetben tud optimális körülmények között kialakulni, ha a donor és a recipiens között a fő hisztokompatibilitási antigének, a HLA-rendszer részéről haploiditikus viszonyban állnak, ugyanakkor az alárendelt vagy nem MHC alloantigén-rendszerben markáns különbség áll fenn. Ez utóbbi indítja meg a blokkoló antitest képződését és a valószínűleg más sejthez kötött szuppresszív mechanizmust. Abban az esetben, ha a fő hisztokompatibilitás-rendszerben egy erős inkompatibilitás áll fenn, mindenképpen a szenzitizáció, vagyis az erős transzplantációs immunreakció megindulása az elsődleges, háttérbe szorítva az esetleges szuppresszív mechanizmus kialakulását. A HLA-antigén-rendszer részéről gyenge inkompatibilitást létre lehet hozni azáltal is, hogy a stimuláció céljából tisztított trombocitákat használunk, melyeken csak az I. osztályú HLA-antitestek jutnak kifejeződésre, a II. osztályúak nem. Ez utóbbiak ugyanis feltétlenül szükségesek az antigénprezentációhoz és ezen keresztül a szenzitizált állapot létrehozásához, a transzplantációs reakció előhívásához. Amennyiben ezek hiányoznak, és az immunrendszer nincs szenzitizált állapotban, a blokkoló antitest képzése és a szuppresszív reguláció kialakulása áll előtérben.

A szuppresszív reguláció aktivizációs mechanizmusa

Alapvető kérdés volt, vajon az immunreakció afferens, illetve aktivációs fázisában már elkülöníthető-e, hogy szenzitizáció vagy szuppresszív reguláció irányába történik-e a differenciálódás, illetve sejtegyüttműködés. A kérdés megválaszolására a vizsgálandó személyek egy csoportjánál fehérvérsejtek tartalmazó készítménnyel, míg egy másik csoportnál tisztított trombocitákkal végeztük a transzfúziót. A vizsgálatban részt vett személyek ezt megelőzően nem kaptak transzfúziót, vagyis nem lehettek szenzitizált állapotban. A megfelelő vérkészítmények beadását követően különböző időpontokban a perifériás limfociták aktivációs antigénjeinek kifejeződését vizsgáltuk. Az 5. táblázatban rögzítettük az adatokat, melyek szerint a szenzitizáció, vagyis a transzplantációs immunreakció kialakulását igen jól lehetett jellemezni a hisztokompatibilitás II. osztályú antigének (HLA-DR) T-sejteken való kifejeződésével és az IL-2 receptorral (CD25) rendelkező sejtek számának növekedésével. A járulékos, illetve adhéziós molekulák közül az ICAM-1 antigének expressziója növekedett. Ezzel szemben a szuppresszív regulációt mutató esetekben trombocita-transzfúziót követően található volt olyan aktivációs marker, pl. a CD26, amely csak a trombocitaimmunizált esetekben mutatott fokozott kifejeződést, míg a transzplantációs szenzitizáció esetében nem. Ugyanakkor a szenzitizációra jellemző markerek közül a CD25- és HLA-DR-kifejeződés nem fokozódott. Ezekből a vizsgálatokból következtetni lehetett arra, hogy a kétféle aktiváció eltér egymástól. A kérdés csak az, hogy a Th1 és Th2 sejteknek megfelelően zajlik-e le a folyamat, vagy attól valamilyen formában eltér. Ennek meghatározására még számos egyéb vizsgálat szükséges, melyek egyidejűleg differenciálódási antigéneket és celluláris citokinexpressziót mutatnak ki, kettős, illetve hármas jelölésű FACS módszerrel. A szuppresszív reguláció folyamata azonban az eddigiek alapján is feltételezhető a 6. ábrában foglalt mechanizmus alapján. Az mindenesetre bizonyítottnak tekinthető, hogy ezen aktivációs útra az IFN γ és IL-2 citokinszintézis nem jellemző, és ennek megfelelően az IL-2 receptor és a II. osztályú hisztokompatibilitási antigén-kifejeződés nem fokozódik. A CD26, CD71 és CD69 differenciálódási antigének expressziója azonban világosan kimutatja az aktiváció folyamatát, mely hozzájárulhat a B sejtek, blokkoló antitestek képzéséhez és közvetlenül vagy közvetve a szuppresszoraktivitással rendelkező CD8 sejtek differenciálódásához és klonális proliferációjához (48, 25, 24, 50).

Alloaktiváció fehérvérsejt- és vérlemezke-transzfúzió után
(sejtfelszíni antigénexpresszió a sejtek %-ában)

	Transzfúzió után eltelt napok	HLA-DR (MHC II. oszt.)	CD25 (IL-2R)	CD54 (ICAM-1)	CD26
Fehérvérsejt	0	12,0	6,0	2,6	2,5
	3	24,0	19,0	17,9	4,4
	7	14,0	8,0	0,8	2,3
Vérlemezke	0	13,0	7,5	0,0	3,6
	3	14,0	9,0	1,3	10,2
	7	13,5	6,5	1,8	1,9



6. ábra. Donorsejt-előkezeléssel vagy immunszuppresszív immunglobulinnal indukált szuppresszív immunreguláció lehetséges hatásmechanizmusa

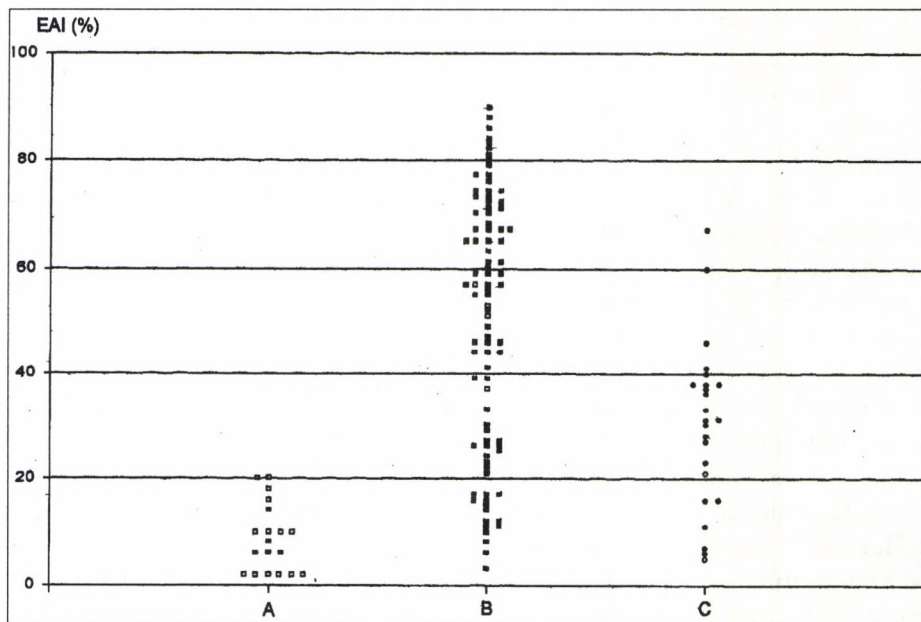
CD ... = differenciálódási antigének, T_H = T-helpersejt, T_S = T-szuppresszor-sejt,
B = B-limfocita, IL-2, INF_γ = limfokinek, IL-2R = IL-2 receptor,
Y = blokkoló antitestek, HLA-II = HLA II. oszt. antigén

Az elméleti megfigyelések azonban elvesztik jelentőségüket, és a középszerűséget szolgálják, ha nem válthatók át a klinikai gyakorlatban a beteg embert szolgáló diagnosztikus vagy terápiás újabb eljárások alkalmazására. A Nobel-

díjas Jean Dausset hangsúlyozta, hogy a természet szolgálja a legjobb kísérleti modelleket, s az ezeken végzett helyes megfigyelések leggyorsabban vezethetnek gyakorlati alkalmazáshoz. A természet és az általa alkotott ember egyik legérdekesebb és legellentmondóbb modellje a terhesség és a szerv-transzplantáció. Mindkét esetben a szövetidegen transzplantátumot, illetve az anyaméhben növekedő magzatot a szervezet immunapparátusa az immungenetika alaptörvénye értelmében ki akarja lökni. A természet számára a magzat védelme alapvetően fontos a túlélés szempontjából, így az anyában egyéb anatómiai, biokémiai mechanizmusok következtében barrier alakul ki a magzat körül, valamint átmeneti időre elnyomottá válik a magzattal szembeni transzplantációs immunreakció. Ugyanakkor a transzplantáció életmentő beavatkozás, így a beültetett idegen szerv „természetellenes” megvédése a recipiens transzplantációs immunreakciójának gátlása alapvető érdeke az orvostudománynak. Így logikusan vetődik fel a kérdés: vajon az anya szervezetében kialakult szuppresszív immunreguláció felismerése nem segítheti-e elő hasonló folyamat indukálását szerv-transzplantációk esetében, ahol mindmáig elsősorban a klasszikus immunszuppresszív szerekek próbáljuk a kilökődési reakciót meggátolni? E lehetőség nem kizárt, hiszen ismert, hogy kísérletes körülmények között lehet szervekkel és szövetekkel szemben is átmeneti vagy végleges toleranciát előidézni (26, 53, 55, 56, 57, 58). A szerv- és szövetátültetések gyakorlatában leírt megfigyeléseket és elméleti kérdéseket tehát célszerűnek látszott a fiziológiás modellnek megfelelő terhességben, illetve annak patológiás állapotaiban az immunológiai háttérrel rendelkező habituális abortuszok esetében is megvizsgálni. A szuppresszív immunreguláció klinikai jelentőségét a következő két fejezet érinti.

A vese-transzplantáció esetében kialakítható immunszuppresszív reguláció

A vese-transzplantációra várakozók esetében, akik hemodialízis-kezelésben részesülnek, és anaemiájuk miatt transzfúziót kapnak, rutinszerűen vizsgáljuk a HLA-citotoxikus antitestek megjelenését. Ezek, amennyiben jelen vannak, HLA-szenzitizált állapot fennállását jelentik. Az esetek egy részében azonban nem található HLA-citotoxikus antitest, de kimutatható az Fc-receptort blokkoló antitest jelenléte. A 7. ábrán vázoltuk a transzfúzióban nem részesült és transzfundált betegekben a HLA-antitestek és a blokkoló antitestek megoszlását. Érdekes, hogy azokban az esetekben, ahol blokkoló antitest magas titerben kimutatható volt, citotoxikus HLA-antitest nem volt található. Voltak olyan



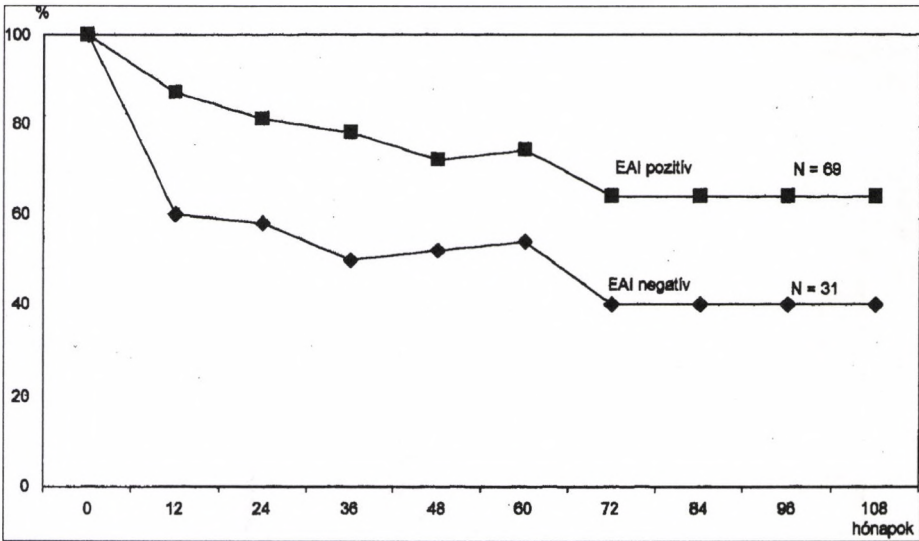
7. ábra. Hemodialízis-kezelésben részesült politranszfundált betegek blokkoló (EAI)- és citotoxikus HLA-antitest-termelése

A = egészséges, transfúziót nem kapott férfiak, B = többször transfundált hemodialízises betegek, C = transfúzió + citotoxikus antitest (PRA > 5%)

egyének, akiknél mindkét típusú antitest előfordult. Alapvető kérdés ezzel a megfigyeléssel kapcsolatban, hogy vajon a blokkoló antitesttel rendelkező egyénekben transzplantálást követően a vesék túlélése mutatott-e eltérést a HLA-antitestekkel rendelkezőkkel szemben. A 8. ábra szignifikánsan kimutatja, hogy 10–15%-kal több a vesetúlélés azoknál, akiknél blokkoló antitest mutatható ki. Amennyiben a citotoxikus antitestek jelenlétét is figyelembe vesszük, világosan eltér egymástól a csak blokkoló antitestet kimutató betegekben a vesetúlélés azokétól, akikben csak HLA-antitest volt kimutatható (18, 37, 44, 54).

A vesetranszplantált esetekben az előbbieken vázolt megfigyelések alapozták meg e jelenség tudatos klinikai alkalmazását. Erre a rokonvese-átültetésekkel kapcsolatban volt leginkább lehetőség, ahol egyes esetekben a donor-szülővel szemben a transzplantátumot váró gyermekben kevert limfocitakultúra-reakcióval erős immunreaktivitás volt kimutatható, mely állapot általában ellenjavallja az adott transzplantációt. A legutolsó 10 évben Magyaror-

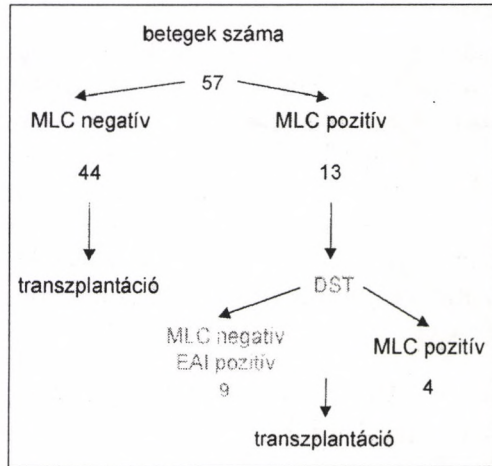
A szuppresszív immunreguláció alkalmazása...



8. ábra. Blokkoló antitesttel (EAI pozitív) rendelkező betegek vesetűlése

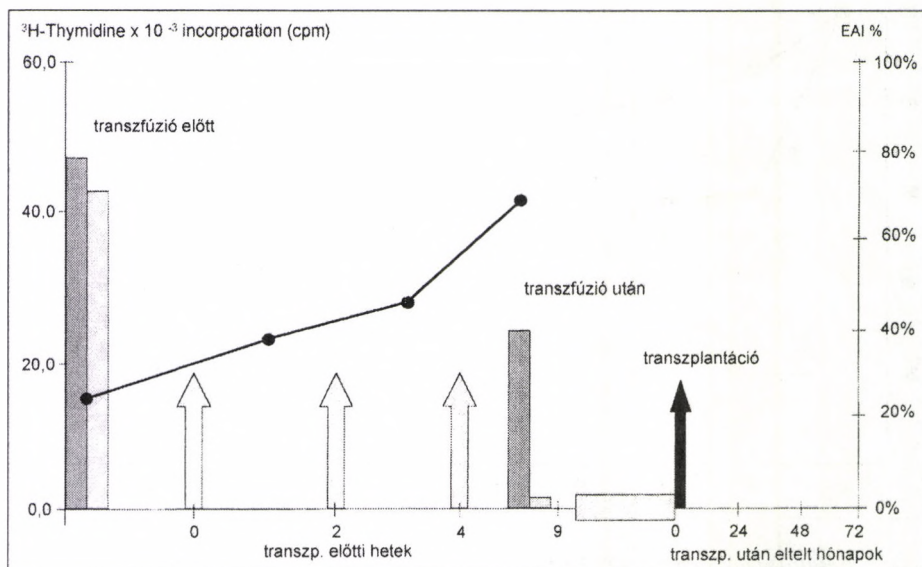
- = vesetűlés B-limfocita elleni FC γ RII-blokkoló antitesttel (EAI > 25%) rendelkező betegeknél,
- ◆ = vesetűlés B-limfocita elleni FC γ RII-blokkoló antitesttel (EAI < 25%) nem rendelkező betegeknél

szágon a rokonvese-átültetéseket – közösen a SOTE Transzplantációs Klinikájával – a 9. ábrán vázolt protokoll szerint végeztük el. A magas kevert limfocitakultúrát adó 13 esetben alkalmaztuk a donorspecifikus transzfúziót a szülő tisztított trombocitáinak felhasználásával. A 13 közül 9 esetben sikeres volt a szuppresszív reguláció indukciója, míg 3 esetben szenzitizáció, vagyis citotoxikus HLA-antitest-termelés indult meg. A 10. ábra jellemzi, hogyan indult meg a trombocita-transzfúzió hatására a blokkoló antitesttermelés a recipiensben, és ezzel párhuzamosan hogyan



9. ábra. Rokonvesedonor-átültetési algoritmus donorspecifikus transzfúzióval (DST)

MLC = kevert limfocitakultúra
DST = donorspecifikus transzfúzió



10. ábra. Donorspecifikus transfúzió protokollja és hatása a kevert limfocitakultúrára, valamint a blokkolóantitest-termelésre

■ = kontrollszérum, □ = beteg széruma,
 ● = EAI-blokkoló antitest, ↑ = trombocita-transzfúzió, ↑ = transzplantáció

csökkent a kevert limfocitakultúra reakció. A protokoll alapján elvégzett vese-transzplantációk eredménye egyértelműen jelezte, hogy sikerült a szuppresszív regulációt indukálni, és szemben a többi rokonvese-transzplantációval (melynek túlélése a cadavervesé-átültetésekhez viszonyítva szignifikánsan jobb) a vesetúlélést növelni. A kilökődésmentes veseműködés az első 5 évben minden esetben fennállt, vagyis 100%-os volt. Ezt követően „tompult” a szuppresszív mechanizmus, és a kilökődés egyes esetekben megindult, hasonló ütemben, mint ahogy ez várható cadavervesé-átültetések során (45, 44, 37).

A szuppresszív reguláció jelentősége a reproduktív immunológiában

A habituális, visszatérő spontán abortuszok egy részénél bizonyíthatóan immunjelenségek felelősek a magzat „kilökődéséért” (RSA). A kérdés az, mely immunológiai tényezők működhetnek fokozott mértékben, vagy mely tényezők hiányozhatnak, felborítva a terhesség normális „magzatvédő” lefolyását.

Immunogenetikai szempontból a magzat és az anya között haploidentitás áll fenn, mely mindkét esetben – az RSA-ban és a normál terhességben is – ugyanazt az immunogenetikai viszonyt jelenti. Felmerült, hogy a patológiás esetekben a párok között a HLA-antigénegyezés esetleg nagyobb mértékű, mint a random populációban, mely eltérés szerepet játszhat az RSA mechanizmusában. Sem a feltételezést, sem ennek ellenkezőjét nem sikerült egyértelműen igazolni (30, 32, 33). Az alárendelt TLX-B/CD46 alloantigén-rendszer vizsgálataink szerint azonban szignifikáns különbséget mutatott (6. táblázat). Az RSA-esetek majdnem 100%-ában a párok ezen polimorf rendszerben azonosak voltak, vagy legalábbis a férfi antigének az anya számára nem mutattak eltérést. Normál terhességeknél ezzel szemben majdnem minden esetben az anya számára az apában idegen TLX-antigén volt kimutatható. Ez a megfigyelés az elméleti részben leírtak figyelembevételével jól magyarázhatja a szuppresszív mechanizmus elmaradását, hiszen a transzfúziók esetében is olyan párok között, ahol a TLX-B rendszer azonos volt a donor és a recipiens között, nem indult meg blokkoló ellenanyag-termelés, és nem alakult ki a szuppresszív reguláció (15, 31, 1).

6. táblázat

Párok TLX-fenotípusai spontán habituális vetélés és normál terhesség esetén

Vetélések	TLX-B fenotípus	Normál terhesség	TLX-B fenotípus
1. férj feleség	TLX-B3 TLX-B3,4	1. férj feleség	TLX-B2,3 TLX-B2
2. férj feleség	TLX-B2,4 TLX-B2,4	2. férj feleség	TLX-B2,3 TLX-B1,4
3. férj feleség	TLX-B1,2 TLX-B1,2	3. férj feleség	TLX-B2,3 TLX-B1,4
4. férj feleség	TLX-B1 TLX-B1,2	4. férj feleség	TLX-B2,3 TLX-B2,4
5. férj feleség	TLX-B3,4 TLX-B3,4	5. férj feleség	TLX-B3,1 TLX-B3,4
6. férj feleség	TLX-B2,3 TLX-B2,3	6. férj feleség	TLX-B3,4 TLX-B3,2
7. férj feleség	TLX-B1 TLX-B1	7. férj feleség	TLX-B1 TLX-B3
8. férj feleség	TLX-B3 TLX-B3,4	8. férj feleség	TLX-B2 TLX-B2
9. férj feleség	TLX-B3,1 TLX-B3	9. férj feleség	TLX-B1 TLX-B2,3
10. férj feleség	TLX-B3,2 TLX-B3	10. férj feleség	TLX-B2,3 TLX-B2,1

Mindezen megfigyelés alapján ebben a klinikai entitásban is felvetődött a kérdés: ha a talált jelenségek valóban a patogenetikai háttér felelős tényezői, nem lehetne-e mesterségesen előidézni vagy előhívni a hiányzó szuppresszív regulációt? Erre természetesen a vese-transzplantációs esetekhez hasonlóan elsősorban a transzfúziós vagy trombocitákkal történő előkezelés látszott alkalmasnak (35, 36). Az immunterápia eredményességét a következő reprezentatív eset bemutatásával szeretnénk alátámasztani (7. táblázat). A férj és a feleség közötti immungenetikai vizsgálatok a HLA-antigének részéről előnyösnek látszó DR-antigénegyezést mutattak, de a TLX-antigénekben a nemkívánatos egyezés volt felismerhető. Ennek következtében az anya savójában blokkoló antitest nem volt kimutatható. Ezért egy harmadik partnert mint donort kellett választani, aki vércsoport-sajátosságok és a HLA-antigén-összetétel szempontjából a férj típusának megfelelő volt, ugyanakkor TLX-antigénben eltért. A trombocitakészítménnyel történt immunizálások eredményeként a terhesség alatt a blokkoló antitest megjelent, a szuppresszív reguláció sikeresen kifejtette hatását, és egészséges, életképes magzat született. Fentiekhez hasonló hatást lehet elérni intravénás immunglobulin-terápiával is, melynek az alapja, hogy e készítményekben ugyanolyan magas titerben található meg a blokkoló antitest, mint az immunizálást követően a savóban. A blokkoló antitest ugyanis egészen kis titerben egészséges emberek savójában is megtalálható, így feltehető, hogy a készítmény IgG-re történő koncentrállása során a blokkoló antitest, funkcionális hatását jól megtartva, az immunizáláshoz hasonló terápiás hatást képes kifejteni.

7. táblázat

Immunterápia hatása RSA-ban

Immunterápia hatása		
	FcR-blokkoló antitest	HLA-antitest
Első immunizáció előtt	12%	negatív
Első immunizáció után	46%	pozitív anti-B35+5+(15) titer: 1:16
Terhesség ideje alatt		
Hét	FcR-blokkoló antitest	HLA-antitest
5.	46%	pozitív 1:16
12.	50%	pozitív 1:4
33.	38%	negatív
Terhesség eredménye: időben megszületett (3850 g) egészséges fiú RSA = rekurrens spontán abortusz		

Összefoglalás

Az allotranszplantációs reakciót megakadályozó, illetve gátló módszerek között az aktív vagy operatív tolerancia előidézése az utóbbi időben az érdeklődés előterébe került. Ez kísérletes körülmények között donorsejtek és biológiai válaszmódosító anyagok együttes adásával akár tartós tolerancia létrehozását is eredményezheti. A klinikumban leginkább a donorspecifikus alloantigénekkal történő kezeléssel próbálkoznak, melyet vese-transzplantációkban és patológiás immunológiai háttérrel rendelkező terhességekben alkalmaznak. Remélhetően a mechanizmus mélyebb megismerése lehetővé teszi, hogy a toleranciát az egyes lépéseket befolyásoló biotechnológiai termékekkel is elő lehet idézni. Mindenesetre várható, hogy ezen új immunterápiás eljárás a szerv- és szövetátültetésekben, autoimmun betegségekben és egyéb alloreaktivitáson alapuló patológiai entitásokban új, „természetes” terápia bevezetését teszi lehetővé. Valamennyien reménykedünk abban, hogy a 2000. év első évtizedeiben a természet biológiai kisiklásait a természet saját fegyvereivel fogjuk tudni legyőzni vagy módosítani. Az orvostudomány minél több területén minél nagyobb számban lenne jó átélni azt az élményt, hogy az új felismeréseknek az emberiség javára való fordítása a klinikai gyakorlatban is eredményesen gyümölcsöztethető.

Köszönetnyilvánítás

A legnagyobb elismerés illeti meg magas szintű szakmai közreműködésükért és együttműködésükért intézetünk munkatársait, dr. Benczúr Miklóst, dr. Gyódi Évát, dr. Anatolij Horuzskót, dr. Kotlán Beatrixot, dr. Padányi Ágneszt, dr. Pócsik Évát és dr. Rajczy Katalint, az Országos Vérellátó Szolgáltatónál dolgozó partnereket, dr. Hoffer Izabellát, dr. Jakab Juditot, Kassai Miklóst, Mayer Klárát, a Szt. László Kórházban dolgozó dr. Réti Mariannt, valamint a SOTE Transzplantációs Klinikán dolgozó sebész kollégákat, dr. Alföldy Ferencet, dr. Hidvégi Mártát, dr. Járay Jenőt és dr. Perner Ferencet.

Köszönet és dicséret a dokumentációs anyag elkészítéséért Molnár Katalinnak és Urbán Tamásnak, az Országos Hematológiai és Immunológiai Intézet munkatársainak.

Irodalom

1. Petrányi, G., Padányi, Á., Szelényi, J., Sármay, G., Gyódi, É., Fülöp, V., Kassai, M., Illés, P., Réti, M., Szigetvári, I., Boros, P.: The polymorphic human TLX/B/CD46/MCP system and its implications in transplantation and reproduction. *European Journal of Immunogenetics*, 1995, 22, 147–161.
2. Ballard, L., Seya, T., Teckman, J., Lublin, D. M., Atkinson, J. P.: A polymorphism of the complement regulatory protein MCP (membrane cofactor protein or gp45-70). *Journal of Immunology*, 1989, 138, 3850.
3. Burlingham, W. J., Grailer, A., Sparks-Mackety, E. M., Sondel, P. M., Sollinger, H. W.: Improved renal allograft survival following donor-specific transfusions. In vitro correlates of early (DST-type) rejection episodes. *Transplantation*, 1987, 43, 41.
4. Grosse-Wilde, H., Khun, U.: Immunodiagnostik und -therapie des habituellen Aborts. *Gynakologe*, 1988, 21, 249.
5. McIntyre J. A., Coulam, C. B., Faulk, W. P.: New immunotherapy method to prevent recurrent miscarriages. *Human Immunology*, 1988, 23, 122.
6. Petrányi, G., Padányi, Á., Horuzsko, A., Réti, M., Gyódi, É., Perner, F.: Mixed lymphocyte culture: Evidence that pretransplant transfusion with platelets induces FcR and blocking antibody production similar to that induced by leukocyte transfusion. *Transplantation*, 1988, 45, 823.
7. Petrányi, G., Grosse-Wilde, H.: Are there analogous suppressive immune-regulation concerning the beneficial effect to transfusion in transplantation and the protection of foetus in pregnancy? *Immunology Letters*, 1990, 26, 113.
8. Risk, J. M., Flanagan, B. F., Johnson, P. M.: Polymorphism of the human CD46 gene in normal individuals and in recurrent spontaneous abortion. *Human Immunology*, 1991, 30, 162.
9. Petrányi, G., Padányi, Á., Kotlán, B., Gyódi, É., Szigetvári, I., Kassai, M.: Cellular and humoral immunologic factors to the protection of trophoblast and embryo in humans. *Regional Immunology*, 1994, 6, 306–311.
10. Jones, M. C., MacLeod, A. M., Dillon, D. M., Catto, G. R.: The maternal immune response. In Coulam, C. B., Faulk, W. P., McIntyre, J. A. (eds.): *Immunological Obstetrics*. New York, London, W. Norton & Company, 1992, 123–132.
11. Coulam, C. B., Faulk, W. P., McIntyre, J. A.: Overview of recurrent pregnancy loss. In Coulam, C. B., Faulk, W. P., McIntyre, J. A. (eds.): *Immunological Obstetrics*. New York, London, W. Norton & Company, 1992, 133–152.
12. Breur-Vriesendorp, B. S., Vingerhoed, J., Twuyver, E. van., Waal de, L. P., Ivanyi, P.: Frequency analysis of HLA-specific cytotoxic T-lymphocyte precursors in humans. *Transplantation*, 1991, 51, 1096–1099.
13. McIntyre, J. A., Faulk, W. P.: Allotypic trophoblast-lymphocyte cross reactive (TLX) cell surface antigens. *Human Immunology*, 1982, 4, 27–35.
14. Purcell, D. F., McKenzie, I. F., Lublin, D. M., Johnson, P. M., Atkinson, J. P., Oglesby, T. J., Deacon, N. J.: The human cell surface glycoproteins HuLy-m5, membrane co-factor protein (MCP) of the complement system, and trophoblast leukocyte-common (TLX) antigen, are CD46. *Immunology*, 1990, 70, 155–161.

15. Risk, J. M., Flanagan, B. F., Johnson, P. M.: Polymorphism of the human CD46 gene in normal individuals and in recurrent spontaneous abortion. *Human Immunology*, 1991, 30, 162–167.
16. Réti M., Harsányi V., Szabó J., Petrányi Gy.: Vérkészítmények fehérvérsejt-tartalmának káros és előnyös hatásai. *Lege Artis Medicinae*, 1996, 6, 166–172.
17. Kotlán B., Benczúr M., Gyódi É., Padányi Á., Szigetvári I., Szabó Á., Pálóczi K., Dénes R., Réti M., Kassay M., Pócsik É., Petrányi Gy.: A sejtközvetített immunválasz effektor sejt előalakjának meghatározása. A klinikai alkalmazhatóság vizsgálata. *Orvosképzés*, 1996/3, 163–168.
18. Perner F., Hidvégi M., Járay J., Alföldy F., Gyódi É., Petrányi G.: Kidney transplantation from living donors in Hungary: experience of 22 years. *Transplantation Proceedings*, 28, 3584–3590.
19. Padányi, Á., Gyódi É., Sármy G. et al.: Functional and immunogenetic characterization of FcR-blocking antibody. *Immunological Letters*, 1990, 26, 131.
20. Petrányi, G., Réti, M., Harsányi, V., Szabó, J.: Immunologic consequences of blood transfusion and their clinical manifestations. *International Archives of Allergy and Immunology*, 1997, 114, 303–315.
21. Borleffs, J. C. C., Neuhaus, P., Rood van, J. J., Balner, H.: Platelettransfusions have a positive effect on kidney allograft survival in thesaurus monkeys and induce virtually no cytotoxic antibodies. *Transplantation Proceedings*, 1983, 15, 985–987.
22. Legaaij, E. L., Ruigrok, M. B., Rood, van, J. J., Hendriks, G. F. J., Woude, van der, F., Houwelingen, van, H. C., Goulmy, E.: Blood transfusion induced changes in cell-mediated lympholysis: to immunize or not to immunize. *J. Immunol.*, 1991, 147, 3348–3352.
23. Claas, F. H., Lagaaij, E. L., Rood, van, J. J.: Immunological consequences of blood transfusions. *Schweiz Med. Wochenschr.*, 1991, 121 (suppl. 43), 70–72.
24. Kotlán, B., Gyódi, É., Szabó, T., Takács, K., Troppmair, J., Petri, I., Kaiser, G., Kassai, M., Huber, Ch., Petrányi, G.: Comparative study on alloimmune reaction induced by leukocyte and platelet transfusion in humans: characteristic changes of activation markers, gamma interferon- and FcR-blocking antibody production. *Hum. Immunol.*, 1988, 22, 19–29.
25. Pócsik, É., Mihalik, R., Gyódi, É., Kassai, M., Mayer, K., Pethő, E., Pálóczi, K., Petrányi, G., Benczúr, M.: In vivo characteristics of expression of activation antigens on peripheral blood mononuclear cells of alloimmunized volunteers in comparison to in vitro restimulation by PPD and tetanus toxoid in the case of sensitized healthy donors. In Knapp W. (ed): *Leukocyte typing. IV. white cell differentiation antigens*. Oxford University Press, Oxford, 1989, 502.
26. Rood, van, J. J., Claas, F. H. J.: The influence of allogeneic cells on the human T- and B-cell receptors. *Science*, 1990, 248, 1388–1393.
27. Padányi, Á., Gyódi, É., Horuzsko, A., Mihalik, R., Pócsik, É., Szelényi, J., Réti, M., Szigetvári, I., Perner, F., Kassai, M., Schmidt, B., Petrányi, G.: Temporary tolerance or suppressive regulation induced by non-MHC alloantigens in transplantation, on and pregnancy. In Gergely, J. et al.: *Progress in Immunology*. Budapest, Springer, 1993, 8, 807–814.
28. Mincheff, M. S., Meryman, H. T., Kapoor, V., Alsop, P., Wötzel, M.: Blood transfusions and immunomodulation: A possible mechanism. *Vox Sang.*, 1993, 65, 18–24.
29. Stimson W. H., Strachan, A. F.: Studies on the maternal immune response to placental antigens. Absence of a blocking factor from the blood of abortion-prone women. *Br. J. Obstet. Gynecol.*, 1979, 86, 41–45.

30. Unander, A. M., Olding, L. B.: Habitual abortion: parental sharing of HLA antigens, absence of maternal blocking antibody, and suppression of maternal lymphocytes. *Am J. Reprod. Immunol.*, 1983, 4, 171–178.
31. Padányi, Á., Gyódi, É., Horuzsko, A., Réti, M., Fülöp, V., Petrányi, G.: The functional importance of TLX-B alloantigen system in reproductive immunity. In Sasazuki T. (ed): *HLA 1991, Disease and Reproductive Studies*. Oxford University Press, Oxford, 1992, 560–561.
32. Beer, A. E., Quebbeman, J. F., Ayers, J. W. T., Haines, R. F.: Major histocompatibility complex antigens, maternal and paternal immune responses, and chronic habitual abortions in humans. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1981, 141, 987–999.
33. Reznikoff-Etievant, M. F., Durieux, I., Huchet, J., Salmon, Ch., Netter, A.: Recurrent spontaneous abortions, HLA antigen sharing and anti-paternal immunity, immunotherapeutic assay. *Reprod. Immunol. Materno-fetal Relationship*, 1987, 154, 187–202.
34. McIntyre, J. A., Faulk, W. P., Verhulst, S. J., Colliver, J. A.: Human trophoblast-lymphocyte cross-reactive (TLX) antigens define a new alloantigen system. *Science*, 1983, 222, 1135–1137.
35. Beer, A. E., Shekar, S. S., Quebbeman, J. F., Zhu, X.: Paternal and nonpaternal leukocyte immunization in women with recurrent spontaneous abortions: Immune responses and subsequent pregnancy outcome. *Reprod. Immunol. Materno-fetal Relationship*, 1987, 154, 161–178.
36. Unander, A. M.: The role of immunization treatment in preventing recurrent abortion. *Transfus Med. Rev.*, 1992, 6/1, 1–16.
37. Padányi, Á., Horuzsko, A., Gyódi, É., Réti, M., Perner, F., Petrányi, G.: Long-term related kidney graft survival in high-risk patients after monitored donor-specific transfusion protocol. *Transpl. Int.*, 1998, 11, S110–S114.
38. Horuzsko, A., Gyódi, É., Réti, M., Mayer, K., Kassai, M., Petrányi, G.: Selective effect of non-cytotoxic blocking alloantibodies produced after platelet transfusions on MLC, and mitogen and soluble antigen-induced responses of human lymphocytes. *Transplantation*, 1990, 50, 497–501.
39. Lagaaij, E. L., Hennemann, I. P. H., Ruijgrok, M., Haan, M. de W., Persijn, G. G., Termijtelen, A. et al.: Effect of one-HLA-DR-antigen-matched and completely HLA-DR-mismatched blood transfusions on survival of heart and kidney allografts. *N. Engl. J. Med.*, 1989, 321, 701–705.
40. Leivestad, T., Thorsby, E.: Effects of HLA-haploidentical blood transfusion on donor-specific immune responsiveness. *Transplantation*, 1984, 37, 175–181.
41. Mincheff, M. S., Meryman, H. T., Kapoor, V., Alsop, P., Wötzel, M.: Blood transfusion and immunomodulation. A possible mechanism. *Vox Sang*, 1993, 65, 18–24.
42. Opelz, G., Sengar, D. P. S., Mickey, M. R., Terasaki, P. I.: Effect of blood transfusion on subsequent kidney transplants. *Transplant. Proc.*, 1973, 5, 253–259.
43. Padányi, Á., Gyódi, É., Sármay, G. et al.: Functional and immunogenetic characterization of FcR-blocking antibody. *Immunological Letters*, 1990, 26, 131.
44. Padányi, Á., Kotlán, B., Gyódi, É., Rajczy, K., Perner, F., Petrányi, G.: Association between long term kidney graft survival and the presence of pretransplant cytotoxic anti-HLA and/or non-MHC „Fc-RII blocking” (anti-TLX) alloantibody. *Clin. Transp.*, 1996, 10, 455–460.

45. Perner, F., Hidvégi, M., Járai, J., Alföldy, F., Gyódi, É., Petrányi, G.: Kidney transplantation from living donors in Hungary: experience of 22 years. *Transplant. Proc.*, 1996, 28, 3584–3590.
46. Petrányi, G., Padányi, Á., Horuzsko, A., Réti, M., Gyódi, É., Perner, F.: Mixed lymphocyte culture evidence that pretransplant transfusion with platelets induces FcR and blocking antibody production similar to that induced by leukocyte transfusion. *Transplantation*, 1988, 45, 823–824.
47. Petrányi, G., Padányi, Á., Szelényi, J., Sármay, G., Gyódi, É., Fülöp, V. et. al: The polymorphic human TLX-B/CD46/MCP system and its implications in transplantation and reproduction. *Eur. J. Immunogenet.*, 1995, 22, 147–161.
48. Pócsik, É., Mihalik, R., Gyódi, É., Réti, M., Pálóczi, K., Petrányi, G., Benczúr, M.: Activation of lymphocytes after platelet allotransfusion possessing only class I MHC product. *Clin. Exp. Immunol.*, 1990, 82, 102–107.
49. Pócsik, É., Mihalik, R., Réti, M., Gyódi, É., Pálóczi, K., Mayer, K., Kassai, M., Herold, M., Hubert, Ch., Petrányi, G., Benczúr, M.: Differences in non-MHC restricted cytotoxic activities of human peripheral blood lymphocytes after transfusion with allogeneic leukocytes or platelets possessing class I and/or class II MHC molecules. *Immunobiology*, 1990, 182, 22–31.
50. Quigley, R. L., Wood, K. J., Morris, P. J.: Transfusion induces blood donor-specific suppressor cells. *J. Immunol.*, 1989, 142, 463–470.
51. Terasaki, P. I.: The beneficial transfusion effect on kidney graft survival attributed to clonal deletion. *Transplantation*, 1984, 37, 119.
52. Twuyver, E. van, Mooijaart, R. J. D., Berge, I. J. M. ten, Horst, A. R. van der, Wilmlink, J. M., Kast, W. M., et al.: Pretransplantation blood transfusion revisited. *N. Engl. J. Med.*, 1991, 325, 1210–1213.
53. Waal, L. P. de, Twuyver, E. van: Blood transfusion and allograft survival: is mixed chimerism the solution for tolerance induction in clinical transplantation? *Immunology*, 1991, 10, 417–425.
54. Padányi, Á., Horuzsko, A., Gyódi, É., Réti, M., Pócsik, É., Kotlán, B., Perner, F., Petrányi, G.: Humoral and cell-mediated factors involved in the suppressive regulation induced by special blood derivatives and their clinical relevance. *Transp. Proc.*, 1998, 30, 3967–3971.
55. Starzl, T. E., Demetris, A. J., Murase, N., Valdivia, L., Thomson, A. W., Fung, J., Rao, A. S.: The future of transplantation: With particular reference to chimerism and xenotransplantation. *Transpl. Proc.*, 1997, 29, 19.
56. Sachs, D. H.: Transplantation Tolerance. *Transpl. Proc.*, 1998, 30, 1627.
57. Hardy, M. A., Agrawal, S., Suciú-Foca, N.: Experimental and clinical tolerance induction. *Transpl. Proc.*, 1998, 30, 2435.
58. Brent, L.: The discovery of immunologic tolerance. *Human Immunol.*, 1997, 52, 75.
59. Waal, L. P. de, Twuyver, E. van: Blood transfusion and allograft survival: Is mixed chimerism the solution for tolerance induction in clinical transplantation? *Critical Reviews in Immunol.*, 1991, 10, 417.
60. Wood, K., Sachs, D. H.: Chimerism and transplantation tolerance: cause and effect. *Immunol. Today*, 1996, 17, 584.