

Adoptif İmmünoterapi

ADOPTIVE IMMUNOTHERAPY

Gülsüm ÖZET*, Yavuz BAYKAL**, Ahmet ÖZET***, Güchan ALANOĞLU*

* Dr.Numune Hastanesi Hematoloji Kliniği,
*** Dr.GATA İç Hastalıkları BD,
*** Dr.GATA Tıbbi Onkoloji BD, ANKARA

ÖZET

Adoptif immünoterapi, immunolojik olarak aktif hücrelerin, hastalığın tedavisi ve oluşumunun önlenmesi amacı ile konağa verilmesidir. Bu amaçla lenfokinle aktive edilen killer (LAK) hücreleri, tümörü infiltre eden lenfositler, donör lenfositleri ve spesifik periferik T lenfositler kullanılmaktadır. Metastatik solid tümörlerde, kemik iliği ve periferik kök hücre transplantasyonu sonrası relapslarda, latent viral enfeksiyonlar ve AIDS'te deneysel tedavi olarak kullanılmaktadır. Genetik yaklaşımla spesifik, bellek yeteneği olan adoptif immünoterapi gerçekleştirilecektir.

Anahtar Kelimeler: Adoptif immünoterapi

T Klin Tıp Bilimleri 1996, 16:329-332

SUMMARY

Adoptive immunotherapy is defined as the infusion of immune effector cells for the treatment and/or prevention of disease. Lymphokine activated killer cells (LAK), tumor infiltrating lymphocytes (TIL), donor lymphocytes and specific peripheral T lymphocytes are used for this aim. For relapses after therapeutic approach have been used an experimental therapy for some kind of metastatic solid tumors, bone marrow and peripheral stem cell transplantation, latent viral infection, and AIDS. In the future, specific memory cells produced by DNA engineering would be used in adoptive immunotherapy.

Key Words: Adoptive immunotherapy

T Klin J Med Sci 1996, 16:329-332

Adoptif immünoterapi, immunolojik olarak aktif hücrelerin hastalığın tedavisi ve hastalığın oluşumunun önlenmesi amacı ile konağa verilmesidir. Bu amaçla,

1. Lenfokinle aktive edilen killer (LAK) hücreleri,
2. Tümörü infiltre eden lenfositler (TIL),
3. Kemik iliği veya periferik kök hücre transplantasyonu sonrası donör T lenfositleri
4. Antijene spesifik periferik T lenfositleri kullanılmaktadır.

Lenfokinle aktive edilen killer hücrelerle (LAK) adoptif immünoterapi:

Kanserli hastalarda immün sistemi aktive ederek tümörü yok etmeye yönelik çalışmalar yıllardır sürmektedir (1). İmmün sistemi aktive ederek tümöre karşı savaşmak için BCG ile makrofajları, anti-CD₃ antikorları ile T lenfositleri uyarak non-spesifik immün cevap oluşturulmaya çalışılmıştır. Ya da ölü veya ışınlanan tümör hücrelerini non-spesifik adjuvanlarla konağa vererek tümörü spesifik immün cevap oluşturmaya çalışılmıştır (2). Ancak bunlar tümör hücrelerin immün denetimden kaçması ve konakçının immün sistemindeki süpresyon-

Geliş Tarihi: 27.07.1996

Yazışma Adresi: Dr.Gülsüm ÖZET
GATA Loj. Rieder Paşa Blok. D.25
06018 Etilik, ANKARA

T Klin Tıp Bilimleri 1996, 16

dan dolayı başarısız olmuştur. Bunun üzerine pasif immünoterapi gündeme gelmiştir. Pasif immünoterapi adoptif selüler immünoterapi, monoklonal antikorlar ve sitokinlerle yapılabilir. Bu tedavi ile konakçıda mevcut immünsüpresyon engeli aşılabilmektedir (3).

Natural killer (NK-Doğal öldürücü) hücrelerinin antijenle önceden uyarılmadan, majör histokompatibilite kompleksi (MHC) bağımlılığı olmadan olog ve allojenik tümör hücrelerini öldürmesi ve bu etkinin interlekin 2 (IL₂) ile kültüre edildiğinde artarak NK rezistan tümörde de öldürücü etkinin gözlenmesi üzerine ilk lenfokinle aktive edilen killer LAK hücresi kavramı gelişmiştir.

LAK hücreleri %80 NK kaynaklıdır (4). İmmün sistemin efektif hücrelerinden biri olan NK hücreleri T ve B lenfositler dışında 3. bir grup lenfosit hücre popülasyonudur. İnsan periferik kan lenfositlerinin %10-15'ini oluştururlar. Morfolojik olarak büyük, sitoplazmalarında azürofilik granülleri olan hücrelerdir ve büyük granüllü lenfositler olarak da tanımlanırlar. T ve B lenfositlerinden ayıran en önemli farklılık bu hücrelerin yüzeyindeki antijenler için reseptör görevi olan sırası ile CD₃/TCR ve yüzeyl immün globulinin NK hücre yüzeyinde olmayışıdır. NK hücreleri lenfotipik olarak CD16+ (Düşük affiniteli IgG reseptörü-FcRIII) CD56+ (Nöral hücre adezyon molekülü N-CAM homoloğu) ve CD₃- lenfositler olarak tanımlanırlar. NK hücreleri kemik iliği kökenlidir. Ancak diferansiyasyonlarının tümü ile kemik iliğinde olup olmadığı tam bilinmemektedir. İmmün bellekleri ve fagositoz yetenekleri yoktur. Başlıca fonksiyonları:

- a. Neoplastik hücrelerin eliminasyonu

329

- b. Mikrobiyal patojenlere karşı direnç kazanılması
- c. Hematopoezin regülasyonu
- d. Kemik iliği ve kök hücre transplantasyonu sonrası graft versus lösemi etkisidir (5).

NK lenfositler iki yönlü sitolitik akitviteye sahip hücrelerdir.

1. Antikor bağımlı hücrel sitotoksite: NK'lar CD16 molekülü yani IgG reseptörü (FcRIII) ile IgG ile kaplı hücreleri sitolizise uğratabilir.

2. Direk sitolitik etki: Önceden uyarılmadan ve MHC bağımlılığı olmadan olog ve allojenik tümör hücrelerini öldürebilirler. Bu olayın gerçekleşmesinde rol oynayan reseptör, hala tam olarak belirlenmemiştir. NK'lar perforin, granzimler ve protoglikan granüllerini salgılayarak hedef hücreyi lizise uğrattır. Ayrıca salgıladıkları TNF α ile hedef hücre endonükleazlarını aktive ederek hücrenin apoptozise gitmesine yol açarlar. IL₂ ile hücrenin sitotoksik aktivitesi artar.

IL₂ ya da T hücresi büyüme faktörü immün cevap sırasına oluşan lenfokin şalesinin bir üyesidir ve başlıca T helper¹ kaynaklıdır. IL₂ bu şalenin merkezinde yer alarak immün cevabı modüle eder. IL₂ T hücresi dışında B lenfositler, NK hücreleri ve monositlerin de proliferasyon ve matürasyonunu sağlamaktadır. Bu hücreler spesifik IL₂ reseptörü taşırlar ve IL₂ ile uyarılınca G₁'den S fazına geçerler. NK hücreleri istirahatteki T lenfositler gibi IL₂ R β 'yi sentezlerler ve ancak yüksek doz IL₂ ile aktive olurlar (6).

Hayvanlarda deneysel olarak oluşturulan akciğer ve karaciğer kanserlerinde IL₂ ve LAK tedavisi ile tümörün ve metastazlarının gerilediğinin gözlenmesi üzerine bu tedavi şekli antitümör tedavi yaklaşımları arasına girmiştir. Histolojik incelemelerde LAK hücrelerinin tümör dokusunda gözlenmesi tümör hücrelerinin LAK hücreleri tarafından direk öldürüldüğünü göstermiştir. Ancak veriler hücrelerin tümünün dokuda toplanmamasına karşın sitotoksik etkinin gözlenmesi, konağın immun sistemini aktive ederek sitotoksik etkisini arttırdığını göstermektedir. Örneğin melanomda IL₂-LAK tedavisi ile Klas I MHC ekspresyonu artmakta ve tümör konakçı immün sistemi tarafından taranarak yok edilebilmektedir.

İlk kez 1985 yılında Rosenberg ve arkadaşları diğer tedavilere yanıt vermeyen kanserli hastalarda IL₂+LAK tedavisi uygulamışlardır. Burada önce 5 gün süre ile LAK hücre prekürsörlerini ve efektör akitviteyi in vivo artırmak amacı ile 100.000 ü/kg 8 saatte bir IV bolus şeklinde rekombinant IL₂ uygulamışlar daha sonra 8-12. günler lökoferezle mononükleer hücreleri toplamışlar ve IL₂ ile 3-4 gün kültüre etmişlerdir. 12-16. günlerde LAK hücreleri ve in vivo LAK aktivitelerini sürdürmek amacı ile IL₂'yi aynı dozda vermişlerdir (7). Bu tedavi ile özellikle melanom ve renal hücreli karsinomda cevap alınmıştır. Ancak IL₂'nin yüksek dozda bolus şeklinde verilmesi ile IL₂'nin TNF α , IL₁ ve INF γ 'yi uyarması ile yaşamı tehdit eden komplikasyonlar oluşmuştur. Bunlar ateş, titreme, letarji, hipotansiyon, periferik kapiller kaçak sendromu, böbrek yetmezliği, karaciğer yetmezliği, kolestaz, anemi, trombositopeni, nötropeni, eozinofili ve aritmidir (8).

IL₂'nin bu yan etkilerinden dolayı doz modifikasyonu yapılmış ve veriliş yöntemleri değiştirilmiştir (9). Sürekli infüzyonla verilince yan etkilerinin daha tolere edilebilir ve infüzyon kesilince de daha çabuk kaybolduğu gösterilmiştir. Buna karşın etkinliğin aynı olduğu belirtilmiştir (10).

Yan etkilerinin çok fazla olması nedeniyle protokollere hasta seçimi zor olmaktadır. Birlikte başka hastalığı olanlarda düşük doz subkutan IL₂ ile daha az yan etki ve benzer etkilik gözlenmiştir. IL₂+LAK tedavisinin tek başına IL₂'ye göre yaşamı daha çok uzattığı bildirilirken, bir başka çalışmada her ikisinin eşit etkinlikte olduğu, yan etkilerinin özellikle pulmoner komplikasyonu IL₂+LAK tedavisinde daha fazla olduğu bildirilmiştir (11). Bu LAK hücrelerinin sadece tümörde değil, monosit ve makrofajlarda da lizise yol açması nedeniyledir (12). Ayrıca bu çalışmada her iki grupta da etki istenilen düzeyde olmamıştır ve bu nedenle tedaviye IL₂ ile sinerjik etki gösteren diğer sitokinlerin eklenmesinin etkili olacağı bildirilmiştir (11). INF α , INF γ ve TNF α 'nın IL₂'nin sitotoksik etkisini artırdığı gösterilmiştir (13).

Kanserde tedavinin amacı sadece yaşamı uzatmak değil aynı zamanda yaşam kalitesini de arttırmak olduğu için düşük doz IL₂ ve INF α tedavisi birlikte uygulanmış ve yan etkiler daha az gözlenmiştir (INF α , NK aktivitesini artırarak, Klas I ve II MHC ekspresyonunu artırarak ve hücre büyümesi proliferasyonunu inhibe ederek antitümör etkilidir (14). Diğer sitokinlerin de IL₂ ile birlikte veya yalnız kullanıldıklarında sitotoksik akitviteyi arttırdığı gösterilmiştir. Bunlar IL₄, 6, 7, 10 ve 12'dir. IL₄ in vitro IL₂ ile aktive olan sitotoksiteyi azaltırken in vivo IL₂'yi takiben verilirse LAK aktivitesini ve dolaşan CD56+ hücreleri artırır (15). IL₇ ve aynı IL₂ gibi LAK oluşturabilir ve daha az TNF sekresyonuna neden olur (16). IL₁₀ düşük doz IL₂ ile sinerjik etki göstererek LAK oluşumunu artırır ve IL₂'nin indüklediği TNF oluşumunu azaltır (17). IL₁₂, NK aktivitesini artırır. IL₆ dolaşan NK hücreleri artırır (18).

Tümör hücresinin salgıladığı Transforming Growth Faktör b(TGF β) ve IL10 ile tümör dokusundaki makrofajların sentezlediği prostaglandinler NK aktivitesini azaltırlar. Nitekim bir çalışmada düşük doz IL2 ile prostaglandin inhibitörü verilmiş ve cevap yüksek dozla kıyaslanabilirken, yan etki de daha az gözlenmiştir (19).

IL₂ dozunu azaltmak ve kültür süresini kısaltmak amacı ile yapılan bir diğer çalışmada düşük doz IL2 ve granülosit-makrofaj koloni stimulan faktör (GM-CSF) ile periferik kan lenfositleri 1 saat inkübe edilmiş ve LAK aktivitesinde artış ile CD₃ ve MHC reseptörlerinden bağımsız, IL₂ reseptörleri ile uyarılmış pürifiye CD₈+T hücrelerini arttırdığı gözlemiştir (20). LAK+IL₂ tedavisinin etkinliğinin tümör yükünün azalması ile arttığının gösterilmesi üzerine immünokemoterapi protokolleri başlamış ve olumlu sonuçlar alınmıştır (21). Çok ilaca direnç geni ürünü olan p-glikoprotein hücreyi kemoterapötiklere karşı dirençli kılarken, LAK hücrelerine karşı daha duyarlı hale getirdiği tesbit edilmiştir. Bu durum immünoterapinin bu grup hastalarda etkili olacağını düşündürmektedir (22,23).

Tümörü İnfiltrate Eden Lenfositlerle (TIL) Adoptif İmmünoterapi:

Tümörü infiltrate eden lenfositlerle tedavi tümör dokusundan ve çevresindeki inflamatuvar infiltrattan elde edilen lenfositlerin in vitro IL₂ ile kültüre edilip hastaya geri verilmesidir. Bunun tümöre spesifik killer hücrelerden zengin olduğu varsayımı ile daha spesifik cevap elde etmek amacı ile bu tedavi uygulanmıştır. Gerçekten TIL'de NK ve sitotoksik T lenfosit (CTL) mevcuttur. Ancak spesifik antitümör cevap elde edilememiştir. Hücreler İndium ile işaretlendiğinde bunların dolaşımdan hızla kaybolduğu, karaciğer ve dalakta biriktiği gözlenmiştir (24). Bu, tümörde, kostimulatör sinyal yokluğu, tümörle ilgili antijen kaybı, MHC antijen kaybı, tümör hücrelerinin inhibitör salgılaması ve tümör dokusundaki süpresör hücre varlığına bağlı zayıf immünojeniteye ya da tümörü infiltrate eden lenfositlerdeki defekte bağlı olarak spesifik uyarım yapılamamasına bağlıdır. Renal hücreli karsinomlu hastalarda elde edilen TIL'lerde, TCR zeta zinciri ve P56 tirozin kinaz aktivitesinde azalma olduğu, böylece T hücre sinyal iletiminde bozukluk olduğu tespit edilmiştir. Bu defektin periferik T lenfositlerinde gözlenememiş olması bunun tümörle veya mikroçevresi ile temas sonucu oluştuğunu düşündürmektedir. Son çalışmalarda tümör hücrelerine IL₂ geni yerleştirilerek T hücre aktivasyonunda alternatif mekanizma tümörün sekrete ettiği IL₂ ile uyarılmakta ve spesifik bellek yeteneği olan T lenfosit klonu geliştirilabilmektedir. Ayrıca IL₂'nin parakrin sağlanması ile sistemik yan ekilerinden korunulabilmektedir (25).

DONÖR LENFOSİTLERİ İLE ADOPTİF İMMÜNÖTERAPİ

Kemik iliği ve periferik kök hücre transplantasyonu sonrası graft rejeksiyonu ve özellikle graft versus host reaksiyonu olmak üzere iki komplikasyon ortaya çıkar. Graft versus host reaksiyonu önlemek üzere T hücre depleksiyonu yapıldığında bu hastalarda lösemi relapsının sık olduğu gözlenmiştir. Bu NK hücrelerinin azalması ile izah edilmeye çalışılmıştır. Kronik myeloid lösemide kemik iliği transplantasyonu sonrası relaps geliştiğinde donör lenfositlerinin verilmesiyle hastalığın gerilediği gösterilmiştir. Ancak bu tedavi ile akut graft versus host reaksiyonu gözlenmektedir (26).

Henüz deneysel olan bir model de transplantasyondan 21 gün sonra donör immün efektör hücreleri verildiğinde graft rejeksiyonu olmadığı, şiddetli akut graft versus host reaksiyonu gözlenmeden hastalık relapsının azaltılabileceği gösterilmiş olmasıdır (27).

VİRAL HASTALIKLARDA ADOPTİF İMMÜNÖTERAPİ

Virusa spesifik αβ+ T hücre reseptörü taşıyan T hücrelerinin seçilebilmesi ve in vitro çoğaltılabilmesi ile viral enfeksiyonlarda adoptif immünoterapi gündeme gelmiştir. İmmün sistemi yeterli kişilerde viral enfeksiyonlar kontrol altına alınır da latent virüsler persistan enfeksiyona neden olurlar. Bu hastalarda immün yetmezlik, (örneğin transplantasyon sonrası) geliştiğinde bunlar fatal enfeksiyona neden olurlar. Örneğin sitomegalovirus

(CMV) kemik iliği transplantasyonu sonrası pnömoneye neden olarak ölümlerin %20'sini oluşturur (28). Bu hastalara donörlerinden CD₈+ CMV spesifik T hücreleri in vitro çoğaltılarak verilmiş ve CMV enfeksiyonundan korunulduğu gösterilmiştir. Verilen spesifik T hücrelerinin 12 hafta sitotoksik aktivitelerini korudukları ve sınırlı süreli immün yetmezliği olan hastalarda CD₄+ T hücresi ve IL₂ verilmeden yeterli immünite sağlanabileceği gösterilmiştir. Ayrıca poliklonal CD₈+ T hücresi vermemekle alloreaktif reaksiyonlardan korunulmaktadır (29).

Toplumun %90'nını infekte eden Epstein Barr Virüsü (EBV) T hücre depleksiyonu yapılan transplantede ve in vivo anti T hücre antikoları ile T hücre yetmezliği gelişen alıcılarda süpresör T hücre fonksiyonu olmadığından lenfoproliferatif sendrom gelişimine neden olmaktadır. Bu hastalar EBV (+) donörlerinden alınan ışınlanmamış mononükleer hücreler verilince (1x10⁶ CD₃+ T hücresi/kg'a olarak verilir ve daha yüksek dozda graft versus host reaksiyonuna yol açabilir) gelişmiş olan lenfoproliferatif hastalığın gerilediği gösterilmiştir (30).

AIDS'te Adoptif İmmünoterapi

HIV-I enfeksiyonu uzun süre latent seyrederek ancak diğer latent virüslerden farklı olarak asemptomatik dönemde aktif virus replikasyonu vardır ve bu konağın immün sistemini harap ederek immün yetmezliğe yol açar. Latent dönemde enfeksiyon her ne kadar konak immün sistemi tarafından baskılanamıyorsa da CD₈+ sitotoksik T hücrelerinin viral replikasyonu kısmen önleyebildiği gösterilmiştir. Bundan esinlenerek hastaların poliklonal CD₈+ T lenfositleri toplanmış ve IL₂ ile in vitro çoğaltılarak geri verilmiş ancak virusa spesifik olmadığı için etki sağlanamamıştır. Daha sonra HIV-I spesifik (otolog) CD₈+ T lenfositleri in vitro çoğaltılıp verilmiştir. Ancak bu tedavi yaygın enfeksiyon olduğunda CD₄+ T hücrelerinin progresif olarak azalmasına yol açmıştır. Bu durumda verilen hücreleri gerektiğinde yok edecek yöntem aranmış ve bunlara intihar geni olan Herpes Simpleks Virus Timidin Kinaz geni yerleştirilerek bu zorluk aşılabilmektedir. Herpes Simpleks Virus Timidin Kinaz (HSK-TK) geni gansiklovir toksik metabolitine çeviren proteini sentezlemektedir. Böylece konak üzerinde etkisi olmayacak kadar az dozda gansiklovir verildiğinde bu hücreler yok edilebilmektedir.

AIDS'li hastalarda T helper yetersiz olduğu için verilen hücrelerin yaşamını ve proliferasyonunu sağlayan IL₂ sentezlenememektedir. IL₂ eksojen verilebilir ancak bu hem uzun dönemde pratik değildir, hem de yan etkileri fazladır. Bu durumda verilen sitotoksik lenfositlere gen yerleştirilerek otokrin büyümenin sağlanması yoluna gidilmiştir ve bunun için;

1. Verilen hücrelerin IL₂ reseptörleri aktive olan CD₈ T lenfositlerden salgılanan büyüme faktörüne, örneğin GM-CSF'ya duyarlı hale getirmek,

2. Verilen hücrelere antijen ile stimule olduklarında transkripte olacak IL₂ geni yerleştirmek yoluna gidilmiştir.

AIDS'te adoptif immünoterapiyi engelleyen diğer bir faktör HIV-I'ün epitoplalarının hızla mutasyona uğramasıdır. Bu durumda spesifik T lenfositini, HIV-I proteinlerinin değişik epitoplara karşı çok hedefli yaparak ya

da proteinin fonksiyonu için mutlak gerekli olan mutasyona uğramayacak epitoplara tespit ederek, buna spesifik CD₈⁺ T lenfositini elde ederek etkili adoptif immunoterapi sağlanabilir (31).

Sonuç olarak günümüzde metastatik solid tümör tedavisinde kullanılan adoptif immunoterapi ile özellikle malign melanoma ve renal hücreli karsinoma tedavisinde başarılı sonuçlar alınmıştır. Ancak IL₂'nin sistemik yan etkilerinin fazla olması, LAK hücrelerinin tümöre spesifik olmaması ve tümör hücresinin immun denetimden kaçması nedenleri ile başarı istenilen düzeyde olamamıştır. Sistemik yan etkileri daha az olan sitokinlerin kullanımı, verilen hücrelere veya tümör hücrelerine IL₂ geni yerleştirilmesi ve böylece lokal IL₂ salınımı ile sistemik yan etkiler azaltılabilecektir. Tümörün immun sistemden kaçış mekanizmalarının tesbiti ve genetik yaklaşımla düzeltilmesi ile tümöre spesifik immunoterapi gerçekleştirilebilecektir. Ayrıca kemoterapi protokolleri ile birleştirilerek daha etkin tedavi sağlanabilecek, özellikle p glikoproteine bağlı ilaç rezistansı kırılabilir. Üstteki zorluklar aşılabildiğinde adoptif immunoterapi CMV, EBV ve HIV gibi latent virusların tedavisinde de primer tedavi yaklaşımları arasına girebilecektir.

KAYNAKLAR

- Oldham RK, Smalley RU. Immunotherapy: The old and the new. *J Biol Response Mod* 1984; 2:1-37.
- Abbas AK, Lichtman, Poper J. *Si celular and molecular immunology*. Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo: WB Saunders Company, 1995.
- Semczato G. Lymphokine activated killer cells: A new approach to immunotherapy of cancer. *Leukemia* 1990; 4(2):71-8.
- Herberman RB. Lymphokine-Activated Killer Cell Activity, *Immunol Today* 1987; 18:178-80.
- Ciccore E, Moretto A, Moretto L. Spesifik functions of NK cells. *Imm Lett* 1992; 31:99-104.
- Robertson MJ, Ritz J. Biology and clinical relevance of Human Natural killer cells. *Blood* 1990; 76:2421-38.
- Rosenberg SA, Lotze MT, Muul LM, Leitman S, Chang AE, Ettinghausen SE, et al. Observations on the systemic administration of autologous lymphokine-activated killer cells and recombinant interleukin-2 to patients with metastatic cancer. *N Eng J Med* 1985; 313:1485-92.
- Kolitz JE, Mertelsmann R. The immunotherapy of human cancer with interleukin 2: Present status and future directions. *Cancer Investigation* 1991; 9(5):529-42.
- Thompson JA, Lee DJ, Lindgen CG, Benz LA, Collins C, Levitt D, et al. Influence of dose and duration of infusion of interleukin 2 on toxicity and immunomodulation. *J Clin Oncol* 1988; 6:669-78.
- Legha SS, Gianon MA, Ploger C, Eton OE, Papadopoulos NEJ. *Cancer* 1996; 77(1):89-97.
- Low TM, Motzer JR, Mazumdar M, Sell KW, Walther P, et al. Phase III randomized. Trial of interleukin-2 with or without lymphokine activated killer cells in the treatment of patients with renal cell carcinoma. *Cancer* 1995; 76(5):824-32.
- Moretta L, Ciccone E, Mingori MC, Biassoni R, Moretta A. Human natural killer cells: Origin, clonality, specificity and receptors. *Adv Immunol* 1994; 55:341-81.
- Hill ADK, Redmond HP, Croke DT, Grace PA, Bouchier Hays D. Cytokines in tumor therapy. *Br J Surg* 1992; 79:990-7.
- Atzopodien J, Kirchner H, de Mulder P, Bodenstein H, Oliver T, Palmer PA, et al. Subcutaneous recombinant interleukin-2 and alpha-interferon in patients with advanced renal cell carcinoma: results of a multicenter phase II study. *Cancer Biother* 1993; 8:289-300.
- Bosman JA, Fisher SG, Kefer C, Fisher RI, Ellis TM. A phase I trial of continuous infusion interleukin-4 alone and following interleukin-2 in cancer patients. *Ann Oncol* 1994; 5:447-52.
- Böhm M, Möller P, Kolbfeiseh U, Worm M, Chornetzki BM, Schadendorf D. Lysis of allogeneic and autologous melanoma cells by IL-7 induced lymphokine-activated killer cells. *Br J Cancer* 1994; 70:54-9.
- Spagnoli GC, Juretic A, Schulz-Thater E, Dellahona P, Filgueira L, Horig H, et al. On the relative roles of interleukin-2 and interleukin-10 in the generation of lymphokine-activated killer cell activity. *Cell Immunol* 1993; 46:391-405.
- Birttenden J, Heys SD, Ross J, Eremin O. Natural Killer Cells and Cancer 1996; 77(7):1226-43.
- Mertens WC, Bramwell VH, Banerjee D, Gwardy-Srithor F, Mutter N, et al. Sustained oral indomethacin and ranitidine with intermittent continuous infusion interleukin-2 advanced renal cell carcinoma. *Cancer Biother* 1993; 8(3):229-33.
- Baxevanis CN, Dedoussis GUZ, papadopoulos NG, Missitzis I, Beroukos C, et al. Enhanced human lymphokine-activated killer cell function after brief exposure to granulocyte-macrophage-colony stimulating factor. *Cancer* 1995; 76(7):1253-61.
- Ades EW, Mc Kenie CR, Wright S, Peacocke N, Pontazis C, Lockhart WL. Chemotherapy subsequent in recombinant interleukin-2 immunotherapy: Protocol for enhanced tumoricidal activity. *Immun Cell Growth Regul* 1987; 6:260-8.
- Savaş B, Cole SP, Akoğlu TP, Pross HF. P-glycoprotein mediated multidrug resistance and cytotoxic effector cells. *Nat Immun* 1992; 11:177-92.
- Savaş B, Akoğlu T, Pross H, Çok ilaca dirençli küçük hücreli akciğer kaserinde immun işlemci hücrelere duyarlılık. *Türk Onkoloji Dergisi* 1995; 10(4):10-9.
- Kurric JK, Kraden BL. Adoptive immunotherapy with recombinant interleukin-2, LAK and TIL, *Allergol et Immunopathol* 1991; 19(5):209-14.
- Zier K, Gansbacher B, Salvadori S. Preventing abnormalities in signal transduction of T cells in cancer: the promise of cytokine gene therapy. *Immunol Today* 1996; 17(1):39-45.
- Herve P, Tiberghien P, Cahn YJ. Prevention and treatment of acute GVHD. *Turkish Journal of Haematol* 1996; 14(2):25-31.
- Johnson BD, Trivitt RC. Delayed infusion of immunocompetent donor cells after bone marrow transplantation breaks graft-versus-host tolerance and allows for persistent anti-leukemic reactivity without severe GVHD. *Blood* 1995; 85:3302-12.
- Zaia JA. Cytomegalovirus infection. In: Forman SJ, Blume KG, Thomas ED, ed. *Bone marrow transplantation*. Cambridge MA Black Well Scie 1994: 376-403.
- Li CR, Greanberg PD, Gilbert MJ, Goodrich JM, Riddel JR. Recovery of HLA-restricted cytomegalovirus (CMV) specific T-cell responses after allogeneic bone marrow transplant: Correlation with CMV disease and affect of ganciclovir prophylaxis. *Blood* 1994; 83:1971-79.
- Papadopoulos EB, Ladanyi M, Emanuel D, Mackinnon S, Boulad F, Garabasi MH, et al. Infusions of donor leukocytes to treat Epstein-Barr virus associated lymphoproliferative disorders after allogeneic bone marrow transplantation. *New Engl J Med* 1994; 330:1185-91.
- Riddel SR, Greenberg PO. Principles for adoptive T cell therapy of human viral diseases. *Annu Rev Immunol* 1995; 13:345-86.