

İmmün Sistemin Baskılanması

Yard.Doç.Dr. Ümit ÖLMEZ*

İmmün sistemin baskılanması (immünosupresyon); özellikle greft atılımı, otoimmünite ve allerji tedavisi ile ilgilidir (28).

Klinikte, immünosupresyonun, sadece sıralı bir antijen grubunu (örneğin organ transplant antijenleri gibi) baskılanması istenir ama bugünkü tedavide kullanılan immünosupresyon antijene spesifik değildir. Lenfoid dokuların cerrahi yolla çıkarılması (splenektomi), torasik kanalın boşaltılması veya lökofere/, fiziksel (ışınlama), kimyasal (ilaçlar), biyolojik (antikorlar) vasıtalarla immünosupresyon yapılabilir (6,28) (Tablo 1).

Sitotoksik Ajanlar

Sitotoksik ajanlar; siklofosfamid, klorambusil, azatioprin, metotreksat, hücre replikasyonunu engeller ve özellikle bölünen hücreleri öldürürler (28).

Siklofosfamid ve klorambusil, bölünen ve istenmeyen hücrelerde, DNA'yı alkile eder ve hücre bölünmesinin mitotik fazı sırasında hücre ölümüne yol açarlar.

Azatioprin; bir pürin analogu, metotreksat; folik asit analogudur. Tedavi sırasında özellikle S fazındaki (DNA sentezi) hücreleri öldürürler.

Yukarda sözü edilen ve diğer sitotoksik ajanları esas kullanım yerleri malign hücrelerin öldürülmesidir. Bunun yanında kısaca değineceğimiz başka amaçlarla da kullanılmaktadırlar (28).

— Sitotoksik ajanlar; hem humoral, hem sellüler immüniteyi baskırlar. Çünkü, antijene cevap veren B veya T hücreleri bölünmek için stimüle olurlar, sitotoksik maddeler de cevap veren

Tablo 1. İmmünosupresyon Vasıtaları (6,28)

- Cerrahi yolla lenfoid dokuların çıkarılması;**
 - Splenektomi.
 - Torasik kanalın boşaltılması,
 - Lökoferez,
- Fiziksel ajanlar**
 - İyonizan radyasyon,
- Kimyasal ajanlar;**
 - A) **Sitotoksik ilaçlar:** Siklofosfamid
Klorambusil
Azatioprin
Metotreksat v.d.
 - B) (jiukorkartikoidler.
 - C) Siklosporin.
- Biyolojik ajanlar;**
 - A) **Antilenfosit antikorlar;** Monoklonal antik, -dar anti-T1 antikoru
anti-Tt antikoru
anti-Tg Antikoru
 - B) M11/Vya karşı antikorlar.
 - C) IL-2 reseptör antikorları,
 - D) Antidiyotipik antikorlar
- Canlı ajanlar;**
 - BCG

lenfositleri öldürürler. Muhtemelen immünosupresyonun bu mekanizma ile ilgili olarak yapılan araştırmalar, bu mekanizmanın önemini göstermektedir.

— Bu ilaçlar, organ transplant um., kolaylaştırmak için yapılan immünosupresif tedavinin önemli bir parçasıdır.

— Özellikle siklofosfamid, Wegener granülomatozisi, poliarteritis nodoza ve diğer vaskülitlerin tedavisinde kullanılır. Sitotoksik ilaçların romatoid artrit (RA) veya sistemik lupus eritematozus (SLE) tedavisinde kullanımı daha seyrekdir. SLE'nin renal tutulumunda kullanılarak

*Ankara Üniv. Tıp Fak- İmmünoloji Bilim Dalı

böbrek yetmezliğinden ölümlerin azaltılmasında rol oynar (21).

Siklofosfamidc bağlı immünosupresyon, infeksiyon riskinde artış, alopesi, gonadal disgenezis, hemorajik sistit ve kanser riskinde artışla beraberdir. Azatioprin, klorambusil ve metotreksat'm daha az yan etkisi olmasına rağmen bunlar da toksiktir. 1980'lerde metolreksat, oloimmünitenin tedavisinde kullanılmaya başlandı. Onkogen potansiyeli az olmakla birlikte hepatotoksik etkisi önemlidir (2,18).

Glukortikoidler

Glukortikoidler, klinikte; immünosupressil" ve antünflamatuvar etkileri nedeniyle kullanılırlar. Rutin uygulamada, greft atılımı, şiddetli aslım ve oloimmünitede kullanılırlar (2,22,18,27,28).

Kortikosteroidlerin bazı hayvan türlerinde, lenfoid dokuların involüsyonuna sebep olarak, lenf bezleri, dalak ve timusun atrofisine yol açtığı, lenfositopeni yaptığı çoktandır bilinmektedir (20). Lenfositlerin ölümüne yol açarlar (15). İnsanda da glukokortikoid verilince lenfositopeni olur ama bu durum lenfositolizis sonucu değildir, çünkü insan lenfositleri, kedi, fare ve tavşan lenfositlerine göre, kortikosteroidlerin bu etkisine daha dirençlidir (7). Glukokortikoidlerin yaptığı lenfositopeni, lüm lenfosit subgruplarını içerir, fakat T lenfositleri, B lenfositlerinden daha fazla etkilenir (14). Sebebi de B hücrelerinin kortizolü, T hücrelerinden daha hızlı metabolize etmesidir (23). Total T hücre popülasyonunda da IgM ve IgG için Fc reseptörleri olan T lenfositleri, IgG için Fc reseptörleri olan T hücrelerinden daha fazla azalır (11). Bu azalma, intravasküler dolaşan lenfositlerin, ekstravasküler, özellikle kemik iliğinde dolaşan lenfositlere karışması ile olur. Bu dağılım değişikliği, glukokortikoidlerin, lenfosit yüzeyindeki etkilerinden dolayı meydana gelir (11).

Glukokortikoidlerin, humoral immüniteye etkileri, çok açık değildir. İnsanlarda 5 günlük yüksek doz metilprednizolon verilmesini takiben serum immünglobülinleri düşer (5). Fakat bir antijene karşı spesifik antikor cevabında, kesin bir etkisi olup olmadığı bilinmiyor. Bazı durumlarda spesifik antikor cevabı baskılanır ama bu genellikle primer cevapla olur (16).

Glukokortikoidlerle antikor yapımında azalmanın muhtemel sebepleri:

— B lenfositleri ekstravasküler dolaşan lenfosit havuzuna karışırlar (15).

— Antijen depo yerlerine monosit ve makrofajların girişini azaltarak ve bu hücrelerin bazı fonksiyonlarını inhibe ederler (25).

Böylece humoral immün cevap için gerekli olan antijenin işlenmesi engellenir (10).

— Direkt olarak B hücrelerinde immünglobülin biyosentezini idare edip etmediği bilinmiyor (11).

Glukokortikoidlerin, deride gecikmiş aşırı duyarlılık, hücrel immün cevabın lokal belirtilerini engellediği iyi bilinen bir klinik olaydır (16). Kortikosteroidler, hücrel immün cevapla polent bir inhibitördür ve bu özellikleri, organ nakli alıcılarında, değerli bir immünosupressif ajan olarak kullanılmalarını sağlar (16).

Effektör lenfositlerin birçok fonksiyonların etkilenmez, T lenfositlerin fonksiyonlarından bazı değişiklikler, dolaşan lenfositlerin dağılımındaki değişikliğe bağlı olabilir (15).

Hücrel immünitedeki baskılanma;

— Dolaşan monosit ve makrofajların sayısının azalması ve bunların immünolojik reaksiyon potansiyeli olan yerlere girebilmelerinin engellenmesi ile olur (1,13),

— Makrofajların, aktive T lenfositlerinden salınan solubl ürünlere (lenfokinler) cevabı depresse olur (15),

— Çeşitli mitojenlere karşı lenfosit blastojenik cevabı baskılanır (24) ve böylece T hücresi aracılığı ile oluşan sitotoksik reaksiyonlar (29) ve T hücrelerinden interlökin-2 (IL-2) yapımı inhibe olur (11).

Kortikosteroidlerin, anormal immün cevap ürünleri üzerinde de etkileri vardır. Örneğin; bu ilaçlar immün komplekslerin vasküler bazal membrandan geçmesini engeller (17), hassaslaşmış eritrositlerin immün klirensini azaltırlar (3).

Özet olarak, kortikosteroidler, antünflamatuvar özellikleri nedeniyle, saf inflamatuvar hastalıklarda etkilidirler. İmmünolojik mekanizmalarla meydana gelen hastalıklarda, antünflamatuvar ve immünosupressif etkisinden dolayı kullanılırlar, fakat insanlardaki immünolojik haslahklardaki

kısmi (erapöük etkileri henüz kesinlik kazanmamıştır (15).

Uzun süre yüksek doz. kortikosteroid alanlarda infeksiyon tehlikesi artar. Bu tehlike glukokortikoidlerin immün sistemden çok lökositler üzerindeki etkilerinden kaynaklanır (12). Bazen bu iki etkiyi ayırmak zordur. Örneğin, otoimmün trombositopenide bu ilaçların faydası immünosupresyon değildir. Antikorla kaplı trombositlerin klirensini, muhtemelen otoantikorların trombositlere bağlanmasını azaltır (28).

Bu ilaçları kullanırken, infeksiyona hassasiyet dışında, osteopeni, kemik kırıkları, diabetes, katarakt gelişimi gibi yan etkiler de görülebilir (27,28).

Siklosporin

Yeni bir immünosupressif ajan olan siklosporin, toprak mantarlarından elde edilen bir polipeptiddir (28).

Bu ilaç, humoral ve sellüler immüniteye, T hücre yardımını bloke eder. IL-2 yapımını baskılar. Antijene spesifik supressor T hücrelerinin aktivasyonunu engellemez, böylece gantijene spesifik tolerans gelişmesine yardım eder (9,6,28,18,2).

En sık kullanım yeri, solid organ transplantasyonları, graft-versus-host hastalığıdır. Otoimmün hastalıkların tedavisinde kullanımı, deneme döneminde dir.

Siklosporinin yan etkileri oldukça fazladır. Özellikle böbrek toksisitesi, karaciğer toksisitesi önemlidir. Bu ilacın kullanımı B hücre lenfomasında artışla ilişkilidir. Fakat bu yan etkiye sebep olan diğer faktörler bilinmemektedir. Bazı B hücre lenfomalarında immünosupressif tedavinin kesilmesi ile tümörde gerileme görülmüştür (28).

Antilenfosit Antikorlar

Diğer hücreleri etkilemeden, selektif olarak lenfosit fonksiyonunu inhibe etmek düşüncesiyle, insan lenfositlerine veya timositlere karşı antiserumlar, hayvanlarda üretildi. 30 yıldan fazla bir zamandı, bu antiscrumlardan elde edilen immünglobülinler, özellikle organ greftlerinde alıcıları tedavide kullanıldı. Antitimosit globülinlerin, lenfositleri azalttığı ve immünosupresyon yaptığı gösterilmiştir (28,4).

Monoklonal antikorların gelişmesiyle, lenfositlere karşı antikorlar kullanılmaya başlandı. Monok-

lonal antikorlar; yeni lenfosit antijenlerini ve lenfosit subpopulasyonlarını tespit etmede ve onların in vivo selektifazaltılmasında rol oynarlar (8,19).

Bütün insan T hücreleri, T₃ (CD₃) yüzey antijenine sahiptir. Fakat T₃ karşı monoklonal antikorlar allogreft atılımının tedavisinde sınırlı bir başarı ile kullanıldı (26).

Kullanımı kısıtlayan sebepler (28):

— T₃ karşı fare antikoruna, immünojeniktir. Konakçının antikora cevabı etkinliği azaltılmaktadır,

— T₃'e karşı kullanılan antikorun flaşing, hipotansiyon gibi sistemik yan etkileri vardır. Birçok T hücrelerinin ani ölümü ile açıklanabilirse de, diğer bir düşünceye göre; T₃'c karşı olan antikorun, T hücrelerine mitojenik etkili olduğu, sistemik cevapların T hücre aktivasyonunu gösterdiği, interferon, IL-2 ve diğer sistemik etkileri olan hücre faktörlerinin sentez ve serbestleştirilmesine yol açtığı sanılmaktadır (28),

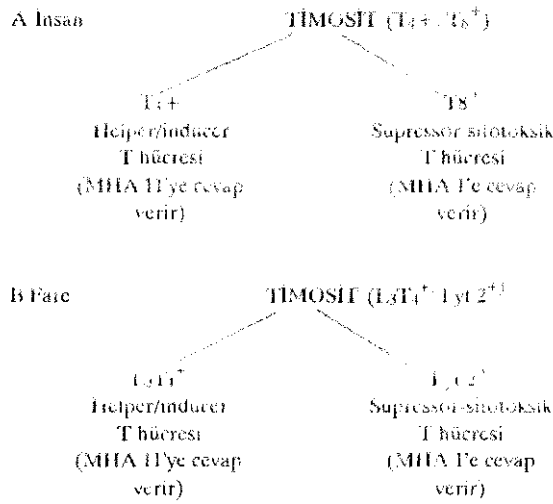
— Kemik iliğini nakli sonrası, graft-versus-host hastalığı olan iki hasta T₃'e karşı monoklonal antikor ile tedavi edilmiş, fakat Epstein-Barr virusu ile infekte yaygın ve fatal B hücre proliferasyonu olmuştur,

— T₃ antikoruna immünosupressif olmasına rağmen, greftlere tolerans oluşturmaz, bu yüzden kullanımı, greft atılımında kısa süreli inhibisyonu sağlamakla sınırlıdır.

T₄ (CD₄) ve T_s (CD₈) yüzey antijenlerine karşı kullanılan monoklonal antikorlar ile T hücreleri, iki alt gruba ayrılırlar. Bu iki subgrup, antijeni, farklı majör doku uygunluk antijenleri (majör histocompatibility antigens) (MHA) ile tanırlar ve fonksiyonları farklıdır (Şekil 1).

T₄'ü taşıyan hücreler, antijeni, class II majör doku uygunluk antijenleri (MHA II) vasıtası ile tanırlar. T₄⁺ hücreler, B hücrelerinin aktivasyonuna yardım eder ve hücrel immünitenin sağlanmasında önemli rol oynarlar. Bu yüzden T₄⁺ hücreye helper/inducer (yardımcı) T adı verilir. In vitro T₄'e karşı elde edilen antikorlar, T₄⁺ hücrelerinin, antijen sunan hücrelere cevabını önlerler. Antijen sunan hücrenin olmadığı zamanlarda bile, antikor direkt olarak T hücre fonksiyonunu önler.

T₈⁺ hücreleri, antijeni, class I majör doku uygunluk antijenleri (MHA I) ile ilgili olarak tanırlar. T_s hücreleri, birçok sitotoksik T hücrelerinin kaynağıdır ve çabuk bir immün



Şekil 1. Fonksiyonel T hücre subgruplarını ayıran, T lenfosit diferansiyasyon antijenleri. A) İnsanda, B) Farede (28).

baskılandığı sağlarlar. Bu yüzden T_S^+ hücreleri, supressor/sitotoksik (baskılayıcı) T adını alırlar. İn vilro T_S^+ 'e karşı oluşan antikorlar, T_H^+ hücrelerinin antijen sunan hücrelere cevabını önlerler.

İnsanlarda, T_H^+ ve T_S^+ 'e karşı antikorlarla yapılan deneyler azdır. Fakat maymunlarda, T_H^+ hücrelerine karşı antikorlar, renal allogrefti ömrünü uzatmak için kullanılmıştır, ama greftin atılımına engel olamamıştır.

Farelerdeki T lenfositleri, insandaki T_H^+ ve T_H^+ 'e yapı ve fonksiyon bakımından benzeyen yüzey antijenleri taşırlar. 1. un homologu, $L3T4$, Ih in homologu $Lyt2$ olarak adlandırılır.

Bu hücrelere karşı monoklonal antikor çalışmaları, insanlardakine benzer. Farelerde, $L3T4$ 'e karşı sıçan Ig2b monoklonal antikoru kullanılarak, $L3T4^+$ hücreleri, hızla kan, lenf bezleri, dalak ve Peyer plaklarından temizlenmiştir. Humoral immün sistemin önemli ölçüde baskılandığı, hücresel immünitenin de inhibe olduğu, greftin ömrünün uzadığı gözlenmiştir. Tedavi kesilince $L3T4$ hücreler normale dönmüşlerdir (28).

İlginç olan bir nokta; bazı tümörleri spontan öldüren bir lenfosit alt grubu olan tabii öldürücü hücrelerin (natural killer, NK), 1 aylık $L3T4$ 'e karşı antikor tedavisi ile değişikliğe uğramamasıdır (28).

Anti- $L3T4$ tedavisi farelerde otoimmün hastalıkların tedavisinde de kullanılmıştır. NZB/"NZW farelerinde, spontan gelişen SIE'ye benzer hastalık tablosunda, anti-DNA antikorları, immün kompleks glomerulonefriti geliştirir. Woisy'ye göre, anti- $L3T4$ 'ün haftalık injeksiyonları ile $L3T4^+$ hücrelerinde azalma olur ve otoimmünite önlenir (31). Hastalığın başında yapılan bu tedavi ile ilerlemenin durduğu ve oluşmuş hastalık semptomlarının gerilediği, anti-DNA antikorları ve böbrek hasarını düzeldiği, yaşam küresini u/adığı gösterilmiştir (28,31).

Yine farelerde, myelin basic protein ile immünizasyonla gelişen eksperimental alerjik ansefalomyelit'de ve kollajenle oluşturulan artrit'de tedavide anti- $L3T4$ etkili bulunmuştur (30).

Bu çalışmalar gösteriyor ki, T_H^+ karşı kullanılan monoklonal antikorlar, insanda da otoimmüniteyi baskılayabilir, fakat tedavi şiddetli bir immün baskılamaya yol açmaktadır (28). Esas amaç, T_H^+ antijenine karşı monoklonal antikorlar ile otoimmünite ve normal immünitenin baskılanabilmesi, ama, T_H^+ hücrelerinin sayısının azaltılmamasıdır. Bu amaçla, in vilro T hücre cevabını bloke eden fakat öldürmeyen T_H^+ karşı monoklonal antikor kullanılabilir. Aynı amaçla in vivo:

- Hedef hücrelerini (T_H^+) öldürmede etkisiz olan monoklonal antikor kullanmak,
- Antikorum F_2 parçası, monoklonal fagosit sistem tarafından tanınmayı sağlayıp, komplemanı aktive ettiğinden, F_2 parçası olmayan antikor kullanmak,
- İmmünglobülinin F_2 parçasının değiştirilerek, fagosit sisteminin F_2 reseptörleri ile tanınmasını önlemek, gibi yöntemlerden biriyle hedef hücrelerin azalması önlenebilirse o zaman T hücresinin yardımı engellenebilir (28).

Otoimmünitenin bu metodlardan biriyle inhibe edilmesi, infeksiyon veya diğer komplikasyonlarda hızla normale dönebilirse gibi bir avantaja sahiptir.

MHA'ya Karşı Antikorlar

Fare $L3T4$ hücreleri de insan T hücreleri gibi, antijenin MHA ile yardımıyla tanınmasıyla aktive edilirler. Bu aktivasyonun, monoklonal antikorlar veya MHA II'ye karşı antiserunlarla engellenir. Farede MHA II'ye karşı monoklonal antikorlar,

hem normal, hem oloimmüniteyi bloke eder. Ayrıca uzun süreli hücrel immünite baskılanır, immünolojik tolerans gelişir. Fakat bu tedavi organ greftlerine uzun süreli tolerans oluşturmada henüz başarılı değildir. Bu konudaki çalışmalar devam etmektedir (28).

M H A H'ye karşı monoklonal antikorlar, NZB/NZ W farelerinde otoimmünitenin tedavisinde başarı ile kullanılmaktadır.

M H A II sadece olgun B hücrelerinde değil, aynı zamanda monosit, makrofajlar, dendritik hücreler, Langerhans hücreleri Kupfer hücreleri epidermal hücreler ve insanlarda aktive T hücrelerinde de bulunur. M H A H'nin bu geniş spektrumu, M H A II antikorlarının klinik kullanımını tehlikeye sokmaktadır. Primatlarda M H A II vasküler epitelde de bulunur, bu yüzden antikor kullanımı ile trombotik komplikasyonlar olur. Avrupa'da otoimmün hastalıkların tedavisinde plasental serumlar kullanılmaya başlanmıştır çünkü bu serumlarda M H A II'ye karşı antikorlar vardır ve trombotik komplikasyonlara şimdive kadar rastlanmamıştır (28).

T hücresi ile meydana getirilen, immünitenin baskılanmasında diğer bir yaklaşım; aktive T hücrelerinde bulunan antijenlere karşı monoklonal antikor kullanarak, selektif olarak antijene cevap veren hücreleri öldürmektir. Buna örnek olarak istihaleteki hücrelerde çok az miktarda olan II-2 reseptörü (Tac antijen, (1)2.5) alınabilir. Aktive T lenfositlerinde IL-2 reseptörleri için. rRNA transkripsiyonu artar, sonuçta hücre yüzeyinde reseptör yoğunluğu fazlalaşır. T hücreleri aktive olduğunda IL-2'nin bizzat kendisi de bu reseptörleri artırır. II-2 reseptörüne karşı antikorlar, organ greftlerinin alıcılarında kullanılmıştır. Greftin ömrünün uzadığı görülmüştür (28),

Oloimmünitenin tedavisindeki diğer bir yaklaşım; otuantikorlar üzerinde özgül antijenik bölgeler (idyotipler) tespit etmektir. Bu idyotiplere karşı monoklonal antikorlar ile otoantikorlar ve onları yapan hücrelerin azaltılması sağlanabilir.

Anti-idyotipik antikorların tek başına veya diğer tedavilerle birlikte kullanılması ile otoantikorların yapımı engellenebilir. Bu sonuç da otoimmün hastalıkların tedavisinde önemli bir adımdır (28).

KAYNAKLAR

1. Allison Smith MR, and Wood WB: Studies on the pathogenesis of acute inflammation. II. The action of cortisone in inflammatory response to thermal injury. J. Exp. Med., 1955, 102:669-76.
2. Arnold M. Schrieber L and Brooks P: Immunosuppressive drugs and corticosteroids in the treatment of rheumatoid arthritis. Drugs. 1988. 36: 340-63.
3. Atkinson JP and Frank MM: Cortisone inhibition of complement independent erythrocyte clearance. Blood, 1974, 44: 629-37.
4. Auchincloss H and Sachs DIP Transplantation and graft rejection. In: Fundamental Immunology, edited by Paul W, Raven Press Ltd. New York 1989, 904-5.
5. Butler WT and Rossen RD: Effect of corticosteroids on immunity in man. I. Decreased serum IgG concentration caused by 3 or 5 days of high doses of methylprednisolone. J. Clin. Invest. 1973. 52:2629-40.
6. Castles JJ: Glucocorticoids. In: Arthritis and allied conditions, edited by Mc Carty. DJ. Ixa and Febiger, Philadelphia. 1985, 513-24.
7. Claman UN: Corticosteroids and lymphoid cells. N Engl. J. Med. 1972, 287: 388-97.
8. Cobbold SP, et al: Therapy with monoclonal antibodies by elimination of T cell subsets in vivo. Nature, 1984. 312: 548-551.
9. Cohen DJ, et al: Cyclosporin: A new immunosuppressive agent for organ transplantation. Ann. Intern. Med. 1984, 101: 667-82.
10. Craddock CG. Winkelstein A and Matsuyuki Y: The immune response to foreign red blood cells and the participation of short-lived lymphocytes. J. Exp. Med, 1967, 115: 1149-72.
11. Cupps TR and Fauci AS: Corticosteroid-mediated immunoregulation in man. Immunol. Rev. 1982, 65:133-55.
12. Dale DC and Petersdorf RG: Corticosteroids and infectious diseases. Med. Clin North Am, 1983, 57:1277-87.
13. Fauci AS and Dale DC: The effect of in vivo hydrocortisone on subpopulations of human lymphocytes. J Clin. Invest. 1974, 53:240-6.
14. Fauci AS and Dale DC: Alternate-day prednisone therapy and human lymphocyte subpopulations. J. Clin. Invest. 1975. 55:22-32.
15. Fauci AS. Dale DC and Balow JE: Glucocorticoid therapy- Mechanisms of action and clinical considerations. Ann. Intern. Med 1976, 84: 304-15.
16. Gabrielsen AF and Good RA: Chemical suppression of adaptive immunity. Adv. Immunol 1967. 6: 91-229.

17. Germuth FG, Valdes AI and Senterfit LB: A unique influence of cortisone on transit of specific macromolecules across vascular walls in immune complex disease. *Johns Hopkins Med.* 1968, 122: 137-53.
18. Herrmann DJ and Bicker U: Drugs in autoimmune diseases. *Klinische-Wochenschrift.* 1990, 68: 15-25.
19. Ileyworth M: Clinical experience with antilymphocyte serum. *Immunol. Rev.* 1982, 65: 79-97.
20. Ingle DJ: Atrophy of the thymus in normal and hypophysectomized rats following the administration of cortin. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1938, 38: 443-4.
21. Jesus EA, 'Fatal N: Practical use of immunosuppressive drugs in autoimmune rheumatic diseases. *Crit Care Med.* 1990, 18: 132-7.
22. Kimberly RP: Corticosteroids and anti-inflammatory drugs. *Rheum Dis.Clin. North Am.* 1988, 14: 203-21.
23. Klein A, et al: A difference between human B and T cells regarding their capacity to metabolize Cortisol, *J.Steroid Biochem*, 1980, 13:517-20.
24. Parillo JO and Fauci AS: Mechanisms of glucocorticoid action on immune processes. *Annu. Rev.Pharmacol. Toxicol.*, 1979, 19:179-201.
25. Rinehart JJ et al: Effects of corticosteroids on human monocyte function. *J.Clin. Invest.* 1974, 54: 1337-43.
26. Russell PS, et al: Monoclonal antibodies for the diagnosis and treatment of transplant rejection. *Annu. Rev.Med.*, 1984,35: 63-81.
27. Schlicmer RP: The mechanisms of antiinflammatory steroid action in allergic disease. *Annu. Rev. Toxicol.* 1985, 25: 381-12.
28. Seaman WE: Immunomodulation. In: *Basic and Clinical Immunology*, edited by Stiles, D, Stobo, J.Appleton and Unge, California, 1987, 232-7.
29. Stavy I . Cohen IR and Feldman M: The effect of hydrocortisone on lymphocyte-mediated cytotoxicity. *Cell. Immunol.* 1973, 7: 302-12.
30. Waldor MK, et al: Reversal of experimental allergic encephalomyelitis with monoclonal antibody to T-cell subset marker. *Science*, 1985, 227: 415-7.
31. Wofsy D, Seaman WE: Successful treatment of autoimmunity in NZB/NZW F1 mice with monoclonal antibody to L3T4, *J.Exp. Med.* 1985, 161: 378-91.