مجله دانشکده پزشکی ــ دانشگاه ملی ایران
سال سوم ــ شماره سوم صفحه ۲۳۰ ــ ۲۳۵

عامل ترابرد واستفاده درمانی از آن *

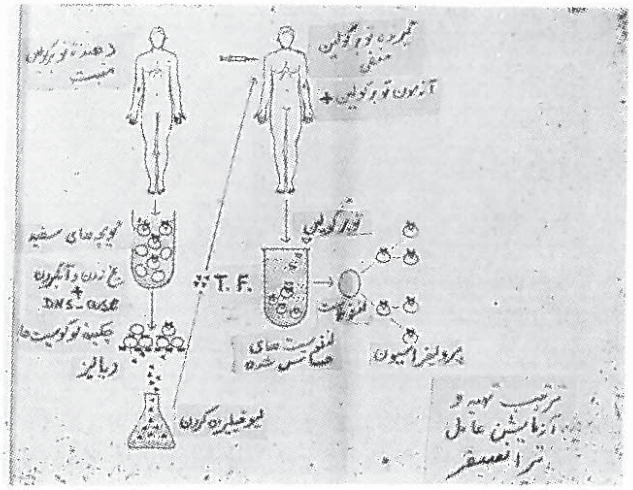
(Transfer Factor and Its Therapeutic Use)

ترجمه : دکتر میرهادی مرتضوی ** دکتر ابوالقاسم‌بنی‌هاشمی ***

« از نویسندگان مقاله ایمنی درمانی سرطان » که درشماره‌پنجم سال دوم مجله دانشکده پزشکی دانشگاه ملی ایران صفحه ۳۴۱ــ ۳۴۹ چاپ شده است ، ترجمه مقاله‌ای تحت عنوان فاکتورترانفسر واستفاده درمانی ازآن‌که درشماره ۱۰۴ دوره ۴۳ مورخ ۲۶ اکتبر ۱۹۷۴ مجله هفتگی طب سویس Schweizerische Medizinische Wochenschrift Journal Suiss de Medecine بوسیله Dr. M. Rosenthal از بخش رماتولوژی‌بیمارستان‌دانشگاه‌بال منتشر شده است به‌دفتر مجله رسید . هیئت تحریریه مجله نظر به‌اهمیت مقاله که در واقع دنباله مطالب ایمنی درمانی است ضمن‌اظهار تشکر از همکاری مترجمین تصمیم به درج آن گرفت . امید است کلیه همکاران ارجمند ومحقق ما درصورتیکه ضمن مطالعه مجلات‌پزشکی بین‌المللی به‌مقالات جالب و مهمی برمیخورند که اطلاع ازآن برای سایر همکاران خود ضرورت دارد اقدام به‌ترجمه آن به‌فارسی‌نموده وهمراه بااصل مقاله به‌دفتر تحریریه مجله دانشکده پزشکی دانشگاه ملی ارسال دارند .

بدیهی است انتشار ترجمه مقالات ارزنده همکاران پزشکی‌در سایر نقاط دنیا میتواند برای اطباء و دانشجویان جوان‌ما جهت آشنائی باکار سایرین وآنچه دردنیای پیشرفته علم پزشکی‌میگذرد وسیله مفید وسریعی درانتقال معلومات باشد .

مقدمه : عامل ترانسفر یکی از جالب‌ترین ومهمترین پدیده‌های ایمنی است . جهان پزشکی این کشف را مدیون H. S. Lawrence (۱) است که در سال ۱۹۵۵ یک انتقال ویژه حساسیتی برابر توبرکولین را بوسیله چکیده محلول گویچه‌های سفید گزارش کرد و این نخستین بار بود که یك واکنش حساسیتی از نوع دیررس بوسیله ماده‌ای منتقل میشد وسلول زنده در آن دخالتی نداشت . در پی این اکتشاف توانستند با چکیده‌های همانند واکنش حساسیتی



دیررس پوست را برابر باکتری‌ها وقارچ‌های گوناگون و آنتی‌ژن‌های پروتئینی ایجاد کنند (۲ ، ۴) .

Lawrence (۵) درسال ۱۹۶۹ نشان داد که عامل انتقال ایمنی سلولی در چکیده‌های نامبرده مولکول‌هائی هستند که وزن مولکولی آنها کمتراز ۱۰۰۰۰ است . باین ترتیب عامل ترانسفر که Lawrence این نام را برآن نهاده است ، از دسته ایمونوگلوبولین‌ها نیست و بهمین سبب نیز ویژگی آنتی‌ژنیك ندارد واگرهم بارها و بمقدار زیاد داده شود ، ایجاد پادتن نمی‌کند (۶) . آنزیم‌هائی چون تریپسین RNS-ase , DSN-ase آنرا نه نابود میکند ونه از فعالیت آن میکاهد . بنظر میرسدکه در ساختمان آن نه اسید نوکلئیك رسیده ونه مولکول پروتئین دخالت داشته باشد ، با اینهمه میتواند لنفوسیت‌های حساس نشده را برابر یك‌آنتی‌ژن ویژه حساس کند ، بدانگونه‌که شخص گیرنده در برخورد با آنتی‌ژن واکنشی آنچنان نشان دهد که‌گویا برابر آن ایمن بوده‌است .

این ایمنی « بی‌آنتی‌ژن » تنها ویژه ایمنی سلولی است ، یعنی آندسته از واکنش‌های ایمنی‌که با لنفوسیت‌های حساس شده ایجاد میشود و دیررس است و آنتی‌کور نمیتواند آنرا منتقل کند .

حامل این‌نوع واکنش‌های ایمنی سلولی لنفوسیتهای

* Dr. M. Rosenthal, der transferfaktor und seine therapeutische anwendung Schweiz. Med. Wschr., 104, 1501-1506, NR. 43 (1974).

** بخش داخلی مرکز پزشکی رضا پهلوی .
*** دانشیار گروه‌داخلی ــدانشکده پزشکی داریوش‌کبیر.

T هستند که زیر اثر غده تیموس‌قرار دارند وزمانی دراز، بهنگام رشد و توسعه در آن غده بسرمیبرند . ایمنی خلطی بااندکی دگرگونی به سلول‌های پلاسماتیك بدل شوند و پادتن (هومورال) ، برخلاف این از لنفوسیت‌های دسته B ناشی میشود که باغده تیموس کاری ندارند و میتوانند خودبخود بااندکی دگرگونی به‌سلولهای پلاسماتیك بدل شوند وپادتن بسازند .

همانطورکه امروز میدانیم ایمنی سلولی پایه اصلی دفاع بدن برابر باکتری‌ها و قارچ‌ها و ویروس‌های درون سلولی است . گذشته از این مسئولیت دفع عضو پیوند شده وشاید هم دفاع برابر سلول‌های بدخیم شده بدن نیز بعهده آن باشد .

ازاین رو عامل ترانسفر نه‌تنها از نظر علمی جالب است بلکه میتواند ازنظر علمی نیز برای درمان بسیاری از بیماریها مورد استفاده قرارگیرد .

تهیه و آزمایش عامل ترانسفر بدین ترتیب است‌که گویچه‌های سفید شخص با آزمون مانتوی مثبت را باچندبار یخ زدن و آب‌کردن پی درپی نابودکرده ، Desoxyribonuclease به‌آن می‌افزایند وآنگاه آنرا دیالیز می‌کنند . حاصل این دیالیز لیوفیلیزه شده و دریك میلی‌لیتر آب مقطر ، بی‌مواد تب‌زا از نو حل میشود .

۲٤ ساعت پس‌از تزریق زیرپوستی این ماده به‌کسی که آزمون توبرکولین منفی دارد ، میتوان آشکارا با یك آزمون مانتو نتیجه مثبت بدست آورد . گذشته از این ، لنفوسیت‌های کسی‌که عامل ترانسفر به‌او تزریق شده میتواند در شیشه (in vitro) پس‌از افزودن توبرکولین دستخوش پرولیفراسیون ناشی از آنتی‌ژن گردد .

درمان باعامل ترانسفر دراختلالات ایمنی سلولی

امروزه بیماریهای بسیاری می‌شناسیم که با اختلالی در ایمنی سلولی همراهست . بطور طبیعی از پس برخورد سلول‌های بدن با یك آنتی‌ژن ، « لنفوسیت‌های شناسنده » بوجود میایندکه در برخورد دومین با همان آنتی‌ژن یك واکنش ایمنی سلولی (بیشتر همراه باایمنی خلطی) ایجاد مینمایند . اگر چنین واکنشی بروز نکند این حالت را بی‌دفاعی (Anergie) مینامند . یك بی‌دفاعی دیررس نشان میدهد که لنفوسیت‌ها یا بگونه گذران و یا پایدار از کار افتاده‌اند . در این وضع ممکن است که اختلال ایمنی سلولی با یك اختلال ایمنی خلطی (هومورال) همراه باشد ویا اینکه به‌تنهائی پیش آید .

دراینگونه موارد که ایمنی سلولی مختل شده است میتوان درمان با عامل ترانسفر را مطرح نمود ، مشروط براینکه ایمنی سلولی بطورکامل از میان نرفته ویا در اصل وجود داشته باشد ودر ضمن لنفوسیت‌های نارس موجود باشند . با دادن عامل ترانسفر ، این لنفوسیت‌ها میرسند و برای مدت زمانی محدودی به ایجاد یك ایمنی سلولی تحریك میشوند . موفقیت درمانی ــ بسته به‌جوابگوئی بیمار ــ ممکن است از موردی بموردی دیگر هفته‌ها یا ماهها بدرازا کشد وهنگامیکه اثر درمان کاهش یافت میتوان از نو به تجویزآن دست‌زد . ازآنجاکه عامل ترابرد ویژگی آنتی‌ژنیك ندارد ، میتوان بدون هراس از بروز حساسیت، چندبار پی‌درپی ازآن استفاده کرد ولی باید پیش‌آمدهای ناخوش‌آیند آنرا نیز درنظر داشت .

Gelfand و همکاران (۷) در نوشته‌ای عارضه ناخوش‌آیندی را یاد می‌کنند . نگارندگان در کودکی با اختلالهای ایمنی سخت و چندگانه ، سه‌هفته پس از درمان با عامل ترانسفر به‌گاموپاتی دشواری با ایزوآنتی‌کورهای متعدد برخوردند . این تنها مورد یاد شده درنوشته‌های پزشکی است ولی نشان میدهد که باید به‌خطری‌که در پی این درمان ممکن است بروز کند ، توجه داشت . با چنین درمان شاید تمام دستگاههای ایمنی بدن چنان فعال شود که مهار آن دیگر انجام‌پذیر نباشد . تا چه حد چنین خطری وجود دارد ، باید بررسی‌های آینده آنرا نشان دهد .

عامل ترانسفر دراختلالات دستگاه ایمنی مادرزاد :

همانگونه که دربالا اشاره شد درمان با عامل ترانسفر هنگامی مطرح میشود که اختلالی در ایمنی سلولی وجود داشته باشد ، خواه این اختلال ناهنجاری مادرزادباشد وخواه عیب اکتسابی . در میان ناهنجاری‌های مادرزاد ایمنی ، سندرم Wiskott-Aldrich برای درمان با عامل ترانسفر بهترین نمونه است . دراین سندرم‌که نخست Wiskott (۸) و سپس Aldrich (۸) آنرا نوشته است ، ناهنجاری ایمنی سلولی و هومورال باهم وجود دارد (۱۰) . گلوبولین‌های IgM اغلب کاهش مییابد ، IgA بیشتر میشود و IgG ثابت میماند . ازدید بالینی این سندرم بایك درماتیت همانند اگزما ، کمبود پلاکت‌ها وآمادگی خونریزی و بی‌دفاعی برابر برخی از باکتریها و ویروس‌ها و قارچ‌ها همراهست . این بیماری بگونه مغلوب وابسته به جنس به‌ارث میرسد ولی ازآنجاکه در این بیماری ناهنجاری را در سطح ایمنی سلولی می‌پنداشتند (۱۰) ، با عامل ترانسفر بدرمان آن آغاز کردند . دادن این عامل هم از دید بالینی و هم از نظر ایمنی‌شناسی بیماری را بهبود بخشید (۱۱ ــ ۱۳) . درسه‌تن از ٤ بیمار دچار به سندرم Wiskott-Aldrich پس از درمان با عامل ترانسفر ، برشماره لنفوسیت‌های T که با آزمون فورماسیون Rosette انجام گرفت ، افزوده شد ومیزان آن بحد طبیعی رسید . همگام باین پدیده‌ها ، آزمون‌های پوستی با آنتی‌ژن‌های گوناگون ، نتیجه مثبت داشت . از دید بالینی ــ پس رفتن درماتیت و کوچك شدن سپرز و خاموشی عفونت‌ها ــ نشانه بهبود آشکار بود .

عامل ترانسفر دراختلال‌های ایمنی اکتسابی

در اختلال‌های اکتسابی دستگاه ایمنی نیز میتوان

از درمان با عامل ترابرد استفاده کرد . جالب‌ترین موارد در این میان غده‌های بدخیم است . Thomas (۱٤) در سال ۱۹۵۹ این فرضیه را مطرح کرد که ایمنی سلولی در نابود کردن یاخته‌های بدخیم و یا دگرگون شده بدن نقش عمده دارد . این مسئله در سالهای آخر بارها تائید شد واصطلاح Immune Surveillance را برای بیان آن ساختند (۱۵) . فرض چنین است که اختلال نخستین یا ثانویه دستگاه ایمنی میتواند احتمالا زمینه را برای پیدایش یك بیماری بدخیم آماده کند و باین ترتیب راه تازه‌ای برای درمان سرطان ، یعنی «ایمنی درمانی» بازشد .

(رجوع شود به‌ایمنی درمانی سرطان ، مجله دانشکده پزشکی دانشگاه ملی ایران ، سال دوم ، شماره پنجم : صفحه ۳٤۱ــ۳٤۹) .

این نوع درمان به‌روش‌های گوناگون انجام‌گرفت. در چهارچوب این نوع درمان میتوان استفاده از عامل ترانسفر را نیز ذکر کرد ، بویژه در تومورهای بدخیمی که اختلال ایمنی سلولی درآنها ثابت شده است ، بیش‌از همه در لنفورتیکولوزهای گوناگون و بیماری هوچکین (۱٦ و ۱۷) . بررسی‌های بسیاری دراین زمینه درحال اجراست (۱۸) .

بیماری دیگری که درآن اختلال ایمنی سلولی دیده میشود سارکوئیدوز است (۱۹ و۲۰) .

ویژگی این بیماری که علت بروز و عامل پیدایش آن هنوز شناخته نشده در اینستکه گرانولوم‌هائی میسازد بی‌آنکه این گرانولوم‌ها پنیری شود . اختلال در ایمنی سلولی با ضعیف یا منفی بودن آزمون پوستی سل آشکار میگردد . با دادن عامل ترانسفر یا گویچه‌های سفید شخص توبرکولین مثبت به‌بیمار سارکوئیدی ، مانند آنچه که در تندرستان انتظار میرود ، یك حساسیت عمومی برابر توبرکولین بوجود نمیاید بلکه تنها در محل تزریق‌گویچه‌ها و یا عامل ترانسفر ، واکنشی بروز میکند (۲۱ و ۲۲) . ناتوانی بیمار سارکوئیدی برای بروز یك حاسیت بیش‌از حد یعنی سلولی برابر توبرکولین و آنتی‌ژن‌های دیگر را به مکانیسم‌های گوناگون مربوط میکنند . نظری‌که در سالهای آخر بیشتر از همه مورد گفتگو و بحث است ، اینست که دستگاه ایمنی این بیماران بطور دربست برابر « آنتی‌ژن سارکوئید » قرار گرفته و نمیتواند به‌آنتی‌ژن‌های دیگر پاسخ گوید . مشاهدات زیر فرضیه بالا را تائید میکند :

۱ــ انتقال گویچه‌های سفید بیمار سارکوئیدی به تندرستان ، در اینان نیز واکنش مثبت سلولی چون آنتی‌ژن Kviem ایجاد میکند (۲۳) . این مسئله ثابت میکند که لنفوسیت‌های آنان برابر آنتی‌ژن Kveim واکنش طبیعی دارند .

۲ــ آزمون پوستی Kviem بسیاری ازویژگیهای آزمون توبرکولین را داراست (۲٤) .

۳ــ لنفوسیت‌های بیماران سارکوئیدی خود بخود درحال تحریك بیش از اندازه‌اند و از این رو برابر میتوژن‌های گوناگون واکنش اندك نشان میدهند (۲۵ و ۲٦ و ۲۷) .

از آنجاکه‌اختلال ایمنی سلولی دربیماری سارکوئید بسیار پیچیده است ، نمیتوان درباره اثر عامل ترانسفر بر بیماری داوری درستی کرد ، برای اینکار بررسی‌های درازمدت ، بویژه در موارد با Anergie محدود وپیشرفت تند ضروری است . بنظر میرسد که بادرمان درازمدت بوسیله عامل ترابرد بتوان از پیشرفت تند بیماری جلو گرفت .

عفونت‌های سیستماتیك با بی‌دفاعی

۱ــ سل پیشرونده : ایمنی اکتسابی برابر باسیل کخ به‌یك ایمنی سلولی کامل بستگی دارد (۲۸) و باین منظور باید همکاری میان لنفوسیت‌های T وماکروفاژها وجود داشته باشد . اختلال در دستگاه ایمنی که بصورت بی‌دفاعی (Anergie) برابر توبرکولوز ظاهر میشود ، میتواند باوجود درمان کافی ضد سل باعث سرعت پیشرفت بیش‌از اندازه بیماری گردد وبمرگ بیمار بیانجامد . در این موارد با بررسی‌هائی که تاکنون انجام گرفته ، میتوان با دادن عامل ترابرد به‌بهبود چشم‌گیری در روند بیماری دست‌یافت . بهمراه این بهبود ، آزمون پوستی توبرکولین در بیمار مثبت میشود (۲۹) .

۲ــ جذام لپروماتوز : درجذام دونوع روندبالینی میشناسند ، یکی جذام توبرکولوئیدودیگر جذام لپروماتوز.

نوع نخست از دید بالینی سیر بهتری دارد واختلاف آن با جذام نوع دوم در اینست‌که در شکل نخست ایمنی سلولی مختل نیست (۳۰ ، ۳۱) ، بیماران دچار جذام لپروماتوز برابر آزمون پوستی بالپرومین جوابی نمیدهند و روند بیماری در آنان تند و پیش‌آگهی آن بد است . درمان با عامل ترابرد برای اینگونه بیماران روزنهٔ امیدی بازکرده است . گزارش‌هائی که از سوی مراجع‌گوناگون تائید شده است ، نشان میدهد که درمان با عامل ترانسفر اثر نیکوئی در این بیماران داشته وگاهی نیز به خاموشی‌های طولانی بیماری انجامیده است (۳۲ ، ۳۳) . بیشتر بیماران دست‌کم از شکل بدخیم جذام به‌نوع توبرکولوئید آن دچار شدند و آزمون پوستی مثبت پیداکردند .

۳ــ کاندیدیازپخش

کاندیدیازپخش بیماری قارچی گسترده‌ایست که بیشتر نواحی بزرگی از پوست را فرا میگیرد وبارونده ناگوارش زندگی بیمار را تهدید میکند . تا بامروز باوجود داروهای بسیار موثر ضد قارچ نتوانسته‌اند آنچنان که باید از شدت این بیماری بکاهند . بیماران اغلب ایمنی‌هومورال کافی دارند و عیار پادتن کاندیدا در آنان بالا است ، در حالیکه ایمنی سلولی مختل است . در چنین شرایطی

اندیکاسیون درمان باعامل ترانسفر وجوددارد. دست‌آوردهای درمانـــی تاکنون رضایتبخش بوده است ، چه این درمـــان با پرفوزیون گویچه‌های سفید و چه با عامل ترابرد انجام میگرفت .

Rocklin ، (۳۵) Pabst ، (۳٤) Shlund (۳٦) و Valdimarsson (۳۷) در یازده مورد ، هماهنگ درمان موفقیت‌آمیز با عامل ترانسفر را درعفونت پخش زائیده کاندیدا گزارش کرده‌اند . در بیماریهـــای سیستمیك قارچی دیگر نیز از عامل ترابرد استفاده درمانی سودمند شده‌اند (۳۸) . Kirk-Patrick (۳۹) نشان داد که عامل ترانسفر بیش از همـــه برایمنی سلولی اثـــر میگذارد واین اثر در نتیجه آزاد کردن واسطه‌های لازم برای ایمنی سلولی انجام میپذیرد .

٤ــ عفونت‌های ویروسی

در بیشتر موارد بیمارانی که زیر درمان ضد ایمنی قرار دارند ویا به یك بیماری بدخیم همراه با اختلال ایمنی سلولی دچارند ، عفونت‌های ویروسی شدید ، بیش از همه ناشی از ویروس آبله مرغان و زونا بروز میکند . تاکنون این بیماریها در همه موارد ، گذشته از چند استثنا بمرگ بیمار انجامید ولی بنظر میرسد بتوان با عامل ترانسفر مانع ازاین عاقبت وخیم شد . Drew و همکارانش (٤۰) گزارشی از یك بیمار دچار هوچکین منتشر کرده‌اند کـــه به‌یك زونای شدید دچار شد و درمان با عامل ترانسفـــر به‌بهبود بیماری انجامید .

جالب است که بیماران دچار اسکلروز آن پلاك اغلب اختلال در ایمنی سلولی بویـــژه بـــرابـــر چنـــد Myxovirus و بیش از همه در مقابل ویـــروس سرخك نشان میدهند (٤۱) . اینکه آیا این اختلال ایمنی از نظر پاتوژنی حائز اهمیت است ، روشن نیست . آزمایش هائی در حال انجام است (٤۲) تا ببینند آیا عامل ترابرد در اینجا هم موثر خواهد افتاد یا نه ؟ همزمان میخواهنـــد بدانند که این عامل در عفونت‌های ویروسی اثر فزایـــنده ایمنی سلولی دارد یـــا اینکه از راه بالا بـــردن سطـــح Interferon سرم پس‌از دادن عامل ترابرد برخود ویروس اثر میگذارد (٤۳) .

توصیه میشود که اگر پس‌از مایه‌کوبی آبلـــه یـــا B.C.G. واکنش عمومی پیدا شد از عامل ترابرد استفاده شود چه‌بساکه سودمند افتد .

بیماریهای بافت هم‌بند :

در بیماریهای بافت هم‌بند ، مانند آرتریت‌روماتوئید و لوپوس اریتماتوپخش نیز اختلالات ایمنی سلولی گزارش شده است (٤٤ ، ٤٥ ، ٤٦) وازاین رو درمان این‌گونه بیماریها با عامل ترابرد مطرح شد . دست‌آوردها تاکنون دراین موارد رضایت‌بخش نبوده است (٤۷) . ولی Käss و همکارانش‌برخلاف این، نتایج بسیار چشمگیری درآرتریت رماتوئید جوانان بدست آورده‌اند (٤۷) . در مورد اثـــر عامل ترابرددردیگر بیماریهای‌بافت هم‌بند که بادرهم‌گسستگی واکنش های ایمنی همپاست ، هنوز آنچنان که باید بررسی انجام نشده است .

ضایعات ایمنی در درمان باداروهای مهارکننده ایمنی

درمان ضد ایمنی که امروزه رواج بسیار یافتـــه در بیشتر موارد به‌اختلال شدید ایمنی میانجامد ولی ایـــن اختلال‌ها بیشتر گذران است و پس از اندك زمانی هـــم مکانیسم‌های ایمنی سلولی وهم خلطی به‌حال طبیعـــی باز میگردد . اگر توانائی ایمنی چنان کاهش یابد که عفونتهای قارچی و ویروسی بروز کند ، باید همپای یك درمان بـــا آنتی‌بیوتیك ، کاربرد عامل ترابرد را نیز بمیان کشید .

نخستین گزارشهائی که از کاربرد توامان این دو درمان بدست آمده، بسیار امیدوارکننده است ولی هنوزهم باید در انتظار دست‌آورد بررسی‌هائی دیگر در این زمینه بود .

رویهمرفته‌کاربرد عامل ترابرد در درمان بیماریهائی که با درهم‌گسیختگی توان ایمنی بدن ، بویژه ایمنی سلولی همراهست راه نوی میگشاید وشاید بتوان درآینـــده ایـــن اختلالات را بهتر ازپیش درمان‌کرد وبرطرف ساخت .

خلاصه :

عامل **ترابرد** که از گویچه‌های سفید سالم بدست میآیـــد ونه ویژگی آنتی‌ژنی و آنتی‌کوری دارد ونه صفات اسید نوکلئیك در بسیاری از بیماریها که بااختلالی در ایمنی سلولی همراهست ، مورد استفاده قرار میگیرد . در میان اختلالات چندگانه ایمنـــی مادرزاد ، بویژه درآن گروه که بیشتر ایمنی سلولی مختل است ، جا داردکه درمان با عامل ترانسفر انجام شود ، در اینجا بیش از همه درمان با عامل ترانسفر برای سندرم Wiskott-Aldrich مطرح میشود . اختلالات اکتسابی ایمنی سلولی ، مانند آنچه که در برخی از بیماریهای بدخیم ، سارکوئید ، سل پیشرونده ، جـــذام لپروماتوز ، عفونت‌های پخش قارچی و ویروسی ودر پـــاره‌ای از شکل‌های آرتریت روماتوئید دیده میشود ، اندیکاسیون‌های دیگـــر درمان با عامل ترابرد است . گزارش‌های نخستین در نوشته‌هـــای پزشکی جهان در مورد استفاده از این عامل بسیار امیدوارکننده‌است ولی هنوز آزمایش‌های دامنه‌دارتری با پی‌گیری درازتر ضروری است تا بتوان بطور قطع دربارهٔ دست‌آوردهای درمانی عامل ترانسفـــر اظهارنظر کرد .

REFERENCES

1. Lawrence H. S. : The transfer in humans of delayed skin sensitivity to streptococcal of M-substance and to tuberculin with disrupted leucocytes. J. clin. Invest. 34, 219 (1955).
2. Lawrence H. S. und Pappenheimer A. M. jr. : Transfer of delayed hypersensitivity to diphtheria toxin in man. J. exp. Med. **104**, 321 (1956).
3. Freedman S. O., Fisher J. P. und Cooke R. A. : A study of leucocytic antibodies in allergic patients. J. Allergy **28**, 501 (1957).
4. Maurer P. H. : Immunologic studies with ethylene oxide-treated human serum. J. exp. Med. **113**, 1029 (1961).
5. Lawrence H. S. : Transfer factor. Advanc. Immunol. 2, **195** (1969).
6. Lawrence H. S., Rapaport F. T., Converse J. M. und Tillett W. S. : Transfer of delayed hypersensitivity to skin homografts with leucocyte extracts in man. J. clin. Invest. **39**, 185 (1960).
7. Gelfand E. W., Baumal R., Huber J., Crookston M. C. u. Mitarb. : Polyclonal gammopathy and lymphoproliferation after transfer factor in severe combined immunodeficiency disease. New Engl. J. Med. **289**, 1385 (1973).
8. Wiskott A. : Familiär angeborener Morbus Werlhofii ? Mschr. Kinderheilk. 68 212 (1973).
9. Aldrich R. A., Steinberg A. G. und Campbell D. C. : Pedigree demonstrating a sex linked recessive condition characterized by draining ears, eczematoid dermatitis and bloody diarrhea. Pediatrics **13**, 133 (1954).
10. Cooper M. D., Chase H. P., Lowman J. T. u. Mitarb. : Wiskott-Aldrich syndrome: an immunologic deficiency disease involving the afferent limb of immunity. Amer. J. Med. 44,**499** (1968).
11. Levin A. S., Stites D.P., Spitler L. E. u. Mitarb. : Induction of "delayed hypersensitivity" in Wiskott-Aldrich patient with transfer factor. Clin. Res. **18**, 428 (1970).
12. Spitler L. E., Levin A. S., Stites D. P. u. Mitarb. : The Wiskott-Aldrich syndrome: results of transfer factor therapy. J. clin. Invest. **51**, 3216 (1972).
13. Wybran J., Levin A. S., Spitler L. E. u. Mitarb. : Rosette-forming cells, immunologic deficiency diseases and transfer factor. New Engl. J. Med. 288, 710 (1973).
14: Thomas L. : Discussion of Medawar P. B. : Reactions to homologous tissue antigens in relation to hypersensitivity, cellular and humoral immune aspects of hypersensitivity states, hrsg. von H. S. Lawrence, S. 529-532. Hoeber Medical Division, Harper & Row, New York, 1959.
15. Burner F. M. : Immunological aspects of malignant disease. Lancet **1967**/I, 1171.
16. Schier W. W., Roth A., Ostoff G. u. Mitarb. : Hodgkin's disease and immunity. Amer. J. Med. **20**, 94 (1956).
17. Lang J. M., Oberling F., Tongio M. M. u. Mitarb. : Mixed lymphocyte reaction as assay for immunological competence of lymphocytes from patients with Hodgkin's disease. Lancet **1972**/I, 1261.
18. Oettgen H., Old L. J., Farrow J. u. Mitarb. : Effects of transfer factor in cancer patients. J. clin. Invest. **50**, 71 (1971).
19. Broom B. C. und Maclaurin B. P. : Sarcoidosis correlation of delayed hypersensitivity, MLC reactivity and lymphocytotoxicity with disease activity. Clin. exp. Immunol. **15**, 355 (1973).
20. KohoutJ. : Die Beeinträchtigung der zellulären Abwehr bei der Sarkoidose. Med. Klin. **66**, 1765 (1971).
21. Urbach F., Sones M. und Israel H. L. : Passive transfer of tuberculin sensitivity to patients with sarcoidosis. New Engl. J. Med. **247**, 794 (1952).
22. Lawrence H. S. und Zweiman B. : Transfer factor deficiency response — a mechanism of anergy in Boeck's sarcoid. Trans. Ass. Amer. Phycns **81**, 240 (1968).
23. Behrend H., Havemann K. und Rupec M. : Die passive Ubertragung der Kveim-Reaktion mit Blutlymphocyten. Klin. Wschr. **46**, 1010 (1968).
24. Gusek W. : Formalgenese und Ultrastruktur der Kveim-Reaktion. Arch. derm.

Forsch. **243**, 274 (1972).

25. Topilsky M., Siltzbach L. E., Williams M. und Glade P. R. : Lymphocyte response in sarcoidosis. Lancet **1972**/I, 117.
26. Bonforte R. J., Topilsky M., Siltzach L. E. und Glade P. R. : Lymphocyte response in sarcoidosis. Lancet **1972**/I, 958.
27. Stojan B., Müller W., Wurm K. und Tariverdian M. T. : Beitrag zu immunologischen Befunden und Enzymaktivitäten im Serum bei Patienten mit Sarkoidose. Praxis **61**, 591 (1972).
28. Mackaness G. B. : Delayed hypersensitivity and the mechanism of cellular resistance to infection. In : Progress in immunology, hrsg. von B. Amos, S. 413. Academic Press Inc., New York, 1971.
29. Whitcomb M. E. und Rocklin R. E. : Transfer factor therapy in a patient with progressive primary tuberculosis. Ann. intern. Med. **79**, 161 (1973).
30. Bullock W. E. jr. : Studies on immune mechanisms in leprosy. I. Depression of delayed allergic response to skin test antigens. New Engl. J. Med. **278**, 298 (1968).
31. Bullock W. E. jr. und Fasal P. : Studies of immune mechanisms in laprosy. III. The role of cellular and humoral factors in impairment of the in vitro immune response. J. Immunol. **106**, 888 (1971).
32. Bullock W. E., Fields J. P. und Brandriss M. W. : An evaluation of transfer factor as immunotherapy for patients with lepromatous leprosy. New Engl. J. Med. **287**, 1053 (1972).
33. Lim S. D., Fusaro R. und Good R. A. : Leprosy, VI. The treatment of leprosy patients with intravenous infusions of leucocytes from normal persons. Clin. Immunol. Immunopath. **1**, 122 (1972).
34. Shulind M. L., Adler W. H. III, Altmeier W. A. III p. Mitarb. : Transfer factor in the treatment of a case of chronic mucocutaneous candidiasis. Cell. Immunol. **3**, 606 (1972).
35. Pabst H. F. und Swanson R. : Successful treatment of candidiasis with transfer factor. Brit. med. **1972**/II, 442.
36. Rocklin R. E., Chilgren R., Hong R. u. Mitarb. : Transfer of cellular hypersensitivity in patients with chronic mucocutaneous candidiasis monitored in vivo and in in vitro. Cell. Immunol. **1**, 290 (1970).
37. Valdimarsson H., Woods C. B. S., Hoobs J. R. u. Mitarb. : Immunological features in a case of chronic granulomatous candidiasis and its treatment with transfer factor. Clin. exp. Immunol. **11**, 151 (1972).
38. Graybill J. R., Silva J., Alford R. H. u. Mitarb. : Immunologic and clinical improvement of progressive coccidiomycosis following administration of transfer factor. Cell. Immunol. 1974 (im Druck).
39. Kirkpatrick C. H. Rich R. R. und Smith T. K. : Effect of transfer factor on lymphocyte. Function in anergic patients. J. clin. Invest. **51**, 2948 (1972).
40. Drew W. L., Blume M. R., Miner R., Silverberg I. und Rosenbaum E. H. : Herpes zoster: Transfer factor therapy. Ann. intern. Med. **79**, 747 (1973).
41. Ciongoli A. K., Platz P., Dupont B. u. Mitarb. : Lack of antigen response to myxoviruses in multiple sclerosis. Lancet **1973**/II, 1147.
42. Jersild C., Platz P., Thomsen M. u. Mitarb. : Transfer factor therapy in multiple sclerosis. Lancet **1973**/II, 1381.
43. Emödi G., Just M. und Grob P. : Circulating interferon after transfer factor therapy. Lancet **1973/II**, 1382.
44. Höyeraal H. M. : Impaired delayed hypersensitivity in juvenile rheumatoid arthritis. Ann. rheum. Dis. **32**, 331 (1973).
45. Stastny P., Rosenthal M., Andreis M. und Ziff M. : Lymphokine in the rheumatoid joint. Arthr. and Rheum. **16**, 572 (1973).
46. Stastny P., Rosenthal M. und Ziff M. : Mediators of delayed hypersensitivity in rheumatoid synovial effusions. Arthr. and Rheum. (zur Publikation eingereicht).
47. Käss E., Fröland S. S., Natvig J. B. u. Mitarb. : Transfer factor in juvenile rheumatoid arthritis. Lancet **1974**/I, 627.
48. Healey L. A., Wilske K. R., Webb D. R. und Sumida S. S. : Transfer factor in adult rheumatoid arthritis. Lancet **1974**/II, 160.