

616—089.843—097.3

POKUSNÉ STUDIE REAKCE ŠTĚPU PROTI HOSTITELI

MUDr. Karel NOUZA, CSc., pplk. MUDr. Milan BLÁHA, Lenka PICHLÍKOVÁ
Československá akademie věd, Ústav experimentální biologie a genetiky
(ředitel: prof. MUDr. P. Málek, DrSc.)

Vojenský lékařský výzkumný a doškolovací ústav JEP
(náčelník: plk. doc. MUDr. J. Vaňásek, CSc.)

Úvod

Transplantace kostní dřeně je experimentální léčebná metoda používaná v léčbě některých závažných onemocnění krvetvorby a lymfopoezy. Její hlavní vojenský význam tkví v tom, že umožňuje záchranu života i u osob ozářených letálními dávkami pronikajícího záření.

V přehledné dávce o transplantaci kostní dřeně v klinické praxi (Bláha a Nouza 1973) jsme definovali také druhotné onemocnění, komplikující úspěšné transplantace kostní dře-

ně, stručně popsali jeho typy a hlavní způsoby, jimiž lze této reakci lymfoidních buněk štěpu proti antigenům, jež má hostitel navíc proti dárce, předcházet a rozvinuté onemocnění léčit.

Přes dosažené pokroky není stav dosud zcela uspokojivý. Druhotné onemocnění představuje hlavní příčinu nemoci i úmrtnosti nemocných s dobře fungujícím dřeňovým aloštěpem. Je proto pochopitelné, že je celosvětově věnováno mnoho pozornosti studiím vhodných experimentálních modelů onemocnění. Ve

středu zájmu jsou zvláště analýza vztahu genetické vzdálenosti mezi příjemcem a dárce a prudkostí onemocnění, studie povahy jednotlivých patogenetických dějů a pokusy o prevenci a léčbu.

Těmto otázkám budeme také — opíraje se zvláště o vlastní studie — věnovat ve svém referátu hlavní pozornost.

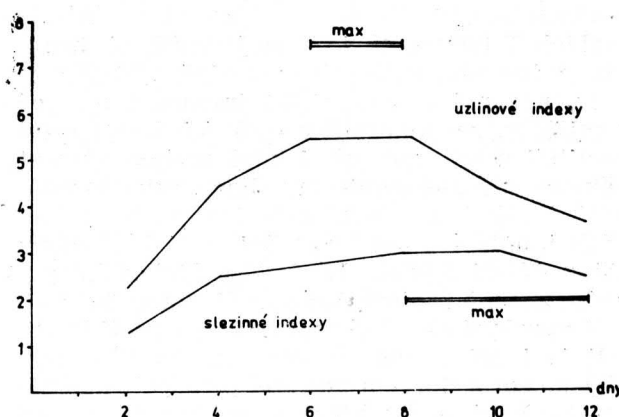
Pokusné modely

Vhodné pokusné modely reakce štěpu proti hostiteli byly vypracovány u kuřat, myší, krys a dalších pokusných zvířat. Nejdéle známo je parabiotické onemocnění dvou geneticky odlišných jedinců, spojených vzájemně tělními dutinami nebo cévami. Po přenesení krevních leukocytů dospělých ptáků na chorioalantoidní membránu vyvíjejícího se zárodku vznikají typické „plaky“; injekce buněk dospělých myší a krys do právě narozených mláďat vede k rozvoji „runt disease“, imunologického zakrsávání, jehož nejnapadnější příznaky jsou zvětšení sleziny, jater, uzlin a atrofie thymu. Je-li přežívání dárcovských buněk zajištěno vhodným výběrem příjemců (kříženci mezi dvěma inbredními, geneticky totožnými kmeny nejsou schopni imunitní reakce proti jedincům rodičovských kmenů), nebo potlačením jejich imunitní reaktivity (záření, alkylační látky, antilymfocytární sérum), lze reakci štěpu proti příjemci vyvolat i v dospělých jedincích. Radiační chimerismus, komplikovaný druhotnou nemocí, byl studován jako nejlepší pokusný model lidského onemocnění nejen u myší, krys a dalších hlodavců, ale i u velkých pokusných zvířat, zvláště psů a opic.

V pokusných studiích jsou oblíbeny jednoduché testy, měřící zvětšení některého orgánu v časně fázi reakce, a lokální testy, např. zdurení kohoutího hřebínku, rozvoj infiltrátu pod pouzdem ledviny a další. Nejčastěji je určováno relativní zvětšení sleziny, citlivější se však ukazuje test zvětšení popliteální uzliny po injekci dárcovských buněk do tlapky. Na obrázku 1 jsou srovnány oba testy u myší, jež byly intraperitoneálně nebo do tlapky injikovány zhruba stejným množstvím buněk.

Genetika reakce štěpu proti hostiteli

Při velkém genetickém rozdílu mezi příjemcem a dárce se reakce štěpu proti hostiteli rozvíjí dříve a má prudký, často smrtelný průběh. Nejvýznamnější antigeny, proti nimž je reakce namířena, jsou určovány geny v chromozomové oblasti hlavního histokompatibilního systému: u myší H-2, krys H-1, kuřat B, psů DL-A a člověka HL-A. Při genetické blízkosti (příbuznosti) probíhá reakce mírněji. Ani při kompletní shodě ve všech antigenech HL-A systému, již lze zajistit výběrem vhodného dárce sérologickými typizačními metodami a testem smíšených lymfocytárních kultur, však není zajištěna nepřítomnost reakce. Je tedy zřejmé, že významné cílové antigeny mohou být určovány i jinými genetickými oblastmi.



Obr. 1. Srovnání testu zvětšení sleziny a zvětšení popliteální uzliny

V testu splenomegalie dostali 2 dny staří (B10.LP×A) F₁ hybridi 2×10^6 uzlinových buněk rodičovských A dárce na gram tělesné váhy intraperitoneálně. Maximálních hodnot dosahují slezinné indexy, vyjadřující poměr relativních vah slezin pokusných myší k relativním vahám slezin kontrolních myší 8.—12. dne. V testu lymfadenomegalie dostali dospělí (B10.LP×A)F₁ hybridi do meziprstních prostorů zadních končetin $1,2 \times 10^6$ uzlinových buněk A dárce na gram tělesné váhy. Maximální hodnoty uzlinových indexů (váha popliteální uzliny injikované končetiny k váze popliteální uzliny druhé neinjikované končetiny) jsou dosaženy již kolem 7. dne.

V našich pokusných studiích jsme již před časem ukázali, že pomocí citlivých testů lze reakce štěpu proti hostiteli prokázat i u myší, lišících se pouze ve slabých histokompatibilních systémech (Sankowski a Nouza 1968, Nouza 1971). Tyto nálezy byly v poslední době potvrzeny (Cantrell a Hildemann 1972, Salaman et al. 1973). Podrobné genetické studie přijímání a časného vypuzování štěpů kostní dřeň u myší navíc ukazují, že vedle histokompatibilních lokusů určují osud štěpů ještě další lokusy, determinující pro kostní dřeň specifické — Hh-antigeny (Bennet 1972 a). Ukáže-li se podobná závislost u člověka, bude nutné věnovat studiu dřeňové specifických antigenů mimořádnou pozornost.

Úloha genetické struktury organismu se uplatňuje při dřeňové transplantaci a reakci štěpu proti hostiteli ještě v dalším aspektu: ukazuje se, že geneticky je určena — a zřejmě opět ve vazbě na hlavní histokompatibilní systém — schopnost a síla imunitní odpovědi. Proto v budoucnu bude nutné přihlížet při výběru vhodných partnerů i k stupni jejich imunitní reaktivity.

Studie patogeneze

Hlavními buněčnými typy, zodpovědnými za reakce štěpu proti hostiteli, jsou u savců i člověka malé lymfocyty. V průběhu ontogenetického vývoje lze předchůdce těchto buněk prokázat v malém množství v placentě, žloutkovém vaku, játrech a před narozením i v kostní dřeni, která zůstává jediným aktivním orgánem i po narození a v dospělosti. K dosažení plné reaktivity musí být prekursorové ovlivněny prostředím thymu (buněčný kontakt?, thymový

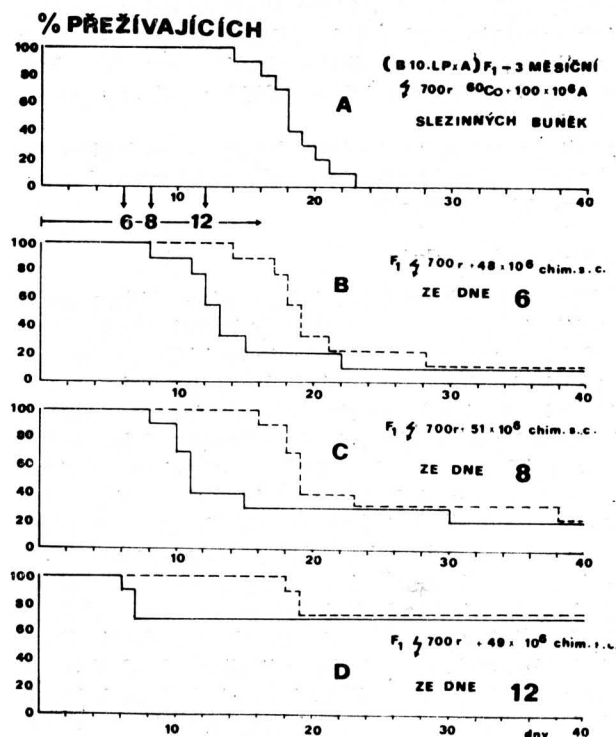
hormon?) a vyžrát do „T“ lymfocytů. Nejvíce zralých T lymfocytů je v periferní krvi, hrudním mizovodu, uzlinách a slezině. „B“ lymfocyty, nesoucí a secernující imunoglobulinové protilátky, se uplatňují v reakcích štěpu proti hostiteli méně výrazně, i když mohou vyvolat některé závažné syndromy (hemolytickou anémii). Vedle T a B lymfocytů jsou podle nejnovějších nálezů u myši v reakci proti dřevěnému štěpu důležité ještě „M“ buňky dřevěného původu, značně radiorezistentní (Bennett 1972 a).

K vyvolání zřetelné reakce štěpu proti hostiteli je i při silném genetickém rozdílu mezi příjemcem a dárce potřeba poměrně značného množství buněk, které se navíc v časně fázi reakce ještě prudkou proliferací podstatně zmnožují. Je tomu tak nejspíše proto, že pouze část reaktivních buněk nalezne vhodné „místo“ k rozvinutí své činnosti a střetne se s vhodnými příjemcovými buňkami (nejvhodnějšími terči nejsou orgánové buňky, nýbrž lymfoidní a krvetvorné elementy). Mnoho dárcovských buněk se navíc v průběhu reakce vyčerpává, stává areaktivní (tolerantní), popřípadě hyne. Dále se zřejmě uplatňují regulační mechanismy (protilátky proti příjemci mohou oslabovat aktivitu výkonných buněk). V řadě situací se postupně zotavuje příjemcova reaktivita a činnost dárcovských buněk je omezoována.

Nejvýznamnější patogenetické děje v reakci štěpu proti hostiteli se odehrávají v časném období po aplikaci, třebaže klinické příznaky se v některých případech objevují až po delší době. Svědčí pro to mimo jiné skutečnost, že proces je ovlivnitelný jen při brzkém zahájení léčby a že přenést onemocnění na další vhodné příjemce je rovněž časově omezeno. V našich pokusech, znázorněných na obr. 2, jsme vyvolali reakci štěpu proti hostiteli podáním rodičovských slezinných buněk do subletálně ozářených dospělých F_1 hybridů. V různých obdobích jsme potom onemocnění přenášeli pomocí slezinných buněk chimér do dalších vnímavých příjemců. Z výsledků je zřejmé, že v druhotných příjemcích se nástup hynutí postižených jedinců urychluje (dárcovské buňky byly „senzibilizovány“); současně však se snižuje jeho intenzita, jak ukazuje postupně klesající počet uhynulých zvířat.

Hostitelovy buňky nejsou pouze pasívními terči reakce dárcovských buněk. I v systémech, kde hostitel není z genetických důvodů schopen proti dárce reagovat, se v místech reakce značně zmnožují příjemcovy lymfocyty a postupně nabývají nespecifických cytotoxických vlastností vůči sousedním vlastním buňkám. Soudí se, že hostitelovy buňky jsou zapojovány do reakce působky uvolňovanými v procesu reakce dárcovských buněk. Nejvýrazněji probíhá reakce štěpu proti hostiteli v lymfoidních tkáních, ale též v kůži, játrech a střevní sliznici. Po přechodném období hyperplazie se v lymfoidních tkáních rozvíjí aplazie s nebezpečnými následky.

Podstata nemoci a smrti při reak-



Obr. 2. Přenos reakce štěpu proti hostiteli

V části A obrázku je znázorněno hynutí dospělých (B10.LP x A)F₁ hybridů, jimž bylo 24 hodin po ozáření (700 r z kobaltové bomby) injikováno i. p. 100 miliónů rodičovských A slezinných buněk. V dalších částech obrázku jsou znázorněny skupiny stejně ozářené příjemců, jimž byly injikovány slezinové buňky A/F₁ chimér z 6., 8. a 12. dne po vyvolání reakce (část B, C a D). Čárkovaně jsou znázorněny hypotetické křivky, získané přičtením ke skutečným křivkám mortality časových období, jež dárcovské buňky strávily v prvních příjemcích.

čích štěpu proti hostiteli není zatím zcela objasněna. Vedle přímého poškození hostitelových lymfoidních a hematopoetických buněk (a ovšem i orgánů a tkání) se významně uplatňují i nespecifické toxické produkty imunitní srážky a přidružených zánětlivých dějů. Organismus je vyčerpáván průvodními ději chronického stresu, ztrátami bílkovin a dalších důležitých látek ze střeva a chronicky probíhajícími infekcemi.

Spolupráce buněk v reakcích štěpu proti hostiteli

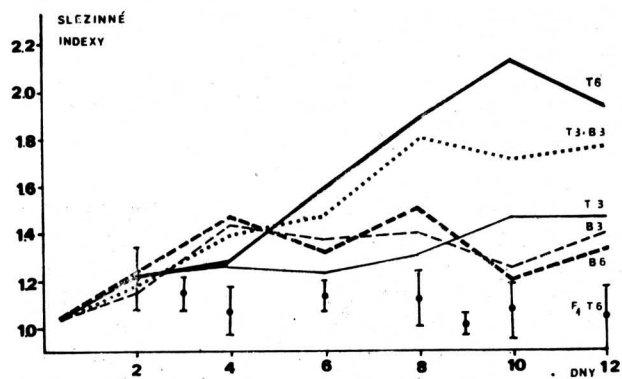
Spolupráce jednotlivých buněčných typů v imunitních reakcích je dlouho známa. Makrofágy zachycují a zpracovávají antigen a předávají ho lymfocytům. Při tvorbě protilátek ve většině případů spolupracují T a B buňky: odpověď při podání obou typů je mnohem vyšší než by odpovídalo součtu aktivit jednotlivých složek. Při spolupráci buď T lymfocyty předávají antigen méně pohyblivým B lymfocytům, nebo stupňují specificky či nespecificky jejich aktivitu.

Otázka buněčné spolupráce v reakcích štěpu proti hostiteli není zatím zcela rozhodnuta;

publikované nálezy, získané v různých experimentálních modelech, si často odporují. Nesporně byla ověřena pouze spolupráce mezi jednotlivými typy T lymfocytů: T lymfocyty z periferních lymfoidních tkání a periferní krve spolupracují s thymovými buňkami tak, že aktivují dosud nereaktivní prekursory (Tigelaar a Asofsky 1972). Sami jsme věnovali značnou pozornost otázce spolupráce T (thymových) a B (dřeňových) lymfocytů, jež má značný praktický význam.

Pracovali jsme ve dvou pokusných systémech: v prvním jsme testovali schopnost jednotlivých typů rodičovských buněk a jejich kombinací vyvolat po aplikaci do velmi mladých F_1 příjemců zvětšení sleziny, v druhé vyvolat onemocnění subletálně ozářených dospělých F_1 hybridů.

Na obrázku 3 je dynamické sledování průběhu reakce prvního typu. Je zřejmé, že nejsilněji probíhá reakce po plné dávce (6 mil/g tělesné váhy) thymových buněk (T6). Účinnost polovičních dávek T a B buněk se sčítá (T3, B3), nedosahuje však po většinu pozorovacího období aktivitu plné dávky T buněk. Vyšší slezininné indexy 4. dne po podání obou dávek B buněk (B3 a B6) a polovičních dávek T a B buněk objasňují i povahu „spolupráce“. Tyto křivky charakterizují aktivitu zralých T lymfocytů, jež jsou v malém množství vždy v kostní dřeni přítomny. Nejde tedy o spolupráci mezi T a B buňkami v pravém slova smyslu. Podobně vyznívají i souborné výsledky řady studií po zhodnocení na počítači (obr. 4). Z uvedených výsledků vyplývá, že hlavními aktéry při vyvolání reakce štěpu proti hostiteli jsou zralé dárcovské T lymfocyty. Vzhledem k tomu, že použitý test měří převážně proliferační aktivitu, jež podle některých nálezů je determinována jinými, i když blízkými antigeny než aktivita cytotoxická, provedli jsme pokusy i v systému subletálně ozářených dospělých F_1 hybridů. Uvedený graf (obr. 5) ukazuje, že mezi T a B buňkami se uskutečňuje určitá



Obr. 3. Spolupráce thymových a dřeňových buněk v reakci štěpu proti hostiteli

V dvoudenních obdobích byla určována splenomegalie (B10.LP×A) F_1 hybridů, injikovaných ve dvou dnech věku i. p. thymovými (T) nebo dřeňovými (B) buňkami a jejich kombinacemi. Pozorované reakce mají imunitní povahu, neboť buňky příjemcovského genotypu (F_1 T) reakci ani ve vysokých dávkách nevyvolávají.

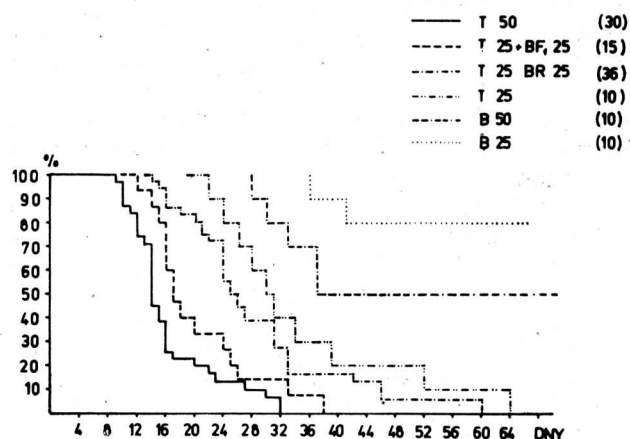
	No	RT F ₁ B	RT RB	RT RB+	B6	B3	T6	T3	K
K	63	s J t +0,1 +0,1 —	+0,1 +0,1 +5	+0,1 +0,1 +0,5	+0,1 +0,5 +5	+0,1 +5 —	+0,1 +0,1 +0,1	+0,1 +0,1 +0,1	×
T ₃	44	s J t +5 — -0,1	— — -0,5	+5 — —	— — —	— -0,1 —	+0,1 +5 -0,1	— — —	—
T ₆	30	s J t -0,1 -0,1 —	-0,1 -0,1 —	-0,1 +1 —	-0,1 +5 —	-0,1 -0,1 +5	— — —	— — —	—
B ₃	29	s J t +1 +1 -5	— — +0,5	+5 +0,1 —	+5 — —	— — —	— — —	— — —	—
B ₆	26	s J t — — -5	— — —	+5 — —	— — —	— — —	— — —	— — —	—
RT RB+	31	s J t — -1 -0,5	— — -5	— — —	— — —	— — —	— — —	— — —	—
RT RB	50	s J t +5 — -5	— — —	— — —	— — —	— — —	— — —	— — —	—
RT F ₁ B	57	s J t ×	×	×	×	×	×	×	×

Obr. 4. Zhodnocení spolupráce thymových a dřeňových buněk na počítači

Testování bylo provedeno ve dvoudenních (B10.LP×A) F_1 hybriddech. Příjemci dostali i. p. jednak thymové buňky rodičovských A myši v dávce 3×10^6 na gram tělesné váhy (T3) a 6×10^6 na gram tělesné váhy (T6), jednak stejná množství dřeňových buněk (B3, resp. B6). Při ověřování spolupráce byly současně (+) nebo následně — v intervalu 2 dnů (↓) podány nižší dávky thymových a dřeňových buněk (T3, B3). K ověření, zda pro eventuální spolupráci musí být oba typy schopny imunitní reaktivity proti příjemci, byly podány jednak rodičovské thymové i dřeňové buňky (RT, RB), jednak dárcovské thymové buňky s dřeňovými buňkami příjemcovského genotypu (F_1 B). Kontrolní myši K nebyly injikovány. V sloupci No je uveden počet pokusných zvířat v jednotlivých skupinách. Reakce byla měřena 10. dne po injekci buněk stanovením indexu sleziny (s), jater (j) a thymu (t). Signifikance rozdílu v hladině je vyjádřena čísly, při neprůkaznosti rozdílu je —. Srovnání je třeba číst ve svislém směru: skupiny horní vodorovné řady jsou vztaženy ke skupinám levé svislé řady.

Je zřejmé, že směsí T a B buněk jen slabě převyšují aktivitu nižší dávky T buněk a nikdy nedosahují aktivitu vyšší dávky T buněk.

(Poznámka: thymové indexy mají opačná znaménka než slezininné a jaterní. Je to způsobeno tím, že zatímco se v průběhu reakce štěpu proti hostiteli slezina a játra zvětšují, thymy atrofují.)



Obr. 5. Spolupráce thymových a dřeňových buněk při vyvolání onemocnění subletálně ozářených příjemců
Příjemci, dospělí (B10.LP×A) F_1 hybridi byli po 24

hodin po ozáření kobaltovou bombou (750 r) injikování i. p. plnou (50 miliónů) a poloviční (25 miliónů) dávkou thymových (T) nebo dřevových (B) buněk rodičovských A dárců na příjemce. Při testování spolupráce a její imunologické specifičnosti bylo spolu s 25 milióny rodičovských T buněk injikováno buď 25 miliónů rodičovských dřevových buněk BR, nebo stejné množství dřevových buněk příjemcových (BF₁).

addice. Není však imunologicky specifická: účinnější ve „spolupráci“ než B buňky dárcovské se ukázaly B buňky příjemcovské.

Výsledky našich pokusů jsou ve shodě s pozorováními v jiných, našemu systému podobných modelech buněčné reakce, v pozdní přecitlivělosti: reakci zahajují T buňky dárcova původu. B buňky se zapojují do reakce, slouží však jednak jako terč reakce (v případě hostitelových B buněk), jednak přispívají nespecificky k rozvoji zánětlivých dějů v oblasti reakce a v lymfoidních tkáních (Tubergen a Feldman 1971, Bennett 1972 b).

Prevence a léčba reakcí štěpu proti hostiteli

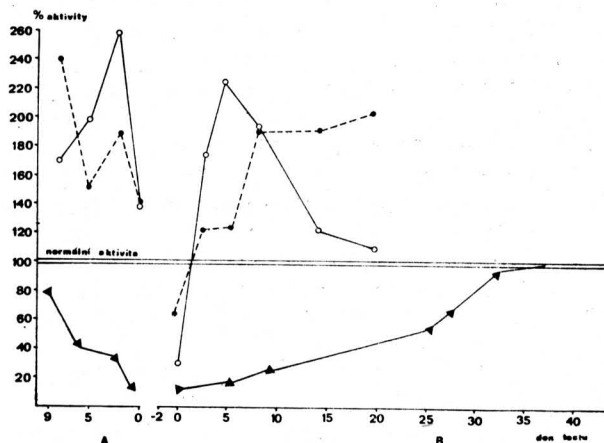
Již jsme uvedli, že nebezpečí reakce štěpu proti hostiteli lze snížit výběrem geneticky blízkého dárce. Vhodnější než dospělá kostní dřev jsou fetální krvetvorné tkáně: praktické použití fetálních jater však nesplnilo očekávání. Zatím pouze v pokusných systémech lze použít dárců tolerantních vůči příjemcům. Méně reaktivních buněk obsahují tkáně thymektomovaných a ozářených dárců; imunosupresivně působí i některé chemické látky a antilymfocytární sérum. Nadějně je využití regulačních specifických protipříjemcovských protilátek; klinická schémata však zatím nebyla vypracována.

Prakticky cennější než na úrovni dárcova organismu jsou zásahy, potlačující v kostní dřev přítomné lymfoidní buňky vhodnými postupy in vitro. Jedny způsoby využívají rozličných fyzikálních vlastností kmenových, krvetvorných a lymfoidních buněk: lze je rozdělít elektroforeticky, centrifugačně při různých rychlostech či v médiích různé hustoty a získat tak koncentrované kmenové a krvetvorné buňky. Další postupy využívají rozličnou vnímavost na teplo a rozličnou výstavu povrchových antigenů a receptorů. Lymfoidní buňky lze inaktivovat u myši alogenními anti-thymovými (anti-theta) séry, antilymfocytárním sérem (nejlépe jeho necytotoxickými F ab fragmenty — tento postup má i klinické vyhlídky), antiglobulinovým sérem, konají se i pokusy o specifitější postupy, například vyvázání specifických protidárcovských lymfocytů na jednovrstevných nárustech příjemcových buněk.

Žádná z metod není zatím zcela bezpečná, a proto je potřebné věnovat pozornost i přímé léčbě příjemců štěpu. Sami jsme studovali vliv imunosupresivních drog, z nichž nejúčinnější byly cyklofosfamid a amethopterin (Lemmel a Nouza 1966) a antilymfocytárního séra (Haškovcová a Nouza 1970). Oba typy léč-

by našly plné uplatnění i v klinice. Zajímavou možností je využít předlčení příjemce, které je stejně nutné pro uchycení a funkci štěpu. Celotělové ozáření a velké dávky alkylačních působků, zvláště cyklofosfamid, potlačí příjemcovu odpověď, ale neovlivňují žádnou složku štěpu. Naproti tomu antilymfocytární sérum nejen umožňuje uchycení štěpu, ale ještě navíc ovlivňuje rozličně krvetvornou a lymfoidní složku štěpu. Při zajištění vhodných časových a dávkových vztahů je účinnost lymfoidních buněk vyvolávajících reakci proti hostiteli oslabena, zatímco repopulační schopnost krvetvorby je podněcována.

Na obr. 6 je znázorněn výsledek takového pokusu (Nouza et al. 1971). Obecnou platnost jevu potvrzují i dosavadní klinické zkušenosti: předlčení příjemců antilymfocytárním sérem je nejvhodnějším způsobem při transplantaci léčbě nemocných s aplastickými stavy a stavu imunologické nedostatečnosti.



Obr. 6. Srovnání vlivu antilymfocytárního séra na imunitní a krvetvornou aktivitu

Výsledky jsou v obrázku vztaheny k „normální“ aktivitě myši, ovlivněných normálním sérem králíků, používaných při výrobě ALS.

Část A: V den 0 bylo ALS podáno příjemcům

Část B: V den 0 bylo ALS podáno dárcům

Křivky spojující kóty ▲ značí postupně se zotavující protihostitelskou reaktivitu buněk dárců ovlivněných ALS (B) a normálních dárců příjemců ovlivněných ALS (A).

Kóty ●, ○ označují krvetvornou aktivitu (měřenou tvorbou koloniformních jednotek) dřevových ● a slezinových ○ buněk za stejných podmínek jako při měření reaktivity typu dárce proti příjemci.

Někdy se i u případů s příznivým časným průběhem objeví pozdní druhotný syndrom. Často je přítomna hypoplazie lymfoidních tkání, podmiňující zmnožení a nepříznivý průběh infekčních komplikací. Na základě pokusných studií lze předpokládat, že by bylo vhodné použít lymfostimulační působky (thymový hormon?).

Přes uvedené pokroky ve výzkumu genetiky, patogeneze, prevence a léčby zůstává druhotné onemocnění stále hlavní překážkou širokého léčebného uplatnění transplantací kostní dřev. Vzhledem k důležitosti dřevových

transplantací v klinice [Butomo 1970] je třeba věnovat mimořádnou pozornost dalším modelovým i klinickým studiím.

Literatura

1. Bennett, M.: Rejection of marrow allografts. *Transplantation*, 14, 1972 a, s. 289—298.
2. Bennett, M.: Graft versus host reactions in mice. II. Antagonism between marrow and thymus cells. *Cell. Immunol.*, 3, 1972 b, s. 531—541.
3. Bláha, M., Nouza, K.: Transplantace kostní dřeně v klinické praxi. *Voj. zdrav. Listy*, 42, 1973, s. 197—205.
4. Butomo, N. V.: Transplantacija kostnogo mozga pri lučevych poraženijach. Leningrad, Medgiz 1970.
5. Cantrell, J. L., Hildemann, W. H.: Characteristics of disparate histocompatibility barriers in congenic strains of mice. I. Graft-versus-host reactions. *Transplantation*, 14, 1972, s. 761—770.
6. Haškovcová, H., Nouza, K.: Treatment and pretreatment of graft-versus-host reaction by antilymphocyte serum. *Fol. biol. (Praha)*, 16, 1970, s. 397—406.
7. Hršák, I., Nouza, K., Kolář, V., Mathé, G.: Essai de restauration immunitaire de radiochimères hématopoïétiques allogéniques. *Rev. Franc. Ét. Clin. Biol.*, 9, 1968, s. 887—893.
8. Lemmel, E. M., Nouza, K.: Runt disease as a model of immunosuppressive therapy. *Fol. biol. (Praha)*, 12, 1966, s. 253—265.
9. Nouza, K.: The course of graft-versus-host reaction against some H-2 and non H-2 antigens. *Fol. biol. (Praha)*, 17, 1971, s. 7—12.
10. Nouza, K., Haškovcová, H., Němec, M.: Time-dependence of ALS effects on immunological and hemopoietic activities in mice. *Fol. biol. (Praha)*, 17, 1971, s. 312—321.
11. Salaman, M. H., Wedderburn, N., Festenstein, H., Huber, B.: Detection of a graft-versus-host reaction between mice compatible at the H-2 locus. *Transplantation*, 16, 1968, s. 29—31.
12. Sankowski, A., Nouza, K.: The dynamics of graft-versus-host reaction across a strong and weak histocompatibility barrier. *Fol. biol. (Praha)*, 14, 1972, s. 805—807.
13. Tigelaar, R. E., Asofsky, R.: Kinetics of graft-versus-host splenomegaly in neonatal F₁ recipients of parental strain mouse lymph node cells and/or thymocytes. *Transplantation*, 14, 1972, s. 805—807.
14. Tubergen, D. G., Feldmann, J. D.: The role of thymus and bone marrow cells in delayed hypersensitivity. *J. Exp. Med.*, 134, 1971, s. 1144—1154.