

국산 항 백혈병 항체(항 CALLA, 항 JL-1)의 동위원소 표지 및 면역학적 특성에 관한 연구

서울대학교 의과대학 내과학교실

소 영 · 정준기 · 정재민 · 이동수 · 이명철 · 고창순

병리학교실

박 성 회

= Abstract =

Radiolabeling and Immunological Characteristics of In-house Anti-Leukemic Monoclonal Antibodies(Anti-CALLA, Anti-JL-1 Antibodies)

Young So, M.D., June-Key Chung, M.D., Jae Min Jeong, Ph.D., Dong Soo Lee, M.D.
Myung Chul Lee, M.D. and Chang-Soon Koh, M.D.

Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

Seong Hoe Park, M.D.

Department of Pathology

Recently murine monoclonal antibodies have been studied actively for radioimmuno-scintigraphy and radioimmunotherapy, especially on patients with leukemia and lymphoma. In this research, we studied radiolabeling and immunologic characteristics of two in-house anti-leukemic monoclonal antibodies(anti-CALLA & anti-JL-1 antibodies) to make the basis for their clinical application.

Each antibody was radiolabeled successfully with ^{99m}Tc by pretargeting transchelation method and with ^{125}I by Iodogen method. We also studied cell binding assay, Scatchard analysis and modulation phenomenon. ^{125}I showed 90% labeling efficiency for each antibody which was satisfactory, but ^{99m}Tc showed labeling efficiency below 70%, for which we need better labeling method. In cell binding assay, the immunoreactivity(IR) was low for ^{99m}Tc -labeled antibodies. Scatchard analysis showed satisfactory data for both binding affinity. The affinity constant and antibody binding sites per cell are around 10^9M^{-1} and 10^4 , respectively. There was no modulation phenomenon in cases of ^{125}I or ^{99m}Tc labeled antibodies.

We expect that two anti-leukemic monoclonal antibodies may be useful in diagnosis and therapy for leukemia and lymphoma patients.

Key Words: Monoclonal antibody, Radioimmuno-scintigraphy, Radioimmunotherapy, Anti-CALLA antibody, Anti-JL-1 antibody

*본 논문의 일부는 과학재단 지원 암연구센터의 보조로 이루어졌음(KOSEF, SRC-56-CRC-94-6-2)

서 론

1970년대 말 하이브리도마(hybridoma) 기법의 개발로 종양 항원에 대한 많은 단클론 항체를 만들 수 있게 되었다¹⁾. 마우스 단클론 항체(murine monoclonal antibody)는 각종 방사면역 신티그라피 및 방사면역치료에 이용되어 왔다. 특히 백혈병과 림프종에서는 종양 조직에 항체가 접근하기 용이하므로 이들 병에의 이용에 대한 연구가 활발히 진행중이다. 1980년대 말에 개발된 마우스 단클론 항체인 Lym-1과 Lym-2는 B형 림프구 및 B형 림프종 세포에 대한 높은 친화성으로 향후 면역학적 진단과 치료에 크게 기여할 수 있을 것으로 예측된다^{2,3)}. 또 T형 임파구 및 T형 백혈병 세포의 진단과 치료에 T101 마우스 단클론 항체가 개발되어 연구 중에 있다⁴⁾.

CALLA(common acute lymphoblastic leukemia antigen)는 분자량 95,000에서 100,000 사이의 막성 당단백(membrane glycoprotein)으로, 급성 림프구성 백혈병중 Common(pre-B) type의 림프아구에서 처음 발견되었다. CALLA는 정상 T림프구나 B림프구 그리고 단핵구에서는 발견되지 않는다. 하지만, 태아의 간과 골수의 림프계 전구세포들이나 신장의 근위 세뇨관, 사구체 상피, 유방의 근상피 세포, 소장 상피 등 몇몇 정상 조직에서는 발견된다⁵⁾. 항 CALLA 항체는 임상에서 생체 외적(in vitro) 응용으로 immunoperoxidase 염색 등 이미 진단 목적으로 널리 쓰이고 있다. 그러나 생체 내적(in vivo) 응용인 방사면역신티그라피 및 방사면역치료는 아직도 연구 중에 있다.

JL-1항원은 최근 새로 발견된 상피 흉선 세포의 분화 항원으로 흉선의 CD4⁺CD8⁺ 인 제2단계 상피흉선 세포에 특이적이다. 따라서 제2단계 흉선상피세포에서 기원한 림프성 암 진단에 유용하게 사용되어질 전망이다⁶⁾.

필자는 본 연구에서 서울대학교 의과대학 병리학 교실에서 만든 항 백혈병 항체인 항 CALLA 항체와 항 JL-1 항체에 ^{99m}Tc과 ¹²⁵I를 각각 부착시키는 방법을 개발하고, 이들의 면역학적 특성을 연구하여, 이를 통해 향후 임상에 응용할 수 있는 토대를 마련하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 단클론 항체의 생산

1) 항 CALLA 항체⁷⁾

생후 6주의 BALB/c 생쥐 2마리에 Daudi세포와 Raji세포(Burkitt's lymphoma 세포주)를 10⁷씩 1일, 10일, 20일째에 복강내 주사하여 면역시켰다. 23일째에 BALB/c 생쥐의 비장을 적출, 그 세포들을 얻어 배양시킨 뒤, polyethylene glycol을 이용하여 생쥐 다발성 골수종 세포주 SP2/0-Ag14과 융합시켰다.

이렇게하여 얻은 하이브리도마 세포를 미세배양셀에 배양하며 각 배양 상층액을 검사, Daudi세포와 Raji세포와의 반응 검사를 통해 클론 형성을 확인하였다. 대량 배양으로 다량의 단클론 항체를 얻었다.

이 항체(SHB-10)의 isotype 결정은 EK-5050이라는 mouse monoclonal subtyping kit를 이용하여 효소면역측정법으로 하였다. 그 결과 IgG1 subclass에 해당하는 반응을 얻었다.

2) 항 JL-1 항체⁶⁾

위와 같은 방법으로 BALB/c 생쥐의 복강에 2주간격으로 2달간 10⁷의 사람 흉선 세포를 주입, 면역시킨 후, 비장 세포와 SP2/0-Ag14세포를 융합, 단클론 항체를 얻었다. 역시 효소면역측정법을 통하여 isotype은 IgG1임을 알 수 있었다.

2. 방사성 동위 원소 표지^{8,9)}

1) 항체의 방사성옥소 표지

10-20mg/ml의 농도로 농축시킨 항체를 Fraker와 Speck 이 고안한 Iodogen법에 따라 방사성옥소 표지를 하였다. Sephadex G-25 column으로 방사성 옥소 표지 항체를 분리하였다.

2) 항체의 ^{99m}Tc 표지

직접 표지법 중의 하나인 pretargeting transchelation 법으로 표지하였다. 착화제(chelator)로는 glutaric acid를 사용하였고 환원제로는 주석이온을 사용하였다.

1) ^{99m}Tc-glucaric acid의 생성

Glucaric acid 5mmole과 염화주석(SnCl₂) 5mmole, ^{99m}Tc 20mCi를 상온, pH 5에서 10분간 반응시

켜 ^{99m}Tc -glucaric acid를 얻었다.

2) 항체의 환원

항체 13mmole, 2-mercaptoethanol 39mmole, NaHCO_3 , EDTA를 37°C , pH 5에서 30분간 반응시켜 환원된 항체를 얻었다.

3) Transchelation

^{99m}Tc -glucaric acid와 환원된 항체를 37°C 에서 1시간동안 흔들면서 반응시켜 ^{99m}Tc 을 glucaric acid로부터 항체로 착화(chelation)시켰다.

4) Sephadex G-25를 이용하여 표지항체를 분리하였다.

3. 단클론 항체와 세포와의 결합반응 검사^{8,9)}

시험관에 세포를 $100\mu\text{l}$ 당 0.25×10^6 에서 16×10^6 개의 농도로 준비한뒤 각각에 방사성 동위원소 표지 항체를 5ng씩 넣어, ^{125}I -CALLA 항체 및 ^{99m}Tc -CALLA 항체는 Raji 세포에, ^{125}I -JL-1 항체와 ^{99m}Tc -JL-1 항체는 Molt-4 세포에 반응시켜 각각에 대해 세포와의 총 결합을 측정하였다. 세포와의 비특이결합(nonspecific binding ; NSB)은 동위원소를 표지하지 않은 항체(cold antibody)를 $25\mu\text{g}$ 씩 각 시험관에 가하여 반응시켜 얻었다.

$$\text{Specific binding (B\%)} = \frac{(\text{Total binding} - \text{Nonspecific binding})}{\text{Total count}} \times 100$$

이 B% 값을 각 시험관의 세포 농도에 대하여 도시하여 세포와의 면역 반응성(immunoreactivity, IR)을 구하였다.

4. Scatchard 분석

각 항체를 $300\text{ng}/100\mu\text{l}$ 에서 $0.5\text{ng}/\mu\text{l}$ 까지 단계적으로 희석시킨 후, 1×10^6 개의 세포와 반응시켜 결합 방사능치 및 유리형 방사능치를 구하였다. 가로축에 세포와 결합된 항체의 농도를, 세로축에 결합 항체와 유리 항체의 비를 표시하여, 이들로부터 구한 회귀 방정식을 통하여 결합상수(K_a) 및 각 세포당 결합하는 항체의 수를 구하였다.

5. Modulation(변조) 검사

단클론 항체와 세포를 37°C 에서 배양하며 반응시키면서 0, 1, 2, 6, 12, 24시간에 각각 세포를 분리하

여, 3,000rpm에서 5분간 원심분리하여 침전물의 방사능치를 구하여, 세포와 결합한 항체의 방사능치를 구하였다. 상층액은 10% trichloroacetic acid(TCA)에 반응시킨후 다시 원심분리하여 결합하지않은 항체의 방사능치 및 항체로부터 유리된 동위원소의 방사능치를 구하였다. 각 실험시간별로 Trypan blue 염색으로 시간별 세포들의 생존율(viability)을 구하였다.

실험 결과

1. 방사성 동위원소 표지

각 항체의 동위 원소 표지 효율은 Table 1과 같았다.

Iodogen 법을 이용한 ^{125}I 의 표지는 두 항체 모두에서 만족할 만한 표지 효율을 보였다. 그러나 pretargeting transchelation 법을 이용한 ^{99m}Tc 의 표지는 두 항체 모두에서 70%이하의 표지 효율을 보여 표지법의 개선이 요구됨을 알 수 있었다.

Table 1. Labeling Efficiency of Monoclonal Antibodies

Monoclonal Ab	Labeling Efficiency	Labeling Method
^{125}I CALA Ab	92.9%	Iodogen
^{125}I JL-1 Ab	93.3%	Iodogen
^{99m}Tc CALA Ab	68.2%	Pretargeting transchelation
^{99m}Tc JL-1 Ab	69.7%	Pretargeting transchelation

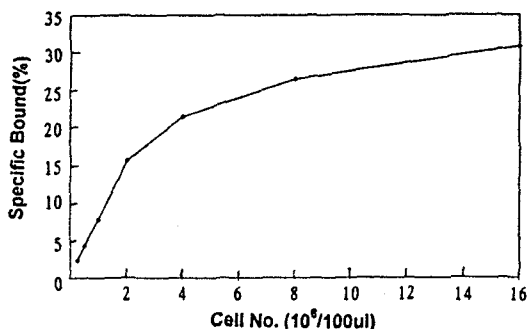


Fig. 1. Cell binding assay : ^{125}I -JL-1 Ab vs molt-4 cells.

Table 2. Immunoreactivity of Cell Binding Assay

	Immunoreactivity(IR)
^{125}I CALLA Ab vs Raji cells	61%
^{125}I JL-1 Ab vs Molt-4 cells	30%
$^{99\text{m}}\text{Tc}$ CALLA Ab vs Raji cells	29%
$^{99\text{m}}\text{Tc}$ JL-1 Ab vs Molt-4 cells	21%

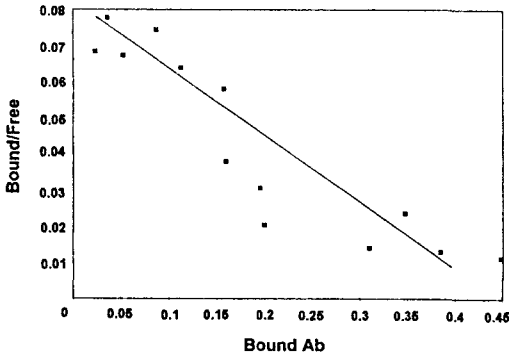


Fig. 2. Scatchard analysis : ^{125}I -JL-1 Ab vs molt-4 cells.

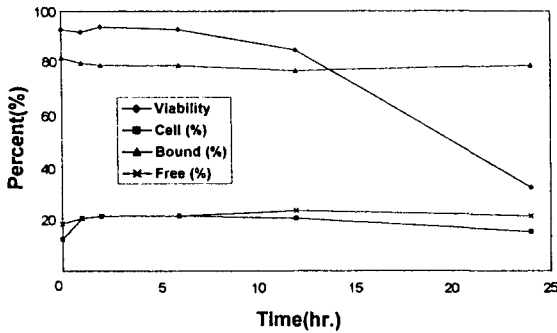


Fig. 3. Modulation study : ^{125}I -JL-1 Ab vs molt-4 cells.

2. 단클론 항체와 세포와의 결합반응 검사(Fig. 1)

각 ‘단클론 항체-세포’별 특이결합(%), 즉 면역 반응성(immunoreactivity)은 Table 2와 같다.

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ 을 항체에 부착시킨 경우, ^{125}I 를 부착시켰을 때보다 면역 반응성이 감소하는 것을 알 수 있었다. 특히 항 CALLA 항체의 경우 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 을 부착시 면역 반응성이 반 이하로 감소하였다. 이는 물론 실험상의 오차보다는 항체에 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 이 부착되면서 항체의 면역학적 성질에 변화가 생기기 때문이라고 생각되었다.

Table 3. Results of Scatchard Analysis ; Affinity Constant(Ka) & Antibody Binding Sites Per Cell

	$K_a(\text{M}^{-1})$	Ab/cell
^{125}I CALLA Ab vs Raji cells	7.30×10^8	9.05×10^3
^{125}I JL-1 Ab vs Molt-4 cells	9.87×10^8	9.23×10^3
$^{99\text{m}}\text{Tc}$ CALLA Ab vs Raji cells	1.19×10^9	8.31×10^3
$^{99\text{m}}\text{Tc}$ JL-1 Ab vs Molt-4 cells	1.68×10^9	5.43×10^3

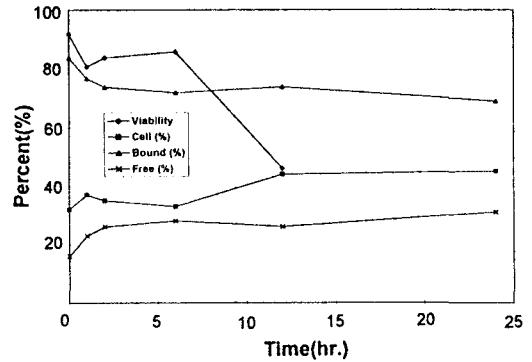


Fig. 4. Modulation study : $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -CALLA Ab vs Raji cells.

3. Scatchard 분석(Fig. 2)

각 ‘단클론 항체-세포’별 결합상수(K_a)와 각 세포 당 결합하는 항체 수는 Table 3와 같다.

결합상수(K_a)는 모두 10^9 전후로 만족할 만한 결과이다. 다만, 같은 단클론 항체와 세포의 반응에서는 K_a 값이 같음이 원칙이나, 위의 결과에서는 부착된 동위원소에 따라 K_a 값이 달라졌다. 이는 앞 실험의 IR 차이를 교정한 값임을 감안할 때 실험상의 오차로 간주된다.

각 세포당 결합하는 항체 수는 모두 10^4 가까이 되어 비교적 높은 농도로 결합됨을 알 수 있다.

4. 변조 검사(Fig. 3, 4)

Fig. 3, 4에서와 같이 항체로부터 유리된 방사능치의 증가가 없었으므로 변조 현상은 4가지 검사 모두에서 일어나지 않았다고 할 수 있다. 단 24시간 경과 후에는 세포의 생존율이 급격히 떨어졌으므로 실험상의 오차로 유리형의 방사능치가 증가한 것으로 생각된다.

고 찰

1960년대 이후로 림프종과 백혈병에 대한 치료가 활발히 연구되어지면서 항암화학요법과 방사선 치료를 위주로 하는 효율적인 치료법이 확립되었다. 특히 1980년대 이후로 골수이식술이 개발됨에 따라 항암화학요법도 한 차원 높아졌다. 하지만 아직도 높은 재발율로 인하여 병기가 III기 IV기인 림프종의 경우 10년 생존율이 50% 미만이고, 백혈병의 경우 5년 생존율이 아직도 40%에 못미치는 수준이다¹⁰⁾.

1970년대 말 hybridoma 기법이 개발되면서 방사성 동위원소를 부착시킨 항종양 단클론 항체의 생성이 가능해졌다. 이 항종양 단클론 항체를 종양의 영상화와 치료에 응용함에 따라 이제까지의 항암치료가 갖지 못한 치료의 '특이성'을 갖는 새로운 치료법(방사면역치료)이 가능하게 되었다. 그러나 이 치료법은 단클론 항체의 용이한 종양에의 접근 및 종양의 방사능 예민성에 근간하므로 고형암(solid tumor)에서는 아직 크게 유용하지 못하다. 반면 림프종과 백혈병에서는 해부학적으로 종양 조직에 항체가 접근하기 쉽고, 방사능에도 비교적 예민한 반응을 보이므로 이들 병에 대한 방사면역치료가 활발히 연구되고 있다.

한 예로 B형 림프구 계열 암세포에 주로 반응하는 IgG_{2a} 단클론 항체인 Lym-1의 경우, 1990년 DeNardo 등이 발표한 바에 의하면 18명의 B형 림프종 환자를 ¹³¹I Lym-1으로 치료한 결과-이중 3명은 low grade, 9명은 intermediate, 6명은 high grade-2명의 환자에서 관해(complete remission)가 왔고 8명에서 부분관해(partial remission)가 왔다고 한다^{2,3)}. Lym-1 이외에도 B세포 림프종에 특이하게 결합될 수 있는 항종양 단클론 항체로 CD37에 대한 MB-1^{11,12)}, CD20에 대한 B1¹³⁾, LL2¹⁴⁾, 항 idiotype¹⁵⁾ 등이 방사면역신티그라피와 방사면역치료에 시도되고 있다.

T세포 림프종이나 백혈병에 대한 항체로는 범 T세포 표면 항원인 CD5에 대한 단클론 IgG_{2a} 항체인 T101이 가장 많이 연구되어 있다⁴⁾. ¹¹¹In표지 항체로 T세포 백혈병이나 림프종이 침범한 림프절을 선명하게 영상화할 수 있고, ¹³¹I이나 ⁹⁰Y을 표지시켜 성공적으로 치료하고 있다¹⁶⁾.

본 연구에서는 서울대학교 의과대학 병리학 교실에

서 만든 '국산' 항 백혈병 항체인 항 CALLA 항체 및 항 JL-1 항체의 임상 응용 가능성을 가늠하여 보고자 동위원소 표지법과 면역학적 성상을 연구하였다. 특히 JL-1항원은 광범위한 면역조직학적 검사를 거쳐 정상 조직에는 거의 없는 것이 확인되었기에 항 JL-1 항체는 JL-1항원이 발현되는 백혈병이나 림프종을 진단, 치료하는데 유용하게 쓰일 것으로 기대하고 있다.

방사성 동위원소 부착은 ¹²⁵I의 경우 두 항체 모두에 안정되게 90% 이상의 표지 효율을 보였고, Iodogen 법이 Chloramine-T 법에 비해 우수하다는 것을 알 수 있었다. 그러나 ^{99m}Tc의 경우 pretargeting transchelation 법을 이용한 표지가 70% 이하의 표지 효율을 보여 반응조건을 변화시켜보거나 표지항체 분리법을 바꾸어 보는 등의 표지법의 개선이 필요하리라 생각된다.

본 실험에서는 ¹²⁵I와 ^{99m}Tc을 표지하는 방법을 연구하였다. 주지하는 바와 같이 ^{99m}Tc은 임상핵의학에서 값싸고 선명한 영상을 얻을 수 있기 때문에 흔히 쓰이는 방사성 핵종이고, ¹²⁵I와 ¹³¹I는 표지 방법이 동일하기 때문에 이 방법이 확립되면 진단영상 및 치료에 그대로 적용될 수 있다.

단클론 항체와 세포의 결합 반응 검사에서 항 JL-1 항체의 경우 면역 반응성(immunoreactivity)이 ¹²⁵I와 ^{99m}Tc에서 0.30, 0.21로 별 차이 없었으나, 항 CALLA 항체의 경우 ¹²⁵I와 ^{99m}Tc 각각에서 0.61, 0.29로 2배 이상 차이가 났다. 이는 ^{99m}Tc을 부착시 항체의 반응성에 변화가 있음을 의미한다고 할 수 있다. 즉 ^{99m}Tc이 disulfide bridge(-S-S-)외의 부위, 예를 들면 항원과의 결합부위 외에도 부착될 가능성이 있다. 따라서 면역 반응성을 유지시킬 수 있는 표지법이 연구되어야 한다.

Scatchard 분석 결과 항 CALLA 항체와 항 JL-1 항체 모두 결합상수가 10⁹ 정도로 좋은 친화력을 보이고 있었고 배양된 암세포당 항체 결합 장소가 10⁴개로 비교적 높은 농도임을 알 수 있었다. 따라서 방사성 핵종으로 표지된 항체가 비교적 표지 세포에 잘 결합될 것으로 예측된다.

세포막에 존재하고 있는 항원에 항체가 결합되면 항원-항체 결합체가 세포내로 함몰되어 들어가는 변조 현상은 흔히 있는 현상이다^{17,18)}. 또 ¹²⁵I, ¹³¹I 같은 방사성 핵종은 세포질내에서 항체와 분리되어 세포 밖으로

유리되어 나가는 것으로 보고되어 있다⁸⁾. 본 실험에 사용된 두 항체는 다행히 이러한 변조 현상이 일어나지 않아 임상적으로 이용하는데 문제점이 없었다.

앞으로도 이 단클론 항체들을 임상에 응용하려면 pyrogen test, 동물 실험, 인체 분포 실험 등 많은 과제가 남아있다. 위의 실험 결과들을 토대로 여러 문제점들을 개선하여 실험을 계속 진행하면 향후 급성 림프구성 백혈병 및 Burkitt 림프종(항 CALLA 항체), 그리고 T-cell ALL과 lymphoblastic lymphoma(항 JL-1 항체) 등의 진단 및 치료에 도움이 될 수 있으리라 기대된다.

요 약

필자는 서울대학교 의과대학 병리학 교실에서 만든 항 백혈병 항체(항 CALLA 항체, 항 JL-1 항체)에 대해 ^{99m}Tc과 ¹²⁵I의 표지 방법 및 면역학적 성상을 연구하여 임상 응용의 토대를 만들고자 하였다.

^{99m}Tc은 pretargeting transchelation법으로 ¹²⁵I는 Iodogen법으로 표지하였다. 각 항체에 대해 결합 반응 검사, Scatchard 분석, 변조 현상 검사를 시행하였다. ¹²⁵I는 두 항체 모두에서 90% 전후의 높은 표지율을 보인 반면, ^{99m}Tc 경우 70% 이하의 표지율을 보여 개선점이 요구되었다. 결합반응검사에서도 ^{99m}Tc을 표지한 항체는 30% 정도의 낮은 면역 반응성을 보였다. Scatchard 분석 결과 결합상수 모두가 10⁹으로 좋은 친화력을 보였고, 세포당 항체 결합 수는 10⁴으로 비교적 높은 농도로 나타났다. 변조 현상은 모든 경우에서 나타나지 않았다.

항 CALLA 항체, 항 JL-1 항체는 향후 림프종과 백혈병의 진단 및 치료에 도움이 될 수 있으리라 기대된다.

REFERENCES

- 1) Kohler G, Milstein C: *Continuous Cultures of Fused Cells Secreting Antibody of Predefined Specificity. Nature* 256:495-7, 1975
- 2) Epstein AL, Marder RJ, Winter JN, Stathopoulos E, Chen FM, Parker JW, Taylor CR: *Two New Monoclonal Antibodies, Lym-1 and Lym-2, Reactive with Human B-Lymphocytes and Derived Tumors, with Immunodiagnostic and Immunotherapeutic Potential. Cancer Res* 47:830-840, 1987
- 3) DeNardo GL, DeNardo SJ, O'Grady LF, Levy NB, Adams GP, Mills SL: *Fractionated Radioimmunotherapy of B-Cell Malignancies with 131I-Lym-1. Cancer Res(Suppl)* 50:1014s-1019s, 1990
- 4) Bunn PA, Carasquillo JA, Schroff RW, Foon KA, Hsu SM, Gazdar AF, Reynolds JC, Perentes P, Larson SM: *Successful Imaging of Malignant non-Hodgkin's Lymphoma using Radiolabeled Monoclonal Antibody. Lancet, II: 1219-1221, 1984*
- 5) Pesando JM, Tomaselli KJ, Lazarus H, Schossmann SF: *Distribution and Modulation of A Human Leukemia-Associated Antigen(CALLA). J Immunol* 131:2038-2045, 1983
- 6) Park SH, Bae YM, Kwon HJ, Kim TJ, Kim J, Lee SJ, Lee SK: *JL-1 A Novel Differentiation Antigen of Human Cortical Thymocyte. J Exp Med* 178:1447-1451, 1993
- 7) Park WS, Hwang TS, Kim TJ, Park CS, Bae YM, Park SH, Lee SK: *A Monoclonal Antibody to Common Acute Lymphoblastic Leukemia Antigen(CALLA) and Its Expression on Several Human Tumor Cell Lines. J Korean Med Science* 147:127-153, 1992
- 8) 정준기, 이명철, 고창순: 정상 혈구의 마우스 단세포군 항체에 대한 수용체. *대한암학회지* 25:256-260, 1993
- 9) 정준기, 이동수, 이명철, 정홍근, 고창순: 국산 항 CEA 항체의 I-131, Tc-99m 표지법 확립 및 면역학적 특성 분석. *대한핵의학회지* 26:346-354, 1992
- 10) DeVita VT Jr., Hellman S, Rosenberg SA (Eds), Lippincott, publ: *Cancer, Principles of Oncology, Chapter 50:55, pp1792-1983, 1993*
- 11) Press OW, Eary JF, Badger CC, Martin PJ, Appelbaum FR, Levy R, Miller R, Brown S, Nelp WB, Krohn KA, Fisher D, DeSantes K, Porter B, Thomas ED, Berstein ID: *Treatment of Refractory non-Hodgkin's Lymphoma with Radiolabeled MB-1(Anti-CD 37) Antibody. J Clin Oncol* 7:10277-1038, 1988
- 12) Kaminski MS, Fig L, Zasadny KR, Koral KF, Del Rosario R, Miller R, Francis IR, Hanson CA, Normolle DP, Mudgett E, Liu CP, Moon S, Scott P, Miller RA, Wahl RL: *Imaging, Do-*

- simetry and Radioimmunotherapy with Iodine-131 Labeled Anti-CD 37 Antibody in B-Cell Lymphoma. J Clin Oncol 10:1696-1711, 1992*
- 13) Kaminski MS, Zasadny KR, Moon S, Roesner J, Milik AW, Butchko G, Glenn S, Wahl RL: *Initial Clinical Radioimmunotherapy Results with 131-I-Anti-B1(Anti-CD 20) in Refractory B-Cell Lymphoma. Antibody Immunoconjugates and Radiop. 5:345, 1992*
- 14) Goldenberg DM, Horowitz JA, Sharkey RM, Hall TC, Murthy S, Goldenberg H, Lee KE, Stein R, Siegel JA, Izon DO, Burger K, Swayne, Belisle E, Hanson HJ, Pinsky CM: *Targeting, Dosimetry and Radioimmunotherapy of B-Cell Lymphomas with Iodine-131-Labeled LL2 Monoclonal Antibody. J Clin Oncol 9:548-564, 1991*
- 15) Parker BA, Vassos AB, Halpern SE, Miller RA, Hupf H, Amox DG, Simoni JL, Starr RJ, Green MR, Royston I: *Radioimmunotherapy of Human B-Cell Lymphoma with Y-90 conjugated Anti-idiotypic Monoclonal Antibody. Cancer Res 50:1022s-1028s, 1990*
- 16) Rosen S, Zimmer A, Goldman-Leikin R, Gordon LI, Kazikiewicz JM, Kaplan EH, Variakojis D, Marder RJ, Dykewicz MS, Piergies A, Silverstein EA, Roenigk HH Jr, Spies SM: *Radioimmunodetection and Radioimmunotherapy of Cutaneous T cell Lymphomas using I-131-labeled Monoclonal Antibody: An Illinois Cancer Council Study. J Clin Oncol 5:562-573, 1987*
- 17) Ritz J, Pesando JM, Notis-McConarty J, Schlossman SF: *Modulation of Human Acute Lymphoblastic Leukemia Antigen Induced by Monoclonal Antibody In Vitro. J Immunol 125:1506-1514, 1980*
- 18) Pesando JM, Ritz J, Lazarus H, Tomaselli KJ, Schlossman SF: *Fate of A Common Acute Lymphoblastic Leukemia Antigen During Modulation by Monoclonal Antibody. J Immunol 126:540-544, 1981*