

Niektóre nowe dane dotyczące wirusologii i immunologii

ZDZISŁAW LARSKI

Olsztyn

Larski Z.

Some new data concerning virology and immunology

Summary

The small virus closely associated with giant mimivirus exploits it for its own replication. New method of virus attenuation – codon-crippled viruses can work as a vaccine. Atypical role of neutrophils in Leishmaniasis – effector cells of innate immunity are exploited by infecting parasite. Successful immunotherapy of non-Hodgkin's B cell lymphoma with bispecific antibody construct which has the potential to engage all cytotoxic T cells in patients. Primary immunodeficiencies – considerable expansion of their limits. Polish immunological terminology.

Keywords: „virophage”, virus attenuation, neutrophils, tumor immunotherapy, primary immunodeficiencies

Największy poznany dotąd wirus i ściśle z nim związany „wirofag”. Przedmiotem stałego zainteresowania wirusologów jest izolowany w 2003 r. od ameby z wieży chłodniczej w Bradford w W. Brytanii olbrzymi wirus o średnicy 400 nm. Początkowo uważano go za dużą bakterię, jednak szczegółowe badania (12, 18) wykazały, że jest to wirus większy niż niektóre bakterie, posiadający dwułańcuchowy DNA, zawierający ponad 900 genów – co najmniej trzy razy więcej niż największe poznane dotąd wirusy. Nazwano go mimiwirusem *Acanthamoeba polyphaga* (mimivirus – mimicking, naśladujący bakterię). Badania następnego olbrzymiego wirusa, izolowanego od ameby z wieży chłodniczej w Paryżu, komentuje Pearson (16). Nazwano go mamawirusem, ponieważ jest nieco większy od mimiwirusa. W obrazie elektronomikroskopowym wykazano obecność drugiego, dwudziestościennego, małego wirusa, ściśle związanego z mamawirusem, posiadającego pierścieniowy dwułańcuchowy DNA zawierający 21 genów (13); ten nazwano Sputnikiem. Nie może on sam namnażać się w amebie, lecz wykorzystuje do swojej replikacji jej struktury komórkowe produkujące potomne wiriony mamawirusa. Stwierdzono, że komórki dodatkowo zakażone Sputnikiem wytwarzają mniej cząstek mamawirusa oraz często zdeformowane o mniejszej zakaźności. Pearson przytacza sugestię zespołu badawczego, że Sputnik jest „wirofagiem” bardzo podobnym do bakteriofagów, wirusów niszczących bakterie. Robi to, co każdy pasożyt – wykorzystuje swego gospodarza do własnej replikacji. Chociaż 13 z jego genów wykazuje małe podobieństwo do któregośkolwiek ze znanych genów, to trzy są ściśle spokrewnione z genami mimiwirusa i mamawirusa. Sugeruje to, że ten wirus satelita może powodować poziome przenoszenie genów mię-

dzy wirusami, podobnie jak czynią to bakteriofagi między bakteriami.

Tak więc do poznanych dotąd wielu form wzajemnego oddziaływania wirusów, opisanych w innym artykule (10) dochodzi pasożytnictwo Sputnika wobec mamawirusa. Warto przypomnieć, że podobny stan ścisłego związku dwu różnych wirusów opisano już w 1965 r. (14). Mayor i wsp. wyosobnili z preparatów adenowirusów średnicy 70-90 nm mniejsze od nich parwowirusy średnicy około 20 nm, nazwane cząstkami towarzyszącymi adenowirusom (AAV – adeno-associated virus) lub satelitami adenowirusów. Synteza wirionów AAV możliwa jest jedynie przy udziale adenowirusów. Ta bezwzględna ułomność odróżnia AAV od innych parwowirusów (21). Różnica między Sputnikiem a satelitami adenowirusów polega na tym, że on dezorganizuje częściowo replikację związanego z nim mamawirusa, a one wymagają pomocy adenowirusa do namnażania się.

Wróćmy jednak do omówionych przez Pearson opinii dotyczących olbrzymich wirusów, podejrzewanych, że są one powszechnymi pasożytami planktonu wód oceanicznych. Przyczyną niezauważania ich przez wiele lat było używanie filtrów usuwających bakterie łącznie z olbrzymimi wirusami. Zespół Raoulta znalazł w próbkach wód oceanicznych geny spokrewnione z obecnymi u Sputnika, co może wskazywać na istnienie powszechnej rodziny tych wirusów; Suttle sądzi, że olbrzymie wirusy oraz satelitarne, takie jak Sputnik, regulując wzrost i śmierć planktonu, mogą wywierać poważny wpływ na oceaniczne cykle żywieniowe i klimat.

Nowa metoda atenuacji wirusa do produkcji szczepionek. Celem atenuacji jest pozbawienie patogenu jego zjadliwości przy zachowaniu właściwości uodporniających. Otrzymuje się to przez hodowlę i pasażę zarazka

w chemicznie, fizycznie lub biologicznie zmienionych warunkach. Zupełnie odmienną metodę atenuacji prezentuje praca Colemana i wsp. (6), omówiona w sposób bardziej przystępny przez Enserinka (7). Ta nowa strategia wykorzystuje fakt, że poszczególne aminokwasy mogą być kodowane przez różne kodony, tryplety zasad DNA – guaniny (G), adeniny (A), cytozyny (C) i tyminy (T). Na przykład kwas glutaminowy może być kodowany zarówno przez GAA, jak i GAG. Częstszy udział pewnych kodonów niż innych jednoznacznych to „tendycyjność kodonów” („codon bias”). Na przykład u ludzi dla alaniny kodon GCC jest realizowany cztery razy częściej niż kodon GCG. Również niektóre jednoznaczne pary kodonów są używane częściej lub rzadziej – to „tendycyjność par kodonów” („codon pair bias”). Na przykład na podstawie częstości występowania kodonów można by oczekiwać, że para aminokwasów, alanina-kwas glutaminowy będzie równie często kodowana przez GCCGAA, jak i przez GCAGAG, a w rzeczywistości ta pierwsza para jest siedmiokrotnie rzadziej realizowana. Autorzy dokonali syntezy nowych szczepów poliovirusów, kodując dokładnie te same sekwencje aminokwasowe, jak u poliovirusa dzikiego typu, lecz przy użyciu setek zarówno nadmiernie, jak i niedostatecznie reprezentowanych jednoznacznych par kodonów. Okazało się, że te poniżej normy reprezentowane spowodowały zmniejszenie szybkości translacji białka i atenuację (spadek patogenności) poliovirusów dla myszy. Użyte do uodpornienia tych zwierząt, zapewniły im pełną ochronę na zakażenie kontrolne (challenge) pełnozjadliwym wirusem dzikiego typu.

Użycie poliovirusa jako modelu miało na celu zbadanie następstw manipulacji parami kodonów. Autorzy nazwali proces projektowania takich wirusów „inżynierią syntetycznej atenuacji wirusa” – SAVE (synthetic attenuated virus engineering). Stwierdzenie korelacji między stopniem deoptymizacji par kodonów a stopniem atenuacji wirusa, jak również brak rewersji po pasażowaniu jest, zdaniem autorów, zgodne z poglądem, że wiele z tych 631 mutacji powoduje małe addytywne defekty, a uzyskane atenuowane wirusy są genetycznie stabilne. Wzrost ich zjadliwości wymagałby setek rewersji. Dla porównania: doustna szczepionka przeciw polio ma 51 mutacji, lecz tylko 5 związanych z atenuacją i ona może (rzadko) odzyskać neurowirulencję u szczepionego osobnika. Wyniki uzyskane przez autorów sugerują, że metoda SAVE może znaleźć zastosowanie w produkcji nowych szczepionek przeciw innym chorobom wirusowym. Deoptymizacja par kodonów pozwala na stopniową, kontrolowaną atenuację do przewidywalnego stopnia.

Atypowa rola neutrofilii. Komórki te stanowią jeden z głównych elementów odporności wrodzonej przeciw wielu patogenom, które ulegają fagocytozie i destrukcji przez toksyczne tlenowe rodniki i lityczne enzymy. O ich znaczeniu w obronie organizmu świadczy szczególnie wrażliwość na zakażenie bakteryjne pacjentów z neutropenią. Atypową rolę tych komórek w przenoszonym przez moskity zakażeniu wiciowcem *Leishmania major* wykazały badania Petersa i wsp. (17) sko-

mentowane przez Johna i Huntera (8). Stwierdzono to przy użyciu transgenicznych myszy, u których genetycznie zmodyfikowane neutrofile dawały ekspresję zielonego fluoryzującego światła (nb. za jego odkrycie Osama Shimomura otrzymał w 2008 r. Nagrodę Nobla). Osiągnięcia w metodach głębokiego tkankowego przyżyciowego obrazowania umożliwiły ustalenie czasu szybkiego pojawienia się neutrofilii w miejscu ukłucia przez moskita, ich migracji i gromadzenia się tam, a także wzajemnego oddziaływania z makrofagami w trakcie zakażenia pasożytem. Autorzy pracy wykazali niesłuszność poglądu, że przyciąganie neutrofilii jest indukowane przez chemotaktyczny czynnik pasożyta, gdyż następuje to niezależnie od jego obecności; taki sam efekt uzyskano po iniekcji perełek lateksowych lub zwykłym skaleczeniu.

Dane uzyskane przez autorów potwierdzają model „konja trojańskiego” w zakażeniu *L. major*, który zakłada, że fagocytoza nie powoduje zabicia pasożyta. Przekształca on, jak piszą komentatorzy, przez blokadę tlenowego wybuchu, toksyczne środowisko wewnątrz neutrofila w bezpieczną przystań w procesie zakażenia. Większość komórek zawierających żywe pasożyty wcześniej po ukłuciu przez moskity (18 godzin) to neutrofile, a po 6-7 dniach to głównie makrofagi, które, wbrew oczekiwaniom, zamiast pochłaniać zakażone neutrofile, fagocytują pasożyty uwalniające się z neutrofilii ulegających apoptozie. Zdaniem autorów pracy, takie pasożyty są lepiej adaptowane do przeżywania w makrofagach.

Badania wykazały, że w tym przypadku neutrofile, zamiast chronić gospodarza przed pasożytem, stają się jego mimowolnym współsprawcą w rozwoju zakażenia. U myszy ze zmniejszoną liczbą neutrofilii przez podanie im przeciwciał dla tych komórek, stwierdzono mniejszą zamiast większą, wrażliwość na zakażenie *L. major*. Tak więc, zdaniem autorów, pasożyt ten ewoluował w sposób umożliwiający mu zarówno uniknięcie, jak też wykorzystanie wrodzonej odporności gospodarza dla zainicjowania i rozwoju choroby.

Nawiązując do stwierdzenia wzrostu liczby komórek dendrytycznych w miejscu zakażenia, John i Hunter omawiają ich rolę w skórnej leiszmaniozie. Ponieważ neutrofile żyją krótko, a makrofagi nie opuszczają okolicy rany, to prawdopodobnie komórki dendrytyczne przenoszą pasożyty i ich produkty do węzłów chłonnych, gdzie dochodzi do rozwoju odpowiedzi limfocytów T na zakażenie.

W zakończeniu komentarza podano, że są także inne choroby przenoszone przez wektory – moskity, kleszcze i pchły, i być może w tych zakażeniach neutrofile zachowują się tak samo, jak w przypadku zakażenia *L. major*. Również inne patogeny przenoszone przez wektory – jak *Ehrlichia* i *Francisella tularensis* – mogą przeżywać w neutrofilach, co sugeruje, że ta atypowa ich rola nie jest może ograniczona tylko do zakażenia *Leishmania major*.

Immunoterapia nieziarniczego chłoniaka (non-Hodgkin's lymphoma – NHL) przy użyciu przeciwciał sprzężonych z limfocytami T. Udane wyniki takiego leczenia uzyskali Bargou i wsp. (3). We wstępie

pracy autorzy omawiają dotychczasowe próby indukcji swoistej odpowiedzi limfocytów T przeciw komórkom rakowym, włącznie ze szczepieniem i użyciem przeciwciał blokujących antygen CTLA-4 (celem tego jest wzmaganie przeciwnowotworowej aktywności limfocytów cytotoksycznych). Niestety, próby te dawały stosunkowo słabą odpowiedź oraz nawroty, prawdopodobnie wskutek mechanizmów umożliwiających komórkom nowotworowym uniknięcie nadzoru immunologicznego. Alternatywne podejście w celu wykorzystania wysoce cytotoksycznego potencjału limfocytów T opiera się na użyciu sprzężonych z nimi przeciwciał. Zwykle (konwencjonalne) przeciwciała nie są w stanie bezpośrednio związać limfocytów T, gdyż te nie mają receptorów Fcγ. Konstrukcje mogące to zrobić są dwuswoistymi elementami angażującymi limfocyty T, BiTE (bispecific T cell engagers), opartymi na jednołańcuchowych przeciwciałach. Te drobiny mogą przejściowo wiązać limfocyty T z komórkami nowotworowymi, co powoduje aktywację tych pierwszych, a seryjną lizę tych drugich. Dotąd wykazano w różnych modelach na myszach wysoką aktywność przeciwciał BiTE; brak zależności takiego podejścia od prezentacji peptydowego antygeny i nowotworowo-swoistych klonów komórek T sugeruje, że to może przewyciężyć główne mechanizmy unikania nadzoru immunologicznego.

Bargou i wsp. badali kliniczną skuteczność i bezpieczeństwo bardzo małych dawek przeciwciał BiTE w leczeniu niezrębnego chłoniaka (NHL) u pacjentów, u których nastąpiły nawroty po standardowych terapiach. Skuteczność leku o nazwie „blinatumomab” była zależna od użytej dawki. Całkowitą regresję nowotworu stwierdzono u wszystkich siedmiu pacjentów leczonych dawką 0,06 mg dziennie. Blinatumomab spowodował również oczyszczenie szpiku kostnego i wątroby z komórek nowotworowych. W odróżnieniu od stosowania przeciwciał blokujących CTLA-4 nie stwierdzono, jak dotąd, zjawisk autoimmunizacyjnych. Nie wykryto też przeciwciał zobojętniających blinatumomab. Autorzy prowadzą obecnie próby kliniczne skuteczności tego leku u pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną, a równie ważne będą badania dotyczące aktywności przeciwciał BiTE w odniesieniu do solidnych guzów nowotworowych.

Pierwotne niedobory odporności. Osiągnięcia badań w tej dziedzinie omówili Casanova i Abel (5) w obszernym artykule opartym na danych z piśmiennictwa ostatnich kilku lat – tu tylko niektóre bardziej interesujące fragmenty. Autorzy piszą, że następuje zmiana pojmowania pierwotnych niedoborów odporności (PIDs – primary immunodeficiencies), łącznie z rewizją ich definicji i znacznym rozszerzeniem ich zakresu. Początki powstania tej dziedziny sięgają lat 1950., kiedy wykazano wstępowanie agammaglobulinemii sprzężonej z chromosomem X (Brutona), wrodzonej neutropenii i ciężkiego złożonego niedoboru limfocytów B i limfocytów T – SCID (severe combined immunodeficiency). Początkowo sądzono, że PIDs to tylko nieliczne, rzadko występujące, rodzinne, jednogenowe recesywne cechy upośledzające rozwój lub działanie jednej lub kilku

subpopulacji leukocytów i powodujące liczne nawrotowe oportunistyczne oraz śmiertelne zakażenia w dzieciństwie. Z czasem nagromadziło się wiele wyjątków od takiego ujmowania sprawy; okazuje się teraz, że większość osobników cierpi na przynajmniej jeden z ponad 200 opisanych dotąd wrodzonych niedoborów odporności (PIDs). Nie muszą one wyrażać się molekularnymi lub komórkowymi anomaliami hematologicznymi – obrona gospodarza nie ogranicza się do krwi. Przytoczony w artykule przykład dotyczy brodawkowej dysplazji naskórka (epidermodysplasia verruciformis – EV). Tę zagrażającą życiu dziedziczną predyspozycję do brodawek, wywołaną przez onkogenne papillomawirusy (keratynocyty nie hamują ich rozwoju), wykryto w 1946 r. i jako prawdopodobnie pierwszego PID, zasługującego na opisanie, nie uznano za taki z powodu braku wyraźnego immunologicznego fenotypu, aż do 2002 r., kiedy zidentyfikowano dwa geny wywołujące EV.

U większości ludzi utrzymuje się stan niedoboru immunologicznego, chociaż jest maskowany przez postęp w medycynie. Fenotypowa ekspresja PIDs to głównie wyraźnie udokumentowane genetyczne źródło predyspozycji na zakażenia. Inne fenotypy to: autoimmunizacja, obrzęk naczyniowy, ziarniniaki, erytrofagia, zakrzepowa choroba włośniczek; kilka PIDs wyraża się podatnością na alergię, indukowane przez wirusy raki, a także inne nowotwory.

W powszechnym przekonaniu PIDs powodują predyspozycję do różnych zachorowań, w szczególności do licznych zakażeń u pacjentów, jak to ma miejsce u dzieci z agammaglobulinemią, neutropenią lub SCID. Są jednak przykłady stwarzania przez PIDs predyspozycji do pojedynczego rodzaju zakażenia lub do węższego zasięgu zakażeń. Zaburzenia properdyny i końcowych komponentów dopełniacza powodują to w stosunku do rodzaju *Neisseria*; zespół limfoproliferacyjny sprzężony z chromosomem X – do wirusa Epsteina-Barr; zaburzenia szlaku interleukina-12-interferon-γ do zakażeń wywołanych przez salmonelle. Szczególnie frapujący przykład obserwuje się przy zaburzeniach podobnego receptora 3 (TLR3), co stwarza wybiórczą predyspozycję do zapalenia mózgu wywołanego przez wirus *Herpes simplex* (HSE). Stwierdzono też, że niektóre PIDs usposabiają do bardzo swoistego stanu autoimmunizacyjnego.

Uważa się na ogół, że zakażenia dzieci z PIDs w młodym wieku mają charakter stały lub nawracający, a jednak niektóre mają samoistny pomyślny finał, najczęściej bez nawrotów, co jest następstwem dojrzewania odporności wrodzonej lub nabytej.

W końcowej części artykułu autorzy powtarzają, że większość z nas cierpi z powodu przynajmniej jednego PID, którego kliniczna ekspresja zależy od ekspozycji na doraźne czynniki środowiskowe, zakaźne lub inne. Przyszłe badania przyczynią się do poprawy diagnostyki i terapii. Nowe PIDs wskażą kierunki opracowania leków immunostymulacyjnych, takich jak: czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF – granulocyte-colony-stimulating factor) u pacjentów z neutropenią, IFN-γ u pacjentów z chorobami myko-

bakteryjnymi, a interferon α u pacjentów z herpeswirusowym zapaleniem mózgu.

Badania stanów niedoboru odporności u zwierząt są oczywiście mniej zaawansowane, stąd lista PIDów poznanych dotąd u nich jest bardzo skromna (20).

Nazewnictwo głównych stanów odporności. Stosowany do niedawna jej podział na nieswoistą i swoistą wychodzi z użycia, gdyż swoistość nie stanowi ścisłego kryterium różnicującego oba te stany odporności. Teraz dzieli się ją na: 1. odporność wrodzoną (innate immunity, angeborene Immunität), dającą ochronę przed zakażeniem danym patogenem bez uprzedniego z nim kontaktu; 2. odporność nabytą (adaptive immunity, erworbene Immunität), chroniącą przed zakażeniem danym patogenem, dzięki mechanizmom rozwiniętym w następstwie kontaktu z nim w przeszłości.

Odporność wrodzona może być zarówno nieswoista, jak i swoista. Tę pierwszą, wspólną wobec wielu patogenów, warunkują m.in.: bariery anatomiczno-fizjologiczne; czynniki komórkowe (fagocytoza); czynniki humoralne (np. wydzieliny błon i gruczołów, interferony); antagonistyczne działanie saprofitycznej flory bakteryjnej na patogeny. Odporność wrodzona może być również swoista: gatunkowa – np. bydła na nosaciznę, rasowa – np. owiec algierskich na wąglik, osobnicza – np. 3% Europejczyków na wirus HIV i 39% Polaków na vCJD (2). Swoisty charakter ma też odporność wrodzona uwarunkowana odkrytymi przed 10 laty, mieszczącymi się na komórkach lub w ich wnętrzu, Toll-podobnymi receptorami TLRs (Toll-like receptors) (4, 11). Odgrywają one centralną rolę, rozpoznając odpowiadające im swoiste molekularne wzorce danego patogenu. Również opisane przed 5 laty cytoplazmatyczne receptory NOD (nuclear oligomerization domain) rozpoznają patogeny; NOD1 rozpoznaje drobiny charakterystyczne głównie dla osłon bakterii Gram-ujemnych i niektórych Gram-dodatnich, a NOD2 jednych i drugich.

I jeszcze jedna uwaga dotycząca odporności wrodzonej; nazywanie jej odpornością naturalną jest niewłaściwe i wprowadzające zamieszanie, gdyż to określenie odnosi się do odporności nabytej w sposób naturalny (np. przezłożyskowe lub z siarą przekazanie przeciwciał, zakażenie) w odróżnieniu od odporności nabytej sztucznie (szczepienia, podanie surowicy odpornościowej).

Odporność nabytą cechuje w zasadzie bardzo wysoka swoistość, ale i tu są wyjątki dotyczące zarówno odpowiedzi humoralnej, jak i komórkowej. W odniesieniu do tej pierwszej wykazano, że niektóre antygeny wirusów, bakterii, a nawet pierwotniaków, mogą powodować nieswoistą poliklonalną stymulację limfocytów B, wskutek czego, oprócz przeciwciał swoistych dla danego antygeny, powstają przeciwciała dla innych antygenów (1). Wyrazem braku swoistości odpowiedzi humoralnej jest też „pierworodny grzech immunologiczny” stwierdzony najpierw u wirusa grypy, a następnie u niektórych wirusów kilku rodzin (19). Zjawisko polega na tym, że układ odpornościowy osobnika po pierwszym zetknięciu się (zakażenie, szczepienie) z danym serotypem wirusa występującego w kilku serotypach, zostaje

nim niejako immunologicznie napiętnowany. Wskutek tego, po następnym kontakcie z dowolnym innym serotypem tego wirusa powstają głównie przeciwciała dla serotypu z pierwszego kontaktu; ma to istotne konsekwencje praktyczne dotyczące diagnostyki serologicznej i profilaktyki.

Odporność nabyta typu komórkowego może mieć również charakter nieswoisty. Tak dzieje się w odpowiedzi organizmu na superantygeny; aktywują one bowiem równocześnie wiele różnych klonów limfocytów T – zjawisko to wskazuje podobieństwo do poliklonarnej aktywacji limfocytów B. W odniesieniu do odporności nabytej typu komórkowego stwierdzono także zjawisko „pierworodnego grzechu immunologicznego” cytotoksycznych limfocytów T (9, 15). Upośledza to usunięcie wariantu zakażającego danego osobnika, a przez to może ułatwić powstającym wirusowym mutantom uniknięcie nadzoru immunologicznego.

Piśmiennictwo

1. Ahmed R., Oldstone M. B. A.: Mechanisms and biological implications of virus-induced polyclonal B-cell activation, [w:] Notkins A. L. (red.): Concept in viral pathogenesis. Springer-Verlag, New York 1984, s. 231.
2. Anon.: Prionożercy. Wiedza i Życie 2003, nr 6, 6.
3. Bargou R., Leo E., Zugmaier G., Klingler M., Goebeler M., Knop S., Noppeney R., Viardot A., Hess G., Schuler M., Einsele H., Brandl C., Wolf A., Kirchganger P., Klappers P., Schmidt M., Riethmüller G., Reinhardt C., Baeuerle P. A., Kufner P.: Tumor regression in cancer patients by very low doses of a T cell-engaging antibody. Science 2008, 321, 974-977.
4. Brown P.: Cinderella goes to the ball. Nature 2001, 410, 1018-1020.
5. Casanova J. L., Abel L.: Primary immunodeficiencies: a field in its infancy. Science 2007, 317, 617-619.
6. Coleman J. R., Papamichail D., Skiena S., Futher B., Wimmer E., Mueller S.: Virus attenuation by genome-scale changes in codon pair bias. Science 2008, 320, 1784-1787.
7. Enserink M.: „Biased” viruses suggest new vaccine strategy for polio and other viruses. Science 2008, 320, 1709.
8. John B., Hunter C. A.: Neutrophil soldiers or Trojan horses? Science 2008, 321, 917-918.
9. Klenerman P., Zinkernagel R. M.: Original antigenic sin impairs cytotoxic T lymphocyte responses to viruses bearing variant epitopes. Nature 1998, 394, 482-485.
10. Larski Z.: Wzajemne oddziaływanie wirusów. Medycyna Wet. 1992, 48, 3-8.
11. Larski Z.: Postęp w badaniach nad odpornością wrodzoną. Medycyna Wet. 2002, 58, 651-654.
12. La Scola B., Audic S., Robert C., Jungang L., Lamballerie X., Drancourt M., Britles R., Claverie J.-M., Raoult D.: A giant virus in amoebae. Science 2003, 299, 2033.
13. La Scola B., Desnues C., Pragnier I., Robert C., Barrasi L., Fournous G., Merchat M., Suzan-Monti M., Forterre P., Koonin E., Raoult D.: The virophage as a unique parasite of the giant mimivirus. Nature 2008, 45, 100-104.
14. Mayor H. D., Jamison R. M., Jordan L. E., Melnick J. L.: Structure and composition of a small particle prepared from simian adenovirus. J. Bact. 1965, 90, 235-237.
15. Mc Michael A. J.: The original sin of killer T cells, Nature 1998, 394, 421-422.
16. Pearson H.: „Virophage” suggests viruses are alive. Nature 2008, 454, 677.
17. Peters N. C., Egen J. G., Secundino N., Debrabant A., Kimblin N., Kamhawi S., Lawyer P., Fay M. P., Germain R. N., Sacks D.: In vivo imaging reveals an essential role of neutrophils in leishmaniasis transmitted by sand flies. Science 2008, 321, 970-974.
18. Raoult G., Audic S., Robert C., Abergel C., Renesto P., Ogata H., La Scola B., Suzan M., Claverie J.-M.: The 1.2-megabase genome sequence of mimivirus. Science 2004, 306, 1344-1350.
19. White D. O., Fenner F.: Medical virology. Academic Press, Orlando 1986, s. 360.
20. Wiśniewski J., Siwicki A. K., Wiśniewska M.: Wprowadzenie do ogólnej i klinicznej immunologii weterynaryjnej. Wyd. UWM, Olsztyn 2004, s. 212.
21. Young J. F., Mayor H. D.: Adeno-associated virus – an extreme state of viral defectiveness. Progr. Med. Virol. 1979, 25, 113-115.

Adres autora: prof. dr hab. Zdzisław Larski, ul. Puszkina 8/10, 10-294 Olsztyn