

Niektóre nowe dane dotyczące wirusologii i immunologii

ZDZISŁAW LARSKI

Olsztyn

Larski Z.

Some new data concerning virology and immunology

Summary

Identification of not associated with human disease Reston ebolavirus (REBOV) in domestic swine in Philippines. Gammaretrovirus XMRV associated with prostate cancer. Retrocyclins – a potent factor of immunity against retroviruses. Oncolytic activity of respiratory syncytial virus (RSV) in human prostate cells. Recent advances in understanding of mechanisms of innate antiviral immunity. Ingestinal dendritic cells have different developmental origins and different functions, ensuring selection of appropriate T-cell response. Helper T cells enable the entry of CTLs into infected mucosa by altering local micro-environment.

Keywords: ebolavirus in swine, gammaretrovirus XMRV, oncolytic RSV, innate immunity, dendritic cells, Th cells

Wykrycie niechorobotwórczego dla człowieka ebolawirusa Reston (REBOV). Barrette i wsp. (3) izolowali go od świń domowych równocześnie zakażonych arteriowirusem zespołu rozrodzo-oddechowego, PRRSV (porcine reproductive and respiratory syndrome virus). Badania wykonano na prośbę filipińskiego Ministerstwa Rolnictwa, skierowaną w 2008 r. do Ministerstwa Rolnictwa USA, o pomoc w rozpoznaniu etiologii licznych wybuchów zachorowań świń. Objawy przypominały wysoce patogenne zakażenia PRRS, określane także jako „choroba niebieskiego ucha” szerząca się ostatnio w Azji.

Pobrane próbki surowic i tkanek poddano szczegółowym badaniom na obecność następujących wirusów: PRRSV, afrykańskiego i klasycznego pomoru świń, wysypki pęcherzykowej świń, pryszczycy i Reston ebolawirusa (REBOV). Obecność tego ostatniego stwierdzano tylko w próbkach PRRS-dodatnich, pobranych od świń z ognisk o niezwykle ciężkim przebiegu tego syndromu. REBOV, należący do rodzaju *Ebolavirus*, rodziny *Filoviridae*, jest jedynym gatunkiem nie związanym z zachorowaniem ludzi. Izolowano go po raz pierwszy w USA w 1989 r. od chorych małp cynomolgus z Filipin, a później dwukrotnie też w USA oraz w 1992 r. we Włoszech.

Od odkrycia filowirusów przed ponad 40 laty są one, jako przyczyna groźnych śmiertelnych wybuchów chorób, szczególnie badane pod kątem ich tropizmu do gospodarzy, potencjalnych rezerwuarów, sposobów transmisji i utrzymywania się w przyrodzie. Ponieważ owoce nietoperze stanowią rezerwuary innych filowirusów, np. ebolawirusa Zair (ZEBOV) i wirusa marburkiego (MARV), być może, dotyczy to też REBOV.

Badanie serologiczne 141 osób zatrudnionych na farmach świń lub w przetwórstwie wykazało u 6 z nich wy-

sokie miano immunoglobuliny G dla REBOV, jednak bez jakichkolwiek objawów chorobowych, co wskazuje na potencjalną jego transmisję na ludzi. Barrette i wsp. uważają, że pojawienie się tego wirusa w ludzkim łańcuchu pokarmowym budzi niepokój. Stwierdzono, że izobaty REBOV różnią się od siebie wzajemnie bardziej niż od oryginalnego wirusa izolowanego w 1989 r. Wskazuje to na ich polifilogenetyczne pochodzenie i że krążyć może nawet od czasu przed ich pierwszą izolacją od małp. Trzeba wyjaśnić, czy świnię są przypadkowym gospodarzem, czy stanowią integralną część cyklu transmisji wirusa, a ponieważ wykazano jego koinfekcję z arteriowirusem PRRSV, można przypuszczać, że to powiązanie jest przyczyną zachorowania świń. Podobnie małpi arteriowirus krwotocznej gorączki małp izolowano od tych zwierząt trzymany w niewoli w czasie pierwszego stwierdzonego wybuchu REBOV. Istnieje obawa, że pasaż na świniami może spowodować zmianę patogenności potencjału REBOV. Konieczne są badania patogenności tego wirusa w mieszanych zakażeniach lub u gospodarzy z niedoborami odpornościowymi.

Pierwszy poznany ludzki gammaretrowirus XMRV wykazuje cechy wskazujące na jego rolę etiologiczną w raku prostaty. Tak Schlagberg i wsp. (13) oceniają ten ksenotropowy wirus spokrewniony z wirusem białaczki myszy, XMRV (xenotropic murine leukemia virus-related virus), izolowany ostatnio z raka prostaty. Gammaretrowirusy są dobrze poznanymi onkogennymi czynnikami wywołującymi białaczkę i mięsaki u wielu gatunków gryzoni, kotów i naczelnych, lecz nie stwierdzono dotąd ich roli w nowotworach ludzi. Autorzy potwierdzili eksperymentalnie, że XMRV jest gammaretrowirusem o składzie białkowym i ultrastrukturze wiriona

bardzo podobnej do wirusa mysiej białaczki Moloneya (MoMLV). Badaniom poddano 334 wycinki prostaty – 233 próbki nowotworowe i 101 próbek otrzymanych przez transuretralną resekcję prostaty (ujemna kontrola), przy użyciu ilościowej próby PCR, metod immunochemicznych i swoistej surowicy dla XMRV. DNA tego wirusa stwierdzono w 6% próbek, a ekspresję jego białka w 23%, głównie w rakowatych komórkach nabłonkowych, co sugeruje, że retrowirusowe zakażenie może być bezpośrednio związane z genezą nowotworową. Co więcej, obecność XMRV korelowała z bardziej agresywnymi nowotworami.

Autorzy stwierdzili, że XMRV namnaża się wydajnie *in vitro* w linii komórek otrzymanych z raka ludzkiej prostaty, natomiast nie w innych liniach ludzkich komórek. Konieczne są dalsze badania dla ustalenia, czy XMRV odgrywa przyczynową rolę w raku prostaty lub czy obecność wirusa w nowotworowym nabłonku jest po prostu następstwem jego uprzywilejowanego namnażania się w komórkach nowotworowych prostaty.

Pozostając jeszcze przy zakażeniach retrowirusowych, warto podać kilka informacji z bardzo ciekawego artykułu przeglądowego Ryszkiewicza (12). Autor omawia m.in. badania zespołu Jianzhi Zhanga z 2006 r. mające na celu sprawdzenie, które geny i kiedy ludzie w trakcie ewolucji utracili i jakie mogły być tego następstwa. W odniesieniu do wrażliwości człowieka na HIV wyjaśniają to wyniki badań Bryndis Yngvadottir z 2009 r. Autorka wykazała, że z ponad 20 tys. aktywnych genów u człowieka dokładnie 169 może być stale wyłączonych, czyli uciszając niektóre ze zwierzęcych genów, moglibyśmy stać się bardziej ludźmi, jednak czasem warto te niektóre śpiące geny obudzić. Próby znalezienia skutecznych metod walki z AIDS są niezadowalające. Jest to ciekawe, zwłaszcza, że układ odpornościowy naszych małpich kuzynów skutecznie radzi sobie z wirusami podobnymi do HIV. Decydują o tym retrocykliny, jedyne pierścieniowe białka zbudowane z 18 aminokwasów, należące do większej grupy defensyn. Retrocykliny odkryte najpóźniej, znalezione tylko w białych krwinkach pawianów, rezusów i orangutanów okazały się wyjątkowo skuteczne w obronie komórek przed zakażeniem HIV. Niestety, w ludzkiej linii rodowej geny kodujące retrocykliny zostały wyłączone przed 7 mln lat; ich zmutowane wersje kodują skrócone niefunkcjonalne retrocykliny. Teoretyczna możliwość ich naprawienia została wykazana – udało się to, jak pisze autor artykułu, zespołowi N. Venkataramana. Te obudzone z uspienia geny przystąpiły do produkcji białek zwalczających HIV. Venkataraman określił nasz brak retrocykin jako „chroniczną i w stu procentach powszechną chorobę genetyczną człowieka”. Teraz wiemy, że przynajmniej teoretycznie, można się z niej wyleczyć.

Onkologiczne działanie oddechowo-syncytialnego wirusa, RSV (respiratory syncytial virus) na komórki raka prostaty. Echchgadda i wsp. (4) wykazali *in vitro* w hodowlach komórek rakowych oraz *in vitro* w heteroprzeszczepach, że miano zakaźne RSV jest wyraźnie wyższe w komórkach rakowych niż w nierakowych. Ten selektywny wzrost ilości wirusa w tych pierwszych powodował utratę ich żywotności, natomiast nierakowe były

chronione przed indukowaną przez wirus apoptozą. Wyniki te uzyskane *in vitro* znalazły potwierdzenie na ludzkim w modelu przeszczepu ludzkiego raka prostaty na gim myszom. Stwierdzono znaczną regresję nowotworu po doguzowym lub dootrzewnym wprowadzeniu RSV.

W omówieniu pracy autorzy zwracają uwagę na obiecujące wyniki prób klinicznego zastosowania przez innych badaczy dwu onkologicznych paramyksowirusów – wirusa Newcastle (choroby rzekomego pomoru drobiu) i wirusa odry. RSV jest także paramyksowirusem, a jego onkologiczne działanie ma wiele zalet w takich badaniach: wywołuje tylko łagodne schorzenie układu oddechowego u dzieci, a u starszych zakażenie bezobjawowe; obecność wirusa ogranicza się do komórek nabłonkowych płuc; nie wykazano dotąd obecności wirusa w surowicy zakażonych osób – to jest pożądana właściwość, gdyż ogólnoustrojowe podanie RSV zniszczy tylko komórki nowotworowe, nie uszkadzając normalnych; replikacja RSV odbywa się w cytoplazmie zakażonych komórek, uniknie się więc jego transformującego potencjału z powodu genetycznej rekombinacji; odpowiedź immunologiczna na RSV nie jest mocna; wirus ma tylko 10 genów, co ułatwia manipulację metodami odwrotnej genetyki – pomogłoby to skonstruować skuteczne i bezpieczne wektory oparte na atenuowanym RSV w terapii przeciwrakowej. Śródtrzewne podanie RSV prowadzi do swobodnego skierowania go do guza, gdzie wysoki poziom replikacji powoduje śmierć komórek. Natomiast RSV nie zakaża płuc i wątroby, ponieważ normalne komórki tych narządów uruchamiają skuteczną odpowiedź przeciwwirusową i szybko go usuwają. Dlatego po śródtrzewnym podaniu RSV nie udało się autorom wykryć wirusa w tych narządach, natomiast wysokie jego miano stwierdzano w guzie nowotworowym. Wykazanie onkologicznego działania RSV *in vitro* i *in vivo* stwarza podstawę do dalszych badań ukierunkowanych na leczenie przerzutowego raka prostaty.

Wydaje się, że zbliża się nareszcie pora włączenia wirusoterapii do rutynowych metod leczenia nowotworów, nareszcie, gdyż ta idea jest bardzo stara. Pierwsze obserwacje wskazujące na celowość takich badań poczyniono już w 1912 r., kiedy włoski ginekolog de Pace stwierdził u chorej na raka szyjki macicy, pokąsanej przez wściekłego psa, cofanie się zmian nowotworowych po serii szczepień przeciwwściekliznowych. Mogła to być zwykła zbieżność, ale z czasem zaczęto gromadzić doniesienia wskazujące na przeciwnowotworowe działanie wirusów. Początkowo były to obserwacje zbieżności w czasie, regresji procesów nowotworowych u pacjentów ekspozowanych na zakażenie wirusowe, a nawet tylko otrzymujących przeciwwirusową szczepionkę. Na przykład u hodowcy drobiu z zaawansowanym rakiem żołądka z przerzutami regresja procesu zbiegła się z wybuchem choroby Newcastle (rzekomego pomoru drobiu) w jego farmie. Na podstawie opisu tego przypadku Csatory podjął leczenie przez domięśniowe podanie tego wirusa choremu z rakiem prostaty z przerzutami (remisja utrzymująca się ponad rok); podobne wyniki uzyskano u dwu pacjentów z rakiem pęcherza oraz z rakiem piersi. Stwierdzono też, że przebycie odry w czasie leczenia białaczki u dzieci może wywierać korzystny efekt, wyrażający się

wieloletnią remisją. Wykazano również wiele przypadków znikania brodawek skórnych u ludzi po szczepieniu przeciw ospie. Przegląd piśmiennictwa na ten temat do 1992 r. zawarty w innym artykule (7) dotyczył wirusów: choroby Newcastle, odry, krowianki, parwowirusa psa, kilku arbowirusów, enterowirusów bydła i mutanta wirusa opryszczki zwykłej (*herpes simplex*) nie posiadającego kinazy tymidynowej.

W tym czasie wzrosło zainteresowanie możliwością użycia wirusów w terapii nowotworów, czego wyrazem była duża liczba badań publikowanych w najpoważniejszych czasopismach onkologicznych, jednak wciąż brak było wyników dających podstawę do klinicznego stosowania.

Wymagało to zmiany dotychczasowej strategii używania naturalnych onkolitycznych wirusów (warunkiem był brak lub śladowa ich chorobotwórczość dla pacjenta). Wtedy naukowcy przeszli do dodatkowego przysposobienia tych wirusów – omówiła to Pennisi (10). Dzięki temu otrzymano m.in. dwa genetycznie zmodyfikowane adenowirusy i jeden herpeswirus oraz niepatogeny onkolityczny parwowirus wzmocniony przez dodanie mu genów werbujących komórki układu immunologicznego, wspierających niszczenie nowotworu.

Ponieważ przyczyną niedostatecznej skuteczności wirusa mogła być trudność dostarczenia go do guza nowotworowego, Thorne i wsp. (14) podjęli udaną próbę leczenia raka, słusznie określoną terapią metodą „konja trojańskiego” (1). Użyto w tym celu populacji komórek zabójców indukowanych cytokiną, CIK (cytokine induced killer) i onkolitycznego wirusa. Tym „koniem trojańskim” były CIK, które w sposób naturalny, migrując do nowotworu, dostarczają tam wirus powodujący jego regresję, co uzyskano u myszy. Zakażenie komórek CIK zmodyfikowanym pokswirusem (krowianki) wyrażało się przedłużonym okresem jego eklipsy aż do kontaktu z nowotworem. Wykazano, że CIK dotarły do guza i skutecznie go infiltrowały przed uwolnieniem wirusa.

Postęp w poszukiwaniu skutecznej wirusoterapii jest duży, a najnowsze osiągnięcia omawiają Nettelbeck i wsp. (9), wskazując na dwie podstawowe strategie. Pierwsza, zwana ukierunkowaniem transdukcijnym, polega na takim przekształcaniu wirusów, aby skuteczniej zakażały komórki rakowe niż zdrowe. W drugiej, określonej jako ukierunkowanie transkrypcyjne, wirusy poddawane są modyfikacjom, które sprawiają, że transkrypcja ich genów jest możliwa tylko w komórkach nowotworowych. W artykule wymieniono pięć firm prowadzących badania w fazie I i II prób klinicznych terapii raka piersi, prostaty, głowy i szyi, okrężnicy, jajnika, glejaka i czerniaka przy użyciu genetycznie zmodyfikowanych: wirusa *herpes simplex*, adenowirusa i reowirusa.

Osiągnięcia w poznaniu mechanizmów wrodzonej odporności przeciwwirusowej. Omawiają je szczegółowo Rehwinkel i Reis e Sousa (11), a tu tylko zasadnicze uproszczone dane. Ssaki mają bardzo złożony program obrony przeciwwirusowej – ich reakcja na takie zakażenie to szybka indukcja białek przeciwwirusowych, komórki naturalni zabójcy (NK), a później zobojętniające przeciwciała i cytotoksyczne limfocyty T. Wczesne odpowiedzi są koordynowane przez sygnalizacyjne dro-

biny obejmujące interferony (IFNs) typu I, II i III. Ponieważ wszystkie jądrzaste komórki mogą syntetyzować IFN w odpowiedzi na zakażenie wirusowe, sugeruje to istnienie wrodzonych mechanizmów wyczuwających obecność wirusa. Niektóre te mechanizmy zidentyfikowano ostatnio, a obejmują one sygnalizację transkrypcji genu IFN przez RIG-I-podobne receptory (RIG-I-like receptors – RLR) rozpoznania swoistych „wzorców” RNA tworzących się w czasie zakażenia wirusowego.

Do rodziny RLR należą receptory: RIG-I (retinoic acid inducible gene I), MDA5 (melanoma differentiation-associated gene 5 – gen 5 sprzężony z różnicowaniem czerniaka) i LGP (laboratory of genetics and physiology 2).

RIG-I jest niezbędny do odpowiedzi IFN na wiele wirusów o jednołańcuchowym RNA. Tu należą RNA-ujemne ortomyksowirusy (jak wirus grypy A) i paramyksowirusy (jak odry, świnki i Sendai), rodziny i wirusy o dodatnim RNA (jak wirus zapalenia wątroby C i japońskiego zapalenia mózgu). Znaczenie RLR w przeciwwirusowej obronie potwierdza wysoka wrażliwość myszy z niedoborem RIG-I na te wirusy. Podobnie MDA5 jest niezbędne dla ochrony przed różnymi wirusami, włącznie z pikornawirusami, jak polio oraz wirus zapalenia mózgu i mięśnia sercowego. Niektóre wirusy są podwójnie rozpoznawane przez RIG-I i MDA5. Zjadliwość kilku, na przykład niektórych szczepów wirusa grypy A, jest przynajmniej częściowo następstwem rozregulowania odpowiedzi wrodzonej odporności.

Autorzy przedstawiają najnowsze częściowe osiągnięcia w zrozumieniu, jak RLRs, te cytoplazmatyczne białka, rozróżniają RNA zdrowych i zakażonych komórek gospodarza. Szczegóły tych prac badań są zbyt specjalistyczne dla ich popularyzującego tutaj przedstawienia. Pełne wyjaśnienie sposobów, jak RLRs ulegają aktywacji, umożliwi rozwój nowych strategii zatrzymania wirusowego rozsiewu i zapobieganie chorobie. Artykuł kończy się trafnym stwierdzeniem, że „pięćdziesiąt lat po wykryciu interferonów walka między wirusem a gospodarzem zaczyna dopiero wyjawiać swe molekularne tajemnice”.

Dlaczego jelitowe komórki dendrytyczne kierują niszczeniem szkodliwych patogenów, a tolerują obecność korzystnych bakterii? Wyjaśniają to wyniki prac dwu grup badaczy: Varola i wsp. oraz Bogunovica i wsp., skomentowane przez Laffont i Powrie (6). Od odkrycia komórek dendrytycznych DCs (dendritic cells) w 1973 r. wiadomo, że ta populacja białych krwinek obecnych w tkankach za wyjątkiem mózgu odgrywa decydującą rolę w ustaleniu rodzaju reakcji odpornościowych oraz modelowaniu delikatnej równowagi między indukcją mechanizmów obronnych a tolerancją, gdy układ odpornościowy nie reaguje na obcy antygen. W tym pierwszym przypadku antygen patogena zostaje przeniesiony przez DCs do węzłów chłonnych i zaprezentowany limfocytom T, które aktywowane ulegają zróżnicowaniu w efektorowe komórki niszczące patogena. W drugim przypadku jelitowe komórki dendrytyczne pobudzają odpowiedź limfocytów T regulatorowych (Treg), które powodują supresję reakcji immunologicznych przeciw korzystnym dla organizmu bakteriom komensalnym i antygenom pokarmowym. Tak więc DC spełniają tu rolę decyzyjną, za-

pewniając wybór odpowiedzi komórek T stosownej do rodzaju wyzwania dla układu logicznego.

Wiadomo, że DCs to populacja komórek różniących się swoim anatomicznym umiejscowieniem, ekspresją powierzchniowych białek i funkcją. Są ściśle spokrewnione z makrofagami, pochodzą od wspólnego prekursora makrofagów i komórek dendrytycznych MDP (macrophage and dendritic-cell precursor). DCs można również otrzymać z monocytów w hodowli komórek *in vitro* przy użyciu czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów (GM-CSF) i to pozwoliło poznać większość danych o biologii komórek dendrytycznych.

Varol i wsp. oraz Bogunovic i wsp. wykazali, że jelitowe komórki dendrytyczne mają dwie odmienne drogi rozwojowe i odmienne funkcje. Na pytanie postawione w komentarzu, dlaczego tak się dzieje, jego autorzy sądzą, że przyczyna tego leży w środowisku jelitowym, które trwa w stanie kontrolowanego nadzorowanego zapalenia (nawet przy barku jawnego zakażenia) wobec stałej ekspozycji na bakterie komensalne. Identyfikacja różnych prekursorów jelitowych komórek dendrytycznych oraz czynników nadzorujących ich rozwój to pierwsze kroki w poznaniu działania tych odmiennych populacji w zdrowiu i chorobie. Wskaże to drogę do ukierunkowanego użycia subpopulacji w leczeniu chorób tła immunologicznego, piszą autorzy w zakończeniu artykułu.

Wiele interesujących, ważnych danych dotyczących roli komórek dendrytycznych, w tym też perspektyw ich wykorzystania w szczepionkach przeciwnowotworowych, omawia Banchemreau (2), nazywający je długimi mackami odporności.

Nieznana dotąd druga rola pomocniczych limfocytów CD4⁺T. Wykazali ją Nakanishi i wsp. (8) w badaniach skomentowanych przez Gebharda i Carbone'a (5). Wiadomo, że eliminacja śródkomórkowego patogenu następuje dzięki reakcji cytotoksycznych limfocytów CD8⁺T (CTLs – cytotoxic T lymphocytes) powstających w regionalnych dla miejsca zakażenia węzłach chłonnych, dzięki działaniu pomocniczych limfocytów CD4⁺T.

Wydawało się, że te uwolnione do krwiobiegu CTLs mają wolny dostęp do różnych narządów nielimfatycznych, to znaczy, że ich obecność w krążeniu wystarcza do wnikania do zakażonych tkanek. Właśnie Nakanishi i wsp. wykazali, że tak nie jest albo przynajmniej nie w określonych regionach ciała. Autorzy opisują natomiast złożony schemat wejścia CTLs do miejsc zakażenia, aranżowany przez te same limfocyty pomocnicze, które brały udział w inicjującej aktywacji CTLs. Wykazano to na mysim modelu zakażenia pochwy wirusem *herpes simplex*, skupiając się na infiltracji CTLs do infekowanej tkanki. Stwierdzono wolniejszą inwazję do śluzówki CTLs niż pomocniczych limfocytów CD4⁺T, co sugerowało, że te drugie ułatwiają wejście CTLs. Potwierdzono to przez przeniesienie aktywowanych CTLs zakażonych myszy do dwu grup biorców – jednej, myszy z niedoborem pomocniczych limfocytów T i drugiej – myszy mających normalną liczbę tych komórek. Aktywowane CTLs wnikały szybko do tkanek zakażonych wirusem tylko u zwierząt grupy pierwszej. Dalsze badania wykazały, że limfocyty pomocnicze zachowują się jak pionie-

rzy torujący drogę wejścia CTLs do błony śluzowej przez zmianę miejscowego mikrośrodowiska. Głównym jej mediatorem jest wydzielany immunologiczny modulator – interferon gamma (IFN- γ), kierujący syntezą małych drobin chemokin przez nabłonek pochwy, które kierują wejściem komórek odpornościowych do tkanek. Nakanishi i wsp. uważają, że tkanki ciała mogą różnić się dostępnością do nich CTLs, na przykład w pochwie ich infiltracja jest ograniczona, a do płuc i jelit wnikają bez oporów.

Także u człowieka, jak wynika z badań innych autorów cytowanych przez Gerbharda i Carbone'a, przy zakażeniu skóry wirusem *herpes simplex* opisano podobną kolejność wnikania limfocytów T jak w tkance pochwy. Podobnie pomocnicze limfocyty T ułatwiają wnikanie CTLs do nowotworów implantowanych do skóry.

Te istotne różnice między pomocniczymi limfocytami a CTLs w łatwości ich wnikania do zakażonych tkanek będą mogły być wykorzystane do celów terapeutycznych – na przykład wzmożenia infiltracji CTLs w leczeniu chorób zakaźnych oraz nowotworów lub hamowania wzrostu liczby niekorzystnych komórek CD4⁺T w stanach autoimmunizacyjnych. Ponadto badania te wykazują, że samo stwierdzenie CTLs w krwiobiegu nie gwarantuje ich dostępu do peryferyjnych miejsc dla opanowania zakażenia. Wiele patogenów atakuje gospodarza, wywołując lokalne zakażenie przed rozprzestrzenieniem się do innych narządów. Przyciągnięcie efektorowych limfocytów do tego pierwotnego miejsca wejścia patogenu stanowi ważny sposób ochrony gospodarza. Dlatego Nakanishi i wsp. uważają, że szczepionki mające wywołać odporność uwarunkowaną działaniem CTLs muszą zawierać epitopy pomocniczych limfocytów, aby mogły migrować do miejsca zakażenia niezwłocznie po inwazji patogenu.

Piśmiennictwo

1. Anon.: Trojan Horse to battle cancer. *Science* 2006, 311, 1671.
2. Banchemreau J.: Długie macki odporności. *Świat Nauki*, Wyd. Specjalne 2009, nr 1, 56-63.
3. Barrette R. W., Metwally S. A., Rowland J. M., Xu L., Zaki S. R., Nicol S. T., Rollin R. E., Towner J. S., Shieh W. J., Batten B., Sealy T. K., Carrillo C., Moran K. E., Bracht A. J., Mayr G. A., Sirios-Cruz M., Cathagan D. P., Lautner E. A., Ksiazek T. G., White W. R., McIntosh M. T.: Discovery of swine as host for the Reston ebolavirus. *Science* 2009, 325, 204-206.
4. Echchgadda I., Kota S., Cruz I. D., Sabbach A., Chang T., Harnack R., Mgbemana V., Chatterjee B., Bose S.: Anticancer oncolytic activity of respiratory syncytial virus. *Cancer Gene Therapy* 2009, 16, 923-935.
5. Gebhard T., Carbone F. R.: A helper's guide to infection. *Nature* 2009, 462, 418-419.
6. Laffont S., Powrie F.: Dendritic-cell genealogy. *Nature* 2009, 462, 732-733.
7. Larski Z.: Przeciwnowotworowe działanie wirusów. *Medycyna Wet.* 1992, 48, 438-442.
8. Nakanishi Y., Lu B., Gerard C., Iwasaki A.: CD8⁺T lymphocyte mobilization to virus infected tissue requires CD4⁺T-cell help. *Nature* 2009, 462, 510-513.
9. Nettelbeck D. M., Alvarez R. D., Curriel D. T.: Wirusy pogromcy nowotworów. *Świat Nauki*, wyd. specjalne 2009, nr 1, 72-79.
10. Pemmisi E.: Training viruses to attack cancers. *Science* 1998, 282, 1244.
11. Rehwinkel J., Reis e Sousa C.: RIGORous detection: exposing virus through RNA sensing. *Science* 2010, 327, 284-286.
12. Ryszkiewicz M.: Mniej zwierzęcia to więcej człowieka. *Wiedza i Życie* 2009, 11, 28-32.
13. Schlagberg R., Choe D. J., Brown K. R., Thaker H. M., Singh I. R.: XMRV is present in malignant prostatic epithelium and is associated with prostate cancer, especially high-grade tumors. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2009, 106, 16351-16356.
14. Thorne S. H., Negrin R. S., Contag C. H.: Synergistic antitumor effects of immune cell-viral biotherapy. *Science* 2006, 311, 1780-1784.

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