

Niektóre nowe dane dotyczące wirusologii, hipotezy prionowej i immunologii

ZDZISŁAW LARSKI

Olsztyn

Larski Z.

Some new data concerning virology prion hypothesis, and immunology

Summary

Repulsion of superinfecting virions toward uninfected cells is the mechanism for rapid virus spread. Bornavirus gene sequences have been endogenized repeatedly during mammalian evolution what implicates bornaviruses as a source of genetic novelty in their hosts. Origin of HeLa cells. Direct evidence in support of the prion hypothesis. Inflammatory component of innate immunity may foster carcinogenesis. Newly identified cell population of innate immunity found in fat-associated lymph clustere (FALCs) scattered along the blood vessels in the peritoneal mesentery.

Keywords: prion hypothesis, immunology, new data

Mechanizm szybkiego rozsiewu wirusa w organizmie. Powszechnie uważa się, że tempo jego szerzenia się na wrażliwe komórki jest zależne od kinetyki procesu replikacji, a więc czasu potrzebnego na zakażenie komórki, namnożenie się potomnych wirionów i ich uwolnienie. Doceul i wsp. (2) wykazali, że pokswirus krowianki (VACV – Vaccinia virus) szerzy się szybciej niż wynikałoby to z czasu jego replikacji, odmiennie tym, że powstają zarówno wiriony jedno-, jak też dwuotoczkowe. Te pierwsze określane jako śródkomórkowy dojrzały wirus (IMV – intracellular mature virus) pozostaje w komórce aż do jej lizy i szerzy się powoli od komórki do komórki. Natomiast dwuotoczkowe wiriony, określane jako związany z komórką wirus otoczkowy (CEV – cell-associated enveloped virus) i pozakomórkowy otoczkowy wirus (EEV – extracellular enveloped virus), są szybko uwalniane i pośredniczą wydajnie w szerzeniu się wirusa od komórki do komórki oraz w dalekosiężnym jego rozsiewie. Ponieważ czas replikacji (pojawienia się potomnych wirionów) VACV wynosi 5 do 6 godzin, a szerzenie się wirusa jest czterokrotnie szybsze, wskazuje to, że musi istnieć jakiś mechanizm wyjaśniający tę rozbieżność. Doceul i wsp. stwierdzili, że nowo zakażone komórki dają ekspresję dwu powierzchniowych białek A33 i A36, które uruchamiają mechanizm odpychający superinfekujące CEV/EEV cząstki wirusa i przesuwający je na wypustkach aktywnych w kierunku sąsiednich komórek. Ma to dwojakie następstwa: 1) jeżeli sąsiednia komórka nie jest zakażona, wirion wnika i inicjuje nowy cykl replikacji; 2) jeżeli komórka jest już zakażona, wtedy następuje blokada superinfekcji, tworzony jest nowy ogon aktywny, odpychający wirus dalej, dopóki nie do-

trze on do niezakażonej komórki. Mechanizmy leżące u podstaw szerzenia się wielu wirusów z komórki do komórki są słabo poznane, a ich wyjaśnienie mogłoby doprowadzić do znalezienia nowych leków.

W obszernym komentarzu do tych badań Pickup (8) pisze, że molekularne mechanizmy szybkości rozprzestrzeniania się wirusa w organizmie gospodarza stanowią kluczową determinantę zjadliwości. Także inne wirusy mogą wykorzystywać taki mechanizm rozsiewu, ponieważ pokswirusy kilku rodzajów, w tym też takie, którym brak ścisłych homologów białka A36, indukują bogate w aktywną wypustki odpychające wiriony.

Dlatego bardziej skuteczną strategią walki z zakażeniem organizmu niż hamowanie replikacji wirusa, może być raczej hamowanie szybkiego jego szerzenia się. Można to będzie osiągnąć przez blokowanie tworzenia się wypustek aktywnych lub hamowanie powstawania pozakomórkowych otoczkowych wirionów (EEV), mających największy udział w szybkim rozsiewie wirusa.

Wykrycie elementów genetycznych wirusa choroby bornajskiej w genomach ssaków. Wykazały to badania Horigo i wsp. (4) skomentowane przez Feschotte'a (3). Wiadomo, że około 8% ludzkiego genomu pochodzi nie od naszych kręgowych przodków, lecz od wirusów. Przystawianie wirusowych sekwencji przez genom gospodarza określa się jako endogenizację, jeżeli wirusowy DNA, wcielony do chromosomu linii komórek zarodkowych, przechodzi następnie z rodziców na potomstwo. Dotychczas retrowirusy były jedyną poznaną grupą, która w genomie ludzkim pozostawiła „kopalne” ślady w postaci endogennych prowirusów. Teraz Horie i wsp. wykazali obecność nieretrowirusowych elementów genetycznych wirusa choroby bornajskiej (BDV – Borna disease virus)

w genomach kilku gatunków ssaków, w tym ludzi, naczelnych, gryzoni i słoni.

Scharakteryzowany ostatnio genetycznie BDV należy do rodziny *Bornaviridae*, zawiera ujemny jednołańcuchowy RNA, jest jedynym z RNA wirusów zakażającym w warunkach naturalnych tylko neurony, powodując trwałe zakażenie mózgu gospodarza, a cały cykl życiowy wirusa zachodzi w jądrze zakażonej komórki. To może wskazywać na istnienie nie tylko nowych modeli replikacji RNA wirusów, lecz także umożliwić wgląd w dynamikę drobin RNA w komórkach eukariotycznych.

Horie i wsp. przeszukali 234 dostępne im eukariotyczne genomy na obecność sekwencji podobnych do występującej u BDV. Analiza filogenetyczna wykazała, że ich endogenizacja nastąpiła w wielu liniach ssaków w różnych okresach – od ponad 40 mln lat temu u naczelnych, do mniej niż 10 mln lat temu u wiewiórek. Tak więc bornawirusy są pierwszymi nie-retrowirusowymi RNA wirusami, których istnienie w czasach prehistorycznych udało się potwierdzić. Dotąd początek i rozwój RNA wirusów stanowił główną zagadkę dotyczącą wzajemnej zależności między nimi a ssaczymi gospodarzami. Stwierdzenie obecności nieretrowirusowych, ale wirusowych sekwencji w genomach ssaków daje nowe wyobrażenie nie tylko o powstawaniu endogennych elementów, ale też o roli wirusa choroby bornajskiej jako źródła genetycznej nowości.

Do tej uwagi nawiązuje Feschotte, który uważa, że łatwość, z jaką udaje się wykryć DNA wirusa choroby bornajskiej i chromosomalne insercje w ludzkich komórkach, sugeruje, że retropozycja (zjawisko, dzięki któremu RNA ulega wcieleniu do genomu DNA) BDV może pojawiać się ze znaczną częstością w trakcie zakażenia tym wirusem, stwarzając źródło mutacji u infekowanych osobników. Wspiera to kuszącą, wciąż jeszcze kontrowersyjną hipotezę o przyczynowym związku zakażenia wirusem choroby bornajskiej z pewnymi stanami psychiatrycznymi, takimi jak schizofrenia lub zaburzenia nastroju. Ta możliwość staje się nawet bardziej intrygująca, pisze autor komentarza, biorąc pod uwagę stwierdzoną nadaktywność L1 (są to odcinki mobilnego DNA tworzące własne kopie i umieszczające z powrotem w genomie) w ludzkim mózgu, miejscu pierwotnego zakażenia wirusem choroby bornajskiej.

„Nieśmiertelne” komórki HeLa. Chyba nie ma naukowca w dziedzinie biologii, który by nie słyszał o tej niezwykle ważnej, szczególnie w wirusologii, pierwszej ustalonej linii ludzkich komórek. Zostały wykorzystane w niezliczonych badaniach, m.in. w utworzeniu: szczepionek przeciw polio i ludzkiemu wirusowi brodawczaków, leków przeciw białaczce, przeciwciał monoklonalnych, w pracach nad klonowaniem i genowym mapowaniem, efektami ekspozycji ludzkich tkanek na nanomateriały. Ta szczególna ich przydatność wynika stąd, że mogą się rozmnażać w sposób nieograniczony, ponieważ nie mają mechanizmów ograniczających liczbę a ich podziałów – są więc „nieśmiertelne”. Mimo tak powszechnego ich użycia historia ich pochodzenia jest dla większości nieznana. Omawia ją Rebeka Skloot w pięknej książce „Nieśmiertelne życie Henrietty Lacks”, której obszernie recenzje zamieszczono w „Nature” (9) i „Science” (1).

Pewnego dnia 1951 r. młoda kobieta Henrietta Lacks zauważyła krew na swej bieliźnie, a ponieważ od kilku miesięcy odczuwała bóle w okolicy łonowej, które nie ustąpiły po urodzeniu piątego dziecka, lekarz polecił jej zgłosić się do specjalisty. Lacks była Murzynką, a najbliższą kliniką, gdzie ze względów rasowych mogła być przyjęta, był odległy o 30 km segregacyjny oddział szpitala Uniwersytetu Johns Hopkins w Baltimore. Tam wykryto u niej raka szyjki macicy o niezwykle przerzutowym charakterze. Pięć miesięcy później kobieta zmarła, w wieku zaledwie 31 lat, osierocając pięcioro dzieci, ale dziwnym zrzędzeniem losu komórki jej raka żyją do dziś, jako HeLa (od pierwszych liter imienia i nazwiska), pierwsza masowo produkowana linia ludzkich komórek.

Stało się tak dzięki temu, że R. TeLinde (ordynator oddziału ginekologicznego), zbierający materiały biopsyjne do badań nad rakiem szyjki macicy, przekazał próbki jej nowotworu G. Gey’owi (kierownikowi pracowni hodowli tkanek), który od 30 lat starał się otrzymać „nieśmiertelne” linie komórek. Tym razem udało mu się to – komórki Henrietty Lacks wykazały niezwykłą zdolność do namnażania się. Piękny rys charakteru Gey’a przejawiał się tym, że zamiast poświęcać swój czas na publikowanie własnych osiągnięć, odwiedzał liczne amerykańskie laboratoria, zaznajamiając je z opracowanymi przez siebie technikami hodowli, a także przekazując im komórki HeLa.

Firmy biotechnologiczne rozpoczęły ich sprzedaż w skali przemysłowej, a pięcioro dzieci Henrietty Lacks żyjących w Baltimore było zbyt ubogich, aby opłacić ubezpieczenie na wypadek choroby, oraz nieświadomych, że komórki ich matki przejęły jej życie. Rodzina dowiedziała się o tym od dziennikarzy w 1970 r., a pół wieku po przyjęciu Henrietty do segregacyjnego oddziału w John Hopkins jej córka Deborah po raz pierwszy zobaczyła w laboratorium pod mikroskopem komórki swej matki. „One są piękne” – wyszeptala.

Cenne wsparcie hipotezy prionowej. Dokonali tego Wang i wsp. (13) w badaniach skomentowanych przez Supattapone’a (12). Wśród wielu hipotez próbujących wyjaśnić chemiczną budowę prionów wywołujących śmiertelne zakażenia neurologiczne, takie jak choroba Creutzfelda-Jakoba (vCJD), gąbczasta encefalopatia bydła (BSE), trzęsawka owiec (scrapie) i zakaźna encefalopatia nerek, największe poparcie znajduje od około 25 lat hipoteza zakładająca, że czynnikiem etiologicznym jest błędnie uformowana izoforma PrP^{Sc} normalnego białka PrP^C gospodarza. Posiada ona zdolność przekształcania PrP^C w PrP^{Sc}, co prowadzi do neurodegeneracji. Mimo wielu danych wspierających tę hipotezę nie udało się dotąd uzyskać wynikającego z niej przewidywania, że można utworzyć zakaźny prion z bakteryjnego rekombinantu PrP (recPrP – recombinant PrP) i to stanowi przyczynę utrzymujących się wątpliwości co do hipotezy prionowej.

Można było fałdować rekombinacyjne PrP (recPrP) w różne formy podobne do PrP^{Sc}, lecz żadna z nich nie wykazywała w pełni cech czynnika zakaźnego. Wang i wsp. biorąc pod uwagę wyniki badań innych autorów wskazujące, że udział lipidów lub RNA przekształca recPrP w formę PrP^{Sc} – podobną, zastosowali cykliczną amplifikację błędnego formowania białka, PMCA (protein

misfolding cyclic amplification) do badania przemiany recPrP w obecności 16 różnych proporcji lipidu i RNA izolowanego z wątroby normalnej myszy. Udało się autorem utworzyć z rekombinantu mysiego PrP z *Escherichia coli* rekombinowany prion mający cechy patogennej izoformy: agregację, oporność na proteazę i samopowielanie się. Wykazano to w hodowli mysiej linii komórek nerwowych wrażliwych na zakażenie prionowe. U myszy inokulowanych domózgowo wystąpiły po około 130 dniach typowe kliniczne objawy choroby prionowej i śmierć po 136 do 161 dniach od zakażenia. Dla określenia, czy wywołana choroba może być seryjnie przenoszona, zakażono myszy zawieszoną mózgu padłych zwierząt. Po około 130 dniach wystąpiły objawy takie jak poprzednio, a czas przeżycia wynosił 151 do 180 dni od zakażenia.

Wyniki te stanowią bezpośredni dowód wspierający hipotezę prionową. Wykazano bowiem, że otrzymany rekombinant jest podobny do izoformy patogennej PrP^{Sc}, posiada zdolność samopowielania się i wywołuje charakterystyczną chorobę prionową u inokulowanych myszy.

W komentarzu do tych badań Supattapone (12) pisze, że chociaż autorzy pracy nie wykonali mianowania czynnika zakaźnego, to 100% śmiertelność inokulowanych zwierząt oraz krótki okres inkubacji wskazują na swoistą zakaźność. Badania wykazały, że endogenne kofaktory ułatwiają tworzenie zakaźnych prionów z rekombinacyjnego PrP. Jeżeli tak, to uzasadnione jest założenie, że takie kofaktory mogą oddziaływać na strukturę PrP i mieć wpływ na właściwości różnych szczepów prionowych w komórkach. Zgodne z taką możliwością są obserwacje innych autorów, że zakażenie różnych typów komórek prionami może powodować fenotypową „mutację” i selekcję szczepów prionowych.

Dysponujemy obecnie mocnymi metodami, które mogą być użyte do uzyskania odpowiedzi na wiele istotnych pytań. Ważne jest wyjaśnienie, czy kofaktory są niezbędnym składnikiem zakaźnego kompleksu, czy tylko katalizują tworzenie się prionów złożonych wyłącznie z białka PrP. Po latach spekulacji staje się wreszcie możliwe eksperymentalne badanie molekularnych podstaw zakaźności prionów.

Zapalny komponent odporności wrodzonej może wspierać onkogenezę. W bardzo interesującym artykule G. Stix (10) omawia dotychczasowy stan wiedzy o mechanizmach regulujących przewlekłe procesy zapalne, co może umożliwić wyjaśnienie niektórych zagadek powstawania wielu chorób, w tym także nowotworów. Tu tylko niektóre wybrane fragmenty artykułu. Autor pisze, że przed ponad 500 mln laty pojawiła się w wielokomórkowych organizmach grupa wyspecjalizowanych białek i komórek jako obrona przed zewnętrznymi zagrożeniami. Ta wrodzona reakcja odpornościowa okazała się skuteczna i znaczna część jej pierwotnych mechanizmów obronnych przetrwała do dziś w prawie niezmienionej postaci. Immunolodzy długo nie poświęcali jej zbyt wiele uwagi, ale w ciągu ostatnich 15 lat uświadomiono sobie jej znaczenie.

Stwierdzono bowiem, że jeden z jej elementów – indukowanie stanu procesu zapalnego, towarzyszy, a może nawet jest przyczyną niemal każdej przewlekłej choroby

człowieka. Od 10 lat do ich listy dołącza się także choroby nowotworowe, dlatego niektórzy onkolodzy, jak i immunolodzy ukuli metaforę: „uszkodzenie materiału genetycznego jest iskierką rozniecającą ognisko raka, ale to proces zapalny dostarcza paliwa podsycającego płomień”. Takie spojrzenie na chorobę nowotworową oznacza, że jej leczenie nie wymaga zniszczenia wszystkich nieprawidłowych komórek guza, a wystarczy może zastosowanie leków przeciwzapalnych, co zapobiegłoby przekształceniu się komórek przednowotworowych w nowotworowe lub rozsiewowi złośliwych w organizmie.

Bardzo złożone są drogi obrony organizmu przeciw nowotworom. W odróżnieniu od sposobów zwalczania drobnoustrojów, gdzie ewolucja doskonale przygotowała dwie gałęzie odpowiedzi immunologicznej – wrodzoną, zaraz po wtargnięciu patogena i nabytą, wkraczającą do akcji z pewnym opóźnieniem, kontakt z nowotworem nie wywołuje tak jednoznacznej reakcji. Niekiedy oba te typy odpowiedzi działają przeciw komórkom nowotworowym, często jednak zostają im podporządkowane i ułatwiają wzrost guza. Szczegółowe badania mikrośrodowiska guzów nowotworowych dały nieoczekiwane wyniki. Stwierdzono na przykład, że jedna z cytokin, zwana czynnikiem martwicy nowotworu, TNF (tumor necrosis factor), podana w dużym stężeniu do guza wywołuje wyraźny efekt, natomiast obecna w niewielkich ilościach w środowisku komórek nowotworowych działa zupełnie inaczej. Wykazano, że podawanie rakotwórczych związków myszom pozbawionym genu kodującego TNF nie indukowało u nich rozwoju nowotworów, natomiast powstawały one obficie u normalnych myszy. TNF okazał się więc wewnątrzustrojowym promotorem nowotworzenia.

Zapalenie, ważny element odporności wrodzonej utrzymujący się w tkance z powodu długotrwałej obecności w niej patogenów, toksyn lub nawet zmian genetycznych, określany jako przewlekły stan zapalny, powoduje zmiany degeneracyjne prowadzące do rozwoju wielu chorób, również nowotworów. Najlepiej udokumentowana została rola przewlekłego zapalenia w przekształcaniu łagodnych zmian nowotworowych w złośliwe, może ono także zainicjować proces nowotworowy lub wspierać tworzenie przerzutów. Przykłady takiej inicjacji to zwiększone ryzyko rozwoju raka żołądka w następstwie przewlekłego stanu zapalnego w zakażeniu *Helicobacter pylori* lub raka wątroby w zakażeniu wirusem zapalenia wirusem HCV (typu C). Na udział przewlekłego zapalenia w powstawaniu przerzutów wskazują przytoczone przez autora artykułu wyniki badań zespołu Karina (5). Wykazano w doświadczeniach na myszach zmodyfikowanych genetycznie tak, aby zapadały na raka prostaty, że jedna z cytokin wytwarzanych przez komórki nacieku zapalnego wokół guza zmusza komórki nowotworowe do wstrzymania produkcji białka hamującego tworzenie się przerzutów.

Nie udało się dotąd wyjaśnić dostatecznie mechanizmów przeciwnowotworowej odporności nabytej, a w związku z tym opracować skutecznych metod immunoterapii, pozostaje możliwość blokady nowotworzenia. W tym celu zamiast zabijać komórki nowotworowe, do czego dążą współczesna chemio- i radioterapia, nowe techniki mogłyby wesprzeć działanie dotychczasowych, wygaszając towarzyszące guzowi zapalenie. Rak stanie się

przewlekłym schorzeniem podobnym do reumatoidalnego zapalenia stawów. Leczenie przeciwzapalne jest oczywiście bardziej kuszącą alternatywą niż chemioterapia niszcząca komórki nowotworowe, ale również wiele zdrowych. Przyjmowanie nawet codziennie leku przeciwzapalnego mogłoby być zalecane zapobiegawczo osobom szczególnie narażonym. Badania epidemiologiczne i próby kliniczne wykazały, że regularnie stosowane niesterydowe leki przeciwzapalne, do których należy na przykład kwas acetylosalicylowy (aspiryna), opóźniają powstawanie niektórych nowotworów. Trwają poszukiwania bardziej wybiórczych związków, na przykład hamujących wytwarzanie prostaglandyn. Pod uwagę brane są też statyny, leki hamujące syntezę cholesterolu, wykazujące działanie przeciwzapalne. Trwają również próby kliniczne zastosowania inhibitorów czynnika martwicy nowotworu TNF, który w normalnym stężeniu jest promotorem nowotworzenia.

Nie ustalono jeszcze dokładnie sposobów przeciwzapalnego postępowania przeciwnowotworowego. Niebezpieczne jest modulowanie funkcji komórek układu odpornościowego tworzącego barierę przeciw chorobotwórczym drobnoustrojom. Jeżeli uda się zablokować ten układ, pojawią się infekcje oportunistyczne znane w zakażeniu HIV. Stosowanie inhibitorów TNF w leczeniu innych chorób zapalnych zwiększa ryzyko rozwoju gruźlicy i innych zakażeń, a być może nawet chłoniaków. W zakończeniu artykułu Stix pisze, że mimo wielu wątpliwości i pytań można przypuszczać, że nowa generacja środków przeciwzapalnych dołączy wkrótce do arsenału leków przeciwnowotworowych.

Nawiązując do wspomnianej na wstępie roli przewlekłych procesów zapalnych w wielu chorobach, warto polecić zainteresowanym lekturę artykułu Madeja (6). Podano tam liczne ciekawe przykłady mechanizmów, które powodują, że korzystne zapalenie z okresu wczesnego, unikając mechanizmów kontrolnych, przekracza swoje kompetencje obronne i staje się niebezpieczne dla organizmu.

Nowa populacja komórek odporności wrodzonej. Jej obecność wykazali Moro i wsp. (7) w niedostrzeganych dotąd, związanych z tkanką tłuszczową, limfoidalnych skupiskach (FALCs – FAT-associated lymphoid clusters), rozsiągniętych wzdłuż naczyń krwionośnych w krezce człowieka i myszy. Komórki te stanowią następny poznany element wrodzonej odporności, a omówił ich charakterystykę i aktywność również Strober (11). Autorzy badań wykazali, że komórki te wytwarzają cytokiny Th2, lecz nie są limfocytami T, ponieważ brak im typowego receptora i nie dają odpowiedzi na antygeny, natomiast na interleukinę 2 (IL-2) równoległe z ich ekspresją wspólnego gamma-łańcuchowego receptora, który działa jako komponent sygnalizacyjny receptora IL-2. Moro i wsp. nazwali te komórki „naturalnymi komórkami pomocniczymi” (natural helper cells). Opierając się na podobieństwie aktywności, porównują je z naturalnymi komórkami zabójcami (NK – natural killers) – limfocytami wrodzonej odporności przeciw wirusom i komórkom nowotworowym, które odpowiadają raczej na stymulację cytokinową i/lub komponenty powierzchni komórki niż na swoje antygeny. Jednak naturalne komórki pomocnicze nie

mają markerów komórek linii NK i, w odróżnieniu od nich, mają receptory zwykle obecne raczej na komórkach progenitorowych niż na zróżnicowanych.

Biorąc te cechy pod uwagę, Strober uważa, że bardziej właściwą dla tych komórek byłaby nazwa „naturalne komórki Th2”. Małe wymiary i niewielka liczba limfoidalnych skupisk FALCs powodują, że liczba omawianych komórek jest ograniczona, ale ich strategiczna lokalizacja oraz wydzielane cytokiny mają ważne znaczenie. Moro i wsp. wykazali pomoc tych komórek w zwalczaniu u myszy pasożyta *Nippostrongylus brasiliensis* przez indukcję limfocytów B w kępkach Peyera oraz tworzenie śluzu, co pomogło usunąć pasożyta z jelit.

Naturalne komórki pomocnicze wytwarzają więcej Th2 cytokin niż limfocyty CD4⁺T ze śledziony. IL-5 jest decydującym czynnikiem samoodnowy limfocytów B1 obecnych w dużych ilościach w jamie otrzewnej, odgrywających zasadniczą rolę w odporności wrodzonej przez wytwarzanie naturalnych przeciwciał. IL-5 i IL-13 indukowane przez IL-25 lub IL-33 są również ważne w mediuwaniu alergicznego zapalenia i ochronie przeciw pasożytniczym robakom. Szczególnie skuteczna jest rola IL-13 w hiperplazji komórek kubkowych, co jest istotne dla wydzielania mucyny prowadzącej do wydalania robaków. Możliwe też, że indukcja aktywności naturalnych komórek pomocniczych przez IL-33 jest odpowiedzią immunologiczną na sygnały zagrożenia uwalniane, gdy śluzówka jelita zostaje zaatakowana przez pasożyty. Moro i wsp. wykazali wspieranie proliferacji limfocytów B1 przez omawiane komórki i indukowanie wytwarzania przez śledzionowe limfocyty B przeciwciał, szczególnie klasy IgA. Może to dać odpowiedź na pytanie dotyczące uczestniczenia limfocytów B1 w odpowiedzi śluzówki. W zakończeniu komentarza Strober pisze, że stymulacja naturalnych komórek pomocniczych przez IL-33 i następująca po niej aktywacja limfocytów B zobojetniających własne antygeny powstające ze zniszczonych komórek, mogą stanowić nowo odkryty, ale ewolucyjnie stary mechanizm zapobiegania procesowi autoimmunizacji.

Piśmiennictwo

- Berner L. K.: Of HeLa and human lives. *Science* 2010, 327, 1081-1082.
- Doceul V., Hollinshead M., van der Linden L., Smith G.: Repulsion of super-infecting virions: a mechanism for rapid virus spread. *Science* 2010, 327, 873-876.
- Feschotte C.: Bornavirus enters the genome. *Nature* 2010, 463, 39-40.
- Horie M., Honda T., Suzuki Y., Kobayashi Y., Daito T., Oshida T., Ikuta K., Jern P., Gojobori T., Coffin J. M., Tomonaga K.: Endogenous non-retroviral RNA virus elements in mammalian genomes. *Nature* 2010, 463, 84-87.
- Luo J.-L., Tan W., Ricono J. M., Korchymskiy O., Zhang M., Gonias S. L., Cheresch D. A., Karin M.: Nuclear cytokine-activated IKK α controls prostate cancer metastasis by repressing Masp1. *Nature* 2007, 446, 690-694.
- Madej J. A.: Zapalenie – przekroczenie kompetencji obronnych. *Medycyna Wet.* 2010, 66, 156-161.
- Moro K., Yamada T., Tanabe M., Takeuchi T., Kawamoto H., Furusawa J., Ohtani M., Fujii H., Koyasu S.: Innate production of Th2 cytokines by adipose tissue-associated cKit⁺ Sca-1⁺ lymphoid cells. *Nature* 2010, 463, 540-544.
- Pickup D. J.: Propelling progeny. *Science* 2010, 327, 787-788.
- Silberman S.: The woman behind HeLa. *Nature* 2010, 463, 610.
- Stix G.: Zapalne ogniska raka. *Świat Nauki, Wydział Specjalne „Nadzieje Onkologii”* 2009, nr 1, 46-54.
- Strober W.: The expanding Th2 universe. *Nature* 2010, 463, 434-435.
- Supattapone S.: What makes a prion infectious? *Science* 2010, 327, 1091-1092.
- Wang F., Wang X., Yuan C.-G., Ma J.: Generating a prion with bacterially expressed recombinant prion protein. *Science* 2010, 327, 1132-1135.