

Niektóre nowe dane dotyczące wirusologii, zakaźnych gąbczastych encefalopatii i immunologii

ZDZISŁAW LARSKI

Olsztyn

Larski Z.

Some new data concerning virology, transmissible spongiform encephalopathies and immunology

Summary

Successful replication of hepatitis C virus in cell culture. Relationship between infectivity and size of prion protein aggregates. Organ tropism of prions specified by chronic lymphocytic inflammation. Urinary prion excretion. Controversial opinions about the usefulness of Göttinger BSE-test for intravital diagnosis. Toll-like receptors control B-cell response. How tumours avoid the immune responses. Insulin is a primary autoantigen for autoimmune diabetes. An immunomodulatory molecule of *Bacteroides fragilis*.

Keywords: HCV, prions, TLRs, tumour immunology, diabetes type I, immunomodulation

Udane namnożenie wirusa zapalenia wątroby C (HCV) w hodowlach komórek. To wielkie osiągnięcie, omówione przez Cohena (5) jest rezultatem prac dwu grup badaczy – z Instytutu La Jolla w Kalifornii i z Uniwersytetu Rockefellera w Nowym Jorku. Od odkrycia wirusa w 1988 r. uzyskano wiele ważnych informacji o tym zarażeniu, będącym przyczyną trwałego zakażenia 170 mln ludzi w świecie, prowadzącego często do marskości wątroby, a nawet jej raka. Poznano szczegóły wzajemnego oddziaływania HCV, wątroby i układu odpornościowego oraz istnienie 6 głównych genetycznych rodzin wirusa. Główną przeszkodę w postępie badań stwarzała dotąd niemożność namnażania go w laboratoryjnych hodowlach komórek – replikacja wirusa była możliwa tylko u sztucznie zakażonych szympanów. Cohen omawia szczegółowo trudne drogi dochodzenia do uzyskania namnożenia HCV *in vitro*, zakończone sukcesem dzięki utworzeniu przez Rice'a nowej, przydatnej do tego linii komórkowej. Lindenbach i wsp. (11, 12) uzyskali w niej pełny genom HCV replikujący się i wytwarzający wiriony zakaźne w hodowlach komórek. HCV namnaża się w nich bardzo intensywnie – w ciągu 48 godzin powstaje prawie 105 zakaźnych jednostek na ml, są one przesączalne i neutralizowane przez monoklonalne przeciwciała dla wirusowej glikoproteiny E2; penetracja wirusa do komórki zależy od ekspresji przypuszczalnego receptora dla HCV – CD81. Wyniki te stwarzają podstawę przyszłych badań w poszukiwaniu bardziej skutecznych leków niż dotąd stosowane, często źle tolerowane, o niedokładnie poznanym mechanizmie działania – interferon- α i rybawiryna, do tego bardzo drogie.

Zależność zakaźności białka prionowego od stopnia jego agregacji. Neurodegeneracyjne choroby, jak Parkinsona i Alzheimer, oraz zakaźne gąbczaste encefalopatie, charakteryzują się powstawaniem złogów nie-normalnego białka. Nasuwa się pytanie, czy one lub ich

mniejsze fragmenty są główną przyczyną choroby. Nie-normalne złogi w zakaźnych gąbczastych encefalopatiach są bogate w PrP^{Sc}. Silveira i wsp. (20) badali zależność między zakaźnością, stopniem aktywności konwersji (przechodzenia PrP^C w PrP^{Sc}) a wielkością agregatów PrP^{Sc}. W tym celu poddawali mózg chomika zakażonego trzęsawką (scrapie) stopniowej dezagregacji działaniem czynników enzymatycznych, chemicznych i fizycznych, a zakaźność otrzymanych frakcji określali drogą domózgowego zakażenia chomików. Najbardziej zakaźne i aktywne w konwersji okazały się agregaty składające się z 14-28 prionów, mające w obrazie elektronomikroskopowym kształt kulisty lub elipsoidalny, średnicy 20-25 nm, natomiast wyraźnie słabsze pod tym względem były większe agregaty, a praktycznie nieczynne okazały się oligomery złożone z 5 i mniej drobin. Autorzy badań sądzą, że uzyskane wyniki mogą mieć implikacje kliniczne w leczeniu chorób Alzheimera i Parkinsona, gdyż próby złagodzenia objawów przez destabilizację dużych agregatów, mogą pogorszyć sprawę w następstwie powstawania mniejszych bardziej aktywnych fragmentów złogów białka.

Chroniczne limfocytarne zapalenie określa tropizm prionów. Pod takim tytułem Heikenwalder i wsp. (7) ogłosili wyniki badań na myszach, wskazujące, że te stany zapalne na tle wirusowym, bakteryjnym lub autoimmunologicznym mogą powodować nieoczekiwaną zmianę narządowego tropizmu prionów. Wiadomo, że w gąbczastych encefalopatiach, m.in. w BSE, priony gromadzą się w tkankach nerwowych oraz limfatycznych i dlatego narządy je zawierające są usuwane z łańcucha pokarmowego. Ponieważ jednak do replikacji prionów niezbędne są prozapalne cytokiny i komórki odpornościowe, wymienieni autorzy podjęli próby wyjaśnienia wpływu chronicznych stanów zapalnych w innych narządach na patogenezę chorób prionowych. Użyto do tego celu

kilku transgenicznych i samoistnych mysich modeli chronicznych zapaleń dotyczących nerek, trzustki i wątroby. We wszystkich tych przypadkach doszło do nagromadzenia się prionów w tych normalnie wolnych od nich narządach. Dowodzi to, że takie stany zapalne rozszerzają narządowy tropizm prionów, a znajomość ich rozmieszczenia w zakażonym gospodarzu ma podstawowe znaczenie dla ochrony konsumenta. Autorzy piszą, że wobec braku danych o przenoszeniu zakaźności BSE z jakiegokolwiek tkanki poza układem nerwowym, jelitami i tkanką limfatyczną ryzyko zakażenia prionowego przez pozostałe narządy uważa się za niskie nawet w krajach gdzie BSE ma charakter endemiczny. Byłoby teraz sprawą ważną przebadanie, czy takie chroniczne, wirusowe, bakteryjne lub autoimmunologiczne zapalenia u zwierząt fermowych mogą modyfikować naturalne i jatrogenne przenoszenie prionów.

Na konieczność dalszych szczegółowych badań dla zminimalizowania niebezpieczeństw prionowego zakażenia konsumenta, wskazują także informacje zawarte w artykule Polaka i wsp. (18), dotyczące tkanki mięśniowej, nie figurującej dotąd na liście materiałów szczególnego ryzyka. Autorzy omawiają dane z bieżącego piśmiennictwa dotyczące różnic w patogenezie BSE bydła i trzęsawki owiec; wyniki uzyskane w pracach nad tą drugą chorobą należy interpretować z ostrożnością w odniesieniu do BSE bydła.

Wydalenie chorobotwórczych prionów z moczem.

To, że nerki objęte chronicznym stanem zapalnym są miejscem gromadzenia się zakaźnych prionów (7), może mieć istotne znaczenie dla poznania sposobów szerzenia się zakaźnych gąbczastych encefalopatii. Przedmiotem dyskusji od kilku lat była bowiem możliwość horyzontalnego przenoszenia się tych chorób (3). Odpowiedź na to pytanie dały wyniki badań Seegera i wsp. (19), którzy wykazali, że myszy zakażone trzęsawką (scrapie), cierpiące na chroniczne zapalenie nerek, wydalają z moczem zakaźne priony już na długo przed wystąpieniem klinicznej trzęsawki. Nie stwierdzono tej prionurii u myszy zakażonych trzęsawką przy braku zapalenia nerek, a także gdy inne narządy, np. wątroba, objęte były zapaleniem. A więc mocz może stanowić wektor w horyzontalnym przenoszeniu się prionów, a na ich siewstwo ma wpływ zapalenie narządów wydalniczych. Rozważając sposób, w jaki priony dostają się do moczu, autorzy zakładają dwie możliwości. Pierwsza, że priony po pozanerkowej replikacji, przeniesione z krwią, zostają wydalone przez uszkodzony aparat filtracyjny, a druga, że priony wytworzone w nerce wydalone są podczas leukocyturii. Choć prionemia występuje w obwodowej patogenezie prionowej, to ta druga hipoteza wydaje się bardziej prawdopodobna, ponieważ prionuria towarzyszyła zawsze lokalnemu namnażaniu się prionów w nerkach. I to właśnie jest, być może, przyczyną niezrozumiałej horyzontalnej o tak dużym nasileniu transmisji zakażenia wśród owiec oraz północnoamerykańskich jeleni i łosi. Występowanie prionurii może też być ważne w kontroli biofarmaceutyków otrzymywanych z moczu (3).

Sprzeczne opinie o przydatności getyńskiego testu do przyżyciowej diagnostyki BSE. Został on opraco-

wany w Lekarsko-Weterynaryjnym Instytucie Uniwersytetu w Getyndze (Niemcy) we współpracy z przemysłem (1). Zdaniem autorów testu, umożliwi on stwierdzenie zmian genetycznych w surowicy krwi mających wyraźny związek z BSE, co wykazano na dużym materiale klinicznym. Wyniki te wskazują na zależność między BSE a zjawiskiem „stresu komórkowego”. Test umożliwia wczesne, a nie dopiero w rzeźni, wykrycie i eliminację ze stada zwierząt zakażonych. Jest więc przydatny w programie kontroli i uwalniania stada od BSE. Zdaniem dyrektora Instytutu, prof. B. Breniga, wyniki badań nad testem dostarczyły też nowych danych umożliwiających zrozumienie biologicznych mechanizmów BSE.

Opinia Instytutu Fryderyka Loefflera ostrzega przed wiązaniem zbyt dużych nadziei z omówionym testem (2), gdyż nie jest on jeszcze dojrzały do praktyki. Przy jego użyciu można rozpoznać zwierzęta wykazujące podwyższone ryzyko zakażenia się BSE, co nie jest identyczne z zakażeniem, a więc duża liczba zwierząt może być niepotrzebnie zlikwidowana. W Instytucie Loefflera, krajowej placówce aprobującej weterynaryjne środki diagnostyczne, nie ma wniosku o dopuszczenie tego testu do praktycznego użycia, a także nie wpłynął on do międzynarodowej oceny przez odpowiedni organ Unii Europejskiej. Dlatego wiarygodna ocena jakości tego testu może nastąpić dopiero po jego przebadaniu przy użyciu międzynarodowych procedur i porównaniu z innymi systemami testowymi.

Toll-podobne receptory (TLRs) decydują o odpowiedzi limfocytów B. Od identyfikacji w 1997 r. przez Medzhitova i wsp. pierwszego TLR (Toll-like receptor) ssaków, naszą wiedzę o tych receptorach wzbogaciły liczne badania (10). Dość szybko okazało się, że oprócz uruchomienia wrodzonej odporności, odgrywają one decydującą rolę w indukowaniu odpowiedzi nabytej. Mechanizmy tego drugiego zjawiska nie są jeszcze w pełni zrozumiałe, a kolejny krok w tym kierunku stanowią badania Pasare'a i Medzhitova (17). Wiadomo, że indukowane przez TLR dojrzewanie komórek dendrytycznych jest niezbędne do aktywacji wspomagających limfocytów Th (helper), lecz nie poznano dotąd roli TLRs w aktywacji limfocytów B i produkcji przeciwciał. Autorzy wykazali, że sama tylko aktywacja i zróżnicowanie limfocytów Th nie wystarcza do indukcji zależnej od nich odpowiedzi limfocytów B. Oprócz wspomaganie przez limfocyty CD4⁺, rozwój T-zależnej antygenowo-swoistej odpowiedzi humoralnej wymaga aktywacji TLRs w limfocytach B.

Przyczyny braku skutecznej przeciwnowotworowej odpowiedzi układu odpornościowego. Badania takie w odniesieniu do immunogennych sporadycznych nowotworów wykonali Willimsky i Blankenstein (22). Dane z piśmiennictwa wskazują, że rozpoznanie i eliminacja nowotworów przez limfocyty T, proces określany jako przeciwnowotworowy nadzór immunologiczny, jest skuteczny w odniesieniu do pewnych nowotworów indukowanych przez wirusy. Przyczyna braku takiego skutecznego nadzoru limfocytów T wobec spontanicznych (sporadycznych) immunogennych nowotworów jest niejasna, a przecież indukują one często swoistą odpowiedź od-

pornościową. Hipoteza nadzoru immunologicznego zakłada, że ewentualny wzrost nowotworu jest w tym przypadku wynikiem braku rozpoznania go przez limfocyty T w następstwie utraty immunogenności. Willimsky i Blankenstein wykazali w badaniach na genetycznie utworzonych myszach modelowych ze sporadycznym rakiem, że immunogenne nowotwory unikają destrukcji nie wskutek braku rozpoznania przez limfocyty T, lecz w następstwie indukowania tolerancji tych komórek.

Ten wybieg nowotworu użyty w celu uniknięcia zniszczenia przez układ immunologiczny komentuje Melief (14) w obszernym artykule zatytułowanym „Zabawy w kotka i myszkę”. Autor pisze, że pogląd dotyczący tolerancji limfocytów T dolewa oliwy do ognia w toczącej się od pewnego czasu dyskusji, a mianowicie: czy na rozwój sporadycznych niewirusowych nowotworów ma wpływ zjawisko tzw. immunoediting (selekcja immunologiczna). Jego teoria zakłada, że nowotwory wywołujące silną odpowiedź limfocytów T gospodarza, ulegają darwinowskiej presji selekcyjnej dla uniknięcia destrukcji przez układ immunologiczny. Umożliwia tę „immunologiczną ucieczkę” zwykle utrata lub zmiana tych drobin, które pierwsze alarmują układ odpornościowy. Z pracy Willimsky’ego i Blankensteina wynika natomiast, że to nie komórki nowotworowe przystosowują się (adaptują się) do immunologicznego ataku, lecz raczej układ immunologiczny ulega inercji wskutek tolerancji limfocytów T. Ponieważ jednak te nowotwory były szybko odrzucane po przeszczepieniu ich identycznym myszom bez nowotworów, dowodzi to ich skutecznej odpowiedzi przeciwnowotworowej, a nie immunoeditingu.

Dla pogodzenia tych pozornie sprzecznych faktów i wyraźnie rozbieżnych poglądów Melief przedstawia następującą koncepcję. Po początkowym wzroście nowotwory zwykle uwalniają pewne materiały immunogenne, debris z martwych lub ginących komórek, który zostaje pobrany przez komórki dendrytyczne. One przenoszą go do węzłów chłonnych i prezentują limfocytom T. Dalsza kolejność zjawisk immunologicznych zależy od sposobu, w jaki nowotwór będzie przyjęty przez siatkę komórek dendrytycznych. Jeżeli, oprócz wydzielenia komórkowego debrisu, nowotwór wyśle również sygnały „zagrożenia”, takie jak białka stresowe, nastąpi aktywacja komórek dendrytycznych. Te zaprezentują debris limfocytom T, co spowoduje silną odpowiedź, namnażanie się ich i zabijanie komórek nowotworowych. Jediną drogą ich przeżycia jest immunoediting. Jeżeli natomiast nowotworowi uda się maskowanie w charakterze zdrowej tkanki, bez wysyłania sygnałów zagrożenia, komórki dendrytyczne nie ulegną aktywacji, limfocyty T wykażą tolerancję wobec prezentowanego im materiału nowotworowego i nie staną się komórkami K. Nowotwory zdolne do indukcji takiej tolerancji nie potrzebują immunoeditingu do uniknięcia ataku immunologicznego. Melief uważa, że nowotwory indukowane przez wirusy należą bardziej do omówionej pierwszej kategorii, a myśli model Willimsky’ego i Blankensteina do drugiej. Autor podaje w zakończeniu artykułu dwie wiadomości – złą, że komórki nowotworowe mogą unikać silnego ataku immunologicznego limfocytów T albo przez niemożność

wzbudzenia układu odpornościowego, tym samym powodując tolerancję, albo przez immunoediting. Dobrą wiadomością jest to, że limfocyty T można przekształcić w silne limfocyty K przez energiczną aktywację komórek dendrytycznych, używając różnych drobin, co może być przydatne w szczepionkach przeciwnowotworowych i w immunoterapii limfocytami T.

A pozostając jeszcze przy zjawisku immunoeditingu, warto przytoczyć wypowiedź Grubera (6), który, omawiając trudności walki z nowotworami, zwraca uwagę na olbrzymią różnorodność ich komórek. Z nowotworu początkowego monoklonalnego (tzn. mającego identyczne wszystkie komórki) rozwija się w krótkim czasie nowotwór zawierający grupę heterogennych komórek o bardzo różnych cechach. To zróżnicowanie ich populacji wyraża się dużymi zdolnościami adaptacyjnymi całego nowotworu, ponieważ różne selekcjonujące czynniki (nie-dobór tlenu, chemioterapeutyki, napromieniowanie i inne) umożliwiają przeżywanie tych najbardziej przystosowanych. Ten proces wykazuje pewne podobieństwa do teorii ewolucji, przy czym mutacje i selekcja umożliwiają stałą optymalizację tego dostosowania się. Do wymienionych wpływów selekcyjnych zaliczyć można też czynniki odporności gospodarza nowotworu. Ta selekcja, umożliwiająca nowotworowi unikanie destrukcji przez układ immunologiczny, jest właśnie zjawiskiem immunoeditingu – można by je nazwać immunologicznym przystosowaniem. Analogicznie, to tak znaczne zróżnicowanie wrażliwości komórek nowotworu umożliwia mu uniknięcie onkolitycznego działania parwowirusa (9).

Insulina inicjuje autoimmunologiczną reakcję prowadzącą do cukrzycy typu I. Taki zgodny pogląd wyrażają na podstawie badań na myszach NOD (non-obese diabetic – nieotyłych diabetycznych), zwierzęcym modelu dla cukrzycy, Nakayama i wsp. (16) oraz Kent i wsp. (8). Badania te omawia w obszernym komentarzu von Herrath (21). Wiadomo, że w tym typie cukrzycy celem autoimmunologicznego ataku limfocytów T są liczne drobinny wysepek trzustki, brak jednak danych, które z nich są tymi autoantygenami inicjującymi odpowiedź prowadzącą do destrukcji komórek beta trzustki genetycznie podatnego osobnika. Autor pisze, że z historycznego punktu widzenia słusznie można uznać, że jest nim insulina, gdyż już poprzednio wykazano, iż limfocyty myszy NOD rozpoznawać mogą fragmenty jej drobin. Auto-przeciwciała dla insuliny pojawiają się we krwi myszy NOD i pacjentów z cukrzycą już po zaatakowaniu małego odsetka komórek beta, co stanowi wczesny marker rozwoju procesu autoimmunizacji, a objawy kliniczne stwierdza się dopiero, gdy dochodzi do zniszczenia ponad 90% tych komórek.

Nakayama i wsp. dostarczyli dostatecznego dowodu, że to insulina jest głównym celem ataku autoimmunologicznego w inicjacji cukrzycy. Wykazali bowiem, że jeżeli myszom NOD usunięto geny dla obu łańcuchów naturalnej insuliny, a zastąpiono je zmodyfikowanym genem dla insuliny hormonalnie aktywnej lecz nierozpoznawalnej przez limfocyty, to nie dochodziło u nich do rozwoju cukrzycy. W badaniach tych wykazano też, że chociaż insulina ma rozstrzygające znaczenie dla zapo-

czątkowania destrukcji komórek beta, to w dalszych stadiach choroby mogą wchodzić w grę także inne autoantygeny. Wyniki badań wykonanych przez Kenta i wsp. dowodzą, że również u człowieka insulina jest autoantygenem inicjującym proces autoimmunizacji. Autorzy izolowali limfocyty z trzustkowych węzłów chłonnych pacjentów chorych na cukrzycę typu I, namnożyli je, a następnie analizowali białka rozpoznawane przez te komórki. Około 50% limfocytów rozpoznawało fragment łańcucha insuliny, natomiast nie stwierdzono tego u kontrolnych zdrowych osobników.

Limfocyty wchodzą w kontakt z peptydem insuliny eksponowanym na powierzchni komórek prezentujących antygen; komórki te gromadzą fragmenty białka z ginących komórek beta przed spotkaniem się z limfocytami w trzustkowym węzle chłonnym. Stwierdzono, że białko powierzchni komórkowej, wiążące i eksponujące fragment A insuliny komórkom prezentującym antygen, jest kodowane przez gen znany jako odpowiedzialny za genetyczną wrażliwość na cukrzycę. W końcowej części artykułu von Herrath omawia także dane innych autorów wskazujące na insulinę jako cel autoimmunologicznej odpowiedzi i wynikające stąd perspektywy znalezienia nowych metod leczenia cukrzycy.

Immunomodulacyjna drobina symbiotycznej bakterii kieruje dojrzewaniem układu odpornościowego gospodarza. Do takiego wniosku doszli Mazmanian i wsp. (13) w badaniach wykonanych w modelowych doświadczeniach na myszach. Przewód żołądkowo-jelitowy ssaków jest siedliskiem złożonego ekosystemu zawierającego niezliczone bakterie w homeostazie z układem odpornościowym gospodarza. To partnerstwo wymodelowane przez ewolucję daje korzystną symbiozę, lecz nie wiadomo, które drobin bakterijne w tym pośredniczą. Autorzy wykazali, że w czasie kolonizacji myszy wszechobecnym drobnoustrojem jelitowym *Bacteroides fragilis*, jego nieznanym dotąd rodzajem polisacharydu (PSA) kieruje dojrzewaniem rozwijającego się układu odpornościowego. To immunomodulacyjne działanie PSA obejmuje korygowanie ogólnoustrojowych niedoborów limfocytów T i zaburzeń równowagi Th1/Th2, oraz kierowanie limfoidalną organogenezą. PSA zaprezentowany przez komórki dendrytyczne aktywuje limfocyty T CD4⁺ i powoduje produkcję cytokin.

Autorzy stwierdzili u bezbakteryjnych (germ-free) myszy, trzymany w środowisku wolnym od drobnoustrojów, kilka defektów układu odpornościowego. Podanie tym zwierzętom bakterii *B. fragilis* powodowało ustąpienie tych wad (4); wyniki te stanowią wsparcie hipotezy „higienicznej” tłumaczącej wzrost liczby chorób alergicznych w ostatnich 2-3 dekadach. Jest on mniejszy w krajach rozwijających się, a w obrębie jednego kraju – mniejszy u ludności wiejskiej niż mieszkającej w miastach; omówiłem to w innym artykule (10). Różnice te tłumaczy się głównie przebyciem zakażeń w dzieciństwie. Wykazano bowiem wyraźną odwrotną zależność między nimi a atopią i innymi chorobami alergicznymi. Sugeruje się, że brak zakażeń w dzieciństwie w krajach uprzemysłowionych, dzięki poprawie higieny, szczepieniom i używaniu antybiotyków może tak zmienić układ immunologiczny, że reaguje on w sposób nie-

właściwy. Według tej hipotezy, ograniczona ekspozycja na bakteryjne i wirusowe antygeny we wczesnym dzieciństwie wyraża się niedostatecznym pobudzeniem limfocytów Th1, które z kolei nie mogą zrównoważyć ekspansji limfocytów Th2, a nieprawidłowa aktywność tych drugich jest uważana za wiążącą się z alergią.

Również badania wykonane w Stanford University stanowią wsparcie hipotezy higienicznej (15). W modelowych badaniach genetycznych na myszach wykazano, że rozpowszechniony w zanieczyszczonych środowiskach wirus zapalenia wątroby A (HAV) może chronić przed astmą. Autorzy tych prac wykryli, że gen kodujący receptor TIM1 predysponuje gryzonie do rozwoju astmy, ale okazało się, że ten receptor jest wykorzystywany także przez HAV przy zakażeniu ludzkich komórek. Stwierdzono, że u ludzi występują dwa warianty genu TIM1 – dłuższy lub krótszy. Wykazano, że posiadanie dłuższego wariantu i zachorowanie na wirusowe zapalenie wątroby A wiąże się z czterokrotnie niższym ryzykiem wystąpienia astmy.

Piśmiennictwo

1. Anon.: BSE – Göttinger Lebendtest ermöglicht frühzeitigen Nachweis. Tierärztl. Umsch. 2005, 60, 581.
2. Anon.: Göttinger BSE-Test noch nicht praxisreif. Tierärztl. Umsch. 2005, 60, 581.
3. Anon.: Prions in urine? Science 2005, 310, 191.
4. Anon.: Gut reaction. Research highlights. Nature 2005, 436, 306.
5. Cohen J.: Culture system for hepatitis C virus in sight at last. Science 2005, 308, 1539-1541.
6. Gruber A. D.: Neuere Erkenntnisse zur Entstehung von Tumoren: wo ist der Durchbruch für neue Therapieformen? Tierärztl. Umsch. 2005, 60, 577.
7. Heikenwalder M., Zeller N., Seeger H., Prinz M., Klöhn P.-C., Schwarz P., Ruddle N. H., Weissmann C., Aguzzi A.: Chronic lymphocytic inflammation specifies the organ tropism of prions. Science 2005, 307, 1107-1109.
8. Kent S. C., Chen Y., Bregoli L., Clemmings S. M., Kenyon N. S., Ricordi C., Hering B. J., Hafner D. A.: Expanded T cells from pancreatic lymph nodes of type I diabetic subjects recognize an insulin epitope. Nature 2005, 435, 224-228.
9. Kowaleczko-Szumowska M.: Wielka kariera małego wirusa. Wiedza i Życie 2005, nr 8, 24-25.
10. Larski Z.: Osiągnięcia w badaniach mechanizmów odporności. Medycyna Wet. 2003, 59, 463-467.
11. Lindenbach B. D., Evans M. J., Sydner A. J., Wölk B., Tellinghuisen T. L., Liu C. C., Maruyama T., Hynes R. O., Burton D. R., McKeating J. A., Rice C. M.: Complete replication of hepatitis C virus in cell culture. Science 2005, 309, 623-626.
12. Lindenbach B. D., Rice C. M.: Unravelling hepatitis C virus replication from genome to function. Nature 2005, 436, 933-938.
13. Mazmanian S. K., Liu C. H., Tzianabos A. O., Kasper D. L.: An immunomodulatory molecule of symbiotic bacteria directs maturation of the host immune system. Cell 2005, 122, 107-118.
14. Melief C. J. M.: Cat and mouse games. Nature 2005, 437, 41-42.
15. Melton L.: Zgubny nadmiar higieny. Świat Nauki 2005, nr 1, 14.
16. Nakayama M., Abiru N., Moriyama H., Babaya N., Liu E., Miao D., Yu L., Wegmann D. R., Hutton J. C., Elliott J. F., Eisenbarth G. S.: Prime role for insulin epitope in the development of type I diabetes in NOD mice. Nature 2005, 435, 220-223.
17. Pasare C., Medzhitov R.: Control of B-cell responses by Toll-like receptors. Nature 2005, 438, 364-368.
18. Polak M. P., Larska M., Rola J., Żmudziński J. F.: Białko prionowe w tkance mięśniowej ludzi i zwierząt. Medycyna Wet. 2005, 61, 1119-1121.
19. Seeger H., Heikenwalder M., Zeller N., Kranich J., Schwartz P., Gaspert A., Seifert B., Miele G., Aguzzi A.: Coincident scrapie infection and nephritis lead to urinary prion excretion. Science 2005, 310, 324-328.
20. Silveira J. R., Raymond G. J., Hughson A. G., Race R. E., Sim V. L.: The most infectious prion protein particles. Nature 2005, 437, 257-261.
21. von Herrath M.: Insulin trigger for diabetes. Nature 2005, 435, 151-152.
22. Willmsky G., Blankenstein T.: Sporadic immunogenic tumours avoid destruction by inducing T-cell tolerance. Nature 2005, 437, 141-146.

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