

Niektóre nowe dane dotyczące wirusologii i immunologii

ZDZISŁAW LARSKI

Olsztyn

Larski Z.

Some new data concerning virology and immunology

Summary

Inhibition of HIV virions release from infected cell by tetherin may find application in AIDS therapy. Is polyomavirus an etiologic agent in human Merkel cell skin carcinoma? Viral and bacterial interactions in living tissues are more complicated than in sterile cell lines used as models. Inhibition of severe and fatal outbreaks of feline calicivirus infections by antisense morpholino oligomer. Hitherto unknown important role of mast cells in immunity and pathogenesis. Participation of complement in some diseases and search for complement-targeted therapeutics.

Keywords: HIV, carcinoma, feline calicivirus, mast cells, complement

Hamowanie uwalniania wirionów HIV-1 z zakażonej komórki. W ostatniej fazie syntezy cząstki wirusowe pączkując przez ścianę komórkową, otrzymują od niej otoczkę i uwolnione mogą zakażać następną komórkę. Wydajność tego uwalniania jest wypadkową aktywności dwu antagonistycznie działających białek – wirusowego i komórkowego. Sprawy te omawia praca Neila i wsp. (9) oraz komentarz Göttlingera (2). Już w 1989 r. wykryto u wirusa HIV-1 dodatkowe białko Vpu niezbędne do wydajnego uwalniania się wirionów z pewnych komórek ludzkich także komórek HeLa, z tych drugich także retrowirusa mysiej białaczki. Wykazano też, że wiriony szczepów HIV-1 pozbawionych Vpu gromadzą się wewnątrz śródkomórkowych wakuoli i na powierzchni komórki.

Neil i wsp. zidentyfikowali indukowane przez interferon- α białko CD317 stanowiące czynnik działający antagonistycznie wobec Vpu, wiążące uwolniony wirion z komórką. Göttlinger określił to jako „trzymanie wirusa na smyczy”. Białko to, nazwane przez autorów tederiną (tetherin od tether – spętać, przywiązać), mieszczące się w błonie komórkowej, działa przeciwwirusowo, hamując uwalnianie się cząstek retrowirusów i innych wirusów otoczkowych. Nie wiadomo jeszcze, czy przeciwwirusowe działanie wykazuje tylko ludzka postać tederiny. Interesujące jest stwierdzenie spadku jej poziomu w następstwie ekspresji białka K5 herpeswirusa mięsaka Kaposiego. Zdaniem Smitha i wsp. (12) to oraz wykazanie, że tederina hamuje różne retrowirusy oraz ulega ekspresji w obecności INF- α , wskazuje, że jest ona ważnym komponentem szerokiego, indukowanego przez niego frontu wrodzonej obrony przed wirusami otoczkowymi. Przyszłe badania określą spektrum

wirusów, przeciw którym tederina działa, wyjaśnia szczegółowo mechanizm jej aktywności i sposobu wzajemnego antagonizmu z białkiem Vpu wirusa HIV. Stworzyć to może podstawę skutecznej terapeutycznej strategii w HIV/AIDS.

Czy przyczyną raka skóry człowieka jest wirus? Nowe dane wskazują, że tak, a głównym „podejrzany” sprawcą jest *Polyomavirus* rodziny *Polyomaviridae*. Pierwszy izolowany w 1951 r. przez L. Grossa poliowirus myszy (MuPyV) otrzymał swą nazwę dla zaznaczenia różnorodności (poly-) i onkogenności (-oma) jego działania. U sztucznie zakażonych młodych myszy, szczurów, chomików i królików powoduje rozwój różnego rodzaju nowotworów, zwykle szybko ulegających regresji. Ludzkie poliowirusy BK i JC izolowane w 1971 r. występują dość powszechnie w postaci zakażeń utajonych dróg moczowych, jednak u pacjentów z niedoborami odporności mogą stać się patogenne (2). W 2007 r. przy molekularnych badaniach przesiewowych próbek układu oddechowego pacjentów wykryto genomy dwu dalszych poliowirusów – KI i WU, jednak niewiele wiadomo o ich potencjale patogennym i epidemiologii.

Od chwili izolowania pierwszego poliowirusa myszy wirusy te, wykazujące działanie onkogenne u zwierząt uważano za potencjalne czynniki etiologiczne ludzkich nowotworów, jednak mimo wielu badań nie uzyskano na to pewnych dowodów. Przełom stanowi praca Fenga i wsp. (1) dotycząca etiologii raka komórek Merckela MCC (Merkel cell carcinoma). Ten neuroektodermalny nowotwór skóry powstający z mechanoreceptorowych komórek Merckela jest rzadki, lecz częstość jego występowania uległa potrojeniu w czasie

ostatnich dwu dekad w USA, do 1500 przypadków rocznie. Jest to jedna z najbardziej agresywnych postaci raka skóry, pacjenci w stanie zaawansowanym żyją tylko 9 miesięcy, 2/3 chorych umiera w ciągu 5 lat. Występuje znacznie częściej u osób z niedoborami odporności, podobnie jak mięsak Kaposiego. Także to sugerowało infekcyjną etiologię procesu nowotworowego.

Poszukiwania wirusowych sekwencji w MCC opisał szczegółowo Feng i wsp. (1), a w formie bardziej uproszczonej skomentowali je Viscidi i Shah (13). Udało się znaleźć takie sekwencje przy użyciu różnych technik, szczególnie opracowanej przez autorów metody identyfikowania obcych transkryptów i ustalić pełną sekwencję wirusowego genomu oraz wykazać, że był on integrowany do DNA w sześciu z ośmiu wirusowo dodatnich nowotworów. Charakter integracji w różnych odcinkach chromosomalnych sugeruje, że zakażenie wirusowe poprzedzało klonalny rozwój komórek nowotworu. W celu wykazania przyczynowej roli wirusa w rozwoju MCC Feng i wsp. badali próbki tkanek pobranych od 10 pacjentów chorych oraz od 84 pacjentów bez raka. Genomowe sekwencje MCV stwierdzono jednoznacznie w nowotworach 8 z 10 pacjentów, a także w węzle chłonny, do którego nastąpił przerzut, natomiast wynik badania żadnej z 84 próbek pacjentów bez raka nie był jednoznacznie dodatni.

Znaleziony wirus nazwali autorzy poliomawirusem komórek Merkela, MCV (Merkel cell virus). Rycina zamieszczona w artykule Viscidi i Shaha (13) przedstawia ewolucyjne zależności między poliomawirusami ptaków, myszy, chomików i bydła a stwierdzonymi u małp i ludzi. Tu poliomawirus komórek Merkela (MCV) mieści się filogenetycznie wewnątrz linii mysiego poliomawirusa i jest ściśle spokrewniony z limfotropowym poliomawirusem afrykańskich małp zielonych. Poliomawirusy są wysoce swoiste gatunkowo i uważa się, że ewoluują w ścisłym związku ze swymi gospodarzami. Ewolucyjna pozycja MCV kwestionuje taki pogląd.

Poliomawirus MCV jest kolejnym onkogennym wirusem człowieka. Poprzednio poznane, to: herpeswirus Epsteina-Barr (chłoniak Burkitta, rak nosogardzieli), herpeswirus 8 (mięsak Kaposiego), papillomawirus (rak szyjki macicy), hepadnawirus HBV (zapalenia wątroby B), retrowirus HTLV (białaczka) i flawiwirus HCV (zapalenia wątroby C).

Warto też podać, że wspomniane poprzednio dwa inne ludzkie poliomawirusy JC i BK, wywołujące zakażenia bezobjawowe dróg moczowych, mogą być u pacjentów z niedoborem odporności (AIDS, podawanie leków immunosupresyjnych) przyczyną poważnych procesów chorobowych. Sprawy te omawiają szczegółowo Kmiecik i Dębicki (5). Wirus JC bierze udział w postępującej wielogniskowej leukoencefalopatii oraz w rozwoju nowotworów przewodu pokarmowego (tu także przy udziale wirusa BK) i guzów mózgu.

Wzajemne oddziaływanie wirusów. Omówiłem to w obszernym artykule (6), a warto go uzupełnić w dużym skrócie o nowe dane z artykułu Melindy Wenner (14). Autorka pisze, że te oddziaływania w żywych tkan-

kach są bardziej złożone niż dawniej sądzono. Wynika to szczególnie stąd, że wiele danych uzyskano poprzednio z badań wykonanych *in vitro* w jednowarstwowych hodowlach komórek i już na wstępie przytacza taki przykład. Włoski wirusolog Lusso stwierdził w 2001 r., że ludzki herpeswirus 6 (HHV-6) nieznacznie wzmacnia zjadliwość wirusa HIV w hodowli komórek limfoidalnych. Badania wzajemnego oddziaływania tych dwu wirusów, wykonane przez amerykańskiego wirusologa Margolisa w limfoidalnej tkance migdałków, dały całkowicie odmienne wyniki – HIV-6 zahamował replikację wirusa HIV. Stało się tak, gdyż kiedy HHV-6 zakaża najpierw, pobudza wytwarzanie odpornościowego związku chemicznego, który wiąże się z komórkowymi receptorami CCR5, blokując dostęp HIV. Także ludzki herpeswirus-7 (HHV-7) hamuje replikację HIV, jednak mechanizm tego działania jest inny. Dalszy przykład dotyczy stwierdzonego trzykrotnie dłuższego przeżywania pacjentów z HIV, zakażonych nieszkodliwym hepatitopodobnym (hepatitis-like) wirusem CBV-C; wykazano, że mechanizm blokowania replikacji HIV przez ten wirus był taki, jak przez wirus HHV-6.

Autorka przytacza opinię Margolisa, że dla uzyskania dalszego postępu w badaniach wzajemnego oddziaływania wirusów naukowcy muszą używać układów tkankowych, które zachowują funkcję odpornościową i styczność komórkową – komórki wewnątrz tkanek łączą się z sobą, a także ich architektura jest inna niż komórek hodowanych *in vitro*. Ciało ludzkie jest pełne bakterii oraz wirusów również „endogennych retrowirusów”, które zadomowiły się w ludzkim genomie przed wiekami i to przepełnione środowisko różni się od sterylnych linii komórkowych używanych jako modele do badań. Dlatego konieczne jest badanie procesów zakaźnych w warunkach zbliżonych do życia. Korzystna rola bakterii w ludzkim przewodzie pokarmowym jest dobrze znana, ale również zakaźne wirusy mogą przynosić gospodarzowi pewne korzyści, na przykład wpływać na układ immunologiczny. Stwierdzono, że zakażenie myszy niezjadliwym wirusem genetycznie podobnym do wirusa Epsteina-Barr i ludzkim cytomegalowirusem chroni zwierzęta przed bakteriami *Listeria monocytogenes* i *Yersinia pestis*; autorzy pracy uważają, że te wirusy raczej indukują powstanie czynników zapobiegających szerzeniu się zakażenia niż działają bezpośrednio na drobnoustroje. Niektóre wirusy mogą się namnażać tylko przy współzakażeniu z innymi, które w procesie komplementacji dostarczą im np. odpowiednie, niezbędne białko. Na przykład wirus zapalenia wątroby D wymaga do replikacji obecności wirusa zapalenia wątroby B. Dalszy przykład dotyczy endogennych retrowirusów, które stanowią ponad 8% ludzkiego genomu. Wydaje się, że te wirusy wpływają na funkcje odpornościowe, na przykład wrażliwość myszy na szczep wirusa mysiej białaczki jest kontrolowana przez dwa geny pochodzące od endogennych retrowirusów. Są też sugestie, że te wirusy, od dawna umocowane w genomach ssaków, powodują immunosupresję, co pozwala na rozwój płodu w ciele matki, mimo różnic między ich układami odpornościowymi.

Wirusowo swoista terapia ciężkich śmiertelnych kaliciwirusowych zakażeń kotów. Badania takie, zakończone sukcesem, podjęli Smith i wsp. (12). We wstępie autorzy podają, że przez ponad 30 lat kaliciwirus kotów, FCV (Feline calicivirus) należący do rodzaju *Vesivirus*, rodziny *Caliciviridae*, uważany był za przyczynę stosunkowo łagodnego schorzenia objawiającego się zajęciem układu oddechowego oraz owrzodzeniem języka, warg i dziąseł. Uległo to zmianie w 2000 r., kiedy w kociarniach i szpitalach weterynaryjnych zaczęto stwierdzać wybuchy krwotocznej postaci tego zakażenia z 30-50% śmiertelnością, wywołane przez wysoce zjadliwy biotyp rodzaju *Vesivirus*. Brak dotąd skutecznych szczepionek i leków powoduje zamykanie weterynaryjnych szpitali oraz depopulację kocich kolonii i godzenie się na samoistne wygasanie choroby.

Smith i wsp. podjęli próbę leczenia królików zakażonych takim hemoragicznym szczepem FCV przy użyciu wirusowo swoistego antysensowego oligomeru morfolino PMO (phosphorodiamidate morpholino oligomer). PMO swoisty dla danego wirusa wnika do zakażonej komórki, kieruje się do jego komplementarnych sekwencji i blokuje replikację patogenu. Takie działanie wykazano *in vitro*, a także w kilku przypadkach *in vivo* w testowaniu sztucznej zakaźności następujących wirusów: koronawirusa SARS (ciężki ostry zespół oddechowy – severe acute respiratory syndrome), Zachodniego Nilu, dengi, grypy, Ebola, kaliciwirusów. Brak natomiast danych dotyczących zastosowania PMO w czasie naturalnie rozwijających się wybuchów chorób. Tego właśnie podjęli się Smith i wsp.

Po ustaleniu sekwencji genetycznej wirusa FCV-Bos izolowanego przez autorów wątroby chorego kota, dokonano syntezy PMO o sekwencji komplementarnej do regionu 5'. W badaniach *in vitro* w hodowli komórek kota efekt blokady replikacji FCV-Bos przez PMO był znaczny i zależny od dawki preparatu. Badania skuteczności klinicznej tego antysensowego oligomeru przeprowadzono w trzech ogniskach wybuchu rozwijającej się choroby kaliciwirusowej. Leczone koty otrzymywały podskórnie po 0,5 ml roztworu (2 mg PMO) co 12 godzin dwie pierwsze iniekcje, a następne co 24 h albo do śmierci, ustąpienia objawów, albo do 7. dnia leczenia. W grupie leczonej z 59 zwierząt przeżyło 47, a w grupie nieleczonej 3 z 31. Stwierdzono również, że terapia ta redukowała siewstwo wirusa i przyspieszała powrót do zdrowia. PMO jest więc lekiem bezpiecznym i skutecznym w łagodzeniu klinicznych naturalnie występujących wybuchów choroby, wywołanych przez wysoce zjadliwy hemoragiczny wariant FCV.

Ważna rola komórek tucznych (mastocytów) w odporności. Znaczenie tych „cieszących się złą opinią komórek alergicznych ciała” omawia w obszernym artykule przeglądowym Leslie (7). Odpowiadają one za tak wiele cierpień, że niektórzy badacze proponowali poszukiwanie sposobów ich eliminacji z organizmu. Mogłoby to być wielkim błędem, gdyż w ostatniej dekadzie nastąpiła poprawa reputacji tych komórek odpornościowych. Wykazano, że są one ważnym czynnikiem wrodzonej obrony przed atakiem bakterii i wirusów

a także współdziałają z układem odporności nabytej. Komórki tuczne okazują się jednak kapryśnymi (nieprzewidywalnymi) sprzymierzeńcami organizmu. Nowe badania wskazują na ich rolę w stwardnieniu rozsianym, reumatoidalnym zapaleniu stawów, raku, miażdżycy tętnic, a także w wielu innych procesach chorobowych.

Katalizatorem dla wielu tych badań było, jak pisze Leslie, odkrycie mutantów myszy nie posiadających komórek tucznych. Implantując takim zwierzętom te komórki wyhodowane w laboratorium, można było wreszcie wyjaśnić ich funkcję i odpowiedzieć na pytanie, czy ten efekt jest korzystny, niekorzystny czy obojętny. Komórki te są prawdziwą fabryką chemiczną olbrzymiej liczby związków, włącznie z histaminami, powodującymi przeciekanie naczyń krwionośnych, enzymami rozszczepiającymi białka, takimi jak chiazma i tryptaza, i cytokinami inicjującymi stan zapalny oraz aktywującymi komórki odpornościowe.

Autor artykułu przytacza szereg badań wskazujących na ich zalety. Dwie grupy badaczy z USA i Niemiec niezależnie od siebie sprawdziły siłę ich bakteriobójczego działania przez porównanie wyników zakażenia do otrzewnowego myszy normalnych i nie posiadających mastocytów – zginęły tylko te drugie. Dalsze badania wykazały, że wrodzona odporność na wiele bakterii i wirusów zależy od komórek tucznych, gdyż rezydują one prawie wszędzie tam, gdzie patogen może wnikać – w skórze, przewodach nosowych, płucach, wyściółce jelit. Ściany tych komórek są usiane tollpodobnymi receptorami (TLRs), ważnymi czynnikiem wrodzonej odporności. Komórki tuczne wytwarzają prozapalne, przyciągające do miejsca zakażenia neutrofile niszczące bakterie, a aktywowane nie zawsze ulegają degranulacji; mogą wydzielać cytokiny i inne substancje efektorowe zapewniające im precyzyjną kontrolę nad zachowaniem się innych komórek.

Wykazano także, że biorą udział w rozwoju tolerancji immunologicznej, w której układ odpornościowy uczy się nie atakować własnych tkanek. Wiadomo było, że kluczową rolę odgrywają w tym regulatorowe limfocyty T (Treg), lecz nie było wiadomo, jaki jest tego mechanizm. W 2007 r. wyjaśniono, że to właśnie mastocyty wzmacniają działanie Treg, hamują reakcję przeciw skórnym przeszczepom.

Jak pisze Leslie, te skrótkowo przedstawione dane pokazują, że zalety komórek tucznych są większe niż ktoś mógłby sobie wyobrazić 10 lat temu, ale poznano też ich nowe wady oprócz tej starej, jaką jest ich udział w procesach alergicznych. Pomagają w inicjacji reumatoidalnego zapalenia stawów; u myszy nie posiadających komórek tucznych nie dochodzi do rozwoju takiego stanu. W stwardnieniu rozsianym pogarszają stan choroby przez niszczenie mielinowej osłonki nerwów. Badania sprzed 20 lat wykazały ich udział w tworzeniu płytek miażdżycowych, a w 2008 r. wykazano, że płytki u myszy nie mających komórek tucznych były nie tylko mniejsze niż te u normalnych, ale też mniej podatne na złamanie.

Badania roli komórek tucznych w raku sięgają lat 1800, kiedy Paweł Ehrlich zauważył, że gromadzą się one

masowo wokół nowotworów. Niekiedy jak gdyby hamowały ich wzrost, a niekiedy pobudzały go. U myszy nie posiadających komórek tucznych ulegało hamowaniu przejście przedrakowego procesu skóry w nowotwór.

Komórki te mogą wykazać całkiem przeciwstawne oddziaływania – na przykład uruchamiać i wygaszać stan zapalny, niekiedy nawet w różnym czasie w tym samym procesie. Wynika to, zdaniem immunologów, stąd, że w odróżnieniu od komórek krwi, ulegających ujednoliceniu, mastocyty dostosowują się do ich macierzystych tkanek.

Posiadane dotąd szczegółowe dane uzyskano w modelowych badaniach na gryzoniach nie mających mastocytów, dalej nie wiadomo, jak jest u ludzi. Dlatego podejmowanie prób terapii niektórych chorób nacełowanych na mastocyty może okazać się błędne. Przytłumienie tych komórek mogłoby uczynić pacjenta podatnym na zakażenia, a ich wspieranie pobudzić reakcje alergiczne.

Terapia ukierunkowana na dopełniacz. W artykule pod takim tytułem Ricklin i Lambris (10) dokonują przeglądu historii dopełniacza od jego odkrycia przed 120 laty. Wtedy nikt nie mógł sobie wyobrazić jego znaczenia dla immunologii, a tym bardziej zrozumienia związanych z nim procesów patologicznych. Nazwa dopełniacz (komplement) wprowadzona przez Pawła Ehrlicha wskazywała na tylko dodatkową jego rolę w obronie organizmu przed zakażeniem. Wspomniały rozwój immunologii wykazał, że układ dopełniacza jest centralnym składnikiem wrodzonej odporności, a zarazem wiąże ją z odpornością nabytą. Z obszernego omówienia autorów warto przytoczyć i przypomnieć w dużym skrócie te najważniejsze. Wyrazem wrodzonej odporności indukowanej przez dopełniacz są: opsonizacja, liza patogenu, chemotaksja, zapalenie, aktywacja komórek; a w odporności nabytej: zwiększenie odpowiedzi humoralnej, pobudzanie odpowiedzi limfocytów T, eliminacja limfocytów B reagujących na własne antygeny, wzmacnianie pamięci immunologicznej. Dopełniacz uczestniczy także w usuwaniu kompleksów immunologicznych i komórek apoptycznych. Niektóre patogeny rozwinęły mechanizmy uniknięcia, a nawet wykorzystania układu dopełniacza, sprzyjając tym samym rozwojowi zakażenia. Szerzej omawia to m.in. Jakóbiński (3).

W drugiej części artykułu autorzy piszą o udziale dopełniacza w procesach chorobowych. Nawet drobne zaburzenie czulej równowagi aktywacji i regulacji dopełniacza może spowodować nadmierną jego aktywność, uruchamiającą wiele chorób autoimmunizacyjnych, neurodegeneracyjnych i zakaźnych. Ten udział dopełniacza jest zwykle złożony i może dotyczyć zarówno niewłaściwego uruchomienia regulacji jego kaskady, jak i niedoborów określonych komponentów lub regulatorów. A oto lista procesów patologicznych związanych z układem dopełniacza, zlokalizowanych w określonych narządach i tkankach, a także mających charakter ogólnoustrojowy: choroby zakaźne, sepsa, anafilaksja, napadowa nocna hemoglobinuria, łuszczyca, miaśnienia, systemowy tłoczeń rumieniowaty, stwardnienie rozsiane, odrzucanie przeszczepu, udar mózgu, choro-

ba Alzheimer, starcze zwyrodnienie płamki, astma, zawał serca, atypowy syndrom hemolityczno-mocznicy, choroba Crohna, gościec przewlekły postępujący. Również w prionowych zakaźnych gąbczastych encefalopatiach, TSEs (transmissible spongiform encephalopathies) wykazano negatywną rolę dopełniacza. Jego komponent C3 ułatwia wczesną patogenezę trzęsawki (4), a czasowe usunięcie tego komponentu lub genetyczny brak Clq wyraźnie opóźnia jej rozwój (8).

Poznanie tych faktów spowodowało znaczny wzrost badań mających na celu znalezienie sposobów leczniczego hamowania lub zmiany czynności dopełniacza, tak jednak, aby zniesienie jego patogenego działania nie spowodowało upośledzenia funkcji obronnych i immunomodulacyjnych – sprawa szczególnie istotna w leczeniu chronicznych stanów chorobowych. Autorzy podali wykaz 20 leków celowanych na dopełniacz, należących do pięciu grup o zróżnicowanym mechanizmie działania. Dziesięć z nich jest w stadium badań przedklinicznych, 8 – klinicznych, a tylko dwa są już na rynku leków: CI-INH (inhibitor proteazy) w leczeniu dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego oraz Eculizumab do leczenia napadowej nocnej hemoglobinurii (PNH – paroxysmal nocturnal hemoglobinuria), zawierający humanizowane, długo działające monoklonalne przeciwciała (mAb – monoclonal antibodies) skierowane przeciw komponentowi C5 dopełniacza; blokują one prozapalne i cytolityczne działanie końcowej fazy jego aktywacji. Prace nad utworzeniem tego leku i badania jego skuteczności, trwające całą dekadę, opisują Rother i wsp. (11); jego aprobaacja stanowi prawdziwy przełom, gdyż uwiarygodnia zasadność koncepcji dopełniacza jako celu terapeutycznego i ułatwi kliniczne wprowadzenie dalszych obiecujących leków.

Piśmiennictwo

1. Feng H., Shuda M., Chang Y., Moore P. S.: Clonal integration of a polyomavirus in human Merkel cell carcinoma. *Science* 2008, 319, 1096-1100.
2. Göttlinger H. G.: Virus kept on leash. *Nature* 2008, 451, 406-408.
3. Jakóbiński M.: Układ dopełniacza, [w:] Gołąb J., Jakóbiński M., Lasek W., Stokłosa T. (red.): *Immunologia*. PWN, Warszawa 2007, s. 66.
4. Klein M. A., Kaeser P. S., Schwarz P., Weyd H., Xenarios I., Zinkernagel R. M., Carroll M. C., Verbeeck J. S., Botto M., Walport M. J.: Complement facilitates early prion pathogenesis. *Nature Med.* 2001, 7, 488-492.
5. Kmieciak D., Dębicki S.: Rola wirusa JC w patogenezie chorób nowotworowych i zaburzeń związanych z osłabieniem odporności. *Post. Mikrobiol.* 2008, 47, 5-14.
6. Larski Z.: Wzajemne oddziaływanie wirusów. *Medycyna Wet.* 1992, 48, 3-8.
7. Leslie M.: Mast cells show their might. *Science* 2007, 317, 614-616.
8. Mabbott N. A., Bruce M. E., Botto M., Walport M. J., Pepys M. B.: Temporary depletion of complement component C3 or genetic deficiency of Clq significantly delays onset of scrapie. *Nature Med.* 2001, 7, 485-487.
9. Neil S. J. D., Zang T., Bieniasz P. D.: Tetherin inhibits retrovirus release and is antagonized by HIV-1 Vpu. *Nature* 2008, 451, 425-430.
10. Ricklin D., Lambris J. D.: Complement-targeted therapeutics. *Nature Biotechnol.* 2007, 25, 1265-1275.
11. Rother R. P., Rollins S. A., Mojcik C. F., Brodsky R. A., Bell L.: Discovery and development of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Nature Biotechnol.* 2007, 25, 1256-1264.
12. Smith A. W., Iversen P. L., O'Hanley P. D., Skilling D. E., Christensen J. R., Weaver S. S., Longley K., Stone M. A., Poet S. E., Matson D. O.: Virus-specific antiviral treatment for controlling severe and fatal outbreaks of feline calicivirus infection. *Am. J. Vet. Res.* 2008, 69, 23-32.
13. Viscidi R. P., Shah K. V.: A skin cancer virus? *Science* 2008, 319, 1049-1050.
14. Wenner M.: The battle within. *Nature* 2008, 45, 388-389.

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