

Niektóre nowe dane dotyczące wirusologii i immunologii

ZDZISŁAW LARSKI

Olsztyn

Larski Z.

Some new data concerning virology and immunology

Summary

Natural killer cells (NK) traditionally classified as belonging to the innate immune system have many similarities with cytotoxic T lymphocytes. An engineered antibody with a single antigen binding fragment (Fab) capable of recognizing two unrelated proteins. SAP-mediated stable adhesion of antigen-specific T and B cells is crucial for generation long-term immunity. Pharmacological enhancing CD8 T cell memory. Interleukin-21 sustains CD8⁺T cell effector activity during chronic viral infection. Failures in HIV-vaccine development.

Keywords: NK cells, two-in-one antibody, T-B cell interaction, T cell memory, IL-21, HIV vaccine

Upowszechnianie osiągnięć w danej dyscyplinie jest niekiedy zadaniem trudnym, gdyż, jak to słusznie ujął S. B. Woo z Uniwersytetu Delaware (cyt. 10): „Dziś nauka staje się tak abstrakcyjna, że ogół postrzega ją jako twór ezoteryczny i nie przystający do życia. My, członkowie społeczności naukowej, musimy wypracować lepsze strategie, aby »sprzedać« naukę i przekonać o jej wartości”. Możliwość zebrania nowych aktualnych danych są obecnie, dzięki Internetowi, nieograniczone, natomiast niezwykle trudne staje się dokonanie ich selekcji oraz pisemnego ujęcia dostosowanego do możliwości recepcji przez czytelnika. Celem artykułów niniejszej „serii” jest próba możliwie prostego omówienia niektórych łatwiejszych do popularyzacji nowych osiągnięć wirusologii i immunologii. Pomoże to wzbogacić wiedzę nie tylko młodych pracowników naukowych zarówno tych, jak też innych dyscyplin weterynaryjnych, a także niektórych naszych kolegów lekarzy wet. nie związanych formalnie z nauką, mających jednak profesjonalne i intelektualne ambicje nauczania się czegoś więcej.

Udział komórek NK w mechanizmach odporności nabytej. Okazuje się, że limfocyty NK, naturalni zabójcy (natural killers), uważane powszechnie za element odporności wrodzonej, niszczące komórki zakażone wirusem oraz nowotworowe, przez uwalnianie cytotoxic mediators oraz interferon gamma posiadają też właściwości przypisywane dotąd tylko komórkom układu odporności nabytej. Odkrycia tego dokonali Sun i wsp. (15) w badaniach na modelu zakażenia myszy wirusem cytomegalii. Autorzy wykazali, że komórki NK przechodzą wszystkie cztery fazy odpow-

wiedzi immunologicznej przeciw patogenowi, tak jak cytotoxic limfocyty T. W pierwszej fazie, po kontakcie z wirusem komórki NK ulegały stokrotnej proliferacji w śledzionie i tysiąckrotnej w wątrobie, a następnie, po znacznym spadku ich liczby (90-95%) wskutek apoptozy utrzymywały się w narządach limfatycznych i nielimfatycznych przez kilka miesięcy. Po reaktywacji, te komórki NK „pamięci” szybko ulegają degranulacji i wytwarzają cytokiny, a adoktrywnie przeniesione do wrażliwych myszy, tuż przed ich zakażeniem, ulegają silnej wtórnej proliferacji, co zapewnia ochronną odporność. Wyższą wartość ochronną NK „pamięci” niż NK dziewiczych przed zakażeniem wirusem cytomegalii wykazali autorzy przez przeniesienie tych komórek noworodkom mysim. Dla uzyskania pełnej ochrony potrzeba było co najmniej 10 razy więcej NK dziewiczych niż NK „pamięci”.

W zakończeniu pracy autorzy rozważają ewolucyjną kolejność powstania układu odporności wrodzonej i nabytej. Być może, komórki NK pojawiły się przed limfocytami T lub ewolucja obu była wspólna. Jako pomost ewolucyjny komórki NK mogą posiadać cechy zarówno odporności wrodzonej, jak i nabytej, co będzie miało istotne implikacje w naszym podejściu do strategii szczepień.

W obszernym komentarzu do tej pracy Ugolini i Vier (16) podkreślają znaczenie wykazania, że dotąd pamięć immunologiczna była cechą układu odporności nabytej, specjalnie limfocytów T i B, a teraz okazuje się, że jej nośnikiem nieoczekiwanym są komórki NK, tradycyjnie uważane za część układu odporności wrodzonej. Pozostaje jednak sprawą dyskusyjną, czy okreś-

lenia: „komórka pamięci” i komórka „dziewicza” (nie ekspozycja poprzednio na antygen), używane dla limfocytów T i B, mogą być używane w odniesieniu do komórek NK. O ile bowiem klony limfocytów T i B dają na swej powierzchni ekspresję jednego antygenowo-swoistego receptora (to zapewnia swoistość pamięci), to komórki NK dają ekspresję szerokiego wachlarza receptorów o odmiennych swoistościach. Tak więc komórka NK aktywowana przez jeden receptor może być reaktywowana przez inny, rozpoznający niespokrewnioną drobinę. Sun i wsp. stwierdzili to w przypadku, kiedy komórka NK aktywowana przez Ly49H wirusa ulegała stymulacji przez inny powierzchniowy receptor. „Doświadczone” komórki NK zachowują bardziej poszerzoną pamięć. Te badania wzbogacają nasze poznanie biologicznych markerów odporności, gdyż monitorowanie komórek NK jako potencjalnej ochrony będzie korelować z badaniami skuteczności produkowanych szczepionek.

Dogmat „jedno przeciwciało–jeden antygen” obalony. Przeciwciało (immunoglobulina) składa się z 4 polipeptydowych łańcuchów – dwu lekkich (L) i dwu ciężkich (H), tworzących dwa ramiona swoiście wiążące antygen, Fab (fragment antigen binding). Pojęcie swoistości oznacza, że przeciwciało może łączyć się tylko z jednym antygenem (jak zamek i klucz), który indukował jego powstanie. Taki pogląd podważyły wyniki pracy Bostrom i wsp. (3) skomentowane przez Parrena i Burtona (11). Autorzy pojęli próby otrzymania przeciwciała o podwójnej swoistości. W tym celu utworzyli zbiór wariantów monoklonalnego przeciwciała herceptyny (leku w nowotworach piersi) z mutacjami w łańcuchu lekkim (L) i zidentyfikowali Fabs mogące wiązać nowe białkowe antygeny, lecz zachowujące powiązania z receptorem ludzkiego epidermalnego czynnika wzrostu 2, HER2 (human epidermal growth factor receptor 2). Uzyskano to opierając się na danych innych autorów, którzy wykazali, że modyfikacje w sekwencji łańcucha L mogą modulować wiążącą swoistość przeciwciał, a ponadto wiele ich wiąże antygeny, używając głównie łańcucha ciężkiego (H). Sugeruje to, że mutacje w łańcuchu lekkim dopuszczają zachowanie pierwotnej swoistości wiązania antygeny. Mutacje w obrębie miejsca herceptyny wiążącego antygen wskazują na potencjalne możliwości powstania dwuswoistego przeciwciała. Autorom udało się izolować wariant herceptyny, której ramię Fab może wiązać z wysokim powinowactwem dwa niespokrewnione antygeny białkowe – oprócz HER2, także czynnik wzrostu śródbłonna naczyń, VEGF (vascular endothelial growth factor), wspomagający tworzenie się naczyń krwionośnych dla rosnącego nowotworu w raku okrężnicy. Tak skonstruowane dwoiste przeciwciało („dwa w jednym”) otrzymane z monoswoistego przeciwciała przez mutację obok miejsca wiążącego antygen w łańcuchu lekkim, hamuje zarówno zależną od HER2, jak i od VEGF proliferację komórek *in vitro*, a także wzrost nowotworu w modelach mysich. Bostrom i wsp. uważają, że taka strategia ma charakter ogólny i może być stosowana

w celu otrzymania przeciwciał o podwójnej swoistości i tym samym stworzyć nowe możliwości terapii nowotworów i zakażeń.

Autorzy pracy oraz komentarza zwracają uwagę, że opisywane już były przeciwciała reagujące z wieloma antygenami. Dotyczyło to jednak sytuacji, gdy małe hapteny reagowały z przestrzennie oddzielonymi od siebie regionami struktury przeciwciała. Osiągnięciem pracy Bostrom i wsp. jest wykazanie możliwości powstania dwuswoistego przeciwciała, w którym pojedynczy fragment wiążący antygen (Fab) rozpoznaje dwa niespokrewnione ze sobą białka.

Adhezja antygenowo-swoistych limfocytów T i B decyduje o rozwoju długotrwałej odporności humoralnej. Rolę białka SAP (SLAM-associated protein – białko związane ze SLAM, czynnikiem sygnalizującym aktywację limfocytów) w tym mechanizmie wyjaśnia praca Qi i wsp. (14). Obce antygeny, wychwycone przez komórki dendrytyczne, zostają zaprezentowane limfocytom T (CD4⁺ T), które tym samym ulegają aktywacji i już jako antygenowo-swoiste oddziałują z antygenowo-swoistymi limfocytami B. Rozwój tych drugich w długo żyjące komórki, plazmocyty, wytwarzające przeciwciała, następuje w centrach rozmnażania.

Następstwem braku białka SAP w limfocytach T jest występujący u ludzi niedobór immunologiczny określany jako zespół limfoproliferacyjny związany z chromosomem X, powodujący głębokie uszkodzenia tworzenia się centrów rozmnażania i odporności humoralnej. Nie wiadomo jednak było, jaki jest mechanizm regulującego te skutki działania białka SAP.

Qi i wsp. użyli łącznie metod klasycznej immunologii i przyżyciowego dwufotonowego obrazowania. Pozwoliło to badać nie tylko aktywację fenotypową limfocytów T, lecz także dynamikę ich decydującego wzajemnego oddziaływania z komórkami dendrytycznymi i limfocytami B *in vivo*. Wykazano, że ekspresja SAP w limfocytach T jest decydująca dla stabilnej, zależnej od antygeny adhezji limfocytów T-B. Chociaż dodatkowe czynniki mogą przyczyniać się do rozwoju ogólnych defektów humoralnej odporności obserwowanych u gospodarzy z niedoborem SAP, autorzy pracy uważają, że dominującym mechanizmem jest przerwanie antygenowo-swoistej adhezji T-B. Konieczne są dalsze badania w celu wyjaśnienia molekularnych podstaw sposobu, w jaki SAP selektywnie kontroluje pokrewne (w sensie swoistości) połączenie partnerów T i B warunkujące rozwój długotrwałej odporności humoralnej.

Autorzy komentarza do tych badań, Deenick i Tangye (5) zwracają uwagę na potencjalne implikacje dla zrozumienia chorób autoimmunologicznych. Sugerują, że jeżeli zmniejszona adhezja między limfocytami B i posiadającymi niedobór SAP limfocytami T powoduje niedobór immunologiczny występujący w limfoproliferacyjnej chorobie związanej z chromosomem X, to przedłużone połączenie między T i B, w następstwie większej siły wiążącej, może spowodować nadmierną odpowiedź humoralną znamioną dla autoimmuniza-

cji. Tak więc wyniki badań Qi i wsp. wskazują możliwe drogi modulowania odchylen stanów odporności – zarówno jej niedoborów, jak i autoimmunizacji.

Farmakologiczne wzmaganie pamięci immunologicznej cytotoksycznych limfocytów T. Na taką możliwość wskazują ogłoszone równocześnie wyniki prac dwu grup badaczy – Pearce i wsp. (12) oraz Araki i wsp. (1), obszernie skomentowane przez Prlica i Bavana (13). Pearce i wsp. wykazali, że białko TRAF6, będące negatywnym regulatorem sygnalizacji limfocytów T, kieruje rozwojem limfocytów CD8 pamięci po zakażeniu. U myszy, których limfocyty T pozbawiono TRAF6, uodpornionych atenuowanymi bakteriami *Listeria monocytogenes*, stwierdzono mocną odpowiedź antygenowo-swoistych limfocytów efektorowych, natomiast głębokie upośledzenie tworzenia limfocytów T pamięci. Szczegółowe badania wykazały, że limfocyty CD8 T pozbawione TRAF6 dają zmienioną ekspresję genów regulujących kilka szlaków metabolicznych, w tym oksydacji kwasów tłuszczowych, co sugeruje, że może to wpływać na tworzenie limfocytów pamięci. Autorzy wykazali, że leki: przeciwdiabetyczny, metformina lub immunosupresyjny, rapamycyna, chroniący przed odrzuceniem przeszczepu, o których wiadomo, że wpływają na komórkowy metabolizm, przywracają odpowiedź limfocytów T pamięci nie tylko komórkom pozbawionym TRAF6, ale wyraźnie zwiększają tworzenie pamięci normalnym. Zdaniem autorów, to zaskakujące stwierdzenie możliwości farmakologicznego sterowania metabolizmem energetycznym w czasie immunologicznej odpowiedzi w celu wzmocnienia limfocytów pamięci i ochronnej odporności może mieć ważne implikacje dla utworzenia leczniczych i profilaktycznych szczepionek.

Araki i wsp. (1) wykazali, że mTOR (mammalian target of rapamycin – cel rapamycyny u ssaków) jest głównym regulatorem różnicowania się limfocytów CD8 T pamięci. Wbrew oczekiwaniu autorów, immunosupresyjny lek rapamycyna wywiera immunostymulacyjny wpływ na tworzenie się limfocytów pamięci CD8 T. Podanie myszom rapamycyny po ich zakażeniu wirusem limfocytarnego zapalenia opon i splotów naczyniówkowych (LCMV) zwiększyło nie tylko liczbę, lecz także jakość wirusowo-swoistych limfocytów CD8 T. Podobne wyniki uzyskano po uodpornieniu myszy szczepionką opartą na nie replikujących cząstkach wirusopodobnych, a także małą po uodpornieniu ich zmodyfikowaną szczepionką krowiankową Ankara. Autorzy badali wpływ podania myszom rapamycyny w różnych fazach odpowiedzi limfocytów T na zakażenie wirusowe. W czasie pierwszych 8 dni po nim (faza proliferacyjna) wyraźny wzrost liczby limfocytów pamięci stwierdzono po pięciu tygodniach. Podanie rapamycyny w fazie kontrakcji odpowiedzi limfocytów (od 8.-35. dnia po zakażeniu) nie powodowało wzrostu liczby limfocytów pamięci, natomiast nastąpiło przyspieszenie przemiany efektorowych limfocytów w długo żyjące limfocyty pamięci o wyższej gotowości do jej odтворzenia.

W badaniach tych zidentyfikowano molekularne szlaki regulujące różnicowanie się limfocytów T pamięci. Szczególnie możliwość zwiększania ich czynnościowej jakości stwarza nowe podejście do podniesienia skuteczności szczepionek przeciw chorobom zakaźnym i rakowi.

Kluczowa rola interleukiny-21 (IL-21) w kontroli chronicznego zakażenia wirusowego. Wykazały to ogłoszone równocześnie prace trzech grup badaczy – Elsaesser i wsp. (6), Yi i wsp. (17) oraz Fröhlich i wsp. (7), skomentowane przez Johnson i Jamesona (8). Elsaesser i wsp. piszą, że w czasie chronicznego wirusowego zakażenia przeciwwirusowe limfocyty CD4⁺T i CD8⁺T przestają reagować na wirusowe antygeny i albo zostają fizycznie eliminowane, albo trwają w niefunkcjonalnym stanie „wyczerpania”. Nie mogą wytwarzać ważnych przeciwwirusowych i immunostymulacyjnych cytokin, takich jak: interleukina (IL-2), czynnik martwicy nowotworu- α (TNF- α) i interferon γ (IFN- γ), powodować lizy zakażonych wirusem komórek i ulegać proliferacji. Większość badań dotyczących tego „wyczerpania” limfocytów T w czasie chronicznego zakażenia skupiała się dotąd na limfocytach CD8⁺T, a przecież także funkcja CD4⁺ ulega osłabieniu, co przyczynia się do trwania zakażenia. Stwierdzono, że CD4⁺T są niezbędne przez cały czas trwania chronicznego zakażenia wirusowego dla podtrzymania funkcji limfocytów CD8⁺, kontroli zakażenia, zapobieżenia delecji wysoce powinowatych przeciwwirusowych limfocytów CD8⁺T, a nawet likwidacji zakażenia. Ta utrata funkcji limfocytów CD4⁺ i CD8⁺ jest następstwem ekspozycji gospodarza na wirusy powodujące chroniczne zakażenia: HIV, wirus zapalenia wątroby B (HBV) i C (HCV) u ludzi, a u gryzoni – wirus zapalenia opon i splotów naczyniówkowych LCMV (lymphocytic choriomeningitis virus). W celu wyjaśnienia, jak limfocyty CD4⁺T pomagają limfocytom CD8⁺T w eliminacji zakażenia wirusowego, autorzy zakazili myszy szczepem Armstrong wirusa LCMV, który powoduje mocną ostrą odpowiedź limfocytów T, kończącą się eliminacją wirusa w ciągu 8-10 dni, albo szczepem C1 13 LCMV wywołującym chroniczne zakażenie wskutek drastycznej eliminacji i inaktywacji wirusowo-swoistych limfocytów T. Oba użyte szczepy wirusa mają te same epitopy dla limfocytów CD4⁺T i CD8⁺T, co umożliwia bezpośrednie porównanie wirusowo-swoistych odpowiedzi w czasie ostrego i chronicznego zakażenia. Wyniki wykazały, że interleukina-21 (IL-21) jest niezbędnym komponentem pomocy udzielanej przez limfocyty CD4⁺T limfocytom CD8⁺T, które dzięki niej unikają delecji, zachowują aktywność immunologiczną i likwidują zakażenie.

Takie wyniki, wskazujące na decydującą rolę IL-21 w chronicznym zakażeniu wirusowym, otrzymali też Yi i wsp. w modelowych zakażeniach myszy tymi samymi szczepami wirusa LCMV, a także Fröhlich i wsp., którzy dla uzyskania ostrego lub chronicznego zakażenia myszy użyli małej lub dużej dawki szczepu Docile wirusa LCMV. Wszyscy autorzy sądzą, że wyniki tych badań i ich kontynuacja znajdą praktyczne zastosowa-

nie. Przewidują, że poszukiwanie dróg modulowania poziomów IL-21 lub uregulowanie indukcji komórkowych subpopulacji produkujących IL-21 stworzy nowe możliwości wzmożenia odporności na wymagające odpowiedzi limfocytów CD8⁺T, chroniczne zakażenia wirusowe i nowotwory.

Niepowodzenia w pracach nad sporządzeniem szczepionki przeciw AIDS. Mija 25 lat od wykazania etiologicznej roli wirusa HIV-1 w tym syndromie, a mimo olbrzymiej pracy wielu wirusologów i immunologów nie udało się dotąd sporządzić skutecznej szczepionki. Powody tych niepowodzeń oraz szczegóły podejmowanych prób przedstawia w obszernym artykule Barouch (2). Największą przeszkodę stanowi nadzwyczajna antygenowa różnorodność typów HIV-1 oraz brak modelowych małych zwierząt laboratoryjnych, co stwarza ryzyko przy przejściu do badań klinicznych nowych koncepcji szczepionek. Dotychczasowe próby obejmowały użycie do ich produkcji: żywych atenuowanych wirusów, całych zabitych wirusów i podjednostek białkowych wiriona, a teraz bada się wartość plazmidowych szczepionek DNA oraz żywych rekombinacyjnych wektorów.

Idealna szczepionka uniemożliwia zakażenie i powoduje jałową odporność. W braku takiej, bardziej realistycznej jest sporządzenie szczepionki suboptymalnej, która wprowadzi nie zapobiegnie zakażeniu, ale zapewni częściową immunologiczną kontrolę replikacji wirusa po zakażeniu. Wykazano to w kilku przedklinicznych badaniach z użyciem szczepionek wywołujących odpowiedź limfocytów T, a ponieważ „ładunek” wirusa stanowi główny determinant szerzenia się HIV-1, taka częściowo ochronna szczepionka może mieć zasadniczą wartość epidemiologiczną. Dotąd tylko dwie koncepcje szczepionki poddane zostały ocenie klinicznej przydatności. Celem pierwszej, zawierającej monomeryczne białko wirusa HIV-1 Env gp 120, było indukowanie swoistej dla otoczki odpowiedzi humoralnej. We wczesnej fazie prób klinicznych wykazano obecność przeciwciał zobojętniających, ale tylko ściśle typowo swoistych, a w dalszych próbach okazało się, że nie zapewnia ona wyraźnego działania ochronnego. Druga szczepionka zawierała wektory niezdolnego do replikacji rekombinacyjnego adenowirusa serotypu 5 (rAd5) dającego ekspresję Gag, Pol i Nef wirusa HIV-1, a jej celem było indukowanie swoistej odporności komórkowej. Potwierdziły to wczesne próby kliniczne u większości osobników, ale odpowiedzi te były słabsze u szczepionych, posiadających już przeciwciała zobojętniające Ad5. Dalsze badania przerwano po wykazaniu, że ta szczepionka nie chroni przed zakażeniem ani nie redukuje ładunku wirusowego, co więcej, zwiększa ryzyko zakażenia wirusem HIV u osób szczepionych posiadających przeciwciała dla Ad5. To nieoczekiwane zjawisko pozostaje niewyjaśnione i uwydatnia, jak píše Barouch, nasz brak rozumienia kryteriów decydujących o wrażliwości na zakażenie HIV-1.

Medzhitov i Littman (9) uważają, że niepowodzenia w sporządzaniu skutecznej szczepionki HIV sugerują po-

nowne przeanalizowanie dotychczasowych koncepcji jej produkcji. Najważniejsze jest, aby szczepionka naśladowała, jak to tylko możliwe, zjawiska rozpoznania immunologicznego zachodzące w trakcie naturalnego zakażenia, gdyż to uruchomi odpowiednie mechanizmy obronne. W ostatnim dziesięcioleciu nasze zrozumienie wczesnych odpowiedzi gospodarza wzrosło radykalnie dzięki skupieniu się na układzie odporności wrodzonej. Nie wiemy dotychczas, jak HIV i w ogólności zakażenia retrowirusowe są rozpoznawane przez układ odporności wrodzonej i jak ten inicjujący kontakt jest tłumaczony na aktywację odporności nabytej. Autorzy odwołują się do wyników szczegółowych badań Brassa i wsp. (4), którzy wykazali, że oprócz znanych 15 białek kodowanych przez HIV-1 musi on dla skutecznej swojej replikacji korzystać z licznych białek gospodarza. Zidentyfikowali ich ponad 250, a większość z nich, nie uważanych dotychczas za mające jakieś powiązania z HIV-1, prawdopodobnie odgrywa istotną rolę w patogenezie tego zakażenia. Strategie używane obecnie przy produkcji szczepionki HIV, opierające się głównie na modelach wypracowanych w badaniach przeciw innym patogenom, mogą nie mieć wartości w odniesieniu do zakażeń retrowirusowych.

Piśmiennictwo

1. Araki K., Turner A. P., Shaffer V. O., Shivaprakash G., Keller S. A., Bachmann M. F., Larsen C. P., Ahmed R.: mTOR regulates memory CD8 T-cell differentiation. *Nature* 2009, 460, 108-112.
2. Barouch D. H.: Challenges in the development of an HIV-1 vaccine. *Nature* 2008, 455, 613-619.
3. Bostrom J., Yu S.-F., Kan D., Appleton B. A., Lee C. V., Billeci K., Man W., Peale F., Ross S., Wiesmann C., Fuh G.: Variants of the antibody Herceptin that interacts with HER2 and VEGF at the antigen binding site. *Science* 2009, 323, 1610-1614.
4. Brass A. L., Dykxhoorn D. M., Benita Y., Yan N., Engelman A., Xavier R. J., Lieberman J., Elledge S. J.: Identification of host proteins required for HIV infection through a functional genomic screen. *Science* 2008, 319, 921-926.
5. Deenick E. K., Tangye S. G.: Helpful T cells are sticky. *Nature* 2008, 455, 745-747.
6. Elsaesser H., Sauer K., Brooks D. G.: IL-21 is required to control chronic viral infection. *Science* 2009, 324, 1569-1572.
7. Fröhlich A., Kiselow J., Schmitz I., Freigang S., Shamshiev A. T., Weber J., Marsland B. J., Oxenius A., Kopf M.: IL-21 on T cells is critical for sustained functionality and control of chronic viral infection. *Science* 2009, 324, 1576-1580.
8. Johnson L. D. S., Jameson S. C.: A chronic need for IL-21. *Science* 2009, 324, 1525-1526.
9. Medzhitov R., Littman D.: HIV immunology needs new direction. *Nature* 2008, 455, 591.
10. Nemecek S.: Z laboratorium do muzeum. Kontrowersyjne sposoby prezentowania nauki i techniki. *Świat Nauki* 1995, nr 4, 13-14.
11. Parren P. W. H. I., Burton D. R.: Two-in-one designer antibodies. *Science* 2009, 323, 1567-1568.
12. Pearce E. L., Walsh M. C., Cejas P. J., Harms G. M., Shen H., Wang L. S., Jones R. G., Choi Y.: Enhancing CD8 T-cell memory by modulating fatty acid metabolism. *Nature* 2009, 460, 103-107.
13. Prlic M., Bevan M. J.: A metabolic switch to memory. *Nature* 2009, 460, 41-42.
14. Qi H., Cannons J. L., Klauschen F., Schwartzberg P. L., Germain R. N.: SAP-controlled T-B cell interactions underlie germinal centre formation. *Nature* 2008, 455, 764-769.
15. Sun J. C., Beilke J. N., Lanier L. L.: Adaptive immune features of natural killer cells. *Nature* 2009, 457, 557-561.
16. Ugolini S., Vivier E.: Natural killer cells remember. *Nature* 2009, 457, 544-545.
17. Yi J. S., Du M., Zajac A. J.: A vital role for interleukin-21 in the control of a chronic viral infection. *Science* 2009, 324, 1572-1576.

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