

Niektóre nowe dane dotyczące wirusologii, prionów i immunologii

ZDZISŁAW LARSKI

Olsztyn

Larski Z.

Some new data concerning virology, prions and immunology

Summary

Danger of re-emergence of influenza H2N2 pandemic? A RNA virus within the parasite *Leishmania* affects host's immune response, leading to mucocutaneous leishmaniasis. Two distinct prion populations – infectious and toxic occur in two phases. Innate lymphoid cells play a role in intestinal postnatal defense before the gut is fully colonized by microbial symbionts. Fetal and adult mammalian T cells are distinct populations that arise from different populations of hematopoietic stem cells; fetal T cell lineage is biased toward immune tolerance. A nanoparticle-based vaccine resembling a virus in size and composition, recapitulates the immunogenicity of live viral vaccines. Bovine neonatal pancytopenia (BNP) is an immune-mediated disease caused by colostrum-derived alloimmune antibodies directed against calf leukocytes.

Keywords: influenza, leishmaniasis, prions, innate lymphoid cells, fetal T cells, nanoparticle-based vaccine, bovine pancytopenia

Zagrożenie następną pandemią grypy H2N2?

Opinię taką wyrażają i uzasadniają Nabel i wsp. (9) z Centrum Badań nad Szczepionkami Narodowych Instytutów Zdrowia w Bethesda, USA. Ostrzegają, że stary szczep H2N2 jeszcze krążący u ptaków i świń może łatwo przenieść się z powrotem na ludzi, zwłaszcza teraz, gdy spadła u nas odporność przeciw niemu.

Autorzy piszą, że pojawienie się nowego szczepu H1N1 wirusa grypy w 2009 r. zaskoczyło świat. Spodziewano się bowiem, że pandemiczny szczep powstanie wskutek istotnego genetycznego przetasowania, gdy RNA sezonowego szczepu ulegnie rekombinacji z RNA wirusa, który nie krążył nigdy u ludzi. Okazało się jednak, że wirus wykazuje znaczne podobieństwo do tego, który już przed 90 laty był przyczyną pandemii. Główne białko powierzchniowe 2009 H1N1 było uderzająco podobne do 1918 H1N1 wirusa hiszpańskiej grypy, która spowodowała śmierć około 50 mln ludzi. Wykazano, że przeciwciała mogące zahamować wniknięcie szczepu 1918 do komórek myszy działają tak samo na szczep H1N1 2009.

Chociaż wirus 1918 uległ od tamtych czasów długiej ewolucji do zróżnicowanych szczepów sezonowych, jego odmiana o bardzo podobnym białku powierzchniowym krążyła u świń przez prawie wiek. Była tym samym gotowa do powrotu do człowieka

i wywołania nowej pandemii, gdy osłabnie ludzka ogólna ochronna odporność. Zdaniem autorów, to nieoczekiwane źródło pandemii H1N1 roku 2009 jest ostrzegawczym znakiem dla służb zdrowia. Kolejny podtyp wirusa grypy, H2N2, wyłania się jako zagrożenie zdrowia i rządy oraz przemysł powinny rozwijać uprzedzający program szczepienia przeciw niemu.

Podobnie jak wirus 1918, grypa H2N2 wykazała możliwość wywołania pandemii – od 1957 r. do 1968 r. szczep ten spowodował od jednego do czterech milionów przypadków śmierci. Również, podobnie jak szczep 1918, wirusy H2N2 nie krążyły u ludzi przez kilka dekad, natomiast utrzymywały się u ptaków i świń. Najstarsze ludzkie szczepy H2N2 są ściśle spokrewnione ze szczepami ptasimi, co sugeruje, że pandemia 1957 r. zaczęła się od ptaków. Rzeczywiście, podtyp H2N2 mutuje stosunkowo powoli – u większości szczepów ptasich i ludzkich białka powierzchniowe są identyczne w 92 lub więcej procentach.

Nabel i wsp. badali poziomy odporności humoralnej na ten wirus między 2003 i 2007 r. na małej liczbie 90 osób w USA i stwierdzili bardzo niską odporność lub jej brak u osobników w wieku poniżej 50 lat, a wysoki jej poziom u osób starszych. To samo stwierdzono w odniesieniu do 2009 H1N1.

Niska szybkość mutacji H2N2 oraz zanikająca odporność u ludzi sugerują, że pandemia H2N2 powsta-

nie od zwierząt. Jakże w związku z tym kroki należy podjąć, aby zapobiec jej nawrotowi? Zainteresowani znajdą w artykule szczegóły proponowanych przez autorów zaleceń, które powinny przygotować na przyszłą pandemię i chociażby ją osłabić.

Adnotacja po artykule podaje, że wyrażone w nim poglądy autorów nie reprezentują stanowiska Narodowych Instytutów Zdrowia w Bethesda, USA.

Wirus decyduje o rozwoju śluzowo-skinnej leishmaniozy

Wykazały to badania Ives i wsp. (6) skomentowane przez Oliviera (10). Leishmaniozę wywołują śródkomórkowe pasożytnicze pierwotniaki (wiciowce) u człowieka, psów domowych i drobnych dzikich gryzoni, przenoszone przez zakażone moskity. Choroba w postaci skinnej CL (cutaneous leishmaniasis) występuje głównie w tropikalnych i subtropikalnych częściach świata (w Europie na wybrzeżach Morza Śródziemnego), a unikatową jej postać – śluzowo-skinną MCL (mucocutaneous leishmaniasis) u ludzi stwierdza się tylko w Ameryce Środkowej i Południowej.

Etiologia tej choroby znana jest od ponad stu lat, a nadal nie było wiadomo, dlaczego pierwotne zmiany skinne (CL) prowadzą u 5-10% pacjentów po kilku miesiącach do rozwoju wtórnej niszczylielskiej postaci w tkankach nosogardzieli – do leishmaniozy śluzowo-skinnej.

Rozwój MCL związany jest z trwałą zapalną odpowiedzią cechującą się wzrostem ekspresji prozapalnych mediatorów – TNF- α (tumor necrosis factor- α) i kilku chemokin, oraz ze zwiększoną aktywnością cytotoksycznych limfocytów T. Odgrywa to decydującą rolę w rekrutacji komórek układu odpornościowego, takich jak makrofagi, do miejsca zakażenia.

Ives i wsp. izolowali z zakażonych chomików przerzutowe i nieprzerzutowe klony *Leishmania guyanensis*, i stwierdzili, że te pierwsze zawierają dwuniciowy RNA wirus (LRV1). Mysie makrofagi zakażone tymi klonami dawały szybszą ekspresję kilku cytokin i chemokin typowych dla patologii śluzowo-skinnej leishmaniozy. Autorzy sądzą, że wirus ten, uwalniany przez martwe pasożyty, nie mogące przeżyć w makrofagach gospodarza, rozpoznawany jest przez Toll-podobny receptor 3 (TLR3) w celu indukcji prozapalnych cytokin i chemokin.

Paradoksalnie, te uruchamiane przez TLR3 odpowiedzi odpornościowe czynią myszy bardziej wrażliwymi na zakażenie – występuje u nich wzrost obrzęku łapek i parazytemia. Tak więc LRV1 w przerzutowych pasożytach przełamuje odpornościową reakcję i sprzyja ich utrzymywaniu się w gospodarzu. Nieprzerzutowe klony powodują skinne owrzodzenie szybko gojące się dzięki skutecznej odpowiedzi immunologicznej gospodarza.

Uzyskane dane stanowią interesujący przykład, jak wirus w pasożycie modyfikuje patogenezę oraz wskazują drogę do lepszego rozpoznania i opracowania

nowych bardziej skutecznych metod leczenia śluzowo-skinnej leishmaniozy.

Rozdzielczość zakaźności i neurotoksyczności prionów

Zastąpienie dawnej, obciążonej dużym błędem i czasochłonnej metody testowania zakaźności prionów na podstawie długości okresu inkubacji u inokulowanych myszy użyciem hodowli komórek pozwoliło uzyskać wiele cennych danych w bardzo krótkim czasie.

Sandberg i wsp. (12) w badaniach skomentowanych przez Wicknera (15) użyli jej do wyjaśnienia zależności między namnażaniem się prionów, powstawaniem neurotoksycznej odmiany i wystąpieniem objawów klinicznych. Autorzy zakazili duże grupy myszy normalnych i transgenicznych domózwgowo homogenatem mózgu, a następnie, po określonych odstępach czasu usypiali grupy 5-6 myszy i określali u nich miano LD₅₀ (dawka dająca 50% śmiertelności) w hodowlach komórek.

Wykazano, że namnażanie się prionów w mózgu następuje w dwu odrębnych fazach: klinicznie bezobjawowej, niezależnej od stężenia białka prionowego, po której następuje wyraźny zwrot do fazy stabilizacji (plateau). Ta druga określa czas do wystąpienia klinicznego początku choroby w sposób odwrotnie proporcjonalny do stężenia białka prionowego. Dane te wskazują na oddzielność zakaźności i toksyczności. Autorzy sugerują, że priony same nie są neurotoksyczne, lecz katalizują powstanie takiej formy z PrP^C. Tworzenie tej neurotoksycznej formy zostaje uruchomione, gdy namnażanie się prionów osiągnie stan nasycenia, co powoduje przejście z autokatalitycznego wzrostu budowania zakaźności (faza 1) do toksyczności (faza 2).

Badania wykazały wyraźnie oddzielność zakaźnego miana prionu i jego neurotoksyczności – miano prionu osiągają maksymalne poziomy u konwencjonalnych myszy na długo przed wystąpieniem objawów klinicznych. Autorzy sugerowali poprzednio, że neurotoksyczne oligometryczne postacie PrP^L (letalne) nie są tworzone w trakcie namnażania się prionów, lecz na oddzielnej drodze, w której cząsteczki PrP^{Sc} stanowią katalityczną podstawę do ich tworzenia. Obecne dane można łatwo pogodzić z ogólnym modelem, w którym produkcja PrP^L jest wprost proporcjonalna do stężenia PrP^C i to głównie wyznacza czas wystąpienia klinicznych objawów chorobowych.

Autorzy piszą dalej, cytując dane z piśmiennictwa, że o ile PrP lub PrP^{Sc} związane z chorobą zostały już początkowo zdefiniowane jako odporne na proteazy i nierozpuszczalne w detergentach, to teraz wzrasta liczba rozpoznawanych innych, związanych z chorobą form PrP, w tym też wrażliwych na proteazy, mogących tworzyć w niektórych izolatach większą część zakaźności. Brak jest nadal opartej na fizycznych cechach, uzgodnionej nomenklatury, co będzie ważne dla określenia relatywnych proporcji tych form w różnych

stadiach okresu inkubacji. Możliwe, że różnorodność gatunków PrP^C tworzy jednostki zakaźne i toksyczne a te dwie populacje mogą częściowo nakładać się na siebie. Wzrasta liczba dowodów, że szczepy prionowe to zbiorowisko quasi-gatunków.

Bierze się również pod uwagę możliwość, że PrP^C działa jako receptor dla PrP^{Sc} i pośredniczy w toksycznej sygnalizacji. W takim ujęciu alternatywną interpretacją mogłoby być, że to zmienność ekspresji PrP^C powoduje różnice tempa toksycznej sygnalizacji, a tym samym wyznacza czas plateau przed śmiercią. Są jednak podkliniczne stany nosicielstwa prionów, kiedy u konwencjonalnych myszy z normalną ekspresją PrP^C nie dochodzi do rozwoju objawów klinicznych; zachowują normalny czas życia mimo posiadania mian prionów tak wysokich, jak stwierdzane w końcowym stadium klinicznie chorych myszy. Te obserwacje trudno jednak pogodzić z modelem receptorowym.

Wrodzone komórki limfoidalne

W odpowiedzi na inwazję patogenu uczestniczą również ostatnio poznane, wrodzone komórki limfoidalne – ILCs (innate lymphoid cells). Ich cechy i strategiczną rolę omawiają Veldhoen i Withers (14), a badaniu ich pochodzenia poświęcona jest praca Sawy i wsp. (13). Tu tylko w skrócie ważniejsze informacje.

ILCs nie mają markera dojrzałych limfocytów, ale posiadają receptory zwykle obecne na limfoidalnych prekursorach. Mieszcza się głównie w błaszcze właściwej błony śluzowej jelit, w ich tkance łącznej, w krezce oraz w okrężnicy. Zależnie od lokalizacji wykazują odmienności dotyczące rodzaju wydzielanych mediatorów odpowiedzi odpornościowej. Na przykład okrężnica zawiera ILCs wydzielające cytokiny wytwarzane również przez pomocnicze limfocyty T, takie jak interferon gamma oraz interleukiny 17 i 22. Sugeruje to podział funkcji wśród ILCs, tak jak u efektorowych limfocytów T, z możliwością wpływania na odporność nabytą.

Chociaż te, wydzielające cytokiny, komórki jelit łącznie określa się jako ILCs, to ich pochodzenie i wzajemna rozwojowa zależność nie są jasne. Z badań Sawy i wsp. wynika, że wspólna progenitorowa populacja wszystkich dotąd poznanych ILCs mieści się w mysiej płodowej wątrobie, a po urodzeniu w szpiku kostnym.

ILCs, potrzebne w życiu płodowym dla rozwoju tkanek limfoidalnych, po urodzeniu ulegają zaprogramowanej zmianie populacji, aby dać sobie radę z masą drobnoustrojów i zachować homeostazę jelitową, zarówno dzięki powstawaniu izolowanych pojedynczych grudek chłonnych, jak i aktywacji odporności nabłonkowej. Rozwój komórek ILCs uprzedza więc kolonizację jelit drobnoustrojowymi symbiontami.

W zakończeniu komentarza Veldhoen i Withers piszą, że identyfikacja licznych typów komórek w jelitach wykazuje niedocenianą wcześniej złożoność zlokalizowanych tam populacji elementów odporności

wrodzonej (limfocytów nie-B i nie-T), a ponieważ niektóre komórki z rodziny ILCs stwierdza się poza jelitami, ważne będzie wyjaśnienie, jak ich lokalne środowisko oddziałuje na ich funkcję i jak to wpływa na odporność nabytą.

Płodowe i dorosłe limfocyty T to różne populacje komórek

Sugerują to wyniki badań Molda i wsp. (8) stawiające zarazem odpowiedź na przytoczone przez Betza (3) pytanie, postawione w 1953 r. przez immunologa Petera Medawara (późniejszego laureata Nagrody Nobla): „jak może ciężarna matka tolerować w sobie przez wiele tygodni lub miesięcy płód będący dla niej antygenowo obcym ciałem?”. Wprawdzie proponowane przez Medawara mechanizmy tego zjawiska nie wytrzymały próby czasu, lecz stworzyły na wiele lat ramy badań nad sposobem, w jaki płód unika odrzucenia przez układ odpornościowy matki (matczyzna tolerancja płodu).

Powszechnie uważa się, że rozwijający się układ immunologiczny płodu indukuje odpornością tolerancję po ekspozycji na obce antygeny. U myszy tę tolerogenną tendencję przypisuje się brakowi „dojrzałego” układu odporności nabytej przed urodzeniem, jednak u człowieka płodowa ekspozycja na obce antygeny, szczególnie na matczyne alloantygeny, może prowadzić do rozwoju immunologicznej tolerancji, tym bardziej, że w tym przypadku układ immunologiczny rozwija się w znacznie wcześniejszym stadium ciąży – około 10. tygodnia. Autorzy pracy wykazali ostatnio, że indukcja tolerancji płodu ludzkiego jest częściowo mediowana przez liczną populację płodowych limfocytów regulatorowych T_{reg} zawierającą znacznie wyższy procent (około 15%) wszystkich obwodowych CD4⁺ komórek w rozwijającym się ludzkim płodzie niż stwierdzanych u zdrowych dzieci i osób dorosłych (ok. 5%). W odróżnieniu od dorosłych limfocytów T te płodowe wykazywały zwiększoną proliferację po ekspozycji na alloantygeny i były gotowe przekształcać się w T_{reg} po pobudzeniu, procesie zależnym od transformującego czynnika wzrostu-β (TGF-β).

Mold i wsp. postawili hipotezę, że dorosłe i płodowe limfocyty T człowieka są różne, ponieważ pochodzą z różnych populacji wieloliniowych krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCs – hematopoietic stem cells). W szczegółowych, trudnych do prostego omówienia, badaniach autorzy uzyskali dane sugerujące, że tak jak u myszy i ptaków, także u ludzi hematopoeza w czasie rozwoju płodowego następuje falami – każda z nich tworzy odrębną populację limfocytów T, które mogą współistnieć przez pewien okres. Limfocyty T CD4⁺ pochodzące z płodowych wątrobowych progenitorowych HSCs wykazują skłonność do przyjmowania cech limfocytów regulatorowych, tym samym kierując początkujący układ odpornościowy w kierunku tolerancji immunologicznej.

W przypadku, gdy źródło hemopoetyzy przesuwają się do płodowego szpiku kostnego, stosunek limfocytów efektorowych do regulatorowych przemieszcza się do stwierdzonego u dorosłych.

Uzyskane dane mają duże znaczenie dla zrozumienia ludzkiej hematopoetyzy i stwarzają podstawy do badań szeregu procesów biologicznych, od chorób zakaźnych, do strategii transplantacji i tolerancji immunologicznej. Zdaniem Betza, pozostaje do wyjaśnienia, czy progenitorowe HSCs wątroby płodu i dorosłe stanowią odrębne linie rodowodowe, czy ta druga rozwija się z tej pierwszej, jak to przedstawiono na rycinie komentarza – z wątroby płodu 10-tygodniowego do szpiku kostnego płodu 20-tygodniowego, a następnie wskutek konwersji do dorosłego szpiku kostnego.

Programowanie siły i trwałości odpowiedzi humoralnej przy udziale odporności wrodzonej

Badania takie podjęli Kasturi i wsp. (7). Autorzy piszą, że niejasne są mechanizmy powodujące skuteczność wielu szczepionek indukujących trwałą odpowiedź, nawet przez całe życie osobnika szczepionego. Pojawiają się dane, że takie szczepionki aktywują komórki dendrytyczne za pośrednictwem Toll-podobnych receptorów (TLRs). Na przykład szczepionka przeciw żółtej febrze YF-17D, jedna z najbardziej skutecznych dotąd otrzymanych, aktywuje komórki dendrytyczne przez liczne TLRs dla stymulacji prozapalnych cytokin. Uruchomienie swoistych połączeń TLRs w tych komórkach może indukować synergistyczną produkcję cytokin powodujących zwiększoną odpowiedź limfocytów T (odporność komórkowa), natomiast wpływ na odpowiedź humoralną pozostaje nieznaną. Zrozumienie podstawowych parametrów wrodzonej odporności, programujących taką odpowiedź, jest głównym zadaniem wakcynologii.

Kasturi i wsp. wykazali, że uodpornienie myszy syntetycznymi nanocząsteczkami zawierającymi antygeny oraz ligandy sygnalizujące przez TLR4 i TLR7, indukuje synergistyczne wzrosty antygenowo swoistych zobojetniających przeciwciał. Odpowiedzi humoralne były zależne od bezpośredniego działania TLRs na limfocytach B i komórkach dendrytycznych, a także od pomocy limfocytów T.

Taka immunizacja chroniła całkowicie myszy przed zakażeniem letalnymi szczepami wirusa grypy ptasiej i świńskiej oraz indukowała mocną odporność przeciw pandemicznemu szczepowi H1N1 grypy u małych rezusów.

Utworzona przez Kasturi'ego i wsp. szczepionka naśladuje immunogenność żywych szczepionek wirusowych. Wyróżniającą cechą stymulowanej przez nią odpowiedzi immunologicznej jest indukowanie długo żyjących centrów rozrodczych oraz trwałych odpowiedzi antygenowo swoistych limfocytów B i T, podobnych do obserwowanych w zakażeniach wirusowych. Istotne jest, że chociaż wszystkie ligandy TLR stymu-

lują pierwotną odpowiedź humoralną, to wspólny bodziec TLR4 i TLR7 zwiększa tworzenie się limfocytów B pamięci i odpowiedzi długo żyjących komórek plazmatycznych znacznie wydajniej niż pobudzenie pojedynczymi ligandami TLR. Molekularne cechy limfocytów B aktywowanych przez antygen, izolowanych wcześniej po szczepieniu wykazują ich wczesne zmiany w kierunku nabycia quasi-pamięci, lecz, być może, odgrywa w tym rolę stała obecność antygenowo/adjuwantowa w centrach namnażania.

Ważny aspekt tych badań, to wymóg podawania ligandów TLR i antygenów na dwu oddzielnych cząstkach. Z praktycznego punktu widzenia stwarza to możliwość połączenia cząstki zawierającej adjuwant z inną zawierającą antygen jakiegokolwiek patogenu. Co więcej, piszą autorzy, ponieważ każdy z komponentów użytej przez nich szczepionki ma licencję na użycie u człowieka, taka formuła szczepionki może stanowić uniwersalną podstawę dla projektowania szczepionek przeciw pandemiom i nowo pojawiającym się zakażeniom.

Immunologiczny mechanizm patogenyzy noworodkowej pancytopenii bydła (syndrom krwawiącego cielęcia)

Tę nową, stwierdzoną w 2007 r. chorobę noworodzonych cieląt, określaną jako BNP (Bovine Neonatal Pancytopenia – noworodkowa pancytopenia bydła) omawia Bell (1) w obszernym, bogato ilustrowanym artykule. Autorka podaje, że w samej tylko Wielkiej Brytanii stwierdzono dotąd (2011 r.) BNP w ponad 200 fermach, a ocenia się, że w Europie uległo tej chorobie ponad 2000 cieląt. Zapadalność jest na ogół niska – kilka przypadków w fermie, ale niekiedy ulega chorobie nawet 5% urodzonych cieląt. U chorych zwierząt w wieku poniżej miesiąca stwierdza się gorączkę oraz zewnętrzne krwotoki, nawet skórne, co określa się jako „chorobę krwawych potów” lub nagłe przypadki zapaści i śmierci w następstwie wewnętrznych krwotoków. Śmiertelność wynosi ponad 90%. Hematologia wykazuje głębokiego stopnia trombocytopenię, a histologiczne badania szpiku kostnego – olbrzymie zmniejszenie wszystkich linii krwiotwórczych komórek.

Etiologia BNP jest obecnie przedmiotem badań wielu ośrodków. Wykluczono działanie niektórych toksycznych chemicznych czynników oraz mykotoksyn opisywanych w przeszłości u bydła jako wywołujące pancytopenię. Omawiają je Bell i wsp. (2). Obiecujący kierunek badań, sugerujący, że siara może zawierać czynnik etiologiczny BNP, podjęły trzy grupy badaczy.

Friedrich i wsp. (5) wykazali możliwość wywołania BNP u cieląt po podaniu im siary krów, które poprzednio urodziły cielęta z tą chorobą. Szczegółowe badania wyjaśniły, że siara taka zawiera nieznaną niekomórkową i niezakaźną substancję powodującą u cieląt dramatyczny spadek liczby trombocytów i leu-

kocytów oraz wszystkich prekursorowych linii komórkowych w szpiku kostnym aż do zupełnego ich ubytku.

Pardon i wsp. (11) stwierdzili w surowicy matek, które urodziły cielęta z BNP, obecność alloprzeciwciał skierowanych przeciw leukocytom cieląt, a te przekazane z siarą przeciwciała u cieląt z BNP wykazali Bridger i wsp. (4). Alloprzeciwciała (syn. izoprzeciwciała) to przeciwciała skierowane przeciw obcym antygenom tego samego gatunku osobnika. Autorzy przypominają ich znaczenie u ludzi w związku z transfuzją (grupy krwi) lub transplantacją narządów i ciąży (czynnik Rh). Płodowa lub noworodkowa alloimmunologiczna trombocytopenia jest chorobą u ludzi podobną do BNP, wywołaną przez matczyne przeciwciała skierowane przeciw antygenom trombocytów ojca. W odróżnieniu od ludzi, gdzie łożysko pozwala zarówno na pasaż płodowych antygenów do krwiobiegu matki, a matczyne przeciwciała do płodu, to epiteliocorialne łożysko bydła nie pozwala na przechodzenie matczyne przeciwciał do płodu. Mogą one być przekazane noworodkowi tylko przez siarę i to z uwagi na jego barierę jelitową w ciągu 24-48 godzin po pobraniu siary. Już w ciągu kilku godzin po jej pobraniu od krów z BNP rozwijają się u cieląt bardziej lub mniej ostre leukocytopenia i trombocytopenia. Te wyniki zdecydowanie dowodzą, że alloprzeciwciała siary odgrywają decydującą rolę w patogenezie BNP.

Piśmiennictwo

1. Bell C.: Bovine neonatal pancytopenia or bleeding calf syndrome. UK Vet. Cattle Practice 2011, 16, 24-28.
2. Bell C. R., Scott P. R., Sargison N. D., Wilson D. J., Morrison L., Howie F., Willoughby K., Penny C. D.: Idiopathic bovine neonatal pancytopenia in a Scottish beef herd. Vet. Rec. 2010, 167, 938-940.
3. Betz A. G.: Have you seen your mother, baby... Science 2010, 330, 1635-1636.
4. Bridger P. S., Bauerfeind R., Wenzel L., Bauer N., Menge C., Thiel H.-J., Reinacher M., Doll K.: Detection of colostrum-derived alloantibodies in calves with bovine neonatal pancytopenia. Vet. Immunol. Immunopathol. 2011, 141, 1-10.
5. Friedrich A., Buttner M., Rademacher G., Klee W., Weber B. K., Muller M., Carlin A., Assad A., Hafner-Marx A., Sauter-Louis C. M.: Ingestion of colostrum from specific cows induces bovine neonatal pancytopenia (BNP) in some calves. BMC Veterinary Research 2011, 7, 10-12.
6. Ives A., Ronet C., Prevel F., Ruzzante G., Fuertes-Marraco S., Schutz F., Zangger H., Revaz-Breton M., Lye L. F., Hickerson S. M., Beverley S. M., Archa-Orbea H., Launois P., Fasel N., Masina S.: Leishmania RNA virus controls the severity of mucocutaneous leishmaniasis. Science 2011, 331, 775-778.
7. Kasturi S. P., Skountzou I., Albrecht R. A., Koutsonaus D., Huta T., Nakaya H. I., Ravindran R., Stewart S., Alam M., Kwisa M., Villinger F., Murthy N., Steel J., Jacob J., Hogan R. J., Garcia-Sastre A., Compans R., Pulendran B.: Programming the magnitude and persistence of antibody responses with innate immunity. Nature 2011, 470, 543-547.
8. Mold J. E., Venkatasubrahmanyam S., Burt T. D., Michaelsson J., Rivera J. M., Galkina S. A., Weinberg K., Stoddart C. A., McCune J. M.: Fetal and adult hematopoietic stem cells give rise to distinct T cell lineages in humans. Science 2010, 330, 1695-1699.
9. Nabel G. J., Wei C.-J., Ledgerwood J. E.: Vaccinate for the next H2N2 pandemic now. Nature 2011, 471, 157-158.
10. Olivieri M.: Culprit within culprit. Nature 2011, 471, 173-174.
11. Pardon B., Stuyven E., Stuyvaert S., Hostens M., Dewulf J., Goddeeris B. M., Cox E., Deprez P.: Sera from dams of calves with bovine neonatal pancytopenia contain alloimmune antibodies directed against calf leukocytes. Vet. Immunol. Immunopathol. 2011, 141, 293-300.
12. Sandberg M. K., Al-Doujaily H., Sharps B., Clarke A. R., Collinge J.: Prion propagation and toxicity in vivo occur in two distinct mechanistic phases. Nature 2011, 470, 540-542.
13. Sawa S., Cherrier M., Lochner M., Satoh-Takayama N., Fehling H. J., Langa F., Di Santo J. P., Ebert G.: Lineage relationship analysis of innate lymphoid cells. Science 2010, 330, 665-669.
14. Veldhoen M., Withers D. R.: Innate lymphoid cell relations. Science 2010, 330, 594-595.
15. Wickner R. B.: Infectivity versus toxicity. Nature 2011, 470, 470-471.

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