

Rola płodowego białka – „przynęty” (Dimerceptu) w hamowaniu niektórych form nowotworzenia – fakty i nadzieje

Antoni J. Furowicz,
Danuta Czernomysy-Furowicz,
Magdalena Ferlas

Akademia Rolnicza w Szczecinie

„Aktualny, bardzo zawiły, isticie barokowy mechanizm przenoszenia informacji od genu do białka jest bardzo starą epopeją, która prawdopodobnie rozpoczęła się gdy RNA sam pisał tekst, kierował akcją i odgrywał wszystkie główne role...”
(L. Stryer)

W coraz częściej realizowanej biologicznej terapii nowotworzeń człowieka i zwierząt wykorzystuje się m.in. własne komórki układu odpornościowego, które po stymulacji *in vitro* podaje się pacjentowi, od którego wcześniej je uzyskano. Zabieg taki określa się jako komórkową immunoterapię adoptywną [7, 16]. Ponadto stymuluje się cytotoksyczność tych komórek *in vivo*, poprzez podawanie naturalnych immunomodulatorów, przeciwciał monoklonalnych hamujących transformację nowotworową lub też wprowadzenie określonych chemioterapeutyków, które niszczą komórki *neoplasma* [3, 7, 8, 9, 11, 15]. Jeszcze innym rodzajem terapii antynowotworowej może być podawanie pewnych białek fizjologicznie występujących w organizmie ssaków (zwłaszcza w okresie płodowym). Białka te wykazują zdolność do eliminacji powstawania sygnałów biochemicznych, odpowiedzialnych za rozpoczęcie procesu nowotworzenia [4, 14].

Najważniejszym elementem, który inicjuje transformację nowotworową, jest fizyczne połączenie (dimeryzacja) dwóch receptorów na powierzchni komórki. W komórkach ulegają

cych transformacji liczba receptorów gwałtownie wzrasta [14]. W rezultacie dimeryzacji dochodzi do powstawania kaskady reakcji biochemicznej, której sygnał przekazywany jest do jądra komórki. W wyniku wymienionej kaskady, rozpoczętej przez kinazę tyrozyny, dochodzi do uruchomienia niekontrolowanego namnażania komórek, nabierania przez nie coraz większej oporności na chemioterapię oraz rozrostu naczyń krwionośnych, dzięki którym zrogowaciałe komórki nowotworu mogą się rozprzestrzeniać w organizmie zwierząt lub człowieka w formie przerzutów [9]. Zjawisko takie opisano m.in. w przypadku raka piersi kobiet [4, 13]. Odnotowano, że podawanie chorym przeciwciał monoklonalnych, swoiście blokujących dimeryzację receptorów z grupy HER, skutecznie hamowało rozwój choroby. Preparat taki, określony najpierw jako Herceptin, a następnie jako Transtuzumab, został wyprodukowany w USA przez badaczy firmy „Receptor Biologix” [13]. W tabeli 1 zaprezentowano szereg preparatów, których nośnikami były różne typy przeciwciał monoklonalnych, najczęściej humanizowanych. Oczywiście ich działanie było rozmaite, determinowane głównie charakterem docelowej dla danego przeciwciała cząsteczki. Okazało się jednak, iż oddziaływanie Transtuzumabu powodowało hamowanie dimeryzacji receptorów tylko wtedy, gdy miały one charakter HER2. Natomiast w stosunku do pozostałych receptorów tej rodziny (HER1, HER3, HER4) było nieskuteczne [13]. Stąd też stosunkowo częste niepowodzenia odnotowywane w terapii tej groźnej choroby nowotworowej. Dopiero otrzymanie przez Joni Doherty [4] białka stanowiącego fragment receptora naskórkowego czynnika wzrostu, które hamowało dimeryzację wszystkich receptorów HER, pozwoliło na bardziej skuteczne leczenie raka piersi. Badaczka ta jako pierwsza zsekwencjonowała mRNA (informacyjny RNA), kodujący tę białko [13]. Okazało się, że mRNA biorący udział w kodowaniu omawianego białka zawierał intron (uważany najczęściej za część niekodującą lub wręcz „śmieciowy” DNA). Doherty stwierdziła jednak, że powyższe zjawisko umożliwiło kodowanie więcej aniżeli jednego białka w pojedynczym genie [13]. W związku z tym, że proces ten ma poważne znaczenie, także kliniczne, kilka informacji należy poświęcić zagadnieniu związanemu z występowaniem i najważniejszymi funkcjami intronów, eksonów oraz genów nieciągłych.

Wiadomo, że zapotrzebowanie komórki na określone białko związane jest z transkrypcją kodującego go genu na łańcuch RNA, z którego następnie wycina się zbędne fragmenty

Nazwa biopreparatu	Charakter przeciwciała	Docelowa cząsteczka (receptor)	Choroba nowotworowa
Edrecolomb	mysie niehumanizowane	CD17-1A	rak jelita grubego
Transtuzumab (Herceptin)	humanizowane* ("uczlówieczone")	HER2/neu**	rak sutka
Gemtuzumab	humanizowane związane z kalichecymyną	CD33	ostra białaczka szpikowa
Alemtuzumab	humanizowane sztuczne	CD52	przewlekła białaczka limfocytarna
Bevacizumab	humanizowane	VEGF	rak okrężnicy
Ecromeximab	chimeryczne (części zmienne - mysie, pozostałe ludzkie)	GD3	czerniak (wstępne próby kliniczne)
Cetuximab	chimeryczne	EGFR	rak okrężnicy
Anatumomab mafenatax	fragment Fab związany z enterotoksyną <i>Staphylococcus sp.</i>	Antygen 5T4	rak nerki (próby kliniczne)

Tabela 1
Zastosowanie niektórych przeciwciał monoklonalnych w terapii nowotworzeń człowieka, wg Laska [11], zmodyf.

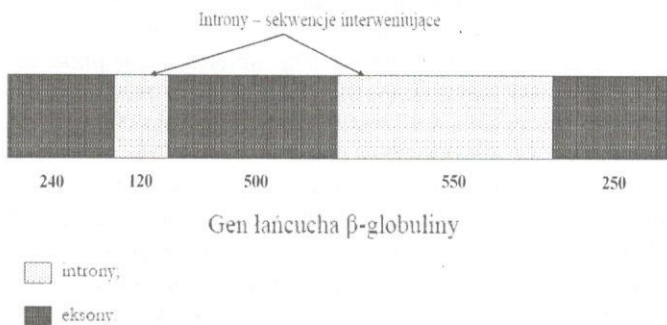
* – 95% przeciwciała ma charakter ludzki;

** – receptor protoonkogenu (czynnika wzrostu naskórka);

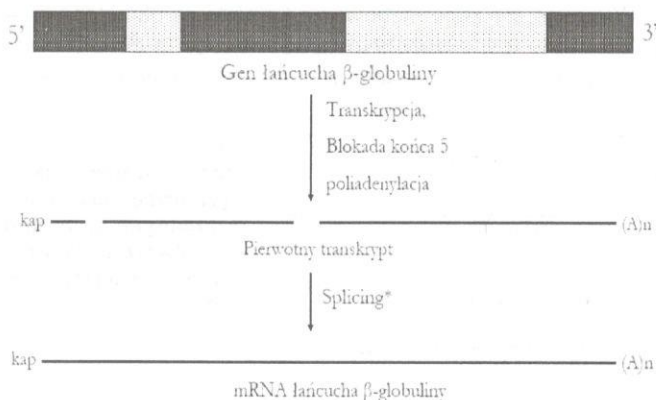
CD – cluster of differentiation (struktura powierzchniowa komórki)

zwane intronami. Tak powstały transkrypt mRNA (informacyjnego RNA) służy jako matryca do syntezy białka [2, 12, 14]. Okazało się, że kontrolowane wycinanie lub też zostawianie intronów w mRNA umożliwia zakodowanie w pojedynczym genie więcej aniżeli jednego białka [13]. Udowodniła to także Doherty [4], chociaż rezultaty jej dociekań zostały początkowo określone jako „błąd w sztuce”. Późniejsze wykorzystanie wyników jej badań przez innych naukowców spowodowało, że zaistniała realna możliwość zastosowania tej ciekawej proteiny w leczeniu raka piersi oraz innych guzów litych [13].

Zakłada się, że synteza receptora naskórkowego czynnika wzrostu (HER) jest kodowana w genie przez określony ekson. Natomiast za wytwarzanie białka – Dimerceptu odpowiedzialny jest intron występujący w tym samym genie [4]. Ustalono, że większość genów komórek eukariotycznych jest mozaiką niekodujących intronów i kodujących eksonów; tak więc geny te mają charakter nieciągły [1, 2, 5, 12, 14]. Przykładem może być tutaj gen łańcucha β -globuliny, który w obrębie sekwencji kodującej aminokwasy jest przerywany przez dwie sekwencje intronowe. Jedna jest długa (liczy 550 zasad), druga natomiast krótka (120 zasad). Tak więc gen łańcucha tej globiny jest rozszczepiony na trzy sekwencje kodujące (rys. 1). Zwrócono uwagę, że nowo zsyntetyzowane łańcuchy RNA, wyodrębnione z jądra komórkowego, są zdecydowanie



Rys. 1. Sekwencje niekodujące (introny – elementy o charakterze interwenującym) oraz eksony (rejonu ulegające translacji) w genie łańcucha β -globuliny, wg Stryera [14], zmodyf.

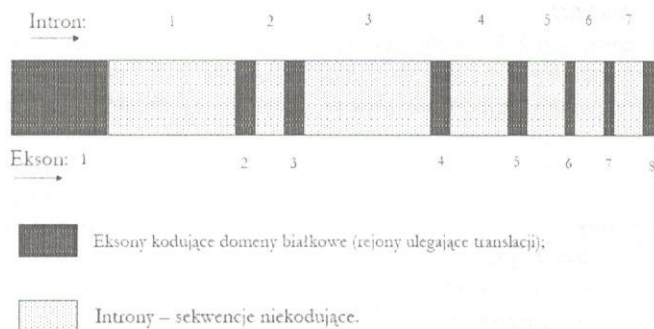


5' → 3' – kierunek syntezy RNA; *splicing – proces usuwania intronów oraz równoczesne łączenie eksonów; kap – specyficzne zakończenie cząsteczki (wiązania 5'-5'-trifosforanowe), powstałe w wyniku oddziaływania difosforanu na atom fosforu w cząsteczce guanozynotrifosforanu

Rys 2. Schemat transkrypcji genu łańcucha β -globuliny oraz eliminacji intronu, wg Stryera [14], zmodyf.

dłuższe aniżeli wywodzące się z nich cząsteczki mRNA [14]. Pierwotny transkrypt genu łańcucha β -globuliny zawiera dwa odcinki, które nie występują w funkcjonalnym mRNA. Są one określane jako sekwencje intronowe. Sekwencje te są z reguły usuwane z pierwotnego transkryptu o stałej sedymentacji 15S. Równocześnie dochodzi do połączenia sekwencji kodujących (eksonów), dzięki kilkustopniowemu mechanizmowi. Rezultatem tych reakcji jest pojawienie się dojrzałej cząsteczki 9S RNA (rys. 2).

Jak już wspomniano, fragmenty usuwane z pierwotnego transkryptu zostały określone jako introny. Stanowią one obszernie rejonu, w zakresie których DNA może ulec zerwaniu i rekombinacji, bez wywierania widocznych zmian na białko kodowane przez określony gen [5, 14]. Jednakże może dojść do sytuacji, kiedy to pozostawianie pewnych elementów intronowych w mRNA umożliwia, poza określoną proteiną, zakodowanie w pojedynczym genie także innego białka [4, 13]. Wydaje się, że mechanizm ten należy jednak do rzadkości. Innym przykładem nieciągłego genu jest gen owoalbuminy kury, który został skonstruowany z ośmiu eksonów, porozielenych siedmioma intronami (rys. 3). Natomiast gen kolagenu zawiera aż ponad czterdzieści eksonów [14]. Warto podkreślić, że geny nieciągłe, podobnie jak ciągłe, są współliniowe z kodowanymi przez nie polipeptydami. Najbardziej

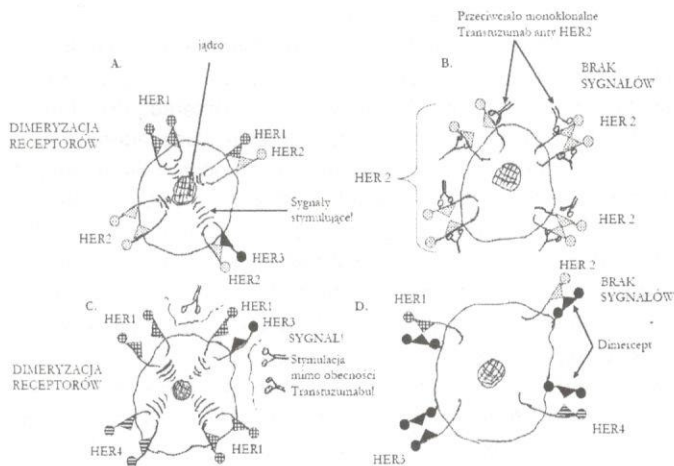


Rys 3. Schemat struktury genu owoalbuminy kury, wg Stryera [14], zmodyf.

charakterystyczną cechą eksonów jest to, że w wielu przypadkach kodują one funkcjonalne domeny białek [2, 5, 12]. Usuwanie intronów z równoczesnym łączeniem eksonów zostało określone jako splicing. Jest to skomplikowany proces, realizowany przez spliceosomy zbudowane z białek i cząsteczek RNA [14]. Wymienione elementy stanowią czuły aparat enzymatyczny rozpoznający sygnały w nowo zsyntetyzowanym RNA [5]. Wyznacza to miejsce usunięcia intronów i połączenia eksonów [2, 12]. Jest sprawą bardzo ciekawą, że w komórkach bakteryjnych, w genach nie stwierdza się obecności intronów [1, 18]. Natomiast w niektórych komórkach drożdży odnotowuje się te twory, ale w znacznie mniejszej ilości aniżeli w komórkach eukariota [14].

Budowa i występowanie

Dimercept jest białkiem określanym jako fragment receptora naskórkowego czynnika wzrostu lub nietypowa forma receptora HER2, bądź też jako imitacja receptora o charakterze „przyjęty” [13]. Rzeczywiście przypomina ono bardzo mały fragment receptora wystający na zewnątrz komórki i w związku z tym uważane jest za domenę zewnątrzkomórkową. Nie stwierdzono natomiast obecności żadnego elementu prze-



Rys. 4. Mechanizm działania Dimerceptu syntetyzowanego pod nadzorem intronu, wg Stix'a [13], zmodyf. (komórki raka piersi kobiety: HER1, HER2, HER3, HER4 – receptory grupy HER)

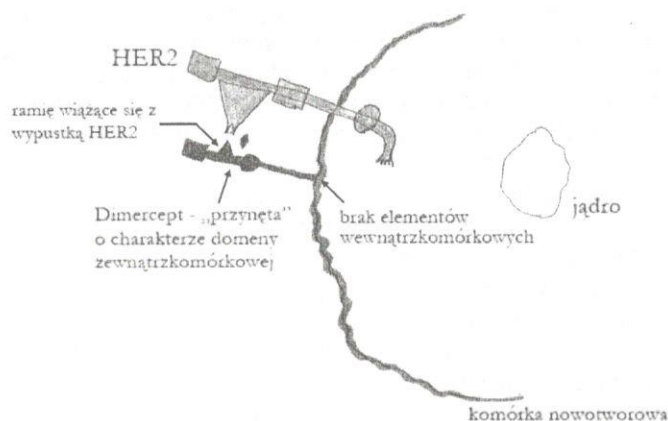
chodzącego przez ścianę komórkową, ani też fragmentu wewnątrz samej komórki (rys. 4, 5).

Jak już wspomniano, mRNA kodujący omawianą proteinę zawierał intron, a więc fragment nie posiadający, według większości autorów [12, 14], właściwości kodujących [4]. Sytuacja taka umożliwiła kodowanie w pojedynczym genie więcej aniżeli jednego białka [13]. Warto tutaj wspomnieć, że już wcześniej zwrócono uwagę, iż każdy intron zawiera pewne bardzo krótkie sekwencje nukleotydowe, które stanowią sygnał do jego usuwania. Są one umieszczone na końcach lub w pobliżu zakończenia intronu; ich struktura we wszystkich rodzajach tego białka jest bardzo zbliżona [2, 5]. Tę nietypową formę receptora określono jako Herstatin, a następnie zmieniono jego nazwę na Dimercept (interception – przechwytywanie).

Oddziaływanie

Wiadomo, że normalnie rozmnażanie się komórki jest inicjowane przez fizyczne połączenie (dimeryzację) dwóch receptorów. Jak już wspomniano, rozpoczyna się wówczas przekazywanie sygnałów chemicznych, które pobudzają jądro komórki do rozpoczęcia jej podziału. Jeżeli chodzi o komórki nowotworowe, to posiadają one zbyt wiele receptorów; zjawisko dimeryzacji jest odnotowywane nagminnie [13]. Jak już wspomniano, w wyniku sygnału dochodzi do kaskady biochemicznej, rozpoczętej przez kinazę tyrozyny. Manifestuje się to uruchomieniem bardzo szybkiego, pozbawionego kontroli, rozmnażania komórek, nabierania przez nie oporności na chemioterapię oraz wspomagania wzrostu naczyń krwionośnych, dzięki którym zrogowaciałe komórki nowotworu mogą się rozprzestrzeniać w organizmie chorej osoby lub zwierzęcia w formie przerzutów [1, 9, 11].

Zasadniczą funkcją Dimerceptu jest „przechwycenie” jednego z receptorów, tak aby nie dopuścić do dimeryzacji i powstawania sygnału (rys. 4 i 5). Proteina ta zbliża się do niego, a bezpośredni kontakt inicjują aminokwasy kodowane przez intron [13]. Małe ramię wystające z boku Dimerceptu łączy się z podobną wypustką receptora, blokując w ten sposób przyłączenie drugiego receptora (rys. 4). Odnotowano, że zablokowanie wszystkich czterech receptorów (HER1, HER2, HER3, HER4) może hamować rozwój nowo-



Rys 5. Częsteczki receptorów HER2 oraz imitacji receptora (Dimerceptu) na powierzchni komórki raka piersi; mechanizm hamowania dimeryzacji (po związaniu dwóch cząsteczek HER2 nie jest w stanie wiązać się z innym receptorem HER, co blokuje powstawanie sygnału i kaskadę biochemiczną, odpowiedzialną za gwałtowny rozwój nowotworzenia)

tworzona [13]. Chodzi nie tylko o terapię chorych na te formy nowotworzenia piersi, które nie poddają się leczeniu Transuzumabem (przeciwciałem monoklonalnym anti-HER2), ale również pacjentów z guzami litymi powstającymi w innych narządach [4, 13].

Dimercept – istotny element immunologii okresu ciąży?

Okazało się, że białko to występuje fizjologicznie przede wszystkim w komórkach płodowych nerek i wątroby. Tak więc kontroluje wzrost tych narządów we wczesnych fazach rozwoju [4, 13]. Wydaje się, że nie można wykluczyć roli tej proteiny także w hamowaniu zmian o charakterze transformacji nowotworzenia. Należy wspomnieć, że w organizmie ciężarnej samicy występuje zjawisko fizjologicznej immunosupresji komórkowej, określone jako syndrom P-AIDS (Pregnancy Associated Immune Deficiency Syndrome). Pojawienie się tego zjawiska ma na celu utrzymanie w macicy płodu z ojcowskim, a więc obcym, zestawem antygenów [6, 10].

Tabela 2

Oddziaływanie niektórych cytokin, wytwarzanych przez komórki nowotworowe, na czynność układu odpornościowego, wg Laska [11], zmodyf.

Rodzaj efektu	TGF-β	IL-10	VEGF
Hamowanie wzrostu limfocytów T i komórek NK	+	+	+
Zatrzymanie zróżnicowania limfocytów T (CD8) cytotoksycznych	+	+	+
Hamowanie cytotoksyczności limfocytów T	+	+	-
Stymulacja anergii* limfocytów T	+	+	-
Zaburzenie równowagi Th ₁ – Th ₂ na korzyść Th ₂	+	+	-
Hamowanie rozwoju komórek dendrytycznych (lub prezentacji przez nie antygeny)	+	+	+
Oslabienie ekspresji cząsteczek adhezyjnych i kostymulujących	+	+	-
Stymulacja oporności komórek nowotworowych na działanie cytotoksyczne limfocytów T (CD8)	-	+	-

TGF-β – transformujący czynnik wzrostu;

IL-10 – interleukina 10;

VEGF – czynnik wzrostu śródbłonna naczyń;

*anergia – brak odpowiedzi na oddziaływanie antygeny

W organizmie matki obserwuje się gwałtowny wzrost poziomu hormonów estrogenowych (estradiolu i progesteronu) oraz hydrokortyzonu. Dotyczy to także białek łożyskowych, głównie gonadotropiny kosmówkowej (HCG) oraz α -fetoproteiny (białka płodowo-łożyskowego), w mniejszym stopniu globuliny trofoblastycznej (SP₁), glikoproteidu SP₃ i α_2 -makroglobuliny [6]. Odnotowuje się spadek liczby i aktywności limfocytów Th₁, komórek NK oraz zmniejszenie aktywności makrofagów i neutrofilów.

Według Weinberga (cyt. za [6]) syndrom P-AIDS należy traktować jako selektywne obniżenie reaktywności komórkowej w czasie ciąży, a nie jako ogólną depresję immunologiczną. Uważa się ponadto, że u samic wszystkich gatunków ssaków ciąża jest okresem dominacji limfocytów Th₂, odpowiedzialnych za stymulację odporności humoralnej (syntezę przeciwciał). Stanowią one subpopulację antagonistyczną dla komórek Th₁ [1, 10, 15]. Umożliwia to m.in. „wykorzystanie” ciężarnych samic (ssaków o nieprzepuszczalnym łożysku) do szczepienia, w celu zabezpieczenia powstałymi przeciwciałami *via* kolostrum ich potomstwa [6].

Negatywne implikacje kliniczne syndromu P-AIDS, to m.in. ujawnienie się niektórych bakteryjnych chorób zakaźnych (gruźlica, listerioza, bruceloza, trąd), schorzeń wirusowych oraz pasożytniczych (toksoplazmoza). Ujawniać się mogą także procesy nowotworzenia [15]. Stąd też istotną sprawą może być obecność i odpowiednia efektywność Dimerceptu zarówno w komórkach płodu, jak i ciężarnej samicy.

Taktyka i strategia

Oddziaływanie komórek nowotworowych to głównie hamowanie aktywności komórek układu odpornościowego, takich jak NK i cytotoksyczne limfocyty Th₁ oraz stymulowanie tworzenia naczyń krwionośnych (przyspieszenie groźnych przerzutów), jak również kamuflaż immunologiczny (m.in. synteza przeciwciał blokujących) [1, 9, 11, 12]. Cytokiny osłabiające lub prawie eliminujące elementy nadzoru przeciwnowotworowego, syntetyzowane przez te komórki, to w pierwszym rzędzie: interleukina 10 (IL-10), transformujący czynnik wzrostu (TGF- β_1) oraz czynnik wzrostu śródbłonna naczyń (VEGF). Ten ostatni hamuje głównie różnicowanie się limfocytów T, w kontekście spadku liczby komórek subpopulacji Th₁ (odpowiedzialnych za cytotoksyczność) na „korzyść” Th₂ (tab. 2). Jak już wspomniano we wcześniejszym opracowaniu, elementy taktyki i strategii tych komórek przewyższają w tym względzie oddziaływanie komórek układu odpornościowego [7]. Tak więc istnieje „państwo w państwie”, nieśmiertelne, bo wolne od zagrożenia apoptozą (programowaną śmiercią komórki), realizujące z kolei swój plan zabijania komórek, z których powstało (sic!) oraz innych komórek (przerzuty). Słabą stroną tej strategii jest jednak finał agresji. W momencie załgady niszczonego „państwa” kończy się bowiem także egzystencja „państwa – najeźdźcy”.

Podsumowując należy stwierdzić, że Dimercept będący białkiem o charakterze imitacji receptora i jednocześnie „przynęty”, wiążąc się ze wszystkimi typami receptorów rodziny HER skutecznie hamuje powstawanie reakcji sygnałowej, powodującej gwałtowną proliferację komórek raka piersi kobiety oraz najprawdopodobniej innych guzów litych, „od płuc przez trzustkę aż po mózg” [13]. Mankamentem pełnego wykorzystania tej proteiny jest jej technologia. Kompletna rekonstrukcja natrafia na wiele trudności. Naturalna cząsteczka posiada 13 mostków dwusiarczkowych, tj. połączeń między

cysteinami, aminokwasami ją tworzącymi. Podczas syntezy mostki tworzą się niekiedy w nieprawidłowych miejscach i preparat jest przez to pozbawiony aktywności. Trwają intensywne prace nad zniwelowaniem tego problemu [13]. Należy podkreślić, że w „fizjologicznej” syntezie Dimerceptu biorą udział niektóre elementy intronu, co stanowi pewne *novum* w translacji tego rodzaju białek. Ciekawe są także wyniki innych badań z nowymi typami przeciwciał monoklonalnych, które mają w przyszłości skutecznie rozpoznawać, wiązać i inaktywować poza HER2 także inne receptory tej rodziny.

Wydaje się, że proteiny typu Dimercept mogą znaleźć zastosowanie kliniczne w leczeniu nowotworzeń zwierząt, a nawet w profilaktyce. Dotyczy to zwłaszcza takich chorób, jak białaczka bydła oraz różne formy raka u starych psów i kotów. Należy podkreślić, że podobnie jak u człowieka muszą one posiadać immunologiczną swoistość gatunkową lub konstrukcję ściśle jej odpowiadającą.

Ciekawe badania dotyczą porównania przebiegu choroby nowotworowej z uwzględnieniem efektów jej terapii u psów i człowieka, w ramach tzw. onkologii porównawczej [17]. Okazało się, że przebieg tej choroby u obu gatunków jest często zbliżony. Dotyczy to zwłaszcza pewnych uwarunkowań związanych z sędziwym wiekiem. Wiadomo, że fizjologiczny spadek odporności, zarówno u starszych ludzi jak i psów, jest przyczyną pewnych nowotworzeń. Jednak paradoksalnie, przekroczenie pewnej bariery wieku (u człowieka 70-80, u psów 10 lat), powoduje widoczny spadek śmiertelności na różne formy raka. Psy zapadają na rozmaite nowotworzenia zależnie od rasy; u golden retrievera są to chłoniaki, u owczarka szkockiego – rak nosogardzieli, u rottweilera – kostniakomięsaki, u chow-chow'a – rak żołądka, u teriera szkockiego – rak pęcherza moczowego, u bokserów – nowotwory mózgu [17]. Być może w terapii tych schorzeń efektywne będą proteiny wyosobnione od tych zwierząt, z uwzględnieniem rasy.

Literatura: 1. Abbas A.K., Lichtman A.H., Pober J.S., 1997 – Cellular and Molecular Immunology. W.B. Saunders Company Philadelphia – London – Toronto – Montreal – Sydney – Tokyo. 2. Alberts B., Bray D., Johnson A., Lewis J., Raff M., Roberts K., Walter P., 1999 – Podstawy biologii komórki. Wyd. Naukowe PWN, Warszawa. 3. Darden C., 2002 – Biodrugs 16, 283-301. 4. Doherty J.K., 1999 – Proceedings of the National Academy of Science USA 96 (19), 10869-10874. 5. Dorit R.L., Schoenbach L., Gilbert W., 1990 – Science 25, 1377-1382. 6. Furowicz A.J., 2006 – Immunologia ciąży i noworodka. Materiały wykładów. Wydział Biotechnologii i Hodowli Zwierząt AR w Szczecinie. 7. Furowicz A.J., Ferlas M., 2006 – Przegląd Hodowlany 11, 1-5. 8. Furowicz A.J., Czernomysy-Furowicz D., 1994 – Medycyna Weterynaryjna 50 (7), 301-304. 9. Jakóbiński M., Lasek W., 2002 – Immunologia nowotworów. W: Immunologia (pod red. J. Gołąb, M. Jakóbiński, W. Lasek). Wyd. Naukowe PWN, Warszawa. 10. Kurpisz M., 2002 – Immunologia rozrodu. W: Immunologia (pod red. J. Gołąb, M. Jakóbiński, W. Lasek). Wyd. Naukowe PWN, Warszawa. 11. Lasek W., 2005 – Immunologia, podstawowe zagadnienia i aktualności. Wyd. Naukowe PWN, Warszawa. 12. Matthews H.R., Freedland R.A., Miesfeld R.L., 2000 – Biochemia i biologia molekularna w zarysie. Wyd. Prószyński i S-ka, Warszawa. 13. Stix G., 2006 – Świat Nauki 9 (181), 60-63. 14. Stryer L., 2000 – Biochemia. Wyd. Naukowe PWN, Warszawa. 15. Trail P.A., King H.D., Dubawchik G.M., 2003 – Cancer Immunol. Immunother. 52, 328-337. 16. Virella G., 1999 – Introduction of Medical Immunology. Marcel Dekker Inc. New York – Basel – Hong Kong. 17. Waters D.J., Wildasin K., 2006 – Świat Nauki 1 (185), 30-37. 18. Weiner A.M., 1993 – Cell 77, 161-164.