

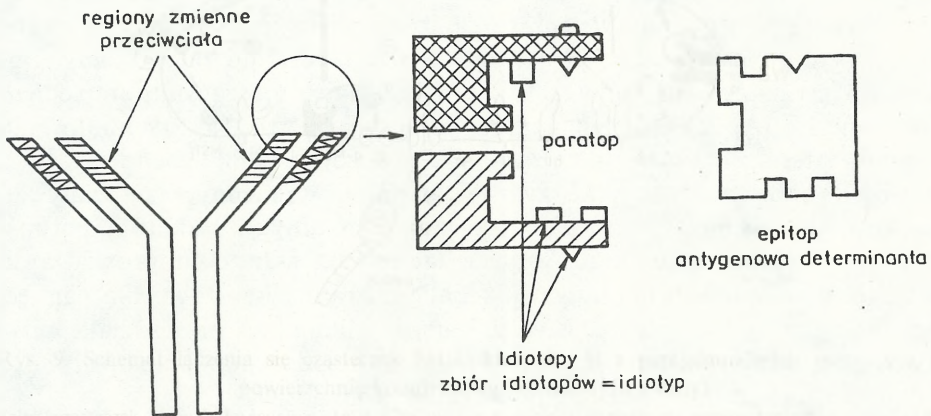
JAN SALWA

Institut Immunologii
i Terapii Doświadczalnej PAN im. L. Hirszfelda
Zakład Immunologii Nowotworów
Wrocław

REGULACJA ODPOWIEDZI IMMUNOLOGICZNEJ PRZEZ PRZECIWCIAŁA ANTYIDIOTYPOWE

Teorię sieci oddziaływań idiotypowych – antyidiotypowych, według której reakcje immunologiczne sterowane są idiotypem, zaproponował *J e r n e* w 1974 r.

Termin „idiotop” czy „determinant idiotypowy” był zaproponowany przez *O u d i n a* i *M i c h l e ' a* [19] *K u n k e l a* i wsp. [13] do oznaczenia szczególnych antygenowych determinant dla małego zbioru cząsteczek przeciwciał. Idiotop definiuje zmienny region cząsteczki przeciwciała i często służy jako



Rys. 1. Schematyczne zobrazowanie umiejscowienia idiotopów, paratopu na cząsteczce immunoglobuliny

fenotypowy marker tego regionu immunoglobuliny (rys. 1). Takie same idiotopy mogą występować na cząsteczkach immunoglobulin otrzymanych od organizmów z różnych gatunków w odpowiedzi na ten sam czy różne epitopy. Takie idiotopy są określane jako idiotopy reagujące krzyżowo. Idiotopy reagujące krzyżowo uważa się za produkty genów konserwatywnych. Zmienny region cząsteczki przeciwciała zawiera też miejsce wiążące antygen, czyli

obszar, który kontaktuje się z antygenem, i ten obszar został określony jako paratop. Cząsteczka przeciwciała ma dwoisty charakter, ponieważ rozpoznaje ona dany antygen i sama jest immunogenna z powodu obecności jej determinant idiotopowych. Ta dwoistość cząsteczki immunoglobuliny doprowadziła *Jernego* [8, 9, 10] do opisanie układu odpornościowego jako sieci zmiennych domen tworzących sieć oddziaływań idiotop—antyidiotop. Zgodnie z tą teorią antygen (Ag) indukuje produkcję przeciwciała Ab_1 , które charakteryzowane jest przez występujący na nim idiotop Id_1 i stymulujący syntezę przeciwciała antyidiotypowego Ab_2 noszącego idiotop Id_2 . To przeciwciało antyidiotypowe indukuje produkcję kolejnego przeciwciała anty-antyidiotypowego Ab_3 itd.

Obok przeciwciał, elementami sieci oddziaływań Id—anty-Id są również limfocyty, które za pośrednictwem swoich receptorów włączają się w sieć oddziaływań. Cząsteczka receptora na limfocytach ma szczególną konformację, która nie tylko swoiście wiąże antygen, lecz sama jest antygenem. Taki antygen, podobnie jak część zmienna immunoglobuliny, złożony jest z determinantów zwanych idiotopami, których zbiór tworzy idiotyp. W ten sposób receptory limfocytów mogą zachowywać się jak antygeny charakterystyczne dla danego klonu

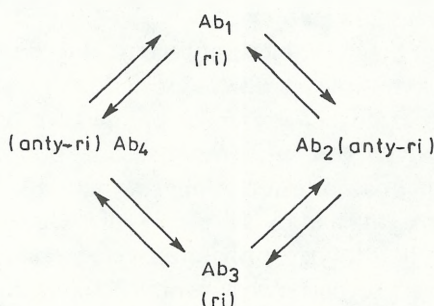
Jednym z postulatów teorii sieci oddziaływań Id—anty-Id jest ich wektorowy charakter. Zgodnie z tym, każde przeciwciało Ab_1 może zapoczątkować swoją własną idiotypową drogę obejmującą nieograniczoną liczbę komplementarnych antyidiotypów. Synteza przeciwciała noszącego dany idiotyp (Id_1) jest hamowana po interakcji z przeciwciałem noszącym komplementarny antyid (Ab_2). Z kolei synteza przeciwciała Ab_2 jest stymulowana wskutek interakcji z Ab_1 (przeciwciałem noszącym komplementarny Id_1). *Jerne* proponował, że podstawowy charakter wzajemnych oddziaływań Id—anty-Id jest supresyjny. Przed wprowadzeniem antygeny układ odpornościowy jest w stanie równowagi. Antygen zaburza ten stan, co doprowadza do ustalenia się równowagi na innym poziomie charakterystycznym dla pamięci immunologicznej lub tolerancji, co z kolei implikuje, że przeciwciała antyidiotypowe, a nie antygen, spełniają rolę autoregulacyjną, uniemożliwiając nadmierną niekontrolowaną odpowiedź immunologiczną.

Późniejsze badania wskazują na cykliczny charakter oddziaływań ograniczonych zbiorów Id i antyId [21].

Wykonana przez *Bona* i wsp. [2, 3, 20] analiza immunochemiczna czterech kolejnych przeciwciał szlaku idiotypowego otrzymanych u szczurów i myszy wykazała, że Ab_1 i Ab_3 noszą wspólne idiotypy, a Ab_2 i Ab_4 wiążą się do Ab_1 . W celu wyjaśnienia tych wyników *Bona* i wsp. przyjęli założenie, że przeciwciało Ab_1 ma, oprócz konwencjonalnych idiotypów, specjalny zbiór idiotopów, które określili jako idiotypy regulatorowe (ri). Głównym wynikiem immunizacji przeciwciałem Ab_1 jest produkcja przeciwciał anty-ri. Autorzy sugerują, że tylko regulatorowe idiotypy są immunogenne w systemach syn-

genicznych i autologicznych. Przeciwciała Ab_2 nie mają regulatorowych idiotypów, lecz są zdolne do indukcji przeciwciał Ab_3 . Te z kolei przeciwciała mają ri wspólne z Ab_1 i tylko mała część zbioru przeciwciał Ab_3 reprezentuje rzeczywiste przeciwciała antyidiotypowe. Przeciwciała Ab_4 otrzymane przez immunizację Ab_4 są głównie przeciwciałami anty-ri. W i k l e r [28] wykazał, że Ab_4 wiąże się z Ab_3 i Ab_1 (rys. 2). B o n a i wsp. [2, 3] scharakteryzowali regulatorowe idiotypy następująco:

- 1) funkcjonują one jako autoimmunogeny;
- 2) są wspólne dla różnych przeciwciał czy komórkowych oddziaływań idiotypowych, które mogą indukować przeciwciała o różnych swoistościach;
- 3) mogą być rozpoznawane przez regulatorowe limfocyty T, które kontrolują ekspansję klonów noszących idiotypy regulatorowe.



Rys. 2. Obieg regulatorowych idiotypów. Objasnienia w tekście

W swojej teorii sieci immunologicznej J e r n e postuluje posiadanie przez przeciwciała antyidiotypowe tzw. „wewnętrzne odbicie” (Internal Images) antygeny. Przez immunizacje zwierząt przeciwciałami otrzymuje się zbiór antyprzeciwciał heterogennych pod względem funkcji i swoistości.

B o n a i K ö h l e r [2, 3, 12] sklasyfikowali przeciwciała antyidiotypowe wg następujących 4 grup:

- 1) $Ab_{2\gamma}$ — przeciwciała rozpoznające idiotypy i hamowane przez antygen;
- 2) $Ab_{2\alpha}$ — przeciwciała rozpoznające idiotypy i nie hamowane przez antygen;
- 3) $Ab_{2\epsilon}$ — przeciwciała swoiste dla idiotypów i epitopów;
- 4) $Ab_{2\beta}$ — przeciwciała noszące wewnętrzne odbicie antygeny.

Przeciwciała naśladowujące antygen (noszące wewnętrzne odbicie antygeny) powinny oddziaływać wzajemnie z receptorem immunoglobulinowym innych klonów. W badaniach nad regulacją odpowiedzi immunologicznej na polifruktozan autorzy stwierdzili, że monoklonalne antyidiotypowe przeciwciało o symbolu 1738 wykazywało stymulujące własności antygeny (bakteryjny lewan).

Urban i wsp. [25, 26] opisali przeciwciała anty-Ab₂ otrzymane u królików szczepionych przeciwciałem przeciw TMV (Tumor Mammary Virus). Te przeciwciała anty-Ab₂ reagowały, zgodnie z oczekiwaniem, z antygenem oraz z przeciwciałami anty-TMV otrzymanymi u innych gatunków zwierząt, jak myszy, świnki, konie i kurczęta. Wstrzyknięte myszom powodowały syntezę przeciwciał anty-TMV w nieobecności tego antygeny. Świadczy to, że zachowują się one jak antygen (TMV), a więc mają wewnętrzne odbicie antygeny.

Innym przykładem przeciwciał z wewnętrznym odbiciem antygeny jest przeciwciało antyidiotypowe otrzymane przez Bruce i wsp. [6]. Autorzy ci wykazali podobieństwo sekwencji aminokwasowych pomiędzy przeciwciałem monoklonalnym antyId i antygenem (hemaglutynina retrowirusa 3), gdzie blisko połowa aminokwasów wykazuje homologię ze zrębem segmentu części zmiennej łańcucha ciężkiego (VH), a reszta jest homologiczna do segmentu części zmiennej łańcucha lekkiego (VL).

Koncepcja wewnętrznego odbicia antygeny w przeciwciale antyidiotypowym przez wiele lat stymulowała do badań i doprowadziła do oryginalnych metod wytwarzania przeciwciał przeciw patogenom i receptorom komórkowym. Mimo wyraźnych osiągnięć nie jest ona powszechnie akceptowana [18] i pewne implikacje doświadczalne z niej wynikające są nadal weryfikowane. Ciekawym kierunkiem badań są próby wytworzenia przeciwciał antyidiotypowych mających idiotypy przypominające epitopy wirusów, bakterii czy antygenów towarzyszących nowotworom [22, 27]. Podanie takich przeciwciał innym zwierzętom tego samego gatunku, w jakim zostały wytworzone, prowadzić winno do ich uodpornienia na zastosowany antygen. W ten sposób można by otrzymywać własnogatunkowe surowice odpornościowe bez niebezpieczeństwa związanego z wprowadzeniem patogennych drobnoustrojów do organizmu.

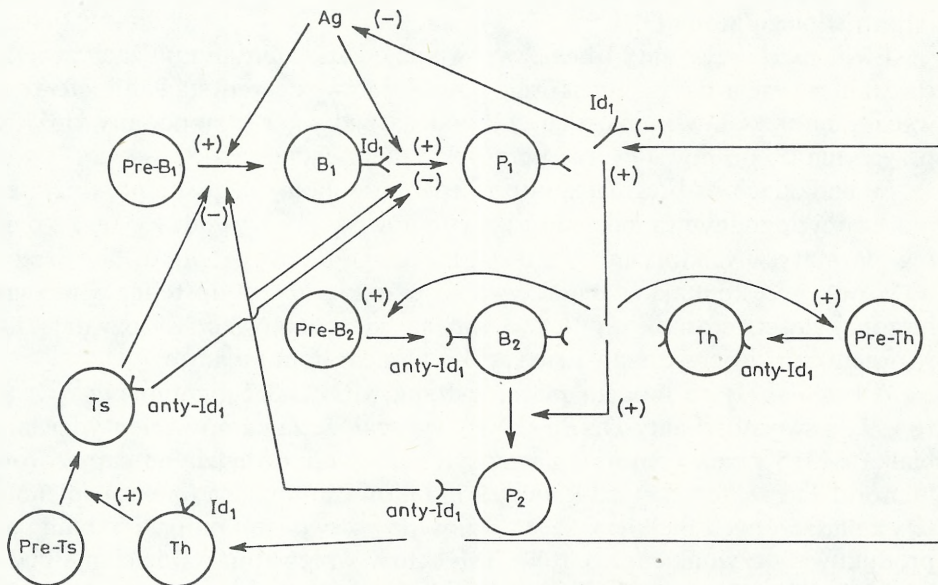
PRZECIWCIAŁA AUTOANTYIDIOTYPOWE

Obserwowano obecność naturalnie występujących autoantyidiotypowych przeciwciał. Połączone surowice ludzkie od zdrowych dawców miały zdolność reagowania z autoprzeciwciałami od pacjentów z chorobami autoimmunizacyjnymi, jak również z ludzką immunoglobuliną M produkowaną *in vitro* przez normalne lub stransformowane wirusem EBV komórki B [23]. Autoantyidiotypowe przeciwciała wykrywano w przypadku odpowiedzi immunologicznej na dany antygen. I tak, metodami immunochemicznymi u myszy zainfekowanych wirusem grypy wykryto w śledzeniu komórki produkujące przeciwciała autoantyidiotypowe o swoistości dla idiotypu PY206 [5]. Również w odpowiedzi na fosforylocholinę, bakteryjny lewan, dekstran B czy TNP-fikoll stwierdzono obecność autoidiotypowych przeciwciał [3].

EFEKT PRZECIWCIAŁ ANTYIDIOTYPOWYCH
PODCZAS ODPOWIEDZI IMMUNOLOGICZNEJ

Produkcja przeciwciał antyidiotypowych w organizmie świadczy o immunogennych właściwościach cząsteczki immunologicznej, lecz nie ujawnia ich roli w odpowiedzi immunologicznej. Efektywny wpływ na odpowiedź immunologiczną na określony antygen przez przeciwciało antyidiotypowe może być dokonany, jeśli ma ono swoje miejsca dla idiotypów klonów komórek zaangażowanych w tę odpowiedź, a także kiedy antyidiotypowe przeciwciało rozpoznaje idiotyp na dominującym klonie lub rozpoznaje wspólny idiotyp, który mają komórki różnych klonów biorących udział w odpowiedzi na dany antygen.

W cytowanych powyżej badaniach nad obecnością autoantyidiotypowych przeciwciał obserwowano, że liczba antygenowo swoistych komórek produkujących przeciwciała malała, podczas gdy liczba komórek produkujących przeciwciała antyidiotypowe wzrastała. Obserwacje te wskazują na hamujący wpływ przeciwciał antyidiotypowych na odpowiedź immunologiczną [3, 11]. Wyniki te są zgodne z propozycją *J e r n e g o*, że podstawowym oddziaływaniem antyidiotyp idiotyp jest efekt supresyjny. Oznacza to, że stężenie immunoglobuliny mającej dany idiotop obniża się pod wpływem oddziaływania z przeciwciałem posiadającym komplementarny paratop (przeciwciało anty-



Rys. 3. Interakcje doprowadzające do produkcji autoantyidiotypowych (anti Id₁) przeciwciał, które tłumią proliferację klonów Id₁⁺ oraz powstawanie supresorowych komórek T idiotypowo swoistych. Objasnienie w tekście

idiotypowe) i to oddziaływanie jest supresyjne dla komórek noszących dany idiotyp na swoich receptorach.

Rysunek 3 obrazuje prosty schemat regulatorowy według H i e r n a u x [7]. Przedstawiony jest tu wpływ przeciwciał antyidiotypowych w przebiegu odpowiedzi immunologicznej na niezależne od komórek T antygeny (Ag). W pierwszym etapie prekursorowe komórki pre-B różnicują się do dojrzałych limfocytów B₁, które z kolei proliferują i różnicują się do komórek (P) produkujących przeciwciało. Przeciwciało (Ab₁) jest scharakteryzowane przez idiotyp Id₁. Przeciwciało Ab₁ rozpoznaje antygen Ag i eliminuje go. Idiotyp przeciwciała Ab₁ Id₁ stymuluje proliferację komórek B₂, które różnicują się z prekursorowych komórek pre-B₂. Etap ten jest zależny od limfocytów T. Komórki B₂ różnicują się do komórek (P₂) produkujących przeciwciała swoiste dla Id₁. Przeciwciała te mogą tłumić proliferację i różnicowanie komórek B₁ swoistych dla tych przeciwciał, tym samym mogą hamować produkcję przeciwciał Ab₁. Efekt działania przeciwciał antyidiotypowych na odpowiedź immunologiczną może się jednak różnić w zależności od warunków doświadczenia.

Immunizacja zwierzęcia wysokimi dawkami (powyżej 100 µg) przeciwciała anty-Id paraliżuje odpowiedź immunologiczną zarówno u noworodków, jak i dorosłych zwierząt. Zahamowanie odpowiedzi u dorosłych zwierząt trwa krócej w porównaniu do supresji obserwowanej u noworodków. Supresja u noworodków często bywa trwała, prawdopodobnie z powodu eliminacji odpowiedniego klonu [3, 12].

Efekt przeciwciał anty-Id zależy również od sposobu immunizacji zwierzęcia. Immunizacja drogą podskórną powoduje zwykle powstawanie efektorowych komórek T-wspomagających, podczas gdy antygen podany dożylnie przyczynia się do powstawania komórek T-hamujących.

W badaniach nad regulacją odpowiedzi immunologicznej humoralnej i komórkowej dogodnymi modelami są mysie nowotwory wywodzące się z komórek plazmatycznych (plasmocytoma). Immunoglobuliny produkowane przez te nowotwory często mają znaną aktywność przeciwciała, są dostępne w nieograniczonej ilości, stosunkowo łatwo można je wyizolować, a rozwijając się w organizmie zwierzęcia stają się szybko klonem dominującym.

A b b a s [1] na modelu plasmocytoma MOPC-315 (izotyp przeciwciała IgA, λ₂ o swoistości anty-DNP i -TNP) wykazał, że za hamowanie wydzielania białka M315 przez komórki plasmocytoma są odpowiedzialne supresorowe komórki T. Proliferację tych komórek indukowano dożylną iniekcją splenocytów opłaszczonych białkiem M315. Idiotypowo swoiste komórki T hamujące produkowały czynnik supresorowy TsF, który wpływał na wydzielanie białka M315 w obecności komórek Ia⁺ i czynnik ten był idiotypowo swoisty.

Na tym samym modelu plasmocytoma MOPC-315 L y n c h i wsp. [15], również badali efekt przeciwciał anty-Id. Układ doświadczalny był odmienny. Mianowicie, na myszy BALB/c uodpornione oczyszczonym białkiem M315,

a więc uodpornione swoiście idiotypowo, można było przeszczepić nowotwór MOPC-315 stosując odpowiednio dużą dawkę komórek tego nowotworu. Nowotwory rosnące u tych myszy nie produkują monoklonalnego białka M315. Natomiast kiedy komórki od takich myszy przeszczepiono do nieuodpornionych biorców, komórki przyjętych nowotworów odzyskiwały zdolność produkowania białka M315. Zahamowanie wydzielania białka M315 przez komórki plasmocytoma MOPC-315 rosnących u odpornionych zwierząt było idiotypowo swoiste i odwracalne. Proces ten odbywał się za pośrednictwem komórek T, które działały bezpośrednio na komórki MOPC-315. Idiotypowo swoiste zahamowanie wydzielania białka M315 mogło być przeniesione do normalnych myszy przez komórki śledzionowe pobrane od zwierząt immunizowanych tym białkiem. Aktywność hamująca mogła być zniesiona przez surowicę anti-Thy-1 z dopełniaczem, co świadczy o udziale limfocytów T. W badaniach *in vitro* również otrzymali podobne wyniki, a badania powierzchni komórek hamujących wykazały, że komórki te mają powierzchniowe receptory rozpoznające i wiążące białko M315. Inne białko szpiczakowe M460 tej samej klasy i takiej samej swoistości, lecz mające inny idiotyp, nie było przez te komórki wiązane.

Obok wpływu hamującego na układ odpornościowy przeciwciał anty-idiotypowych doświadczalnie wykazano, że mogą one stymulować odpowiedź immunologiczną. Iniekcja małych ilości (0,01 – 1,0 μg) przeciwciał antyidiotypowych noworodkom mysim, a następnie immunizacja tych myszy antygenem, powoduje aktywację i następnie dominację klonów komórek idiotypowo swoistych A48Id⁺, których obecności nie obserwuje się podczas odpowiedzi wywołanej przez bakteryjny lewan (antygen). Aktywacja klonów komórek idiotypowo swoistych jest wynikiem bezpośredniej interakcji przeciwciał anti-Id z prekursorami komórek B noszących idiotyp A48Id. Odpowiedź ta może być przenoszona przez oczyszczone klony komórek B do letalnie napromienionych myszy. Zniesienie tej odpowiedzi następowało po potraktowaniu komórek T przeciwciałami anti-Ly1⁺,2 i komplemtem. Ekspansja klonów A48Id jest związana z indukcją komórek T wspomagających A48Id-swoistych. Idiotypowa swoistość tych komórek udowodniono przez ich iniekcję myszom nu/nu i badanie odpowiedzi u tych myszy na hapten TNP po immunizacji ich koniugatami A48-TNP i M384-TNP. Podwyższoną odpowiedź na hapten TNP obserwowano w grupie zwierząt immunizowanych koniugatem A48-TNP. Z doświadczeń opisanych przez B o n a i i wsp. wynika, że stymulacja przez idiotyp komórek B występuje niezależnie od genów MHC klasy II czy genów IghC, lecz jest związana z kompleksem genów IghV, ponieważ aktywacje klonów A48Id⁺ obserwowano tylko u myszy z genem IghV^a.

W innym systemie doświadczalnym, mianowicie po immunizacji myszy BALB/c dekstranem 1335, obserwowano obecność komórek T wspomagających, które rozpoznawały idiotyp obecny na białku szpiczakowym M104E (IgM. λ_1). Odpowiedź proliferacyjna tych komórek T wymagała obecności makrofagów jako komórek prezentujących antygen, co implikuje, że

opisane komórki są komórkami T wspomagającymi, a rozpoznanie idiotypów zachodzi z udziałem antygenów MHC klasy II [16]. Indukcja idiotypowo swoistych komórek T wspomagających jest dobrze udokumentowana [16, 17, 24]. Są opisywane dwa rodzaje komórek Th idiotypowo swoistych. Pierwszy z nich to komórki Th, które rozpoznają przetworzony idiotyp w kontekście antygenów głównego kompleksu zgodności tkankowej MHC [16, 17, 24], a drugi rodzaj to komórki Th, które reagują bezpośrednio z idiotypami na komórkach czy w surowicy bez pośrednictwa MHC [4].

Teoria *Jernego* wywarła wpływ na badaczy zainteresowanych regulacją układu odpornościowego. Stymulowała wiele badań i dyskusji, wywołała również wiele kontrowersji. Niektóre aspekty tej teorii są niezgodne z obecnym rozumieniem odpowiedzi immunologicznej i wymaga to pewnych rozszerzeń. *Jerne* oddziaływanie Id-anty-Id ograniczył do przeciwciał i komórek B. Teraz wiadomo, że również limfocyty T biorą udział w tych oddziaływaniach. Również pogląd, że oddziaływanie Id-anty-Id mają charakter wertykalny został zmieniony, gdyż stwierdzono, że działaniem przeciwciałem antyidiotypowym można raz stymulować, jak również tłumić odpowiedź ustroju do późniejszej ekspresji Id w odpowiedzi na antygen.

Teoria *Jernego* spotyka się również z krytyką. *Longman* i *Cohn* [14] twierdzą, że założenia dla idiotypowych oddziaływań są absurdalne. Z kolei *Nisonoff* [18] nie zgadza się z założeniem, że idiotypowe interakcje grają ważną rolę w odpowiedzi immunologicznej, twierdząc, że obecne dane doświadczalne nie potwierdzają tego założenia. Również postulat odbicia wewnętrznego antygeny wg *Nisonoff* nie jest dostatecznie poparty wynikami doświadczeń przeprowadzonych na poziomie molekularnym.

Chociaż w pewnych układach doświadczalnych stwierdzono idiotypową regulację odpowiedzi immunologicznej, to nie wydaje się, że ma ona ogólne znaczenie. Obecnie hipoteza regulacji odpowiedzi immunologicznej pod wpływem antygeny dominuje i jest możliwe, że idiotypowe oddziaływania mogą dostarczać dodatkowych wzmocnień czy zahamowań.

Rolą układu odpornościowego, obok skutecznej obrony przed obcym antygenem, jest także niedopuszczenie do odpowiedzi przeciwko własnym antygenom. Reakcje układu odpornościowego stymulujące i hamujące są wynikiem złożonych procesów regulatorowych. Odpowiedź immunologiczna indukuje powstanie odpowiedzi o kierunku przeciwnym i w ten sposób każda immunokompetentna komórka jest kontrolowana przez inne antagoni- styczne działania. Ponadto, regulacja odpowiedzi immunologicznej jest określona przez mechanizmy genetyczne układu neuroendokrynologicznego i idiotypowego.

Słownik

- Idiotop — antygenowy determinant zlokalizowany w lub obok miejsca wiązania antygeny w części zmiennej przeciwciała. Gdy liczba cząsteczek przeciwciał, które mają dany idiotyp jest mała, to określa się go jako idiotop prywatny lub indywidualny IdI; gdy idiotypy występują często, są określane jako publiczne lub krzyżowo reagujące.
- Idiotyp — zbiór idiotopów na cząsteczce przeciwciała.
- Paratop — miejsce wiązania antygeny na cząsteczce przeciwciała.
- Epitop — antygenowy determinant na konwencjonalnym antygenie (Ag) nie będącym immunoglobuliną.
- Wewnętrzne odbicie antygeny — (internal image of antigen) idiotop, który naśladuje epitop obcego białka.
- Idiotypy regulatorowe — idiotypy na cząsteczkach immunoglobuliny czy limfocytów, które są zdolne działać jako miejsca dla receptorowo swoistego systemu.
- Ab₁ — przeciwciało powstałe w wyniku immunizacji epitopem obecnym na antygenie.
- Ab₂ — przeciwciało powstałe w odpowiedzi na Ab₁.
- Ab₃ — przeciwciała indukowane przez immunizację gospodarza przeciwciałem Ab₂. Podzbiór tych przeciwciał może reagować z antygenem jak przeciwciało Ab₁. Zbiór tych przeciwciał jest podzielony na podzbiory:
- 1) przeciwciała Id⁻ Ag⁻ reagujące tylko z Ab₂
 - 2) Id⁺ Ag⁻ mających wspólne idiotypy z Ab₁ lecz nie wiążących antygeny
 - 3) Id⁺ Ag⁺ mające idiotypy wspólne z Ab₁ i wiążących się z antygenem, który naśladuje Ab₁.

JAN SALWA

REGULATION OF THE IMMUNE RESPONSE BY ANTIIDiotypic ANTIBODIES

S u m m a r y

One of possible mechanisms regulating the immune response is the idiotypic network proposed by Jerne. Idiotypes represent individual antigenicity of the immunoglobulin variable region. Such antibodies may be immunogenic and may elicit endogeneous synthesis of antiidiotypic antibodies. Also, lymphocytes possess idiotypic and antiidiotypic receptors on their surface and can recognize the idio type on other lymphocytes. They create a network of interactions between T and B cells. Through these idiotypes regulation of the immune system may be created. In this paper, the idiotypic network and regulation of the immune response by antiidiotypic antibodies are discussed.

LITERATURA

1. Abbas A. K. — *Antigen on T lymphocyte mediated suppression of myeloma cells. Model systems for regulation of lymphocyte function.* Immunol. Rev. 48: 245—262, 1979.
2. Bona C. A., Heber-Katz., Paul E. — *Idiotypic — anti-idiotypic regulation. I. Immunization with a levan — binding myeloma protein leads to the appearance of auto-anti- (anti-idiotypic) antibodies and to the activation of silent clones.* J. Exp. Med. 153: 951—967, 1981.
3. Bona C. A., Victor-Kobrin C., Manheimer A. J., Bellon B., Rubinstein L. J. — *Regulatory arms of the immune network.* Immunol. Rev. 79: 25—44, 1984.

4. Bottomly K., Mosier D. E. — *Antigen specific helper T cells required for dominant idiotype expression are not H-2 restricted.* J. Exp. Med. 154: 411–417, 1981.
5. Brown A. R. — *In situ detection of autoanti-idiotype antibody-forming cells induced by Influenza Virus infection.* Cell Immunol. 139: 162–175, 1992.
6. Brucke C. M., Slaoui M. S., Gaulton G. N., Smith T., Fields B. N., Mullins J. I., Greene M. I. — *Nucleic acid sequence of an internal image-bearing monoclonal antiidiotype and its comparison to that of the external antigen.* Proc. Natl. Acad. Sci. USA 83: 6578–6584, 1986.
7. Hiernaux J. — *Antiidiotypic networks.* Federation Proc. 40: 1484–1488, 1981.
8. Jerne N. K. — *Towards a network theory of the immune system.* Ann. Immunol. (Paris). 125c: 373–389, 1974.
9. Jerne N. K. — *Idiotypic networks and other preconceived ideas.* Immunol. Rev. 79: 5–24, 1984.
10. Jerne N. K. — *The generative grammar of the immune system.* Science 229: 1057–1059, 1985.
11. Kim Y. T., Deblasio T., Thorbecke G. J., Weksler M. E., Sjskind G. W. — *Production of auto-antiidiotype antibody during the normal immune response. XIV. Evidence for the antigen-independent operation of the idiotype network.* Immunology 67: 191–196, 1989.
12. Köhler H. — *The immune network revisited.* [W:] *Idiotypy in Biology and Medicine.*, Academic Press. INC. (red. Köhler H., Urbain J.), Cazenave P. A. 3–4, 1984.
13. Kunkel M. G., Mannik H., Williams R. G. — *Individual antigenic specificity of isolated antibodies.* Science 140: 1218–1219, 1963.
14. Langman R. E., Cohn M. — *The complete idiotype network is an absurd immune system.* Immunology Today 7: 100–101, 1986.
15. Lynch R. G. — *Immunoglobulin — specific supressor T cells.* Advances in Immunology 40: 135–151, 1987.
16. Musaki H., Shirakawa Ch., Matsuda H., Morita S., Koyama A., Horiucki F., Hamazaki H., Fujimoto T., Maeda Y., Irimajiri K., Horiucki A. — *Induction of anti-idiotypic T cells through a network mechanism.* Immunol 30: 107–112, 1991.
17. Namara M. C., Köhler H. — *Idiotype-specific T helper cells.* [W:] *Idiotypy in Biology and Medicine.* Academic Press Inc. (reds. Köhler H., Urbain J.), Cazenave P. A. 89–99, 1984.
18. Nisonoff A. — *Idiotypes: Concepts and applications.* J. Immunol. 147: 2429–2438, 1991.
19. Oudin J., Michel M. — *Une nouvelle forme d'allotypic des globulines du serum de lapin, apparemment liee a la fonction et a la specificite anticorps.* C. R. Seances Acad. 257: 805–808, 1963.
20. Paul W. E., Bona C. — *Regulatory idiotypes and immune networks a hypothesis.* Today 3: 230–232, 1982.
21. Perelson A. S. — *Immune network theory.* Immunol. Rev. 110: 5–36, 1989.
22. Raychaudhuri S., Saeki Y., Chen J. J., Köhler H. — *Tumor-specific idiotypes vaccines. III. Induction of T helper cells by anti-idiotype and Tumor Cells.* J. Immunol. 139: 2096–2102, 1987.
23. Rossi F., Guilbert B., Tonnelle C., Ternynck T., Fumoux F., Avrameas G., Kazatehkine M. D. — *Idiotypic interactions between normal human polyspecific IgG and natural IgM antibodies.* Eur. J. Immunol. 20: 2089–2094, 1990.
24. Rubinstein J. L., Bona C. A. — *Idiotype — antyidiotype network. II. Activation of silent clones by treatment at birth with idiotypes is associated with the expansion of idiotype specific helper T cells.* J. Exp. Med. 156: 506–511, 1983.

25. Urbain J., Wikler M., Fransses J. W., Collignon C. — *Idiotypic regulation of the immune system by the induction of antibodies against antiidiotypic antibodies.* Proc. Natl. Acad. Sci. USA 74: 5126–5130, 1977.
26. Urbain J., Wuilmart C., Cazenave P. A. — *Idiotypic regulation in immune networks.* Contemp. Topic Mol. Immunol 8: 113–117, 1981.
27. Uytele-Haag F. G. L. H., Bunschoten H., Weifer K., Osterhaus A. D. M. E. — *From Jenner to Jerne: Towards Idiotype Vaccines.* Immunol. Rev. 90: 93–113, 1986.
28. Wikler H., Franssen J. W., Collignon C., Leo O., Mariame B., Walle P., Groote W., Urbain J. — *Idiotypic regulation of the immune system. Common idiotypic specificities between idiotypes and antibodies raised against anti-idiotypic antibodies in rabbits.* J. Exp. Med. 159: 184–187, 1979.