

WIESŁAWA RUDNICKA
MAGDALENA CHMIELA

Katedra Immunologii
Zakład Biologii Infekcyjnej
Instytut Mikrobiologii i Immunologii
Uniwersytet Łódzki
Łódź

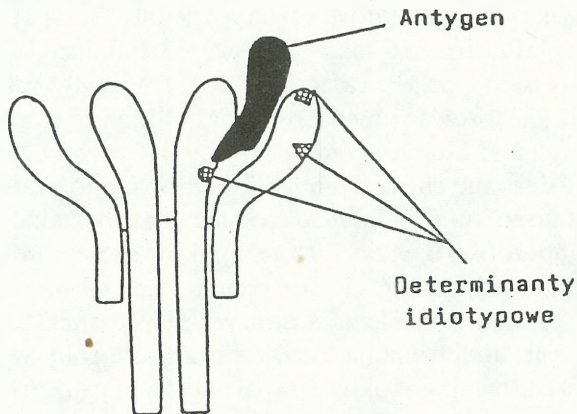
PERSPEKTYWY UŻYCIA SZCZEPIONEK IDIOTYPOWYCH W PROFILAKTYCE CHORÓB ZAKAŻNYCH

Szczepienia profilaktyczne to najbardziej skuteczny sposób zapobiegania chorobom zakaźnym. Jednak efekt szczepień ochronnych zależy przede wszystkim od jakości posiadanej szczepionki. Spośród stosowanych dotąd u ludzi szczepionek tzw. klasycznych, zawierających: a) żywe, niejadliwe drobnoustroje, np. szczepionka BCG wzbudzająca odporność na gruźlicę, niektóre szczepionki wirusowe chroniące przed zachorowaniem na odrę, porażenie dziecięce, różyczkę, b) zabite drobnoustroje, np. szczepionka chroniąca przed zachorowaniem na krztusiec, cholere, tyfus, c) odpowiednio spreparowane produkty metabolizmu drobnoustrojów, takie jak toksoid błoniczy lub tężcowy, tylko nieliczne okazały się w pełni skuteczne. Można tutaj wymienić szczepionkę chroniącą przed zachorowaniem na ospę naturalną, zawierającą żywy wirus krowianki, lub toksoid błoniczy zapobiegający dyfterytowi. Jednak większość spośród obecnie dostępnych szczepionek klasycznych pozwala tylko w ograniczonym stopniu uodparniać ludzi na określone choroby zakaźne, nie wzbudzając skutecznej odporności u wszystkich osobników szczepionych lub indukując tylko krótkotrwałą odporność poszczepienną, np. szczepionka choleryczna (*Vibrio cholerae*). Ponadto ciągle brak dobrych szczepionek, które mogłyby być użyte do masowego uodporniania ludzi na liczne choroby wywoływane przez bakterie (rzeżączka, meningokokowe zapalenie opon mózgowych, pneumokokowe zapalenie płuc, chlamydiozy, infekcje jelitowe), wirusy (grypa, AIDS), pasożyty zwierzęce (trypanosomioza, schistosomioza) lub grzyby chorobotwórcze. Dlatego obecnie próbuje się opracować szczepionki nowej generacji: szczepionki rekombinacyjne, konstruowane metodami inżynierii genetycznej, szczepionki będące syntetycznymi peptydami lub szczepionki idiotypowe.

IDIOTYPY I ANTYIDIOTYPY

Cząsteczki przeciwciał wykazują dualizm czynnościowy polegający na tym, iż z jednej strony są to białka mające struktury komplementarne do deter-

minantów antygenowych (epitopów), umożliwiające im swoiste wiązanie się z nimi. Z drugiej strony, jako cząsteczki białkowe o wysokiej masie (przynajmniej 140 kDa), są one same w sobie silnymi antygenami, które mogą być rozpoznawane przez swoiste w stosunku do nich przeciwciała. Dzięki przypadkowej, antygenowo niezależnej, reorganizacji złożonego układu genów dla syntezy immunoglobulin, zachodzącej podczas różnicowania się limfocytów B, receptory immunoglobulinowe pojedynczego limfocyta B oraz jego komórek potomnych (klonu komórkowego), a także produkowane przez takie komórki cząsteczki przeciwciał mają szczególne struktury, odmienne w różnych klonach komórkowych. Znakomita większość takich struktur zlokalizowana jest w tzw. regionach nadmienności tworzących miejsca wiązania determinantów antygenowych (paratopy) w cząsteczkach przeciwciał. Takie struktury, poza tym, że wyznaczają swoistość przeciwciał w ich reakcjach z antygenami, same są motywem antygenowym rozpoznawanym przez receptory immunoglobulinowe limfocytów B, które w odpowiednich warunkach produkują przeciwciała swoiście skierowane przeciwko takim strukturom. Struktury cząsteczek przeciwciał, determinujące ich właściwości antygenowe, noszą nazwę idiotopów, a ich zbiór stanowi wzór idiotypowy (Id) cząsteczek immunoglobulin. Przeciwciała komplementarne w stosunku do idiotypów noszą nazwę przeciwciał antyidiotypowych albo antyidiotopów (anty Id) (rys. 1).

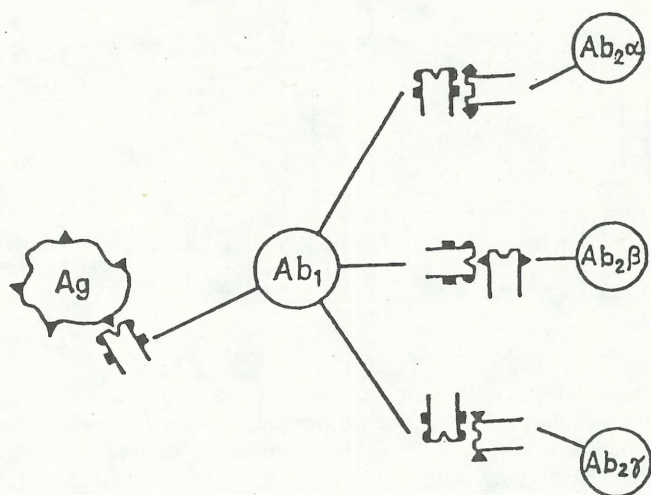


Rys. 1. Schemat cząsteczki immunoglobuliny

Na biologiczne znaczenie oddziaływań idiotyp — antyidiotyp po raz pierwszy zwrócił uwagę J e r n e (1973), przedstawiając hipotezę sieci idiotypowych oddziaływań międzykomórkowych (idiotypic network). Zgodnie z tą hipotezą, wnikać do organizmu antygen indukuje produkcję przeciwciał pierwszej generacji Ab_1 (Ab — antybody, czyli przeciwciała), mających idiotypy Id 1, identyczne w cząsteczkach monoklonalnych przeciwciał, ale różne w cząstecz-

kach immunoglobulin poliklonalnych, będących produktem różnych klonów komórek B. Idiotypy te są rozpoznawane przez limfocyty B, które podejmują produkcję przeciwciał antyidiotypowych (przeciwciała drugiej generacji) swoistych w stosunku do Id1. Z kolei idiotypy przeciwciał Ab_2 (Id_2) pobudzają produkcję przeciwciał anty-antyidiotypowych Ab_3 , które są już przeciwciałami 3 generacji.

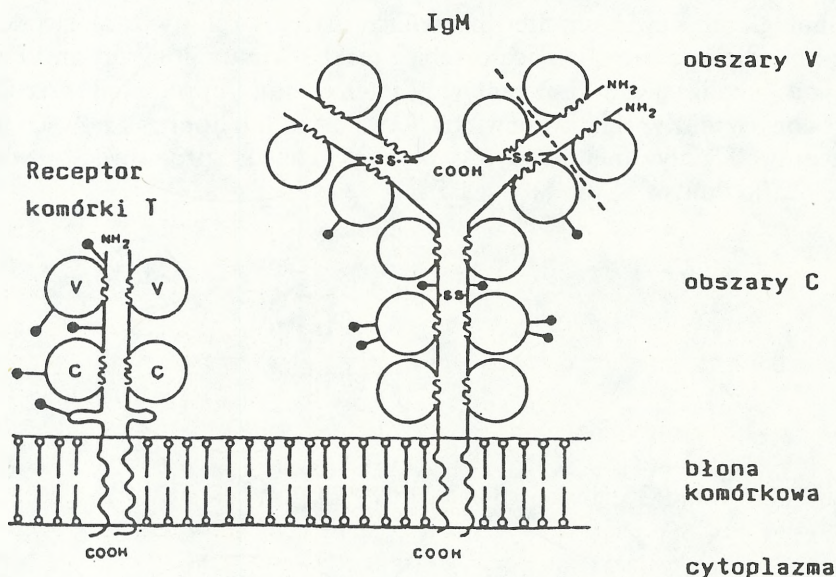
Powstające w organizmie idiotypy i swoiste w stosunku do nich anty-idiotypy wchodzą ze sobą w interakcje, albo na powierzchni komórek immunologicznie czynnych, albo w płynach ustrojowych, tworząc sieć idiotypowo-antyidiotypową regulującą przebieg reakcji immunologicznych. W zależności od lokalizacji Id oraz anty-Id, intensywności produkcji przeciwciał o określonych idiotypach, ich powinowactwa do Id lub dopływu nowych porcji antygeny, oddziaływania idiotyp-antyidiotyp będą promować produkcję przeciwciał o danym Id lub ją wygaszać.



Rys. 2. Kaskada idiotypowa. Epitop obcego antygeny ($\blacktriangle$) indukuje odpowiedź immunologiczną wyrażającą się produkcją przeciwciał Ab_1 . Przeciwciała Ab_1 wywołują odpowiedź anty-idiotypową, której skutkiem jest wytworzenie różnych przeciwciał Ab_2 : $Ab_2\alpha$ — rozpoznających idiotyp przeciwciała Ab_1 związany ze szkieletem ($\blacksquare$) i w związku z tym nie mających zdolności hamowania reakcji zachodzącej pomiędzy takim przeciwciałem a antygenem; $Ab_2\beta$ — odwzorowujących epitop obcego antygeny; $Ab_2\gamma$ — rozpoznających idiotyp przeciwciała Ab_1 związany z miejscem wiążącym antygen, mogących hamować reakcję takiego przeciwciała z antygenem ($\bullet$) [13]

Pewne przeciwciała antyidiotypowe Ab_2 hamują reakcje epitopów antygenowych z paratopami cząsteczek przeciwciał. Zależy to przede wszystkim od położenia idiotopu w cząsteczce przeciwciała. Jeśli obszar idiotopu nakłada się na obszar miejsca wiązania antygeny (paratopu) w cząsteczce immunoglobuliny (rys.2, $Ab_{2\gamma}$), przeciwciała antyidiotypowe będą hamować reakcję

takich przeciwciał ze swoistym antygenem. Natomiast związanie się antyidiotypowych przeciwciał ze strukturą idyotypową leżącą poza obszarem paratopu nie będzie kolidować z funkcją wiązania antygeny przez cząsteczkę immunoglobuliny (rys.2, $Ab_{2\alpha}$). Z kolei pewne przeciwciała Ab_2 (rys.2, Ab_β) będą odwzorowywać trójwymiarową strukturę epitopu antygeny, który indukował powstanie przeciwciał Ab_1 . Prezentują one wewnętrzny obraz determinantu antygenowego i z tego względu mogą być użyte jako szczepionki idyotypowe.



Rys. 3. Schemat przedstawiający strukturę receptora dla antygeny na komórce T oraz immunoglobulinowy receptor komórki B. V — obszary o zmiennej sekwencji aminokwasów; C — obszary o stałej sekwencji aminokwasów; —S—S— wiązania sulfhydrylowe międzyłańcuchowe; SS — wiązania sulfhydrylowe wewnątrzłańcuchowe; — miejsca glikozylacji [15]

Oddziaływania Id—anty-Id dotyczą nie tylko limfocytów B mających receptory immunoglobulinowe jako jednostki rozpoznające antygeny, ale regulują również reaktywność limfocytów T. Wynika to z tego, iż receptory dla antygeny obecne na limfocytach T, w pewnej części (właściwy receptor dla antygeny komórki T) wykazują strukturalne podobieństwo do immunoglobulinowego receptora limfocyty B (rys.3). Występowanie takiego podobieństwa świadczy o pokrewieństwie ewolucyjnym receptorów dla antygenów obecnych na komórkach T lub B oraz immunoglobulin, ze względu na co struktury te zostały włączone do nadrodziny immunoglobulin. Jakkolwiek trzeba podkreślić, iż synteza receptorów komórek T i komórek B odbywa się pod kontrolą całkowicie niezależnych układów genów. Receptory dla antygeny stwierdzone na komórkach T, podobnie jak powierzchniowe immunoglobuliny limfocy-

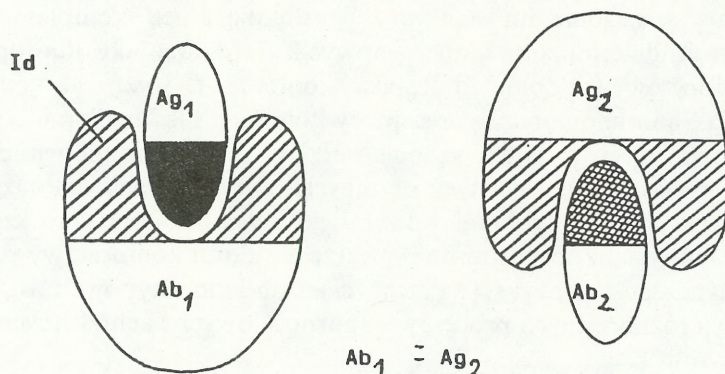
tów B, mają szczególne im struktury warunkujące ich komplementarność w stosunku do determinantów antygenowych, określane jako idiotypy receptorów limfocytów T. Zbiór idiotopów komórki T wyznacza jej idiotyp. Podobnie jak immunoglobuliny, receptory komórek T są białkami o wysokiej masie cząsteczkowej, a zatem są one same w sobie immunogenne i mogą indukować powstawanie swoistych przeciwciał antyidiotypowych nazywanych często przeciwciałami antyklonotypowymi, gdyż wchodzi one w reakcje z receptorami dla antygenów obecnymi na powierzchni klonu komórek wywodzących się z pojedynczego limfocyta T. Przeciwciała antyklonotypowe mogą regulować przebieg różnorodnych procesów odpornościowych zachodzących z udziałem limfocytów T.

SZCZEPIONKI IDIOTYPOWE

Odwzorowywanie determinantów antygenowych przez pewne przeciwciała antyidiotypowe Ab_2 (rys.2, $Ab2\beta$) wynika z faktu komplementarności epitopu antygenowego do paratopu przeciwciała Ab_1 z jednej strony oraz z dopasowania pewnych przeciwciał antyidiotypowych Ab_2 do paratopu immunoglobuliny Ab_1 . Zjawisko to nosi nazwę mimikry antygenowej. Po raz pierwszy zostało ono udokumentowane przez *Sege i Petersona*. Autorzy ci uzyskali przeciwciała antyidiotypowe przeciwko bydlęcym przeciwciałom skierowanym przeciwko insulinie, a następnie wykazali, że takie przeciwciała reagują z tkankowymi receptorami dla insuliny, pełniąc w rzeczywistości jej funkcję. Bezpośrednie dowody istnienia ścisłej analogii pomiędzy epitopem antygenowym i pewnymi przeciwciałami antyidiotypowymi Ab_2 uzyskano w pracach prowadzonych z użyciem peptydów syntetycznych. Wykazano, że pewne monoklonalne przeciwciała Ab_2 przeciwko przeciwciałom Ab_1 swoistym w stosunku do immunodominatu peptydu GAT (Glu Ala Tyr), w segmencie D łańcucha ciężkiego wykazują podobny do GAT epitop.

Ideę wykorzystania przeciwciał antyidiotypowych Ab odwzorowujących determinanty antygenowe jako szczepionek przedstawili *Nisonoff i Lamoyi*. Możliwość taka nabiera szczególnego znaczenia w przypadku opracowania szczepionek wzbudzających odporność na drobnoustroje nie dające się namnażać w warunkach *in vitro* (np. prątki trądu, krętki blade kiły), na antygeny toksyczne lub trudne do wyizolowania w czystej, a zarazem biologicznie aktywnej postaci. Wykorzystanie przeciwciał antyidiotypowych stwarza również teoretyczne podstawy wzbudzania przeciwciał o lepszych parametrach biologicznych niż właściwości przeciwciał indukowanych przez syntetyczne peptydy, które często nie odzwierciedlają trzeciorzędowej struktury natywnego antygenu drobnoustroju i nie wzbudzają pożądanej odporności.

Ochronne działanie szczepionek idiotypowych może polegać na pobudzaniu w organizmie produkcji przeciwciał neutralizujących czynniki infekcyjne lub szkodliwe produkty metabolizmu drobnoustrojów albo na aktywacji



Rys. 4. Schemat obrazujący zjawisko mimikry antygenowej. Obcy antygen Ag_1 , wnikający do organizmu pobudza produkcję przeciwciał Ab_1 o określonym idiotypie (Id). Przeciwciała takie, same stanowiąc antygen (Ag_2), indukują odpowiedź antyidiotypową, w wyniku której produkowane są przeciwciała antyidiotypowe Ab_2 . Przeciwciała takie mogą być skierowane przeciwko części wiążącej antygen w przeciwciele Ab_1 . Idiotyp takich przeciwciał naśladuje wówczas trójwymiarową strukturę determinantu antygenu Ag_1 , wzbudzającego odpowiedź. Wynika z tego, iż przeciwciało odwzorowujące strukturę antygenu, może zastępować go w stymulacji odporności humoralnej

limfocytów T odpornościowych, które przyspieszają eliminację drobnoustrojów w reakcjach odporności komórkowej. Możliwe jest również jednoczesne pobudzanie przeciwwakażnej odporności humoralnej i komórkowej przez przeciwciała antyidiotypowe.

W doświadczeniach prowadzonych na modelach zwierzęcych udało się przygotować szczepionki idiotypowe dla takich wirusów, jak hepatitis typu B (wirusowego zapalenia wątroby), herpes simplex (opryszczki), rabies (wściekliczny), poliomyelitis typu II (porażenia dziecięcego), reowirusów typu III (wirusowego zapalenia mózgu).

Wyselekcjonowane przeciwciała antyidiotypowe Ab_2 pobudzały produkcję przeciwciał swoiście reagujących z antygenami wymienionych wirusów u zwierząt, które nigdy przedtem nie były zakażane lub uodporniane takimi wirusami. Przykładowo opisano królicze przeciwciało Ab_2 , które nie tylko, że indukowało u myszy produkcję przeciwciał neutralizujących wirus hepatitis typu B i wchodziło w reakcję z przeciwciałami Ab_1 produkowanymi przez różne gatunki zwierząt w odpowiedzi na antygen powierzchniowy wirusa, ale wykazywało również działanie protekcyjne u szympanсів, zwierząt, które podobnie jak ludzie są naturalnie podatne na zakażenie wirusem hepatitis typu B. Natomiast właściwości protekcyjnych nie obserwowano u zwierząt otrzymujących antyidiotypowe przeciwciała Ab_2 , skierowane przeciwko przeciwciałom swoistym w stosunku do antygenów wirusa polio lub wirusa wściekliczny, jakkolwiek u takich zwierząt dochodziło do produkcji przeciwciał neutralizujących wymienione wirusy *in vitro*.

W świetle wykorzystania przeciwciał antyidiotypowych Ab_2 jako szczepionek interesujące okazało się pewne monoklonalne przeciwciało skierowane przeciwko idiotypom monoklonalnego przeciwciała swoistego w stosunku do hemaglutyniny reowirusów typu III. Hemaglutynina ta jest antygenem wirusa odpowiedzialnym za jego tropizm i wiązanie się do receptorów wrażliwych na działanie wirusa komórek. Ponadto hemaglutynina ta jest antygenem protekcyjnym, wzbudzającym u zakażonych wirusem osobników rozwój swoistej odporności adaptacyjnej, komórkowej i humoralnej. Wykazano istnienie pewnej homologii sekwencji aminokwasów określonego regionu hemaglutyniny reowirusów typu III i fragmentu omawianego przeciwciała antyidiotypowego Ab_2 . Przeciwciało to, w warunkach *in vitro*, wiąże się z receptorem komórkowym dla wirusa, hamując jego wiązanie się do wrażliwych komórek. W warunkach *in vivo* pobudza ono produkcję przeciwciał Ab_1 podobnych, reagujących z hemaglutyniną reowirusa i indukuje rozwój przeciwwirusowej odporności komórkowej u myszy.

Próby użycia szczepionek idiotypowych podejmuje się również w celu wzbudzania odporności humoralnej na zakażenia bakteriami, których zjadliwość zależy od powierzchniowych antygenów polisacharydowych, np. stanowiących materiał otoczek pneumokoków (*Streptococcus pneumoniae*) lub meningokoków (*Neisseria meningitidis*) czy antygenów pokrywowych pałeczek jelitowych. Odporność na zakażenia takimi bakteriami uzależniona jest od produkcji swoistych przeciwciał przeciwko polisacharydom. Jednak wyodrębnione polisacharydy bakteryjne są często słabymi induktorami odpowiedzi humoralnej. W wielu przypadkach są to antygeny grasiczniezależne, indukujące tylko słabą pamięć immunologiczną, której wytworzenie jest podstawowym celem szczepień profilaktycznych. Użycie przeciwciał antyidiotypowych Ab_2 , odwzorowujących przestrzenną strukturę determinantów antygenów polisacharydowych bakterii, pozwoliłoby wzbudzać silną odpowiedź humoralną grasiczozależną. Następowaloby w tym przypadku imitowanie polisacharydowego antygeny grasiczniezależnego przez przeciwciało antyidiotypowe Ab_2 będące białkiem, a więc antygenem grasiczozależnym. Postępowanie takie wydaje się o tyle uzasadnione, iż niemożliwe jest zastosowanie technik rekombinacyjnych w przygotowywaniu szczepionek polisacharydowych.

Jakkolwiek idea odwzorowywania determinantów antygenów polisacharydowych przez przeciwciała antyidiotypowe Ab_2 może wydać się zaskakująca, praktyka wykazała możliwość realizacji takiego zamysłu. Opisano przeciwciała antyidiotypowe Ab_2 , które indukują powstawanie przeciwciał Ab_1 -podobnych, swoistych w stosunku do polisacharydów powierzchniowych paciorkowców ropotwórczych (*Streptococcus pyogenes* grupy A). Otrzymano antyidiotypowe przeciwciała Ab_2 stymulujące produkcję przeciwpolisacharydowych przeciwciał bakteriologicznych dla dwoiniek zapalenia opon mózgowych (*N. meningitidis*). Z kolei antyidiotypowe przeciwciało przeciwko przeciwciału skierowanemu przeciwko polisacharydowi pokrywowemu pałeczek okrężnicy

(*Escherichia coli* K-13) chroniło myszy przed namnażaniem się w nich tych bakterii.

Użycie przeciwciał antyidiotypowych rozpatrywane jest również jako metoda wzbudzania odporności przeciwzakaźnej przeciwko bakteriom należącym do grupy wewnątrzkomórkowych patogenów (prątki gruźlicy, prątki trądu, pałeczki *Listeria* lub *Brucella*, *Chlamydia*). Przeciwciała skierowane przeciwko antygenom takich bakterii nie działają lub działają bardzo słabo protekcyjnie, gdyż nie mogą one uszkadzać bakterii rozwijających się wewnątrz komórek. W przypadku zakażeń takimi drobnoustrojami rolę ochronną pełnią mechanizmy odporności komórkowej. Ten rodzaj odporności zakaźnej jest skutecznie pobudzany raczej przez żywe niż przez zabite bakterie. Jednak stosowanie żywych, oczywiście niejadliwych (osłabionych, atenuowanych) drobnoustrojów, takich jak np. szczep BCG, wiąże się z pewnym ryzykiem rewersji szczepu atenuowanego do formy zjadliwej. Okazało się jednak, że antyklonotypowe przeciwciała skierowane przeciwko przeciwciałom pierwszej generacji, swoistym w stosunku do receptorów limfocytów T rozpoznających antygeny bakterii, mogą aktywować limfocyty T, stymulując rozwój komórkowej odporności protekcyjnej. W ten sposób udało się wzbudzić odporność myszy na zakażenie *Listeria monocytogenes*. Podobnie monoklonalne przeciwciało Ab2, skierowane przeciwko przeciwciału Ab1 reagującemu z antygenem białkowym prątków gruźlicy, stymulowało proliferację limfocytów T, a poliklonalne przeciwciało Ab2 przeciwko przeciwciałom o swoistości dla antygenów *Brucella abortus* (pałeczka zakaźnego ronienia bydła) wykazywało działanie protekcyjne u myszy.

Pobudzanie limfocytów T przez przeciwciała antyidiotypowe lub antyklonotypowe może odbywać się przynajmniej na dwóch drogach. Przeciwciała takie, podobnie jak antygeny białkowe, mogą podlegać przetwarzaniu (processing) i następnie być rozpoznawane przez receptory limfocytów T, łącznie z antygenami klasy II lub I układu MHC. W tym przypadku aktywacja limfocytów T przez przeciwciała antyidiotypowe Ab₂ podlegałaby restrakcji antygenów MHC. Stwierdzono to w przypadku wspomnianych już przeciwciał Ab2 o swoistości dla antygenów prątków gruźlicy lub reowirusów. Inna możliwość to aktywacja limfocytów T w wyniku krzyżowego wiązania receptorów tych komórek przez przeciwciała Ab₂. Ta droga aktywacji jest niezależna od ekspresji antygenów układu MHC i na tej drodze działają prawdopodobnie przeciwciała klonotypowe, np. opisane przeciwciała chroniące przed listeriozą.

Przeciwciała antyidiotypowe Ab₂ próbowano również użyć w celu wywołania odporności na pasożyty zwierzęce. Otrzymano przeciwciało Ab2 chroniące szczury przed rozwojem przywr *Schistosoma mansoni* oraz przeciwciała Ab2 wykazujące działanie protekcyjne u myszy zakażanych *Trypanosoma brucei rodesiens* (świdrowiec śpiączki afrykańskiej).

Dotychczasowe doświadczenia z przeciwciałami antyidiotypowymi Ab₂ wskazują, że tylko niektóre z nich pobudzają odporność protekcyjną, zwłaszcza

jeśli podawane są bez adiuwantów. Natomiast niektóre Ab₂ pobudzają mechanizmy supresyjne i hamują np. powstawanie przeciwciał pierwszej generacji. Takie przeciwciała mogą wręcz zwiększać podatność organizmu na zakażenie określonym drobnoustrojem. Stanowi to pewne ryzyko w zastosowaniu przeciwciał antyidiotypowych jako szczepionek i wskazuje na konieczność skrupulatnego sprawdzania ich właściwości przed ewentualnym ich wykorzystaniem. Przydatne w praktyce przeciwciała Ab₂ muszą być rozpoznawane przez limfocyty B i/lub T osobników o różnorodnym podłożu genetycznym, i to w sposób prowadzący do aktywacji limfocytów w pożądanym kierunku. Efekt działania przeciwciał antyidiotypowych Ab₂ zależy w istotnym stopniu od ich dawki oraz wieku biorcy takich przeciwciał. Na ogół przeciwciała antyidiotypowe są bardziej aktywne u młodych niż u starszych osobników, u których repertuar antygenowy limfocytów jest już ustalony. Ponadto, o ile niskie dawki Ab₂ działają raczej protekcyjnie, o tyle dawki wyższe często dają efekt supresyjny.

WIESŁAWA RUDNICKA, MAGDALENA CHMIELA

THE PERSPECTIVE OF USING IDIOTYPIC VACCINES FOR INFECTIOUS DISEASES

S u m m a r y

The concept that the immune response to an antigen can be regulated by a series of idio-anti-idiotypic reactions (idiotypic network) was proposed by Jerne in 1974. Since then a great progress in the understanding of the idio-anti-idiotypic nature and genetics has been made. It has been also found that, because of complementarity between the antigen (antigenic determinant) and the antibody (paratop), some anti-idiotypic antibodies represent the internal image of the antigen. Such anti-idiotypic antibodies can mimic the antigenic determinant and trigger the host's immune response into producing antibodies by injecting anti-idiotypic antibodies alone. If the antigen represents an infectious agent anti-idiotypic antibodies may induce immunity in a host who has never been exposed to the infectious agent. Experimental idiotypic vaccines produced till now are presented. Advantages and disadvantages of anti-idiotypic vaccines are discussed.

LITERATURA

1. Beauclair K. D., Khansari D. N. — *Protection of mice against Brucella abortus by immunization with polyclonal anti-idiotypic antibodies*. Immunobiol. 180: 208–220, 1990.
2. Bhogal B. S., Nollstadt K. H., Karkhanis Y. D., Schmatz D. M., Jacobson E. B. — *Anti-idiotypic antibody with potential use as an Eimeria tenella sporozoite antigen surrogate for vaccination of chickens against coccidiosis*. Infect. Immun. 56: 1113–1119, 1988.
3. Binz H., Frischknecht H., Shen F., Wigzell H. — *Idiotypic determinants on T cell subpopulations*. J. Exp. Med. 149: 910–922, 1979.
4. Caccia N., Mak T. W. — *T cell receptors*. [W] *T cells* (red. Feldmann M., Lamb J.) Wiley Intersci. Publ., New York, 39–73, 1989.

5. Cerny J., Smith J.S., Webb C., Tucker P.W. — *Properties of anti-idiotypic T cell lines propagated with syngeneic B lymphocytes*. J. Immunol. 141: 3718–3725, 1988.
6. Chmiela M., Rudnicka W. — *Induction of acquired resistance to Listeria monocytogenes infection by administration of antilisterial immunoglobulins*. Spr. Meet. Brit. Soc. Immunol. Londyn, 1.13, 1991.
7. Eichmann K. — *Idiotypic suppression. Influence of dose and of the effector functions of anti-idiotypic antibody on the production of an idiotypic network*. Eur. J. Immunol. 4: 296–301, 1974.
8. Eichmann K., Emrich F., Kaufmann S.H.E. — *Idiotypic vaccination: consideration towards a practical application*. CRC Press, 1987.
9. Fey K., Simon M.M., Melchers I., Eichmann K. — *Quantitative estimates of diversity, degeneracy and connectivity in an idiotypic network among T cells*. [W] *The biology of idiotypes*. (red. Green M.I., Nisonoff A.), Plenum Press, New York, 261–277, 1984.
10. Gałązka A. — *Kierunki badań nad szczepionkami bakteryjnymi*. [W] *Szczepienia ochronne* (red. Dębiec B., Magdzik W.), PZWL, Warszawa, 39–55, 1991.
11. Gorczynsky R.M. — *Effect of neonatal injection with antibodies to Leishmania mexicana on its growth in adult infected mice*. Infect. Immun. 56: 1376–1381, 1988.
12. Greenspan N.S., Monafó W.J., Davide J.M. — *Interaction of IgG3 anti-streptococcal group A carbohydrate (GAC) antibody with streptococcal group A vaccine: enhancing and inhibiting effects of anti-GAC, anti-isotypic, and anti-idiotypic antibodies*. J. Immunol. 138: 285–292, 1987.
13. Hiernaux J.R. — *Idiotypic vaccines and infectious diseases*. Infect. Immun. 56: 1407–1413, 1988.
14. Julius M.H., Cosenza M., Augustin A.A. — *Evidence for endogenous production of T cell receptors bearing idiotypic determinants*. Eur. J. Immunol. 8: 484–491, 1978.
15. Kabat E.A. — *Idiotypic determinants, minigenes and the antibody combining site*. [W] *The biology of idiotypes* (red. Green M.I., Nisonoff A.), Plenum Press, New York, 3–17, 1984.
16. Kańtoch M. — *Kierunki badań nad szczepionkami wirusowymi*. [W] *Szczepienia ochronne* (red. Dębiec B., Magdzik W.), PZWL, Warszawa, 56–63, 1991.
17. Kato T., Takazoe I., Okuda K. — *Protection of mice against the lethal toxicity of a lipopolysaccharide (LPS) by immunization with anti-idiotypic antibody to a monoclonal antibody to lipid A from Eikenella corrodens LPS*. Infect. Immun. 58: 416–420, 1990.
18. Krzymański M. — *Znaczenie interakcji między idiotypem i antyidiotypem dla regulacji odpowiedzi immunologicznej*. Immunol. Pol. 8: 3–13, 1983.
19. Poljak R.J. — *Idiotypic markers and the three-dimensional structure of immunoglobulins*. [W] *The biology of idiotypes* (red. Green M.I., Nisonoff A.), Plenum Press, New York, 131–139, 1984.
20. Roitt I. — *Essential immunology* — Blackwell Sci. Publ. 7 wyd. Oxford, rozdz.3, 31–54, 1988.
21. Sachs D.H., El-Gamil M., Miller G. — *Genetic control of the immune response to staphylococcal nuclease. Effects of in vivo administration of anti-idiotypic antibodies*. Eur. J. Immunol. 11: 509–516, 1981.
22. Velge-Roussel F., Verwaerde C., Grzych J.M., Auriault A., Capron A. — *Protective effects of anti-anti-idiotypic IgE antibodies obtained from an IgE monoclonal antibody specific for a 26-kilodalton Schistosoma mansoni antigen*. J. Immunobiol. 142: 2527–2532, 1989.
23. Zembala M. — *Immunoregulacja*. [W] *Immunologia* (red. Mackiewicz S.), PZWL, Warszawa, 171–191, 1986.