

MOLEKULÁRNĚ BIOLOGICKÁ PODSTATA KOMBINOVANÝCH (T+B) PRIMÁRNÍCH IMUNODEFICITŮ

LITZMAN J., LOKAJ J.

MOLECULAR BASIS OF COMBINED (T+B) PRIMARY IMMUNE DEFICIENCIES

Vrozené poruchy imunitního systému jsou často příčinou nedostatečné imunitní odpovědi, která se projevuje především výrazně sníženou odolností vůči infekčním agens, ale též častějším výskytem maligních, autoimunitních a alergických procesů. Klasifikace, respektive nomenklatura těchto poruch se snaží vycházet ze stále lepšího poznání a lokalizace defektu.

Letos publikované memorandum skupiny WHO pro imunodeficiency rozděluje primární imunodeficiency na kombinované, převážně protilátkové, převážně T-lymfocytární, dále další dobře definované defekty komplementu, fagocytů a vyjmenovává též řadu kongenitálních a dědičných stavů, u nichž byl imunodeficit popsán (Rosen a spol., 1997).

Skupina kombinovaných imunodeficitů je charakterizována poruchou lymfocytů T i B. Klinicky nejtěžší formy (spolu s některými jednotkami nyní řazenými do skupiny převážně T-lymfocytárních poruch — defekty tvorby cytokinů a některých povrchových antigenů T-lymfocytů) konstituují syndrom těžkého kombinovaného imunodeficitu — SCID (z anglického Severe Combined Immunodeficiency). Klinická manifestace u takto postižených dětí nastupuje velmi časně po narození. Novorozenci a kojenci neprosplívají, oploštěná růstová křivka může být prvním varovným signálem již před objevením se infekcí. Těžce a s komplikacemi probíhají infekční procesy postihující zejména dýchací a zažívací trakt a kůži. Infekce jsou způsobeny jak obligátními tak i fakultatívními patogeny bakteriálními, mykotickými, parazitárními i virovými. Konvenční, byť cílená, antimikrobiální terapie bývá neúspěšná. V některých případech se v důsledku tzv. maternofetálního engraftmentu (tj. přechodu mateřských lymfocytů T do plodu během fetálního vývoje) rozvíjí reakce štěpu proti hostiteli projevující se kožním exantémem, hepatopatií a enteropatií. Tato reakce je na rozdíl od reakce štěpu proti hostiteli způsobené transfúzí imunokompetentních buněk terapeuticky zvládnutelná.

Mezi typické laboratorní příznaky SCID patří (s výjimkou Omennova syndromu) velmi často lymfopenie týkající se zejmé-

na snížení počtu T-lymfocytů, zatímco B-lymfocyty mohou být u některých forem SCID (např. u X-vázaného SCID) přítomny. Nejspecifičtějším vyšetřením je průkaz poruchy aktivační schopnosti T-lymfocytů po stimulaci mitogeny. Hladiny imunoglobulinů jsou většinou sniženy, pokud jsou v některých případech hladiny jednotlivých izotypů normální. Lze prokázat poruchu odpovědi na specifické antigeny. Poměrně často lze v séru pacientů prokázat přítomnost paraproteinu.

SCID nepatří mezi časté choroby, udává se výskyt 1:50 000—75 000 novorozenců, čemuž zřejmě odpovídá výskyt tohoto syndromu i v České republice zjištěný v posledních letech (Bartůňková a spol., 1996). Je mimořádně důležité tyto syndromy objevit co nejdříve, neboť ve valné většině případů pouze včas provedená transplantace kostní dřeně dává pacientovi naději na přežití.

Těžké kombinované imunodeficiency jsou velmi zajímavou oblastí imunologie nejen z hlediska medicínského, učí nás též chápat funkci postižených molekul v lidském imunitním systému. Je totiž známo, že klinická nebo laboratorní manifestace příslušného SCID syndromu se může výrazně lišit od adekvátních experimentálních modelů geneticky manipulovaných zvířat. Typickým příkladem je například deficit společného γ_c řetězce cytokinových receptorů, jež u lidí způsobuje X-vázaný SCID. Pro lidský X-vázaný SCID je charakteristická přítomnost B-lymfocytů, zatímco u γ_c knock-out myši je porušen i vývoj B-lymfocytů, na druhé straně jsou, na rozdíl od lidí, částečně zachovány T-lymfocyty (Kokron a spol., 1997). Nepřítomnost B-lymfocytů u γ_c knock-out myši je vysvětlována větším významem IL-7 (součástí jehož receptoru je také γ_c řetězec) pro vývoj B-lymfocytů u myši.

Jednotlivé typy (těžkých) kombinovaných deficitů je možno dělit podle různých hledisek, nejnovější klasifikace využívá především poznatků z patogeneze jednotlivých typů deficitů a dělí je podle typů známých defektů na molekulárně biologické úrovně (Rosen a spol., 1997), z čehož vycházíme i v tomto článku. V následujícím přehledu budou choroby rozděleny podle morfologické nebo funkční lokalizace známých defektů v buňkách imunitního systému.

Defekty povrchových molekul

Nejděle známým příkladem této skupiny onemocnění je porucha exprese HLA-II molekul (syndrom holých lymfocytů — bare

Ústav klinické imunologie a alergologie lékařské fakulty Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice u svaté Anny v Brně

The Institute of Clinical Immunology and Allergology, Medical Faculty, Masaryk University, Faculty Hospital St. Anna, Brno

Address for correspondence: J. Litzman, MD, PhD, Ústav klinické imunologie a alergologie LFMU, Pekařská 53, 656 91 Brno, Česká republika. Phone: +420.5.4318 3128, Fax: +420.5.4318.2100, Internet: Jlitzman@med.muni.cz

lymphocyte syndrome). Pacienti trpí častými a komplikovanými, zejména respiračními, infekcemi způsobenými nejčastěji bakteriálními patogeny. Objevují se i invazivní mykotické infekce, chronické virové infekce, pneumocystové pneumonie. Nemocní trpí chronickými průjmy, velmi časté je postižení jater, různé cytopenie bývají obvykle autoimunitního původu. Poměrně časté neurologické příznaky bývají připisovány infekci CNS. Klinická symptomatologie postižených pacientů je většinou relativně mírnější než u běžných SCID, byly popsány případy přežití bez provedené transplantace kostní dřeně až do puberty (Elhasid a Etzioni, 1996; Griscelli a spol., 1993).

Příčinou poruchy exprese HLA-II antigenů nejsou mutace genů pro HLA-II ale porucha regulace tvorby HLA-II antigenů na úrovni transkripce. Promotorová oblast pro HLA-II antigeny obsahuje mimo jiné 3 důležité oblasti (X, X2, Y), na něž musí být před iniciací transkripce navázány regulační proteiny (faktor RFX na oblast X, X2-BP na oblast X2 a NF-Y na oblast Y). Mechanismus poruchy tvorby HLA-II antigenů byl zatím vysvětlen jen u části pacientů. U jedné skupiny (tzv. komplementární skupina C) je defektní tvorba RF-X faktoru, zatímco u tzv. komplementární skupiny A je tvorba RF-X normální, je však porušena tvorba dalšího regulačního proteinu (proteinů) — CII-TA (Class II transactivator), který se nějakým způsobem podílí na vazbě RF-X na X-oblast (Elhasid a Etzioni, 1996; Griscelli a spol., 1993; Mach a spol., 1994). U dalších skupin pacientů (komplementární skupina B, D a snad i další) nebyl zatím mechanismus poruchy tvorby HLA-II objasněn.

Do diagnostické skupiny „bare lymphocyte syndrome“ bývá někdy řazena i porucha exprese HLA antigenů I. třídy. Klinická manifestace u takto postižených nemocných je většinou mírnější než u poruchy HLA-II antigenů, někdy šlo dokonce o náhodný záchyt u dospělého jedince trpícího pouze respiračními infekcemi (Maeda a spol., 1985). Molekulárně biologická podstata byla zatím vyřešena pouze u jedné rodiny, u postižených členů byla prokázána mutace genu TAP2 — jednoho z přenašečů antigenních peptidů vytvořených předchozí degradací proteinových řetězců v proteazomech na molekuly HLA-I v endoplazmatickém retikulu (Donato a spol., 1995; de la Salle, 1994).

Vzájemná komunikace mezi buňkami imunitního systému, která je podmínkou optimální imunitní odpovědi, je zprostředkována kromě uvedených histokompatibilních znaků i dalšími povrchovými molekulami. Významná je interakce CD40-CD40L. Povrchová molekula CD40L (CD40 ligand) je exprimována na aktivovaných T-lymfocytech, zatímco CD40 se nachází na B-lymfocytech, endoteliích, makrofázích a dendritických buňkách. Defekt CD40L je příčinou X-vázaného hyper-IgM syndromu. Klinicky nejdůležitější jsou následky poruchy interakce CD40-CD40L na B-lymfocytech, kdy vážné aktivace a proliferace B-lymfocytů a zejména izotypový přesmyk B-lymfocytů z tvorby IgM na další izotypy. Laboratorně je tento imunodeficit charakterizován normálními nebo zvýšenými hladinami IgM (a někdy i IgD), zatímco hladiny ostatních izotypů jsou výrazně sníženy. Kromě příznaků protilátkového imunodeficitu (časté a závažné respirační infekce) se u pacientů setkáváme i s typickými příznaky T-buněčného imunodeficitu, nejčastěji s pneumocystovými pneumoniemi (Callard a spol., 1993; Stout a Suttles, 1996).

Poruchy jiných povrchových molekul byly zatím popsány zřídka. Nejčastěji šlo o nemocné se defektem gama a epsilon řetězců

CD3 molekuly. Klinická manifestace je velmi variabilní oscilující mezi typickým SCID a téměř asymptomatickými nosiči, tato variabilita se objevuje i v rámci jednotlivých postižených rodin. Laboratorně bylo možno prokázat téměř normální počty CD3+ lymfocytů pouze se sníženou expresí molekuly CD3. (Arnaiz-Vilena a spol., 1992). Zatím byl popsán jeden případ SCID u něhož nebyla na povrchu T-lymfocytů prokazatelná molekula CD7 (Rosen a spol., 1997) a jeden případ defektu tvorby CD45 (Cale et al., 1997).

Poruchy tvorby cytokinů s cytokinových receptorů

Nejnámňejším a nejdůležitějším příkladem této skupiny onemocnění je X-vázaný SCID. Tato forma je zodpovědná asi za 1/3 všech případů SCID. Molekulárně biologickou podstatou je porucha tvorby společného γ_c řetězce receptorů pro IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, a IL-15 (a zřejmě i dalších cytokinových receptorů) mající za následek poruchu převodu aktivačních signálů dovnitř buňky. Následkem je typický SCID s nepřítomností T-lymfocytů a NK-buněk, B-lymfocyty jsou však přítomny (Farner a spol., 1995).

Poruchy tvorby cytokinů jsou poměrně řídké a byly nyní zařazeny do skupiny imunodeficitů s převahou poruchy T-lymfocytů. V literatuře jsou uváděny případy SCID s poruchou tvorby IL-2 (Rosen a spol., 1997). Nověji byly popsány poruchy tvorby řady cytokinů (IL-2, IL-3, IL-4, a IL-5 u jednoho pacienta (Castigli a spol., 1993) a IL-2, IFN γ , TNF- α , a IL-4 u dvou sourozenců (Feske a spol., 1996), v obou případech byla prokázána porucha vazby regulačního proteinu NF-AT (nuclear factor of activated T cells) na promotor genu pro IL-2. U jednoho nemocného byla zjištěna porucha odpovědi na IL-1 avšak bez blíže zjištěného mechanismu (Chu a spol., 1984).

Poruchy intracelulárního převodu diferenciačních a aktivačních signálů

Fenotypicky zcela stejná jako defekt γ_c řetězce (B-positivní SCID) je porucha tvorby JAK-3 kinázy (Russell a spol., 1995; Macchi a spol., 1995). Jde o tyrozinkinázu asociovanou s γ_c řetězcem cytokinových receptorů, která po své fosforylaci dále aktivuje cestu SHC-Grb2-Sos-Ras-Raf1-MAPK s následnou expresí časných aktivačních genů c-fos, c-jun. Druhou cestou přenosu signálu z JAK-3 je aktivace STAT3 a STAT5, které po své fosforylaci a dimerizaci přestupují do jádra s následnou aktivací transkripce. Kromě toho JAK-3 ovlivňuje fosforylaci substrátů inzulinových receptorů (IRS 1 a 2), které jsou nutné k přenosu řady cytokinových signálů zvnějšku buněk (Notarangelo a spol., 1996).

Další důležitou kinázou, jejíž defekt je příčinou vzniku SCID, je ZAP-70 (Elder a spol., 1994; Chan a spol., 1994). Tato tyrozinkináza je asociována s zeta řetězcem TCR komplexu. Po své aktivaci Lck kinázou se ZAP-70 váže na fosforylovaný zeta řetězec TCR komplexu, je následně fosforylována, což dále vede k aktivaci T-lymfocytů zejména cestou aktivace fosfolipázy C γ 1. Laboratorně lze u nemocných nalézt normální počty CD4+ lymfocytů, které jsou ale defektní po stimulaci mitogeny, v krvi však nelze prokázat přítomnost CD8+ lymfocytů (Roifman, 1994). Protože v kůře thymu lze prokázat CD4+CD8+ lymfocyty, se předpokládá, že ZAP-70 hraje důležitou roli v pozitivní selekci CD8+ lymfocytů (Hivroz a Fisher, 1994).

Poruchy rekombinace imunoglobulinových genů

Schwarz a spol. (1996) prokázali u 6 ze 14 testovaných pacientů s B-negativním SCID mutace na genech RAG-1 nebo RAG-2. Jde o geny, jejichž produkty — endonukleázy jsou zapojeny do rekombinace V(D)J genů lymfoidních buněk.

Poruchy metabolismu purinů

Mezi kombinované imunodeficiency způsobené definovanou biochemickou vadou patří deficit adenozyndeaminázy (ADA) a purinnukleozidfosforylázy (PNP). V obou případech se v buňkách hromadí toxické produkty metabolismu purinů.

Klinicky závažnější je deficit adenozyndeaminázy projevující se typickými příznaky SCID, kromě toho nemocní trpí různými neurologickými poruchami a poruchou vývoje kostí a chrupavek. Laboratorně se syndrom projevuje velmi nízkými počty T- a B-lymfocytů spolu s velmi slabou proliferativní odpovědí na běžné T-lymfocytární mitogeny (Hirschhorn, 1993 a). Adenozyndeamináza katalyzuje přeměnu adenozyinu na inozin a deoxyadenozyin na deoxyinozin, oba výsledné metabolity jsou dále přeměňovány na kyselinu močovou. Akumulace deoxyadenozyinu vede ke vzniku chromozomálních zlomů a k inhibici S-adenozinhomocysteinhydrolázy, což vede k poruše metylačních reakcí v buňkách. Kromě toho hromadění deoxy-ATP způsobuje inhibici ribonukleotidreduktázy s inhibicí syntézy DNA. Uvažuje se i o vlivu vysoké hladiny adenozyinu na adenozyinové receptory (Hirschhorn, 1993 b). Deficit adenozyndeaminázy se může vyskytovat i v mírnějších formách u nemocných s částečně zachovanou aktivitou ADA, u několika pacientů byl deficit ADA diagnostikován až v dospělosti (Shovlin a spol., 1993).

Defekt purinnukleozidfosforylázy se projevuje relativně mírnými příznaky, kromě náchylnosti k infekcím však nemocní trpí často autoimunitními příznaky, zejména autoimunitní anémií a variabilními neurologickými symptomy. Laboratorně je možno nalézt snížené počty T-lymfocytů s poruchou odpovědi na běžné mitogeny, počty B-lymfocytů bývají normální, stejně jako hladiny sérových imunoglobulinů, která ale mají tendenci k postupnému poklesu. V případě defektu PNP se za nejdůležitější mechanismus vzniku imunodeficiency považuje zvýšení hladiny deoxy-GTP, jež inhibuje ribonukleotidreduktázu, čímž se blokuje syntéza DNA. Uplatňují se i nízké hladiny GTP mající za následek poruchu energetického metabolismu buňky a poruchu aktivace G-proteinů (Markert, 1993).

Omennův syndrom

Poměrně samostatnou jednotkou je Omennův syndrom. Kromě typické náchylnosti k těžkým infekcím trpí pacienti těžkou exfoliativní erythrodermií, hepatosplenomegalií a lymfadenopatií, těžké bývají průjmy. Při bioptickém vyšetření lze nalézt lymfocytární infiltraci kůže, střeva, jater a sleziny, naproti tomu v uzlinách a thymu nacházíme výraznou lymfocytární depleci (Fischer, 1993), struktura uzlin je setřelá bez přítomnosti folikulů (Martin a spol., 1995). Laboratorně lze nalézt leukocytózu s výraznou eozinofilií. Na rozdíl od jiných forem SCID nacházíme v periferní krvi lymfocytózu, hladiny jednotlivých izotypů jsou variabilní, vždy je však přítomna hypergamaglobulinémie IgE. Při podrobně-

ším vyšetření T-lymfocytů je možno nalézt poruchu odpovědi na běžné mitogeny (Businco a spol., 1987). Důležitým laboratorním znakem je výrazný stupeň aktivovanosti CD4+ lymfocytů, většina z nich nese na povrchu antigen CD45RO, byla prokázána oligoklonalita těchto buněk. Produkce cytokinů těmito lymfocyty je TH2 typu s produkcí IL-4, IL-5 a IL-10 (Schandené a spol., 1993). Etiologie Omennova syndromu známa není, přes podobnost s reakcí štěpu proti hostiteli (GVHD) není příčinou vzniku tohoto syndromu těžký maternofetální engraftment (Businco a spol., 1987; Fischer, 1993).

Kromě uvedených typů kombinovaných imunodeficiency byly u lidí popsány i další jednotlivé případy s objasněnou patogenezi: např. porucha aktivace T-lymfocytů asociovaná s extenzivní apoptózou (Pignata a spol., 1997).

Neobjasněna zůstává etiopatogeneze některých dalších popsaných klinických jednotek s příznaky SCID — například imunodeficiency s trpasličtím s krátkými končetinami (short limb dwarfism) a dysplázií vlasů a chrupavek (cartilage-hair dysplasia), retikulární dysgeneze a řada dalších jednotlivých případů SCID. Lze však předpokládat, že se v nejbližší době dočkáme jak objasnění etiopatogeneze těchto klinicky definovaných jednotek, tak vydělení dalších molekulárně definovaných podjednotek v rámci celé skupiny kombinovaných imunodeficiency. Poznatky o etiopatogenezi závažných primárních imunodeficiency nepochybně přispějí i k objasnění fyziologických mechanismů imunitní odpovědi.

Literatura

- Alarcon B., Regueiro J.R., Arnaiz-Villena A., Terhorst C.:** Familiar defect in the surface expression of the T-cell receptor-CD3 complex. *New Engl. J. Med.*, 31119, 1988, s. 1203—1208.
- Arnaiz-Villena A., Timón M., Rodríguez-Gallego C. a spol.:** Human T-cell activation deficiencies. *Immunol Today*, 13, 1992, s. 259—265.
- Bartůňková J., Litzman J., Thon V., Šedivá A.:** Těžké kombinované defekty imunity: Existují tyto choroby v České republice? *Čs. Pediat.*, 51, 1996, s. 604—607.
- Businco L., Di Fazio A., Ziruolo M.G. a spol.:** Clinical and immunological findings in four infants with Omenn's syndrome: A form of severe combined immunodeficiency with phenotypically normal T cells, elevated IgE, and eosinophilia. *Clin. Immunol. Immunopathol.*, 44, 1987, s. 123—133.
- Cale C., Klein N.J., Novelli V., Veys P., Jones A.M., Morgan G.:** Severe combined immunodeficiency with abnormalities in expression of the common leucocyte antigen, CD45. *Arch. Dis. Child*, 76, 1977, s. 163—164.
- Callard R.E., Armitage R.J., Fanslow W.C., Spriggs M.K.:** CD40 ligand and its role in X-linked hyper-IgM syndrome. *Immunol Today*, 14, 1993, s. 559—664.
- Castigli E., Pahwa R., Good R.A., Geha R.S., Chatila T.A.:** Molecular basis of a multiple lymphokine deficiency in a patient with severe combined immunodeficiency. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 90, 1993, s. 4728—4732.
- de la Salle H., Hanau D., Fricker D. a spol.:** Homozygous human TAP peptide transporter mutation in HLA class I deficiency. *Science*, 265, 1994, s. 237—241.
- Donato L., de la Salle H., Hanau D. a spol.:** Association of HLA class I antigen deficiency related to a TAP2 gene mutation with familiar bronchiectasis. *J. Pediat.*, 127, 1995, s. 895—900.

- Elder M.E., Lin D., Clever J. a spol.:** Human severe combined immunodeficiency due to a defect in ZAP-70, a T cell tyrosine kinase. *Science*, 264, 1994, s. 1596–1599.
- Elhasid R., Etzioni A.:** Major histocompatibility complex Class II deficiency: A clinical review. *Blood Rev.*, 10, 1996, s. 242–248.
- Farner N.L., Voss S.D., Sondel P.M.:** X-linked severe combined immunodeficiency disease and the gc receptor component: Prospects for molecular diagnosis. *Clin. Diag. Lab. Immunol.*, 2, 1995, s. 518–523.
- Feske S., Müller J.M., Graf D. a spol.:** Severe combined immunodeficiency due to defective binding of the nuclear factor of activated T cells in T lymphocytes of two male siblings. *Europ. J. Immunol.*, 26, 1996, s. 2119–2126.
- Fischer A.:** Severe combined Immunodeficiencies. S. 127–139. In: Rosen F.S., Seligman M. (Eds.): *Immunodeficiencies*. Switzerland, Harwood Academic Publishers 1993.
- Griscelli C., Lisowska-Grospierre B., Mach B.:** Combined immunodeficiency with defective expression in MHC class II genes. S. 141–154. In: Rosen F.S., Seligman M. (Eds.): *Immunodeficiencies*. Switzerland, Harwood Academic Publishers 1993.
- Hirschhorn R.:** Adenosine deaminase deficiency. S. 177–195. In: Rosen F.S., Seligman M. (Eds.): *Immunodeficiencies*. Switzerland, Harwood Academic Publishers 1993 a.
- Hirschhorn R.:** Overview of biochemical abnormalities and molecular genetics of adenosine deaminase deficiency. *Pediat. Res.*, 33, 1993, Suppl., s. S35–S41.
- Hivroz C., Fischer A.:** Multiple roles for ZAP-70. *Curr. Biol.*, 4, 1994, s. 731–733.
- Chan A.C., Kadlecěk T.A., Elder M.E. a spol.:** Zap-70 deficiency in an autosomal recessive form of severe combined immunodeficiency. *Science*, 264, 1994, s. 1599–1601.
- Chu E.T., Rosenwasser J.L., Dinarello C.A., Rosen F.S., Geha R.S.:** Immunodeficiency with defective T-cell response to interleukin 1. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 81, 1984, s. 4945–4949.
- Kokron C.M., Bonilla F.A., Oettgen H.C., Ramesh N., Geha R.S., Pandolfi F.:** Searching for genes involved in the pathogenesis of primary immunodeficiency diseases: Lessons from mouse knockouts. *J. Clin. Immunol.*, 17, 1997, s. 109–126.
- Macchi P., Villa A., Giliiani S. a spol.:** Mutations of Jak-3 gene in patients with autosomal severe combined immune deficiency (SCID). *Nature*, 377, 1995, s. 65–68.
- Maeda H., Hirata R., Chen R.F., Suzaki H., Kudoh S., Tohyama H.:** Defective expression of HLA class I antigens: A case of bare lymphocyte without immunodeficiency. *Immunogenetics*, 21, 1985, s. 549–558.
- Mach B., Steimle V., Reith W.:** MHC class II-deficient combined immunodeficiency: A disease of gene regulation. *Immunol. Rev.*, 138, 1994, s. 207–221.
- Markert M.L.: Purine nucleoside phosphorylase deficiency. S. 197–224. In: Rosen F.S., Seligman M. (Eds.): *Immunodeficiencies*. Switzerland, Harwood Academic Publishers 1993.
- Martin J.V., Willoughby P.B., Giusti V., Price G., Cerezo L.:** The lymph node pathology of Omenn's syndrome. *Amer. J. Surg. Pathol.*, 19, 1995, s. 1082–1087.
- Notarangelo L.D., Villa A., Candotti F. a spol.:** Severe combined immune deficiency due to defects of the JAK3 tyrosine kinase. S. 61–68. In: Fasth A., Björkander J. (Eds.): *Progress in Immunodeficiency VI*. Amsterdam, Elsevier 1996.
- Pignata C., Fiore M., Scotese I. a spol.:** Combined immunodeficiency phenotype associated with inappropriate spontaneous and activation-induced apoptosis. *Clin. Exp. Immunol.*, 108, 1997, s. 484–489.
- Roifman C.M.:** Selection transduction defect (STD) due to ZAP-70 kinase deficiency. *Immunodeficiency*, 5, 1995, s. 193–211.
- Rosen F.S., Wedgwood R.J.P., Eibl M. a spol.:** Primary immunodeficiency diseases. Report of a WHO Scientific Group. *Clin. Exp. Immunol.*, 109, 1997, Suppl. 1, s. 1–28.
- Russell S.M., Tayebi N., Nakajima H. a spol.:** Mutation of Jak3 in a patient with SCID: Essential role of Jak3 in lymphoid development. *Science*, 270, 1995, s. 797–800.
- Shovlin C.L., Hughes J.M.B., Simmonds H.A. a spol.:** Adult presentation of adenosine deaminase deficiency. *Lancet*, 341, 1993, s. 1471.
- Schandené L., Ferster A., Mascart-Lemone F. a spol.:** T helper type 2-like cells and therapeutic effects of interferon ??? in combined immunodeficiency with hypereosinophilia (Omenn's syndrome). *Europ. J. Immunol.*, 23, 1993, s. 56–60.
- Schwarz K., Gauss G.H., Ludwig L. a spol.:** RAG mutations in human B-cell negative SCID. *Science*, 274, 1996, s. 97–99.
- Stout R.D., Suttles J.:** The many roles of CD40 in cell-mediated inflammatory responses. *Immunol. Today*, 17, 1996, s. 487–491.

Do redakcie došlo 22.5.1998.