

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего
профессионального образования Красноярский государственный медицинский
университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого Министерства
здравоохранения Российской Федерации

Кафедра онкологии и лучевой терапии с курсом ПО

РЕФЕРАТ

Тема: Иммуноterapia онкологических заболеваний

 *доц. Гаврилюк Д.В.*
17.01.2019

Выполнил:
Ординатор кафедры
Онкологии и лучевой терапии с курсом ПО
Иманзаде И. А.
Проверил: к.м.н., доцент Гаврилюк Д.В.

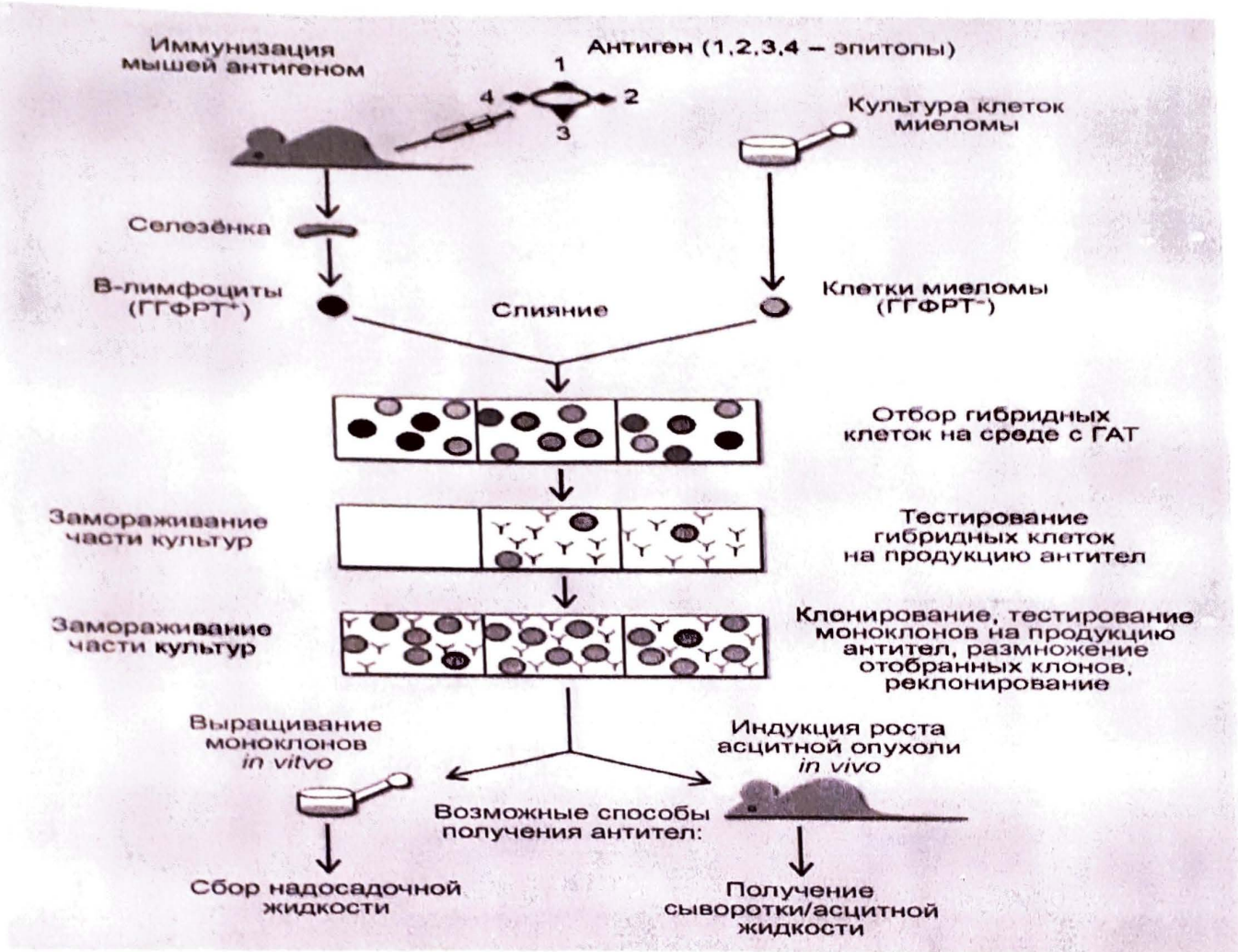
Содержание

1. Пассивная иммунотерапия и моноклональные антитела.....	3-5
2. Регуляторная активность и эффекторные функции моноклональных антител.....	5-7
3. Комбинирование моноклональных антител с иммунодепрессантами.....	7
4. Противоопухолевые вакцины.....	8-11
5. Нормализация нарушенных опухолью функций системы..... иммунитета и их активация.....	11-12
6. Заключение.....	12
7. Список литературы.....	13

Пассивная иммунотерапия и моноклональные антитела

Создание моноклональных антител стало значимым этапом в развитии иммуноонкологических исследований, особенно в области иммунотерапии рака с применением специфических высокоавидных и аффинных иммуноглобулинов. Получение моноклональных антител, т.е. антител, способных распознавать даже отдельную антигенную детерминанту, стало возможным в результате реализации биотехнологического метода получения гибридных клеток (гибридом), открытого в 1975 году нобелевскими лауреатами: немецким иммунологом Георгом Кёлером (Georges J.F. Kohler) и аргентинским специалистом в области молекулярной биологии Сезаром Мильштейном (Cesar Milstein). Методология базировалась на слиянии цитоплазмы, ядер и объединении хромосомных наборов клеток опухоли (миеломы), способной к неограниченному размножению, но неспособной к выработке антител, и В-лимфоцитов, вырабатывающих антитела к стимулирующему их антигену, но неспособных к неограниченному делению. Получаемые гибридные клетки обладали способностью к неограниченному размножению и способностью вырабатывать специфические антитела.

Основную массу антител при повторных введениях антигена составляют антитела класса IgG. Эти антитела обладают наибольшей авидностью (сила взаимодействия антитела с антигеном) и аффинностью - прочность связи антигенраспознающего участка антител с индивидуальным эпитопом (детерминантой) антигена. По строению антитела напоминают букву Y. Они подразделяются на 3 части - одна часть составляет константный регион антитела - Fc-фрагмент (от *Fragment crystallizable* - кристаллизуемый или константный фрагмент), и две части составляют два Fab-фрагмента (от *Fragment antigen-binding* - фрагменты, распознающие или связывающие антиген). Для получения «химерных» антител были разработаны приемы получения трансгенных мышей (имеют введенный посторонний искомый ген - трансген, контролирующий, например, синтез иммуноглобулинов) и методы трансфекции генетической информации, позволяющие индуцировать синтез мышами человеческих иммуноглобулиновых молекул. Это позволило сконструировать «химерные» антитела, в которых Fc-фрагмент (константный) был человеческого происхождения (65-90% молекулы антитела), а два антигенраспознающих фрагмента (Fab-фрагменты) были мышинными (10-35% молекулы). Проведенная модификация не затрагивала специфичность реагирования «химерных» антител на опухолевые антигены, но существенно снижала антигенную нагрузку на иммунную систему опухоленосителя и его иммунологическую реакцию на генетически чужеродную (мышиную) часть вводимых антител.



Принципиальная схема получения моноклональных антител. Условные обозначения: ГГФРТ - гипоксантингуанинфосфорибозилтрансфераза (для слияния используют мутантные клетки миеломы, лишенные ГГФРТ); ГАТ - селективная среда, содержащая гипоксантин, аминоптерин, тимидин. В селективной среде выживают лишь гибридные клетки, имеющие необходимые ферменты и унаследовавшие от лимфоидных клеток способность вырабатывать антитела, а от опухолевых клеток - способность к длительному культивированию *in vitro*

Более того, успехи в разработке иммуногенетических и иммуобиотехнологических исследований позволили создать еще более совершенный вариант молекулы моноклонального антитела - так называемые гуманизированные антитела (рис. 15, в), в которых основная часть молекулы (95%) была человеческой и только 5% молекулы были мышинными. Эта небольшая часть антитела составляла гипервариабельный участок молекулы антитела, который представлял собой мышиную аминокислотную последовательность, обеспечивающую распознавание эпитопов чужеродного антигена, в том числе опухолевого. Вся остальная часть антитела была человеческой.

Значимость специфических иммуноглобулиновых молекул для иммунотерапии рака определяется не только специфичностью их взаимодействия с антигенами новообразований, но и способностью вовлекать в иммунный ответ различные иммунологические реакции защитного типа. Так, например, в противоопухолевое действие антител вовлекаются комплемент-зависимый лизис клеток опухоли, антителозависимая опосредованная клетками цитотоксичность, угнетение функций опухолевых антигенов и др.

Более того, специфичность терапевтических моноклональных антител к тем или иным молекулам антигена, принимающим участие в иммунном ответе, определяет возможность их использования не только в качестве эффекторных, но и регуляторных структур, стимулирующих прохождение активирующего внутриклеточного сигнала, или наоборот, его блокирующих. Примером может служить моноклональное антитело Ритуксимаб, специфически связывающее антиген CD20, экспрессируемый на более чем 95% В-клеточных лейкозов и лимфом. Антитело способно опосредовать антителозависимую клеточную цитотоксичность, способствовать апоптозу клеток фолликулярных лимфом. Истоющая В-клеточный пул, Ритуксимаб нормализует ингибируемые В-клетками функции специфических для лимфомы цитотоксических Т-лимфоцитов фенотипа CD8+. Другой пример - это гуманизированное моноклональное антитело Трастузумаб, специфическое для рецептора 2 эпидермального фактора роста человека (HER2/Neu), характеризующегося в качестве протоонкогена и экспрессирующегося на 25% клеток рака молочной железы. Трастузумаб применяется не только для иммунотерапии рака, но и в качестве иммуномодулятора с широким спектром активностей. Антитело вовлекает эффекторы врожденного иммунитета в опосредованную антителами клеточную цитотоксичность; усиливает литическую активность специфических цитотоксических лимфоцитов (ЦТЛ) против клеток-мишеней, экспрессирующих антиген HER2/Neu: индуцируя апоптотическую гибель опухолевых клеток, блокирует их рост и метастазирование; усиливает процессы убиквитинации поглощенного антигена HER2/Neu, способствующие его процессированию и представлению.

Рассматривая важность блокирования супрессорной активности различных клеточных форм нельзя не отметить значимость одного из важнейших направлений работ в иммунотерапии рака - «таргетной терапии», т.е. достижения терапевтического эффекта в результате направленного уничтожения мишени, играющей важную роль в обеспечении роста опухоли (см. ниже). Это направление получило весьма сильный импульс благодаря созданию панели гуманизированных моноклональных антител к ряду выявленных, идентифицированных и описанных опухолевых антигенов.

Получение моноклональных антител к отдельным антигенам опухоли стало базовой основой и для проведения исследований по поиску новых подходов к регуляции противоопухолевой активности системы иммунитета. В частности, создания и применения суперантител со свойствами, которые отсутствуют у большинства антительных препаратов, поскольку активность таких молекул определяется пептидами со специфической аминокислотной последовательностью, перекрестно связанными с антителами с помощью аффинного сайт-специфического конъюгирования.

В существенной степени создание моноклональных антител оказало сильное влияние и на конструирование противоопухолевых вакцин.

Комбинирование моноклональных антител с иммунодепрессантами

Несмотря на высокую специфичность моноклональных антител по отношению к опухолевым антигенам, их моноприменение в иммунотерапии опухолей все же имеет ограничительные рамки. Это обусловлено рядом причин, например наличием общих антигенов опухоли и нормальных тканей, изменением антигенной структуры опухоли в процессе ее роста, значимостью искомого антигена в развитии конкретной опухолевой прогрессии, эффективностью взаимодействия применяемого антитела с искомым антигеном и др. Значительно более эффективным оказалось применение моноклональных антител в комбинации с депрессантами клеточной пролиферации. Например, моноклональное антитело ритуксимаб (мабтера), специфическое для антигена CD20, экспрессируемого на В-лимфоцитах, использовалось при терапии неходжкинской лимфомы, хронического лимфолейкоза, мелкоклеточного лимфолейкоза. Клинический эффект регистрировали при монотерапии Ритуксимабом или при его использовании в комбинации с применением радиоизотопов. Однако максимальный клинический эффект наблюдали в условиях комбинирования Ритуксимаба со стандартной химиотерапией. Применение Ритуксимаба в комбинации с циклофосфамидом, дексирубицином, Винкристином и преднизолоном обеспечивало излечение 60% больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой.

Другое моноклональное антитело бевацизумаб, специфическое к фактору роста клеток эндотелия сосудов (VEGF), проявляло клиническую эффективность по отношению к ряду новообразований, включая рак легкого и колоректальный рак. Особенно эффективной была иммунотерапия рака в сочетании со стандартной химиотерапией.

Моноклональное антитело Цетуксимаб, специфичное к рецептору для эпидермального фактора роста (EGFR), конкурентно блокирует связывание рецептора с лигандом EGF. Его взаимодействие с клетками колоректального рака, молочной железы, простаты, яичника блокирует опухолевый рост. Комбинирование Цетуксимаба* с Паклитакселем подавляет ангиогенез и индуцирует апоптотическую гибель опухолевых клеток. При комбинировании Цетуксимаба со стандартной химиотерапией клиническая эффективность антитела значительно возрастает.

По данным P. Zwolak и A.Z. Dudek, комбинирование моно-клонального антитела деносумаба против антигена RANKL (*Receptor for Activation of Nuclear factor NF-kB* - лиганда рецептора, активирующего ядерный фактор NF-kB) с золидроновой кислотой существенно повышает противоопухолевую активность комплекса.

Включение моноклонального антитела Трастузумаб в адъювантные схемы химиотерапии улучшает отдаленные результаты лечения, уменьшает частоту рецидивов, снижает вероятность летального исхода.

Противоопухолевые вакцины

Одним из важнейших приемов противоопухолевой защиты является применение противоопухолевых вакцин. Такие вакцины разрабатываются как для профилактики образования опухолей в условиях повышенной онкоопасности, так и для терапии уже возникших новообразований.

Создание базовых положений, характеризующих основные этапы создания системы противоопухолевой защиты, легли в основу конструирования противоопухолевых вакцин. Основные из них включают: выявление, изучение и получение опухолеспецифических и опухолеассоциированных антигенов, повышение их иммуногенности, активацию иммунитета, врожденного и адаптивного. Совершенно очевидно, что эти основные принципы содержат ряд важнейших промежуточных этапов, без разработки которых конструирование противораковых вакцин становится практически невозможным. Имеется в виду, например, создание нетоксичных адъювантов и иммуностимулирующих структур имунотропного действия и полифункциональной активности, не обладающих побочным действием. Примером может служить Полиоксидоний, который, как уже отмечалось, помимо иммуностимулирующей активности обладает мембраностабилизирующими, антиоксидантными и детоксицирующими свойствами. Полная безопасность и эффективность применения полииона обусловили его использование в составе создаваемых человеческих вакцин. Другой важнейший промежуточный этап связан с созданием структур, индуцирующих высокий иммунный ответ, не зависящий от генов иммунного ответа и от генов, контролирующих чувствительность особи к действию иммуностимулирующей структуры.

Следует отметить и другое. Форма опухолевого антигена и характер его экспрессии в существенной степени определяют подходы к разработке противоопухолевых вакцин и эффекторных приемов иммунотерапевтического воздействия на опухоль. Так, если антиген (мишень) экспрессируется на клеточной поверхности, то в качестве эффекторов могут быть эффективными моноклональные антитела. Примерами могут служить моноклональные антитела к антигену HER2/Neu, применяемые при иммунотерапии метастазирующего рака молочной железы или моноклональные антитела к антигену CD20, используемые при иммунотерапии фолликулярной лимфомы. Эффективными могут быть и антиидиотипические антитела к маркерным молекулам иммуноглобулинов, экспрессируемым рядом В-клеточных опухолей (см. ниже). Соединение идиотипических структур иммуноглобулиновых молекул с белковым носителем, в частности с гемоцианином фиссуреллы (KLH - *Keyhole Limpet Hemocyanin*), существенно усиливает продукцию антиидиотипических антител. Их применение для иммунотерапии неходжкинской лимфомы может привести к обнадеживающим результатам. Однако, если антигены опухоли (мишень) характеризуются внутриклеточной экспрессией, эффективной является индукция эффекторов и клеток памяти цитотоксических Т-лимфоцитов.

Имеет значение также цель вакцинации, ее профилактический (превентивный) тип, направленный на формирование гуморального иммунного ответа с целью предупреждения опухолевого роста, или терапевтический, определяющий формирование

цитотоксических лимфоидных клеток, обеспечивающих разрушение давших рост раковых клеток.

С целью решения этих и других проблем ведутся разработки противоопухолевых вакцин с использованием разных субстратов и различных методических приемов.

Создание противоопухолевых вакцин на базе врожденного иммунитета привлекает внимание многих исследователей. Конструируемые дендритные вакцины разрабатываются на основе дендритных клеток, нагруженных опухолеассоциированными антигенами в виде мРНК опухолей, лизатов или апоптотических телец, пептидов или опухолевых белков, в том числе и конъюгированных с клетками опухоли.

Экспериментальные разработки дендритных вакцин демонстрируют положительный противоопухолевый ответ. Так регистрировали увеличение специфических Т-лимфоцитов в 2,5 раза после вакцинации больных в конечной стадии рака эндометрия дендритными клетками, нагруженными мРНК гена 1 опухоли Вильямса.

Особенности создания таких вакцин заключаются в необходимости обработки дендритных клеток антигенами опухоли одновременно с применением молекулярных структур, индуцирующих их созревание. Это связано с тем, что незрелые дендритные клетки обладают повышенной способностью поглощать и фрагментировать антиген, удерживать его до представления лимфоидным клеткам, однако в существенно меньшей степени они могут представлять молекулы фрагментированного антигена лимфоцитам. К тому же незрелые дендритные клетки могут участвовать в индукции толерантного состояния к антигенам опухоли. Поскольку зрелые дендритные клетки характеризуются альтернативной способностью - хорошо представляют антиген лимфоцитам, но гораздо хуже его фагоцитируют и фрагментируют, ведутся работы по созданию дендритных вакцин и на базе их зрелых форм. W.J. Lesterhuis et al. вакцинировали противоопухолевой вакциной, сконструированной на базе зрелых дендритных клеток (ДК-вакцина), нагруженных гемоцианином, 27 пациентов с метастазирующей меланомой. В этой вакцине АГ был конъюгирован с тирозинкиназным пептидом gp100 опухолевых клеток. У 2 больных длительность наилучшего клинического ответа составляла 8 лет. Выделенные из опухолевых клеток экзосомы (фрагменты дендритных клеток) также проявляют способность вызывать развитие специфического иммунного ответа против раковых клеток.

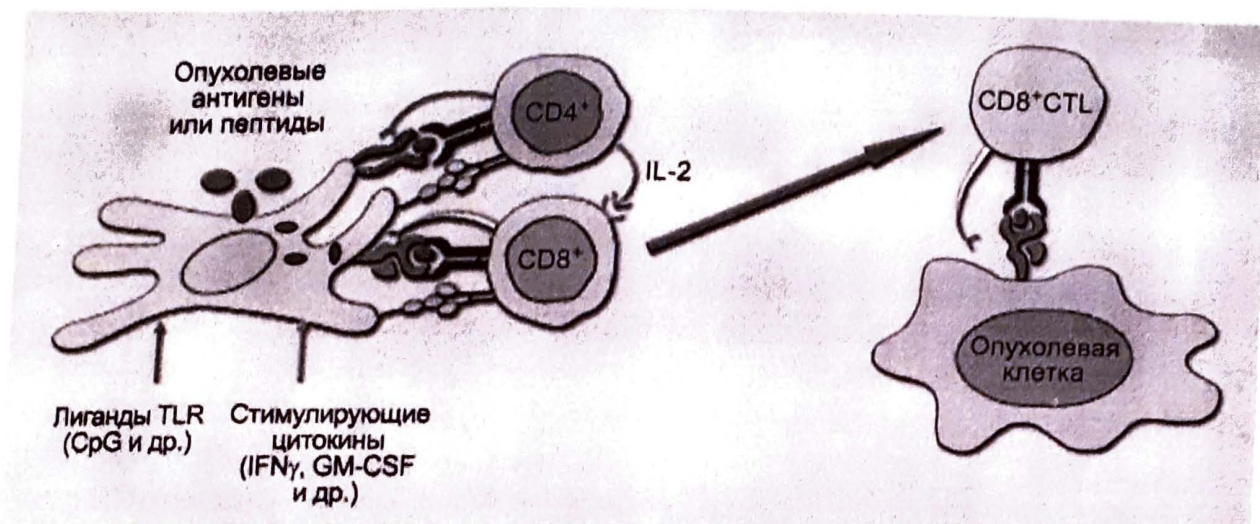


Рис. 16. Принцип создания и действия противоопухолевых вакцин на основе дендритных клеток. Условные обозначения: $CD4^+$, $CD8^+$ — лимфоциты фенотипов CD4 и CD8; TLR (Toll-Like Receptors) — Toll-подобные рецепторы; лиганды TLR — лиганды Toll-подобных рецепторов; $IFN\gamma$ — интерферон- γ ; GM-CSF (Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor) — гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор; CTL (Cytotoxic T Lymphocyte) — цитотоксический T-лимфоцит; $CD8^+$ CTL — цитотоксический T-лимфоцит фенотипа CD8

Следует отметить, что на эффективность иммунотерапии онкологических больных, включая вакцинотерапию, безусловно, влияет не только вариант использованного лечения, но и состояние системы иммунитета пациента. З.Г. Кадагидзе и соавт. (2014) исследовали динамику изменений количества цитотоксических T-лимфоцитов фенотипа $CD45^+CD8^+CD11b^+$ у больных диссеминированной меланомой, получавших ДК-вакцину в терапевтическом и профилактическом режиме. У пациентов с прогрессированием заболевания на фоне терапии ДК-вакциной исходно сниженное количество цитотоксических T-клеток практически не изменялось. В то же время у больных, лечение которых привело к стабилизации процесса, процентное содержание этих клеток в процессе лечения заметно и постоянно возрастало и к концу наблюдения увеличилось более чем в 3 раза. У больных, получавших ДК-вакцину в профилактическом режиме, количество этих клеток повысилось практически вдвое и оставалось на этом уровне до конца наблюдения. Таким образом, была установлена взаимосвязь между способностью клеток-эффекторов противоопухолевого иммунитета отвечать на проводимое лечение и эффективностью терапии. Отсутствие повышения количества цитотоксических T-клеток фенотипа $CD45^+CD8^+CD11b^+$ у больных диссеминированной меланомой в процессе лечения ДК-вакциной может служить показанием к прекращению вакцинотерапии у данной группы больных.

Важным обоснованием создания профилактической вакцины против рака шейки матки человека, индуцируемого вирусом папилломы, как отмечают Р.В. Петров и Р.М. Хаитов (2011), служит выявление из более чем 100 известных вирусов папилломы человека ряда вирусов онкогенного риска. Из них наиболее распространенными оказались вирусы типов 16, 18 (высокий онкогенный риск) и 6, 9 (невысокий онкогенный риск). Применение генно-инженерных методов позволило получить наиболее иммуногенные белки вируса папилломы высоких онкогенных рисков и использовать системы самосборки превращения таких белков в вирусоподобные частицы VLP (*Virus-Like Particles*), индуцирующие формирование специфического иммунитета. В медицинской практике нашли применение две сконструированные вакцины - Гардасил (MSD) и Церварикс (GSK). Троекратное внутримышечное (в дельтовидную мышцу или переднелатеральную область бедра) назначение квад্রивакцины Гардасил (к вирусу папилломы человека типов 6, 11, 16 и 18) предупреждает развитие раковых заболеваний половых органов, фоновых и предраковых эпителиальных дисплазий и генитальных кондилом, индуцируемых вирусами папилломы человека типов 6, 11, 16 и 18. Профилактически эффективной оказалась и двухвалентная вакцина Церварикс против вируса папилломы человека типов 16 и 18.

Значимым вкладом в разработку проблемы иммунопрофилактики и иммунотерапии рака шейки матки, индуцируемой папилломавирусной инфекцией, и конструирование противоопухолевых вакцин стали исследования проф. М.Р. Хаитова, выполненные им и соавт. в ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России. Авторы (Петров Р.В., Хаитов М.Р., Андреев С.М. и др., 2008) получили рекомбинантные антигены типов 16 и 18 вируса папилломы человека, определили, выделили и охарактеризовали консервативные иммунодоминантные эпитопы основного капсидного белка L1 и наиболее важного онкогенного белка E7. На этой основе синтезировали пептиды, имитирующие иммунодоминантные эпитопы выделенных белков. Выделенные пептиды в сочетании с адьювантами (Полиоксидоний*, мурамилдипептид, гемоцианин фиссурелли) индуцировали у мышей образование антигенспецифических Т-лимфоцитов и выработку специфических антител. Получение синтетических пептидов иммунодоминантных эпитопов онкогенных белков E7 и L1 рекомбинантных антигенов вируса папилломы человека типов 16 и 18, встроенных в иммуностимулирующие адьюванты, представляют собой высокоперспективную основу для ведущегося конструирования комбинированной вакцины против вируса папилломы человека

Нормализация нарушенных опухолью функций системы иммунитета и их активация

Несмотря на значительные достижения в терапии рака, большинство применяемых методов и средств нацелено непосредственно на блокирование роста или разрушение опухолевых клеток, фактически оставляя без помощи подавленную систему иммунитета. Именно поэтому большой перспективностью характеризуются приемы, обеспечивающие нормализацию функциональной активности системы иммунитета и активацию высокоспецифичных, авидных и аффинных ее эффекторов по отношению к клеткам опухоли.

Как отмечалось выше, в норме первым защитным противоопухолевым барьером являются эффекторы врожденного иммунитета NK, NKT и $\gamma\delta$ T-клетки, ингибирующие рост

опухоли в результате цитотоксического действия и продукции интерферона- γ . Помимо этого активирующиеся дендритные клетки и макрофаги под влиянием высвобождающихся из поврежденных клеток стрессорных факторов - аларминов, включающих белки gp96, HSP70, HMGB1, продуцируют спектр цитокинов, в частности ИЛ-12, способствующих усилению врожденного иммунитета и развитию адаптивного иммунного ответа с активацией его центральных противоопухолевых механизмов. Именно поэтому на нормализацию подавленных опухолью функций и активацию центральных эффектов клеточного иммунитета направлены усилия научного сообщества.

Заключение

Развитие таргетной иммунотерапии неразрывно связано с достижениями как фундаментальной, так и клинической иммунологии. Дальнейшее развитие таргетной иммунотерапии немыслимо без дальнейшего изучения опухолевого спектра и выявления уникальных антигенных опухолевых структур, без дальнейшего изучения субпопуляционной и функциональной организации иммунной системы и изучения механизмов взаимодействия ее разных форм с клетками различных опухолей, без иммунофармакологических исследований, направленных на создание эффективных противоопухолевых препаратов нового поколения, без выявления новых наиболее чувствительных точек воздействия на опухоль приемами таргетной иммунотерапии.

В заключение следует подчеркнуть, что в целом таргетная иммунотерапия направлена не только на преимущественную эрадикацию опухолевого роста, но и на нормализацию функций системы иммунитета, их поддержание и эффективную активацию в ответ на антигенное раздражение, включая опухолевое, как на элементы управляемой регуляции наиболее важной составляющей противоопухолевой защиты, как профилактической, так и терапевтической направленности. Более того, как уже отмечалось, иммунотерапия рака, включающая все элементы регуляции функциональной активности иммунитета, представляется высокозначимой и для лечения многих других иммунопатологических состояний, развивающихся вследствие недостаточности иммунной системы. Приведенные данные показывают, что в этом направлении ведутся интенсивные исследования как в нашей стране, так и в странах ближнего и дальнего зарубежья. Вместе с тем, по сути дела, на фоне серьезных достижений в торможении роста раковых клеток и эрадикации опухолей прорывные разработки фрагментарны и малочисленны. Безусловно, это является результатом несовершенства наших знаний относительно процессов нарушения генетического гомеостаза, формирования опухолевого процесса, нормализации и активации нарушений системы иммунитета, профилактики и терапии раковых заболеваний. Предстоит огромная работа по совершенствованию созданных структур, конструированию новых, более совершенных приемов целевой доставки лекарственных средств и воздействия на опухоль, определения их оптимальной конструкции и продолжительных, в том числе клинических, испытаний. Однако профессионализм и энтузиазм работающих в этой области исследователей, социальная и государственная актуальность ведущихся работ, их общественная и правительственная поддержка, уже достигнутые результаты вселяют уверенность в выполнении поставленных задач.

Список литературы

- Abdel-Aal Abu-Baker M., El-Naggar D., Zaman M., Batzloff M., Toth I. Design fully synthetic, self-adjuvanting vaccine incorporating the tumor-associated carbohydrate Tn antigen and lipoamino acid-based Toll-like receptor ligand // *J. Med. Chem.* - 2012. - Vol. 55, № 15. - P. 6968-6974.
- Albright J., Makinodan T. Growth and senescence of antibody-forming cells // *J. Cell. Physiol.* - 1966. - Vol. 67, № 3. - P. 185-206.
- Alexander H.R. Jr, Bartlett D.L., Libutti S.K., Pingpank J.F., Fraker D.L., Royal R., Steinberg S.M., Helsabeck C.B., Beresneva T.H. Analysis of factors associated with outcome in patients undergoing isolated hepatic perfusion for unresectable liver metastases from colorectal cancer // *Ann. Surg. Oncol.* - 2009. - Vol. 16, № 7. - P. 1852-1859.
- Allavena P., Piemonti L., Longoni D., Bernascini S., Stoppacciaro A., Ruco L., Mantovani A. IL-10 prevents the differentiation of monocyte to dendritic cells but promotes their maturation to macrophages // *Eur. J. Immunol.* - 1998. - Vol. 28. - P. 359-369.
- Almand B., Clark J.I., Nikitina E., van Beynen J., English N.R., Knight S.C., Car-bone D.P., Gabrilovich D.I. Increased production of immature myeloid cells in cancer patients: a mechanism of immunosuppression in cancer // *J. Immunol.* - 2001. - Vol. 166. - P. 678689.
- Amato J. Surgery training in the United States // *Sci. News.* - 1989. - Vol. 135, № 2. - P. 28.
- Anel A., Simon A.K., Auphan N. et al. Two signaling pathways can lead to Fas ligand expression in CD8+ cytotoxic T lymphocyte clones // *Eur. J. Immunol.* - 1995. - Vol. 25, № 12. - P. 3381-3387.
- Трапезников Н.Н., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ, - М.: РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 2001. - С. 5