

Sinkovics József—Horváth József

Vakcinák a rák ellen

Kísérletes anyag

Az antivirális sikeres vakcinák alkalmazása során jelentek meg a színen a rákellenes vakcinák. Azonban minél összetettebb a kórokozó, annál nehezebb ellene hatásos immunitást indukálni. A rákellenes vakcinációk esetében az utóbbi évtizedekben mégis jelentékeny előrehaladás történt, amely azonban sok csalódás előzött meg. Például a 70-es években egy melanoma vakcina Angliában tumorsejtek növekedéséhez vezetett.¹ Ekkor már ismertek voltak a „tumor-enhancing antibodies” vagyis olyan ellenanyagok, amelyek a célsejtben mitózist indukálnak. Ekkor többen úgy láttuk, hogy ez a szerencsétlenül végződő vakcináció mégis bizonyította azt, hogy a gazdaszervezet képes daganatellenes immunreakcióra. Ehhez járult annak a felismerése, hogy erős limfocitászűrés a daganatban jó prognózist jelzett. Csalódást okozott viszont a makrofágok szerepe. Tőlük a daganatsejtek elnyelését és feloldását vártuk. Ez azonban nagyon ritkán következett be. A daganatsejt képesnek bizonyult arra, hogy a makrofágot saját szolgálatába állítsa és daganatnövekedést serkentő anyagok (molekuláris mediátorok) képzésére kényszerítse. A makrofágok megnövekedett száma például melanomákban éppenhogy rossz prognosztikai jelnek számított.² Ezzel kapcsolatban egy neves debreceni immunbiológus a „jánuszarcú makrofágokról” értekezett.

A laboratóriumokban fenntartott állati daganatok jelentékeny részét vírusok okozzák. E daganatok ellen hatékony védőoltások alkalmazása aránylag könnyű. Vírusantigének ezeket a daganatokat felismerhetővé teszik a gazdaszervezet számára mint testidegen betolakodókat. Antivirális és antitumorális immunreakciók ezeket a mesterségesen fenntartott és átoltásokkal passzált daganatokat könnyen kivetették.

Viruseredetű daganatok elleni immunitás vezetett a daganatok biológiai xenogenezációjához. Ennek lényege, hogy Japán kutatók nem-viruseredetű daganatokat egér retrovírusokkal fertőzve antigénhatásúvá tettek és ezáltal daganatellenes immunreakciókat váltottak ki a gazdaszervezetben. Újabban kétélyek merültek fel ezen eljárás ellen. Például a Moloney egérleukémia-vírus

bizonyos epitópját kifejező daganatsejtek érzéketlenné váltak a gazdaszervezet által mobilizált immunreakciók iránt.³ Ez a lehetőség óvatosságra kell, hogy intse a daganatok vírusterápiájával foglalkozó klinikusokat.

További családost okozott az a felismerés, hogy a csirasejtekkel átvitt (pl. öröklődő retrovirális provirusokat) vagy a magzati élet alatt fertőző vírusokat a szervezet sajátjának ismeri el, toleranciával válaszol és az így eredő daganatokat (leukémiák, limfómák) eltűri. Az egér emlőrák vírusa (MMTV) az anyatejjel jut be az újszülött egér béltraktusába. Itt B sejtvonalbeli limfociták veszik fel a vírust. A T sejtvonalbeli reakció azonban nem öli meg a vírus hordozó B sejteket; ellenkezőleg: B sejteket serkentő növekedési tényezőket termelnek a reaktív T limfociták. B sejtek útján jut el a vírus az emlő sejteibe, ahol később adenokarcinómát okoz. Ebben a komplikált folyamatban egy, a gazdasejtől átvett és a virális genomba beépült szuperantigén gén játszik döntő szerepet. Retrovirusoknak az emberi emlőrák patogenezisében is lehet szerepük. Tehát még az idegen antigénszerkezet viruseredetű daganatok esetében is legyőzheti a daganat a gazdaszervezetet tolerancia indukálása és más immunoovazív márnőverek révén.

Ellentétben a laboratóriumokban passzált állati daganatokkal, az emberi daganatoknak csak egy részét okozzák közvetlenül vagy közvetetten vírusok. A humán T sejt leukémia-vírus direkt kórokozó szerepe kétségtelen. Az Epstein—Barr-vírus (EBV) direkt kórokozó szerepe vitatható, de egyre valószínűbbé válik (az afrikai Burkitt-limfómától a Hodgkin-kór Reed—Sternberg-sejtjeiig; valamint AIDS-hez társuló limfómákban, simaizom-szarkómákban és az orrgarat limfoepiteliómájában). Testüregi limfómák valószínű kórokozója a herpeszvírus 8, amely egyben a Kaposi-szarkoma legvalószínűbb kórokozója is. A fertőző májgyulladás B vírusa által okozott cirrhózis talaján gyakran fejlődik ki elsődleges májsejtes rák. A méhnyakrák esetleges kórokozói a humán papillómavírus bizonyos törzsei. Tehát lehet szó arról, hogy jó néhány emberi daganat ellen antivirális védőoltás sikeresen alkalmazható lesz.

Az emberi daganatok jelentékeny része nem viruseredetű. Amikor tumor szuppresszor gének (Rb, p53, p16, MTS-1 stb.) elvesztése járul hozzá a daganatképződéshez, új, a daganatra jellemző antigének kifejeződése hiányzik. Ezek a daganatok vagy nem idéznek elő defenzív reakciókat, vagy gyorsabban nőnek és terjeszkednek, mint amilyen ütemben a gyenge és tétovázó immunreakciók kifejlődnek. Ezek azok a daganatok, amelyek ellen immunreakciók válthatók ki a daganatsejt xenogenizációja révén. Ez a beavatkozás kémiai (haptének kapcsolásával a daganatsejt felszínére) vagy biológiai (mint vírus onkolizátumokban) lehet.

Egyes esetekben a daganatban egy bizonyos protoonkogén pontmutációt szenved és általa kódolt peptid/fehérje ezáltal aminosav-összetételében különbözik a természetes fehérjétől. Gyakran egyetlen aminosav-eltérés elég ahhoz, hogy az új fehérjét idegennek (non-self) ismerje fel a szervezet és az MHC vájulatában megjelenő peptid ellen immunreakciót mobilizáljon. Más esetekben kromozómatorések következtében nem összeillő génfragmentumok fuzionálnak; ezek a fuzionált gének fuzionált onkoproteineket kódolnak, amelyek ellenanyagok és limfociták által végrehajtott daganatellenes immunreakciókat váltanak ki. Ilyen onkoprotein a Ph⁺ krónikus mielogén leukémiában képződő bcr/abl gén termék. Ezt a betegséget csontvelő-átültetéssel meg lehet gyógyi-

tani. Javasoltuk, hogy a csontvelő-adományozót immunizáljuk BCR/ABL fehérjével. Így a recipiens nemcsak vérképző sejteket, hanem immun limfocitákat és ellenanyagokat is kap.⁴ Egyes limfociták (pl. mieloma multiplex sejtek) új, a szervezet számára eddigelé ismeretlen globulinokat termelnek; ezek antigénhatásúak és indukálják a szervezet immunreakcióit.

Tehát egyes emberi daganatok ellen létesülnek természetes gyenge immunreakciók. Más emberi daganatok antigénhatása fokozható mesterséges kémiai vagy biológiai eljárásokkal. Ha ilyen módosított daganatsejteket vagy ezek kivonatait juttatjuk a szervezetbe, mégpedig nem „természetes úton” (pl. intravagy szubkután beoltva) és adjuvánsokkal keverve, erőteljes immunreakciókat válthatunk ki.

Egyes daganat antigéneket sikerült identifikálni, tisztítani és génjeiket klónozni. Daganat antigén-gént genetikailag ártalmatlanná tett víruskapszidokba beépítve és ezzel a vírussal immunizálva a kiválasztott antigén ellen erőteljes immunreakciókat lehet kiváltani. Ilyen pl. a MAGE antigén, amely elsősorban melanómában képződik; pox (vakcinia) vírusba beépített MAGE gén fehérje terméke ellen vakcinált személyekben ellenanyagok képződnek. Ahhoz, hogy ez az immunválasz a daganatot kivesse, az szükséges, hogy az antigén kifejeződése életfontosságú legyen a daganatsejt számára. Ha immun moduláció révén a daganat a célantigén kifejeződését megszünteti és annak elvesztése a daganatsejt életképességét és funkcióját nem befolyásolja, az immunreakció elviharzik a daganat felett anélkül, hogy célba találna és a daganatot megsemmisítené. Ez a hátránya azoknak a daganatellenes vakcináknak, amelyek csak egyetlen peptid antigén ellen immunizálnak.

A limfo- és citokinek szerepe a daganat elleni védekezésben nagyon fontos. Lehetséges az, hogy a szervezetet olyan osztódásra képtelen, de anyagcserét még folytató daganatsejtekkel immunizáljuk, amelyeket limfo- vagy citokin génnel transzfektáltunk. Az ilyen daganatsejtek interferonokat, interleukineket vagy granulocita-makrofág növekedési tényezőket termelve óriási gyulladásosejtbeszűrődéseket idéznek elő a daganat körül vagy azon belül, amelyek a daganat kiirtásához vezethetnek. A kockázat abban áll, hogy egyes daganatok már régen megtanulták azt, hogy a gazdaszervezet védekező molekuláris mediátorait saját növekedési tényezőjüként felhasználják. Például az interferon-gamma a B krónikus limfoid leukémia (CLL) sejtek és a Kaposi-szarkóma sejtek „growth factor”-a. Veserák, melanoma vagy mieloma sejtek az interleukin 6-ot (IL-6) használják fel mint növekedési tényezőt; egyes melanoma sejtek még az IL-2-t is saját növekedésük céljára fordítják. Neuroblasztoma sejtek a tumor nekrozis faktort (TNF), egyes melanoma sejtek a „Fas ligand”-ot (FasL) használják fel, mint növekedési tényezőt. Ez utóbbi paradox óriási jelentőségű, hiszen a TNF és FasL természetes előidézői a programozott sejthalálnak (apoptózis), amely folyamat a használhatatlanná vagy feleslegessé vált, vagy előregedett sejteket a sejtközösségből természetes úton eltávolítja. A daganat saját hasznára kisajátítja ezt a biológiai folyamatot is. A FasL-dal felfegyverzett limfóma- vagy más daganatsejtek elpusztítják a Fas receptort kifejező limfocitákat, amelyeket a gazdaszervezet ellenük mozgósított.⁵ Perforint termelő limfociták azonban meg tudják ölni a FasL-dal felfegyverzett melanoma sejteket is.

Klinikai gyakorlat

A nagyszámú rákellenes vakcinációs vizsgálatok közül kiemeljük a vastagbélrák és a melanoma ellenes eljárásokat. A legmegfelelőbb klinikai szituáció az, amikor a védőoltásokat mikrometasztázisok ellen alkalmazzuk. Statisztikailag elég pontosan kifejezhető, hogy mely elsődleges daganatok vezetnek metasztázisoz és milyen százalékban. Vagyis az elsődleges daganat már eltávolítása előtt áttéteket képezett, de növekedésüket az ezeket tápláló véredek kifejlődésének megakadályozásával (antiangiogenezis) vagy egyéb mediátorok termelése útján elnyomja.⁶ Tehát a műtét idején a beteg daganatmentesnek látszik, azonban rövid idővel az elsődleges daganat eltávolítása után feltűnnek a metasztázisok. Nyirokcsomó metasztázisos vastagbélrák vagy regionális nyirokcsomó áttétes melanoma esetében távoli mikrometasztázisok fennállásának gyakorisága messze meghaladja az 50%-ot. Mélyreható elsődleges melanomák már nem a nyirokerek, hanem a véráram útján terjeszkednek. Ezekben az esetekben az elsődleges daganat eltávolítása után a vakcinációnak mint aktív tumor-specifikus immunterápiának van a legnagyobb jelentősége. Ezeket az irányelveket fogják majd alkalmazni egyéb daganatellenes vakcinák (mell- és prosztaták, tüdőrák, szarkomák stb.) felhasználásakor.

Németországban a Schirmacher-csoport készített vírus onkolizátum vakcinát vastagbélrák és egyéb daganatok ellen.⁷ A Newcastle disease vírus (NDV) Ulster törzsét használják, amely fertőzi a daganatsejtet és abban vírusantigéneket kifejezve (de nem szaporodva) azt a gazdaszervezet számára immunológiailag felismerhetővé teszi (1. táblázat).

A melanoma-ellenes vakcináció a legfejlettebb. Külön szeretnénk foglalkozni a vírus onkolizátumokkal. Ezeknek használata régi egérkísérletekre vezethető vissza. Ezek az 1920-as évek óta ismeretesek és abban állnak, hogy bizonyos vírusok onkolitikus hatásúak.⁸ Aszcitesz formájában növekvő egérdaganatokat sikerült meggyógyítani influenza vagy baromfipestis (Newcastle disease) vírusokkal. Az onkolízis után a kísérleti állat túléli nagy adag, vírussal nemfertőzött ugyanolyan daganatsejt beoltását. Hasonló immunitást lehet előidézni a vírussal fertőzött daganat lizátumával. Japánban végrehajtott emberi vizsgálatokban mumpsz vírussal beoltott daganatok (köztük aszciteszként növekvő petefészekrák) fejlődtek vissza.

Az emberi rák vírusterápiájára egyikünk (SJ) engedélyt kapott 1967-ben az MD Anderson rákkórházban (Houston, Texas); ez a munka vezetett később a vírus onkolizátumok kifejlesztéséhez.⁹ Ugyanis, ha a vírussal beoltott tumor rövid időre visszafejlődött is onkolízis következtében, az visszánőtt, amikor a beteg vírusneutralizáló ellenanyagokat termelt. Számos intézmény próbálkozott ezt megelőzően és ebben az időben az emberi daganatok vírusterápiájával. Ezek a munkálatok azért nem folytatódtak, mert a vírusellenes immunitás felléptekor a daganatok visszánöttek. Mégis, még manapság is sikerül egérdaganatokat vagy immunhiányos egerekbe átültetett emberi daganatokat vírusok által teljesen elpusztítani (NDV, parvo- vagy retrovírus). Egérdaganatok meggyógyítása azonban sokkal könnyebb, mint az emberi daganatoké. Genetikailag megváltoztatott vírusok előállításával emberi daganatok kezelése céljából folyamatban van¹⁰. Az ideális vírus csak a daganatsejtekbe hatolna be és ott vagy

Főbb melanoma vakcinák és vírus onkolizátumok

Szerzők	Definíció	Hatás
Morton (Los Angeles)	Allogén; 3 inaktivált sejtenyészet keveréke; BCG és más immunmodulátorok; kifejez definiált melanoma antigéneket és kivált immunválaszt	Néha remissziót indukál áttétes betegekben; élettartamot meghosszabbítja; véd relapszus ellen (pl. kevesebb agyi metasztázis)
Mitchell (San Diego)	Allogén sejtenyészetek lizátuma; DETOX mint adjuváns	Néha remissziót indukál áttétes betegekben; növeli az IFN kezelés hatásfokát; véd relapszus ellen
Berd és Mastrangelo (Philadelphia)	Autológ inaktivált tumorsejtek dinitrofenol haptennel; limfocitás immunreakciót indukál	5 éves túlélés 71% vs. 49% a nem vakcinált csoportban
Sinkovics (Houston)	Autológ vagy allogén sejtenyészetek PR8 influenza A vírus lizátuma	lásd a szövegben és 2. táblázat
Cassel és Murray (Atlanta)	Allogén (és ha lehetséges, autológ) sejtenyészetek keveréke; 73T NDV lizátum	10 éves túlélés 61% vs. 33% a nemvakcinált kontroll csoportban ¹²
Wallach és Koprowski (Philadelphia);	Allogén sejtenyészet vakcinia vírus lizátuma	Egyes betegcsoportokban 21%-kal magasabb az 5 éves túlélés, mint nemvakcináltaknál
Horváth és Sinkovics (Tampa)	Autológ vagy allogén sejtenyészetek 73T NDV lizátuma, jelenleg interferonnal vagy IL-2-vel kombinálva;	referencia ¹¹
Freedman, Bowen és Ioannides (Houston)	PR8 vírus onkolizátumok gyógyászati daganatok ellen; tumor-specifikus immunreakciók kiváltása	Számos közlemény remisszió indukálásról és relapszus csökkentéséről
Schirmmacher (Heidelberg)	Nemreplikáló Ulster NDV-fertőzött inaktivált tumor sejtek vastagbélrák, agy és emlőrák, veserák, melanoma ellen	Relapszusok meggátlása. Immunreakciók támadják a vírussal nemfertőzött daganatsejteket is ⁷

onkolizist vagy apoptózist okozna; a tumorsejtben vagy tumor-szuppresszor gént, vagy citokin-limfokin gént helyezne el; és erőteljes daganatellenes degyenge vírusellenes immunreakciót indukálna. Ezeket a munkálatokat saját érdemük szerint másutt külön fogjuk majd áttekinteni.

Az 1970-es évek legelején egyikünk (SJ) engedélyt kapott, hogy szarkómás és melanómás betegeket immunizáljon vírus onkolizátumokkal.⁹ A betegek tenyészetben növesztett daganatsejtjeit a PR8 influenza A vírussal fertőzve „lizáltuk”. Ez a vírus jobban szaporodott emberi daganatsejtben, mint más kipróbált vírusok (köztük egy kaliforniai NDV törzs). A lizátumot ultraibolya (UV) fényel kellett inaktiválnunk. Az immunizálás intra- vagy szubkután inokulációkkal történt, olyan időpontban, amikor a beteg vérképe normálissá vált.

A vírus onkolizátum beoltásának helye fölé BCG-t skarifikáltunk. A következő eredményeket értük el¹¹:

1. Áttétes szarkómás betegek sztandard kemoterápiát kaptak. Amikor vérképük normalizálódott, vírus onkolizátum vakcinát alkalmaztunk saját-sejt vagy allogén preparátum formájában. A kemoterápiás csoportban (n=49) 6—8 hónapon belül a betegek állapota 72%-ban progrediált; ha BCG-t is kaptak (n=19), 53%-ban volt progresszió. A vírus onkolizátummal kezelt csoportban (n=19) a betegek 32%-ának betegsége mutatott előrehaladást. Ezek a betegek szarkómaellenes limfocitákat és ellenanyagokat termeltek.

2. Nyirokcsomó-áttételes melanomás betegek nyirokcsomó-eltávolítás után dakarbazin és methyl-CCNU kezelést kaptak vírus onkolizátummal vagy anélkül. Az autológ vagy allogén melanoma onkolizátumok PR8 influenza A vírussal készültek és BCG skarifikációval együtt alkalmaztuk. Az első 2 évben mindkét csoportban ugyanannyi betegben újult ki a melanoma (2. táblázat). A 3.-tól az 5. évig a relapszusok folytatódtak a kemoterápiát és BCG-t kapott csoportban, de egyetlen melanomás relapszus sem történt a kemoterápiával, BCG-vel és vírus onkolizátummal kezelt csoportban. Ezt a jelenséget úgy magyarázzuk, hogy a pre-CT scan érában nem kimutatható áttétek már jelen voltak mindkét csoportban; nagy és számos szubklinikus metasztázis ellen a vírus onkolizátum nem adott védelmet. Azonban kevés és kisebb metasztázisok esetében a csak kemoterápiával és BCG-vel kezelt csoportban a 3. és 5. év között folytatódtak a visszaesések, míg a vírus onkolizátum ezeknek a betegeknek védelmet adott a relapszus ellen. A ténylegesen melanoma mentes betegek száma a vírus onkolizátummal kezelt csoportban 13 (43%), de leszámítottunk 2 beteget, akik másfajta daganat következtében haláloztak el.

3. Metasztatikus melanomában vírus onkolizátum kemoterápiával váltakozva a túlélés idejét megkétszerezte (12 hónap) — kizárólag a kemoterápiás csoportéval szemben (6 hónap). Ezek a klinikai megfigyelések az elsők között bizonyítják, hogy a kemoterápia nem mindig semlegesíti az immunterápiát és hogy megfelelően összehangolva a beteg előnyére együttesen alkalmazhatók. Mindezeket a klinikai eredményeket 1975 és 1983 között közöltük előadások és könyvfejezetek formájában. Ezekre az adatokra manapság úgyszólván senki sem hivatkozik, például Magyarországon is teljesen ismeretlenek.¹²

2. táblázat.

Kemoimmunoterápia melanomában nyirokcsomó áttétek sebészi eltávolítása után*

Kezelés;	Betegek (n)	NED 2. év	Melanoma relapszusok a 3—5. évben (1978—80);	NED az 5. évben (1980—81)
Kemoterápia BCG	34	17	7	10 (6 ffi, 3 nő) 29%
Kemoterápia BCG MVO	30	13	0**	11 (5 ffi, 6 nő) 36%

BCG=Bacille Calmette—Guerin

MVO=Melanoma vírus onkolizátum

NED=„no evidence of disease” (melanoma)

* 1981-ben Los Angelesben tartott előadás (Sinkovics J. Papadopoulos N. Plager C: Advances in Comparative Leukemia Research. Elsevier BioMed New York & Amsterdam. p. 613. 1982)

** 2 beteg elhalálozott vastagbél- és prosztatarákban, de melanoma relapszus nélkül. Melanoma-mentes betegek száma: 13 (43%).

Nemrégén vált ismertté Cassel és Murray betegeinek 10–15 éves kiértékelése (1. táblázat). Ezek az eredmények a legjobbak. Ezért jelenleg a mi melanoma vírus onkolizátumunk is Cassel 73T ND vírusával készül. Ez az NDV törzs bizonyítottan onkolitikus (szemben más NDV törzsekkel, amelyeknél ez nem bizonyított). A melanoma onkolizátumot UV besugárzás és BCG skarifikálás nélkül alkalmazzuk; autológ lizátumokat előnyben részesítünk allogénekkel szemben. A vírus onkolizátumokat vagy humán rekombináns IFN α 2b (Hu-r-IFN α 2b) vagy Hu-r-IL-2 szubkután injekcióval együtt adjuk. Az immunizálás célja a relapszus megelőzése. Áttétes betegeket vagy a „Chiron protocol” szerint kezelünk (vinblasztin, ciszplatin, dakarbazin, interferon-alfa és IL-2), vagy adoptív immunterápiát (limfokin aktivált killer sejtek, vagy tumor infiltráló limfociták) adunk IL-2-vel együtt kemoterápiával váltakozva. Egy-két évre van még szükségünk ahhoz, hogy kiértékeljük, mennyi előrehaladást tettünk a melanoma terápiájában.

1994-ben javasoltuk, hogy az emberi melanoma vakcinák beoltási helyére GM-CSF-t (granulocyte-monocyte colony stimulating factor) injektáljunk.¹³

Ezzel makrofágok mobilizálását kívántuk volna elérni, azt várva, hogy aktivált makrofágok tumor sejtek fagocitálása után azok antigénjeit MHC (major histocompatibility complex) molekuláikban immun T limfociták számára prezentálják. Az így stimulált limfociták specifikus daganat ellenes citotoxikus hatást fejtettek volna ki. Két nagyjelentőségű újabb fejlemény messzemenően támogatja ezt a javaslatot. 1. Fas liogandot (L) kifejező daganatsejtek habár el tudják pusztítani a gazdaszervezet Fas receptor pozitív limfocitáit, mégis áldozatul eshetnek nemcsak a gazdaszervezet perforinnal ölő limfocitáinak,^{14, 15} hanem a tumort infiltráló neutrofil granulocitáknak is.¹⁶ 2. Emberi limfoma vakcinák azáltal értek el magas hatásfokot, (teljes remissziókat idézve elő),^{17, 18} hogy a vakcinával együtt adott GM-CSF dendritsejteket vontott a vakcina beoltási helyére: ezek a dendritsejtek vették fel és prezentálták a daganat antigénjeit immun T limfociták számára, amelyek ezután a daganatot elpusztították.¹⁸ Ilyen alapon modifikáljuk melanoma és veserák vírus onkolizátum vakcináinkat, úgy, hogy ezeket mostmár GM-CSF-ral együtt adagoljuk.

IRODALOM:

- 1 Brit Med J 1: 540 1977. Idézi Sinkovics JG: Medical Oncology, 2. kiadás, 436. o. Marcel Dekker, New York & Basel, 1986.
- 2 Graves BT, Barnhill R, Galanopoulos T és mtsai.: Am J Pathol 140:9 1992.
- 3 Mangeney M, Heidmann T: Proc Natl Acad Sci USA 95:14920 1998.
- 4 Sinkovics JG, idézi Pálóczi K: Orv Hetil 137:328 1996.
- 5 Sinkovics JG: Acta Microbiol Immunol Hung 44:235 1996.
- 6 Sinkovics J, Horák A: Orv Hetil 139:1269 1998.
- 7 Schirrmacher V, Ahlert T, Probstle T és mtsai.: Semin Oncol 25:677 1998.
- 8 Sinkovics J: Die Grundlagen der Virusforschung, Akadémiai Kiadó, Budapest, 1956.
- 9 Sinkovics JG: Internat Rev Immunol 7:259 1991.
- 10 Sinkovics JG, Horváth J: Medical Hypothes 44:359 1995.
- 11 Horváth J, Horák A, Sinkovics JG és mtsai.: Acta Microbiol Immunol Hung 46:1999.
- 12 Cassel WA, Murray DR: Med Oncol Tumor Pharmacother 9:169 1993.
- 13 Sinkovics JG, Horváth JC, Szabo-Szabari M.: Leukemia 8S1:S194, 1994.
- 14 Rivoltini L és mtsai.: J Immunol 161:1220, 1999.
- 15 Sinkovics JG, Horváth JC: Internat J Oncol 1999-2000 (nyomdában)
- 16 Shimizu M és mtsai.: J Immunol 162:7350, 1999.
- 17 deGruijl TD, Curriel DT Nature Med 5:1124, 1999.
- 18 Bendant M és mtsai.: Nature Med 5:1177, 1999.