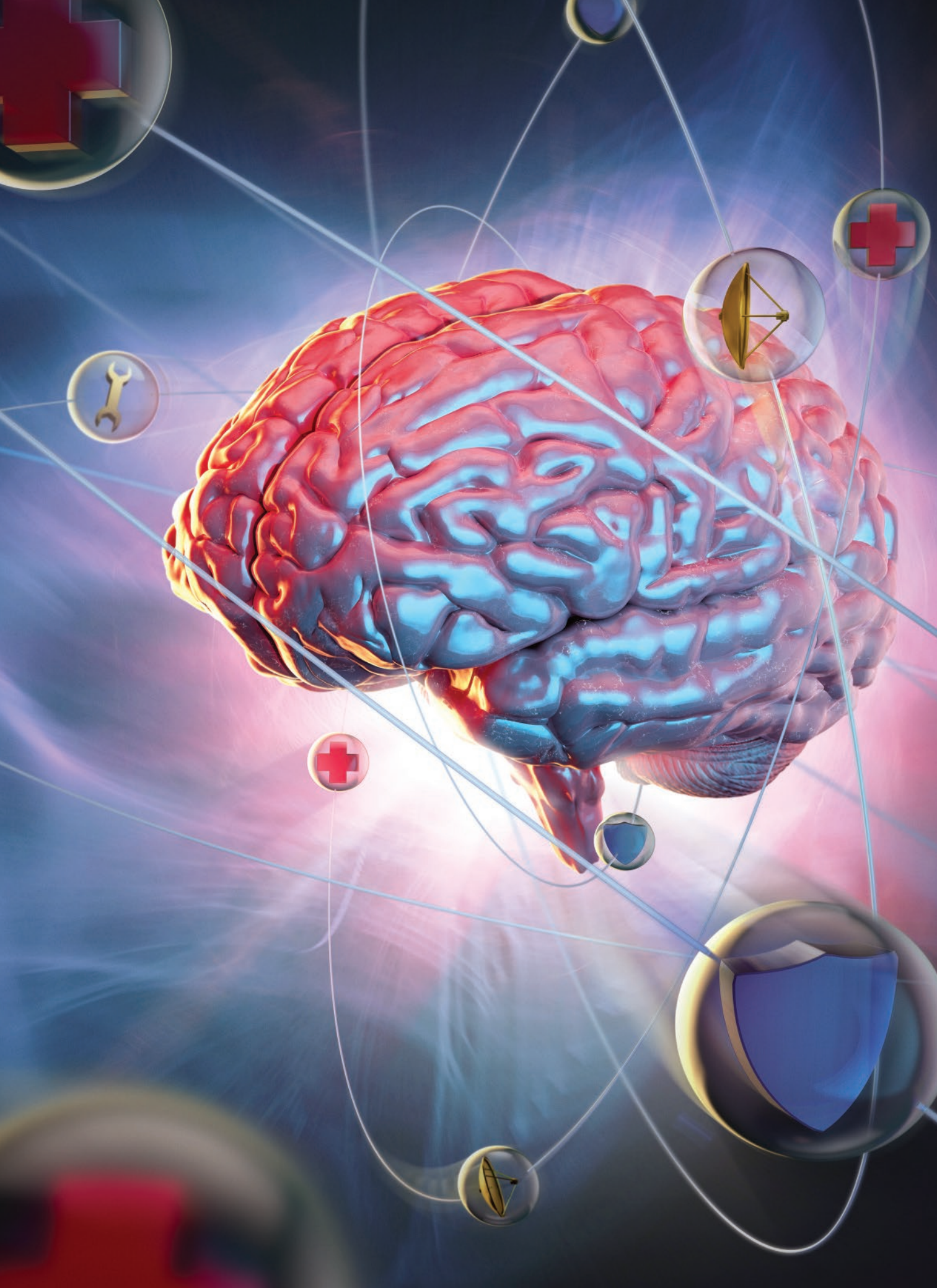


НЕЙРОБИОЛОГИЯ

СЕДЬМОЕ ЧУВСТВО

Оказывается, иммунная система, которую долгое время считали отделенной от мозга, принимает активное участие в его жизнедеятельности

Джонатан Кипнис



ОБ АВТОРЕ

Джонатан Кипнис (Jonathan Kipnis) — профессор, заведующий кафедрой нейробиологии и директор Центра иммунологии мозга и глии в Медицинской школе Виргинского университета. Исследует взаимодействие нервной и иммунной систем.



Десятки лет учебники анатомии утверждали, что две самые сложные системы организма — нервная и иммунная — существуют почти в полной изоляции друг от друга. Считалось, что мозг управляет телом, а иммунная система защищает тело. У здоровых людей эти две системы никогда не встречаются друг с другом. Только при некоторых болезнях или травмах клетки иммунной системы попадают в мозг и там атакуют его. Однако за последние годы масса новых открытий кардинально изменили представления ученых об этих двух системах.

Находится все больше доказательств, что мозг и иммунная система постоянно взаимодействуют и у больных, и у здоровых людей. Например, иммунная система может помогать при повреждении мозга. Кроме того, она защищает его от действия стресса и участвует в таких важнейших функциях нервной системы, как обучение и социальное поведение. Более того, иммунная система — это своеобразный наблюдательный орган, который обнаруживает микроорганизмы в теле и вокруг него и сообщает об этом мозгу, так же как наши глаза передают зрительную информацию, а наши уши — звуковые сигналы. Иначе говоря, мозг и иммунная система не просто пересекаются чаще, чем считалось ранее, они переплетены очень тесно.

Пока изучение новой, недавно зародившейся области — нейроиммунологии — находится на ранних стадиях. Но уже ясно, что реакция мозга на иммунологическую информацию и влияние этой информации на контроль нейронных связей и управление ими может объяснить механизмы многих неврологических заболеваний, от аутизма до болезни Альцгеймера, и поспособствует разработке для

них новых методов лечения. Усилия, направленные на коррекцию таких расстройств сейчас, как правило, не приносят утешительных результатов, поскольку большинство лекарств просто не проникают в мозг. Открытия в области нейроиммунологии дают надежду на то, что воздействие на иммунную систему может оказаться более эффективным подходом.

Традиционные взгляды

Для того чтобы понять значение этих открытий, нужно немного разобраться в том, как устроены и работают нервная и иммунная системы. Головной мозг — наш суперкомпьютер и главный регулятор. Вместе со спинным мозгом он образует центральную нервную систему (ЦНС), которая контролирует все функции организма. С учетом огромного объема выполняемых головным мозгом обязанностей не вызывает удивления то, что это очень сложно устроенный орган. Его основные функциональные единицы — нейроны, они занимают примерно половину мозга. Человеческий мозг содержит около 100 млрд нейронов, связанных друг с другом примерно 100 трлн

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

- Долгое время считалось, что у здоровых людей мозг и иммунная система не взаимодействуют друг с другом.
- Однако за последние годы у исследователей накопилось достаточно доказательств того, что эти две системы тесно взаимосвязаны.
- Ученым еще предстоит многое выяснить об этой новой области — нейроиммунологии. С ее помощью можно будет иначе взглянуть на причины множества неврологических заболеваний и найти новые способы их лечения.

соединений — синапсов. Нейроны и различные типы вспомогательных клеток, которые называются глией, образуют ткань мозга, занимающуюся обработкой информации. Другие важные участники — стромальные клетки, которые физически поддерживают нервную ткань, и эндотелиальные клетки, из которых состоят кровеносные сосуды, питающие мозг и формирующие гематоэнцефалический барьер, ограничивающий прохождение веществ из других частей тела в мозг.

В свою очередь иммунная система состоит из двух основных частей: врожденного и адаптивного иммунитета. Врожденный иммунитет — более древняя часть, он возник примерно 1 млрд лет назад, когда клеткам понадобилось уметь обнаруживать и убивать врага. Он действует быстро, но без особой точности. Это первая линия обороны организма, состоящая из физических и химических барьеров и клеток, убивающих патогены. Врожденный иммунитет запускает воспалительную реакцию, при которой белые клетки крови собираются в месте заражения и вырабатывают белки, повышающие температуру и вызывающие отек, чтобы локализовать и уничтожить патогены. Адаптивный иммунитет появился после врожденного. Он обеспечивается в основном клетками, которые называются *T*-лимфоциты и *B*-лимфоциты, они умеют распознавать конкретные патогены и избирательно атаковать именно их. В идеальном случае все лимфоциты адаптивного иммунитета будут нацелены только на внешние патогены и не будут связываться с собственными клетками или белками. Но примерно у 1% людей адаптивный иммунитет выходит из-под контроля и атакует собственные ткани организма, вызывая аутоиммунные заболевания, такие как рассеянный склероз, артрит, некоторые формы диабета и многое другое. Тем не менее у 99% людей эта система чрезвычайно эффективна и атакует исключительно чужеродные организмы.

Исследователи долгое время считали, что иммунная система просто отличает собственные части организма от чужих. Но со временем стали появляться более сложные теории. В 1990-х гг. Полли Метцингер (Polly Matzinger) из Национального института аллергии и инфекционных заболеваний предположила, что иммунная система распознает не только чужеродных захватчиков, но и повреждение тканей. Предположение было подтверждено в дальнейшем при идентификации молекул, которые выделяются при травме, заражении или повреждении тканей. Эти вещества привлекают внимание иммунных клеток, запуская каскад событий, которые приводят к активации иммунной системы, скоплению защищающих клеток в месте повреждения и устранении (или хотя бы попытке устранения) патогена или повреждения, вызвавшего сигнал тревоги. Кроме того, были проведены

эксперименты, в которых показано, что подавление адаптивного иммунитета ускоряет рост и развитие опухолей и замедляет процесс заживления поврежденных тканей. Данные открытия означают, что иммунная система, первоначально считавшаяся предназначенной исключительно для защиты организма от чужеродных агентов, на самом деле выполняет еще и другие задачи: она регулирует ткани организма, помогая им поддерживать постоянство, несмотря на множество факторов, воздействующих как снаружи, так и изнутри.

До недавнего времени ученые были совершенно уверены, что такая деятельность иммунной системы не распространяется на мозг. Еще в 1920-х гг. исследователи заметили, что хотя в здоровом мозге есть собственные иммунные клетки ЦНС, которые называются микроглией, там обычно не встречаются иммунные клетки из других частей тела (так называемые периферические иммунные клетки) — их не пускает гематоэнцефалический барьер. В 1940-х гг. биолог Питер Медавар (Peter Medawar), получивший за свои исследования

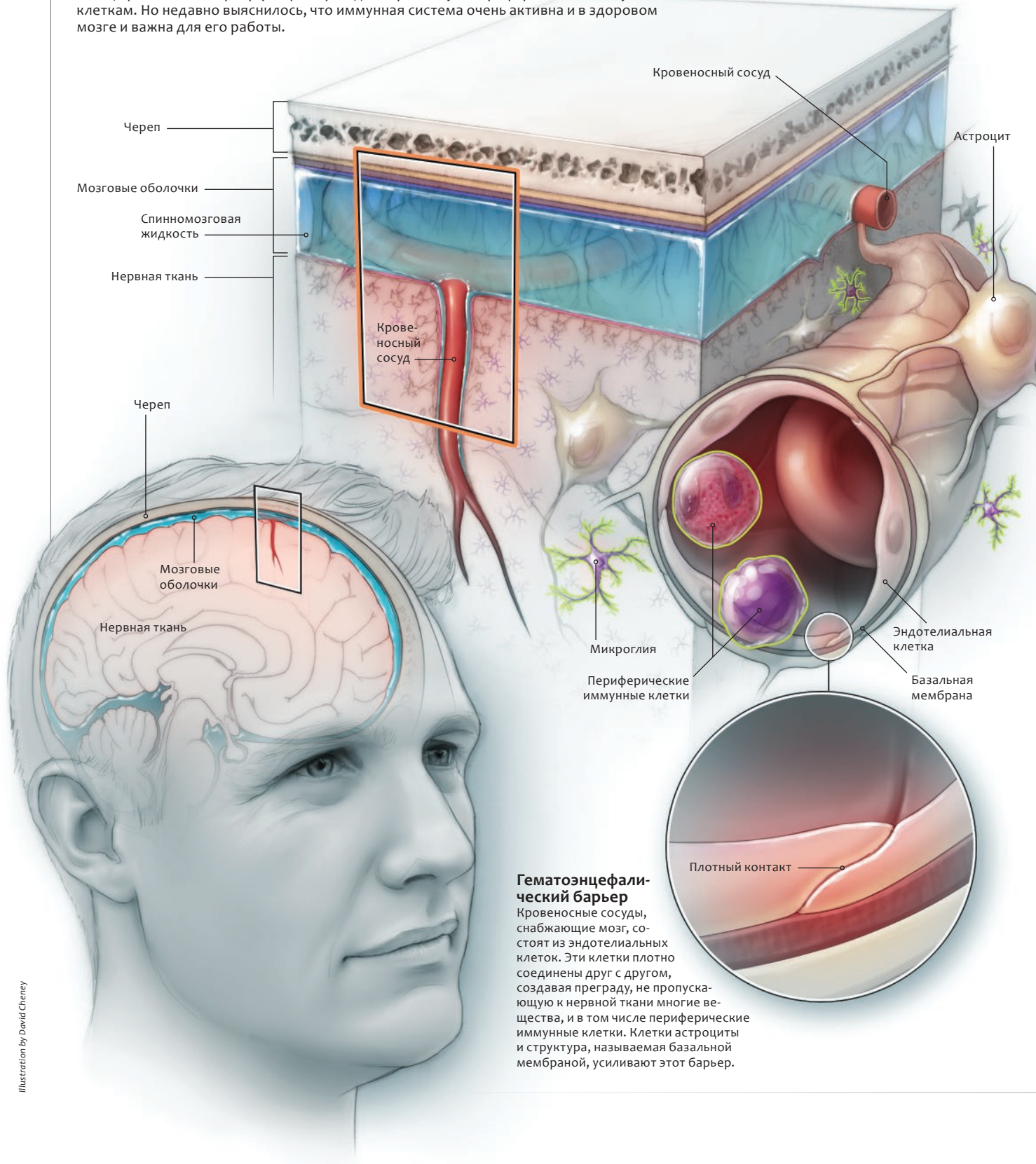
У мышей с испорченным адаптивным иммунитетом нарушено не только пространственное обучение, но и социальное поведение

Нобелевскую премию, показал, что организм медленнее отторгает чужеродные ткани, пересаженные в мозг, чем пересаженные куда-либо еще. Медавар пришел к выводу, что мозг — «иммунопривилегированный» орган, недоступный для иммунной системы. Однако при травме или инфекции мозга в нервную ткань проникают периферические иммунные клетки. Исследования на мышах показывают, что в случае заболевания эти клетки вызывают тяжелый паралич. Ученые предположили, что мозг и иммунная система не имеют между собой ничего общего — за исключением тех патологических случаев, когда иммунные клетки проникают в ЦНС и атакуют нейроны.

Как именно иммунные клетки преодолевают гематоэнцефалический барьер в таких случаях, неизвестно. Возможно, при заболеваниях мозга барьер меняется, так что иммунные клетки получают возможность пройти сквозь него. В важнейшем исследовании, опубликованном в 1992 г., Лоуренс Штейнман (Lawrence Steinman) из Стэнфордского университета с коллегами обнаружил, что у мышей с заболеванием, подобным рассеянному склерозу, периферические иммунные клетки образуют

Связь мозга с иммунной системой

Долгое время считалось, что здоровый мозг недоступен для иммунной системы. Хотя у мозга есть собственные иммунные клетки, которые называются «микроглия», иммунные клетки из других частей тела в мозг обычно не встречаются. Так называемый гематоэнцефалический барьер (на врезке) не дает проникнуть периферическим иммунным клеткам. Но недавно выяснилось, что иммунная система очень активна и в здоровом мозге и важна для его работы.

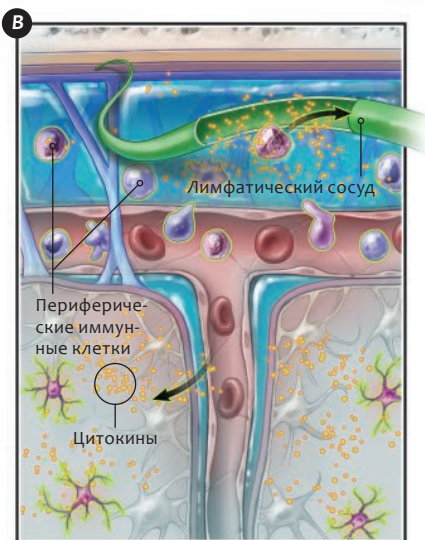


Гематоэнцефалический барьер

Кровеносные сосуды, снабжающие мозг, состоят из эндотелиальных клеток. Эти клетки плотно соединены друг с другом, создавая преграду, не пропускающую к нервной ткани многие вещества, и в том числе периферические иммунные клетки. Клетки астроциты и структура, называемая базальной мембраной, усиливают этот барьер.

В обход барьера

До недавнего времени исследователи считали, что мозговые оболочки, представляющие собой пленки, окружающие нервную ткань, занимаются в основном переносом спинномозговой жидкости, которая омывает мозг **А**. Недавно выяснилось, что это еще не все **В**. В мозговых оболочках имеются лимфатические сосуды, они удаляют токсины и другие отходы из нервной ткани и могут передавать иммунной системе информацию об инфекции в мозге. Кроме того, в мозговых оболочках содержится множество периферических иммунных клеток, которые могут взаимодействовать с мозгом, вырабатывая белки цитокины. Спинномозговая жидкость из мозговых оболочек проникает в нервную ткань через пространство вокруг кровеносных сосудов, снабжающих мозг, и может переносить цитокины от периферических иммунных клеток глубоко в мозг, чтобы повлиять на поведение нейронов.



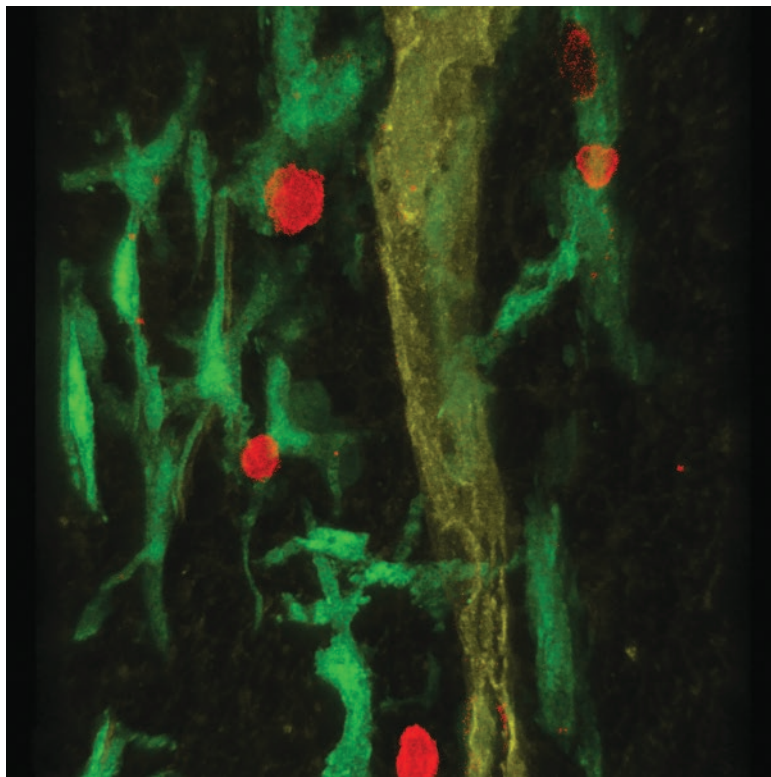
белок интегрин $\alpha 4 \beta 1$, который помогает им проникать через барьер. Препарат тисабри, блокирующий взаимодействие между интегрином и эндотелиальными клетками, — одно из самых сильных средств для лечения рассеянного склероза.

Представление, что мозг и иммунная система существуют независимо друг от друга, господствовало десятилетиями, хотя и здесь не обошлось без скептиков. Некоторые удивлялись, почему, если иммунная система — основной борец с патогенами, мозг так легко отказался от этой защиты. Сторонники независимости двух систем утверждали, что гематоэнцефалический барьер препятствует проникновению в мозг большинства патогенов, поэтому мозгу не нужно привлекать иммунную систему, особенно если ее присутствие может вызвать проблемы, например атаку на собственные нейроны. Критики напоминали, что некоторые вирусы, бактерии и паразиты могут проникать в мозг, при этом иммунная система не игнорирует их, а устремляется в мозг, чтобы подавить вторжение. Может быть, патогены редко попадают в мозг не потому, что гематоэнцефалический барьер так эффективно их не пускает, а потому, что иммунная система так хорошо с ними борется. И действительно, как показали исследования, пациенты с подавленным иммунитетом часто страдают от осложнений, затрагивающих и ЦНС.

Переписывание учебников

В конце концов, по мере накопления фактов и прояснения вклада иммунной системы в поддержку поврежденных тканей, исследователи пересмотрели роль иммунной системы в ЦНС. Когда они подробнее изучили крыс и мышей с повреждениями спинного мозга, они обнаружили, что там полно инфильтрирующих иммунных клеток. В экспериментах, осуществленных в конце 1990-х гг., Михал Шварц (Michal Schwartz) из Научно-исследовательского института им. Хаима Вейцмана в Реховоте показал, что устранение иммунных клеток после повреждения ЦНС увеличивает гибель нейронов и ухудшает работу мозга, тогда как усиление иммунного ответа повышает выживаемость нейронов. В недавних исследованиях, которые провели Стэнли Эппел (Stanley Appel) из Хьюстонской методистской больницы и Мэтью Блертон-Джонс (Mathew Blurton-Jones) из Калифорнийского университета в Ирвайне, обнаружилось, что у мышей, которым ослабили адаптивный иммунитет, боковой амиотрофический склероз и болезнь Альцгеймера развиваются сильнее и быстрее, чем у нормальных животных. Восстановление адаптивного иммунитета замедляет развитие таких заболеваний. Это значит, что иммунные клетки помогают нейронам, а не только вредят им, как считалось ранее.

На первый взгляд, вмешательство иммунной системы для защиты поврежденной ЦНС не имеет смысла. Когда ЦНС получает травму, иммунная система организует воспалительную реакцию, высвобождает ядовитые вещества для уничтожения патогенов, а иногда и поврежденных клеток, и таким образом восстанавливает равновесие. Однако воспалительная реакция — неточный инструмент,



Окрашенная ткань: видны Т-лимфоциты (красные), макрофаги (зеленые) и лимфатический сосуд (желтый) в оболочках мозга

она ликвидирует хороших вместе с плохими. В других тканях такое дополнительное повреждение допустимо, потому что ткани легко восстанавливаются. Однако способности к восстановлению у нервной ткани ограничены, значит, повреждение, нанесенное иммунной системой, обычно сохраняется навсегда. Вред от ее вмешательства зачастую перевешивает пользу. Но, возможно, иммунная реакция, наблюдаемая при повреждениях ЦНС, — это просто продолжение той деятельности иммунной системы, которая поддерживает работу мозга в обычных условиях?

Недавние исследования подтверждают это предположение. В сотрудничестве с Хагитом Коэном (Hagit Cohen) из Университета им. Давида Бен-Гуриона в Негеве и Шварцем мы показали, что у мышей, на которых воздействовали стрессовыми стимулами, например запахом хищников, развивается немедленная реакция на стресс — в нашем случае грызуны замирали в лабиринте, а не исследовали его. В 90% случаев реакция на стресс исчезала в течение нескольких часов или дней. Но у 10% стресс сохранялся днями и неделями. Мыши из второй группы могут использоваться в качестве модели посттравматического стрессового расстройства (ПТСР). Интересно, что у мышей со сниженным адаптивным иммунитетом ПТСР встречается в несколько раз чаще, чем у нормальных. В этой работе впервые показали, что иммунная

система помогает мозгу не только при травмах и инфекциях, но и при психологическом стрессе. Более того, существуют доказательства связи иммунной системы с ПТСР у людей.

Задачи, где требуется обучение, также вызывают стресс, хотя и не такой сильный, как появление хищника. Размышления при подготовке к экзамену или даже приготовление еды по незнакомому рецепту — это тоже стресс. Может ли неспособность справиться со стрессом помешать процессу обучения? Чтобы это проверить, мы с коллегами сравнили поведение мышей со сниженным адаптивным иммунитетом и нормальных животных в различных поведенческих тестах. Мы обнаружили, что мыши с нарушенным иммунитетом в отличие от контрольных плохо выполняли задания на пространственное обучение и память, такие как нахождение платформы, скрытой в большом бассейне с водой. Мы показали, что у грызунов с испорченным адаптивным иммунитетом нарушено не только пространственное обучение, но и социальное поведение, они предпочитают находиться рядом с не-

душевленным объектом, а не с другой мышью.

По мере того как накапливались доказательства важности иммунной системы для различных функций мозга, появлялись новые вопросы. Один из них — как иммунная система осуществляет свое влияние на ЦНС. Ведь помимо микроглии у здоровых людей в нервной ткани нет иммунных клеток. Оказалось, что все дело в белках цитокинов, которые производятся иммунными клетками и влияют на другие клетки. Цитокины, выделяемые периферическими иммунными клетками, могут оказывать влияние на мозг. Предположительно, они проникают через те участки, где нарушен гематоэнцефалический барьер, и напрямую влияют на мозг через блуждающий нерв, соединяющий мозг и брюшную полость. Есть также данные, что иммунные клетки в мозговых оболочках — пленках, окружающих мозг, — тоже служат источником цитокинов, которые могут влиять на работу ЦНС. В настоящее время идут интенсивные исследования, чтобы выяснить, как эти иммунные клетки проникают в мозговые оболочки и как они там перемещаются и вырабатывают цитокины.

Недавно мы с коллегами сделали потрясающее открытие. Оно касается того, как организм избавляется от токсинов и отходов. Через ткани организма проходят два типа сосудов. Подобно тому как в доме есть два типа труб, для воды и для канализации, в наших тканях есть кровеносные

сосуды, которые приносят кислород и питательные вещества, и лимфатические сосуды, которые забирают токсины и отходы, выделяемые тканями. Кроме того, по лимфатическим сосудам отправляются антигены — вещества, способные вызвать иммунный ответ, — из тканей попадающие в лимфатические узлы, где их предъявляют иммунным клеткам для проверки состояния ткани. Обнаружив что-то неладное, вроде травмы или инфекции, иммунные клетки активизируются и мигрируют в поврежденную ткань, чтобы попытаться решить проблему.

Из-за твердой уверенности в том, что здоровый мозг не взаимодействует с иммунной системой, а в нервной ткани нет лимфатических сосудов, ученые долгое время считали, что ни головной мозг, ни остальная часть ЦНС не обслуживаются лимфатической системой. Однако было непонятно, почему мозг не сообщает иммунной системе о возможных проблемах, которые могут ему повредить и с которыми иммунная система могла бы справиться? И как иммунная система тем не менее узнает об инфекциях в мозге? Кроме того, проводились исследования, показавшие, что при травмах мозга запускается сильная иммунная реакция в лимфатических узлах, расположенных за пределами мозга. Как такое возможно?

Увлечшись иммунной активностью в мозговых оболочках и ее влиянием на работу мозга, мы с коллегами решили внимательнее рассмотреть эти пленки. И тогда мы сделали неожиданное открытие: там обнаружили лимфатические сосуды. С тех пор несколько других исследовательских групп нашли то же самое у рыб, мышей, крыс, обезьян и людей. Данные открытия подтверждают связь между мозгом и лимфатической системой, наличие которой подозревали 200 лет назад, но потом опровергли. Найденные сосуды представляют собой настоящую лимфатическую сеть, выводящую отходы из ЦНС, недостающее звено, которое может передавать иммунной системе информацию о травмах и инфекциях в мозге.

Присутствие в мозговых оболочках и лимфатических сосудов, и иммунных клеток означает, что исследователям следует переосмыслить функцию этих пленок. Согласно традиционному объяснению, там просто протекает спинномозговая жидкость, омывающая мозг. Но учитывая, насколько плотно упакованы клетки в мозге, насколько чувствительны его нейроны при передаче электрических сигналов, можно предположить, что перемещение всей иммунной активности в мозге к мозговым оболочкам в процессе эволюции просто позволило иммунной системе обслуживать ЦНС, не мешая работе нейронов.

Открытие лимфатических сосудов в головном мозге объяснило, как иммунные клетки получают информацию о повреждении ткани в ЦНС.

Но чтобы выяснить, как иммунные клетки мозговых оболочек взаимодействуют с нервной тканью и издалека воздействуют на нее, нужно рассмотреть другую часть системы выведения отходов из мозга. Помимо лимфатической сети, которую мы описали, в ЦНС еще имеется сеть каналов в нервной ткани, по которым спинномозговая жидкость поступает к мозгу. Майкен Недергард (Maiken Nedergaard) из Рочестерского университета назвал эту сеть глимфатической системой. Жидкость попадает в нервную ткань через пространство, окружающее артерии, которые идут в мозг от мозговых оболочек, и промывает ткани, затем она собирается в пространстве, окружающем вены, и возвращается к мозговым оболочкам в спинномозговую жидкость. Предположительно, этот поток жидкости приносит иммунные молекулы, например цитокины, от мозговых оболочек в нервную ткань, где они могут себя проявить.

Если окажется, что иммунный ответ прямо связан с реакцией мозга, это будет седьмым чувством

При изучении цитокинов выяснилось, как они влияют на поведение. Например, Роберт Данцер (Robert Dantzer), работающий сейчас в Онкологическом центре им. Монро Андерсона Техасского университета, и Кит Келли (Keith Kelley) из Иллинойского университета в Эрбана и Шампейне определили, что интерлейкин-1-бета вызывает болезненное поведение — комплекс особенностей поведения, характерных для больных людей, включающий чрезмерную сонливость, потерю аппетита и избегание социальных взаимодействий. А мои сотрудники недавно показали, что интерферон-гамма, который вырабатывают Т-клетки в мозговых оболочках, взаимодействует с нейронами префронтальной коры, которые, помимо прочих функций, регулируют социальное поведение. Неожиданно оказалось, что этот цитокин оказывает влияние не через собственные иммунные клетки мозга (микроглию), а через нейроны, которые контролируют нейронные сети, связанные с социальным поведением. На самом деле цитокины необходимы для правильной работы этих сетей: при отсутствии Т-клеток или интерферона-гамма нейроны не справляются с регуляцией, нервные сети оказываются слишком активны, что приводит к социальным нарушениям. Таким образом, цитокин, вырабатываемый иммунными клетками в мозговых оболочках, может изменять активность нейронов, регулируя работу нейронной сети и соответствующее поведение.

Интерферон-гамма — не единственная иммунная молекула, влияющая на работу мозга. Марио де Боно (Mario de Bono) из Лаборатории молекулярной биологии Совета по медицинским исследованиям в Англии с коллегами показал, что другой цитокин, *IL-17*, активирует сенсорные нейроны у круглого червя *Caenorhabditis elegans* и изменяет поведение животного, связанное с чувствительностью к кислороду. А недавно Глория Чой (Gloria Choi) из Массачусетского технологического института с коллегами показала, что *IL-17* взаимодействует с нейронами коры головного мозга и влияет на поведение, связанное с расстройством аутистического спектра.

Дополнительный орган чувств?

Возникает вопрос: зачем такому мощному органу, как мозг, для нормальной работы нужны контроль или поддержка со стороны иммунной системы? У меня есть гипотеза, почему эти две системы так взаимосвязаны. Принято считать, что у нас есть пять чувств: обоняние, осязание, вкус, зрение и слух. Ощущение позы или движения, которое называется «проприорецепция», часто считают шестым чувством. Эти чувства сообщают мозгу информацию о внутренней и внешней среде, на основе которой он вычисляет, что нужно сделать для самосохранения. В этих средах полно микроорганизмов, и способность ощущать их и при необходимости защищаться от них важна для выживания. Наша иммунная система с этим превосходно справляется. Врожденный иммунитет позволяет распознавать вторжение и определять, к какой группе относится инородный агент, а адаптивный иммунитет обладает способностью узнавать конкретных врагов. Я предполагаю, что иммунная система выполняет функцию отслеживания, обнаруживая микроорганизмы и сообщая о них мозгу. Если я прав и окажется, что иммунный ответ прямо связан с реакцией мозга, значит это будет седьмым чувством.

Существуют способы проверить эту гипотезу. Поскольку все нейронные сети в мозге взаимосвязаны, помеха в одной, как правило, влияет и на другие. Например, если нарушено наше обоняние, вкус пищи будет не таким, как обычно. Если найти доказательства того, что помеха в иммунном сигнале нарушает другие, это подтвердило бы идею, что для нашего мозга иммунный ответ — это седьмое чувство. Один такой пример — это болезненное поведение. Возможно, интенсивные сигналы от седьмого чувства, сообщаемые мозгу об инфекции, растекаются и нарушают нервные сети, которые регулируют сон, голод и другое поведение, и таким образом получается характерный набор поведенческих изменений, развивающийся у больных людей. Либо информация о микроорганизмах, поступающая в мозг от иммунной

системы, побуждает мозг запустить болезненное поведение, чтобы защитить больного, сведя к минимуму воздействие других патогенов и сохранив энергию.

Наши знания о взаимоотношениях мозга и иммунной системы все еще в зачаточном состоянии. Не стоит удивляться, если в ближайшие 10–20 лет будут сделаны новые открытия, благодаря которым эти две системы предстанут перед нами в совершенно ином свете. Однако я надеюсь, что результаты исследований обогатят наши сегодняшние представления, а не отметут их вовсе. Одной из важных задач в дальнейших исследованиях будет картирование пересечений и взаимодействий компонентов иммунной системы и нервных сетей у здоровых и больных. Выяснив эти отношения, исследователи смогут использовать иммунные механизмы для лечения неврологических и психических заболеваний. На иммунную систему легче воздействовать фармакологически, чем на ЦНС, и вполне может быть, что в один прекрасный день восстановление иммунной системы с помощью генной терапии и даже замена испорченной иммунной системы с помощью пересадки костного мозга станут эффективным средством лечения заболеваний мозга. Если учитывать, какое множество изменений в иммунной системе происходит при заболеваниях мозга, можно предсказать, что изучение нейроиммунных взаимодействий, вероятно, будет продолжаться еще десятки лет и постепенно раскроет нам еще более глубокие тайны мозга. ■

Перевод: М.С. Багоцкая

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ИСТОЧНИКИ

- Голдман С., Недергард М. Промывка мозгов // ВМН, № 5–6, 2016.
- Structural and Functional Features of Central Nervous System Lymphatic Vessels. Antoine Louveau et al. in Nature, Vol. 523, pages 337–341; July 16, 2015.
- Multifaceted Interactions between Adaptive Immunity and the Central Nervous System. Jonathan Kipnis in Science, Vol. 353, pages 766–771; August 19, 2016.
- Immune System: The “Seventh Sense.” Jonathan Kipnis in Journal of Experimental Medicine, Vol. 215, No. 2, pages 397–398; February 2018.