POSTĘPY BIOLOGII KOMÓRKI TOM 32 2005 NR 1 (77–86)

LUDZKI WIRUS CYTOMEGALII (HCMV) – LATENCJA I STRATEGIE UCIECZKI SPOD KONTROLI UKŁADU ODPORNOŚCIOWEGO*

HUMAN CYTOMEGALOVIRUS (HCMV) – LATENCY AND IMMUNE EVASION

Katarzyna BULEK

Pracownia Genetyki Molekularnej i Wirusologii, Wydział Biotechnologii Uniwersytetu Jagiellońskiego

Streszczenie: Ludzki wirus cytomegalii (HCMV) ma zdolność do przetrwałego zakażenia poprzez ustalenie stanu latencji w komórkach gospodarza. Wirus może ulegać reaktywacji, w czasie której dodatkowo stosuje różne mechanizmy upośledzające pełną odpowiedź układu odpornościowego. Do tych mechanizmów należą m.in. blokowanie prezentacji antygenów, wpływ na sieć cytokin, hamowanie komórek NK i hamowanie apoptozy.

Słowa kluczowe: HCMV, latencja, reaktywacja, układ odpornościowy.

***Summary*:** Human cytomegalovirus (HCMV) has ability to lifelong maintenance within the host using mechanisms involved in latency. Virus can reactivate and during reactivation HCMV uses different mechanisms (inhibition of antigen presentation, influence on cytokine network, inhibition of NK cells, disturbance of apoptosis) which downregulate effectiveness of immune cells.

Keywords: HCMV, latency, reactivation, immune system.

Wykaz stosowanych skrótów: **ADAM** – rodzina białek dysintegryn i metaloproteinaz; **ADCC** – cytotoksyczność komórkowa zależna od przeciwciał; **APC** – komórka prezentująca antygen; **CD** – kompleks różnicowania; **CIITA** – transaktywator MHC klasy II; **ER** – retikulum endoplazmatyczne; **Fc** – fragment krystalizujący; **GM-CSF** – czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów; **gp** – glikoproteina; **HLA** – antygeny ludzkich leukocytów; **IFN** – interferon; **IL** – interleukina; **IRL** – wewnętrzne powtórzenia długie; **ITIM** – motywy immunoreceptorowe hamujące, oparte na tyrozynie; **JAK** – kinaza Janusa; **KIR** – receptory hamujące zabijanie; **LIR** – receptory leukocytów immunoglobulinopodobne; **MAC** – kompleks atakujący błonę; **MCP-1** – monocytarny czynnik chemotaktyczny białkowy 1; **MHC** – główny układ zgodności tkankowej; **MIC** – cząsteczki związane z głównym układem zgodności tkankowej klasy I; **MIP** – białko zapalne makrofagów; **NK** – naturalne komórki cytotoksyczne; **pp** – fosfoproteina; **RANTES** – regulowany przez aktywację: ekspresja i wydzielanie przez

*Praca finansowana z grantów: KBN nr 6P04C02220 i MNiI nr PB0315/P04/2003/25.

prawidłowe limfocyty T; **TAP** – białko transportujące związane z obróbką antygenu; **TNF-α** – czynnik martwicy nowotworów α; **TGF-β** – transformujący czynnik wzrostu β; **TRL** – końcowe powtórzenia długie; **UL** – unikalny długi (region); **ULBP** – białko wiążące UL-16; **US** – unikalny krótki (region); **vICA** – wirusowy inhibitor apoptozy indukowanej przez kaspazę; **vMIA** – wirusowy inhibitor apoptozy zlokalizowany w mitochondrium.

1. WSTĘP

Ludzki wirus cytomegalii (HCMV) należy do podrodziny *Betaherpesvirinae* wchodzącej w skład rodziny *Herpesviridae*. Ocenia się, że jest nim zakażone 50–90% dorosłej populacji. Wirus przenosi się na płód przez łożysko, niemowlęta mogą zakazić się pijąc mleko matki, natomiast małe dzieci przez kontakt z moczem lub śliną innych dzieci. Wśród młodzieży i dorosłych zakażenie szerzy się głównie przez pocałunki i stosunki płciowe. Infekcja HCMV jest zwykle wystarczająco kontrolowana przez układ immunologiczny i nie wywołuje poważnej choroby, jednak układ odpornościowy gospodarza nie jest w stanie do końca wyeliminować wirusa. Genom wirusa jest utrzymywany w komórkach gospodarza w formie latentnej prawdopodobnie przez całe życie. Latencja definiowana jest jako obecność genomu wirusowego w komórkach gospodarza bez produkcji zakaźnych cząstek wirusowych. Wirus może ulegać reaktywacji, co skutkuje nawracającymi infekcjami. HCMV jest szczególnie groźny dla osób za stanami immunosupresji, u których może rozwinąć się wielonarządowa choroba cytomegaliowa, będąca najcięższą formą zakażenia [3].

Wirus HCMV stosuje rozmaite mechanizmy dla uniknięcia odpowiedzi ze strony układu odpornościowego:

- ♣ ustala stan latencji, w czasie którego zachodzi ograniczona ekspresja genów wirusa,
- ♣ ulega replikacji w miejscach immunologicznie uprzywilejowanych [23],
- ♣ upośledza mechanizmy obronne gospodarza przez ekspresję różnych czynników wyciszających odpowiedź immunologiczną.

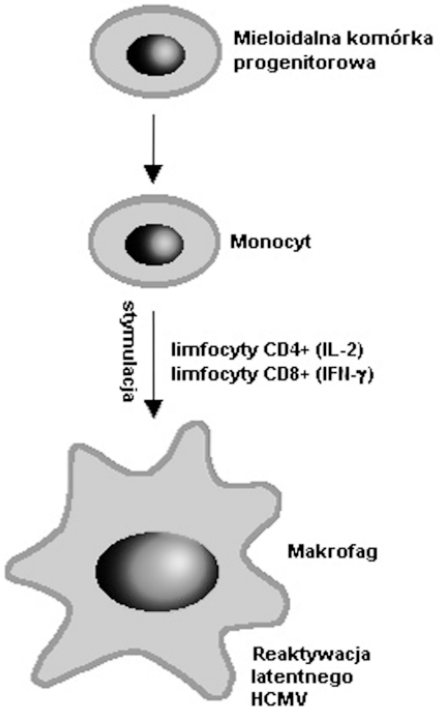
2. MIEJSCE LATENCJI WIRUSA

HCMV zakaża różne typy komórek: komórki endotelialne, epitelialne, fibroblasty, neurony, komórki mięśni gładkich, monocyty/makrofagi i granulocyty. Miejscem latencji HCMV są jednojądrzaste komórki krwi obwodowej CD14+ oraz komórki szpiku kostnego CD34+ i CD33+ [24, 26, 28]. Ponadto przypuszcza się, że również komórki endotelialne mogą być miejscem latencji wirusa [9]. HCMV jest utrzymywany w długo żyjącej komórce progenitorowej linii mieloidalnej CD34/CD33 i w czasie jej podziału wirus przekazywany jest do komórek potomnych.

3. MECHANIZMY REAKTYWACJI

Na podstawie badań przeprowadzonych *in vitro* zaproponowano różne modele reaktywacji HCMV [24, 26, 28]. Jeden z nich dotyczy komórki progenitorowej linii mieloidalnej. Na skutek stymulacji tej komórki cytokinami (TNF-α, IFN-γ i GM-CSF) dochodzi do reaktywacji wirusa.

Inny model dotyczy reaktywacji wirusa HCMV w latentnie zainfekowanych monocytach. Różnicowanie tych komórek do ma-krofagów wywołane cytokinami (IL-2 i IFN-γ) uwalnianymi przez allogeniczne limfocyty CD4+ i CD8+ powoduje reaktywację HCMV. Zastąpienie powyższych cytokin mitogenem nie wywołuje tego efektu. Kluczową rolę w opisanym mechanizmie odgrywa IL-2. Jest ona aktywatorem monocytów: zwiększa ich przeżycie, migrację i wydzielanie innych cytokin. Efekty wywołane przez IL-2 są wzmacniane przez IFN-γ, a blokowane przez TGF-β (obecny w makrofagach stymulowanych mitogenem). Ponadto IL-2 aktywuje limfocyty CD8+, które zwiększają wydzielanie IFN-γ [26] (ryc. 1).



RYCINA 1. Schemat reaktywacji HCMV w trakcie różnicowania monocytów do makrofagów. Szczególną rolę w tym procesie odgrywają cytokiny uwalniane przez allogeniczne limfocyty T [wg 24, zmienione]

Latentne zakażenie wirusem HCMV jest szczególnie groźne dla osób znajdujących się w stanie immunosupresji (osoby po przeszczepach i osoby zarażone HIV). Wtedy bowiem znacznie zwiększa się ryzyko dodatkowych infekcji i pojawienia się odpowiedzi odpornościowej: pobudzone limfocyty T wytwarzają cytokiny prowadzące pośrednio do reaktywacji wirusa i rozwoju choroby CMV [9].

4. STRATEGIE UNIKANIA ODPOWIEDZI UKŁADU ODPORNOŚCIOWEGO

HCMV stosuje różne strategie uniknięcia pełnej odpowiedzi ze strony układu odpornościowego. Do tych mechanizmów zaliczamy m.in. zakłócenia w prezentacji antygenów, oddziaływanie na sieć cytokin, hamowanie komórek NK, hamowanie apoptozy [5, 6, 8, 12, 13, 14, 21].

Antygeny endogenne (np. białka wirusowe) prezentowane są w kontekście MHC klasy I (MHC-I) i rozpoznawane są przez limfocyty T cytotoksyczne. Cząsteczki MHC-I, zbudowane z łańcucha ciężkiego (α) i łańcucha lekkiego – β2 mikroglobuliny, ulegają ekspresji na wszystkich jądrzastych komórkach oraz w małej ilości na erytrocytach. Antygeny cytoplazmatyczne przetwarzane są w proteasomach, a następnie powstałe w nich peptydy transportowane z udziałem białek TAP do siateczki endoplazmatycznej. Tu peptydy wiążą się w rowku łańcucha α cząsteczki MHC-I i wraz z nią transportowane są następnie na powierzchnię komórki.

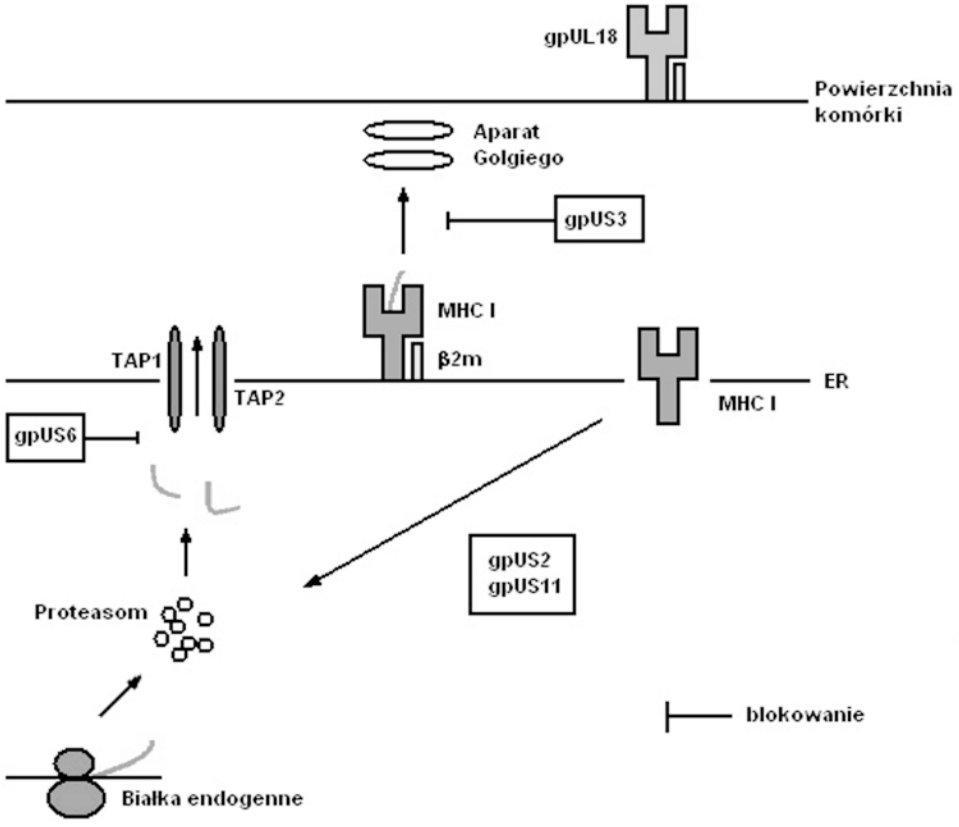
Cztery błonowe glikoproteiny wirusa HCMV (gpUS2, gpUS3, gpUS6, gpUS11) są przykładami białek mogących blokować prezentację antygenu w kontekście cząsteczek MHC klasy I (ryc. 2). Glikoproteina US2 wiąże łańcuch ciężki MHC klasy I w siateczce endoplazmatycznej. Powstały kompleks ulega wstecznemu transportowi do cytoplazmy i degradacji w proteasomie. Podobne działanie ma inne białko wirusa – gpUS11. Wywołuje ono dyslokację MHC-I do cytoplazmy, a przez to spadek liczby MHC-I na powierzchni komórki. W przeciwieństwie do gpUS2, białko gpUS11 nie jest degradowane. Glikoproteina US3 wiąże się z kompleksem: łańcuch α-β2-mikroglobulina i zatrzymuje te cząsteczki w ER. Białko gpUS6 wpływa na łączenie peptydu z MHC-I w siateczce, gdyż asocjuje przejściowo z kompleksem: TAP - łańcuch α MHC-I - β2m, co blokuje translokację peptydu przez błonę siateczki i zapobiega łączeniu się antygenu z MHC-I [5, 6, 12, 13, 14, 21]. Normalnie białka TAP łączą się przejściowo z pustą cząsteczką MHC klasy I, a po dostarczeniu peptydu do siateczki endoplazmatycznej i jego związaniu się w rowku łańcucha α cząsteczki MHC-I ulegają odłączeniu.

Dodatkowo produkt genu UL83 – fosfoproteina pp65 chroni bezpośrednie wczesne białko wirusa – czynnik transkrypcyjny IE1 przed prezentacją. Białko pp65 fosforyluje IE1, co zapobiega jego przetworzeniu w proteasomie i w efekcie prezentacji z udziałem cząsteczek MHC-I [5, 8, 12].

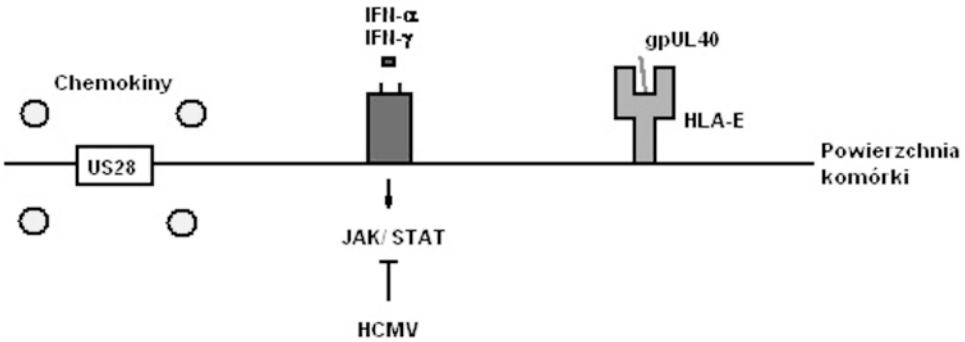
Obniżony poziom cząsteczek MHC klasy I bądź ich niepoprawna forma prowadzą do aktywacji komórek NK, które nie otrzymują sygnału hamującego i w konsekwencji wywierają na komórki docelowe efekt cytotoksyczny. W tym przypadku jedną ze stosowanych przez HCMV strategii jest produkcja białka gpUL18 (ryc. 2). Jest ono homologiem MHC klasy I, który wiąże β2-mikroglobulinę. Kompleks ten ulega ekspresji na powierzchni komórki i hamuje cytotoksyczność komórek NK oddziałując z ich receptorem KIR lub LIR-1 [8].

Komórki NK mają na swej powierzchni receptory dostarczające sygnałów zarówno hamujących, jak i aktywujących [1]. Efektem tych sygnałów jest odpowiednio blokowanie reakcji cytotoksycznej lub uruchomienie mechanizmów prowadzących do lizy. Receptory komórek NK oddziałują z ligandami, którymi mogą być cząsteczki MHC klasy I zarówno klasyczne, jak i nieklasyczne. U człowieka wyróżniono dwie grupy receptorów komórek NK. Są to receptory z nadrodziny cząsteczek immunoglobulinopodobnych oraz receptory lektynowe z grupy CD94/NKG2.

HCMV hamuje aktywność komórek NK przez receptory dostarczające sygnału hamującego CD94/NKG2A/B. Sama cząsteczka CD94 nie jest zdolna do blokowania aktywacji komórek NK, gdyż nie ma ona cytoplazmatycznego motywu hamującego



RYCINA 2. Schemat przedstawiający oddziaływanie wirusa HCMV na prezentację antygenu w kontekście cząsteczek MHC klasy I. Opis w tekście [wg 6, zmienione]



RYCINA 3. Schemat przedstawiający różne strategie oddziaływania wirusa HCMV na układ odpornościowy gospodarza. Opis w tekście [wg 6, zmienione]

ITIM. Może się ona łączyć z innymi cząsteczkami, mającymi powyższy motyw. Są to cząsteczki o charakterze lektyn: NKG2A lub B. Receptor CD94/NKG2A/B oddziałuje z nieklasycznymi cząsteczkami MHC klasy I – HLA-E. Powierzchniowa ekspresja HLA-E jest uzależniona od związania przez tą cząsteczkę peptydu, który jest odcinany od N-końca klasycznych cząsteczek HLA-A, HLA-B i HLA-C [19, 22]. Glikoproteina UL40 HCMV ma sekwencję homologiczną do peptydu pochodzącego z HLA-C. Transport gpUL40 na powierzchnię komórki jest niezależny od TAP (ryc. 3). W ten sposób wirus omija blok wywołany przez gpUS6 [29, 30].

Receptor NKG2D należy z kolei do aktywujących receptorów komórek NK, niektórych subpopulacji limfocytów T i makrofagów. Cząsteczka NKG2D nie łączy się z CD94, lecz występuje w postaci homodimeru. Receptor ten oddziałuje z różnymi ligandami: MICA, MICB, ULBP1, ULBP2, ULBP3. Cząsteczki te pojawiają się na powierzchni komórek, które uległy stresowi, transformacji nowotworowej lub zakażeniu wirusem [16]. Okazało się, że białko wirusowe gpUL16 zatrzymuje część tych ligandów w ER i aparacie Golgiego. Białko gpUL16 umożliwia w ten sposób komórce zainfekowanej HCMV uniknąć rozpoznania przez komórki efektorowe z ekspresją NKG2D [4, 11]. Inne badania sugerują, że białko gpUL16 zwiększa ochronę przed działaniem białek cytolitycznych komórek NK. Wydaje się, że wpływa ono na stabilizację błony komórek zakażonych HCMV [18].

Występowanie MHC klasy II ograniczone jest do profesjonalnych komórek prezentujących antygen (APC), a więc limfocytów B, komórek dendrytycznych i monocytów. Cząsteczki MHC klasy II prezentują peptydy pochodzenia egzogennego. Łańcuchy α i β klasy II w obrębie retikulum endoplazmatycznego występują w kompleksie z tzw. łańcuchem zmiennym (Ii). Kompleks $\alpha\beta$-Ii transportowany jest przez aparat Golgiego do przedziału endosomalnego o obniżonym pH lub przedziału lizosomalnego, gdzie Ii jest uwalniany. Odłączenie łańcucha Ii umożliwia związanie peptydu.

Glikoproteina HCMV – gpUS2 wiąże wolne łańcuchy α, jak również kompleks $\alpha\beta$ z łańcuchem zmiennym li. Ponadto wywołuje degradację cząsteczki HLA-DMA. HLA-DMA wraz z HLA-DMB tworzy heterodimer, który stabilizuje cząsteczkę MHC klasy II i katalizuje proces ładowania peptydu [6, 8, 12, 14, 21].

Geny rejonu MHC klasy II znajdują się pod kontrolą transaktywatora CIITA. Transaktywator MHC klasy II uważany jest za podstawowy czynnik transkrypcyjny genów MHC klasy II. Ekspresja CIITA jest ściśle kontrolowana i zachodzi w sposób ciągły jedynie w komórkach prezentujących antygen. Silnym induktorem ekspresji CIITA jest IFN-γ. Cytokina ta przekazuje sygnał z udziałem kinazy tyrozynowej niereceptorowej Janusa (JAK). Kinazy Janusa pośredniczą w przenoszeniu sygnału poprzez aktywację białek z odpowiednimi domenami. HCMV wywołuje degradację JAK1 hamując w ten sposób aktywację czynnika transkrypcyjnego STAT (ryc. 3). Konsekwencją tych procesów jest blokowanie CIITA, spadek ekspresji genów dla MHC II i zahamowanie prezentacji antygenu [8, 12, 14].

Ekspresja cząsteczek MHC klasy I wzmagana jest przez wszystkie rodzaje IFN (IFN-α, -β, -γ). HCMV wpływa na różne poziomy przekazu sygnału od IFN-α [15]. Po związaniu IFN-α do receptora dochodzi do aktywacji kinazy tyrozynowej. Ta z kolei fosforyluje inne białka, które tworzą kompleks działający jak czynnik transkryp-

cyjny. Wirus wywołuje spadek ekspresji JAK1 i p48, dwóch ważnych komponentów przekazu sygnału od IFN-α.

Inną strategią wirusa jest blokowanie powstawania metaloproteinaz cysteinowych z rodziny ADAM (CD10 i CD13). HCMV blokuje powstawanie tych proteinaz:

- CD10 – hamowanie na poziomie RNA,
- CD13 – hamowanie na poziomie białka; prawdopodobnie wywołuje zatrzymanie w ER.

Metaloproteinazy ADAM to rodzina białek transbłonowych klasy I. Łączą one cechy białek adhezyjnych i proteinaz. Enzymy CD10 i CD13 zaangażowane są w przycinanie peptydu w procesie prezentacji antygenu z udziałem zarówno cząsteczek MHC-I, jak i MHC-II [8].

Wirus HCMV oddziałuje również na sieć cytokin. Chemokiny stanowią grupę cytokin o działaniu chemotaktycznych. Chemokiny przekazują sygnał przez receptory związane z białkami G (R7G). Genom wirusa koduje homologi tych receptorów (geny: UL33, UL78, US27 i US28). Produkty genów US27 i US28 są funkcjonalnymi receptorami chemokin typu CC. Jak wykazano, przekaz sygnału od receptora US28 prowadzi do aktywacji fosfolipazy C, a w efekcie do wpływania na ekspresję różnych genów. Białko US28 może wiązać RANTES, MCP-1, MIP-1α i -1β [2, 6, 13, 31]. Związanie chemokin blokuje ich działanie chemotaktyczne (ryc. 3). To z kolei ogranicza napływ efektorowych komórek układu odpornościowego i zmniejsza szanse eliminacji zainfekowanych komórek [6].

Większość znanych chemokin należy do podrodziny α (CXC) lub β (CC). Podział ten oparty jest na obecności aminokwasu pomiędzy cysteinami znajdującymi się blisko N-końca. Ponadto chemokiny α oddziałują głównie na neutrofile, podczas gdy chemokiny β działają na inne komórki: monocyty, eozynofile i bazofile. Geny UL146 i UL147 kodują białka podobne do α chemokin (CXC). Białka te nazwano odpowiednio vCXC-1 i vCXC-2. vCXC-1 naśladuje działanie IL-8 gospodarza i jest chemoatraktantem dla neutrofili, które grają ważną rolę w rozprzestrzenianiu się wirusa w organizmie. Ponadto vCXC-1 zakłóca normalną migrację poprzez preferencyjne przyciąganie leukocytów, które nie są w stanie całkowicie wyeliminować wirusa [20].

Inne wirusowe białko, produkt genu UL111A, naśladuje działanie IL-10. Ta komórkowa cytokina produkowana jest głównie przez aktywowane pomocnicze limfocyty Th2. Spełnia ona wiele funkcji, a końcowym efektem jej działania jest zahamowanie odpowiedzi immunologicznej typu komórkowego i odpowiedzi zapalnej. IL-10 hamuje m.in. produkcję innych cytokin i proliferację pobudzonych limfocytów subpopulacji Th1 oraz prowadzi do spadku ekspresji cząsteczek MHC klasy II na monocytach [27]. Białko wirusowe może wiązać się do receptora ludzkiej IL-10 i współzawodniczyć o miejsce wiązania, mimo iż te dwa białka są identyczne tylko w 27% [10].

Do cytokin hamujących należy także TGF-β. Hamuje on proliferację limfocytów B i T, komórek NK oraz zmniejsza wydzielanie innych cytokin. Wirus cytomegalii indukuje syntezę TGF-β, który z jednej strony ogranicza proliferację limfocytów T, a z drugiej stymuluje replikację wirusa [8].

Genom HCMV koduje także białka oddziałujące na proces apoptozy. Apoptoza jest zaprogramowaną śmiercią komórki. Organizm wykorzystuje ten proces do pozbycia się komórek z uszkodzeniami, których nie da się naprawić. Apoptoza może być indukowana ligandami śmierci albo jest wynikiem odpowiedzi mitochondriów na reakcje stresowe. Do głównych receptorów przenoszących sygnał śmierci należą TNF-receptor, CD95/Fas/Apo1R, TRAIL R1, TRAIL R2 i Apo3R [17]. Po związaniu odpowiedniego liganda dochodzi do interakcji receptora z białkami mającymi domeny śmierci, a następnie utworzenia kompleksu inicjującego apoptozę. Kolejny etap to aktywacja kaspazy 8, która aktywuje kaspazy efektorowe. Jedno z białek HCMV, produkt genu UL36 – vICA, hamuje proteolityczną aktywację pro-kaspazy 8 [25].

W przypadku reakcji stresowej dochodzi do zmian w przepuszczalności błon mitochondrialnych. Skutkiem tego jest wyciekanie białek: cytochromu c i Apaf-1. Dochodzi następnie do utworzenia apoptosomu, aktywacji kaspazy 9 i kaspaz efektorowych. Drugi wirusowy produkt – vMIA, kodowany przez gen UL37, działa podobnie jak białka antyapoptotyczne z rodziny Bcl. Białko to jest funkcjonalnym analogiem bcl-2. Blokuje ono powstawanie porów w zewnętrznej błonie mitochondrialnej, przez co zapobiega wyciekowi białek międzybłonowych [7]. vMIA przeciwdziała apoptozie wywołanej FasL, lekami cytotoksycznymi i infekcjami adenowirusami. W przeciwieństwie do vICA, vMIA jest konieczne do replikacji wirusa.

Inny mechanizm stosowany przez HCMV to indukcja ekspresji receptora dla fragmentu Fc IgG. Receptor ten utworzony jest przez dwie glikoproteiny wirusa: gp68 (UL119-118) i gp34 (TRL11/IRL11). Białka te nie wykazują homologii do klasycznych komórkowych receptorów FcγRI, RII i RIII ani do innych białek. Receptor FcR HCMV wiąże ludzkie izotypy IgG z różnym powinowactwem (IgG1>IgG4>IgG2>IgG3). Okazuje się, że ponad 96% specyficznych przeciwciał IgG przeciw HCMV znajduje się we frakcji IgG1. Związanie tych przeciwciał chroni zainfekowaną komórkę przed cytotoksycznością komórkową zależną od przeciwciał [13]. Ponadto IgG należą do najważniejszych opsonin ułatwiających i biorących udział w fagocytozie. Komórki żerne mają na swej powierzchni receptory dla fragmentu Fc IgG. Połączenie receptora wirusa z fragmentem Fc przeciwciał uniemożliwia zatem efektywną fagocytozę z udziałem IgG.

Wirus zdolny jest także do wpływania na układ dopełniacza. Dopełniacz jest grupą białek surowicy i płynów tkankowych, które w wyniku kaskadowej aktywacji prowadzą do uszkodzenia błony komórkowej różnych patogenów. Składniki dopełniacza służą również jako opsoniny ułatwiające fagocytozę oraz jako chemoatraktanty przyciągające inne komórki układu odpornościowego. Organizm ludzki wytwarza czynniki regulujące, które chronią własne komórki przed działaniem układu dopełniacza. HCMV zwiększa ekspresję białek regulujących: CD55 i CD46. CD55 stanowi ważne zabezpieczenie przyspieszając rozpad konwertaz C3 i C5 drogi klasycznej i alternatywnej. Podobnie białko CD 46 hamuje stabilne tworzenie enzymów konwertazy C3 obu dróg. Zapobiega to aktywacji kolejnych białek i utworzeniu kompleksu atakującego błonę (MAC). Zwiększona ekspresja powyższych białek chroni zainfekowaną komórkę przed lizą. Ponadto białka CD55 i CD59 włączane są w osłonkę wirusa [2]. Cząsteczka CD59 wiąże się z białkami C8 i C9. Blokuje ona w ten sposób tworzenie kompleksu atakującego błonę.

Przedstawione w powyższej pracy mechanizmy ukrycia się wirusa HCMV to tylko część ze stosowanych przez niego strategii. Dokładne poznanie tematu w przyszłości umożliwi efektywniejszą walkę z wirusem i jego eliminację.

PIŚMIENNICTWO

[1] BIASSONI R, CANTONI C, FALCO M, PENDE D, MILLO R, MORETTA L, BOTTINO C, MORETTA A. Human natural killer cell activating receptors. *Molec Immunol* 2000; **37**: 1015–1024.

[2] BODAGHI B, JONES TR, ZIPETO D, VITA C, SUN L, LAURENT L, ARENZANA - SIESDESOS F, VIRELIZIER JL, MICHELSON S. Chemokine sequestration by viral chemoreceptors as a novel viral escape strategy: withdrawal of chemokines from the environment of cytomegalovirus–infected cells. *J Exp Med* 1998; **188**: 855–866.

[3] BOECKH M, NICHOLS WG, PAPANICOLAU G, RUBIN R, WINGARD JR, ZAIA J. Cytomegalovirus in hematopoietic stem cell transplant recipients: current status, known challenges and future strategies. *Biol Blood Marrow Transplant* 2003; **9**: 543–558.

[4] DUNN C, CHALUPNY NJ, SUTHERLAND CL, DOSCH S, SIVAKUMAR PV, JOHNSON DC, COSMAN D. Human cytomegalovirus glycoprotein UL16 causes intracellular sequestration of NKG2D ligands, protecting against natural killer cell cytotoxicity. *J Exp Med* 2003; **197**: 1427–1439.

[5] FARRELL H, DEGLI-EPOSTI M, DENSLEY E, CRETNEY E, SMYTH M, DAVIS-POYNTER N. Cytomegalovirus MHC class I homologues and natural killer cells: an overview. *Microb Infect* 2000; **2**: 521–532.

[6] FORTUNATO EA, MCELROY AK, SANCHEZ V, SPECTOR DH. Exploitation of cellular signaling and regulatory pathways by human cytomegalovirus. *Trends Microbiol* 2000; **8**: 111–119.

[7] GOLDMACHER VS. vMIA, a viral inhibitor of apoptosis targeting mitochondria. *Biochemie* 2002; **84**: 177–185.

[8] HENGEL H, BRUNE W, KOSZINOWSKI UH. Immune evasion by cytomegalovirus – survival strategies of highly adapted opportunist. *Trends Microbiol* 1998; **6**: 190–197.

[9] JARVIS MA, NELSON JA. Human cytomegalovirus persistence and latency in endothelial cells and macrophages. *Cur Opin Microbiol* 2002; **5**: 403– 407.

[10] KOTENKO S, SACCANI S, IZOTOVA LS, MIROCHNITCHENKO OV, PESTKA S. Human cytomegalovirus harbors its own unique IL-10 homolog (cmvIL-10). *PNAS USA* 2000; **97**: 1695–1700.

[11] LODOEN M, OGASAWARA K, HAMERMAN JA, ARASE H, HOUCHINS JP, MOCARSKI ES, LANIER LL. NKG2D-mediated natural killer cell protection against cytomegalovirus is impaired by viral gp40 modulation of retinoic acid early inducible 1 gene molecules. *J Exp Med* 2003; **197**: 1245–1253.

[12] LOENEN WAM, BRUGGEMAN CA, WIERTZ EJHJ. Immune evasion by human cytomegalovirus: lessons in immunology and cell biology. *Immunol* 2001; **13**: 41–49.

[13] MICHELSON S. Conseqences of human cytomegalovirus mimicry. *Human Immunol* 2004; **65**: 465–475.

[14] MILLER DM, SEDMAK DD. Viral effects on antigen processing. *Cur Opin Immunol* 1999; **11**: 94–99.

[15] MILLER DM, ZHANG Y, RAHILL BM, WALDMAN WJ, SEDMAK DD. Human cytomegalovirus inhibits IFN-α – stimulated antiviral and immunomodulatory responses by blocking multiple levels of IFN-α signal transduction. *J Immunol* 1999; **162**: 6107–6113.

[16] MRÓWKA P, GOŁĄB J. Receptor NKG2D i jego ligandy. *Post Biol Kom* 2004; **31**: 73–82.

[17] MRÓZ P, MŁYNARCZUK I. Mechanizmy indukcji apoptozy i zastosowania TRAIL w terapii nowotworów. *Post Biol Kom* 2003; **30**: 113–128.

[18] ODEBERG J, BROWNE H, METKAR S, FROELICH CJ, BRANDEN L, COSMAN D, SÖDERBERG-NAUCLER C. The human cytomegalovirus protein UL16 mediates increased resistance to natural killer cell cytotoxicity through resistance to cytolytic proteins. *J Virol* 2003; **77**: 4539–4545.

[19] O'CALLAGHAN CA. Natural killer cell surveillance of intracellular antigen processing pathways mediated by recognition of HLA-E and Qa-1b by CD94/NKG2 receptors. *Microb Infect* 2000; **2**: 371–380.

[20] PENFOLD MET, DAIRAGHI DJ, DUKE GM, SAEDERUP N, MOCARSKI ES, KEMBLE GW, SHALL TJ. Cytomegalovirus encodes a potent α chemokine. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; **96**: 9839–9844.

[21] PLOEGH HL. Viral strategies of immune evasion. *Science* 1998; **280**: 248–253.

[22] ROMAGNANI C, PIETRA G, FALLO M, MAZZARINO P, MORETTA L, MINGARI MC. HLA-E restricted recognition of human cytomegalovirus by a subset of cytolytic T lymphocytes. *Human Immunol* 2004; **65**: 437–445.
[23] SHOLZ M, DOERR WW, CINATL J. Human cytomegalovirus retinitis: pathogenicity, immune evasion and persistence. *Trends Microbiol* 2003; **11**:171–178.
[24] SISSONS JGP, BAIN M, WILLS MR, SINCLAIR JH. Latency and reactivation of human cytomegalovirus. *J Infect* 2002; **44**: 73–77.
[25] SKALETSKAYA A, BARTLE LM, CHITTENDEN T, MCCORMICK AL, MOCARSKI ES, GOLDMACHER VS. A cytomegalovirus-encoded inhibitor of apoptosis that suppresses caspase-8 activation. *PNAS USA* 2001; **98**: 7829–7834.
[26] SÖDERBERG-NAUCLER C, STREBLOW DN, FISH KN, ALLAN -YORKE J, SMITH PP, NELSON JA. Reactivation of latent human cytomegalovirus in CD14+ monocytes is differentiation dependent. *J Virol* 2001; **75**: 7543–7554.
[27] SPENCER JV, LOCKRIDGE KM, BARRY PA, LIN G, TSANG M, PENFOLD ME, SCHALL TJ. Potent immunosupresive activities of cytomegalovirus-encoded interleukin-10. *J Virol* 2002; **76**: 1285–1292.
[28] STREBLOW DN, NELSON JA. Models of HCMV latency and reactivation. *Trends Microbiol* 2003; **11**: 293–295.
[29] TOMASEC P, BRAUD VM, RICKARDS C, POWELL MB, MCSHARRY BP, GADOLA S, CERUNDOLO V, BORYSIEWICZ LK, MCMICHAEL AJ, WILKINSOS GWG. Surface expression of HLA-E, an inhibitor of natural killer cells, enhanced by human cytomegalovirus gpUL40. *Science* 2000; **287**: 1031–1033.
[30] ULBRECHT M, MARTINOZZI S, GRZESCHIK M, HENGEL H, ELLWART JW, PLA M, WEISS EH. The human cytomegalovirus UL40 gene product contains a ligand for HLA-E and prevent NK cell-mediated lysis. *J Immunol* 2000; **164**: 5019–5022.
[31] ZIPETO D, BODAGHI B, LAURENT L, VIRELIZIER JL, MICHELSON S. Kinetics of transcription of human cytomegalovirus chemokine receptor US28 in different cell types. *J Gen Virol* 1999; **80**: 543–547.

Redaktor prowadzący – Barbara Płytycz

Otrzymano:30.10.2004 r.
Przyjęto: 22.11.2004 r.
Adres autora: ul. Gronostajowa 7, 30-387 Kraków
e-mail: kbulek@interia.pl