

Received: 2008.10.22
Accepted: 2009.02.09
Published: 2009.02.24

Czynniki genetyczne związane z podatnością na zakażenie HIV oraz z progresją zakażenia*

Host genetic factors associated with susceptibility to HIV infection and progression of infection

Katarzyna Zwolińska

Laboratorium Wirusologii, Instytut Immunologii i Terapii Doświadczalnej PAN im. L. Hirszfelda we Wrocławiu

Streszczenie

Zakażenie HIV prowadzi do stopniowego upośledzenia układu odpornościowego człowieka, rozwoju AIDS i śmierci. Istotny wpływ na podatność i przebieg zakażenia mają czynniki genetyczne gospodarza. Ich działanie ocenia się, porównując je w grupach pacjentów różniących się tempem progresji choroby (RP – szybka progresja; SP – wolna progresja i LTNP – długi czas bez progresji choroby) oraz wśród osób ekspozowanych, ale niezakażonych (EU). Wśród czynników genetycznych gospodarza pod uwagę bierze się między innymi geny kodujące białka kontrolujące wejście wirusa do komórek (receptory chemokin, chemokiny, receptory lektynowe), białka zaangażowane w procesy nieswoistej odporności przeciwwirusowej (cytokiny, MBL, cyklofilina A, TRIM-5 α , APOBEC3G), antygeny zgodności tkankowej (HLA) oraz immunoglobulinopodobne receptory komórek NK (KIR). Sugeruje się również możliwość wpływu sekwencji endogennych retrowirusów (HERV) oraz miRNA na przebieg zakażenia HIV. Poznanie czynników genetycznych i ich roli w przebiegu zakażenia ma nie tylko znaczenie poznawcze, ale również umożliwia prognozowanie dotyczące progresji choroby i dobór właściwej terapii dla konkretnego pacjenta. Stanowi także podstawę do poszukiwania nowych leków i szczepionek przeciwko HIV.

Słowa kluczowe:

HIV • AIDS • receptory chemokin • CCR5 • CCR2 • chemokiny • HLA-B Bw4 • KIR • cytokiny • TRIM-5 α • APOBEC3G • miRNA • HERV

Summary

HIV infection causes progressive immune system deficiency, the development of AIDS and eventual death. Genetic factors play a very important role in the susceptibility to HIV infection and disease progression. Estimation of their effects is realized by comparing different patients groups. Four group of HIV-infected patients are taken into account: RP – rapid progressors, SP – slow progressors, LTNP – long term non-progressors and EU – exposed but uninfected. Genetic factors influencing the course of disease can be divided in groups, for example genes coding proteins connected with viral entry into cells (chemokine receptors, chemokines, lectins receptors), proteins engaged in the innate response to viral infections (cytokines, MBL, cyclophilin A, TRIM-5 α , APOBEC3G), human leukocyte antigens (HLAs) and killer cell immunoglobulin-like receptors (KIRs). It is suggested that some sequences of human endogenous retroviruses (HERV) and microRNA (miRNA) can also interact with the course of HIV infection. Knowledge of the roles of genetic determinants in HIV infection is very important and useful for their cognitive significance.

* Praca naukowa finansowana ze środków na naukę Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego jako projekt badawczy nr 2 P05B 152 29 oraz N N402 180434.

ce as well as in the prognosis of AIDS progression and the selection of specific therapies for individual patients. It is also a basis for the development of new antiviral drugs and vaccines.

Key words: HIV • AIDS • chemokine receptors • CCR5 • CCR2 • chemokines • HLA-B Bw4 • KIR • cytokines • TRIM-5 α • APOBEC3G • miRNA • HERV

Full-text PDF: <http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=879866>

Word count: 8570

Tables: 5

Figures: 2

References: 99

Adres autorki: Katarzyna Zwolińska, Laboratorium Wirusologii, Zakład Immunologii Chorób Zakaźnych Instytutu Immunologii i Terapii Doświadczalnej PAN, ul. Weigla 12, 53-114 Wrocław, e-mail: kizwolinska@iitd.pan.wroc.pl

Wykaz skrótów: **APOBEC** – deaminaza cytydyny (apolipoprotein B mRNA-editing catalytic polypeptide); **EU** – osoby eksponowane na HIV, niezakażone (exposed uninfected), określane także jako **ESN** – osoby eksponowane na HIV, seronegatywne (exposed, seronegative) lub **HEPS** – osoby w dużym stopniu narażone na zakażenie HIV, ale niezakażone (highly exposed, persistently seronegative); **CCR5** – receptor 5 chemokin typu C-C (chemokine (C-C motif) receptor 5); **CCR2** – receptor 2 chemokin typu C-C (chemokine (C-C motif) receptor 2); **CTL** – cytotoksyczne limfocyty T (cytotoxic T lymphocytes); **EC** – osoby zakażone HIV, nieleczone, u których wiremia utrzymuje się poniżej progu wykrywalności (elite controllers), określane także jako **AC** – aviremic controllers; **HAART** – wysoce aktywna terapia antyretrowirusowa (highly active antiretroviral therapy); **HERV** – ludzkie endogenne retrowirusy (human endogenous retroviruses); **HTLV-1** – ludzki wirus białaczki T-limfocytarnej typu 1 (human T-cell leukemia virus type 1); **IDU** – narkomani przyjmujący dożylnie środki odurzające (intravenous drug users); **ITIM** – motywy (tyrozyna-x-x-leucyna), przekazujące sygnał hamujący, wchodzące w skład fragmentu cytoplazmatycznego hamujących receptorów KIR; **KIR** – immunoglobulinopodobne receptory komórek NK (killer cell immunoglobulin-like receptors); **LT- α** – limfotoksyna α ; **LTNP** – osoby zakażone HIV, żyjące długo bez rozwoju AIDS, pomimo braku stosowania terapii antyretrowirusowej (long term nonprogressors); **MBL** – lektyny wiążące mannozę (mannose binding lectins); **MLV** – mysz wirus białaczki (mouse leukemia virus); **PBMC** – mononuklearne leukocyty krwi obwodowej (peripheral blood mononuclear cells); **RISC** – kompleks wyciszający geny (RNA-induced silencing complex); **RP** – osoby zakażone HIV, szybko rozwijające AIDS (rapid progressors); **SIV** – małpi wirus niedoboru odporności (simian immunodeficiency virus); **SNP** – polimorfizm pojedynczego nukleotydu (single nucleotide polymorphism); **SP** – osoby zakażone HIV, nie-poddające się terapii antyretrowirusowej, mające spowolniony rozwój zakażenia (slow progressors); **TBEV** – wirus kleszczowego zapalenia mózgu (tickborne encephalitis virus); **VC** – osoby zakażone HIV, nieleczone, u których wiremia utrzymuje się poniżej 2000 kopii/ml (viremic controllers); **WNV** – wirus zapalenia mózgu Zachodniego Nilu (West Nile virus).

WSTĘP

Zakażenie HIV prowadzi do stopniowego upośledzenia układu odpornościowego człowieka, aż do rozwinięcia się zespołu niedoboru odporności (AIDS) i śmierci wskutek zakażeń drobnoustrojami oportunistycznymi, rozwoju charakterystycznych nowotworów lub degeneracji ośrodkowego układu nerwowego. Wykładnikiem postępu choroby jest liczba limfocytów T CD4⁺ oraz poziom wirerii we krwi. Okres bezobjawowy, od chwili zakażenia do rozwoju pełnoobjawowego AIDS wynosi średnio 8–10 lat, niemniej jednak tempo i przebieg zakażenia są zróżnicowane osobniczo. Niewielki odsetek nosicieli HIV (według różnych źródeł 2–10% ogółu zakażonych [40,53]) nie rozwija ob-

jawów chorobowych przez okres dłuższy niż 10 lat, a nawet 12–15 lat, mimo niestosowania terapii antyretrowirusowej. W tym czasie osoby te, określane mianem **LTNP** (long-term nonprogressors), mają prawidłową liczbę limfocytów T CD4⁺ (powyżej 500 komórek/ μ l), a wiremia jest niewykrywalna lub utrzymuje się poniżej 10 000 kopii RNA na ml [3,53,72]. Inną grupę (rapid progressors, **RP**) stanowią pacjenci (około 5% ogółu zakażonych), u których wyjątkowo szybko (2–5 lat od chwili zakażenia) rozwija się pełnoobjawowy AIDS. Niektórzy badacze wyróżniają jeszcze jedną grupę, tzw. slow progressors (**SP**), czyli osoby, u których okres bezobjawowy trwa 5–8 lat [3,25,40]. Dodatkowo wyodrębniane są także grupy pacjentów nie-poddawanych terapii, u których wiremia utrzymuje się na

Tabela 1. Charakterystyka nieleczonych pacjentów zakażonych HIV, różniących się tempem progresji choroby

Zakażeni HIV		Czas po zakażeniu (lata)	Wiremia (liczba kopii/ml)	Liczba limfocytów T CD4 ⁺ w μ l krwi	Piśmiennictwo
LTNP	• charakteryzują się wyjątkowo wolną progresją choroby (long term non-progressors)	>10	<10 000	>500	40,53,72
SP	• charakteryzują się wolną progresją choroby (slow progressors)	5–8	<10 000	>500	25,40
RP	• charakteryzują się szybką progresją choroby (rapid progressors)	<2–5	>10 000	<300	25,40
EC (AC)	• utrzymują wiremię poniżej progu wykrywalności (elite controllers; aviremic controllers)	>1	<50	>500	14,72,94
VC	• utrzymują wiremię na niskim poziomie (viremic controllers)	>1	<2000	>500	94

niskim poziomie dłużej niż 1 rok. Pacjenci ci określane są mianem osób kontrolujących wiremię (**viremic controllers, VC**), jeżeli wiremia nie przekracza progu 2000 kopii/ml lub też **elite controllers (EC)** lub **aviremic controllers (AC)**, jeżeli wiremia nie przekracza progu wykrywalności (50 kopii/ml) (tab. 1) [14,72,94]. Osobnicze zróżnicowanie dotyczy nie tylko przebiegu infekcji, ale również podatności na zakażenie HIV. Przemawia za tym istnienie osób wielokrotnie eksponowanych na ten wirus, ale niezakażonych (**exposed uninfected, EU**, określane także jako **HEPS, highly exposed, persistently seronegative** lub **ESN, exposed seronegative**) [48,72,81]. Posiadanie konkretnych genów wiąże się nie tylko z podatnością na zakażenie i jego przebiegiem, ale także z reakcją organizmu na poszczególne komponenty terapii antyretrowirusowej HAART (**highly active antiretroviral therapy**) [38,59].

Przebieg zakażenia HIV-1 (określanego dalej jako zakażenie HIV) jest wynikiem wielu interakcji między czynnikami wirusowymi oraz zależnymi od gospodarza. Ich porównanie w grupach EU oraz różniących się szybkością progresji infekcji (szczególnie LTNP i RP) pozwala na ocenę ich wpływu na podatność oraz rozwój choroby. Ryzyko zakażenia jest związane z rodzajem ekspozycji, poziomem wiremii, wirulencją i zdolnością transmisji oraz tropizmem komórkowym wirusa [48]. Tempo i przebieg infekcji wiąże się ze zjadliwością wirusa i jego możliwościami ucieczki spod kontroli układu odpornościowego (np. przez zmienność antygenową, mimikrę molekularną czy też obniżanie ekspresji MHC na powierzchni zakażonych komórek) oraz z szybkością destrukcji tego układu [48]. Wśród czynników gospodarza, odgrywających istotną rolę w procesie zakażenia HIV, wymienić należy czynniki genetyczne, komponenty układu odpornościowego (zwłaszcza limfocyty T CD8⁺ i CD4⁺) oraz wytwarzane cytokiny. Pierwszym dowodem na istnienie uwarunkowań genetycznych w zakażeniu HIV było odkrycie w 1996 r. ochronnego wpływu zmutowanego allelu receptora 5 chemokin typu C-C (CCR5 – chemokine (C-C motif) receptor 5) – **CCR5-Δ32**, który prawie całkowicie chronił osoby homozygotyczne przed zakażeniem [53,68]. W miarę postępu badań wydłuża się lista czynników genetycznych, istotnych w zakażeniu HIV. Pod uwa-

gę są brane geny kodujące białka kontrolujące wniknięcie wirusa do komórek (receptory chemokin, chemokiny, receptory lektynowe), białka o właściwościach immunoregulatorowych, zaangażowanych w nieswoistą odporność przeciwwirusową (cytokiny, MBL, cyklofilina A, TRIM-5 α , APOBEC3G), antygeny zgodności tkankowej (HLA) oraz immunoglobulinopodobne receptory komórek NK (KIR). Sugeruje się również możliwość wpływu sekwencji endogennych retrowirusów (HERV), jak również miRNA (mikroRNA), będącego składnikiem kompleksu wyciszającego geny (RISC) [51,89]. Określenie działania poszczególnych czynników genetycznych jest utrudnione ze względu na wieloczynnikowy, złożony charakter zakażenia, przejawiający się znacznym indywidualnym zróżnicowaniem objawów klinicznych, co powoduje trudności związane z zaliczeniem pacjentów do grup różniących się szybkością progresji. Poza tym czynniki zaangażowane w przebieg zakażenia nie działają samodzielnie, ale w sieci zależności z innymi czynnikami. Stąd też jedynie dokładna i wnikliwa analiza danych oraz właściwy dobór grup badanych pozwala na racjonalną ocenę wpływu czynników genetycznych na podatność i przebieg zakażenia HIV.

1. CZYNNIKI ZWIĄZANE Z WEJŚCIEM HIV DO KOMÓREK

1.1. Receptory chemokin

Receptory chemokin to integralne białka błonowe o charakterystycznej strukturze, zawierające siedem domen transbłonowych (ryc. 1A). Przekazują sygnał za pośrednictwem białek G [96]. Niektóre z receptorów chemokin stanowią koreceptor HIV. Głównym receptorem tego wirusa jest białko CD4, jednak jego obecność nie wystarcza do skutecznej infekcji. Pierwszym koreceptorem HIV, odkrytym w 1996 r. przez Fenga i wsp., był CXCR4. W tym samym roku kilka niezależnych zespołów badawczych opisało CCR5 jako koreceptor tego wirusa [11,41]. CCR5 jest koreceptorem szczepów M-tropowych, wykazujących tropizm do makrofagów i limfocytów krwi obwodowej (szczepy określane jako R5 lub NSI – nieindukujące syncytium, non-syncytium-inducing). Z kolei szczepy T-tropowe, wykazujące tropizm do limfocytów krwi obwodowej (szczepy

Tabela 2. Wpływ niektórych alleli genów receptorów chemokin na przebieg zakażenia HIV-1

Receptor	Ekspresja na powierzchni komórek	Ligandy	Allel	Częstość występowania allelu	Wpływ na przebieg infekcji HIV-1	Znany lub hipotetyczny mechanizm działania	Piśmiennictwo
CCR5	limfocyty T, makrofagi, niedojrzałe komórki dendrytyczne, komórki mikrogleju ośrodkowego układu nerwowego	RANTES (CCL5) MIP-1 α (CCL3) MIP-1 β (CCL4) CCL3L1 CCL4L1 MCP-2 (CCL7) HCC-1 (CCL14) MCP-4 (CCL13) MCP-3 (CCL8)	<i>CCR5-Δ32</i>	4–18% w populacji kaukazyjskiej, 9% w populacji europejskiej, 10,9% w populacji polskiej, 12% w populacji polskiej Dolnego Śląska	<ul style="list-style-type: none"> w układzie homozygotycznym – zapobieganie zakażeniu w układzie heterozygotycznym – wolniejszy postęp choroby niski odsetek osób rozwijających białaczkę NHL (non-Hodgkin lymphoma) wśród pacjentów z AIDS 	<ul style="list-style-type: none"> brak funkcjonalnego receptora dla wirusa (krótsze białko) być może tworzenie heterodimerów z dziką formą białka i uniemożliwienie transportu receptora na powierzchnię komórek 	1,7,8,20,41,45, 48,53,68,80, 81,96
			<i>m303 (303A)</i>	0,25–1% w populacji kaukazyjskiej, 1,4% w populacji afrykańskiej	ochrona przed zakażeniem w obecności <i>CCR5-Δ32</i>	<ul style="list-style-type: none"> brak funkcjonalnego receptora dla wirusa (krótsze białko) niska ekspresja receptora na powierzchni komórek 	
			<i>CCR5P1</i>	b.d.	<ul style="list-style-type: none"> zwiększone ryzyko transmisji wirusa szybsza progresja AIDS wśród osób <i>CCR5P1/P1</i> 	<ul style="list-style-type: none"> mutacja w obrębie promotora prawdopodobnie podwyższenie ekspresji CCR5 na powierzchni komórek 	
			<i>59029A</i>	57% w populacji kaukazyjskiej	<ul style="list-style-type: none"> w układzie homozygotycznym szybsza progresja AIDS w porównaniu do homozygot GG i heterozygot AG 	<ul style="list-style-type: none"> mutacja w obrębie promotora podwyższona ekspresja CCR5 na powierzchni komórek 	
CCR2	monocyty, komórki dendrytyczne, limfocyty T pamięciowe	MCP-1 MCP-2 MCP-3	<i>CCR2-64I</i>	10–25%	<ul style="list-style-type: none"> brak wpływu na transmisję wirusa wolniejszy rozwój AIDS 	<ul style="list-style-type: none"> prawdopodobnie wpływ na ekspresję CCR5 lub CXCR4 	8,41,53, 79,81

b.d. – brak dostępnych danych w piśmiennictwie.

X4 lub syncytiotwórcze – SI) wykorzystują receptor CXCR4 [8,53,68]. Ponad 90% zakażeń pierwotnych jest spowodowanych przez szczepy M-tropowe, które szczególnie efektywnie replikują w makrofagach, monocytach i limfocytach T tkanki limfatycznej jelita grubego [68]. U mniej więcej połowy zakażonych pacjentów w późniejszych etapach zakażenia (zwykle po około 5 latach od zakażenia) dominują szczepy X4 (oraz X4R5 o powinowactwie zarówno do CCR5, jak i CXCR4 [8,41]), których obecność wiąże się ze znacznym spadkiem liczby limfocytów CD4⁺ oraz przyspieszeniem postępu choroby [8,53,64].

Oprócz swoich głównych koreceptorów HIV może wykorzystywać również inne receptory chemokin oraz inne receptory związane z białkami G, takie jak CCR2, CCR3, CCR4, CCR8, CCR9, CXCR6 (Bonzo/STRL33/TYMSTR), CX3CR1, ChemR23, APJ, RDC1, Bob/GPR15, GPR1 [8,11,53]. Na przykład, szczepy M-tropowe mogą korzystać, oprócz swojego głównego koreceptora CCR5, także z CCR2 i CCR3 [41].

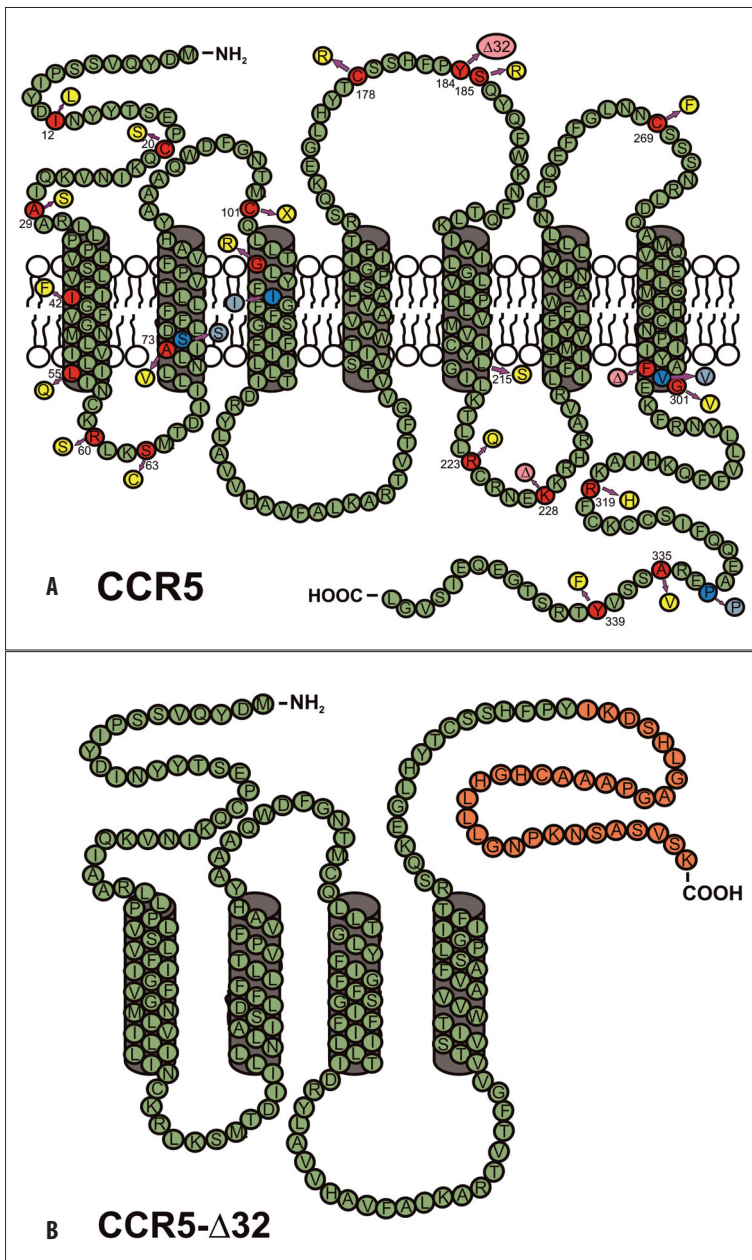
Brak funkcjonalnego koreceptora lub jego zablokowanie uniemożliwia efektywne wiązanie się wirusa z komórką

i tym samym jej zakażenie, dotyczy to szczególnie CCR5 i CXCR4 [64]. Stąd też mutacje w genach receptorów chemokin mają wpływ na przebieg infekcji HIV (tab. 2).

1.1.1. CCR5

Receptor CCR5 znajduje się na powierzchni limfocytów T, makrofagów, niedojrzałych komórek dendrytycznych oraz na komórkach mikrogleju w ośrodkowym układzie nerwowym [8]. Myszy pozbawione genu CCR5 wykazują jedynie umiarkowane zmiany w funkcjonowaniu makrofagów (m.in. opóźnioną eliminację *Listeria donovani*) [8]. Inne badania wskazują na poważniejsze dysfunkcje u tego typu myszy, np. obniżenie przeżycia po zakażeniu domogowym *Cryptococcus neoformans*, oraz wzrost podatności na zakażenie *Toxoplasma gondii* (zmniejszenie wytwarzania IL-12 i interferonu). Pojawiły się sugestie mówiące o związku między brakiem funkcjonalnego genu *CCR5* a nadciśnieniem u ludzi [68].

Gen kodujący CCR5 znajduje się na chromosomie 3 (3p21. q), obok wielu innych genów receptorów chemokin (*CCR1*, *CCR3*, *CCR2*, *CCRX*). Wyróżnić można 22 mutacje w ob-



Ryc. 1. Schemat struktury receptorów chemokin na przykładzie CCR5: **A** – CCR5; zaznaczono możliwe zmiany w sekwencji aminokwasowej: ● – substytucja aminokwasu, ● – substytucja konserwatywna; ● – delecja całego kodonu. **B** – CCR5- Δ 32, białko powstałe w wyniku delecji 32 nukleotydów, co prowadzi do zmiany ramki odczytu [na podstawie 8,26,37,68,75]

rębie fragmentu kodującego CCR5 [68], które mogą prowadzić do zróżnicowania stopnia ekspresji tego genu [8]. Jednym z najważniejszych alleli genu CCR5, w kontekście zakażenia HIV, jest allel CCR5- Δ 32, który powstał wskutek delecji 32 nukleotydów w genie CCR5. W wyniku delecji powstaje krótsze białko, mające jedynie cztery domeny transbłonowe. Dzika postać białka ma masę 46 kDa i 352 aminokwasu, natomiast zmutowana wersja białka 30 kDa i 215 aminokwasów (ryc. 1) [1].

CCR5- Δ 32 nie ulega ekspresji na powierzchni komórek, a nieprawidłowo sfałdowane białko jest gromadzone w retikulum endoplazmatycznym [1]. Nie może ono funkcjonować ani jako receptor chemokin, ani jako koreceptor HIV [8]. Mutacja Δ 32 w genie CCR5 zasadniczo nie wpływa na funkcjonowanie organizmu człowieka, ma jednak związek z przebiegiem niektórych zakażeń, m.in. wirusem Zachodniego Nilu

(WNV – West Nile virus) oraz HCV [8,53]. Stwierdzono związek między nosicielstwem allelu CCR5- Δ 32, a wystąpieniem objawowego zakażenia WNV [50,57]. Dodatkowo wykazano podwyższony odsetek osób homozygotycznych względem CCR5- Δ 32 oraz częstsze występowanie allelu CCR5- Δ 32 wśród osób rozwijających zapalenie opon mózgowych i mózgu po zakażeniu wirusem kleszczowego zapalenia mózgu (TBEV – tickborne encephalitis virus) [49,50]. Stwierdzono, że ten allel chroni przed reumatoidalnym zapaleniem stawów (RA). CCR5- Δ 32 zmniejsza również podatność na zapadnięcie na chorobę Kawasaki (KD, uogólnione zapalenie naczyń krwionośnych u dzieci) [8]. Pacjenci o genotypie CCR5- Δ 32/ Δ 32 wykazywali także dłuższy okres przeżycia po transplantacji nerek [8].

Osoby homozygotyczne CCR5- Δ 32/ Δ 32 są wprawdzie chronione przed zakażeniem szczepami R5 HIV, ale mogą zo-

stać zakażone szczepami X4 lub R5X4 [8,53,64]. Dotąd zanotowano na świecie 12 przypadków zakażenia HIV osób o genotypie *CCR5-Δ32/Δ32* [70]. Efekt niemal stuprocentowej ochrony osób homozygotycznych nie wydaje się aż tak istotny na poziomie populacyjnym, gdyż częstość homozygot *CCR5-Δ32/Δ32* wynosi jedynie 1–2% w populacji kaukazyjskiej [48]. Allel *CCR5-Δ32* stwierdza się częściej wśród seronegatywnych EU, w porównaniu z grupami kontrolnymi i grupami osób HIV-dodatnich. W grupie EU obserwuje się również znaczny odsetek osób homozygotycznych pod względem tego allelu. Niektórzy autorzy piszą także o częstszym występowaniu allelu *CCR5-Δ32* wśród pacjentów wolno rozwijających AIDS, szczególnie LTNP, przy czym brak zgodnych danych dotyczących tego tematu [53]. Znaczenie mutacji *CCR5-Δ32* zostało niedawno przedstawione w raporcie Hüttera i wsp., dotyczącym przypadku pacjenta zakażonego HIV, u którego z powodu ostrej białaczki szpikowej dokonano przeszczepu szpiku, przy czym dawca był homozygotą *CCR5-Δ32/Δ32*. U biorcy stwierdzono zahamowanie progresji HIV, wyrażające się spadkiem wirerii poniżej progu wykrywalności, trwające przez cały okres obserwacji (20 miesięcy po przerwaniu terapii antyretrowirusowej) [43]. Wynik, aczkolwiek teoretycznie przewidywalny, jest dowodem na kluczowe znaczenie *CCR5* w przebiegu zakażenia HIV i wskazuje, że eliminacja funkcjonalnego receptora ma znaczenie nawet w przypadku długotrwałego zakażenia.

W literaturze brak spójnych i jednoznacznych wniosków na temat znaczenia ochronnego heterozygotyczności względem *CCR5* w aspekcie zakażenia HIV i wpływu na przebieg tego zakażenia [41]. Stwierdzono jednak związek między heterozygotycznością, a niskim odsetkiem chłoniaków niezłośliwych (non-Hodgkin lymphoma) wśród pacjentów z AIDS [8,68]. W tym przypadku nieznanym jest mechanizm działania, wydaje się jednak, że limfocyty B heterozygot, mające mniejszą liczbę receptorów *CCR5* na powierzchni, w mniejszym stopniu odpowiadają na mitogenne działanie chemokiny (a zwłaszcza RANTES) [68]. Stwierdzono także przedłużenie okresu między zakażeniem, a rozwojem objawów AIDS o 2–3 lata w grupie osób *CCR5+/Δ32* [68]. Badania ekspresji *CCR5* w grupach osób *CCR5+/Δ32* dały zróżnicowane wyniki. Początkowo stwierdzono, że poziom ekspresji *CCR5* u osób heterozygotycznych jest niższy niż spodziewane 50% ekspresji obserwowanej wśród homozygot dzikich i wynosi 20–30% [68]. Sugerowałoby to możliwość tworzenia heterodimerów między krótszą wersją koreceptora a białkiem o pełnej długości, co mogłoby uniemożliwiać transport tego ostatniego na powierzchnię komórek [8,53,68]. Mogłoby to tłumaczyć korzystne opóźnienie postępów choroby wśród zakażonych. Późniejsza dokładna analiza ekspresji *CCR5* wśród heterozygot *CCR5+/Δ32* wykazała, że jej poziom wynosi jednak około 50% w porównaniu z osobami nieposiadającymi *CCR5-Δ32* [8].

W obrębie genu *CCR5* wyróżnić można również wiele innych mutacji, mających wpływ na strukturę białka, występujących jednak dość rzadko (tab. 2, ryc. 1A). Z tego względu nie do końca określony został ich wpływ na przebieg zakażenia HIV. Przykładem może być – względnie częsta u osób EU – mutacja **m303**, której działanie ochronne jest szczególnie widoczne, jeśli występuje z *CCR5-Δ32* na drugim chromosomie [53]. Mutacja **m303**, polega na

substytucji T→A w pozycji 303 genu *CCR5*, co skutkuje substytucją C101X [ryc. 1A] powodującą powstanie skróconej, niefunkcjonalnej formy receptora [41].

Określono wpływ mutacji w obrębie promotora *CCR5* na przebieg zakażenia HIV (wykryto co najmniej 10 takich mutacji [7]). Badano osoby o genotypie dzikim pod względem *CCR5* i *CCR2*, aby wykluczyć efekt ochronny mutacji tych receptorów. Stwierdzono, że u osób posiadających mutacje punktowe w obrębie promotora *CCR5* (*CCR5PI*) szybciej rozwija się AIDS, zwłaszcza w układzie homozygotycznym, związanym także ze wzrostem ryzyka zakażenia [8,48,80].

Podobne obserwacje dotyczą polimorfizmu *CCR5 59029A→G* (substytucja A→G w pierwszym intronie genu). U osób o genotypie *59029AA*, nieposiadających alleli *CCR5-Δ32*, ani *CCR2-64I*, szybciej rozwija się AIDS i krótszy jest ich czas przeżycia, co tłumaczy się wyższym poziomem ekspresji *CCR5* w porównaniu z osobami o genotypach *59029GG* lub *59029AG* [8]. Być może mutacje w obrębie promotora *CCR5*, związane z postępem choroby, są markerem nieznanych dotychczas wariantów genów na chromosomie 3 [8].

Obecnie testom klinicznym poddawanych jest kilka niskocząsteczkowych inhibitorów oraz przeciwciał monoklonalnych skierowanych przeciwko *CCR5*. Wśród nich wyróżnić można aplawirok, marawirok i wiwriwirok, będące allosterycznymi antagonistami niekompetycyjnymi *CCR5*. Testowane są również cząsteczki będące agonistami *CCR5* (np. chemicznie modyfikowane RANTES – PSC-RANTES, AOP-RANTES) [8,53]. Zastosowanie leków blokujących *CCR5* może jednak powodować ekspansję szczepów T-tropowych, wykorzystujących receptor CXCR4. Dotychczas nie uzyskano takiego efektu *in vitro*, jednak ryzyko opisanej selekcji istnieje [8]. Poza tym interferencja z *CCR5* może wpływać na procesy odpowiedzi odpornościowej, zachodzące w organizmie [53].

1.1.2. CCR2

Kolejnym receptorem chemokiny, istotnym w przebiegu zakażenia HIV jest *CCR2*, a zwłaszcza jego wersja *CCR2-64I*. Powstała ona w wyniku substytucji konserwatywnej kodonu 64 G→A, prowadzącej do zamiany Val→Ile w pierwszej domenie transmembranowej. W wyniku tej mutacji powstaje funkcjonalne białko, zarówno jako receptor chemokiny, jak i koreceptor HIV [8]. Obecność allelu *CCR2-64I* nie ma wpływu na zaistnienie zakażenia HIV, natomiast zgodnie z wynikami niektórych zespołów badawczych [8,68], u osób posiadających ten allel wolniej rozwija się AIDS, niż u osób o genotypie dzikim. Jednak te wnioski nie znajdują potwierdzenia we wszystkich grupach badanych [8]. Lepsze prognozy co do przebiegu choroby mają osoby mające zarówno allel *CCR5-Δ32*, jak i *CCR2-64I* [48].

Koreceptor *CCR2* jest wykorzystywany jedynie przez niektóre szczepy HIV, a mechanizm jego działania w zakażeniu HIV nie jest znany. Pojawiły się hipotezy, mówiące o wpływie *CCR2-64I* na ekspresję receptorów *CCR5* i CXCR4 lub też ich wiązaniu wewnątrz komórki przez *CCR2-64I*, co powodowałoby obniżenie ich liczby na powierzchni [53]. Nie stwierdzono jednak hamowania eks-

presji CCR5 przez zmutowaną wersję CCR2 [8], natomiast badania *in vitro* potwierdziły zdolność CCR2-64I do wiązania CCR5 w cytoplazmie [79]. Gen kodujący CCR2 znajduje się w bliskim sąsiedztwie genu *CCR5* (17,5 kpb poniżej, w tej samej orientacji). Stąd też pojawiają się sugestie, że allel ten może być markerem modyfikacji w promotorze *CCR5*, ale dotychczas tego nie potwierdzono [8].

1.2. Chemokiny

Chemokiny są to cytokiny działające chemotaktycznie i aktywująco na różne populacje leukocytów. Są one wytwarzane przez leukocyty, a także komórki tkanek litych, przy czym ich ekspresja może być indukowana (chemokiny prozapalne) lub konstytutywna (chemokiny limfoidalne). Sprawują one wiele różnych funkcji, odgrywają główną rolę w procesach zapalnych, odpowiedzi przeciwzakaźnej, krwiotworzeniu, angiogenezie, organogenezie i odpowiedzi przeciwnowotworowej. Poza tym uczestniczą w wielu procesach patologicznych, takich jak choroby autoimmunizacyjne, nowotworowe i odrzucanie przeszczepów. Chemokiny prozapalne są wytwarzane przez tkanki i wędrujące leukocyty, w odpowiedzi na toksyny bakteryjne lub cytokiny prozapalne (IL-1, TNF, interferony) [96].

Chemokiny są białkami niskocząsteczkowymi, zbudowanymi z 70–130 reszt aminokwasowych, z charakterystycznymi czterema cysteinami tworzącymi dwa mostki siarczkowe w obrębie cząsteczki. W zależności od liczby aminokwasów obecnych między dwiema pierwszymi cysteinami można wyróżnić: chemokiny γ (C), do których należy limfotaktyna, mająca tylko jedną z dwóch konserwatywnych cystein; β (CC), których dwie pierwsze cysteiny sąsiadują ze sobą; α (CXC), w których cysteiny są oddzielone jednym aminokwasem oraz δ (CX3C), w których cysteiny są oddzielone trzema dodatkowymi aminokwasami. Do tej ostatniej grupy należy fraktalkina, która w przeciwieństwie do pozostałych chemokin, jest integralnym białkiem błonowym, a jego domena N-końcowa odpowiada za aktywność chemokinową [96]. Chemokiny mogą ulegać dimeryzacji lub oligomeryzacji; przypuszcza się, że chroni je to przed proteolizą oraz pozwala na immobilizację i tworzenie gradientu chemotaktycznego [96].

Obecna nomenklatura chemokin powstała w celu wyeliminowania nieporozumień, wynikających z nadawania tym białkom różnych nazw zwyczajowych i opiera się na przynależności cząsteczki do danej grupy. Przykładowo chemokina SDF-1, należąca do chemokin CXC, ma systematyczną nazwę CXCL12, natomiast RANTES zgodnie z oficjalną nomenklaturą to CCL5 [53].

1.2.1. LIGANDY CCR5

Związanie się β -chemokin z receptorem CCR5 powoduje jego internalizację i tym samym receptor staje się nieosiągalny dla wirusa. To sugeruje możliwość utrudniania transmisji HIV oraz spowolnienia postępu zakażenia przez te chemokiny [53]. Ligandy CCR5 (**RANTES**, **MIP-1 α** i **MIP-1 β**) blokują wiązanie się szczepów M-tropowych do receptora [41]. Podwyższony poziom **RANTES** obserwowano w kilku grupach EU (efekt zabezpieczający przed transmisją HIV) oraz wolno rozwijających AIDS. Dodatkowo stwierdzono ujemną korelację między poziomem **RANTES**

w osoczu, a progresją AIDS [53]. Stwierdzono, że modulujący wpływ na transkrypcję **RANTES** *in vitro* mają mutacje w obrębie promotora genu kodującego **RANTES** (-403G→A oraz -28C→G). W populacjach tajskiej i japońskiej polimorfizm promotora genu **RANTES** (obecność alleli -403A oraz -28G) był związany z wolną progresją AIDS. Badania populacji chińskiej wskazują także na wpływ tych mutacji chroniący przed zakażeniem. Inni autorzy piszą o -403A, jako o czynniku spowalniającym postępowanie zakażenia, ale zwiększającym ryzyko transmisji. Sprzeczne dane wynikać mogą ze zróżnicowania częstości polimorfizmu **RANTES** w różnych grupach etnicznych oraz z maskowania wpływu jednych alleli przez inne [53].

Najsilniejszym agonistą CCR5 jest **MIP-1 α P**, najsilniej hamujący infekcję szczepami R5 wirusa [8]. Poziom **MIP-1 α P**, kodowanego przez gen *CCL3L1* jest częściowo zależny od liczby kopii tego genu w genomie, która waha się w granicach 2–10, przy czym największej kopii obserwuje się w populacji afrykańskiej [8]. Osoby mające więcej kopii tego genu są bardziej odporne na zakażenie i wolniej rozwija się u nich AIDS, co tłumaczy się wyższym stopniem blokowania receptora CCR5 przez ligand **MIP-1 α P** [8,53]. Obecność genu kodującego **MIP-1 α** z mutacją w intronie (459C→T) zwiększa tempo progresji choroby [86].

MIP-2 β jest kodowany przez gen *CCL4*, występujący w dwóch formach **L1** i **L2**, przy czym osoby homozygotyczne **L2** mają obniżoną transkrypcję genu w porównaniu z homozygotami **L1**. Częstsze występowanie allelu **L2** zaobserwowano w grupie pacjentów zakażonych HIV (Hiszpania) w porównaniu z grupą kontrolną [8]. Zjawisko to można wytłumaczyć niższą ekspresją **MIP-2 β** , a tym samym słabszym blokowaniem CCR5, co pozwala na jego wykorzystanie przez HIV (tab. 3) [53].

1.2.2. SDF-1 (ligand CXCR4)

SDF-1 (CXCL12) jest chemokiną niezbędną we wczesnym rozwoju organizmu, zaangażowaną w procesy limfopozy, migracji neuronów mózgowych, rozwój serca i gonad oraz unaczynienie przewodu pokarmowego. W dojrzałym organizmie ma właściwości chemotaktyczne względem limfocytów i neutrofilów [8]. Brak genu kodującego **SDF-1**, podobnie jak kodującego jego receptor (CXCR4) jest zjawiskiem letalnym, co udowodniono w badaniach na myszach z nokautem genetycznym. Podkreśla to wyjątkowo istotną rolę pełnioną przez te białka [8,96].

SDF-1 blokuje wiązanie szczepów T-tropowych [41]. Związanie się liganda z receptorem powoduje internalizację receptora i uniemożliwia jego wiązanie z HIV [8]. Obecność tranżycji G→A w pozycji 801 w regionie niekodującym **SDF-1** (**SDF-1 3'A**) jest związana z podwyższeniem ekspresji tej chemokiny, a tym samym ze skuteczniejszym hamowaniem szczepów T-tropowych. W literaturze pojawiają się sprzeczne doniesienia na temat wpływu **SDF-1 3'A** na przebieg zakażenia HIV. Stwierdzono działanie obniżające ryzyko zakażenia w niektórych grupach badanych [68]. Poza tym zaobserwowano zarówno opóźnienie [41,53], jak i przyspieszenie rozwoju objawów AIDS wśród homozygot **SDF-1 3'AA** w porównaniu do heterozygot i homozygot dzikich [8] lub też brak wpływu na przebieg zakażenia [41]. Zgodnie z wynikami badań niektórych zespołów, ho-

Tabela 3. Wpływ niektórych alleli genów chemokin na przebieg zakażenia HIV-1

Chemokina	Gen/ lokalizacja na chromosomie	Receptor	Allel	Częstość występowania allelu	Wpływ na przebieg infekcji HIV-1	Znany lub hipotetyczny mechanizm działania	Piśmiennictwo
RANTES	<i>CCL5</i> (<i>SCYA5</i>) na chromosomie 17 (17q11.2- q12)	CCR5	-403A (promotor)	27% w populacji azjatyckiej	<ul style="list-style-type: none"> wolniejszy postęp zakażenia prawdopodobnie wzrost ryzyka zakażenia 	<ul style="list-style-type: none"> podnosi transkrypcję RANTES, blokującego receptor CCR5 	41,48,53
			-28G (promotor)	rzadki w populacji kaukazoidalnej 8% w populacji azjatyckiej	<ul style="list-style-type: none"> wolniejsza progresja AIDS 	<ul style="list-style-type: none"> podwyższa transkrypcję RANTES, blokującego receptor CCR5 	
MIP-1 α	<i>CCL3</i> (<i>SCYA3</i>) na chromosomie 17 (17q11- q21)	CCR5	MIP-1 α P (<i>CCL3L1</i>)	100% (ale różna liczba kopii w genomie, np. 5-7 kopii w genomie w populacji afrykańskiej)	<ul style="list-style-type: none"> zmniejszanie podatności na zakażenie wolniejszy rozwój AIDS 	<ul style="list-style-type: none"> najsilniejszy naturalny agonista CCR5, hamuje szczepy R5 wyższa liczba kopii wiąże się z wyższą ekspresją, a tym samym z efektywniejszym blokowaniem receptora CCR5 	8,48,53
MIP-1 β	<i>CCL4</i> (<i>SCYA4</i>) na chromosomie 17 (17q11- q21)	CCR5	L2	16% w populacji kaukazoidalnej	<ul style="list-style-type: none"> wzrost podatności na zakażenie 	<ul style="list-style-type: none"> redukcja poziomu MIP-1β 	48,53
SDF-1	<i>CXCL12</i> na chromosomie 10 (10q11.2)	CXCR4 (fuzyna)	SDF-1 3'A	25-35% w populacji azjatyckiej	<ul style="list-style-type: none"> brak wpływu na transmisję wirusa prawdopodobnie wolniejszy rozwój AIDS 	<ul style="list-style-type: none"> blokowanie receptora CXCR4 	8,41,48,53,68

mozygotyczność *SDF-1 3'AA* wzmacnia chroniące przed zakażeniem działanie alleli *CCR5-Δ32* i *CCR2-64I* [68]. Działanie to tłumaczy się tym, że zmutowane formy CCR5 i CCR2 powodują obniżenie ekspresji CCR5 na powierzchni komórek, co hamuje replikację szczepów R5, natomiast SDF-1 3'A hamuje szczepy X4 [68].

1.3. Receptory lektynowe

Receptory DC-SIGN są obecne na powierzchni niedojrzałych komórek dendrytycznych (DC – dendritic cells) oraz zaktivowanych limfocytów B. Są to wapnionależne lektyny wiążące mannozę (MBL – mannose binding lectins), które są zaangażowane w transmisję HIV z komórek dendrytycznych do limfocytów T. Transmisja ta jest możliwa ze względu na wiązanie się HIV (poprzez białko gp120) z cząsteczkami DC-SIGN na powierzchni komórek DC, które należą obok limfocytów Th do najwcześniej zakażanych komórek w błonach śluzowych. Po związaniu HIV, komórki DC wędrują do okolicznych węzłów chłonnych, przenosząc jednocześnie na powierzchni wirusa, którego przekazują limfocytom T w czasie prezentacji antygeny. Szacuje się, że w taki sposób jedna komórka DC jest w stanie zakażać kilkadziesiąt limfocytów T, powodując w ten sposób błyskawiczne rozprzestrzenianie się zakażenia [37,53].

Polimorfizm promotora DC-SIGN (-366C) wiąże się ze zwiększeniem podatności na infekcję w przypadku trans-

misji wertykalnej, w porównaniu z osobami posiadającymi wariant -366T tego genu [53]. Zaobserwowano, że niektóre MBL są w stanie hamować infekcję limfocytów T przez szczepy R5, X4 i R5X4. Mechanizm tego zjawiska polega na blokowaniu wiązania wirusa do DC-SIGN oraz wzmacnianiu fagocytozy HIV przez komórki DC-SIGN⁺ [47].

2. CZYNNIKI MODULUJĄCE ODPOWIEDŹ ORGANIZMU PRZECIWKO HIV

2.1. Geny kodujące antygeny zgodności tkankowej (HLA)

Antygeny zgodności tkankowej stanowią podstawowe ogniwo w funkcjonowaniu odpowiedzi odpornościowej, a ich główną rolą jest wiązanie i prezentacja antygenów limfocytom T. HLA-A, -B i -C (antygeny klasy I) wiążą epitopy wywodzące się zwykle od patogenów wewnątrzkomórkowych (a więc także wirusów) i prezentują je limfocytom T CD8⁺, inicjując tym samym cytotoksyczną odpowiedź limfocytów T. Antygeny klasy II (HLA-DR, -DQ i -DP) wiążą głównie antygeny pochodzące od patogenów pozakomórkowych i prezentują je limfocytom Th, które poprzez wytwarzanie cytokin mają wpływ m.in. na wytwarzanie przeciwciał przez limfocyty B [19]. Spośród antygenów zgodności tkankowej w zakażeniu HIV bierze się pod uwagę głównie wpływ HLA klasy I (szczególnie HLA-B).

Badacze są zgodni, że im większa różnorodność (heterozygotyczność) HLA klasy I, tym wolniejszy postęp cho-

roby [19,60]. Można to zjawisko wytłumaczyć prezentacją szerszego zakresu antygenów wirusowych przez bardziej różnorodną HLA, co pozwala na eliminację nowo pojawiających się, zmutowanych form przez dłuższy okres [19]. Podobnie, posiadanie rzadko występujących alleli HLA wiąże się z wolniejszą progresją AIDS [19]. Stwierdzono, że im więcej zgodnych HLA klasy I u matki i dziecka, tym większe ryzyko zakażenia okołoporodowego [19]. Poszczególne HLA mogą wpływać na rozwój określonych chorób związanych z niedoborem odporności, charakterystycznym dla zakażenia HIV. Na przykład HLA-A28 jest częstsze wśród pacjentów seropozytywnych, rozwijających mięsak Kaposiego [3].

Zaobserwowano również związek konkretnych alleli z wolną (*HLA-B27*, *-B57*, *-B44*) lub szybką (*HLA-B35*, *-B22*, *-A29*) progresją AIDS [3,19,40]. W grupie pacjentów z hemofilią ryzyko zakażenia HIV było wysokie w przypadku posiadania *HLA-A2*, odwrotnie niż w przypadku *HLA-B52* oraz *-B44* [3]. Posiadanie *HLA-B51* wiąże się ze zwiększoną podatnością na zakażenie. Z długim czasem przeżycia wśród pacjentów z AIDS wiąże się allele: *HLA-A3*, *-A11*, *-A32*, *-B27*, *-B44*, *-B45*, *-B57*, *-B49*, *-B50*, *-B52*, *-B16* i *-Cw6*; natomiast z przyspieszonym rozwojem choroby i szybkim spadkiem liczby limfocytów T CD4⁺: allele *HLA-A1*, *-Cw7*, *-DR3* [3]. Niektórzy autorzy łączą allele *HLA-B8* do grupy czynników przedłużających czas przeżycia wśród pacjentów z AIDS. Inni stwierdzają związek haplotypu *HLA-A1*, *-B8*, *-Cw7*, *-DR3* z szybszym spadkiem liczby limfocytów T CD4⁺ i progresją AIDS [3]. W tym wypadku allele *HLA-A1*, *-Cw7*, *-DR3* wydają się maskować korzystne działanie *HLA-B8*.

Zaobserwowano również ścisły związek między obecnością *HLA-B*5701*, a nadwrażliwością pacjentów zakażonych HIV na abakawir, nukleozydowy inhibitor odwrotnej transkryptazy, będący jednym z komponentów terapii HAART [38,59].

Cząsteczki HLA-B mogą występować w 2 wariantach, mając jeden z epitopów – **Bw4** lub **Bw6**, różniących się 5 aminokwasami w pozycjach 77, 80, 81, 82 i 83. Epitop Bw6 jest obecny w mniej więcej dwóch trzecich cząsteczek HLA-B, Bw4 jest obecny wśród jednej trzeciej HLA-B oraz w niektórych cząsteczkach HLA-A. Wśród HLA-B Bw4 można wyróżnić dwa podtypy zawierające w pozycji 80 treoninę (**Bw4-80T**) lub izoleucynę (**Bw4-80I**) [61]. Antygeny związane z wolną progresją AIDS (*HLA-B27*, *-B57*) w większości mają epitop **Bw4**, podczas gdy antygeny *HLA-B35* i **B8** związane z szybką progresją mają zwykle epitop **Bw6** [19]. Działanie ochronne HLA mających epitop Bw4 tłumaczy się przypuszczalnie mocniejszym wiązaniem się do nich peptydów HIV w porównaniu z Bw6, co aktywuje efektywną odpowiedź CTL (cytotoksycznych limfocytów T, cytotoxic T lymphocytes) [29].

Dotychczas brak jednak jednoznacznych danych określających związek poszczególnych epitopów HLA-B z przebiegiem zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności (tab. 4). Pojawiają się doniesienia o związku HLA-B Bw6 (także HLA-C C2), a zwłaszcza haplotypu *HLA-B*35/Cw4* z szybkim rozwojem AIDS [34]. Z kolei sugeruje się, że homozygotyczność *HLA-B Bw4* jest związana z długim okresem bezobjawowym oraz z wolną progresją AIDS,

co wyraża się wolniejszym spadkiem liczby limfocytów T CD4⁺ oraz niższą wiremią [29]. Tłumaczy się to blokowaniem hamujących receptorów komórek NK (KIR) przez peptydy wirusowe, prezentowane w kontekście HLA-B Bw4 (nie dotyczy to HLA-B Bw6), co powoduje lizę komórek zakażonych wirusem [29,58]. Potwierdzają to badania, w których udało się wykazać związek *HLA-B57 Bw4-80I* ze spowolnionym rozwojem AIDS [58]. Niektórzy badacze podkreślają związek HLA-B Bw4-80I z niższą wiremią, nie potwierdzają natomiast jego związku z długotrwałym utrzymywaniem się prawidłowej liczby limfocytów T CD4⁺ [10].

Wydaje się, że antygeny HLA klasy II nie mają tak silnego związku z przebiegiem zakażenia HIV, jak HLA klasy I. Dane dotyczące tego tematu są często rozbieżne, np. stwierdzono wpływ allelu *DRB1*13*, zarówno pozytywny, jak i związany z szybką progresją AIDS w różnych grupach badanych [19]. Z szybkim postępem choroby wiąże się *HLA-DR1*, *-DR3* i *-DQ1* [3]. *HLA-DR3* oraz *-DQ2* wiąże się z szybszym rozwojem chorób symptomatycznych dla infekcji HIV, natomiast *HLA-DR4* wydaje się im zapobiegać [3].

2.2. Receptory komórek NK (KIR)

Receptory KIR to dwu- lub trójdomenowe białka, kodowane przez 16 genów zlokalizowanych na chromosomie 19 (19q13.4) [31,52]. Można wśród nich wymienić receptory mające długi fragment cytoplazmatyczny z motywami ITIM (tyrozyna-x-x-leucyna), które przekazują sygnał hamujący aktywację komórek NK (KIR2DL; KIR3DL) oraz receptory z krótkim fragmentem cytoplazmatycznym, przekazujące sygnał aktywujący (KIR2DS; KIR3DS) (ryc.2) [10,52]. Geny *KIR* charakteryzują polimorfizm haplotypowy, czyli różna liczba i rodzaj genów u różnych osób. Jedna osoba może być nosicielem 6-16 różnych genów [31]. Jedynie geny *KIR2DL4*, *KIR3DL3*, *KIR3DL2* i *KIR3DX1* są zawsze obecne, natomiast występowanie pozostałych jest bardzo zmienne [31,93]. Wyróżnić można dwa haplotypy, różniące się głównie liczbą genów kodujących receptory aktywujące. Haplotyp A zawiera tylko jeden gen receptora aktywującego (*KIR2DS4*), natomiast haplotyp B zawiera wiele kombinacji genów aktywujących (*KIR2DS1*, *KIR2DS2*, *KIR2DS3*, *KIR2DS4*, *KIR2DS5*, *KIR3DS1*) [33,52]. Przyjmuje się, że jeżeli dana osoba posiada któryś z genów *KIR*, ulega on ekspresji przynajmniej na niektórych komórkach NK (i na niektórych limfocytach T CD8⁺). Stąd też w organizmie są obecne populacje komórek NK z różną kombinacją receptorów KIR [31]. Poza tym dwie osoby posiadające taki sam repertuar genów *KIR* mogą charakteryzować się zupełnie inną ich ekspresją na powierzchni komórek NK [14,31]. Można wyróżnić allotypy *KIR3DL1* o wysokim stopniu ekspresji (**KIR3DL1*h**), o niskiej ekspresji na powierzchni komórek (**KIR3DL1*I**) oraz nieulegający ekspresji na powierzchni komórek (przetrzymany wewnątrz) allotyp ***004** [62]. Wydaje się, że ekspresja KIR nie podlega regulacji przez cytokiny [31]. Polimorfizm tych genów moduluje intensywność i jakość odpowiedzi immunologicznej wrodzonej i nabytej [93]. Ligandami KIR są swoiste allotypy HLA klasy I, przy czym ważną rolę w oddziaływaniu receptor-ligand odgrywa aminokwas znajdujący się w pozycji 80 cząsteczki HLA [14]. Cząsteczki HLA działają modulująco na ekspresję genów *KIR* na po-

Tabela. 4. Wpływ genów *KIR3DS1* i *KIR3DL1* oraz *HLA-B Bw4* i *Bw6* na przebieg zakażenia HIV-1

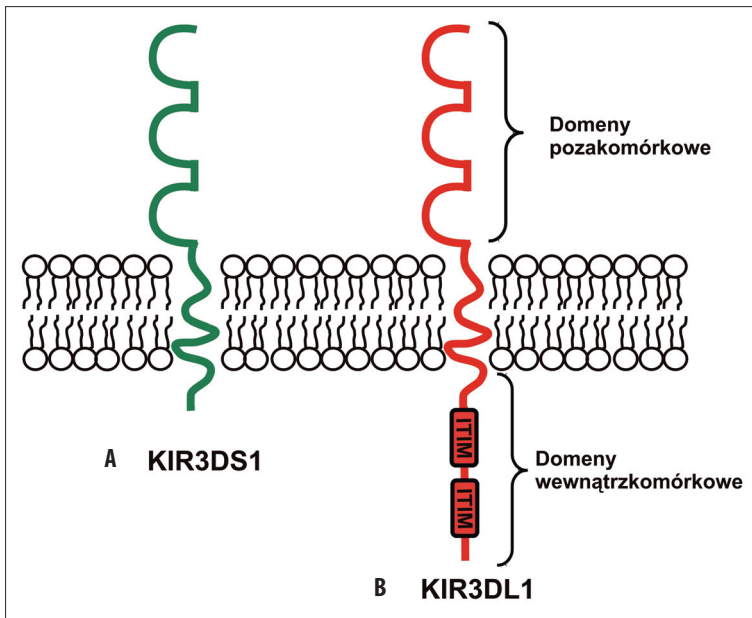
Allel	Efekt	Piśmiennictwo
<i>KIR3DS1</i>	• szybsza progresja zakażenia	61
	• późniejszy rozwój AIDS (wyższa liczba limfocytów CD4 ⁺ na wczesnym etapie infekcji w porównaniu z osobami niebędącymi nosicielami <i>KIR3DS1</i> , dłuższy okres bezobjawowy, brak wpływu na wiramię)	10
	• brak wpływu na przebieg infekcji	33
	• zapobieganie zakażeniu (w układzie homozygotycznym)	17
<i>KIR3DL1</i>	• szybszy rozwój zakażenia	33
<i>HLA-B Bw6</i>	• szybszy rozwój zakażenia	33
<i>HLA-B Bw4/Bw4</i>	• wolniejsza progresja AIDS (dłuższy okres bezobjawowy, niższa wiremia, wolniejszy spadek liczby limfocytów T CD4 ⁺)	29
<i>HLA-B Bw4-80I</i>	• wolniejsza progresja zakażenia	58
	• brak korzystnych zmian w poziomie limfocytów T CD4 ⁺	10
	• niższa wiremia	
<i>HLA-B Bw4-80T</i>	• brak wpływu na przebieg zakażenia HIV-1	61
<i>KIR3DS1</i> + <i>HLA-B Bw4-80I</i>	• wolniejsza progresja zakażenia (wyższa liczba limfocytów CD4 ⁺)	61
	• niższa wiremia, brak wpływu na liczbę limfocytów T CD4 ⁺	10
	• szybszy rozwój zakażenia, mimo wolniejszego spadku limfocytów T CD4 ⁺	33
<i>KIR3DL1</i> + <i>HLA-B Bw4-80I</i>	• brak wpływu na progresję zakażenia	61
<i>KIR3DL1</i> + <i>HLA-B Bw4-80I</i>	• wolniejszy rozwój zakażenia	62

wierzchni komórek NK w czasie ich dojrzewania w szpiku kostnym. Podczas procesu zwanego licencjonowaniem (licencing) następuje uaktywnianie kolejnych genów *KIR* aż komórki mają wystarczającą liczbę receptorów hamujących, umożliwiającą tolerancję na własne komórki [14]. Rozpoznawanie i silne wiązanie własnego liganda przez receptor *KIR* jest jednocześnie związane z wysyłaniem sygnału hamującego do komórki, na której powierzchni się znajduje, tak by nie dochodziło do zabijania własnych komórek [14].

W związku z zakażeniem HIV, spośród genów *KIR* szczególnie zainteresowanie budzą geny *KIR3DS1* i *KIR3DL1*, jednak nie ma zgodności co do ich wpływu na przebieg zakażenia, a pojawiające się pojedyncze prace i doniesienia zawierają często sprzeczne dane (tab. 4) [10,29,58,60]. *KIR3DS1* występuje u 38–42% populacji, a jego domena pozakomórkowa jest wysoce homologiczna (97%) z domeną pozakomórkową *KIR3DL1* [46,69]. Sugeruje to możliwość posiadania wspólnych ligandów (*HLA-B Bw4*) [62], jednak najnowsze badania wykazały, że wiążą się one jedynie z *KIR3DL1* [69]. Martin i wsp. stwierdzili słabe działanie *KIR3DS1*, objawiające się szybszą progresją AIDS [61]. Do przeciwnych wniosków prowadzą badania Barboura i wsp., które wskazują, że u osób posiadających *KIR3DS1* utrzymywał się wyższy poziom limfocytów T CD4⁺ na wczesnym etapie infekcji, co przedłużało okres bezobjawowy, mimo braku spadku wirēmii. W tym wypadku korzystne działanie genu *KIR3DS1* tłumaczy się aktywacją komórek NK, lub też wykazujących ekspresję

KIR3DS1 limfocytów T cytotoksycznych lub pomocniczych [18]. Pojawiają się także prace, świadczące o braku wpływu tego genu na przebieg zakażenia HIV, podkreślające natomiast wpływ nieobecności *KIR3DL1* promujący rozwój AIDS [33].

Przedmiotem badań nad rolą czynników genetycznych w przebiegu zakażenia HIV były również kombinacje genów *KIR* oraz genów kodujących ich ligandy, przy czym nie przyniosły one jednoznacznych wyników (tab. 4). Martin i wsp. wykazali, że obecność *KIR3DS1* w kombinacji z *HLA-B Bw4-80I* ma związek z wolną progresją AIDS (na co wskazują korzystne zmiany w zakresie markerów progresji, takich jak poziom limfocytów T CD4⁺) [61,97]. Wolniejszy postęp choroby w tym wypadku może mieć związek z kontrolą poziomu wirēmii, bezpośrednio po zakażeniu oraz zabezpieczeniu przed zakażeniami oportunistycznymi [73]. Przypuszcza się, że *KIR3DS1* przekazuje sygnał aktywujący, powodując zabijanie komórek wykazujących ekspresję *HLA-B Bw4-80I*. Co prawda stwierdzono, że cząsteczki te nie są ligandami tego receptora, nie można jednak wykluczyć wiązania *HLA-B Bw4-80I* w szczególnych warunkach, np. podczas przebiegu zakażenia HIV [61]. Korzystny wpływ *KIR3DS1* wraz z *HLA-B Bw4-80I* próbuje się także wyjaśniać możliwością hamowania ekspresji *KIR3DL1* przez *KIR3DS1* [18]. Zespół Barboura i wsp. wykazał, że obecność *HLA-B Bw4-80I* jest związana z niską wirēmią, ale jednoczesna obecność *KIR3DS1* wiąże się z osłabieniem tego efektu [10]. Z kolei badania Gaudieri i wsp. mówią o stymulującym AIDS wpływie



Ryc. 2. Przykładowy schemat struktury immunoglobulinopodobnych receptorów KIR. **A** – receptor aktywujący KIR3DS1; **B** – receptor hamujący KIR3DL1 [na podstawie 37,97]

kombinacji *KIR3DS1* + *HLA-B Bw4-80I*, mimo wolniejszego spadku liczby komórek CD4⁺ [33,95].

Badania Martin i wsp. wykazały również związek *KIR3DL1* wraz z *HLA-B Bw4* ze spowolnionym rozwojem zakażenia. Dotyczy to przede wszystkim allelu *KIR3DL1*004*, czyli allelu nieulegającego ekspresji na powierzchni komórek [62]. Ochronny wpływ stwierdzono także dla allelu *KIR3DL1*h* w asocjacji z *HLA-B Bw4-80I*. Korzystny wpływ receptora hamującego tłumaczy się utrzymywaniem niepobudzonych komórek NK w stanie gotowości, tak aby mogły najefektywniej odpowiedzieć w chwili zaistnienia infekcji [62]. W prawidłowych warunkach w wyniku interakcji *KIR3DL1* z jego ligandem *HLA-B Bw4-80I* następuje hamowanie aktywności komórek NK. Po zakażeniu HIV, jego białko Nef powoduje obniżanie ekspresji *HLA-A* i *-B*. Brak *HLA-B* na powierzchni komórek skutkuje ich zabijaniem przez komórki NK, ponieważ nie następuje hamowanie ich aktywności za pośrednictwem *KIR3DL1*. Pojawiła się również hipoteza zakładająca, że peptydy HIV, prezentowane w asocjacji z *HLA-B* zakłócają wiązanie *HLA-B* przez hamujące KIR. Skutkiem tego jest również brak hamowania aktywności NK i liza komórek, na których powierzchni peptydy te są prezentowane [14].

Oprócz zaangażowania KIR i HLA w przebieg zakażenia HIV, pod uwagę bierze się wpływ tych cząsteczek na transmisję wirusa. Wydaje się, że działanie ochronne przed zakażeniem mają takie kombinacje genów *KIR*, które zapewniają efektywną aktywację komórek NK. Stwierdzono, że jest to możliwe w obecności haplotypów, w których przeważają geny aktywujących KIR lub też w przypadku występowania genów receptorów hamujących, ale bez genów kodujących ich ligandy (m.in. *KIR3DL1* bez *HLA-B Bw4*) [46]. Zaobserwowano między innymi częstsze występowanie homozygot *KIR3DS1* u osób wielokrotnie ekspozowanych, niezakażonych, w porównaniu z zakażonymi HIV [17]. W przypadku występowania zarówno genów *KIR* aktywujących, jak i hamujących, u osób ekspozowanych, niezakażonych transkrypcja genów receptorów ha-

mujących była ograniczona (dotyczyło to układu *KIR3DS1/KIR3DL1*) [95].

2.3. TLR (toll-like receptors)

TLR to transmembranowe receptory białkowe, zaangażowane w odpowiedź immunologiczną wrodzoną i nabytą [76]. Dotychczas opisano 11 różnych TLR, rozpoznających różne cząsteczki pochodzące od patogenów, np. TLR3 rozpoznaje dwuniciowy RNA wirusowy, TLR4 – lipopolisacharydy bakteryjne, natomiast TLR9 wirusowe i bakteryjne motywy CpG [76]. Po rozpoznaniu patogenów przez TLR następuje uruchomienie szlaków odpowiedzi immunologicznej, wytwarzanie cytokin i uruchomienie kaskad enzymatycznych [76]. TLR wpływają modulująco na replikację HIV. Oprócz bezpośredniej aktywacji TLR przez HIV, aktywację taką wywołują także zakażenia oportunistyczne, co wpływa na przebieg choroby. Cząsteczki wytwarzane przez patogeny oportunistyczne mogą aktywować transkrypcję HIV indukując wytwarzanie cytokin prozapalnych (TNF- α , IL-1) oraz przez bezpośrednią indukcję ekspresji czynników transkrypcyjnych, takich jak NF- κ B i AP-1. Dotąd stwierdzono udział co najmniej 5 różnych TLR (TLR2, TLR4, TLR7, TLR8, TLR9) w indukcji ekspresji HIV podczas infekcji oportunistycznych. Co ciekawe, wzrost wiremii (indukcja ekspresji HIV) był obserwowany w czasie prób terapii antysensownym RNA, gdzie następowała aktywacja TLR9 przez motywy CpG obecne w cząsteczkach antysensownego RNA. Stwierdzono, że polimorfizm TLR9 (1635A \rightarrow G i +1174G \rightarrow A) był związany z szybszym spadkiem liczby limfocytów CD4⁺ w grupie osób z szybko rozwijającym się AIDS (RP) w porównaniu z grupą o typowym przebiegu zakażenia [53].

2.4. Cytokiny

Działanie cytokin w organizmie jest wielotorowe i ich wpływ na zakażenie HIV nie jest jednoznaczny, niemniej jednak można podzielić je na grupy: **cytokiny wspomagające** rozwój zakażenia HIV (TNF, LT- α , IL-1, IL-6, IL-18)

oraz **spowalniające** postęp zakażenia (**IFN- α** , **IFN- β** , **IL-16**). W zależności od warunków **IFN- γ** , **IL-2**, **-4**, **-10** oraz **TGF- β** wykazują aktywność stymulującą lub hamującą HIV [41]. Zaangażowanie cytokin w przebieg zakażenia jest związane m.in. z aktywacją lub hamowaniem ekspresji prowirusa HIV. Ekspresja ta polega na regulacji czynnikami transkrypcyjnymi, takimi jak NF- κ B lub NF-AT. Stąd też cytokiny indukujące NF- κ B (**IL-1**, **TNF**) są jednocześnie aktywatorami ekspresji HIV. Cytokiny hamujące wydzielanie TNF oraz IL-6, takie jak **IL-10**, blokują ekspresję HIV, spowalniając tym samym progresję zakażenia. Aktywacja układu immunologicznego, spowodowana m.in. rozwojem infekcji oportunistycznych (np. gruźlicy) powoduje wytwarzanie cytokin promujących ekspresję HIV [41]. Mutacje w obrębie genów kodujących cytokiny mogą więc mieć wpływ na przebieg zakażenia.

IL-1 jest cytokiną kostymulującą dla limfocytów Th oraz promuje dojrzewanie i ekspansję klonalną limfocytów B. Występuje w trzech postaciach: aktywnych IL-1 α i IL-1 β oraz IL-1Ra, będącej antagonistą receptora. Rolą tej ostatniej jest regulacja działania postaci aktywnych [25]. Proporcje między ilością tych trzech postaci IL-1 wpływają na replikację HIV w monocytach, przy czym zaobserwowano ograniczający wpływ IL-1Ra oraz podnoszący replikację wpływ IL-1 α i IL-1 β [25]. Stwierdzono związek między obecnością polimorfizmu receptora IL-1 (**IL-1R α** , SNP w pozycji 2134) a spowolnionym rozwojem AIDS [53].

IL-4 to cytokina o aktywności kostymulującej dla limfocytów T i B. Indukuje ona różnicowanie limfocytów T w kierunku Th2, wytwarzających IL-4, niewytwarzających natomiast IFN- γ . Obniża ekspresję CCR5, hamując replikację szczepów R5, natomiast podnosi ekspresję CXCR4, promując ekspresję szczepów X4 [84]. Badania przeprowadzone wśród pacjentów HIV-pozytywnych wykazały związek między wolną progresją AIDS (wolniejszy spadek liczby limfocytów T CD4⁺ oraz niższy poziom wirerii) a obecnością wariantu -589T promotora IL-4 [85]. Stwierdzono także związek między polimorfizmem eksonu 5 genu kodującego łańcuch α receptora IL-4 (**IL-4R I50V**), a przebiegiem zakażenia HIV. Wśród zakażonych narkomanów, u których AIDS rozwijało się wolno zaobserwowano częstsze występowanie homozygot IL-4R 50V/50V [84].

IL-10 jest cytokiną przeciwzapalną, wytwarzaną przez limfocyty Th2. Ogranicza replikację HIV *in vivo*, przez hamowanie wydzielania cytokin prozapalnych (IL-1, TNF, IL-6, IL-8 i IL-12) [78]. Zaobserwowano szybszą progresję AIDS wśród osób posiadających mutację w obrębie promotora genu kodującego IL-10 (**5'-592C \rightarrow A**). Dotyczyło to zarówno homozygot *IL-10* 5'-592AA, jak i heterozygot w porównaniu z homozygotami dzikimi [80,85,86]. Poza tym szacuje się, że obecność tej mutacji zwiększa też ryzyko zakażenia [78]. Być może negatywne skutki jej obecności są związane z niższą ekspresją IL-10, co prowadzi do nadmiernej aktywacji indukujących ekspresję HIV cytokin prozapalnych [78].

IL-18 ma charakter cytokiny prozapalnej, będącej komponentem naturalnej odpowiedzi przeciwvirusowej. Jest wydzielana głównie przez makrofagi [53,82]. Wzmaga ona aktywność komórek NK [53], a także indukuje wytwarzanie IFN- γ przez limfocyty Tc oraz komórki NK [2]. Aktywuje

replikację HIV w niektórych liniach komórkowych, poza tym ułatwia wejście szczepów X4 do komórek (podwyższa ekspresję CXCR4) [77]. Cytokina ta stanowi swoisty marker progresji choroby, a jej podwyższony poziom jest obserwowany wśród pacjentów HIV-pozytywnych, w późnych stadiach choroby i wykazuje dodatnią korelację z poziomem wirerii [53,77]. Wykryto wiele polimorfizmów w genie IL-18, których skutkiem jest zwiększenie wytwarzania tej cytokiny. SNP w regionie promotorowym genu kodującego IL-18 (**-607C \rightarrow A**) wydaje się mieć związek ze zwiększeniem ryzyka zakażenia, co potwierdzili Segat i wsp., w badaniach nad grupami zakażonych, eksponowanych niezakażonych oraz zdrowych dzieci w Brazylii [77].

Interferony typu I (**IFN- α** i **IFN- β**) wykazują aktywność anti-HIV, poprzez indukcję ekspresji kinazy białkowej R (PKR), która blokuje biosyntezę białka w zainfekowanych komórkach [2]. Oba te typy interferonu wzmacniają także aktywność lityczną komórek NK w stosunku do zakażonych komórek. Analiza genów kodujących IFN- α jest utrudniona ze względu na istnienie pseudogenów w genomie. Wszystkie podtypy IFN- α działają za pośrednictwem jednego receptora – **IFNAR** [24]. Stwierdzono, że polimorfizm kodującego go genu ma związek z przebiegiem zakażenia HIV [24].

2.5. TRIM5 α

TRIM5 α (motyw trójdzielny 5 α , tripartite motive 5 α) odkryto w 2004 r. w czasie przeszukiwania bibliotek cDNA rezusa w poszukiwaniu genów o potencjalnych właściwościach anti-HIV [87]. Jest to jeden z nowo odkrytych mechanizmów działania naturalnego, nieswoistego systemu odporności. Ekspresja TRIM5 α jest indukowana przez interferon, wiążący się z miejscem IRF3 w promotorze genu tego białka [87]. TRIM5 α jest jedną z postaci białek TRIM5, mających trójdzielny motyw (zwany także domeną RBCC), zawierający domenę RING, domenę B Box 2 oraz zwinięty łańcuch (coiled coil) [56]. RING jest to domena wiążąca cynk, zaangażowana w interakcje między białkami, mająca aktywność ligazy ubikwityny E3 (*in vitro* pozwala na autoubikwitynylację). B-Box ma również motyw wiążący cynk. Trzecia domena jest odpowiedzialna za homo- i heteromultimerizację białek TRIM, stąd też istnieją one jako trimery [87]. Być może aktywność TRIM5 jest regulowana przez alternatywne składanie – TRIM5 α i jest najdłuższą wersją tych białek, zawierającą C-końcówką domenę B30.2 (SPRY), odpowiedzialną bezpośrednio za efekt przeciwwirusowy. Krótsze izoformy TRIM5 γ i TRIM5 δ nie mają tej domeny i przypuszcza się, że wiążąc się w multimer z postacią TRIM5 α ograniczają wiązanie HIV [87]. Pojawiło się kilka hipotez dotyczących mechanizmu działania antywirusowego TRIM5 α . Wydaje się, że opiera się on na wiązaniu kapsydu wirusa, przez domenę B30.2 na końcu C TRIM5 α , a następnie szybkim kierowaniu powstałego kompleksu do proteasomów (przez autoubikwitynylację domeny RING). Dzięki temu nie dochodzi do odwrotnej transkrypcji. Potwierdzają to wyniki badań, w których zahamowanie działania proteasomów umożliwia odwrotną transkrypcję HIV [87,92]. Mimo zablokowania aktywności proteasomów wirus w kompleksie z TRIM5 α traci infekcyjność, nawet jeśli nie ulegnie zniszczeniu w tych strukturach. Przypuszcza się, że TRIM5 α hamuje odplaszczanie się RNA wirusowego, jego transport do ją-

dra komórkowego i integrację z genomem lub powoduje zbyt szybkie odpłaszczenie. Niezależnie od rzeczywistego mechanizmu, działanie TRIM5 α zapobiega przedostaniu się materiału genetycznego wirusa do jądra komórkowego [87]. Pojawiły się również doniesienia mówiące o degradacji wirusowego białka Gag przez TRIM5 α w zakażonych komórkach rezusa, przy czym było to niezależne od domeny B30.2. Takiego zjawiska nie zaobserwowano w przypadku ludzkiego TRIM5 α [74].

TRIM5 α wiąże się z kapsydem HIV, niezależnie od cyklofiliny A (CypA). Słabo hamuje replikację tego wirusa. Nie stwierdzono polimorfizmu domeny B30.2 TRIM5 α , odpowiedzialnej za interakcję z kapsydem wirusa. **Haplotyp 9** TRIM5 α , zawierający SNP w pozycji 136 (**R136Q**) wydaje się mieć związek z transmisją HIV, chociaż brak zgodności co do jego rzeczywistego wpływu. Haplotyp 9 częściej występował w grupie osób zakażonych HIV, w porównaniu z grupą EU, co wskazuje na oddziaływanie związków transmisji wirusa. Za ochronnym wpływem allelu *I36Q* przemawia z kolei jego wyższa częstość w grupie HIV-negatywnych Afroamerykanów, w porównaniu z grupą zakażonych [92]. Takiej zależności nie obserwowano w populacji europejskiej [53]. Innym rozważanym polimorfizmem TRIM5 α był **H43Y**, związany z obniżeniem aktywności anti-HIV tego białka, a tym samym z szybszą progresją choroby [92].

2.6. Cyklofilina A

Cyklofilina A (CypA), kodowana przez gen *PP1A*, jest cytoplazmatycznym białkiem, wiążącym cyklosporynę A, odgrywającym rolę w naturalnej odpowiedzi odpornościowej. Jest białkiem katalizującym izomeryzację *cis/trans* wiązań peptydowo-pronylowych, przy czym znaczenia tej izomeryzacji jeszcze nie poznano [83]. Cyklofilina A wbudowuje się do cząstek wirusowych (wiązaną z kapsydem) [53,83]. Niektórzy podkreślają aktywność CypA, podnoszącą zakaźność HIV, być może poprzez zmiany konformacyjne kapsydu, uniewrażliwiające wiriony na działanie czynników hamujących [53]. Stwierdzono, że CypA wiąże się do białka Gag w zainfekowanych komórkach i wchodzi w skład nowo powstających wirionów, a także wchodzi w reakcje z białkami rdzenia wirusa infekującego komórki. O ile sama cyklofilina A powoduje zwiększenie zakaźności wirusa, o tyle w obecności TRIM5 α obniża zakaźność. Sugeruje się, że być może po interakcji z CypA, kapsyd HIV staje się lepszym celem dla TRIM5 α , np. z powodu zmian konformacyjnych, będących wynikiem izomeryzacji wiązań prowadzonych przez CypA [87]. Zahamowanie aktywności CypA przez cyklosporynę lub interferencyjne RNA utrudnia hamowanie HIV przez TRIM5 α (u małp) [87]. Istnienie polimorfizmu CypA w obrębie promotora (**-1650A→G**) wiąże się z przebiegiem zakażenia HIV. *Ex vivo* zaobserwowano niższą replikację wirusa w komórkach pochodzących od osób homozygotycznych *PP1A -1650AA*. Dotychczas nie przeprowadzono badań *in vivo* [53].

2.7. APOBEC3G (CEM15)

APOBEC3G należy do grupy deaminaz cytydyny APOBEC (nazwa jest skrótem od *apolipoprotein B* mRNA-editing catalytic polypeptide), które to enzymy wpływają na edycję DNA lub RNA poprzez deaminację cytydyny, co prowadzi do powstania uracylu [36]. Białka należące do tej rodzi-

ny mają przynajmniej jedną domenę katalityczną wiążącą cynk [30]. Pierwszym zidentyfikowanym enzymem z tej grupy był APOBEC-1, którego ekspresja zachodzi w enterocytach, gdzie zaangażowana jest w metabolizm lipidowy, dokonując konwersji cytydyny do uracylu w mRNA apolipoproteiny B (apoB) [30].

Endogennym inhibitorem replikacji HIV jest **APOBEC3G**. Podczas nieobecności wirusowego białka Vif, wbudowuje się ona do cząstek wirusowych, gdzie w trakcie odwrotnej transkrypcji deaminuje cytozynie w nici negatywnej cDNA. Pojawiający się w wyniku tego procesu uracyl powoduje hipermutację G→A w nici dodatniej. Taka nić staje się podatna na degradację przez endonukleazy [5,36,53]. Poza tym obecność uracylu w nici negatywnej jest przyczyną powstawania błędów w drugiej nici, w czasie syntezy DNA oraz może być powodem powstawania niefunkcyjnych białek wirusowych [30]. Podobny wpływ ma APOBEC3F [6]. Hamowanie replikacji HIV przez APOBEC3G dotyczy tylko szczepów z delecją genu *vif* (HIV Δ *vif*), ponieważ białko Vif wiążąc się do APOBEC3G, powoduje jej degradację w proteasomach [5,30,53].

APOBEC3G występuje w komórkach w dwóch wersjach, o dużej (HMM, high molecular mass) oraz o małej masie cząsteczkowej (LMM, low molecular mass), przy czym większą aktywność hamowania HIV ma LMM [53]. APOBEC3G jest również inhibitorem replikacji innych retrowirusów, takich jak SIV (małpi wirus niedoboru odporności, simian immunodeficiency virus), MLV (mysi wirus białaczki, mouse leukemia virus), HTLV-1 (ludzki wirus białaczki T-limfocytarnej typu 1, human T-cell leukemia virus type 1), a także hepadnawirusów (HBV, hepatitis B virus). Przypuszcza się, że zapobiega również aktywacji retrowirusów endogennych [30].

Obecność jednego z wariantów **APOBEC3G**, zawierającego w pozycji 186 argininę zamiast histydyny (**I86R**), wiązana jest z szybkim spadkiem liczby limfocytów T CD4⁺, a tym samym z szybszym rozwojem AIDS [5,53,86]. Allel ten jest częsty w populacji Afroamerykanów. Innym allelem, związanym z większym ryzykiem transmisji zakażenia jest **APOBEC3G 40693T** [53].

2.8. Kullina 5 (CUL5)

Białko Vif HIV nieczynniąc APOBEC3G oddziałuje z wieloma białkami komórkowymi, m.in. **kulliną 5**, **elonginą B** i **C** oraz **Rbx1**, prowadząc do powstania kompleksu ligazy ubikwityny E3, indukującego poliubikwitynylację oraz degradację APOBEC3G w proteasomach. W przypadkach zablokowania powstawania tego kompleksu przez interferujące RNA lub z powodu mutacji w genie *CUL5*, nie dochodzi do degradacji APOBEC3G, a tym samym białko to może nadal działać antywirusowo [6]. Kullina 5 jest silnie konserwatywnym białkiem, złożonym z 780 aminokwasów [6]. Stwierdzono, że **SNP6 A→G** w genie *CUL5* jest związany z szybszą progresją choroby, co objawia się szybszym spadkiem liczby limfocytów T CD4⁺ [6].

2.9. TSG-101 (VPS23)

TSG-101 (produkt genu *tsg101*, tumor susceptibility gene 101) w niezakażonych komórkach bierze udział w bio-

genezie MVB (multivesicular body), które są konieczne do przekazywania monoubikwitynowanych białek transmembranowych do pęcherzyków wewnętrznych. W komórkach zakażonych HIV, białko to ułatwia pączkowanie wirusa z makrofagów i limfocytów T, poprzez oddziaływanie z domeną PTAP wirusowego białka P6 (wytwarzanie genu *gag*). Wśród białek, wchodzących w skład szlaku MVB, podobnie do TSG-101 wpływających na proces pączkowania HIV, wyróżnić można: VPS28, VPS37C, CHMP2A, CHMP3, CHMP4B, CHMP4C, VSP4A, VSP4B, AIP1 oraz Tal [53].

Niepewny jest wpływ allelu genu *tsg101*, zawierającego w pozycji 183 cytozynę zamiast tyminy w obrębie regionu niekodującego (*183C*). W badaniach *in vitro* zaobserwowano znaczącą redukcję replikacji HIV, natomiast *in vivo*, przyspieszenie postępu zakażenia wśród osób posiadających mutację *183C* (tab. 5) [53].

3. INNE CZYNNIKI ZAANGAŻOWANE W PRZEBIEG ZAKAŻENIA HIV

3.1. MikroRNA (miRNA)

Jednym z elementów potranskrypcyjnej regulacji ekspresji genów są dupleksy RNA (siRNA, small interfering RNAs duplexes), obecne zarówno w komórkach roślinnych, jak i zwierzęcych. Należą one do grupy niekodujących RNA (ncRNA, non-coding RNA). Powstają z długich fragmentów dsRNA, ciętych następnie na charakterystyczne 21-nukleotydowe fragmenty, z wystającymi 2-nukleotydowymi końcami 3'. Jedną z nici siRNA jest włączana do kompleksu białkowego RISC (RNA induced silencing complex), po czym kompleks taki łączy się z fragmentem nieulegającym translacji (3' UTR) docelowego genu, co w przypadku pełnej komplementarności prowadzi do degradacji mRNA natomiast w razie niedokładnego dopasowania, hamuje translację, nie powodując zniszczenia transkryptu [27,89]. Wśród kręgowców tego typu RNA, określane jest jako **miRNA (miRNA)**, przy czym pochodzi z genomu, podczas gdy pozostałe siRNA może wywodzić się z mRNA, transpozonów lub też wirusów [12]. miRNA są transkrybowane jako kilkusetnukleotydowe fragmenty, przyjmujące przejściowo strukturę „szpilki do włosów” (o długości 60–90 nukleotydów), a po dalszej obróbce dają 21 nukleotydowe odcinki, mogące wchodzić w skład wyciszającego kompleksu RISC. Zidentyfikowano już ponad 470 różnych miRNA, których geny mogą być zlokalizowane w intronach lub eksonach genów funkcjonalnych lub też w obszarach międzygenowych [28]. Biologiczna rola miRNA, związana z regulacją ekspresji genów sprawia, że cząsteczki te są nieodzowne w procesach rozwoju i dojrzewania, różnicowaniu komórek macierzystych, utrzymywaniu konkretnego profilu ekspresji genów poszczególnych tkanek, kontroli namnażania się i programowanej śmierci komórek. Poza tym odgrywają rolę w przekazywaniu sygnałów oraz w odpowiedzi przeciwwirusowej [28].

Na związek miRNA z przebiegiem zakażenia HIV wskazują wyniki badań Tribouleta i wsp. Przeprowadzili oni eksperyment, w którym spowodowali redukcję ekspresji endogennych enzymów kluczowych dla powstawania miRNA (enzymy z rodziny rybonukleazy III: Droscha i Dicer) w PBMC (mononuklearne leukocyty krwi obwodowej, peripheral blood mononuclear cells) osób HIV-pozytyw-

nych. Następnie hodowali te komórki ze zaktywowanymi PBMC od HIV-negatywnych dawców, uzyskując znaczny wzrost replikacji HIV, w porównaniu z hodowlami, gdzie funkcje Droscha i Dicer nie były upośledzone [89]. Tak więc w czasie nieobecności miRNA mogło dojść do replikacji wirusa w komórkach pochodzących od osób zakażonych oraz do zakażenia PBMC pochodzących od zdrowych dawców. Triboulet i wsp. sprawdzili poza tym wpływ HIV na poziom ekspresji komórkowego miRNA i stwierdzili, że HIV podnosi ekspresję niektórych miRNA (*miR-122*, *miR-370*, *miR-373* i *miR-297*), obniża natomiast ekspresję klasteru genów **miR-17/92** (kodującego m.in. **miR-17-5p** i **miR-20**). Te ostatnie prawdopodobnie obniżają replikację HIV, jednak analiza ich sekwencji wykazała, że ich celem nie jest genom wirusa, a zatem wywoływany efekt musi być związany z regulacją ekspresji genów komórkowych, być może acetylazy histonowej PCAF, będącej kofaktorem wirusowego białka Tat [42,89]. Nadekspresja **miR-17-5p** oraz **miR-20a** powoduje drastyczny spadek replikacji wirusa [51,89]. Dodatkowo pojawiły się dane mówiące o roli miRNA w utrzymywaniu latencji HIV w pierwotnych, spoczynkowych limfocytach T CD4+ [39,42]. Dotyczy to **miR-28**, **miR-125b**, **miR-150**, **miR-223** oraz **miR-382**, które to cząsteczki wiążą się do transkryptów wirusowych, kodujących białka Tat i Rev, blokując ich translację. Białko Tat jest czynnikiem elongacyjnym polimerazy RNA II, a jego brak upośledza transkrypcję wszystkich genów HIV. Białko Rev odpowiada z kolei za transport mRNA wirusowego z jądra komórkowego do cytoplazmy. Jego nieobecność wiąże się z przetrzymywaniem wirusowych transkryptów w jądrze komórkowym. Konsekwencją tego jest obniżenie replikacji HIV w komórkach [39,42].

3.2. Ludzkie endogenne retrowirusy (HERV)

Ludzkie endogenne retrowirusy (HERV, human endogenous retrovirus), odkryte w latach osiemdziesiątych XX w. stanowią 1–8% ludzkiego genomu. Są uważane za pozostałość infekcji retrowirusowej, która nastąpiła w toku ewolucji [13,67,99]. HERV wbudowały się do komórek linii płciowej przodków człowieka, przy czym szacuje się, że insercje takie nastąpiły 30–45 mln lat temu w przypadku „starszych” sekwencji HERV-W i HERV-K, a 200–400 tys. lat temu w przypadku „młodych” sekwencji HERV-K113 [9,90]. Struktura sekwencji HERV jest typowa dla retrowirusów; mają one geny **gag**, **pol** i **env**, otoczone sekwencjami LTR [15,99]. Gen **gag** koduje białka strukturalne wirionu (kapsydu, nukleokapsydu i macierzy), gen **pol** odwrotną transkryptazę, a także proteazę, rybonukleazę H (RNazę H) i integrazę, natomiast gen **env** – białka osłonkowe [54,66]. Większość HERV jest nieaktywna transkrypcyjnie, ze względu na nagromadzenie wielu mutacji w toku ewolucji [55]. Poza tym ich aktywacja jest hamowana np. przez TRIM-5α lub APOBEC3 [32,55]. Niektóre HERV (głównie należące do grupy HERV-K) są nadal aktywne i zdolne do ekspresji, zarówno na poziomie mRNA, jak i białka [22]. Zaliczyć do nich można przede wszystkim HERV-K113 [16].

Wyniki badań niektórych zespołów sugerują pewne powiązania między obecnością HERV w genomie, a replikacją HIV. Wirus ten ma zdolność do wykorzystywania glikoprotein osłonkowych HERV-W [4,9]. Poza tym przypuszcza się, że podnosi on ekspresję genów strukturalnych.

Tabela 5. Wpływ niektórych białek, wchodzących w skład naturalnego systemu odporności na przebieg zakażenia HIV-1

Białko	Działanie formy niezmutowanej	Allel	Częstość występowania allelu	Wpływ na przebieg infekcji HIV-1	Znany lub hipotetyczny mechanizm działania	Piśmiennictwo
TRIM5α	<ul style="list-style-type: none"> • działanie anti-HIV, poprzez wiązanie się do kapsydu i degradacja powstałego kompleksu w proteasomach; • zapobieganie przedostaniu się materiału genetycznego wirusa do jądra komórkowego 	haplotyp 9, zawierający allel <i>136Q</i>	1% w populacji kaukazoidalnej	• prawdopodobnie wzrost transmisji HIV-1	• mechanizm nieznan	53,81,87, 92
		<i>136Q</i>	20% wśród Afroamerykanów	• ochrona przed zakażeniem	• mechanizm nieznan	
		<i>43Y</i>	b.d.	• szybsza progresja choroby	• mechanizm nieznan	
Cyklofilina A	• prawdopodobnie, po związaniu się z kapsydem, zmiany konformacyjne, co wiąże się ze zwiększeniem infektywności HIV	<i>PP1A-1650A</i>	nieznana	• wolniejszy rozwój AIDS	• hamowanie replikacji HIV-1, nieznan mechanizm	53,83,87
APOBEC3G	<ul style="list-style-type: none"> • zwiększenie podatności wirusowego cDNA na degradację przez endonukleazy, poprzez nagromadzenie hipermutacji G→A, będących skutkiem deaminacji cytozyny do uracylu w nici negatywnej cDNA (dotyczy to szczepów z delecją genu <i>vif</i>) 	<i>186R</i>	36,7% wśród Afroamerykanów	• szybszy rozwój AIDS	• nieznan	5,36,53,86
		<i>40693T</i>	poniżej 1% w populacji kaukazoidalnej	• wyższe prawdopodobieństwo transmisji wirusa	• nieznan	
Kullina 5 (CUL5)	• degradacja APOBEC3G w proteasomach po interakcji z wirusowym białkiem Vif, przyspieszanie progresji AIDS	SNP6 A→G	5% w populacji afrykańskiej 10% w amerykańskiej 20% w populacji chińskiej	• szybszy spadek liczby limfocytów T CD4 ⁺ , przyspieszanie rozwoju AIDS	• mechanizm nieznan	5,53
TSG101	• ułatwianie pączkowania HIV z makrofagów i limfocytów T	<i>183C</i>	17% w populacji kaukazoidalnej	• szybszy spadek liczby limfocytów T CD4 ⁺ , a tym samym przyspieszanie postępu choroby	• niepewny mechanizm działania promującego rozwój choroby, • w testach <i>in vitro</i> powoduje hamowanie replikacji HIV-1	53

b.d. – brak dostępnych danych literaturowych.

ralnych HERV-K, o czym świadczą m. in. wyniki badań Contreras-Galindo i wsp. [22]. Wykazują one obecność mRNA HERV-K (wysocie homologicznego do HERV-K108, K109, K113 i K115) w osoczu ponad 95% osób zakażonych HIV i jedynie u 7% osób niezakażonych. Poziom ekspresji HERV-K w grupie pacjentów HIV+ był skorelowany z poziomem wirēmii [22]. Potwierdzeniem wpływu HIV na ekspresję HERV jest także wytworzenie u osób zakażonych HIV odpowiedzi humoralnej i komórkowej przeciwko białkom strukturalnym HERV-K [22,32,98]. Stwierdzono obecność przeciwciał rozpoznających takie białka u 70% pacjentów HIV-pozytywnych i jedynie u 3% zdrowych dawców krwi [22,98]. Leki stosowane w terapii

antyretrowirusowej ograniczają ekspresję HERV, ale nie hamują jej całkowicie, co wskazywać może na transaktywację prowirusów HERV-K przez białka HIV, będące produktem wirusa przetrwałego w postaci latentnej w monocytach i limfocytach T CD4⁺ [21,24].

Szczególnie istotny wydaje się fakt indukcji ekspresji **proteazy PR** (HERV-K) przez HIV w limfocytach T CD4⁺ [71]. W badaniach *in vitro* stwierdzono, że proteaza, będąca produktem HERV-K10 ma zdolność do cięcia białek macierzy i kapsydu HIV, a cięcia dokonuje w miejscach rozpoznawanych przez prawidłową proteazę HIV. Wykazuje ona wprawdzie aktywność mniej więcej 20-

krotnie mniejszą niż PR HIV, jest jednak szczególnie odporna na działanie inhibitorów proteazy HIV (takich jak indynawir, rytonawir i sakwinawir) [88]. Badania innego zespołu wykazały wprawdzie, że cięcie prekursorów Gag i Pol przez PR HERV-K10 nie dawało prawidłowych produktów, a wprowadzenie genu PR do klonów HIV pozbawionych własnej PR, nie przywracało tym klonom infekcyjności [71]. Stwierdzono także, że proteaza HERV-K10 nie jest w stanie zastąpić funkcjonalnej PR szczepów dzikich HIV. Brak jednak danych, które wykluczałyby taką możliwość w przypadku stosowania inhibitorów proteazy HIV oraz w przypadku szczepów, które rozwinęły w wyniku mutacji oporność wielolekową [71].

Wykazano, że retrowirusy endogenne, należące do rodziny HERV-K (HERV-K10) kodują funkcjonalny homolog genu regulatorowego *rev* HIV i *rex* HTLV (określany jako *K-rev*, *cORF* lub *Rec*) [44,63,98]. Białko **Rec** (o masie 14 kDa), podobnie jak *Rev* HIV jest umiejscowione w jądrze komórkowym, a jego funkcją jest transport niepołączonego mRNA HERV-K z jądra do cytoplazmy. W czasie transportu następuje (analogicznie do transportu HIV mRNA) interakcja z Crm-1 (jądrowym czynnikiem transportowym) oraz z RRE (*Rev response element*) w obrębie HERV-K mRNA (*K-RRE*) [63,98]. Wydaje się, że może następować przypadkowa interakcja między *K-RRE* a *Rev* HIV [98]. Geny kodujące *Rec* są obecne m.in. w polimorficznych sekwencjach **HERV-K113** i **HERV-K115** [21,23,65,91]. Co prawda nie wykryto dotychczas interakcji między białkami *Rec* a regionem **RRE** HIV [98], jednak nie można wykluczyć takich reakcji. Stąd też wydaje się, że obecność endogennych retrowirusów w genomie zakażonych HIV może w jakiś sposób wpływać na przebieg zakażenia.

PODSUMOWANIE

Analiza wyników badań różnych zespołów badawczych, podejmujących temat wpływu czynników genetycznych na przebieg zakażenia HIV, często nie daje jednoznacznych odpowiedzi lub nawet prowadzi do skrajnie różnych wniosków. Ocena wpływu poszczególnych alleli genów na przebieg zakażenia HIV jest dość trudna, co jest spowodowane wieloma czynnikami. Biorąc pod uwagę dany czynnik genetyczny należy wyeliminować potencjalny wpływ innych genów, mogących maskować, wzmacniać lub osłabiać efekty wywierane przez inne. Badanie wyjątkowo polimorficznych czynników (np. HLA) wymaga szczególnie dokładnej analizy, doboru metod badawczych i analizy statystycznej. Poza tym wykluczyć należy wpływ innych czynników, wpływających na zakażenie, począwszy od wieku, płci, różnic etnicznych i między populacyjnych, aż po rodzaj ekspozycji, ewentualne dodatkowe zakażenia i stan zdrowia pacjentów w badanych grupach. Do określenia postępu progresji zakażenia, porównuje się zwykle pacjentów ze skrajnych grup – LTNP, RP, SP oraz EU, przy czym często problemem jest ustalenie rzeczywistego momentu zakażenia w przypadku pacjentów HIV-pozytywnych oraz rodzaju i stopnia ekspozycji w przypadku EU. Trudności sprawia również grupowanie pacjentów w zależności od

rodzaju ekspozycji, zwłaszcza osób przyjmujących dożylnie środki odurzające (IDU, intravenous drug users), które oprócz używania narkotyków wykazują wiele innych zachowań ryzykownych. Poza tym, w związku z wdrożeniem w 1996 r. terapii HAART [68], powstrzymującej postęp choroby, utrudniona jest analiza rzeczywistego wpływu czynników genetycznych na czas, przebieg i dynamikę zakażenia. Szacuje się, że przewidywalny czas przeżycia dla 39-letniego pacjenta zakażonego HIV, stosującego się ściśle do rygorów terapii, z liczbą limfocytów T CD4⁺ powyżej 200 na μ l, wynosi 32 lata, natomiast dla pacjentów z głębokim upośledzeniem odporności i liczbą limfocytów T CD4⁺ poniżej 200/ μ l wynosi 10 lat [35]. Z tego powodu w badaniach nad czynnikami genetycznymi istotną rolę odgrywają osoby z różnych powodów nieleczone.

Mechanizmy działania czynników, określanych jako genetyczne, w przebiegu zakażenia HIV są bardzo zróżnicowane. Mogą mieć związek z obecnością lub brakiem danego genu (allelu), jak to się dzieje w przypadku poszczególnych HLA klasy I, alleli genów *KIR* oraz być może sekwencji endogennych retrowirusów HERV. W przypadku zmutowanych genów, ich obecność może skutkować zmianami w poziomie ekspresji kodowanego białka, tak jak w przypadku mutacji punktowej *CCR5* 59029A→G, powodującej spadek ekspresji receptora na powierzchni komórek, co wiąże się z wolniejszą progresją AIDS [8]. Wyższa ekspresja białka może być także skutkiem duplikacji genu, jak w przypadku *MIP-1 α* , przy czym w tym wypadku efekt jest korzystny i powoduje opóźnienie rozwoju choroby, ze względu na konkurencję tej chemokiny z wirusem w wiązaniu do receptora *CCR5* [8]. Z kolei spadek ekspresji *IL-10*, spowodowany mutacją -592C→A zwiększa tempo rozwoju zakażenia [80]. Mutacje mogą prowadzić do powstania niefunkcjonalnego białka (*CCR5- Δ 32*), bądź też białka prawidłowego, wpływającego na inne, tak jak np. w przypadku *CCR2-64I*, którego produkt wiąże receptor *CCR5* wewnątrz komórki, uniemożliwiając jego transport na powierzchnię, a tym samym zapobiegając wejściu wirusa do komórki [53]. Wreszcie wpływ na przebieg zakażenia może mieć RNA interferencyjne (miRNA), chociaż zjawisko to nie zostało jeszcze dokładnie wyjaśnione i udokumentowane.

Przebieg zakażenia HIV jest modulowany zarówno przez czynniki genetyczne gospodarza, jak i przez zmienność genetyczną samego wirusa. Mutacje zachodzące w jego genomie prowadzą między innymi do jego ucieczki spod kontroli układu odpornościowego, powodując destrukcję tego układu, a także są odpowiedzialne za powstanie wielolekowej oporności, będącej przyczyną niepowodzeń w terapii antyretrowirusowej. Do tych ostatnich mogą się również przyczyniać czynniki genetyczne gospodarza, mogące wpływać na tolerancję poszczególnych leków, czy też pojawianie się ich efektów ubocznych. Poznanie czynników genetycznych i ich roli w przebiegu zakażenia HIV ma nie tylko znaczenie poznawcze, ale również umożliwia prognozowanie progresji choroby i dobór właściwej terapii dla konkretnego pacjenta. Stanowi także podstawę do poszukiwania nowych leków i szczepionek przeciwko HIV.

PIŚMIENICTWO

- [1] Agrawal L., Lu X., Qingwen J., VanHorn-Ali Z., Nicolescu I.V., McDermott D.H., Murphy P.M., Alkhatib G.: Role for CCR5Δ32 protein in resistance to R5, R5X4, and X4 human immunodeficiency virus type 1 in primary CD4⁺ cells. *J. Virol.*, 2004; 78: 2277–2287
- [2] Alfano M., Crotti A., Vicenzi E., Poli G.: New players in cytokine control of HIV infection. *Curr. HIV/AIDS Rep.*, 2008; 5: 27–32
- [3] Al Jabri A.A.: HLA and *in vitro* susceptibility to HIV infection. *Mol. Immunol.*, 2002; 38: 959–967
- [4] An D.S., Xie Y.M., Chen I.S.: Envelope gene of the human endogenous retrovirus HERV-W encodes a functional retrovirus envelope. *J. Virol.*, 2001; 75: 3488–3489
- [5] An P., Bleiber G., Duggal P., Nelson G., May M., Mangeat B., Alobwede I., Trono D., Vlahov D., Donfield S., Goedert J.J., Phair J., Buchbinder S., O'Brien S.J., Telenti A., Winkler C.A.: APOBEC3G genetic variants and their influence on the progression to AIDS. *J. Virol.*, 2004; 78: 11070–11076
- [6] An P., Duggal P., Wang L.H., O'Brien S.J., Donfield S., Goedert J.J., Phair J., Buchbinder S., Kirk G.D., Winkler C.A.: Polymorphisms of CUL5 are associated with CD4⁺ T cell loss in HIV-1 infected individuals. *PLoS Genet.*, 2007; 3: e19
- [7] An P., Martin M.P., Nelson G.W., Carrington M., Smith M.W., Gong K., Vlahov D., O'Brien S.J., Winkler C.A.: Influence of CCR5 promoter haplotypes on AIDS progression in African-Americans. *AIDS*, 2000; 14: 2117–2122
- [8] Arenzana-Seisdedos F., Parmentier M.: Genetics of resistance to HIV infection: Role of co-receptors and co-receptor ligands. *Semin. Immunol.*, 2006; 18: 387–403
- [9] Bannert N., Kurth R.: Retroelements and the human genome: new perspectives on an old relation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2004; 101(Suppl.2): 14572–14579
- [10] Barbour J.D., Sriram U., Caillier S.J., Levy J.A., Hecht F.M., Oksenberg J.R.: Synergy or independence? Deciphering the interaction of HLA class I and NK cell KIR alleles in early HIV-1 disease progression. *PLoS Pathog.*, 2007; 3: e43
- [11] Baribaud F., Doms R.W.: The impact of chemokine receptor conformational heterogeneity on HIV infection. *Cell. Mol. Biol.*, 2001; 47: 653–660
- [12] Bartel D.P.: MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell*, 2004; 116: 281–297
- [13] Belshaw R., Pereira V., Katzourakis A., Talbot G., Pačes J., Burt A., Tristram M.: Long-term reinfection of the human genome by endogenous retroviruses. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2004; 101: 4894–4899
- [14] Bimber B., O'Connor D.H.: KIRigami: the case for studying NK cell receptors in SIV+ macaques. *Immunol. Res.*, 2008; 40: 235–243
- [15] Bock M., Stoye J.P.: Endogenous retroviruses and the human germline. *Curr. Opin. Genet. Dev.*, 2000; 10: 651–655
- [16] Boller K., Schönfeld K., Lischer S., Fischer N., Hoffmann A., Kurth R., Tönjes R.R.: Human endogenous retrovirus HERV-K113 is capable of producing intact viral particles. *J. Gen. Virol.*, 2008; 89: 567–572
- [17] Boulet S., Sharafi S., Simic N., Bruneau J., Routy J.P., Tsoukas C.M., Bernard N.F.: Increased proportion of KIR3DS1 homozygotes in HIV-exposed uninfected individuals. *AIDS*, 2008; 12: 595–599
- [18] Carr W.H., Rosen D.B., Arase H., Nixon D.F., Michaelsson J., Lanier L.L.: KIR3DS1, a gene implicated in resistance to progression to AIDS, encodes a DAP12-associated receptor expressed on NK cells that triggers NK cell activation. *J. Immunol.*, 2007; 178: 647–651
- [19] Carrington M., O'Brien S.J.: The influence of HLA genotype in AIDS. *Annu. Rev. Med.*, 2003; 54: 535–551
- [20] Charo I.F., Ransohoff R.M.: The many roles of chemokines and chemokine receptors in inflammation. *N. Engl. J. Med.*, 2006; 354: 610–621
- [21] Contreras-Galindo R., González M., Almodovar-Camacho S., González-Ramírez S., Lorenzo E., Yamamura Y.: A new Real-Time-RT-PCR for quantitation of human endogenous retroviruses type K (HERV-K) RNA load in plasma samples: increased HERV-K RNA titers in HIV-1 patients with HAART non-suppressive regimens. *J. Virol. Methods*, 2006; 136: 51–57
- [22] Contreras-Galindo R., Kaplan M.H., Markovitz D.M., Lorenzo E., Yamamura Y.: Detection of HERV-K (HML-2) viral RNA in plasma of HIV type 1-infected individuals. *AIDS Res. Hum. Retroviruses*, 2006; 22: 979–984
- [23] Contreras-Galindo R., López P., Vélez R., Yamamura Y.: HIV-1 infection increases the expression of human endogenous retroviruses type K (HERV-K) *in vitro*. *AIDS Res. Hum. Retroviruses*, 2007; 23: 116–122
- [24] Diop G., Hirtzig T., Do H., Coulonges C., Vasilescu A., Labib T., Spadoni J.L., Therwath A., Lathrop M., Matsuda F., Zagury J.F.: Exhaustive genotyping of the *interferon alpha receptor 1 (IFNAR1)* gene and association of an IFNAR1 protein variant with AIDS progression or susceptibility to HIV-1 infection in a French AIDS cohort. *Biomed. Pharmacother.*, 2006; 60: 569–577
- [25] Do H., Vasilescu A., Carpentier W., Meyer L., Diop G., Hirtzig T., Coulonges C., Labib T., Spadoni J.L., Therwath A., Lathrop M., Matsuda F., Zagury J.F.: Exhaustive genotyping of the interleukin-1 family genes and associations with AIDS progression in a French cohort. *J. Infect. Dis.*, 2006; 194: 1492–1504
- [26] Doranz B.J., Berson J.F., Rucker J., Doms R.W.: Chemokine receptors as fusion cofactors for human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1). *Immunol. Res.*, 1997; 16: 15–28
- [27] Filip A.: Mikro-RNA – male cząsteczki o wielkim znaczeniu. *Post. Biol. Kom.*, 2006; 33: 45–57
- [28] Filip A.: MikroRNA: nowe mechanizmy regulacji ekspresji genów. *Post. Biochem.*, 2007; 53: 413–419
- [29] Flores-Villanueva P.O., Yunis E.J., Delgado J.C., Vittinghoff E., Buchbinder S., Leung J.Y., Ugialoro A.M., Clavijo O.P., Rosenberg E.S., Kalams S.A., Braun J.D., Boswell S.L., Walker B.D., Goldfeld A.E.: Control of HIV-1 viremia and protection from AIDS are associated with HLA-Bw4 homozygosity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2001; 98: 5140–5145
- [30] Franca R., Spadari S., Maga G.: APOBEC deaminases as cellular antiviral factors: a novel natural host defense mechanism. *Med. Sci. Monit.*, 2006; 12: RA92–RA98
- [31] Gardiner C.M.: Killer cell immunoglobulin-like receptors on NK cells: the how, where and why. *Int. J. Immunogenet.*, 2008; 35: 1–8
- [32] Garrison K.E., Jones R.B., Meiklejohn D.A., Anwar N., Ndhlovu L.C., Chapman J.M., Erickson A.L., Agrawal A., Spotts G., Hecht F.M., Rakoff-Nahoum S., Lenz J., Ostrowski M.A., Nixon D.F.: T cell responses to human endogenous retroviruses in HIV-1 infection. *PLoS Pathog.*, 2007; 3: e165
- [33] Gaudieri S., DeSantis D., McKinnon E., Moore C., Nolan D., Witt C.S., Mallal S.A., Christiansen F.T.: Killer immunoglobulin-like receptors and HLA act both independently and synergistically to modify HIV disease progression. *Genes Immun.*, 2005; 6: 683–690
- [34] Gaudieri S., Nolan D., McKinnon E., Witt C.S., Mallal S., Christiansen F.T.: Associations between KIR epitope combinations expressed by HLA-B/C haplotypes found in an HIV-1 infected study population may influence NK mediated immune responses. *Mol. Immunol.*, 2005; 42: 557–560
- [35] Gładysz A.: Zakażenia HIV/AIDS. Poradnik dla lekarzy praktyków. Wyd. Continuo, 2007
- [36] Goila-Gaur R., Strebel K.: HIV-1 Vif, APOBEC, and intrinsic immunity. *Retrovirology*, 2008; 5: 51
- [37] Gołąb J., Jakóbiśiak M., Lasek W.: Immunologia. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 2004
- [38] Hammer S.M., Eron J.J.Jr., Reiss P., Schooley R.T., Thompson M.A., Walmsley S., Cahn P., Fischl M.A., Gatell J.M., Hirsch M.S., Jacobsen D.M., Montaner J.S., Richman D.D., Yeni P.G., Volberding P.A.: Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2008 recommendations of the International AIDS Society-USA Panel. *JAMA*, 2008; 300: 555–570
- [39] Han Y., Siliciano R.F.: Keeping quiet: microRNAs in HIV-1 latency. *Nat. Med.*, 2007; 13: 1138–1140
- [40] Hogan C.M., Hammer S.M.: Host determinants in HIV infection and disease. Part 1: cellular and humoral immune responses. *Ann. Intern. Med.*, 2001; 134: 761–776
- [41] Hogan C.M., Hammer S.M.: Host determinants in HIV infection and disease. Part 2: genetic factors and implications for antiretroviral therapeutics. *Ann. Intern. Med.*, 2001; 134: 978–996
- [42] Huang J., Wang F., Argyris E., Chen K., Liang Z., Tian H., Huang W., Squires K., Verlinghieri G., Zhang H.: Cellular microRNAs contribute to HIV-1 latency in resting primary CD4⁺ T lymphocytes. *Nat. Med.*, 2007; 13: 1241–1247

- [43] Hütter G., Nowak D., Mossner M., Ganepola S., Müssig A., Allers K., Schneider T., Hofman J., Kücherer C., Blau O., Blau I.W., Hofmann W.K., Thiel E.: Long-term control of HIV by CCR5 delta/delta stem cell transplantation. *N. Engl. J. Med.*, 2009; 360: 692–698
- [44] Indik S., Günzburg W.H., Salmons B., Rouault F.: A novel, mouse mammary tumor virus encoded protein with Rev-like properties. *Virology*, 2005; 337: 1–6
- [45] Jagodziński P.P., Lecybył R., Ignacak M., Juszczyk J., Trzeciak W.H.: Distribution of $\Delta 32$ allele of the CCR5 gene in the population of Poland. *J. Hum. Genet.*, 2000; 45: 271–274
- [46] Jenness W., Verheyden S., Demanet C., Adjé-Touré C.A., Vuylsteke B., Nkengasong J.N., Kestens L.: Cutting edge: Resistance to HIV-1 infection among African female sex workers is associated with inhibitory KIR in the absence of their HLA ligands. *J. Immunol.*, 2006; 177: 6588–6592
- [47] Ji X., Gewurz H., Spear G.T.: Mannose binding lectin (MBL) and HIV. *Mol. Immunol.*, 2005; 42: 145–152
- [48] Kaslow R.A., Dorak T., Tang J.J.: Influence of host genetic variation on susceptibility to HIV type 1 infection. *J. Infect. Dis.*, 2005; 191(Suppl.1): S68–S77
- [49] Kindberg E., Mickienė A., Ax C., Łkerlind B., Vene S., Lindquist L., Lundkvist Å., Svensson L.: A deletion in the chemokine receptor 5 (CCR5) gene is associated with tickborne encephalitis. *J. Infect. Dis.*, 2008; 197: 266–269
- [50] Klein R.S.: A moving target: the multiple roles of CCR5 in infectious diseases. *J. Infect. Dis.*, 2008; 197: 183–186
- [51] Kumar A.: The silent defense: micro-RNA directed defense against HIV-1 replication. *Retrovirology*, 2007; 4: 26
- [52] Kuśnierczyk P.: Rola immunoglobulinopodobnych receptorów komórek cytotoksycznych (KIR) w chorobach człowieka. *Post. Hig. Med. Dośw.*, 2004; 58: 259–263
- [53] Lama J., Planelles V.: Host factors influencing susceptibility to HIV infection and AIDS progression. *Retrovirology*, 2007; 4: 52
- [54] Larsson E., Andersson G.: Beneficial role of human endogenous retroviruses: facts and hypotheses. *Scand. J. Immunol.*, 1998; 48: 329–338
- [55] Lee Y.N., Bieniasz P.D.: Reconstitution of an infectious human endogenous retrovirus. *PLoS Pathog.*, 2007; 3: e10
- [56] Li X., Gold B., O'Uigin C., Diaz-Griffero F., Song B., Si Z., Li Y., Yuan W., Stremlau M., Mische C., Javanbakht H., Scally M., Winkler C., Dean M., Sodroski J.: Unique features of TRIM5 α among closely related human TRIM family members. *Virology*, 2007; 360: 419–433
- [57] Lim J.K., Louie C.Y., Glaser C., Jean C., Johnson B., Johnson H., McDermott D.H., Murphy P.M.: Genetic deficiency of chemokine receptor CCR5 is a strong risk factor for symptomatic West Nile virus infection: a meta-analysis of 4 cohorts in the US epidemic. *J. Infect. Dis.*, 2008; 197: 262–265
- [58] López-Vázquez A., Miña-Blanco A., Martínez-Borra J., Njobvu P.D., Suárez-Alvarez B., Blanco-Gelaz M.A., González S., Rodrigo L., López-Larrea C.: Interaction between KIR3DL1 and HLA-B*57 super-type alleles influences the progression of HIV-1 infection in a Zambian population. *Hum. Immunol.*, 2005; 66: 285–289
- [59] Mallal S., Phillips E., Carosi G., Molina J.M., Workman C., Tomažič J., Jägel-Guedes E., Rugina S., Kozyrev O., Cid J.F., Hay P., Nolan D., Hughes S., Hughes A., Ryan S., Fitch N., Thorborn D., Benbow A.: HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N. Engl. J. Med.*, 2008; 358: 568–579
- [60] Martin M.P., Carrington M.: Immunogenetics of viral infections. *Curr. Opin. Immunol.*, 2005; 17: 510–516
- [61] Martin M.P., Gao X., Lee J.H., Nelson G.W., Detels R., Goedert J.J., Buchbinder S., Hoots K., Vlahov D., Trowsdale J., Wilson M., O'Brien S.J., Carrington M.: Epistatic interaction between KIR3DS1 and HLA-B delays the progression to AIDS. *Nat. Genet.*, 2002; 31: 429–434
- [62] Martin M.P., Qi Y., Gao X., Yamada E., Martin J.N., Pereyra F., Colombo S., Brown E.E., Shupert W.L., Phair J., Goedert J.J., Buchbinder S., Kirk G.D., Teletni A., Connors M., O'Brien S.J., Walker B.D., Parham P., Deeks S.G., McVicar D.W., Carrington M.: Innate partnership of HLA-B and KIR3DL1 subtypes against HIV-1. *Nat. Genet.*, 2007; 39: 733–740
- [63] Mayer J., Ehlhardt S., Seifert M., Sauter M., Müller-Lantzsch N., Mehraein Y., Zang K.D., Meese E.: Human endogenous retrovirus HERV-K(HML-2) proviruses with Rec protein coding capacity and transcriptional activity. *Virology*, 2004; 322: 190–198
- [64] Moore J.P., Kitchen S.G., Pugach P., Zack J.A.: The CCR5 and CXCR4 coreceptors – central to understanding the transmission and pathogenesis of human immunodeficiency virus type 1 infection. *AIDS Res. Hum. Retroviruses*, 2004; 20: 111–126
- [65] Moyes D.L., Martin A., Sawcer S., Temperton N., Worthington J., Griffiths D.J., Venables P.J.: The distribution of the endogenous retroviruses HERV-K113 and HERV-K115 in health and disease. *Genomics*, 2005; 86: 337–341
- [66] Muir A., Lever A., Moffett A.: Expression and functions of human endogenous retroviruses in the placenta: an update. *Placenta*, 2004; 25(Suppl.A): S16–S25
- [67] Nelson P.N., Carnegie P.R., Martin J., Davari Eftehadi H., Hooley P., Roden D., Rowland-Jones S., Warren P., Astley J., Murray P.G.: Demystified. Human endogenous retroviruses. *Mol. Pathol.*, 2003; 56: 11–18
- [68] O'Brien S.J., Moore J.P.: The effect of genetic variation in chemokines and their receptors on HIV transmission and progression to AIDS. *Immunol. Rev.*, 2000; 177: 99–111
- [69] O'Connor G.M., Guinan K.J., Cunningham R.T., Middleton D., Parham P., Gardiner C.M.: Functional polymorphism of the KIR3DL1/S1 receptor on human NK cells. *J. Immunol.*, 2007; 178: 235–241
- [70] Oh D.Y., Jessen H., Kücherer C., Neumann K., Oh N., Poggensee G., Bartmeyer B., Jessen A., Pruss A., Schumann R.R., Hamouda O.: CCR5 $\Delta 32$ genotypes in a German HIV-1 seroconverter cohort and report of HIV-1 infection in a CCR5 $\Delta 32$ homozygous individual. *PLoS ONE*, 2008; 3: e2747
- [71] Padow M., Lai L., Fisher R.J., Zhou Y.C., Wu X., Kappes J.C., Towler E.M.: Analysis of human immunodeficiency virus type 1 containing HERV-K protease. *AIDS Res. Hum. Retroviruses*, 2000; 16: 1973–1980
- [72] Piacentini L., Biasin M., Fenizia C., Clerici M.: Genetic correlates of protection against HIV infection: the ally within. *J. Intern. Med.*, 2009; 265: 110–124
- [73] Qi Y., Martin M.P., Gao X., Jacobson L., Goedert J.J., Buchbinder S., Kirk G.D., O'Brien S.J., Trowsdale J., Carrington M.: KIR/HLA pleiotropism: protection against both HIV and opportunistic infections. *PLoS Pathog.*, 2006; 2: e79
- [74] Sakuma R., Noser J.A., Ohmine S., Ikeda Y.: Rhesus monkey TRIM5 α restricts HIV-1 production through rapid degradation of viral Gag polyproteins. *Nat. Med.*, 2007; 13: 631–635
- [75] Samson M., Libert F., Doranz B.J., Rucker J., Liesnard C., Farber C.M., Saragosti S., Lapoumeroulie C., Cognaux J., Forceille C., Muyldermans G., Verhofstede C., Burtonboy G., Georges M., Imai T., Rana S., Yi Y., Smyth R.J., Collman R.G., Doms R.W., Vassart G., Parmentier M.: Resistance to HIV-1 infection in caucasian individuals bearing mutant alleles of the CCR-5 chemokine receptor gene. *Nature*, 1996; 382: 722–725
- [76] Sanders C.M., Cruse J.M., Lewis R.E.: Toll-like receptors, cytokines and HIV-1. *Exp. Mol. Pathol.*, 2008; 84: 31–36
- [77] Segat L., Bevilacqua D., Boniotto M., Arraes L.C., de Souza P.R., de Lima Filho J.L., Crovella S.: IL-18 gene promoter polymorphism is involved in HIV-1 infection in a Brazilian pediatric population. *Immunogenetics*, 2006; 58: 471–473
- [78] Shin H.D., Winkler C., Stephens J.C., Bream J., Young H., Goedert J.J., O'Brien T.R., Vlahov D., Buchbinder S., Giorgi J., Rinaldo C., Donfield S., Willoughby A., O'Brien S.J., Smith M.W.: Genetic restriction of HIV-1 pathogenesis to AIDS by promoter alleles of IL10. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2000; 97: 14467–14472
- [79] Shrestha S., Strathdee S.A., Galai N., Oleksyk T., Fallin M.D., Mehta S., Schaid D., Vlahov D., O'Brien S.J., Smith M.W.: Behavioral risk exposure and host genetics of susceptibility to HIV-1 infection. *J. Infect. Dis.*, 2006; 193: 16–26
- [80] Silverberg M.J., Smith M.W., Chmiel J.S., Detels R., Margolick J.B., Rinaldo C.R., O'Brien S.J., Muñoz A.: Fraction of cases of acquired immunodeficiency syndrome prevented by the interactions of identified restriction gene variants. *Am. J. Epidemiol.*, 2004; 159: 232–241
- [81] Singh P., Kaur G., Sharma G., Mehra N.K.: Immunogenetic basis of HIV-1 infection, transmission and disease progression. *Vaccine*, 2008; 26: 2966–2980
- [82] Sochocka M., Błach-Olszewska Z.: Mechanizmy wrodzonej odporności. *Post. Hig. Med. Dośw.*, 2005; 59: 250–258
- [83] Sokolskaja E., Luban J.: Cyclophilin, TRIM5, and innate immunity to HIV-1. *Curr. Opin. Microbiol.*, 2006; 9: 404–408
- [84] Soriano A., Lozano F., Oliva H., García F., Nomdedéu M., De Lazzari E., Rodríguez C., Barrasa A., Lorenzo J.L., Del Romero J., Plana M., Miró J.M., Gatell J.M., Vives J., Gallart T.: Polymorphisms in the interleukin-4 receptor α chain gene influence susceptibility to HIV-1 infection and its progression to AIDS. *Immunogenetics*, 2005; 57: 644–654

- [85] Tang J., Kaslow R.A.: The impact of host genetics on HIV infection and disease progression in the area of highly active antiretroviral therapy. *AIDS*, 2003; 17(Suppl.4): S51–S60
- [86] Telenti A., Goldstein D.B.: Genomics meet HIV-1. *Nat. Rev. Microbiol.*, 2006; 4: 865–873
- [87] Towers G.J.: The control of viral infection by tripartite motif proteins and cyclophilin A. *Retrovirology*, 2007; 4: 40
- [88] Towler E.M., Gulnik S.V., Bhat T.N., Xie D., Gustschina E., Sumpter T.R., Robertson N., Jones C., Sauter M., Mueller-Lantsch N., Debouck C., Erickson J.W.: Functional characterization of the protease of human endogenous retrovirus, K10: can it complement HIV-1 protease? *Biochemistry*, 1998; 37: 17137–17144
- [89] Triboulet R., Mari B., Lin Y.L., Chable-Bessia C., Bennaser Y., Lebrigand K., Cardinaud B., Maurin T., Barbry P., Baillat V., Reynes J., Corbeau P., Jeang K.T., Benkirane M.: Suppression of microRNA-silencing pathway by HIV-1 during virus replication. *Science*, 2007; 315: 1579–1582
- [90] Tristem M.: Identification and characterization of novel human endogenous retrovirus families by phylogenetic screening of the human genome mapping project database. *J. Virol.*, 2000; 74: 3715–3730
- [91] Turner G., Barbulescu M., Su M., Jensen-Seaman M.J., Kidd K.K., Lenz J.: Insertional polymorphisms of full length endogenous retroviruses in humans. *Curr. Biol.*, 2001; 11: 1531–1535
- [92] van Manen D., Rits M.A., Beugeling C., van Dort K., Schuitemaker H., Kootstra N.A.: The effect of Trim5 polymorphisms on the clinical course of HIV-1 infection. *PLoS Pathog.*, 2008; 4: e18
- [93] Vilches C., Castaño J., Gómez-Lozano N., Estefania E.: Facilitation of KIR genotyping by a PCR-SSP method that amplifies short DNA fragments. *Tissue Antigens*, 2007; 70: 415–422
- [94] Walker B.: Elite control of HIV infection: implications for vaccines and treatment. *Top. HIV Med.*, 2007; 15: 134–136
- [95] Ward J., Barker E.: Role of natural killer cells in HIV pathogenesis. *Curr. HIV/AIDS Rep.*, 2008; 5: 44–50
- [96] Waśniowska K.: Chemokiny – perspektywy zastosowania związków blokujących ich działanie w terapii. *Post. Hig. Med. Dośw.*, 2004; 58: 37–46
- [97] Williams A.P., Bateman A.R., Khakoo S.I.: Hanging in the balance. KIR and their role in disease. *Mol. Interv.*, 2005; 5: 226–240
- [98] Yang J., Bogerd H.P., Peng S., Wiegand H., Truant R., Cullen B.R.: An ancient family of human endogenous retroviruses encodes a functional homolog of the HIV-1 Rev protein. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1999; 96: 13404–13408
- [99] Zwolińska K.: Sekwencje pochodzenia retrowirusowego w genomie człowieka. Ludzkie endogenne retrowirusy. *Post. Hig. Med. Dośw.*, 2006; 60: 637–652

Autorka deklaruje brak potencjalnych konfliktów interesów.