

Received: 2013.05.20
Accepted: 2014.01.28
Published: 2014.04.10

Rola komórek układu odpornościowego i ich receptory w zakażeniach wirusowych – wybrane dane

The role of immune system cells and their receptors in viral infections – selected data

Joanna Śliwa-Dominiak¹, Beata Tokarz-Deptuła², Wiesław Deptuła¹

¹Katedra Mikrobiologii, Wydział Biologii, Uniwersytet Szczeciński

²Katedra Immunologii, Wydział Biologii, Uniwersytet Szczeciński

Streszczenie

Badania układu immunologicznego zaczęły się około sto lat temu doświadczeniami Miecznikowa na fagocytozę. To, co obecnie jest określane jako nieswoista odporność komórkowa, szybko zostało połączone z badaniami m.in. nad odpornością uwarunkowaną przeciwciałami (humoralną), która długo była uznawana za pierwszą linię obrony przed chorobami wywołanymi przez mikroorganizmy, w tym wirusy. Wirusy mają ogromny wpływ na makroorganizm, ponieważ wytwarzają substancje, które pobudzają odpowiedź przeciwwirusową i wpływają na nią. W pracy przedstawiono wybrane dane dotyczące udziału komórek układu immunologicznego oraz ich receptorów w zakażeniach wirusowych, ponieważ komórki gospodarza wykształciły wiele swoistych komórkowych i humoralnych elementów, w tym sieci sygnałnych, które biorą udział w wykrywaniu i w odpowiedzi organizmu na infekcje wirusowe.

Słowa kluczowe: infekcja • komórki • odporność • odpowiedź przeciwwirusowa • receptory • układ odpornościowy • wirus

Summary

The study of the immune system started about a hundred years ago with the phagocytosis experiments of Mechnikov. That which is now referred to as non-specific cell-mediated immunity was quickly linked to studies related to, inter alia, the immunity determined by antibodies (humoral), which has long been considered as the first line of defense against diseases caused by microorganisms, including viruses. Despite their small size, viruses have a huge impact on the host, as they produce substances that stimulate the antiviral response and affect it. The paper presents selected data on participation of immune system cells and their receptors in viral infections, as the host cells have evolved a number of specific cellular and humoral components of the signaling networks that are involved in the detection and the host's response to viral infections.

Key words: infection • cells • immunity • antiviral response • receptors • immune system • virus

Full-text PDF: <http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=1098150>

Word count: 3158
Tables: –
Figures: –
References: 48

Adres autorki: prof. dr hab. Wiesław Deptuła, Katedra Mikrobiologii, Wydział Biologii, Uniwersytet Szczeciński, ul. Felczaka 3c, 71-412 Szczecin; e-mail: kurp13@uniw.szczecin.pl

WPROWADZENIE

Układ odpornościowy (UO) ma potencjalne możliwości skutecznej kontroli infekcji, w tym wirusowych i tym samym może ograniczyć ich niszczyielski wpływ na organizm gospodarza. Wiele wirusów ma niekorzystny wpływ na organizm gospodarza [10,34], który zależy od ich właściwości infekcyjnych, a także stanu organizmu gospodarza i jego UO, uwarunkowań genetycznych oraz obecności współistniejących zakażeń [10,34]. Wirusy samodzielnie nie mogą replikować, stąd są uzależnione od funkcjonowania komórek gospodarza [10,34]. Procesy wejścia wirusa do komórki makroorganizmu, jego replikacja oraz pobudzenie i regulacja przeciwwirusowej odpowiedzi immunologicznej wywołują złożoną serię interakcji między nim a gospodarzem [10,34]. Przyjmuje się, że infekcje wirusowe mogą być dotkliwe dla każdego organizmu, a skutkiem ich działania mogą być uszkodzenia tkanek wywołane bezpośrednim i pośrednim oddziaływaniem. Stan taki może powstawać jako wynik zwalczania infekcji wirusowych przez UO [34]. Wirusy mogą działać na organizm gospodarza w różny sposób, od minimalnego wpływu po stany charakteryzujące się poważnymi uszkodzeniami. Takie wirusy, jak np.: HIV (human immunodeficiency virus), zapalenie wątroby typu C (HCV) i B (HBV) oraz niektóre herpeswirusy, wskutek bezpośredniego oddziaływania mogą jedynie częściowo uszkadzać tkanki, jednak u osobników zainfekowanych lub w przypadkach infekcji chronicznych z objawami słabo zaznaczonymi, mogą prowadzić do rozległych uszkodzeń [34]. Wiele wirusów ma właściwości pozwalające im na hamowanie aktywności i reakcji UO gospodarza [34]. W przypadku infekcji wirusem grypy bądź wirusów komplikujących zakażenia układu oddechowego, np.: wirus RSV (respiratory syncytia virus), obraz choroby ma różny przebieg w zależności od stanu organizmu gospodarza, począwszy od objawów łagodnych poprzez ciężkie, łącznie z przypadkami śmiertelnymi [34]. Znane są wirusy gorączek krwotocznych, np. wirus Zachodniego Nilu, wirus Dengue u ludzi czy wirus RHD (rabbit hemorrhagic disease) u królików, które wywołują infekcje o gwałtownym przebiegu z wysoką śmiertelnością [10,34]. Znane są także wirusy, które sprzyjają rozwojowi chorób nowotworowych czy autoimmunologicznych, m.in. wirus EBV (Epsteina-Barr virus) u ludzi czy wirus BCV (bovine corona virus) u bydła [34].

ROLA KOMÓREK UO W INFЕКCJACH WIRUSOWYCH

Niezależnie od różnego oddziaływania wirusów na makroorganizm, większość z nich w czasie infekcji wpływa na komórki UO, które warunkują odporność naturalną oraz nabytą. Wśród tych komórek wyróżnić można m.in. komórki dendrytyczne (DC), komórki NK (natural killer), monocyty – makrofagi, neutrofile i trombocyty, limfocyty T, a także ich subpopulacje oraz limfocyty B. Stwierdzono, że w zakażeniach wirusem LCMV (lymphocytic choriomeningitis virus), komórki DC wytwarzają m.in. duże ilości IL-10,

podobnie jak monocyty w zakażeniach wirusem HIV, HCV i HBV [5,6,7,16,29]. Wykazano, że w zakażeniach ssaków wirusem RSV główną rolę odgrywają komórki pDC (plasmacytoid DCs), ponieważ usunięcie ich przed zakażeniem warunkuje występowanie reakcji immunopatologicznych w płucach [39]. Zarejestrowano, że komórki te także ujawniają swój udział w infekcjach wirusem grypy przez zwiększoną aktywność i wydzielanie interferonu typu I. Stan taki zwiększa prezentację antygenów komórek T z receptorami CD4+ i CD8+, co w konsekwencji prowadzi do aktywacji mechanizmów nabytej odporności. W przypadku komórek NK stwierdzono, że wobec komórek zakażonych wirusami, w tym wirusem grypy i HIV [38] dochodzi do zwiększenia naturalnej cytotoksyczności. Komórki te powszechnie uważane za element odporności wrodzonej, mają także właściwości przypisywane dotąd jedynie komórkom tworzącym odporność nabytą, bo podobnie jak limfocyty T, w czasie infekcji wirusowych przechodzą wszystkie cztery fazy odpowiedzi immunologicznej [10]. W pierwszej fazie, która rozpoczyna się po kontakcie z wirusem, ulegają one wielokrotnej proliferacji w śledzionie i wątrobie, a w dalszej kolejności, po znacznej redukcji ich liczby wskutek procesu apoptozy, utrzymują się przez kilka miesięcy w narządach limfoidalnych i nielimfoidalnych. Następnie, po reaktywacji, komórki te zwane komórkami NK pamięci szybko ulegają degranulacji i wydzielają cytokiny [10]. Można przyjąć, że podczas infekcji wirusowych obserwuje się przeważnie zwiększoną aktywność cytotoksyczną komórek NK, a także ich wzmoczoną blastogenezę. Aktywność wzrasta najczęściej dopiero po kilkunastu godzinach od zakażenia i stwierdza się ją głównie w zainfekowanym wirusem narządzie. Komórki te napływają do narządu zakażonego wirusem pod wpływem wytwarzanych miejscowo chemokin, np. CCR7 (C-C chemokine receptor type 7) czy CXCR4 (C-X-C chemokine receptor type 4) [27]. Jednym ze sposobów niszczenia komórek zakażonych wirusami przez komórki NK jest ich reakcja cytotoksyczna związana ze zmniejszoną ekspresją cząsteczek MHC klasy I albo zwiększoną ekspresją białek MIC (macrophage inflammatory protein) lub ULBP (UL16 binding protein lub NKG2D ligand 4) na komórkach docelowych. Zmniejszony poziom antygenów zgodności tkankowej MHC klasy I na komórkach docelowych zakażonych wirusem czyni je bardziej podatnymi na cytotoksyczność komórek NK, choć zjawisko to także powoduje zwiększoną ilość wydzielanych przez nie cytokin, zwłaszcza IFN- α oraz IFN- γ . IFN- γ nie tylko hamuje replikację wirusów w zakażonych komórkach, ale również stymuluje wytwarzanie syntazy tlenu azotu przez makrofagi [27]. Istotną rolę w mechanizmie zwalczania komórek zainfekowanych wirusem przez komórki NK odgrywa także proces apoptozy. Komórki NK indukują ten proces przez wydzielanie TNF (tumor necrosis factor), perforyny i granzymu oraz ligację receptora Fas [27]. Znaczenie komórek NK stosunkowo najlepiej poznano badając ich rolę w zakażeniach wywołanych wirusem CMV (cytomegalowirus), HSV (wirus opryszczki) i EBV (wirus Epsteina-Barr), a także hepatitis typu B i C [27].

W przypadku infekcji wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) u człowieka dochodzi do intensywnej stymulacji komórek NK przez INF- α , które niszczą zakażone wirusem komórki wątroby w szlaku zależnym od TRAIL (TNF-related apoptosis inducing factor) [27]. Bardzo ciekawym zjawiskiem, odnoszącym się do roli komórek NK w zakażeniu wątroby typu C (HCV) jest homologia receptorów KIR (killer cell immunoglobulin-like receptor) oraz cząsteczek HLA-C (human leukocyte antigen C) [27]. Wykazano, że podczas infekcji wirusem HCV dochodzi do zwiększenia liczby komórek NK CD56^{bright}CD16- i zmniejszenia komórek NK CD56^{dim}CD16+. Ponadto zarejestrowano, że istotną rolę w tym zakażeniu odgrywa IFN- γ 3 (IFN typu III IL-28), który jest swoistym mediatorem w przebiegu tej infekcji i to on w sposób efektywny „oczyszcza” hepatocyty z wirusa [27]. Wykazano, że wiele innych wirusów działa u zakażonych ssaków, nie tylko na procesy odporności naturalnej, ale także procesy odporności nabytej [10]. Stwierdzono, że infekcje byłą różnymi wirusami aktywują wiele elementów odporności naturalnej, m.in. proces fagocytozy neutrofilów oraz wpływają na ilość i aktywność takich substancji, jak lizozym (LZM) czy mieloperoksydaza (MPO) [10]. Wykazano, że w czasie zakażenia byłą wirusem BHV1 (bovine herpes virus type 1), VDMD (virus diarrhoea mucosal disease), BLV (bovine leukemia virus) dochodzi do obniżenia aktywności procesu fagocytozy, natomiast infekcje tych zwierząt wirusem PI-3 (parainfluenza virus type 3) czy Adeno-2 powoduje wzrost aktywności tego procesu [10]. Także w przypadku takich elementów odporności naturalnej, jak LZM czy MPO, zarejestrowano wzrost ich aktywności i liczby w infekcjach wirusem BHV1, rota lub CDV (canine distemper virus) albo spadek, np. w infekcjach wirusem VDMD, BLV, PI-3, Adeno-5 lub RSV (respiratory syncytial virus) [10]. U owiec zarejestrowano hamujący wpływ infekcji wirusem Adeno-5, PI-3 czy RSV na proces fagocytozy, aktywność i ilość LZM, aktywność MPO oraz ilości IgG, IgM i IgA [10]. Wykazano, że w czasie eksperymentalnego zakażenia królików wirusami RHD i EBHS (european brown hare syndrome) oraz lisów wirusem CDV proces fagocytozy neutrofilów oraz aktywność i ilość LZM, a także aktywność MPO oraz liczba limfocytów T i ich subpopulacji oraz komórek B, wykazują zarówno wzrost, jak i spadek wartości [10]. W czasie zakażeń wirusowych u ssaków dochodzi także do aktywacji makrofagów w wyniku czego komórki te wydzielają różne czynniki bójcze, m.in. enzymy hydrolytyczne [12]. Stwierdzono, że oprócz zdolności do syntezy i sekrecji różnych substancji, np. LZM, MPO, elastazy, esterazy, defensyn oraz prezentowania antygeny, komórki te wykazują zdolność fagocytozy, cytotoksyczności, cytolizy, pinocytozy, a nawet trogocytozy i w ten sposób tworzą fundamentalny element odporności nieswoistej – odporności naturalnej, w tym odporności przeciwwirusowej [12]. Zarejestrowano, że makrofagi pęcherzyków płucnych stają się aktywne po zainfekowaniu makroorganizmu wirusem grypy, ponieważ fagocytują one komórki apoptotyczne ograniczając tym samym jego rozprzestrzenianie się [48]. Jednocześnie tak aktywowane makrofagi wytwarzają tlenek azotu (NO₂) oraz czynnik martwicy nowotworów α (TNF- α), które biorą udział w likwidacji infekcji wywołanej przez wirus grypy [48]. Wykazano, że obecność NO₂ wiąże się ze

zmianami immunopatologicznymi charakteryzującymi się kumulacją zapalnych leukocytów w płucach, podwyższeniem ekspresji i utrzymywaniem się prozapalnych cytokin, m.in. TNF, IL-1 i IL-6 oraz podwyższeniem ilości cytokin wytwarzanych przez komórki T CD8+ [48]. Wykazano, że w przypadku neutrofilów infekcje wirusowe aktywują odporność przeciwwirusową przez zwiększenie aktywności enzymów ziarnistości peroksydazujemych drugo-, trzecio- i czwartorzędowych, choć także w wyniku występowania na ich powierzchni receptorów, w tym TLR2 i TLR7, które aktywują te komórki oraz inne komórki i elementy UO [12]. Stwierdzono, że limfocyty, w tym komórki T są zaangażowane w infekcje wirusowe, bo nie tylko mogą bezpośrednio niszczyć zainfekowane wirusem komórki gospodarza, ale także mogą wydzielać cytokiny o działaniu niszczącym tkanki. W zwalczaniu infekcji wirusowych są aktywne również trombocyty, m.in. przez proces fagocytozy [29]. W czasie tego procesu dochodzi do usunięcia wirusa z obiegu, ale jest to także sposób na rozprzestrzenianie się cząsteczek wirusowych [29]. Wykazano, że cząsteczki wirusa HIV mogą być wychwytywane w procesie fagocytozy pośrednio jako kompleksy wirus-IgG przez Fc γ RIIA albo jako samodzielne cząsteczki wiążące się z różnymi receptorami powierzchniowymi, takimi jak integryny rozpoznające np.: sekwencje peptydowe zawierające RGD u wirusów, tzw. coxackie-adenowirus receptor, receptory CLEC-2 (C-type lectin receptor 2), DC-SIGN (Dc-specific ICAM3-grabbing non-integrin). Te ostatnie receptory, to jest CLEC-2 i DC-SIGN są ważnymi receptorami trombocytów, które pośredniczą w wychwytywaniu wirusa HIV-1 [29]. Wykazano, że trombocyty aktywowane przez wirusy mogą być wychwytywane w wątrobie przez komórki Kupffera, a także mogą być fagocytowane przez makrofagi śledziony [29]. Stwierdzono, że trombocytopenia jest powszechnym zjawiskiem w infekcjach wirusowych, zwłaszcza u dzieci [29]. Wykazano, że w przypadku infekcji wirusami HCV czy HBV, główną przyczyną zniszczenia zakażonych komórek wątroby jest działanie efektorowych komórek T o receptorze CD8*, choć także subpopulacji komórek T CD4* - najczęściej komórek T_H1 [13,35]. W przypadku infekcji wirusami HIV, grypy i HCV mogą to być także komórki T_H17 [3,13,35]. Stwierdzono, że limfocyty T_H2 są raczej rzadko zaangażowane w wirusowe infekcje, wyjątek stanowią infekcje wirusem RSV [8]. Pojawiające się przeciwciała w zakażeniach wirusowych mogą również wzmacniać niszczenie zakażonych komórek i tkanek. Dzieje się tak, gdy przeciwciała wiążą się z zainfekowanymi komórkami, aktywują komplement, co prowadzi do powstania reakcji zapalnych. Wykazano, że stan uszkodzenia komórek i tkanek jest różny u różnych osobników zakażonych nawet tym samym wirusem [34]. Trzeba także wspomnieć, że wiele wirusów ma zdolność blokowania odpowiedzi immunologicznej gospodarza i wpływa na modulację aktywności substancji przeciwwirusowych, przez co może także dochodzić do niszczenia komórek i tkanek zainfekowanych [10]. Przykładem takiego wirusa jest wirus HCV, który jest zdolny do blokowania początkowych reakcji odporności gospodarza, a to upośledza odporność i sprzyja rozwojowi infekcji [10]. Działanie to polega na hamowaniu zdolności receptora RIG-I (retinoic acid-inducible gene 1) do aktywowania IRF3

(interferon regulator factor 3), co jest spowodowane rozszczepieniem białka adapterowego dla receptora RIG-I – białka IPS1 (IFNB-promoter stimulator 1) [34]. Niszczenie zakażonych komórek i tkanek makroorganizmu ssaków może być w różny sposób ograniczane. Jednym z mechanizmów przeciwdziałania narastającemu uszkodzeniu tkanek, spowodowanego przez infekcje wirusowe jest indukcja, aktywacja lub ekspansja różnych typów komórek Treg których główną aktywnością jest hamowanie funkcji różnych komórek UO, co może wpływać na rozprzestrzenianie się infekcji, zwłaszcza w czasie jego trwania [2]. Wykazano, że gdy aktywność komórek Treg jest hamowana, reakcje immunopatologiczne uszkadzające tkanki są wyraźniejsze, co zaobserwowano u myszy zainfekowanych wirusem HSV, RSV oraz Zachodniego Nilu [22,36]. Wykazano, że indukując geny wirusa Epsteina-Barr, ważnym czynnikiem w regulacji nTreg może być IL-35 [47]. Wykazano udział komórek B CD5+, które wytwarzają IL-10 w odpowiedzi na infekcje bakulowirusami oraz wirusa grypy [34]. Stwierdzono, że IL-10 wzrasta wraz z działaniem plazmacytoidalnych komórek DC wytwarzających IFN- α w odpowiedzi na te wirusy [34]. Innymi elementami, które hamują ich wpływ na makroorganizm są cytokiny oraz cząsteczki przeciwapalne, np. resolwiny, galektyny i protektyny, wytwarzane przez komórki UO, choć mechanizm ten jest uzależniony od opisywanej wcześniej aktywności tych komórek UO [34]. Stosunkowo najlepiej poznanymi cytokinami, które hamują reakcje zapalne powstałe w wyniku infekcji wirusowych są opisywane już IL-10, IFN, IL-35 oraz TGF- β (transforming growth factor β). Ponadto stwierdzono, że wirusy, takie jak EBV i CMV mogą same wydzielać cząsteczki podobne do IL-10, które *in vitro* funkcjonują podobnie jak IL-10 gospodarza, ale nie wykazano, aby *in vivo* ta „wirusowa IL-10” działała w taki sposób, jak wytwarzana przez organizm [20,47]. W przypadku cytokiny TGF- β i IL-10, stwierdzono, że działają one pro- i przeciwzapalnie, a nawet mogą funkcjonować w nieaktywnej postaci i wtedy oddziałują na komórki przez rozszczepianie się i związanie z ich receptorami. Wykazano, że cytokina TGF- β może hamować wiele funkcji limfocytów T, w tym ich proliferację, różnicowanie w komórki T efektorowe, a także ich cytotoxycywność, aktywność zapalną komórek T CD8⁺, T_H1 i T_H17, jak i wytwarzanie czynników zapalnych [24]. Wiele wirusów powoduje wzrost poziomu TGF- β , a są i takie, które wykazują działania hamujące, bo zawierają białka, które mogą rozszczepiać TGF- β [37]. Stwierdzono, że neuraminidaza wirusa grypy może aktywować TGF- β i w ten sposób wpływa na wirulencję tego wirusa [37]. Także zakażenia wirusami, które wywołują chroniczne infekcje (wirus HBV i HCV) i infekcje o ostrym przebiegu stwierdzono wzrost ilości TGF- β [1,37]. Dodać należy, że oprócz wspomnianej IL-10 i TGF- β , znane są także inne cytokiny, które mogą ograniczać zniszczenia spowodowane przez reakcje zapalne wywołane infekcjami wirusowymi. Wykazano, że np. IL-17 związana z pobudzaniem uszkodzeń tkanek, działa przeciwzapalnie przez hamowanie zapalnych skutków działania komórek T_H1 [30]. Supresyjne działanie IL-17, odnotowane w chorobach autoimmunologicznych potwierdzono w zakażeniach mysim wirusem *encefalomyelitis* (Theiler's murine encephalomyelitis virus) [30].

RECEPTORY KOMÓREK UO A WIRUSY

W walce z wirusami makroorganizm wykorzystuje nie tylko komórki UO, ale także swoiste receptory występujące na nich. Najbardziej znaczącymi receptorami, uczestniczącymi w infekcjach wirusowych są receptory, TLR (Toll like receptors), TIM (T-cell immunoglobulin domain and mucin domain), TAM (TYRO3, AXL, MER), CLR (C-type lectin receptors), RLR (RIG-I-like receptors), w tym RIG-I (retinoic acid-inducible gene 1) i MDA5 (melanoma differentiation-associated protein 5), NLR (NOD-like receptors) [9,11,12,14, 15,18,23,28,34,40,41,42,43,44,45] oraz receptory TRIM [26,31].

W przypadku znaczników TLR, które występują na wielu komórkach UO wykazano, że infekcje wirusowe najczęściej aktywują endosomalne receptory TLR, tj. TLR3, TLR7, TLR8 i TLR9, które rozpoznają przede wszystkim kwasy nukleinowe wirusów [9,11,32,41,45]. W zakażeniach wirusowych uczestniczą również receptory TLR 2, 4 oraz kompleks TLR2/TLR6 [10]. Udowodniono, że receptory te wykazują swoiste działanie wobec wirusa grypy, cytomegalii, odry, reowirusów, HSV-1, HSV-2 i HIV. Wzorcami molekularnymi związanymi z patogenami - PAMP (pathogen associated molecular patterns) są dla tych receptorów dsRNA, CpG DNA, małe jednostki antywirusowe, białko hemaglutynacyjne, fuzyjne F oraz osłonki wirusowe [10]. Stwierdzono, że TLR2 po połączeniu się np. z hemaglutynogennym białkiem wirusa odry wzmacnia aktywność UO przez wzrost syntezy IL-6 [10]. Receptory TLR3 i TLR 4 podczas łączenia się z dsRNA, np.: rotawirusów, stymulują i aktywują UO uruchamiając ścieżkę zapobiegającą apoptozie makrofagów [10]. Receptory TLR7, TLR8 i TLR9 są ponadto swoistymi znacznikami dla dsRNA i ssRNA wirusów, np. picornawirusów czy reowirusów, choć receptor TLR9 jest swoisty także dla wirusów DNA [10]. Dowodzi to, że w wyniku połączenia się receptorów TLR z PAMP wspomnianych wirusów dochodzi do aktywacji komórek UO, w tym do pobudzenia komórek dendrytycznych (DC) w kierunku syntezy wielu cytokin, m.in. IL-12 i IFN typu I [10].

Znaczniki TIM to cząsteczki swoiste dla limfocytów T oraz komórek prezentujących antygen - APC [42,43]. Jak wykazano biorą one udział w proliferacji i aktywacji limfocytów T, w procesie fagocytozy komórek apoptycznych, wpływając też na odpowiedź immunologiczną [42,43]. Receptory TAM występują, podobnie jak TLR, na wielu komórkach UO. Pełnią rolę w odporności, głównie wrodzonej przez oddziaływanie na komórki DC i makrofagi oraz na proces fagocytozy komórek PMN [42,43]. Receptory CLR występują na komórkach DC i pełnią rolę w odpowiedzi odporności wobec wielu patogenów, w tym wirusów, np.: HIV-1, HCV, Dengue wirus, Ebola wirus [42,43]. Innymi receptorami - aktywatorami UO, zaangażowanymi w wykrywanie i skuteczną kontrolę infekcji wirusowych, które wpływają na jakość i siłę odpowiedzi immunologicznej są receptory RLR, w tym RIG-I, MDA5 oraz znaczniki NLR [12,44]. Znaczniki RLR to rodzina wewnątrzkomórkowych receptorów PRR (pathogen recognition receptor), które regulują odporność wrodzoną przez rozpoznanie PAMP wielu wirusów, a przede wszystkim rozpoznające podwójną nić RNA (np. reowirusu).

sów) [4,19]. Wykazano, że RIG-I i MDA5 odgrywają istotną rolę w rozpoznawaniu RNA wirusowego w komórkach DC, makrofagach i fibroblastach [21]. Stwierdzono, że RIG-I wiążąc się przede wszystkim z wirusowym ssRNA oraz krótkimi łańcuchami dsRNA tych zarazków, stymuluje wytwarzanie IFN typu I [21]. Receptor ten (RIG1) bierze udział w rozpoznawaniu różnych wirusów RNA, w tym np. wirusa grypy, VSV (vesicular stomatitis virus) oraz wirusa JEV (Japanese encephalitis virus) [21]. Natomiast MDA5, wykazując powinowactwo do wiązania się z dłuższymi łańcuchami dsRNA, rozpoznaje m.in. wirusa EMCV (encephalomyocarditis virus), wirusa Theilera i wirusa Mengo [21]. Receptory NLR rozpoznają przede wszystkim struktury bakteryjne, m.in. peptydoglikan, flagelinę, czy bakteryjne RNA [19]. Wśród nich najlepiej poznaną grupą są cytosolowe białka NOD1 i NOD2 (nucleotide-binding oligomerization proteins), znane jako aktywatory kaspaz oraz czynnika transkrypcyjnego $\kappa\beta$ [19] i właśnie rola białka NOD2 związana jest z odpowiedzią przeciwwirusową [38]. Wykazano *in vitro*, że białko NOD2 aktywuje wytwarzanie IFN typu I w infekcjach wirusami ssRNA, np.: RSV, VSV czy wirusem grypy [38]. Receptory TRIM, to cytoplazmatyczne znaczniki występujące w wielu różnego rodzaju komórkach i tkankach, które biorą udział również w infekcjach wirusowych, np. HIV, MLV (murine leukemia virus) i ALV (avian leukemia virus) [46]. Odnotowano, że TRIM biorą udział w różnych ich stadiach, w tym replikacji, transkrypcji oraz uwolnieniu cząsteczek tych wirusów [25]. Przyjmuje się, że w proces hamowania infekcji wirusowych zaangażowane są głównie TRIM1, TRIM5 (TRIM5 α), TRIM18, TRIM19, TRIM22, TRIM25, TRIM28, TRIM32 [21,25,26,31,46]. Wykazano, że znacznik TRIM1 bierze udział w ograniczaniu infekcji wirusem N-MLV (N-tropic murine leukemia virus) [26], natomiast receptor TRIM5 α występujący u reżusów (rh TRIM5 α), odgrywa znaczącą rolę jako inhibitor replikacji wirusa HIV-1 i HIV-2 [33]. Ludzki TRIM5 α (huTRIM5 α) również ma aktywność anty-HIV, choć jest ona mniejsza niż TRIM5 α [46]. Receptor TRIM18 natomiast nie tylko hamuje replikację wirusów, ale także występując w mikrotubulach, reguluje ich dynamikę oraz odgrywa znaczącą rolę w schorzeniu określanym jako zespół Opitz G (syndrom OS) - zespół wad wrodzonych spowodowany mutacją w *locus* 22q11.2 [17,26].

Znacznik TRIM19 nie tylko bierze udział w hamowaniu replikacji wirusów, ale także uczestniczy w procesie regulacji transkrypcji i translacji, apoptozie, proliferacji i starzeniu się komórek oraz supresji transformacji nowotworowej, także na tle wirusowym [17,25,26]. W przypadku receptora TRIM22 wykazano, że jest czynnikiem hamującym replikację wirusa EMCV - powodującego zapalenie mózgu i mięśnia sercowego, wirusa HBV, a także wirusa HIV-1 [25]. Wykazano, że pobudzony przez IFN typu I, receptor TRIM22 jest czynnikiem hamującym wirusa HIV-1, bo ingeruje w proces przenikania białka GAG do błony cytoplazmatycznej [25]. Natomiast udział receptora TRIM25 wiąże się z jego hamującym oddziaływaniem na późne stadium replikacji wirusa HIV i MLV, choć jest on także zaangażowany w kontrolę cyklu komórkowego [17,26,29]. Wpływa także na aktywność innych białek, które są zaangażowane w procesy wrodzonej odporności przeciw infekcjom wirusowym [46]. Przeciwwirusowe funkcje receptorów TRIM28 i TRIM32 wiążą się w przypadku tego pierwszego z funkcją transkrypcyjnego represora hamującego infekcje retrowirusowe przez mechanizm trimetylacji histonu H3, a w przypadku receptora TRIM32 stwierdzono, że jest czynnikiem uczestniczącym w replikacji wirusów [25].

ZAKOŃCZENIE

Podsumowując należy stwierdzić, że to w jaki sposób wirus działa na organizm gospodarza zależy od wielu czynników. Niektóre wirusy, np. HIV czy HCV mają wewnętrzne właściwości, które utrudniają reakcje immunologiczne na nie, a wiele prób reakcji UO gospodarza może spowodować uszkodzenia tkanek. W przypadku innych infekcji, np. herpeswirusami, UO gospodarza w zasadzie skutecznie je kontroluje, a uszkodzenia tkanek pojawiają się jedynie u osobników z predyspozycjami genetycznymi lub wadami związanymi z UO. Istnieją również takie infekcje wirusowe, które są całkowicie kontrolowane przez UO, jednak w niesprzyjających warunkach mogą wywoływać rozległe uszkodzenia tkanek. Wykazano, że oddziaływanie wirusów na komórki UO ma związek z dawką i drogą infekcji, wiekiem zainfekowanego, uwarunkowaniami genetycznymi gospodarza oraz infekcjami innymi zarazkami [34].

PIŚMIENICTWO

- [1] Beckham J.D., Tuttle K., Tyler K.L.: Reovirus activates transforming growth factor β and bone morphogenetic protein signaling pathways in the central nervous system that contribute to neuronal survival following infection. *J. Virol.*, 2009; 83: 5035-5045
- [2] Belkaid Y., Tarbell K.: Regulatory T cells in the control of host-microorganism interactions. *Annu. Rev. Immunol.*, 2009; 27: 551-589
- [3] Bermejo-Martin J.F., Ortiz de Lejarazu R., Pumarola T., Rello J., Almansa R., Ramírez P., Martín-Loeches I., Varillas D., Gallegos M.C., Serón C., Micheloud D., Gomez J.M., Tenorio-Abreu A., Ramos M.J., Molina M.L. i wsp.: Th1 and Th17 hypercytokinemia as early host response signature in severe pandemic influenza. *Crit. Care*, 2009; 13: R201
- [4] Bowie A.G., Unterholzner L.: Viral evasion and subversion of pattern-recognition receptor signalling. *Nat. Rev. Immunol.*, 2008; 8: 911-922
- [5] Brady M.T., MacDonald A.J., Rowan A.G., Mills K.H.: Hepatitis C virus non-structural protein 4 suppresses Th1 responses by stimulating IL-10 production from monocytes. *Eur. J. Immunol.*, 2003; 33: 3448-3457
- [6] Brockman M.A., Kwon D.S., Tighe D.P., Pavlik D.F., Rosato P.C., Sela J., Porichis F., Le Gall S., Waring M.T., Moss K., Jessen H., Pereyra F., Kavanagh D.G., Walker B.D., Kaufmann D.E.: IL-10 is up-regulated in multiple cell types during viremic HIV infection and reversibly inhibits virus-specific T cells. *Blood*, 2009; 114: 346-356
- [7] Brooks D.G., Trifilo M.J., Edelmann K.H., Teyton L., McGavern D.B., Oldstone M.B.: Interleukin-10 determines viral clearance or persistence *in vivo*. *Nat. Med.*, 2006; 12: 1301-1309
- [8] Culley F.J., Pennycook A.M., Tregoning J.S., Hussell T., Openshaw P.J.: Differential chemokine expression following respiratory virus infection reflects Th1- or Th2-biased immunopathology. *J. Virol.*, 2006; 80: 4521-4527

- [9] Deptuła W., Niedźwiedzka P., Tokarz-Deptuła B.: Znaczenie receptorów Toll-podobnych u zwierząt gospodarskich. *Medycyna Wet.*, 2007; 63: 900-903
- [10] Deptuła W., Śliwa-Dominiak J.: Immunity in viral infections – selected data. *Adv. Agr. Sci.*, 2010; 13: 83-88
- [11] Deptuła W., Tokarz-Deptuła B., Niedźwiedzka P.: Rola i znaczenie receptorów Toll-podobnych w odporności. *Postępy Mikrobiol.*, 2006; 45: 221-231
- [12] Deptuła W., Tokarz-Deptuła B., Stosik M.: *Immunologia dla biologów*. Wydanie nowe. Wyd. US, Szczecin, 2008
- [13] Favre D., Lederer S., Kanwar E., Ma Z.M., Proll S., Kasakow Z., Mold J., Swainson L., Barbour J.D., Baskin C.R., Palermo R., Pandrea I., Miller C.J., Katze M.G., McCune J.M.: Critical loss of the balance between Th17 and T regulatory cell populations in pathogenic SIV infection. *PLoS Pathog.*, 2009; 5: e1000295
- [14] Foy E., Li K., Sumpter R.Jr., Loo Y.M., Johnson C.L., Wang C., Fish P.M., Yoneyama M., Fujita T., Lemon S.M., Gale M.Jr.: Control of antiviral defenses through hepatitis C virus disruption of retinoic acid-inducible gene-1 signaling. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2005; 102: 2986-2991
- [15] Foy E., Li K., Wang C., Sumpter R.Jr., Ikeda M., Lemon S.M., Gale M.Jr.: Regulation of interferon regulatory factor-3 by the hepatitis C virus serine protease. *Science*, 2003; 300: 1145-1148
- [16] Hyodo N., Nakamura I., Imawari M.: Hepatitis B core antigen stimulates interleukin-10 secretion by both T cells and monocytes from peripheral blood of patients with chronic hepatitis B virus infection. *Clin. Exp. Immunol.*, 2004; 135: 462-466
- [17] Ikeda K., Inoue S.: TRIM proteins as RING finger E3 ubiquitin ligases. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 2012; 770: 27-37
- [18] Iwasaki A., Medzhitov R.: Toll-like receptor control of the adaptive immune responses. *Nat. Immunol.*, 2004; 5: 987-995
- [19] Kędziora S., Słotwiński R.: Molekularne mechanizmy towarzyszące rozpoznawaniu patogenu przez receptory wrodzonej odporności. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2009; 63: 30-38
- [20] Kotenko S.V., Sacconi S., Izotova L.S., Mirochnitchenko O.V., Pestka S.: Human cytomegalovirus harbors its own unique IL-10 homolog (cmvIL-10). *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2000; 97: 1695-1700
- [21] Koyama S., Ishii K.J., Coban C., Akira S.: Innate immune response to viral infection. *Cytokine*, 2008; 43: 336-341
- [22] Lanteri M.C., O'Brien K.M., Purtha W.E., Cameron M.J., Lund J.M., Owen R.E., Heitman J.W., Custer B., Hirschhorn D.F., Tobler L.H., Kiely N., Prince H.E., Ndhlovu L.C., Nixon D.F., Kamel H.T., Kelvin D.J., Busch M.P., Rudensky A.Y., Diamond M.S., Norris P.J.: tregs control the development of symptomatic West Nile virus infection in humans and mice. *J. Clin. Invest.*, 2009; 119: 3266-3277
- [23] Li K., Foy E., Ferreon J.C., Nakamura M., Ferreon A.C., Ikeda M., Ray S.C., Gale M.Jr., Lemon S.M.: Immune evasion by hepatitis C virus NS3/4A protease-mediated cleavage of the Toll-like receptor 3 adaptor protein TRIF. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2005; 102: 2992-2997
- [24] Li M.O., Flavell R.A.: TGF- β : a master of all T cell trades. *Cell*, 2008; 134: 392-404
- [25] McNab F.W., Rajsbaum R., Stoye J.P., O'Garra A.: Tripartite-motif proteins and innate immune regulation. *Curr. Opin. Immunol.*, 2011; 23: 46-56
- [26] Meroni G., Diez-Roux G.: TRIM/RBCC, a novel class of 'single protein RING finger' E3 ubiquitin ligases. *Bioessays*, 2005; 27: 1147-1157
- [27] Niedźwiedzka-Rystwej P., Herberg M., Deptuła W.: Biology and role of NK cells – selected data. *Centr. Eur. J. Immunol.*, 2012; 37: 399-404
- [28] Niedźwiedzka-Rystwej P., Tokarz-Deptuła B., Deptuła W.: The role of TLRs in viral infections – selected data. *Centr. Eur. J. Immunol.*, 2013; 38: 118-121
- [29] Nurden A.T.: Platelets, inflammation and tissue regeneration. *Thromb. Haemost.*, 2011; 105: S13-S33
- [30] O'Connor W.Jr., Kamanaka M., Booth C.J., Town T., Nakae S., Iwakura Y., Kolls J.K., Flavell R.A.: A protective function for interleukin 17A in T cell-mediated intestinal inflammation. *Nat. Immunol.*, 2009; 10: 603-609
- [31] Ozato K., Shin D.M., Chang T.H., Morse H.C.3rd: TRIM family proteins and their emerging roles in innate immunity. *Nat. Rev. Immunol.*, 2008; 8: 849-860
- [32] Pichlmair A., Reis e Sousa C.: Innate recognition of viruses. *Immunity*, 2007; 27: 370-383
- [33] Rajsbaum R., Stoye J.P., O'Garra A.: Type I interferon-dependent and -independent expression of tripartite motif proteins in immune cells. *Eur. J. Immunol.*, 2008; 38: 619-630
- [34] Rouse B.T., Sehrawat S.: Immunity and immunopathology to viruses: what decides the outcome? *Nat. Rev. Immunol.*, 2010; 10: 514-526
- [35] Rowan A.G., Fletcher J.M., Ryan E.J., Moran B., Hegarty J.E., O'Farrelly C., Mills K.H.: Hepatitis C virus-specific Th17 cells are suppressed by virus-induced TGF- β . *J. Immunol.*, 2008; 181: 4485-4494
- [36] Ruckwardt T.J., Bonaparte K.L., Nason M.C., Graham B.S.: Regulatory T cells promote early influx of CD8⁺ T cells in the lungs of respiratory syncytial virus-infected mice and diminish immunodominance disparities. *J. Virol.*, 2009; 83: 3019-3028
- [37] Schultz-Cherry S., Hinshaw V.S.: Influenza virus neuraminidase activates latent transforming growth factor β . *J. Virol.*, 1996; 70: 8624-8629
- [38] Shaw M.H., Kamada N., Warner N., Kim Y.G., Nunez G.: The ever-expanding function of NOD2: autophagy, viral recognition, and T cell activation. *Trends Immunol.*, 2011; 32: 73-79
- [39] Smit J.J., Rudd B.D., Lukacs N.W.: Plasmacytoid dendritic cells inhibit pulmonary immunopathology and promote clearance of respiratory syncytial virus. *J. Exp. Med.*, 2006; 203: 1153-1159
- [40] Sumpter R.Jr., Loo Y.M., Foy E., Li K., Yoneyama M., Fujita T., Lemon S.M., Gale M.Jr.: Regulating intracellular antiviral defense and permissiveness to hepatitis C virus RNA replication through a cellular RNA helicase, RIG-I. *J. Virol.*, 2005; 79: 2689-2699
- [41] Śliwa J., Niedźwiedzka P., Tokarz-Deptuła B., Deptuła W.: Receptory TLR w zarażeniach pierwotniakami. *Medycyna Wet.*, 2008; 64: 1098-1103
- [42] Śliwa-Dominiak J., Deptuła W.: Characteristics of TIM and TAM receptors. *Adv. Agr. Sci.*, 2010; 13: 89-95
- [43] Śliwa-Dominiak J., Deptuła W.: Mało znane receptory komórek odpornościowych – wybrane dane. *Alergia Astma Immunol.*, 2010; 15: 125-131
- [44] Tal M.C., Sasai M., Lee H.K., Yordy B., Shadel G.S., Iwasaki A.: Absence of autophagy results in reactive oxygen species-dependent amplification of RLR signaling. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2009; 106: 2770-2775
- [45] Tokarz-Deptuła B., Niedźwiedzka P., Deptuła W.: Receptory Toll-podobne – nowe znaczniki w immunologii. *Alergia Astma Immunol.*, 2006; 11: 23-28
- [46] Uchil P.D., Quinlan B.D., Chan W.T., Luna J.M., Mothes W.: TRIM E3 ligases interfere with early and late stages of the retroviral life cycle. *PLoS Pathog.*, 2008; 4: e16
- [47] Vieira P., de Waal-Malefyt R., Dang M.N., Johnson K.E., Kastelein R., Fiorentino D.F., de Vries J.E., Roncarolo M.G., Mosmann T.R., Moore K.W.: Isolation and expression of human cytokine synthesis inhibitory factor cDNA clones: homology to Epstein-Barr virus open reading frame BCRF1. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1991; 88: 1172-1176
- [48] Yan N., Chen Z.J.: Intrinsic antiviral immunity. *Nat. Immunol.*, 2012; 13: 214-222

Autorzy deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.