

### 8.1.4. Ucieczka wirusów przez odpowiedź układu odpornościowego

Wiele wirusów wymyka się spod kontroli układu odpornościowego gospodarza. Niektóre z tych sposobów ucieczki są podobne dla różnych grup wirusów, inne są bardziej swoiste. Takim wspólnym mechanizmem jest blokowanie śmierci komórki (apoptozy) przez wiele wirusów. Działają w ten sposób m.in. małe wirusy DNA o potencjale onkogennym (patrz rozdz. 4.5 – Wirusy onkogenne). Innym przykładem jest blokowanie przez wiele różnych wirusów aktywności interferonu.

Niektóre wirusy blokują działanie białek zgodności tkankowej. Wirus HIV-1 dzięki syntezie białek nef i tat obniża ekspresję MHC-I, co umożliwia temu retrowirusowi ucieczkę przed działaniem cytotoksycznej aktywności limfocytów T. Z kolei wirus cytomegalii (CMV) z grupy wirusów herpes koduje analog białka MHC-I. Dzięki temu może uciec przed działaniem komórek NK, jednocześnie zaburzając prawidłową prezentację swoich antygenów przez MHC-I. Wirusy tej grupy są czempionami ucieczki przed odpowiedzi układu immunologicznego poprzez wchodzenie w stan latencji w niezłączających się neuronach czuciowych (HSV). Natomiast wirus CMV jest mistrzem

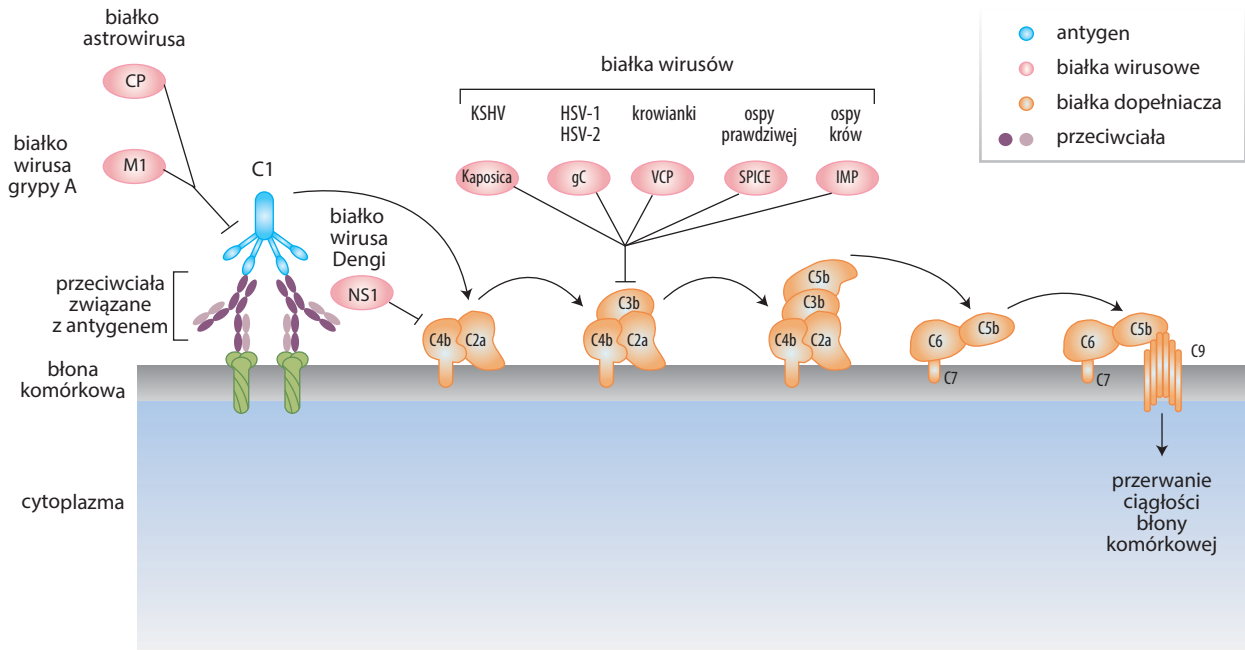
wśród czempionów: blokuje umieszczenie immunogennych peptydów wirusowych w MHC-I (podobnie jak HSV-1), produkuje również analogi cytokin blokujących, ponadto białka CMV naśladują białka komórkowe oraz potrafią też „owinać się” komórkowym białkiem  $\beta_2$ -mikroglobuliną, która jest istotnym składnikiem kompleksu MHC-I.

Bardzo ciekawym przykładem bezpośredniej walki wirusa z układem odpornościowym gospodarza są strategie stosowane przez HIV-1. Retrovirus ten oddziałuje z receptorem CD4 limfocytów T, a po wnikięciu do ich wnętrza prowadzi do śmierci tych komórek. Ostatecznie HIV-1 przyczynia się do znacznego spadku wydolności układu immunologicznego, co prowadzi do rozwoju nabytego zespołu braku odporności (AIDS) i otwiera wrota dla innych zakażeń wirusowych, które mogą prowadzić do śmierci. Innym przykładem bezpośredniego ataku wirusów na układ odpornościowy jest mononukleoza zakaźna spowodowana pierwotnym zakażeniem przez wirusa EBV. Istotą tej choroby jest zahamowanie procesu limfoproliferacyjnego (tab. 8.6).

Liczne wirusy blokują aktywność białek dopełniacza na różnym etapie ich aktywacji. Poxwirusy takie jak wirusy krowianki i ospy kodują w swoich genomach

**Tabela 8.6.** Przykłady ucieczki wirusów przed reakcją układu immunologicznego. Pewne mechanizmy są wspólne dla wielu różnych wirusów, inne natomiast są bardziej swoiste (opis w tekście)

Sposób działania	Opis mechanizmu	Rodziny wirusów
Aktywny	zakażenie komórek układu odpornościowego	<i>Retroviridae, Herpesviridae, Paramyxoviridae, Picornaviridae</i>
	blokowanie aktywności białek dopełniacza	<i>Poxviridae, Herpesviridae, Orthomyxoviridae</i>
	blokowanie prezentacji antygeny przez MHC-I	<i>Adenoviridae, Paramyxoviridae, Herpesviridae, Poxviridae, Retroviridae</i>
	blokowanie aktywności antygeny przez MHC-II	<i>Herpesviridae</i>
	inhibicja komórek NK (przez homologi białek MHC-I)	<i>Herpesviridae</i>
	blokowanie aktywności receptorów TLR	<i>Poxviridae</i>
	interferencja z aktywnością cytokin	<i>Hepadnaviridae, Papillomaviridae, Adenoviridae, Poxviridae, Herpesviridae</i>
	blokowanie aktywności interferonu	<i>Adenoviridae, Filoviridae, Herpesviridae, Orthomyxoviridae, Papillomaviridae, Picornaviridae, Hepadnaviridae, Polyomaviridae, Poxviridae, Reoviridae, Retroviridae</i>
	blokowanie apoptozy zakażonych komórek	<i>Adenoviridae, Herpesviridae, Poxviridae, Papillomaviridae, Poliomaviridae</i>
	hamowanie reakcji zapalnej	<i>Poxviridae</i>
Bierny	dryft antygenowy	<i>Orthomyxoviridae, Retroviridae</i>
	reasortacja (tylko wirusy o genomach segmentowanych)	<i>Orthomyxoviridae</i>
	mimikra molekularna	<i>Herpesviridae, Paramyxoviridae</i>
	maskowanie wirusa	<i>Herpesviridae, Retroviridae</i>
	latencja	<i>Herpesviridae, Parvoviridae, Retroviridae</i>



**Rys. 8.8.** Wirusy inaktywują działanie białka dopełniacza. Wiele wirusów naśladuje lub interferuje z aktywnością białek dopełniacza, co umożliwia blokowanie ich funkcji. Prowadzi to do zablokowania inaktywacji wirusowych cząstek – wirus może kontynuować swój cykl rozwojowy. Na przykład wirusy KSHV, HSV-1, HSV-2, krowianki, ospy kodyują białka wydzielnicze, które blokują tworzenie się kompleksów C3 konwertazy. Ich aktywność jest konieczna do prawidłowego działania dopełniacza. Na rysunku zaznaczono poszczególne białka tych wirusów, które uczestniczą w tym procesie. Z kolei wirus grypy A za pośrednictwem swojego białka M1 oraz astrowirus z pomocą proteiny CP blokują białko gospodarza C1, które inicjuje odpowiedź dopełniacza wiążąc się z przeciwciałem zasocjowanym z antygenem

[Na podstawie: [https://viralzone.expasy.org/811?outline=all\\_by\\_protein](https://viralzone.expasy.org/811?outline=all_by_protein)]

białka podobne strukturalnie i funkcjonalnie do białek regulujących aktywność dopełniacza gospodarza. Wirus HIV absorbuje białka regulatorowe z systemu białek dopełniacza i następnie dereguluje działanie tego ostatniego. Przykłady interferencji wirusów ze szlakiem aktywacji dopełniacza przedstawia rysunek 8.8.

Genomy wirusów RNA szybciej mutują niż wirusowe genomy zbudowane z DNA. Wirus grypy przed działaniem układu odpornościowego chronią liczne mutacje punktowe oraz reasortacja segmentów genu wirusowego (dryft antygenowy i skok antygenowy, odpowiednio).

Wirusowe antygeny mają także zdolność do naśladowania epitopów białek gospodarza. Jako przykład można podać białka wirusa odry (rodzina: *Paramyxoviridae*) oraz wirusa cytomegalii (rodzina: *Herpesviridae*). Jest to zjawisko mimikry molekularnej, które może prowadzić do wytwarzania przez gospodarza przeciwciał przeciw własnym antygenom (ang. *autoimmunity diseases*). Znane jest również maskowanie wirusów, które polega na ukryciu ważnych powierzchni wirusa oddziałujących z komórką we wnętrzu białek wirusowych budujących kapsyd. Struktury te są na tyle małe, że przeciwciała neutralizujące gospodarza

nie mogą wniknąć do jej wnętrza i zablokować zakażenie komórek docelowych.

### 8.1.5. Wirusy a apoptoza

Anna Goździcka-Józefiak

Apoptoza jest jednym z procesów odpowiedzialnych za rozprzestrzenianie się zakażeń wirusowych w organizmie. Proces ten prowadzący do samozniszczenia komórki jest uruchamiany w komórkach wadliwie funkcjonujących i zakażonych i stanowi jedną z form programowanej śmierci komórki (PCD, ang. *programmed cell death*). W apoptozie możemy wyróżnić co najmniej dwa etapy – indukcji i etap wykonawczy (egzekucji), które mogą być uruchamiane przez czynniki wewnętrzne, jak i zewnętrzne. Szlak zewnętrzny apoptozy zależy od receptorów komórkowych TNF (ang. *tumor necrosis factor*), Fas-L (ang. *Fas ligand*) i TRAIL (ang. *TNF-related apoptosis-inducing ligand*) zwanych **receptorami śmierci**. Po odebraniu sygnału śmierci, w komórce uruchamiane są procesy, które określa się jako szlaki apoptozy – mitochondrialny i receptorowy. Receptory Fas-L, TRAIL i TNF zawierają