

# Immunopatogeneza przewlekłych wirusowych zapaleń wątroby typu B i C u dzieci

## Immunopathogenesis of chronic hepatitis B and C in children

Iwona Mozer-Lisewska<sup>1</sup>, Arleta Kowala-Piaskowska<sup>1</sup>, Jan Żeromski<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Poznań, Polska

<sup>2</sup> Katedra Immunologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Poznań, Polska

**Summary:** Basic facts related to the pathology and clinic of viral hepatitis were presented. Biological/structural similarities and differences of hepatotropic viruses, HBV and HCV and features of adaptive immunity to viral antigens were described. Immune response is weak in patients, as the percent of sensitized T cells is 1–2% only. This explains low number of patients totally eliminating viruses from the body. Children infected vertically develop tolerance to viral antigens, what limits formation of specific immune response. Moreover, the immune system of a child is partly immature functionally. All of this explains the growing interest in innate immunity. The latter is filogenetically older than the adaptive one, able to recognize self or non-self only, but possess the large repertuar of humoral and cellular protective factors acting immediately and being present at the time of birth. Many of them are present in the liver such as NK and NKT cells, IP-10 and Mig chemokines and other. Liver dendritic cells act as APC and are the source of 20–30 cytokines, crucial for the quality of antigen presentation and for APC-T cell interaction. NK and NKT cells are able to eliminate infected hepatocytes. Conversely, some viral proteins may inhibit NK cell function. Novel issue is the role of Toll-like receptors (TLR) shown in HBV/HCV infected liver. TLRs recognize so-called pattern recognition receptors (PAMPs) such as nucleic acids, glycolipids or sugars, necessary for pathogen growth and survival. Thus, the data presented indicate that mechanisms of innate immunity may have significant impact on the course of infection by hepatotropic viruses.

**Słowa kluczowe:** odporność naturalna • receptory Toll-podobne • wirusowe zapalenie wątroby typu B i C u dzieci

**Key words:** innate immunity • Toll-like receptors • chronic hepatitis B and C in children

**Adres do korespondencji:** Iwona Mozer-Lisewska, Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych, ul. Szwajcarska 3, 61-285 Poznań, Polska, e-mail: iwonalisewska@poczta.onet.pl

### Wstęp

Zakażenia, a mówiąc szerzej choroby zakaźne towarzyszą człowiekowi od wyodrębnienia gatunku *Hominidae*. Wywarły one ogromną presję ewolucyjną na wiele narządów i tkanek ustroju, ale bez wątpienia największy wpływ na budowę i funkcje układu odpornościowego. Stały kontakt i narażenie na niezwykle bogaty świat drobnoustrojów patogennych eliminował osobników słabych pod względem odporności, pozwalając przeżyć tylko tym, którzy byli odporni na zagrożenie płynące ze środowiska zewnętrznego. Selekcja naturalna, a z drugiej strony stały rozwój i doskonalenie układu odpornościowego pod wpływem ewolucji, doprowadziły do ukształtowania się tego układu na obecnym wyjątkowym

stopniu złożoności. Nie zapobiega to jednak zagrożeniom zdrowia i życia *Homo sapiens* ze strony drobnoustrojów, podlegających ciągłej zmienności. Dotyczy to zwłaszcza wirusów ze względu na ich zdolność wiązania się nie tylko z komórką, ale także z genomem komórki gospodarza, wielką skłonność do mutacji i niezwykle wysokim indeksem proliferacji.

Wielkie epidemie, a zwłaszcza pandemie chorób wirusowych, takich jak grypa czy AIDS, postawiły pod znakiem zapytania skuteczność obronną naszego układu odporności. Jednocześnie jednak zauważono, że w świecie zwłaszcza dziko żyjących zwierząt mających często znacznie bardziej prymitywny układ immunologiczny, choroby zakaźne występują rzadko i nie powodują epidemii, pomimo stadnego trybu życia.

Zwróciło to uwagę badaczy na dominującą u wielu gatunków świata zwierząt odporność wrodzoną, zwaną nieswoistą lub naturalną. Odporność ta, w przeciwieństwie do odporności nabytej nie ma zdolności precyzyjnego rozpoznawania antygenów, ale dzięki rozróżnianiu „swój-obcy” może wcześniej eliminować wszelkie patogenne drobnoustroje [1]. Odporność naturalna była niedoceniana przez wiele lat rozwoju immunologii, będąc w cieniu odporności nabytej. Jednak ostatnie lata przyniosły duże zainteresowanie tym typem odporności ze względu na jej uniwersalny charakter w całym królestwie fauny i brak wad będących udziałem odpowiedzi nabytej, np. odporność naturalna nigdy nie indukuje autoimmunizacji. Ponadto cechuje się dużą skutecznością zapobiegania patologii, zarówno u zwierząt, jak i u człowieka [2].

Nieustannie są odkrywane nowe elementy odporności wrodzonej, a dobrze już znamy czynniki humoralne, np. układ dopełniacza, białko C-reaktywne czy białko wiążące mannozę (MBL) i komórkowe, jak granulocyty i monocyty. Z tych nowych można wymienić defenzyny  $\alpha$ -,  $\beta$  i  $\theta$  występujące u ssaków w granulocytach, makrofagach, a także w komórkach Panetha jelita cienkiego. Ich działanie przeciwbakteryjne, przeciwgrzybicze a także przeciwvirusowe podobne jest do efektu antybiotyków. Mają one także istotny wpływ immunoregulacyjny, indukują bowiem chemotaksję, wydzielanie histaminy z komórek tucznych, sekrecję cytokin a także aktywność adjuwantów. Stąd uważa się je za czynniki pośredniczące między odpornością wrodzoną a nabytą [3] (Tabela 1).

W wątrobie występują lub są produkowane liczne czynniki odporności wrodzonej. Wynika to z faktu, że narząd ten jest narażony na kontakt z różnymi antygenami, docierającymi do wątroby poprzez układ żyły wrotnej.

Bardzo ważnymi elementami odporności wrodzonej są molekuly na powierzchni komórek zdolne „widzieć” tzw. receptory rozpoznające patogeny (PRR, ang. *Pathogen Recognition Receptors*). Do najbardziej znanych należą receptory Toll-podobne (TLRs, ang. *Toll-like Receptors*). TLRs ssaków zawierają w części zewnątrzkomórkowej domenę z licznymi powtórzeniami leucynowymi (LRR, ang. *Leucine Rich Repeats*), domenę przezbłonową, a także domenę cytoplazmatyczną homologiczną z domeną cytoplazmatyczną receptora typu I interleukiny 1 (IL-1RI) [4]. Występują przede wszystkim na monocytach, makrofagach, granulocytach, ale też na limfocytach, komórkach nabłonkowych i śródbłonku. Znane są również formy rozpuszczalne tych receptorów znajdujące w płynach wydzielniczych. Obecnie znanych jest 11 rodzajów ludzkich TLRs. Częściowo poznane są ich ligandy, które pochodzą głównie z drobnoustrojów (egzogenne), ale też od gospodarza (endogenne). TLRs rozpoznają, w przypadku ligandów egzogennych, tzw. wzory molekularne związane z patogenami (PAMPs, ang. *Pathogen Associated Molecular Patterns*), a ligandami endogennymi są dla nich białka powstające w czasie uszkodzenia komórek i tkanek [5]. Przyłączenie ligandu do TLR powoduje szybką aktywację odporności wrodzonej, inicjację procesu zapalnego w wyniku indukcji syntezy cytokin prozapalnych, zwiększoną ekspresję antygenów głównego kompleksu zgodności tkankowej I i II, cząsteczek kostymulujących na komórkach prezentujących antygen (APC, ang. *Antigen Presenting Cells*), a co za tym idzie lepszą prezentację antygenów i w efekcie odpowiednią aktywację odporności nabytej. Warto wspomnieć o niedawno opisanym nowym rodzie receptorów mających swoje homologi u roślin, tzw. NLR (ang. *NACHT Leucin reactive*

**Tabela 1.** Wybrane czynniki odporności naturalnej obecne lub produkowane w wątrobie.

Czynniki humoralne	Czynniki komórkowe
Białka ostrej fazy	Komórki Browicz-Kupfera
Amyloid surowicy A (SAA)	Komórki NK i NKT
Cytokiny: IL-6, TGF-beta1, TNF-alfa	Receptory Toll-podobne (TLR)
Fibronektyna	
Składowe dopełniacza	

*Receptors*). Jest to duża grupa (u człowieka opisano już co najmniej 22 molekuly) charakteryzująca się zdolnością wykrywania patogenów wewnątrzkomórkowych i wiązania do nukleotydów. Te cechy odróżniają je od TLRs, ale podobnie jak TLRs wykorzystują wewnątrzkomórkowy fragment bogaty w leucynę (LRR) do przekazywania sygnału do jądra komórkowego. Mutacje NLR wiążą się ze skłonnością do niektórych patologii jak choroba Leśniowskiego-Crohna, a także zespół Blau'a (*arthritis granulomatosa, uveitis, dermatitis*) [6].

Mechanizmy odporności naturalnej kształcą się wcześniej w przebiegu ontogenezy, noworodek ma je w większości wykształcone. Dla porównania odporność nabyta kształtuje się później i niektóre jej składowe np. stężenie IgA osiąga wartość dorosłych dopiero u nastolatków.

### Podobieństwa i różnice w biologii wirusów zapalenia wątroby typu B i C

Oba wirusy najczęściej występujących zapaleń wątroby, typu B i C, różnią się istotnie w budowie, przebiegu klinicznym infekcji i w innych cechach, ale mają podobne drogi zakażenia, wywołują zbliżone zmiany morfologiczne w wątrobie i podobne następstwa. Zarówno wirusy zapalenia wątroby typu B jak i C nie są cytopatyczne dla komórki wątrobowej, ale komórka ta jest głównym miejscem ich replikacji. HBV należący do rodziny *Hepadnaviridae* ma genom DNA, replikowany na drodze odwrotnej transkrypcji z pregenomu RNA. Natomiast HCV jest wirusem RNA, replikującym w cytoplazmie hepatocytu, a zwłaszcza na błonach siateczki śródplazmatycznej. Genomy obu wirusów kodują białka wywołujące swoistą odpowiedź zakażonego ustroju. W przypadku wirusa zapalenia wątroby typu B są to cztery geny C, S, Pi X. Gen C koduje białko rdzeniowe i antygen e, gen S koduje 3 białka otoczki wirusa znane jako antygen S, gen P jest źródłem wirusowej polimerazy DNA, a gen X koduje białko x (HBx), mające istotne znaczenie w biologii wirusa, a także indukcji nowotworzenia. Natomiast genom HCV ma dużą pojedynczą, tzw. otwartą ramkę odczytu-ORF (ang. *open reading frame*), która w wyniku translacji wytwarza prekursorową poliproteinę. Z niej, poprzez działanie enzymów powstają białka wirusa. Są to trzy białka strukturalne (rdzeniowe, E1 i E2) i sześć białek niestrukturalnych (NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, NS5B) [7].

### Odpowiedź immunologiczna nabyta przeciwko antygenom HBV i HCV

Układ odpornościowy zakażonego osobnika reaguje na pojawienie się w ustroju antygenów wirusowych zarówno powstawaniem przeciwciał jak i uczulonych limfocytów T.



Powstające przeciwciała przeciwko białkom wirusowym mają znaczenie diagnostyczne i prognostyczne ale nie odgrywają większej pozytywnej roli w patogenezie choroby. Nie mają bowiem albo wcale, albo tylko niewielkie zdolności neutralizujące wobec obu wirusów [8].

Antygeny obu wirusów indukują jednak także powstanie swoistej odpowiedzi komórkowej. Odsetek swoiście uczulonych limfocytów T jest jednak bardzo niski i waha się od 1 do 2% [9]. Tym niemniej powszechnie uważa się, że ich powstanie i obecność warunkuje, choć nie wyłącznie (p. dalej) gromadzenie się nacieków komórkowych z limfocytów i makrofagów w zajętej wątrobie, a także eliminację zakażonych wirusem hepatocytów na drodze apoptozy przez naciekające komórki. Tzw. martwica kęśowa komórek wątrobowych nie jest efektem działania wirusa, a skutkiem istnienia odporności komórkowej [10]. Powstawanie nacieków zapalnych w wątrobie zakażonej HBV/HCV wynika także z obecności chemokiny i ich receptorów. Chemokinę MIP-3 alfa wytwarzają makrofagi wątrobowe i miejscowe komórki dendrytyczne. Receptory chemokiny CCR6 i CCR5, dla których ligandem jest MIP-3 alfa, wykryto na wewnątrzwątrobowych limfocytach pomocniczych T CD4<sup>+</sup>. Świadczy to, że zajęta przez proces zapalny wątroba działa chemotaktycznie w stosunku do limfocytów T [11].

Istnienie swoistej odporności przeciwwirusowej ma ograniczony wpływ na przebieg zakażenia, choć u niewielkiego odsetka zakażonych, zarówno HBV jak i HCV, dochodzi do eliminacji wirusa. U większości chorych, u których w wyniku leczenia przeciwwirusowego doszło do serokonwersji serologicznej, a nawet do klirensu wirusowego kwasu nukleinowego z krwioobiegu, możliwe jest wykrycie materiału genetycznego wirusa w różnych komórkach ustroju a zwłaszcza w makrofagach [12–14].

U dzieci zakażonych wertykalnie powstaje prawdopodobnie tolerancja na antygeny wirusa, co zmniejsza szanse powstania odpowiedzi immunologicznej. Ponadto układ odpornościowy dziecka, pomimo obecności niemal wszystkich jego składników już w okresie noworodkowym, wykazuje upośledzenie czynnościowe. Manifestuje się to brakiem lub niższą zdolnością do produkcji niektórych cytokin, słabszym działaniem cytotoksycznym komórek, niższym potencjałem czynnościowym układu dopełniacza itp. [15].

Wszystkie te fakty, jak niemal powszechne przejście ostrego wirusowego zapalenia wątroby w zapalenie przewlekłe, brak zdolności neutralizujących wirusy przez przeciwciała, znikomy odsetek swoiście uczulonych komórek cytotoksycznych, duża zmienność genotypowa i fenotypowa wirusów hepatotropowych świadczą, że odporność nabyta u zdecydowanej większości chorych nie jest zdolna do eliminacji omawianych patogenów ani do powstrzymania rozwoju choroby.

### Cechy odporności wrodzonej (naturalnej)

Drugim rodzajem odporności jest odporność wrodzona (OW) lub naturalna. Jest to zestaw czynników i zjawisk starych pod względem filogenetycznym, które wykształciły się pod presją środowiska w procesie ewolucji u *Eukariota*. Są to elementy humoralne jak białka ostrej fazy, lizozym, układ dopełniacza, cytokiny i inne, jak i czynniki komórkowe. Te ostatnie obejmują granulocyty, monocyty-makrofagi, komórki NK, komórki dendrytyczne i szereg innych. W skład tej

odporności wlicza się także inne makromolekuły, jak cząsteczki adhezyjne, niektóre receptory komórkowe, jak receptory Toll-podobne, a także takie zjawiska jak ruch rzęsek obecnych na komórkach nabłonka dróg oddechowych, zmiany pH w przewodzie pokarmowym itp.

Odporność naturalna ma swoje znamienne cechy. Należą tu:

- ostnienie od chwili urodzenia,
- obecność niezależna od pojawienia się patogenu
- zdolność rozróżniania jedynie „swój-obcy” (a nie cech strukturalnych substancji, jak to ma miejsce w odporności nabytej),
- brak wzmocnienia odpowiedzi przy powtórny kontakt z tym samym antygenem czy patogenem,
- brak indukcji zjawisk autoimmunizacyjnych.

Oba rodzaje odporności są ze sobą ściśle powiązane, począwszy od wczesnego rozpoznania patogenu a skończywszy na funkcjach efektorowych prowadzących do jego eliminacji z ustroju. Przykładem mogą tu być makrofagi o działaniu cytotoksycznym, aktywowane przez swoiście uczulone limfocyty T a także opsonizująca (ułatwiająca fagocytozę przez komórki OW) funkcja przeciwciał [16].

Cechą szczególną odporności wrodzonej jest przetrwanie jej mechanizmów u gatunków będących na najwyższym stopniu rozwoju ewolucyjnego i mających układ odporności nabytej na wysokim poziomie złożoności. U człowieka są obecne niemal wszystkie czynniki i zjawiska OW, jakie występują u zwierząt pozbawionych odporności nabytej, takich jak bezkręgowce. Źródłem wielu składników OW jest ludzka wątroba. Tu powstają białka ostrej fazy, składowe układu dopełniacza, cytokiny, chemokiny, występują liczne komórki NK, tzw. limfocyty NK-T itd. Narząd ten jest pod stałym napływem obcych antygenów obecnych w pożywieniu, a jednak nie wykształcił istotnych mechanizmów odporności nabytej. Sugeruje to, że OW jest wystarczającym mechanizmem obronnym dla tego największego narządu wewnętrznego człowieka.

Zjawiska patologiczne toczące się w wątrobie, jak zapalenia wirusowe, zmieniają ten układ homeostazy i prowadzą do mobilizacji obu rodzajów odporności. Jak to wspomniano wcześniej, odporność nabyta u większości chorych na wirusowe zapalenia wątroby, a zwłaszcza u dzieci, nie jest zdolna ani do zatrzymania procesu chorobowego, ani do eliminacji wirusa. Natomiast wciąż nie do końca wiadomo, jak reaguje odporność naturalna na obecność wirusów i jaki ma udział w powstaniu omawianego zapalenia wątroby.

### Ekspresja czynników odporności naturalnej w przebiegu zakażenia HBV i HCV

Występowanie i produkcja wielu czynników tej odporności w wątrobie pozwalają sądzić, że mogą one mieć istotny wpływ na przebieg procesu chorobowego w tym narządzie. Istnieje jednak wiele danych w piśmiennictwie wskazujących na rolę składowych OW w patogenezie wirusowych zapaleń wątroby. Szczególna rola przypada tu cytokinom, zwłaszcza prozapalnym. Wykazano np. że poziomy interleukiny 18 (IL-18) produkowanej przez aktywowane komórki prezentujące antygen-APC (ang. *antigen presenting cells*) wzrastają w przebiegu zarówno przewlekłego zapalenia wątroby typu C jak i B [17,18]. Kimura i wsp. wykazali u myszy transgenicznym, że IL-18, stymulująca sekrecję interferonu- $\gamma$ , przez limfocyty hamuje replikację HBV w wątrobie. Z drugiej strony,

istnieją dane wskazujące, że czynnikiem indukującym ekspresję IL-18 jest białko x (HBx). Nadekspresja IL-18 prowadzi do nasilenia ekspresji czynnika Fas Ligand na limfocytach (warunkującego apoptozę), co indukuje apoptozę hepatocytów mających ekspresję Fas i w konsekwencji zwiększa uszkodzenie wątroby [19]. Pośrednim potwierdzeniem tych danych są oznaczenia ilościowe IL-18 u chorych zakażonych HCV. Okazało się, że podwyższone stężenia tej cytokiny były tylko u chorych z czynnym procesem, natomiast wracały do normy po terapii IFN-alfa i były niskie u nosicieli [17]. Hamowanie replikacji HBV powoduje również czynnik martwicy nowotworów alfa (TNF- $\alpha$ ) i to bez destrukcji zakażonej komórki, a poprzez uszkodzenie formacji cytoplazmatycznych kapsydów wirusowych w następstwie aktywacji czynnika NF- $\kappa$ B [20]. Natomiast dwie cytokiny o działaniu immunosupresyjnym – interleukina 10 (IL-10) i czynnik transformujący beta (TGF- $\beta$ ) działają zdecydowanie niekorzystnie w omawianych chorobach: IL-10 wzmacnia replikację wirusów a TGF- $\beta$  stymuluje fibrogenezę w wątrobie [21,22]. O roli cytokin świadczy również fakt, że jednym z głównych czynników stosowanych w terapii wirusowych zapaleń wątroby jest cytokina – interferon-alfa, klasyczny składnik OW.

Chemokiny, grupa białek należąca do cytokin, ale mająca odmienną budowę i inne receptory, stała się ostatnio przedmiotem intensywnych badań, także w chorobach wątroby. Okazało się bowiem, że mają one swój udział w gromadzeniu się limfocytów T w mięszu wątroby w przebiegu zapalenia wirusowego. Arai i wsp. wykazali na materiale doświadczalnym, że dwie chemokiny IP-10 i Mig, powstające w zakażonych hepatocytach pod wpływem interferonu mają kluczowe znaczenie w powstawaniu nacieków komórkowych [23]. Natomiast inna chemokina CCL21 okazała się nie tylko uczestniczyć w organizacji tkaniny limfoidalnej, ale także promować procesy włóknienia w wątrobie poprzez aktywację receptorów CCR7 na komórkach gwiaździstych [24].

W wątrobie występuje kilka subpopulacji komórek limfoidalnych. Oprócz klasycznych limfocytów T z receptorem dla antygeny (TCR)  $\alpha\beta$  obecne są także komórki T z TCR $\gamma\delta$ . Pierwsze rozpoznają antygen prezentowany wyłącznie przez molekuły głównego kompleksu zgodności tkankowej – MHC (ang. *Major Histocompatibility Complex*), czyli w tzw. warunkach restrykcji MHC. Natomiast drugie mogą nie tylko rozpoznać, ale i wykonać reakcję cytotoksyczną wobec innych komórek bez restrykcji MHC i stąd uważa się, że mają one cechy odporności wrodzonej. Następną populacją limfoidalną, komórki NK (ang. *Natural Killers* – naturalni zabójcy) jest obficie reprezentowana w wątrobie. Komórki te mają zdolność zabijania komórek zakażonych wirusami, a także komórek transformowanych w kierunku nowotworzenia. Posiadają one receptor CD81, rozpoznawany przez białko E2 otoczki wirusa HCV. Ta interakcja prowadzi do hamowania funkcji

komórek NK, co przyczynia się do przetrwania wirusa i powstania przewlekłego zapalenia wątroby [25].

Trzecią subpopulacją komórek limfoidalnych będącą na pograniczu odporności nabytej i wrodzonej są tzw. limfocyty NKT. Mają one kompleks CD3 typowy dla limfocytów T ale jednocześnie wykazują ekspresję antygeny CD56, znamiennego dla komórek NK. Ich cechą charakterystyczną jest to, że rozpoznają one głównie glikolipidy prezentowane im przez cząsteczki CD1d. Te ostatnie znajdują się między innymi na powierzchni hepatocytów i dlatego NKT są zdolne zabijać te komórki. Wszystkie wymienione subpopulacje komórek limfoidalnych gromadzą się w zakażonej wirusami hepatotropowymi wątrobie. Czynnikiem stymulującym ten proces jest właśnie chemokina IP-10 [26]. Wszystkie mają swój udział w cytotoksyczności skierowanej zarówno przeciw zakażonym, jak i nie zakażonym wirusami hepatocytom.

Osobną ważną populacją odporności wrodzonej, ale tworzącą pomost z odpornością nabytą, są komórki prezentujące antygen (APC), a więc przede wszystkim komórki dendrytyczne. Są to tzw. profesjonalne APC, w przeciwieństwie do wielu innych komórek nabywających zdolności do prezentacji antygeny w stanach patologii, głównie procesów zapalnych. Funkcje APC pełnią jednak także aktywowane makrofagi, w tym komórki Browicza-Kupffera w wątrobie. Prezentacja antygeny przez APC wymaga jego wnikięcia do wnętrza komórki, degradacji do peptydów o długości kilkunastu aminokwasów, związania peptydu z cząsteczką MHC klasy II i transportu na powierzchnię komórki. Jest to tzw. zewnętrzna droga prezentacji antygeny, która zapewnia powstanie klonów swoiście uczulonych limfocytów T CD4<sup>+</sup> (pomocniczych). Od jakości tej prezentacji, a zwłaszcza od ilości i rodzaju cytokin wydzielanych przez APC, zależy w dużej mierze powstanie skutecznej odporności nabytej. Uważa się, że APC mogą produkować od 20 do 30 różnych cytokin i chemokin, mających istotny wpływ na proces prezentacji i interakcji z limfocytami T. Inne komórki ustroju, w tym zakażone wirusem hepatocyty, prezentują peptydy pochodzące ze strawionych przez enzymy wewnątrzkomórkowe białek wirusowych przez molekuły MHC klasy I. Na tej drodze swoiście uczulone limfocyty T CD8<sup>+</sup> rozpoznają i niszczą na drodze apoptozy zakażone komórki. Istnieją przesłanki wskazujące na niską jakość prezentacji antygenów wirusowych jako jedną z przyczyn niepomyślnego przebiegu omawianych wirusowych zapaleń choroby, w tym również u dzieci [27].

Praca została częściowo wykonana w ramach projektu finansowanego przez Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego nr NN401174333 przyznanego I. M-L. oraz NN401 2295 33 przyznanego A. K-P.

## Piśmiennictwo:

1. Janeway CA Jr, Medzhitov R: Innate immune recognition. *Annu Rev Immunol*, 2002; 20: 197–216
2. Medzhitov R, Janeway CA Jr: Innate immunity: impact on the adaptive immune response. *Curr Opin Immunol*, 1997; 9: 4–9
3. Yang D, Biragyn A, Kwak LW i wsp.: Mammalian defensins in immunity: more than just microbicidal. *Trends Immunol*, 2002; 23: 296–300
4. O'Neill L: The Toll/interleukin -1 receptor domain: a molecular switch for inflammation and host defence. *Biochem Soc Trans*, 2000; 28: 557–63
5. Kadowaki N, Antonenko S, Ho S i wsp.: Distinct cytokine profiles of neonatal natural killer T cells after expansion with subsets of dendritic cells. *J Exp Med*, 2001; 193: 1221–26
6. Martinon F, Tschopp J: NLRs join TLRs as innate sensors of pathogens. *Trends Immunol*, 2005; 26: 447–54
7. Waris G, Siddiqui A: Regulatory mechanisms of viral hepatitis B and C. *J Biosci*, 2003; 28: 311–21
8. Chang KM: Immunopathogenesis of hepatitis C virus infection. *Clin Liver Dis*, 2003; 7: 89–105



9. Freeman AJ, Marinos G, Ffrench RA i wsp.: Immunopathogenesis of hepatitis C infection. *Immunol Cell Biol*, 2001; 79: 515–36
10. Leroy V, Vigan I, Mosnier JF i wsp.: Phenotypic and functional characterization of intrahepatic T lymphocytes during chronic hepatitis C. *Hepatology*, 2003; 38: 829–41
11. Shimizu Y, Murata H, Kashii Y i wsp.: CC-chemokine receptor 6 and its ligand macrophage inflammatory protein 3 alpha might be involved in the amplification of local necroinflammatory response in the liver. *Hepatology*, 2001; 34: 311–19
12. Radkowski M, Gallegos-Orozco JF, Jablonska J i wsp.: Persistence of hepatitis C virus in patients successfully treated for chronic hepatitis C. *Hepatology*, 2005; 41: 106–14
13. Pham TNQ, King D, MacParland SA i wsp.: Hepatitis C virus replicates in the same immune cell subsets in chronic hepatitis C and occult infection. *Gastroenterology*, 2008; 134: 812–22
14. Michalak TI, Pham TNQ, Mulrooney-Cousins PM: Molecular diagnosis of occult hepatitis C and hepatitis B virus infections. *Future Virol*, 2007; 2: 451–65
15. Kovarik J, Siegrist CA: Immunity in early life. *Immunol Today*, 1998, 19: 150–54
16. Błach-Olszewska Z: Innate immunity: cells, receptors, and signaling pathways. *Arch Immunol Ther Exp*, 2005; 53: 245–53
17. Jia H, Du J, Zhu S i wsp.: Clinical observation of serum IL-18, IL-10 and sIL-2R levels in patients with chronic hepatitis C pre-and post antiviral treatment. *Chin Med J*, 2003; 116: 605–8
18. Kimura K, Kakimi K, Wieland S i wsp.: Interleukin-18 inhibits hepatitis B virus replication in the livers of transgenic mice. *J Virol*, 2002; 76: 10702–7
19. Lee MO, Choi YH, Shin EC i wsp.: Hepatitis B virus X protein induced expression of interleukin 18 (IL-18): a potential mechanism for liver injury caused by hepatitis B virus (HBV) infection. *J Hepatol*, 2002; 37: 380–86
20. Biermer M, Puro R, Schneider RJ: Tumor necrosis factor alpha inhibition of hepatitis B virus replication involves disruption of capsid integrity through activation of NF-kappaB. *J Virol*, 2003; 77: 4033–42
21. Nelson DR, Tu Z, Soldevila-Pico C i wsp.: Long-term interleukin 10 therapy in chronic hepatitis C patients has a proviral and anti-inflammatory effect. *Hepatology*, 2003; 38: 859–68
22. Ray S, Broor SL, Vaishnav Y i wsp.: Transforming growth factor beta in hepatitis C virus infection: *in vivo* and *in vitro* findings. *J Gastroenterol Hepatol*, 2003; 18: 393–403
23. Arai K, Liu Z-X, Lane T i wsp.: IP-10 and Mig facilitate accumulation of T cells in the virus – infected liver. *Cell Immunol*, 2002; 219: 48–56
24. Bonacchi A, Petrai I, Defranco RM i wsp.: The chemokine CCL21 modulates lymphocyte recruitment and fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology*, 2003; 125: 1060–76
25. Tseng CT, Klimpel GR: Binding of the hepatitis C virus envelope protein E2 to CD81 inhibits natural killer functions. *J Exp Med*, 2002; 195: 43–49
26. Agrati C, Nisii C, Oliva A i wsp.: Lymphocyte distribution and intrahepatic compartmentalization during HCV infection: a main role for MHC-unrestricted T cells. *Arch Immunol Ther Exp*, 2002; 50: 307–16
27. Rehmann B, Nascimbeni M: Immunology of hepatitis B virus and hepatitis C virus infection. *Nature Rev/Immuno*, 2005; 5: 215–29