

Virokines and viroceptors — viral immunomodulators with clinical and therapeutical implication

Kontsek P, Kontsekova E

Virokíny a viroceptory — imunomodulátory vírusov s klinickým a terapeutickým dosahom

Abstract

Kontsek P, Kontsekova E:

Virokines and viroceptors — viral immunomodulators with clinical and therapeutic implication

Bratisl Lek Listy 2000; 101 (7): 371–382

During evolution viruses have developed variety of sophisticated strategies for interactions with the immune system of the host. One of the defense strategies that counteract the immune responses of the infected organism exploits viral proteins that directly interfere with the host's cytokine system. Among such immunomodulatory molecules are classed also viral homologs of cytokines (virokines) and viral homologs of cytokine receptors (viroceptors), produced and secreted by the virus-infected cell. Virokines and viroceptors are encoded by large DNA viruses — herpesviruses and poxviruses. The respective genes have been obviously "stolen" by viruses from the host genomes and then have been modified. Detailed characterization of these viral elements, which induce or subvert the host's cytokine responses against viral infection, may contribute to a better understanding of the mechanisms which help the viruses to escape immune surveillance. Such knowledge have potential implications for viral epidemiology, treatment or prevention of viral and inflammatory diseases, and for the development of safer vaccines. Examples of viruses indicate, that "capturing" of the immunomodulatory genes may be a more general strategy used also by other types of pathogenic or parasitic organisms to evade the immune responses of their hosts. (*Tab. 2, Fig. 2, Ref. 73.*)

Key words: viroceptors, virokines, cytokines, immunomodulation, herpesviruses, poxviruses.

Unikanie mechanizmom imunity

Koevolúcia vírusov so svojimi hostiteľmi poskytla dostatok času pre vytvorenie komplexných vzájomných vzťahov. Vírusy

Institut of Neuroimmunology, Slovak Academy of Sciences, Bratislava.
bll@fmed.uniba.sk

Department of Microbiology and Virology, Faculty of Natural Sciences, Comenius University, Bratislava

Address for correspondence: P. Kontsek, Institute of Neuroimmunology SAV, Dubravská cesta 9, SK-842 45 Bratislava 4, Slovakia.

Phone: +421.7.5478 8100, Fax:

Abstrakt

Kontsek P, Kontseková E.:

Virokíny a viroceptory — imunomodulátory vírusov s klinickým a terapeutickým dosahom

Bratisl. lek. Listy, 101, 2000, č. 7, s. 371–382

Vírusy si počas evolúcie vyvinuli rozmanité sofistikované stratégie pre interakcie s imunologickým systémom hostiteľov. Jednou z obranných stratégií, ktoré zasahujú do imunologických reakcií infikovaného organizmu využíva vírusový proteín, ktorý priamo interferuje s cytokínovým systémom. Medzi tieto cytokínové receptory sú zaradené i vírusové homology cytokínov (virokíny) a vírusové homology cytokínových receptorov (viroceptory) produkované a vylučované bunkou infikovanou vírusom. Virokíny a viroceptory sú zakódované veľkými DNA herpes a poxvírusmi. Príslušné gény boli zjavne „ukradnuté“ vírusmi z hostiteľovho genómu a následne zmodifikované. Podrobná charakteristika týchto vírusových elementov, ktoré indukujú alebo subvertujú hostiteľovu cytokínovú reakciu na vírusovú infekciu, môžu prispieť k lepšiemu pochopeniu mechanizmu, ktorý pomáha vírusom uniknúť imunologickej surveillance. Táto znalosť má potenciálne vplyv na vírusovú epidemiológiu, liečbu alebo prevenciu vírusových zápalových ochorení a pre rozvoj bezpečnejších vakcín. Príklady vírusov indikujú, že vychytávanie imunomodulačných génov môže byť všeobecnejšou stratégiou používanou i inými typmi patogénnych alebo parazitárnych organizmov na vyhnutie sa imunologickej reakcii ich hostiteľa. (*Tab. 2, obr. 2, lit. 73.*)

Kľúčové slová: viroceptory, virokíny, cytokíny, imunomodulácia, herpesvírusy, poxvírusy.

sú schopné efektívne sa množiť v cicavcoch aj napriek prirodzenej obrannej odpovedi hostiteľa na infekciu. Preto vírusy musia mať mechanizmy, ktorými sa chránia pred imunitnou odpoveďou infikovaného organizmu. Spôsob obrany vírusov pred imunit-

Neuroimunologický ústav Slovenskej akadémie vied v Bratislave a Katedra mikrobiológie a virológie Prírodovedeckej fakulty Univerzity Komenského v Bratislave

Adresa: P. Kontsek, Neuroimunologický ústav SAV, Dúbravská cesta 9, 842 45 Bratislava 4.

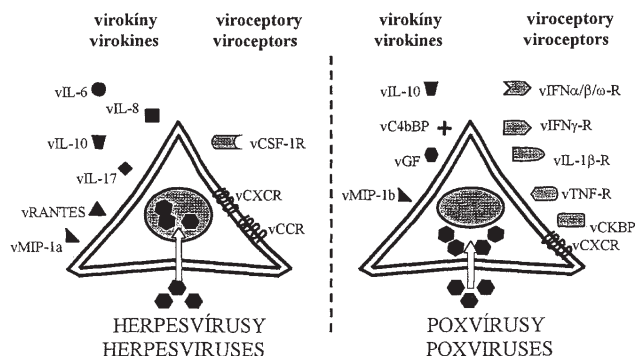


Fig. 1. Virokines and viroreceptors produced by cells infected with herpesviruses and poxviruses. Virokines: vC4bBP — viral C4b binding protein, vIL6 — viral IL6, vIL8 — viral IL8, vIL10 — viral IL10, vIL17 — viral IL17, vGF — viral growth factor, vMIP1a — viral macrophage inhibitory protein 1a, vMIP1b — viral macrophage inhibitory protein 1b, vRANTES — viral RANTES. Viroreceptors: vCCR — viral membrane receptor for CC chemokines, vCXCR — viral membrane receptor for CXC chemokines, vCSF-1R — viral receptor for colony stimulating factor 1, vIFNalpha/beta/omega-R — viral receptor for type I IFN, vIFNgamma-R — viral receptor for type II IFN, vILbeta-R — viral receptor for IL-1beta, vCKBP — viral chemokine binding protein, vTNF-R — viral receptor for TNF.

Obr. 1. Virokíny a viroceptory produkované bunkami po infekcii herpesvírusmi a poxvírusmi. Virokíny: vC4bBP — vírusový C4b viažuci proteín, vIL6 — vírusový IL6, vIL8 — vírusový IL8, vIL10 — vírusový IL10, vIL17 — vírusový IL17, vGF — vírusový rastový faktor, vMIP1a — vírusový makrofágy inhibujúci proteín 1a, vMIP1b — vírusový makrofágy inhibujúci proteín 1b, vRANTES — vírusový RANTES. Viroceptory: vCCR — vírusový membránový receptor pre CC chemokíny, vCXCR — vírusový membránový receptor pre CXC chemokíny, vCSF-1R — vírusový receptor pre faktor stimulujúci rast kolónií, vIFNalpha/beta/omega-R — vírusový receptor pre IFN typu I, vIFNgama-R — vírusový receptor pre IFN typu II, vILbeta-R — vírusový receptor pre IL-1beta, vCKBP — vírusový proteín viažuci chemokín, vTNF-R — vírusový receptor pre TNF.

nými reakciami hostiteľa môže byť pasívny alebo aktívny. Príklady pasívnej obrany pozorujeme napr. pri vírusoch chrípky a HIV, ktoré sa vyhýbajú už existujúcej imunite proti určitým kmeňom týchto agensov prostredníctvom antigénnej variability. Iné, najmä herpetické vírusy, sú schopné navodzovať latentné infekcie, pri ktorých sa môžu „ukryť“ pred imunitným systémom. Okrem pasívnych mechanizmov používajú mnohé vírusy proteíny, ktoré blokujú, alebo neutralizujú zložky hostiteľovej imunity, a tak unikajú jeho obrane. Viaceré vírusy kódujú proteíny homologické s imunologickými regulačnými molekulami, ktoré kontrolujú prezentáciu antigénov, účinkujú ako cytokíny alebo cytokínové receptory, inhibujú apoptózu, alebo prerušujú komplementovú kaskádu (prehľadne 1). Takúto aktívnu obranu majú najdokonalejšie vyvinuté veľké DNA vírusy schopné obsiahnuť vo svojich genómoch aj gény, ktoré nie sú nevyhnutné pre množenie vírusu *in vitro*, ale sa využívajú pri boji s imunitným systémom *in vivo*.

Fyziologickú homeostázu v mnohobunkových organizmoch riadia extracelulárne signály, vo veľkej miere zabezpečované cytokínmi. Cytokíny sa významne zúčastňujú aj na kontrole imunitnej odpovede voči infekčným mikroorganizmom. Prispievajú

k proliferácii a diferenciácii lymfocytov a iných terčových buniek, usmerňujú zápal a priebeh bunkovej i humorálnej imunitnej odpovede. Preto neprekvapuje, že vírusy pre ovládnutie buniek hostiteľa zrejme „ukradli“ niektoré gény ich cytokínového systému, ktoré v upravenej podobe využívajú ako „navodzovače“ alebo „prerušovače“ cytokínovej signalizácie. Takýmto spôsobom vírusy priamo inhibujú, alebo brzdia početné antivírusové procesy spúšťané cytokínmi, prípadne mobilizujú bunky hostiteľa s cieľom zvýšenia efektívnosti množenia vírusu (prehľadne 1, 2). V tomto prehľadnom článku sa budeme zaoberať vírusovými proteínmi, ktoré sú homologické cytokínom alebo cytokínovým receptorom a v súčasnosti sa označujú ako virokíny a viroceptory.

Charakterizácia virokínov a viroceptorov

Termín virokín vznikol roku 1988 ako označenie pre vírusové proteíny sekretované z infikovaných buniek, ktoré napodobňujú imunitné regulačné molekuly (napr. proteín viažuci komplement) alebo cytokíny (3). Názov viroceptor sa objavil roku 1991 a zahŕňoval solubilné vírusové proteíny, ktoré sú homológmi bunkových receptorov pre cytokíny (4).

Virokíny a viroceptory sa nevyskytujú pri všetkých typoch vírusov. Dosiaľ sa našli len u dvoch čeladi veľkých DNA vírusov — u poxvírusov a herpesvírusov (obr. 1). Herpetické vírusy sú fylogeneticky starou rodinou veľkých dvojvláknových DNA vírusov, ktoré sa množia v jadre buniek. Tieto vírusy nenavodzujú akútnu infekciu prejavujúcu sa mobilizáciou zápalových a protivírusových cytokínov, ale vyvolávajú latenciu umožňujúcu uniknúť imunitnému systému a dlhodobo perzistovať v hostiteľovi (5). Poxvírusy patria medzi najväčšie eukaryotické dvojvláknové DNA vírusy, ktoré majú schopnosť množenia v cytoplazme infikovaných buniek. Spôsobujú akútne cytolytické infekcie mobilizujúce zápalové a antivírusové zložky hostiteľovej imunity (6). Pri herpesvírusoch sa častejšie stretávame s virokínmi, kým pri poxvírusoch sú bežnejšie viroceptory. Táto skutočnosť odráža podstatné odlišnosti v životnom cykle oboch vírusových čeladi.

Jeden vírus môže súčasne kódovať aj niekoľko rozdielnych virokínov a/alebo viroceptorov. Vo všeobecnosti majú virokíny vyššiu aminokyselinovú zhodu (približne 25–50 %) so svojimi bunkovými homológmi ako viroceptory (15–30 %). Štruktúrna homológia sa nemusí prejavovať v celej dĺžke porovnávaných vírusových a bunkových molekúl, ale častejšie zahŕňa iba určité polypeptidové domény, ktoré sú však rozhodujúce pre interakciu s cytokínovým receptorom alebo s cytokínom.

Ako a kedy získali vírusy gény pre virokíny a viroceptory? Vo všeobecnosti sa predpokladá, že tieto gény boli pôvodne bunkovými génmi hostiteľa. V priebehu evolúcie DNA vírusy tieto bunkové gény získali a následne štruktúrne optimalizovali z hľadiska vlastných potrieb. Pretože väčšina vírusových homológov bunkových génov neobsahuje intróny, boli pravdepodobne získané mechanizmom zahrňujúcim reverznú transkripciu. Herpesvírusy mohli získať hostiteľove gény počas množenia vírusov v jadre. Naproti tomu poxvírusy však nemajú žiadnu nukleárnu rastovú fázu, ani nekódujú reverznú transkriptázu. Možno, že niektoré hostiteľské imunomodulačné molekuly (napr. IFN typu I) sa pôvodne získali z vírusových genómov (7).

Tab. 1. Virokines encoded by herpesviruses and poxviruses.

VIROKINES				
Cellular protein	Viral homolog	Virus		Reference
<i>Interleukins</i>				
IL-6	ORF K2 product	HHV-8	<i>γ-herpesvirus</i>	8
IL-10	BCRF-1 product	EBV	<i>γ-herpesvirus</i>	10
	ORF E7 product	equine HV-2	<i>γ-herpesvirus</i>	12
	ORF NZ2 product	orf virus	<i>poxvirus</i>	13
IL-17	ORF HVS13 product	HVS	<i>γ-herpesvirus</i>	14
<i>Chemokines</i>				
IL-8 (CXC)	vIL-8	MDV	<i>α-herpesvirus</i>	16
RANTES (CC)	ORF U83 product	HHV-6	<i>β-herpesvirus</i>	18
	BCK	HHV-8	<i>γ-herpesvirus</i>	20
MIP-1a (CC)	vMIP-1A	HHV-8	<i>γ-herpesvirus</i>	20
	vMIP-1B	HHV-8	<i>γ-herpesvirus</i>	20
MIP-1a/b (CC)	MCK-1	murine CMV	<i>β-herpesvirus</i>	22
MIP-1b (CC)	ORF MC148R product	MCV	<i>poxvirus</i>	23
<i>Growth factors</i>				
EGF	VGF	vaccinia virus	<i>poxvirus</i>	24
	ORF D4R product	variola virus	<i>poxvirus</i>	34
	MGF	myxomavirus	<i>poxvirus</i>	71
	SFGF	Shope fibroma virus	<i>poxvirus</i>	72
VEGF	NZ2 VEGF	orf virus	<i>poxvirus</i>	29
<i>Complement-control proteins</i>				
C4b-binding protein	VCP	vaccinia virus	<i>poxvirus</i>	3
	ORF D15L product	variola virus	<i>poxvirus</i>	34
	IMP	cowpoxvirus	<i>poxvirus</i>	35
	CCPH	HVS	<i>γ-herpesvirus</i>	36

CMV cytomegalovirus, EBV Epstein-Barr virus, HHV-6 human herpesvirus 6, HHV-8 human herpesvirus 8, HVS herpesvirus saimiri, MCV molluscum contagiosum virus, MDV Marek's disease virus

Tab. 1. Virokiny kódované herpetickými vírusmi a poxvírusmi.

VIROKINY				
Bunkový proteín	Vírusový homológ	Vírus		Referencia
<i>Interleukíny</i>				
IL-6	produkt ORF K2	HHV-8	<i>γ-herpesvirus</i>	8
IL-10	produkt BCRF-1	EBV	<i>γ-herpesvirus</i>	10
	produkt ORF E7	konský HV-2	<i>γ-herpesvirus</i>	12
	produkt ORF NZ2	orf vírus	<i>poxvirus</i>	13
IL-17	produkt ORF HVS13	HVS	<i>γ-herpesvirus</i>	14
<i>Chemokíny</i>				
IL-8 (CXC)	vIL-8	MDV	<i>α-herpesvirus</i>	16
RANTES (CC)	produkt ORF U83	HHV-6	<i>β-herpesvirus</i>	18
	BCK	HHV-8	<i>γ-herpesvirus</i>	20
MIP-1a (CC)	vMIP-1A	HHV-8	<i>γ-herpesvirus</i>	20
	vMIP-1B	HHV-8	<i>γ-herpesvirus</i>	20
MIP-1a/b (CC)	MCK-1	myšiaci CMV	<i>β-herpesvirus</i>	22
MIP-1b (CC)	produkt ORF MC148R	MCV	<i>poxvirus</i>	23
<i>Rastové faktory</i>				
EGF	VGF	vírus vakcinie	<i>poxvirus</i>	24
	produkt ORF D4R	vírus varioly	<i>poxvirus</i>	34
	MGF	vírus myxomatózy	<i>poxvirus</i>	71
	SFGF	vírus fibrózy králikov	<i>poxvirus</i>	72
VEGF	NZ2 VEGF	orf vírus	<i>poxvirus</i>	29
<i>Proteíny kontrolujúce komplement</i>				
C4b-viažuci proteín	VCP	vírus vakcinie	<i>poxvirus</i>	3
	produkt ORF D15L	vírus varioly	<i>poxvirus</i>	34
	IMP	poxvirus kráľ	<i>poxvirus</i>	35
	CCPH	HVS	<i>γ-herpesvirus</i>	36

CMV cytomegalovirus, EBV vírus Epstein a Barrovej, HHV-6 ľudský herpesvirus 6, HHV-8 ľudský herpesvirus 8, HVS herpesvirus saimiri, MCV vírus molluscum contagiosum, MDV vírus Marekovej choroby

Virokiny

V súčasnosti rozumieme pod pojmom virokiny hlavne vírusové homológy cytokínov, ktoré po väzbe na príslušný cytokínový receptor navodia v terčových bunkách biologické účinky. Niektoré virokiny po naviazaní na membránový receptor nevyvolávajú signalizáciu, ale pôsobia ako antagonisti cytokínov. Prehľad doteraz známych virokínov je v tabuľke 1.

Vírusový interleukín-6 (vIL-6)

IL-6 je cytokín sekretovaný mnohými typmi buniek, ktorý riadi funkciu lymfocytov B a T, hematopoézu a reakcie akútnej fázy. Ľudský herpesvirus 8 (HHV-8 alebo KSHV — Kaposi's sarcoma-associated herpes virus) je gamaherpesvirus, ktorý sa dokázal v léziách Kaposiho sarkómov všetkých typov. Bunky infikované s HHV-8 vylučujú proteín podobný ľudskému IL-6 (8). Vírusom kódovaný homológ IL-6 má *in vitro* biologické účinky podobné účinkom ľudského IL-6. Je možné, že vIL-6 vyvoláva *in vivo* aj procesy analogické procesom navodzovaným endogénnym IL-6, ktoré môžu mať úlohu pri vzniku Kaposiho sarkómu alebo Castlemanovej choroby, či iných malignancií. Potenciálna úloha vIL-6 pri Kaposiho sarkóme by mohla byť sprostredkovaná expresiou tohto proteínu počas buď latentnej alebo lytickej infekcie napadnutých tkanív (9).

Vírusový interleukín-10 (vIL-10)

IL-10 je cytokín produkovaný subpopuláciami pomocných T-lymfocytov, ktorý brzdí aktiváciu syntézy cytokínov lymfocytmi TH1, aktivuje monocytov a stimuluje proliferáciu buniek B, tymocytov i žírnych buniek. Vírus Epstein a Barrovej (EBV) je veľmi rozšírený ľudský gamaherpetický vírus, ktorého tkanivový tropiz-

mus je ohraničený na B-lymfocyty a epitelové bunky primátov. Produkt génu BCRF1 tohto vírusu má veľmi vysokú 89 % aminokyselinovú identitu s maturovaným ľudským IL-10 (10) a dokáže aktivovať cicavčí receptor pre IL-10 s následnou inhibíciou produkcie zápalových cytokínov bunkami TH1. Vírusový IL-10 má spoločné mnohé biologické účinky s ľudským IL-10: tlmi syntézu IFN-gama a kostimuluje proliferáciu a protilátkovú sekréciu ľudskými B-bunkami. Tento virokin s najväčšou pravdepodobnosťou napomáha EBV vyhnúť sa antivírusovému pôsobeniu IFN-gama v organizme a súčasne napomáha replikácii EBV alebo transformácii B-buniek aktiváciou ich vnútrobunkového metabolizmu (11). Aj ďalší gamaherpesvirus — konský herpesvirus 2 (konský HV-2) — kóduje proteín s vysokou homológiou s ľudským a myším IL-10, či produktom BCRF1 (12). Úloha tohto vIL-10 pri vírusovej patogenéze u koní sa dosiaľ nesledovala.

Proteín homologický s cicavčiami a vírusovými IL-10 kóduje aj poxvirus orf, ktorý infikuje ovce, kozy aj ľudí a vyvoláva akútne nákazlivé kožné ochorenie (13). Štruktúrna homológia vírusového proteínu naznačuje, že jeho gén sa získal počas evolúcie z ovce. Vírusový IL-10 vyvoláva biologické účinky identické s účinkami ovčieho IL-10.

Vírusové homológy IL-10 sú pravdepodobne účinnými supresormi zápalu. Aký je predpokladaný mechanizmus ich účinkov? Jedným zo spôsobov zníženia zápalovej odpovede je zmena pomeru medzi bunkami TH1 a TH2. Kým bunky TH1 prostredníctvom produkovaných prozápalových cytokínov IL-2 a IFN-gama stimulujú zápalovú (bunkovú) odpoveď, bunky TH2 a nimi produkované cytokíny bunkovú imunitu znižujú a stimulujú humorálnu odpoveď. IL-10 sekretovaný bunkami TH2 potláča zápal, protívírusovú odpoveď a efektorové funkcie buniek TH1. Zníženie syntézy prozápalových cytokínov účinkom vIL-10 by potom

mohlo ochrániť infikované bunky pred zápalovou odpoveďou, cytólýzou NK-bunkami a apoptózou počas prvých štádií vírusovej infekcie (13).

Vírusový interleukín-17 (vIL-17)

IL-17 je cytokín produkovaný aktivovaným T-lymfocytmi CD4⁺, stimuluje fibroblasty k sekrécii IL-6 a IL-8. Herpesvírus saimiri (HVS) je T-lymfotropný gamaherpesvírus navodzujúci asymptomatickú infekciu u opíc mačiakov, no infekcia primátov „Nového sveta“ vedie k fatálnym lymfoproliferatívnym ochoreniam. HVS dokáže transformovať ľudské T-bunky, ktoré si udržiava viaceré funkcie primárne aktivovaných T-lymfocytov. HVS obsahuje gén, ktorý v infikovaných bunkách navodzuje sekréciu proteínu homologického s ľudským IL-17 (14). Vírusový aj cicavčí IL-17 stimuluje sekréciu IL-6, kostimulujú proliferáciu T-lymfocytov a stimuluje transkripčný faktor NF- κ B. Tento virokín je príkladom toho, ako môžu vírusové imunomodulačné proteíny prispieť k odhaleniu dovtedy neznámych komponentov cytokínového systému u hostiteľov — umožnil objavenie bunkového receptora pre IL-17 u človeka (14).

Vírusové chemokíny

Prílev špecializovaných populácií leukocytov do miest vírusovej infekcie a zápalu je prevažne usmerňovaný veľkorodinou chemoatraktantových cytokínov — chemokínov. Chemokíny sa delia podľa počtu a priestorového usporiadania prvých dvoch konzervovaných cysteínových reziduí do dvoch veľkých podrodín CXC (prerušený motív CC) a CC (nepretržitý motív), a najnovšie boli opísané nové dve podrodiny s jediným zástupcom — CX₃C (fraktalkín) a C (lymfotaktín) (15). Ich zadelenie približne koreluje s populáciami terčových buniek, na ktoré pôsobia. CXC chemokíny, ako napr. IL-8, sú vo všeobecnosti aktivátory a chemoatraktanty pre neutrofile. Naproti tomu CC chemokíny (napr. RANTES — regulated activation normal T expressed and secreted) priťahujú a aktivujú monocyty, bazofily, eozinofily a niektoré T-bunky.

Vírus Marekovej choroby (Marek's disease virus — MDV) je onkogénny alfa herpesvírus vyvolávajúci nádorové ochorenia u hydiny. V jeho genóme sa našiel gén s tromi intrónmi, ktorý kóduje proteín štruktúrne homologický s CXC chemokínom IL-8 (16). Vírusový polypeptid obsahuje vysokokonzervovaný motív CXC, ktorý sa zúčastňuje na väzbe s bunkovým receptorom, chýba však sekvencia ELR, konzervovaná vo všetkých molekulách IL-8. Je možné, že vIL-8 sa môže viazať na bunkový receptor, ale nenavodzuje prenos signálu, takže funguje ako antagonista hostiteľovho IL-8. Alternatívou je hypotéza, že vIL-8 usmerňuje prílev kuračích B-buniek do miesta infekcie, čo je kritický krok pre navodenie počiatočnej fázy infekcie s MDV (16).

Mnohé herpetické vírusy obsahujú gény homologické genóm pre CC chemokíny (prehľadne 17). To naznačuje, že ovplyvnenie chemokínovej signalizačnej dráhy môže mať významnú úlohu v patogenéze týchto vírusov. Ľudský herpesvírus 6 (HHV-6) patriaci do podčelade betaherpesvírusov infikuje *in vitro* hlavne T-lymfocyty a navodzuje u človeka akútne a latentné infekcie. Genóm HHV-6 obsahuje gén U83 kódujúci proteín príbuzný CC chemokínom (18). Kým funkčná aminoterminálna oblasť vírusovej molekuly je konzervovaná, jej karboxyterminálna časť je výrazne zmenená. Preto maturovaný proteín preukazuje len miernu ami-

nokyselinovú identitu s ľudskými CC chemokínmi. Virokín sekretovaný z infikovanej bunky je biologicky aktívny, ale jeho bunkový receptor nebol ešte identifikovaný (19). Uvažuje sa o úlohe virokinu pri množení HHV-6 *in vivo* aktiváciou a usmerňovaním buniek do miesta vírusovej infekcie.

Ľudský gamaherpesvírus HHV-8 kóduje až tri elementy štruktúrne podobné ľudským CC chemokínom (20). Dva z nich (vMIP-1A a vMIP-1B) (MIP — macrophage inflammatory protein) vznikli zrejme duplikáciou génu, ktorý sa získal od jedného hostiteľa, kým gén pre tretí vírusový chemokín BCK (beta-chemokine) bol asi získaný nezávisle (prehľadne 17). Členovia CC chemokínovej rodiny MIP/RANTES bránia vstupu HIV-1 do bunky zábranou väzby s chemokínovým receptorom CCR5. Aj vírusový MIP-1A a MIP-1B sú schopné blokovat infekciu makrofágotropným kmeňom HIV cez tento receptor. Syntetický vMIP-1B redukoval aj infekčnosť subtypov HIV, ktoré využívajú pre vstup do bunky receptory CCR3 a CXCR4 (8, 9, 21). Vírusový MIP-1B bol charakterizovaný ako univerzálny inhibítor chemokínov viažúcich sa na receptory CCR1, CCR2, CCR5, CXCR4 ale nie na receptory CXCR1 a CXCR2 (21). Syntetický vMIP-1B však prekvapujúco pri väzbe na bunkový receptor CC3R navodil biologické účinky v ľudských eozinofiloch. Je možné, že vMIP-1B umožňuje nahromadenie buniek, ktoré nesú receptor CC3R (TH2-bunky, eozinofily a bazofily), a tým mení lokálnu imunitnú odpoveď z anti-vírusovej typu TH1 na menej účinnú typu TH2 (prehľadne 17). Funkcia BCK nebola zatiaľ charakterizovaná. Myšací cytomegalovírus (betaherpesvírus) navodzuje v infikovaných bunkách tvorbu a sekréciu vírusového proteínu (MCK-1), ktorého karboxyterminálna časť je homologická s rôznymi cicavčiami CC chemokínmi (22). Predpokladaná úloha MCK-1 (mouse cytomegalovirus K-1) v patogenéze by mohla spočívať v jeho účinku ako chemotaktického agonistu alebo antagonistu, prípadne vo vyvolávaní zmien pri aktivácii alebo diferenciácii buniek, ako sú makrofágy.

Vírus *molluscum contagiosum* je ľudský tumorigénny poxvírus. Spôsobuje asymptomatické kožné nádory u detí a sexuálne aktívnych dospelých, ako aj ochorenia asociované s AIDS. Vírus kóduje proteín štruktúrne patriaci do rodiny CC chemokínov a vykazujúci sekvenčnú homológiu s ľudským MIP-1B (23). Tomuto virokinu chýba aminoterminálny segment, ktorý je pri chemokínoch potrebný pre navodenie biologickej aktivity. Preto sa predpokladá, že funguje ako chemokínový antagonista a mohol by inhibovať zápal. Týmto sa vysvetľuje chýbajúca alebo oneskorená zápalová odpoveď pri kožných léziách vyvolaných týmto vírusom.

Aký je predpokladaný biologický význam vírusových chemokínov? Usudzuje sa, že by mohli do miesta infekcie privádzať „čerstvé“ leukocyty pre následnú infekciu vírusom a napomáhať jeho rozšíreniu v organizme. Uvažuje sa aj o možnosti, že vírusové chemokíny sekretované z infikovaných buniek presmerujú lokálnu imunitnú odpoveď od rastúcej antivírusovej typu TH1, tým že hromadia bunky, ktoré preferujú menej účinnú odpoveď typu TH2, a teda napomáhajú proliferácii vírusov. Vírusové chemokíny pôsobiace ako antagonisty chemokínových receptorov môžu brániť špecifickému prísunu niektorých populácií leukocytov (napr. antivírusových NK-buniek) do miest infekcie (prehľadne 17).

Vírusové rastové faktory

Rastové faktory sú cytokíny, ktoré po väzbe na bunkový receptor spúšťajú signalizačnú kaskádu zahrňujúcu fosforyláciu ty-

rozínov a aktiváciu systému sekundárnych messengerov. Najčastejšou biologickou odpoveďou terčovej bunky je proliferácia. Bunky infikované vírusom vakcínie vylučujú glykoproteín (VGF — vaccinia virus growth factor), ktorý je štruktúrne príbuzný epidermálnemu rastovému faktoru (EGF) a transformujúcemu rastovému faktoru (TGF) (24). VGF sa viaže na bunkový receptor pre EGF, indukuje jeho autofosforyláciu a stimuluje mitózu (25,26). Vírusové rastové faktory štruktúrne príbuzné s rodinou EGF sa našli aj pri ďalších poxvíroch (vírus varioly, vírus myxomatózy, vírus fibrómu králikov) (prehľadne 27, 28). Rastový faktor vírusu myxomatózy, ktorý je homologický s VGF, má aktivity podobné účinkom EGF a transformujúcemu rastovému faktoru (TGF)-alfa. Inaktivácia génov pre tieto virokíny pri leporipoxvíroch (vírus myxomatózy, vírus fibrómu králikov) redukovala virulenciu mutantných vírusov u králikov a zabránila hyperplázii charakteristickej pre patológiu poxvírusov (prehľadne 28).

Ďalší poxvírus orf (parapoxvírus) kóduje proteíny príbuzné s cicavčiami vaskulárnymi endotelovými rastovými faktormi (VEGF) (29). VEGF má dôležitú úlohu pri angiogenéze a jeho vírusový analóg má v podmienkach *in vitro* mitogénne účinky, ktorý sa zrejme uplatňuje aj v podmienkach *in vivo*. Poxvírusy kódujúce homológy VEGF totiž spôsobujú v infikovanom hostiteľovi (ktorým môže byť aj človek) pustulárne kožné lézie, ktoré sa prejavujú vaskulárnou endotelovou proliferáciou (29).

Pri všetkých troch podčeladiach herpesvírusov (alfa, beta, gama) sa dokázala schopnosť navodiť v infikovaných bunkách tvorbu malých sekretovaných molekúl, ktoré majú podobné biologické účinky ako rastové faktory (30—32). Tieto vírusové produkty však dosiaľ neboli dostatočne charakterizované na molekulovej úrovni. RR₁ (subjednotka ribonukleotidreduktázy HSV2 má aktivitu fosfokinázy).

Existuje viacero hypotéz vysvetľujúcich význam vírusových rastových faktorov pre množenie vírusov v tkanivách hostiteľských stavovcov. Funkcia týchto virokínov by mohla spočívať v stimulácii metabolickej aktivity a proliferácie neinfikovaných buniek, čo by umožnilo účinnejšie množenie vírusu, a tým prispelo k jeho patogénnosti (28).

Vírusový komplementový kontrolný proteín

Komplementový systém je jeden zo základných výkonných systémov vrodenej humorálnej imunity. Pri niektorých vírusoch sa našli proteíny, ktoré sú homologické s rodinou cicavčích proteínov regulujúcich aktiváciu komplementu. Proteín kontrolujúci komplement kódovaný vírusom vakcínie (VCP — vaccinia virus control protein) bol prvým solubilným vírusovým proteínom s dokázanou imunomodulačnou funkciou a viedol k vzniku termínu virokín (3). Štruktúrne je VCP najviac podobný ľudskému proteínu viažucim komplementovú zložku C4b a má najvyššiu funkčnú príbuznosť s ľudským komplementovým receptorom CR1 (3, 33). Gén kódujúci proteín homologický s VCP sa zistil aj pri ďalšom ortopoxvíruse — víruse varioly (34). Podobný virokín označený IMP (inflammation modulatory protein) kóduje aj príbuzný poxvírus kráľ. IMP má dôležitú úlohu pri modulácii komplementom aktivovanej zápalovej odpovede hostiteľa (35). Vírusové proteíny kontrolujúce komplement boli v porovnaní s pôvodnými bunkovými proteínmi výrazne modifikované a skrátené tak, aby si udržali funkčne najvýznamnejšie úseky proteínov. Napr. proteín viažuci C4b je veľká molekula pozostávajúca z niekoľkých reaktív-

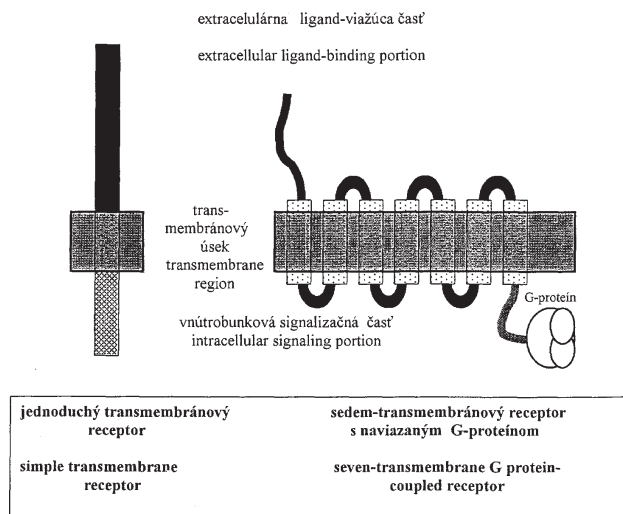


Fig. 2. Comparison of the two structural types of cytokine receptors. Obr. 2. Porovnanie dvoch štruktúrnych typov cytokínových receptorov.

ných podjednotiek, ale nie je taká účinná ako IMP (35). Sekretovaný glykoproteín príbuzný C4b-viažucemu proteínu sa dokázal aj pri herpetických vírusoch (herpesvírus saimiri) (36). Vírusové proteíny kontrolujúce komplement pôsobia ako solubilné inhibitory komplementovej kaskády. VCP aj IMP môžu blokovať klasickú aj alternatívnu cestu aktivácie komplementu prostredníctvom väzby na tretí (C3b) a štvrtý (C4b) komponent tohto systému. Takáto interakcia znižuje tvorbu chemotaktických faktorov C3a, C5a, a tým tlmí prísun imunitných buniek do miesta infekcie (33). VCP zvyšuje aj virulenciu vírusu *in vivo* tým, že bráni komplementom podnietenou od protilátky závislej neutralizácii vírusu (38).

Virokíny napodobňujúce proteín viažuci C4b nemajú žiadnu štruktúrne homológiu s cytokínmi. Z hľadiska mechanizmu ich inhibičnej funkcie majú tieto vírusové produkty bližšie k viroceptorom ako k virokínom.

Viroceptory

Mnohé vírusy indukujú v dôsledku infekcie tvorbu protivírusových a prozápalových cytokínov, ako sú interferóny (IFN) typu I a II, IL-1, TNF a chemokíny. Cytokíny navodzujú svoje účinky po interakcii so špecifickými receptormi na povrchu terčových buniek. Mnohé membránové cytokínové receptory, tvorené jednoduchým transmembránovým polypeptidom, sa často vyskytujú v sekretovanej forme. Takéto solubilné receptory sú tvorené len extracelulárnou ligand viažucou doménou, chýba im však transmembránová oblasť a cytoplazmatická signálna doména (obr. 2). Viroceptory sú homológy cytokínových receptorov, ktoré sú sekretované z buniek infikovaných vírusmi. Pôsobia ako inhibitory cytokínov tým, že viažu cytokíny a bránia ich väzbe s bunkovými receptormi. Na rozdiel od virokínov sa viroceptory vyznačujú nižšou (prípadne žiadnou) sekvenčnou homológiou so svojimi bunkovými homológmi. Poxvírusy sú jedinou vírusovou čeladou produkujúcou sekretované verzie homológov alebo analógov cytokínových receptorov (prehľadne 39). V súčasnosti však po-

Tab. 2. Viroceptors encoded by herpesviruses and poxviruses.

VIROCEPTORS				
Cellular receptor	Viral homolog	Virus	Reference	
<i>soluble viroceptors</i>				
IFN type I-R2	protein B18R	vaccinia virus	<i>poxvirus</i>	42
IFN type II-R1	protein B8R	vaccinia virus	<i>poxvirus</i>	46
	protein B8R	variola virus	<i>poxvirus</i>	34
	M-T7	myxomavirus	<i>poxvirus</i>	45
	C6L product	swine poxvirus	<i>poxvirus</i>	64
IL-1 β -RII	protein B15R	vaccinia virus	<i>poxvirus</i>	40
TNF-RII	G4R/G2R product	variola virus	<i>poxvirus</i>	34,41
	M-T2	myxomavirus	<i>poxvirus</i>	4
	S-T2	Shope fibroma virus	<i>poxvirus</i>	48
	CrmB	cowpoxvirus	<i>poxvirus</i>	49
	CrmC	cowpoxvirus	<i>poxvirus</i>	50
<i>receptor-analogs without structural homology with cellular receptors</i>				
chemokine CCR	vCKBP	vaccinia virus	<i>poxvirus</i>	52
chemokine CC/CXCR	T1/35kDa	variola virus	<i>poxvirus</i>	51
		Shope fibroma virus	<i>poxvirus</i>	51
		rabbitpoxvirus	<i>poxvirus</i>	51
		myxomavirus	<i>poxvirus</i>	51
CSF-1R	BARF1	EBV	<i>γ-herpesvirus</i>	66
<i>membrane-bound viroceptors</i>				
chemokine CXCR1/2	ORF Q2/3L product	capripoxvirus	<i>poxvirus</i>	65
chemokine CXCR2	ORF K2R product	swinepoxvirus	<i>poxvirus</i>	64
	ORF 74 product	HHV-8	<i>γ-herpesvirus</i>	59
	ECR F3	HVS	<i>γ-herpesvirus</i>	36
	ORF 74-like product	MHV-68	<i>γ-herpesvirus</i>	62
chemokine CCR1	ORF 74-like product	equine HV-2	<i>γ-herpesvirus</i>	63
	ORF U27 product	HCMV	<i>β-herpesvirus</i>	53
	ORF U28 product	HCMV	<i>β-herpesvirus</i>	53
	ORF UL33 product	HCMV	<i>β-herpesvirus</i>	54
	ORF M33 product	murine CMV	<i>β-herpesvirus</i>	56
	ORF R33 product	rat CMV	<i>β-herpesvirus</i>	57
	ORF U12 product	HHV-6	<i>β-herpesvirus</i>	18
	ORF U12-like product	HHV-7	<i>β-herpesvirus</i>	73
chemokine CCR3	ORF E1 product	equineHV-2	<i>γ-herpesvirus</i>	58

CMV cytomegalovirus, CSF-1R receptor for colony-stimulating factor 1, EBV Epstein-Barr virus, HCMV human cytomegalovirus, HHV-6 human herpesvirus 6, HHV-7 human herpesvirus 7, HHV-8 human herpesvirus 8, HVS herpesvirus saimiri, MHV-68 murine herpesvirus 68

Tab. 2. Viroceptory kódované herpetickými vírusmi a poxvírusmi.

VIROCEPTORY				
Bunkový receptor	Vírusový homolog	Virus	Referencia	
<i>solubilné viroceptory</i>				
IFN typ I-R2	protein B18R	vírus vakcinie	<i>poxvirus</i>	42
IFN typ II-R1	protein B8R	vírus vakcinie	<i>poxvirus</i>	46
	protein B8R	vírus varioly	<i>poxvirus</i>	34
	M-T7	vírus myxomatózy	<i>poxvirus</i>	45
	produkt C6L	poxvirus prasiat	<i>poxvirus</i>	64
IL-1 β -RII	protein B15R	vírus vakcinie	<i>poxvirus</i>	40
TNF-RII	produkt G4R/G2R	vírus varioly	<i>poxvirus</i>	34,41
	M-T2	vírus myxomatózy	<i>poxvirus</i>	4
	S-T2	vírus fibrómu králikov	<i>poxvirus</i>	48
	CrmB	poxvirus kráv	<i>poxvirus</i>	49
	CrmC	poxvirus kráv	<i>poxvirus</i>	50
<i>analógy receptorov bez štruktúrnej homológie s bunkovým receptorom</i>				
chemokínový CCR	vCKBP	vírus vakcinie	<i>poxvirus</i>	52
chemokínový CC/CXCR	T1/35kDa	vírus varioly	<i>poxvirus</i>	51
		vírus fibrómu králikov	<i>poxvirus</i>	51
		poxvirus králikov	<i>poxvirus</i>	51
		vírus myxomatózy	<i>poxvirus</i>	51
CSF-1R	BARF1	EBV	<i>γ-herpesvirus</i>	66
<i>membránové viroceptory</i>				
chemokínový CXCR1/2	produkt ORF Q2/3L	kapripoxvirus	<i>poxvirus</i>	65
chemokínový CXCR2	produkt ORF K2R	poxvirus prasiat	<i>poxvirus</i>	64
	produkt ORF 74	HHV-8	<i>γ-herpesvirus</i>	59
	ECR F3	HVS	<i>γ-herpesvirus</i>	36
	podobný ORF 74	MHV-68	<i>γ-herpesvirus</i>	62
chemokínový CCR1	podobný ORF 74	konský HV-2	<i>γ-herpesvirus</i>	63
	produkt ORF U28	HCMV	<i>β-herpesvirus</i>	53
	produkt ORF U27	HCMV	<i>β-herpesvirus</i>	53
	produkt ORF UL33	HCMV	<i>β-herpesvirus</i>	54
	produkt ORF M33	myšaci CMV	<i>β-herpesvirus</i>	56
	produkt ORF R33	krysi CMV	<i>β-herpesvirus</i>	57
	produkt ORF U12	HHV-6	<i>β-herpesvirus</i>	18
	podobný ORF U12	HHV-7	<i>β-herpesvirus</i>	73
chemokínový CCR3	produkt ORF E1	konský HV-2	<i>γ-herpesvirus</i>	58

CMV cytomegalovirus, CSF-1R receptor pre faktor stimulujúci kolónie, EBV vírus Epstein a Barrovej, HCMV ľudský cytomegalovírus, HHV-6 ľudský herpesvírus 6, HHV-7 ľudský herpesvírus 7, HHV-8 ľudský herpesvírus 8, HVS herpesvírus saimiri, MHV-68 myšaci herpetický vírus 68

známe aj vírusy (herpesvírusy) kódujúce homológy receptorov pre chemokíny, ktoré sú integrované v membráne infikovaných buniek. Viroceptory tohto typu sú schopné po naviazaní ligandu navodiť v infikovanej bunke biologické aktivity charakteristické pre chemokíny (prehľadne 17). V súčasnosti známe viroceptory sú sumarizované v tabuľke 2.

Vírusový receptor pre interleukín-1 (IL-1)

IL-1 je kľúčový zápalový cytokín, ktorý sa tvorí ako odpoveď na infekciu, či poranenie tkaniva a zúčastňuje sa na regulácii zápalovej a imunitnej odpovede u postihnutého hostiteľa. IL-1 existuje v dvoch štruktúrnych formách (alfa, beta), ktoré navodzujú podobné biologické účinky sprostredkované interakciou s bunkovými receptormi. Sú známe dve triedy receptorov pre IL-1 (IL-1R), ktoré viažu obe formy cytokínu s podobnou afinitou. Kým IL-1R typu I sa nachádza na T-bunkách a fibroblastoch, IL-1R typu II je prítomný na B-bunkách a makrofágoch.

Vírus vakcinie (ortopoxvírus) indukuje v infikovaných bunkách tvorbu a sekréciu glykoproteínu, ktorý má vlastnosti solubilného IL-1R homológu s receptorom typu II. Analogické viroceptory sa našli aj pri iných ortopoxvíruchoch (poxvirus kráv, poxvirus králikov). Kým bunkový receptor je schopný viazať obe

formy IL-1, vírusový homolog špecificky viaže iba formu IL-1 β (40). Táto skutočnosť naznačuje, že forma IL-1 β má významnejšiu úlohu pri reakcii hostiteľa na infekciu poxvírusmi. IL-1 β je predominantnou formou sekretovanou ľudskými monocytmi a uvoľnenie adenokortikotropných hormónov — jedno z neuroendokrinných pôsobení IL-1 — je indukované výlučne s IL-1 β . Podobne je IL-1 β účinnejší pri vyvolávaní horúčky ako IL-1alfa. Delícia génu kódujúceho viroceptory pre IL-1 β vo víruse vakcinie sa prejavila zvýšenou patogenitou alebo závažnosťou infekcie u takto infikovaných myší (40, 41). Vírusové receptory pre IL-1 β , okrem obrany vírusu pred imunitnými mechanizmami, pravdepodobne ochraňujú aj hostiteľa pred škodlivým účinkom vlastného IL-1 β , ktorého hladina sa zvýšila po infekcii (41).

Vírusový receptor pre IFN typu I

IFN typu I (alfa/beta/omega) sú indukované v bunkách cicavcov takmer každým typom vírusu. Tieto cytokíny sa vyznačujú výrazným antivírusovým, antiproliferačným a imunomodulačným účinkom. IFN-alfa je jeden z prvých cytokínov tvorených po vírusovej infekcii, ktorý tiež zvyšuje cytotoxicitu NK-buniek a lýzu buniek infikovaných vírusom. Pretože interferóny sú dôležité pri obrane proti vírusovým infekciám, inhibícia ich účinku by mohla

umožniť vírusom infikovaným bunkám vyhnúť sa deštrukcii imunitným systémom hostiteľa.

Poxvírusy (napr. vírus vakcínie, vírus varioly, poxvirus kráv) kódujú proteín, ktorý v infikovaných bunkách indukuje expresiu sekretorického glykoproteínu schopného viazať a inaktivovať IFN typu I. Tento viroceptor bol detailne opísaný pri víruse vakcínie, kde je kódovaný génom B18R (42). Hoci sa dokázala nízka homológia medzi proteínom B18R a podjednotkou ľudského receptora (R2) pre IFN typu I (43), sekvenčná analýza B18R naznačuje jeho evolučnú príbuznosť s receptormi pre IL-1 a IL-6 (44). B18R má vyššiu afinitu pre ľudský IFN-alfa a IFN-beta, ako má príslušný membránový receptor. Väčšina bunkových receptorov pre IFN typu I je druhovo špecifických. Preto prekvapuje, že proteín B18R viaže IFN typu I rôznych živočíšnych druhov (ľudský, kráľíci, myši, hovädný) s relatívne vysokou afinitou (41, 42). Súvisí to zrejme s odlišným mechanizmom interakcie medzi ligandom a viroceptorom, respektíve medzi ligandom a bunkovým receptorom. Delícia génu pre B18R viedla k miernej atenuácii mutantného vírusu pri intranázálnej infekcii myši (42).

Vírusový receptor pre IFN typu II

Interferón-gama (typ II) je ďalším kľúčovým regulačným cytokínom v hostiteľskej odpovedi voči vírusovým infekciám. Ako hlavný faktor aktivujúci makrofágy má IFN-gama veľkú úlohu v zápalovom procese a usmerňuje vývoj bunkovej imunitnej odpovede voči infekcii. Okrem toho má tento cytokín veľký význam pri potláčaní poxvirusových infekcií. Kráľíacie bunky infikované vírusom myxomatózy (poxvirus) produkovali vírusový proteín T7 s nízkou, ale signifikantnou homológiou s receptorovou podjednotkou R1 pre IFN-gama typu II (45). Tento viroceptor pri väzbe IFN-gama vykazuje druhovú špecifickosť. Homologické viroceptory sa našli aj pri ďalších poxvirusoch, napr. vírus fibrómu králikov, vírus vakcínie, vírus varioly, poxvirus kráv, poxvirus prasiat (prehľadne 28, 41). Na rozdiel od bunkového receptora pre IFN-gama ktorý je vysoko druhovo špecifický, ale aj myxomavírusového proteínu T7, viroceptory kódované ortopoxvirusmi (napr. vírus vakcínie, poxvirus kráv) sa vyznačujú neobvykle širokou druhovou špecifickosťou (neutralizujú biologickú aktivitu ľudského, hovädneho a potkanieho IFN-gama, ale nie myšieho IFN-gama) (46). Rekombinantný viroceptor pre IFN-gama vírusu varioly (striktne ľudský patogén) sa vyznačoval relatívne vysokou neutralizačnou aktivitou voči ľudskému IFN-gama, ale nezistili sa rozdiely v aktivite viroceptorov derivovaných z vysoko virulentných a nízkovirulentných kmeňov varioly (47). Vplyv delície génu pre vírusový receptor pre IFN-gama na virulenciu nie je známy.

Vírusový receptor pre faktory nekrotizujúce nádor (TNF)

TNF-alfa a beta sú príbuzné cytokíny a významné mediátory zápalu, so silným antivírusovým účinkom. Spolu s IFN sú kľúčovými činiteľmi pri sprostredkovaní antivírusovej bunkovej odpovede. Prvé viroceptory pre TNF sa dokázali pri poxvirusoch z rodu leporipoxvirus (vírus myxomatózy, vírus fibrómu králikov) (4, 48). Bunky infikované týmito vírusmi sekretovali vírusový proteín, ktorý má signifikantnú sekvenčnú príbuznosť s receptorom pre TNF typu betaII (TNF-R II). Viroceptor vírusu fibrómu králikov (tumorigénny vírus králikov) viaže TNF-alfa, ako aj TNF-beta a inhibuje bunkovú cytotoxicitu vyvolanú *in vitro* s oboma formami TNF. Delícia príslušného génu pri víruse myxomatózy značne

redukovala virulenciu tohto vírusu u králikov, čo dokazuje úlohu viroceptora v modulácii odpovede hostiteľa na infekciu (prehľadne 28). Pri poxvíruse kráv sa našiel gén, ktorý v infikovaných bunkách riadi tvorbu a sekréciu glykoproteínu CrmB, štruktúrne príbuzného s ligand viažucou doménou receptora pre TNF typu II (49). Viroceptor je schopný viazať obe formy TNF (alfa, beta). Gény s vysokou homológiou s crmB sa zistili aj pri víruse varioly (34, 41), čo naznačuje, že vlastnosti variolového receptora pre TNF budú podobné ako pri proteíne CrmB. Poxvirus kráv kóduje aj ďalší solubilný homológ TNF-R II, označovaný CrmC, schopný viazať a neutralizovať TNF-alfa, ale nie TNF-beta (50). Je zaujímavé, že CrmB a CrmC sú kódované tým istým vírusom, pričom CrmB viaže obe formy TNF. Je možné, že CrmC stratil pôvodnú schopnosť viazať TNF-β, pretože to neposkytovalo vírusu selekčnú výhodu. Poxvirusové receptory pre TNF sa vykazujú druhovú preferenčnosť až špecifickosť.

Vírusové receptory pre chemokíny

Chemokíny usmerňujú pohyb a funkcie leukocytov, a preto majú kľúčovú úlohu pri zápale a obrane hostiteľa voči patogénom. Vírusy vyvinuli aj „zbrane“ určené na oslabenie účinku týchto prozápalových mediátorov. Chemokíny navodzujú svoje účinky prostredníctvom bunkových receptorov, ktoré štruktúrne patria do rodiny 7-transmembránových (prejdú 7-krát cez bunkovú membránu) receptorov s naviazanými heterotrimerickými G-proteínmi (G protein coupled receptor-GCR) (obr. 2). Chemokínové receptory sú vo všeobecnosti podtriedovo špecifické. Poznáme päť CXC chemokínových receptorov (CXCR1-CXCR5), osem CC chemokínových receptorov (CCR1-CCR8) a po jednom chemokínovom receptore pre CX3C a C chemokíny. Na rozdiel od iných viroceptorov sú vírusové chemokínové receptory unikátne v tom, že vytvárajú dve funkčne protikladné skupiny. Poxvírusy kódujú solubilné viroceptory, ktoré inaktivujú chemokín zábranou jeho väzby na bunkový receptor, ale nemajú žiadnu homológiu so známymi bunkovými chemokínovými receptormi. Naproti tomu herpetické vírusy kódujú homológy bunkových chemokínových receptorov, ktoré nie sú sekretované z infikovanej bunky. Herpetické chemokínové receptory sú integrované do bunkovej membrány a po interakcii s príslušným ligandom (chemokínom) navodzujú v bunke príslušné biologické aktivity. Protikladný spôsob využitia vírusových chemokínových receptorov zrejme odráža rozdiely vo význame hostiteľových chemokínov pre životný cyklus poxvirusov a herpetických vírusov.

Viacere poxvírusy kódujú sekretované proteíny schopné viazať a neutralizovať chemokíny. Napriek tomu, že tieto vírusové proteíny majú vzájomnú homológiu, nemajú príbuzenský vzťah k bunkovým chemokínovým receptorom (51, 52). Ako si to možno vysvetliť? Pri jednoduchých transmembránových cytokínových receptoroch vírusom „stačí“ na inaktiváciu ligandov napodobniť extracelulárnu doménu receptora. Sedem-transmembránová štruktúra chemokínových receptorov veľmi komplikuje prípravu solubilných variantov. Preto poxvirusovým receptorom pre chemokíny chýba akákoľvek štruktúrna homológia s bunkovými chemokínovými receptormi.

Proteín vírusu myxomatózy T1 a 35 kDa proteín poxvirusu králikov sú schopné reagovať s CC (RANTES) chemokínomi, ako aj s CXC (IL-8) chemokínomi. Takáto univerzálna väzbová schopnosť je prekvapujúca, pretože bunkové chemokínové receptory

špecificky rozpoznávajú buď CC alebo CXC chemokíny. Kompetičné pokusy však ukázali, že i keď RANTES a IL-8 špecificky interagujú s identickým miestom na poxvírusovom proteíne, RANTES sa viaže s podstatne vyššou afinitou (51). Detailná analýza príbuzného proteínu vCKBP (viral chemokine binding protein) kódovaného vírusom vakcínie zistila, že vCKBP viaže s vysokými afinitami ľudské CC chemokíny (RANTES, MIP-1alfa, eotaxín, MCP-1, I309), ale nie CXC alebo C chemokíny (52). Okrem ľudských viaže vCKBP aj myšie a potkanie CC chemokíny. Expressia vCKBP poxvírusmi poukazuje na možný význam CC chemokínov pri antivírusovej obrane, delécia príslušného génu pri poxvírusu králikov významnejšie však neovplyvňovala priebeh infekcie u myší, či králikov (52).

Pri herpetických vírusoch bolo identifikovaných viacero homologov chemokínových receptorov, ktoré sú zabudované v bunkovej membráne a sú schopné signalizácie po naviazaní ligandu (prehľadne 17). Ľudský cytomegalovírus (HCMV, betaherpesvírus) obsahuje v genóme tri gény (US27, US28, UL33) kódujúce proteíny homologické s CC chemokínovými receptorami (53, 54). Produkt génu US28 je homologický s ľudským chemokínovým receptorom CCR1. Tento viroceptor je schopný podobne ako CCR1 viazať (ale s vyššou afinitou) viaceré ľudské CC chemokíny (RANTES, MCP-1, MIP-1A), nerozpoznáva však CXC chemokíny (prehľadne 17). HCMV obsahuje aj ORF US27, ktorý zrejme vznikol duplikáciou US28, ale neskôr sa štruktúrne divergoval (len 15 % aminokyselinová zhoda s ľudským CCR1). Funkcia tohto génového produktu nie je známa.

Aktivita chemokínového receptora determinovaného genóm UL33 nebola zatiaľ experimentálne overená. Homológ tohto génu, nazvaný U12, sa dokázal aj pri ďalších dvoch vzájomne blízkych betaherpesvírusoch — pri ľudskom herpetickom víruse 6 (HHV-6) a ľudskom herpetickom víruse 7 (HHV-7) (prehľadne 17). Pri HHV-6 sa dokázalo, že U12 kóduje funkčný receptor schopný viazať viaceré ľudské CC chemokíny, ale nie CXC chemokíny, pričom najvyššiu afinitu má pre RANTES (55). Je možné, že prostredníctvom tohto receptora je vírus schopný regulovať bunkové procesy napomáhajúce vírusovej replikácii alebo inhibovať apoptotickú odpoveď, a tým umožňuje navodenie latentnej infekcie. Myši a potkanie CMV obsahujú gén M33, resp. R33, ktorý v infikovaných bunkách vedie k expresii proteínu podobnému produktu génu UL33 u HCMV. V podmienkach *in vitro* však prerušenie génu nemalo vplyv na infekčnosť vírusu. U myši aj potkanov však infikovanie takýmto mutantom bránilo množeniu vírusu v slinných žľazách, čo naznačuje potenciálnu úlohu tohto receptora v tropizme vírusu (56, 57). Gény UL33, M33, U12 obsahujú intrón.

Aj konský HV-2 obsahuje zdvojený gén ORF E1 homologický s US28, ktorý kóduje proteín príbuzný s ľudskými receptormi pre CC chemokíny (najviac s CCR3). Membránový viroceptor je funkčný a špecificky viaže chemokín eotaxín (selektívny ligand pre CCR3) (58). Eotaxín má významnú úlohu pri usmerňovaní eozinofilov, bazofilov a TH2 lymfocytov do miest alergickej reakcie a pri parazitických infekciách.

HHV-8 je relatívne široko rozšírený v populácii. Tento vírus podobne ako EBV a HVS infikuje lymfocyty a je asociovaný s transformáciou a immortalizáciou buniek. ORF 74 vírusu HHV-8 kóduje proteín s najvyššou príbuznosťou s ľudskými CXC chemokínovými receptormi CXCR1 a CXCR2 (59). Okrem ľudského IL-8 zrejme viaže aj mnoho iných CXC chemokínov, ale s ní-

kou afinitou zrejme viaže aj CC chemokín RANTES (60). Genóm HVS kóduje proteín ECRF3, ktorý je štruktúrne podobný s produktom génu ORF74 a má značnú homológiu s aminoterminálnou oblasťou CXCR2 (36, 61). Viroceptor ECRF3 zabudovaný v bunkovej membráne má schopnosť navodiť funkčnú odpoveď po naviazaní ľudských CXC chemokínov (IL-8, GRO, NAP-2), ale reaguje len minimálne, ak vôbec na ľudské CC chemokíny (61). Homológy génu ORF74 majú aj myši gamaherpesvírus MHV-68 a konský HV-2 (62, 63). Funkčné vlastnosti príslušných génových produktov však neboli charakterizované. Je zaujímavé, že homológy génov pre membránové CXC chemokínové receptory sa zistili aj pri dvoch poxvírusoch (poxvírus prasiat a kapripoxvírus), ale funkčná schopnosť vírusových proteínov z hľadiska väzby chemokínov alebo signalizácie sa neoverovala (64, 65).

Hoci príslušné proteíny US28, U12, ECRF3 sú chemokínové receptory schopné signalizácie po väzbe s mnohými CC a CXC chemokínmi, ich úloha vo vírusovej patogenéze ostáva nejasná. Schopnosť herpetických vírusov kódovať funkčné chemokínové receptory naznačuje, že chemokíny majú kľúčovú úlohu v hostiteľskej imunitnej odpovedi na tieto vírusové patogény. Vírusové chemokínové receptory exprimované na povrchu infikovaných buniek môžu ovplyvňovať smerovanie týchto buniek k miestam bohatým na potenciálne hostiteľské bunky, kde sú potom infikované progenickým vírusom. Alternatívny názor predpokladá, že membránové chemokínové viroceptory môžu odstrániť z lokálneho mikroprostredia špecifické chemokíny. Signalizácia prostredníctvom vírusových chemokínových receptorov môže meniť vlastnosti infikovaných buniek, prípadne aj navodzovať T-bunkovú anergiu (prehľadne 17).

Vírusový receptor pre rastový faktor

EBV kóduje glykoproteín BARF1, ktorý je sekretovaný infikovanými bunkami a rozpoznáva faktor stimulujúci kolónie (CSF-1). Tento viroceptor je biologicky aktívny, viaže a neutralizuje proliferačný účinok ľudského (ale nie myšieho) CSF-1 (66). Je pravdepodobné, že primárna úloha proteínu BARF1 počas infekcie s EBV je pôsobiť ako antagonista CSF-1, a tak modulovať imunitnú odpoveď hostiteľa. CSF-1 je cytokín tradične považovaný za makrofágový rastový a diferenciacny faktor. Ľudský CSF-1 sa vyskytuje v troch formách alfa, beta, gama vzniknutých rozdielnym zostrihom z jednej mRNA. BARF1 viaže všetky tri formy ľudského CSF-1, ale už nie príbuzné rastové faktory. Proteín BARF1 sa zaraďuje do skupiny viroceptorov, ktoré majú síce len malú aminokyselinovú podobnosť s bunkovými protikladmi, ale účinkujú rovnako efektívne. Jeho sekvenčná homológia s bunkovým receptorom pre CSF-1 sa týka len krátkeho úseku 13 rezíduí, ktoré sa ani nezúčastňujú na interakcii s CSF-1 (66). Tento konzervovaný blok aminokyselín však naznačuje, že gén pre BARF1 bol pôvodne bunkovým génom hostiteľa. BARF1 nie je potrebný pre udržanie transformácie s EBV (67). EBV kóduje aj vIL-10, ktorý má tiež výrazné imunosupresívne účinky na monocyty a makrofágy, inhibuje ich schopnosť produkovať cytokíny a pôsobiť ako pomocné bunky pre T-lymfocyty a NK-bunky. Kódovanie dvoch vírusových proteínov, ktoré sa zúčastňujú na inhibícii funkcií monocytov a makrofágov, len podčiarkuje významnú úlohu týchto buniek pri kontrole infekcie EBV (66).

Ovplyvnenie interakcie medzi vírusom a hostiteľom

Vírusy používajú virokíny a viroceptory na dosiahnutie troch základných cieľov: lokálne oslabenie imunity hostiteľa voči vírusu, uľahčenie rozšírenia vírusu v organizme a ochrana hostiteľa pred škodlivým vedľajším účinkom zápalovej reakcie na infekciu.

Hlavnú úlohu pri obrane organizmu voči bunkám infikovaným vírusmi majú mechanizmy bunkovej imunity. Pri jej oslabovaní využívajú niektoré vírusy homológy cytokínov potláčajúce tento typ imunity. Napríklad pri gamaherpesvírsoch účinky vIL-10 poukazujú na jeho pomoc pri dlhodobom prežívaní vírusu bránením tvorby IFN-gama, obrane infikovaných buniek pred zápalom, cytolýzou NK-bunkami a apoptózou počas prvých štádií infekcie (14). Vírusový IL-10 podporuje aj rast a aktiváciu hostiteľských B-buniek, ktoré nemusia len vytvárať lepšie prostredie pre množenie vírusu, ale môžu aj brániť hostiteľa dopĺňaním IL-10 potrebného pre neinfikované B-bunky (prehľadne 2, 7).

Na utlmenie účinnosti hostiteľskej imunitnej odpovede na akútnu vírusovú infekciu sa využívajú najmä solubilné viroceptory, ktoré neutralizujú cytokíny regulujúce zápalovú odpoveď (IL-1, IFN-gama, chemokíny), indukujúce antivírusový stav v bunkách (IFN, TNF) alebo zabíjajúce vírusom infikovanú bunku (TNF). Väčšina infikujúcich organizmov uprednostňuje lokálne ovplyvňovanie zápalových mediátorov, ale vyhýba sa celkovej imunosupresii hostiteľského organizmu.

Pre uľahčenie rozšírenia vírusu v hostiteľovi majú zrejme význam také virokíny, ktoré by mohli usmerňovať prísun čerstvých neinfikovaných buniek k miestu infekcie (homológy chemokínov) a podporovali by aj metabolizmus a proliferáciu infikovaných buniek (vIL6, vírusové rastové faktory). Na mobilizácii bunkového metabolizmu infikovaných buniek urýchľujúceho množenie vírusu by sa mohli zúčastňovať aj vírusové membránové chemokínové receptory.

Viroceptory inhibujúce prozápalové cytokíny ako IL-1, IFN-gama a chemokíny sa zrejme uplatňujú aj pri obrane hostiteľa pred škodlivým vedľajším účinkom zápalových procesov na vlastný organizmus.

Klinický význam virokínov a viroceptorov

Aké by mohli byť priame klinické dôsledky zvýšenej tvorby vysokoúčinných virokínov a viroceptorov u infikovaných pacientov? Hoci zatiaľ nie sú k dispozícii údaje podporujúce úlohu týchto imunomodulátorov pri vzniku ľudských ochorení, poznatky získané na živočíšnych modeloch poukazujú na reálnu možnosť takejto situácie aj u človeka. Závažné dôsledky by sa mohli prejavovať najmä u ľudí súčasne infikovaných rôznymi vírusmi aktívne oslabujúcimi imunitný systém hostiteľa, keď sumárny imunosuprimujúci efekt môže navodiť reaktiváciu inak latentných vírusov (prehľadne 1). Napríklad reaktivácia herpesvírusov (HHV-1, HHV-2, HHV-6, HCMV) u pacientov s AIDS, je prejavom prirodzene sa vyskytujúcej súčasnej infekcie dvoma nepříbuznými vírusmi (herpesvírus a retrovírus HIV). Účinok vírusových imunomodulátorov sa môže prejavovať aj u pacientov, u ktorých bola terapeuticky navodená imunosupresia. Priemerný výskyt reaktivácie HCMV u príjemcov renálnych alograftov je 85 % a u príjemcov kostnej drene je táto incidencia okolo 60 %. Patológia spojená s reaktiváciou HCMV v tejto populácii zahŕňa horúčku, poruchy pečene, vaskulitídu a lymfocytózu, čo robí z tohto patogénu významný problém pri trans-

plantáciách. Podobne vírus HHV-6 s vysokou séroprevalenciou je stále častejšie identifikovaný ako príčina hepatitíd, encefalitíd, pneumónií u príjemcov alograftov (prehľadne 1).

Membránové CC chemokínové viroceptory (kódované beta-herpesvírsmi) môžu slúžiť ako koreceptor s CD4 pri infekcii buniek s vírusom HIV (68). Súčasná infekcia HCMV u HIV-pozitívnych pacientov môže mať preto podstatné dôsledky pre progresiu séropozitívnych jedincov do úplne rozvinutého ochorenia AIDS. Podobné dôsledky môže mať aj infekcia HHV-7, ktorý je bežný v ľudskej populácii. Hoci tento vírus nie je zatiaľ etiologicky viazaný na ľudské ochorenie, jeho tropizmus pre T-lymfocyty s následnou expresiou funkčného vírusového CC chemokínového receptora by mohol mať význam pri koinfekcii s inými vírusmi, ako napr. HIV a HTLV (prehľadne 17).

Funkčný homológ receptora pre CXC chemokíny pri HHV-8 je exprimovaný na bunkách v léziách Kaposiho sarkómu. Tento receptor pravdepodobne pôsobí ako vírusový onkogén, indukujúce proliferáciu buniek, transformáciu a angiogénu nádorov (60, 69).

Pri chorobách asociovaných s HHV-8 by mohli mať úlohu aj vírusové homológy MIP-1. V ľudských leukemických bunkách sa totiž zistila vysoká hladina transkriptov MIP-1alfa, čo naznačilo možnú spoluúčasť tohto cytokínu pri neoplastickej transformácii. Preto by mohla mať prítomnosť génov pre vIL-6 a vMIP-1 u HHV-8 priamu súvislosť s bunkovou transformáciou a proliferáciou buniek, s ktorými je vírus asociovaný (20). CC chemokíny skupiny MIP/RANTES kompetujú s HIV o väzbu na bunkový chemokínový receptor T-buniek, a každý z týchto cytokínov dokáže blokovat vstup vírusu do T-buniek rovnako dobre ako stimulovať rast HIV v makrofágoch. Z toho vyplýva možnosť pre ďalšie interakcie medzi HIV a HHV-8, ktoré by mohli ovplyvniť progresiu AIDS u pacientov infikovaných oboma vírusmi (20).

Terapeutický potenciál viroceptorov

Príprava solubilných cytokínových receptorov tvorených len extracelulárnou väzbovou doménou predstavuje fyziologickú a terapeutickú stratégiu na blokovanie aktivity niektorých cytokínov. Z tohto hľadiska aj niektoré viroceptory majú potenciálne terapeutické využitie. Pri akých ochoreniach by sa mohlo očakávať ich terapeutický účinok? Dosiaľ najvyšší potenciál predstavuje ich využitie pri liečbe zápalových a degeneratívnych ochorení, ako sú Alzheimerova choroba, SLE, odvrhnutie xenotransplantátov, artritída, ischémia po náhlejšrdcovej príhode atď., pri ktorých by viroceptory blokovali zápalovú odpoveď (prehľadne 37). Napríklad preferenčná afinita poxvírusového receptora IL-1 pre variant IL-1β by umožnila selektívne inhibovať len tú časť zápalovej odpovede navodenej s IL-1, ktorá je vyvolaná formou IL-1β. Účinný inhibičný efekt poxvírusového chemokínového receptora na eotaxín *in vivo* podčiarkuje jeho potenciálne terapeutické využitie pri zápalových ochoreniach typu alergickej astmy. Takýto chemokínový viroceptor sa môže použiť pri vývoji antagonistov na neutralizáciu patogénov, ktoré využívajú membránové chemokínové receptory pre vniknutie do bunky hostiteľa, ako sú HIV a malarické parazity. Solubilné antagonisty chemokínov by sa mohli tiež uplatniť pri viacerých zápalových chorobných stavoch, na ktorých sa zúčastňujú chemokíny — napr. alergickým zápalom, reumatoidnej artritídou, glomerulonefritídou (52).

Viroceptory napodobňujú (štruktúrne či funkčne) hostiteľove cytokínové receptory. Akú výhodu môže poskytnúť ich tera-

peutické využitie v porovnaní s homologickými ľudskými proteínmi?

- Viroceptory sú výrazne menšie ako ich bunkové homology.
- Afinita viroceptorov k cytokínom je často vyššia ako afinita vlastných bunkových receptorov.
- Pretože príslušné vírusové gény sa pôvodne vyvinuli v hostiteľovi, aj po ich prevzatí a modifikácii vírusmi sú viroceptory len málo imunogénne v svojich pôvodných hostiteľoch (37).

Viroceptory a živé vakcíny

Zistené rozdiely v patogenite vírusových mutantov s inaktívaným génom pre cytokínový receptor majú výrazný dosah na vývoj vakcín. Poukazujú na skutočnosť, že selektívnym vložením alebo vybratím viroceptorov možno zvyšovať bezpečnosť a účinnosť vírusových vakcín (37, 41). Takúto úvahu podporuje analýza údajov o postvakcinačných komplikáciách po použití rôznych kmeňov vírusu vakcínie počas globálnej eradikácie pravých kiahní. Recipienti vakcín vyvinutých z kmeňov obsahujúcich gén pre receptor IL-1 β (Lister, Wyeth) mali nižšiu frekvenciu postvakcinačnej encefalitídy ako po očkovaní kmeňmi s inaktívaným príslušným génom (Copenhagen, Taškent). Predpokladá sa, že postvakcinačné neurologické komplikácie sú primárne vyvolané hostiteľskou zápalovou odpoveďou voči vírusovému antigénu a pretože IL-1 patrí medzi najúčinnnejšie prozápalové cytokíny, vakcinačné kmene navodzujúce tvorbu receptora pre IL-1 β by mohli tlmiť škodlivý výsledok zápalovej odpovede navodenej s IL-1 β (41). Bezpečnejšie vakcinačné kmene okrem toho neobsahujú gén pre vírusový receptor pre IFN typu I (Lister), respektíve produkujú viroceptor len s nízkou afinitou (Wyeth) Je možné, že aj chýbajúce vysokoafinitné receptorové analógy pre IFN typu I prispeli k relatívnej bezpečnosti oboch vakcinačných kmeňov (prehľadne 41).

Záver

Počas evolúcie vyvinuli vírusy viaceré dômyselné stratégie využívané pre interakciu s imunitným systémom infikovaného organizmu. Jedna z obranných stratégií využíva na potlačenie imunitných odpovedí infikovaného organizmu vírusové proteíny, ktoré priamo ovplyvňujú cytokínový systém hostiteľa. Medzi takéto imunomodulačné molekuly patria aj vírusové homology cytokínov (virokíny) a vírusové homology cytokínových receptorov (viroceptory) produkované bunkami po infekcii vírusmi. Virokíny a viroceptory sa vyskytujú len u veľkých DNA vírusov — herpesvírusov a poxvírusov. Príslušné gény vírusy pravdepodobne získali z genómov hostiteľov a následne ich upravili. Detailná charakterizácia týchto vírusových elementov, ktoré vyvolávajú alebo oslabujú cytokínovú odpoveď hostiteľa na infekciu, môže prispieť k lepšiemu pochopeniu mechanizmov pomáhajúcich vírusom uniknúť imunologickému dohľadu. Tieto poznatky môžu mať potenciálne využitie vo vírusovej epidemiológii, pri liečbe alebo prevencii vírusových a zápalových ochorení, ako aj pri vývoji bezpečnejších vakcín. Príklady vírusov umožňujú predpokladať, že „kradnutie“ imunomodulačných génov môže byť všeobecnejšou stratégiou, ktorú využívajú aj ďalšie typy infekčných alebo parazitujúcich organizmov pre utlmenie imunitného systému svojich hostiteľov.*

Literatúra

- Spriggs M.K.:** One step ahead of the game: Viral immunomodulatory molecules. *Annu. Rev. Immunol.*, 14, 1996, s. 101—130.
- Seow H-F.:** Pathogen interactions with cytokines and host defence: an overview. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, 63, 1998, s. 139—148.
- Kotwal G.J., Moss B.:** Vaccinia virus encodes a secretory polypeptide structurally related to complement control proteins. *Nature*, 335, 1988, s. 176—178.
- Upton C. et al.:** Myxoma virus expresses a secreted protein with homology to the tumor necrosis factor receptor gene family that contributes to viral virulence. *Virology*, 184, 1991, s. 370—382.
- Matis J., Rajčáni J.:** Herpesvírusy. S. 38—51. In: Žemla J. et al. (Eds.): Špeciálna virológia. Bratislava, Slovak Academic Press 1998.
- Čiampor F. et al.:** Poxvírusy. S. 23—31. In: Žemla J. et al. (Eds.): Špeciálna virológia. Bratislava, Slovak Academic Press 1998.
- Spriggs M.K.:** Cytokine and cytokine receptor genes “captured” by viruses. *Curr. Opin. Immunol.*, 6, 1994, s. 526—529.
- Moore P.S. et al.:** Molecular mimicry of human cytokine and cytokine response pathway genes by KSHV. *Science*, 274, 1996, s. 1739—1744.
- Nicholas J. et al.:** Kaposi's sarcoma associated human herpesvirus-8 encodes homologues of macrophage inflammatory protein and interleukin-6. *Nature Med.*, 3, 1997, s. 287—292.
- Moore K.W. et al.:** Homology of cytokine synthesis inhibitory factor (IL-10) to the Epstein-Barr virus gene BCRF1. *Science*, 248, 1990, s. 1230—1233.
- Miyazaki I. et al.:** Viral interleukin-10 is critical for the induction of B cell growth transformation by Epstein-Barr virus. *J. Exp. Med.*, 178, 1993, s. 439—447.
- Rode H.-J. et al.:** The genome of equine herpesvirus type 2 harbors an interleukin 10 (IL10)-like gene. *Virus Genes*, 7, 1993, s. 111—116.
- Fleming S.B. et al.:** A homolog of interleukin-10 is encoded by the poxvirus orf virus. *J. Virol.*, 71, 1997, s. 4857—4861.
- Yao Z. et al.:** Herpesvirus saimi encodes a new cytokine, IL-17, which binds to a novel cytokine receptor. *Immunity*, 3, 1995, s. 811—821.
- Imunológia.** Základné termíny a definície. In: Ferenčík M. et al. (Eds.): Bratislava, Slovak Academic Press 1999.
- Liu J.-L. et al.:** MEQ and v-IL8: cellular genes in disguise? *Acta virol.*, 43, 1999, s. 94—101.
- Dairaghi D. et al.:** Abduction of chemokine elements by herpesviruses. *Semin. Virol.*, 8, 1998, s. 377—385.
- Gompels U.A. et al.:** The DNA sequence of human herpesvirus-6: structure, coding content, and genome evolution. *Virology*, 209, 1995, s. 29—51.
- Zou P. et al.:** Human herpesvirus 6 open reading frame U83 encodes a functional chemokine. *J. Virol.*, 73, 1999, s. 5926—5933.
- Nicholas J. et al.:** A single 13-kilobase divergent locus in the Kaposi's sarcoma associated herpesvirus (human herpesvirus 8) genome contains nine open reading frames that are homologous to or related to cellular proteins. *J. Virol.*, 71, 1997, s. 1963—1974.
- Kledal T.N. et al.:** A broad spectrum chemokine antagonist encoded by Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus. *Science*, 277, 1997, s. 1656—1659.

*Práca bola podporená vedeckou grantovou agentúrou VEGA (granty č. 2/5039/98, 1/7377/20).

22. McDonald M.R. et al.: Late expression of a chemokine homolog by murine cytomegalovirus. *J. Virol.*, 71, 1997, s. 1671—1678.
23. Senkevich T.G. et al.: Genome sequence of a human tumorigenic poxvirus: prediction of specific host-response evasion genes. *Science*, 273, 1996, s. 813—816.
24. Brown J.P. et al.: Vaccinia virus encodes a polypeptide homologous to epidermal growth factor and transforming growth factor. *Nature*, 313, 1985, s. 491—492.
25. Twardzik D.R. et al.: Vaccinia virus infected cells release a novel polypeptide functionally related to transforming and epidermal growth factor. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 82, 1985, s. 5300—5304.
26. King C.S. et al.: Vaccinia virus growth factor stimulates tyrosine protein kinase activity of A431 cell epidermal growth factor receptors. *Mol. Cell. Biol.*, 6, 1986, s. 332—336.
27. McFadden G. et al.: Poxvirus growth factors. In *Viroceptors, Virokines and Related Modulators Encoded by DNA Viruses*. Austin, TX, RG Landes Co. 1994.
28. McFadden G. et al.: Interruption of cytokine networks by poxviruses: lessons from myxoma virus. *J. Leukocyte Biol.*, 57, 1995, s. 731—738.
29. Lyttle D.J. et al.: Homologs of vascular endothelial growth factor are encoded by the poxvirus orf virus. *J. Virol.*, 68, 1994, s. 84—92.
30. Golais F. et al.: Herpes simplex virus type 2 and pseudorabies virus associated growth factors and their role in the latency in vitro. *Acta virol.*, 36, 1992, s. 505—515.
31. Csabayová M. et al.: Pseudorabies virus growth factor (PRGF) facilitates the growth and postnatal development of mice and rats. *Acta vet. Brno*, 64, 1995, s. 249—255.
32. Gašperík J. et al.: Growth factors encoded by various herpesviruses can be resolved in two or three components. *Biol. Zbl.*, 115, 1996, s. 71—76.
33. Kotwal G.J. et al.: Inhibition of the complement cascade by the major secretory protein of vaccinia virus. *Science*, 250, 1990, s. 827—830.
34. Massung R.F. et al.: Potential virulence determinants in terminal regions of variola smallpox virus genome. *Nature*, 366, 1993, s. 748—751.
35. Miller C.G. et al.: The cowpox virus-encoded homolog of the vaccinia virus complement control protein is an inflammation modulatory protein. *Virology*, 229, 1997, s. 126—133.
36. Albrecht J.-C. et al.: Primary structure of the herpesvirus saimiri genome. *J. Virol.*, 66, 1992, s. 5047—5058.
37. Kotwal G.J.: Virokines: Mediators of virus-host interaction and future immunomodulators in medicine. *Arch. Immunol. Ther. Exp.*, 47, 1999, s. 135—138.
38. Isaacs S.N. et al.: Vaccinia virus complement-control protein prevents antibody-dependent complement-enhanced neutralization of infectivity and contributes to virulence. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 89, 1992, s. 628—632.
39. Alcamí A., Smith G.L.: Cytokine receptors encoded by poxviruses: a lesson in cytokine biology. *Immunol., Today* 16, 1995, s. 474—478.
40. Alcamí A., Smith G.L.: A soluble receptor for interleukin-1 encoded by vaccinia virus: a novel mechanism of virus modulation of the host response to infection. *Cell*, 71, 1992, s. 153—167.
41. Smith G.L. et al.: Vaccinia virus evasion. *Immunol. Rev.*, 159, 1997, s. 137—154.
42. Symons J.A. et al.: Vaccinia virus encodes a soluble type I interferon receptor of novel structure and broad species specificity. *Cell*, 81, 1995, s. 551—560.
43. Colamonici O.R. et al.: Vaccinia virus B18R gene encodes a type I interferon-binding protein that blocks interferon alpha transmembrane signaling. *J. Biol. Chem.*, 270, 1995, s. 15 974—15 978.
44. Smith G.L., Chan Y.S.: Two vaccinia virus proteins structurally related to the interleukin-1 receptor and the immunoglobulin superfamily. *J. Gen. Virol.*, 72, 1991, s. 511—518.
45. Upton C. et al.: Encoding of a homolog of the IFN-gamma receptor by myxoma virus. *Science*, 258, 1992, s. 1369—1372.
46. Alcamí A., Smith G.L.: Vaccinia, cowpox, and camelpox viruses encode soluble gamma interferon receptors with novel broad species specificity. *J. Virol.*, 69, 1995, s. 4633—4639.
47. Seregin S.V. et al.: Comparative studies of gamma-interferon receptor-like proteins of variola major and variola minor viruses. *FEBS Lett.*, 382, 1996, s. 79—83.
48. Smith C.A. et al.: T2 open reading frame from the Shope fibroma virus encodes a soluble form of the TNF receptor. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 176, 1991, s. 335—342.
49. Hu F.-Q. et al.: Cowpox virus contains two copies of an early gene encoding a soluble secreted form of the type II TNF receptor. *Virology*, 204, 1994, s. 343—356.
50. Smith C.A. et al.: Cowpox virus genome encodes a second soluble homologue of cellular TNF receptors, distinct from CrmB, that binds TNF but not LT α . *Virology*, 223, 1996, s. 132—147.
51. Graham K.A. et al.: The T1/35 kDa family of poxvirus-secreted proteins bind chemokines and modulate leukocyte influx into virus-infected tissues. *Virology*, 229, 1997, s. 12—24.
52. Alcamí A. et al.: Blockade of chemokine activity by a soluble chemokine binding protein from vaccinia virus. *J. Immunol.*, 160, 1998, s. 624—633.
53. Welch A.R. et al.: Cytomegalovirus homologs of cellular G protein-coupled receptor genes are transcribed. *J. Virol.*, 65, 1991, s. 3915—3918.
54. Margulies B.J. et al.: Identification of the human cytomegalovirus G protein-coupled receptor homologue encoded by UL33 in infected cells and envelope virus particles. *Virology*, 225, 1996, s. 111—125.
55. Isegawa Y. et al.: Human herpesvirus 6 open reading frame U12 encodes a functional β -chemokine receptor. *J. Virol.*, 72, 1998, s. 6104—6112.
56. Beisser P.S. et al.: The R33 G protein-coupled receptor gene of rat cytomegalovirus plays an essential role in the pathogenesis of viral infection. *J. Virol.*, 72, 1998, s. 2352—2363.
57. Davis-Poynter N.J. et al.: Identification and characterization of a G protein-coupled receptor homolog encoded by murine cytomegalovirus. *J. Virol.*, 71, 1997, s. 1521—1529.
58. Camarda G. et al.: The equine herpesvirus 2 E1 open reading frame encodes a functional chemokine receptor. *J. Virol.*, 73, 1999, s. 9843—9848.
59. Cesarman E. et al.: Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus contains G protein-coupled receptor and cyclin D homologs which are expres-

sed in Kaposi's sarcoma and malignant lymphoma. *J. Virol.*, 70, 1996, s. 8218–8223.

60. Arvanitakis L. et al.: Human herpesvirus KSHV encodes a constitutively active G-protein-coupled receptor linked to cell proliferation. *Nature*, 385, 1997, s. 347–350.

61. Ahuja S.K., Murphy P.M.: Molecular piracy of mammalian interleukin-8 receptor type B by herpesvirus saimiri. *J. Biol. Chem.*, 268, 1993, s. 20691–20694.

62. Virgin H.W. et al.: Complete sequence and genomic analysis of murine gammaherpesvirus 68. *J. Virol.*, 71, 1997, s. 5894–5904.

63. Telford E.A.R. et al.: The DNA sequence of equine herpesvirus 2. *J. Mol. Biol.*, 249, 1995, s. 520–528.

64. Massung R.F. et al.: DNA sequence analysis of conserved and unique regions of swinepox virus: identification of genetic elements supporting phenotypic observations including a novel G protein-coupled receptor homologue. *Virology*, 197, 1993, s. 511–528.

65. Cao J.X. et al.: Sequence analysis of *HindIII* Q2 fragment of capripox virus reveals a putative gene encoding a G protein-coupled peptide receptors. *J. Virol.*, 67, 1995, s. 2209–2220.

66. Strockbine L.D. et al.: The Epstein-Barr virus BARF1 gene encodes a novel, soluble colony-stimulating factor-1 receptor. *J. Virol.*, 72, 1998, s. 4015–4021.

67. Cohen J.I., Lekstrom K.: Epstein-Barr virus BARF1 protein is dispensable for B-cell transformation and inhibits alpha interferon secretion from mononuclear cells. *J. Virol.*, 73, 1999, s. 7627–7632.

68. Pleskoff O. et al.: Identification of a chemokine receptor encoded by human cytomegalovirus as a cofactor for HIV-1 entry. *Science*, 276, 1997, s. 1874–1878.

69. Bais C. et al.: G-protein-coupled receptor of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus is a viral oncogene and angiogenesis activator. *Nature*, 391, 1998, s. 86–89.

70. Boshoff C. et al.: Angiogenic and HIV inhibitory functions of KSHV-encoded chemokines. *Science*, 278, 1997, s. 290–294.

71. Upton C. et al.: Mapping and sequencing of a gene from myxoma virus that is related to those encoding epidermal growth factor and transforming growth factor alpha. *J. Virol.*, 61, 1987, s. 1271–1275.

72. Chang W. et al.: The genome of Shope fibroma virus, a tumorigenic poxvirus, contains a growth factor gene with sequence similarity to those encoding epidermal growth factor and transforming growth factor alpha. *Mol. Cell. Biol.*, 7, 1987, s. 535–540.

73. Nicolas J.: Determination and analysis of the complete nucleotide sequence of human herpesvirus 7. *J. Virol.*, 70, 1996, s. 5975–5989.

Received February 21, 2000.

Accepted June 16, 2000.