

©Borgis

\*Barbara Zawilińska

## Zakażenia po transplantacji – wpływ bezpośredni i pośredni replikacji CMV na stan kliniczny biorców narządów mięszsowych i komórek krwiotwórczych

Infections following transplantation – direct and indirect impact of CMV replication on clinical status of solid organ and hematopoietic cells' transplant recipients

Zakład Wirusologii, Katedra Mikrobiologii, Wydział Lekarski, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum, Kraków  
Kierownik Zakładu: prof. dr hab. Magdalena Kosz-Vnenchak

### Słowa kluczowe

syndrom cytomegalii, inwazyjna choroba cytomegalioza, późne następstwa zakażenia CMV

### Key words

CMV syndrome, tissue invasive CMV disease, late consequences of CMV infection

### Adres/address:

\*Barbara Zawilińska  
Zakład Wirusologii,  
Katedra Mikrobiologii UJ CM  
ul. Czysła 18, 31-121 Kraków  
tel. +48 (12) 634-54-00  
fax +48 (12) 423-39-24  
mbzawili@cm-uj.krakow.pl

### Streszczenie

Wirus cytomegalii (CMV), mimo profilaktycznej farmakoterapii jest nadal ważnym czynnikiem wpływającym na wyniki leczenia i przeżywalność pacjentów poddanych transplantacji. Ze względu na łatwość szerzenia się tego zakażenia, jego powszechność i zdolność przetrwania w organizmie w postaci latentnej, problem ten dotyka większość pacjentów. Stosowanie leków immunosupresyjnych, zwłaszcza agresywnej terapii z użyciem przeciwciał antylimfocytarnych, status serologiczny biorcy i dawcy dotyczący CMV, stopień zgodności w układzie HLA między dawcą a biorcą oraz zaawansowanie procesu odrzucania to główne czynniki ryzyka wystąpienia inwazyjnej choroby CMV, stanowiącej bezpośrednio zagrożenie dla życia chorego. Oprócz bezpośredniego oddziaływania chorobotwórczego, istotny jest także udział pośredni replikującego wirusa. Poprzez modulację odpowiedzi immunologicznej, stymulację procesu zapalnego i wpływ na prawidłowe funkcjonowanie wielu komórek, możemy dziś tłumaczyć u biorców z aktywnym zakażeniem CMV większą podatność na inwazyjne zakażenia bakteryjne i grzybicze, częstsze i bardziej nasilone reakcje odrzucania i dysfunkcji przeszczepionego narządu, progresję w rozwoju miażdżycy i zmian naczyniowych oraz wiele innych procesów o podłożu autoimmunologicznym, które wpływają na gorsze rokowanie i przeżycie chorych po transplantacji.

### Summary

Cytomegalovirus (CMV), despite preventive pharmacotherapy is still an important factor in the outcome and survival of patients undergoing transplantation. Owing to the ease of spread, being ubiquitous in the general population and the ability to establish life-long latency in the host after the initial infection, it's a problem that affects the majority of patients. The use of immunosuppressive drugs, especially aggressive therapy with antilymphocyte antibodies, CMV-specific serostatus of recipient and donor, the degree of HLA-mismatch and the severity of graft-rejection are the main risk factors for invasive CMV disease, which may be directly life-threatening to the patient. In addition to the pathogenicity, indirect effect of the replicating virus is also important. By modulation of the immune response, stimulation of inflammatory process and impact on the normal function of many cells, in recipients with active CMV infection, we can now explain increased susceptibility to invasive bacterial and fungal infections, more frequent and more severe graft rejection and its dysfunction, progression of atherosclerosis and vascular disease and many other autoimmune processes that affect the poorer prognosis and survival after transplantation.

**Wirus cytomegalii (CMV) jest najczęstszym wirusowym patogenem izolowanym od pacjentów w stanie głębokiej immunosupresji, leczonych przeszczepami narządów mięszsowych i szpiku kostnego.** Pomimo postępu w możliwości monito-

rowania tego zakażenia i stosowania profilaktycznej terapii przeciwwirusowej, CMV pozostaje nadal główną przyczyną wpływającą bezpośrednio lub pośrednio na zachorowalność i śmiertelność biorców przeszczepów.

Zakażenie CMV może być wynikiem przeniesienia wirusa wraz z przeszczepianym narządem, przetaczaną krwią lub preparatami krwiopochodnymi. U biorców seropozytywnych, którzy wcześniej zetknęli się z wirusem, leczenie immunosupresyjne lub reakcja zapalna inicjowana alloantygenami przeszczepu z uwalnianiem cytokin prozapalnych są częstym czynnikiem prowadzącym do reaktywacji latentnej formy wirusa i niekontrolowanej jego replikacji (1). W warunkach pełnego zdrowia równowaga pomiędzy latencją a reaktywacją CMV jest kontrolowana przez sprawnie funkcjonujące mechanizmy odporności swoistej i nieswoistej. Na poziomie komórkowym, równowagę tę mogą zaburzać specyficzne czynniki transkrypcyjne (AP-1, NFκB) indukowane TNF-α i/lub IFN-γ, które uaktywniając zablokowany w fazie latentnej promotor dla genów z regionu IE1 i IE2 (ang. *immediate early* – IE), umożliwiają ich pełną transkrypcję i dalsze etapy cyklu replikacyjnego, z uwalnianiem potomnych cząstek wirusowych (2).

Aktywne (produktywne) zakażenie CMV może przybierać trzy formy: pierwotnej infekcji u osoby seronegatywnej, zakażenia wtórnego związanego z reaktywacją latentnej postaci CMV lub zakażenia egzogenego, będącego konsekwencją nadkażenia odmiennym szczepem wirusa.

Najważniejszymi czynnikami ryzyka wystąpienia produktywnego zakażenia CMV po przeszczepie są: status serologiczny biorcy i dawcy przeszczepu, zgodność w układzie HLA pomiędzy dawcą a biorcą, rodzaj i czas utrzymywania terapii immunosupresyjnej, stosowanie surowic antylimfocytarnych, stopień zaawansowania procesu odrzucania przeszczepu i choroby przeszczep przeciw biorcy (GvHD) po wszczepieniu komórek krwiotwórczych oraz związana z tym konieczność agresywnej immunosupresji. W przypadku przeszczepień narządów unaczynionych, najwyższe ryzyko zakażenia istnieje dla biorców seronegatywnych, którzy otrzymali narząd od dawcy seropozytywnego, co wynika z braku u takiej osoby swoistej odporności komórkowej i humoralnej (3, 4). Po wszczepieniu komórek krwiotwórczych ryzyko to jest paradoksalnie największe dla biorców seropozytywnych, niezależnie od statusu serologicznego dawcy komórek, ze względu na częste reaktywacje zakażeń latentnych, którym sprzyja głęboka i długo utrzymująca się immunosupresja (5). Również rodzaj przeszczepionego narządu (płuca > trzustka > wątroba > serce > nerka) czy użytych komórek krwiotwórczych (usuwanie limfocytów T z materiału przeszczepowego, stosowanie krwi pępowinowej) wpływają istotnie na różne prawdopodobieństwo rozwoju zakażenia i choroby cytomegaliowej. W ostatnim czasie zwraca się także uwagę na rolę współwystępujących innych zakażeń herpeswirusowych (HHV-6, HHV-7, EBV) jako kofaktorów replikacji CMV (6, 7).

W diagnostyce i monitorowaniu infekcji, do oceny nasilenia wirerii stosuje się obecnie metody ilościowe, najczęściej PCR w czasie rzeczywistym, umożliwiające określenie liczby kopii DNA CMV/ml pełnej krwi lub

osocza, rzadziej wykrywanie wirusowego antygenu pp65 w leukocytach izolowanych z krwi obwodowej. W zaleceniach postępowania z pacjentem po przeszczepie wskazuje się na konieczność systematycznego wykonywania badań, zwłaszcza w ciągu pierwszych 3-6 miesięcy po transplantacji (8).

Spośród leków przeciwwirusowych, w leczeniu zakażeń znajdują zastosowanie: gancyklowir i jego pochodna – walgancyklowir (leki I rzutu), a w przypadku niepowodzeń – foscarnet i cydofowir (leki II rzutu). Choć mechanizm działania przeciwwirusowego tych leków jest nieco odmienny, punktem docelowym dla wszystkich z nich jest wirusowa polimeraza DNA, kluczowy enzym odpowiedzialny za syntezę genomowego DNA.

**Zapobieganie rozwojowi najcięższej formy zakażenia, tj. wielonarządowej chorobie cytomegaliowej, jest głównym celem postępowania klinicznego i profilaktycznej terapii przeciwwirusowej.** W zależności od rodzaju transplantacji i doświadczenia danego ośrodka, przyjmowane są różne protokoły postępowania farmakologicznego. Profilaktyka uniwersalna, stosowana częściej u biorców przeszczepów narządowych, szczególnie tych z grup wysokiego ryzyka, polega na podawaniu leków I rzutu (gancyklowir, walgancyklowir) wszystkim pacjentom już od momentu przeprowadzenia transplantacji, zwykle przez pierwsze 3-6 miesięcy. Alternatywą dla tego schematu jest tzw. terapia wyprzedzająca (ang. *preemptive therapy*), polegająca na selektywnym stosowaniu leków przeciwwirusowych u osób z potwierdzoną laboratoryjnie replikacją CMV, zanim pojawią się symptomy zakażenia. Warunkiem powodzenia takiego postępowania jest stałe, regularne monitorowanie pacjenta. Decyzja o rozpoczęciu leczenia wyprzedzającego jest obecnie podejmowana na podstawie wartości liczby kopii uznawanej za znamienne lub progową („cut off”), ewentualnie po wykazaniu tzw. dziennego przyrostu replikacji (9). Ten schemat profilaktyki jest stosowany w wielu ośrodkach, w których przeprowadza się transplantacje komórek szpikowych, ze względu na mniejsze i krócej trwające narażenie biorcy na działanie mielotoksyczne gancyklowiru; może być także wdrożony w przypadku seropozytywnych biorców narządów unaczynionych, o umiarkowanym ryzyku zakażenia.

## ODDZIAŁYWANIE BEZPOŚREDNIE WIRUSA

CMV charakteryzuje się stosunkowo niską patogennością, czego wyrazem jest zwykle bezobjawowy przebieg zakażenia u osób immunokompetentnych. W patomechanizmie odgrywają rolę bezpośrednio oddziaływanie wirusa na komórkę oraz reakcje pośrednie, w postaci odczynu zapalnego z uwalnianiem cytokin typu Th1 i stymulacją układu immunologicznego, co w przypadku przedłużonej replikacji może doprowadzić w konsekwencji do rozwoju zmian immunopatologicznych. Działanie cytotoksyczne wirusa w komórce jest szczególnie widoczne w przypadkach zakażeń wrodzonych i w stanach głębokiej immunosupresji.

Manifestuje się wówczas w postaci inwazyjnej choroby cytomegaliiowej, a ryzyko jej rozwoju koreluje bezpośrednio z poziomem wirerii. W zakażeniach chronicznych, które mogą lokalizować się w odizolowanych miejscach (np. w nerce, mózgu, oku, przeszczepionym narządzie) i przebiegać z niskimi wartościami wirerii, przeważa udział mechanizmów związanych z uwalnianiem cytokin i działaniem cytotoksycznym limfocytów T (10).

**Po transplantacji aktywne zakażenie CMV, rozpoznawane na podstawie wirerii (DNA-emi lub antygenem), jest obserwowane z różną częstością i dotyczy 30-80% biorców.** Najczęściej pojawia się w pierwszych 2-4 miesiącach od zabiegu. Stosowanie profilaktyki przeciwwirusowej, niezależnie od jej formy, istotnie obniżyło liczbę przypadków objawowych i zgonów związanych z tym zakażeniem, wpłynęło jednakże na wydłużenie okresu, w którym to zakażenie może się rozwinąć (11). Późna choroba CMV, po zaprzestaniu standardowej 3-miesięcznej profilaktyki, pojawia się nawet u 17-37% biorców wysokiego ryzyka, istotnie zwiększając ogólną śmiertelność pacjentów po przeszczepach (12). Jej późne wystąpienie może mieć związek z pojawieniem się szczepów lekoopornych, indukowanych przedłużoną profilaktyczną chemioterapią lub wynikać z braku w pełni odbudowanej swoistej odporności komórkowej (biorcy komórek szpikowych otrzymujący leczenie we wczesnym okresie po transplantacji) (13). Rozwój późnej choroby CMV, która z reguły pojawia się między 3 a 6 miesiącem, ale może także wystąpić znacznie później, często jest następstwem uśpienia czujności i zaniechania regularnego monitorowania w tym kierunku pacjenta, a także wynika z trudności w prawidłowym jej rozpoznaniu. W przypadkach objawowych, symptomy zakażenia CMV są z reguły niecharakterystyczne. Ich manifestacją kliniczną może być tzw. zespół cytomegalii (występuje wówczas gorączka  $> 38^{\circ}\text{C}$  przez co najmniej 2 dni i ogólne złe samopoczucie, neutropenia i/lub trombocytopenia) lub inwazyjna choroba cytomegaliiowa, z objawami uzależnionymi od lokalizacji zakażenia (14). W grupie biorców narządowych, choroba CMV najczęściej ujawnia się po przeszczepieniu płuc, jelita cienkiego i trzustki, a dominują dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego (zapalenie jelit, żołądka, przełyku doprowadzające do krwawień, owrzodzeń, a nawet perforacji) (15). Znamienne jest także lokalizacja zakażenia w przeszczepionym narządzie, niezależnie od typu transplantacji. W przypadku biorców komórek krwiotwórczych, najgroźniejsze jest śródmięszkowe zapalenie płuc, które mimo stosowania gancyklowiru obciążone jest wysoką, nawet 30-50% śmiertelnością (16). Manifestacja kliniczna inwazyjnej choroby CMV nie jest specyficzna dla poszczególnych typów transplantacji allogenicznymi i wynika z zajęcia wielu narządów i tkanek.

### ODDZIAŁYWANIE POŚREDNIE WIRUSA

Replikacja CMV, nawet asymptomatyczna, poprzez wpływ modulujący na układ immunologiczny i stymu-

lację procesu zapalnego może być odpowiedzialna za szereg oddziaływań i efektów pośrednich, pogarszających jakość życia, obniżających przeżywalność i zwiększających koszty leczenia. I tak np. biorcy nerek z utrzymującą się wirerią są prawie trzykrotnie bardziej narażeni na zgon w porównaniu do biorców, u których nigdy nie wykryto wirerii CMV (17).

### Podatność na wtórne zakażenia

Obserwacje kliniczne, zarówno pacjentów po przeszczepach narządowych, jak i komórek szpikowych, wskazują na zdecydowanie wyższą predyspozycję biorców z aktywną formą zakażenia CMV do rozwoju infekcji oportunistycznych, o etiologii bakteryjnej i grzybiczej, ale także wirusowej lub pierwotniakowej, które w istocie mogą być bezpośrednią przyczyną zgonu. Tłumaczyć to można przejściową immunosupresją indukowaną CMV. Jej wyrazem jest upośledzenie odpowiedzi immunologicznej (swoistej i nieswoistej), zmniejszenie reaktywności cytotoksycznej i aktywności komórek NK oraz odpowiedzi limfocytów T na mitogeny i specyficzne antygeny (18, 19). Wyniki badań w warunkach *in vitro* sugerują, że CMV może wykorzystywać wiele procesów wyciszających reaktywność immunologiczną, które umożliwiają mu przetrwanie w zakażonym organizmie gospodarza. Hamowanie ekspresji antygenów HLA klasy I i II na limfocytach T i komórkach prezentujących antygen (APC), synteza białek wirusowych zakłócających prezentację antygenów, hamowanie apoptozy, oddziaływanie na sieć cytokin poprzez syntezę homologicznych białek, to niektóre mechanizmy indukowane wirusem, które zaburząc prawidłową odpowiedź immunologiczną, sprzyjają rozwojowi innych zakażeń (20). W modelu eksperymentalnym udowodniono, że zakażone CMV monocyty nie są w stanie różnicować się do makrofagów, a zatem zakażenie tych komórek w warunkach *in vivo* prowadzi do osłabienia zdolności migracji i fagocytozy makrofagów (21). Immunosupresja może być także konsekwencją upośledzenia mielopoiezy, na skutek bezpośredniego niszczenia komórek progenitorowych i komórek podścieliska przez replikujący w nich wirus, jak również pośrednio, poprzez deficyt cytokin hemopoetycznych, GM-CSF i G-CSF (22).

Systematyczny przegląd piśmiennictwa i przeprowadzona metaanaliza dla dużej grupy biorców narządów potwierdziły, że profilaktyczne stosowanie gancyklowiru lub walgancyklowiru, poprzez ograniczenie infekcji i choroby CMV, obniżyło ryzyko wtórnych zakażeń (hepeswirusowych, bakteryjnych i pierwotniakowych, lecz bez wpływu na zakażenia grzybicze) i wydłużyło całkowite przeżycie pacjentów po transplantacji. W związku z tym sformułowano zalecenie, aby profilaktyką anty-CMV objąć nie tylko pacjentów z grup wysokiego ryzyka, ale wszystkich biorców seropozytywnych (23).

### Orzucanie przeszczepu

Śródbłonek naczyń w przeszczepionym narządzie reprezentuje anatomiczną i funkcjonalną barierę dla

kraążących komórek układu immunologicznego. Reakcje zachodzące na jego powierzchni odgrywają kluczową rolę w inicjacji reakcji odrzucania przeszczepu. Komórki śródbłonka naczyń są też ważnym miejscem, w którym w warunkach naturalnych zachodzi pełny cykl replikacji CMV. W połowie lat 80. u pacjentów poddanych transplantacji nerki zwrócono po raz pierwszy uwagę na związek zakażenia CMV z ostrym odrzucaniem przeszczepu (24). Dziś wiemy, że u biorców przeszczepów narządowych zakażenie CMV, objawowe jak i bezobjawowe, promuje klasyczne reakcje odrzucania i rozwój zmian naczyniowych w przeszczepionym organie, prowadząc do chronicznego procesu i jego zniszczenia (15, 25). Równocześnie reakcja ostrego odrzucania jest czynnikiem wyzwalającym reaktywację latentnej postaci CMV, napędzając spiralę tego zjawiska (26, 27). Inicjowane przez CMV odrzucanie przeszczepu wiąże się ze stałą stymulacją procesu zapalnego, a jego wykładnikami są wysokie wartości białek ostrej fazy (amyloidu A, białka C-reaktywnego, cytokin Th1). Długo utrzymujące się wysokie stężenia IFN- $\gamma$  mogą wpływać na zwiększenie ekspresji antygenów MHC na komórkach alloprzeszczepu, co sprzyja tym samym szybszemu ich rozpoznaniu przez limfocyty T i niszczeniu. Podwyższony poziom rozpuszczalnych form cząstek adhezyjnych (ICAM-1, VCAM-1, selektyny) i chemokiny wykrywany w surowicy biorców nerek z aktywnym zakażeniem CMV i korelujący z jego nasileniem może być wyrazem kluczowej roli tych molekuł w inicjacji nacieku zapalnego (28). Obserwacje powyższe zostały poparte badaniami w warunkach *in vitro*, na poziomie mRNA dla ICAM-1 i antygenów MHC w hodowli komórek śródbłonka naczyń bezpośrednio zakażonych wirusem (29).

### Reakcje z autoagresji

Zakażenie CMV indukując stałą, systematyczną odpowiedź zapalną ustroju, z uwalnianiem cytokin typu Th1 i stymulacją patologicznych reakcji immunologicznych, może doprowadzać w konsekwencji, po kilku-kilkunastu latach, do bardzo poważnych komplikacji (27, 30). Na podłożu immunologicznym, stymulowanym przez CMV, można obecnie tłumaczyć rozwijającą się cukrzycę typu I u biorców nerek i wątroby, zmiany naczyniowe o charakterze waskulopatii czy miażdżycy, także owróżnienia śluzówki jelit związane z opornym na sterydoterapię zespołem Crohna i wrzodziejącym zapaleniem okrężnicy oraz wiele chorób zapalnych o podłożu autoimmunologicznym, jak toczeń rumieniowaty uogólniony, twardzina układowa, zapalenie mięśni, łuszczycy, a nawet reumatoidalne zapalenie stawów (31-33). Utrzymująca się aktywacja układu immunologicznego u pacjentów po transplantacji z produktywnym zakażeniem CMV wpływa na ekspansję alloreaktywnych limfocytów T, a wysokie wartości uwalnianego IFN- $\gamma$  mogą zwiększać, jak wspomniano wyżej, ekspresję antygenów MHC na komórkach.

**U biorców przeszczepów zakażonych CMV pojawiają się dość powszechnie autoprzeciwciała**

**o różnej swoistości** (34). Ścisłą korelację pomiędzy zakażeniem CMV a obecnością przeciwciał rozpoznających komórki śródbłonka w przeszczepionym narządzie wykazano u biorców nerek i serca. Wzbudzona odpowiedź humoralna w stosunku do tych komórek może stanowić istotne ryzyko rozwoju zmian naczyniowych i reakcji prowadzących w konsekwencji do odrzucania przeszczepu, wpływa zatem na gorsze przeżycie graftu i wyższą umieralność (35, 36). Przeciwciała skierowane przeciwko komórkom mielomonocytnym mogą uczestniczyć w patogenezie choroby przeszczep przeciw biorcy, która rozwija się po przeszczepieniu komórek szpikowych (37). Na przykładzie pacjentów po transplantacji wątroby, a także komórek szpiku potwierdzono, że pojawianie się autoprzeciwciał może korelować z poziomem wirerii i rozwojem zakażenia CMV (30, 34). Mechanizm powstawania autoprzeciwciał inicjowany zakażeniem CMV nie został jeszcze dobrze poznany. Być może przyczyną utraty tolerancji na własne antygeny jest podobieństwo niektórych białek wirusowych (np. pUL94, pUL54) do białek gospodarza. Inna droga, antygenowo-nieswoista, może być związana z ekspozycją na powierzchni błon komórkowych białek wewnątrzkomórkowych, przypadkowo aktywowanych (ang. *bystander activation*), jako wynik cytolizy zakażonych wirusem komórek lub prezentacji antygenów przez komórki APC (38). Inny mechanizm prowadzący do syntezy autoprzeciwciał może polegać na poliklonalnej, niespecyficznej proliferacji limfocytów B pod wpływem IFN- $\alpha$  uwalnianego przez plazmocytoidalne komórki dendrytyczne, aktywowane przyłączeniem CMV do receptorów Toll-podobnych 7 i/lub 9 (TLR7, TLR9). Także obecność cytokin – TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1, uwalnianych przez makrofagi pobudzone zakażeniem CMV, może wpływać na proliferację i różnicowanie limfocytów B (34, 39).

### Zmiany naczyniowe

**Udział CMV w rozwoju zmian miażdżycowych i restenozie, szczególnie w obrębie naczyń wieńcowych, został zasugerowany po raz pierwszy na podstawie obserwacji klinicznych pacjentów po transplantacji serca** (40, 41). Rozwój blaszki miażdżycowej jest odpowiedzią na uszkodzenie komórek śródbłonka naczyń. Spośród czynników infekcyjnych uczestniczących w tym procesie CMV jest jednym z najistotniejszych kandydatów. Obserwacje epidemiologiczne, badania serologiczne, jak również możliwość izolacji CMV z wczesnych zmian miażdżycowych dały podstawy do rozważenia takiej koncepcji, a odtworzony model zwierzęcy potwierdził wcześniejsze sugestie kliniczne (42). W przeszczepionej aorticie szczurzej zakażenie szczurzym odpowiednikiem CMV powodowało już po tygodniu okolonaczyniowe nacieki zapalne, głównie monocytów i limfocytów T, a po 3-6 miesiącach dochodziło do przebudowy ściany i tworzenia neointymy (43). Obserwowane zmiany mogły być efektem bezpośredniego uszkodzenia komórek śródbłonka naczyń przez wirus lub wynikiem działania pośredniego, poprzez

uwalniane cytokiny prozapalne, czynniki zwiększające migrację granulocytów lub adhezję leukocytów do endotelium. Inny model tłumaczący patomechanizm uszkodzenia śródbłonka naczyń przypisuje rolę inicjującą przeciwciałom swoistym do wirusowych białek US28 i UL122, homologicznych do integraliny  $\alpha 6$  lub białka transbłonowego – koneksyny (32). Doświadczenia z użyciem metody „microarray” potwierdziły, że przeciwciała te przyłączają się do błony komórkowej, pobudzają transkrypcję genów kodujących molekuly adhezyjne (selektynę E, VCAM-1 i ICAM-1), chemokiny i ich receptory (CCR3, CXCR4). Udział CMV w remodelingu ściany naczyń został potwierdzony w hodowli komórek mięśniówki gładkiej. W patomechanizmie odpowiedzialnym za proliferację miocytów ściany naczyń rozważa się możliwość wpływu CMV na metabolizm i syntezę czynników wzrostu przez zakażoną komórkę, jak i oddziaływanie pośrednie, stymulowane procesem zapalnym i reakcjami przypominającymi nadwrażliwość typu późnego, z auto- lub parakrynną regulacją proliferacji (41, 44). Proliferacja komórek mięśniówki zakażonych CMV może wynikać ze stymulacji genów komórkowych za pośrednictwem transaktywujących wirusowych protein z regionu IE. Inny mechanizm może być rezultatem wiązania komórkowego białka p53 z białkiem wirusowym IE2-84 (45, 46). W konsekwencji takiego połączenia następuje zahamowanie efektu supresorowego białka p53 i komórka zakażona nie jest w stanie wejść na drogę apoptozy. Przełomem dla zrozumienia patomechanizmu rozwoju zmian naczyniowych było również odkrycie, że replikacja CMV w komórkach mięśniówki naczyń jest bardzo silnym stymulatorem ekspresji 5-lipooksygenazy, kluczowego enzymu w syntezie leukotrienów z kwasu arachidowego (47). Na modelu eksperymentalnym potwierdzono prawie 170-krotny przyrost mRNA dla 5-lipook-

sygenazy po zakażeniu CMV komórek izolowanych z ludzkiej tętnicy płucnej, co wiązało się następnie z odpowiednim wzrostem syntezy leukotrienu B4 – silnego czynnika chemotaktycznego dla neutrofilii. Obserwowana reakcja była proporcjonalna do dawki wirusa i czasu, jaki minął od zakażenia, a foskarnet dodany do hodowli hamował prawie w 90% efekt stymulowany wirusem. Wyniki uzyskane w układzie eksperymentalnym zostały zweryfikowane również w badaniach immunohistopatologicznych bioptatów pobranych od pacjentów z AIDS i z owrzodzeniami jelit, zakażonych CMV. Powyższe badania pozwoliły lepiej zrozumieć reakcję zapalną inicjowaną CMV w obrębie ściany naczyń i doprowadzającą do rozwoju zmian miażdżycowych.

## PODSUMOWANIE

Pomimo wielu wysiłków podejmowanych przez klinicystów i badaczy w zrozumieniu patomechanizmu zakażenia CMV i wypracowaniu najlepszych strategii ochrony biorcy przeszczepu przed niekorzystnym jego wpływem, zakażenie to pozostaje nadal poważnym zagrożeniem. Co prawda umiemy sobie już lepiej z nim radzić w pierwszym okresie po transplantacji, ale późne jego następstwa są jeszcze wciąż trudno przewidywalne. Obserwując u pacjentów w stanie immunosupresji tak wielokierunkowe oddziaływanie tego wirusa, zarówno w fazie zakażenia objawowego, jak i bezobjawowego, nie można oprzeć się przypuszczeniu, że tak głęboka interferencja w szlaki metaboliczne komórki i w zależności pomiędzy różnymi typami komórek jest konsekwencją doskonałego przystosowania się CMV do przetrwania w zakażonym organizmie. Jest to wynik długotrwałego procesu ewolucji wirusa i zaadaptowania do jego naturalnego gospodarza.

## PIŚMIENNICTWO

- Emery VC, Asher K, Sanjuan C de J: Importance of the cytomegalovirus seropositive recipient as a contributor to disease burden after solid organ transplantation. *J Clin Virol* 2012; 54: 125-129.
- Hummel M, Abecassis M: A model for reactivation of CMV from latency. *J Clin Virol* 2002; 25: S123-136.
- Humar A, Snyderman D: AST Infectious Diseases Community of Practice: Cytomegalovirus in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2009; 9 (suppl. 4): S78-86.
- Lisboa LF, Preiksaitis JK, Humar A, Kumar D: Clinical utility of molecular surveillance for cytomegalovirus after antiviral prophylaxis in high-risk solid organ transplant recipients. *Transplantation* 2011; 92: 1063-1068.
- Boeckh M, Nichols WG: The impact of cytomegalovirus serostatus of donor and recipient before hematopoietic stem cell transplantation in the era of antiviral prophylaxis and preemptive therapy. *Blood* 2004; 103: 2003-2008.
- Zawilińska B, Kopeć J, Szostek S et al.: Lymphotropic herpesvirus DNA detection in patients with active CMV infection – a possible role in the course of CMV infection after hematopoietic stem cell transplantation. *Med Sci Monit* 2011; 17: CR432-441.
- Zerr DM, Boeckh M, Delaney C et al.: HHV-6 reactivation and associated sequelae after hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2012; 18: 1700-1708.
- Durlik M, Grenda R, Jędrzejczak W et al.: Zalecenia Polskiego Towarzystwa Transplantacyjnego, Krajowych Konsultantów w dziedzinie transplantologii klinicznej, chorób zakaźnych, hematologii i nefrologii dotyczące postępowania profilaktycznego i leczniczego w zakażeniu wirusem cytomegalii. *Nefrologia Dializoterapia Pol* 2007; 11: 89-99.
- Halfon P, Berger P, Khiri H et al.: Algorithm based on CMV kinetics DNA viral load for preemptive therapy initiation after hematopoietic cell transplantation. *J Med Virol* 2011; 83: 490-495.
- Britt W: Manifestations of human cytomegalovirus infection: proposed mechanisms of acute and chronic disease. *Curr Top Microbiol Immunol* 2008; 325: 417-470.
- Manuel O, Kralidis G, Mueller NJ et al.: Impact of antiviral preventive strategies on the incidence and outcomes of cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2013; 13: 2402-2410.
- Paya C, Humar A, Dominguez E et al.: Valganciclovir Solid Organ Transplant Study Group: Efficacy and safety of valganciclovir vs. oral ganciclovir for prevention of cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2004; 4: 611-620.
- Boeckh M, Fries B, Nichols WG: Recent advances in the prevention of CMV infection and disease after hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatr Transplant* 2004; 8 (suppl. 5): 19-27.
- Ljungman P, Griffiths P, Paya C: Definitions of cytomegalovirus infection and disease in transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 1094-1097.
- Linares L, Sanclemente G, Cervera C et al.: Influence of cytomegalovirus disease in outcome of solid organ transplant patients. *Transplant Proc* 2011; 43: 2145-2148.
- Meijer E, Boland GJ, Verdonck LF: Prevention of cytomegalovirus disease in recipients of allogeneic stem cell transplants. *Clin Microbiol Rev* 2003; 16: 647-657.
- Sagedal S, Hartmann A, Nordal KP et al.: Impact of early cytomegalovirus infection and disease on long-term recipient and kidney graft survival. *Kidney Int* 2004; 66: 329-337.

18. Schrier RD, Rice GP, Oldstone MB: Suppression of natural killer cell activity and T cell proliferation by fresh isolates of human cytomegalovirus. *J Infect Dis* 1986; 153: 1084-1091.
19. Giebel S, Maccario R, Lilleri D et al.: The immunosuppressive effect of human cytomegalovirus infection in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2005; 36: 503-509.
20. Bulek K: Ludzki wirus cytomegalii (HCMV) – latencja i strategie ucieczki spod kontroli układu odpornościowego. *Post Biol Kom* 2005; 32: 77-86.
21. Gredmark S, Britt WB, Xie X et al.: Human cytomegalovirus induces inhibition of macrophage differentiation by binding to human aminopeptidase N/CD13. *J Immunol* 2004; 173: 4897-4907.
22. Randolph-Habecker J, Iwata M, Torok-Storb B: Cytomegalovirus mediated myelosuppression. *J Clin Virol* 2002; 25 (suppl. 2): S51-56.
23. Hodson EM, Ladhani M, Webster AC et al.: Antiviral medications for preventing cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 2: CD003774.
24. von Willebrand E, Petterson E, Ahonen J et al.: CMV infection, class-II antigen expression, and human kidney allograft-rejection. *Transplantation* 1986; 42: 364-367.
25. Erdbruegger U, Scheffner I, Mengel M et al.: Impact of CMV infection on acute rejection and long-term renal allograft function: a systematic analysis in patients with protocol biopsies and indicated biopsies. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 435-443.
26. Kas-Deelen AM, de Maar EF, Harmsen MC et al.: Uninfected and cytomegalic endothelial cells in blood during cytomegalovirus infection: effect of acute rejection. *J Infect Dis* 2000; 181: 721-724.
27. van de Berg PJ, Heutinck KM, Raabe R et al.: Human cytomegalovirus induces systemic immune activation characterized by a type 1 cytokine signature. *J Infect Dis* 2010; 202: 690-699.
28. Nordøy I, Müller F, Nordal KP et al.: Chemokines and soluble adhesion molecules in renal transplant recipients with cytomegalovirus infection. *Clin Exp Immunol* 2000; 120: 333-337.
29. Li Y, Yan H, Xue W et al.: Allograft rejection-related gene expression in the endothelial cells of renal transplantation recipients after cytomegalovirus infection. *J Zhejiang Univ Sci B* 2009; 10: 820-828.
30. Varani S, Landini MP: Cytomegalovirus-induced immunopathology and its clinical consequences. *Herpesviridae* 2011; 2: 6 (<http://www.herpesviridae.org/content/2/1/6>).
31. Hjelmesaeth J, Müller F, Jenssen T et al.: Is there a link between cytomegalovirus infection and new-onset posttransplantation diabetes mellitus? Potential mechanisms of virus induced beta-cell damage. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 2311-2315.
32. Lunardi C, Dolcino M, Peterlana D et al.: Endothelial cells' activation and apoptosis induced by a subset of antibodies against human cytomegalovirus: relevance to the pathogenesis of atherosclerosis. *PLoS One* 2007; 2(5): e473 ([www.plosone.org](http://www.plosone.org)).
33. Pérez-Mercado AE, Vilá-Pérez S: Cytomegalovirus as a trigger for systemic lupus erythematosus. *J Clin Rheumatol* 2010; 16: 335-337.
34. Hebart H, Einsele H, Klein R et al.: CMV infection after allogeneic bone marrow transplantation is associated with the occurrence of various autoantibodies and monoclonal gammopathies. *Br J Haematol* 1996; 95: 138-144.
35. Toyoda M, Galfayan K, Galera OA et al.: Cytomegalovirus infection induces anti-endothelial cell antibodies in cardiac and renal allograft recipients. *Transpl Immunol* 1997; 5: 104-111.
36. Hartmann A, Sagedal S, Hjelmesaeth J: The natural course of cytomegalovirus infection and disease in renal transplant recipients. *Transplantation* 2006; 82 (suppl. 2): S15-17.
37. Naucler CS, Larsson S, Möller E: A novel mechanism for virus-induced autoimmunity in humans. *Immunol Rev* 1996; 152: 175-192.
38. Michelson S: Consequences of human cytomegalovirus mimicry. *Hum Immunol* 2004; 65: 465-475.
39. Chen X, Vodanovic-Jankovic S, Johnson B et al.: Absence of regulatory T-cell control of TH1 and TH17 cells is responsible for the autoimmune-mediated pathology in chronic graft-versus-host disease. *Blood* 2007a; 110: 3804-3813.
40. Grattan MT, Moreno-Cabral CE, Vaughn A et al.: Cytomegalovirus infection is associated with cardiac allograft rejection and atherosclerosis. *JAMA* 1989; 261: 3561-3566.
41. Koskinen PK, Nieminen MS, Krogerus LA: Cytomegalovirus infection and accelerated cardiac allograft vasculopathy in human cardiac allografts. *J Heart Lung Transplant* 1993; 12: 724-729.
42. Bruggeman CA, Marjorie HJ, Nelissen-Vrancken G: Cytomegalovirus and atherogenesis. *Antiviral Research* 1999; 43: 191-200.
43. Lemström KB, Bruning JH, Bruggeman CA et al.: Cytomegalovirus infection enhances smooth muscle cell proliferation and intimal thickening of rat aortic allografts. *J Clin Invest* 1993; 92: 549-558.
44. Streblov DN, Söderberg-Naucler C, Vieira J et al.: The human cytomegalovirus chemokine receptor US28 mediates vascular smooth muscle cell migration. *Cell* 1999; 99: 511-520.
45. Speir E, Modali R, Huang ES et al.: Potential role of human cytomegalovirus and p53 interaction in coronary restenosis. *Science* 1994; 265: 391-394.
46. Tanaka K, Zou JP, Takeda K et al.: Effects of human cytomegalovirus immediate-early proteins on p53-mediated apoptosis in coronary artery smooth muscle cells. *Circulation* 1999; 99: 1656-1659.
47. Qiu H, Strååt K, Rahbar A et al.: Human CMV infection induces 5-lipoxygenase expression and leukotriene B4 production in vascular smooth muscle cells. *J Exp Med* 2008; 205: 19-24.

otrzymano/received: 17.02.2015  
zaakceptowano/accepted: 11.03.2015