

Michał Wiciński<sup>1\*</sup>, Paulina Sopońska<sup>1</sup>, Bartosz Brzoszczyk<sup>1</sup>, Bartosz Malinowski<sup>1</sup>,  
Agnieszka Michalska<sup>2</sup>, Elżbieta Grzešek<sup>1</sup>, Katarzyna Szadujkis-Szadurska<sup>1</sup>,  
Tomasz Kornatowski<sup>1</sup>, Anna Czeczuk<sup>3</sup>, Grzešek Grzegorz<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Katedra i Zakład Farmakologii i Terapii Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy,  
Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

<sup>2</sup>Katedra Anatomii i Fizjologii. Akademia Wychowania Fizycznego im. Józefa Piłsudskiego w Warszawie,  
Wydział Wychowania Fizycznego i Sportu w Białej Podlaskiej

<sup>3</sup>Katedra Wychowania Fizycznego, Zakład Edukacji Zdrowotnej, Akademia Wychowania Fizycznego im. Józefa Piłsudskiego  
w Warszawie. Wydział Wychowania Fizycznego i Sportu w Białej Podlaskiej

Wpłynęło w sierpniu 2012r.

1. Wprowadzenie. 2. Budowa HCMV. 3. Charakterystyka glejaka wielopostaciowego. 4. HCMV w etiopatogenezie glejaka wielopostaciowego. 4.1. Inicjacja nowotworzenia. 4.2. Inwazyjność. 4.3. Angiogeneza. 4.4. Immunomodulacja. 4.5. Nowe koncepcje. 5. Podsumowanie

### The role of human cytomegalovirus in the mechanisms of glioblastoma multiforme carcinogenesis

**Abstract:** Human cytomegalovirus (HCMV), a common bethaherpesvirus, usually causes asymptomatic recurrent infections in non-immunocompetent patients. Glioblastoma multiforme is the most common primary brain tumor, which etiopathology is unknown. Numerous studies implicate the role of HCMV in the oncogenesis of glioma by modulating signaling pathways. HCMV can modify the transcription of oncogenes such as Rb, p53 and STAT3; stimulate the mobility of glioma cells; induce angiogenesis and evade host immune response. This review aims to highlight the role of HCMV in the modulation of critical signaling pathway in glioblastoma growth.

1. Introduction. 2. HCMV structure. 3. Characteristics of glioblastoma multiforme. 4. Role of HCMV in etiopathogenesis of glioblastoma multiforme. 4.1. Initiation. 4.2. Invasion. 4.3. Angiogenesis. 4.4. Immunomodulation. 4.5. New concepts. 5. Summary

---

**Słowo kluczowe:** glejak wielopostaciowy, glejaki, HCMV, ludzki cytomegalowirus  
**Key words:** glioblastoma multiforme, HCMV, Human Cytomegalo Virus

---

## 1. Wprowadzenie

Ludzki cytomegalowirus (HCMV – Human Cytomegalo Virus), niekiedy określany jako ludzki Herpesvirus-5 (Human herpesvirus 5 – HHV-5), należy do rodziny *Herpesviridae* i podrodziny *Betaherpesviridae*. HCMV stanowi powszechny czynnik infekcyjny, występujący endemicznie w wielu regionach świata [58]. W badaniach epidemiologicznych przeprowadzonych w Polsce stwierdzono obecność przeciwciał klasy IgG, świadczących o przebytych zakażeniach u 76,7% badanych kobiet ciężarnych, natomiast przeciwciał klasy IgM, przemawiających za aktywnym zakażeniem, u 13% przebadanych kobiet [24]. Porównywalną seroprevalencję uzyskano w badaniach przeprowadzonych w innych krajach (Sudan: IgG – 72,2%, IgM – 2,5% [26]; Stany Zjednoczone: IgG – 31–70% – różna częstość w zależności od rasy [56]; Egipt: IgG – 97,1% IgM – 0,6%; Wielka Brytania: IgG – 50,1%, IgM – 0,3% [50]). Metanaliza obejmująca badania epidemiologiczne 27 populacji z całego świata wykazała występowanie wrodzonego

zakażenia wirusem HCMV u 0,64% żywo urodzonych dzieci, natomiast zakażenia objawowego u 0,07% badanej grupy [30].

U immunokompetentnych osób dorosłych zakażenie HCMV przebiega zazwyczaj bezobjawowo [33]. Infekcja HCMV ma jednak krytyczne znaczenie u pacjentów poddanych immunosupresji, u których może dochodzić do reaktywacji infekcji. W tej grupie pacjentów stwierdza się wyższą śmiertelność wynikającą z powikłań wielonarządowych w przebiegu współistniejącego aktywnego zakażenia HCMV [28]. Drugą grupą w sposób szczególny zagrożoną zakażeniem HCMV są noworodki, u których w przypadku zakażenia wrodzonego stwierdza się poważne, z reguły nieodwracalne, zaburzenia w zakresie rozwoju ośrodkowego układu nerwowego (OUN), takie jak upośledzenie umysłowe, porażenie mózgowie, czy ubytek słuchu [13], innymi częstymi objawami są: trombocytopenia, zwykle współistniejąca z wybroczynami, wewnątrzmaciczne zahamowanie wzrostu (IUGR), hepatosplenomegalia, żółtaczkę, utratę słuchu, mikrocefalia, zapalenie naczyń i siatkówki,

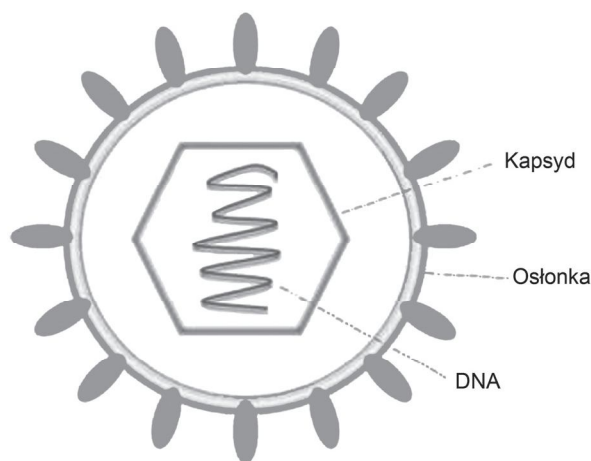
---

\* Autor korespondencyjny: Katedra i Zakład Farmakologii i Terapii Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, ul. Marii Skłodowskiej-Curie 9, 85-094 Bydgoszcz, tel.: (052) 585-35-86, faks: (052) 585-40-23, e-mail: wicinski4@wp.pl

zwapnienia wewnątrzmożgowe [1, 14]. HCMV wykazuje szczególne powinowactwo do gruczołów ślinowych [33], ponadto wykazuje silny neurotropizm, ze szczególnym powinowactwem do komórek endotelium małych naczyń, astrocytów, neuronów, komórek oligodendrogleju, mikrogleju oraz komórek progenitorowych [13].

## 2. Budowa HCMV

Wirion HCMV zbudowany jest z izosahedralnego kapsydu o średnicy 100 nm, zawierającego genom pod postacią dwuniciowego DNA zawierającego 230 kbp [5, 33, 58], kodującego przez ponad 145 unikalnych genów i ponad 200 ramek odczytu (*open frames*) [5, 63]. Kapsyd HCMV otoczony jest przez warstwę białkową (tegument), pokrytą dwuwarstwową osłonką (envelope) zbudowaną z lipidów i wirusowych glikoprotein [5, 33, 59] (Rys. 1).



Rys. 1. Struktura wirionu HCMV – objaśnienia w tekście

Genom HCMV koduje białka o masie molekularnej mieszczącej się w przedziale od 8,5 do 200 kDa [63], budujących kapsyd, warstwę białkową i osłonkę wirionu [8, 63]. Około 40% masy wirionu stanowi warstwa białkowa [63], będąca amorficzną strukturą łączącą osłonkę i kapsyd [8]. Białka tej warstwy kodowane są przez co najmniej 30 genów (UL24, UL25, UL26, UL32, UL43, UL47, UL48, UL82, UL83, UL94, UL99, US22, US23, US24, UL44, UL45, UL54, UL57, UL69, UL72, UL84, UL89, UL97, UL122, UL35, UL51, UL71, UL79, UL88, UL96, UL103, UL104 oraz UL112), ich obecność stwierdzono zarówno z jądrze, jak i w cytoplazmie, zainfekowanych komórek [59]. Amorficzna warstwa białkowa pełni rolę inicjacji infekcji, modulacji metabolizmu komórek gospodarza, regulacji ekspresji genów wirusa, jest pomocna w transporcie nowo syntetyzowanych białek wirusa przez błonę jądrową, w kontroli upakowania wirusowego DNA jak i dojrzewania wirionów [63]. Kapsyd HCMV, strukturalnie przypominający kapsyd wirusa

opryszczki pospolitej typu 1 (*Herpes simplex virus type 1* – HSV-1) i wirusa Kaposiego (*Human herpesvirus 8* – HHV-8), jest zbudowany z 5 białek kodowanych przez geny: UL86, UL85, UL80, UL48.5, and UL46 [59, 63]. Osłonkę stanowią glikoproteiny: B, H, L, M, N, O, homologicznych do spotykanych w innych *Herpesviridae*, oraz swoistych dla HCMV glikoprotein: TRL 10, TRL 11 i UL132 [8], a także do białek kodowanych przez geny: RL10, UL5, UL22A (nazywana również UL21.5), UL33, UL38, UL41A, UL50, UL55, UL73, UL74, UL75, UL77, UL93, UL100, UL115, UL119, UL132, oraz US27 [59].

W zależności od etapu cyklu replikacyjnego, w którym dochodzi do ekspresji, białka kodowane przez genom HCMV dzieli się na 3 grupy kinetyczne: białka natychmiastowe wczesne (*immediate-early* – IE) potrzebne w okresie replikacji; białka wczesne (*early* – E) i białka późne (*late* – L), stanowiące strukturalne komponenty wirusa [3, 12, 53]. Ponadto HCMV wykazuje ekspresję szeregu receptorów dla chemokin: US28, US27, UL33 oraz UL78, funkcja US28 jest dotychczas najlepiej poznana, pozostałe trzy receptory prawdopodobnie modulują działanie US28 [60].

## 3. Charakterystyka glejaka wielopostaciowego

Nowotwory ośrodkowego układu nerwowego stanowią 1,7% wszystkich nowotworów spotykanych u ludzi, cechując się wzrastającą częstością występowania na przestrzeni ostatnich lat [10]. Dotychczas najlepiej udokumentowany związek z zakażeniem HCMV wykazuje glejak wielopostaciowy (glioblastoma multiforme) wraz z innymi glejakami pochodzenia astrocytarnego o niższym stopniu złośliwości histologicznej, pojawiają się jednak sugestie, że HCMV może odgrywać rolę również w etiopatogenezie rdzeniaków [4]. Wśród nowotworów glejowych w zależności od pochodzenia i budowy komórek nowotworowych wyróżniono gwiaździki (astrocytoma) wywodzące się z astrocytów, skąpodrzewiaki (oligodendroglioma) wywodzące się z oligodendrocytów oraz wyściółczaki (ependymoma) wywodzące się z komórek ependymy [19]. W klasyfikacji złośliwości według WHO glejaki uszeregowano w czterostopniowej skali (grade I–IV) uwzględniającej stopień anaplazji oraz indeks mitotyczny [38]. Najczęstszym nowotworem glejowym u dorosłych jest glejak wielopostaciowy wykazujący wysoki stopień złośliwości histologicznej (IV grade) [19], natomiast u dzieci częściej spotykane są gwiaździki o niskim stopniu złośliwości (I–II) [23, 43].

Glejaka wielopostaciowego klinicznie można podzielić na dwa podtypy: pierwotny i wtórny. Pierwotny glejak wielopostaciowy rozwija się *de novo*, natomiast typ wtórny powstaje na podłożu gwiaździków o niższym stopniu złośliwości histologicznej (I–III) [22]. Różnicowanie glejaka wielopostaciowego na podtypy nie ma

znaczenia klinicznego i prognostycznego, istotne są jednak różnice w jego molekularnej patogenezie [22]. Glejak wielopostaciowy charakteryzuje się wysoką śmiertelnością, średni czas przeżycia nieznacznie przekracza rok [29]. Najsilniejszym czynnikiem ryzyka wystąpienia glejaka wielopostaciowego jest ekspozycja głowy oraz szyi na promieniowanie jonizujące [43, 54]. Natomiast ryzyko nowotworzenia mniejsze niż populacyjne obserwuje się u pacjentów z alergiami, ta zależność prawdopodobnie wynika z immunologicznego podłoża glejaka wielopostaciowego [43, 54].

#### 4. HCMV w etiopatogenezie glejaka wielopostaciowego

Stwierdzenie cech przewlekłego zapalenia w etiopatogenezie gwiaździaków, w tym glejaka wielopostaciowego zapoczątkowały poszukiwania jego związku z czynnikami infekcyjnymi [18]. HCMV jest prawdopodobnie czynnikiem sprawczym nowotworów OUN przez wzgląd na częstość występowania i zdolność do zakażenia OUN. W pierwszym, przeprowadzonym w 2002 r. badaniu nad potencjalnym związkiem między przewlekłym zakażeniem HCMV a pierwotną transformacją nowotworową w obrębie OUN, stwierdzono obecność HCMV we wszystkich przebadanych wycinkach pobranych od pacjentów z glejakami o różnych stopniach złośliwości histologicznej (grade II–IV). Pobrany materiał pochodzący z badań autopsyjnych od immunokompetentnych pacjentów przebadano metodą immunohistochemiczną przeciwko białku IE-72. Badania tą samą metodą przeprowadzone na próbkach od tych samych pacjentów, ale z obszarów mózgu nie zajętych procesem nowotworowym wypadły ujemnie, nie stwierdzono także HCMV u pacjentów z oponianiem, chorobą Alzheimera, udarem mózgu, zapaleniem mózgu oraz u osób zdrowych [16].

Od czasu tego pionierskiego badania o zdolnościach immunomodulacyjnych HCMV wiadomo znacznie więcej [3]. Infekcję HCMV stwierdza się, w zależności od zastosowanej metody, nawet w 80–100% przypadków glejaka wielopostaciowego, przy czym większą czułością cechuje się badanie immunohistochemiczne białek w preparacie histologicznym nad oznaczaniem DNA HCMV metodą PCR we krwi obwodowej [41, 47, 52]. Obecność HCMV stwierdza się również w postaciach gwiaździaków o niższym stopniu złośliwości (grade II–III) [52].

Mniejsza liczba zainfekowanych przez HCMV komórek w obrębie glejaka wielopostaciowego koreluje z dłuższym przeżyciem pacjenta. Stwierdzenie obecności białek HCMV w mniej niż połowie komórek nowotworowych oznacza wyższe szanse długoletniego przeżycia pacjenta (powyżej 18 miesięcy) [47]. Tę obserwację

można wytłumaczyć jako zdolność HCMV do udziału w licznych molekularnych szlakach nowotworzenia, m.in. w inwazji, mitogenezie, angiogenezie i immunomodulacji [18].

#### 4.1. Inicjacja nowotworzenia

HCMV wpływa na inicjację nowotworzenia poprzez modyfikację ekspresji protoonkogenów: STAT3, RAS, p53; modulacji szlaku PI-3K, stymulację PDGFR oraz indukcję HTERT. Protoonkogeny Rb i p53 są najważniejszymi genami regulatorowymi związanymi z patogenezą glejaków [22]. W normalnych komórkach geny p53 i pośrednio Rb odpowiadają za utrzymywanie komórek z uszkodzeniami w obrębie DNA w wydłużonej fazie G1 cyklu komórkowego, co umożliwia wdrożenie procesów naprawczych [3]. Mutacja genu Rb jest również częsta w pierwotnym i wtórnym typie glejaka wielopostaciowego, natomiast mutacja p53 odgrywa większą rolę w patogenezie podtypu wtórnego [22]. HCMV moduluje działanie genów p53 i Rb poprzez białko IE-1, które inaktywuje białka supresorowe p53 i Rb [17, 18]. Działanie białka IE-1 powoduje zatem przewlekłą fosforylację Rb, co umożliwia komórkom z uszkodzeniami DNA przejście z fazy G1 do fazy S cyklu komórkowego [17]. Drugim, niezależnym mechanizmem aktywacji Rb, jest aktywacja szlaku PI-3K z udziałem kinazy Akt [17].

Szlak 3-kinazy fosfatydyloinozytolu (phosphatidylinositol-3 kinase – PI-3K) jest stymulowany za pośrednictwem wzmożonej aktywacji kinazy Akt. HCMV wykazuje zdolność do modulowania kinazy Akt za pośrednictwem białka IE-1 [17]. Nadmierna aktywacja szlaku PI3K z udziałem kinazy Akt uczestniczy w patogenezie licznych nowotworów, stanowiąc jeden z elementów inicjacji nowotworzenia poprzez hamowanie apoptozy, promowanie odpowiednich zmian w metabolizmie i proliferacji komórek, regulowanie ich zdolności do migracji i inwazji, a także modulację angiogenezy nowotworów [32].

Kolejnym etapem nowotworzenia modyfikowanym przez HCMV są szlaki wyzwalające proliferację komórek. W patogenezie glejaka wielopostaciowego, rzadziej w glejakach o niższym stopniu złośliwości, obserwuje się modyfikacje na szczeblu działania receptorów kinazy tyrozynowej: nabłonkowego czynnika wzrostu (epidermal growth factor receptor – EGFR) i płytkowego czynnika wzrostu (platelet-derived growth factor receptor – PDGFR) [22]. Jednak nadmierna aktywacja PDGF i EGF stanowi jedynie podłoże przyspieszające przebieg toczących się procesów nowotworzenia, a nie inicjujące tych procesów [21]. Zarówno PDGF, jak i EGF, odpowiadają za stymulację nerwowych komórek macierzystych do samoodnowy oraz różnicowania w kierunku neuronów, astrocytów i oligodendrocytów [3]. PDGFR pełni także kluczową rolę we wnikanii

wirionów HCMV do komórek [18] – selektywna blokada receptorów PDGF hamuje ekspresję białka IE1, [55]. W przebiegu zakażenia HCMV PDGFR jest stymulowane przez glikoproteinę B osłonki, która przyłączając się do receptora, pełni funkcję aktywacji szlaku PI-3K [18]. Natomiast EGFR nie bierze udziału w początkowym etapie infekcji HCMV [17].

Produkty genów HCMV promują transkrypcję protoonkogenu STAT3 – przetwornika sygnałów i aktywatora transkrypcji (signal transducers and activators of transcription – STAT). W normalnych komórkach STAT3 pełni funkcję regulatora komórkowych procesów proliferacji, różnicowania, apoptozy i wzrostu [45]. Jednak jego konstytutywna aktywacja sprzyja transformacji nowotworowej. Częsteczką kodowaną przez geny HCMV bezpośrednio związaną z aktywacją STAT3 jest receptor dla chemokin US28 [18]. Klinicznie zwiększona ekspresja STAT3 koreluje z wyższym stopniem złośliwości histologicznej [64] oraz gorszym rokowaniem [37].

Dodatkowym czynnikiem sprzyjającym transformacji nowotworowej jest konstytutywna indukcja odwrotnej transkryptazy telomerazy (human telomerase reverse transcriptase – hTERT), wywołana przez ekspresję białka IE1. Zwiększona aktywność tego enzymu obserwowana w zainfekowanych komórkach glejaka wielopostaciowego, nadaje im cechy „nieśmiertelności” [3, 18, 57].

#### 4.2. Inwazyjność

Najważniejsze ścieżki sygnałowe wywołujące inwazyjność – migrację glejaków, obejmują aktywację czynnika transkrypcyjnego NF- $\kappa$ B (nuclear factor  $\kappa$ B) oraz kinaz tyrozynowych niereceptorowych FAK i Pyk-2 [21]. Zaobserwowano, że krótkotrwała ekspozycja komórek na HCMV powoduje aktywację fosfolipazy C oraz FAK, natomiast przewlekłe zakażenie promuje migrację glejowych komórek nowotworowych [17].

Transkrypcyjny czynnik jądrowego  $\kappa$ B (NF $\kappa$ B) oraz czynnik transkrypcyjny AP-1 stanowią dwie ścieżki sygnalizacyjne wzajemnie powiązane na wielu etapach funkcjonowania [61]. Oba te szlaki pełnią podobne funkcje regulacyjne wielu genów, odpowiedzialnych m.in. za proliferację, różnicowanie, apoptozę, odpowiedź immunologiczną i onkogenność [27, 61].

Aktywacja NF $\kappa$ B zachodzi poprzez fosfolipazę C aktywowaną przez receptor dla chemokin US28 kodowany przez genom HCMV [60]. Natomiast AP-1 jest aktywowane przez dwa białka: IE-1 oraz IE-2, stymulujące składowe tego kompleksu białka c-Fos i c-Jun, kodowane przez protoonkogeny c-fos i c-jun [27]. Do modulacji AP-1 dochodzi dwuetapowo, początkowo HCMV powoduje nagły wzrost ekspresji białek c-Jun i c-Fos, w późniejszym etapie infekcji następuje ponowny wzrost ekspresji c-Fos [25, 27].

Fosforylowana przez HCMV kinaza ogniskowo-adhezyjna (focal adhesion kinaze – FAK) wykazuje związek z zależną od integryn ruchliwością komórek glejowych (integrin-dependent glioma cell motility). Ponadto kinaza FAK łącznie z opisaną wcześniej PI3K aktywowaną kinazą Akt tworzy szlak sygnalizacyjny dla haptotaktycznej migracji komórek glejowych. Szlaki te wykazują jednak selekcję względem komórek nowotworowych, podczas gdy normalne astrocyty nie wykazują zdolności do ruchliwości pod wpływem HCMV [17].

#### 4.3. Angiogeneza

HCMV stymuluje angiogenezę na czterech etapach: promocji, degradacji błony podstawnej, migracji komórek oraz formowania i stabilizacji nowych naczyń [11]. Inicjacja angiogenezy z udziałem HCMV zachodzi za pośrednictwem licznych czynników aktywujących komórki śródbłonna, wśród których największą rolę odgrywają interleukina 6 (IL-6) oraz czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (vascular endothelial growth factor – VEGF) wydzielane przez zainfekowane komórki śródbłonna [11]. VEGF jest krytycznym regulatorem angiogenezy w przebiegu glejaka wielopostaciowego, który na tle innych glejaków pochodzenia astrocytarnego wyróżnia się wyjątkowo rozbudowanym unaczynieniem [31]. HCMV moduluje ekspresję VEGF za pośrednictwem receptora dla chemokin US28 [11, 18]. Natomiast IL-6 jest jedną z cytokin działających anty-apoptotycznie na komórki śródbłonna, kierującą prawidłowe procesy naprawcze w przebiegu odpowiedzi na uszkodzenie, w kierunku patologicznych procesów neoangiogenezy [7].

Następnym etapem angiogenezy po inicjacji jest niszczenie błony podstawnej. HCMV przyczynia się do tego procesu w dwojaki sposób, po pierwsze zmniejszając syntezę macierzy zewnątrzkomórkowej, a po drugie zwiększając jej degradację. Do utraty włókien kolagenowych typu 1 i fibronektyny w obrębie ściany naczyń dochodzi poprzez degradację indukowaną działaniem m.in. metaloproteinazy 2 macierzy zewnątrzkomórkowej [48]. Migrację komórek w obręb tkanek, obserwowaną w kolejnym etapie angiogenezy, stymulują chemokiny, m.in. kodowane przez HCMV CC-chemokina: UL128 oraz dwie CXC-chemokiny: UL146 i UL147. Opisany wcześniej receptor dla chemokin US28 również posiada zdolność chemotaksji komórek mięśni gładkich i makrofagów, w działaniu US28 pośredniczy bogata w prolinę kinaza tyrozynowa Pyk2 [62]. W ostatnim etapie angiogenezy dochodzi do formowania tubularnych naczyń i stabilizacji ich struktury, w tej fazie istotną rolę odgrywa PDGF, którego działanie, jak opisano wcześniej, jest również modyfikowane przez HCMV [11].

Ponadto HCMV za pośrednictwem białka IE-1 wykazuje zdolność do zmniejszania ekspresji cząsteczek

trombospondyny-1 (TSP-1) [15, 18]. Funkcją TSP-1 jest hamowanie angiogenezy poprzez zablokowanie migracji i przylegania komórek śródbłonna oraz indukcję apoptozy tych komórek. Obniżona ekspresja TSP-1 obserwowana w zakażeniu HCMV sprzyja angiogenezie [3]. TSP-1 nie stanowi jednak istotnego markera angiogenezy w przebiegu glejaka wielopostaciowego [49].

#### 4.4. Immunomodulacja

HCMV wywołuje działanie immunosupresyjne, hamując prawidłowe odpowiedzi immunologiczne gospodarza. Jeden z mechanizmów uczestniczący w tym procesie polega na blokadzie na powierzchni zainfekowanych komórek antygenów MHC klasy I oraz II, koniecznych to odpowiedzi cytotoksycznej zależnej od limfocytów CD8+ i komórek NK [18, 51, 65]. Zaburzenia ekspresji HLA klasy I oraz towarzyszące im nieprawidłowe działanie limfocytów T obserwuje się w patogenezie wielu nowotworów [9]. Zmniejszenie ekspresji (down-regulating) antygenów MHC klasy I zachodzi między innymi pod wpływem działania wirusowych białek HCMV: US2-US6 i US11, które oddziałują na antygeny HLA-A i HLA-B [51, 65], w mniejszym stopniu białka te blokują antygeny MHC klasy II [51]. Równoczesna obecność białek US2 i US3 przyspiesza blokowanie antygenów MHC klasy I, co jest szczególnie istotne w początkowej fazie infekcji – krytycznym okresie dla replikacji i proliferacji wirusa [42]. Ekspozycja na decytabinę, bądź interferon-gamma zwiększa ekspresję cząsteczek MHC klasy I oraz II, przez co sprzyja rozpoznawaniu i niszczeniu komórek nowotworowych przez specyficzne limfocyty T, ma to istotne implikacje terapeutyczne [39].

Innym mechanizmem unieczynnienia funkcji prezentacji antygenów przez komórki dendrytyczne jest działanie produktów genu UL111A strukturalnie zbliżonego do interleukiny 10 (IL-10) [18, 36]. Prawidłowo IL-10 reguluje dojrzewanie i funkcje efektorowe komórek dendrytycznych, a także hamuje wydzielanie cytokin prozapalnych i molekuł kostymulacyjnych, co w rezultacie zaburza stymulację limfocytów T [6], w zakażeniu HCMV funkcje te nasila ekspresja UL111A.

HCMV, podobnie, jak wirus opryszczki pospolitej typu 1, wirus opryszczki pospolitej typu 2, mysi wirus cytomegalii oraz wirus ospy wietrznej i półpaśca, wykazuje ekspresję receptorów Fcγ (FcγR). Prawidłową funkcją cząsteczki FcγR jest łączenie się z odpowiednim regionem IgG oraz wtórnie indukcja neutralizacji wolnych wirionów na drodze fagocytozy i cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity – ADCC) [35, 40]. Ekspresję glikoprotein pełniących funkcję receptorów Fcγ, kodowanych przez ramki odczytu TRL11/IRL11 oraz UL119-UL118, obserwuje się na powierzchni zainfekowa-

wanych komórek. W tym mechanizmie do zakażonych komórek mogą przyłączać się wszystkie subklasy IgG, wówczas dochodzi do upośledzenia odporności humoralnej [35, 44].

#### 4.5. Nowe koncepcje

Mimo tak rozbudowanych mechanizmów HCMV zaangażowanych w nowotworzenie, nie u wszystkich pacjentów z HCMV rozwijają się glejaki wielopostaciowe. Próbuje się to tłumaczyć różną wrażliwością gospodarza na działanie HCMV. Jedną z proponowanych hipotez uwzględnia mechanizm kodowania przez HCMV receptorów Fcγ. W związku z heterogennością alleli kodujących ludzkie immunoglobuliny obserwuje się różne powinowactwo FcγR do immunoglobulin kodowanych przez określone determinanty genowe [44]. Potwierdzono dotychczas, że wadliwy łańcuch A antygeny MHC klasy I (MHC class I-related chains A – MICA) obserwowany w niektórych populacjach fibroblastów nie ulega mechanizmowi down-regulating pod wpływem infekcji HCMV, co pozwala uniknąć tym komórkom upośledzenia reakcji immunologicznych [65]. Być może podobnym sposobem niektórym populacjom komórkowym udaje się uniknąć upośledzenia odporności wywołanego działaniem HCMV.

Według alternatywnej hipotezy rozwinięcie się glejaka wielopostaciowego na podłożu infekcji HCMV zależy od wieku, w którym dochodzi do zakażenia. Autor tej koncepcji przywołuje podobny przebieg zachorowań w przypadku wirusa Polio, zakażenie we wczesnym dzieciństwie miałyby chronić przed rozwojem nowotworu glejowego, natomiast infekcja w późniejszym okresie dzieciństwa, bądź też w wieku dorosłym, miałyby stanowić istotny czynnik ryzyka rozwoju glejaka wielopostaciowego [34].

HCMV jest kandydatem do potencjalnej szczepionki zapobiegającej rozwojowi glejaka wielopostaciowego [20]. Pojawiły się już próby zastosowania w terapii adjuwantowej autologicznej szczepionki przeciwko komórkom dendrytycznym zakażonym wirusem HCMV, celem tej terapii jest stymulacja swoistej odpowiedzi limfocytów CD8+, obecnie trwają badania II fazy nad tą szczepionką [2, 46].

#### 5. Podsumowanie

Ludzki cytomegalowirus jest powszechnie występującym czynnikiem infekcyjnym, którego zakażenie przebiega zazwyczaj bezobjawowo. Doniesienia ostatnich lat wskazują na jego ścisły związek z patogenezą glejaka wielopostaciowego i innych nowotworów glejowych. HCMV wykazuje zdolność do modulowania licznych molekularnych szlaków sygnalizacyjnych,

dzięki czemu może przyczynić się do różnych etapów nowotworzenia, tj. inwazji, mitogenezy, angiogenezy i immunomodulacji. Mimo wciąż nie w pełni wyjaśnionej roli HCMV w patogenezie nowotworów, poznawanie kolejnych etapów inicjacji zmian w przekazywaniu wewnątrzkomórkowym, może zaowocować wprowadzeniem bardziej celnych i skutecznych metod leczenia nowotworów glejowych OUN.

## Piśmiennictwo

- Adler S.P., Nigro G., Pereira L.: Recent advances in the prevention and treatment of congenital cytomegalovirus infections. *Semin. Perinatol.* **31**, 10–18 (2007)
- Arko L., Katsyv I., Park G.E., Luan W.P., Park J.K.: Experimental approaches for the treatment of malignant gliomas. *Pharmacol. Ther.* **128**, 1–36 (2010)
- Barami K.: Oncomodulatory mechanisms of human cytomegalovirus in gliomas. *J. Clin. Neurosci.* **17**, 819–823 (2010)
- Baryawno N., Söderberg-Nauclér C. i wsp.: Detection of human cytomegalovirus in medulloblastomas reveals a potential therapeutic target. *J. Clin. Invest.* **121**, 4043–4055. (2011)
- Bego M.G., Jeor S.: Human cytomegalovirus infection of cells of hematopoietic origin: HCMV-induced immunosuppression, immune evasion, and latency. *Exp. Hematol.* **34**, 555–570 (2006)
- Bhattacharyya S., Sen P., Wallet M., Long B., Baldwin A.S. Jr, Tisch R. : Immunoregulation of dendritic cells by IL-10 is mediated through suppression of the PI3K/Akt pathway and of IkappaB kinase activity. *Blood*, **15**, 1100–1109 (2004)
- Botto S., Streblov D.N., De Filippis V., White L., Kreklywich C.N., Smith P.P., Caposio P.: IL-6 in human cytomegalovirus secretome promotes angiogenesis and survival of endothelial cells through the stimulation of survivin. *Blood*, **6**, 352–361 (2011)
- Britt W.J., Boppana S.: Human cytomegalovirus virion proteins. *Hum. Immunol.* **65**, 395–402 (2004)
- Bukur J., Jasinski S., Seliger B.: The role of classical and non-classical HLA class I antigens in human tumors. *Semin. Cancer Biol.* **22**, 350–358 (2012)
- Caldarella A., Crocetti E., Paci E.: Is the incidence of brain tumors really increasing? A population-based analysis from a cancer registry. *J. Neurooncol.* **104**, 589–594 (2011)
- Caposio P., Orloff S.L., Streblov D.N.: The role of cytomegalovirus in angiogenesis. *Virus. Res.* **157**, 204–211 (2011)
- Chambers J., Ghazal P. i wsp.: DNA microarrays of the complex human cytomegalovirus genome: profiling kinetic class with drug sensitivity of viral gene expression. *J. Virol.* **73**, 5757–5766 (1999)
- Cheeran M.C., Lokensgard J.R., Schleiss M.R.: Neuropathogenesis of Congenital Cytomegalovirus Infection: Disease Mechanisms and Prospects for Intervention. *Clin. Microbiol. Rev.* **22**, 99–126 (2009)
- Chun Soo Kim, M.D., Ph.D.: Congenital and perinatal cytomegalovirus infection. *Korean J. Ped.* **53**, 14–20 (2010)
- Cinatl J. Jr., Kotchetkov R., Scholz M., Cinatl J., Vogel J.U., Driever P.H., Doerr H.W.: Human cytomegalovirus infection decreases expression of thrombospondin-1 independent of the tumor suppressor protein p53. *Am. J. Pathol.* **155**, 285–92 (1999)
- Cobbs C.S., Harkins L., Samanta M., Gillespie G.Y., Bharara S., King P.H., Nabors L.B., Cobbs C.G., Britt W.J.: Human cytomegalovirus infection and expression in human malignant glioma. *Cancer Res.* **62**, 3347–3350 (2002)
- Cobbs C.S., Soroceanu L., Denham S., Zhang W., Britt W.J., Pieper R., Kraus M.H.: Human cytomegalovirus induces cellular tyrosine kinase signaling and promotes glioma cell invasiveness. *J. Neurooncol.* **85**, 271–280 (2007)
- Cobbs C.S.: Evolving evidence implicates cytomegalovirus as a promoter of malignant glioma pathogenesis. *Herpesviridae*, **2**, doi:10.1186/2042-4280-2-10 (2011)
- Crocetti E., Trama A., Stiller C., Caldarella A., Soffiotti R., Jaal J., Weber D.C., Ricardi U., Slowinski J., Brandes A.: RARE-CARE working group. Epidemiology of glial and non-glial brain tumours in Europe. *Eur. J. Cancer.* **48**, 532–1542 (2012)
- De Leon G., Mitchell D., Sampson J.: A promising cancer vaccine. *Future Oncol.* **7**, 331–334 (2011)
- Domagała W.: Molekularne podstawy karcynogenezy i ścieżki sygnałowe niektórych nowotworów ośrodkowego układu nerwowego. *Pol. Przegl. Neurolog.* **3**, 127–141 (2007)
- Ferguson S.D.: Malignant gliomas: diagnosis and treatment. *Dis. Mon.* **57**, 558–569 (2011)
- Fleming A.J., Chi S.N.: Brain tumors in children. *Curr. Probl. Pediatr. Adolesc. Health Care*, **42**, 80–103 (2011)
- Gaj Z., Rycel M., Wilczyński J., Nowakowska D.: Seroprevalence of cytomegalovirus infection in the population of Polish pregnant women. *Ginekol. Pol.* **83**, 337–341 (2012)
- Hagemeier C., Walker S.M., Sissons P.J., Sinclair J.H.: The 72K IE1 and 80K IE2 proteins of human cytomegalovirus independently trans-activate the c-fos, c-myc and hsp70 promoters via basal promoter elements. *J. Gen. Virol.* **73**, 2385–2393 (1992)
- Hamdan H.Z., Abdelbagi I.E., Nasser N.M., Adam I.: Seroprevalence of cytomegalovirus and rubella among pregnant women in western Sudan. *Virol. J.* **8**, doi:10.1186/1743-422X-8-217 (2011)
- Isern E., Gustems M., Messerle M., Borst E., Ghazal P., Angulo A.: The activator protein 1 binding motifs within the human cytomegalovirus major immediate-early enhancer are functionally redundant and act in a cooperative manner with the NF- $\kappa$ B sites during acute infection. *J. Virol.* **85**, 1732–1746 (2011)
- Jain M., Duggal S., Chugh T.D.: Cytomegalovirus infection in non-immunosuppressed critically ill patients. *J. Infect. Dev. Count.* **12**, 571–579 (2011)
- Jones L.W., Ali-Osman F., Lipp E., Marcello J.E., McCarthy B., McCoy L., Rice T., Wrensch M., Il'yasova D.: Association between body mass index and mortality in patients with glioblastoma multiforme. *Canc. Cau. Control.* **21**, 195–201 (2010)
- Kenneson A., Cannon M.J.: Review and meta-analysis of the epidemiology of congenital cytomegalovirus (CMV) infection. *Rev. Med. Virol.* **17**, 253–276 (2007)
- Keunen O., Niclou S.P. i wsp.: Anti-VEGF treatment reduces blood supply and increases tumor cell invasion in glioblastoma. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **108**, 3749–3754 (2011)
- Krześlak A.: Akt kinase: a key regulator of metabolism and progression of tumors. *Post. Hig. Med. Dośw.* **19**, 490–503 (2010)
- Landolfo S., Gariglio M., Gribaudo G., Lembo D.: The human cytomegalovirus. *Pharmacol. Ther.* **98**, 269–297 (2003)
- Lehrer S.: Cytomegalovirus infection in early childhood may be protective against glioblastoma multiforme, while later infection is a risk factor. *Med. Hypotheses*, **78**, 657–658 (2012)
- Lilley B.N., Ploegh H.L., Tirabassi R.S.: Human cytomegalovirus open reading frame TRL11/IRL11 encodes an immunoglobulin G Fc-binding protein. *J. Virol.* **75**, 11218–11221 (2011)
- Lin Y.L., Chang P.C., Wang Y., Li M.: Identification of novel viral interleukin-10 isoforms of human cytomegalovirus AD169. *Virus. Res.* **131**, 213–223 (2008)

37. Liu Y., Li C., Lin J.: STAT3 as a Therapeutic Target for Glioblastoma. *Anticancer Agents Med. Chem.* **10**, 512–519 (2010)
38. Louis D.N., Ohgaki H., Wiestler O.D., Cavenee W.K., Burger P.C., Jouvet A., Scheithauer B.W., Kleihues P.: The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol.* **114**, 97–109 (2007)
39. Lucas K.G., Bao L., Bruggeman R., Dunham K., Specht C.: The detection of CMV pp65 and IE1 in glioblastoma multiforme. *J. Neurooncol.* **103**, 231–238 (2011)
40. Miller-Kittrell M., Sparer T.E.: Feeling manipulated: cytomegalovirus immune manipulation. *Virol. J.* **6**, doi:10.1186/1743-422X-6-4 (2009)
41. Mitchell D.A., Xie W., Schmittling R., Learn C., Friedman A., McLendon R.E., Sampson J.H.: Sensitive detection of human cytomegalovirus in tumors and peripheral blood of patients diagnosed with glioblastoma. *Neuro. Oncol.* **10**, 10–18 (2008)
42. Noriega V.M., Tortorella D.: Human cytomegalovirus-encoded immune modulators partner to downregulate major histocompatibility complex class I molecules. *J. Virol.* **83**, 1359–1367 (2009)
43. Ostrom Q.T., Barnholtz-Sloan J.S.: Current state of our knowledge on brain tumor epidemiology. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* **11**, 329–335 (2011)
44. Pandey J.P.: Genetic and viral etiology of glioblastoma- a unifying hypothesis. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* **20**, 1061–1063 (2011)
45. Paterski A., Antosz H.: Ekspresja STAT3 w limfocytach b prawidłowych i transformowanych nowotworowo. *Post. Biol. Kom.* **34**, 141–157 (2007)
46. Prins R.M., Cloughesy T.F., Liau L.M.: Cytomegalovirus immunity after vaccination with autologous glioblastoma lysate. *N. Engl. J. Med.* **31**, 539–541 (2008)
47. Rahbar A., Stragliotto G., Orrego A., Peredo I., Taher C., Willems J., Söderberg-Naucler C.: Low levels of Human Cytomegalovirus Infection in Glioblastoma multiforme associates with patient survival; -a case-control study. *Herpesviridae*, **3**, doi:10.1186/2042-4280-3-3 (2007)
48. Reinhardt B., Winkler M., Schaarschmidt P., Pretsch R., Zhou S., Vaida B., Schmid-Kotsas A., Michel D., Walther P., Bachem M., Mertens T.: Human cytomegalovirus-induced reduction of extracellular matrix proteins in vascular smooth muscle cell cultures: a pathomechanism in vasculopathies? *J. Gen. Virol.* **87**, 2849–2858 (2006)
49. Reynés G., Vila V., Martín M., Parada A., Fleitas T., Reganon E., Martínez-Sales V.: Circulating markers of angiogenesis, inflammation, and coagulation in patients with glioblastoma. *J. Neurooncol.* **102**, 35–41 (2011)
50. Salwa El-S. Abdel H., Kouka S.E., Abdel-Wahab, Laila H., Saleh, Graham E., Davis, Hastie I., James C.: Booth Comparative Epidemiology of Infection with Human Cytomegalovirus in Cairo and South London. *Int. J. Virol.* **7**, 116–122 (2011)
51. Schempp S., Topp M., Kessler T., Sampaio K.L., Dennehy K.M., Einsele H., Hahn G., Grigoleit G.U., Jahn G.: Deletion mutant of human cytomegalovirus lacking US2-US6 and US11 maintains MHC class I expression and antigen presentation by infected dendritic cells. *Virus Res.* **155**, 446–454 (2011)
52. Scheurer M.E., Bondy M.L., Aldape K.D., Albrecht T., El-Zein R.: Detection of human cytomegalovirus in different histological types of gliomas. *Acta Neuropathol.* **116**, 79–86 (2008)
53. Scholz M., Doerr H.W., Cinatl J.: Inhibition of cytomegalovirus immediate early gene expression: a therapeutic option? *Antiviral Res.* **49**, 129–145 (2001)
54. Smith C., James W.: Diagnosis and pathogenesis of gliomas. *Curr. Diagn. Pathol.* **13**, 180–192 (2007)
55. Soroceanu L., Akhavan A., Cobbs C.S.: Platelet-derived growth factor-alpha receptor activation is required for human cytomegalovirus infection. *Nature*, **18**, 391–395 (2008)
56. Staras S.A., Flanders W.D., Dollard S.C., Pass R.F., McGowan J.E. Jr., Cannon M.J.: Cytomegalovirus seroprevalence and childhood sources of infection: A population-based study among pre-adolescents in the United States. *J. Clin. Virol.* **43**, 266–271 (2008)
57. Strääk K., Xu D. i wsp.: Activation of telomerase by human cytomegalovirus. *J. Natl. Cancer Inst.* **101**, 488–497 (2009)
58. Szumera B., Lalik B., Szlęk R.: Współczesne osiągnięcia w badaniach nad cytomegalią *Przegl. Ped.* **36**, 51–63 (2006)
59. To A., Bai Y., Shen A., Gong H., Umamoto S., Lu S., Liu F.: Yeast two hybrid analyses reveal novel binary interactions between human cytomegalovirus-encoded virion proteins. *PLoS One*, **1**, e17796 (2011)
60. Tschische P., Tadagaki K., Kamal M., Jockers R., Waldhoer M.: Heteromerization of human cytomegalovirus encoded chemokine receptors. *Biochem. Pharmacol.* **15**, 610–619 (2011)
61. Wang X., Sonenshein G.E.: Induction of the RelB NF-kappaB subunit by the cytomegalovirus IE1 protein is mediated via Jun kinase and c-Jun/Fra-2 AP-1 complexes. *J. Virol.* **79**, 95–105 (2005)
62. Vomaske J., Varnum S., Melnychuk R., Smith P., Pasa-Tolic L., Shutthanandan J.I., Streblow D.N.: HCMV pUS28 initiates pro-migratory signaling via activation of Pyk2 kinase. *Herpesviridae*, **1**, doi:10.1186/2042-4280-1-2 (2010)
63. Yu X., Shah S., Lee M., Dai W., Lo P., Britt W., Zhu H., Liu F., Zhou Z.H.: Biochemical and structural characterization of the capsid-bound tegument proteins of human cytomegalovirus. *J. Struct. Biol.* **174**, 451–460 (2011)
64. Zhu V.F., Yang J., Lebrun D.G., Li M.: Understanding the role of cytokines in Glioblastoma Multiforme pathogenesis. *Cancer Lett.* **316**, 139–150 (2011)
65. Zou Y, Bresnahan W., Taylor R.T., Stastny P.: Effect of human cytomegalovirus on expression of MHC class I-related chains A. *J. Immunol.* **174**, 3098–3104 (2005)