

Virusi influence – izazov za imunostni sustav

Influenza Viruses – a Challenge for the Immune System

Alemka Markotić

Odjel za znanstvena istraživanja

Odjel za kliničku imunologiju

Klinika za infektivne bolesti “Dr. Fran Mihaljević”

10000 Zagreb, Mirogojska 8

Sažetak Virusi influence stalni su izazov za naš imunostni sustav. Umnožavaju se u epitelnim stanicama dišnog sustava, izazivaju staničnu smrt čime smanjuju učinkovitost cilija, omogućavajući dodatno naseljavanje drugih patogena (*Streptococcus pneumoniae*). Receptori slični Tollu (TLR, engl. Toll-like receptor), kao ključne komponente prirodene imunosti, važna su karika u imunoreakcijama na virus influence. TLR7 važan je endosomski receptor za ssRN virusa influence nakon čega slijede signalni mehanizmi koji dovode do aktivacije čimbenika transkripcije i proizvodnje interferona tipa I. Imunoreakcije posredovane stanicama važne su u obrani protiv virusa gripe, uključujući i važnu ulogu dendritičkih stanica, dok antitijela imaju manju važnost u akutnoj infekciji. Teške infekcije virusima influence (H1N1, H5N1) osobit su izazov za imunostni sustav zbog značajnog povećanja ekspresije gena upalnog odgovora (citokini i kemokini), dodatnih gena povezanih s aktivacijom imunostnih stanica uključujući TH1-stanice, NK-stanice, makrofage i neutrofile i značajne aktivacije gena povezanih s receptima stanične smrti.

Ključne riječi: virus influence, imunoreakcije, H1N1, H5N1, *Streptococcus pneumoniae*

Summary Influenza viruses are a constant challenge for our immune system. They multiply in epithelial cells of the respiratory system causing cell death and thereby reduce the effectiveness of the cilia and allow further colonization of other pathogens (*Streptococcus pneumoniae*). Toll-like receptors (TLR), as a key component of innate immunity, are important links in the immune reactions to the influenza virus. TLR7 is an important endosomal receptor for influenza virus ssRNA. This is followed by signaling mechanisms that lead to the activation of transcription factors and the production of interferon type I. The cell-mediated immune reactions are important in defence against influenza viruses. Dendritic cells also play an important role, while antibodies are less important in acute infection. Severe infections by influenza viruses (H1N1, H5N1) represent a special challenge for the immune system due to a significant increase in gene expression of inflammatory response (cytokines and chemokines), additional genes associated with the activation of immune cells including TH1 cells, NK cells, macrophages and neutrophils, and a significant activation of gene receptors associated with cell death.

Key words: influenza virus, immune reactions, H1N1, H5N1, *Streptococcus pneumoniae*

Virusi influence prijetnja su globalnomu zdravstvu i u više su navrata u povijesti uzrokovali pandemije s velikim brojem oboljelih i umrlih (1). Zbog konstantnih značajnih antigenskih promjena u svojim površinskim glikoproteinima: hemaglutininu (HA) i neuraminidazi (NA) ovi su virusi stalni izazov našem imunostnom sustavu, ali jednako tako i proizvođačima cjepiva (2, 3). Da bismo se obranili od virusa influence ili prevenirali njihovo djelovanje upotrebom cjepiva, potrebna je učinkovita i adekvatna aktivacija mehanizama i prirodene i stečene imunosti.

Djelovanje virusa influence na sluznicu dišnog sustava

Virusi influence rabe kao receptor sijačnu kiselinu za vezanje na epitelne stanice respiratornog trakta, a vežu se putem svoga površinskoga glikoproteina, hemaglutinina. Nakon infekcije virusi se nalaze u epitelnim stanicama dišnog sustava gdje se umnožavaju, a nekoliko sati kasnije

novostvoreni virusi oslobađaju se iz epitela s pomoću svoga drugog važnoga glikoproteina, neuraminidaze (4).

Tijekom replikacije virusa influence u epitelnim stanicama dišnog sustava može doći do oštećenja i smrti stanice. U pandemijama 1918. godine i 1957. godine oštećenje epitela bilo je važan imunopatogenetski mehanizam u razvoju teških oblika bolesti pod djelovanjem visokovirulentnih virusa (1, 2). Stanice umiru, dijelom i zbog izravnog djelovanja virusa na stanice, ali vjerojatno i zbog djelovanja interferona. Stanična smrt u kasnijem razdoblju infekcije može biti rezultat djelovanja citotoksičnih T-limfocita. Kao rezultat stanične smrti smanjuje se učinkovitost cilija, čime je smanjen klirens različitih patogena iz dišnih putova. Time je omogućeno dodatno naseljavanje drugih patogenih mikroorganizama koji uzrokuju infekcije dišnog sustava. Reparacija epitela zbiva se relativno brzo, međutim za to je ipak potrebno određeno vrijeme (4, 5).

Virusi influence tijekom svoje replikacije u epitelnim stanicama dišnog sustava mogu dovesti i do programirane stanične smrti – apoptoze. Proces apoptoze može se smatrati dijelom obrambenog mehanizma domaćina u nastojanju da ograniči replikaciju te posljedično širenje virusa (3). Virusi influence dijelom uspijevaju izbjeći ovaj mehanizam obrane ubrzavajući proces svoje replikacije. Također je zabilježeno da nestrukturirani protein 1 (NS1) virusa influence A može inhibirati apoptozu inficiranih stanica, dijelom supresijom indukcije interferona i njegova antivirusnog učinka. S druge strane, neke studije pokazuju da virusi influence mogu i potaknuti proces apoptoze kao način pojačanog oslobađanja virusa iz epitelnih stanica i posljedičnog širenja na okolne zdrave stanice. Osim toga, razlog za poticanje apoptoze virusi influence nalaze i u reduciranju citotoksičnog odgovora posredovanog stanicama s obzirom na to da inficirane stanice bivaju uništene procesom fagocitoze. Neke od novijih studija pokazuju da su virusi influence A sposobni još nama nejasnim mehanizmima ubiti prirodno ubilačke stanice (NK, od engl. *natural killer cells*), smanjujući učinkovitost staničnih mehanizama obrane nespecifične imunosti (6, 7).

Sluznica dišnog sustava nije međutim samo supstrat za umnožavanje virusa influence, nego je i anatomska barijera kao prva crta obrane u nespecifičnoj imunosti. Štoviše, osim što čini mehaničku zapreku respiratorna se sluznica aktivno brani od virusa influence s pomoću svojeg imunostnog aparata. U području gornjega dišnog sustava važna crta obrane u ljudi jest *Waldeyerov prsten* koji se sastoji od dvije nepčane tonzile, faringalne tonzile, jezične tonzile, koje čine nazalno limfatičko tkivo (NALT, od engl. *nasal-associated lymphoid tissue*) te tubarnih tonzila i lateralnih faringalnih tračaka. Ovo se tkivo nalazi na ulazu u respiratorni i gastrointestinalni trakt i čini dio sluzničkoga limfatičkoga tkiva (MALT, od engl. *mucosa-associated lymphoid tissue*) (4, 6).

Tonzile su prva crta obrane prema vanjskim patogenima, pa tako i prema virusima influence. Uloga tonzila u obrani protiv virusa influence i drugih uzročnika respiratornih infekcija još nije potpuno jasna. Tonzile sadržavaju velik broj kripti, što povećava aktivnu površinu limfatičkoga tkiva

va sposobnog za procesiranje različitih antigena, pa tako i respiratornih patogena, uključujući i virus influence. Osim toga tonzile sadržavaju veliku količinu limfocita koji sudjeluju u obrambenim imunoreakcijama. Tijekom infekcije respiratornog epitela virusima influence A te posljedičnog oštećenja epitela dolazi do migracije upalnih stanica iz folikula prema lamini proprij. Osim toga dolazi do produkcije i sekretornih specifičnih IgA-antitijela, uz vjerojatno prethodno posredovanje stanica koje prezentiraju antigen podrijetlom iz perifernih limfnih čvorova i koje su se naselile u tonzilama (4).

Receptori slični Tollu, interferon i virus influence

Receptori slični Tollu (TLRs, od engl. *Toll-like receptors*) među ključnim su komponentama prirodne imunosti i nalaze se u prvom redu na stanicama koje prezentiraju antigen, unutar stanične membrane ili endosoma. Receptori su (PRR, od engl. *pattern recognition receptor*) za prepoznavanje molekula koje su zajedničke brojnim mikroorganizmima (PAMP, od engl. *patogen-associated molecular patterns*). TLRs nalazimo i u vertebratima i u nevertebratima i među najstarijim su održanim komponentama imunostnog sustava. Aktivacija TLR rezultira indukcijom proupalnih imunoreakcija te je važna karika u formiranju stečenih imunoreakcija (8).

TLR7 važan je endosomski receptor za jednolančane (ssRNK, od engl. *single stranded*) RNK-viruse (npr. virus influence, virus vezikularnog stomatitisa i dr.) nakon čega slijede signalni mehanizmi koji dovode do aktivacije čimbenika transkripcije, što rezultira proizvodnjom interferona (IFN) tipa I. Mnogi ssRNK-virusi mogu rabiti receptore stanica domaćina putem kojih ulaze u stanicu procesom endocitoze. Sazrijevanje i acidifikacija endosoma mogu oštetiti virusne čestice, što za posljedicu ima oslobađanje ssRNA. TLR8 i TLR7, koji se nalaze unutar endosomske membrane mogu prepoznati ssRNK, što dovodi do aktivacije. Njihova signalizacija uključuje ove faktore: faktor 88 mijeloidne diferencijacije (MyD88), sIL-1 kinazu 4 povezanu s receptorom (IRAK4) i faktor 6 povezan s receptorom čimbenika nekroze tumora (TRAF6), što dovodi do aktivacije NF- κ B i protein kinaze aktivirane mitogenom (MAPK). Nakon toga slijedi indukcija proupalnih citokina i kostimulirajućih molekula te translokacija IFN-regulatornog faktora 7 (IRF7) u jezgri što inducira transkripciju gena za IFN tipa I. Agonističko djelovanje TLR7 može također voditi ekspresiji gena za indukciju IFN: MxA, CXCL10 i TRAIL11. TLR7 i TLR8 mogu također aktivirati put neovisan o MyD88 što uključuje IFN-regulatorni faktor 3 (IRF-3) ili možda neki drugi član porodice IRF. Ta aktivacija dovodi također do ekspresije tipa I interferona (9-12).

Interferoni su prirodni proteini koje proizvode stanice imunostnog sustava većine kralježnjaka kao odgovor na stimuliranje stranih tvari kao što su virusi, paraziti, tumorske stanice. Imaju antivirusni učinak i posjeduju antionkogeni svojstva, aktiviraju makrofage i NK-limfocite, pojačavaju

ekspresiju glavnih kompleksa tkivne podudarnosti (MHC, od engl. *major histocompatibility complex*) I i II i tako pojačavaju prezentaciju stranih antigena T-limfocitima. Tri su glavne klase interferona kod ljudi, prema tipu receptora preko kojega prenose svoj signal. Među interferon tipa I spadaju svi tipovi interferona koji se vežu na specifični stanični receptor koji se naziva IFN- α i sastoji se od IFNAR1 i IFNAR2-lanca. IFN- α , IFN- β i IFN- ω interferoni su tipa I prisutni u čovjeka. Interferon ima ulogu u smanjenju virusne replikacije i umnožavanja. Mnogi od simptoma nekomplikirane gripe (bol u mišićima, umor, groznica) povezani su s učinkovitom indukcijom interferona (13-15).

Neke od novijih studija međutim pokazuju da NS1 virusa influence, kao multifunkcionalni faktor virulencije, može antagonistički djelovati na mehanizme nespecifične imunosti. Osim već spomenute inhibicije apoptoze NS1 virusa influence A, ali i B inhibiraju produkciju IFN prevencijom aktivacije i translokacije IRF-3, NF- κ B i ATF-2/c-Jun (3, 16). Također, danas je jasno da osim inhibicije proizvodnje IFN virusi influence mogu utjecati i na sniženje signalizacije na razini receptora tipa I i tipa II interferona. Sposobnost virusa influence da blokira signalni put IFN na više različitih razina pokazuje da su virusi influence sposobni spriječiti stanicu da uspostavi mehanizme koji joj omogućavaju tzv. "antivirusno stanje". Također se još uvijek malo zna o učinku antivirusnih efektorskih proteina (npr. PKR, OAS, ISG15, MxA) na smanjenje replikacije virusa influence, kao i mehanizmima kojima virusi influence blokiraju učinke ovih proteina. Poznato je da je virus influence A iz 1918. godine potpuno neosjetljiv na učinak MxA u ljudi, dok je većina nepatogenih humanih virusa blago osjetljiva na učinak MxA. Suprotno, brojni virusi ptičje influence tipa A visoko su osjetljivi na djelovanje MxA (17-19).

Stanična i humoralna imunost u akutnoj infekciji virusom influence

Imunoreakcije posredovane stanicama važne su u obrani protiv virusa gripe, dok antitijela imaju manju važnost u akutnoj infekciji (20).

NK-stanice karakterizira snažna citotoksična aktivnost i značajna proizvodnja upalnih citokina, kao npr. IFN- γ , TNF- α , MIP-1 α i dr. NK-stanice kontroliraju različite patogene kao što su: virusi, bakterije i paraziti. Zanimljivo je međutim da je uloga NK-stanica u kontroli virusa influence A još uvijek slabo poznata (20). Također je zanimljivo da većina plućnih NK-stanica pokazuje površinski fenotip citotoksičnih, zrelih NK-stanica, dok NK-stanice u limfnim čvorovima, uključujući i one koji dreniraju pluća inficirana virusom influence, pokazuju fenotip NK-stanica koje proizvode citokine. Pretpostavlja se da tijekom akutne infekcije virusom influence A dolazi do aktiviranja funkcionalno različitih NK-stanica. Novija istraživanja pokazuju da NK-stanice u ljudi reagiraju različitim citokinskim putovima na dendritičke stanice (DC) inficirane virusom influence A. Citotoksičnost NK-stanica (*in vitro*) ovisi o IFN- α , dok je proizvodnja IFN- γ ovisna o IL-12 i zahtijeva aktivaciju NK-stani-

ca posredovanu s NKp46 i NKG2D (20-22).

U plućima nalazimo dvije fagocitne populacije stanica: alveolarne makrofage i dendritičke stanice, koje su ujedno i potentne stanice koje prezentiraju antigen. Nakon infekcije i aktivacije virusom influence A alveolarni makrofagi proizvode značajnu količinu proupalnih citokina kao što su: IL-6 i TNF α (20). Osim aktivacije alveolarnih makrofaga, infekcija virusom influence A uzrokuje značajno regrutiranje upalnih monocita putem CCR2 te njihovu diferencijaciju u DC. Pored njihove obrambene uloge od "sezonskih" sojeva virusa influence A, pri infekciji visokopatogenim virusima influence A zabilježena je snažna regrutacija alveolarnih makrofaga u plućima gdje su odgovorni za proizvodnju velike količine NOS2 i TNF- α te su glavna stanična populacija odgovorna za imunopatološka događanja u plućima pri infekciji virusima influence A. Pored njihove upalne uloge pretpostavlja se da je ključni mehanizam kojim ove stanice reguliraju infekciju virusima influence A fagocitoza apoptotskih stanica i posljedično sprječavanje virusa da proces apoptoze iskoristi za svoje daljnje širenje. Iako je jasno da alveolarni makrofagi imaju važnu ulogu u nespecifičnim mehanizmima obrane od virusa influence A, s druge strane, snažna regrutacija ovih stanica u plućima i produkcija velike količine proupalnih citokina može biti razlogom pojačanog imunopatogenetskog odgovora i posljedičnog povećanja smrtnosti (20, 23-25).

DC imaju ključnu ulogu u premošćivanju prirodene i stečene imunosti nakon infekcije virusima influence A. Indukcija adaptivnog odgovora, za virus influence specifičnih CD8 T-stanica, zahtijeva prezentaciju peptidnih antigena u sklopu MHC-molekula na površini zrelih stanica koje prezentiraju antigen unutar drenirajućega limfnog čvora. DC su vjerojatno primarno odgovorne za predočenje antigena virusa influence i posljedičnu indukciju za virus influence specifičnog CD8 T-staničnog odgovora. Prije njihove interakcije s naivnim T-stanicama u limfnom čvoru, DC u plućima moraju doći do antigena virusa influence i sazreti u zrele DC. Vjerojatno je da DC dolaze do antigena s pomoću dva različita mehanizma: preko izravne infekcije DC-virusima influence ili procesom fagocitoze bilo mrtvih ili umirućih inficiranih epitelnih stanica. Studije su pokazale da stupanj infekcije DC virusom influence može značajno promijeniti citokinski profil ovih stanica i sposobnost indukcije potentnih, za virus influence specifičnih CD8 T-stanica (20, 26, 27). Nakon infekcije ili susreta s virusima influence, DC pokreću proizvodnju proupalnih citokina i kemokina: IL-6, IL-12, TNF- α , IL-8, IP-10, RANTES, MIP-1 β , i što je najvažnije, tip I interferona (IFN- α i IFN- β). Tip I IFN, kao što smo već opisali, posjeduje moćna antivirusna svojstva te je kritičan za kontrolu infekcije virusima influence. Osim svoje uloge u inhibiciji virusne replikacije IFN također može potaknuti i poboljšati aktivaciju DC, a potom i snažnije stečene imunoreakcije (20, 28-30).

Stanice koje prezentiraju antigen bilo da se radi o DC ili makrofagima, luče IL-12 koji pomaže razvoju Th1-tipa pomoćničkih stanica. Pored IL-12 ove stanice luče i IL-1 β kao jedan od najvažnijih citokina za premošćivanje prirodene i stečene imunosti. Prekursori, za virus influence specifične CD4+ pomoćničke T-stanice, iz kojih se razvijaju Th1 i

Th2-tipovi stanica i prekursori CD8+ T-stanica za citolitičke stanice, prepoznaju MHC-klasu II i MHC-klasu I antigen-skih peptidnih kompleksa na stanicama koje prezentiraju antigen. Te su stanice aktivirane citokinima koje produciraju stanice što prezentiraju antigen. Th1-stanice luče IFN- γ i IL-2 i pomažu produkciju IgG2a-antitijela od strane B-limfocita, dok Th2-stanice luče IL-4 i IL-5 i induciraju produkciju IgA, IgG1 i IgE-antitijela. Th1-stanice s pomoću IL-2 također pojačavaju proliferaciju CD8+ citotoksičnih stanica. Proizvedena antitijela sudjeluju u neutralizaciji virusa. IgG i IgA važni su u zaštiti od reinfekcije. Antitijela na H-protein najvažnija su jer mogu neutralizirati virus, čime sprječavaju infekciju i posljedične imunoreakcije uzrokovane virusom. Neutralizacija često uključuje blokiranje vezanja virusa na stanice domaćina, a mogu sprječavati i ulazak virusa u stanicu, kao i oslobađanje nukleokapside i genskog materijala. Antitijela na N-protein također imaju određeni zaštitni učinak i čini se da usporavaju širenje virusa. IgG perzistiraju dulje od IgA i imaju važniju ulogu u dugoročnoj zaštitnoj imunosti. Th1-stanice mogu posredovati i u reakcijama odgođenog tipa preosjetljivosti produkcijom IFN- γ , koji rezultira inhibicijom virusne replikacije. Osim toga, citotoksične T-stanice prepoznaju antigene virusa prezentirane u sklopu MHC I-klase molekula na površini inficiranih epitelnih stanica te ih uništavaju uglavnom procesom egzocitoze granula koje sadrže perforin i granzime (2, 4, 30).

Imunoreakcije na H1N1 i H5N1

Naš imunski sustav našao se pred dodatnim izazovom zbog širenja virusa H5N1 i H1N1. Teške infekcije povezane s virusom H5N1 u ljudi mogu se očitovati različitim mehanizmima (ili njihovom kombinacijom). To uključuje: (a) širenje virusa izvan respiratornog trakta (za razliku od infekcija virusima sezonske gripe), (b) snažniju i produljenu replikaciju virusa koja dovodi do izravnog citolitičkoga oštećenja epitela, (c) razlike u tropizmu tkiva prema virusu H5N1 (za razliku od virusa sezonske gripe) i (d) razlike u imunoreakcijama posredovanim virusom H5N1. Neka istraživanja o prirodnoj imunosti upućuju na to da imunoreakcije uzrokovane virusom H5N1 mogu biti slične imunoreakcijama uzrokovanim virusom H1N1, iako jačeg intenziteta. Posebno je zanimljivo da terapijsko ciljanje na signalne putove koji su povezani s upalom (npr. kaskada RAF-MEK-ERK kinaze, NF- κ B aktivacije) može blokirati imunoreakcije na virusnu infekciju. Nadalje, memorijske T-stanice inducirane tijekom infekcije virusima sezonske gripe mogu križno reagirati i s virusom H5N1. Još su međutim ograničeni podaci o imunosti posredovanoj stanicama u bolesnika s infekcijom virusom H5N1. U nekim slučajevima virusi H5N1 i H1N1 doveli su do fulminantnih oblika bolesti s brzim smrtnim ishodom. Ograničenim analizama imunoreakcija koje je izazvao virus H1N1 iz 1918. godine pokazano je značajno povećanje ekspresije gena upalnog odgovora, kao što su IL-6, IL-12, IFN-gama, TNF-alfa, CXCL1 i CXCL10 te dodatnih gena povezanih s aktivacijom imunskih stanica uključujući TH1-stanice, NK-stanice, makrofage i neutrofile. U miševa inficiranih ovim virusom ekspresija spomenutih gena bila je istog intenziteta od prvog dana

pojave simptoma do smrti unutar 4-5 dana nakon infekcije i bili su u korelaciji s patološkim nalazom oštećenja pluća. Osim toga infekcija ovim virusom rezultirala je značajnom aktivacijom gena povezanih s receptorima stanične smrti, uključujući TRAIL, Fas, kaspazu 8 i kaspazu 9. Ovi rezultati upućuju na to da upalni odgovor, stvaranje reaktivnih kisikovih spojeva i aktivacija stanične smrti mogu uzrokovati teške imunopatogenetske poremećaje i smrt (2, 3, 5, 6, 30, 31).

Sinergistički učinak virusa influence i *Streptococcus pneumoniae*

Na kraju ne treba zaboraviti ni sinergistički učinak virusa influence i *Streptococcus pneumoniae* kao dvaju najvažnijih patogena koji danas dovode do respiratornih infekcija u ljudi. Njihova sposobnost sinergije velika je opasnost za zdravlje u svijetu. Sekundarna bakterijska pneumonija još je važan uzrok morbiditeta i mortaliteta.

Katastrofalna pandemija gripe 1918. godine, kad je prema procjenama umrlo 40 do 50 milijuna ljudi u svijetu, ekstremni je ovakav primjer sinergije dvaju patogena. Brojne studije danas pokušavaju otkriti mehanizme značajne za sinergističko djelovanje ovih dvaju važnih patogena, posljedične imunopatogenetske mehanizme i nerijetko smrtni ishod (1, 2, 5).

Smatra se da njihova sinergija rezultira promjenama koje većim dijelom uzrokuje virus influence: (a) promjene u funkciji dišnih putova, (b) pojačana ekspresija i izloženost receptora, (c) promjene u prirodnoj imunosti te promjene za koje su odgovorni pneumokoki: (a) učinak pneumokoka na virus i (b) pojačanje mehanizama upale. Osnovni elementi sinergističkog djelovanja virusa influence i *S. pneumoniae* prikazani su u tablici 1. (5).

Zasigurno će biti potrebna još brojna i kompleksna istraživanja da bi se shvatio barem dio imunoreakcija koje u ljudi uzrokuju različiti virusi influence, kao i njihovo sinergističko djelovanje s drugim patogenima respiratornog trakta.

Zaključak

Virusi influence još će dugo biti velik izazov kako za znanstvenike koji ih proučavaju, liječnike koji se pokušavaju boriti s ovom još opasnom bolešću, tako i naravno za imunski sustav bolesnika. Ishod virusne infekcije ovisi o kompleksnim interakcijama između virusa i domaćina. Virus influence potiču specifične signalne putove unutar inficiranih stanica, što za posljedicu ima promjenu u staničnoj aktivnosti i aktivaciji obrambenih mehanizama. Neke od tih promjena dovode do indukcije snažnih antivirusnih obrambenih mehanizama, dok druge mogu čak ići u korist virusne replikacije, te sam virus može modulirati stanične imunoreakcije u svoju korist. Dodatni je problem i sinergistički učinak virusa influence i nekih bakterijskih patogena, u prvom redu *S. pneumoniae*, koji su ozbiljan izazov za naš imunski sustav, kao i adekvatne terapijske postupke.

Tablica 1. Mehanizmi koji pridonose sinergističkom djelovanju virusa influenzae i *Streptococcus pneumoniae*

Sinergističko djelovanje virusa influenzae i <i>Streptococcus pneumoniae</i>			
Virusni učinak			Bakterijski učinak
Promjene u funkciji dišnih putova	Pojačana ekspresija i izloženost receptora	Promjene u prirodnoj imunosti	Učinak na virus i pojačanje mehanizama upale
<ul style="list-style-type: none"> Opstrukcija malih dišnih putova zbog disrupcije surfaktanta Povećana produkcija mucinoznog sekreta u kombinaciji s fibrinom i edemom Priljev upalnih stanica Stvaranje mrtvog prostora pogodnog za kultivaciju bakterija Smanjenje funkcionalnog i difuzijskoga plućnog kapaciteta Ugroženost cilijarne funkcije u plućima i Eustachijevoj tubi Smanjeno mehaničko čišćenje bakterija, povećanje hiperreaktivnosti dišnih putova i poboljšanje uvjeta za rast bakterija Egzacerbacija kronične opstruktivne plućne bolesti i upala pluća u bolesnika s KOPB-om 	<p>Tri metode za olakšano vezanje:</p> <ul style="list-style-type: none"> kriptički receptori mogu biti izloženi preko enzimatske aktivnosti virusnih ili bakterijskih neuraminidaza koje odcjepljuju terminalnu sijačnu kiselinu od staničnih površinskih glikokonjugata upala nastala kao rezultat virusnog ili bakterijskog djelovanja može dovesti do up-regulacije inaktivnih receptora depoziti fibrina i fibrinogena tijekom procesa regeneracije nakon virusne infekcije mogu biti mjesto vezanja 	<ul style="list-style-type: none"> Uravnotežena razina proupalnih i protuupalnih citokina i kemokina je disfunkcionalna Velik broj neutrofila i makrofaga invadira pluća, pojačava imunoreakcije i uzrokuje upalna oštećenja, ali nije učinkovit u odstranivanju bakterija IL-10 je vjerojatno ključni posrednik ovog disfunkcionalnog procesa jer ima inhibični učinak na funkciju neutrofila tijekom pneumokokne upale pluća Pojačani protuupalni odgovor kada infekcija virusom influenzae prethodi pneumokoknoj infekciji može sabotirati sposobnost domaćina da uspješno eliminiira bakterije prije nego što one dovedu do smrtonosnog oštećenja Alternativno, proupalni odgovor može biti najvažniji čimbenik u nepovoljnom ishodu sekundarne bakterijske upale pluća 	<ul style="list-style-type: none"> Zbog cijepanja nascentnog HA0 glikoproteina na aktivne komponente HA1 i HA2, potrebnog za infektivnost, i zbog toga što virus mora rabiiti tkivno-specifične proteaze za umnožavanje, pretpostavlja se da bakterijske proteaze mogu upotpuniti ovu potrebu Pojačana patogenost tijekom sekundarne bakterijske upale pluća može biti u funkciji povećanja virusne virulencije u kombinaciji s bakterijskom infekcijom Nekoliko komponenata pneumokoka pridonosi indukciji upale, uključujući i stanične stijenke, citotoksin, pneumolizin i piruvat oksidaze SpxB Pneumokokni SpxB odgovoran je za proizvodnju endogenog H₂O₂ i pridonosi oštećenju stanica i upali tijekom infekcije

Literatura

- KILBOURNE ED. Influenza pandemics of the 20th century. *Emerg Infect Dis* 2006;12:9-14.
- GARCIA-SASTRE A. Antiviral response in pandemic influenza viruses. *Emerg Infect Dis* 2006;12:44-7.
- HALE GB, ALBRECHT RA, GARCIA-SASTRE A. Innate immune evasion strategies of influenza viruses. *Future Microbiol* 2010;5:23-41.
- TAMURA S, KURATA T. Defense mechanisms against influenza virus infection in the respiratory tract mucosa. *Jpn J Infect Dis* 2004;57:236-47.
- MCCOLLERS JA. Insight into the interaction between influenza virus and Pneumococcus. *Clin Microbiol Rev* 2006;19:571-82.
- WU S, METCALF JP, WU W. Innate immune response to influenza virus. *Curr Opin Infect Dis* 2011;24:235-40.
- WANG X, SHEN Y, QIU Y, SHI Z, SHAO D, CHEN P, TONG G, MA Z. The non-structural (NS1) protein of influenza A virus associates with p53 and inhibits p53-mediated transcriptional activity and apoptosis. *Biochem Biophys Res Commun* 2010;395:141-5.

8. AKIRA S, TAKEDA K. Toll-like receptors signalling. *Nat Rev Immunol* 2004;4:499-511.
9. CROZAT K, BEUTLER B. TLR7: A new sensor of viral infection. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:6835-6.
10. DOMIZIO JD, BLUM A, GALLAGHER-GAMBARELLI M, MOLENS J-P, CHAPEROT L, PLUMAS J. TLR7 stimulation in human plasmacytoid dendritic cells leads to the induction of early IFN-inducible genes in the absence of type I IFN. *Blood* 2009;114:1794-802.
11. BEUTLER B. Inferences, questions and possibilities in Toll-like receptor signalling. *Nature* 2004;430:257-63.
12. LUND JM, ALEXOPOULOU L, SATO A, KAROW M, ADAMS NC, GALE NW, IWASAKI A, FLAVELL RA. Recognition of single-stranded RNA viruses by Toll-like receptor 7. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:5598-603.
13. CHELBI-ALIX MK, WIETZERBIN J. Interferon, a growing cytokine family: 50 years of interferon research. *Biochimie* 2007;89:713-8.
14. BOT A, BOT S, BONA CA. Protective role of γ interferon during the recall response to influenza virus. *J Virol* 1998;72:6637-45.
15. TURNER SJ, OLIVAS E, GUTIERREZ A, DIAZ G, DOHERTY PC. Downregulated influenza A virus-specific CD8+ T cell homeostasis in the absence of IFN- γ signaling. *J Immunol* 2007;178:7616-22.
16. HALE BG, RANDALL RE, ORTIN J, JACKSON D. The multifunctional NS1 protein of influenza A viruses. *J Gen Virol* 2008;89:2359-76.
17. DITTMANN J, STERTZ S, GRIMM D i sur. Influenza A virus strains differ in sensitivity to the antiviral action of Mx-GT-Pase. *J Virol* 2008;82:3624-31.
18. ROLLING T, KOERNER I, ZIMMERMANN P i sur. Adaptive mutations resulting in enhanced polymerase activity contribute to high virulence of influenza A virus in mice. *J Virol* 2009;83:6673-80.
19. GRIMM D, STAEHEKI P, HUFBAUER M i sur. Replication fitness determines high virulence of influenza A virus in mice carrying functional Mx1 resistance gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104:6806-11.
20. MCGILL J, HEUSEL JW, LEGGE KL. Innate immune control and regulation of influenza virus infections. *J Leukoc Biol* 2009;86:803-12.
21. GEROSA F, GOBBI A, ZORZI P, BURG S, BRIERE F, CARRA G, TRINCHIERE G. The reciprocal interaction of NK cells with plasmacytoid or myeloid dendritic cells profoundly affects innate resistance functions. *J Immunol* 2005;174:727-34.
22. DRAGHI M, PASHINE A, SANJANWALA B, GENDZEKHADZE K, CANTONI C, COSMAN D i sur. Kp46 and NKG2D recognition of infected dendritic cells is necessary for NK cell activation in the human response to influenza infection. *J Immunol* 2007;178:2688-98.
23. HOLT PG, OLIVER J, BILYK N, McMENAMIN C, McMENAMIN PG, KRAAL G i sur. Downregulation of the antigen presenting cell function(s) of pulmonary dendritic cells in vivo by resident alveolar macrophages. *J Exp Med* 1993;177:397-407.
24. BILYK N, HOLT PG. Cytokine modulation of the immunosuppressive phenotype of pulmonary alveolar macrophage populations. *Immunology* 1995;86:231-7.
25. LIN KL, SUZUKI Y, NAKANO H, RAMSBURG E, GUNN MD. CCR2+ monocyte-derived dendritic cells and exudate macrophages produce influenza-induced pulmonary immune pathology and mortality. *J Immunol* 2008;180:2562-72.
26. VERMAELEN K, PAUWELS R. Pulmonary dendritic cells. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:530-51.
27. MACATONIA SE, TAYOR PM, KNIGHT SC, ASKONAS BA. Primary stimulation by dendritic cells induces antiviral proliferative and cytotoxic T cell responses in vitro. *J Exp Med* 1989;169:1255-64.
28. DER SD, ZHOU A, WILLIAMS BR, SILVERMAN RH. Identification of genes differentially regulated by interferon α , β , or γ using oligonucleotide arrays. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:15623-8.
29. PRICE GE, GASZEWSKA-MASTERLZAR A, MOSKOPHIDIS D. The role of α/β and γ interferons in development of immunity to influenza A virus in mice. *J Virol* 2000;74:3996-4003.
30. CURTSINGER JM, SCHMIDT CS, MONDINO A, LINS DC, KEDL RM, JENKINS MK i sur. Inflammatory cytokines provide a third signal for activation of naive CD4+ and CD8+ T cells. *J Immunol* 1999;162:3256-62.
31. KASH JC. Application of high-throughput genomics to antiviral research: Evasion of antiviral responses and activation of inflammation during fulminant RNA virus infection. *Antiviral Res* 2009; 83:10-20.

Adresa za dopisivanje:*Prof. dr. sc. Alemka Markotić, dr. med.**Odjel za znanstvena istraživanja**Odjel za kliničku imunologiju**Klinika za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević"**10000 Zagreb, Mirogojska 8**e-mail: alemka.markotic@bfm.hr***Primljeno/Received:***4. 7. 2011.**July 4, 2011***Prihvaćeno/Accepted:***6. 7. 2011.**July 6, 2011*