

Tadeusz Wojciech Łapiński, Magdalena Monika Dąbrowska

AKTYWNOŚĆ WYBRANYCH CYTOKIN U CHORYCH Z PRZEWLEKŁYM ZAKAŻENIEM HCV

Wojewódzki Szpital Specjalistyczny
im. K. Dłuskiego w Białymstoku
Ordynator: Danuta Prokopowicz

Nieswoista odpowiedź immunologiczna jest modyfikowana przez wirusy HCV. Poznanie wpływu tych wirusów na regulację tej odpowiedzi może mieć znaczenie w ukierunkowaniu poszukiwań nowych metod terapeutycznych.

Słowa kluczowe: cytokiny, zakażenie HCV, nieswoista odpowiedź immunologiczna
Key words: cytokines, HCV infection, nonspecific immunology response

WSTĘP

Cytokiny są to niskocząsteczkowe glikoproteiny, które dzielimy na interleukiny, chemokiny, interferony i hematopoetyny. Związki te pełnią istotną rolę w nieswoistej odpowiedzi immunologicznej, aktywnie uczestniczą w procesach zapalno-martwiczych, włóknieniu i regeneracji wątroby. Większość cytokin pełni funkcję regulatorów procesów apoptozy. Związki te syntetyzowane są przez pobudzone komórki, a działanie swoje wykazują wobec komórek posiadających na powierzchni swoiste receptory (1). Cytokiny mogą wykazywać właściwości autokrynne (pobudzanie syntezy cytokin w komórce biosyntetyzującej pierwotną cytokinę, autopobudzenie), parakrynne (cytokiny syntetyzowane i wydzielane przez komórki sąsiednie wobec pierwotnie pobudzanych) i endokrynne (pobudzanie metabolizmu i aktywności „odległych” komórek).

W zakażeniu HCV aktywność nieswoistej odpowiedzi immunologicznej wpływa na przewlekanie się procesu chorobowego. Poznanie metabolizmu cytokin w przewlekłych zakażeniach HCV ma znaczenie w zrozumieniu mechanizmów rozwoju i utrzymywania się procesu zapalnego.

CHARAKTERYSTYKA CYTOKIN

IL-1. IL-1 jest cytokiną prozapalną posiadającą trzy formy: $-\alpha$, $-\beta$ i $-\gamma$. Najlepiej poznana jest IL-1 β , cytokina o budowie polimorficznej, powstająca z pro-IL-1 β . Kofaktorem reakcji powstawania IL-1 β jest proteaza cysteinowa (ICE - interleukin 1 β -converting enzyme).

Wirus HCV, jak i interferony klasy I, są induktorami syntezy IL-1 β . Wysokie stężenie IL-1 β koreluje dodatnio z wiremią HCV. Istnieją dwa rodzaje receptorów IL-1 β . Receptory IL-1RI wykazują duże oraz IL-1RII małe powinowactwo do tej cytokiny. Receptory IL-1RI są obecne na makrofagach, limfocytach T i B, hepatocytach i fibroblastach. Ich pobudzenie aktywuje wewnątrzkomórkowe procesy metaboliczne. Receptory IL-1RII występują na neutrofilach, monocytach, limfocytach B. Stanowią one biologiczną „pułapkę”. Połączenie się tych receptorów z IL-1 β unieczynnia tą cytokinę, a pobudzone receptory nie wpływają na aktywację wewnątrzkomórkowych przemian. IL-1Ra jest białkiem syntetyzowanym w pobudzonych monocytach, antagonistycznie działającym wobec IL-1 β . IL-1Ra hamuje odczyny zapalne poprzez wiązanie się z receptorami IL-1RI. Działanie takie jest konkurencyjne wobec IL-1 β . W tkance wątrobowej osób zakażonych HCV, wyższe stężenie IL-1 β w porównaniu IL-1Ra, jest wskaźnikiem rozwoju przewlekłego stanu zapalnego. Wysoki i wzrastający wskaźnik IL-1 β /IL-1Ra koreluje z zaawansowaniem włóknienia w wątrobie zakażonych HCV.

Wśród zakażonych HCV, IL-1 β wpływa dodatnio na chemotaksję neutrofilów i monocytów w miejscu toczącego się stanu zapalnego, a ponadto pobudza syntezę prostaglandyn poprzez stymulację fosfolipazy A2. IL-1 β pobudza powstawanie większości białek ostrej fazy, ale hamuje syntezę fibrynogenu (2). Cytokina ta pobudza biosyntezę NO w hepatocytach. NO stymuluje agregację płytek krwi, reguluje funkcje neuronów, uczestniczy w niszczeniu HCV oraz eliminacji komórek uszkodzonych wirusami. Czynniki adhezji międzykomórkowej (ICAM-1) jest receptorem ułatwiającym wnikanie HCV do komórki. IL-1 β pobudza ekspresję ICAM-1 u zakażonych HCV, przez co ułatwia wnikanie wirusów do komórek. Długo utrzymujące się w surowicy zakażonych HCV wysokie stężenia IL-1 β oraz cytokin syntetyzowanych przez limfocyty Th1 wpływają na rozwój zapalenia naczyń krwionośnych i polineuropatii obwodowych wynikających z uszkodzenia ich osłonek mielinowych. IL-1 β hamuje syntezę anabolicznego, insulino - podobnego czynnika IGF-I w wątrobie. Działanie takie jest niekorzystne, ponieważ IGF-I pobudza procesy regeneracji wątroby. Gwałtowne obniżenie się stężenia IGF-I występuje wśród zakażonych HCV z rozwijającym się rakiem pierwotnym wątroby. Uważa się, że wysokie stężenia IL-1 β -31 lub IL-1 β -511/-31 są wskaźnikami rozwoju raka pierwotnego wątroby wśród chorych zakażonych HCV (3).

IL-6. IL-6 jest syntetyzowana w pobudzonych makrofagach. Wśród przewlekle zakażonych HCV, IL-6 stymuluje syntezę białek ostrej fazy w hepatocytach, różnicowanie limfocytów B, aktywację megakariocytów i płytek krwi. Oprócz właściwości prozapalnych, IL-6 pobudza mitogenezę, co wpływa na aktywację procesów regeneracji wątroby. W okresie regeneracji wątroby, cytokina hamuje apoptozę przez stymulację jej modyfikatorów Bcl-2 i Bcl-xL. Jednak w okresie przewagi aktywności zapalno-martwiczej nad procesami regeneracji, w aktywnej fazie zakażenia HCV, IL-6 pobudza apoptozę. Stężenie IL-6 koreluje z aktywnością procesów zapalno-martwiczych, wiremią, syntezą proteaz serynowych uczestniczących w niszczeniu HCV. Długo utrzymujące się wysokie stężenie IL-6 w wątrobie hamuje procesy regeneracji wątroby w związku ze stymulacją Stat3 (czynnik transkrypcji, onkogen), nasileniem przekształcania pro-kolagenu I w kolagen, wzmożonej syntezy fibronektyny i TNF- β w komórkach magazynujących tłuszcz (4). Wśród zakażonych HCV, długo utrzymujące się wysokie stężenie IL-6 może sugerować rozpoczynający się rozwój raka pierwotnego wątroby, szczególnie przy jednoczesnym wzroście stężenia β 2-mikroglobuliny. β 2-mikroglobulina jest jedną z domen budujących antygen zgodności tkankowej HLA klasy I. W zakażeniu HCV białko to stymuluje aktywność limfocytów T cytotoksycznych.

IL-12. IL-12 jest cząstką heterodimeryczną, zbudowaną z podjednostek o masie cząsteczkowej 35 kDa i 40 kDa. Głównym miejscem jej syntezy są fagocyty, limfocyty B oraz komórki pobudzone przez czynniki infekcyjne. Białka niestrukturalne HCV pobudzają, a białka rdzeniowe, a szczególnie NH2, hamują syntezę tej cytokiny. Stężenie IL-12 jest wysokie u zakażonych HCV z aktywną postacią choroby. W grupie tak zwanych nosicieli HCV, stężenie IL-12 jest porównywalne do osób zdrowych. IL-12 stymuluje powstawanie limfocytów Th1 i syntezę w nich IL-4, IL-10 i IFN- γ . Ponadto, IL-12 razem z IL-2 pobudzają aktywność limfocytów T cytotoksycznych. (5).

IL-15. Prozapalna IL-15 syntetyzowana jest w monocytach, makrofagach i fibroblastach. Cytokina ta wiąże się z podjednostkami receptorów IL-2 i IL-2/15 $\beta\gamma$. Sygnał z pobudzonych receptorów aktywuje metabolizm wewnątrzkomórkowy. IL-15 wykazuje podobne właściwości biologiczne do IL-2. Stymuluje komórki NK do biosyntezy w nich innych cytokin i chemokin, pobudza aktywność monocytów, granulocytów i limfocytów T. Cytokina ta hamuje apoptozę. Stężenie IL-15 jest wysokie w surowicy chorych z aktywną replikacją HCV. Jednak stężenie tej cytokiny nie koreluje z wiramią HCV, natomiast jest zależne od aktywności zapalno-martwiczej w wątrobie. Niedobór IL-15, szczególnie we wczesnym okresie zakażenia HCV, powoduje niedostateczną aktywność komórek NK i niedobór IFN- γ w tych komórkach. Wpływa to na niedostateczną eliminację komórek zakażonych HCV i rozwój przewlekłego stanu zapalnego (6).

IL-18. Głównym miejscem syntezy IL-18 są komórki Borowicza-Kupffera i makrofagi. Jej budowa i właściwości biologiczne są zbliżone do IL-1 β oraz częściowo IL-12. Cytokina ta pobudza syntezę TNF- α , IL-8, ICAM-1 jak i IL-1 β i jej receptorów (7). W przewlekłym zakażeniu HCV, IL-18 pobudza komórki NK. Wysokie stężenie IL-18 z jednoczesną obecnością IL-12 pobudza metabolizm limfocytów Th1 (8). Stężenie w surowicy IL-18 wśród zakażonych HCV nie koreluje z wiramią, koreluje zaś z nasileniem zmian zapalno – martwiczych w wątrobie. IL-18 zapoczątkowuje apoptozę hepatocytów. Pobudza ekspresję FasL (białkowe receptory „śmierci”) na limfocytach, co wpływa na zwiększenie liczby powstających kompleksów tego ligandu z receptorami Fas, zlokalizowanymi na hepatocytach. Kompleks Fas/FasL jest sygnałem aktywującym apoptozę. Niedostateczna aktywność apoptozy wśród zakażonych HCV może wynikać z niedostatecznej syntezy IL-18. Może to skutkować niewystarczającą eliminacją komórek zakażonych HCV i w efekcie rozwojem przewlekłego stanu zapalnego (8).

IL-22. IL-22 jest cytokiną z rodziny IL-10. Oprócz IL-22, do tej samej rodziny należą IL-19, IL-20, IL-24, IL-26, IL-28 i IL-29. IL-22 syntetyzowana jest przez aktywne limfocyty Th1, komórki NK oraz pierwotne komórki epithelialne. Zmniejszenie syntezy endogennej IL-22 powoduje zmniejszenie syntezy IL-4, IL-13 i IFN- γ . IL-22 pobudza naprawę uszkodzonych hepatocytów. Cytokina ta wpływa na regulację syntezy białek ostrej fazy, hamuje procesy martwicy oraz apoptozy w hepatocytach. IL-22 (9) stymuluje syntezę anty-apoptycznego czynnika transkrypcji STAT3, białek hamujących apoptozę, Bcl-xL, Bcl-2, Mcl-1 oraz blokuje błonowe receptory programowanej śmierci typu Fas.

ZNACZENIE LIMFOCYTÓW TH1 I TH2 W ZAKAŻENIU HCV

Limfocyty Th odgrywają ważną rolę w kształtowaniu nieswoistej odporności oraz komórkowej i humoralnej obronie immunologicznej. Większość tych limfocytów posiada

na swojej powierzchni cząsteczki CD4. Limfocyty Th rozpoznają antygeny prezentowane na komórkach zakażonych, a istotną pomoc w tym działaniu wykazują syntetyzowane w komórkach antygeny zgodności tkankowej MHC klasy II. Limfocyty te pobudzane są przez komórki prezentujące na swojej powierzchni swoiste antygeny. Wśród limfocytów Th wyróżnia się komórki Th0 (10), odpowiedzialne za metabolizm i wydzielanie IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-10, GM-CSF, IFN- γ , komórki Th1, biosyntetyzujące IL-2, IL-3, IFN- γ i GM-CSF, limfocyty Th2 wydzielające IL-4, IL-5, IL-10, IL-13 i GM-CSF, komórki Th3, syntetyzujące TGF- β i komórki pamięci immunologicznej - ThM.

Pomiędzy limfocytami Th1 i Th2 istnieje antagonizm. Limfocyty Th1 wspierają głównie odpowiedź komórkową, a limfocyty Th2 odpowiedź humoralną. Limfocyty Th1 są najliczniej reprezentowane w naciekach zapalnych w tkance wątrobowej zakażonych HCV. Dysregulacja syntezy cytokin w grupach limfocytów Th1 i Th2, spowodowana zróżnicowanym ich pobudzeniem przez HCV, przyczynia się do zaburzeń nieswoistej odpowiedzi immunologicznej. W konsekwencji może to prowadzić do nasilania się zmian zapalnych i włóknienia w wątrobie zakażonych HCV.

CYTOKINY SYNTETYZOWANE PRZEZ LIMFOCYTY TH1

IL-2. W surowicy zakażonych HCV stężenie IL-2 jest podwyższone i koreluje dodatnio z zaawansowaniem zmian zapalno – martwiczych w tkance wątrobowej. Stężenie to nie koreluje z wiremią HCV (11). IL-2 pobudza swoiste receptory (IL-2R) występujące na limfocytach i komórkach NK. HCV jak i sama IL-2 indukują syntezę IL-2R. Receptory te zbudowane są z łańcuchów polipeptydowych $-\alpha$, $-\beta$ i $-\gamma$. Różna konfiguracja tych łańcuchów warunkuje zmienne ich powinowactwo do IL-2. Polipeptyd $-\gamma$ jest składnikiem nie tylko IL-2R, ale również receptorów dla IL-4, IL-7, IL-9 i IL-15. Ekspresja IL-2R wzrasta ponad tysiąckrotnie w czasie pobudzenia komórek. Aktywacja IL-2R jest sygnałem do wewnątrzkomórkowej syntezy IL-6, IFN- γ , TNF- α i samej IL-2. W surowicy zakażonych HCV stwierdza się wysokie stężenie „wolnych” receptorów, sIL-2R. Wiążą się one z IL-2 hamując jej aktywność. Stężenie sIL-2R jest wysokie u chorych aktywnie replikujących HCV. W zakażeniu HCV, IL-2 pobudza proliferację i aktywuje limfocyty T cytotoksyczne. Jednak stymulacja przez tę cytokinę syntezy TGF- β 1 w limfocytach T cytotoksycznych jest niekorzystna. TGF- β 1 działa supresyjnie na układ immunologiczny, co sprzyja przewlekaniu się procesów zapalnych. Długotrwałe utrzymywanie się wysokiego stężenia IL-2, oraz IFN- γ , może pobudzać syntezę przeciwciał przeciwko komórkom epitelialnym dróg żółciowych, prowokować powstawanie nacieków limfatycznych wokół tych dróg i powodować rozwój włóknienia w przestrzeniach wrotnych. IL-2 inicjuje zatem procesy autoimmunologiczne wśród zakażonych HCV (12).

IFN- γ . IFN- γ należy do interferonów typu II. Wykazuje on małą aktywność przeciw-wirusową, ale jest silnym stymulatorem reakcji immunologicznych. Receptory IFNGR1 i IFNGR2 są swoiste wobec IFN- γ . Interferon ten działa chemotaktycznie na makrofagi, limfocyty T i komórki NK. W zakażeniu HCV nie stwierdza się zależności pomiędzy stężeniem IFN- γ w tkance wątrobowej lub surowicy, a wiremią, nasileniem stanu zapalno-martwiczego lub zaawansowaniem włóknienia w wątrobie (13). Uważa się, że wśród chorych przewlekle zakażonych HCV, IFN- γ odgrywa rolę w rozwoju włóknienia. Wykazano, że białka niestrukturalne NS4B wirusa HCV hamują receptory IFNGR1, co może wpływać

na utrzymywanie się stanu zapalnego jak i nieskuteczność terapii przeciwwirusowej (14). IFN- γ hamuje biosyntezę IL-4, IL-10, TGF- β i glikosteroidów (15).

TNF- α i TNF- β . Czynniki martwicy nowotworu - alfa (TNF- α) i beta (TNF- β) są jednymi z głównych mediatorów odpowiedzi przeciwwirusowej w organizmie. Zarówno TNF- α jak i TNF- β kodowane są na chromosomie 6. TNF- α syntetyzowany jest w makrofagach, monocytach, komórkach tucznych oraz komórkach NK, natomiast TNF- β - w limfocytach Th1 i w aktywnych limfocytach T cytotoksycznych. Czynniki te wykazują podobną aktywność do IL-1. Stymulują różnicowanie i proliferację limfocytów B, T i fibroblastów, produkcję białek ostrej fazy w wątrobie oraz indukują procesy apoptozy prowadząc m.in. do zahamowania proliferacji komórek nowotworowych. Dodatkowe działanie TNF- β polega również na pobudzaniu fagocytozy oraz produkcji NO.

Do rodziny receptorów TNF należą receptory dla TNF- α i TNF- β , CD-40 (biorące udział w aktywacji limfocytów B i makrofagów) oraz Fas. Wszystkie wymienione receptory wyposażone są w cztery domeny zawierające reszty cysteiny.

TNF- α odgrywa rolę w patogenezie ostrego i przewlekłego zapalenia wątroby typu C, przewlekaniu się zakażenia oraz w modulacji odpowiedzi na skojarzone leczenie IFN- α z rybawiryną. Udowodniono, że genetyczny polimorfizm regionu kodującego TNF- α może mieć wpływ na powyższe procesy. Przykładowo, mutacja w postaci zamiany guaniny na adenozyne w pozycji 308 u osób z genotypem 1b oraz wysokim początkowym poziomem HCV-RNA w surowicy sprzyja nieskuteczności leczenia przeciwwirusowego poprzez 7-krotny wzrost poziomu TNF- α w surowicy krwi (15). Mutacja ta wydaje się być również związana z nasileniem włóknienia oraz poziomem wirerii w zakażeniu HCV (16). Powyższą zmiennością genetyczną może również tłumaczyć fakt zróżnicowanej skuteczności leczenia zakażonych HCV w różnych grupach etnicznych.

Wiele badań wykazało związek pomiędzy poziomem TNF- α w surowicy krwi pacjentów zakażonych HCV a stopniem nasilenia procesu zapalnego w wątrobie. Im bardziej aktywny proces zapalny tym większe stężenie TNF- α , aczkolwiek stężenia te nigdy nie osiągają tak wysokich wartości jak w poalkoholowym uszkodzeniu wątroby czy pierwotnym stwardniejącym zapaleniu dróg żółciowych (17). TNF- α nasila miejscowy stan zapalny poprzez zwiększenie przepuszczalności naczyń krwionośnych oraz aktywację IL-8 będącej czynnikiem chemotaktycznym neutrofilii. Warto podkreślić, że poziom TNF- α w surowicy krwi koreluje z jego poziomem w tkance wątrobowej (18).

Rola TNF- β w zakażeniu HCV nie jest jeszcze dokładnie poznana, aczkolwiek dowiedziono, że białka rdzeniowe HCV mogą oddziaływać na receptor dla TNF- β modulując w ten sposób funkcje komórek (19). Polimorfizm genetyczny TNF- β odgrywa rolę w zróżnicowaniu procesów włóknienia w wątrobie.

CY TOKINY SYNTETYZOWANE PRZEZ LIMFOCYTY TH2

IL-4. IL-4 syntetyzowana jest w limfocytach Th2, mastocytach i bazofilach. Stężenie tej cytokiny w surowicy zakażonych HCV jest podwyższone. IL-4 wywiera niekorzystny, hamujący wpływ na proliferację limfocytów Th1 i powstających w nich cytokin. IL-4 pobudza monocyty i makrofagi. Cytokina ta wykazuje działanie antagonistyczne wobec IFN- γ , ale wspólnie z IFN- γ stymuluje migrację i agregację komórek fagocytarnych oraz proliferację fibroblastów. W zakażeniu HCV stężenie IL-4 koreluje z nasileniem zmian

Tabela I. Biologiczna aktywność wybranych cytokin w przewlekłych zakażeniach HCV
 Table I. Biological activity of selected cytokines in chronic HCV infections

efekt biologiczny	cytokiny											IFN- γ	
	IL-1 β	IL-2	IL-4	IL-6	IL-10	IL-12	IL-15	IL-18	IL-22	TNF- α	TNF- β		
proliferaacja limfocytów T		+	+			+	+	+		+	+		
proliferaacja limfocytów B		+	+	+	+					+	+		
synteza przeciwciał przez plazmocyty	+	+	+	+			+						+
powstawanie i aktywacja limfocytów T cytotoksycznych		+	+	+	+	+	+		-	+	+		+
stymulacja sekrecji G-CSF, GM-CSF, M-CSF	+		+		-								
proliferacja i aktywacja komórek NK i makrofagów		+	+	+	-	+	+	+	-				+
powstawanie neutrofilii i monocytów	+	+	+		-	+							
chemotaksja wobec neutrofilii i limfocytów	+						+						
synteza i wydzielanie prostaglandyn	+				-								
pobudzenie wydzielania kolagenu i proliferacji fibroblastów	+		+							+		+	
synteza białek ostrej fazy w wątrobie	+			+	-				+	+		+	
aktywacja erytropoecyzy			+	+	+								
aktywacja apoptozy	+		+	-	-		-	+	-	+	+	+	

+ stymulacja

- hamowanie

zapalno-martwiczych w wątrobie. Istnieją przesłanki wskazujące na zależność pomiędzy stężeniem IL-4, a wiremią. Wśród chorych po przeszczepie wątroby, stężenie IL-4 wzrasta w okresie wznowy zakażenia HCV (12).

IL-10. Miejscem syntezy IL-10 są limfocyty Th2, komórki Borowicza-Kupffera, limfocyty B, monocyty, makrofagi, komórki tuczne i keratynocyty. Znane są trzy receptory tej cytokiny, IL-10R1, IL-10R2 oraz rozpuszczalny, sIL-10R. Receptory różnią się łańcuchami glikoproteinowymi. Receptory IL-10 obecne są na monocytach, makrofagach, limfocytach T i B, komórkach NK. IL-10 działa przeciwzapalnie hamując syntezę IL-1, IL-6, G-CSF, GM-CSF, TNF- α oraz niektóre białka ostrej fazy. Działa ona supresyjnie na makrofagi oraz limfocyty Th1 i syntetyzowane w tych limocytach IFN- γ i IL-2. IL-10 pobudza aktywność limfocytów B i limfocytów T cytotoksycznych. Wśród zakażonych HCV, wysoki wskaźnik stężenia IL-10/IFN- γ sugeruje korzystną odpowiedź na leczenie przeciwwirusowe (20).

Rola i wzajemne zależności pomiędzy aktywnością cytokin i ich znaczeniem w procesach zapalno – martwiczych oraz apoptozie w wątrobie może stanowić klucz do poprawy skuteczności terapii chorych zakażonych HCV.

TW Łapiński, MM Dąbrowska

ACTIVITY OF CYTOKINES IN CHRONIC HCV-INFECTED PATIENTS

SUMMARY

Nonspecific immunology response and apoptotic pathways play the important role in development of chronic hepatitis C. HCV stimulates synthesis of many cytokines, mainly proinflammatory. In these processes, the activation of Th1 and Th2 lymphocytes has a particular significance. Stronger activation of Th1 lymphocytes has an influence on dysregulation of cytokines' synthesis, affecting also the protraction of HCV infection. Cognition of HCV influence on the regulation of nonspecific immunology response and apoptotic pathways could bring nearer the comprehension of chronic hepatitis C development and indicate new treatment's directions.

PIŚMIENNICTWO

1. Łapiński TW. Activity of cytokines in chronic HCV infection and influence of antiviral drugs. W: Liver diseases, biochemical mechanisms and new therapeutic insights. red. Shakir Ali, Scott L. Friedman, Derek A Mann, Enfield, Science Publishers, USA, 2005, 13: 217-25.
2. Libra M, Mangano K, Anzaldi M, i in. Analysis of interleukin (IL)-1beta IL-1 receptor antagonist, soluble IL-1 receptor type II and IL-1 accessory protein in HCV-associated lymphoproliferative disorders. *Oncol Rep* 2006; 15: 1305-8.
3. Wang Y, Kato N, Hoshida Y, i in. Interleukin-1beta gene polymorphisms associated with hepatocellular carcinoma in hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2005; 37: 65-71.
4. Wustefeld T, Rakemann T, Kubicka S. Hyperstimulation with interleukin 6 inhibits cell cycle progression after hepatectomy in mice. *Hepatology* 2000; 32: 1693-701.
5. Akyuz F, Polat N, Kaymakoglu S, i in. Intrahepatic and peripheral T-cell responses in genotype 1b hepatitis C virus-infected patients with persistently normal and elevated aminotransferase levels. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 7188-91.

6. Meier UC, Owen RE, Taylor E, i in. Shared alterations in NK cell frequency, phenotype, and function in chronic human immunodeficiency virus and hepatitis C virus infections. *J Virol* 2005; 79: 12365-74.
7. Shibata M, Hirota M, Ogawa M. Hepatic injury induced by interleukin-18 administration: importance of preceding priming effect. *J Immunother* 2002; 25 [Suppl 1] S72-S74.
8. Arika N, Morimoto Y, Yagi T, i in. Activated T cells and soluble molecules in the portal venous blood of patients with cholestatic and hepatitis C virus-positive liver cirrhosis. Possible promotion of Fas/FasL-mediated apoptosis in the bile-duct cells and hepatocyte injury. *J Int Med Res* 2003; 31: 170-80.
9. Li B, Feng DY, Cheng RX, i in. The effects of hepatitis C virus core protein on biological behaviors of human hepatocytes. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2005; 85: 1243-8.
10. Bertolotti A, D'Elios MM, Boni C, i in. Different cytokine profiles of intraphepatic T cells in chronic hepatitis B and hepatitis C virus infections. *Gastroenterology* 1997; 112: 193-9.
11. Tedaldi EM, Chen L, Markowitz N, i in. The CPCRA Hepatitis Working Group. Effect of IL-2 on hepatitis C virus RNA levels in patients co-infected with human immunodeficiency virus receiving HAART. *J Viral Hepat* 2005; 12: 414-20.
12. Gattoni A, Parlato A, Vangieri B, i in. Interferon-gamma: biologic functions and HCV therapy (type I/II) (1 of 2 parts). *Clin Ter* 2006; 157: 377-86.
13. De Maria A, Fogli M, Mazza S, i in. Increased natural cytotoxicity receptor expression and relevant IL-10 production in NK cells from chronically infected viremic HCV patients. *Eur J Immunol* 2007; 37: 445-55.
14. Zheng Y, Luo HB, Gao B, i in. Inhibition of IFN-gamma receptor signaling by hepatitis C virus non-structural protein NS4B. *Wei Sheng Wu Xue Bao* 2006; 46: 802-6.
15. Dai CY, Chuang WL, Chang WY i in. Tumor necrosis factor-alpha promoter polymorphism at position -308 predicts response to combination therapy in hepatitis C virus infection. *Infect Dis* 2006; 193: 98-101.
16. Dai CY, Chuang WL, Lee LP, i in. Associations of tumor necrosis factor alpha promoter polymorphisms at position -308 and -238 with clinical characteristics of chronic hepatitis C. *J Viral Hepat* 2006; 13: 770-4.
17. Neumann MG, Benhamou JP, Marcelin P, i in. Cytokine - chemokine and apoptotic signatures in patients with hepatitis C. *Transl Res* 2007; 14: 126-36.
18. Neumann MG, Malkiewicz IM, Schmilowitz-Weiss H, i in. Similarities and differences between cytokines levels in peripheral blood, hepatic and portal vein and in bile in patient with liver cirrhosis. *Hepatology* 2002; 36, 4: 1323-494.
19. Rosen HR, McHutchinson JG, Conrad AJ, i in. Tumor necrosis factor genetic polymorphisms and response to antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 714-20.
20. Abel M, Sene D, Pol S, i in. Intrahepatic virus-specific IL-10-producing CD8 T cells prevent liver damage during chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2006; 44: 1607-16.

Otrzymano: 24.04.2007 r.

Adres do korespondencji:

Tadeusz Wojciech Łapiński,
Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im K. Dłuskiego w Białymstoku
15 - 540 Białystok, ul. Żurawia 14
tel./fax (48 - 85) 7- 41 - 69 - 21
e-mail: twlapinski@wp.pl