

Violetta Gołębek, Teresa Woźniakowska-Gęsicka

ROLA SZLAKU PD-1/PD-L1 W IMMUNOPATOGENEZIE ZAKAŻENIA HBV JAKO SZANSA NA NOWĄ STRATEGIĘ TERAPEUTYCZNĄ

ROLE OF THE PD-1/PD-L1 PATHWAY IN IMMUNOPATHOLOGY OF HBV INFECTION AS THE CHANCE ON THE NEW THERAPEUTIC STRATEGY

III Klinika Pediatrii, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi

STRESZCZENIE

ABSTRACT

W procesach eliminacji wirusa HBV kluczową rolę odgrywa odporność typu komórkowego, która determinuje kontrolę nad replikacją wirusa. Pacjenci, u których rozwija się przewlekłe zakażenie charakteryzuje obniżony poziom oraz osłabiona funkcja limfocytów Th i Tc, zarówno we krwi obwodowej, jak i w wątrobie. Najnowsze badania zwracają uwagę na rolę cząsteczek kostymulacji negatywnej w regulacji limfocytów Th, Tc i Treg. W ostatnich latach podnosi się rolę białka PD-1 (*programmed death-1*) [CD279] i jego ligandu PD-L1 [CD274] w przewlekłych zapaleniach wątroby o etiologii HBV i HCV. Aktywacja szlaku PD-1/PD-L1 hamuje reakcję immunologiczną, w ostrym wzw typu B hamując cytolizę i aktywując apoptozę zabezpiecza chorego przed piorunującym uszkodzeniem wątroby. W okresie zdrowienia aktywacja szlaku PD-1/PD-L1 powinna dynamicznie wyciszać się, a jeżeli to nie następuje, podwyższona ekspresja białka PD-1 na limfocytach CD4+ i CD8+ HBV specyficznych poprzez hamowanie m.in. produkcji IFN prowadzi do stanu przewlekłego zakażenia HBV. W artykule podjęto próbę podsumowania najnowszych danych dotyczących znaczenia białka PD-1 w immunopatogenezie zakażenia wirusem HBV i szans, jakie stwarza blokowanie szlaku PD-1/PD-L1 w opracowaniu nowych strategii terapeutycznych w przewlekłym wirusowym zapaleniu wątroby.

Słowa kluczowe: zakażenie HBV; PD-1; PD-L1; blokada, Limfocyty CD8+; odporność komórkowa

Many individuals infected with HBV become chronic carriers and they liver disease may progress to cirrhosis and HCC. The newest data suggests that the interaction between positive and negative costimulatory molecules expressed on T cells are performing the role in the regulation of T cells immune response. In the last years they were described programmed death-1 (PD-1) [CD279] and programmed death-ligand 1 (PD-L1) [CD274] in immunopathology of HBV infections. In acute exacerbation of hepatitis B, high level of PD-1 expression significantly mediated CD8+ T cells apoptosis and protecting before damaging the liver. In the period of recovering, activation of the PD-1/ PD-L 1 pathway should dynamically decrease, and if it isn't taking place, increased expression of the PD-1 plays a crucial role in inhibiting the function of virus-specific CD4+ and CD8+ T cells in chronic viral infections. The aim of this article was to explore the potential role of (PD-1/PD-L) pathway in antiviral immunity during HBV infection. Blockade of PD-1/PD-L1 pathway may open a novel therapeutic strategy for restoring the function of the exhausted CD8+ T cells, and enhancing viral control during chronic viral infections.

Key words: HBV infection; PD-1; PD-L1; blockade; CD8+ T cell; T cell response

WSTĘP

Zakażenie HBV może przewlekać się, a prawdopodobieństwo tego stanu jest odwrotnie proporcjonalne do wieku, w którym dochodzi do zakażenia i sięga 90% w przypadku zakażeń wertykalnych i zakażeń nabytych w pierwszych miesiącach życia. Wiele osób zakażonych HBV pozostaje przewlekłymi nosicielami, a pełna eradykacja wirusa nie jest możliwa przy aktualnie dostępnych metodach leczenia. Przyczyną trudności

terapeutycznych jest zdolność genomu HBV do przekształcenia się w cząsteczkę kowalennie podwójnie domkniętej nici DNA wirusa HBV (cccDNA), która nie jest dostępna działaniu obecnie stosowanych leków przeciwwirusowych. Także terapia interferonem nie w pełni eradykuje wirusa z hepatocytu, czego dowodem jest między innymi stała obecność przeciwciał anty HBc IgG. Wiadomo, że za przewlekanie się zakażenia HBV odpowiedzialna jest przede wszystkim dysregulacja limfocytów T, szczególnie dysfunkcja aktywowanych

limfocytów cytotoksycznych (CD8+), których obniżona liczba, a także anergia w produkcji $\text{INF}\gamma$ powodują niemożność eradykacji wirusa. Udowodniono również rolę supresji aktywowanych limfocytów pomocniczych (CD4+) (1), a ostatnio bada się znaczenie podwyższonego stężenia limfocytów regulatorowych (CD4+CD25+) (2). Zauważono, że w przewlekłym wirusowym zapaleniu wątroby typu B (pzw B) limfocyty Treg pod wpływem stymulacji anty CD3 produkują IL-10, a ich poziom dodatnio koreluje z poziomem wirerii (3). Szczególną rolę odgrywa także upośledzenie mechanizmów apoptozy.

IMMUNOPATOGENEZA ZAKAŻENIA HBV

W odpowiedzi układu odpornościowego na zakażenie wirusowe główną rolę odgrywają mechanizmy cytotoksyczne. Do efektu cytotoksycznego zdolne są limfocyty CD8+, CD4+, NKT i komórki NK. Działanie cytotoksyczne odbywa się na drodze pośredniej poprzez wydzielanie cytokin, przede wszystkim $\text{INF}\gamma$, oraz na drodze bezpośredniej poprzez mechanizm uwalniania ziaren cytolitycznych lub za pomocą aktywacji receptorów dla cząsteczek nadrodziny TNF (m.in. Fas i TRAIL). Limfocyty CD8+ i komórki NK zabijają na drodze pośredniej i w obu mechanizmach drogi bezpośredniej, natomiast limfocyty CD4+ głównie poprzez FasL. Interferon gamma- immunologiczny, jest produkowany przez limfocyty T indukowane antygenami, cytokinami (IL-2, IL-12, IL-15, IL-18, IL-21), mitogenami oraz przez pobudzone komórki NK. Interferony indukują w komórkach powstawanie czynników przeciwwirusowych, które m. in. rozkładają mRNA wirusa, hamują translację i syntezę białek wirusów, blokując w ten sposób cykl rozwojowy wirusa. Ponadto wpływają na układ odpornościowy poprzez nasilenie cytotoksyczności limfocytów CD8+, komórek K i NK, wzmaganie ekspresji cząsteczek MHC, aktywację makrofagów, indukcję cytokin (IL-1 i IL-6) oraz wzmaganie fagocytozy. Ponadto interferon działa antyproliferacyjne, jest inhibitorem krwiotworzenia. Mechanizm cytotoksyczności bezpośredniej jest niezwykle złożony. Limfocyt CD8+ po związaniu z komórką docelową ulega polaryzacji (aparatus Goldiego wraz z ziarnami cytolitycznymi przemieszcza się do bieguna styku z komórką docelową), powstaje synapsa lityczna, dochodzi do uwolnienia ziaren cytoplazmatycznych, a limfocyt odłącza się stając się zdolnym do reakcji z kolejnym rozpoznany antygenem. W skład ziaren cytoplazmatycznych wchodzi m.i. perforyna, granzymy i białko TIA-1, które może indukować degradację DNA komórki. Perforyna ma zdolność do tworzenia kanału w błonie docelowej umożliwiając swobodny dopływ i wypływ do cytoplazmy wielu jonów m.i. wapnia i gran-

zymów oraz białka TIA-1, co w konsekwencji indukuje apoptozę w komórkach docelowych. Granzymy są proteazami serynowymi, z których spośród 12 odkrytych, 5 zidentyfikowano u człowieka (A,B,H,K,M). Białka te po uwolnieniu z ziaren cytolitycznych są pochłaniane przez komórkę docelową, następnie przedostają się do cytoplazmy na drodze biernej lub poprzez perforynę. Wykazują aktywność proteolityczną: granzym A uszkadza DNA komórki docelowej, granzym B prowadzi do apoptozy komórki docelowej poprzez aktywację kaspazy-3 lub na drodze kaspazo niezależnej poprzez białka Bid i Bax. W wyniku aktywacji Bax dochodzi do uwalniania cytochromu c, który łącząc się z cytoplazmatycznym czynnikiem Apaf-1 i nieaktywną kaspazą-9 aktywuje kaspazę-3 prowadząc do śmierci komórki. Ponadto granzym B bezpośrednio uczynnia DNAzę. Białko TIA-1 indukuje degradację DNA komórek.

Reakcja cytotoksyczna zależna od receptorów dla cząsteczek nadrodziny TNF zależy od reakcji swoistych ligandów (FasL, TRAIL, TNF) na limfocycie CD8+ lub komórce NK z receptorem na komórce docelowej. Szlak FasL/Fas aktywuje kaskadę kaspaz inicjatorowych, natomiast ekspresję FasL indukuje IL2, IL12 i $\text{INF}\gamma$, a ekspresję Fas - $\text{INF}\gamma$ i TNF.

ROLA KOSTYMULACJI W ODPOWIEDZI IMMUNOLOGICZNEJ

Aktywacja limfocytów CD8 powoduje wzmocnienie efektu cytotoksycznego oraz wzrost produkcji $\text{INF}\gamma$. Do aktywacji, poza prezentacją antygeny, potrzebny jest jeszcze co najmniej drugi sygnał. Składa się na niego oddziaływanie wielu cząstek powierzchniowych obecnych na komórkach prezentujących antygen (APC), które łączą się z odpowiednimi cząsteczkami na limfocycie T. Dodatkowa, niezbędna aktywacja nazywana jest sygnałem II – kostymulacją. Za rozwinięcie odpowiedzi przez limfocyty T odpowiedzialna jest właściwa interakcja pomiędzy cząsteczkami – kostymulatorami pozytywnymi i negatywnymi (koinhibitorami), a zachowanie równowagi pomiędzy białkami pozytywnie i negatywnie stymulującymi ma zasadnicze znaczenie dla eliminacji przewlekłego zakażenia. Do cząsteczek uczestniczących w kostymulacji należą CD28 z ligandami B7.1(CD80) lub B7.2(CD86); 4-1BB(CD137) z ligandem 4-1BBL; OX40(CD134) z ligandem OX40L, ICOS z ligandem ICOSL. Sygnał kostymulacji jest potęgowany przez IL-2, IL4, IL-5, IL-8, IL-13, $\text{INF}\gamma$, B7.1(CD80) lub B7.2(CD86), TNF i GM-CSF. Spośród cząsteczek kostymulacji negatywnej–koinhibicji ostatnio badane są: CTLA-4 (CD152) z ligandami B7.1(CD80) lub B7.2(CD86) i PD-1 z ligandami PD-L1/B7-H1 i PD-L2/B7DC i BTLA z ligandem TNF SF14. Od 2005 roku datuje się era badań nad rolą PD-1

w pzw o etiologii HBV, a od 2006 r również w pzw o etiologii HCV (4,5). W Polsce, nie oceniano dotąd ekspresji PD-1.

ROLA PD-1/PD-L1

Programmed death (PD-1) jest przezbłonowym białkiem zbudowanym z 268 aminokwasów, należącym do rodziny białek regulatorowych CD28/CTLA. Część zbudowana jest z części zewnątrzkomórkowej immunoglobulinopodobnej i wewnątrzkomórkowego ogona. Ekspresja PD-1 jest silnie indukowana na aktywowanych limfocytach T, B i monocytach/makrofagach. Główna rola PD-1 polega na hamowaniu proliferacji limfocytów T, wytwarzania IFN- γ , IL-2 i IL-10. PD-1 posiada dwa białka ligandowe, PD-L1 i PD-L2, należące do rodziny białek B7, których ekspresja jest aktywowana na makrofagach, komórkach dendrytycznych, limfocytach T i B. Szlak PD-1/PD-L1 reguluje odpowiedź immunologiczną. Udowodniono, że aktywacja szlaku PD-1/PD-L1 hamuje proliferację i aktywność efektorowych, wirusowo swoistych limfocytów CD8, a efekt ten może być odwrócony poprzez zablokowanie tego szlaku (6).

Ostatnie badania wykazują, że anergiczne, wirusowo swoiste limfocyty CD8+ i CD4+ wykazują podwyższoną ekspresję białka PD-1 (7,8,9), a szlak PD-1/PD-L1 odgrywa kluczową rolę w hamowaniu funkcji wirusowo swoistych limfocytów CD8+ w przewlekłych zakażeniach wirusowych u ludzi (10). U zakażonych HIV ekspresja PD-L1 jest obniżona na monocytach i APC (11).

Udowodniono podwyższoną ekspresję białek PD-1 i PD-L1 u chorych z przewlekłym zakażeniem HBV na komórkach PBMC i aktywowanych limfocytach CD8. Poziom ekspresji pozytywnie koreluje z poziomem wirerii i maleje po włączeniu leczenia przeciwwirusowego. Blokada szlaku PD-1/PD-L1 podnosi produkcję IFN γ . Nie ma znamiennej korelacji pomiędzy ekspresją PD-1, a aktywnością ALT u pacjentów z pzw typu B (12).

Dynamikę ekspresji PD-1 na limfocytach CD8+ u pacjentów z ostrym i piorunującym wirusowym zapaleniu wątroby typu B (owzw typu B) badali *Zheng Zhang* i wsp. Obserwowali wzrost ekspresji PD-1 we wczesnej fazie choroby u chorych z owzw typu B i brak wzrostu u chorych z zapaleniem piorunującym. Stwierdzili, że ekspresja PD-1 przyspiesza apoptozę HBV specyficznych limfocytów CD8, reguluje produkcję cytokin i ogranicza nadmierną ich proliferację u chorych z owzw typu B. Ponadto wykazali, że blokada szlaku PD-1-PD-L1 u chorych z owzw typu B zwiększa proliferację limfocytów CD8 i produkcję interferonu,

i że obniżenie ekspresji PD-1 koreluje ze wzrostem specyficznych limfocytów CD8 pamięci (13).

Pyan Ye i wsp. wykazali, że ekspresja PD-1 na PBMC była wyższa u chorych z pzw typu B w porównaniu z chorymi z owzw typu B, a w tej drugiej grupie nieznacznie wyższa w porównaniu ze zdrowymi dawcami krwi. Poziom ekspresji ujemnie korelował z liczbą HBV specyficznych limfocytów CD8, które także wykazywały wzrost ekspresji PD1 zarówno u chorych z pzw typu B, jak i z owzw typu B (14).

Między innymi na podstawie powyższych badań wysunięto hipotezę roli szlaku PD-1/PD-L1 w patogenezie zakażenia HBV, które jeśli następuje drogą wertykalną lub w pierwszych miesiącach życia, prowadzi do stanu przewlekłego nosicielstwa, natomiast zakażenie osoby dorosłej zwykle kończy się eliminacją wirusa. Kliniczne objawy zakażenia pojawiają się po 10-15 tygodniach od kontaktu z wirusem. Wówczas dochodzi do intensywnej proliferacji limfocytów CD8+. W okresie rekonwalescencji limfocyty te ulegają degradacji w wyniku apoptozy. W proliferacji specyficznych limfocytów T znamienne rolę odgrywa szlak PD-1/PD-L1. Ciekawym zjawiskiem w zakażeniu HBV jest dynamika ekspresji PD-1, która wydaje się mieć kluczową rolę w możliwości przewlekania zakażenia. Po zakażeniu dochodzi do intensywnej replikacji wirusa, która szczyt osiąga w 4-6 tyg. od zakażenia. Szczyt aktywności ALT następuje później, ok. 10-15 tygodni od zakażenia. Równoległe z nim następuje szczyt ekspresji PD-1, co zapobiega niekontrolowanej proliferacji limfocytów CD8+, chroniąc wątrobę przed nadmierną cytoliczą (klinicznie piorunującym zapaleniem wątroby). U zdrowiejących równoległe ze spadkiem aktywności ALT obserwuje się dynamiczny spadek ekspresji PD-1. Organizm eliminuje zakażenie, a aktywowane limfocyty ulegają apoptozie. Jeżeli z nieznanymi powodami przewleka się podwyższony poziom ekspresji PD-1, dochodzi do przewlekania się zakażenia (15).

Badania szlaku PD-1-PD-L1 dotyczą małych grup, zwykle dorosłych (ok. 18-180 pacjentów w badaniu), ocenie podlega ekspresja PD-1 zwykle na limfocytach CD8, ale także na CD4, zarówno u chorych z zapaleniem ostrym, jak i przewlekłym, leczonych, jak i w naturalnym przebiegu choroby, także u chorych z rakiem wątroby, nie tylko we krwi obwodowej, ale również w biopsjach wątroby.

Xu B i wsp. potwierdzili, że w ostrym zakażeniu HBV znamienne rośnie ekspresja cząsteczki PD-1 na HBV-specyficznych limfocytach CD8+, przy czym wysoki poziom ekspresji znamienne koreluje z nasileniem apoptozy CD8+, a zablokowanie drogi PD-1/PD-L1 przeciwciałami anty PD-L1 ocala CD8(+) przed apoptozą (16). Udowodniono, że wysoka ekspresja PD-1 na HBV-specyficznych limfocytach CD8 chroni

wątrobę przed nadmiernym uszkodzeniem w okresie ostrego zapalenia (16).

W ostatnim roku *Liang* i wsp opublikowali badania oceniające ekspresję PD-1 u pacjentów nieleczonych w różnych fazach przewlekłego zakażenia HBV(17). Stwierdzili, że ekspresja PD-1 nie jest istotnie wyższa u chorych w fazie tolerancji immunologicznej i jest prawidłowa w fazie niskiej replikacji. Ekspresja PD-1 dodatnio korelowała z aktywnością ALT u chorych w fazie klirensu i nie korelowała z poziomem wirerii u chorych w fazie tolerancji. Zablockowanie szlaku PD-1/PD-L1 zwiększyło produkcję granzymu B i perforyn u chorych we wszystkich fazach choroby.

Liang XS oceniał stężenie limfocytów Treg oraz poziom ekspresji PD-1 i BTLA na limfocytach CD4 u chorych z pzwz typu B. BTLA (*B and T lymphocyte attenuator*), inaczej białko CD272 to cząsteczka, której ekspresja jest indukowana na limfocytach Th1 i Th2. Podobnie jak PD-1 i CTLA4, BTLA jest koinhibitorem. W odróżnieniu od dwóch poprzednich hamuje aktywność limfocytów Th poprzez receptor z grupy TNF-R, a nie poprzez receptor z grupy B7. Badacze stwierdzili znamienny wzrost limfocytów Treg u chorych z pzwz typu B w porównaniu z grupą zdrowych. Nie było istotnych różnic w ekspresji BTLA w tych grupach. Poziom limfocytów Treg był istotnie wyższy w grupie chorych z wirerią powyżej 10^8 kopii/ml w porównaniu z chorymi z niższą wirerią. Stwierdzono dodatnią korelację między poziomem Treg i ekspresją PD-1 na limfocytach CD4 (17).

Po uzyskaniu jednoznacznych wyników definiujących rolę i znaczenie ekspresji PD-1 na limfocytach krwi obwodowej badacze podjęli próbę oceny znaczenia szlaku PD1/PD-L1 w komórkach wewnątrz wątrobowych. *Xi Z* i wsp. ocenili ekspresję PD-1 w bioptatach wątroby 32 pacjentów z pzwz typu B i 4 zdrowych ochotników. Wykazano, że ekspresja PD-1 była znacząco wyższa u chorych i znamienne korelowała z nasileniem nacieku zapalnego oraz aktywnością ALT (18). Z kolei *Fisicaro* i wsp dokonali porównania ekspresji PD-1 i CD127 (IL7) na limfocytach CD8 uzyskanych z krwi obwodowej i z bioptatów wątroby. Limfocyty wątrobowe wykazywały wyższą ekspresję PD-1 i niższą CD127 w porównaniu z limfocytami krwi obwodowej. Ponadto badano produkcję IFN γ i IL2 przez limfocyty inkubowane z przeciwciałami anty PD-L1. Uzyskano znamienne wyższy wzrost produkcji IFN γ i IL2 przez limfocyty izolowane z bioptatów wątrobowych (19).

Porównania ekspresji PD-1 na limfocytach CD8+ krwi obwodowej i bioptatów wątroby dokonali także *Shi F* i wsp. (20). Badacze ci oceniali 20 chorych z marskością wątroby, 56 z rakiem wątroby porównując wyniki z materiałem od 20 zdrowych pacjentów. Stwierdzono wzrost ekspresji PD-1 na limfocytach CD8+ u chorych z rakiem wątroby i marskością w porównaniu

ze zdrowymi. Limfocyty naciekające komórki guza wykazywały drastycznie zwiększoną ekspresję PD-1. *In vitro* blokowano limfocyty przeciwciałami anty PD-L1 uzyskując odwrócenie efektu hamowania apoptozy (20).

Wyniki pierwszego badania u dzieci przedstawiono w formie posteru na konferencji EASL 2009 (21). Badacze z Londynu oceniali ekspresję PD-1 na limfocytach CD4 oraz produkcję IFN γ , IL-2 i IL-10 po stymulacji limfocytów antygenami HBe u 67 dzieci HBeAg(+) z ALT <GGN i >GGN oraz w grupie dzieci HBeAg(-). Wyższą produkcję IFN γ stwierdzono w grupie HBeAg(-). Poziom ekspresji PD-1 na limfocytach CD4+ dodatnio korelował z wirerią i ujemnie z poziomem produkowanego IFN γ (21).

PODSUMOWANIE

Wszystkie ostatnio prowadzone eksperymenty jednoznacznie potwierdzają wzrost ekspresji białek PD-1 i PD-L1 na komórkach PBMC u chorych z pzwz typu B oraz ścisłą dodatnią korelację między poziomem ekspresji a poziomem wirerii. Niejednoznaczne natomiast są doniesienia dotyczące korelacji pomiędzy poziomem ekspresji a aktywnością ALT. Poziom ekspresji PD-1 ujemnie koreluje z liczbą HBV specyficznych limfocytów CD8+, a ekspresja obniża się symetrycznie do spadku wirerii po stosowaniu leków przeciwwirusowych. Udowodniono także, że zablockowanie *in vitro* szlaku PD-1/PD-L1 przeciwciałem monoklonalnym anty PD-1 przy aktywacji komórek PBMC antygenem HBe powoduje znamienny wzrost produkcji IFN γ . Zablockowanie szlaku PD-1/PD-L1 przez przeciwciało monoklonalne anty PD-L1 powoduje poprawę funkcji limfocytów T, co objawia się nasileniem proliferacji i produkcji cytokin. Wydaje się zatem, że blokada szlaku PD-1/PD-L1 może stworzyć perspektywę nowych strategii terapeutycznych poprzez poprawę funkcji osłabionych limfocytów CD8+ i obniżenie poziomu wirerii.

PIŚMIENNICTWO

1. Maier H, Isogawa M, Freeman GJ, i in. PD-1:PD-L1 interactions contribute to the functional suppression of virus-specific CD8+ T lymphocytes in the liver. *J Immunol* 2007;178(5):2714-20.
2. Radziejewicz H, Dunham RM, Grakoul A. PD-1 tempers Tregs in chronic HCV infection. *J Clin Invest* 2009;119(3):450-3.
3. Peng G, Li S, Wu W, i in. Circulating CD4+ CD25+ regulatory T cells correlate with chronic hepatitis B infection. *Immunology* 2008;123(1):57-65.
4. Urbani S, Amadei B, Tola D, i in. PD-1 expression in acute hepatitis C virus (HCV) infection is associ-

- ated with HCV-specific CD8 exhaustion. *J Virol* 2006;80(22):11398-403.
5. Penna A, Pilli M, Zerbini A, i in. Dysfunction and functional restoration of HCV-specific CD8 responses in chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2007;45(3):588-601.
 6. Onlamoon N, Rogers K, Mayne AE, i in. Soluble PD-1 rescues the proliferative response of simian immunodeficiency virus-specific CD4 and CD8 T cells during chronic infection. *Immunology* 2008;124:277-293.
 7. Day CL, Kaufmann DE, Kiepiela P, i in. PD-1 expression on HIV-specific T cells is associated with T-cell exhaustion and disease progression. *Nature* 2006; 443: 350-354.
 8. Latchman YE, Liang SC, Wu Y, i in. PDL1-deficient mice show that PD-L1 on T cells, antigenpresenting cells, and host tissues negatively regulates T cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 10691-10696.
 9. Okazaki T, Honjo T. The PD-1-PD-L pathway in immunological tolerance. *Trends Immunol* 2006; 27: 195-201
 10. Barber DL, Wherry EJ, Masopust D, i in. Restoring function in exhausted CD8 T cells during chronic viral infection. *Nature* 2006; 439: 682-687
 11. Meier A, Bagchi A, Sidhu HK, i in. Upregulation of PD-L1 on monocytes and dendritic cells by HIV-1 derived TLR ligands. *AIDS* 2008;22: 655-658
 12. Peng G, Li S, Wu W i in. PD-1 upregulation is associated with HBV-specific T cell dysfunction in chronic hepatitis B patients. *Mol Immunol* 2008;45(4):963-70.
 13. Zhang Z, Jin B, Zhang JY, i in. Dynamic decrease in PD-1 expression correlates with HBV-specific memory CD8 T-cell development in acute self-limited hepatitis B patients. *J Hepatol* 2009;50(6):1163-73.
 14. Ye P, Weng ZH, Zhang SL, i in. Programmed death-1 expression is associated with the disease status in hepatitis B virus infection. *World J Gastroenterol* 2008;14(28):4551-7.
 15. Zhang Z, Zhang JY, Wherry EJ, i in. Dynamic programmed death 1 expression by virus-specific CD8 T cells correlates with the outcome of acute hepatitis B. *Gastroenterology* 2008;134(7):1938-49.
 16. Xu B, Zhang Z, Shi Y, Chen XY, Wang FS. PD-1 up-regulation influenced apoptosis of HBV-specific CD8 T cells in patients with acute resolved hepatitis B. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2009;89(17):1158-61.
 17. Liang XS, Zhou Y, Li CZ, Wan MB. Natural course of chronic hepatitis B is characterized by changing patterns of programmed death type-1 of CD8-positive T cells. *World J Gastroenterol* 2010 Feb 7;16(5):618-24.
 18. Xie Z, Chen Y, Zhao S, i in. Intrahepatic PD-1/PD-L1 up-regulation closely correlates with inflammation and virus replication in patients with chronic HBV infection. *Immunol Invest* 2009;38(7):624-38.
 19. Fisicaro P, Valdatta C, Massari M, i in. Antiviral intrahepatic T-cell responses can be restored by blocking programmed death-1 pathway in chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2010;138(2):682-93.
 20. Shi F, Shi M, Zeng Z, i in. PD-1 and PD-L1 upregulation promotes CD8(+)T-cell apoptosis and post-operative recurrence in hepatocellular carcinoma patients. *Int J Cancer* 2010 Apr 19. [Epub ahead of print]
 21. Carey D, Cebecauerova S, Bansal P i in. High expression of PD-1 on CD4 lymphocytes may interfere with virus control in hepatitis B chronically infected children by curbing antigen specific T helper 1 responses. *Poster EASL* 2009. Citation: *J Hepatol* 2009; 50(1):204

Otrzymano: 9.08.2010 r.

Zaakceptowano do druku: 14.09.2010 r.

Adres do korespondencji:

Violetta Gołąbek

III Klinika Pediatrii

Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi

93-338 Łódź, ul. Rzgowska 281/289

tel.42 2712118

e-mail: 3klinikaped@gmail.com