146. / 625–636.

MAGYAR ÁLLATORVOSOK LAPJA | 2024. OKTÓBER

https://doi.org/10.56385/magyallorv.2024.10.625-636

**Immune response to West Nile virus infection Part I.: Innate- and cellular immune response Literature review**

Cs. H. Tolnai[1*]
P. Forgách[1]
M. Lőrincz[1]
O. Kutasi[2]

*1. Állatorvostudományi Egyetem, Járványtani és Mikrobiológiai Tanszék, 1143 Budapest, Hungária krt. 23–25.*

*2. Állatorvostudományi Egyetem, Takarmányozástani és Klinikai Dietetikai Tanszék, Budapest*

**e-mail: tolnai.csenge@univet.hu*

VIROLÓGIA

# Nyugat-nílusi vírus fertőzésre adott immunválasz I. rész: Veleszületett és sejthez kötött immunválasz Irodalmi áttekintés

**Tolnai Csenge Hanna[1*], Forgách Petra[1], Lőrincz Márta[1], Kutasi Orsolya[2]**

## ÖSSZEFOGLALÁS

A szerzők szakirodalmi adatok alapján bemutatják a nyugat-nílusi vírus által okozott fertőzésre adott immunválasz legfontosabb elemeit. A nyugat-nílusi vírus (*Orthoflavivirus nilense* – West Nile virus – WNV) az *Orthoflavivirus* nemzetségbe sorolt szúnyog terjesztette pozitív szimpla szálú RNS-vírus. A kórokozó minden évben jelentős számú idegrendszeri megbetegedést okoz emberekben és lovakban, emiatt napjainkban az egyik legfontosabb, agyvelőgyulladást okozó arbovírusként tartják számon világszerte. A vírus széleskörű előfordulása és az általa jelentett növekvő fenyegetés ellenére is számos kérdés áll fenn a fertőzések klinikai manifesztációjának tekintetében.

## SUMMARY

West Nile virus (WNV) is a single-stranded positive-sense RNA virus of the Flaviviridae family within the *Orthoflavivirus* genus. It was first isolated in 1937 in Uganda from a febrile woman and was considered a pathogen with minor significance until the late 1990s. The outbreaks in 1996 in Romania, and 1999 in the United States, respectively, have profoundly changed the perspectives around West Nile virus. Today, the pathogen is endemic on all continents of the world, except for Antarctica, and is considered one of the most important encephalitic arboviruses worldwide. West Nile virus causes a significant number of human and equine neurological cases every year by re-emerging in endemic areas and emerging in new territories. In humans approximately 80% of the infections remain asymptomatic, 20% of the patients develop flu-like symptoms and less than 1% develop neurological signs. In horses, 80-90% of the infections are asymptomatic and 10-20% of the infected animals develop neurological disease, ranging from mild ataxia to recumbency. West Nile virus has become an important threat to the whole world, but the clinical manifestation of the infection is still not understood. In the past 20 years, many research have been made in the area of cellular immune response to WNV infection. It is assumed that the cellular immune response plays an important role in the manifestation of the clinical disease. Exacerbated citotoxic T-cell response, as well as delayed regulatory T-cell response was shown to play a role in the development of severe neurological form, however the regulatory mechanisms behind these pathways are still not clear. The first part of our review provides a summary of the innate- and cellular immune response during and following WNV infections in horses and humans.

A nyugat-nílusi vírus (*Orthoflavivirus nilense* – West Nile virus – WNV) a *Flaviviridae* víruscsaládba sorolt *Orthoflavivirus* nemzetség tagja [1]. A kórokozót először az afrikai Uganda nyugat-nílusi tartományában izolálták 1937-ben [2]. A nyugat-nílusi vírust az 1990-es évek közepéig minimális kockázati besorolású kórokozóként tartották számon, hiszen csupán sporadikusan okozott tünetmentes vagy enyhe tünetekben megnyilvánuló fertőzést emberekben, lovakban és madarakban [3]. Az 1996-os romániai, majd az 1999-es amerikai járványkitörés azonban alapjaiban megváltoztatta a nyugat-nílusi vírus fertőzés jelentette veszélyről kialakult gondolatokat [4, 5].

*A legutóbbi jelentős WNV-járvány 2018-ban zajlott Európában és hazánkban*

Az elmúlt két évtizedben jelentős mértékű emelkedés volt megfigyelhető az emberekben és a lovakban előforduló, WNV okozta idegrendszeri megbetegedések incidenciájában [6]. Napjainkban az Antarktisz kivételével a kórokozó a Föld minden kontinensén endémiássá vált, emiatt a legelterjedtebb és az egyik legfontosabb, agyvelőgyulladást okozó arbovírusként tartják számon [7, 8]. Magyarországon a vírust első alkalommal 2003-ban izolálták madarakból [9], majd lovakban okozott idegrendszeri tünetek hátterében elsőként 2007-ben azonosították [10]. A legutóbbi, megelőző évek átlagát maghaladó esetszámokkal járó európai járványkitörés 2018-ban zajlott, több, mint 1500 humán és 250 lómegbetegedéssel; Magyarországon 225 emberi és 118 lóesetet regisztráltak ebben az évben. Ezt követően, 2019 és 2022 között kisebb járványkitörések voltak megfigyelhetőek Olaszországban, Spanyolországban és Görögországban. Hazánkban 2019 és 2022 között a 2018-as járványkitöréshez képest az esetszámokban jelentős visszaesés volt tapasztalható. A tavalyi évben azonban ismét jelentősen emelkedett a korábbi évekhez képest az idegrendszeri tünetekben megnyilvánuló fertőzések száma hazánkban lovakban és emberekben is [6]. A magyarországi esetszámokat a *Táblázat* foglalja össze. A hullámzó WNV-fertőzés okozta esetszámok kiválóan jelzik az orthoflavivírus-fertőzések kiszámíthatatlanságát, a hatékony védekezés érdekében pedig elengedhetetlen mind a vírus, mind a kórokozóra adott immunválasz mélységekbe menő ismerete.

**TÁBLÁZAT.** *Magyarországi WNV-esetszámok 2018–2023*

**TABLE.** *WNV case numbers in Hungary 2018–2023*

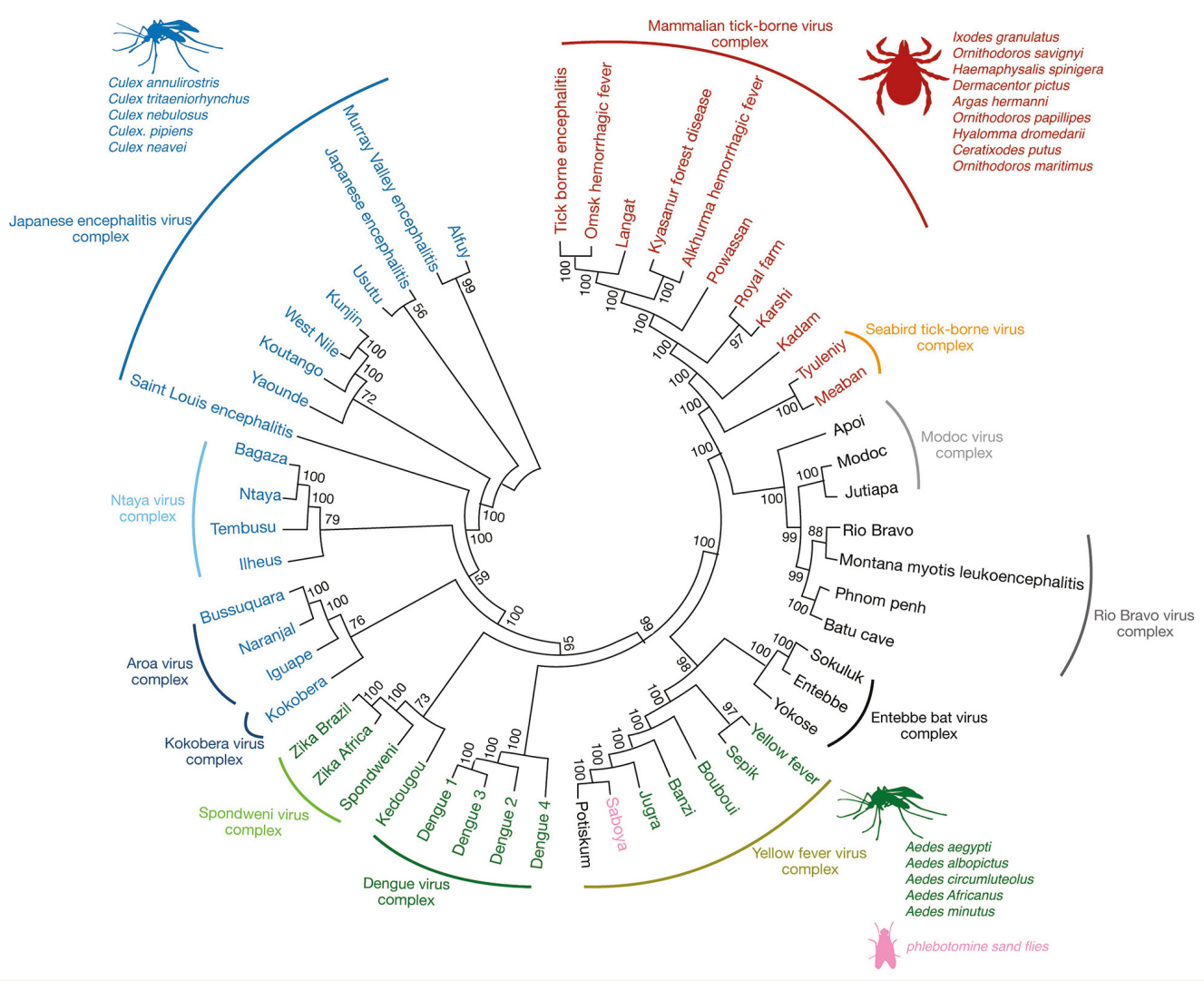
| | Humán | Ló |
|---|---|---|
| **2018** | 215 | 91 |
| **2019** | 36 | 7 |
| **2020** | 3 | 1 |
| **2021** | 7 | 3 |
| **2022** | 3 | 3 |
| **2023** | 29 | 26 |

## JÁRVÁNYTAN

*A WNV az Orthoflavivirus nemzetségbe tartozó, szúnyog terjesztette vírus*

Az *Orthoflavivirus* nemzetségbe több, mint 70, vektor közvetítette kórokozó tartozik [11], amelyek a terjesztés módja szerint további három alcsoportba sorolhatóak [12]. Az első csoportba a szúnyog terjesztette vírusok, pl. a nyugat-nílusi vírus, valamint a hazánkban szintén endémiásan előforduló, lovakat és embereket is fertőzni képes Usutu vírus tartozik. A második csoport a nemzetségbe sorolt kullancs terjesztette kórokozókat foglalja össze, ide sorolandó a Magyarországon szintén endémiás, lovakat és embereket is fertőzni képes kórokozó, a kullancsencephalitis vírus; végül pedig az ismeretlen vektor által terjesztett csoport [12].

Ezen felül, az orthoflavivírusok antigéntulajdonságaik alapján szerokomplexekbe is csoportosítandóak. A két legnagyobb szerokomplex, a japán encephalitis vírus komplex (nyugat-nílusi vírus, Usutu vírus stb.), valamint a kullancsencephalitis vírus komplex (kullancsencephalitis vírus, Powassan vírus, louping ill vírus) *(1. ábra)* [13].




**1. ÁBRA.** Orthoflavivirus *nemzetség [12]*

**FIGURE 1.** Orthoflavivirus *genus [12]*

*A nyugat-nílusi vírus szúnyogok és madarak közötti enzootiás ciklusban cirkulál*

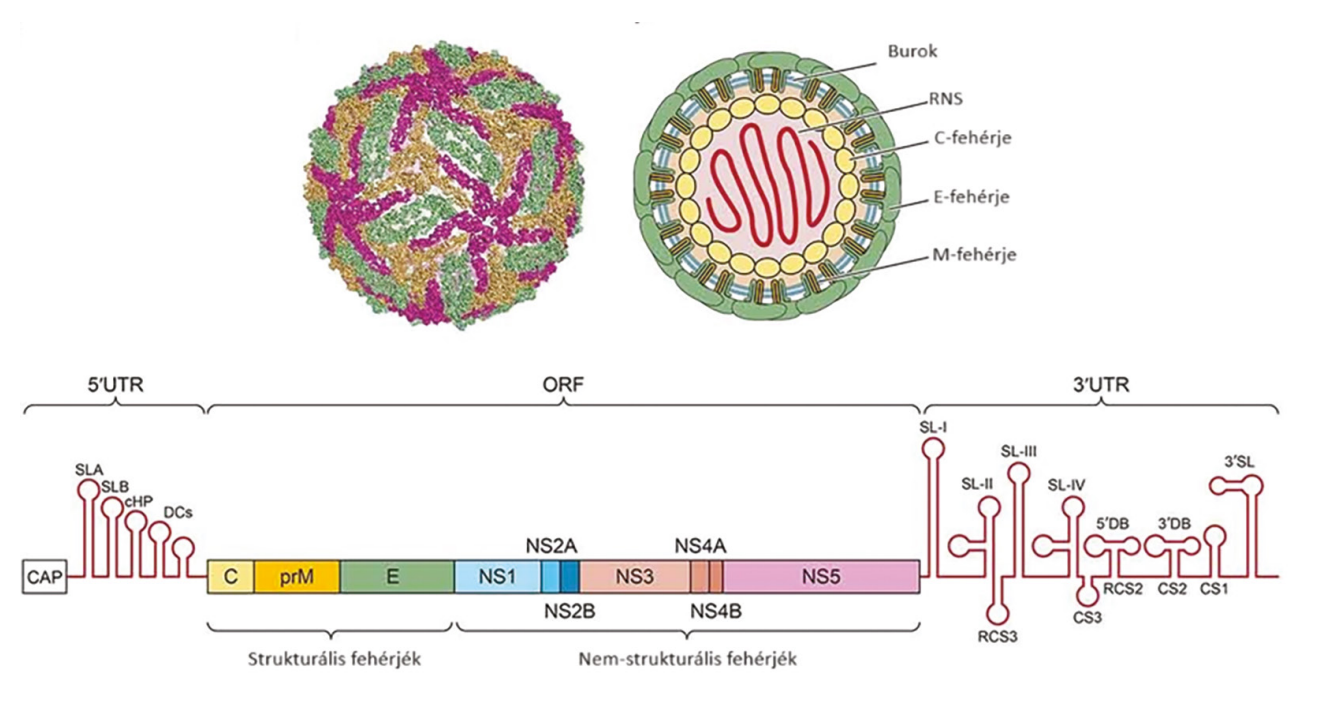
Filogenetikai vizsgálatok alapján a nyugat-nílusi vírus esetében 9 leszármazási vonalat (lineage) különböztetnek meg. Emberekben és állatokban a klinikai tünetek hátterében csak az 1-es vagy 2-es leszármazási vonalba sorolt törzseket írtak le [14]. Az európai járványkitörésekért 2004 óta a lineage 2 törzsek felelősek [15], habár a lineage 1 törzsek is jelen vannak a kontinensen, többnyire Spanyolországban, Franciaországban és Olaszországban jelentenek eseteket sporadikusan [16–18].

A nyugat-nílusi vírus szúnyogok és madarak közötti enzootiás ciklusban cirkulál. Az emberek és a lovak a szúnyogcsípést követően fertőződnek, azonban a rövid ideig tartó, alacsony titerű vireamia alkalmatlanná teszi ezeket a fajokat a további vektorok fertőzésére [19]. Emberekben a fertőzések több, mint 80%-a tünetmentesen zajlik, nagyjából 20%-ban alakulnak ki enyhe, influenzaszerű tünetek és

*Lovak esetében a fertőzött állatok 10%-ánál jelentkeznek idegrendszeri tünetek*

kevesebb, mint 1%-ban idegrendszeri tünetek. A neurológiai tünetek nagyobb valószínűséggel jelentkeznek idősebb, vagy immunszupresszált betegekben [20]. Lovak esetében a fertőzött állatok 10%-ánál jelentkeznek idegrendszeri tünetek, ezért a fajt egyes kutatók a nyugat-nílusi vírusra fogékonyabbnak tartják [21]. A WNV-fertőzések szoros összefüggést mutatnak a vektorok aktivitásával, amely a betegség szezonalitásában nyilvánul meg. A kontinentális éghajlaton a nyugat-nílusi vírus szezonja augusztus és november között jellemző [22]. Azonban a klímaváltozás a vektorok számára kedvező éghajlati feltételeket teremtve, ill. az egyre növekvő urbanizáció előreláthatólag a WNV-szezon tér- és időbeli terjedését fogja eredményezni [23, 24].

Az orthoflavivírusok pozitív szimpla szálú RNS-vírusok [11]. A virális genom egy hosszú nyílt leolvasási keretet (open reading frame) kódol, amely a sejtben egy szimpla polipeptiddé transzlálódik, ez ko- és poszttranszlációsan 10 fehérjére hasítódik: 3 strukturális proteinre (capsid (C) fehérje, membrán (prM/M) fehérje és envelope (E) fehérje), amelyek a virionok felépítésében játszanak szerepet, továbbá 7 nem-strukturális proteinre (NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, 2K, NS4B, és NS5), amelyek a virális replikációban, valamint a gazdaszervezet immunválaszának modulálásában töltenek be fontos szerepet *(2. ábra)* [25–27].




**2. ÁBRA.** *Nyugat-nílusi vírus morfológiája [25]*

**FIGURE 2.** *Morphology of West Nile virus [25]*

Immunológiai szempontból mégis az E protein a legfontosabb, amely a vírus sejtfelszíni receptorokhoz való kapcsolódásáért, ezáltal a sejtbe jutásáért felel. Ez a protein azonban a vírusra specifikus és az *Orthoflavivirus* nemzetségre jellemző epitópokat egyaránt hordoz. Ennek következtében a genusba sorolt összes vírus antigénrokonságban áll az E fehérjék aminosavszekvenciáinak kisebb-nagyobb mértékű hasonlóságai következtében: szerokomplexen kívül 40–44%-os, azonos szerokomplexbe sorolt vírusok között 60–70%-os aminosavsorrend-egyezést írtak le [28–31].

## KÓRFEJLŐDÉS

Egy korábbi publikáció ad mélyebb áttekintést a fertőzés kórfejlődéséről [32], amelynek jelen összefoglalóban kizárólag az immunválasz szempontjából lényeges, rövid ismertetésére kerül sor.

*Lovakban a vireamia az inokulációt követő 1–6. napon alakul ki, átlagosan 3 napon át tart és alacsony szinten marad*

A szúnyogcsípést követően, a vírus a szervezetbe jutva a keratinocytákban és a Langerhans-sejtekben (a bőr antigénprezentáló, ún. dendritikus sejtjei) replikálódik. Az utóbbi sejttípussal a kórokozó eléri a lokális nyirokcsomót, majd onnan a vireamia során a perifériás szervekbe és a központi idegrendszerbe szóródik [8, 33, 34]. Lovakban a vireamia az inokulációt követő 1–6. napon alakul ki, amely átlagosan 3 napon át tart, a vírustiter $10^1$ és $10^3$ PFU/ml (plaque forming unit) között mozog [8]. A vírus központi idegrendszerbe történő bejutásának módja egyelőre tisztázatlan, több teória is felmerült ezt illetően [34]. Az első ezek közül a hematogén szóródás lehetősége, amelynek során a patogén a fertőzött vérsejtekkel jut a központi idegrendszerbe (KIR) [35]. Más feltételezések szerint a kórokozó passzív migrációval jut át a gyulladásos citokinek következtében áteresztőbbé vált vér-agy gáton [36]. A „trójai faló" mechanizmus szerint, a kórokozó a fagociták fagoszómájában túlélve jut a KIR-be [37]. Végül, a transzneuronális mechanizmus lehetősége, amely szerint a vírus a szervezetbe jutás helyéről retrográd és vagy anterográd axonális transzporttal vándorol az idegrendszerben [38]. A központi idegrendszerbe jutva a vírus a neuronokban, az astrocytákban és a microglia-sejtekben is képes replikálódni. Lovak kísérleti WNV-fertőzése során a központi idegrendszerben a vírus koncentrációja $10^4$–$10^{6,8}$ PFU/ml. Az anatómiai lokalizációt tekintve leggyakrabban a gerincvelő lateralis és ventralis szarva érintett, az agyban a thalamusban, a basalis ganglionokban, a középagyban és az utóagyban fordulnak elő leginkább elváltozások [8]. A neurológiai tüneteket a vírus direkt hatása, valamint a fertőzésre adott immunválasz során fellépő sejtkárosodások okozzák [33].

## IMMUNVÁLASZ – ANTIVIRÁLIS IMMUNVÁLASZ, KÜLÖNÖS TEKINTETTEL A NYUGAT-NÍLUSI VÍRUSRA

### VELESZÜLETETT IMMUNVÁLASZ

A veleszületett immunitás a fertőzés korai szakaszának kontrollálásáért felelős [33]. Az ide tartozó sejteken a patogénre jellemző molekuláris mintázat (Pathogen Associated Molecular Pattern – PAMP), valamint a veszélyre jellemző molekuláris mintázat (Damage Associated Molecular Pattern – DAMP) felismerésére alkalmas, ún. mintázatfelismerő receptorok (Pattern Recognition Receptors- PRR) találhatóak [39, 40]. A nyugat-nílusi vírus a szervezetbe jutást követően mint obligát intracellularis kórokozó, a keratinocytákban és Langerhans-típusú dendritikus sejtekben replikálódik, ezt követően DAMP-ok keletkezése mellett kijut a sejtből, majd újabb sejteket fertőz meg. A PAMP-ot és DAMP-ot az antigénprezentáló sejtek és neutrophil granulocyták ismerik fel. Ez gyulladásos kemokinek és citokinek (I-es típusú interferonok, IL-1, IL-6, TNFα) termelését eredményezi [40, 41]. Wang kutatásában az IL-6 és TNFα mennyisége hozzájárult a nyugat-nílusi vírus fertőzött egerek vér-agy gátjának megnövekedett áteresztőképességéhez, amely korrelált az idegrendszeri tünetek kialakulásával [42]. Az I-es típusú interferonok közé sorolt két legfontosabb citokin az interferon-alfa (IFNα) és interferon-béta (IFNß), amelyek termelődése már a fertőzést követő néhány órán belül megindul [43]. Ezek a citokinek segítik a T-sejtek klonális expanzióját, ill. az effektor funkciók kialakulását. Továbbá, a sejtek által termelt I-es típusú interferonok hatására csökken a szomszédos sejteken a vírus sejtbe jutásához szükséges fehérjék expressziója, ezáltal a vírus replikációja, ill. a központi idegrendszerbe történő szóródásnak lehetősége [42–45]. Érdekesség, hogy Qian kutatásában az idősebb donorok vérében nyugat-nílusi vírus fertőzést követően csökkent

*A hatékony vírusellenes immunválaszhoz fontos az I-es típusú interferonok megfelelő termelődése*

interferon-I-válasz volt megfigyelhető. A kutatók e jelenség hátterében a kor előrehaladtával fellépő fokozott oxidatív stressz okozta csökkent IFN-I génexpressziót feltételezik, amely szerepet játszhat a nagyobb valószínűséggel kialakuló súlyos klinikai manifesztációban, ill. a vakcinázásokra adott csökkent válaszkészségben [46]. Egy viszonylag új tanulmányban az I-es típusú interferonok elleni auto-antitestek mennyiségét vizsgálták idegrendszeri tünetekben megnyilvánuló WNV fertőzésen átesett betegekben. A páciensek 40%-ából mutatták ki az előbb említett ellenanyagokat, amely alátámasztja az I-es típusú interferonok nélkülözhetetlenségét a hatékony antivirális immunreakcióban [47]. Lovakban erre irányuló vizsgálatokat még nem végeztek.

*A fertőzés nyomán kialakuló rendellenes T-sejtválasz következtében immunpatológiás folyamatok lépnek fel*

A veleszületett immunválasz a fertőzés korai szakaszának limitálása mellett, az adaptív immunreakció kialakításában is fontos szerepet játszik. A lokális antigénprezentáló sejtek aktiválódása következtében a citokin- és kemokintermelés mellett, a dendritikus sejtek fokozzák a CCR7-kemokinreceptor expresszióját, amely a sejt nyirokcsomó felé történő migrációját eredményezi. Az afferens nyirokéren történő vándorlás során a dendritikus sejt fenotípusos és funkcionális érési folyamaton esik át. Ennek során kifejezettebbé válik nyúlványos jellege, és megváltozik sejtfelszíni receptorkészlete: elveszíti PRR-jeit, és felszíni ko-stimulációs molekulákat expresszál. Emellett, a fagocitált kórokozó lebontása és MHCI és II receptorokon történő prezentálása is lezajlik, amely lehetővé teszi a T-sejtek aktiválását a nyirokcsomóban. A T-sejtek aktivációjához 3 feltétel teljesülése szükséges: T-sejtreceptor (T cell receptor, TCR) aktiválása a megfelelő antigénnel, ko-stimulációs molekulák (ún. B7-fehérjék), valamint a megfelelő citokinek jelenléte [39, 44, 48]. Zimmerman kutatásában a WNV gátolta a dendritikus sejtek ko-stimulációs molekuláinak expresszióját, valamint a citokintermelést, a kontroll csoporthoz képest [49]. Ez vezethet többek között a rendellenes T-sejtválaszhoz és következményes immunpatológiás folyamatokhoz.

## SEJTHEZ KÖTÖTT IMMUNVÁLASZ A PERIFÉRIÁN

A naív T-sejtek aktiválása a sejtek osztódása és differenciációja révén effektorsejt-populációk kialakulását eredményezi, amelyek meghatározott feladatokat látnak el a celluláris immunválasz részeként. Az MHCII receptoron prezentált antigénhez az ennek felismerésére alkalmas TCR-rel rendelkező CD4+ Th0 sejt kapcsolódik, ez a megfelelő ko-stimulációs molekulák jelenlétében a T-sejt aktivációját és osztódását eredményezi. Az antigén aktivált CD4+ T-sejtek különböző szubpopulációkra (Th1, Th2, Th17, Th9, Tfh, Treg) differenciálódnak, amelynek irányát főként a dendritikus sejt által termelt citokinek határozzák meg. Intracellularis kórokozóval történő fertőződés esetén I-es típusú interferonok és IL-12 jelenlétében a Th1-sejt szubpopuláció dominál, amelyek nagy mennyiségű IL-2-t, IFNγ-t és TNFα-t termelnek. Az IFNγ a fagocitaaktivitást fokozva az intracellularis kórokozók eliminálásában, valamint a Th1-sejtválasz fokozásában játszik szerepet, az IL-2 a CD8+ T-sejtek (citotoxikus T-lymphocyták, CTL) proliferációjában tölt be szerepet.

A Th2 sejtek az extracellularis kórokozók elleni védekezés mellett, a B-sejtek aktiválásban nélkülözhetetlenek. A Th17 sejtek a gyulladás fenntartásában játszanak szerepet. A Tfh- (follicularis T-helper) sejtek citokinek és ko-stimulációs molekulák termelése mellet a B-sejtreakciót segítik a másodlagos nyirokszervek csíraközpontjában, ezzel hozzájárulva a kórokozó specifikus ellenanyagok termeléséhez. Végül, a Treg-sejtek, az immunválasz kontrollálásáért felelős szubpopuláció, az immunválasz szabályozása, ezáltal az immunpatológiás folyamatok megelőzésében nélkülözhetetlenek [39, 44, 48–52].

Az antigénprezentáló sejteken vagy a fertőzött sejteken lévő MHCI-receptoron prezentált peptidekhez a CD8+ T-sejtek TCR-jei kapcsolódnak. A naív CD8+ T-sejtek a megfelelő ko-stimulációs molekulák, valamint IL-12 és I-es típusú interferonok és IL-2 jelenlétében aktiválódva osztódnak és citotoxikus T-sejtekké differenciálódnak.

Az aktivált citotoxikus T-sejtek a Th1-sejtekhez hasonlóan nagy mennyiségű IFNγ-t és TNFα-t termelnek, amelyek a vírus nem-citolitikus úton történő kontrollálásáért felelnek. A citotoxikus T-sejtek továbbá granzimet és perforint tartalamazó vezikulumokat is képeznek, amelyek felszabadulása a szomszédos sejtek apoptosisát idézi elő. Emellett, az aktivált citotoxikus T-sejtek az idegen peptidet prezentáló sejtek ún. extrinsic úton történő apoptosisát is képesek előidézni a Fas ligand (FasL) és Fas receptor kapcsolódása révén [39, 44, 48].

## SEJTHEZ KÖTÖTT IMMUNVÁLASZ A KÖZPONTI IDEGRENDSZERBEN

*A vírus direkt sejtkárosító hatása következtében a neuronok gyulladásos citokineket és kemokineket termelnek*

Az aktivált T-sejtek a nyirokcsomót elhagyva az efferens nyirokereken keresztül a fertőzés helyére vándorolnak, WNV-fertőzés esetén ennek fontos részét képezi a központi idegrendszer. A vírus direkt sejtkárosító hatása következtében a neuronok gyulladásos citokineket (I-es típusú interferonok, IL-1, IL-6) és kemokineket termelnek. Ezek, ill. a vírus sejtből történő kiszabadulása során keletkező PAMP-ok és DAMP-ok aktiválják a microgliasejteket, valamint az astrocytákat. Az sejtek aktiválása még több gyulladásos citokin (I-es típusú interferonok és az IL-1 családba tartozó citokinek), valamint kemokin termelését váltja ki, emellett a microgliasejteken fokozódik az MHC-receptorok expressziója. A gyulladás következtében a KIR kapillárisok endothelsejtjein nő az adhéziós molekulák kifejeződése. A parenchymában termelt kemokinek (CCL2, CCL5, CXCL10) az endothelsejtek luminalis oldalához kötődve a leukocyták kilépését teszik lehetővé [53–58]. Nyugat-nílusi vírus fertőzés esetén az eddigi tanulmányok az előbb említett valamely kemokin termelésének hiányában a KIR-be történő csökkent leukocytavándorlás következtében nagyobb víruskoncentrációt és súlyosabb elváltozásokat figyeltek meg a fertőzött egerek KIR állományában a kontroll csoporthoz képest [59–61]. Szintén a kemokinek fontosságát támasztja alá Glass kutatása: a tünetekben megnyilvánuló WNV-fertőzésen átesett emberekben nagyobb arányban találtak mutációt a CCL5 receptor (CCR5) génjében, amely feltehetőleg a leukocyták központi idegrendszerbe történő csökkent migrációjához vezet [62]. Az extravazációt követően az immunsejteket a perivascularis térben a lokális antigénprezentáló sejtek re-aktiválják, amelyek a T-lymphocyták parenchymába lépését és effektor funkcióit szabályozzák [53, 54, 56, 57]. Durrant kutatásában az APC-k ko-stimulációs receptorainak expressziója és az IL-1-receptor közötti összefüggés fontosságára mutatott rá WNV-fertőzés esetén: IL-1R1–/– egérben a KIR-ben lévő lokális APC-ken csökkent ko-stimulációs receptorok mennyisége rendellenes helper T-sejtaktivációhoz és következményesen kevésbé hatékony citotoxikus T-sejtválaszt váltott ki a KIR-ben. Az agyvelő állományában a citotoxikus T-sejtek száma ugyan a kontroll csoportéval azonos volt, azonban az IL-1R1 –/– egerekben fokozott víruskoncentráció és neuroinflammáció volt megfigyelhető. Ezzel szemben a periférián a viraemia mértéke változatlan volt. Tehát az IL-1 citokinek a KIR-ben a T-lymphocyták vírusellenes hatékonyságát szabályozza, a rendellenes T-sejtválasz pedig immunpatológiás folyamtokhoz vezethet [63]. Egy másik tanulmányban ugyan eltérő mechanizmus által, de hasonló következtetésekre jutottak a kutatók: az IL-1ß szabályozza a perivascularis térben a lokális APC-k által termelt CXCL12 kemokin mennyiségét, és ezáltal befolyásolja a CXCR4-t expresszáló T-lymphocyták reaktivációját és parenchymába történő migrációját WNV-fertőzés esetén. A megfelelően aktivált T-sejtek CXCR4 recpetorának expressziója, ezáltal CXCL12-höz való kapcsolódása csökkent, így a parenchymába tudtak vándorolni. IL-1ß hiányában azonban a nem megfelelően aktivált T-sejtek is képesek voltak az agy állományába lépni, amely szintén hozzájárulhat az immunpatológiás folyamatok kialakulásához [64].

A perivascularis térben történő reaktivációt követően az immunsejtek a KIR parenchymájába lépnek, ahol vírusellenes effektor funkciókat látnak el, amely célja a patogén hatékony eliminálása a terminálisan differenciálódott idegsejtek

*A citotoxikus T-sejtek korlátozzák a WNV replikációját, valamint eliminálják a kórokozót a központi idegrendszerből*

károsodásának minimalizálása mellett. A központi idegrendszerben az effektor immunsejtfunkciók csökkenése vagy szabályozatlansága súlyos következményeket vonhat magával [48, 55]. A nyugat-nílusi vírus központi idegrendszerből történő eliminációja, ezáltal a fertőzés kontrollálása főként a citotoxikus T-sejtek révén történik. Azokban a fertőzött egerekben, amelyek nem rendelkeztek az említett lymphocyta-szubpopulációval vagy MHCI receptorokkal, nagyobb víruskoncentrációt mértek a központi idegrendszerben, és a mortalitási arány is megnövekedett, a kontroll csoporthoz képest. A citotoxikus T-lymphocyták hiányában a fertőzést túlélt állatok központi idegrendszeréből hetekkel később is izolálni lehetett a vírust [64]. A citotoxikus T-sejtek tehát limitálják a WNV replikációját, valamint eliminálják a kórokozót a központi idegrendszerből és megakadályozzák a perzisztens fertőzés kialakulását. Wang kutatásában különböző koncentrációjú (10-$10^8$ PFU) vírusszuszpenzióval fertőzött MHCI receptorral és CD8+ T-sejtekkel nem rendelkező (ß2-m–/–) egereket. Alacsony víruskoncentráció esetén a ß2-m–/– egerek agyából a vírust 3 nappal korábban lehetett izolálni, nagyobb víruskoncentráció, és több fertőzött neuron volt megfigyelhető, nagyobb arányú (80%) mortalitást eredményezve a kontroll csoporthoz képest (20%). Nagyobb koncentrációjú vírusszuszpenzió esetén azonban ez megfordult: a kontroll csoportban 100%-os, a ß2-m–/– egerekben 80%-os elhullási arányt írtak le. A nagyobb koncentrációjú vírusszuszpenzió esetén tapasztalt eredmények magyarázatául a CD8+ T-sejtválasz során kialakuló immunpatológiás folyamatokat, ill. a ß2-m–/– egerekben ezek hiányát feltételezték a kutatók [65]. Perforin és FasL hiányában nagyobb víruskoncentrációt és mortalitási rátát írtak le WNV fertőzött egerekben [66]. Shrestha kutatásában a perforinnel nem rendelkező egerekben nagyobb víruskoncentrációt mértek a központi idegrendszer állományában, valamint a túlélő állatokban lényegesen hosszabb ideig volt jelen a vírus a központi idegrendszerben, a kontroll csoporttal szemben [67]. Ezek a kutatások egyértelműen alátámasztják az citotoxikus effektor T-sejtek szerepét a nyugat-nílusi vírus okozta fertőzés kontrollálásában. Ugyanakkor megemlítendő, hogy más vírusfertőzések esetén, pl. Sindbis vírus, lymphocytás choriomeningitis vírus a perforin hiányában, míg a szintén *Orthoflavivirus* genusba sorolt Murray Valley encephalitis vírus esetén a FasL hiányában változatlan morbiditás mellett csökkent súlyosságú klinikai tüneteket írtak le, amely az effektor T-sejt funkciók immunpatológiás folyamatokhoz való hozzájárulását feltételezi [68, 69].

A WNV-fertőzés nem citolitikus úton történő kontrollálása az effektor sejtek által termelt IFNγ és TNFα vírusreplikációt gátoló hatásán keresztül valósul meg. Az IFNγ szerepe a KIR-ben WNV-fertőzés esetén ugyanakkor megkérdőjelezhető: ugyan *in vitro* tizedére csökkenti a vírus replikációját, *in vivo* nem befolyásolta a fertőzés kimenetelét [70]. Wang tanulmányában a TNFα a vér-agy gát permeabilitásának fokozása révén hozzájárult a WNV-fertőzés súlyosabb klinikai manifesztációjának kialakulásához [42]. Ezzel szemben egy későbbi tanulmányban a TNFα-t neutralizáló ellenanyagok jelenlétében vagy a TNFα receptor hiányában nagyobb eséllyel alakultak ki idegrendszeri tünetek [71]. Szintén a TNFα WNV-fertőzés hatására kialakuló hatékony immunválaszban betöltött szerepét támasztja alá az infliximabbal (anti-TNFα monoklonális ellenanyag) kezelt rheumatoid arthritisben szenvedő humán páciens esete, aki súlyos idegrendszeri tüneteket produkált nyugat-nílusi vírus okozta fertőzést követően [72]. TNF-R1–/– egerekben a perifférián a T-sejtválasz nem tért el a kontroll csoportétól, azonban a központi idegrendszerben nagyobb volt a vírus koncentrációja és kisebb volt a CD8+ T-sejtek száma [71]. Ennek hátterében feltehetőleg a TNFα-szignál hiányában kisebb mennyiségben termelt CCL5 és CXCL10, valamint az endothelsejteken az adhéziós molekulák csökkent mértékű expressziója állhat [71, 73].

A központi idegrendszer állományában zajló hatékony citotoxikus T-sejtfunkciókhoz elengedhetetlen a helper T-sejtekkel történő megfelelő együttműködés.

A helper T-sejtekkel vagy MHCII receptorokkal nem rendelkező WNV-fertőzött egerekben csökkent a citotoxikus T-sejtek aktivációja és kisebb IgG ellenanyagszintek voltak mérhetőek. A periférián a viraemia mértéke változatlan volt a két csoport között, ellenben a központi idegrendszerben nagyobb volt a vírus koncentrációja, amely nagyobb arányú mortalitást eredményezett a kontroll csoporthoz képest [74]. Brien kutatásában a helper T-sejtek nyugat-nílusi vírus fertőzött egerek agyában tanúsított direkt citotoxikus hatásáról számol be [75]. Egy másik tanulmányban a tünetekben megnyilvánuló WNV fertőzött emberek vérmintáiban nagyobb arányban izoláltak Tim-3-at expresszáló helper T-sejteket, amely a sejtes immunválaszért felelős citokinek (IFNɣ) negatív szabályozójaként funkcionál [76]. A helper T-sejtek szubpopulációját képezik a regulációs, ún. Treg-sejtek, amelyek az immunválaszt szabályozzák, többek között a citotoxikus T-sejt reakció kontrollálásával. Lanteri tanulmányában a tünetmentes és a klinikai tünetekben megnyilvánuló páciensek vérmintáiban hasonlította össze a regulációs T-sejtek koncentrációját WNV-fertőzést követően. A tünetmentes emberek mintáiban nagyobb regulációs T-sejtmennyiséget mért, amely eredmény felveti a lehetőségét a helper T-sejt szubpopuláció szerepének a súlyos klinikai manifesztáció megelőzésében. Nyugat-nílusi vírus fertőzött egerekben a tünetmentes csoportban szintén nagyobb a T-sejtek mennyisége a tünetes csoporthoz képest, valamint a regulációs T-lymphocyta funkciókat gátolva a fertőzést követően rövid idővel súlyos klinikai tünetek alakultak ki 93%-os elhullási arány mellett. További érdekesség, hogy a tünetmentes állatokban fordított arányosság volt megfigyelhető a regulációs T-sejtek és a citotoxikus T-sejtek száma között. Ezen eredmények alapján feltételezhető, hogy WNV fertőzés esetén a regulációs T-lymphocyták klinikai manifesztációban betöltött szerepe a citotoxikus T-sejtek szabályozása révén az immunpatológiás folyamatok gátlásával magyarázható [77]. Graham kutatásában a regulációs T-lymphocyták CD8+ T-sejteket szabályozó hatására mutatott rá a központi idegrendszerben: a tünetmentes egerek agyában nagyobb regulációs T-sejmennyiséget, ill. a fertőzés előrehaladtával (fertőzést követő 14. napon) kisebb citotoxikus T-sejtszámot figyeltek meg [78]. James tanulmányában nem talált különbséget a regulációs T-lymphocyták arányában a tünetmentes és tünetekben megnyilvánuló WNV-fertőzésen átesett betegek mintáiban, azonban az utóbbi csoport regulációs T-sejtjei nagyobb mértékben expresszáltak CTL-4-et (T-sejtfunkciót gátló molekula) [79]. Ezek az eredmények, a korábban említett idegrendszeri tünetekben megnyilvánuló fertőzések során potenciálisan fellépő rendellenes citotoxikus T-sejtválaszokat figyelembe véve, még inkább alátámasztják a hatékony, de ugyanakkor megfelelően szabályozott immunválasz fontosságát a nyugat-nílusi vírus fertőzés során.

*A celluláris immunválasz nélkülözhetetlen szerepet tölt be a nyugat-nílusi vírus központi idegrendszerből történő eliminálásában*

Az effektor T-lymphocytákat a szervezet az immunválasz lezajlását követően apoptosis révén távolítja el. Ezzel szemben a patogénspecifikus memória T-sejtek különböző szubpopulációi hosszú ideig fennmaradnak. Ezek a sejtek a naív T-lymphocytákhoz képest lényegesen hosszabb élettartamúak, a specifikus antigénnel találkozva gyorsabban és hatékonyabban aktiválódnak, akár APC-k hiányában is, és feltehetőleg hosszú távú védelmet nyújtanak az adott kórokozóval szemben [80–83]. A nyugat-nílusi vírus fertőzést követően kialakuló memória T-sejtekről, ill. ezek másodlagos fertőzések elleni védelemben betöltött szerepéről sem emberekben, sem lovakban nem rendelkezünk információval.

Összegezve tehát, a celluláris immunválasz nélkülözhetetlen szerepet tölt be a nyugat-nílusi vírus központi idegrendszerből történő eliminálásában, ugyanakkor, a rendellenes T-sejtválasz nagy valószínűséggel hozzájárul a súlyos klinikai manifesztációhoz.

## IRODALOM

1. Postler TS, Beer M, Blitvich BJ, Bukh J, De Lamballerie X, Drexler JF, Imrie A, Kapoor A, Karganova GG, Lemey P, Lohmann V, Simmonds P, Smith DB, Stapleton JT, Kuhn JH (2023) Renaming of the genus Flavivirus to Orthoflavivirus and extension of binomial species names within the family Flaviviridae. Arch Virol 168:224. https://doi.org/10.1007/s00705-023-05835-1

2. Sejvar JJ (2003) West Nile Virus: An Historical Overview. Ochsner journal 5:6–10

3. Sambri V, Capobianchi M, Charrel R, Fyodorova M, Gaibani P, Gould E, Niedrig M, Papa A, Pierro A, Rossini G, Varani S, Vocale C, Landini MP (2013) West Nile virus in Europe: emergence, epidemiology, diagnosis, treatment, and prevention. Clin Microbiol Infect 19:699–704. https://doi.org/10.1111/1469-0691.12211

4. Petersen LR, Hayes EB (2008) West Nile Virus in the Americas. Med Clin North Am 92:1307–1322. https://doi.org/10.1016/j.mcna.2008.07.004

5. Tsai T, Popovici F, Cernescu C, Campbell G, Nedelcu N (1998) West Nile encephalitis epidemic in southeastern Romania. The Lancet 352:767–771. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)03538-7

6. https://www.ecdc.europa.eu/en/west-nile-virus-infection

7. Chancey C, Grinev A, Volkova E, Rios M (2015) The Global Ecology and Epidemiology of West Nile Virus. BioMed Res Int 2015:1–20. https://doi.org/10.1155/2015/376230

8. Schwarz ER, Long MT (2023) Comparison of West Nile Virus Disease in Humans and Horses: Exploiting Similarities for Enhancing Syndromic Surveillance. Viruses 15:1230. https://doi.org/10.3390/v15061230

9. Bakonyi T, Ivanics É, Erdélyi K, Ursu K, Ferenczi E, Weissenböck H, Nowotny N (2006) Lineage 1 and 2 Strains of Encephalitic West Nile Virus, Central Europe. Emerg Infect Dis 12:618–623. https://doi.org/10.3201/eid1204.051379

10. Kutasi O, Bakonyi T, Lecollinet S, Biksi I, Ferenczi E, Bahuon C, Sardi S, Zientara S, Szenci O (2011) Equine Encephalomyelitis Outbreak Caused by a Genetic Lineage 2 West Nile Virus in Hungary: Lineage 2 West Nile Virus Encephalomyelitis. J Vet Intern Med 25:586–591. https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2011.0715.x

11. Laureti M, Narayanan D, Rodriguez-Andres J, Fazakerley JK and Kedzierski L (2018) Flavivirus Receptors: Diversity, Identity, and Cell Entry. Front Immunol 9:2180. https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02180

12. Rathore APS and St. John AL (2020) Cross-Reactive Immunity Among Flaviviruses. Front Immunol 11:334. doi.org/10.3389/fimmu.2020.00334

13. Chan KR, Ismail AA, Thergarajan G, Raju CS, Yam HC, Rishya M, Sekaran SD (2022) Serological cross-reactivity among common flaviviruses. Front Cell Infect Microbiol 12:975398. https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.975398

14. Fall G, Di Paola N, Faye M, Dia M, Freire CCDM, Loucoubar C, Zanotto PMDA, Faye O, Sall AA (2017) Biological and phylogenetic characteristics of West African lineages of West Nile virus. PLoS Negl Trop Dis 11:e0006078. https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006078

15. Hernández-Triana LM, Jeffries CL, Mansfield KL, Carnell G, Fooks AR, Johnson N (2014) Emergence of West Nile Virus Lineage 2 in Europe: A Review on the Introduction and Spread of a Mosquito-Borne Disease. Front Public Health 2:271. https://doi.org/10.3389/fpubh.2014.00271

16. Figuerola J, Jiménez-Clavero MÁ, Ruíz-López MJ, Llorente F, Ruiz S, Hoefer A, Aguilera-Sepúlveda P, Jiménez-Peñuela J, García-Ruiz O, Herrero L, Soriguer RC, Fernández Delgado R, Sánchez-Seco MP, Martínez-de La Puente J, Vázquez A (2022) A One Health view of the West Nile virus outbreak in Andalusia (Spain) in 2020. Emerg Microbes Infect 11:2570–2578. https://doi.org/10.1080/22221751.2022.2134055

17. Beck C, Leparc Goffart I, Franke F, Gonzalez G, Dumarest M, Lowenski S, Blanchard Y, Lucas P, Lamballerie XD, Grard G, Durand GA, Zientara S, Tapprest J, L'Ambert G, Durand B, Desvaux S, Lecollinet S (2020) Contrasted Epidemiological Patterns of West Nile Virus Lineages 1 and 2 Infections in France from 2015 to 2019. Pathogens 9:908. https://doi.org/10.3390/pathogens9110908

18. Mencattelli G, Iapaolo F, Monaco F, Fusco G, De Martinis C, Portanti O, Di Gennaro A, Curini V, Polci A, Berjaoui S, Di Felice E, Rosà R, Rizzoli A, Savini G (2021) West Nile Virus Lineage 1 in Italy: Newly Introduced or a Re-Occurrence of a Previously Circulating Strain? Viruses 14:64. https://doi.org/10.3390/v14010064

19. Troupin A, Colpitts TM (2016) Overview of West Nile Virus Transmission and Epidemiology. In: Colpitts TM (ed) West Nile Virus. Springer New York, New York, NY, pp 15–18

20. Sejvar J (2014) Clinical Manifestations and Outcomes of West Nile Virus Infection. Viruses 6:606–623. https://doi.org/10.3390/v6020606

21. Fehér OE, Fehérvári P, Tolnai CH, Forgách P, Malik P, Jerzsele Á, Wagenhoffer Z, Szenci O, Korbacska-Kutasi O (2022) Epidemiology and Clinical Manifestation of West Nile Virus Infections of Equines in Hungary, 2007–2020. Viruses 14:2551. https://doi.org/10.3390/v14112551

22. Ciota A, Kramer L (2013) Vector-Virus Interactions and Transmission Dynamics of West Nile Virus. Viruses 5:3021–3047. https://doi.org/10.3390/v5123021

23. Paz S (2015) Climate change impacts on West Nile virus transmission in a global context. Phil Trans R Soc B 370:20130561. https://doi.org/10.1098/rstb.2013.0561

24. Farooq Z, Rocklöv J, Wallin J, Abiri N, Sewe MO, Sjödin H, Semenza JC (2022) Artificial intelligence to predict West Nile virus outbreaks with eco-climatic drivers. The Lancet Regional Health - Europe 17:100370. https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2022.100370

25. Saiz J-C, Martín-Acebes MA, Blázquez AB, Escribano-Romero E, Poderoso T, Jiménez De Oya N (2021) Pathogenicity and virulence of West Nile virus revisited eight decades after its first isolation. Virulence 12:1145–1173. https://doi.org/10.1080/21505594.2021.1908740

26. Van Leur SW, Heunis T, Munnur D, Sanyal S (2021) Pathogenesis and virulence of flavivirus infections. Virulence 12:2814–2838. https://doi.org/10.1080/21505594.2021.1996059

27. MacLachlan NJ, Dubovi JE (2017) Flaviviridae. In: MacLachlan NJ, Dubovi JE (eds) Fenner's Veterinary Virology (Fifth Edition), Academic Press. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800946-8.00029-5

28. Kaaijk P, Luytjes W (2018) Are we prepared for emerging flaviviruses in Europe? Challenges for vaccination. Hum Vaccine Immunother 14:337–344. https://doi.org/10.1080/21645515.2017.1389363

29. Saron WAA, Rathore APS, Ting L, Ooi EE, Low J, Abraham SN, John ALS (2018) Flavivirus serocomplex cross-reactive immunity is protective by activating heterologous memory CD4 T cells. Sci Adv 4:eaar4297. https://doi.org/10.1126/sciadv.aar4297

30. Oliphant T, Nybakken GE, Engle M, Xu Q, Nelson CA, Sukupolvi-Petty S, Marri A, Lachmi B-E, Olshevsky U, Fremont DH, Pierson TC, Diamond MS (2006) Antibody Recognition and Neutralization Determinants on Domains I and II of West Nile Virus Envelope Protein. J Virol 80:12149–12159. https://doi.org/10.1128/JVI.01732-06

31. Hurtado-Monzón AM, Cordero-Rivera CD, Farfan-Morales CN, Osuna-Ramos JF, De Jesús-González LA, Reyes-Ruiz JM, Del Ángel RM (2020) The role of anti-flavivirus humoral immune response in protection and pathogenesis. Rev Med Virol 30:e2100. https://doi.org/10.1002/rmv.2100

32. Sárdi, S, Szentpáli-Gavallér, K, Bakonyi, T, Szenci, O, Kutasi, O (2012) Lovak nyugat-nílusi vírus okozta agy- és gerincvelő gyulladása. Irodalmi áttekintés. Magy Állatorvosok Lapja 134:707–717

33. Bai F, Thompson EA, Vig PJS, Leis AA (2019) Current Understanding of West Nile Virus Clinical Manifestations, Immune Responses, Neuroinvasion, and Immunotherapeutic Implications. Pathogens 8:193. https://doi.org/10.3390/pathogens8040193

34. Habarugira G, Suen WW, Hobson-Peters J, Hall RA, Bielefeldt-Ohmann H (2020) West Nile Virus: An Update on Pathobiology, Epidemiology, Diagnostics, Control and "One Health" Implications. Pathogens 9:589. https://doi.org/10.3390/pathogens9070589

35. Byas AD, Ebel GD (2020) Comparative Pathology of West Nile Virus in Humans and Non-Human Animals. Pathogens 9:48. https://doi.org/10.3390/pathogens9010048

36. Garcia-Tapia D, Hassett DE, Mitchell WJ, Johnson GC, Kleiboeker SB (2007) West Nile virus encephalitis: sequential histopathological and immunological events in a murine model of infection. J Neurovirol 13:130–138. https://doi.org/10.1080/13550280601187185

37. Roe K, Kumar M, Lum S, Orillo B, Nerurkar VR, Verma S (2012) West Nile virus-induced disruption of the blood–brain barrier in mice is characterized by the degradation of the junctional complex proteins and increase in multiple matrix metalloproteinases. J Gen Virol 93:1193–1203. https://doi.org/10.1099/vir.0.040899-0

38. Samuel MA, Wang H, Siddharthan V, Morrey JD, Diamond MS (2007) Axonal transport mediates West Nile virus entry into the central nervous system and induces acute flaccid paralysis. Proc Natl Acad Sci USA 104:17140–17145. https://doi.org/10.1073/pnas.0705837104

39. Valko, A, Lőrincz, M (2020). Immunológiai illusztrációk könyve

40. Quicke K, Suthar M (2013) The Innate Immune Playbook for Restricting West Nile Virus Infection. Viruses 5:2643–2658. https://doi.org/10.3390/v5112643

41. Hassert M, Brien JD, Pinto AK (2019) The Temporal Role of Cytokines in Flavivirus Protection and Pathogenesis. Curr Clin Micro Rpt 6:25–33. https://doi.org/10.1007/s40588-018-0106-x

42. Wang Y, Liu L, Davies DR, Segal DM (2010) Dimerization of Toll-like Receptor 3 (TLR3) Is Required for Ligand Binding. J Biol Chem 285:36836–36841. https://doi.org/10.1074/jbc.M110.167973

43. Samuel MA, Diamond MS (2005) Alpha/Beta Interferon Protects against Lethal West Nile Virus Infection by Restricting Cellular Tropism and Enhancing Neuronal Survival. J Virol 79:13350–13361. https://doi.org/10.1128/JVI.79.21.13350-13361.2005

44. Tizard RI (2016) Veterinary Immunology. Elsevier Health Sciences, 2017

45. Bourne N, Scholle F, Silva MC, Rossi SL, Dewsbury N, Judy B, De Aguiar JB, Leon MA, Estes DM, Fayzulin R, Mason PW (2007) Early Production of Type I Interferon during West Nile Virus Infection: Role for Lymphoid Tissues in IRF3-Independent Interferon Production. J Virol 81:9100–9108. https://doi.org/10.1128/JVI.00316-07

46. Qian F, Wang X, Zhang L, Lin A, Zhao H, Fikrig E, Montgomery RR (2011) Impaired Interferon Signaling in Dendritic Cells From Older Donors Infected In Vitro With West Nile Virus. J Infect Dis 203:1415–1424. https://doi.org/10.1093/infdis/jir048

47. Gervais A, Rovida F, Avanzini MA, Croce S, Marchal A, Lin S-C, Ferrari A, Thorball CW, Constant O, Le Voyer T, Philippot Q, Rosain J, Angelini M, Pérez Lorenzo M, Bizien L, Achille C, Trespidi F, Burdino E, Cassaniti I, Lilleri D, Fornara C, Sammartino JC, Cereda D, Marrocu C, Piralla A, Valsecchi C, Ricagno S, Cogo P, Neth O, Marín-Cruz I, Pacenti M, Sinigaglia A, Trevisan M, Volpe A, Marzollo A, Conti F, Lazzarotto T, Pession A, Viale P, Fellay J, Ghirardello S, Aubart M, Ghisetti V, Aiuti A, Jouanguy E, Bastard P, Percivalle E, Baldanti F, Puel A, MacDonald MR, Rice CM, Rossini G, Murray KO, Simonin Y, Nagy A, Barzon L, Abel L, Diamond MS, Cobat A, Zhang S-Y, Casanova J-L, Borghesi A (2023) Autoantibodies neutralizing type I IFNs underlie West Nile virus encephalitis in ~40% of patients. J Exp Med 220:e20230661. https://doi.org/10.1084/jem.20230661

48. Pennock ND, White JT, Cross EW, Cheney EE, Tamburini BA, Kedl RM (2013) T cell responses: naïve to memory and everything in between. Adv Physiol Educ 37:273–283. https://doi.org/10.1152/advan.00066.2013

49. Zimmerman MG, Bowen JR, McDonald CE, Pulendran B, Suthar MS (2019) West Nile Virus Infection Blocks Inflammatory Response and T Cell Costimulatory Capacity of Human Monocyte-Derived Dendritic Cells. J Virol 93:e00664-19. https://doi.org/10.1128/JVI.00664-19

50. Luckheeram RV, Zhou R, Verma AD, Xia B (2012) CD4 $^{+}$ T Cells: Differentiation and Functions. Clin Dev Immunol 2012:1–12. https://doi.org/10.1155/2012/925135

51. Kaiko GE, Horvat JC, Beagley KW, Hansbro PM (2008) Immunological decision-making: how does the immune system decide to mount a helper T-cell response? Immunology 123:326–338. https://doi.org/10.1111/j.1365-2567.2007.02719.x

52. Spellberg B, Edwards JE (2001) Type 1/Type 2 Immunity in Infectious Diseases. Clin Infect Dis 32:76–102. https://doi.org/10.1086/317537

53. Ransohoff RM, Engelhardt B (2012) The anatomical and cellular basis of immune surveillance in the central nervous system. Nat Rev Immunol 12:623–635. https://doi.org/10.1038/nri3265

54. Engelhardt B, Coisne C (2011) Fluids and barriers of the CNS establish immune privilege by confining immune surveillance to a two-walled castle moat surrounding the CNS castle. Fluids Barriers CNS 8:4. https://doi.org/10.1186/2045-8118-8-4

55. Ai S, Klein RS (2020) Update on T cells in the virally infected brain: friends and foes. Curr Opin Neurol 33:405–412. https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000825

56. Nayak D, Zinselmeyer BH, Corps KN, McGavern DB (2012) In vivo dynamics of innate immune sentinels in the CNS. IntraVital 1:95–106. https://doi.org/10.4161/intv.22823

57. Ransohoff RM, Brown MA (2012) Innate immunity in the central nervous system. J Clin Invest 122:1164–1171. https://doi.org/10.1172/JCI58644

58. Furr, M (2015) Immunology of the Central Nervous System. In: Furr, M, Reed, MS (eds) Equine Neurology. John Wiley & Sons, Inc. https://doi.org/10.1002/9781118993712.ch3

59. Bardina SV, Michlmayr D, Hoffman KW, Obara CJ, Sum J, Charo IF, Lu W, Pletnev AG, Lim JK (2015) Differential Roles of Chemokines CCL2 and CCL7 in Monocytosis and Leukocyte Migration during West Nile Virus Infection. J Immunol 195:4306–4318. https://doi.org/10.4049/jimmunol.1500352

60. Durrant DM, Daniels BP, Pasieka T, Dorsey D, Klein RS (2015) CCR5 limits cortical viral loads during West Nile virus infection of the central nervous system. J Neuroinflammation 12:233. https://doi.org/10.1186/s12974-015-0447-9

61. Klein RS, Lin E, Zhang B, Luster AD, Tollett J, Samuel MA, Engle M, Diamond MS (2005) Neuronal CXCL10 Directs CD8ƨ T-Cell Recruitment and Control of West Nile Virus Encephalitis. J Virol 79:11457–11466. https://doi.org/10.1128/jvi.79.17.11457-11466.2005

62. Glass WG, McDermott DH, Lim JK, Lekhong S, Yu SF, Frank WA, Pape J, Cheshier RC, Murphy PM (2006) CCR5 deficiency increases risk of symptomatic West Nile virus infection. J Exp Med 203:35–40. https://doi.org/10.1084/jem.20051970

63. Durrant DM, Robinette ML, Klein RS (2013) IL-1R1 is required for dendritic cell–mediated T cell reactivation within the CNS during West Nile virus encephalitis. J Exp Med 210:503–516. https://doi.org/10.1084/jem.20121897

64. Durrant DM, Daniels BP, Klein RS (2014) IL-1R1 Signaling Regulates CXCL12-Mediated T Cell Localization and Fate within the Central Nervous System during West Nile Virus Encephalitis. J Immunol 193:4095–4106. https://doi.org/10.4049/jimmunol.1401192

65. Wang Y, Lobigs M, Lee E, Mullbacher A (2003) CD8 T Cells Mediate Recovery and Immunopathology in West Nile Virus Encephalitis. J Virol 77:13323–13334. https://doi.org/10.1128/jvi.77.24.13323-13334.2003

66. Wang Y, Lobigs M, Lee E, Müllbacher A (2004) Exocytosis and Fas mediated cytolytic mechanisms exert protection from West Nile virus induced encephalitis in mice. Immunol Cell Biol 82:170–173. https://doi.org/10.1046/j.0818-9641.2004.01227.x

67. Shrestha B, Samuel MA, Diamond MS (2006) CD8ƨ T Cells Require Perforin To Clear West Nile Virus from Infected Neurons. J Virol 80:119–129. https://doi.org/10.1128/jvi.80.1.119-129.2006

68. Rowell JF, Griffin DE (2002) Contribution of T cells to mortality in neurovirulent Sindbis virus encephalomyelitis. J Neuroimmunol 127:106–114. https://doi.org/10.1016/S0165-5728(02)00108-X

69. Walsh CM, Matloubian M, Liu CC, Ueda R, Kurahara CG, Christensen JL, Huang MT, Young JD, Ahmed R, Clark WR (1994) Immune function in mice lacking the perforin gene. Proc Natl Acad Sci USA 91:10854–10858. https://doi.org/10.1073/pnas.91.23.10854

70. Shrestha B, Wang T, Samuel MA, Whitby K, Craft J, Fikrig E, Diamond MS (2006) Gamma Interferon Plays a Crucial Early Antiviral Role in Protection against West Nile Virus Infection. J Virol 80:5338–5348. https://doi.org/10.1128/JVI.00274-06

71. Shrestha B, Zhang B, Purtha WE, Klein RS, Diamond MS (2008) Tumor Necrosis Factor Alpha Protects against Lethal West Nile Virus Infection by Promoting Trafficking of Mononuclear Leukocytes into the Central Nervous System. J Virol 82:8956–8964. https://doi.org/10.1128/JVI.01118-08

72. Chan-Tack KM, Forrest G (2006) West Nile Virus Meningoencephalitis and Acute Flaccid Paralysis After Infliximab Treatment. J Rheumatol 33:191–192

73. Shen J, T-To SS, Schrieber L, King NJ (1997) Early E-selectin, VCAM-1, ICAM-1, and late major histocompatibility complex antigen induction on human endothelial cells by flavivirus and comodulation of adhesion molecule expression by immune cytokines. J Virol 71:9323–9332. https://doi.org/10.1128/jvi.71.12.9323-9332.1997

74. Sitati EM, Diamond MS (2006) CD4 + T-Cell Responses Are Required for Clearance of West Nile Virus from the Central Nervous System. J Virol 80:12060–12069. https://doi.org/10.1128/JVI.01650-06

75. Brien JD, Uhrlaub JL, Nikolich-Žugich J (2008) West Nile Virus-Specific CD4 T Cells Exhibit Direct Antiviral Cytokine Secretion and Cytotoxicity and Are Sufficient for Antiviral Protection. J Immunol 181:8568–8575. https://doi.org/10.4049/jimmunol.181.12.8568

76. Lanteri MC, Diamond MS, Law JP, Chew GM, Wu S, Inglis HC, Wong D, Busch MP, Norris PJ, Ndhlovu LC (2014) Increased Frequency of Tim-3 Expressing T Cells Is Associated with Symptomatic West Nile Virus Infection. PLoS ONE 9:e92134. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0092134

77. Lanteri MC, O'Brien KM, Purtha WE, Cameron MJ, Lund JM, Owen RE, Heitman JW, Custer B, Hirschkorn DF, Tobler LH, Kiely N, Prince HE, Ndhlovu LC, Nixon DF, Kamel HT, Kelvin DJ, Busch MP, Rudensky AY, Diamond MS, Norris PJ (2009) Tregs control the development of symptomatic West Nile virus infection in humans and mice. J Clin Invest 119:3266–3277. https://doi.org/10.1172/JCI39387

78. Graham JB, Swarts JL, Thomas S, Voss KM, Sekine A, Green R, Ireton RC, Gale M, Lund JM (2019) Immune Correlates of Protection From West Nile Virus Neuroinvasion and Disease. J Infect Dis 219:1162–1171. https://doi.org/10.1093/infdis/jiy623

79. James EA, Gates TJ, LaFond RE, Yamamoto S, Ni C, Mai D, Gersuk VH, O'Brien K, Nguyen Q-A, Zeitner B, Lanteri MC, Norris PJ, Chaussabel D, Malhotra U, Kwok WW (2016) Neuroinvasive West Nile Infection Elicits Elevated and Atypically Polarized T Cell Responses That Promote a Pathogenic Outcome. PLoS Pathog 12:e1005375. https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1005375

80. Farber DL, Yudanin NA, Restifo NP (2014) Human memory T cell generation,compartmentalization and homeostasis. Nat Rev Immunol 14:24–35. https://doi.org/10.1038/nri3567

81. Wherry EJ, Ahmed R (2004) Memory CD8 T-Cell Differentiation during Viral Infection. J Virol 78:5535–5545. https://doi.org/10.1128/JVI.78.11.5535-5545.2004

82. Woodland DL, Kohlmeier JE (2009) Migration, maintenance and recall of memory T cells in peripheral tissues. Nat Rev Immunol 9:153–161. https://doi.org/10.1038/nri2496

83. Gray JI, Westerhof LM, MacLeod MKL (2018) The roles of resident, central and effector memory CD 4 T-cells in protective immunity following infection or vaccination. Immunology 154:574–581. https://doi.org/10.1111/imm.12929

Közlésre érk.: 2024. júl. 29.