



Instytut Biologii Medycznej  
Polskiej Akademii Nauk

Autoreferat rozprawy doktorskiej

Agnieszka Jabłońska

**Wybrane markery molekularne zakażeń wrodzonych  
wirusem cytomegalii: rola polimorfizmu genów  
kodujących kompleks gCIII wirusa  
i ekspresja receptorów RIG-I-podobnych**

Promotor

Dr hab. n. med. Edyta Paradowska, prof. IBM PAN

Łódź 2018



NARODOWE CENTRUM NAUKI

Praca doktorska została wykonana pod kierunkiem dr hab. n. med. Edyty Paradowskiej, prof. IBM PAN w Pracowni Wirusologii Molekularnej i Chemii Biologicznej Instytutu Biologii Medycznej PAN.

Badania były realizowane ze środków finansowych przyznanych przez Narodowe Centrum Nauki:

- projekt PRELUDIUM Nr 2015/17/N/NZ6/02015 pt. „Receptory RIG-I-podobne a zakażenie ludzkim wirusem cytomegalii w łożysku: za dużo tego dobrego?”
- projekt OPUS Nr 2014/13/B/NZ7/02317 pt. „Czynniki ryzyka zakażeń wrodzonych i postnatalnych wirusem cytomegalii”.

## Życiorys naukowy

### Wykształcenie

- 03/2010-04/2011      Studia podyplomowe *Biologia molekularna z elementami biotechnologii*  
Uniwersytet Pedagogiczny im. Komisji Edukacji Narodowej w Krakowie  
Wydział Geograficzno-Biologiczny
- 03/2006-06/2007      Studia podyplomowe *Biologia medyczna z elementami diagnostyki*  
Akademia Świętokrzyska im. Jana Kochanowskiego w Kielcach  
Wydział Matematyczno-Przyrodniczy
- 06/2007                Uzyskanie tytułu magistra biologii  
Akademia Świętokrzyska im. Jana Kochanowskiego w Kielcach  
Wydział Matematyczno-Przyrodniczy  
tytuł pracy: *Optymalizacja znakowania gammaglobuliny ludzkiej w zestawie radiofarmaceutycznym do obrazowania stanów zapalnych*

### Publikacje

1. Jabłońska A, Studzińska M, Suski P, Kalinka J, Paradowska E. Enhanced expression of IFI16 and RIG-I in human third-trimester placentas following HSV-1 infection. *Clin Exp Immunol.* 2018; 193: 255-263.
2. Jabłońska A, Neumayer C, Bolliger M, Gollackner B, Klinger M, Paradowska E, Nanobachvili J, Huk I. Analysis of host Toll-like receptor 3 and RIG-I-like receptor gene expression in patients with abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg.* 2018. doi: 10.1016/j.jvs.2017.10.087
3. Białek-Pietras M, Olejniczak AB, Paradowska E, Studzińska M, Jabłońska A, Lesnikowski ZJ. Synthesis, susceptibility to enzymatic phosphorylation, cytotoxicity and in vitro antiviral activity of lipophilic pyrimidine nucleoside/carborane conjugates. *J Organomet Chem.* 2018; 865: 166-172.
4. Studzińska M, Jabłońska A, Wiśniewska-Ligier M, Nowakowska D, Gaj Z, Leśnikowski ZJ, Woźniakowska-Gęsicka T, Wilczyński J, Paradowska E. Association of TLR3 L417F polymorphism with cytomegalovirus infection in children. *PLoS One.* 2017; 12: e0169420.
5. Głobińska A, Pawelczyk M, Piechota-Polańczyk A, Olszewska-Ziąber A, Moskwa S, Mikołajczyk A, Jabłońska A, Zakrzewski P, Brauncajs M, Jarzębska M, Taka S, Papadopoulos NG, Kowalski ML. Impaired virus replication and decreased innate immune responses to viral infection in nasal epithelial cells from patients with allergic rhinitis. *Clin Exp Immunol.* 2017; 187: 100-112.
6. Adamska A, Rumijowska-Galewicz A, Ruszczyńska A, Studzińska M, Jabłońska A, Paradowska E, Bulska E, Munier-Lehmann H, Dziadek J, Leśnikowski ZJ, Olejniczak AB. Antimycobacterial activity of thymine derivatives bearing boron clusters. *Eur J Med Chem.* 2016;

- 121: 71-81.
7. Paradowska E, Jabłońska A, Studzińska M, Skowrońska K, Suski P, Wiśniewska-Ligier M, Woźniakowska-Gęsicka T, Nowakowska D, Gaj Z, Wilczyński J, Leśnikowski ZJ. TLR9 - 1486T/C and 2848C/T SNPs are associated with human cytomegalovirus infection in infants. PLoS One. 2016; 11: e0154100.
  8. Białek-Pietras M, Olejniczak AB, Paradowska E, Studzińska M, Suski P, Jabłońska A, Leśnikowski ZJ. Synthesis and *in vitro* antiviral activity of lipophilic pyrimidine nucleoside/carborane conjugates. J Organomet Chem. 2015; 798: 99-105.
  9. Paradowska E, Jabłońska A, Płóciennikowska A, Studzińska M, Suski P, Wiśniewska-Ligier M, Dzierżanowska-Fangrat K, Kasztelewicz B, Woźniakowska-Gęsicka T, Leśnikowski ZJ. Cytomegalovirus alpha-chemokine genotypes are associated with clinical manifestations in children with congenital or postnatal infections. Virology. 2014; 462-463: 207-217.
  10. Ilinova A, Semioshkin A, Lobanova I, Bregadze VI, Mironov AF, Paradowska E, Studzińska M, Jabłońska A, Białek-Pietras M, Leśnikowski ZJ. Synthesis, cytotoxicity and antiviral activity studies of the conjugates of cobalt bis(1,2-dicarbollide)(-I) with 5-ethynyl-2'-deoxyuridine and its cyclic derivatives. Tetrahedron. 2014; 70: 5704-5710.
  11. Jabłońska A, Paradowska E. Rola receptorów RIG-I-podobnych w odpowiedzi przeciwwirusowej. Postępy Hig Med Dosw (Online). 2014; 68: 541-556.
  12. Jabłońska A, Paradowska E, Studzińska M, Suski P, Nowakowska D, Wiśniewska-Ligier M, Woźniakowska-Gęsicka T, Wilczyński J, Leśnikowski ZJ. Relationship between toll-like receptor 2 Arg677Trp and Arg753Gln and toll-like receptor 4 Asp299Gly polymorphisms and cytomegalovirus infection. Int J Infect Dis. 2014; 25: 11-15.
  13. Paradowska E, Jabłońska A, Studzińska M, Kasztelewicz B, Zawilińska B, Wiśniewska-Ligier M, Dzierżanowska-Fangrat K, Woźniakowska-Gęsicka T, Kosz-Vnenchak M, Leśnikowski ZJ. Cytomegalovirus glycoprotein H genotype distribution and the relationship with hearing loss in children. J Med Virol. 2014; 86: 1421-1427.
  14. Paradowska E, Jabłońska A, Studzińska M, Suski P, Kasztelewicz B, Zawilińska B, Wiśniewska-Ligier M, Dzierżanowska-Fangrat K, Woźniakowska-Gęsicka T, Czech-Kowalska J, Lipka B, Kornacka M, Pawlik D, Tomasik T, Kosz-Vnenchak M, Leśnikowski ZJ. Distribution of cytomegalovirus gN variants and associated clinical sequelae in infants. J Clin Virol. 2013; 58: 271-275.
  15. Semioshkin A, Ilinova A, Lobanova I, Bregadze V, Paradowska E, Studzińska M, Jabłońska A, Leśnikowski ZJ. Synthesis of the first conjugates of 5-ethynyl-2'-deoxyuridine with *closo*-dodecaborate and cobalt-bis-dicarbollide boron clusters. Tetrahedron. 2013; 69: 8034-8041.

Sumaryczny IF: 41.775

Sumaryczne punkty MNiSW: 450

H-indeks: 7

Źródło: Web of Science™ Core Collection

## Komunikaty i doniesienia zjazdowe

### Krajowe

1. Jabłońska A, Studzińska M, Kalinka J, Stańczyk P, Paradowska E. Ekspresja receptora Toll-podobnego typu 3 w terminowych łożyskach ludzkich zakażonych wirusem cytomegalii. IV Lubelskie Dni Wirusologiczne. II Zjazd Polskiego Towarzystwa Wirusologicznego. 21-23 września 2017, Nałęczów.
2. Paradowska E, Jabłońska A, Studzińska M, Leśnikowski ZJ. Zmienność genetyczna ludzkiego wirusa cytomegalii w genach kodujących kompleksy gH/gL/gO i gH/gL/pUL128-pUL131A. IV Lubelskie Dni Wirusologiczne. II Zjazd Polskiego Towarzystwa Wirusologicznego. 21-23 września 2017, Nałęczów.
3. Paradowska E, Studzińska M, Jabłońska A, Leśnikowski ZJ. Cytomegalovirus gCIII complex (gH/gL/gO) genotype distribution in infants. MIKROBIOT 2017, 19-21 września 2017, Łódź.
4. Jabłońska A, Studzińska M, Fangrat-Dzierżanowska K, Kasztelewicz B, Wiśniewska-Ligier M, Woźniakowska-Gęsicka T, Paradowska E. Zmienność genetyczna *UL131A* - składnika pentameru gH/gL/pUL128-pUL131A w izolatach klinicznych ludzkiego wirusa cytomegalii. XXVII Zjazd Polskiego Towarzystwa Mikrobiologów "Mikrobiologia - nowe wyzwania, nowe możliwości", 25-27 września 2016, Bydgoszcz.
5. Jabłońska A, Studzińska M, Skowrońska K, Jabłonowska E, Małolepsza E, Kaczmarek B, Zbróg Z, Nowakowska D, Gaj Z, Wilczyński J, Paradowska E. Wpływ polimorfizmów - 1486T/C i 2848C/T *TLR9* na zakażenie CMV u osób z wtórnymi niedoborami odporności. XXVII Zjazd Polskiego Towarzystwa Mikrobiologów "Mikrobiologia - nowe wyzwania, nowe możliwości", 25-27 września 2016, Bydgoszcz.
6. Jabłońska A, Studzińska M, Szenborn L, Karlikowska-Skwarnik M, Wiśniewska-Ligier M, Gęsicka T, Paradowska E. Association of Toll-like receptor genes polymorphisms with infectious mononucleosis. V Polski Kongres Genetyki, 19-22 września 2016, Łódź.
7. Studzińska M, Jabłońska A, Wiśniewska-Ligier M, Nowakowska D, Gaj Z, Leśnikowski ZJ, Woźniakowska-Gęsicka T, Wilczyński J, Paradowska E. *TLR3* and *TLR7* polymorphisms in children with cytomegalovirus infection. V Polski Kongres Genetyki, Łódź, 19-22 września 2016.
8. Jabłońska A, Argeny S, Neumayer Ch, Domenig Ch, Klinger M, Nanobaschvili J, Huk I. Relationship between *TLR2* and *TLR4* polymorphisms and abdominal aortic aneurysm: a preliminary study. 39. Seminar der Österreichischen Gesellschaft für Chirurgische Forschung. Cardiovascular Biology and Surgery, 19-21 listopada 2015, Wagrain, Austria.

9. Wardzyńska A, Makowska JS, Piechota-Polańczyk A, Jabłońska A, Jarzębska M, Kowalski ML. Stężenie periostyny w kondensacie powietrza wydychanego u pacjentów chorych na astmę i przewlekłą obturacyjną chorobę płuc. XII Międzynarodowy Kongres Polskiego Towarzystwa Alergologicznego, 9-12 września 2015, Bydgoszcz.
10. Brzezińska-Pawłowska O, Piechota-Polańczyk A, Lupinek C, Kurowski M, Jabłońska A, Stolz F, Kopp S, Neubauer A, Kiss R, Valenta R, Kowalski ML. Porównanie odpowiedzi skórnej na naturalny alergen brzozy i rekombinowany - Bet v 1a w trakcie i po sezonie pylenia brzozy u osób uczulonych. XII Międzynarodowy Kongres Polskiego Towarzystwa Alergologicznego, 9-12 września 2015, Bydgoszcz.
11. Brzezińska-Pawłowska O, Piechota-Polańczyk A, Lupinek C, Kurowski M, Jabłońska A, Stolz F, Kopp S, Neubauer A, Kiss R, Valenta R, Kowalski ML. Zmiana w odpowiedzi bazofilów na rekombinowany alergen brzozy (Bet v 1a) u pacjentów uczulonych na brzozę w trakcie i po sezonie pylenia brzozy. XII Międzynarodowy Kongres Polskiego Towarzystwa Alergologicznego, 9-12 września 2015, Bydgoszcz.
12. Głobińska A, Olszewska-Ziąber A, Pawełczyk M, Piechota-Polańczyk A, Mikołajczyk A, Jabłońska A, Moskwa S, Jarzębska M, Kowalski ML. Odpowiedź immunologiczna na zakażenie wirusem paragrypy typu 3 w komórkach nabłonka nosa u pacjentów z alergicznym nieżytem nosa. XII Międzynarodowy Kongres Polskiego Towarzystwa Alergologicznego, 9-12 września 2015, Bydgoszcz.
13. Jabłońska A, Studzińska M, Suski P, Paradowska E. Toll-like receptor 2 and 4 single-nucleotide polymorphisms in cytomegalovirus infection. III Ogólnopolskie Warsztaty „*Mikrobiologia w Ochronie Zdrowia i Środowiska - MIKROBIOT 2013*”, 17-20 września 2013, Łódź. Post Mikrobiol. 2013; 52 (Suppl 1): 31. (I-P 11)
14. Paradowska E, Rudnicka K, Jabłońska A, Studzińska M, Suski P, Leśnikowski ZJ. Relationship between Toll-like receptor 9 polymorphism and cytomegalovirus disease. III Ogólnopolskie Warsztaty „*Mikrobiologia w Ochronie Zdrowia i Środowiska - MIKROBIOT 2013*”, 17-20 września 2013, Łódź. Post Mikrobiol. 2013; 52 (Suppl 1): 31. (I-P 19)
15. Paradowska E, Studzińska M, Jabłońska A, Suski P, Leśnikowski ZJ. Wpływ zmienności genetycznej ludzkiego wirusa cytomegalii na ryzyko występowania objawowych zakażeń wrodzonych. I Zjazd Polskiego Towarzystwa Wirusologicznego, III Lubelskie Dni Wirusologiczne, 19-22 czerwca 2013, Lublin.
16. Jabłońska A, Paradowska E, Studzińska M, Suski P, Kalinka J, Leśnikowski ZJ. Ekspresja receptorów RIG-I-podobnych w łożyskach ludzkich. I Zjazd Polskiego Towarzystwa Wirusologicznego, III Lubelskie Dni Wirusologiczne, 19-22 czerwca 2013, Lublin.
17. Suski P, Paradowska E, Studzińska M, Jabłońska A, Kalinka J, Leśnikowski ZJ. HCMV, HSV-1 lub VSV w warunkach *in vitro* a ekspresja mRNA dla receptorów Toll-podobnych

- w terminowych łożyskach ludzkich. I Zjazd Polskiego Towarzystwa Wirusologicznego, III Lubelskie Dni Wirusologiczne, 19-22 czerwca 2013, Lublin.
18. Studzińska M, Paradowska E, Jabłońska A, Suski P, Białek-Pietras M, Adamska A, Olejniczak AB, Leśnikowski ZJ. Aktywność cytotoksyczna i przeciwwirusowa pochodnych nukleozydów modyfikowanych grupą karboranylową lub zawierających wiązanie potrójne. I Zjazd Polskiego Towarzystwa Wirusologicznego, III Lubelskie Dni Wirusologiczne, 19-22 czerwca 2013, Lublin.
19. Białek-Pietras M, Olejniczak AB, Paradowska E, Studzińska M, Suski P, Jabłońska A, Leśnikowski ZJ. Synteza pochodnych urydyny i 2'-deoksyurydyny modyfikowanych klastrami boru z wykorzystaniem reakcji sprzęgania Sonogashiry i wstępne badania ich aktywności przeciwwirusowej. III Ogólnopolskie Seminarium Postępy w Chemii Boroorganicznej, 7-9 czerwca 2013, Radziejowice.
20. Jabłońska A, Studzińska M, Suski P, Kasztelewicz B, Dzierżanowska-Fangrat K, Wiśniewska-Ligier M, Woźniakowska-Gęsicka T, Zawilińska B, Kosz-Vnenchak M, Paradowska E. Genotypy gN i gH wirusa cytomegalii w przypadkach zakażeń objawowych u noworodków i niemowląt. XXVII Zjazd Polskiego Towarzystwa Mikrobiologów „*Drobnoustroje bez granic*”, 5-8 września 2012, Lublin.
21. Suski P, Jaworska E, Studzińska M, Jabłońska A, Paradowska E. Ekspresja mRNA dla receptorów Toll-podobnych w tkankach łożyska ludzkiego w odpowiedzi na zakażenie wirusem cytomegalii *in vitro*. XXVII Zjazd Polskiego Towarzystwa Mikrobiologów „*Drobnoustroje bez granic*”, 5-8 września 2012, Lublin.
22. Paradowska E, Studzińska M, Suski P, Jabłońska A, Dzierżanowska-Fangrat K, Kasztelewicz B, Dzierżanowska D, Wiśniewska-Ligier M, Woźniakowska-Gęsicka T, Zawilińska B, Kosz-Vnenchak M, Leśnikowski ZJ. Zmienność genetyczna genu ludzkiego wirusa cytomegalii kodującego receptor dla  $\beta$ -chemokiny w izolatach klinicznych. XXVII Zjazd Polskiego Towarzystwa Mikrobiologów „*Drobnoustroje bez granic*”, 5-8 września 2012, Lublin.

### Zagraniczne

1. Jabłońska A, Studzińska M, Kalinka J, Leśnikowski ZJ, Paradowska E. Expression of retinoic acid-inducible gene I (RIG-I)-like receptors (RLRs) following vesicular stomatitis virus infection in third-trimester chorionic villi and deciduas. International Federation of Placenta Associations. 21-24 września 2018, Tokio, Japonia. *Placenta*. 2018; 69: e23. P1.40
2. Jabłońska A, Studzińska M, Kalinka J, Leśnikowski ZJ, Paradowska E. Insight into the expression of DNA sensors, IFI16 and cGAS, in human third-trimester placentas following cytomegalovirus infection. International Federation of Placenta Associations. 21-24 września 2018, Tokio, Japonia. *Placenta*. 2018; 69: e64. P2.39



3. Jabłońska A, Studzińska M, Kalinka J, Stańczyk P, Paradowska E. TLR3 expression in the term placenta infected with human cytomegalovirus. TOLL 2018. Editing Innate Immunity. 6-9 czerwca 2018, Porto, Portugalia.
4. Jabłońska A, Studzińska M, Jabłonowska E, Kamerys J, Nowakowska D, Gaj Z, Wilczyński J, Paradowska E. TLR9 -1237T/C and 2848C/T polymorphisms are associated with the risk of HIV/CMV co-infection. TOLL 2018. Editing Innate Immunity. 6-9 czerwca 2018, Porto, Portugalia.
5. Jabłońska A, Studzińska M, Szenborn L, Karlikowska-Skwarnik M, Wiśniewska-Ligier M, Gęsicki T, Leśnikowski ZJ, Paradowska E. Toll-like receptor gene polymorphisms in children and adolescents with infectious mononucleosis. TOLL 2018. Editing Innate Immunity. 6-9 czerwca 2018, Porto, Portugalia.
6. Jabłońska A, Studzińska M, Stańczyk P, Kalinka J, Paradowska E. Expression of retinoic acid-inducible gene-I (RIG-I)-like receptors (RLRs) in third-trimester placentas following cytomegalovirus infection *ex vivo*. International Federation of Placenta Associations, 30 sierpnia-2 września 2017, Manchester, Wielka Brytania.  
Placenta. 2017; 57: 259. P1.33 doi: 10.1016/j.placenta.2017.07.122
7. Jabłońska A, Studzińska M, Kalinka J, Stańczyk P, Paradowska E. TLR3 expression in the term placenta infected with human cytomegalovirus. International Federation of Placenta Associations, 30 sierpnia-2 września 2017, Manchester, Wielka Brytania.  
Placenta. 2017; 57: 303. P2.36 doi: 10.1016/j.placenta.2017.07.252
8. Jabłońska A, Studzińska M, Suski P, Kalinka J, Paradowska E. IFI16, an immune sensor involved in the recognition of HSV-1 DNA in the human term placenta. 42<sup>nd</sup> Annual International Herpesvirus Workshop, 29 lipca-2 sierpnia 2017, Gent, Belgia.
9. Paradowska E, Jabłońska A, Studzińska M, Leśnikowski ZJ. Genotype distribution of human cytomegalovirus genes encoding gH/gL/gO and gH/gL/pUL128-pUL131A complexes in infants. 42<sup>nd</sup> Annual International Herpesvirus Workshop, 29 lipca-2 sierpnia 2017, Gent, Belgia.
10. Piechota-Polanczyk A, Lupinek C, Brzezińska-Pawłowska O, Kurowski M, Jabłońska A, Stolz F, Kopp S, Neubauer A, Kiss R, Valenta R, Kowalski ML. Sensitivity of basophils to recombinant birch pollen allergen (Bet v 1a) during and out of pollen season in allergic patients. European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) Congress, 6-10 czerwca 2015, Barcelona, Hiszpania.
11. Brzezińska-Pawłowska O, Lupinek C, Piechota-Polanczyk A, Kurowski M, Jabłońska A, Stolz F, Kopp S, Neubauer A, Kiss R, Valenta R, Kowalski ML. Skin response to recombinant birch pollen allergen (Bet v 1a) in allergic patients during and out of the birch pollen season. European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) Congress, 6-10 czerwca 2015, Barcelona, Hiszpania.



12. Wardzyńska A, Makowska JS, Piechota-Polańczyk A, Jabłońska A, Jarzębska M, Kowalski ML. Periostin in exhaled breath condensate of patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease. European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) Congress, 6-10 czerwca 2015, Barcelona, Hiszpania.
13. Globinska A, Olszewska-Ziaber A, Pawelczyk M, Piechota-Polanczyk A, Mikolajczyk A, Jablonska A, Moskwa S, Jarzebska M, Taka S, Papadopoulos NG, Kowalski ML. Decreased proliferation of parainfluenza type 3 virus (PIV3) in primary nasal epithelial cells of patients with allergic rhinitis is associated with an impaired immune response. European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) Congress, 6-10 czerwca 2015, Barcelona, Hiszpania.
14. Kowalski ML, Olszewska-Ziaber A, Pawelczyk M, Piechota-Polanczyk A, Moskwa S, Jarzebska M, Jablonska A, Globinska A. Rhinovirus-induced immune response in nasal epithelial cells. 2015 American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology (AAAAI) Annual Meeting, 20-24 lutego 2015, Houston, TX, USA.  
J Allergy Clin Immunol. 2015; 135 (2) (Supplement): p1A-4A, AB1-AB392. Abstract: 487
15. Semioshkin A, Ilinova A, Lobanova I, Bregadze V, Paradowska E, Studzińska M, Jabłońska A, Białek-Pietras M, Leśnikowski ZJ. Synthesis and biological investigations of the conjugates of cobalt bis(1,2-dicarbollide)(-1) with 5-ethynyl-2'-deoxyuridine and its cyclic derivatives. 15<sup>th</sup> International Meeting on Boron Chemistry (IMEBORON XV), 24-28 sierpnia 2014, Praga, Czechy.
16. Semioshkin A, Ilinova A, Lobanova I, Bregadze V, Paradowska E, Studzińska M, Jabłońska A, Białek-Pietras M, Leśnikowski ZJ. Design and biological investigations of 5-ethynyl-2'-deoxyuridines with boron clusters. Challenges in Organic Chemistry (ISACS14), 7-10 sierpnia 2014, Szanghaj, Chiny.
17. Jablonska A, Studzinska M, Rudnicka K, Suski P, Paradowska E. Toll-like receptor 2, 4 and 9 single nucleotide polymorphisms in cytomegalovirus infection. 5<sup>th</sup> European Congress of Virology, 11-14 września 2013, Lyon, Francja.  
Virologie. 2013; 17 (Suppl. 2): S137.
18. Paradowska E, Studzinska M, Suski P, Jablonska A, Dzierzanowska-Fangrat K, Kasztelewicz B, Wisniewska-Ligier M, Wozniakowska-Gesicka T, Zawilinska B, Lesnikowski ZJ. Cytomegalovirus gB, gpUL144 and pUS28 genotypes distribution among Polish children. 5<sup>th</sup> European Congress of Virology, 11-14 września 2013, Lyon, Francja.  
Virologie. 2013; 17 (Suppl. 2): S258.
19. Lobanova I, Bregadze V, Ilinova A, Semioshkin A, Paradowska E, Studzińska M, Jabłońska A, Lesnikowski ZJ. Effective route to boronated 5-ethynyl-2'-deoxyuridine's libraries. European Conference on Boron Chemistry EuroBoron6, 8-13 września 2013, Radziejowice, Polska.

20. Jabłońska A, Suski P, Studzińska M, Kalinka J, Paradowska E. Expression of retinoic acid-inducible gene I (RIG-I)-like receptors (RLRs) in the human term placenta. 15<sup>th</sup> International Congress of Immunology, 22-27 sierpnia 2013, Mediolan, Włochy.
21. Suski P, Kalinka J, Studzińska M, Jabłońska A, Leśnikowski ZJ, Paradowska E. Expression profiles of Toll-like receptors 1-10 in human placenta during viral infection. 15<sup>th</sup> International Congress of Immunology, 22-27 sierpnia 2013, Mediolan, Włochy.
22. Olejniczak AB, Białek-Pietras M, Adamska A, Studzińska M, Paradowska E, Jabłońska A, Suski P, Leśnikowski Z. Synthesis of biologically active compounds modified with carborane pharmacophore. 44<sup>th</sup> World Chemistry Congress, 11-16 sierpnia 2013, Stambuł, Turcja.
23. Paradowska E, Studzińska M, Suski P, Jabłońska A, Fangrat-Dzierżanowska K, Kasztelewicz B, Dzierżanowska D, Wisniewska-Ligier M, Wozniakowska-Gesicka T, Zawilinska B, Kosz-Vnenchak M, Leśnikowski ZJ. Sequence analysis of human cytomegalovirus *US28* gene detected in infants with congenital or acquired infections. International Conference on Genomics in Europe, 24-26 maja 2012, Kopenhaga, Dania.
24. Jabłońska A, Studzińska M, Suski P, Kasztelewicz B, Fangrat-Dzierżanowska K, Wisniewska-Ligier M, Wozniakowska-Gesicka T, Zawilinska B, Kosz-Vnenchak M, Paradowska E. Cytomegalovirus gN and gH genotypes and symptoms among Polish newborns and infants. International Conference on Genomics in Europe, 24-26 maja 2012, Kopenhaga, Dania.
25. Paradowska E, Studzińska M, Suski P, Płociennikowska A, Jabłońska A, Fangrat-Dzierżanowska K, Zawilinska B, Wisniewska-Ligier M, Kasztelewicz B, Wozniakowska-Gesicka T, Dzierżanowska D, Leśnikowski ZJ. Distribution of human cytomegalovirus genotypes in Polish newborns and infants. 36<sup>th</sup> Annual International Herpesvirus Workshop, 24-28 lipca 2011, Gdańsk.

### Proceeding

1. Jabłońska A. Insight into single nucleotide polymorphisms of Toll-like receptors and the risk of abdominal aortic aneurysm formation. 3<sup>rd</sup> Edition of World Congress & Exhibition on Vascular Surgery, 24-26 maj 2018, Londyn, Wielka Brytania.  
J Vasc Endovasc Therapy. 2018; 3: 32. doi:10.21767/2573-4482-C1-002

### Nagrody i wyróżnienia

1. Y.W. (Charlie) Loke Award for Early Career Researchers, streszczenie pt. Expression of retinoic acid-inducible gene-I (RIG-I)-like receptors (RLRs) in third-trimester placentas following cytomegalovirus infection *ex vivo*. International Federation of Placenta Associations, 30 sierpnia-2 września 2017, Manchester, Wielka Brytania.

2. Manchester 2017 Travel Award, streszczenie pt. TLR3 expression in the term placenta infected with human cytomegalovirus. International Federation of Placenta Associations, 30 sierpnia-2 września 2017, Manchester, Wielka Brytania.
3. II Nagroda Polskiego Towarzystwa Mikrobiologów za pracę przedstawioną w sesji plakatowej Wirusologia: Jabłońska A, Studzińska M, Dzierżanowska-Fangrat K, Kasztelewicz B, Wiśniewska-Ligier M, Woźniakowska-Gęsicka T, Paradowska E. Zmienność genetyczna *UL131A* - składnika pentametu gH/gL/pUL128-pUL131A w izolatach klinicznych ludzkiego wirusa cytomegalii. XXVIII Zjazd Polskiego Towarzystwa Mikrobiologów „*Mikrobiologia - nowe wyzwania, nowe możliwości*”, 25-27 września 2016, Bydgoszcz.
4. Wyróżnienie za pracę przedstawioną w sesji plakatowej: Suski P, Jaworska E, Studzińska M, Jabłońska A, Paradowska E. Ekspresja mRNA dla receptorów Toll-like w tkankach łożyska ludzkiego w odpowiedzi na zakażenie wirusem cytomegalii *in vitro*. XXVII Zjazd Polskiego Towarzystwa Mikrobiologów „*Drobnoustroje bez granic*”, 5-8 września 2012, Lublin.

#### Wykład

1. Understanding the role of Toll-like receptors polymorphisms in the pathogenesis of AAA. Vienna Interdisciplinary Symposium on Aortic Repair, 20-21 kwietnia 2017, Wiedeń, Austria.

#### Udział w projektach badawczych

1. Projekt NCN PRELUDIUM, Nr 2015/17/N/NZ6/02015: *Receptory RIG-I-podobne a zakażenie ludzkim wirusem cytomegalii w łożysku: za dużo tego dobrego?* Charakter udziału: kierownik projektu.
2. Projekt NCN OPUS, Nr 2014/13/B/NZ7/02317: *Czynniki ryzyka zakażeń wrodzonych i postnatalnych wirusem cytomegalii*. Charakter udziału: wykonawca projektu.
3. Projekt Uniwersytetu Medycznego w Wiedniu, Nr UE73101019: *Reperfusionprojekt*. Charakter udziału: wykonawca projektu.
4. Projekt finansowany ze środków Unii Europejskiej w ramach 7 Programu Ramowego, Nr FP-REGPOT-2012-2013-1: *Centrum badań nad zdrowym starzeniem (HARC)*. Charakter udziału: wykonawca projektu.
5. Projekt finansowany ze środków Unii Europejskiej w ramach 7 Programu Ramowego, Nr 261357: *Mechanizmy rozwoju alergii (MeDALL)*. Charakter udziału: wykonawca projektu.
6. Projekt NCN MAESTRO, Nr 2011/02/A/NZ5/00341: *Wirusowe zakażenia dróg oddechowych a odpowiedź immunologiczna w czasie zaostrzeń astmy oskrzelowej - rola wirusów paragrypy*. Umowa zlecenia.
7. Projekt współfinansowany ze środków Mechanizmu Finansowego Europejskiego Obszaru Gospodarczego oraz ze środków budżetu państwa na naukę, Nr PL0270: *Zakażenia pre- i perinatalne ludzkim wirusem cytomegalii*. Umowa zlecenia.

8. Projekt finansowany ze środków Europejskiego Funduszu Rozwoju Regionalnego w ramach Programu Operacyjnego Innowacyjna Gospodarka, Nr POIG.01.01.02-10-107/09: *Badania mechanizmów molekularnych na styku organizm ludzki-patogen-czynniki środowiska (InterMolMed)*. Charakter udziału: wykonawca projektu.

## Wprowadzenie

Ludzki wirus cytomegalii (hCMV) należy do rodziny *Herpesviridae* i jest jednym z najbardziej rozpowszechnionych wirusów w populacji ludzkiej (42-100%). HCMV stanowi główną przyczynę wrodzonych zakażeń wirusowych na świecie, przy czym częstość występowania zakażeń wrodzonych w krajach rozwiniętych wynosi 0,64% żywych urodzeń. Cytomegalowirus jest ponadto najczęstszym czynnikiem zakaźnym chorób ośrodkowego układu nerwowego (OUN) i niedosłuchu u dzieci. Zakażenie hCMV w czasie ciąży może być także związane z wystąpieniem nieprawidłowości w funkcjonowaniu łożyska, opóźnieniem wzrostu wewnątrzmacicznego (IUGR), zaburzeniami rozwojowymi płodu oraz zwiększonym ryzykiem poronienia i przedwczesnego porodu. Objawy cytomegalii wrodzonej wykrywane są u około 11% zakażonych noworodków bezpośrednio po narodzinach i obejmują m.in. zaburzenia neurologiczne, uszkodzenia OUN (m.in. zwapnienia śródczaszkowe, zmiany torbielowate i małogłowie), niedosłuch czuciowo-nerwowy i IUGR. Częstość transmisji wertykalnej hCMV do płodu wynosi 32,3% w przypadku zakażenia pierwotnego kobiet ciężarnych oraz 1,4% podczas zakażenia wtórnego. Zakażenie pierwotne hCMV, szczególnie nabyte w I trymestrze ciąży, może prowadzić do poważnych uszkodzeń płodu, podczas gdy noworodki kobiet zakażonych wtórnie rzadko wykazują objawy cytomegalii wrodzonej.

HCMV jest jednym z najbardziej złożonych wirusów osłonkowych, a jego właściwości strukturalne i biologiczne nadają mu zdolność do ustanawiania długotrwałej latencji i reaktywacji. Zakażenie hCMV może mieć charakter pierwotny lub nawrotowy związany z reaktywacją szczepu endogennego lub zakażeniem nowym szczepem wirusa. Genom hCMV w postaci podwójnej nici DNA jest najdłuższy wśród wszystkich znanych wirusów ludzkich (236-240 kbp) i charakteryzuje się zmiennością sekwencji w szczepach klinicznych w zakresie od < 2% (np. w genie *UL54* kodującym polimerazę DNA) do 50% (w genie *UL74* kodującym glikoproteinę O, gO). Genom wirusa koduje 65 glikoprotein, w tym ponad 20 należących do osłonki i zaangażowanych w procesy wnikania patogenu do komórek gospodarza, uwalniania wirionów potomnych, transmisji międzykomórkowej wirusa oraz aktywacji wytwarzania swoistych przeciwciał. Glikoproteiny osłonki hCMV mogą występować w postaci kompleksów, przy czym gB jest składnikiem kompleksu gCI, gM/gN (gCII), natomiast kompleks gCIII występuje w formie trimeru gH/gL/gO oraz pentameru gH/gL/pUL128-pUL131A. Zakażenie komórek nabłonka i śródbłonka wymaga obecności kompleksu gH/gL/pUL128-pUL131A, podczas gdy glikoproteiny trimeru oraz gB są wystarczające do uruchomienia procesu fuzji osłonki wirionu z błoną plazmatyczną komórki i infekcji fibroblastów. Wyniki dotychczasowych obserwacji wskazują, że zmienność genetyczna w zakresie genów kodujących glikoproteiny osłonki wpływa na wirulencję i tropizm komórkowy szczepów hCMV, aktywność swoistych przeciwciał, a także może stanowić czynnik ryzyka występowania zakażeń objawowych u dzieci.

Badania prowadzone nad patogenezą zakażenia wrodzonego hCMV wskazały na istotną rolę łożyska jako bariery immunologicznej w transmisji wewnątrzmacicznych zakażeń wirusowych. Odporność wrodzona stanowi pierwszą linię obrony gospodarza przeciwko inwazji patogenów,

w której kluczową rolę pełnią receptory rozpoznające wzorce, w tym receptory RIG-I-podobne (RLR). RLR są rodziną cytoplazmatycznych DExD/H-box RNA helikaz zaangażowanych w rozpoznanie wirusowego kwasu nukleinowego i aktywację odpowiedzi przeciwwirusowej. Dotychczas wyróżniono trzech przedstawicieli rodziny RLR: RIG-I, MDA5 i LGP2. Receptory RIG-I i MDA5 rozpoznają wirusowy ssRNA i dsRNA w cytoplazmie zakażonej komórki, natomiast LGP2 pełni rolę regulatora szlaków sygnałowych RIG-I i MDA5. Rozpoznanie RNA przez RLR uruchamia szlak sygnałowy prowadzący do aktywacji i translokacji czynników transkrypcyjnych: 1) IRF-3 i IRF-7, które indukują syntezę IFN typu I i typu III, lub 2) NF- $\kappa$ B, który aktywuje syntezę cytokin prozapalnych m.in. IL-6, TNF. Przypuszczano, że receptory RIG-I-podobne mogą także odgrywać rolę w transmisji wertykalnej wirusów.

**Cele główne badań** dotyczyły określenia zmienności w genach kodujących białka kompleksu gCIII wirusa w izolatach klinicznych pochodzących od noworodków z zakażeniem wrodzonym hCMV i niemowląt z zakażeniem hCMV nabytym postnatalnie lub niepotwierdzonym zakażeniem wrodzonym oraz oceny poziomu ekspresji receptorów RIG-I-podobnych w łożyskach ludzkich pochodzących z III trymestru ciąży w warunkach zakażeń doświadczalnych hCMV. Szczegółowe cele badań obejmowały:

- określenie częstości występowania polimorfizmów w genach kodujących białka osłonki wirusa: trimer gH/gL/gO oraz pentamer gH/gL/pUL128/pUL130/pUL131A w badanych grupach niemowląt,
- określenie zależności między genotypami w zakresie genów kodujących kompleksy białek powierzchniowych hCMV a występowaniem objawów cytomegalii i poziomem wirurii u dzieci,
- analizę profilu ekspresji transkryptów oraz białek RIG-I, MDA5 i LGP2 w doczesnej i kosmkach płodowych w warunkach zakażeń wirusowych *ex vivo*,
- próbę określenia roli LGP2 w regulacji ekspresji receptorów RIG-I i MDA5 aktywowanej zakażeniem hCMV.

### **Metodyka badań**

Typowanie molekularne szczepów klinicznych hCMV w zakresie genów kodujących glikoproteiny kompleksu gCIII wirusa przeprowadzono we krwi pełnej i/lub moczu 30 noworodków z zakażeniem wrodzonym hCMV oraz 100 niemowląt z zakażeniem hCMV nabytym postnatalnie lub niepotwierdzonym zakażeniem wrodzonym. Amplifikację genów kodujących białka kompleksu gCIII przeprowadzono metodą nested-PCR. Identyfikacja genotypów trimery gH/gL/gO została wykonana metodą analizy polimorfizmu długości fragmentów restrykcyjnych (RFLP), natomiast genotypowanie szczepów w zakresie *locus* UL128 - metodą sekwencjonowania produktów PCR. Liczbę kopii DNA hCMV oraz względną ekspresję genów *DDX58*, *IFIH1*, *DHX58* i *YWHAZ* oznaczano metodą PCR w czasie rzeczywistym. W badaniach dotyczących ekspresji RLR w łożyskach zastosowano model

hodowli narządowych doczesnych i kosmków płodowych. Łożyska ludzkie z III trymestru ciąży (38-42 tydzień ciąży) uzyskiwano bezpośrednio po porodzie przez cesarskie cięcie lub drogą natury. Zakażenia doświadczalne doczesnych i kosmków płodowych prowadzono z wykorzystaniem hCMV, wirusa opryszczki typu 1 (HSV-1) i wirusa pęcherzykowego zapalenia jamy ustnej, szczep Indiana (VSIV) w warunkach *ex vivo*. Ekspresję białek RLR w homogenatach tkankowych określono metodą ELISA i Western blot. Poziom produkcji wybranych cytokin oszacowano metodą ELISA (IFN- $\alpha$ , IFN- $\beta$ , IL-8, IL-28) lub techniką cytometrycznych macierzy kulkowych - CBA (IFN- $\gamma$ , IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$ ).

### Wyniki i dyskusja

Wykazano, że wszystkie genotypy kompleksu gCIII hCMV wykryte w badanych grupach pacjentów pediatrycznych ulegały transmisji przezłożyskowej do płodu. Nie zaobserwowano istotnych różnic w rozkładzie genotypów badanych genów, z wyjątkiem prewalencji genotypu gL3 w grupie noworodków z zakażeniem wrodzonym hCMV w odniesieniu do niemowląt z zakażeniem hCMV nabytym postnatalnie lub niepotwierdzonym zakażeniem wrodzonym ( $P = 0,008$ ). Analiza częstości występowania genotypów *UL75* hCMV wykazała, że genotyp gH2 wirusa występował u 53,3% noworodków oraz u 64,0% niemowląt. Zakażenia mieszane różnymi szczepami cytomegalowirusa w zakresie genotypów *UL75* wykryto u 4/30 (13,3%) noworodków i u 22/100 (22,0%) niemowląt. Dotychczas wysoką częstość występowania szczepów gH2 hCMV odnotowano w przypadkach zakażeń wrodzonych u noworodków pochodzenia włoskiego i amerykańskiego, natomiast wyższą częstość występowania genotypu gH1 wirusa wykrywano w krajach azjatyckich. Niewiele jest danych dotyczących rozkładu genotypów cytomegalowirusa w regionie *locus UL128* w izolatach klinicznych. Analiza sekwencji aminokwasowych białek hCMV umożliwiła wyróżnienie 12 wariantów pUL128, oznaczonych symbolami od G1 do G12, 12 genotypów pUL130 (G1 do G12) oraz pięciu wariantów pUL131A (G1 do G5; nomenklatura wprowadzona przez autora). Wyniki badań przeprowadzonych w ramach niniejszej rozprawy wykazały, że w obu grupach pacjentów pediatrycznych zakażenia wywoływały najczęściej szczepy hCMV oznaczone jako G3 *UL128*, G6 *UL130* i G1 *UL131A*. Warto zwrócić uwagę na fakt, że geny kodujące glikoproteiny trimeru gCIII hCMV wykryto we wszystkich badanych izolatach klinicznych, natomiast u 12/130 (9,2%) niemowląt nie wykryto co najmniej jednego z genów *locus UL128* wirusa. Jedną z prawdopodobnych przyczyn niepowodzenia procesu amplifikacji genów *locus UL128* hCMV może być zmienność wirusa oraz dobór starterów wybranych w oparciu o aktualnie dostępne sekwencje nukleotydowe lub delecja genów kodujących białka powyższego regionu.

W niniejszej pracy, po raz pierwszy przedstawiono potencjalny związek między zakażeniem dziecka szczepami hCMV o wykrytych genotypach w zakresie genów *locus UL128* i gL a ryzykiem wystąpienia objawów cytomegalii. Stwierdzono, że zakażenia objawowe u noworodków wywołują zwykle szczepy wirusa o genotypie gL4 w zakresie trimeru oraz G3 *UL128* i G6 *UL130* w przypadku



*locus* UL128. W grupie niemowląt zakażenia objawowe były natomiast związane z występowaniem szczepów hCMV o genotypach gH1 i gL3 oraz G1 i G4 *UL131A*, np. genotyp G1 *UL131A* wirusa związany był z ponad 2-krotnym wzrostem ryzyka występowania nieprawidłowości w OUN u dzieci. Zakażenia wrodzone szczepami cytomegalowirusa o genotypie G1 *UL131A* i gL4 były natomiast związane z wyższym ryzykiem wystąpienia opóźnień rozwoju psychoruchowego. Zaobserwowano również związek między zakażeniem szczepem wirusa o genotypie G6 *UL130* a zapaleniem wątroby lub występowaniem nieprawidłowości w OUN u niemowląt, jak również występowaniem IUGR u noworodków. W badanej populacji dzieci szczepy wirusa o genotypie gH2 były mniej patogenne niż wariant gH1 genu *UL75* i związane były z istotnym obniżeniem ryzyka występowania niedosłuchu u niemowląt. Rezultaty te potwierdziły wcześniejsze wyniki badań zespołu przeprowadzone w 2014 roku wśród niemowląt z regionu Polski Centralnej i Małopolski.

U noworodków z zakażeniem wrodzonym hCMV stwierdza się znamienne wyższe miana wirusa w płynach ustrojowych w porównaniu do poziomu wykrywanego u niemowląt zakażonych hCMV w okresie postnatalnym. W badaniach własnych wykazano ponad 10-krotnie wyższy poziom DNAemii wirusa w moczu noworodków z zakażeniem wrodzonym hCMV w porównaniu do grupy niemowląt z zakażeniem hCMV nabytym postnatalnie. Niemowlęta z zakażeniem objawowym wykazywały ponadto wyższy poziom DNAemii hCMV w moczu i krwi w porównaniu do niemowląt z zakażeniem bezobjawowym. Stwierdzono również niższy poziom DNAemii wirusa cytomegalii w grupie niemowląt zakażonych szczepami hCMV o genotypach gL2 i gO3 w porównaniu do dzieci zakażonych wirusami o innych genotypach. Wyniki te pozwalają przypuszczać, że często wykrywany u niemowląt genotyp gL2 (30% przypadków) stanowi mniej patogeny szczep wirusa. Wniosek taki nie może zostać na obecnym etapie badań wysunięty w przypadku genotypu gO3 ze względu na jego rzadkie występowanie w badanej grupie niemowląt.

Badania dotyczące identyfikacji zakażenia wirusowego z udziałem PRR w łożysku ludzkim dotyczyły dotychczas głównie receptorów Toll-podobnych (TLR), a w ostatnich latach również receptorów NOD-podobnych (NLR). W łożyskach ludzkich z III trymestru ciąży wykazano ekspresję konstytutywną wszystkich genów i białek RLR, których obecność potwierdzono metodami Western blot i ELISA. W niniejszej pracy, po raz pierwszy stwierdzono wzrost ekspresji RLR w odpowiedzi na zakażenie doświadczalne wirusami, przy czym zwiększoną ekspresję receptora MDA5 obserwowano tylko w przypadku infekcji VSIV. Wzrost ekspresji RIG-I w tkankach doczesnych oraz kosmkach płodowych wykazano zarówno w przypadku zakażenia VSIV, którego materiał genetyczny stanowi ssRNA, jak również hCMV i HSV-1 należącymi do wirusów DNA. Nie zaobserwowano jednakże znamienych różnic w stężeniach białka RIG-I w tkankach zakażonych poszczególnymi gatunkami wirusów. Uzyskane wyniki pozwalają przypuszczać, że receptor RIG-I w łożysku rozpoznaje dsRNA powstający w trakcie replikacji herpeswirusów, co może mieć istotne znaczenie w transmisji wertykalnej wirusa cytomegalii. Wykonana przez Bryant i wsp. (2017) analiza immunohistochemiczna terminowych łożysk wykazała ekspresję receptorów RIG-I, MDA5 i LGP2 w komórkach trofoblastu,

doczesnych i komórkach nabłonka owodni, podczas gdy receptory TLR-3, -7, -8, oraz -9 były aktywowane w komórkach trofoblastu, a TLR-7 także w kosmówce. Dotychczas wykazano, że zmiany w poziomie ekspresji LGP2 mogą regulować szlak sygnałowy, w którym pośredniczą receptory RIG-I i MDA5. W niniejszej pracy zaobserwowano, że zablokowanie aktywności LGP2 skutkowało niższą ekspresją receptora RIG-I, wzrostem ekspresji MDA5 i miało wpływ na wzrost replikacji hCMV w łożysku. Powyższe obserwacje wskazują, że LGP2 może stanowić regulator ekspresji RIG-I i MDA5 w łożysku, jednakże mechanizm powyższych zmian nie został zbadany. Wykazano, że zakażenie VSIV powodowało wzrost ekspresji RIG-I i MDA5 oraz wzrost stężenia wydzielanego IFN- $\beta$  w matczynej i płodowej części narządu. Stwierdzono również istotny wzrost wydzielania IL-6 i IL-10 w odpowiedzi na zakażenie hCMV, a w mniejszym stopniu IL-8 i TNF- $\alpha$ . Wyniki dotyczące wzrostu ekspresji receptora RIG-I oraz stężenia IFN- $\beta$  uwalnianego w części łożyska pochodzenia płodowego, jak i matczynej zostały potwierdzone także w zakażeniu doświadczalnym łożyska HSV-1. Stężenia IFN- $\beta$  produkowane podczas infekcji wirusowych w tkankach łożyska były niskie a VSIV indukował około 10-krotnie wyższe stężenia cytokiny w porównaniu do HSV-1. Przypuszcza się, że produkcja IFN typu I w łożysku podlega ścisłej kontroli ze względu na silne właściwości antyproliferacyjne cytokiny oraz indukcję procesu apoptozy, które są niekorzystne dla rozwijającego się łożyska i płodu.

### **Wnioski**

1. Zakażenia niemowląt w Polsce Centralnej wywołują najczęściej szczepy kliniczne hCMV o genotypach gH1/gL1/gO1 i gH1/gL4/G3(pUL128)/G6(pUL130)/G1(pUL131A), przy czym genotyp hCMV nie wpływa na transmisję zakażeń wertykalnych.
2. Genotypy wirusa takie jak gH1, gL3, G3 pUL128, G6 pUL130 i G1 pUL131A mogą stanowić markery molekularne cytomegalii wrodzonej. Warianty genetyczne gH2 oraz gL2 hCMV są charakterystyczne dla mniej patogennych szczepów wirusa i są związane z niższym poziomem DNAemii hCMV w odniesieniu do pozostałych genotypów kompleksu gCIII.
3. RIG-I może identyfikować materiał genetyczny hCMV i HSV-1 w łożysku, podczas gdy RIG-I i MDA5 są zaangażowane w rozpoznanie VSIV. Receptor LGP2 prawdopodobnie może wpływać na ekspresję RIG-I i MDA5 oraz hamować replikację hCMV w łożysku ludzkim.

### **Znaczenie wyników badań**

Wybrane genotypy wirusa cytomegalii mogą stanowić czynniki predykcyjne wrodzonych zakażeń objawowych np. zakażenie szczepem wirusa o genotypie gH1 zwiększa ryzyko wystąpienia niedosłuchu u niemowląt. Oznaczenie genotypu hCMV w zakresie białek pentameru gH/gL/pUL128-pUL131A może być przydatne w opracowaniu schematów diagnostycznych i w prognozowaniu niektórych trwałych objawów cytomegalii wrodzonej.