

# Tetraspaniny i ich rola w przebiegu zakażeń wirusowych

LIDIA SZULC<sup>\*)</sup>, ANNA BORATYŃSKA<sup>\*)</sup>, MAREK NIEMIAŁTOWSKI

Zakład Immunologii Katedry Nauk Przedklinicznych Wydziału Medycyny Weterynaryjnej SGGW,  
ul. Ciszewskiego 8, 02-786 Warszawa

Szulc L., Boratyńska A., Niemiałtowski M.  
**Tetraspanins and their role in viral infections**

## Summary

Tetraspanins are a superfamily of surface membrane proteins characterized by their four transmembrane domains. They associate laterally with their partner proteins or with each other, and form large integrated signaling complexes or tetraspanin enriched microdomains (TEMs). Consequently, those proteins are involved in the coordination of many biological processes, including cell adhesion, migration and proliferation. Tetraspanins also play a prominent role in the pathogenesis of viral infectious diseases. Viruses can exploit tetraspanins for the modulation of the host immune response and/or for subsequent immune evasion. Thus tetraspanins are attractive novel antiviral therapeutic targets, which may provides a novel strategy to inhibit critical processes of viral infection. This review summarizes the involvement of tetraspanins in viral life cycles, including adsorption, entry, viral trafficking, fusion events and viral release.

**Keywords:** tetraspanins, viral infections, immune evasion

Tetraspaniny należą do nadrodziny ewolucyjnie konserwatywnych białek powierzchniowych, które ulegają ekspresji na komórkach różnych organizmów, włączając grzyby (za wyjątkiem drożdży), przywry, pasożyty, owady, ryby oraz ssaki. Uczestniczą w licznych procesach biologicznych, w tym m.in. w zapładnianiu oocytów, metastazie komórek rakowych, wzajemnych interakcjach komórek w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) i układzie odpornościowym (17).

Obecnie wiadomo, że liczne choroby genetyczne, w tym niepełnosprawność intelektualna sprzężona z chromosomem X (XLMR, X linked mental retardation), powstają w konsekwencji mutacji genów kodujących tetraspaniny (38). Badania kliniczne wykazały również związek pomiędzy poziomem ekspresji tetraspanin a prognozowaniem chorób nowotworowych, w tym raka piersi, płuc, okrężnicy, prostaty czy trzustki (10, 26). Białka te odgrywają również kluczową rolę w patogenezie chorób o podłożu zakaźnym (np. błonicy oraz w licznych zakażeniach wirusowych) i inwazyjnym (np. malarii) (21). Tetraspaniny reagują selektywnie z określonymi wirusami, wpływając na poszczególne etapy ich cyklu replikacyjnego, począwszy od adsorpcji na powierzchni komórki aż do formowa-

nia syncytiów i uwalniania potomnych cząstek wirusowych.

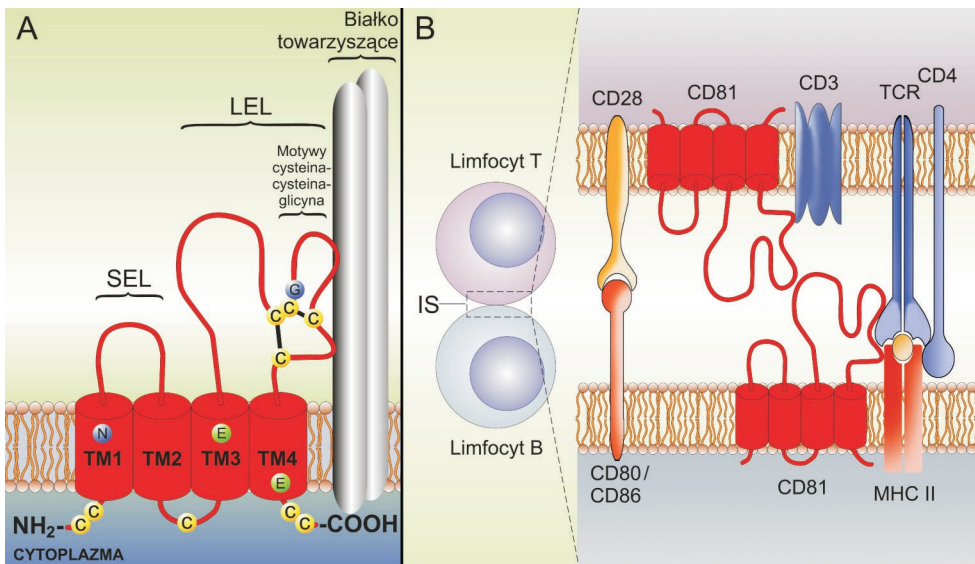
W niniejszym artykule opisano budowę i funkcje tetraspanin, ze szczególnym uwzględnieniem najnowszych doniesień na temat ich znaczenia w rozwoju chorób wirusowych.

## Struktura i funkcje tetraspanin

Zgodnie ze swoją nazwą, tetraspaniny zawierają cztery domeny przezbłonowe (TM, transmembrane) oraz dwie pętle zewnątrzkomórkowe – większą (LEL) oraz mniejszą (SEL) (ryc. 1A) (16, 17). Pętle zewnątrzkomórkowe różnią się w obrębie rodzin tych białek, z drugiej zaś strony, LEL zawiera charakterystyczne dla wszystkich tetraspanin konserwatywne motywy cysteina-cysteina-glicyna (CCG) (16). Dodatkową cechą tych białek jest obecność silnie konserwatywnych cytoplazmatycznych reszt cysteinowych ulegających palmitylacji, dzięki czemu dochodzi do tworzenia połączeń heterotetraspaninowych oraz regulacji przekazywania sygnałów poprzez promowanie łączenia się tratw lipidowych (lipid rafts) (3).

Tetraspaniny nie posiadają aktywności enzymatycznej czy typowych motywów sygnałowych (za wyjątkiem CD81), a ich działanie polega na tworzeniu bocznych połączeń z licznymi białkami towarzyszącymi, ułatwiając w ten sposób oddziaływanie przyłączonych

<sup>\*)</sup> Doktorantki z dziennego studium doktoranckiego „Ksenobiotyki oraz biologia czynników zakaźnych i inwazyjnych” na Wydziale Medycyny Weterynaryjnej SGGW. Kierownik studiów i promotor: prof. dr hab. Marek Niemiałtowski.



Ryc. 1. Struktura (A) oraz udział w tworzeniu synapsy immunologicznej (B) tetraspaniny CD81

Objaśnienia: TM – domena przezbłonowa, C – cysteina, G – glicyna, N – asparagina, E – kwas glutaminowy (N i E – konserwatywne polarne reszty), LEL – duża pętla zewnątrzkomórkowa, SEL – mała pętla zewnątrzkomórkowa, CD – cząsteczki różnicowania, IS – synapsa immunologiczna, MHC – antygeny zgodności tkankowej, TCR – receptor limfocytów T (opracowanie własne na podst. (16, 17))

molekuł w utworzonej sieci tetraspaninowej (tetraspanin web) (17). Białka sieci tetraspaninowej, za pośrednictwem cholesterolu, tworzą skupiska w obszarach błony odrębnych od tratw lipidowych, w tzw. mikrodomenach bogatych w tetraspaniny (TEM, tetraspanin enriched microdomains), stanowiących swoiste platformy sygnałowe (1).

Wszystkie komórki układu odpornościowego wykazują ekspresję tetraspanin, które oddziałują z białkami znajdującymi się w obrębie błony komórkowej, modulując w ten sposób immunologiczne interakcje międzykomórkowe, włączając adhezję, migrację, formowanie synapsy immunologicznej (IS) oraz funkcjonują jako organizatorzy błonowych kompleksów sygnałowych (16). Przykładem jest tetraspanina CD81, która oddziałuje z różnymi cząsteczkami w zależności od rodzaju komórki, na której ulega ekspresji. Na limfocytach B wchodzi w skład kompleksu sygnałowego receptora limfocytów B (BCR)-CD19/CD21/CD81 i jest niezbędna dla tworzenia stabilnego połączenia z tratwami lipidowymi (3). Z kolei na limfocytach T, CD81 przyłącza się do cząsteczek CD4, CD8 oraz integrzyn  $\alpha_4\beta_1$  (VLA-4), odgrywając w ten sposób rolę w aktywacji i proliferacji tych komórek (36). CD81 na komórkach prezentujących antygeny (APC, antigen presenting cells) łączy się z białkami głównego układu zgodności tkankowej klasy II (MHC, major histocompatibility complex), ułatwiając prezentację antygenów mechanizmom efektorowym układu odpornościowego (15). Dodatkowo APC wydzielają do mikrośrodowiska tzw. egzosomy – małe fragmenty błon komórkowych, zawierające cząsteczki MHC klasy II oraz liczne tetraspaniny CD37, CD53, CD63, CD81 i CD82, które biorą udział w wewnątrzkomórkowym przetwarzaniu antygenów oraz przyłą-

czeniu peptydów do cząsteczek MHC (16). Podczas formowania się IS pomiędzy APC a limfocytom T, CD81 ulega redystrybucji do centralnego obszaru IS tzw. c-SMAC (central supra-molecular activation complex), co świadczy o tym, że białko to pełni aktywną, aczkolwiek odmienną funkcję po stronie APC i limfocyta podczas tworzenia IS (24) (ryc. 1B). Ekspresja CD81 na limfocytach T i B jest również niezbędna podczas rozwoju odpowiedzi immunologicznej typu  $T_H2$ , głównie dla produkcji IL-4 oraz wytwarzania przeciwciał (7, 20).

### Tetraspaniny a zakażenia wirusowe

**Retrowirusy: HIV, FIV oraz HTLV-1.** HIV-1 (human immunodeficiency virus type 1), należący do rodziny *Retroviridae*

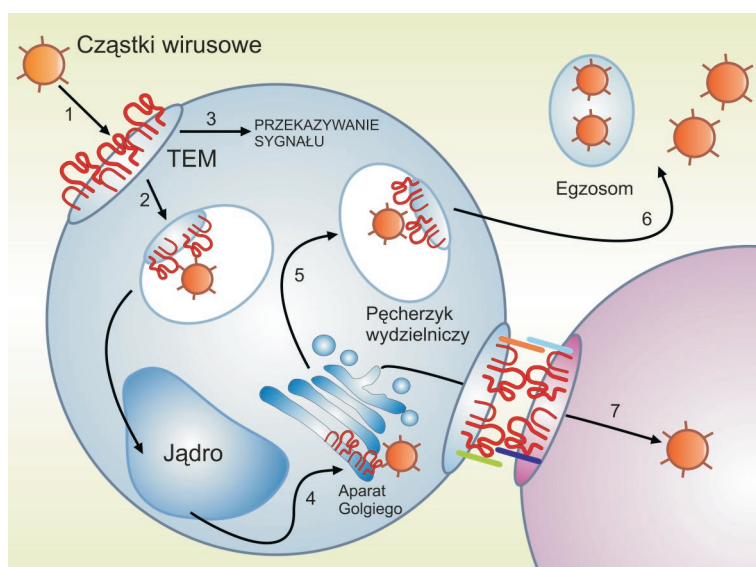
rodzaju *Lentivirus*, wykorzystuje tetraspaniny na różnych etapach swojego cyklu replikacyjnego zarówno w limfocytach T, jak i APC (makrofagach oraz komórkach dendrytycznych). Po raz pierwszy związek zakażenia HIV-1 z tetraspaniną CD63 wykazano w hodowli ludzkich limfocytów T H9 (23). Zaobserwowano wówczas, że CD63 ulega zwiększonej ekspresji w strukturach pączkujących z zakażonych komórek, jak i w nowo powstałych wirionach HIV-1. Wykazano również, że składanie cząstek potomnych wirusa w limfocytach T, jak również transfer z komórki do komórki odbywają się za pośrednictwem mikrodomen tetraspaninowych, zawierających CD63, CD81 i CD9 (14). Z kolei w makrofagach tetraspanina CD63 odgrywa rolę we wnicaniu HIV-1 do tych komórek (18), jak również bierze udział w replikacji wirusa, która zostaje zahamowana w momencie obniżenia ekspresji CD63 przy użyciu CD63 siRNA (2). Wykazano również, że w zakażonych makrofagach cząstki wirusowe ulegają składaniu w przedziałach wewnątrzkomórkowych, przypominających ciała wielopęcherzykowe (MBV, multivesicular body), zawierające CD81, CD9 i CD53. Struktury te, nie będące endosomami, zawierają duże ilości błon, które mogą być wykorzystywane przez wirus do tworzenia osłonki (6). Wydaje się zatem, że te wewnątrzkomórkowe przedziały mogą chronić HIV-1 przed kwaśnym środowiskiem endosomów oraz brać udział w uwalnianiu i transmisji potomnych cząstek wirusowych. Liczne badania wykazały również, że tetraspaniny uczestniczą w uwalnianiu HIV-1 z zakażonych komórek, jak również biorą udział w późniejszej transmisji międzykomórkowej (29, 37). Wykazano bowiem, że białko warunkujące składanie i uwalnianie wirusa – Gag, wspólnie z glikoproteinową osłonką ulegają akumulacji

cji przy powierzchni TEMs, zawierających CD63, CD9, CD81 i CD82, co świadczy o wykorzystaniu TEM przez HIV do opuszczenia zakażonych komórek podczas tworzenia synapsy wirusowej (29). Podsumowując, HIV-1 w zakażonych komórkach wykorzystuje mikrodomeny tetraspaninowe praktycznie na każdym etapie swojego cyklu replikacyjnego, głównie do składania potomnych cząstek wirusowych, uwalniania i transmisji pomiędzy komórkami.

FIV (feline immunodeficiency virus – koci wirus niedoboru immunologicznego), należący również do rodzaju *Lentivirus*, wywołuje u kotów FAIDS (feline acquired immunodeficiency syndrom) – chorobę nieuleczalną, przebiegającą ze spadkiem odporności, będącą odpowiednikiem AIDS u ludzi. FIV wnika do wnętrza komórek m.in. za pośrednictwem cząsteczek CD9, zidentyfikowanych przez przeciwciała monoklonalne vpg15 (37). Traktowanie przeciwciałami monoklonalnymi vpg15 anty-CD9 komórek linii 104-C1 wykazujących ekspresję kociej cząsteczki CD9 (fCD9) powoduje częściowe zablokowanie aktywności odwrotnej transkryptazy FIV w zakażonych komórkach. Dodanie przeciwciał klonu vpg15 do uprzednio zakażonych komórek redukuje liczbę pączkujących cząstek wirusowych i hamuje rozprzestrzenianie FIV (30). Oznacza to, że fCD9 bierze udział w późniejszym etapie cyklu replikacyjnego FIV, a w szczególności w składaniu i uwalnianiu cząstek wirusowych z zakażonych komórek.

Ludzki wirus T limfocytotropowy HTLV-1 (human T cell leukemia virus type 1) należący do typu C retrovirusów wywołuje białaczkę T komórkową dorosłych, związaną z zakażeniem głównie limfocytów T CD4<sup>+</sup>. Jednym z głównych mechanizmów odpowiedzialnych za transmisję HTLV-1 jest fuzja komórek poprzez tworzenie syncytiów. Wykazano, iż w zakażeniu HTLV-1, tetraspanina CD82 bierze udział w formowaniu syncytiów, których tworzenie zahamowane jest w obecności przeciwciał anty-CD82 (9). Aktywacja limfocytów T, jak również zakażenie HTLV-1 powoduje zwiększenie ekspresji CD82 na powierzchni tych komórek oraz nasila glikozylację, która jest niezbędna dla prawidłowego funkcjonowania tego białka (9, 21). Tetraspanina CD151 także ulega zwiększonej ekspresji na komórkach zakażonych HTLV-1, co w konsekwencji nasila adhezję tych komórek do macierzy zewnątrzkomórkowej (13). Przypuszcza się, że w przypadku zakażenia HTLV-1 tetraspaniny CD151 i CD82 odgrywają zblizoną rolę, głównie w tworzeniu syncytiów (21).

**Flawiwirusy: wirus zapalenia wątroby typu C (HCV; hepatitis C virus).** Rola tetraspanin w patogenezie chorób wirusowych najlepiej została udokumentowana w przypadku zakażenia HCV. Jest to mały, osłonkowy wirus (RNA) należący do rodzaju *Hepacivirus*. Badania Flinta i wsp. (8) wykazały, że LEL cząsteczki CD81 jest ligandem dla glikoproteiny osłonki E1, a w szczególności E2 tego wirusa. Poprzez CD81 HCV



Ryc. 2. Rola TEM w zakażeniach wirusowych. TEM biorą udział w adsorpcji wirusów do powierzchni komórki [1] oraz w ich wnikaniu do jej wnętrza [2]. Oddziaływania TEM-wirus mogą doprowadzić do przekazywania różnych sygnałów wewnątrzkomórkowych [3]. Tetraspaniny uczestniczą w składaniu potomnych cząstek wirusowych [4], jak również w fuzji błon, dzięki czemu potomne cząstki wirusowe mogą opuścić komórkę bezpośrednio za pomocą pęcherzyków wydzielniczych [5] lub egzosomów [6], jak również poprzez fuzję komórek i tworzenie syncytiów [7]

Objaśnienia: TEM – mikrodomeny bogate w tetraspaniny (opracowanie własne na podst. (21))

wnika nie tylko do hepatocytów, ale także do limfocytów B i T, komórek NK oraz komórek dendrytycznych (35). Tetraspanina CD81 afrykańskiej małpy zielonej (AGM, african green monkey; *Ceropithecus aethiops*), różniąca się od ludzkiej CD81 jedynie czterema resztami, nie wiąże białka E2 i zwierzęta te nie są wrażliwe na zakażenie HCV (25). Dlatego też uważano, że u człowieka CD81 może funkcjonować jako receptor komórkowy dla HCV. Obecnie jednak wiadomo, że oddziaływania pomiędzy CD81 a wirusem są bardziej złożone, gdyż zaobserwowano przyłączanie HCV do komórek huH-7 i HepG2 wywodzących się z hepatocytów w obecności przeciwciał anty-CD81 (32). Co więcej, pewne linie ludzkich komórek wątrobowych wykazujących ekspresję CD81 nie są wrażliwe na zakażenie HCV (35). Ponadto cząsteczki CD81 małp tamaryn wiążą glikoproteinę E2 wirusa z wysokim powinowactwem, ale pomimo tego tamaryny nie są wrażliwe na zakażenie HCV. Tymczasem myszy transgeniczne wykazujące ekspresję ludzkiej cząsteczki CD81 (hCD81) nie ulegają zakażeniu HCV (21). Badania te świadczą o tym, że tetraspanina CD81 stanowi ważny, aczkolwiek nie jedyny komponent kompleksu receptorowego dla HCV. Obecnie wiadomo, że wnikanie wirusa do komórek warunkowane jest przez kombinację różnych receptorów i/lub koreceptorów, włączając CD81, receptor „zmiatający” SR-B1, klaudynę 1, okludynę, lektyny DC-SIGN i L-SIGN, receptor lipoproteinowy o niskiej gęstości (LDLR), proteoglikany (siarczan heparanu) oraz receptor asialoglikoproteinowy (ASGPR) (11, 21,

34). Co ciekawe, pewne białka mogą hamować przedostawanie się HCV do komórek za pośrednictwem CD81. Przykładem jest białko towarzyszące CD81 – EWI-2wint, które uniemożliwia wnikanie HCV do komórek docelowych poprzez blokowanie interakcji glikoprotein wirusowych E1/E2 z cząsteczkami CD81 (31). Odkrycie to może mieć ogromne znaczenie przy tworzeniu nowych preparatów przeciwwirusowych.

W zakażeniu HCV tetraspanina CD81 odgrywa rolę nie tylko we wnikaniu wirusa do wnętrza komórek, ale także w ułatwianiu translokacji glikoprotein wirusowych do egzosomów podczas opuszczania komórek przez wirusy potomne. Zjawisko to zostało zaobserwowane w komórkach ssaków transfekowanych cDNA kodującym glikoproteiną E1-E2 HCV, w obecności bądź braku hCD81 (22). W przypadku nieobecności hCD81 białka osłonkowe wirusa praktycznie w zupełności pozostawały w siateczce śródplazmatycznej. Tymczasem, gdy hCD81 była obecna, frakcja białek osłonkowych HCV przechodziła przez aparat Golgiego, dojrzewała, po czym przyłączała się do egzosomów i opuszczała komórkę. Podobną rolę spełnia wcześniej omówiona tetraspanina CD63 w zakażeniu HIV.

Ponieważ CD81 bierze udział w regulacji funkcji komórek układu odpornościowego, istnieje możliwość, że oddziaływanie CD81-E2 mogą wpływać na odpowiedź immunologiczną u osób zakażonych HCV. Pomimo rozwoju odpowiedzi humoralnej i komórkowej u pacjentów z HCV w 85-90% przypadkach układ odpornościowy nie jest w stanie wyeliminować wirusa i wówczas zakażenie przechodzi w postać przewlekłą (28). Crotta i wsp. (5) wykazali, że związanie białka E2 przez cząsteczki CD81 na komórkach NK doprowadza do zahamowania aktywności tych komórek, przede wszystkim produkcji IFN- $\gamma$ , uwalniania ziarnistości cytolitycznych oraz proliferacji. Zahamowanie funkcji komórek NK było związane najprawdopodobniej z blokowaniem fosforylacji reszt tyrozynowych motywów aktywujących, co w konsekwencji dostarczało sygnały hamujące tym komórkom (5). Podobny efekt uzyskano stosując przeciwciała monoklonalne (mAb) przeciwko tej cząsteczce. Z kolei Nattermann i wsp. (27) wykazali, że połączenie białka E2 wirusa zapalenia wątroby typu G (HGV) do cząsteczek CD81 limfocytów T CD8<sup>+</sup> powoduje wydzielanie chemokiny RANTES oraz spadek ekspresji CCR5 na ich powierzchni, co w konsekwencji może zaburzać migrację tych komórek. Nie jest wykluczone, iż podobny wpływ na limfocyty T wywiera przyłączenie glikoproteiny E2 HCV do cząsteczek CD81 znajdujących się na powierzchni komórek. Mechanizmy te mogą być strategią „ucieczki immunologicznej” wirusa, a w konsekwencji doprowadzać do rozregulowania immunologicznego, zwłaszcza w początkowej fazie zakażenia, stając się czynnikiem predysponującym do ustalenia jego przewlekłej formy.

**Paramyksowirusy: CDV.** Wirus nosówki psów (CDV, canine distemper virus) jest to RNA wirus, należący do rodzaju *Morbillivirus*, wywołujący u psów wysoce zakaźną i wysoce śmiertelną chorobę, podobną

do ludzkiej odry. W przypadku zakażenia CDV ważną rolę odgrywa tetraspanina CD9. Przypuszcza się, iż cząsteczki CD9 nie są receptorem dla wirusa, gdyż zastosowanie przeciwciał anti-CD9 nie hamuje jego wnikania do komórek (19). Wykazano jednak, że białka CD9 mogą regulować oddziaływanie hemaglutyniny osłonki wirusa z nieznanym jeszcze receptorem (34). Löffler i wsp. (19) zaobserwowali, iż przeciwciała anti-CD9 hamują zakażenie, natomiast komórki transfekowane genem CD9 nabywają wrażliwość na zakażenie. Objawiało się to zwiększeniem liczby łysinek oraz rozmiarów powstających syncytiów w hodowlach komórkowych (19). Zatem tetraspanina CD9 w zakażeniu wywoływanym przez CDV bierze udział w fuzji błon komórkowych oraz tworzeniu syncytiów, podobne jak w przypadku zakażenia FIV.

**Arteriowirusy: PRRSV.** Wirus zespołu rozrodczo-oddechowego świń (PRRSV, porcine reproductive and respiratory syndrome virus) jest wirusem RNA, należącym do rodzaju *Arterivirus*. Pierwotnymi komórkami docelowymi dla PRRSV są makrofagi pęcherzyków płucnych, które mogą być zakażone na drodze endocytozy receptorowej. Pierwotne hodowle makrofagów świń są rutynowo wykorzystywane do reizolacji wirusa w warunkach *in vitro*. Replikacja wirusa uzależniona jest od interakcji białek gospodarza z wirusowym RNA. Ostatnio wykazano, iż tetraspanina CD151 oddziałuje z 3'UTR (untranslated region, region nie ulegający translacji) RNA wirusa PRRS (33). Zredukowanie ekspresji CD151 poprzez zastosowanie transfekcji siRNA przeciwko temu białku powodowało hamowanie zakażenia. Podobny efekt uzyskano stosując przeciwciała anti-CD151. Z drugiej zaś strony, pierwotnie niewrażliwe na zakażenie wirusem komórki linii BHK-21 ulegały zakażeniu PRRSV po transfekcji genu kodującego CD151. Dane te świadczą, że CD151 może być kluczowym białkiem zwiększającym wrażliwość komórek na zakażenie wirusem PRRS.

### Podsumowanie

Mikrodomeny błon komórkowych bogate w tetraspaniny (TEM) funkcjonują jako wyspecjalizowane platformy oddziałujące z licznymi mikroorganizmami, m.in. z wirusami. Wirusy mogą wykorzystywać TEM do wnikania do komórek gospodarza, następnie ich zasiedlenia oraz unikania mechanizmów odpowiedzi immunologicznej. W przypadku leczenia zakażeń wywołanych przez HTLV-1 stosuje się interferony, inhibitory enzymów wirusowych lub związki uniemożliwiające przyłączenie wirusa do receptorów, jednakże terapia ta nie jest wystarczająca do całkowitej eliminacji wirusa (6). W leczeniu zakażeń powodowanych przez HIV stosuje się terapię wykorzystującą nukleozydowe i nukleotydydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy, nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy, inhibitory proteazy HIV oraz inhibitory fuzji (4). Jednakże liczne niepożądane działania towarzyszące terapii antyretrowirusowej są poważnym jej ograniczeniem. Może bowiem dojść do toksycznego uszkodzenia mi-

tochondriów, miopatii polekowej czy toksycznej poli-neuropatii obwodowej. Dodatkowym czynnikiem ograniczającym jest narastająca lekooporność HIV (12).

Tetraspaniny stanowią zatem docelowo ważną grupę białek, które mogą być ewentualnie użyte do przygotowania nowych generacji preparatów przeciwwirusowych (31). Tetraspaniny mogą bowiem wpływać na wiele etapów cyklu replikacyjnego wirusów, włączając w to ich adsorpcję do komórek gospodarza, składanie i uwalnianie potomnych cząstek wirusowych, fuzję komórkową czy też tworzenie syncytiów. Swoiste przeciwciała skierowane przeciwko konkretnym tetraspaninom mogą skutecznie blokować rozwój zakażenia powodowanego przez wirusy. Należy jednak podkreślić, iż zdecydowana większość obserwacji dotyczących roli tetraspanin w zakażeniach wirusowych pochodzi z badań laboratoryjnych, dlatego też niezbędne jest przeprowadzenie dalszych doświadczeń w celu precyzyjnego określenia funkcji tych białek także w warunkach *in vivo*.

### Piśmiennictwo

- Charrin S., Manié S., Thiele C., Billard M., Gerlier D., Boucheix C., Rubinstein E.: A physical and functional link between cholesterol and tetraspanins. *Eur. J. Immunol.* 2003, 33, 2479-2489.
- Chen H., Dziuba N., Friedrich B., von Lindern J., Murray J. L., Rojo D. R., Hodge T. W., O'Brien W. A., Ferguson M. R.: A critical role for CD63 in HIV replication and infection of macrophages and cell lines. *Virology* 2008, 379, 191-196.
- Cherukuri A., Carter R. H., Brooks S., Bornmann W., Finn R., Dowd C. S., Pierce S. K.: B cell signaling is regulated by induced palmitoylation of CD81. *J. Biol. Chem.* 2004, 279, 31973-31982.
- Clercq E. De: Antiviral drugs in current clinical use. *J. Clin. Virol.* 2004, 30, 115-133.
- Crotta S., Stilla A., Wack A., D'Andrea A., Nuti S., D'Oro U., Mosca M., Filliponi F., Brunetto R. M., Bonino F., Abrignani S., Valiante N. M.: Inhibition of natural killer cells through engagement of CD81 by the major hepatitis C virus envelope protein. *J. Exp. Med.* 2002, 195, 35-41.
- Deneka M., Pelchen-Matthews A., Byland R., Ruiz-Mateos E., Marsh M.: In macrophages, HIV-1 assembles into an intracellular plasma membrane domain containing the tetraspanins CD81, CD9, and CD53. *J. Cell. Biol.* 2007, 177, 329-341.
- Deng J., Dekruyff R. H., Freeman G. J., Umetsu D. T., Levy S.: Critical role of CD81 in cognate T-B cell interactions leading to T<sub>H</sub>2 responses. *Int. Immunol.* 2002, 14, 513-523.
- Flint M., Maidens C., Loomis-Price L. D., Shotton C., Dubuisson J., Monk P., Higginbottom A., Levy S., McKeating J. A.: Characterization of hepatitis C virus E2 glycoprotein interaction with a putative cellular receptor, CD81. *J. Virol.* 1999, 73, 6235-6244.
- Fukudome K., Furuse M., Imai T., Nishimura M., Takagi S., Hinuma Y., Yoshie O.: Identification of membrane antigen C33 recognized by monoclonal antibodies inhibitory to human T-cell leukemia virus type 1 (HTLV-1)-induced syncytium formation: altered glycosylation of C33 antigen in HTLV-1-positive T cells. *J. Virol.* 1992, 66, 1394-1401.
- Funakoshi T., Tachibana I., Hoshida Y., Kimura H., Takeda Y., Kijima T., Nishino K., Goto H., Yoneda T., Kumagai T., Osaki T., Hayashi S., Azosa K., Kawase I.: Expression of tetraspanins in human lung cancer cells: frequent downregulation of CD9 and its contribution to cell motility in small cell lung cancer. *Oncogene* 2003, 22, 674-687.
- Harris H. J., Davis C., Mullins J. G. L., Hu K., Goodall M., Farquhar M. J., Mee C. J., McCaffrey K., Young S., Drummer H., Balfe P., McKeating J. A.: Claudin association with CD81 defines hepatitis C virus entry. *J. Biol. Chem.* 2010, 285, 21092-21102.
- Hart A. M., Wilson A. D. H., Montovani C., Smith C., Johnson M., Terenghi G., Youle M.: Acetyl-L-carnitine: a pathogenesis based treatment for HIV-associated antiretroviral toxic neuropathy. *AIDS* 2004, 18, 1549-1560.
- Hasegawa H., Nomura T., Kishimoto K., Yanagisawa K., Fujita S.: SFA-1/PETA-3 (CD151), a member of the transmembrane 4 superfamily, associates preferentially with  $\alpha_5\beta_1$  integrin and regulates adhesion of human T cell leukemia virus type 1-infected T cells to fibronectin. *J. Immunol.* 1998, 161, 3087-3095.
- Jolly C., Sattentau Q. J.: Human immunodeficiency virus type 1 assembly, budding, and cell-cell spread in T cells take place in tetraspanin-enriched plasma membrane domains. *J. Virol.* 2007, 81, 7873-7884.
- Kropshofer H., Spindeldreher S., Röhn T. A., Platania N., Grygar C., Daniel N., Wöpl A., Langen H., Horejsi V., Vogt A. B.: Tetraspan microdomains distinct from lipid rafts enrich select peptide-MHC class II complexes. *Nat. Immunol.* 2001, 3, 61-68.
- Levy S., Shoham T.: Protein-protein interactions in the tetraspanin web. *Physiology* 2005, 20, 218-224.
- Levy S., Shoham T.: The tetraspanin web modulates immune-signalling complexes. *Nat. Rev. Immunol.* 2005, 5, 136-148.
- Lindern J. J. von, Rojo D., Grovit-Ferbas K., Yeramian C., Deng C., Herbein G., Ferguson M. R., Pappas T. C., Decker J. M., Singh A., Collman R. G., O'Brien W. A.: Potential role for CD63 in CCR5-mediated human immunodeficiency virus type 1 infection of macrophages. *J. Virol.* 2003, 77, 3624-3633.
- Löffler S., Lottspeich F., Lanza F., Azorsa D. O., ter Meulen V., Schneider-Schaulies J.: CD9, a tetraspan transmembrane protein, renders cells susceptible to canine distemper virus. *J. Virol.* 1997, 71, 42-49.
- Maecker H. T., Do M. S., Levy S.: CD81 on B cells promotes interleukin 4 secretion and antibody production during T helper type 2 immune responses. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1998, 95, 2458-2462.
- Martin F., Roth D. M., Jans D. A., Pouton C. W., Partridge L. J., Monk P. N., Moseley G. W.: Tetraspanins in viral infections: a fundamental role in viral biology? *J. Virol.* 2005, 79, 10839-10851.
- Masciopinto F., Giovani C., Campagnoli S., Galli-Stampino L., Colombatto P., Brunetto M., Yen T. S. B., Houghton M., Pileri P., Abrignani S.: Association of hepatitis C virus envelope proteins with exosomes. *Eur. J. Immunol.* 2004, 34, 2834-2842.
- Meerloo T., Parmentier H. K., Osterhaus A. D., Goudsmit J., Schuurman H. J.: Modulation of cell surface molecules during HIV-1 infection of H9 cells. An immunoelectron microscopic study. *AIDS* 1992, 6, 1105-1116.
- Mittelbrunn M., Yáñez-Mó M., Sancho D., Ursa Á., Sánchez-Madrid F.: Cutting edge: dynamic redistribution of tetraspanin CD81 at the central zone of the immune synapse in both T lymphocytes and APC. *J. Immunol.* 2002, 169, 6691-6695.
- Nakajima H., Cocquerel L., Kiyokawa N., Fujimoto J., Levy S.: Kinetics of HCV envelope proteins' interaction with CD81 large extracellular loop. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2005, 328, 1091-1100.
- Naour F. Le, André M., Greco C., Billard M., Sordat B., Emile J.-F., Lanza F., Boucheix C., Rubinstein E.: Profiling of the tetraspanin web of human colon cancer cells. *Mol. Cell. Proteomics* 2006, 5, 845-857.
- Nattermann J., Nischalke H. D., Kupfer B., Rockstroh J., Hess L., Sauerbruch T., Spengler U.: Regulation of CC chemokine receptor 5 in hepatitis G virus infection. *AIDS* 2003, 17, 1457-1462.
- Nitkiewicz J.: Przewlekłe zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu C – mechanizmy „ucieczki immunologicznej” wirusa. *Przegl. Epidemiol.* 2004, 58, 423-433.
- Nydegger S., Khurana S., Kremontsov D. N., Foti M., Thali M.: Mapping of tetraspanin-enriched microdomains that can function as gateways for HIV-1. *J. Cell. Biol.* 2006, 173, 795-807.
- Parseval A. de, Lerner D. L., Borrow P., Willett B. J., Elder J. H.: Blocking of feline immunodeficiency virus infection by a monoclonal antibody to CD9 is via inhibition of virus release rather than interference with receptor binding. *J. Virol.* 1997, 71, 5742-5749.
- Rocha-Perugini V., Montpellier C., Delgrange D., Wychowski C., Helle F., Pillez A., Drobecq H., Le Naour F., Charrin S., Levy S., Rubinstein E., Dubuisson J., Cocquerel L.: The CD81 partner EWI-2wint inhibits hepatitis C virus entry. *PLoS ONE* 2008, 3, e1866.
- Sasaki M., Yamauchi K., Nakanishi T., Kamogawa Y., Hayashi N.: In vitro binding of hepatitis C virus to CD81-positive and -negative human cell lines. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2003, 18, 74-79.
- Shanmukhappa K., Kim J.-K., Kapil S.: Role of CD151, A tetraspanin, in porcine reproductive and respiratory syndrome virus infection. *Virology* 2007, 4, 62.
- Singethan K., Topfstedt E., Schubert S., Duprex W. P., Rima B. K., Schneider-Schaulies J.: CD9-dependent regulation of Canine distemper virus-induced cell-cell fusion segregates with the extracellular domain of the haemagglutinin. *J. Gen. Virol.* 2006, 87, 1635-1642.
- Spriell A. B. van, Figdor C. G.: The role of tetraspanins in the pathogenesis of infectious diseases. *Microbes Infect.* 2010, 12, 106-112.
- VanCompernelle S. E., Levy S., Todd S. C.: Anti-CD81 activates LFA-1 on T cells and promotes T cell-B cell collaboration. *Eur. J. Immunol.* 2001, 31, 823-831.
- Willett B. J., Hosie M. J., Jarrett O., Neil J. C.: Identification of a putative cellular receptor for feline immunodeficiency virus as the feline homologue of CD9. *Immunology* 1994, 81, 228-233.
- Zemni R., Bienvenu T., Vinet M. C., Seftani A., Carrié A., Billuart P., McDonnell N., Couvert P., Francis F., Chafey P., Fauchereau F., Friocourt G., des Portes V., Cardona A., Frints S., Meindl A., Brandau O., Ronce N., Moraine C., van Bokhoven H., Ropers H. H., Sudbrak R., Kahn A., Fryns J. P., Beldjord C., Chelly J.: A new gene involved in X-linked mental retardation identified by analysis of an X;2 balanced translocation. *Nat. Genet.* 2000, 24, 167-170.