Chulalongkorn Medical Journal

Volume 37
Issue 7 *July 1993*

Article 7

7-1-1993

Strategies of Herpes simplex virus (HSV) immune evasion: Explanation for latency

P. Bhattarakosol

S. Sirilertpanrana

Follow this and additional works at: https://digital.car.chula.ac.th/clmjournal

Part of the Medicine and Health Sciences Commons

Recommended Citation

Bhattarakosol, P. and Sirilertpanrana, S. (1993) "Strategies of Herpes simplex virus (HSV) immune evasion: Explanation for latency," *Chulalongkorn Medical Journal*: Vol. 37: Iss. 7, Article 7.
Available at: https://digital.car.chula.ac.th/clmjournal/vol37/iss7/7

This Review Article is brought to you for free and open access by the Chulalongkorn Journal Online (CUJO) at Chula Digital Collections. It has been accepted for inclusion in Chulalongkorn Medical Journal by an authorized editor of Chula Digital Collections. For more information, please contact ChulaDC@car.chula.ac.th.

บทฟื้นฟูวิชาการ

กลยุทธของไวรัสเริมในการหลบหลีกระบบภูมิคุ้มกัน : คำอธิบายสภาวะ ลาเท็นซี

ภาวพันธ์ ภัทรโกศล*

สุมาณี ศิริเลิศพรรณา*

Bhattarakosol P, Sirilertpanrana S. Strategies for Herpes simplex virus (HSV) immune evasion : Explanation for latency. Chula Med J 1993 Jul ; 37(7) : 477-482

Viral persistance depends on the successful avoidance of that host's immunological surveillance system. One of the most well-known viruses is herpes simplex virus (HSV) which has a selective advantage over others for maintaining the infection in neuronal ganglia after a primary exposure. The persisted HSV may be reactivated under certain circumstances to infection again i.e., recurrence. To accomplish persistance, it appears that HSV employs multiple strategies that permit it to evade the immune response, for example, latency, interaction of viral proteins with components of the host's immune system, modulation of the immune recognition structures and virus-induced immunosuppression. The understanding of these processes may in some instances allow us to develop the rational preventive or therapeutic measurement, for successive control of the disease.

Key words : *HSV immune evasion, HSV latency.*

Reprint request : Bhattarakosol P, Department of Microbiology, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok 10330, Thailand.

Receiver for publication. May 12, 1993.

*ภาควิชาจุลชีววิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Herpes simplex virus (HSV) หรือ ไวรัสเริม จัดอยู่ใน Family herpesviridae subfamily alphavirinae มีรูปร่างกลม ขนาด 150-250 นาโนเมตร ประกอบด้วยสารพันธุกรรมชนิด Deoxynucleic acid (DNA) สายคู่ ยาวเป็นเส้นตรง ห่อหุ้มด้วยโปรตีนเรียกว่า capsid และ envelope ซึ่งมาจากผนังส่วนในของ nuclear membrane มีโปรตีนของไวรัสซึ่งประกอบด้วยคาร์โบไฮเดรทสอดแทรกอยู่เรียกว่า glycoprotein (G) ทำหน้าที่สำคัญในการเจริญและเพิ่มจำนวนของไวรัส[1-3]

HSV แบ่งเป็น 2 type คือ HSV-1 และ HSV-2 ตามคุณสมบัติของแอนติเจนที่แตกต่างกัน[4-6] เป็นสาเหตุของโรคเริมที่บริเวณต่างๆ ของร่างกาย HSV-1 มักเป็นสาเหตุทำให้เกิดโรคที่บริเวณเหนือเอว เช่น ริมฝีปาก (herpes labialis) ตา (herpes keratitis) ระบบประสาท (herpes encephalitis, herpes meningitis) และผิวหนังทั่วไป เช่น นิ้ว (herpes whitlow) ส่วน HSV-2 เป็นสาเหตุทำให้เกิดโรคที่บริเวณอวัยวะสืบพันธุ์ (herpes genitalis)[7,8] จึงจัดเป็นโรคติดต่อทางเพศสัมพันธุ์ (sexually transmitted disease) โรคหนึ่ง

โรคเริมติดต่อทางการสัมผัสโดยตรง ผู้ติดเชื้ออาจมีลักษณะอาการของโรคต่างๆ กัน ตั้งแต่ไม่มีอาการปรากฏ มีอาการเล็กน้อย จนถึงรุนแรงมาก[9] ทั้งนี้ขึ้นกับตำแหน่งการติดเชื้อ อายุ สภาวะภูมิคุ้มกัน และชนิดของไวรัส ในคนปกติจะมีการติดเชื้อแบบเฉพาะที่ (localized infection) แต่ถ้าในเด็กหรือผู้มีภูมิคุ้มกันบกพร่อง โรคจะกระจายทั่วตัว (systemic infection)[10] จากการศึกษาทางระบาดวิทยามีรายงานว่า การติดเชื้อ HSV สัมพันธ์กับอายุ เพศ และเศรษฐานะ โดยประมาณร้อยละ 90-100 ของผู้มีเศรษฐานะต่ำจะมีการติดเชื้อ HSV-1 ตั้งแต่อายุก่อน 10 ปี แต่ในกลุ่มเศรษฐานะสูง การติดเชื้อพบในช่วงอายุที่สูงขึ้น ส่วน HSV-2 จะพบได้ในวัยเจริญพันธุ์ [11]

ผู้ป่วยที่เคยมีการติดเชื้อเริมและแสดงอาการ ส่วนมากจะมีการเป็นโรคซ้ำอีกได้ (recurrent infection) โดยบางรายเกิดโรคบ่อยมาก บางรายใช้ระยะเวลานานจึงเกิดโรคได้อีก ทำให้มีข้อสงสัยว่า ทำไมโรคเริมเป็นแล้วเป็นอีก ระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายซึ่งปกติทำหน้าที่ต่อต้านและกำจัดสิ่งแปลกปลอม ทำไมจึงกำจัดไวรัส HSV ไม่ได้ ไวรัสมีขบวนการหรือยุทธวิธีใดในการหลบหลีกระบบภูมิคุ้มกัน บทความต่อไปนี้เป็นการรวบรวมกลยุทธความเป็นไปได้ของไวรัส HSV (สรุปดังตาราง) ซึ่งอาจเป็นคำตอบและเหตุผลของคำถามเหล่านี้ ได้แก่

1. คุณสมบัติ Latency ของไวรัส HSV

2. คุณสมบัติโปรตีนของไวรัส HSV โดยทำปฏิกิริยากับส่วนประกอบในระบบภูมิคุ้มกัน

3. ผลของไวรัส HSV กับขบวนการ recognition และ

4. การชักนำให้เกิดภาวะกดภูมิคุ้มกันโดยไวรัสHSV เป็นต้น

คุณสมบัติ Latency

latency หรือ Latent infection เป็นลักษณะการติดเชื้อที่มีการคงอยู่ของไวรัสโดยหลบซ่อนอยู่ในส่วนหนึ่งส่วนใดของร่างกาย ไม่สามารถตรวจพบเชื้อได้ จะตรวจพบได้เฉพาะในระยะที่มีอาการโรคปรากฏเท่านั้น ที่เรียกว่า recurrent infection

HSV มีการติดเชื้อแบบ latency ไวรัสเข้าสู่ร่างกายทางผิวหนังเพิ่มจำนวนและไปหลบซ่อนที่ปมประสาท (neuronal ganglion) บริเวณใกล้ตำแหน่งที่เกิดโรค เช่นถ้าเป็นที่ปาก มักจะไปที่ trigerminal ganglion ที่บริเวณอวัยวะสืบพันธุ์ จะหลบที่ sacral ganglion เป็นต้น ทำให้ระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายกำจัดไวรัสไม่ได้ เนื่องจากเซลล์ประสาทไม่มีโมเลกุลของ major histocompatibility antigens (MHC) ทั้ง class 1 (MHC-1) และ class 2 (MHC-2)[12] ดังนั้น cytotoxic T cells (CTLs) จึงไม่สามารถจดจำ รับรู้และกำจัดสิ่งแปลกปลอมได้ ขบวนการดังกล่าวเรียกว่าขบวนการ recognition นอกจากนี้ในระหว่างที่ HSV อยู่ในปมประสาท พบว่าไวรัสไม่มีการเพิ่มจำนวน แต่มียีนเพียง region เดียวที่มีการถอดระหัส (transcribe) คือ Latency associated transcripts (LATs) [13,14]

HSV เมื่อผ่านเข้าไปในเซลล์ ไวรัสจะมีขบวนการเพิ่มจำนวนเกิดขึ้นเป็นขั้นตอนตามลำดับ เรียกว่า cascade regulation มียีน 3 ชุด ผลัดกันทำงานในระยะเวลาต่างๆ กัน ได้แก่ ชุดที่ 1 Immediated early ($\propto$) genes เป็นชุดที่มีความสำคัญที่สุดเพราะโปรตีนที่สร้างจากยีนชุดที่ 1 จะไปกระตุ้นการทำงานของยีนชุดที่ 2 Early (β) genes และผลการทำงานของชุดที่ 2 จะไปควบคุมชุดที่ 3 Late (γ) genes ดังนั้นถ้าชุดที่ 1 ไม่สามารถทำงานหรือถูกยับยั้ง ไวรัสจะไม่สามารถเพิ่มจำนวนได้ [15]

Table. Strategies of Herpes simplex virus (HSV) immune evasion.

Strategy	Possible mechanism	Potential result
Latency	Restricted in cells that do not express MHC eg. neurons cell	Prevention of T-cell recognition
	Restricted or altered gene expression	Absence of immunogenic proteins
Interaction of HSV proteins with components of immune system	Virus encoded Fc receptor	Inhibition of classical complement pathway
	Virus encoded C3b receptor	Inhibition of alternative pathway
Modulation of immune recognition structure	Down regulation of MHC-1	Prevention of CTLs recognition
Virus-induced immunosuppression	Viral products	Induction of immunosuppression by direct inhibition of lytic activity of killer cells eg. macrophage

LATs เป็นกลุ่ม ribonucleic acid (RNA) ที่ถูก transcribed มาจากยีนชุดที่ 1 ส่วนที่สร้างโปรตีน ICP-O แต่สร้างจากสายตรงข้าม (antisense) กับสายปกติ (sense)[14] พบสะสมอยู่ภายในนิวเคลียสของเซลล์ประสาท[16] การค้นพบ antisense ทำให้มีการตั้งสมมุติฐาน antisense-sense interaction อธิบายว่า antisense จับกับ sense RNA ทำให้ยับยั้งการแสดงออกของโปรตีนในชุดที่ 1 มีผลทำให้ไวรัสไม่มีการเจริญเพิ่มจำนวนแต่ไวรัสยังคงอยู่ภายในเซลล์ต่อไป[14,16] ต่อมามีความพยายามศึกษาคุณสมบัติและหน้าที่ของ LATs พบว่า LATs มีหลายขนาดต่างกัน เนื่องจากขบวนการเติมเบส เรียกว่า polyadenylation[17] แบ่งได้เป็น 2 กลุ่มใหญ่ๆ ตามปริมาณที่พบ คือ major LATs และ minor LATs ปัจจุบันพบว่า major LATs สามารถแปลระหัส (translation) ได้โปรตีนชนิดหนึ่ง[18] แต่ minor LATs ยังไม่พบ นอกจากนี้ยังแสดงให้ทราบว่า LATs ไม่มีส่วนสำคัญในการทำให้ไวรัสคงอยู่ แต่สำคัญในการกระตุ้นให้มีการกลับมาของโรคได้เร็วและถี่ขึ้น[19] ซึ่งจะต้องรอผลสรุปที่แน่ชัดต่อไป

ปฏิกิริยาระหว่างโปรตีนของไวรัส HSV กับส่วนประกอบในระบบภูมิคุ้มกัน (Interaction of HSV proteins with components of immune system)

ประมาณเกือบ 20 ปีมาแล้วมีรายงานว่า เซลล์ที่มีไวรัส HSV เจริญอยู่แสดงคุณสมบัติ Fc receptor จับโมเลกุล immunoglobulin ชนิด G (IgG) แบบไม่จำเพาะ[20,21] และการจับของ IgG กับ Fc receptor ของไวรัสมีผลต่อการแสดงออกของไวรัส และอาจเป็นสาเหตุช่วยให้มีภาวะ Latency[22] จากการศึกษาระดับโมเลกุลพบว่า โปรตีนของไวรัสที่ทำหน้าที่นี้คือ gE และ gI [23] โดย gE โมเลกุลเดียวก็สามารถทำหน้าที่ได้ แต่ความสามารถในการจับยึด IgG จะต่ำ

(low affinity) ถ้ามีโมเลกุล gl มาร่วมด้วยจะทำให้มีการจับแน่นมากขึ้น (high affinity) Adler R และคณะ[24] ได้เสนอข้อคิดว่า การที่ Fc receptor ของไวรัสจับ Ig ไว้ ทำให้ป้องกันการถูกทำลายจากเซลล์ในระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย นอกจากนี้อาจทำให้เกิด antibody bipolar bridging คือ ส่วน Fab จับกับแอนติเจนของไวรัส และส่วน Fc ก็ถูกยึดไว้ เพื่อป้องกันขบวนการ neutralization, antibody-complement mediated lysis รวมทั้ง antibody dependent cell mediated cytotoxicity (ADCC)[25,26]

มีรายงานว่า gC ของ HSV-1 ทำหน้าที่เป็น C3b receptor[27] จับโมเลกุล C3b ที่เกิดขึ้นในระบบภูมิคุ้มกัน มีผลไปยับยั้งขบวนการ amplification convertase ของ alternative complement pathway นอกจากนี้มีผลลดการกระตุ้น (activation) complement ตัวอื่นๆ ในระบบ ซึ่งเป็นขบวนการสำคัญในการทำลายเซลล์ติดเชื้อและตัวไวรัส โดยวิธี membrane lysis การทำลายผ่านระบบ complement โดยไม่ใช้ antibody เรียกว่า complement-mediated lysis หรือ antibody-independent complement-mediated lysis[28] จากยุทธวิธีนี้จึงทำให้ไวรัส HSV มีโอกาสเข้าเซลล์และคงอยู่รอดได้นาน

ผลของไวรัส HSV ต่อระดับโมเลกุลในขบวนการ recognition (Modulation of immune recognition structure)

ขบวนการ recognition ของระบบภูมิคุ้มกัน เป็นขบวนการจดจำและตอบสนองต่อสิ่งแปลกปลอมของ CTLs โดยอาศัยโมเลกุลแอนติเจนของไวรัส และ โมเลกุล MHC-1 ของเซลล์ ถ้าระดับโมเลกุลของ MHC-1 เปลี่ยนแปลง ย่อมมีผลต่อการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย

เซลล์ติดเชื้อไวรัส HSV จะมีปริมาณโมเลกุล MHC-1 ต่ำ[29] แม้กลไกยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด แต่อาจอธิบายความเป็นไปได้ ว่า เนื่องจาก HSV มีผลยับยั้งหรือกดการสร้างโปรตีนของเซลล์ ดังนั้น การสร้างโมเลกุล MHC-1 จึงอาจหยุดชะงักหรือลดลง คุณสมบัติการยับยั้งการสร้างโปรตีนภายในเซลล์นี้ มีรายงานว่า HSV-2 มีความสามารถดีกว่า HSV-1 ซึ่งสอดคล้องกับรายงานของ Jenning SR และคณะ[29] ที่แสดงให้เห็นว่า เซลล์ติดเชื้อ HSV-2 มีโมเลกุล MHC-1 ต่ำกว่าเซลล์ติดเชื้อ HSV-1 ซึ่งอาจนำมาอธิบายได้ว่าทำไมไวรัส HSV-2 จึงมีความรุนแรงทางพยาธิสภาพ (pathogenesis) มากกว่า HSV-1

การที่มีโมเลกุล MHC-1 น้อยลง มีผลทำให้ CTLs ซึ่งมีหน้าที่ recognized specific antigens ร่วมกับ MHC-1 บนผิวเซลล์ไม่สามารถทำงานได้ ดังนั้นเซลล์ติดเชื้อ HSV สามารถลด lytic activity ของ CTLs ลง[29] อย่างไรก็ตาม ความสำคัญของ MHC-1 restricted CTLs ต่อการตอบสนองต่อเซลล์ติดเชื้อ HSV ในคนยังไม่กระจ่างชัด และต้องศึกษาหาข้อมูลต่อไป

ไวรัสชักนำให้เกิดสภาวะกดภูมิคุ้มกัน (Virus-induced immunosuppression)

มีความเป็นไปได้ที่การกดการทำลายของระบบภูมิคุ้มกัน สามารถชักนำให้เกิดขึ้นได้ ตัวอย่างเช่น Human immunodeficiency virus (HIV) ซึ่งสามารถทำให้เกิดภาวะกดภูมิคุ้มกันหรือมีภูมิคุ้มกันบกพร่อง เพราะไวรัสเจริญและอาศัยในเซลล์ที่เป็นแหล่งสร้างภูมิคุ้มกัน

ในกรณี HSV จากการศึกษา *in vitro* พบว่า HSV สามารถยับยั้งหน้าที่ต่างๆ ของ macrophage ได้แก่ chemotaxis, phagocytosis, ADCC activity, cytokine production เป็นต้น ในราวปี ค.ศ. 1987 Koff WC และคณะ[30] ทำการศึกษาหน้าที่ของ macrophage ร่วมกับการใช้ interferon- (IFN-) IFn- สามารถกระตุ้น macrophage ให้กลายเป็น activated macrophage มีความสามารถในการทำลายเซลล์มะเร็งได้สูง (cytotoxic state) โดยไม่มีอันตรายต่อเซลล์ปกติ เมื่อใส่ไวรัส HSV ก่อนการใส่ IFN- ปรากฏว่า macrophage ทำลายเซลล์มะเร็งได้ลดลง การที่ไวรัสยับยั้งการทำงานของ IFN- ในการ activated macrophage Koff WC และคณะ ตรวจสอบพบว่า ไวรัสกระตุ้นให้มีการสร้างสารขึ้นมาตัวหนึ่ง จากการทดสอบคุณสมบัติบ่งชี้ว่า มีหน้าที่เหมือน IFN-∝ เพราะเมื่อทดลองใส่ IFN-∝ แทน HSV ปรากฏให้ผลเช่นเดียวกัน

บทวิจารณ์

กลยุทธที่บรรยายมาทั้งหมด 4 ข้อ จะเห็นว่าเป็นคุณสมบัติเฉพาะของไวรัสHSV และมีผลส่งเสริมให้ไวรัสHSV คงอยู่ในร่างกายได้นานและตลอดไป อย่างไรก็ตามผลการทดลองส่วนใหญ่มาจากการทดลองในหลอดทดลอง ในสภาวะจริงของร่างกาย อาจมีขบวนการและขั้นตอนที่สลับซับซ้อนกว่านี้อีกมาก ดังนั้น ข้อมูลและรายละเอียดจึงยังคงต้องศึกษาและค้นคว้าต่อไป

อ้างอิง

1. Whitley RJ. Herpes simplex viruses. In : Fields BN, Knipe DM, eds. Virology. 2nd ed. New York : Ravan press, 1990: 1843-88
2. Spear PG. Membrane proteins specified by herpes simplex viruses. I. Identification of four glycoprotein presursors and their products in type 1-infected cells. J Virol 1976 Mar; 17(3) : 991-1008
3. Highlander SL. Sutherland SL, Gage PJ, Johnson DC. Levine M, Glorioso JC. Neutralizing monoclonal antibodies specific for herpes simplex glycoprotein D inhibit viral penetration. J Virol 1987 Nov; 61(11) : 3356-64
4. Pauls PP, Dowdle WR. A serological study of Herpervirus hominis strains by microneutralization test. J Immunol 1967 May; 98(5) : 941-7
5. Plummer G. Serological comparison of the herpesviruses. Br J Exp Pathol 1964 Apr; 45(2) : 135-41
6. Skinner RB, Thouless Me, Trueman S, Edwards J, Gibbs AJ. Serological relateness of herpes simplex viruses : type-specific of antibody response. Immunology 1976 Sep; 31(3) : 481-94
7. Nahmias AJ, Roizman B. Infection with herpes simplex virus 1 and 2. N Engl J Med 1973 Sep 27; 289(13)
8. Kaufman RH. Clinical features of herpes genitalis. J Report Med 1986 May; 31(5 Suppl) : 378-83
9. Corey L, Spear PG. Infections with herpes simplex viruses. N Engl J Med 1986 Mar 13; 314(11) : 686-91
10. Mattison HR, Eisenberg RJ, Reichman RC. Herpes simplex virus. In : Belsh RB ed. Textbook of Human Virology. St louis : Mosby Year Book, 1991. 822-41
11. Nahmias AF, Lee FK, Beckman-Nahmias S. Seroepidemiological and sociological patterns of herpes simplex infection in the world. Scand J Infect Dis Suppl 1990; 69: 19-36
12. Zinkernagel RM, Doherty PC. Immunological surveillance against altered self components by sensitizes T lymphocytes in lymphocytic choriome-ningitis. Nature 1974 Oct 11; 251(5475): 547-8
13. Stevens JG, Wagner EK, Devi-Rao GB, Cook ML, Feldman L. RNA complementary to a herpesvirus alpha gene mRNA is prominent in latency infected neurons. Science 1987 Feb 27; 235(4792): 1056-9
14. Croen KD, Ostrove JM, Dragoric LF, Smialek JE, Straus SE. Latent herpes simplex virus in human trigerminal ganglia : detection of an immediate early gene "anti-sense" transcript by in situ hybridization. N Engl J Med 1987 Dec 3; 317(23): 1427-32
15. Roizman B, Sears AE. Herpes simplex viruses and their replication. In : Fields BN, Knipe DM, eds. Virology 2nd ed. New York : Ravan press, 1990: 1795-841
16. Croen KD, Ostuove JM, Dragovic L, Straus SE. Char acterization of herpes simplex virus type 2 latency-associated transcription in human sacral ganglia and in cell culture. J Infect Dis 1991 Jan: 163(1) : 23-8
17. Devi-Rao GB, Goodart SA, Hecht LM, Rochford R, Rice MK, Wagner EK. Relationship between polyadenylated and nonpolyadenylated herpes simplex virus type 1 latency-associated trascripts. J Virol 1991 May ; 65(5) : 2179-90
18. Doering C, Pizer L, Wilcox C. An antigen encoded by the latency-associated transcript in neuronal cell cultures latently infected with herpes simplex type 1. J Virol 1991 May; 65(5) : 2724-7
19. Fraser NW, Spivack JG, Wroblewska Z, et al. A review of the molecular mechanisms of HSV-1 latency. Curr Eye Res (Suppl) 1991; 10 : 1-13
20. Westmoreland D, Watkins JF. The lgG receptor induced by herpes simplex virus : studeis using radioiodinated lgG. J Gen Virol 1974 Jul; 24: 167-78
21. Nakamura Y, Costa J, Tralka TS, Yee CJ, Rabson AS. Properties of the cell surface Fc receptor induced by herpes simplex virus. J Immunol 1987 Sep; 121(3) : 1128-31
22. Lehner T, Wilton JMA, Shillitoe EJ. Immunological basis for latency, recurrences and putative oncogenicity of herpes simplex virus. Lancet 1976 Jul 3; 2(7975) : 60-2
23. Johnson DC, Frame MC, Ligas MW, Cross AM, Stow ND. Herpes simplex virus immunoglobulin G Fc receptor activity depends on a complex of two viral glycoproteins, gE and gl. J Virol 1988 Apr; 62(4) : 1347-54
24. Adler R, Glorioso JC, Crossman J, Levine M. Possible role of Fc receptors on cells infected and transformed by herpesviruses : escape from immune cytosis. Infect Immun 1978 Aug; 21(2) : 442-7
25. Frank I, Friedman HM. A novel function of the herpes simplex virus type 1 Fc receptor : participation in bipolar binding of antiviral immunoglobulin G. J Virol 1989 Nov; 63(11) : 4479-88
26. Dubin G, Socolof E, Frank I, Friedman HM. The herpes simplex virus type 1 Fc receptor protects infected cells from antibody dependent cellular cytotoxicity. J Virol 1991 Dec; 65(12) : 7045-56

27. Friedman HM, Cohen GH, Eisenburg RJ, Seidel CA, Cines DB. Glycoprotein C of herpes simplex virus type 1 acts as a receptor for the C3b complement component on infected cells. Nature 1984 Jun 14; 309(5969) : 633-5

28. Hidaka H, Sakai Y, Toh Y, Mori R. Glycoprotein C of herpes simplex virus type 1 is essential for the virus to evade antibody-independent complement-mediated virus inactivation and lysis of virus-infected cells. J Gen virol 1991; 72 : 915-21

29. Jennings SR, Rice Pl, Kloszewske ED, Anderson RW, Thompson DL, Tevethai SS. Effect of herpes simplex virus type 1 and 2 on surface expression of class 1 major histocompatibility complex an tigens on infected cells. J Virol 1985 Dec; 56(12): 757-66

30. Koff WC, Dunegan MA, Chakoabartz MK, Hampar B, Showalter SD. Herpes simplex virus-induced suppression of macrophage-mediated tumoricidal activity in mouse macrophages. Cancer Res 1987 Mar 15; 47(6) : 1534-7