

Bioquimia

Volumen **31**
Volume

Número **1**
Number




Enero-Marzo **2006**
January-March

Artículo:




El sistema de antígenos leucocitarios humanos de clase II y la infección causada por el virus de la hepatitis C

Derechos reservados, Copyright © 2006:
Asociación Mexicana de Bioquímica Clínica, AC

Otras secciones de este sitio:

-  [Índice de este número](#)
-  [Más revistas](#)
-  [Búsqueda](#)

Others sections in this web site:

-  [Contents of this number](#)
-  [More journals](#)
-  [Search](#)

El sistema de antígenos leucocitarios humanos de clase II y la infección causada por el virus de la hepatitis C

Zuzet Martínez-Córdova,* Amparo Brito-García,* María Julia Piedra-Mazorra,*
Yolanda Trujillo-Álvarez,* Lizette Bonet-Roselló,* Natacha Peña-Fresneda,*
Rolando Viguera-López*

RESUMEN

El virus de la hepatitis C (VHC) persiste en la mayoría de los pacientes infectados y es responsable de un amplio espectro de lesiones hepáticas crónicas que comprenden desde una leve inflamación del hígado hasta la cirrosis o el hepatocarcinoma. La enfermedad hepática evoluciona de forma diferente en cada paciente infectado, esto podría ser consecuencia de las diferencias inmunogenéticas que se observan en el hospedero. La resistencia o susceptibilidad a la infección crónica causada por el virus de la hepatitis C está determinada genéticamente y puede estar asociado al sistema mayor de histocompatibilidad (MHC). El objetivo de esta revisión es realizar una diferenciación en cuanto al efecto de algunos alelos HLA de clase II, en la respuesta del hospedero a la infección con el VHC. Se destaca el efecto beneficioso de los alelos DRB1*11, DQB1*0301 y DRB1*0101 en cuanto a: evolución de la enfermedad hepática, depuración de la infección, carga viral y respuesta al tratamiento, mientras que en el caso de los alelos DQB1*02, DRB1*0701 se reportaron efectos dañinos. Esta diferenciación en cuanto al efecto de los diferentes alelos HLA clase II evidencia la presencia de una respuesta inmune-específica del hospedero donde el Sistema HLA clase II juega un papel esencial en la presentación de los antígenos virales a las células T cooperadoras. El estudio detallado del efecto beneficioso o dañino de los antígenos de clase II en el paciente infectado con el VHC será vital en el desarrollo de vacunas y terapias antivirales más efectivas.

Palabras clave: HLA, virus de la hepatitis C, VHC, clase II, MHC.

ABSTRACT

*Hepatitis C virus (HCV) persists in the majority of infected individuals and is responsible for a wide spectrum of chronic liver lesions ranging from minimal inflammation to cirrhosis or hepatocellular carcinoma. Differences in the immunogenetic backgrounds of infected patients might in part account for the observed variation in the individual courses of the disease. A genetically determined resistance or susceptibility to chronic hepatitis C virus infection make an important contribution to the course of liver disease and may be linked to the Human Major Histocompatibility Complex (MHC). Several studies have aimed to identify human leukocyte antigens (HLA) class II alleles associated with different outcomes of HCV infection. The aim of this review is to make a differentiation between the effects of some MHC class II alleles in the host response to HCV infection. We found in the consulted literature alleles like DRB1*11, DQB1*0301 and DRB1*0101 with a protective role in the outcome, clearance of the HCV infection and response to treatment and DQB1*02, DRB1*0701 alleles with harmful effects in HCV infected patients. The study of the role MHC class II alleles in the outcome and clearance of HCV infection is important in understanding the immune-virus specific response in the host and it will improve the development of effective vaccines and antiviral therapies.*

Key words: HLA, hepatitis C virus, HCV, human leukocyte antigens class II, MHC.

* Departamento de Inmunología, Instituto de Nefrología, Ciudad de La Habana, Cuba.

Correspondencia:

Zuzet Martínez Córdova:
Carmen 618 entre Mayía Rodríguez y Goss. Apart 1. Víbora. Ciudad de La Habana. e-mail: zuzet.mtnez@infomed.sld.cu

Recibido: 04-10-2004

Aceptado: 21-02-2006

INTRODUCCIÓN

El sistema de antígenos leucocitarios humanos (HLA) es un sistema antigénico constituido por un conjunto de proteínas que son extraordinariamente polimórficas codificadas por el sistema mayor de histocompatibilidad (MHC).¹ El papel biológico de estas moléculas se definió como la inducción y la regulación de la respuesta inmunológica a los antígenos extraños y su función principal es la presentación de

péptidos antigénicos al receptor de linfocitos T. Numerosas enfermedades se asocian a alelos o combinaciones de alelos específicos de clase I y de clase II en la región HLA² (*Cuadro I*).

Actualmente existen cerca de 170 millones de personas infectadas con el virus de la hepatitis C (VHC) a nivel mundial, por lo que representa una pandemia viral.³

El virus no crece fácilmente en cultivo y esto ha limitado la investigación científica, no obstante, existen avances en cuanto al estudio de su patogénesis y opciones de tratamiento.

La infección crónica causada por el VHC ocurre en el 85% de los pacientes infectados por el virus y es la causa principal de trasplante de hígado,³ sólo una minoría de los pacientes son capaces de depurar la infección espontáneamente, probablemente por la capacidad que poseen estos individuos de desarrollar una inmunidad celular efectiva.⁴

La presencia de linfocitos dentro del parénquima hepático durante la infección con el VHC ha sido interpretada como una evidencia de daño mediado por el sistema inmune. Recientemente se ha sugerido la posibilidad de un control inmune en la infección aguda causada por el VHC,⁵ idea que ha sido corroborada con el hallazgo de que existe poca diversidad viral en aquellos pacientes que eliminan el virus espontáneamente.⁶ La depuración viral se ha asociado con el desarrollo y la persistencia de respuestas virus-específicas fuertes desarrolladas por los linfocitos T citotóxicos⁷⁻⁹ y T cooperadores.⁸ La respuesta inmune generada por los linfocitos T cooperadores parece ser crítica ya que la pérdida de esas células se ha asociado con la reemergencia de la viremia.¹⁰ Se ha observado una prolongada persistencia de linfocitos T cooperadores en la sangre periférica después de la

depuración viral;¹¹⁻¹⁴ como contraste en individuos con infección crónica causada por el VHC exhiben una respuesta T-cooperadora indetectable.¹¹⁻¹⁴

La respuesta relativamente débil de los linfocitos T citotóxicos en la infección crónica causada por el VHC es insuficiente para contener la viremia y la evolución genética del virus, sin embargo, es suficiente para causar daños colaterales provocados por la producción de citocinas inflamatorias en el hígado.¹⁵

La infección con el VHC, ya sea limitada o persistente, se ha asociado comúnmente con diferentes alelos HLA de clase II que confieren susceptibilidad o resistencia a la depuración viral.¹⁶⁻²⁰ En la reacción del hospedero contra la infección viral, los antígenos de clase II juegan un papel determinante ya que son las proteínas clave en la presentación de los péptidos virales a las células T cooperadoras. Las células T cooperadoras reconocen los péptidos expuestos por las moléculas de clase II, y de este reconocimiento dependerá la magnitud de la respuesta inmune.

El papel de los factores genéticos del hospedero, específicamente los antígenos HLA clase II, en cuanto a la evolución de la enfermedad hepática causada por el virus de VHC, depuración de la infección y respuesta al tratamiento son objeto de discusión en este trabajo.

SISTEMA HLA

El sistema HLA que conforma el complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) del ser humano está constituido por un grupo de genes que se localizan en la banda 21.3 del brazo corto del cromosoma 6 y abarcan alrededor de 4 millones de pares de bases de ácido desoxirribonucleico (ADN).^{1,4,21} Estos genes gobiernan la expresión de las moléculas HLA y fueron descubiertos en virtud a su extraordinario polimor-

Cuadro I. Asociaciones del HLA con determinadas enfermedades.

Enfermedad	Alelo HLA
Espondilitis anquilosante	B27
<i>Miasthenia gravis</i>	DR3, B8
Síndrome de Reiter	B27
Diabetes mellitus insulino-dependiente	DR3, DQB1*0201, DQB1*0302, DQB1*0602, DR2, DRB* 1501, DRB* 0101, DR4, DQ8, DQ2
Síndrome de Sjögren	DR3
Enfermedad de Addison	DR3
Enfermedad de Graves	DR3
Lupus eritematoso sistémico	DR2
Narcolepsia	DQ6, DR15 (2)
Enfermedad celíaca	DQ2, DR7, DR11, DQB1*0201, DQA1*0501

Tomado de: Klein J, Sato A (2000)²

fismo.⁶ La motivación para su descubrimiento en 1954 fue la investigación de las regiones genéticas cuya compatibilidad era la base para la aplicación clínica en los trasplantes, buscando analogías con los sistemas de grupo sanguíneo.²²

Existen dos clases de antígenos HLA: HLA clase I y HLA clase II, que se expresan de forma codominante.^{1,22,23} Los antígenos de clase I se expresan en la mayoría de las células somáticas del organismo, aunque los niveles de expresión varían de un tipo celular a otro; por ejemplo, las células del sistema inmune expresan cantidades abundantes de antígenos de clase I en su superficie, mientras que los niveles de expresión en los hepatocitos es relativamente bajo y los eritrocitos expresan muy poco o nada estos antígenos en su superficie.²⁴ Los antígenos de clase I son codificados por los locus genéticos A, B, C y están constituidos por una cadena polimórfica α unida a otra no polimórfica β_2 -microglobulina codificada en el cromosoma 15.^{1,22,23} Los antígenos de clase II se expresan en las células presentadoras de antígenos: linfocitos B, células dendríticas, macrófagos, células de Langerhans y algunas células endoteliales.^{1,2}

Los locus genéticos DR, DP y DQ codifican para estos antígenos y están constituidos por dos cadenas polipeptídicas potencialmente polimórficas, las cadenas α y β , cada una codificada por los genes DRA1, DRB1, DPA1, DPB1, DQA1, DQB1, respectivamente.^{22,23}

Existen otras moléculas conocidas como "HLA-I no clásicas" de escaso polimorfismo: HLA-E, HLA-F y HLA-G cuya función se encuentra en fase de estudio y otras moléculas llamadas HLA-II: DRB3, DRB4, DRB5 de expresión alternativa.^{22,23}

Las moléculas HLA son generalmente el blanco fundamental de las reacciones inmune-celulares que causan el rechazo de los tejidos sólidos trasplantados entre individuos no relacionados.¹

La presentación de péptidos degradados por las células como resultado del procesamiento de antígenos extraños constituye la función fisiológica de las moléculas del sistema HLA.¹ Los antígenos de clase I presentan antígenos intracelulares como los víricos, que serán el blanco de las células citotóxicas, y los antígenos de clase II presentan fundamentalmente antígenos extracelulares como los bacterianos que son procesados en las células presentadoras de antígenos y reconocidos por los linfocitos T cooperadores.²⁵

La determinación de los antígenos HLA es útil para seleccionar los receptores de riñón con mayor probabilidad de supervivencia al injerto, en la identificación de la susceptibilidad genética a enfermedades

asociadas a un alelo HLA concreto, en estudios de paternidad, medicina legal, estudios de genética poblacional, diseño de vacunas, etc.^{1,26}

Individuos diferentes muestran variaciones en su habilidad de resistir enfermedades infecciosas y esas diferencias pueden estar genéticamente correlacionadas con la presencia de un alelo MHC particular.² Estudios en humanos indican un papel de los alelos MHC en la susceptibilidad a enfermedades infecciosas² (*Cuadro I*).

Existe determinada nomenclatura que identifica al sistema HLA según se apliquen las técnicas serológicas o de biología molecular en su estudio. Respecto a la nomenclatura empleada en este artículo, queremos señalar que los términos como "DR" serán llamados antígenos, pues su detección ha sido realizada por técnicas serológicas y éstas implican el estudio de la expresión de moléculas del sistema HLA a nivel celular, mientras que términos como "DRB1*" tendrán la denominación de alelos pues implica el estudio del sistema HLA empleando técnicas de biología molecular en las cuales se realizan análisis a nivel del ADN.

VIRUS DE LA HEPATITIS C (VHC)

El VHC fue descubierto en 1989,²⁷ es un virus que posee un ácido ribonucleico (ARN) de cadena simple y pertenece a la familia de los flavivirus, entre los que podemos mencionar los virus de la hepatitis G, la fiebre amarilla y el dengue.²⁸ Su vía de transmisión fundamental es la percutánea,²⁹ y se relaciona estrechamente con la aparición de una hepatitis aguda y crónica que evoluciona hacia el desarrollo de cirrosis y carcinoma hepatocelular.³⁰

La infección por VHC se asocia con enfermedades hematológicas como la crioglobulinemia mixta y el linfoma; con desórdenes autoinmunes como la tiroiditis, la presencia de autoanticuerpos y la diabetes mellitus. También se asocia con enfermedades renales como la glomerulonefritis membranoproliferativa y con enfermedades dermatológicas como la porfiria cutánea tardía y el *linchen planus*.³¹

Entre sus rasgos inmunológicos fundamentales podemos mencionar que la respuesta inmune VHC-específica del hospedero es fundamental para la depuración y la patogénesis viral y que su variabilidad genética (se han detectado seis genotipos, más de cincuenta subtipos y cuasiespecies)^{6,32} contribuye a la persistencia viral a través del escape inmunológico, lo que dificulta la obtención de una vacuna efectiva.⁸

El virus de la hepatitis C persiste en la mayoría de los individuos infectados y es responsable de un am-

plio espectro de lesiones hepáticas.³³⁻³⁵ Los mecanismos por los cuales el VHC produce una infección persistente es poco comprendida. Factores asociados al virus como su heterogeneidad y la actividad replicativa, y factores del hospedero como la carencia de una respuesta inmune eficiente^{36,37} están seguramente implicados en la patogénesis de la enfermedad hepática crónica. La presencia de una inmunidad inefectiva en personas con una infección crónica causada por VHC se ha sugerido por hallazgos como la superinfección con otros genotipos³⁸ y en modelos animales por la re-infección con cepas estrechamente relacionadas.³⁹

Como se ha mencionado anteriormente existen seis genotipos diferentes en el VHC que se encuentran en íntima relación. En el caso de Estados Unidos, los genotipos 1a y 1b son los más comunes seguidos de los genotipos 2 y 3, en otras áreas como Egipto podemos hallar el genotipo 4, en Sudáfrica el genotipo 5 y en el sudeste Asiático el genotipo 6.³²

El estudio del genotipo de VHC es importante porque tiene valor predictivo respecto a la respuesta a la terapia antiviral,^{40,41} con respuestas mejores de los genotipos 2 y 3 que del 1.

Las diferencias en las características inmunogenéticas de los pacientes infectados con el VHC puede influir en el curso de la enfermedad, y por tanto, en su habilidad de respuesta frente a la infección.^{18,41} Recientemente se ha asociado la patogénesis viral a determinadas características genéticas del hospedero como la presencia de determinados antígenos de clase II.⁴²

El interferón y la ribavirina constituyen el tratamiento comúnmente empleado contra la infección por VHC.⁴³

ANTÍGENOS HLA CLASE II Y VHC

Se ha planteado una influencia de los antígenos de clase II en la progresión de la infección por VHC y se ha evaluado la relación entre esos antígenos y el daño histológico, la carga viral y el genotipo,⁴³ como ejemplo de lo anterior podemos mencionar un estudio realizado en la universidad de Foggia, Italia⁴³ donde los niveles menores de ARN viral fueron encontrados en pacientes que presentaban el antígeno DR11 y el daño hepático se asoció a la presencia de los antígenos DR14 y DR17. Además se ha definido una relación entre las fluctuaciones de la carga viral y el HLA clase II en pacientes infectados con el genotipo 1b del VHC.⁴⁴

El estudio de las fluctuaciones de la carga viral y el genotipo en el VHC y su relación con el HLA clase II, específicamente la identificación puntual del geno-

tipo HLA involucrado, posee una elevada utilidad en la predicción de la evolución de la enfermedad, la aplicación de la terapia adecuada a pacientes de pobre pronóstico y el impulso del desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas.

En cuanto a la evolución de la enfermedad hepática causada por el VHC, se ha observado una alta frecuencia del antígeno DR11 en pacientes que son sólo portadores del virus cuando se comparan con pacientes en estadio final de la enfermedad, específicamente aquellos que han desarrollado hepatocarcinoma, por lo que este antígeno parece proteger contra el desarrollo de formas severas de la infección.⁴⁵ En cuanto al índice de fibrosis en pacientes infectados con VHC, se ha observado que es menor en pacientes portadores del antígeno DR11 cuando se compara con pacientes portadores del antígeno DR3.⁴⁶

El papel del antígeno DR11 en la resolución o progresión de la enfermedad causada por el VHC o su carácter protector en cuanto al índice de fibrosis se debe, quizá, a la generación de una respuesta T-CD4+ que propicie cierto control inmune VHC-específico.^{47,48}

Como la respuesta T-CD4+ es de vital importancia en el control inmune de numerosas infecciones virales y el antígeno DR11 ha sido asociado con un papel protector ante la infección con VHC, se ha empleado un programa de predicción de epítopes con el fin de identificar múltiples epítopes derivados de numerosas proteínas del VHC restringidas al antígeno DR11.⁴⁹ Como resultado de la aplicación de este programa se observó que todos los pacientes no-infectados reconocieron cuatro epítopes y poseían una frecuencia elevada de células T-CD4+ de memoria productoras de interferón gamma (IFN γ) mientras que los pacientes crónicamente infectados mostraron una completa ausencia de células T-CD4+ VHC-epítope-específicas productoras de IFN γ , concluyéndose que la frecuencia elevada de estas células es importante en la depuración del VHC.⁴⁹

El estudio de esos epítopes ha permitido explorar aspectos cuantitativos y cualitativos de la respuesta de las células T-CD4+ en pacientes positivos al antígeno DR11.⁴⁹

Se ha sugerido que la inducción de una respuesta inmune celular aproximadamente un mes después de la aparición de los síntomas y la ausencia de ARN del VHC durante este periodo, constituyen factores que indican una evolución favorable de la infección aguda.⁵⁰

Aunque los niveles elevados de la enzima alanina-amino-transferasa (ALT) caracterizan la hepatitis C crónica (VHC ARN+), una alta proporción de pa-

cientes infectados crónicamente posee niveles normales de ALT. Se han realizado estudios que examinan la relación entre los genotipos HLA clase II y los niveles de ALT en pacientes con infección crónica⁵¹⁻⁵³ uno de estos estudios⁵⁴ concluyó que la presencia del alelo DRB1*11 explicaba, al menos en parte, el hecho de que pacientes con hepatitis C crónica y valores normales de la enzima ALT mostraran una enfermedad hepática menos severa que aquellos que presentaban niveles elevados de la enzima,⁵⁴ específicamente se ha asociado la presencia del alelo con un daño hepático moderado.⁵⁴

Este mismo alelo ha manifestado una frecuencia baja en pacientes infectados con el virus que desarrollaron cirrosis, mientras que los alelos DRB1*03 y DQB1*0201 han mostrado frecuencias elevadas.⁵⁴ La presencia de los alelos DRB1*11 y DQB1*03 ha sido asociada con el riesgo reducido a desarrollar una enfermedad hepática inducida por el VHC⁵⁵ y se ha sugerido podrían indicar la existencia de cierta protección contra la infección crónica.⁵⁶

En el caso de pacientes con trasplante de hígado que desarrollaron una hepatitis C recurrente, se observó una mejor evolución de la infección y una fibrosis menos severa en aquellos pacientes trasplantados que fueron portadores del alelo DRB1*11,⁵⁷ lo que sugiere que los factores inmunogenéticos ejercen un papel relevante en la severidad de la infección causada por el VHC en el caso de pacientes con trasplante de hígado que desarrollan una hepatitis C recurrente.

Se ha detectado una correlación significativa entre la presencia de los alelos DRB1*13 y DRB1*17 y el incremento de la actividad necroinflamatoria hepática durante la infección con el VHC. El alelo DRB1*13 también se ha asociado con la progresión de la enfermedad hepática⁵⁴ y los haplotipos DRB1*0701-DQA1*0201-DQB1*02 han sido relacionados con pacientes con infección crónica por VHC.⁵⁸

Se ha sugerido una contribución significativa de otros alelos DRB1* en la evolución de la enfermedad hepática causada por el VHC,⁵⁹ por ejemplo, el alelo DRB1*1302 ha mostrado una alta frecuencia en pacientes con VHC crónica que no poseen daño en el conducto biliar y en pacientes sin una infiltración linfocítica portal marcada y el alelo DRB1*1502 se asoció con una infiltración linfocítica portal marcada.⁶⁰

En un estudio comparativo entre pacientes japoneses infectados con el virus de VHC que permanecieron asintomáticos y pacientes que desarrollaron cirrosis hepática se observaron frecuencias elevadas de los alelos DRB1*12 (*1201 y *1202), DQB1*0301 y DRB3*03 en el grupo de pacientes asintomáticos

cuando fueron comparados con los pacientes que desarrollaron cirrosis.⁶¹

La asociación del genotipo del sistema HLA de clase II y la respuesta al tratamiento que desarrollan los pacientes infectados con el VHC ha sido objeto de investigación y análisis.

La respuesta al tratamiento con interferón de la hepatitis crónica inducida por el VHC se clasifica en: respuesta completa (RC), respuesta bioquímica (RB) o no-respuesta (NR).⁶² Muchos estudios no han encontrado diferencia en la prevención del hepatocarcinoma por terapia con interferón entre pacientes con RC y aquellos que presentan sólo RB, sin embargo, se ha observado una asociación entre el alelo DRB1*0101 como haplotipo con el alelo B*7 y la respuesta bioquímica al tratamiento.⁶³ Un análisis multivariado indicó que el haplotipo B*7-DRB1*0101 contribuye significativamente a la RB.⁶²

Otros haplotipos como el DRB1*0701-DQA1*0201-DQB1*02⁵⁹ y el DRB1*15-DQB1*05⁶³ se han observado en pacientes taiwaneses que respondieron a la terapia con interferón α (IFN α), mientras que en un estudio realizado en pacientes europeos caucásicos tratados con IFN α , no se halló diferencia significativa en las frecuencias de los alelos DRB1, DQA1 y DQB1 cuando fueron comparados los pacientes respondedores y no-respondedores.⁶⁴

La respuesta al interferón α 2b (IFN α 2b) en pacientes hemodializados con VHC crónica ha sido asociada al HLA de clase II, pues se ha observado el alelo DRB1*13 en el 50% de los pacientes no-respondedores y en el 7% de los pacientes respondedores.⁶⁵

Se ha reportado una frecuencia menor del alelo DQB1*02 y frecuencias mayores de los alelos DRB1*11 y DQB1*0602 en pacientes respondedores al IFN α al ser comparados con pacientes no-respondedores.⁶⁶

Al existir un control espontáneo de la viremia en un subgrupo de pacientes infectados con el VHC, el análisis de la respuesta inmune en este tipo de hospedero ofrece la oportunidad de estudiar los factores determinantes en el control inmune y entre ellos el papel de los antígenos HLA de clase II.

El alelo DRB1*01¹⁷ parece contribuir a la resolución espontánea de la infección primaria por VHC en la población irlandesa y la presencia del alelo DRB1*0701 en pacientes persistentemente infectados, que carecían del alelo DQB1*0501, posiblemente refleja la influencia de este alelo en la persistencia de la infección por VHC.^{14,17}

La infección limitada causada por VHC parece relacionarse con la presencia de los alelos DRB1*1101,

DRB1*1104 y DQB1*0301,^{67,68} mientras que la infección persistente se ha vinculado al alelo DRB4*0101.⁶⁷

El haplotipo DRB1*1104-DQB1*0301 parece contribuir a la depuración espontánea de la infección por el virus y la repetida presencia del alelo DQB1*0502 en pacientes cirróticos con una enfermedad rápidamente progresiva posiblemente refleja la influencia de este alelo en la persistencia y progresión de la enfermedad hepática asociada al VHC.²⁰

En pacientes alemanes con infección por VHC limitada se ha observado una elevada prevalencia del alelo DRB1*1511 cuando se compara con pacientes con hepatitis crónica.⁶⁹

Los alelos DRB1*04, DQA1*03, DQB1*0301 y el haplotipo DRB1*0101/DQB1*0501,^{19,70,71} se han asociado con la depuración espontánea de la viremia por VHC y el alelo DQB1*0302 se ha relacionado con la protección contra este virus.³⁸ McKiernan y cols. (2004) reportan que la mayoría de los pacientes que eliminaron exitosamente el virus eran portadores de los alelos DRB1*0101 o DRB1*04.⁷²

Se ha planteado que el transdímero DQA1*0201-DQB1*0201 predispone a la infección por VHC mientras que los alelos DRB1*1104, DQA1*0501, DQB1*0301 protegen contra la infección crónica.⁷³

En el estudio de la depuración viral espontánea es importante el análisis de los antígenos HLA de clase II en su interacción con los linfocitos T-CD4+ por su papel en el logro de una respuesta inmune efectiva del hospedero. La pérdida de la respuesta de las células T-CD4+ resulta en la recurrencia de la viremia,¹⁰ esto corrobora la conclusión de que esta población de células es crítica para la resolución de la infección por VHC. Se ha observado una respuesta T-CD4+ VHC-específica más vigorosa (donde las moléculas HLA clase II juegan un papel decisivo en su interacción con las células T-CD4+) en pacientes que han eliminado espontáneamente la infección cuando se compara con individuos que padecen una viremia crónica.⁷⁴⁻⁷⁶ Las células T-CD8+ están presentes con una frecuencia elevada en pacientes con infección crónica,⁷⁷ estas células manifiestan una débil o nula función efectora⁷⁷ que puede estar asociada con las deficiencias en la respuesta de las células T CD4+. Se ha reportado⁷⁸ que la pérdida de la respuesta T-CD4+ específica para VHC en individuos con una infección crónica no controlada, no se debe a poblaciones celulares anérgicas, sino a la pérdida de esas células o a una presencia extremadamente baja de las mismas. Los linfocitos T-CD4+ pueden inactivarse durante la transición de la fase aguda a la persistencia viral y carecen de la capacidad de producir citocinas efectivas

como interleucina 2 (IL-2) y el factor de necrosis tumoral α (FNT α), por lo tanto impiden una respuesta antiviral efectiva.⁷⁹

Por último, quisiéramos hacer referencia a un estudio comparativo de las frecuencias de antígenos HLA en pacientes que desarrollaron hepatocarcinoma o linfoma no-Hodgkins como resultado de la infección por VHC, en el mismo se encontró una frecuencia menor del haplotipo DRB1*1101-DQB1*0301 en los pacientes con hepatocarcinoma asociado a VHC,^{67,68} cuando fueron comparados con los casos sanos empleados como grupo control, mientras que la frecuencia del haplotipo DRB1*1104-DQB1*0301 fue mayor en los pacientes con linfoma no-Hodgkins asociado a VHC cuando se comparó con la hallada en el grupo control.⁸¹ El papel protector frente al desarrollo de hepatocarcinoma se asoció al alelo DQB1*0301 y no al alelo DRB1*1101, mientras que este último alelo, como DRB1*1104, mostró un incremento en los pacientes con linfoma no-Hodgkins asociado a VHC.⁸⁰

Los estudios anteriores reflejan la asociación entre el sistema HLA de clase II y diferentes aspectos de la infección causada por el VHC (*Cuadros II y III*). Hemos intentado con esta revisión hacer algunas generalizaciones acerca del papel de alelos HLA específicos en la eliminación del VHC por el hospedero, en la evolución de la enfermedad, en la respuesta al tratamiento y en el comportamiento de la carga viral del VHC.

Aunque hacemos referencia a varios alelos diferentes quisiéramos destacar, por su reiterada presencia en los estudios anteriores, el papel protector de los alelos DRB1*11, DQB1*0301 y DRB1*0101, pues se asocian al riesgo reducido de desarrollar una enfermedad hepática inducida por el VHC, a la depuración viral espontánea, la protección contra la infección crónica y a la respuesta positiva al tratamiento con interferón, de forma inversa, podemos mencionar el efecto dañino de los alelos DQB1*02, DRB1*0701, DRB4*0101, el primero se ha asociado con el desarrollo de una infección crónica en pacientes infectados y con una menor respuesta al tratamiento con interferón y los dos últimos parecen jugar un papel en la persistencia de la infección. El efecto dañino del alelo DRB1*13 podría constituir un marcador de utilidad en cuanto a la valoración clínica de la progresión del daño hepático causado por el VHC.

Hemos querido resaltar los alelos anteriormente mencionados, así como sus asociaciones con diferentes aspectos de la respuesta del hospedero al virus de la hepatitis C, pues varias fuentes coinciden en el pa-

Cuadro II. Efecto protector de algunos alelos HLA en la infección causada por el VHC.

Alelos HLA de clase II	Efecto
DR1 DRB1*0101	Bajos niveles de ARN viral. Respuesta bioquímica al tratamiento con interferón.
DRB1*11	Resolución de la infección primaria por VHC. Protección contra la infección crónica. Riesgo reducido de desarrollar una enfermedad hepática inducida por el VHC. Depuración espontánea de la infección.
DRB1*04 DRB1*12	Depuración espontánea. Mayor frecuencia en pacientes japoneses que permanecieron asintomáticos ante la infección.
DRB1*1511	Pacientes alemanes con infección limitada.
DQB1*0301	Protección contra la infección crónica. Depuración espontánea de la infección. Mayor frecuencia en pacientes japoneses que permanecieron asintomáticos ante la infección.
DQB1*0302	Protección contra la infección por VHC.
DQA1*03 DQA1*0501	Depuración espontánea. Protege contra la infección crónica.

Cuadro III. Efecto dañino de algunos alelos HLA en la infección causada por el VHC.

Alelos HLA de clase II	Efecto
DR3, DR14, DR17 DQB1*0201	Daño hepático. Alta frecuencia en pacientes cirróticos.
DQB1*0502	Pacientes cirróticos con una enfermedad rápidamente progresiva.
DRB1*03	Alta frecuencia en pacientes cirróticos.
DRB1*0701	Persistencia de la infección por VHC.
DRB1*13	Daños en el conducto biliar sin una infiltración linfocítica portal marcada.
DRB1*1502	No respuesta al IFN α -2b en pacientes hemodializados. Intensificación de la actividad necroinflamatoria. Progresión de la enfermedad hepática. Daños en el conducto biliar con una infiltración linfocítica portal marcada.
DRB1*17	Intensificación de la actividad necroinflamatoria.
DRB4*0101	Persistencia de la infección por VHC.

pel que juegan los mismos en la infección por VHC, y esta generalización podría facilitar cualquier investigación encaminada a profundizar en el conocimiento del papel del HLA en la respuesta a agentes virales como el VHC.

Una vez más se demuestra que la diversidad en cuanto a la presentación del antígeno por el sistema HLA de clase II condiciona un tipo de respuesta inmune u otra por el hospedero y de ahí la variabilidad en cuanto al comportamiento de la infección viral en cada individuo, por tanto, es indiscutible que además de los factores ambientales y de comportamiento, la diversidad genética del hospedero contribuye al espectro de evolución clínica de la infección.

En la actualidad con la aplicación de las técnicas de biología molecular se logra un estudio minucioso de la diversidad de los genes del MHC específicamente los de clase II, gracias al elevado número de especificidades de un mismo gen que permite determinar. Esto garantiza la investigación más detallada del papel de las moléculas HLA en su asociación a de-

terminadas infecciones virales y el estudio de los epítopes virales asociados a estas moléculas;⁸¹ además, la implementación de determinados modelos moleculares⁸² permitirá establecer posibles mecanismos involucrados en la presentación de antígenos a los linfocitos T-CD4+, y por tanto, en la respuesta inmune desatada por el hospedero para contrarrestar al agente infeccioso.

Simple sustituciones de aminoácidos en la molécula HLA en posiciones específicas producen cambios en la molécula que afectan su asociación con determinado péptido y su interacción con el receptor de células T, además el tipo de molécula HLA de cada individuo puede influir en la respuesta del mismo a determinados patógenos.⁷⁰

Consideramos que se debe profundizar en el estudio de individuos en fase aguda de la infección por VHC analizando el papel de las moléculas de clase II en la respuesta del hospedero ante el VHC, ya que un elevado número de evidencias indican que la respuesta antiviral T-CD4+ más poderosa ocurre durante este estadio de la enfermedad.⁸¹⁻⁸³

Actualmente se conoce el papel de la respuesta T-CD4+ (específicamente Th1) intrahepática en la seve-

riedad de la infección causada por el VHC y existen investigaciones dirigidas hacia la definición de aquellos epítopes inmunodominantes activadores de estos linfocitos T-CD4+ intrahepáticos.^{84,85}

El desarrollo de modelos matemáticos exitosos permitirá avances relacionados con la evolución viral, la regulación de la respuesta inmune y la patogénesis. El hecho de que a continuación de la fase aguda de la enfermedad causada por el VHC se desarrolle una infección viral persistente, si la respuesta de linfocitos T citotóxicos es débil, ha sido sugerido por uno de estos modelos matemáticos.⁸⁶

El tratamiento de la infección con el virus VHC no es frecuentemente exitoso, con efectos secundarios indeseables e implica altos costos; es por ello que existe una necesidad imperiosa de terapias más eficaces y de una vacunación terapéutica. Actualmente se realizan experimentos encaminados hacia el desarrollo de vacunas tipo ADN⁸⁷ y de los mecanismos genéticos e inmunes implicados en la persistencia viral.^{88,89}

Resulta de importancia mencionar la necesidad de realizar un mayor número de estudios étnicos y sus asociaciones genéticas⁹⁰ pues en cada población podemos encontrar diferencias en cuanto a la presencia de determinados alelos HLA y en su papel frente a la infección por VHC. Poblaciones homogéneas y bien definidas de pacientes son imprescindibles para discernir con efectividad el papel de los factores inmunogenéticos en la infección con el VHC y poder establecer posibles mecanismos de respuesta inmune.

La realización de otros estudios encaminados en esta dirección, conjuntamente con los anteriormente referidos, contribuirán a esclarecer la relación de los antígenos HLA en el pronóstico de la evolución de la enfermedad hepática causada por el VHC, la depuración de la infección, el comportamiento de la carga viral y la respuesta al tratamiento. Sin duda esto repercutirá en la elaboración de estrategias individualizadas de tratamiento, lo que posibilitaría una menor morbilidad y mortalidad en los pacientes infectados por el VHC, así como el logro de vacunas efectivas contra dicho virus.

REFERENCIAS

- Klein J, Sato A. The HLA system- First of two parts. *N Engl J Med* 2000; 343: 702-709.
- Klein J, Sato A. The HLA system- Second of two parts. *N Engl J Med* 2000; 343: 782-786.
- Lauer GM, Walker B. Hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2001; 345:41-52.
- Harcourt G, Hellier S, Bunce M, Satsangi J, Collier J, Chapman R, et al. Effect of HLA class II genotype on T helper lymphocyte responses and viral control in hepatitis C virus infection. *J Viral Hep* 2001; 8: 174-179.
- Mizukoshi E, Nascimbeni M, Blaustein J, Mihalik Kathleen, Rice C, Liang J, et al. Molecular and immunological significance of Chimpanzee Major Histocompatibility Complex haplotypes for hepatitis C virus. Immune response and vaccination studies. *J Virol* 2002; 76: 6093-6103.
- Farci P, Shimoda A, Coiana A, Diaz G, Peddis G, Melpolder JC, et al. The outcome of acute hepatitis C predicted by the evolution of the viral quasispecies. *Science* 2000; 288: 339-344.
- Cooper S, Erickson AL, Adams EJ, Kasonpon J, Weiner AJ, Chien DY, et al. Analysis of a successful immune response against hepatitis C virus. *Immunol* 1999; 28: 573-584.
- Lechner F, Wong DK, Dunbar PR, Chapman R, Chung RT, Dohrendwend P, et al. Analysis of a successful response in persons infected with hepatitis C virus. *J Exp Med* 2000; 191: 1499-1512.
- Takaki A, Wiese M, Maertens G, Depla E, Seifert U, Liebrecht A, et al. Cellular immune responses persist and humoral responses decrease two decades after recovery from a single-source outbreak hepatitis C. *Nat Med* 2000; 6: 578-82.
- Gerlach JT, Diepolder HM, Jung MC, Gruener NH, Shraut WW, Zachoval R, et al. Recurrence of hepatitis C virus after loss of virus-specific CD4 (+) T-cell response in acute hepatitis C. *Gastroenterology* 1999; 117: 933-941.
- Jammal MM, Soni A, Quinn PG, Wheeler DE, Arora S, Johnston DE, et al. Clinical features of hepatitis C-infected patients with persistently normal alanine transaminase levels in the Southwestern United States. *Hepatology* 1999; 30: 1307-1311.
- Shindo M, Arai K, Sokawa Y, Okuno T. The virological and histological states of anti-hepatitis C virus-positive subjects with normal liver biochemical values. *Hepatology* 1995; 22:418-425.
- Naito M, Hayashi N, Moribe T, Hagiwara H, Mita E, Kanazawa Y, et al. Hepatitis C viral quasispecies in hepatitis C virus carriers with normal liver enzymes and patients with type C chronic liver disease. *Hepatology* 1995; 22: 407-412.
- Thrusz M, Yallop R, Goldin R, Trepo C, Thomas HC. Influence of MHC class II genotype on outcome of infection with hepatitis C virus. The HENCORE group. Hepatitis C European Network for Cooperative Research. *Lancet* 1999; 354: 2119-24.
- Kozziel MJ, Dudley D, Afdhal N, Grakoui A, Rice CM, Choo QL, et al. HLA class I-restricted cytotoxic T lymphocytes specific for hepatitis C virus: identification of multiple epitopes and characterization of patterns of cytokine release. *J Clin Invest* 1995; 96: 2311-2321.
- Barrett S, Ryan E, Crowe J. Association of the HLA-DRB1*01 allele with spontaneous viral clearance in an Irish cohort infected with hepatitis C via contaminated anti-D immunoglobulin. *J Hepatol* 1999; 30: 979-983.
- Fanning LJ, Levis J, Kenny-Walsh E, Wynne F, Whelton M, Shanahan F, et al. Viral clearance in hepatitis C (1b) infection: relationship with human leukocyte antigen class II in a homogeneous population. *Hepatology* 2001; 31: 1334-1337.
- Alric L, Fort M, Izopet J, Vinel JP, Charlet JP, Selves J, et al. Genes of the major histocompatibility complex class II influence the outcome of hepatitis C virus infection. *Gastroenterology* 1997; 113: 1675-81.

19. Minton EJ, Smillie D, Neal KR, Irving WL, Underwood WC, James V. Association between MHC class II alleles and clearance of circulating hepatitis C virus. *J Infect Dis* 1998; 178: 39-44.
20. Mangia A, Gentile R, Cascavills I, Margaglione M, Villani MR, Stella F, et al. HLA class II favours clearance of HCV infection and progression of the chronic liver damage. *J Hepatol* 1999; 30: 984-989.
21. Klein J, Horejsi V. Immunology. 2nd Ed. Oxford, London: Blackwell Scientific; 1998.
22. Forbes SA, Trowsdale J. The MHC quarterly report. *Immunogenetics* 1999; 50: 152-159.
23. Klein J, Sato A. Birth of the major histocompatibility complex. *Scand J Immunol* 1998; 47: 199-209.
24. Bidwell JL, Navarrete C. *Histocompatibility Testing*. 1st ed. London (UK): Imperial College Press; 2000.
25. Madden DR. The three-dimensional structure of peptide-MHC complexes. *Annu Rev Immunol* 1995; 13: 587-622.
26. Gorodezky C, ed, Vázquez A, Martínez R, Arroyo M, Galindo I. *Manual de procedimientos serológicos y celulares de histocompatibilidad*. Departamento de Inmunogenética del INDRÉ., México: One Lambda Inc.; 2004.
27. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science* 1989; 244: 359-362.
28. Gholson CF, Morgan K, Catinis G, Favrot V, Taylor B, Gonzalez E, et al. Chronic hepatitis C with normal aminotransferase levels: a clinical histologic study. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 1788-1792.
29. Frank C, Mohamed MK, Strickland GT, Lavanchy D, Arthur RR, Magder LS, et al. The role of parenteral antischistosomal therapy in the spread of hepatitis C virus in Egypt. *Lancet* 2000; 355: 887-891.
30. Tursi A, Brandimante G, Chiarelli F, Spagnoli A, Torello M. Detection of HCV RNA in gastric mucosa-associated lymphoid tissue by in situ hybridization: evidence of a new extrahepatic localization of HCV with increased risk of gastric malt lymphoma. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 1802-1806.
31. Cacoub P, Renou C, Rosenthal E, Cohen P, Lous-taud-Ratti V, et al. Extrahepatic manifestations associated with hepatitis C virus infection. A prospective multicenter study of 321 patients. The GERMIVIC. *Medicine* (Baltimore) 2000; 79: 47-56.
32. Takaki A, Wiese M, Maertens G, Depla E, Seifert U, Liebre-tau A, et al. Cellular immune responses persist and humoral responses decrease two decades after recovery from a single-source outbreak of hepatitis C. *Nat Med* 2000; 6: 578-582.
33. Kiyosawa K, Sodeyama T, Tanaka E, Gibo Y, Yoshizawa K, Nakano Y, et al. Interrelationship of blood transfusion, non-A, non-B hepatitis C and hepatocellular carcinoma: analysis by detection of antibody to hepatitis C virus. *Hepatology* 1990; 14: 381-388.
34. Tremolada F, Casarin C, Alberti A, Drago C, Tagger A, Ribero ML, et al. Long term follow-up of non-A, non-B (type C) post-transfusion hepatitis. *J Hepatol* 1992; 16: 273-281.
35. Tsukuma H, Hiyama T, Tanaka S, Nakao M, Yabuuchi T, Kitamura T, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma among patients with chronic liver diseases. *N Engl J Med* 1993; 328: 1797-1801.
36. Mondelli M. Is there a role for immune responses in the pathogenesis of hepatitis C? *J Hepatol* 1996; 25: 232-238.
37. Spengler U, Lechmann M, Irrang B, Dumoulin FL, Sauer-bruch T. Immune responses in the hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 1996; 34: 20-25.
38. Kao JH, Chen PJ, Wang JT, Yang PM, Lai MY, Wang TH, et al. Superinfection by homotypic virus in hepatitis C virus carriers: studies on patients with post-transfusion hepatitis. *J Med Virol* 1996; 50: 303-308.
39. Wyatt CA, Andrus L, Brotman B, Huang F, Lee DH, Prince AM. Immunity in chimpanzees chronically infected with hepatitis C virus: role of minor quasispecies in reinfection. *J Virol* 1998; 72: 1725-30.
40. Poynard T, Marcellin P, Lee SS. Randomized trial of interferon alpha2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. *Lancet* 1998; 352: 1426-1432.
41. McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, Shiffman ML, Lee WM, Rustgi VK, et al. Interferon alpha-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998; 339: 1485-1492.
42. Azocar J, Clavijo OP, Yunis EJ. MHC class II in HCV clearance of hepatitis C infected Hispanic patients. *Hum Immunol* 2003; 64: 99-102.
43. Pol S, Couzigou P, Bourliere M, Abergel A, Combis JM, Larrey D, et al. A randomized trial of ribavirin and interferon-alpha vs interferon-alpha alone in patients with chronic hepatitis C who were nonresponders to a previous treatment. Multicenter Study Group under the coordination of the Necker Hospital, Paris, France. *J Hepatol* 1999; 31: 1-7.
44. Scotto G, Fazio V, D'Alessandro G, Monno L, Saracino A, Palumbo E, et al. Association between HLA class II antigens and hepatitis C virus infection. *J Biol Regul Homeost Agents* 2003; 17: 316-321.
45. Fanning LJ, Lavis J, Kenny-Walsh E, Whelton M, O'Sullivan K, Shanahan F, et al. HLA class II genes determine the natural variance of hepatitis C viral load. *Hepatology* 2001; 33: 224-230.
46. Lopez-Vazquez A, Rodrigo L, Mina-Blanco A, Martinez-Borra J, Fuentes D, Rodríguez M, et al. Extended human leukocyte antigen haplotype EH18.1 influences progression to hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus infection. *J Infect Dis* 2004; 189: 957-963.
47. Hue S, Cacoub P, Renou C, Halfon P, Thibault V, Charlotte F, et al. Human leukocyte antigen class II alleles may contribute to the severity of hepatitis C virus-related liver disease. *J Infect Dis* 2002; 186: 106-109.
48. Ferrari C, Valli A, Galati L, Penna A, Scaccaglia P, Giuberti T, et al. T-cell response to structural and non-structural hepatitis C virus antigen in persistent and self-limited hepatitis C virus infections. *Hepatology* 1994; 19: 286-295.
49. Godkin A, Jeanguet N, Thursz M, Openshaw P, Thomas H. Characterization of novel HLA DR11 restricted HCV epitopes reveals both qualitative and quantitative differences in HCV specific CD4+ T cell response in chronically infected and non-viremic patients. *Eur J Immunol* 2001; 31: 1438-1446.
50. Cramp ME, Carucci P, Chokshi S. A multispecific T-lymphocyte response to hepatitis C virus protein occurs in patients with viral clearance and persists many years after exposure. *Hepatology* 1996; 24:252.
51. Spada E, Mele A, Berton A, Ruggeri L, Ferrigno L, Garbuglia AR, et al. Multispecific T cell response and negative HCV RNA tests during acute HCV infection are early prognostic factors of spontaneous clearance. *Gut* 2004; 53: 1673-1681.

52. Asti M, Martinetti M, Zavaglia C, Cuccia MC, Gusberty L, et al. Human leukocyte antigen class II and III and severity of hepatitis C virus-related chronic liver disease. *Hepatology* 1999; 29:1272-1279.
53. Renou C, Halfon P, Pol S, Cacoub P, Jouve E, Bronowicki JP, et al. Histological features and HLA class II alleles in hepatitis C virus chronically infected patients with persistently normal alanine aminotransferase levels. *Gut* 2002; 51: 585-590.
54. Kryczka W, Brojer E, Kalinska A, Urbaniak A, Zarebska-Michaluk D. DRB1 alleles in relation to severity of liver disease in patients with chronic hepatitis C. *Med Sci Monit* 2001; 102 (Suppl 1): 217-220.
55. Tillmann HL, Chen DF, Trautwein C, Kliem V, Grundy A, Berning-Haag A, et al. Frequency of HLA-DRB1*11 in hepatitis C induced end stage liver disease. *Gut* 2001; 48: 714-718.
56. Yenigün A, Durupınan B. Decreased frequency of the HLA-DRB1*11 allele in patients with chronic hepatitis C virus infection. *J Virol* 2002; 76: 1787-1789.
57. Belli LS, Zavaglia C, Alberti AB, Poli F, Rondinara G, Silini E, et al. Influence of immunogenetic background on the outcome of recurrent hepatitis C after liver transplantation. *Hepatology* 2000; 31: 1345-1350.
58. Wawrzynowicz-Syczewska M, Underhill JA, Clare MA, Boron-Kaczmarek A, Mc Farlane IG, Donaldson PT, et al. HLA class II genotypes associated with chronic hepatitis C virus infection and response to alpha- interferon treatment in Poland. *Liver* 2000; 20: 234-239.
59. Barrett S, Ryan E, Crowe J. Association of the HLA-DRB1*01 allele with spontaneous viral clearance in an Irish cohort infected with hepatitis C virus via contaminated anti-D immunoglobulin. *J Hepatol* 1999; 30: 979-983.
60. Haruna Y, Miyamoto T, Yasunami R, Kanda T, Fushimi H, Kotok K, et al. Human leukocyte antigen DRB1* 1302 protects against bile duct damage and portal lymphocyte infiltration in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2000; 32: 837-842.
61. Yoshizawa K, Ota M, Saito S, Maruyama A, Yamaura T, Rokuhara A. Long-term follow-up of hepatitis C virus infection: HLA class II loci influences the natural history of the disease. *Tissue Antig* 2003; 61:159-165.
62. Nishiguchi S, Kaneshiro S, Tanaka M, Enomoto M, Akihiro T, Habu D, et al. Association of HLA alleles with response (especially biochemical response) to interferon therapy in Japanese patients with chronic hepatitis C. *J Interferon Cytokine Res* 2003; 23: 135-141.
63. Yu ML, Dai CY, Chen SC, Chiu CC, Lee LP, Lin ZY, et al. Human leukocyte class I and class II alleles and response to interferon-alpha treatment, in Taiwanese patients with chronic hepatitis C virus infection. *J Infect Dis* 2003; 188: 62-65.
64. Airoidi A, Zavaglia C, Silini E, Tinelli C, Martinetti M, Asti M, et al. Lack of strong association between HLA class II, tumour necrosis factor and transporter associated with antigen processing gene polymorphisms and virological response to alpha-interferon treatment in patients with chronic hepatitis C. *Eur J Immunogenet* 2004; 31: 250-265.
65. Dincer D, Besisik F, Oguz F, Sever MS, Kaymakoglu S, Cakaloglu Y, et al. Genes of Major Histocompatibility Complex class II influence chronic hepatitis C treatment with interferon in hemodialysis patients. *Int J Artif Organs* 2001; 24: 212-214.
66. Alric L, Izopet J, Fort M, Vinel JP, Duffaut M, Abbal M. Study of the association between Major Histocompatibility Complex class II genes and the response to interferon alpha in patients with chronic hepatitis C infection. *Hum Immunol* 1999; 60: 516-523.
67. Thursz M, Yallop R, Goldin R, Trepo C, Thomas H. Influence of MHC class II genotype on outcome of infection with hepatitis C virus. The HENCORE group. Hepatitis C European Network for cooperative research. *Lancet* 1999; 354: 2119-2124.
68. Nowakowska B, Kacprzak-Bergman I. Association between HLA antigens and hepatitis C virus (HCV) infection. *Postepy Hig Med Dosw* 2004; 58: 458-462.
69. Lechmann M, Schneider EM, Giers G, Kaiser R, Dumoulin FL, Souerbrush T, et al. Increased frequency of the HLA-DR15 (B1*15011) allele in German patients with self-limited hepatitis C virus infection. *Eur J Clin Invest* 1999; 29: 337-343.
70. Cramp ME, Carucci P, Underhill J, Naoumov NV, Williams R, Donaldson PT. Association between HLA class II genotype and spontaneous clearance of hepatitis C viraemia. *J Hepatol* 1998; 29: 207-213.
71. Constantini PK, Wawrzynowicz-Syczewska M, Clare M, Boron-Kaczmarek A, Mc Farlane IG, Cramp ME. Interleukin-1, interleukin-10 and tumour necrosis factor-alpha gene polymorphisms in hepatitis C virus infection: an investigation of the relationship with spontaneous viral clearance and response to alpha-interferon therapy. *Liver* 2002; 22: 404-412.
72. McKiernan SM, Hagan R, Curry M, Mc Donald GS, Kelly A, Nolan N, et al. Distinct MHC class I and II alleles are associated with hepatitis C viral clearance, originating from a single source. *Hepatology* 2004; 40: 108-114
73. Zavaglia C, Martinetti M, Silini E, Bottelli R, Daielli C, Asti M, et al. Association between HLA class II alleles and protection from or susceptibility to chronic hepatitis C. *J Hepatol* 1998; 28: 1-7.
74. Missale G, Bertoni R, Lamonaca V, Valli A, Massari M, Mori C, et al. Different clinical behaviours of acute hepatitis C virus infection are associated with different vigour of the anti-viral cell-mediated immune response. *J Clin Invest* 1996; 98: 706-714.
75. Thimme R, Oldach D, Chang KM, Steiger C, Ray SC, Chisari FV, et al. Determinants of viral clearance and persistence during acute hepatitis C virus infection. *J Exp Med* 2001; 194: 1395-1406.
76. Rosen HR, Miner C, Sasaki AW, Lewinsohn DM, Conrad AJ, Bakke A, et al. Frequencies of HCV-specific effector CD4+ T cells by flow cytometry: correlation with clinical disease stages. *Hepatology* 2002; 35: 190-198.
77. Wedemeyer H, He XS, Nascimbeni M, Davis AR, Greenberg HB, Hoofnagle HJ, et al. Impaired function of hepatitis C-virus specific CD8+ T cells in chronic hepatitis C virus infection. *J Immunol* 2002; 169: 3447-3458.
78. Cheryl L, Nilufer P, Seth N, Lucas M, Appel H, Gauthier L, et al. Ex vivo analysis of human memory CD4 T cells specific for hepatitis C virus using MHC class II tetramers. *J Clin Invest* 2003, 112: 831-842.
79. Brooks D, Teyton L, Oldstone M, McGavern D. Intrinsic functional dysregulation of CD4 T cells occurs rapidly following persistent viral infection. *J Virol* 2005; 79: 10514-10527.
80. De Re V, Caggiari L, Talamini R, Crovatto M, De Vita S, Mazzaro C, et al. Hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma and B-cell lymphoma patients show a different profile of major histocompatibility complex class II alleles. *Hum Immunol* 2004; 65: 1397-1404.
81. Shoukry NH, Sidne J, Sette A, Walker CM. Conserved hierarchy of helper T cell responses in a chimpanzee during

- primary and secondary hepatitis C virus infections. *J Immunol* 2004; 172:483-492.
82. Barth H, Ulsenheimer A, Pape G, Diepolder H, Hoffmann M, Neumann-Haefelin C. Uptake and presentation of hepatitis C virus-like particles by human dendritic cells. *Blood* 2005; 105: 3605-3614.
83. Diepolder HM, Gerlach JT, Zachoval R, Hoffman RM, Jung MC, Wierenga EA, et al. Immunodominant CD4+ T-cell epitope within non-structural protein 3 in acute hepatitis C virus infection. *J Virol* 1997; 71: 6011-6019.
84. Penna A, Missale G, Lamonaca V, Pilli M, Mori C, Zanelli P, Cavalli A. Intrahepatic and circulating HLA class II-restricted, hepatitis C virus-specific T cells: functional characterization in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002; 35: 1225-1236.
85. Rico MA, Quiroga JA, Subira D, García E, Castanon S, Sallberg M, et al. Features of the CD4+ T-cell response in liver and peripheral blood of hepatitis C virus-infected patients with persistently normal and abnormal alanine aminotransferase levels. *J Hepatol* 2002; 36:408-416.
86. Wodarz D. Hepatitis C virus dynamics and pathology: the role of CTL and antibody responses. *J Gen Virol* 2003; 84: 1743-1750.
87. Yang M, Zhu F, Sonderstrup G, Eckels DD. Recognition of endogenously synthesized HLA DR4 restricted HCV epitopes presented by autologous EBV transformed B-lymphoblastoid cell line. *Vaccine* 2005; 23: 951-962.
88. Lopez-Labrador FX, HeXS, Berenguer M, Cheung RC, Gonzalez-Candelas F, Wright TL, et al. Genetic variability of hepatitis C virus non-structural protein 3 and virus-specific CD8 response in patients with chronic hepatitis C. *J Med Virol* 2004; 72: 575-585.
89. Zhong J, Gastaminza P, Cheng G, Kapadia S, Kato T, Burton DR, et al. Robust hepatitis C virus infection in vitro. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 9294-9299.
90. Thio CL, Thomas DL, Goedert JJ, Vlahov D, Nelson KE, Hilgartner MW, et al. Racial differences in HLA class II association with hepatitis C virus outcomes. *J Infect Dis* 2001; 184: 16-21.

