

Artículo de revisión

Inmunopatogénesis de la hepatitis C

Gabriela Gutiérrez Reyes,* David Kershenobich*

RESUMEN

El conocimiento de la patogénesis de la infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) es crucial tanto para la determinación de una terapia antiviral exitosa como para encontrar una vacuna. En este trabajo se explica como inmediatamente después de la infección por el VHC, este se replica eficientemente, induciendo la producción de interferones tipo I, sin embargo, el rápido incremento en la replicación viral no es reconocido en forma adecuada por la respuesta inmune adaptativa y después de un intervalo corto, la carga viral se incrementa y persiste en la mayoría de los individuos infectados. Se considera que este fenómeno tiene una naturaleza inmunológica, que involucra tanto a linfocitos T citotóxicos, como a un mecanismo indirecto que implica la síntesis de citocinas que son inducidas por el VHC. Se considera que si ocurre una respuesta insuficiente o inadecuada de células T (CD4+ y CD8+) específicas del virus, el ARN-VHC persiste en células T hepáticas, situación que se observa aún en aquellos individuos que alcanzan una respuesta terapéutica con una inhibición viral considerada como sostenida. El VHC ha desarrollado varias estrategias para escapar a la erradicación mediada por las células T, que incluye interferir con la vía de presentación de las moléculas del Complejo Mayor de Histocompatibilidad (MHC) Clase I del huésped o teniendo un "escondite" en células a las que les falta la expresión de las MHC clase I. Finalmente, se describe y reconoce la importancia que tienen varias citocinas en la respuesta inmune por el huésped posterior a la exposición al VHC.

Palabras clave: VHC, linfocitos T CD4+, linfocitos T CD8+, MHC clasel, hepatitis C, citocinas.

ABSTRACT

Knowledge about the pathogenesis of chronic human infection by hepatitis C virus (HCV) is fundamental in order to develop better and more successful anti-viral treatments or a vaccine. In this review we explain the events following the primary HCV infection and how it can induce, at the beginning, the production of type I interferon molecules. However, the overwhelming viral replication is not detected by the adaptive immune response, and short after, the viral load increases and persists in most individuals. It is accepted that this is an immunologic phenomena in which both the cytotoxic T lymphocyte and some cytokines induced by HCV are involved. It is considered that the response by CD4+ and CD8+ lymphocytes is not adequate and thereafter, the RNA-HCV persist in hepatic T cells, situation which has been observed even in those patients that achieve a therapeutic response with a viral inhibition that is considered sustained. HCV has developed some strategies to evade the host immune response like blocking the presentation of the class I major histocompatibility complex (MHC) or by "hiding" inside of lymphocytes which do not express these molecules. Finally we describe the importance of the production by the immune system of the host of some cytokines which occur after the exposure to HCV.

Key words: CD4+ T lymphocytes, CD8+ T lymphocytes, class I MHC, hepatitis C, cytokines.

El conocimiento de la patogénesis de la hepatitis C crónica es decisivo para determinar una terapia antiviral exitosa y para encontrar una vacuna, pero aún se sabe muy poco de ella. La infección por el virus de la hepatitis C (VHC) y su curso dependen del equilibrio entre la tasa de replicación del virus y la rapidez, especificidad y eficacia de la respuesta inmunológica del huésped.¹⁻⁶ A diferencia del virus de la hepatitis B, el virus

de la hepatitis C es un virus que evade el reconocimiento inmunológico eficaz o inhibe la respuesta inmunológica del huésped a través de mutaciones en sitios antigenicos que pueden ocurrir bajo presión selectiva durante la respuesta de los linfocitos B o T, y así servir como un mecanismo para establecer la persistencia del VHC.⁷⁻⁹

Después de la infección por el virus de la hepatitis C, el virus se replica de manera muy eficiente, induciendo la producción de interferones tipo I; sin embargo, el incre-

* Laboratorio de hígado, páncreas y motilidad intestinal, Departamento de Medicina Experimental, Hospital General de México, Facultad de Medicina, UNAM.

Correspondencia: Dra. Gabriela Gutiérrez. Correo electrónico: gabgure@yahoo.com.mx. Dr. David Kershenobich. Correo electrónico: kesdhipa@yahoo.com

Recibido: junio, 2008. Aceptado: agosto, 2008.

Este artículo debe citarse como: Gutiérrez RG, Kershenobich D. Inmunopatogénesis de la hepatitis C. Medicina Universitaria 2008;10(41):225-9.

La versión completa de este artículo también está disponible en: www.mediconuanl.com.mx

mento rápido en la replicación viral no es reconocido en forma adecuada por la respuesta inmunológica adaptativa, y luego de un intervalo corto de exposición al virus la carga viral se incrementa y persiste.^{10,11} Existen varias teorías concernientes a este tema, incluyendo la citopatocidad del VHC,¹² pero la mayoría de los autores consideran que la patogénesis es de naturaleza inmunológica, que involucra a linfocitos T citotóxicos (CTLs) que son la principal defensa del huésped contra la infección por VHC¹³⁻¹⁸ y un mecanismo indirecto que implica citocinas inducidas por el virus de la hepatitis C.^{2,3,19}

RESPUESTA INMUNOLÓGICA

La respuesta inmunológica contra el VHC es policlonal y multiespecífica, en términos de anticuerpos y de respuesta inmunológica celular. Los individuos que se recuperan de una infección aguda tienen una respuesta proliferativa de células T CD4+ más vigorosa contra una o más proteínas del VHC, comparada con los pacientes que sufren una enfermedad crónica. Las células T CD8+ participan en limitar la replicación viral. Estas respuestas son insuficientes para erradicar el virus, permiten que se establezca la infección crónica,^{4,20,21} y el subsecuente daño hepático. La carga viral en el hígado se correlaciona en forma inversa con la respuesta inmunológica específica al virus; si ocurre una insuficiente o inadecuada respuesta de células T (CD4+ y CD8+) específicas del virus, el ARN-VHC persiste en células T hepáticas, situación que se observa incluso en individuos que alcanzan respuesta viral sostenida.²²⁻²⁴

El virus de la hepatitis C ha desarrollado varias estrategias para evitar la erradicación mediada por las células T, incluyendo la interferencia con la vía de aparición de las moléculas de histocompatibilidad (MHC) clase I del huésped o teniendo un *escondite* en células a las que les falta la expresión de MHC clase I. Bajo intensa inmunosupresión, la reactivación de la replicación viral puede ocurrir y es una amenaza para el huésped.²⁵

Las células mononucleares (CMNs)²⁶⁻³⁴ y los linfocitos infiltrantes en el hígado^{7,30,35-37} son reservorios extrahepáticos del VHC. Por hibridación *in situ* se ha observado que el ARN viral está en casi 1% de los linfocitos en nódulos linfáticos, las células infectadas pueden convertirse en una fuente de replicación viral periférica y así favorecer la selección y persistencia de variantes genómicas del VHC.

Se desconoce la repercusión real que tiene la existencia del virus en células diferentes a los hepatocitos sobre la calidad de la respuesta inmunológica.³⁸⁻⁴⁰

La liberación de TNF-α y Fas ligando (Fas-L) es el mecanismo que utilizan los CTLs para matar las células infectadas. Esto es, el sistema TNF-α es un mediador importante de la respuesta en cascada de citocinas por las células T, además de que desempeña un papel clave en la progresión de la enfermedad, también lo tiene en el resultado de la terapia en la hepatitis crónica por virus C (HCC). El TNF-α es una citocina pro inflamatoria que primero secretan los macrófagos activados y linfocitos T en respuesta a las infecciones virales, incluida la hepatitis C. Éste puede inhibir la replicación viral o inducir la apoptosis de células infectadas. Además, contribuye a la coordinación de la actividad de las células inmunitarias. Por tanto, el TNF-α tiene un papel dual en la infección por VHC que está involucrado en mecanismos responsables de la eliminación del virus y en la patogénesis de la infección crónica por VHC.^{17,19,35,36,41-43}

Las células del sistema inmunológico innato expresan patrones de receptores de reconocimiento (PRRs) que detectan estructuras moleculares compartidas por patógenos de varios orígenes (patrones moleculares relacionados con patógenos, PAMPs). Los receptores *toll like* (TLR, por sus siglas en inglés) 3, 7, 8 y 9 son los principales PRRs que reconocen diferentes tipos de ácidos nucleicos derivados del virus y activan la cascada de señalización que resulta en inducción de IFNs tipo I. Investigaciones recientes han identificado genes inducibles por el ácido retinoico I (RIG-I) como receptores citosólicos para ARN de doble cadena (dsARN). Los RIG-I inducen IFN en respuesta al dsARN viral intracelular de manera independiente a los TLRs; por consiguiente, cuando menos existen dos sistemas de receptores para detectar la aparición de un virus y montar la respuesta inmunológica, localizados en diferentes compartimentos dentro de una célula y reconocen diferentes ligandos.^{5,7,8} El papel del IFN-α en la eliminación del VHC es apoyado por los hallazgos en modelos experimentales de replicación. En chimpancés infectados en etapa aguda se demostró que la eliminación viral transitoria o sostenida se relacionó con aumento de genes inducidos por IFN-α en el hígado.^{14,39}

Los TLRs pueden alertar diferentes tipos celulares del sistema inmunológico innato, occasionando mayor sensibilidad y una respuesta rápida a un rango amplio

de organismos patógenos. Además, la identificación de receptores inhibitorios específicos de moléculas clase I del MHC en las células asesinas naturales (NK) y un número de receptores y correceptores activados que reconocen ligandos expresados en células blanco, dan como resultado mejor conocimiento de los mecanismos generales involucrados en la función celular de las NKs y la capacidad para discriminar entre células normales y dañadas.⁴⁴⁻⁴⁷

Varios estudios han agregado un concepto importante con respecto a que la inmunidad innata y adaptativa no son dos mecanismos de defensa separados, sino que están estrechamente interconectados uno con el otro, y determinan el resultado a la infección por organismos patógenos.^{6,36,48} Así, la inmunidad innata, gracias a sus mecanismos efectores rápidos, no sólo precede a la inmunidad adaptativa, sino que ejerce un importante control en el tipo y la calidad de la respuesta dada por los linfocitos T y B.² Es notable que a pocos días de la infección primaria la defensa se debe a la inmunidad innata que se basa en la respuesta eficaz de células T que requiere de tres a cinco días, mientras que la respuesta adaptativa (producción de anticuerpos) necesita más de una semana. Los mecanismos inmunológicos innatos pueden controlar las infecciones antes de la intervención de la inmunidad específica; por consiguiente, los primeros pueden terminar con la mayor parte de las infecciones que se contraen antes de manifestar la enfermedad y la iniciación de la respuesta específica.^{2,49}

Las células NK y las células dendríticas (DC) son responsables de la respuesta inmunológica del huésped a los antígenos virales y también de la aparición o eliminación del virus.^{1,7,36,38,39,48,50,51} Despues de la infección aguda hay un periodo inicial durante el que se decide el resultado a largo plazo. La desaparición de la infección depende de la replicación del virus y de una adecuada respuesta inmunológica del huésped.¹⁻⁶

Una vez que las NKs reconocen las células infectadas, las destruyen a través de su actividad citotóxica, y producen grandes cantidades de IFN- α para activar la respuesta inmunológica celular,⁵²⁻⁵⁴ la actividad de las NKs es regulada por un equilibrio entre receptores inhibidores y receptores estimuladores.^{55,56}

La inmunidad adaptativa está compuesta por la respuesta inmunológica humoral (producción de anticuerpos por linfocitos B). La infección por VHC resulta en la produc-

ción de anticuerpos a varias proteínas virales en casi todos los pacientes inmunocompetentes. Los anticuerpos específicos para VHC son, por lo común, detectables entre las siete u ocho semanas después de la infección. La función de estos anticuerpos en la protección ha sido cuestionada porque no previenen la reinfección y no correlacionan con resultados favorables.^{39,57}

PROPIEDADES INMUNOMODULADORAS DE LAS CITOCINAS

El sistema inmunológico tiene un impacto diverso y complejo en todos los tejidos y células de un organismo.⁵⁷⁻⁶¹ Un grupo heterogéneo de péptidos multifuncionales regulatorios, pleiotrópicos y glucoproteínas con pesos moleculares que van de 8 hasta alrededor de 45 kDa, llamadas citocinas de manera colectiva, forman parte clave de la red compleja que regula las respuestas inmunológica e inflamatoria.⁶²⁻⁶⁵ Las citocinas son producidas potencialmente por las células nucleadas del cuerpo, incluyendo todos los tipos celulares del hígado, tienen una función crítica en la comunicación y activación celular. También han emergido como elementos clave en la mayor parte de las enfermedades hepáticas agudas y crónicas.⁶⁶ Varias citocinas tienen una función en diversos aspectos de las enfermedades, son mediadoras proximales de inflamación, muerte celular, colestasis y fibrosis,^{43,66-72} pero paradójicamente también son mediadoras de la regeneración hepática después de algún daño.⁷³⁻⁷⁵

El hígado es una fuente de muchas citocinas que pueden influir en el desarrollo de enfermedades hepáticas.^{43,71-80} En pacientes con hepatitis crónica por virus C se ha observado incremento en la expresión de citocinas intrahepáticas, como: TNF- α , interleucina (IL)-1 α y β , IL-2, IL-6, IFN- α/β , y algunas quimiocinas, como CXCR3 y CXCL8-10.^{19,35,41,43,71-80} También las células mononucleares de la sangre periférica (CMNs) producen varias citocinas que están potencialmente involucradas en el daño hepático inducido por el virus de la hepatitis C.

Las citocinas producidas por las células T son importantes para el control de la replicación viral del VHC.⁷² Cuando sucede la infección viral, la interacción de las proteínas de la superficie viral con las proteínas de la superficie celular se inicia una reacción en las células que conduce a la primera onda de producción de citocinas.

REFERENCIAS

1. Dai CY, Chuang WL, Huang JF, Hsieh MY, Yu ML. Rapid virological response in hepatitis C virus genotype 1 and early ribavirin exposure. *Hepatology* 2008;48:692-3.
2. Chang KM. Immunopathogenesis of hepatitis C virus infection. *Clin Liver Dis* 2003;7:89-105.
3. Semmo N, Klenerman P. CD4+ T cell responses in hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol* 2007;13:4831-8.
4. Billerbeck E, Bottler T, Thimme R. Regulatory T cells in viral hepatitis. *World J Gastroenterol* 2007;13:4858-64.
5. Poccia F, Agrati C. Intrahepatic natural immunity and HCV immuno-pathogenesis. *Cell Death Differ* 2003;(10 Suppl 1): S9-S12.
6. Moretta L. Lymphocyte effector functions. Lymphocyte effector mechanisms in innate and adaptive immunity. *Curr Opin Immunol* 2005;17:303-5.
7. Rehermann B, Nascimbeni M. Immunology of hepatitis B virus and hepatitis C virus infection. *Nat Rev Immunol* 2005;5:215-29.
8. Ward S, Lauer G, Isba R, Walker B, Klenerman P. Cellular immune responses against hepatitis C virus: the evidence base 2002. *Clin Exp Immunol* 2002;128:195-203.
9. Liu B, Woltman AM, Jansenn HL, Boonstra A. Modulation of dendritic cell function by persistent viruses. *J Leukoc Biol* 2008 Sep 25 (Epub ahead of print).
10. Missale G, Cariani E, Ferrari C. Role of viral and host factors in HCV persistence: which lesson for therapeutic and preventive strategies? *Dig Liver Dis* 2004;36:703-11.
11. Davis AM, Hagan KA, Matthews LA, Bajwa G, et al. Blockade of virus infection by human CD4+T cells via a cytokine relay network. *J Immunol* 2008;180:6923-32.
12. Pawlotsky JM. Pathophysiology of hepatitis C virus infection and related liver disease. *Trends Microbiol* 2004;12:96-102.
13. Forton DM, Karayannidis P, Mahmud N, Taylor-Robinson SD, Thomas HC. Identification of unique hepatitis C virus quasispecies in the central nervous system and comparative analysis of internal translational efficiency of brain, liver, and serum variants. *J Virol* 2004;78:5170-83.
14. Bigger CB, Guerra B, Brasky KM, Hubbard G, et al. Intrahepatic gene expression during chronic hepatitis C virus infection in chimpanzees. *J Virol* 2004;78:13779-92.
15. Su AI, Pezacki JP, Wodicka L, Brideau AD, et al. Genomic analysis of the host response to hepatitis C virus infection. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99:15669-74.
16. Penin F, Dubuisson J, Rey FA, Moradpour D, Pawlotsky JM. Structural biology of hepatitis C virus. *Hepatology* 2004;39:5-19.
17. Sytniewski D, Jurzak M, Cholewa K, Gola J, et al. Changes in TNF- α mRNA Levels in the Peripheral Blood of Patients with Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection during a-Interferon and Ribavirin Therapy. *Viral Immunology* 2004;17:580-7.
18. Koziel MJ, Dudley D, Afshai N, Choo QL, et al. Hepatitis C virus (HCV)-specific cytotoxic T lymphocytes recognize epitopes in the core and envelope proteins of HCV. *J Virol* 1993;67:7522-32.
19. Koziel M. Cytokines in viral hepatitis. *Semin Liver Dis* 1999;19:157-69.
20. Sugimoto K, Ikeda F, Stadanlick J, Nunes FA, et al. Suppression of HCV-specific T cells without differential hierarchy demonstrated ex vivo in persistent HCV infection. *Hepatology* 2003;38:1437-48.
21. Spengler U, Nattermann J. Immunopathogenesis in hepatitis C virus cirrhosis. *Clin Sci (Lond)* 2007;112:141-55.
22. Thimme R, Oldach D, Chang KM, Steiger C, et al. Determinants of viral clearance and persistence during acute hepatitis C virus infection. *J Exp Med* 2001;194:1395-406.
23. Quiroga JA, Llorente S, Castillo I, Rodriguez-Inigo E, et al. Virus-specific T-cell responses associated with hepatitis C virus (HCV) persistence in the liver after apparent recovery from HCV infection. *J Med Virol* 2006;78:1190-7.
24. Quiroga JA, Llorente S, Castillo I, Rodriguez-Inigo E, et al. Cellular immune responses associated with occult hepatitis C virus infection of the liver. *J Virol* 2006;80:10972-9.
25. Dorries R. The role of T-cell-mediated mechanisms in virus infections of the nervous system. *Curr Top Microbiol Immunol* 2001;253:219-45.
26. Chang TT, Young KC, Yang YJ, Lei HY, Wu HL. Hepatitis C virus RNA in peripheral blood mononuclear cells: comparing acute and chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology* 1996;23:977-81.
27. Gervais A, Martinot M, Boyer N, Auperin A, et al. Quantitation of hepatic hepatitis C virus RNA in patients with chronic hepatitis C. Relationship with severity of the disease, viral genotype and response to treatment. *J Hepatol* 2001;35:399-405.
28. Gong GZ, Lai LY, Jiang YF, He Y, Su XS. HCV replication in PBMC and its influence on interferon therapy. *World J Gastroenterol* 2003;9:291-4.
29. Zignego AL, Giannini C, Ferri C. Hepatitis C virus-related lymphoproliferative disorders: an overview. *World J Gastroenterol* 2007;13:2467-78.
30. Lohmann V, Korner F, Koch J, Herian U, et al. Replication of subgenomic hepatitis C virus RNAs in a hepatoma cell line. *Science* 1999;285:110-3.
31. Lohmann V, Hoffmann S, Herian U, Penin F, Bartenschlager R. Viral and cellular determinants of hepatitis C virus RNA replication in cell culture. *J Virol* 2003;77:3007-19.
32. Zhong J, Gastaminza P, Cheng G, Kapadia S, et al. Robust hepatitis C virus infection *in vitro*. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102:9294-9.
33. Mihm S, Hartmann H, Ramadori G. A reevaluation of the association of hepatitis C virus replicative intermediates with peripheral blood cells including granulocytes by a tagged reverse transcription/polymerase chain reaction technique. *J Hepatol* 1996;24:491-7.
34. Podevin P, Guechot J, Serfaty L, Monrand-Joubert L, et al. Evidence for a deficiency of interferon response in mononuclear cells from hepatitis C viremic patients. *J Hepatol* 1997;27:265-71.
35. Racanelli V, Rehermann B. Hepatitis C virus infection: when silence is deception. *Trends Immunol* 2003;24:456-64.
36. Lindenbach BD, Rice CM. Unravelling hepatitis C virus replication from genome to function. *Nature* 2005;436:933-8.
37. Pernollet M, Jouvin-Marche E, Leroy V, Vigan I, et al. Simultaneous evaluation of lymphocyte subpopulations in the liver and in peripheral blood mononuclear cells of HCV-infected patients: relationship with histological lesions. *Clin Exp Immunol* 2002;130:518-25.
38. Kanto T, Hayashi N. Immunopathogenesis of Hepatitis C Infection: Multifaceted strategies subverting innate and adaptative immunity. *Internal Med* 2006;45:183-91.

39. Thimme R, Lohmann V, Weber F. A target on the move: Innate and adaptative immune escape strategies of hepatitis C virus. *Antiviral Research* 2006;69:129-41.
40. Pawlostky JM. The nature of interferon-alpha resistance in hepatitis C virus infection. *Curr Opin Infect Dis* 2003;16:587-92.
41. Ramadori G, Armbrust T. Cytokines in the liver. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001;13:777-84.
42. Byl B, Roucloux I, Crusiaux A, Dupont E, Deviere J. Tumor necrosis factor alpha and interleukin-6 plasma levels in infected cirrhotic patients. *Gastroenterology* 1993;104:1492-7.
43. Tilg H, Kaser A, Moschen AR. How to modulate inflammatory cytokines in liver diseases. *Liver Int* 2006;26:1029-39.
44. Greenwell P, Geerts A, Ogata Y, Solis-Herrezo J, Rojkind M. The liver biology and pathobiology. New York: Raven Press, 1994;pp:1367-77.
45. Schafer DF, Sorrell MF. Conquering Hepatitis C, Step by step. *N Engl J Med* 2000;343:1723-4.
46. Bacon BR, Di Bisceglie AM. Hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2001;345:1425-36.
47. Lauer GM, Walker BD. Hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2001;345:41-52.
48. Martin MP, Carrington M. Immunogenetics of viral infections. *Curr Opin Immunol* 2005;17:1-7.
49. Mogensen TH, Paludan SR. Molecular pathways in virus-induced cytokine production. *Microbiol Mol Biol Rev* 2001;65:131-50.
50. Cerny A, Chisari FV. Pathogenesis of chronic hepatitis C: immunological features of hepatic injury and viral persistence. *Hepatology* 1999;30:595-601.
51. Gershwin ME, Vierling JM, Manns MP. Liver Immunology. Philadelphia: Hanley & Belfus, 2003;pp:1-29.
52. Tosi MF. Innate immune responses to infection. *J. Allergy Clin Immunol* 2005;116:241-9, quiz 250.
53. Tseng CT, Klimpel GR. Binding of the hepatitis C virus envelope protein E2 to CD81 inhibits natural killer cell functions. *J Exp Med* 2002;195:43-49.
54. Crotta S, Still A, Wack A, D'Andrea A, et al. Inhibition of natural killer cells through engagement of CD81 by the major hepatitis C virus envelope protein. *J Exp Med* 2002;195:35-41.
55. Jinushi M, Takehara T, Tatsumi T, Kanto T, et al. Negative regulation of NK cell activities by inhibitory receptor CD94/NKG2A leads to altered NK cell-induced modulation of dendritic cell functions in chronic hepatitis C virus infection. *J Immunol* 2004;173:6072-81.
56. Khakoo SI, Thio CL, Martin MP, Brooks CR, et al. HLA and NK cell inhibitory receptor genes in resolving hepatitis C virus infection. *Science* 2004;305:872-4.
57. Gale M Jr, Foy EM. Evasion of intracellular host defence by hepatitis C virus. *Nature* 2005;436:939-45.
58. Chang KM, Thimme R, Melpolder JJ, Oldach D, et al. Differential CD4(+) and CD8(+) T-cell responsiveness in hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2001;33:267-76.
59. Guidotti LG, Chisari FV. Noncytolytic control of viral infections by the innate and adaptive immune response. *Annu Rev Immunol* 2001;19:65-91.
60. Kanto T, Hayashi N, Takehara T, Tatsumi T, et al. Impaired allostimulatory capacity of peripheral blood dendritic cells recovered from hepatitis C virus-infected individuals. *J Immunol* 1999;162:5584-91.
61. Farci P, Shimoda A, Coiana A, Diaz G, et al. The outcome of acute hepatitis C predicted by the evolution of the viral quasispecies. *Science* 2000;288:339-44.
62. Seth RB, Sun L, Chen ZJ. Antiviral innate immunity pathways. *Cell Research* 2006;16:141-7.
63. Gremion C, Cerny A. Hepatitis C virus and the immune system: a concise review. *Rev Med Virol* 2005;15:235-68.
64. Crews FT, Bechara R, Brown LA, Guidot DM, et al. Cytokines and alcohol. *Alcohol Clin Exp Res* 2006;30:720-30.
65. Hunter CA, Reiner SL. Cytokines and T cells in host defense. *Curr Opin Immunol* 2000;12:413-8.
66. Knolle PA, Gerken G. Local control of the immune response in the liver. *Immunol Rev* 2000;174:21-34.
67. Tilg H, Diehl AM. Cytokines in alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2000;343:1467-76.
68. Orange JS, Salazar-Mather TP, Opal SM, Biron CA. Mechanisms for virus-induced liver disease: tumor necrosis factor-mediated pathology independent of natural killer and T cells during murine cytomegalovirus infection. *J Virol* 1997;71:9248-58.
69. Trauner M, Meier PJ, Boyer JL. Molecular pathogenesis of cholestasis. *N Engl J Med* 1998;339:1217-27.
70. Friedman SL. Molecular regulation of hepatic fibrosis, an integrated cellular response to tissue injury. *J Biol Chem* 2000;275:2247-50.
71. Fukuma H, Morshed S, Watanabe S, Uchida N, et al. Increased expression of cytokines in liver and serum in patients with extrahepatic diseases. *J Gastroenterol* 1996;31:538-45.
72. Fan XG, Liu WE, Li CZ, Wang ZC, et al. Circulating Th1 and Th2 cytokines in patients with hepatitis C virus infection. *Mediators Inflamm* 1998;7:295-7.
73. Akerman P, Cote P, Yang SQ, McClain C, et al. Antibodies to tumor necrosis factor-alpha inhibit liver regeneration after partial hepatectomy. *Am J Physiol* 1992;263:G579-G85.
74. Yamada Y, Fausto N. Deficient liver regeneration after carbon tetrachloride injury in mice lacking type 1 but not type 2 tumor necrosis factor receptor. *Am J Pathol* 1998;152:1577-89.
75. Cressman DE, Greenbaum LE, DeAngelis RA, Ciliberto G, et al. Liver failure and defective hepatocyte regeneration in interleukin-6-deficient mice. *Science* 1996;274:1379-83.
76. Fukuda R, Ishimura N, Ishimura S, Chowdhury A, et al. Intrahepatic expression of proinflammatory cytokine mRNA and interferon efficacy in chronic hepatitis C. *Liver* 1996;16:390-9.
77. Napoli J, Bishop GA, McGuinness PH, Painter DM, McCaughan GW. Progressive liver injury in chronic hepatitis C infection correlates with increased intrahepatic expression of Th1 associated cytokines. *Hepatology* 1996;24:759-65.
78. Dumoulin FL, Wennrich U, Nischalke HD, Leifeld L, et al. Intrahepatic mRNA levels of interferon gamma and tumor necrosis factor alpha and response to antiviral treatment of chronic hepatitis C. *J Hum Virol* 2001;4:195-9.
79. Wright H, Alex P, Nguyen T, Bader T, et al. Multiplex cytokine profiling of initial therapeutic response in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Dig Dis Sci* 2005;50:1793-803.
80. Sillanpaa M, Kaukinen P, Melen K, Julkunen I. Hepatitis C virus proteins interfere with the activation of chemokine gene promoters and downregulate chemokine gene expression. *J Gen Virol* 2008;89:432-43.