

Virological, Genetic and Immunological Bases of Chronicity and Long-term Persistence of Hepatitis C

Mariam kapanadze¹ George Kamkamidze²

University of Georgia, School of Health Sciences

¹PhD(s), Public Health, Peditrician, TSSU-invited lecture; ²PhD, Full Professor of Georgian University, Associate professor, Supervisor

Summary

Despite those advances in theoretical and practical medicine, through which Hepatitis C has become the only curable chronic infectious disease, it still remains the most urgent problem of modern medicine. Its chronic course causes liver fibrosis, cirrhosis, hepatocellular carcinoma and these diseases are a harbinger of liver failure. Therefore, Hepatitis C is the leader in terms of morbidity, hospitalization and disability. The aim of the work is to present the relevance and foundations of this problem, with a way of analyzing literature data.

Keywords: Hepatitis C, Persistence, Viral genome, Recombinant strain, Antigen, Antibodies, Immunity.

Introduction: Despite the rapid development of theoretical and clinical medicine, In the twenty-first century, nevertheless, a number of unresolved and problematic diseases remain. One of the most acute and global problems for modern medicine is hepatitis C. Despite significant changes in the pathogenic landscape of the viral society of the earth, in terms of incidence, hospitalization and disability, hepatitis C is still the leader among other varus diseases. (1-17). Despite significant changes in the pathogenic landscape of the viral society of the earth, in terms of incidence, hospitalization and disability, hepatitis C is still the leader among other various diseases, There were more than 170 million person infected with Hepatitis C in last years of XX century, which amounted to more than 3% of the total civilian population (18- 25).

Despite the huge steps of theoretical and clinical medicine in the direction of treatment, diagnosis and prevention of hepatitis C, the above indicators have not changed significantly even in the twenty-first century (1-6). In terms of prevalence, Georgia is a country of high priority. According to aggressive testing, provided in the

C ჰეპატიტის ქრონიზაციისა და ხანგრძლივი პერსისტენციის ვირუსოლოგიური, გენეტიკური და იმუნოლოგიური საფუძვლები

მარიამ კაპანაძე¹ გიორგი კამკამიძე²

საქართველოს უნივერსიტეტი, ჯანმრთელობის მეცნიერებების სკოლა

¹დოქტორანტი, საზოგადოებრივი ჯანდაცვა, პედიატრი, თსსუ - მოწვეული პედაგოგი; ²მედიცინის მეცნიერებათა დოქტორი, საქართველოს უნივერსიტეტის სრული პროფესორი, ხელმძღვანელი.

რეზიუმე

თეორიული და პრაქტიკული მედიცინის იმ მიღწევების მიუხედავად, რომლებმაც C ჰეპატიტი აქცია ერთადერთ ქრონიკულ გაკურნებად ინფექციად, აღნიშნული დაავადება დღემდე რჩება თანამედროვე მედიცინის უმწვავეს პრობლემად. ხასიათდება რა, ქრონიკული მიმდინარეობით, იგი წარმოადგენს ღვიძლის ფიბროზით, ციროზით, ჰეპატოცელულარული კარცინომით გამოწვეული ღვიძლის უკმარისობის წინაპირობას, ამიტომ იგი დღემდე ლიდერობს ავადობის, ჰოსპიტალიზაციისა და შრომის უუნარობის მაჩვენებლებით. წინამდებარე ნაშრომის მიზანს წარმოადგენდა, ჩვენს ხელთ არსებული ლიტერატურული წყაროების ანალიზის საფუძველზე ზემოაღნიშნული პრობლემის აქტუალობის წარმოჩენა და მისი მიზეზების ანალიზი.

საკვანძო სიტყვები: C ჰეპატიტი, პერსისტენცია, ვირუსული გენომი, რეკომბინანტული შტამი, ანტიგენი, ანტისხეული, იმუნიტეტი

შესავალი: თეორიული და კლინიკური მედიცინის სწრაფი განვითარების მიუხედავად, 21-ე საუკუნეში კვლავ რჩება რიგი გადაუწყვეტელი და პრობლემური დაავადებები. თანამედროვე მედიცინის ერთ-ერთ უმწვავეს და გლობალურ პრობლემას წარმოადგენს C-ჰეპატიტი. მიუხედავად დედამიწის ვირუსული სამყაროს პათოგენური “პეიზაჟის“ მნიშვნელოვანი ცვლილებისა, C ჰეპატიტის ვირუსი დღემდე ლიდერობს სხვა პათოგენურ ვირუსთა შორის ავადობის, ჰოსპიტალიზაციის და შრომის უუნარობის მაჩვენებლების მიხედვით (1-17).

გასული საუკუნის ბოლო წლებში C ჰეპატიტით დაავადებული იყო 170 მილიონზე მეტი ადამიანი, რაც მსოფლიოს მოსახლეობის 3%-

framework of the elimination programs, 7.1% of the country's population is infected with hepatitis C (1; 3-6).

Unlike other hepatitis, hepatitis C is characterized by a high chronogenic potential (20; 21). With its course, inflammatory processes develop in the liver and causes the following diseases: liver fibrosis, cirrhosis and hepatocellular carcinoma and these diseases, in turn, are harbingers of liver failure (26-49).

Confirming the foregoing are the data of the World Health Organization: every year, from 3 to 4 million people suffer from hepatitis C worldwide, over 350,000 people die from liver failure caused by hepatitis C (50-55). Because of this problem, in the United States of America, more than 10,000 patients are treated with liver transplantation (36; 56; 57)

The lack of a specific vaccine and immunoglobulin, the cost of antiviral drugs, their multiple side effects and contraindications, recognized as the main causes of high prevalence and prolonged activity of hepatitis C (58-66). In a number of other circumstances, it is these reasons that substantiate not only the medical, but also the socio-economic problems of hepatitis C, especially for countries of low economic opportunity, including for Georgia.

From the very first year of the twenty-first century, in terms of the treatment of hepatitis C, great progress has been achieved. As a result of these advances and achievements, chronic HCV infection has become the only curable infection. Given the correlation between the genotype of the virus, the genetic characteristics of the host, the level of liver damage and with the release of the disease, many antiviral treatments for hepatitis C have been developed. Hepatitis C has become a manageable and cured disease.

Despite the above, hepatitis C is today an urgent problem and is in the focus of attention of scientists and practitioners. The small number and mutually exclusive contents of literary sources, indicates that acute and childhood hepatitis C is not fully understood. The reason for this is prolonged seroconversion (6 months or more) and the asymptomatic course of the disease. Which, in turn, complicates the clinical and serological diagnosis of the disease.

Therefore, the natural behavior of hepatitis C virus in the host organism has not been adequately studied, from the moment of infection to seroconversion, also, the kinetics of virus replication and its role, correlation between the concentra-

ზე მეტს შეადგენდა (18- 25), მიუხედავად C ჰეპატიტის მკურნალობის, დიაგნოსტიკისა და პრევენციის მიმართულებით, თეორიული და კლინიკური მედიცინის მიერ გადადგმული უდიდესი ნაბიჯებისა, ზემოაღნიშნული მაჩვენებელი არც 21-ე საუკუნის მეორე ათწლეულშია შესამჩნევად შემცირებული (1-6). C ჰეპატიტის გავრცელების მიხედვით საქართველო მაღალი პრევალენტობის ქვეყნების რიცხვს მიეკუთვნება, ელიმინაციის პროგრამის ფარგლებში ჩატარებული აგრესიული ტესტირების მონაცემებით ქვეყნის მოსახლეობის 7,1% ინფიცირებულია C ჰეპატიტის ვირუსით(1; 3-6).

სხვა ჰეპატიტებისაგან განსხვავებით, C ჰეპატიტი მაღალი ქრონიოგენული პოტენციალით ხასიათდება (20; 21). მისი მიმდინარეობისას ვითარდება ღვიძლის ანთებითი დაზიანება. სწორედ დაავადების ქრონიკული მიმდინარეობაა მიჩნეული ისეთი გართულებების გამომწვევ მიზეზად, როგორებიცაა: ღვიძლის ფიბროზი, ციროზი, ჰეპატოცელულარული კარცინომა და რომლებიც, თავის მხრივ, წარმოადგენენ ღვიძლის უკმარისობის უპირობო წინაპირობას (26-49).

ზემოაღნიშნულის დასტურს წარმოადგენს ჯანდაცვის საერთაშორისო ორგანიზაციის მონაცემები, რომელთა მიხედვითაც მსოფლიო მასშტაბით ყოველწლიურად C ჰეპატიტით 3-დან 4 მილიონამდე ადამიანი ავადდება; ჰეპატიტის ვირუსით ინფიცირების ფონზე განვითარებული ღვიძლის უკმარისობით კი – 350000-ზე მეტი ადამიანი იღუპება (50-55). აღნიშნული პრობლემის გამო ამერიკის შეერთებულ შტატებში ყოველწლიურად 10000-ზე მეტი ადამიანს უტარდებს ღვიძლის ტრანსპლანტაცია (36; 56; 57).

სპეციფიკური ვაქცინის და იმუნოგლობულინის არარსებობა, მკურნალობისათვის მოწოდებული ანტივირუსული სამკურნალო საშუალებების სიძვირე, მათი მრავლობითი გვერდითი ეფექტები და უკუჩვენებები, C ჰეპატიტის მაღალი პრევალენტობის და ხანგრძლივი აქტუალურობის ძირითად მიზეზებად არის მიჩნეული(58-66). რიგ სხვა გარემოებებთან ერთად, ზემოაღნიშნულის გამო C ჰეპატიტი არა მხოლოდ სამედიცინო, არამედ სოციალურ-ეკონომიკურ პრობლემასაც წარმოადგენს, განსაკუთრებით ისეთი დაბალი ეკონომიკური შესაძლებლობების ქვეყნებისათვის, როგორიც საქართველოა.

21-ე საუკუნის პირველივე წლებში C ჰეპატიტის მკურნალობის თვალსაზრისით განსაკუთრებით დიდი პროგრესი იქნა მიღწეული. ქრონიკული

tion of the virus and the form of convalescence of the disease, the influence on the course of the disease of the genetic factors of the virus and the host, both in adults and in childhood (3, 67-69).

Hepatitis C virus and its life cycle

Hepatitis C virus is a hepatotropic virus; its value is 30-50 nanometers; its genetic material is single-stranded RNA; the genome is in a lipid capsule and encodes a lipoprotein (7; 67-70), which includes 9600 nucleotides, distinguish between its structural and non-structural (NS1, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A and NS5B) sections. The terminal ends of the virus in the direction of 5' and 3' create areas, which are not subject to change and translation, these sites are not involved in protein synthesis, but they have an important role in the process of replication and translation of the virus. The 5 end of the viral genome contains 341 nucleotides and is characterized by the ability to attach ribosomes, which (IRES) (2; 15; 19; 40; 71-75), for its part, is a prerequisite for initiating virus replication (22; 38; 76-82). Some enzymes are caused by non-structural proteins (metalloproteinase, serine peptidase, RNA helicase, RNA dependent RNA polymerase), these enzymes are important factors in virus replication (16; 20; 28; 29; 32; 83-91).

The relationship of hepatitis C virus and hepatocyte receptor begins from the moment of infection of the patient. At the first stage, the virus invades the cytoplasm of the cell and the RNA is released from the viral envelope. Released RNA performs the function of informational RNA and causes the translation of RNA into polypeptide. Polyprotein is made up of 10 proteins. One part of these proteins is structural and the other non-structural. Non-structural proteins bind with hepatocyte cytophilin-a and form a functionally active complex for replication, this complex is the main factor for RNA replication. This process is carried out with the participation of the following enzymes: protease, helicase, RNA dependent RNA polymerase, etc. After replication, the resulting viral RNA goes through the following steps: endocapsing, improvement in the Golgi complex and release from hepatocyte (17; 49; 51-54; 83-86). Chronic infection caused by hepatitis C virus is different from other hepatotropic viral infections, because the virus does not integrate into the hepatocyte. This is the basis that hepatitis C is the only curable chronic disease. Hepatitis C virus has a direct cytopathic effect on hepato-

HCV ინფექცია, ამ პროგრესისა და მიღწევების გამო, ჩამოყალიბდა ერთადერთ ქრონიკულ გაკურნებად ინფექციად. ვირუსის გენოტიპის, მასპინძლის გენეტიკური მახასიათებლების, ღვიძლის დაზიანების ხარისხის და დაავადების გამოსავალთან ზემოქანოთვლილთა კორელაციური კავშირის გათვალისწინებით, შემუშავებულია დაავადების ანტივირუსული მკურნალობის მრავალი კომბინაცია, რომელთა საშუალებითაც ქრონიკული C ჰეპატიტის მართვა შესაძლებელი გახდა და ქრონიკული HCV ინფექცია ერთადერთ ქრონიკულ განკურნებად ინფექციად ჩამოყალიბდა.

მიუხედავად ზემოაღნიშნულისა, C ჰეპატიტი დღემდე აქტუალურია და მკვლევართა და პრაქტიკოს მედიკოსთა ყურადღების ცენტრშია. ჩვენს ხელთ არსებული ლიტერატურული წყაროების მცირე რაოდენობა და ურთიერთ გამომრიცხავი შინაარსი დასტურია იმისა, რომ მწვავე და ზავშთა ასაკის C ჰეპატიტი სადღესოდ საფუძვლიანად არ არის შესწავლილი. აღნიშნულის მიზეზად უპირატესად დაავადების უსიმპტომო მიმდინარეობა და დროში გახანგრძლივებული სეროკონვერსია (6 თვე და ზოგჯერ მეტი) შეიძლება მივიჩნიოთ, რაც თავის მხრივ, დაავადების კლინიკური და სეროლოგიის გართულების მიზეზია.

სწორედ აღნიშნულის გამო არასრულყოფილად და შესწავლილი C ჰეპატიტის ვირუსის ბუნებრივი მიმდინარეობა მისი ორგანიზმში მოხვედრის პირველი დღეებიდან სეროკონვერსიამდე, ვირუსის რეპლიკაციის კინეტიკა და მისი როლი, ვირუსის კონცენტრაციის კორელაციური კავშირი განკურნებასთან, ვირუსისა და მასპინძელი ორგანიზმის გენეტიკური ფაქტორები და გავლენა დაავადების გამოსავალზე როგორც ზავშეგებში, ისე მოზრდილებში. (3, 67-69).

C ჰეპატიტის ვირუსი და მისი სასიცოცხლო ციკლი

C ჰეპატიტის ვირუსი წარმოადგენს ჰეპატოტროპულ ვირუსს, რომელიც დაახლოებით 30-50 ნანომეტრის სიდიდისაა; მისი გენეტიკური მასალა წარმოადგენოლია რნმ-ის ერთმაგი ჯაჭვით. გენომს გარს აკრავს ლიპიდური კაპსულა, ხოლო გენომი, თავის მხრივ, აკოდირებს პოლიპროტეინს (7; 67-70), რომლის შემადგენლობაში შედის 9600 ნუკლეოტიდი, იგი დაყოფილია სტრუქტურულ და არასტრუქტურულ (NS1, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A და NS5B) უბნებად. ვირუსის ტერმინალური დაბოლოებები 5'

cyte, which causes cytolysis and clearance of the damaged hepatocyte, the virus is characterized by weak immunogenicity, therefore, its rapid sanitation does not occur (21; 87-90).

Genetic variations and recombinant strains of the hepatitis C virus

A characteristic feature of the hepatitis C virus is its high genetic heterogeneity, which is the reason that viruses of 6 different genotypes, 50 subtypes, more than 100 isolates and quasi-viruses exist (55; 56; 87-91). The cause of genetic heterogeneity is the rapid development of mutations. The genetic basis of these mutations are frequent errors during replication of RNA dependent RNA polymerases. The second reason for genetic heterogeneity is natural reassortment, but he is ineffective with hepatitis C virus, since the genome of the hepatitis C virus is not segmented and indices cannot be reproduced (63). The third reason for the development of genetic variation is recombination. Although recombination is common among RNA viruses, the inherent nature of recombination for hepatitis C virus has been questioned until the first days of this century (66; 74; 92-96). According to some researchers, genetic recombination for hepatitis C virus is rare and the recombinant strains are not viable (68; 69; 71; 97-98). Other scientists have studied patients with hepatitis C who have been infected with two or more strains of different genotypes and subtypes; however, recombinant forms of the virus were not found in these patients (74). The reason for this fact is considered to be the fact that hepatocyte superinfection with hepatitis C viruses is not possible. or, an already infected hepatocyte is protected against infection by another virus. However, infection of one hepatocyte with two parent (parental form) viruses is mandatory for recombination (77). But, other researchers have identified and studied in detail from patients both intragenotypic and intrasubtype recombinant strains of hepatitis C. These findings are the foundation for the development of a nomenclature of recombinant forms of the hepatitis C virus. The first studied recombinant form of the virus was called a hybrid virus RF1_2k/1b. These same scientists developed a theory about the molecular mechanisms of creating recombinant forms of the virus. According to this theory, during replication, the matrix changes during the synthesis of the negative chain, which ensures the binding of RNA

და 3' მიმართულებით ქმნის არაცვალებად-არატრანსლირებად უბნებს (NTR), ეს უბნები არ მონაწილეობენ ცილების სინთეზში, მაგრამ ძირითად როლს ასრულებენ ვირუსის რეპლიკაციასა და ტრანსლაციაში. ვირუსის გენომის მე-5' დაბოლოება დაახლოებით 341 ნუკლეოტიდისაგან შედგება და იგი ხასიათება რიბოსომების შეკავშირების უნარით (IRES) (2; 15; 19; 40; 71-75), ეს უკანასკნელი ვირუსის რეპლიკაციის ინიცირების პროცესის აუცილებელი პირობაა. (22; 38; 76-82). არასტრუქტურულ ცილებს წარმოადგენენ სხვადასხვა ფერმენტები (მეტალოპროტეაზა, სერინპეპტიდაზა, რნმ ფელიკაზა, რნმ დამოკიდებული რნმ პოლიმერაზა); ეს ფერმენტები უმნიშვნელოვანეს როლს ასრულებენ ვირუსის რეპლიკაციაში (16; 20; 28; 29; 32; 83-91). ვირუსისა და ჰეპატოციტის რეცეპტორების ურთიერთქმედება C ჰეპატიტის ვირუსით პაციენტის ინფიცირებისთანავე იწყება. პირველ ეტაპზე ხდება ვირუსის შეჭრა ციტოპლაზმაში და რნმ-ის გამოთავისუფლება ვირუსის გარსიდან. გამოთავისუფლებული რნმ-ი ასრულებს რა საინფორმაციო რნმ-ის როლს, უკავშირდება რიბოსომას და საფუძველს უდებს რნმ-ის ტრანსლირებას პოლიპროტეინად. პოლიპროტეინი, თავის მხრივ, 10 ცილისაგან შემდგარ სტრუქტურას წარმოადგენს. მასში შემავალი ცილების ნაწილი სტრუქტურულია, ნაწილი კი არასტრუქტურული. არასტრუქტურული ცილები უკავშირდება ჰეპატოციტში არსებულ ციტოფილინ A-ს და წარმოქმნის ფუნქციურად აქტიურ რეპლიკაციის კომპლექსს, რაც საფუძველად უდევს რნმ-ის ტრანსლაციას. აღნიშნული ტრანსლაცია ხორციელდება პროტეაზას, ჰელიკაზას, რნმ დამოკიდებული რნმ პოლიმერაზას და სხვა ფერმენტების დახმარებით. რეპლიკაციის შედეგად მიღებული ვირუსული რნმ-ი შემდგომ ეტაპზე გადის ენკაპსიდაციას, გოლჯის კომპლექსში მომწიფებას და ჰეპატოციტიდან გამოთავისუფლების საფეხურებს (17; 49; 51-54; 83-86). C ჰეპატიტით გამოწვეული ქრონიკული ინფექცია განსხვავდება სხვა ჰეპატოტროპული ვირუსული ინფექციებისაგან, რადგან ამ დროს არ ხდება ვირუსის ინტეგრირება ჰეპატოციტში. სწორედ აღნიშნული წარმოადგენს იმ გარემოების საფუძველს, რომ ქრონიკული C ჰეპატიტი ერთადერთი ქრონიკული განკურნებადი დაავადებაა. მართალია, C ჰეპატიტის ვირუსს ახასიათებს პირდაპირი ციტოპათიური ეფექტი ჰეპატოციტზე, რაც იწვევს ციტოლიზს და დაზიანებული ჰეპატოციტის კლირენსს, მისი

dependent RNA polymerase with molecule HS2. This bond causes the chain to lengthen in direction 3'. An important characteristic feature of this study is that recombinant forms of the virus have been repeatedly isolated not only from one, but from 6 different isolates; which indicates a long circulation of recombinant forms of the virus in the population (81; 82; 97-100). It should be noted that of the studied recombinant forms (RF 2i/6p, RF 2b/1b, RF 2/5, RF 2b/6w, RF 2a/1a, RF 2b/1a) of the virus, forms prevail in which the structural gene is necessarily represented by the second hepatitis C virus genotypes, and non-structural genes with different genotypes: the first, fifth, sixth. By studying recombinant forms at the molecular level, scientists have found that the recombination locus is localized in sections NS2 and NS3 of the genome of the hepatitis C virus. Complete transcript of hepatitis C virus genetic material, approved the fact that two strains with different genotypes can infect the same hepatocyte at the same time, besides their simultaneous replication is possible, matrix change using RNA polymerase and subsequently the formation of viable daughter virions. The recombinant form of hepatitis C virus was viable, withstood the natural selection and became the dominant form of the viral population and is now very common.

Features of the formation of the immune response during hepatitis C

After binding to surface receptors, during the invasion of the hepatocyte, or infection of the patient, the most important role is played by hepatitis C virus capsid proteins; from surface hepatocyte receptors involved in this process: low density lipoproteins (LDL receptor), type C lectin (DC-SIGN and LSIGN) CD81, Claudin-1, Occludin and other factors (85; 86; 101). Hepatitis C virus is characterized by a unique ability, what is called the phenomenon of quasi-species. Hepatitis C virus can avoid the effects of the immune system, by how much, it can quickly and permanently change its surface antigens. The frequency of these changes exceeds 10¹⁰ per day. The genetic difference between circulating quasi-species is 10-15%. This frequency of change exceeds the natural ability of T and B lymphocytes susceptibility to the constant variability of the antigen. This ability of the virus is the reason for the formation of persistent infection (91). Surface antigens prevail over the ability of variability

სწრაფი სანაცია არ ხდება, რის საფუძველსაც ვირუსის სუსტი იმონოგენურობა წარმოადგენს (21; 87-90).

C ჰეპატიტის ვირუსის გენეტიკური ვარიაციები და რეკომბინანტული ფორმები

C ჰეპატიტის ვირუსის დამახასიათებელი თვისება გენეტიკური ჰეტეროგენულობის მაღალი ხარისხი წარმოადგენს C ჰეპატიტის ვირუსის 6 სხვადასხვა გენოტიპის, 50 სუბტიპის, 100 ზე მეტი იზოლატის და კვაზისახეობების არსებობის გენეტიკურ საფუძველს (55; 56; 87-91). გენეტიკურ არაერთგვაროვნებას საფუძველად უდევს მუტაციების სწრაფი განვითარება, რაც გამოწვეულია რნმ დამოკიდებული რნმ პოლიმერაზას რეკლიკაციის დროს გამოვლენილი ხშირი უზუსტობებით. გენეტიკური ჰეტეროგენულობის მეორე მიზეზი - ბუნებრივი რეასორტმენტი, C ჰეპატიტის შემთხვევაში არაეფექტურია, რადგან C ჰეპატიტის გენომი არასეგმენტირებულია და შესაბამისად, ინდელების წარმოქმნა შეუძლებელია (63). გენეტიკური ვარიაციების განვითარების მესამე შესაძლო მიზეზს რეკომბინაცია წარმოადგენს. მიუხედავად იმისა, რომ რნმ შემცველი ვირუსებისათვის რეკომბინაცია საკმაოდ გავრცელებული მოვლენაა, C ჰეპატიტის შემთხვევაში იგი ბოლო დრომდე საეჭვოდ იყო მიჩნეული, რიგ მკვლევართა აზრით, C ჰეპატიტის შემთხვევაში რეკომბინაციის მოვლენა უკიდურესად იშვიათია და რეკომბინანტული შტამები არ არიან სიცოცხლისუნარიანი (66; 74; 92-96). სხვა მკვლევართა მონაცემების თანახმად - აღწერილია პაციენტების ორი ან მეტი გენოტიპით და სუბტიპით ინფიცირების არაერთი შემთხვევა, რაც რეკომბინაციისათვის ნოყიერ ნიადაგს ქმნის, თუმცა აღნიშნულ პაციენტებში რეკომბინანტული ფორმები ვერ იქნა აღმოაჩენილი (68; 69; 71; 97-98). ზემოაღნიშნულის მიზეზად რიგი მკვლევარების მიიჩნევს იმ გარემობას, რომ შეუძლებელია ჰეპატოციტის სუპერინფიცირება, ანუ ერთხელ უკვე ინფიცირებული ჰეპატოციტი დაცულია C ჰეპატიტის სხვა - მეორე ვირუსით განმეორებითი ინფიცირებისაგან, მაშინ, როდესაც, რეკომბინაციისათვის აუცილებელია ერთი და იმავე ჰეპატოციტის ინფიცირება ორი განსხვავებული მშობლისეული ვირუსით (74). თუმცა სხვა მკვლევარების მიერ აღწერილია როგორც გენოტიპთაშორისი, ასევე სუბტიპთაშორისი რეკომბინაციის ცალკეული შემთხვევები. მათ აღმოაჩინეს და დეტალურად

among viral antigens, in particular, E1, E2/NS1 segments of the envelope of the virus, the called hypervariable zones, which are the main targets of the immune system (96; 102).

According to a number of scientists, the fastest mutation development rate is observed in the hydrovariable regions of the first genotype, apparently this explains the high level of chronicity and the weak clinical effect of interferon in this hepatitis C virus genotype. Peptide induction also causes chronic illness. This term refers to the antagonistic effect of virus antigens on T lymphocyte receptors. Chronization of the disease is also explained by the ability of the virus to block the helper and cytotoxic activity of T lymphocytes. The next reason for the persistence of hepatitis C is the extrahepatic manifestations of the virus, what is caused by the ability of the virus to penetrate inside lymphocytes and macrophages. With this localization, the virus is inaccessible to the components of the immune system, what causes chronic infectious disease (98; 103; 104).

In the process of forming a local and general immune response against hepatitis C virus, NK cells, NKT cells and liver macrophages participate, so-called kuffer cells, as well as interferon produced by infected hepatocytes, in response to infections. NK and NKT cells exhibit a direct cytopathic effect, with by producing perforin. The same cells product gama-interferon of the second type (44; 67; 78; 86; 87; 100). For the formation of the immune response, it is also important to produce alpha and beta interferon of the first type. Their synthesis is activated during the production of the double strand of RNA. Detection of the RNA double chain is carried out using specific receptors (Toll like receptor 3 TLP-3) (103). The production of interferon of the first type is important at the initial stage of the infectious process and its function is to protect the hepatocyte from a viral infection (105).

Among the cellular and humoral components of the immune response against infection with hepatitis C virus, antibodies produced by B lymphocytes are important, as well as CD4+ T helpers and CD8+ T cytotoxic lymphocytes (106; 107). CD4+ T helper cells cause activation of macrophages, antigen-specific B cells CD8+ T cells; and CD8+ T cells detect an infected hepatocyte, provide its cytolysis and stimulate the secretion of gama- interferons and TNF a, these interferons block the replication of the virus in the host cell, without damaging the cell itself (107).

Conclusion: And so, the analysis of literary

შეისწავლეს რეკომბინანტული ფორმები (77). მეტიც, ამ კვლევებზე დაყრდნობით, საფუძველი ჩაეყარა C ჰეპატიტის რეკომბინანტული ფორმებისათვის ნომენკლატურის შექმნას და ამ ჰიბრიდულ ვირუსს ეწოდა რეკომბინანტული ფორმა 2k/1b (RF1_2k/1b). ამავე მეცნიერების მიერ შემუშავებული იქნა თეორია რეკომბინანტული ფორმის შექმნის მოლეკულური მექანიზმების შესახებ, რომლის თანახმად, რეპლიკაციისას ხდება უარყოფითი ჯაჭვის სინთეზის პროცესში მატრიცის შეცვლა, რასაც უზრუნველყოფს HS2 მოლეკულების რნმ დამოკიდებული რნმ პოლიმერაზასთან დაკავშირება. ეს კავშირი რეკომბინაციის მოვლენის დროს უზრუნველყოფს ჯაჭვის დაგრძელებას 3' მიმართულებით. კვლევის მნიშვნელოვან მახასიათებელს წარმოადგენს რეკომბინანტული ფორმების მრავალჯერადად აღმოჩენა არა ერთ, არამედ 6 სხვადასხვა იზოლატში, რაც რეკომბინანტული ფორმების ვირუსის პოპულაციაში ხანგრძლივად ცირკულირებაზე მიუთითებს (81; 82; 97-100).

საყურადღებოა ის გარემოება, რომ აღწერილი რეკომბინანტული ფორმებიდან (RF 2i/6p, RF 2b/1b, RF 2/5, RF 2b/6w, RF 2a/1a, RF 2b/1a) პრევალირებს ისეთი ფორმები, სადაც სტრუქტურული გენი აუცილებლად წარმოდგენილია HCV მეორე გენოტიპით, ხოლო არასტრუქტურული გენი სხვა მათგანით, მაგალითად, პირველი, მეხუთე, მეექვსე. სხვადასხვა რეკომბინანტული ფორმის მოლეკულურ დონეზე ჩატარებული კვლევების საფუძველზე მეცნიერებმა დაასკვნეს, რომ რეკომბინაციის ადგილი HCV გენომის NS2 ან NS3 უბანია. რეკომბინანტული ფორმების გენეტიკური მასალის სრულად გაშიფრვამ დაადასტურა, HCV ვირუსის უნარი, დააინფიციროს ერთი და იგივე ჰეპატოციტი ორი სხვადასხვა გენოტიპის ვირუსით, ამასთან, შესაძლებელია ორივე ფორმის ერთდროული რეპლიკაცია, მატრიცის შეცვლა რნმ პოლიმერაზის მეშვეობით და შემდგომში სიცოცხლისუნარიანი შვილეული რეკომბინანტული ვირიონების ჩამოყალიბება. რეკომბინანტული ფორმა აღმოჩნდა სიცოცხლისუნარიანი, გაუძლო ბუნებრივ გადარჩევას და გახდა ვირუსული პოპულაციის დომინანტური ფორმა, რაც მისი შემდგომი გავრცელების მიზეზად შეიძლება მივიჩნიოთ.

იმუნური პასუხის ფორმირების თავისებურებანი C ჰეპატიტის დროს

უკავშირდებიან რა ჰეპატოციტის ზედაპირზე არსებულ რეცეპტორებს, ვირუსის გარსის

sources confirmed the relevance of the problem. Its main reason is the specificity of the hepatitis C virus life cycle, the prevalence of recombinant strains, and the peculiarity of the immune response.

Reference

1. Karchava M., Tsertsvadze T. Et al. Impact of hepatitis C virus recombinant form RF1_2k/1b on HCV treatment outcomes within Georgian national hepatitis C elimination program. *Hepatol Res.* 2017 March 4. Doi: 10.1111/hepr.12890 .
2. Jubin, R. (2001). Hepatitis C IRES: translating translation into a therapeutic target. *Curr Opin Mol Ther*, 3(3), 278-287.
3. James E. Squires and William F. Balistreri. Hepatitis C Virus Infection in Children and Adolescents. *HEPATOLOGY COMMUNICATIONS*, VOL. 1, NO. 2, 2017. p.87-98.
4. Karchava M, Sharvadze L. et al IL28B favorable genotype and ultrarapid viral response as the earliest treatment predictors of a sustained viral response in a Georgian cohort infected with the hepatitis C genotype 1. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2012 Jul;24(7):817-23.
5. Tsertsvadze T. et al. Discrepancy between HCV Structural and Nonstructural Genes in Georgian Genotype Two Patients. *Georgian Med News* 2014 Oct ;(235):74-8.
6. Dolmazashvili E., Tsertsvadze T. et al. Regression of liver fibrosis over a 24-week period after completing direct acting antiviral (DAA) therapy in patients with chronic hepatitis C receiving care within the national hepatitis C elimination program in Georgia: Results of hepatology clinic HEPA experience. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*, accepted 27 June 2017.
7. Kato, N., Sekiya, H., Ootsuyama, Y., Nakazawa, T., Hijikata, M., Ohkoshi, S., & Shimotohno, K. (1993). Humoral immune response to hypervariable region 1 of the putative envelope glycoprotein (gp70) of hepatitis C virus. *J Virol*, 67(7), 3923-3930.
8. Delgado-Borrego A, Smith L, Jonas MM, Hall CA, Negre B, Jordan SH, et al. Expected and actual case ascertainment and treatment rates for children infected with hepatitis C in Florida and the United States: epidemiologic evidence from statewide and nationwide surveys. *J Pediatr* 2012;161:915-921.
9. Raynes-Greenow C, Polis S, Elliott E, Har-

ცილები C ჰეპატიტით პაციენტის ინფიცირების ანუ ჰეპატოციტებში ვირუსის შეჭრის პროცესში უმნიშვნელოვანეს როლს თამაშობენ; ჰეპატოციტების ზედაპირული რეცეპტორებიდან ვირუსის მასპინძლის უჯრედში შეჭრაში მონაწილეობს CD81, დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინები (LDL receptor), C ტიპის ლექტინი (DC-SIGN და LSIGN), SR-BI, Claudin-1, Occludin და სხვა ფაქტორები (85; 86; 101). C ჰეპატიტის ვირუსს გააჩნია უნიკალური უნარი, რასაც კვაზისახეობის ფენომენს უწოდებენ. მისი არსი მდგომარეობს C ჰეპატიტის ვირუსის უნარში გაუსხლტეს იმუნიტეტის ზეწოლას ზედაპირული ანტიგენების სწრაფი და პერმანენტული ცვალებადობის საფუძველზე. ამ ცვალებადობის პროდუქციის სიჩქარე 1010-ს აღემატება დღე-ღამეში. მოცირკულირე კვაზისახეობებს შორის გენეტიკური სხვაობა კი-10-15% შეადგენს. ეს ცვლილება აღემატება T და B ლიმფოციტების მიერ განუწყვეტლად განახლებადი ანტიგენების ამოცნობის ბუნებრივ შესაძლებლობას. ვირუსის სწორედ ეს თვისება წარმოადგენს პერსისტენტული ინფექციის ჩამოყალიბების საფუძველს (91). ვირუსის ანტიგენებს შორის ცვალებადობის უნარის მიხედვით პრევალირებენ ზედაპირული ანტიგენები, კერძოდ, ვირუსის გარსის E1, E2/NS1 სეგმენტები, ეგრეთ წოდებული ჰიპერვარიანტული ზონები, რომელებიც, თავის მხრივ, იმუნური სისტემის ძირითად სამიზნე უბნებს წარმოადგენენ (96; 102). რიგ მკვლევართა აზრით, მუტაციის განვითარების ყველაზე სწრაფი ტემპი პირველი გენოტიპის ჰიპერვარიანტულ უბნებს ახასიათებს, რითც განპირობებულია ამ გენოტიპის ქრონიზაციის მაღალი დონე და მკურნალობისას ინტერფერონით განკურნების დაბალი კლინიკური ეფექტურობა. დაავადების ქრონიზაციის განმსაზღვრელ ფაქტორს წარმოადგენს ასევე პეპტიდური ინდუცირების უნარი, რაც გამოიხატება T ლიმფოციტების რეცეპტორების ანტაგონისტური თვისებებით. აღნიშნული ასევე ჰელპერული და ციტოტოქსიური აქტივობის ბლოკირებითაც აიხსნება. C ჰეპატიტის პერსისტენტის კიდევ ერთი განმაპირიბებელი მიზესი ვირუსის ექსტრაჰეპატური გამოვლინებანია (98; 103; 104), აღნიშნული გამოწვეულია ვირუსის ლიმფოციტებსა და მაკროფაგებში შეღწევის უნარით. ასეთი ლოკალიზაციისას ვირუსი მიუწვდომელია იმუნური სისტემის კომპონენტებისათვის და ბუნებრივია, იწვევს ინფექციური დაავადების ქრონიზაციას.

dikar W, Kesson A, Kaldor J, et al. Childhood hepatitis C virus infection: an Australian national surveillance study of incident cases over five years. *J Paediatr Child Health* 2015;51:1115-1120.

10. Kuiken C, Simmonds P. Nomenclature and numbering of the hepatitis C virus. *Methods Mol Biol* 2009;510:33-53.

11. Liakina V, Hamid S, Tanaka J, Olafsson S, Sharara AI, Alavian SM, et al. Historical epidemiology of hepatitis C virus (HCV) in select countries - volume 3. *J Viral Hepat* 2015;22 Suppl 4:4-20.

12. Lowe NJ, Rizk D, Grimes P, Billips M, Pincus S. Azelaic acid 20% cream in the treatment of facial hyperpigmentation in darker-skinned patients. *Clin Ther* 1998;20:945-959.

13. Schwarz KB, Gonzalez-Peralta RP, Murray KF, Molleston JP, Haber BA, Jonas MM, et al. The combination of ribavirin and peginterferon is superior to peginterferon and placebo for children and adolescents with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2011;140:450-458e451.

14. Centers for Disease Control and Prevention. *Viral Hepatitis Statistics and Surveillance*. Atlanta, GA; Centers for Disease Control and Prevention, 2009. <http://www.cdc.gov/hepatitis/Statistics/>. Accessed July 22, 2013.

15. Kohaar, I., Ploss, A., Korol, E., Mu, K., Schoggins, J. W., O'Brien, T. R., . . . Prokunina-Olsson, L. (2010). Splicing diversity of the human OCLN gene and its biological significance for hepatitis C virus entry. *J Virol*, 84(14), 6987-6994.

16. Gale, M., Jr., & Foy, E. M. (2005). Evasion of intracellular host defence by hepatitis C virus. *Nature*, 436(7053), 939-945.

17. Honda, M., Ping, L. H., Rijnbrand, R. C., Amphlett, E., Clarke, B., Rowlands, D., & Lemon, S. M. (1996). Structural requirements for initiation of translation by internal ribosome entry within genome-length hepatitis C virus RNA. *Virology*, 222(1), 31-42.

18. Mast EE, Hwang LY, Seto DS, Nolte FS, Nainan OV, Wurtzel H, et al. Risk factors for perinatal transmission of hepatitis C virus (HCV) and the natural history of HCV infection acquired in infancy. *J Infect Dis* 2005;192:1880-1889.

19. Tsukiyama-Kohara, K., Iizuka, N., Kohara, M., & Nomoto, A. (1992). Internal ribosome entry site within hepatitis C virus RNA. *J Virol*, 66(3), 1476-1483.

C ჰეპატიტის ვირუსის საწინააღმდეგოდ განვითარებული ადგილობრივი და ზოგად იმუნური პასუხის ფორმირებაში წამყვან როლს ასრულებენ NK უჯრედები, NKT უჯრედები და ღვიძლის მაკროფაგები, ეგრეთ წოდებული კუფერის უჯრედები, აგრეთვე ინფიცირებული უჯრედების მიერ ინფიცირების საპასუხოდ პროდუცირებული ინტერფერონი. NK და NKT უჯრედები პირდაპირ ციტოპათიურ ეფექტს ავლენენ, რაც, თავის მხრივ, ხორციელდება პერფორინის პროდუცირების საშუალებით. ეს უჯრედები აპროდუცირებენ აგრეთვე მეორე ტიპის გამა-ინტერფერონს (44; 67; 78; 86; 87; 100). იმუნური პასუხის ფორმირებისას მნიშვნელოვანი ფუნქცია ეკისრება პირველი ტიპის ალფა- და ბეტა-ინტერფერონების პროდუქციას; მათი სინთეზი აქტივირდება რნმ-ის ორმაგი ჯაჭვის პროდუქციის პროცესში. რნმ-ის ორმაგი ჯაჭვის ამოცნობა კი - სპეციფიური რეცეპტორების საშუალებით (TLR-3) ხორციელდება (103). პირველი ტიპის ინტერფერონების პროდუქციას გადამწყვეტი როლი ვირუსული ინფექციისაგან თავდაცვისათვის ინფიცირების საწყის ეტაპზე ენიჭება (105).

C ჰეპატიტის ვირუსით ინფიცირებისას საპასუხოდ ფორმირებული იმუნური პასუხის ჰუმორული და უჯრედული კომპონენტებიდან ყველაზე მეტად აღსანიშნავია B უჯრედების მიერ გამომუშავებული ანტისხეულები, აგრეთვე CD4+ T ჰელპერების და CD8+ ციტოტოქიური T ლიმფოციტების მიერ ფორმირებული უჯრედული იმუნური პასუხი (106; 107). CD4+ T ჰელპერები, თავის მხრივ, იწვევენ მაკროფაგების, ანტიგენ სპეციფიური B უჯრედების და CD8+ T უჯრედების აქტივაციას. CD8+ T უჯრედები კი - ამოიცნობენ ინფიცირებულ უჯრედს, უზრუნველყოფენ მის ციტოლიზს, ასტიმულირებენ ინტერფერონ გამას და TNF α -ს სეკრეციას; ეს უკანასკნელი იწვევს მასპინძელ უჯრედში ვირუსის რეპლიკაციის დაბლოკვას, ამ უჯრედის დაზიანების გარეშე. (107).

ამრიგად, ჩვენს ხელთ არსებული ლიტერატურული წყაროების ანალიზმა დაადასტურა პრობლემის აქტუალობა. მის ძირითად მიზეზად მიჩნეულია C ჰეპატიტის ვირუსის სასიცოცხლო ციკლის სპეციფიკურობა, რეკომბინანტული შტამების პრევალენტობა და ეტიოლოგიური აგენტის საპასუხოდ ფორმირებული იმუნური პასუხის თავისებურებანი.

20. Penin, F. (2003). Structural biology of hepatitis C virus. *Clin Liver Dis*, 7(1), 1-21, vii.
21. Gonzalez-Peralta, R. P., Davis, G. L., & Lau, J. Y. (1994). Pathogenetic mechanisms of hepatocellular damage in chronic hepatitis C virus infection. *J Hepatol*, 21(2), 255-259.
22. Rosenberg, S. (2001). Recent advances in the molecular biology of hepatitis C virus. *J Mol Biol*, 313(3), 451-464.
23. Kuncio DE, Newbern EC, Johnson CC, Viner KM. Failure to test and identify perinatally infected children born to hepatitis C Virus-infected women. *Clin Infect Dis* 2016;62:980-985.
24. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 86: viral hepatitis in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2007;110:941-956.
25. Kanninen TT, Dieterich D, Ascitti S. HCV vertical transmission in pregnancy: new horizons in the era of DAAs. *Hepatology* 2015;62:1656-1658.
26. Selvapatt N, Ward T, Bailey H, Bennett H, Thorne C, See LM, et al. Is antenatal screening for hepatitis C virus cost-effective? A decade's experience at a London centre. *J Hepatol* 2015; 63:797-804. 27) Centers for Disease Control and Prevention. Hepatitis C virus infection among adolescents and young adults:Massachusetts, 2002-2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2011;60:537-541.
27. Lindenbach, B. D., Evans, M. J., Syder, A. J., Wolk, B., Tellinghuisen, T. L., Liu, C. C., . . . Rice, C. M. (2005). Complete replication of hepatitis C virus in cell culture. *Science*, 309(5734), 623-626. 29) Lindenbach, B. D., & Rice, C. M. (2005). Unravelling hepatitis C virus replication from genome to function. *Nature*, 436(7053), 933-938. doi: nature04077
- bbell JE, Iqbal K, Patel RC, Suryaprasad A, Sanders KJ, Moore-Moravian L, et al. Increases in hepatitis C virus infection related to injection drug use among persons aged #30 years - Kentucky, Tennessee, Virginia, and West Virginia, 2006-2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2015;64:453-458.
28. Arafa N, El Hoseiny M, Rekecewicz C, Bakr I, El-Kafrawy S, El Daly M, et al. Changing pattern of hepatitis C virus spread in rural areas of Egypt. *J Hepatol* 2005;43:418-424.
29. Shepard CW, Finelli L, Alter MJ. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. *Lancet Infect Dis* 2005;5:558-567.
30. Sklan, E. H., Charuworn, P., Pang, P. S., & Glenn, J. S. (2009). Mechanisms of HCV survival in the host. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 6(4), 217-227.
31. Ciotti M, D'Agostini C, Marrone A. Advances in the diagnosis and monitoring of hepatitis C virus infection. *Gastroenterology Res* 2013;6:161-170.
32. de Leuw P, Sarrazin C, Zeuzem S. How to use virological tools for the optimal management of chronic hepatitis C. *Liver Int* 2011;31 Suppl 1:3-12.
33. Easterbrook PJ, WHO Guidelines Development Group. Who to test and how to test for chronic hepatitis C infection - 2016 WHO testing guidance for low- and middle-income countries. *J Hepatol* 2016;65:S46-66.
34. Polywka S, Pembrey L, Tovo PA, Newell ML. Accuracy of HCV-RNA PCR tests for diagnosis or exclusion of vertically acquired HCV infection. *J Med Virol* 2006;78:305-310.
35. Maheshwari A, Ray S, Thuluvath PJ. Acute hepatitis C. *Lancet* 2008;372:321-332.
36. Penin, F., Dubuisson, J., Rey, F. A., Moradpour, D., & Pawlotsky, J. M. (2004). Structural biology of hepatitis C virus. *Hepatology*, 39(1), 5-19.
37. Sheiko MA, Golden-Mason L, Giugliano S, Hurtado CW, Mack CL, Narkewicz MR, et al. CD41 and CD81 T cell activation in children with hepatitis C. *J Pediatr* 2016;170:142148 e141.
38. Wang, C., Sarnow, P., & Siddiqui, A. (1993). Translation of human hepatitis C virus RNA in cultured cells is mediated by an internal ribosome-binding mechanism. *J Virol*, 67(6), 3338-3344.
39. Squires RH, Jr., Shneider BL, Bucuvalas J, Alonso E, Sokol RJ, Narkewicz MR, et al. Acute liver failure in children: the first 348 patients in the pediatric acute liver failure study group. *J Pediatr* 2006;148:652-658.
40. El-Guindi MA. Hepatitis C viral infection in children: updated review. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr* 2016;19:83-95.
41. Santantonio T, Sinisi E, Guastadisegni A, Casalino C, Mazzola M, Gentile A, et al. Natural course of acute hepatitis C: a long-term prospective study. *Dig Liver Dis* 2003;35:104-113.
42. Santantonio T, Wiegand J, Gerlach JT. Acute hepatitis C: current status and remaining challenges. *J Hepatol* 2008;49:625-633.
43. Davison SM, Mieli-Vergani G, Sira J, Kelly DA. Perinatal hepatitis C virus infection:

- diagnosis and management. *Arch Dis Child* 2006;91:781-785.
44. Mohan N, Gonzalez-Peralta RP, Fujisawa T, Chang MH, Heller S, Jara P, et al. Chronic hepatitis C virus infection in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;50:123-131.
 45. European Paediatric Hepatitis C Virus Network. Three broad modalities in the natural history of vertically acquired hepatitis C virus infection. *Clin Infect Dis* 2005;41:45-51.
 46. Goodman ZD, Makhlof HR, Liu L, Balistreri W, GonzalezPeralta RP, Haber B, et al. Pathology of chronic hepatitis C in children: liver biopsy findings in the Peds-C Trial. *Hepatology* 2008;47:836-843.
 - 49) Kieft, J. S., Zhou, K., Jubin, R., & Doudna, J. A. (2001). Mechanism of ribosome recruitment by hepatitis C IRES RNA. *RNA*, 7(2), 194-206.
 47. Matsumoto S, Nakajima S, Nakamura K, Etani Y, Hirai H, Shimizu N, et al. Interferon treatment on glomerulonephritis associated with hepatitis C virus. *Pediatr Nephrol* 2000;15:271-273.
 48. Okamoto, H., Okada, S., Sugiyama, Y., Yotsu-moto, S., Tanaka, T., Yoshizawa, H., . . . Ma-yumi, M. (1990). The 5'-terminal sequence of the hepatitis C virus genome. *Jpn J Exp Med*, 60(3), 167-177.
 49. Otto, G. A., & Puglisi, J. D. (2004). The pathway of HCV IRES-mediated translation initiation. *Cell*, 119(3), 369-380.
 50. 53) Spahn, C. M., Kieft, J. S., Grassucci, R. A., Penczek, P. A., Zhou, K., Doudna, J. A., & Frank, J. (2001). Hepatitis C virus IRES RNA-induced changes in the conformation of the 40s ribosomal subunit. *Science*, 291(5510), 1959-1962.
 51. Tanaka, T., Kato, N., Cho, M. J., Sugiyama, K., & Shimotohno, K. (1996). Structure of the 3' terminus of the hepatitis C virus genome. *J Virol*, 70(5), 3307-3312.
 52. Bukh, J., Miller, R. H., & Purcell, R. H. (1995). Genetic heterogeneity of hepatitis C virus: quasispecies and genotypes. *Semin Liver Dis*, 15(1), 41-63.
 53. 56) Simmonds, P., Bukh, J., Combet, C., Deleage, G., Enomoto, N., Feinstone, S., . . . Widell, A. (2005). Consensus proposals for a unified system of nomenclature of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology*, 42(4), 962-973.
 54. Gregorio GV, Pensati P, Iorio R, Vegnente A, Mieli-Vergani G, Vergani D. Autoantibody prevalence in children with liver disease due to chronic hepatitis C virus (HCV) infection. *Clin Exp Immunol* 1998;112:471-476.
 55. Muratori P, Muratori L, Verucchi G, Attard L, Bianchi FB, Lenzi M. Non-organ-specific autoantibodies in children with chronic hepatitis C: clinical significance and impact on interferon treatment. *Clin Infect Dis* 2003;37:1320-1326.
 56. Bogdanos DP, Mieli-Vergani G, Vergani D. Non-organ-specific autoantibodies in hepatitis C virus infection: do they matter? *Clin Infect Dis* 2005;40:508-510.
 57. Akhter A, Said A. Cutaneous manifestations of viral hepatitis. *Curr Infect Dis Rep* 2015;17:452.
 - 61) Thomas DL, Astemborski J, Rai RM, Anania FA, Schaeffer M, Galai N, et al. The natural history of hepatitis C virus infection: host, viral, and environmental factors. *JAMA* 2000; 284:450-456.
 58. Villano SA, Vlahov D, Nelson KE, Cohn S, Thomas DL. Persistence of viremia and the importance of long-term follow-up after acute hepatitis C infection. *Hepatology* 1999;29:908-914.
 59. Torres-Puente, M., Cuevas, J. M., Jimenez-Hernandez, N., Bracho, M. A., Garcia-Robles, I., Carnicer, F., . . . Gonzalez-Candelas, F. (2007). Contribution of insertions and deletions to the variability of hepatitis C virus populations. *J Gen Virol*, 88(Pt 8), 2198-2203.
 60. 64) Indolfi G, Mangone G, Bartolini E, Moriondo M, Azzari C, Resti M. Hepatitis C viraemia after apparent spontaneous clearance in a vertically infected child. *Lancet* 2016;387:1967-1968.
 61. Iorio R, Giannattasio A, Sepe A, Terracciano LM, Vecchione R, Vegnente A. Chronic hepatitis C in childhood: an 18-year experience. *Clin Infect Dis* 2005;41:1431-1437.
 62. Viazov, S., Widell, A., & Nordenfelt, E. (2000). Mixed infection with two types of hepatitis C virus is probably a rare event. *Infection*, 28(1), 21-25.
 63. Garazzino S, Calitri C, Versace A, Alfarano A, Scolfaro C, Bertaina C, et al. Natural history of vertically acquired HCV infection and associated autoimmune phenomena. *Eur J Pediatr* 2014;173:1025-1031.
 64. Bernardin, F., Herring, B., Page-Shafer, K., Kuiken, C., & Delwart, E. (2006). Absence of HCV viral recombination following superinfection. *J Viral Hepat*, 13(8), 532-537.
 65. Bracho, M. A., Saludes, V., Martro, E., Bargallo, A., Gonzalez-Candelas, F., & Ausina, V.

- (2008). Complete genome of a European hepatitis C virus subtype 1g isolate: phylogenetic and genetic analyses. *Virology*, 5, 72.
66. Serra MA, Escudero A, Rodriguez F, del Olmo JA, Rodrigo JM. Effect of hepatitis C virus infection and abstinence from alcohol on survival in patients with alcoholic cirrhosis. *J Clin Gastroenterol* 2003;36:170-174.
 67. Gupte, G. M., Ramdasi, A. Y., Kulkarni, A. S., & Arankalle, V. A. (2010). Complete genome sequences of hepatitis C virus subtype 3i and 3a subtype isolates from India. *Indian J Gastroenterol*, 29(3), 101-105.
 68. Indolfi G, Mangone G, Calvo PL, Bartolini E, Regoli M, Serranti D, et al. Interleukin 28B rs12979860 single-nucleotide polymorphism predicts spontaneous clearance of hepatitis C virus in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014;58:666-668.
 69. Bortolotti F, Verucchi G, Camma C, Cabibbo G, Zancan L, Indolfi G, et al. Long-term course of chronic hepatitis C in children: from viral clearance to end-stage liver disease. *Gastroenterology* 2008;134:1900-1907.
 70. Tscherne, D. M., Evans, M. J., von Hahn, T., Jones, C. T., Stamatakis, Z., McKeating, J. A., . . . Rice, C. M. (2007). Superinfection exclusion in cells infected with hepatitis C virus. *J Virol*, 81(8), 3693-370
 71. Lee CK, Jonas MM. Hepatitis C: Issues in Children. *Gastroenterol Clin North Am* 2015;44:901-909.
 72. Zein NN. Hepatitis C in children: recent advances. *Curr Opin Pediatr* 2007;19:570-574.
 73. Kalinina, O., Norder, H., & Magnius, L. O. (2004). Full-length open reading frame of a recombinant hepatitis C virus strain from St Petersburg: proposed mechanism for its formation. *J Gen Virol*, 85(Pt 7), 1853-1857.
 74. Birnbaum AH, Shneider BL, Moy L. Hepatitis C in children. *N Engl J Med* 2000;342:290-291.
 75. Guido M, Bortolotti F, Leandro G, Jara P, Hierro L, Larrauri J, et al. Fibrosis in chronic hepatitis C acquired in infancy: is it only a matter of time? *Am J Gastroenterol* 2003;98:660-663.
 76. Matsuoka S, Tataru K, Hayabuchi Y, Taguchi Y, Mori K, Honda H, et al. Serologic, virologic, and histologic characteristics of chronic phase hepatitis C virus disease in children infected by transfusion. *Pediatrics* 1994;94:919-922.
 77. Demetriou, V. L., Kyriakou, E., & Kostrikis, L. G. (2011). Near-full genome characterisation of two natural intergenotypic 2k/1b recombinant hepatitis C virus isolates. *Adv Virol*, 2011, 710438.
 78. Morel, V., Descamps, V., Francois, C., Fournier, C., Brochet, E., Capron, D., . . . Castelain, S. (2010). Emergence of a genomic variant of the recombinant 2k/1b strain during a mixed Hepatitis C infection: a case report. *J Clin Virol*, 47(4), 382-386.
 79. Maasoumy B, Wiegand SB, Jaroszewicz J, Bremer B, Lehmann P, Deterding K, et al. Hepatitis B core-related antigen (HBcrAg) levels in the natural history of hepatitis B virus infection in a large European cohort predominantly infected with genotypes A and D. *Clin Microbiol Infect* 2015;21:606 e601-610.
 80. Cesaro S, Bortolotti F, Petris MG, Brugiolo A, Guido M, Carli M. An updated follow-up of chronic hepatitis C after three decades of observation in pediatric patients cured of malignancy. *Pediatr Blood Cancer* 2010;55:108-112.
 81. Kohaar, I., Ploss, A., Korol, E., Mu, K., Schoggins, J. W., O'Brien, T. R., . . . Prokunina-Olsson, L. (2010). Splicing diversity of the human OCLN gene and its biological significance for hepatitis C virus entry. *J Virol*, 84(14), 6987-6994.
 82. Zeisel, M. B., Barth, H., Schuster, C., & Baumert, T. F. (2009). Hepatitis C virus entry: molecular mechanisms and targets for antiviral therapy. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 14, 3274-3285.
 83. Page K, Hahn JA, Evans J, Shiboski S, Lum P, Delwart E, et al. Acute hepatitis C virus infection in young adult injection drug users: a prospective study of incident infection, resolution, and reinfection. *J Infect Dis* 2009;200:1216-1226.
 84. Wise M, Finelli L, Sorvillo F. Prognostic factors associated with hepatitis C disease: a case-control study utilizing U.S. multiple-cause-of-death data. *Public Health Rep* 2010;125:414422.
 85. Gonzalez-Peralta RP, Langham MR, Jr., Andres JM, Mohan P, Colombani PM, Alford MK, et al. Hepatocellular carcinoma 96 in 2 young adolescents with chronic hepatitis C. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;48:630-635.
 86. Jara P, Resti M, Hierro L, Giacchino R, Barbera C, Zancan L, et al. Chronic hepatitis C virus infection in childhood: clinical patterns and evolution in 224 white children. *Clin Infect Dis* 2003;36:275-280.

87. Walters, K. A., Syder, A. J., Lederer, S. L., Diamond, D. L., Paeper, B., Rice, C. M., & Katze, M. G. (2009). Genomic analysis reveals a potential role for cell cycle perturbation in HCV-mediated apoptosis of cultured hepatocytes. *PLoS Pathog*, 5(1), e1000269.
88. Badizadegan K, Jonas MM, Ott MJ, Nelson SP, Perez-Atayde AR. Histopathology of the liver in children with chronic hepatitis C viral infection. *Hepatology* 1998;28:1416-1423.
89. Nydegger A, Srivastava A, Wake M, Smith AL, Hardikar W. Health-related quality of life in children with hepatitis C acquired in the first year of life. *J Gastroenterol Hepatol* 2008;23:226-230.
90. Rodrigue JR, Balistreri W, Haber B, Jonas MM, Mohan P, Molleston JP, et al. Impact of hepatitis C virus infection on children and their caregivers: quality of life, cognitive, and emotional outcomes. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;48:341-347.
91. Kwo PY, Mantry PS, Coakley E, Te HS, Vargas HE, Brown R, Jr., et al. An interferon-free antiviral regimen for HCV after liver transplantation. *N Engl J Med* 2014;371:2375-2382.
92. Kato, N., Sekiya, H., Ootsuyama, Y., Nakazawa, T., Hijikata, M., Ohkoshi, S., & Shimotohno, K. (1993). Humoral immune response to hypervariable region 1 of the putative envelope glycoprotein (gp70) of hepatitis C virus. *J Virol*, 67(7), 3923-3930
93. Poordad F, Hezode C, Trinh R, Kowdley KV, Zeuzem S, Agarwal K, et al. ABT-450/rosmbitasvir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis C with cirrhosis. *N Engl J Med* 2014; 370:1973-1982.
94. Galossi, A., Guarisco, R., Bellis, L., & Puoti, C. (2007). Extrahepatic manifestations of chronic HCV infection. *J Gastrointest Liver Dis*, 16(1), 65-73.
95. Zeuzem S, Jacobson IM, Baykal T, Marinho RT, Poordad F, Bourliere M, et al. Retreatment of HCV with ABT-450/rosmbitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med* 2014; 370:1604-1614. 100) Gattoni, A., Parlato, A., Vangieri, B., Bresciani, M., & Derna, R. (2006). Interferon-gamma: biologic functions and HCV therapy (type I/II) (1 of 2 parts). *Clin Ter*, 157(4), 377-386.
96. Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, Chojkier M, Gitlin N, Puoti M, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2014;370:1889-1898.
97. Curry MP, O'Leary JG, Bzowej N, Muir AJ, Korenblat KM, Fenkel JM, et al. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV in patients with decompensated cirrhosis. *N Engl J Med* 2015; 373:2618-2628. 103) Alexopoulou, L., Holt, A. C., Medzhitov, R., & Flavell, R. A. (2001). Recognition of doublestranded RNA and activation of NF-kappaB by Toll-like receptor 3. *Nature*, 413(6857), 732-738.
98. Feld JJ, Jacobson IM, Hezode C, Asselah T, Ruane PJ, Gruener N, et al. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV genotype 1, 2, 4, 5, and 6 infection. *N Engl J Med* 2015;373: 2599-2607.
99. Makiyama, A., Itoh, Y., Yasui, K., Mori, K., Okita, M., Nakayama, M., . . . Okanoue, T. (2006). First phase viral kinetic parameters and prediction of response to interferon alpha2b/ribavirin combination therapy in patients with chronic hepatitis C. *Hepatol Res*, 36(2), 94-99.
100. Gane EJ, Stedman CA, Hyland RH, Ding X, Svarovskaia E, Symonds WT, et al. Nucleotide polymerase inhibitor sofosbuvir plus ribavirin for hepatitis C. *N Engl J Med* 2013;368:34-44.
101. Diepolder, H. M., Zachoval, R., Hoffmann, R. M., Jung, M. C., Gerlach, T., & Pape, G. R. (1996). The role of hepatitis C virus specific CD4+ T lymphocytes in acute and chronic hepatitis C. *J Mol Med (Berl)*, 74(10), 583-588.