

# Immunválasz és oxidatív stressz hepatitis C-vírus-infekcióban

Pár Alajos dr. ■ Pár Gabriella dr.

Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Klinikai Központ, I. Belgyógyászati Klinika, Pécs

A szerzők áttekintik a természetes és a szerzett immunválasz jellemzőit hepatitis C-vírus-infekcióban, és röviden tárgyalják a betegség kimenetelét befolyásoló genetikai polimorfizmusokat. Ezenkívül ismertetik a reaktívoxigén-metabolitok és az oxidatív stressz szerepét a hepatitis C-vírus okozta kórfolyamatokban (hepatitis, fibrosis, hepatocellularis carcinoma, steatosis és inzulinrezisztencia). *Orv. Hetil.*, 2015, *156*(47), 1898–1903.

**Kulcsszavak:** hepatitis C-vírus, immunválasz, genetikai polimorfizmusok, oxidatív stressz

## Immune response and oxidative stress in hepatitis C virus infection

This review summarizes our current knowledge on the innate and adaptive immune responses induced by hepatitis C virus, and on the genetic polymorphisms that may determine the outcome of the disease. In addition, the authors discuss the role of reactive oxygen species and oxidative stress in hepatitis C virus-related pathogenic processes, such as hepatitis, fibrosis, hepatocellular carcinoma, steatosis and insulin resistance.

**Keywords:** hepatitis C virus, immune response, genetic polymorphisms, oxidative stress

*Pár, A., Pár, G.* [Immune response and oxidative stress in hepatitis C virus infection]. *Orv. Hetil.*, 2015, *156*(47), 1898–1903.

(Beérkezett: 2015. augusztus 18.; elfogadva: 2015. szeptember 23.)

### Rövidítések

DAA = direkt ható antivirális szerek; DC-sejtek = dendritikus sejtek; HCC = hepatocellularis carcinoma; HCV = hepatitis C-vírus; IFN = interferon; IL = interleukin; NK-sejtek = természetes ölősejtek; PAMP = patogénasszociált molekuláris minta; PRR = pattern recognition receptorok; TLR = Toll-like receptor

*Fehér János professzor* pályája elején ígéretes fiatal patológusként indult, majd klinikusként a májbetegyek gyógyításának és a májbetegségek kutatásának szentelte az életét. Az 1970-es években a lueshepatitis első leírásával jegyezte be nevét a nemzetközi irodalomba, és tanulmányokat közölt a májbetegségekben előforduló immunológiai eltérésekről (1. ábra).

Később a szabadgyök-kutatás került érdeklődésének előterébe [1]. Mivel magunk a hepatitis C-vírus (HCV)

felfedezését követően szintén az immunitás és az oxidatív stressz kérdéseivel foglalkoztunk, ezért választottuk jelen témánkat a tiszteletére írt dolgozatunkban.

## IMMUNVÁLASZ HCV-FERTŐZÉSSEN

2006-ban az *Orvosi Hetilap*ban áttekintést adtunk a HCV-infekció immunológiájáról és e téren végzett kutatásainkról [2]. Azóta közel egy évtized telt el, ami a HCV-re vonatkozó ismereteink bővülését hozta, bár számos kérdés ma is megoldatlan, például a HCV elleni vakcináció. A direkt ható antivirális szerek (DAA) felfedezésével viszont a víruseliminációhoz (eradikációhoz) vezető terápia korszakába léptünk [3].

A HCV-infekció mindössze az esetek 25%-ában *gyógyul spontán*, a fertőzöttek többségében *krónikussá válik*, és hepatitis, cirrhosis, hepatocellularis carcinoma (HCC) vagy extrahepaticus manifesztációk – mint cryoglobuli-

## EREDETI KÖZLEMÉNYEK

Semmelweis Orvostudományi Egyetem,  
III. Belgyógyászati Klinika (igazgató: Gerő Sándor dr.)

### A serum immunglobulinok concentratiojának változása chronicus hepatitisben

Fehér János dr., Jakab Lajos dr.  
és Szilvási István dr.

Orvosi Hetilap, 1973, 114. évfolyam, 9. szám, 491–493.

THE LANCET, NOVEMBER 8, 1975

### EARLY SYPHILITIC HEPATITIS

J. FEHÉR

3rd Department of Medicine, Semmelweis Medical  
University, Budapest, Hungary

Lancet, 1975, 306, 896–899.

1. ábra | Fehér professzor korai dolgozataiból

naemia, B-sejt-lymphoma, lichen, metabolikus betegség, például diabetes – lehetnek a következmények. A kórfolyamat kimenetelét egyrészt a vírus, másrészt a gazdaszervezet sajátosságai determinálják, mint az életkor, a nem, a társbetegségek, de elsősorban a genetika és az immunválasz [4, 5, 6, 7].

## A spontán gyógyuló akut HCV-infekció immunológiája

HCV-infekcióban a *természetes (innate)* immunválasz órákon, napokon belül indukálódik, a szerzett (*adaptív*) válasz 6–8 héttel később.

A *természetes immunitás* a *korai választ* képviseli, nem igényel előzetes antigén-szenzitizációt, sem MHC-molekulát, T-sejt-receptort vagy memóriasejteket.

A *dendritikus sejtek (DC)* és a *természetes ölü (NK)-sejtek* a fő mediátorok: ezek „pattern recognition receptoraik” (PRR) révén felismerik a „patogénasszociált molekuláris mintákat” (PAMP) és indukálják az antivirális effektor gének expresszióját [4, 5, 6, 7].

Az *NK-sejteken* a Toll-like receptor-9 (TLR-9) a DNS-re vonatkozó felismerő receptor, míg a TLR 7/8 az RNS-t ismeri fel. Az innate válaszban az első reakció a TLR-3 receptoron keresztül indukálódó IFN- $\beta$ -termelés a hepatocytákban. NK-sejtek direkt citotoxikus potenciálal is bírnak, a célsejteket minden előzetes szenzitizálás nélkül támadják [6, 7, 8].

Az *adaptív válasz* antigén-specifikus védekezőmechanizmus az infekció későbbi fázisában. Két ága: a *humorális*, ami antitestképzésen alapul és a *celluláris*, amiben a T-sejtek, makrofágok, NK-sejtek és citokinek szerepelnek.

Az *antitestek* a HCV különböző strukturális és non-strukturális proteinjeinek epitopjai ellen képződnek. Általában alacsony a titerük, kivéve a *HCV-core* antitestet, ami a celluláris válasz és a transzamináz (GPT) emelkedése idején jelenik meg. Jellemző az *IgG<sub>1</sub>* alosztály dominanciája, valamint, hogy elmarad az *IgG<sub>3</sub>* *IgG<sub>4</sub>*-re történő átváltás, ami az antivirális válaszérésére lenne jellemző. Ugyanakkor társulást észleltek az *IgG<sub>2</sub>* és a HCV-clearance között. A *HCV-specifikus neutralizáló antitestek* protektív hatásúak: az E1 és E2 burok glikoproteinekkal reagálva gátolják a vírus sejthez tapadását, belépését. Ezek *korai* megjelenését észlelték spontán gyógyuló HCV-infekcióban, amit krónikussá váló esetben csak később lehetett kimutatni [4, 5, 6, 7].

A *celluláris válaszban* a *HCV eliminációjának a kulcsmédiátorai a vírus-specifikus T-sejtek*. A virológiai gyógyulás feltétele, hogy számos epitoppal szemben erős, tartós, poliklonális *CD4+* és *CD8+* *T-sejt-válasz* alakuljon ki [4, 5, 6, 7].

Csímpanzókísérletekben igazolták, hogy a *CD8+* és *CD4+* T-sejtek depléciója az infekció tartóssá válásához vezet. A *CD4+* T-sejtek közül a *CD161+CCR6+* *CD26+CD4+* T-sejtek IL-17-et és IL-21-et képeznek, regulációs funkciót képviselnek. A *CD8+* T-sejtek direkt citotoxicitás és IFN- $\gamma$ -képzés révén fejtik ki antivirális hatásukat. Az akut HCV-fertőzést eliminálóknak a klinikai manifesztáció (GPT-emelkedés) idején a HCV-specifikus *CD4+* T-sejtek proliferációja, IL-2- és IFN- $\gamma$ -képzés jellemző – mindez hiányzik a krónikussá válókban [4, 6].

## Immunválasz krónikus HCV-infekcióban

### Az adaptív válasz elégtelenségének mechanizmusai

- A *CD8+* T-sejtek *exhaustiója*: a HCV konzervált epitopjai tartós antigénstimulust jelentenek, a kimerülő, *funkcionálisan károsodott vírus-specifikus CD8+* T-sejtek nem képesek IFN- $\gamma$ -t termelni. A T-sejteken a *PD-1 inhibitoros receptor* upregulációja, míg a *CD127* receptor alacsony expressziója észlelhető, károsodik a *CD127 PD-1 CD8+* T-sejtek proliferációja. A *CTLA-4* inhibitoros receptor expressziója is fokozódik. Amíg akut HCV-infekcióban az IFN- $\alpha$  helyreállítja a károsodott T-sejt-funkciót, krónikus fertőzésben ez nem észlelhető, azonban a direkt ható antivirális szerek ilyenkor is hatásosak a T-sejtes immunfunkció helyreállításában [4, 8].
- Elmenekülés (escape) a T-sejt-felismerés elől, a kvázispeciesek keletkezése révén.
- A HCV direkt *sejt-sejt transzfer* révén is elmenekülhet az immunválasz elől.

- Rezisztencia kifejlődése az effektor funkciókkal szemben.
- A CD4+ *T-sejtek helper funkciójának* elégtelensége.
- Az immunválasz *aktív szubverzión*ja példa az NS5A és E2 által a proteinkináz R gátlása, a jelátviteli molekulák (RIG-1, TLR-3) leválasztása az NS3/4A által, és az IL-12-képzés módosítása a HCV-core hatására. A TLR-7-mRNS-átírás gátlása következtében csökken a TLR-7 expressziója. HCV hatására a dendritikus sejtekben (DC) az IL-12-képzés csökkenését, az IL-10 fokozott képzését is kövölték.
- A HCV E2 *protein* és az NK-sejt CD81 kereszt kötése gátolja az NK-funkciót (IFN-képzést, TNF- $\alpha$ -szekréciót) [4, 7, 8].
- Az IFN- $\lambda$ -4-expressziót kontrolláló gén delta-G allélja a HCV csökkent spontán clearance-ével társul, és szoros kapcsolatban van a hepaticus *interferonstimulált gén* (ISG) fokozott expressziójával és a P/R kezelésre való rossz válaszkészséggel [9].

Krónikus C hepatitisben magunk a pegilált interferon+ribavirin (P/R) kezelésre *gyors virológiai válasszal* (RVR) reagáló (vagyis 4 héten belül vírusnegatívvá váló) betegekben igazoltuk, hogy eseteikben a TLR-4-aktivált monocyták fokozott TNF- $\alpha$ - és IL-6-képzése, az aktivált lymphocyták fokozott IFN- $\gamma$ - és csökkent IL-10- és IL-4-képzése jellemző a kezelés előtt. Ez a terápiára nem RVR-betegekben nem volt észlelhető. A P/R fokozta a monocyták TNF- $\alpha$ - és IL-6-képzését, a lymphocyták IFN- $\gamma$ -termelését, csökkentette az IL-4- és IL-10-produkciót a jól válaszolóknál [10].

Az NK-sejtek inhibitoros és aktivációs receptorainak expresszióját, citotoxikus aktivitását és citokintermelését vizsgálva azt találtuk, hogy a kontrollhoz képest HCV-infekcióban az NK-sejtek inhibitoros KIR2DL3 és NKG2C receptorexpressziója fokozott, a CD160, NKG2D és KIR3DL1 aktivációs receptoroké csökkent. A TGF- $\beta$ -szint fordítottan arányos volt az NKG2D-expresszióval. Az NK- és a CD8+ T-sejtek IL-4-, IL-10- és TNF- $\alpha$ -termelése magasabb volt a normális GPT-értékkel járó HCV-infekcióban [11].

## A HCV elleni immunitás és a genetikai tényezők kapcsolata

Az *MHC I. osztályú* antigének közül a HLA-A\*1101, HLA-A\*03, HLA-B\*57 és HLA-B\*27 esetén írtak le védő szerepet a HCV-infekcióval szemben. A HLA-C1 és az NK-sejteken levő inhibitoros receptor KIR2DL3 gyenge kötődése (csökkent inhibitoros szignál) kedvező a víruseliminációra. Hasonlóképp, az NKG2A:CD94 heterodimer és a HLA-E-kötődés hatékony immunválasszal járt HCV2-fertőzéssel szemben, míg az *MHC II. osztályú molekulákat* illetően a HLA DRB1\*03 és a DQB0\*0301 allél társult a HCV spontán clearance-ével [4, 6, 7].

A *citokineket* kódoló gének polimorfizmusai közül az IL-12 p40-kódoló gén -1185 SNP CC genotípusa foko-

zott IL-12-képződéssel, jó spontán víruseliminációval jár, ugyanezt észlelték az IFN- $\gamma$  promóter régiójában előforduló variáns esetén is. Az IL-10 592 AA genotípus (csökkent IL-10-képzéssel) víruseliminációra, míg az IL-10 -1082 GG allél perzisztálásra hajlamosító szerepét is kövölték. A TGF- $\beta$ -1 (szupprimálja az NK-aktivitást, IFN- $\gamma$ - és IL-12-képződést) promóter polimorfizmusa -509 C allél (csökkent TGF- $\beta$ -expresszióval) fokozott víruseliminációval járt [4, 6, 7].

Az utolsó évtized felfedezése az IFN- $\lambda$ -t kódoló IL-28B gén közelében lévő egy nukleotidot érintő polimorfizmusok (SNP) hatása a HCV eliminációjára. Kiderült, hogy az IL-28B SNP rs12979860 CC genotípusa hajlamosít a HCV spontán clearance-ére, és az IFN-re bekövetkező tartós virológiai remisszióra (SVR) [12]. Hasonló hatású további IL-28B-polimorfizmusokat is leírtak, valamint olyan SNP-t is, amely negatívan befolyásolja az SVR-t [6, 7].

Hazai multicentrikus tanulmányunkban az IL-28B genotípus frekvenciamegoszlásáról kimutattuk, hogy az rs12979860 SNP CC genotípus ritkábban fordult elő HCV-betegekben, mint az egészséges kontrollban (37,1% vs. 54,9%), ami ennek védőhatására utalt. Másrészt az IL-28 CC-pozitív betegek P/R terápiára magasabb arányban (58,6%) értek el virológiai gyógyulást (SVR), mint a CT genotípusú (40,8%) vagy a T-allélt hordozók (41,8%). A CC genotípus ezáltal a P/R kezelésre bekövetkező SVR prediktorának bizonyult. Az IL-28B genotípusok és a perifériás vér mononukleáris sejteinek citokintermelése közötti kapcsolatot illetően igazoltuk, hogy CC genotípusban az LPS indukálta TLR-4-aktiváció a monocyták magas TNF- $\alpha$ -produkciónal járt a CT- és TT-variánsokhoz képest. Az aktivált lymphocyták fokozott TNF- $\alpha$ -, IL-6-, IL-2-, IFN- $\gamma$ -képzése volt észlelhető IL-28B CC genotípusban [13].

Újabb az IL-28 gén régióban a már említett IFN- $\lambda$ -4 gén olyan variánsát írták le, amely közvetlenül kontrollálja az IFN- $\lambda$ -4-expressziót. Ennek a TT allélja protektív hatású, míg a GG allél magas IFN- $\lambda$ -4-szinttel és fokozott hepaticus ISG-expresszióval jár, ami kedvezőtlen a vírusclearance szempontjából [9, 14].

## HCV ÉS OXIDATÍV STRESSZ

A gyulladáshoz vezető májbetegségek kutatásában évtizedek óta jelentős helyet foglalt el a szabad gyökök, reaktív oxigénmetabolitok (ROS) okozta károsodások vizsgálata, ami főként az alkoholos és egyéb toxikus laesiók, illetve a hepatitis B tanulmányozására korlátozódott. A hazai közlemények is ezt tükrözték [1, 15].

A HCV felfedezését követően nyilvánvalóvá vált, hogy HCV-fertőzésben is számolni kell az oxidatív stressz szerepével. Egyre több bizonyíték utalt arra, hogy a vírus kiváltotta immunreakcióval kapcsolatos gyulladáson kívül a HCV-proteineknek direkt hatásuk van a ROS-képződésre. HCV-core, E1 és E2 transzgenikus egerekben fo-

kozott szabadgyök-képződést, oxidatív stresszt, mitokondriumkárosodást írtak le. HCV-core-t expresszáló tumorsejtekben csökkent mitokondriumpermeabilitást, megnőtt  $Ca^{2+}$ -felvételt, fokozott citokróm c-felszabadulást igazoltak. A *HCV-core*, az *NS3 proteáz* és az *NS5A* fokozta a ROS-képződést hepatocytá-sejtkultúrában, romlott a DNS-károsodás helyreállítása, gátolt lett a p53 jelátviteli folyamat, antiapoptotikus hatások érvényesültek. Csökkent az antioxidáns-védelmi funkció, felgyapordtak a DNS oxidációs termékei, például a 8-hidroxideoxiguanozin (8-OHdG) nemcsak a fertőzött hepatocytákban, hanem a perifériás vér mononukleáris sejteiben is [16, 17].

A HCV-vírusproteinek közül a magban, az endoplazmatikus reticulumban (ER) és a mitokondrium külső membránján lokalizált *core* hatása bizonyult a legerősebbnek az oxidatív stressz indukálásában, az elektrontranszportkomplex-aktivitás gátlásában, a mitokondrium  $Ca^{2+}$  uniporter aktivitás fokozásában, az ER  $Ca^{2+}$ -tartalmának csökkenésében, a citoplazmatikus (mitokondriális)  $Ca^{2+}$ -koncentráció növelésében [17].

A HCV által kiváltott oxidatív stresszben a ROS forrásaként a mitokondriumokban az elektrontranszportlánc/oxidatív foszforiláció, a *NADPH-oxidázok* (NOX-1 és NOX-4) és a xantinoxidáz szerepelnek. A HCV-core-t expresszáló sejtekben a mikroszomális *CYP2E1*-aktivitás is jelentős, ami szuperoxid- és  $H_2O_2$ -képződéssel jár: HCV-betegek hepatocytáiban magas *CYP2E1*-mRNS-szintet mértek, a *CYP2E1*-aktivitás és a fibrosisscore korrelált [16].

Az utolsó másfél évtizedben derült fény arra, hogy a HCV-infekció nemcsak a hepatitis, a cirrhosis és a HCC keletkezésében játszik szerepet, hanem olyan *metabolikus elváltozásokban* is, mint a steatosis, az inzulinrezisztencia (IR) és a neurokognitív agyi zavarok. Ezekhez a patológiás elváltozásokhoz különböző molekuláris mechanizmusok vezetnek, közöttük vírusfertőzés hatására kialakuló oxidatív stressz [16, 17].

## Az oxidatív stressz szerepe HCV okozta kórképekben

### *Hepatitis*

A krónikus C hepatitisben a képződő ROS módosítja a nukleinsavakat, proteineket, proteinkinázokat, citokineket és transzkripciós faktorokat. Az oxidatív stressznek a HCV-fertőzésben játszott szerepére utalt a májban és a perifériás mononukleáris sejtekben megváltozott antioxidáns enzimaktivitás, a megnövekedett vagy csökkent szuperoxid dizmutáz (SOD-), glutation-peroxidáz (GPx-) aktivitás, a redukáltglutaminszint-csökkenés, a lipidperoxidációs produktum malondialdehid (MDA), illetve a 8-OHdG magas szintje. Igazolhatóak voltak a transzaminázértékek és az oxidatív stressz mutatói, például a szérumban az MDA, illetve a 8-OHdG közötti

korreláció. A HCV-infekció által aktivált immunválasz – különösen a makrofágokban – ROS ( $H_2O_2$ ), valamint citokinek (TNF- $\alpha$ ) képződését váltja ki, ezek károsítják a környező hepatocytákat [16]. HCV-betegekben magunk kimutattuk egyrészt az MDA magas szérumszintjét, másrészt az antioxidáns enzimek (SOD, GPX) adaptív aktivitásának növekedését és a kataláz mérsékelt csökkenését [18].

### *Fibrosis*

A HCV ROS-dependens módon TGF- $\beta$ -1-et indukál a hepatocytákban és Kupffer-sejtekben: mind a szérum-MDA, mind TGF- $\beta$ -1-szint korrelált a fibrosisscoreval. A TGF- $\beta$ -1-expressziót fokozta az NS3/4A, NS4B és NS5A. A HCV-fertőzött májsejtekből származó apoptotikus testeket a stellatumsejtek (HSC) felveszik, aktiválódnak, de a *HCV-core* és *E2 protein* is interakcióba lép a HSC-vel, mindezt fokozott TGF- $\beta$ -1-képzés és fibrogenesis kíséri [16, 19].

### *Hepatocellularis carcinoma (HCC)*

A *HCV-core* transzgen egerek direkt bizonyítékkal szolgáltak a HCV és HCC kapcsolatára. A HCC keletkezésének főbb mechanizmusai:

1. Az infekció által kiváltott ROS-eredetű DNS-károsodások mutációkhoz vezetnek.
2. A HCV-NS5A gátolja a Kv2.1. káliumcsatornát, ezáltal az apoptózist, elősegíti a sejtproliferációt.
3. A HCV-core gátolja a p53-acetilációt (antiapoptotikus hatás) és a DNS-repair szisztémát.
4. A HCV-infekció fokozza a ciklooxygenáz-2- (COX-2-) aktivitást, ezáltal a prosztaglandin E2- (PGE2-) képzést, a PGE2 aktiválja az antiapoptotikus PI3K/AKT jelátviteli rendszert.
5. A HCV fokozza a vascularis endothelialis növekedési faktor (VEGF-) termelést és az angiogenezist [16, 19, 20].

### **Inzulinrezisztencia (IR) és steatosis**

A HCV okozta *steatosis*ban egyrészt az oxidatív stressznek, másrészt a *HCV-core* hatásának tulajdonítottak szerepet. HCV-core transzgen egerekben ROS indukálta fokozott zsírsavfelvételt, illetve a sterol regulatory element binding protein (SREBP) által mediált fokozott koleszterin- és lipidszintézist írtak le [17]. *Inzulinrezisztenciához* (IR) vezethet a peroxiszómaproliferátor-aktivált receptor gamma (PPAR- $\gamma$ ) fokozott expressziója, amit HCV-fertőzött májszövetben igazoltak. Ez a protein a glükoneogenesisz iniciálásában érintett gének koaktivátora, és érintett az oxidatív stresszre kifejlődő IR-ben: aktivitása glükóz-6-foszfátáz upregulációjához és fokozott glükózképzéshez vezet [16, 21].



## A HCV és az antioxidáns-terápia: „a szilimarín story”

Az antioxidáns, antiinflammációs, antiproliferatív és immunmoduláns hatású, 7 flavonolignant tartalmazó *szilimarín* a legismertebb hepatoprotektív szer. Évtizedek óta szerepel az alkoholos májbetegség terápiás eszköztárában [1, 15], de HCV-infekcióban is alkalmazták, elmentmondó – de leginkább negatív – eredményekkel [22]. Hazai placebokontrollos tanulmányunkban a P/R antivirális terápia szilimarinnal történő kiegészítésének hatását, az oxidatív stressz és a virológiai válasz (SVR) alakulását vizsgálva nem tudtuk igazolni a flavonoid-komplex-szupportáció előnyét [18]. Előzőleg *Polyák és mtsai in vitro* rendszerekben (Huh7 sejteken és replikon szisztémában) a silibinin HCV-t gátló hatását mutatták ki [23], majd *Ferenci és mtsai* IFN-re nem reagáló HCV-betegek sikeres iv. silibininkezeléséről is beszámoltak [24]. *Polyák és mtsai* 2013-ban elemezték a szilimarín hepatoprotektív és antivirális hatásaira vonatkozó vizsgálatokat, és arra következtettek, hogy a flavonoid célpontjai HCV-infekcióban *celluláris proteinek vagy lipídmembránok* lehetnek, ezeken keresztül érvényesülhet az antivirális effektus [25].

A HCV-eredetű immunmediált gyulladás és oxidatív stressz megszüntetésének a feltétele a *kórokozó vírus eliminálása*. Ez a több mint 90%-ban tartós remisszióhoz (virológiai gyógyuláshoz) vezető DAA-kezelés révén mára lehetővé vált [3].

### Következtetések

Az utolsó évtizedben megjelent immunológiai és szabad gyökös tanulmányok számos értékes adattal gazdagították ismereteinket a HCV okozta kórképek keletkezési mechanizmusairól, a természetes és a szerzett immunválasz, a genetikai polimorfizmusok, valamint a szabad gyökös reakciók szerepéről. A HCV-t eliminálni képes DAA-terápia egyben a HCV-infekcióval kapcsolatos számos patológiás immunológiai következmény és a szövetkárosító oxidatív stressz megelőzését, kivédését is jelenti.

*Anyagi támogatás:* A közlemény megírása anyagi támogatásban nem részesült.

*Szerzői munkamegosztás:* Mindkét szerző egyenlő mértékben vett részt a dolgozat elkészítésében. A cikk végleges változatát mindkét szerző elolvasta és jóváhagyta.

*Érdekeltségek:* A szerzők előadói/tanácsadói díjban és/vagy kutatási támogatásban részesültek az alábbi gyógyszer előállítóktól/forgalmazóktól: AbbVie Kft., BMS Kft., Janssen Cilag Kft., Roche Magyarország Kft.

## Irodalom

- [1] *Fehér, J., Vereczkei, A., Lengyel, G.*: Role of free-radical reactions in liver diseases. *Acta Physiol. Hung.*, 1992, 80(1–4), 351–361.
- [2] *Pár, G., Berki, T., Pálkás, L., et al.*: Immunology of HCV infection: the causes of impaired cellular immune response and the effect of antiviral treatment. [A hepatitis C vírus infekció immunológiája: az elégtelen cellularis immunválasz okai és az antivirális kezelés hatásai.] *Orv. Hetil.*, 2006, 147(13), 591–600. [Hungarian]
- [3] *Pawlotsky, J. M.*: New hepatitis C therapies: the toolbox, strategies, and challenges. *Gastroenterology*, 2014, 146(5), 1176–1192.
- [4] *Quaranta, M. G., Mattioli, B., Vella, S.*: Glances in immunology of HIV and HCV infection. *Adv. Virol.*, 2012, 2012, ID 134036.
- [5] *Park, S. H., Rebermann, B.*: Immune responses to HCV and other hepatitis viruses. *Immunology*, 2014, 40(1), 13–24.
- [6] *Thimme, R.*: Immunity and inflammation in chronic hepatitis C – Does treatment help? The American Association of the Study of the Liver Disease. 2014. Postgraduate Course. November 7–8 Boston, 2014.
- [7] *Mina, M. M., Luciani, F., Cameron, B., et al.*: Resistance to hepatitis C virus: potential genetic and immunological determinants. *Lancet Infect. Dis.*, 2015, 15(4), 451–460.
- [8] *Rebermann, B., Bertoletti, A.*: Immunological aspects of antiviral therapy of chronic hepatitis B virus and hepatitis C virus infections. *Hepatology*, 2015, 61(2), 712–721.
- [9] *Prokunina-Olsson, L., Muchmore, B., Tang, W., et al.*: A variant upstream of IFNL3 (IL28B) creating a new interferon gene IFNL4 is associated with impaired clearance of hepatitis C virus. *Nat. Genet.*, 2013, 45(2), 164–171.
- [10] *Pár, G., Szereday, L., Berki, T., et al.*: Increased baseline proinflammatory cytokine production in chronic hepatitis C patients with rapid virological response to peginterferon plus ribavirin. *PLoS ONE*, 2013, 8(7), e67770.
- [11] *Pár, G., Szereday, L., Berki, T., et al.*: Altered surface expression of inhibitory KIR2DL3 and activating CD160, NKG2D receptors on NK and cytotoxic T cells in chronic HCV hepatitis. *J. Hepatology*, 2008, 48(Suppl. 2), S51.
- [12] *Ge, D., Fellay, J., Thompson, A. J., et al.*: Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature*, 2009, 461(7262), 399–401.
- [13] *Pár, A., Pár, G., Tornai, I., et al.*: IL28B CC genotype: a protective factor and predictor of the response to interferon treatment in chronic hepatitis C virus infection. [IL28B CC genotípus: védő tényező és az interferonválasz prediktora krónikus hepatitis C-vírus-infekcióban.] *Orv. Hetil.*, 2013, 154(32), 1261–1268. [Hungarian]
- [14] *Honda, M., Shirasaki, T., Shimakami, T., et al.*: Hepatic interferon-stimulated genes are differentially regulated in the liver of chronic hepatitis C patients with different interleukin-28B genotypes. *Hepatology*, 2014, 59(3), 828–838.
- [15] *Fehér, J., Deák, G., Müzes, G., et al.*: Liver-protective action of silymarin therapy in chronic alcoholic liver disease. [Szilimarín terápia májvédő hatása krónikus alkoholos májbetegségben.] *Orv. Hetil.*, 1989, 130(51), 2723–2727. [Hungarian]
- [16] *Ivanov, A. V., Bartosch, B., Smirnova, O. A., et al.*: HCV and oxidative stress in the liver. *Viruses*, 2013, 5(2), 439–469.
- [17] *Ivanov, A. V., Smirnova, O. A., Petrusbanko, I. Y., et al.*: HCV core protein uses multiple mechanisms to induce oxidative stress in human hepatoma Huh7 cells. *Viruses*, 2015, 7(6), 2745–2770.
- [18] *Pár, A., Róth, E., Miseta, A., et al.*: Effects of silymarin supplementation in patients with chronic hepatitis C receiving PEG-

- IFN + ribavirin antiviral therapy. A placebo controlled double blind study. *Clin. Exp. Med. J.*, 2009, 3(1), 119–129.
- [19] *Ming-Ju, H., Yih-Shou, H., Tzy-Yen, C., et al.*: Hepatitis C virus E2 protein induce reactive oxygen species (ROS)-related fibrogenesis in the HSC-T6 hepatic stellate cell line. *J. Cell. Biochem.*, 2011, 112(1), 233–243.
- [20] *Tsukiyama-Kobara, K.*: Role of oxidative stress in hepatocarcinogenesis induced by hepatitis C virus. *Int. J. Mol. Sci.*, 2012, 13(11), 15271–15278.
- [21] *Kumashiro, N., Tamura, Y., Uchida, T., et al.*: Impact of oxidative stress and preoxisome proliferator-activated receptor gamma co-activator-1 alpha in hepatic insulin resistance. *Diabetes*, 2008, 57(8), 2083–2091.
- [22] *Mayer, K. É., Myers, R. P., Le, S. S.*: Silymarin treatment of viral hepatitis: a systematic review. *J. Viral Hepat.*, 2005, 12(6), 559–567.
- [23] *Polyak, S. J., Morishima, C., Shuart, M. C., et al.*: Inhibition of T cell-inflammatory cytokines, hepatocyte NF- $\kappa$ B signaling, and HCV infection by standardized silymarin. *Gastroenterology*, 2007, 132(5), 1925–1936.
- [24] *Ferenc, P., Scherzer, T. M., Kerschner, H., et al.*: Silibinin is a potent antiviral agent in patients with chronic hepatitis C not responding to pegylated interferon/ribavirin therapy. *Gastroenterology*, 2008, 135(5), 1561–1567.
- [25] *Polyak, S. J., Ferenc, P., Pawlotsky, J. M.*: Hepatoprotective and antiviral functions of silymarin components in hepatitis C virus infection. *Hepatology*, 2013, 57(3), 1262–1271.

(Pár Alajos dr.,  
Pécs, Ifjúság útja 13., 7624  
e-mail: par.alajos@pte.hu)

## Tisztelt Szerzőink, Olvasóink!

Az Orvosi Hetilapban megjelenő/megjelent közlemények elérhetőségére több lehetőség kínálkozik.

Rendelhető különnyomat, melynek áráról bővebben a [www.akkrt.hu](http://www.akkrt.hu) honlapon (Folyóirat Szerzőknek, Különnyomat menüpont alatt) vagy Szerkesztőségünkben tájékozódhatnak.

A közlemények megvásárolhatók pdf-formátumban is, illetve igényelhető Optional Open Article ([www.openart.com](http://www.openart.com)).

Adott díj ellenében az online közlemények bárki számára hozzáférhetők honlapunkon (a közlemények külön linket kapnak, így más oldalról is linkelhetővé válnak).

Bővebb információ a [hirdetes@akkrt.hu](mailto:hirdetes@akkrt.hu) címen vagy különnyomat rendelése esetén a Szerkesztőségtől kérhető.