

Zavod za transfuziju krvi Srbije, Beograd¹
 Medicinski fakultet, Beograd
 Institut za patološku fiziologiju²

Stručni članak
Professional article
 UDK 615.38.06

GENSKA SLIČNOST VIRUSA HEPATITISA C I HUMANIH PROTEINA KAO TRANSFUZIJSKI PROBLEM

GENE SIMILARITY BETWEEN HEPATITIS C VIRUS AND HUMAN PROTEINS - A BLOOD TRANSFUSION PROBLEM

Nada VASILJEVIĆ¹ i Ljiljana MARKOVIĆ²

Sažetak - Hepatitis C, kao postransfuzijski hepatitis je ozbiljan problem pri primeni krvi za lečenje. Testiranje krvi zahteva enzimo-imune testove koji imaju visok stepen osetljivosti i specifičnosti i odgovarajuću prediktivnu vrednost. Etiološka dijagnoza hepatitisa, prema preporuci Internacionalne asocijacije za ispitivanje bolesti jetre, bazira se na visoko specifičnim testovima treće generacije koji uključuju epitope nestrukturnog regiona 5 (NS5) koji sadrži nekodirajuću sekvencu sa 324-341 visoko konzerviranim parom baza, homologih u 92% genoma C virusa i zato pogodnih za otkrivanje virusne RNK. Međutim, analiza humanih proteina iz proteinske baze *Swissprot* je pokazala da postoji homologija između regiona NS5 i tri humana proteina azot-oksidi sintaze, tirozin kinaze-Lck i aktivatora hepatocitnog faktora rasta. Na osnovu rezultata, analiza proteinskih baza podataka i kompetitivnih *in vitro* eksperimenata, zaključeno je da je prisustvo ovih autoantitela najverovatnije posledica krosreaktivnog imunog odgovora. Homologija aminokiselinskih sekvenci NS5 regiona virusnog genoma sa azot-oksidi sintazom, tirozin kinazom-Lck i aktivatorom hepatocitnog faktora rasta je uzrok autoimunih fenomena u hepatitisu C, te on može biti model za izučavanje autoimunosti i autoimunih bolesti ljudi, indukovanih virusom.

Cljučne reči: Hepatitis C; Molekularna mimikrija; Unakrsne reakcije; Autoimuni hepatitis; Transfuzija krvi

Uvod

Hepatitis C, kao posttransfuzijski hepatitis je ozbiljan problem pri primeni krvi za lečenje. Testiranje krvi zahteva enzimoimune testove (EIT) koji imaju visok stepen osetljivosti i specifičnosti i odgovarajuću prediktivnu vrednost.

Uprkos obaveznom skriningovanju davalaca krvi na prisustvo markera infekcije virusom hepatitisa tipa B (HBV) i isključivanja iz terapijske upotrebe svih pozitivnih jedinica krvi/produkata, incidencija akutnih virusnih hepatitisa među bolesnicima lečenim transfuzijama kretala se 8-12% [1,2].

Kako uzročnik tih posttransfuzijskih hepatitisa (PTH) nije bio poznat, 1975. godine je odlučeno da se svi PTH koji nisu izazvani virusom hepatitisa tipa A (HAV) i tipa B svrstaju u grupu PTH nonA-nonB (PTH NANB) [2]. Samo saznanje o postojanju PTH NANB postavilo je zahteve za razvoj seroloških testova kojima bi se identifikovale jedinice krvi kojima se verovatno prenosi nepoznati infektivni agens [1]. Međutim, trebalo je da prođe skoro 15 godina da bi se otkrio novi agens virusnog hepatitisa, nazvan virus hepatitisa tipa C (HCV).

Otkrivena homologija aminokiselina između virusnog nestrukturnog regiona 5 (NS5) i humanih proteina kao problem za etiološku dijagnozu i primenu krvi/produkata, može biti ključni događaj u patogenezi autoimunog oštećenja jetre i uzrok dugogodišnjeg imunološkog neprepoznavanja virusa C, i perzistiranja u hepatocitima.

Virusni hepatitis tipa C predstavlja značajan zdravstveni problem za ukupnu humanu populaciju. Procenjuje se da trenutno u Srbiji oko 80 000 ljudi

boluje od HCV a 75-150 miliona ljudi širom sveta [1].

Genske karakteristike virusa hepatitisa tipa C

Napretkom molekularne biologije, tokom proteklih godina je bilo moguće klonirati, izdvojiti i analizirati pojedine sekvence virusnog genoma. To je omogućilo unapređenje etiološke dijagnoze i značajno doprinelo sprečavanju širenja ove bolesti, naročito putem transfuzije.

Dugogodišnji eksperimentalni radovi na životinjama i dostignuća u molekularnoj biologiji su omogućila kloniranje i ekspresiju dela genoma virusa C, odnosno pronalazak proteina eksprimovanog u *E. coli* koji je reagovao sa serumom osobe obolele od PTH NANB. Godine 1989. Choo i saradnici dokazali su indirektnim putem (tehnikom hibridizacije) da je u 70-90% slučajeva PTH NANB uzročnik virus C [1].

Virus hepatitisa tipa C pripada RNK virusima, familiji *Flaviviridae*. Njegov genom se sastoji od oko 9 400 nukleotida koji kodiraju sintezu polipeptidnog lanca sačinjenog od približno 3 000 aminokiselina (od 3 010 do 3 033, a zavisno od izvora izolata virusa). Genom HCV sadrži jedan strukturni (*core*) i pet nestrukturanih regiona (NS). Kod RNK virusa pa tako i kod virusa C postoji znatan genomski polimorfizam. Enzim replikaza dovodi do izmena sekvenci nukleotida odnosno redosleda aminokiselina u genomu, stvarajući različite genotipove virusa. Filogenetska analiza ukazuje na postojanje 11 glavnih genotipova virusa C u okviru kojih postoji veliki broj podtipova. Sličnost genomske sekvence kod različitih tipova virusa iznosi oko 70-

Skraćenice

EIT	- enzimski testovi
HBV	- virus hepatitisa tipa B
PTH	- posttransfuzijski hepatitis
HAV	- virus hepatitisa tipa A
PTH NANB	- posttransfuzijski hepatitis tipa nonA/nonB
HCV	- virus hepatitisa tipa C
NS5	- virusni nestrukturirani region 5
NS4	- virusni nestrukturirani region 4
anti-HCV antitela	- antitela usmerena protiv antigena virusa hepatitisa tipa C
RIBA3	- rekombinantni imunoblot testovi treće generacije
PCR	- lančana reakcija polimerazom
AAt	- prirodna auto antitela
ANA	- antinukleusna antitela
PTK	- protein tirozin kinaza

90%. Različiti redosled sekvence nukleotida u različitim vrstama i podvrstama ima uticaja i na različitu kliničku sliku, dijagnostiku i terapiju kod obolelih [1].

Razvoj seroloških testova za virusni hepatitis

Internacionalna asocijacija za ispitivanje bolesti jetre ukazala je na neophodnost nove klasifikacije hepatitisa, primarno bazirane na etiologiji jer postoji suštinska razlika u kliničkoj slici, prognozi i terapiji. Etiološka dijagnoza hepatitisa, prema preporuci Internacionalne asocijacije za ispitivanje bolesti jetre, bazira se na visoko specifičnim testovima treće generacije koja uključuje epitope NS5 regiona koji sadrži nekodirajuću sekvencu od 324-341 visoko konzerviranih parova baza homologih u 92% genoma virusa C i zato su pogodni za otkrivanje virusne RNK.

Za dijagnozu HCV koriste se enzimski testovi (EIT). Prva generacija EIT je bila bazirana na detekciji antitela na antigen c100-3, tj. polipeptid od 363 aminokiseline koji predstavlja deo NS4 regiona genoma virusa C sastavljenog od 3 preklapajuća klona identifikovana uz klon 5-1-1. Godine 1992. uvedena je druga generacija testova kod koje su uključena dva rekombinantna proteina (rekombinantni protein c22-3 i c200), što je povećalo osetljivost i specifičnost testova. Treća generacija testova se primenjuje u Evropi od 1993. a uključila je epitope iz NS5 regiona, a odstranila antigen c100-3. Testiranjem izvedenim u Jugoslaviji ustanovljeno je da prevalencija anti-HCV antitela na slučajnom uzorku davalaca krvi-vojnika Vojske Jugoslavije testovima prve generacije iznosi oko 0,71%, a uvođenjem testova druge, a zatim treće generacije i potvrđenih imunoblot testova, utvrđeno je da je prevalencija anti-HCV antitela oko 0,3-0,5% [2].

Zbog izraženog genskog polimorfizma, do danas nije bilo moguće jednoznačno definisati imunodominantnu antigensku determinantu virusa C zbog čega se u testovima koristi kombinacija više ovakvih determinanti. Uvođenje NS5 antigena donelo

je povećanje osetljivosti anti-HCV testa, ali nije značajno doprinelo poboljšanju njegove specifičnosti. Uvođenje dodatnog testiranja rekombinantnim imunoblot testovima (RIBA3) poskupelo je postupak testiranja, a još uvek nije postignut optimalan nivo specifičnosti u poređenju sa rezultatima testiranja pomoću tehnike PCR [3-5].

Fenomen molekulske mimikrije u patogenezi bolesti**Razvoj autoimunskih stanja**

Infekcija virusom C može biti praćena razvojem autoimunskih stanja. Razvoj autoimunskih stanja moguć je kod svih osoba, jer svi poseduju gene koji kodiraju repertoar imunokompetentnih ćelija u okviru koga je moguće reagovanje i sa sopstvenim antigenima. Tokom normalnog imunskog odgovora na strane antigene, stvara se i mala količina autoantitela. Pojava tzv. "prirodnih auto antitela - AAt" (obično klase IgM, u niskom titru i malog afiniteta) kod zdravih osoba, ukazuje na postojanje potencijala za nastanak autoimunosti. Ta AAt ne izazivaju lezije. Pomenuta mogućnost nastanka autoimunih bolesti većinom se ne ostvaruje, zahvaljujući kontrolnim mehanizmima među kojima su najvažniji indukcija i održavanje imunološke tolerancije. Patološka autoimunost nastaje kada se stvara veća količina AAt sa velikim afinitetom za odgovarajuće autoantigene. To se događa kada se mehanizmi nastanka i održavanja imunološke tolerancije poremete, pa ona slabi ili izostaje. Tada nastaju autoimunske reakcije, tj. pojava autoimunosti pa i razvoj pravih autoimunih bolesti; autoimunost može nastati i indukcijom kostimulacije (infekcija i citokini indukuju ekspresiju kostimulatornih molekula tako da se prekida stanje anergije) [6].

Slabljenje i/ili prestanak imunološke tolerancije nastaje usled abnormalne selekcije autoreaktivnih klonova, abnormalne stimulacije limfocita koji inače kod zdravih osoba tolerišu sopstvene antigene organizma, ili oslobađanjem sekvistriranih antigena. Značajnu ulogu imaju kombinacije lokalnih i sistemskih alteracija, uz jak uticaj genetskih faktora [7].

Molekulska mimikrija

Unakrsne reakcije sopstvenih i stranih antigena su veoma značajne u nastanku autoimunskih reakcija. Neke bolesti koje često nazivaju autoimunskim, mogu biti injicirane tokom normalnog imunskog odgovora na strane, npr. mikrobske antigene, stoga što ćelije T ili antitela na pomenute produkte mogu reagovati i sa unakrsno reaktivnim sopstvenim antigenima (molekulska mimikrija). Striktno gledajući, bolesti u čijoj su osnovi takve reakcije, predstavljaju sekvele normalnog imunskog odgovora na strane antigene a ne prave autoimunske bolesti. U osnovi molekulske mimikrije je sličnost strukture sopstvenih i stranih antigena. To je naj-

češće uslovljeno prisustvom više kraćih segmenata molekula antigena čije sekvence su homologe kod sopstvenih i kod stranih antigena. Veoma su značajne homologije strukture molekula MCH sa nekim od stranih antigena što može biti preduslov za nastanak nekih autoimunih bolesti [8].

Strukturne sličnosti postoje između niza čovečjih antigena s jedne, i antigena mikroba s druge strane.

Sličnost nekih mikrobskih antigena sa molekulima sistema GKI uzrok je molekulske mimikrije koja dovodi do autoimunskih reakcija posle infekcija što je slučaj i u HCV. Ekspresija određenog gena GKI koji je udružen sa pojavom određene autoimune bolesti, sama po sebi nije uzrok autoimune bolesti već samo jedan od faktora koji doprinose njenom nastanku. Infekcije i lokalna inflamacija koji stimulišu ekspresiju kostimulatora na antigen-prezentujućim ćelijama mogu dovesti do prestanka stanja anergije limfocita T i do autoimunskih reakcija, jer je funkcijska inaktivacija reverzna [8,9].

Ukrštena reaktivnost proteina HCV i humanih proteina

Imunološka krosreaktivnost između virusa C kapsidnog proteina i humanog GOR proteina dovodi do autoimunog poremećaja koji se sreće kod autoimunog hroničnog hepatitisa i nekih drugih oboljenja jetre izazvanih hroničnom virusnom infekcijom tipa C [10-13]. Ova imunološka krosreaktivnost je posledica homologije humanog peptida GOR 19-27 i HCV kapsidnog peptida 9-17. Citotoksični T-limfociti prepoznaju epitope na COR i E regionima sa molekulima I klase MCH [14].

Autoimuni hepatitis tipa 2 se epidemiološki povezuje sa infekcijom virusom C [15]. Pretpostavlja se da je ovo oboljenje posledica sekundarnog autoimunog odgovora prouzrokovanog krosreaktivnošću između homologih epitopa u okviru kapsidnog proteina HCV i humanog citohroma C450 [16]. Glomerulonefritis, artritis, tiroiditis, mogu biti pokrenuti HCV infekcijom [17].

Nedavno su identifikovani epitopi koji su odgovorni za pojavu autoantitela reaktivnih sa nukleusnim antigenima - antinukleusna antitela (ANA), i proteinima ćelije glatkih mišića, SMA autoantitela [16]. Na osnovu rezultata analiza proteinskih baza podataka i kompetativnih *in vitro* eksperimenata, zaključeno je da je prisustvo ovih autoantitela najverovatnije posledica krosreaktivnog imunog odgovora na HCV i antigene glatkih mišića i jedra [16].

Oštećenje tkiva jetre započinje kada T-citotoksični limfociti prepoznaju virusni antigen i pokrenu kaskadu transdukcionijskih signala protein tirozin kinaza (PTK) i protein-tirozinfosfataza (PTP). Tri citoplazmatske PTK (Lck, Fyn i ZAP - 70) i transmembranska PTP - CD45, pokreću signalnu transdukciju T-limfocitnih receptora [17].

Etiološka dijagnoza HCV prema preporuci Internacionalne asocijacije za ispitivanje bolesti jetre,

Tabela 1. Homologija između regiona NS5 i humanih proteina
Table 1. Homology between the NS5 region and human proteins

Region/Protein/Region/Protein	Genetska sekvencija/Gene sequence
NS5 (283-290)	P L V E T w K K
Humana azot oksid sintaza (59-66)	P
Human nitric oxide synthase	L V E T g K K
NS5 (208-218)	S P D A e L i E A N L
Tirozin kinaza Lck, (280-290)	
Tyrosine kinase	S P D A f L a E A N L
NS5 (185-194)	V A S s S A S q L S
Aktivator hepatocitnog faktora rasta	
Hepatocyte growth factor activator	V A S t S A S g L S

bazira se na visoko specifičnim testovima treće generacije koja uključuje epitope NS5 regiona [18].

Međutim, analiza humanih proteina iz proteinske baze *Swissprot* pokazala da postoji homologija između regiona NS5 i tri humana proteina azot-oksida sintaze, tirozin kinaze - Lck, protoonkogeni i aktivator hepatocitnog faktora rasta (Tabela 1).

Protoonkogen-tirozin kinaza Lck je protein sačinjen od 508 aminokiselina koji ima esencijalnu ulogu u razvoju T-ćelija i signalizaciji T-ćelijskog receptora. Ekspirira se u timusu, limfnim čvorovima, krvi, jajnim i ćelijama dojke, pankreasu i jetri. Identifikovana su prirodna autoantitela reaktivna sa ovim proteinom [19].

Azot-oksida sintaza 2 je inducibilan molekul koji se ekspirira u jetri, a regulisan putem kalmodulina. Ekspresiju i funkciju ovog enzima inhibira aspirin. Njegova funkcija je proizvodnja azot oksida koji je *messenger* molekul sa različitim aktivnostima u organizmu. Pored toga ovaj molekul ima važnu ulogu u kontroli autoimunog odgovora [20].

Aktivator hepatocitnog faktora rasta pripada porodici peptidaza S1. Ekspirira se samo u jetri. Prevodi hepatocitni faktor rasta iz jednolančane u heterodimernu, aktivnu, formu [21].

Autoantitela reaktivna sa nekim od ovih peptida su mogući uzročnik nespecifičnih rezultata pri testiranju dobrovoljnih davalaca krvi trećom generacijom EIT-ova. Približno 30% svih antitela prisutnih u svakom normalnom serumu predstavljaju prirodna autoantitela koja služe za održavanje homeostaze imunog sistema. Ova antitela takođe regulišu fiziološke procese povezane sa ćelijskim metabolizmom: transport hranljivih materija (riboflavin, spermin...) do ćelije kao i kataboličkih proizvoda internog ćelijskog metabolizma (denaturisanih i degradiranih proteina, abnormalnih *self* i stranih ćelija) [22].

Zbog navedenih razloga pravilan izbor kombinacije antigenskih determinanti HCV u testu predstavlja osnovni parametar od koga zavisi pouzdanost testa.

Između regiona NS5 i humanih proteina azot-oksida sintaze, protoonkogenog činioca i hepatocitnog faktora rasta postoji visok stepen strukturne sličnosti. Može se pretpostaviti da neka od prirodnih autoreaktivnih antitela koja učestvuju u regulaciji

imune mreže mogu reagovati sa antigenskom determinantom regiona NS5 usled fenomena molekularne mimikrije dajući lažno pozitivan rezultat [23, 24].

Zaključak

Otkrivena homologija između nestrukturnog regiona 5 i humanih proteina kao problem za etiološku dijagnozu i primenu krvi/produkata, može biti ključni događaj u patogenezi autoimunog oštećenja jetre i uzrok dugogodišnjeg imunološkog neprepoznavanja virusa C, i perzistiranja u hepatocitima. Naročito iznalaženjem stvarno anti-HCV pozitivnih jedinica krvi/produkata i njihovim isključivanjem iz terapijske upotrebe sprečava se dalje širenje infek-

cije virusnog hepatitisa tipa C transfuzijom. Upućivanjem asimptomatskih anti-HCV pozitivnih davalaca krvi na dodatna ispitivanja funkcije jetre, doprinosi utvrđivanju njihovog zdravstvenog stanja i pravovremenom lečenju.

Homologija aminokiselinskih sekvenci nestrukturnog regiona 5 virusnog genoma sa azot-oksido sintazom, tirozin kinazom - Lck i aktivatorom hepatocitnog faktora rasta je uzrok autoimunih fenomena kod virusnog hepatitisa tipa C, perzistencije infekcije i izbegavanja virusa specifičnoj odbrani obolelog. Zbog toga virus hepatitisa tipa C može biti model za izučavanje autoimunosti i autoimunih bolesti ljudi, indukovanih virusom.

Literatura

1. Dodd YR. Transfusion-transmitted diseases. In: Anderson KC, Ness PM, editors. Scientific basis of transfusion medicine: implications for clinical practice. Philadelphia: WB Saunders Company; 1994. p. 517-24.
2. Dodd YR. Hepatitis. In: Petz ID, Swisher NS, Kleiman S, editors. Clinical practice of transfusion medicine. 3rd ed. London: Churchill Livingstone Inc; 1996. p. 847-74.
3. Kleinman S, Busch PM. General overview of transfusion-transmitted infections. In: Petz ID, Swisher NS, Kleinman S, editors. Clinical practice of transfusion medicine. 3rd ed. London: Churchill Livingstone Inc; 1996. p. 809-74.
4. Vasiljević N. Zastupljenost anti-HCV antitela u dobrovoljnih davalaca krvi i odabranih rizičnih grupa (magistarski rad). Beograd: Medicinski fakultet; 1999.
5. Vasiljević N, Taseski J, Veljković N, Lazović J, Vučetić D, Balint B. Structural similarity of NS5 antigenic region of HCV and some human proteins: possible consequences for HCV diagnostics. 6th regional congress of the ISBT - European region; October 4-7, 1997; Frankfurt: ISBT. Infusionstherapie und Transfusionsmedizin 1997;24(4):212.
6. Pawlotsky JM, Bastie A, Pellet C, Remire J, Darthuy F, Wolfe L, et al. Significance of indeterminate third-generation hepatitis C virus recombinant immunoblot assay. J Clin Microbiol 1996;34(1):80-3.
7. Damen M, Zaaijer HL, Cuypers HT, Vrieling H, van der Puel CL, Reesink HW, et al. Reliability of the third-generation recombinant immunoblot assay for hepatitis C virus. Transfusion 1995;35(9):745-9.
8. Liu WE, Fan DM, Zhang Z. A study of the autoimmune pathogenesis of chronic HCV infection. Hunan Yi Ke Da Xue Xue Bao 2000;25(4):367-70.
9. Monaci P, Prezzi C, Nuzzo M, Meola A, Delmastro P, Galfre G, et al. Selection of antigenic and immunogenic mimics of hepatitis C virus using sera from patients. J Immunol 1996;156:4504-13.
10. Abas AK, Lichtman AH, Pober JS. Cellular and molecular immunology. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1997.
11. Mirčetić V. Poremećaj imunskog odgovora. U: Reumatologija. Beograd: Zavod za udzbenike i nastavna sredstva; 2000. p. 328-56.
12. Ballare M, Quaglia V, Di Natale C, Zaccala G, Catania E, Fortina G, et al. Anti-GOR antibodies in type II mixed cryoglobulinemia associated with hepatitis C virus infection. Ann Ital Med Int 1995;10:98-101.
13. Ray R, Khanna A, Lagging LM, Meyer K, Chon QL. Peptide immunogen mimicry of putative E1 glycoprotein-specific epitopes in hepatitis C virus. J Virol 1994;68(9):6136-42.
14. Michel G, Ritter A, Gerken G, Meyer Zum Buschenfelde KH, Decker R, Manns MP. Anti-GOR and hepatitis C virus in autoimmune liver disease. Lancet 1992;339:267-9.
15. Vandeli C, Nasi M, Marin MG, Roncaglia S, Renzo F, Palmisani L, et al. Anti-GOR: an helping test for the identification of HCV related liver damage. Hepatology 1993;18:A260-A265.
16. Ray R, Khanna A, Lagging LM, Meyer K, Choo QL. Peptide immunogen mimicry of putative E1 glycoprotein-specific epitopes in hepatitis C virus. J Virol 1994;68(9):6136-41.
17. Lenzi M, Ballardini G, Fusconi M, Cassani F, Selleri L, Volta U, et al. Type 2 autoimmune hepatitis and hepatitis C virus infection. Lancet 1990;335:258-9.
18. Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, et al. International autoimmune hepatitis group report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. J Hepatol 1999;31:929-38.
19. Kammer AR, van der Burg SH, Grabscheid B, Hunziker IP, Kwappenberg KM, Reichen J. Molecular mimicry of human cytochrome P450 by hepatitis C virus at the level of cytotoxic T cell recognition. CJ Exp Med 1999;19:169-76.
20. Manns MP, Obermayer-Straub P. Viral induction of autoimmunity: mechanisms and examples in hepatology. J Viral Hepat 1997;4(Suppl 2):42-7.
21. Cao W, Braciale TJ. Partial activation of foreign antigen specific T lymphocytes by a self peptide: possible roles of altered peptide ligands in regulating T lymphocyte mediated immune response. J Mol Med 1996;74:573-82.
22. Stefanescu M, Onu A, Matache C, Ramos-Morales F, Fischer S, Szegli G. Naturally occurring anti-idiotypic antibodies to anti-phosphotyrosine in systemic lupus erythematosus interact with SRC-homology 2 domains. Autoimmunity 1995;22(2):81-6.
23. Shi FD, Flodstrom M, Kim SH, Pakala S, Cleary M, Ljunggren HG, et al. Control of the autoimmune response by type 2 nitric oxide synthase. J Immunol 2001;167(5):3000-6.
24. Gregorio GV, Choudhuri K, Ma Y, Pensati P, Iorio R, Grant P, et al. Mimicry between the hepatitis C virus polyprotein and antigenic targets of nuclear and smooth muscle antibodies in chronic hepatitis C virus infection. Clin Exp Immunol 2003;133:404-13.

Summary

Introduction

Hepatitis C is a post-transfusion hepatitis which causes serious problems in blood transfusion. Blood testing requires highly sensitive and specific assays with high predictive value.

Genomic characteristics of hepatitis C virus

According to recommendations of International Association for the study of Liver Diseases etiological diagnosis of hepatitis is based on highly sensitive third generation assays: epitopes in the NS5 region comprising noncoding sequence UTR with 324-341 well conserved pair of homologous basis in 92% HCV genomes, therefore appropriate for virus RNA detection.

Development of assays for hepatitis virus

The first generation of immunoenzyme tests (IET) were based on detection of antibodies on antigen c100-3, which is a part of the NS4 region of HCV genome. The second generation of tests with two recombinant proteins - c22-3 and c200, achieved higher sensitivity of assays. The third generation included epitopes from NS5 region, and removed the antigen c100-3.

Development of autoimmunity

Autoimmunity is a pathophysiological mechanism that's leads to chronic inflammatory diseases. Autoimmunity is characterized by loss of tolerance towards self-antigens. Viral hepatitis C is associated with development of autoimmune phenomena.

Molecular mimicry

Molecular mimicry, as a mechanism of autoimmunity, was investigated to establish cross-Reactive immune reactions between HCV antigen and human nitrogen-oxide synthase, Tyrosine kinase Lck, and hepatic growth factor activator

Cross reactivity between HCV proteins and human proteins

HCV capsid proteins initiate the autoimmune process in the liver because of cross reaction of antibodies with human Gor protein 19-27, which causes autoimmune chronic hepatitis. However, analysis of human protein from protein basis Swiss-prot shows homology between NS5 region and 3 human protein nitrogen oxide synthases, tyrosine kinase-Lck, proto-oncogene and hepatic growth factor activator. According to protein data analysis and competitive in vitro experiments, it was concluded that presence of auto-antibodies is probably the consequence of cross reactive immune response.

Conclusion

Homology of amino acid sequences in the NS5 region of the HCV genome with nitrogen-oxide synthase, tyrosine kinase-Lck, and hepatic growth factor activator, causes auto-immune phenomena in HC, and can be a model for researching autoimmunity and human virus-induced autoimmune diseases.

Key words: Hepatitis C; Molecular Mimicry; Cross Reactions; Hepatitis, Autoimmune; Blood Transfusion

Rad je primljen 20. XII 2004.

Prihvaćen za štampu 25. II 2005.

BIBLID:0025-8105(2005)LVIII:11-12:582-586.