

Received: 2004.10.20
Accepted: 2004.11.25
Published: 2004.12.07

Związek antygenów zgodności tkankowej HLA z zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV)

Association between HLA antigens and hepatitis C virus (HCV) infection

Beata Nowakowska¹, Irma Kacprzak-Bergman²

¹ Laboratorium Immunologii Tkankowej Instytutu Immunologii i Terapii Doświadczalnej PAN im L. Hirsfelda we Wrocławiu

² Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych Dzieci Akademii Medycznej we Wrocławiu

Streszczenie

Stosunkowo niedawno, bo w 1989 roku został wykryty wirus zapalenia wątroby typu C (HCV). Wirusem tym jest zakażonych prawie 170 mln ludzi na całym świecie, a więc infekcja ta jest jednym z najpoważniejszych problemów we współczesnej medycynie. Najczęściej spotykaną postacią zakażenia jest postać przewlekła, która występuje u około 80% chorych. Zakażenie przewlekłe predysponuje do rozwoju marskości i/lub do rozwoju raka wątroby. Około 20% zakażonych samodzielnie eliminuje wirusa. Czynniki, które warunkują eliminację wirusa lub przejście zakażenia w postać przewlekłą nie są do tej pory poznane, choć prowadzono wiele badań mających na celu ich zdefiniowanie. Osobnicze różnice mogą być związane z określonymi antygenami głównego kompleksu zgodności tkankowej (HLA), które są zaangażowane w odpowiedzi odpornościowej organizmu. Na podstawie dotychczas przeprowadzonych badań nie udało się jednoznacznie stwierdzić związku genów HLA klasy I z odpowiedzią na zakażenie wirusem HCV. Dane dla różnych populacji są zupełnie rozbieżne. Stwierdzono natomiast związki z antygenami klasy II. Najsilniejsza opisana korelacja dla wielu populacji, to związek allelu DQB1*0301 z naturalną eliminacją wirusa. Ze spontaniczną eliminacją wirusa wiązana jest również obecność u zakażonych antygeny DR5 (DRB1*1101 i DRB1*1104). Brak natomiast wyraźnych i istotnych korelacji antygenów HLA z przewlekłą postacią choroby i związku z odpowiedzią na leczenie zakażenia interferonem.

Słowa kluczowe: zakażenie wirusem HCV • antygeny HLA

Summary

Infection by hepatitis C virus (HCV) is a growing public-health concern. After infection, 80% of infected subjects develop chronic viremia. Some developing chronic liver disease, liver cirrhosis, and hepatocellular carcinoma several years after the initial infection. The remaining 20% are able to control the infection, clearing the virus spontaneously. It is generally accepted that genes within the major histocompatibility complex play a central role in the development of the immune response against HCV. The search has focused on HLA gene products to identify disease susceptibility genes. No significant associations were shown between HLA class I and disease or response to interferon therapy. Several studies have shown an association of class II alleles with clinical outcome after HCV infection. However, which genes are associated with one outcome or another seems to depend on the ethnicity of the infected. Only spontaneous hepatitis virus clearance has been described as being strong associated with mainly, DQB1*0301 or DRB1*1101, DRB1*1104 alleles.

Key words: hepatitis C virus (HCV) infection • HLA antigens

Full-text PDF: http://www.phmd.pl/pub/phmd/vol_58/6694.pdf

Word count: 1813

Tables: –

Figures: –

References: 46

Adres autorki: dr Beata Nowakowska, Laboratorium Immunologii Tkankowej, Instytut Immunologii i Terapii Doświadczalnej PAN im L. Hirszfelda we Wrocławiu, ul. Weigla 12, 53-114 Wrocław, e-mail: nowakows@iitd.pan.wroc.pl

Żółtaczkę zakaźną jest chorobą znaną od czasu Hipokratesa. Najwcześniej, bo w 1965 roku, został zidentyfikowany przez Blumberga wirus zapalenia wątroby typu B [4]. Początkowo nazywano go antygenem Australia. W 1973 roku określono drugi wirus wywołujący epidemiczne zapalenie wątroby – wirus A [10]. Stosunkowo niedawno, bo w 1989 roku został wykryty wirus zapalenia wątroby typu C [6]. Prawdopodobnie był on czynnikiem chorobotwórczym atakującym populacje ludzkie od dawna, gdyż zastanawiającym pozostawały przypadki zachorowań na żółtaczkę zdarzające się więcej niż jeden raz.

HCV jest wirusem typu RNA należącym do rodziny flawiwirusów. Jego naturalnymi komórkami docelowymi są hepatocyty i prawdopodobnie limfocyty B [29,46]. Wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) jest zarażonych około 170 mln ludzi na całym świecie, w związku z czym infekcja ta jest jednym z najpoważniejszych problemów we współczesnej medycynie. Rozpowszechnienie wirusa różni się znacznie w różnych częściach świata. Najwięcej zarażonych odnotowano w Egipcie, około 20% populacji. Najczęściej spotykaną postacią zakażenia jest postać przewlekła, która występuje u około 80% chorych. Zakażenie przewlekłe predysponuje do rozwoju marskości i/lub do rozwoju raka wątroby. Około 20% zakażonych samodzielnie eliminuje wirusa [23,27].

Czynniki, które warunkują eliminację wirusa, lub przejście zakażenia w postać przewlekłą nie są do tej pory poznane, choć prowadzono wiele badań mających na celu ich zdefiniowanie. Wiadomo jednak, że zapalenie wątroby jest spowodowane mechanizmami immunologicznymi (reakcja cytotoksyczna), w których geny głównego kompleksu zgodności tkankowej (MHC) odgrywają podstawową rolę. U ludzi geny układu MHC, noszące nazwę układu HLA (human leukocyte antigens) są wysoce polimorficzne, a częstość ich występowania jest różna dla różnych populacji [16].

Osobnicze różnice w podatności na zakażenie HCV, odpowiedzi na zakażenie, czy też różnice w odpowiedzi na leczenie zakażenia mogą więc być związane z obecnością lub brakiem pewnych antygenów HLA. Badanie związku antygenów HLA z zakażeniem wirusem HCV trwają od początków lat 90. XX w.

ZWIĄZEK HLA KLASY I Z ZAKAŻENIEM WIRUSEM HCV

Główną rolę w rozpoznaniu wirusa i rozpoczęciu odpowiedzi immunologicznej na zakażenie, odgrywają antygeny HLA klasy I. W kontekście cząsteczek klasy I antygeny wirusowe, w postaci krótkich peptydów, prezentowane są cytotoksycznym limfocytom T.

Na podstawie dotychczasowych badań nie udało się jednoznacznie stwierdzić związku genów klasy I z odpowiedzią na zakażenie wirusem HCV lub z odpowiedzią na leczenie zakażenia interferonem. Dane dla różnych populacji są zupełnie rozbieżne.

Dla populacji włoskiej stwierdzono, u pacjentów z przewlekłą postacią zakażenia, podwyższoną częstość antygeny B14 [44]. Dla populacji Irlandczyków znaleziono związek alleli A*03, B*27 i Cw*01 z naturalną eliminacją wirusa, a allelu B*8 z chroniczną postacią zakażenia [26]. Z kolei w dobrze udokumentowanych badaniach grupa badawcza z Baltimor (USA) stwierdziła, badając setki zakażonych, związek występowania antygenów HLA – A*1101, B*57 i Cw*0102 z naturalną eliminacją wirusa HCV, a antygenów HLA – A*2301 i Cw*04 z przewlekłą postacią zakażenia [35].

Badania Hadhouda dotyczące dwóch etnicznych grup z rejonu najczęstszego występowania wirusa: Egipcjan i Saudyjczyków wykazały natomiast, że jedynie dla tych ostatnich obserwuje się pewne korelacje zakażenia HCV z antygenami HLA klasy I. U Saudyjczyków znacząco częściej występował antygen HLA-A19, podczas gdy antygen HLA-B18 wykazywał obniżoną częstość, w porównaniu z grupą kontrolną osób niezakażonych [11].

Badania Japończyków wykazały z kolei związek antygeny HLA B54 (występującego głównie wśród populacji rasy żółtej) w haplocyocie B54 – DRB1*0405- DQB1*0401, ze zwiększonym ryzykiem uszkodzenia wątroby w przebiegu agresywnego przewlekłego zapalenia wątroby HCV, podczas gdy antygen HLA B44 w haplocyocie B44 – DRB1*1302- DQB1*0604 spełniałby rolę protekcyjną, obniżając 12 razy ryzyko wystąpienia marskości wątroby [21]. W późniejszych badaniach stwierdzono również dla populacji japońskiej, że antygeny HLA- B51, B52, B55, B56, B61, B70, Cw1, Cw3 i Cw4 występują z mniejszą częstością wśród chorych na przewlekłe zapalenie wątroby typu C, a więc być może związane są z ochroną przed zakażeniem [17]. Nie stwierdzono związku ewentualnej homozygotyczności w którymś z *locus* HLA klasy I a odpowiedzią pacjentów na leczenie interferonem [17]. W badaniach innych populacji rasy żółtej, nie znaleziono żadnej istotnej korelacji antygenów HLA klasy I z zakażeniem HCV wśród Tajów z Bangkoku [39].

ZWIĄZEK HLA KLASY II (*loci* DR i DQ) Z WIRUSEM HCV

W odróżnieniu od HLA klasy I stwierdzono, czasami znaczące, korelacje antygenów HLA klasy II z podatnością na zakażenie HCV, przebiegiem zakażenia i odpowiedzią na leczenie interferonem (IFN).

U osób z naturalną eliminacją wirusa stwierdzono statystycznie istotną korelację z allelem DQB1*0301. Allel ten występował w badanych grupach znacząco częściej w porównaniu z grupami kontrolnymi [1,7,25,28,36,37]. Autorzy prac na podstawie przeprowadzonych badań wnioskowali o protekcyjnej roli allelu DQB1*0301, chroniącego przed przejściem zakażenia w postać przewlekłą. Pośrednim potwierdzeniem takiego związku są badania wykazujące obniżoną częstość występowania DQB1*0301 u chorych z przewlekłą postacią zakażenia wirusem [25,40,45], z wyjątkiem populacji rasy żółtej: Tajów i Japończyków, dla których w przewlekłej postaci zakażenia obecność allelu DQB1*0301 była częstsza niż w grupach kontrolnych [39,42].

Innym związkiem, zauważonym przez wielu badaczy, jest stwierdzana przy spontanicznej eliminacji wirusa, asocjacja z antygenem DR5. Po raz pierwszy znacząco częściej występujący antygen DR 5 opisał Peano, badając chorych z populacji włoskiej i Minton dla populacji brytyjskiej [28,30]. W późniejszych badaniach sprecyzowano, że chodzi o allel DRB1*1101 [1,37] lub allel DRB1*1104 [25,45]. Lopez-Vazques, w swoich badaniach z kolei, inaczej niż inni, wiąże obecność antygeny DR11 z nosicielstwem wirusa HCV [24].

W pojedynczych doniesieniach, autorzy wykazali także korelacje między innymi allelami HLA a spontaniczną eliminacją wirusa HCV: z allelem DRB1*04 i DQA1*03 [7] lub allelami DRB1*0101 i DQB1*0501 [36]. Funkcję protekcyjną miałyby spełniać również allele DQA1*0103 [13], DQA1*0201 [39] oraz allel DQB1*02 [1].

Z przewlekłą postacią zakażenia związane są allele DRB1*13, DRB1*0701 i DRB1*0301. Rola tych alleli HLA jest jednak przez badaczy różnie interpretowana dla poszczególnych populacji. Hohler [13] stwierdził, że allel DRB1*1301 odgrywa rolę ochronną w przewlekłej infekcji, podczas gdy Kryczka [19] wiąże DRB1*13 z progresją zakażenia i występowaniem marskości wątroby. Haruna natomiast, zauważa częstsze występowanie allelu DRB1*1302 u pacjentów, u których w przebiegu zakażenia nie dochodzi do uszkodzenia dróg żółciowych [12]. Tak samo wiorako w przewlekłym zakażeniu jest postrzegana rola allelu DRB1*11 [2,12,14,25,32,41].

Progresja przewlekłego zapalenia wątroby jest wiązana z allelem DRB1*0301, często występującym w haplotypie z DQB1*0201 [13,14,34,39].

Thursz, na podstawie wyników swoich badań, wiązał obecność allelu DRB1*0701 z przewlekłą postacią zakażenia HCV [37]. Kryczka odmiennie, ten sam allel DRB1*0701, wiąże z nasileniem procesów zapalnych i martwicą [19].

Z przewlekłą postacią zakażenia – według innych badaczy – są związane przede wszystkim allele *locus* DQ, np. DQB1*0502 [25] czy dimer DQA1*0201 – DQB1*0201 [45].

Odmienne korelacje alleli HLA z zakażeniem HCV stwierdzono u Japończyków, u których obserwowano zwiększoną częstość alleli DRB1*0405 i DQB1*0101 [20] i w populacji Saudyjczyków z Egiptu, u których częstości antygenów DR1 i DR3 były niższe niż w grupie kontrolnej osób zdrowych [11].

W ostatnich latach ukazały się prace Fanninga i wsp. przedstawiające interesujące, ze względu na bardzo jednolitą grupę badanych osób, wyniki [8,9]. Grupa ta składała się z kobiet z Irlandii zakażonych wirusem HCV typu 1b. Do zakażenia doszło poprzez podanie im, w latach 1977–1978, zanieczyszczonej immunoglobuliny anty-D. Autorzy stwierdzają korelację allelu HLA DRB1*01 z naturalną eliminacją wirusa i związek allelu DRB1*0701, przy nieobecności DQB1*0501, z przewlekłą postacią zakażenia. Analizowano także u wymienionych kobiet asocjacje alleli HLA z naturalną zmiennością ilości kopii wirusa u zakażonych. Znaczące różnice w ilości kopii wirusa stwierdzono wśród pacjentek, u których wytypowano allele DRB1*15 i DRB1*0701 oraz DQB1*0602 i 0201. Ponadto znaczące różnice w stopniu zmian zapalnych włókienka w biopsjach wątroby zauważono u kobiet z allelem DRB1*13 w porównaniu do tych z allelem DRB1*0701.

Bosi i wsp. opublikowali pracę, w której założyli, że allele HLA są czynnikiem genetycznym wpływającym na ryzyko przekazania wirusa HCV przez zakażoną matkę w czasie ciąży [5]. Roczna obserwacja niemowląt wykazała, że obecność u dziecka antygeny DR13 można wiązać ze zmniejszonym ryzykiem zakażenia wirusem HCV poprzez łożysko. Według badaczy DR13 moduluje przebieg odpowiedzi immunologicznej dziecka, w kierunku eliminowania wirusa. Antygeny HLA stwierdzone u matki nie mają znaczenia dla procesu zakażenia.

Zupełnie odmienne wyniki badań opublikował natomiast w 2003 roku Azocar, który stwierdził, dla badanej grupy hiszpańskich pacjentów, brak jakichkolwiek istotnych korelacji między allelami HLA klasy II a zakażeniem wirusem HCV, czy rozwojem zakażenia w kierunku spontanicznej eliminacji lub przewlekłego zakażenia [3].

Przedmiotem wielu przeprowadzonych badań był również związek antygenów HLA klasy II z odpowiedzią na leczenie zakażenia HCV, interferonem.

Wyniki badań przeprowadzone dla populacji polskiej wykazały rozbieżne wyniki. Opisano pozytywny związek odpowiedzi z obecnością haplotypu DRB1*0701 – DQA1*0201 – DQB1*02 [40] i przeciwnie – częstsze występowanie DRB1*07 w grupie chorych nieodpowiadających oraz antygeny DRB1*13 w grupie przejściowej odpowiedzi [31].

Związek allelu DRB1*0404 z trwałą odpowiedzią na IFN dla populacji kanadyjskiej opisał Sim [33].

Dla Japończyków stwierdzono pozytywny związek odpowiedzi na leczenie interferonem u chorych z haplotypem HLA A 24 – B 54 – DR4 oraz korelację antygeny DR9 z brakiem odpowiedzi [15,18]. Yu i wsp. stwierdzili natomiast pozytywną korelację haplotypu DRB1*15-DQB1*05 ze skutecznym leczeniem [43].

Tak różne wyniki, otrzymywane przez różne grupy badaczy, nawet dla badań w obrębie tej samej populacji, były podstawą do założenia, że nie geny MHC, ale inne geny z tego regionu mogą odgrywać decydującą rolę w odpowiedzi na zarażenie HCV.

Tokushige, na podstawie swoich badań, sugerował, że polimorfizm genu TNF wraz z HLA DRB1 może wpływać na rozwój chorób wątroby wywołanych wirusem HCV. Opisał u pacjentów zarażonych HCV, związek antygeny DRB1*0901 i homozygoty TNF B1B1 z inaktywacją wirusa [38].

Inni badacze skupili się na zlokalizowanych w rejonie HLA klasy II, genach zaangażowanych w indukcję odpowiedzi odpornościowej realizowanej przez antygeny HLA klasy I. Przedmiotem badań stały się geny LMP (LMP2 i LMP7) odpowiedzialne za degradację białek i geny TAP (TAP1 i TAP2) kodujące białka przenoszące peptydy w celu ich przyłączenia do cząsteczek klasy I. Badania prowadzone dla populacji japońskiej wykazały, że allel TAP2*0103, ściśle związany z haplotypem HLA DRB1*1302-DQB1*0604, występuje znacząco częściej wśród nosicieli wirusa z prawidłowym poziomem transaminazy alaninowej (ALT) niż u chorych cierpiących na chroniczne choroby wątroby [20]. Badania dotyczące polimorfizmu LMP7 wykazały natomiast, że allel LMP7-K, jest związany z dobrą odpowiedzią na leczenie IFN [22,34].

Lopez-Vazques opisał natomiast korelacje antygenów *locus* MICA, leżącego również w regionie HLA, z określonym haplotypem antygenów. Według niego haplotyp DR3/MICA-A4/B18 może być ważnym markerem wskazującym na szybką progresję w większości ciężkich infekcji wirusem [24].

W podsumowaniu badań nad związkiem antygenów HLA z zakażeniem wirusem HCV należy stwierdzić:

- brak spodziewanej korelacji antygenów HLA klasy I z zakażeniem wirusem HCV;
- wykazanie pewnej korelacji antygenów klasy II z zakażeniem wirusem i progresją choroby;
- najsilniejszą asocjacje dla różnych populacji stwierdzono dla allelu HLA DQB1*0301 ze spontaniczną eliminacją wirusa.

Przedstawione wyniki badań nie pozwalają jednak na uchwycenie pewnego związku zgodności tkankowej z zakażeniem wirusem HCV. Koniecznym wydaje się przeprowadzenie dużych prac porównawczych, wśród różnych grup etnicznych.

PIŚMIENNICTWO

- [1] Alric L., Fort M., Izopet J., Vinel J.P., Bureau C., Sandre K., Charlet J.P., Beraud M., Abbal M., Duffaut M.: Study of host- and virus-related factors associated with spontaneous hepatitis C virus clearance. *Tissue Antigens*, 2000; 56: 54–158
- [2] Asti M., Martinetti M., Zavaglia C., Cuccia M.C., Gusberti L., Tinelli C., Cividini A., Bruno S., Salvaneschi L., Ideo G., Silini E.M.: Human leukocyte antigen class II and III alleles and severity of hepatitis C virus-related chronic liver disease. *Hepatology*, 1999; 29: 1272–1279
- [3] Azocar J., Clavijo O.P., Yunis E.J.: MHC class II genes in HCV viral clearance of hepatitis C infected Hispanic patients. *Hum. Immunol.*, 2003; 64: 99–102
- [4] Blumberg B.S.: A new antigen in leukemia sera. *J.Am.Med.*, 1965; 191: 541–544
- [5] Bosi I., Ancora G., Mantovani W., Miniero R., Verucchi G., Attard L., Venturi V., Papa I., Sandri F., Dallacasa P., Salvioli G.P.: HLA DR13 and HCV vertical infection. *Pediatr. Res.*, 2002; 51: 746–749
- [6] Choo Q.-L., Kuo G., Weiner A.J., Overby L.R., Bradley W., Houghton M.: Isolation of cDNA clone derived from a blood borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science*, 1989; 244: 359–362
- [7] Cramp M.E., Carucci P., Underhill J., Naoumov N.V., Williams R., Donaldson P.T.: Association between HLA class II genotype and spontaneous clearance of hepatitis C viraemia. *J. Hepatology*, 1998; 29: 207–213
- [8] Fanning L.J., Levis J., Kenny-Walsh E., Whelton M., O'Sullivan K., Shanahan F.: HLA class II genes determine the natural variance of hepatitis C viral load. *Hepatology*, 2001; 33: 224–230
- [9] Fanning L.J., Levis J., Kenny-Walsh E., Wyne F., Whelton M., Shanahan F.: Viral clearance in hepatitis C (1b) infection: relationship with human leukocyte antigen class II in a homogeneous population. *Hepatology*, 2000; 31: 1334–1337
- [10] Feinstone S.M., Kapikan A.Z., Purcell R.H.: Hepatitis A detection by immune electron microscopy of a virus-like antigen associated with acute illness. *Science*, 1973; 182: 1026–1028
- [11] Hadhoud A., Abdulaziz A., Al Menawi L., Shaheen F., Abdulghaffar A., Al Abas F., Al Mobraik M.: The relationship between HLA typing and HCV infection and outcome of renal transplantation in HCV-positive patients. *Tissue Antigens*, 2002; 60: 551–556
- [12] Haruna Y., Miyamoto T., Yasunami R., Kanda T., Fushimi H., Kptoh K.: Human leukocyte antigen DRB1*1302 protects against bile duct damage and portal lymphocyte infiltration in patients with chronic hepatitis C. *J. Hepatol.*, 2000; 32: 837–842
- [13] Hohler T., Gerken G., Notghi A., Knolle P., Lubjuhn R., Taheri H., Schneider P.M., Meyer K.H., Rittner C.: MHC class II genes influence the susceptibility to chronic active hepatitis C. *J. Hepatol.*, 1997; 27: 259–264
- [14] Hue S., Cacoub P., Renou C., Halfon P., Thibault V., Charlotte F., Picon M., Rifflet H., Piette J.C., Pol S., Caillat-Zucman S.: Human leukocyte antigen class II alleles may contribute to the severity of hepatitis C virus-related liver disease. *J. Infect. Dis.*, 2002; 186: 106–109
- [15] Kikuchi I., Ueda A., Mihara K., Miyanaga O., Machidori H., Ishikawa E., Tamura K.: The effect of HLA alleles on response to interferon therapy in patients with chronic hepatitis C. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, 1998; 10: 859–863
- [16] Klein J., Sato A.: The HLA System – first of two parts. *N. Engl. J. Med.*, 2000; 343: 702–709
- [17] Kondo Y., Kobayashi K., Kobayashi T., Shiina M., Ueno Y., Satoh T., Shimosegawa T.: Distribution of the HLA class I allele in chronic hepatitis C and its association with serum ALT level in chronic hepatitis C. *Tohoku J. Exp. Med.*, 2003; 201: 109–117
- [18] Korenaga M., Hino K., Okita K.: A possible role of human leukocyte antigen (HLA) typing for predicting response to interferon therapy in chronic hepatitis C. *Nippon-Rinsho*, 2001; 59: 1345–1350
- [19] Kryczka W., Brojer E., Kalińska A., Urbaniak A., Zarebska-Michaluk D.: DRB1 alleles in relation to severity of liver disease in patients with chronic hepatitis C. *Med. Sci. Monit.*, 2001; 7(Suppl.1): 217–220
- [20] Kuzushita N., Hayashi N., Kanto Y., Takehara T., Tatsumi T., Katayama K., Ohkawa K., Ito A., Kasahara A.: Involvement of transporter associated with antigen processing 2 (TAP2) gene polymorphisms in hepatitis C virus infection. *Gastroenterology*, 1999; 116: 1149–1154
- [21] Kuzushita N., Hayashi N., Moribe T., Katayama K., Kanto Y., Nakatani S., Kanashige T., Tatsumi T., Ito A., Sasaki Y., Kasahara A., Hori M.: Influence of HLA haplotypes on the clinical courses of individuals infected with hepatitis C virus. *Hepatology*, 1998; 27: 240–244
- [22] Kuzushita N., Sugimoto Y., Sasaki Y., Hayashi N.: Involvement of TAP2 i LMP7 gene polymorphisms in HCV infection. *Nippon-Rinsho.*, 2001; 59: 1248–1253
- [23] Lauer G.M., Walker B.D.: Hepatitis C virus infection. *N. Engl. J. Med.*, 2001; 345: 41–52
- [24] Lopez-Vazquez A., Rodrigo L., Mina-Blanco A., Martinez-Borra J., Fuentes D., Rodriguez M., Perez R., Gonzales S., Lopez-Larrea C.: Extended human leukocyte haplotype EH18.1 influences progression to hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus infection. *J. Infect. Dis.*, 2004; 189: 957–963
- [25] Mangia A., Gentile R., Cascavilla I., Margaglione M., Villani M.R., Stella F., Modola G., Agostiano V., Gaudiano C., Andriuli A.: HLA class II favors clearance of HCV infection and progression of the chronic liver damage. *J. Hepatology*, 1999; 30: 984–989
- [26] McKiernan S.M., Hagan R., Curry M., McDonald G.S., Kelly A., Nolan N., Walsh A., Hegarty J., Lawlor E., Kelleher D.: Distinct MHC class I and II alleles are associated with hepatitis C viral clearance, originating from a single source. *Hepatology*, 2004; 40: 108–114

- [27] Memon M.I., Memon M.A.: Hepatitis C: an epidemiological review. *J. Viral. Hepat.*, 2002; 9: 84–100
- [28] Minton E.J., Smillie D., Neal K.R., Irving W.L., Underwood J.C., James V.: Association between MHC class II alleles and clearance of circulating hepatitis C virus. Members of the Trent Hepatitis C Virus Study Group. *J. Infect. Dis.*, 1998; 178: 39–44
- [29] Okuda M., Minok K., Korenga M., Yamaguchi Y., Katoch Y., Okita K.: Differences in hypervariable region 1 quasispecies of hepatitis C virus in human serum, peripheral blood mononuclear cell and liver. *Hepatology*, 1999; 29: 217–222
- [30] Peano G., Menardi G., Ponzetto A., Fenoglio L.M.: HLA DR5 antigen. A genetic factor influencing the outcome of hepatitis C virus infection? *Arch. Intern. Med.*, 1994; 154: 2733–2736
- [31] Piekarska A., Woszczyk G., Sidorkiewicz M., Kuydowicz J.: Antygeny zgodności tkankowej klasy II a odpowiedź na leczenie interferonem $\alpha 2B$ przewlekłego zapalenia wątroby typu C. *Przegl. Epidemiol.*, 2002; 56: 123–128
- [32] Renou C., Halfon P., Pol S., Cacoub P., Jouve E., Bronowicki J.P., Arpurt J.P., Rifflet H., Picon M., Causse X., Canva V., Denis J., Tran A., Bourlier M., Ouzan D., Pariente A., Alric L., Reville M., Caillat-Zucman S.: Histological features and HLA class II alleles in hepatitis C virus chronically infected patients with persistently normal alanine aminotransferase levels. *Gut*, 2002; 51: 585–590
- [33] Sim H., Wójcik J., Margulies M., Wade J.A., Heathcote J.: Response to interferon therapy: influence of human leucocyte antigen alleles in patients with chronic hepatitis C. *J. Viral. Hepat.*, 1998; 5: 249–253
- [34] Sugimoto Y., Kuzushita N., Takehara T., Kanto T., Tatsumi T., Miyagi T., Jinushi M., Ohkawa K., Horimoto M., Kasahara A., Hori M., Sasaki Y., Hayashi N.: A single nucleotide polymorphism of the low molecular mass polypeptide 7 gene influences the intrferon response in patients with chronic hepatitis C. *J. Viral. Hepat.*, 2002; 9: 377–384
- [35] Thio C.L., Gao X., Goedert J.J., Vlahov D., Nelson K.E., Hilgartner M.W., O'Brien S.J., Karacki P., Astemborski J., Carrington M., Thomas D.L.: HLA-Cw*04 and hepatitis C virus persistence. *J. Virol.*, 2002; 76: 4792–4797
- [36] Thio C.L., Thomas D.L., Goedert J.J., Vlahov D., Nelson K.E., Holgartner M.W., O'Brien S.J., Karacki P., Marti D., Astemborski J., Carrington M.: Racial differences in HLA class II associations with hepatitis virus outcomes. *J. Infect. Dis.*, 2001; 184: 16–21
- [37] Thurs M., Yallop R., Goldin R., Trepo C., Thomas H.C.: Influence of MHC class II genotype on outcome of infection with hepatitis C virus. *Lancet*, 1999; 354: 2119–2124
- [38] Tokushige K., Tsuchiya N., Hasegawa K., Hashimoto E., Yamauchi K., Komatsu T., Hayashi N.: Influence of TNF gene polymorphism and HLA-DRB1 haplotype in Japanese patients with chronic liver disease caused by HCV. *Am. J. Gastroenterol.*, 2003; 98: 160–166
- [39] Vejbaesya S., Songsivilai S., Tanwandee T., Raichaibun S., Chantangpo R., Dharakul T.: HLA association with hepatitis C virus infection. *Hum. Immunol.*, 2000; 61: 348–353
- [40] Wawrzynowicz-Syczewska M., Underhill J.A., Clare N.A., Boron-Kaczmarek A., McFarlane I.G., Donaldson P.T.: HLA class II genotypes associates with chronic hepatitis C virus infection and response to alpha-interferon treatment in Poland. *Liver*, 2000; 20: 234–239
- [41] Yenigun A., Durupinar B.: Decreased frequency of the HLA-DRB1*11 allele in patients with chronic hepatitis C virus infection. *J. Virol.*, 2002; 76: 1787–1789
- [42] Yoshizawa K., Ota M., Saito S., Maruyama A., Yamaura T., Rokuhara M., Orii K., Ichijo T., Matsumoto A., Tanaka E., Kiyosawa K.: Long-term follow-up of hepatitis C virus infection: HLA class II loci influences the natural history of the disease. *Tissue Antigens*, 2003; 61: 159–165
- [43] Yu M.L., Dai C.Y., Chen S.C., Chiu C.C., Lee L.P., Lin Z.Y., Hsieh M.Y., Wang L.Y., Chuang W.L., Chang W.Y.: Human leukocyte antigen class I and II alleles and response to interferon-alpha treatment, in Taiwanese patients with chronic hepatitis C virus infection. *J. Infect Dis.*, 2003; 188: 62–65
- [44] Zavaglia C., Bortolon C., Ferrioli G., Rho A., Mondazzi L., Bottelli R., Ghessi A., Gelosa F., Iamoni G., Ideo G.: HLA typing in chronic type B, D and C hepatitis. *J. Hepatol.*, 1996; 24: 658–665
- [45] Zavaglia C., Martinelli M., Silini E., Botelli R., Daielli C., Asti M., Airoldi A., Salvaneschi L., Mondelli M.U., Ideo G.: Association between HLA class II alleles and protection from or susceptibility to chronic hepatitis C. *J. Hepatology*, 1998; 28: 1–7
- [46] Zignego A.L., De Carli M., Monti M.: Hepatitis C virus infection of mononuclear cells from peripheral blood and liver infiltrates in chronically infected patients. *J. Med. Virol.*, 1995; 47: 58–64