

## ULOGA HEPATITIS C VIRUSA U PATOGENEZI HEPATOCELULARNOG KARCINOMA-PROBLEM SAVREMENOG ČOVEKA

*Vanja Pecić, Milica Nestorović, Milan Radojković i Bojan Ilić*

Osobe zaražene hepatitis C virusom (HCV) imaju godišnji rizik od 2%, a 7-14% je petogodišnji rizik za nastanak hepatocelularnog karcinoma (HCC), tumora čije se preživljavanje procenjuje od 4.3 do 20 meseci nakon dijagnoze. Virus hepatitisa C uzročnik je: 20% svih akutnih hepatitisa, 70% hroničnih hepatitisa, 40% slučajeva ciroze jetre, 60% slučajeva hepatocelularnog karcinoma (HCC) i 30% indikacija za transplantaciju jetre. Hepatocelularni karcinom je peti po proširenosti karcinoma u svetu, ali je vodeći uzročnik smrtnosti širom sveta i predstavlja 6% svih karcinoma. Prisutna je heterogenska distribucija HCC širom sveta. Razvija se kada nastane mutacija u ćelijskoj mašineriji koja izaziva ćeliju da se reprodukuje brže i/ili rezultuje da ćelije izbegavaju apoptozu. Trenutna istraživanja uključuju potragu za genima koji su disregulisani u HCC-u, proteinskim markerima i ostalim prediktivnim biomarkerima. Dok slična istraživanja doprinose rezultatima kod raznih drugih malignih bolesti, nadamo se da će identifikacija aberantnih gena i rezultirajućih proteina dovesti do identifikacije farmakoloških intervencija za HCC. *Acta Medica Medianae 2009;48(2):32-36.*

**Ključne reči:** hepatitis C virus, hepatocelularni karcinom

Klinika za opštu hirurgiju, Kliničkog centra u Nišu

Kontakt: Vanja Pecić  
Vizantijski bulevar 120/13, Niš  
Tel.: 064/2160035  
e-mail: acrepus@medianis.net

### Definicija

Hepatitis je problem čovečanstva vekovima. Nakon otkrića australijskog antigena nazvanog površinski antigen hepatitis B ili HBsAg od strane Baruch Blumberg-a 1960, znanje iz ovog područja brzo se širilo. Danas obuhvata najmanje šest glavnih virusnih agenasa, nazvanih hepatitis virusi A, B, C, D, E i G. Oni su izuzetno široko rasprostranjeni. Pomenutih šest glavnih viralnih agenasa izazivaju virusne hepatitise; sve se više povećavaju saznanja o ovim uzročnicima i bolestima koje izazivaju (1).

Na ulasku u novi milenijum procena je bila da je više od 2 milijarde ljudi bilo ili je trenutno inficirano nekim od virusa koji izazivaju hepatitis, pri čemu je preko 350 miliona stanovnika širom sveta nosilac virusa hepatitisa bez manifestne kliničke slike. Približno 25% ovih bolesnika će uskoro umreti od hronične bolesti jetre ili hepatocelularnog karcinoma (HCC), sa milion smrtnih slučajeva godišnje. Ovako visoka incidenca pripisuje se ovim virusima. Kao rezultat, predviđa se da će od 2.4 do 4 puta više ljudi umirati od hepatitisa izazvanim B i C virusima nego što će umreti od HIV-a (2).

Osobe zaražene hepatitis C virusom (HCV) imaju godišnji rizik od 2%, a 7-14% je petogodišnji rizik za nastanak hepatocelularnog karcinoma

(HCC) koji je maligni tumor, čije se preživljavanje procenjuje od 4.3 do 20 meseci nakon dijagnoze (3).

Iz ovoga se vidi da su virusne infekcije bile i nastavljaju da budu značajan uzrok hepatitisa i hepatocelularnog karcinoma (1).

Zbog ovakih zabrinjavajućih statističkih podataka, a naročito od 1989. godine, kada je identifikovan hepatitis C virus (HCV), mnogi autori i istraživački timovi bave se hepatitisom C sa aspekta učestalosti, ozbiljnosti posthepatičkih sekvela i dijagnostičko-terapijskim dilemama. Istraživanja su rezultirala mnogim novim saznanjima, od kojih su mnoga teorijski i praktično potvrđena, a neka su ostala na nivou hipoteze (2). Medicinska nauka ima obavezu da potraži odgovore na postojeće dileme.

Otkriće HCV i stečena saznanja o njegovim epidemiološkim, biološkim, kliničkim i serološkim karakteristikama daju nadu da će se postići napredak u načinu prevencije i lečenju različitih kliničkih formi oboljenja jetre (4).

### Otkriće virusa C hepatitisa

Virusni hepatitis bio je podeljen u dve različite bolesti koje su se zvale infektivni hepatitis i homologni serum hepatitisa za vreme II svetskog rata (5). Kasnije su se termini hepatitis A (HA) i hepatitis B (HB) počeli primenjivati, a infektivni agensi povezivani sa ovim bolestima su nazvani hepatitis A virus (HAV) i hepatitis B virus (HBV). Otkrićem australijskog antigena, kasnije nazvanog hepatitis B površinskog antigena (HBsAg) 1960. (6) i njegovom vezom sa hepatitisom B 1968. (7,8), pojavila se jasnija slika virusnog hepatitisa.

Sredinom 1970-tih, Harvey J. Alter, šef Sekcije za infektivne bolesti u Odeljenju za transfuzionu

medicine u Nacionalnom institutu zdravlja (National Institutes of Health) i njegov istraživački tim demonstrirali su da većina post-transfuzionih slučajeva hepatitisa nije usled hepatitis A i B virusa. Uprkos ovom otkriću, internacionalni pokušaji da se identifikuje virus, u početku nazvan non-A, non-B hepatitis (NANBH), nisu urodili plodom u sledećoj dekadi (9).

Godine 1971. razvijen je radioimunoprecipitacioni test na antitela HBsAg koji je doprineo svojom osetljivošću da se otkriju svi bolesnici koji su ranije bili inficirani HBV-om (10).

Prince A.M. je 1978. godine prvi počeo eksperimentalno istraživanje na šimpanzama inficirajući ih plazmom osoba obolelih od NANBH; nakon dugog inkubacionog perioda i same su obolele (11,12,13).

Zuckermann je elektronskom mikroskopijom otkrio deformaciju glatkog endoplazmatskog retikuluma, cevaste i mrežaste strukture dužine oko 15 nm u hepatocitima šimpanza sa non A i non B hepatitisom duge inkubacije (14).

Godine 1987. Micahel Houghton i saradnici u Chiron korporaciji, u saradnji sa dr D.W. Bradley-em, ustanovili su novi pristup kloniranja da bi se identifikovao nepoznati organizam (9,15,16). Tokom 1988. godine virus je potvrđen od strane Altera koji je verifikovao njegovo prisustvo kao NANBH u uzorcima. U aprilu 1989, otkiće virusa, nazvanog hepatitis C virus (HCV), objavljeno je u časopisima (17).

Godine 2000. doktori Alter i Houghton su dobili Laskerovu nagradu za Kliničko medicinsko istraživanje za „pionirski rad koji je vodio do otkrića virusa koji izaziva hepatitis C i za razvoj skrining metoda koji smanjuju rizik zaraze od hepatitisa izazvanog transfuzijom krvi u USA sa 30% 1970. na 0% 2000. godine“ (18).

### **Hepatitis C virus - osnovna struktura i organizacija genoma, morfologija i genotipovi**

Hepatitis C virus, član familije Flaviviride, mali je virus (30-80 nm), ikozaedarne simetrije kapsida, sa lipidnim omotačem (19). Virusni genom predstavlja jednolančana pozitivna RNK sa oko 9500 nukleotida koja na 5' kraju sadrži sekundarnu strukturu, a na 3' kraju poly A ili poly U trakt u zavisnosti od virusnog genotipa (20).

Genomska struktura (large translational open-reading frame-ORF) obuhvata skoro ceo RNK genom, kodira sintezu poliproteina od 3000 aminokiselina (21). Genom je podeljen u strukturni-S (jezgro i omotač), nestrukturni-NS i dva terminalna regiona, 5' i 3', koji se ne prevode i ne učestvuju u kodiranju virusnih proteina (22). Strukturna i nestrukturna regija RNK genoma sa odgovarajućim genima čine sekvencu kodiranja („coding sequence“) virusnih proteina.

Nizak nivo virusa u uzorcima u plazmi i problemi kultivacije *in vitro* učinili su teškim vizuelizaciju ovog virusa; ipak, čestice nalik virusu idetifikovane su pomoću elektronskog mikroskopa (23).

HCV razmaz pokazuje ekstenzivnu heterogenost genoma, iako varijacija nije uniformna kroz

ceo razmaz. Relativno dobro očuvani regioni HCV genoma (jezgro, E1 i NS5) su bili opsežno proučavani i korišćeni kao osnova za klasifikaciju izolovanih delova u šest različitih genotipova (1-6) i više od 50 podtipova (1a, 1b, 1c...) (24). Još uvek ne postoji klasifikacija HCV-a na osnovu serotipa.

Nadmoć i distribucija HCV genotipa globalno varira. Na primer, u Severnoj Americi genotip 1a je dominantan, a prate ga 1b, 2a, 2b i 3a. U Evropi dominira genotip 1b, a prate ga 2a, 2b, 2c i 3a. Genotipovi 4 i 5 nalaze se isključivo samo u Africi. Genotip je klinički važan u određivanju potencijalnog odgovora na terapiju interferonom i na potrebnu dužinu takve terapije. Genotipovi 1 i 4 manje odgovaraju na terapiju interferonom nego ostali genotipovi (2,3,5 i 6) (25).

### **Imuni odgovor**

Virus dospeva u jetru putem krvi. Patogenetski mehanizmi koji dovode do degeneracije i nekroze hepatocita kod bolesnika sa HCV infekcijom nisu u potpunosti razjašnjeni. Rezultati dosadašnjih istraživanja dokazuju da citotoksični CD8+ T limfociti imaju dominantnu ulogu u patogenezi lezije hepatocita i u eliminaciji virusa.

Humoralni imunski odgovor u akutnoj HCV infekciji karakteriše se pojavom antitela na kapsidni C protein, glikoprotein E1, E2 i ostale nestrukturne virusne proteine (26).

Celularni imuni odgovor takođe određuje ishod HCV infekcije, ali dinamika takvih odgovora i njihov odnos sa virusnom čistoćom i upornošću slabo su proučeni. Veruje se, ipak, da HCV ne uništava ćelije i da imunološki događaji igraju značajnu ulogu u patogenezi infekcije HCV-a, iako su mehanizmi preko kojih HCV izaziva akutni i hronični hepatitis i dalje nejasni. Ipak je pokazano da je početak virusne infekcije i bolesti jetre u koincidenciji sa početkom CD8+ T ćelijskog odgovora i ulaska virusno specifičnih CD8+ T ćelija u jetru. Primarni neuspeh u indukciji odgovora T ćelija ili iscrpljenost, inače žestokog T ćelijskog odgovora, povezan je sa virusnom otpornošću (27,28). Ono što je važno jeste da uništenje inficiranih ćelija pomoću CD8+ T ćelija verovatno nije jedini način da se eliminiše virus, zato što se virusna infekcija može pojaviti u odsustvu bolesti jetre sve dok su CD8+ T ćelije prisutne i proizvode antivirusne citokine kao što su IFN- $\gamma$ . Činjenica da virus može istrajati uprkos multispecifičnom odgovoru CD4+ i CD8+ T ćelija pomoću mutacionog izbegavanja odgovora T ćelija, dalje ukazuje na važnost imunog odgovora na virusnu infekciju i patogenezu bolesti za vreme HCV infekcije.

Kao zaključak, HCV infekcija je povezana sa indukcijom oštrog i široko rasprostranjenog odgovora T ćelija koji efektivno navodi na jetru i proizvodi IFN- $\gamma$ . Nasuprot tome, T ćelijski odgovor je značajno umanjen kod osoba koji postaju hronično inficirani, a od kojih mnogi pokazuju dokaz mutacionog virusnog bega koji se može pojaviti rano u akutnoj infekciji. CD8+ T ćelijski odgovor se može detektovati kod hronično inficiranih pojedinaca i često je funkcionalno oštećen,

i u smislu njegove sposobnosti da se navodi ili akumulira u jetri i u njegovoj sposobnosti da proizvodi IFN- $\gamma$  (29).

### **Klinički aspekt hepatitisa C**

Jetra je primarna meta. Hepatociti su target ćelije virusa, iako različite limfoidne populacije, posebno B ćelije i dendritičke ćelije mogu biti inficirane na mnogo nižim nivoima (30). Glavna osobina HCV infekcije je hronicitet; najmanje 70% akutnih infekcija postaje perzistentno. Hronična infekcija je često povezana sa značajnom bolešću jetre, posebno hronični aktivni hepatitis, ciroza i hepatocelularni karcinom (31).

Izvor infekcije je čovek sa akutnom ili hroničnom (klinički manifestnom ili asimptomatskom) infekcijom. Virus se nalazi u krvi, salivi, spermi, vaginalnom sekretu, mleku i drugim telesnim tečnostima. Put prenočenja virusa može biti: parenteralni (preko krvi, krvnih derivata, transplantovanih organa i krvlju kontaminiranih predmeta), seksualni i vertikalni.

HCV je osetljiv na organske rastvarače, formalin, beta-propiolakton i UV zrake. Veoma je otporan na povišenu temperaturu, tako da može zadržati infektivnost na temperaturi od 60°C do 10 časova, a inaktivira se potpuno tek na 100 °C za 5 minuta.

Virus hepatitisa C uzročnik je: 20% svih akutnih hepatitisa, 70% hroničnih hepatitisa, 40% slučajeva ciroze jetre, 60% slučajeva hepatocelularnog karcinoma (HCC) a u 30% je indikacija za transplantaciju jetre.

### **Virus hepatitisa C kao uzročnik hepatocelularnog karcinoma**

Hepatocelularni karcinom (HCC) je najčešći primarni tumor jetre. Ovaj karcinom je još poznat kao „hepatoma“ ili „karcinom ćelija jetre“. HCC je peti po proširenosti karcinoma u svetu, ali je vodeći uzročnik smrtnosti. Prisutna je heterogena distribucija HCC širom sveta. Najveća je incidenca u zemljama Orjenta i u Africi, sekundarno izazvan hepatitis B virusnom (HBV) infekcijom, koji je najčešće zajednički uzročnik HCC-a širom sveta. HCC je u porastu u USA izazvan hepatitis C virusnom (HCV) infekcijom. Muškarci su češće inficirani od žena, sa stopom od 2:1 do 4:1. Uprkos kurativnoj resekciji, stopa rekurencije kreće se od 50% do 70% (32,33).

Hepatocelularni karcinom predstavlja 6% svih karcinoma i najčešće je u svetu raširen kao primarni tumor jetre. Geografski praćeno, incidenca se povećava na dalekom istoku, južnoistočnoj Aziji i pod-Saharnoj Africi (90 slučajeva na 100000 stanovnika, vs. 2,4 slučaja na 100000 stanovnika u Sjedinjenim Američkim Državama). Veoma važan faktor rizika uključuje cirozu jetre, hepatitis B i C (33).

Hepatitis C je virusna infekcija koja se prenosi krvlju i derivatima. U Americi je više od 4 miliona inficirano, a oko 36000 slučajeva ima akutni hepatitis C; svake godine oko 85% slučajeva sa akutnim hepatitisom prelazi u hroničnu infekciju. Hronični hepatitis C je najčešće asimptomatski ali

može da vodi prema cirozi jetre, jednako kao i prema hepatocelularnom karcinomu (HCC). Prognoza bolesnika sa cirozom zavisi od razvoja hepaticke dekompezacije ili od pojave HCC-a. Bolesnici sa hroničnom HCV infekcijom imaju 10-togodišnje preživljavanje, oko 50% je bez komplikacije sa cirozom. Hronični hepatitis C je vodeći uzročnik za transplantaciju jetre. Godišnje u Americi od HCC umre 8000-10000 ljudi (34).

Priroda HCC je njegova rapidna progresivnost, sa izazivanjem bola, hepatomegalijom, žutice, gubitka težine i formiranja ascita kao predominantne kliničke crte. Uzrok smrti bolesnika može biti i spontana ruptura tumora sa masivnim intraperitonealnim krvarenjem, koje odgovara karakteristikama hipervaskularnih tumora. Ipak, faktori odgovorni za neovaskularizacione procese i subsekventni rast i širenje ove bolesti, nisu u potpunosti identifikovani (35).

Hepatitis C je glavni uzrok hronične bolesti jetre u Japanu, Evropi i SAD, gde je relativno niska stopa HBV infekcije. Antitela na HCV su nađena kod 76% bolesnika sa HCC-om u Japanu i Evropi i kod 36% bolesnika u SAD. HBV i HCV infekcija su nezavisni faktori rizika za razvoj HCC-a, ali mogu delovati sinergistički kada je pojedinac inficiran sa oba virusa. I ako je priroda istorije HCV infekcije još uvek nejasna, izgleda da jedna od hroničnih infekcija sa veoma benignim ranim tokom, ali sa ultimativnim razvojem ciroze i HCC-a. HCV je RNA virus koji se ne integriše u genom domaćina, i stoga patogeneza HCC-a koji je u vezi sa HCV-om može biti povezana više sa hroničnim zapaljenjem i cirozom nego sa direktnom karcinogenezom.

Prava veza ciroze i HCC-a je vrlo teška da se shvati i sugestije o uzrocima ostaju spekulativne. Hiroza nije neophodna za razvoj HCC-a, a HCC nije obavezan rezultat ciroze. Veza između ciroze i HCC-a je dalje iskomplikovana činjenicom da dele zajedničke veze. Šta više, neke veze (HBV infekcija, hemohromatoza) povezane su sa visokim rizikom od HCC-a, dok su druge (alkohol, primarna bilijarna ciroza) povezane sa manjim rizikom od HCC-a. Istraživanje je pokazalo da su cirozne jetre sa većom stopom replikacije DNA povezane sa razvojem HCC-a (36).

Hepatocelularni karcinom, kao i svaki drugi karcinom, razvija se kada nastane mutacija u ćelijskoj mašineriji koja izaziva ćeliju da se reprodukuje brže i/ili rezultuje da ćelije izbegavaju apoptozu. Hronična infekcija hepatitisa B i/ili hepatitisa C može doprineti razvoju hepatocelularnog karcinoma neprestano izazivajući imuni sistem tela da napada ćelije jetre, od kojih su neke inficirane virusom, a druge su u okruženju. Dok ovaj stalni ciklus oštećenja praćen popravkom može voditi greškama za vreme popravke koje za uzvrat vode do karcinogeneze, ova hipoteza se može više primeniti, za sada, na hepatitis C. Kod hepatitisa B integracija virusnog genoma u inficiranu ćeliju je najčešći faktor malignosti. Alternativno, prestana konzumacija velike količine etanola može imati sličan efekat. Aflatoxin iz *Aspergillus* gljivica je karcinogen i doprinosi karcinogeneza HCC-a gomilajući se u jetri. Kombinovana visoka prisutnost aflatoxina i hepatitisa B u zemljama kao što su

Kina i zapadna Afrika dovelo je do relativno visokih stopa HCC-a u ovim regionima. Ostali virusni hepatitis, kao što je hepatitis A, nemaju potencijala da postanu hronične virusne infekcije i stoga nisu povezane sa HCC-om (37).

### Kakva je šansa savremenog čoveka u borbi sa HCV i HCC-om?

Mikroskopski, postoje četiri arhitektonska i citološka tipa hepatocelularnog karcinoma: fibromelarni, pseudoglandularni (adenoid), pleomorfički (džinovska ćelija) i čiste ćelije. U dobro diferentovanim formama, tumorske ćelije liče na hepatocite, forma trabekula, traka i gnezda mogu sadržati bilijarni pigment u citoplazmi. U slaboograničenim formama, maligne epitelne ćelije su diskohezivne, pleomorfne, anaplastične, džinovske. Tumor ima oskudnu stromu i centralnu nekrozu zbog slabe vaskularizacije (38).

Stejdžing i prognoza: važne osobine prema kojima se vodi lečenje su: veličina, proširenost, vaskularizacija tumora, prisustvo tumorske kapsule,

prisustvo ekstrahepatičnih metastaza, prisustvo nodus-ćerki, odnos sa vaskularnim elementima jetre.

Lečenje: transplantacija jetre, hrurška resekcija, perkutana etanol inekcija (PEI), transkateterska arterijska hemoembolizacija (TACE), usmerena radioterapija, radiofrekventna ablacija (RFA), administracija intraarterijskog jod-131-lipodola, usmereni ultrazvuk visokog inteziteta (HIFU), hormonalna terapija, hemioterapija, palijativna terapija, kriohirurgija (39).

### Buduće smernice

Trenutna istraživanja uključuju potragu za genima koji su disregulisani u HCC-u (40), proteinskim markerima (41) i ostalim prediktivnim biomarkerima (42,43). Pošto slična istraživanja doprinose boljim rezultatima lečenja kod raznih drugih malignih bolesti, nadamo se da će identifikacija aberantnih gena i rezultirajućih proteina dovesti do identifikacije farmakoloških intervencija za HCC (44).

### Literatura

- Lefton HB, Rosa A, Cohen M. Diagnosis and epidemiology of cirrhosis. *Med Clin North Am* 2009; 93(4):787-99.
- Stanković-Đorđević D, Otašević M, Tasić G, Dinić M, Miljković-Selimović B. Hepatitis C virusna infekcija-virusološki i patofiziološki aspekt. *Acta Medica Mediana* 2002;42(1):43-52.
- Gupta S, Bent S, Kohlwes J. Test Characteristics of -Fetoprotein for Detecting Hepatocellular Carcinoma in Patients with Hepatitis C. *Ann Intern Med* 2003; 139(1):46-50.
- Stankovic-Djordjevic D. Hepatitis C virus kao uzročnik virusnog hepatitisa i njegova korelacija sa HBV infekcijom. Doktorska disertacija, Niš: Medicinski fakultet 1994.
- Seeff LB. The history of the "natural history" of hepatitis C (1968-2009). *Liver Int* 2009;29(Suppl 1):89-99.
- Blumberg BS, Alter HJ, Visnich S. A „new“ antigen in leukemia sera. *JAMA* 1965;191:541-6.
- Alter HJ, Holland PV, Purcell RH, Lander JJ, Feinstone SM, Morrow AG, et al. Posttransfusion hepatitis after exclusion of commercial and hepatitis-B antigen-positive donors. *Ann Intern Med* 1972;77:691-9.
- Chen S, Wang YM. Multigene tracking of quasispecies in viral persistence and clearance of hepatitis C virus. *World J Gastroenterol* 2005;11(19):2874-84.
- Rehermann B. Hepatitis C virus versus innate and adaptive immune responses: a tale of coevolution and coexistence. *J Clin Invest* 2009;119(7):1745-54.
- Dusheiko GM, Hoofnagle JH, Cooksley WG, James SP, Jones EA. Synthesis of antibodies to hepatitis B virus by cultured lymphocytes from chronic hepatitis B surface antigen carriers. *J Clin Invest* 1983; 71(5):1104-13.
- Mondelli MU. Natural history of hepatitis C virus infection. *J Biol Regul Homeost Agents* 2003; 17(2):128-32.
- Houghton M. Discovery of the hepatitis C virus. *Liver Int* 2009;29(Suppl 1):82-8.
- Alter H. Discovery of non-A, non-B hepatitis and identification of its etiology. *Am J Med* 1999;107(6B):16S-20S.
- Mehta G, Rothstein KD. Health maintenance issues in cirrhosis. *Med Clin North Am* 2009;93(4):901-15.
- Chan HL, Wong GL, Wong VW. A review of the natural history of chronic hepatitis B in the era of transient elastography. *Antivir Ther* 2009; 14(4):489-99.
- Carey WD. The prevalence and natural history of hepatitis B in the 21<sup>st</sup> century. *Cleve Clin J Med* 2009;76(Suppl 3):S2-5.
- Lavanchy D. The global burden of hepatitis C. *Liver Int* 2009;29(Suppl 1):74-81.
- Bezemer G, Schalm SW, van Gool AR, de Kneegt RJ. Changes in the management of patients with side effects from the treatment of hepatitis C. *Ned Tijdschr Geneesk* 2007;151(9):525-30.
- Op De Beeck A, Dubuisson J. Topology of hepatitis C virus envelope glycoproteins. *Rev Med Virol* 2003; 13(4): 233-41.
- Kato N. Genome of human hepatitis C virus (HCV): gene organization, sequence diversity, and variation. *Microb Comp Genomics* 2005;5(3):129-51.
- Tsai YH, Kuang WF, Lu TY, Kao JH, Lai MY, Liu CJ, et al. The non-structural 5A protein of hepatitis C virus exhibits genotypic differences in interferon antagonism. *J Hepatol* 2008;49(6):899-907.
- Nakamoto Y, Kaneko S, Takizawa H, Kikumoto Y, Takano M, Himeda Y, et al. Analysis of the CD8-positive T cell response in Japanese patients with chronic hepatitis C using HLA-A\*2402 peptide tetramers. *J Med Virol* 2003;70(1):51-61.
- Bosman C, Valli MB, Bertolini L, Serafino A, Boldrini R, Marcellini M, Carloni G. Detection of virus-like particles in liver biopsies from HCV-infected patients. *Res Virol* 1998;149(5):311-4.
- Bowden DS, Berzsenyi MD. Chronic hepatitis C virus infection: genotyping and its clinical role. *Future Microbiol* 2006;1:103-12.
- Simmonds P, Bukh J, Combet C, Deléage G, Enomoto N, Feinstone S, et al. Consensus proposals for a unified system of nomenclature of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology* 2005;42(4):962-73.
- Argentini C, Genovese D, Dettori S, Rapicetta M. HCV genetic variability: from quasispecies evolution to genotype classification. *Future Microbiol* 2009; 4:359-73.
- Thimme R, Bukh J, Spangenberg HC, Wieland S, Pamberton J, Steiger C, et al. Viral and immunological determinants of hepatitis C virus clearance, persistence, and disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99(24):15661-8.

28. Thimme R, Oldach D, Chang KM, Steiger C, Ray SC, Chisari FV. Determinants of viral clearance and persistence during acute hepatitis C virus infection. *J Exp Med* 2001;194:1395-406.
29. Guidotti LG. Pathogenesis of viral hepatitis. *Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents* 2003;17:115-9.
30. Auffermann-Gretzinger S, Keeffe EB, Levy S. Impaired dendritic cell maturation in patients with chronic, but not resolved, hepatitis C virus infection. *Blood* 2001;97:3171-6.
31. Alter HJ, Seeff LB. Recovery, persistence, and sequelae in hepatitis C virus infection: a perspective on long-term outcome. *Semin Liver Dis* 2000; 20:17-35.
32. Marsh JW, Geller DA, Finkelstein SD, Donaldson JB, Dvorchik I. Role of liver transplantation for hepatobiliary malignant disorders. *Lancet oncol* 2004;5:480-8
33. Marrero JA, Welling T. Modern diagnosis and management of hepatocellular carcinoma. *Clin Liver Dis* 2009;13(2):233-47.
34. Hata K, Udagawa J, Fujiwaki R, Nakayama K, Otani H, Miyazaki K. Expression of angiopoietin-1, angiopoietin-2, and Tie2 genes in normal ovary with corpus luteum and in ovarian cancer. *Oncology* 2002;62(4):340-8.
35. Sturm JW, Keese M. Multimodal treatment of hepatocellular carcinoma (HCC). *Oncologie* 2004; 27:294-303.
36. Shariff MI, Cox IJ, Gomaa AI, Khan SA, Gedroyc W, Taylor-Robinson SD. Hepatocellular carcinoma: current trends in worldwide epidemiology, risk factors, diagnosis and therapeutics. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2009;3(4):353-67.
37. Thomas M, Zhu A. Hepatocellular carcinoma: the need for progress. *J Clin Oncol* 2005;23(13):2892-9.
38. Yan BC, Hart JA. Recent developments in liver pathology. *Arch Pathol Lab Med* 2009;133(7):1078-86.
39. Chen X, Higgins J, Cheung ST, Li R, Mason V, Montgomery K, et al. Novel endothelial cell markers in hepatocellular carcinoma. *Mod Pathol* 2004; 17:1198-1210
40. Cheung ST, Wong SU, Leung KL, Chen X, So S, Ng IO, Fan ST. Granulin-epithelin precursor overexpression promotes growth and invasion of hepatocellular carcinoma *Clin Cancer Res* 2004;10:7629-36.
41. Oddie GW, Schenk G, Angel NZ, Walsh N, Guddat LW, de Jersey J, et al. Structure, function, and regulation of tartrate-resistant acid phosphatase. *Bone* 2000;27(5):575-84.
42. Lin AY, Brophy N, Fisher GA, So S, Biggs C, Yock TI, Levitt L. Phase II study of thalidomide in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2005;103:119-25.
43. Lau W, Leung T, Ho S, Chan M, Machin D, Lau J, et al. Adjuvant intra-arterial iodine-131-labelled lipiodol for resectable hepatocellular carcinoma: a prospective randomised trial. *Lancet* 1999;353(9155):797-801.
44. Thomas M, Zhu A. Hepatocellular carcinoma: the need for progress. *J Clin Oncol* 2005;23(13):2892-9.

## THE ROLE OF HEPATITIS C VIRUS IN HEPATOCELLULAR CARCINOMA PATHOGENESIS – A PROBLEM OF MODERN MAN

*Vanja Pecic, Milica Nestorovic, Milan Radojkovic and Bojan Ilic*

People with hepatitis C virus (HCV) have a 2% annual risk, and a 7% to 14% five-year risk for hepatocellular carcinoma development, a tumor with an estimated median survival of 4.3 to 20 months after making the diagnosis. HCV is the cause of: 20% of acute hepatitis, 70% of chronic hepatitis, 40% of liver cirrhosis, 60% of hepatocellular carcinomas (HCC), and 30% of indications for liver transplantation. HCC is the fifth most common cancer in the world, and is one of the most frequent causes of death, accounting for 6% of all carcinomas. There is a heterogeneous distribution of HCC worldwide. It develops after the mutations in cell machinery causing the cell to reproduce faster and/or to avoid apoptosis. Current researches include the search for the genes that are dysregulated in HCC, protein markers, and other predictive biomarkers. As similar research is yielding results in various other malignant diseases, it is hoped that identifying the aberrant genes and the resultant proteins could lead to the identification of pharmacological interventions for HCC. *Acta Medica Medianae* 2009;48(2):32-36

**Key words:** *hepatitis C virus, hepatocellular carcinoma*