

A Chronicus hepatitis C vírus kezelés molekuláris alapjai

Jármay Katalin¹ - Karácsony Gizella² - Kiss András³ - Schaff Zsuzsa³

SZTE Egészségtudományi és Szociális Képzési Kar

Alkalmazott Orvostudományi Szakcsoport¹

SZTE I. sz. Belgyógyászati Klinika²

Semmelweis Orvostudományi Egyetem, II. sz. Patológiai Intézet³

e-mail: jaka@etszk.u-szeged.hu

Kulcsszavak: HCV fertőzés, claudinok, antivirális kezelés.

Bevezetés: A hepatitis C vírus májsejtekbe való bejutásának mechanizmusa összetett folyamat, komplex molekuláris mechanizmusának feltárása az utóbbi évek intenzív kutatásainak központi helyén áll. Az internalizációs komplex fontos részei a CD-81, a scavenger receptor-B1 és a tight junction fehérjék közül a claudin-1 (CLDN-1) és az occludin. A claudin-1 nem önmagában kötődik a HCV-hez, hanem a CD-81 fehérjével való kapcsolódás révén segíti elő a HCV májsejtbe történő belépését. Jelen munkánkban a CLDN-1 expresszió mértékét vizsgáltuk HCV-pozitív mintákban összevetve HCV mentes steatosis jeleit mutató minták CLDN-1 expressziójával.

Anyag és módszer: Munkánkban a CLDN-1 fehérje expresszióját vizsgáltuk 47 HCV pozitív és 18 HCV mentes, csak steatosis jeleit mutató beteg májbiopsziás mintáiban. A HCV pozitív beteganyagot tovább osztályoztuk steatosis jeleit mutató (n: 29) és steatosis mentes (n:18). A CLDN-1 expressziót immunhisztokémiailag mutattuk ki, mértékét osztályoztuk és a májfunkciós enzimekkel, a koleszterin és triglicerid értékeket hasonlítottuk össze. A statisztikai analízist Kruskal-Wallis és Spearman-s féle rang korrelációval végeztük.

Eredmények: A CLDN-1 expresszió a HCV pozitív steatoticus csoportban volt a legmagasabb, mely a steatosis fokával mutatott korrelációt ($p < 0,04$). A HCV mentes steatosis jeleit mutató betegcsoportban a CLDN-1 expresszió a gyulladás mértékével mutatott összefüggést ($p < 0,02$).

Következtetések: A gyulladás és a steatosis mértéke növeli a CLDN-1 expressziót, mely a HCV egyik coreceptora, így expressziója jelzi a vírus sejtekbe lépésének mértékét, azaz a májsejtek virális fertőzöttségét. A CLDN-1 elleni antitest meggátolva a CD-8/claudin-1-HCV-E2 fehérje komplex kialakulását, sikeres lehet a HCV fertőzés kezelésében.

Molecular mechanism and targets for antiviral therapy in Chronic hepatitis C (ch-c)

Katalin Jármai¹ - Gizella Karácsony² - András Kiss³ - Zsuzsa Schaff³

University of Szeged, Faculty of Health Sciences and Social Studies,
Section of Applied Medical Sciences¹

University of Szeged, 1st Department of Internal Medicine²

Semmelweis University, 2nd Department of Pathology³

e-mail: jaka@etszk.u-szeged.hu

Keywords: HCV infection, claudins, antiviral therapy

Background: The mechanism of the HCV viral entry in the hepatocytes is a complex process, thereby offering multiple novel targets for antiviral therapy. Important part of the viral internalisation process the CD-81 protein, the scavenger receptor –B1 and the claudin-1 and occludin as tight junction proteins. Recent studies suggests that during internalization, HCV associates with CD-81 and CLDN-1. The CD-81-CLDN-1 complex is the co-receptor of HCV-entry into the hepatocytes. The present study demonstrates the expression of CLDN-1 protein in HCV pozitiv and negativ –steatosis only- liver biopsies.

Materials and Methods: Studies were performed on 47 paraffin embedded liver biopsy samples obtained from CH-C patients and 18 samples with liver steatosis without HCV infection. CH-C patients were divided into those who were steatosis free (n 18), and those, whose livers were steatotic (n: 29). CLDN-1 was detected by immunohistochemistry and scored. Serum enzymes, cholesterol and triglyceride levels were compared in the different groups. Statistical analysis was done by Kruskal-Wallis and Spearman's rank order correlation method.

Results: CLDN-1 expression was highest in the steatotic CH-C group. The CLDN-1 expression correlated with the degree of steatosis in the CH-C-steatotic group ($p < 0,04$). In the steatosis only group the degree of inflammation and CLDN-1 expression of the hepatocytes also presented significant correlation ($p < 0,02$).

Conclusions: CLDN-1 expression was significantly higher in the CH-C with steatosis than in the steatosis free group, showing correlation with HAI. This proves that steatosis and inflammation increase the expression of CLDN-1, the coreceptor of HCV, which suggest an increased probability for the entry of HCV into the hepatocytes. The anti-CLDN-1 protein antibodies probably inhibit the CD-8/CLDN-1-HCV-E₂ protein complex production and may be help successfully in the anti-HCV-therapy.