

## 丙型肝炎病毒逃避宿主免疫的机制

洪忻, 喻荣彬

洪忻, 喻荣彬, 南京医科大学公共卫生学院流行病学与卫生统计学系  
江苏省南京市 210029  
国家自然科学基金青年基金资助课题, No. 30200232  
通讯作者: 喻荣彬, 210029, 江苏省南京市, 南京医科大学公共卫生学院流  
行病学与卫生统计学系, rongbinyu@njmu.edu.cn  
电话: 025-86862815 传真: 025-86527613  
收稿日期: 2004-11-09 接受日期: 2004-11-22

### 摘要

丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)是引起慢性病毒性肝炎的主要肝炎病毒类型, 而且也是肝细胞癌(HCC)的重要病因, 严重威胁人类健康并呈现日益增长的趋势.HCV通常可诱导机体产生强烈的免疫反应, 但由于HCV基因组的高度变异性, 使其能效逃避机体的免疫识别, 破坏宿主免疫应答的能力, 表现出极高频率的病毒持续性感染. 阐明HCV免疫逃避和持续感染的可能机制将会为合理设计疫苗, 诱导早期、持久、广泛的机体免疫提供基础, 同时也为预防和控制丙型肝炎提供科学依据.

洪忻, 喻荣彬. 丙型肝炎病毒逃避宿主免疫的机制. 世界华人消化杂志 2005; 13(6):772-775  
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/13/772.asp>

### 0 引言

HCV是黄病毒属的一种单链RNA病毒, 估计全世界范围内约有1.7亿的人口感染HCV<sup>[1]</sup>, 严重威胁人类健康并呈现日益增长的趋势.HCV的基因组具有高度变异性, 使其能有效逃避机体免疫识别, 表现出极高频率的病毒持续性感染, 除约20%的急性感染者可自发清除HCV外, 绝大多数都将发展为慢性丙型肝炎, 并最终进展为肝硬化和肝细胞癌<sup>[2]</sup>. 丙型肝炎慢性化的机制甚为复杂, 可多个因素造成的, 包括病毒的生物学特点和宿主的免疫功能等方面, 其中HCV逃避宿主免疫在丙型肝炎慢性化过程中起着重要作用. 但由于缺乏动物模型和有效的体外培养体系, HCV持续感染的机制目前仍不十分清楚<sup>[3]</sup>. 本文从免疫学的角度出发, 对HCV免疫逃避机制和HCV持续感染的关系作一综述.

### 1 基因组的变异性

大多数HCV患者都有强烈的抗体反应, 但是超过90%的抗体阳性患者病毒血症持续存在; 尽管在感染者的外周血和肝细胞内均发现了特异性的CD4<sup>+</sup>和CD8<sup>+</sup>的T细胞, HCV仍然无法被有效清除<sup>[4]</sup>. 越来越多的证据表明, 病毒基因组的遗传异质性是HCV持续感染的机制之一.

与许多RNA病毒相似, HCV RNA编码的RNA聚合酶缺乏3'-5'核酸外切酶校正功能, 致使病毒复制的

忠实性低, 易发生“错误倾向”的复制, 使HCV基因组具有高度的异质性<sup>[5-7]</sup>. 每天高达10<sup>12</sup>的病毒体复制率和缺乏校正活性的RNA聚合酶, 促使HCV产生选择变异体, 从而被动逃避机体的免疫监视<sup>[8]</sup>.

HCV基因组异质性表现为两种形式: 基因型(genotypes)和准种(quasi-species). HCV最突出的变异是在宿主体内以准种形式存在, 即发现HCV感染者体内同时存在多种HCV核酸序列但具有很高同源性的HCV变种, 基因组序列的异质性 = 2%. HCV准种分布在整个基因组范围, 尤其在第二包膜区(E2)存在两个高变区HVR1和HVR2(hyper-variable region), 其中HVR1被认为机体免疫选择部位, 可刺激机体产生免疫反应, 而机体产生的免疫压力又促使其产生更多的变异体, 与HCV持续感染和慢性化密切相关<sup>[9]</sup>.

HCV序列的变异可递呈众多不同的抗原表位, 因此B细胞和T细胞表位改变, 可削弱机体免疫识别的能力, 最终导致HCV逃避宿主免疫反应. 选择逃避的变异株并不能逃避机体产生的所有抗体和HCV特异的CTL反应, 但是突变若发生在显性表位, 就有可能造成HCV的持续感染<sup>[10]</sup>.

### 2 宿主的免疫反应

HCV被认为是非细胞病变病毒, 宿主的免疫反应在抑制病毒复制和加重肝细胞损伤起着双重作用. 研究显示大多数HCV感染者体内可诱导产生多克隆的细胞和体液免疫, 但激活的免疫系统并不能有效地清除病毒<sup>[11]</sup>, 自发清除急性HCV感染者比例很低. 免疫失败的机制目前并不十分清楚<sup>[8]</sup>, 在急性HCV感染中, 有效的抗病毒免疫反应与病毒的清除密切相关; 在慢性感染者中特异性的免疫反应却很弱或缺乏, 使HCV对机体形成持续感染, 加重病情.

**2.1 逃避体液免疫** HCV感染时, 病毒许多蛋白抗原都可诱导产生抗体, 如核心蛋白、包膜蛋白和非结构蛋白. 抗体与病毒结合, 可以降低或清除循环的病毒颗粒, 或者调控HCV感染新的靶细胞, 是宿主清除血液中病毒粒子的一种重要方式<sup>[12]</sup>. 体液免疫在抗HCV感染中的作用并不清楚, 但在病毒感染早期抗体的产生及其滴度的高低可能与疾病的转归有关<sup>[13]</sup>. HCV逃避宿主体液免疫可能是由于B细胞表位突变而不能刺激机体产生中和抗体.

研究表明, HCV E2蛋白能诱导机体产生中和抗体, 主要靶目标是HVR1. 但由于HVR1高度变异, 产生新的抗原表位, 使机体对原HVR1克隆产生的抗体失去对新表位的识别和有效中和. 当宿主针对新表位产生应答时, HVR1又继续变异, 如此循环, 形成持续感染<sup>[14]</sup>. 抗体逃

避免变异株的快速选择,使体液免疫在很大程度上是受限的<sup>[15]</sup>.因此在HVR1位点的突变可逃避宿主的免疫识别,限制抗-E2中和抗体介导的免疫反应,造成HCV的持续性感染<sup>[16]</sup>.慢性HCV患者体内HVR1的变异速率明显低于急性HCV患者,在免疫功能较低的患者中HVR1的变异率也很低,表明在自然感染过程中HVR1的变异是由于机体免疫选择而不是随机漂泊造成的结果<sup>[17-18]</sup>.

然而,在一项对于猴实验性HCV持续性感染的研究中,却没有发现HVR1位点的突变,有悖于上述假说<sup>[19]</sup>,提示病毒逃避变异株的形成是HCV慢性化的结果而非原因<sup>[20-21]</sup>,HCV可能通过其他的逃避机制破坏宿主免疫反应,形成持续感染.最近研究发现,在无HVR1位点突变时,HCV感染后体液免疫的受损可能与E2糖蛋白特异性结合有核细胞表面受体CD81有关<sup>[22]</sup>.此外,在实验性HCV感染模型中,检测到中和性抗体滴度很低且寿命短,在HCV自限清除后,抗体的滴度减弱甚至消失<sup>[23]</sup>,并不能保护机体免受相同病毒株的再次感染,提示体液免疫的强度和持续度可能被HCV所削弱.

**2.2 调变细胞免疫** 体液免疫并不能完全清除进入细胞内的病毒,且HCV急性感染后的特异性抗体反应出现较迟,甚至在感染后的2-4 mo都无法检测到<sup>[24]</sup>;即使出现循环抗体,仍能观察到HCV的持续性感染,因此细胞介导的免疫反应在抗HCV感染中可能起到主要作用.对急性自限性HCV感染的患者<sup>[25-28]</sup>和猴<sup>[29-33]</sup>的研究表明,有效控制HCV感染需要机体在感染的早期产生持久、广泛的细胞免疫,若不能产生或无法维持持久的细胞免疫,通常不能清除HCV,易导致感染慢性化.但迄今为止,HCV感染所介导的细胞免疫的作用机制仍不清楚<sup>[34]</sup>,可能与HCV逃避机体的免疫识别和破坏宿主细胞免疫的能力有关.

**2.2.1 改变T淋巴细胞的识别表位** T淋巴细胞识别抗原不仅需要抗原肽与自身MHC沟槽结合,且需要抗原肽-MHC复合物与TCR相互作用.MHC II类分子和MHC I类分子限制的抗原肽发生变异,可能干扰信号的双重识别并影响感染的结局.因此,遗传突变可作为免疫逃避的一种方式,被称为免疫逃避突变(immune escape mutations),其至少有3种不同的机制:(1)如果变异发生在MHC分子抗原结合沟槽的锚着残基部位,可阻止抗原肽与MHC的结合,失去MHC抗原递呈作用;(2)如果发生在TCR结合的残基部位,抗原肽可与MHC结合,但无法被TCR的识别,阻止T细胞激活;(3)如果TCR结合的残基发生轻微变化,抗原肽与MHC和TCR都可结合,但是T细胞仍无法被激活,表位的变异体就作为TCR的拮抗剂<sup>[35]</sup>.因此,MHC-I类或II类限制性表位的突变,可改变抗原肽与MHC复合物结合的亲和力或抗原肽-MHC复合物与TCR的相互作用,阻断或延长T细胞对受感染细胞的清除,从而削弱机体免疫系统保护性反应<sup>[36]</sup>.

**2.2.1.1 改变CTL细胞识别的表位** 目前已报道的HCV的CTL表位有几十个,分别由多种HLA-I类分子递呈.HCV特异性的CTL能识别HCV的多个蛋白,而高度保守的C

蛋白和NS蛋白是CTL的重要靶位.研究发现,CTL反应在慢性丙肝患者体内长期存在,但并不能完全清除HCV,却造成肝组织免疫损伤,推测主要原因可能为CTL表位突变.在人类和猴HCV感染中,已发现了抑制CTL识别的表位氨基酸类似体<sup>[37-38]</sup>.Tsai *et al*<sup>[39]</sup>动态研究患者体内HVR1的一个十肽CTL表位,结果3例HCV感染恢复者该表位未出现变异,但在其余2例进展为慢性化的患者中,表位出现了变异,变异的表位可拮抗迅速出现的特异性CTL反应,其机制可能是变异的表位发挥TCR拮抗剂的作用.由此得出,HCV在选择压力下发生CTL作用位点的突变,并通过变异表位对CTL作用进行拮抗,造成了HCV的持续感染.最近一项研究表明HCV感染的猴表位出现突变与未发生突变相比,TCR的CDR3的氨基酸多样化受限,进一步说明表位变异的重要性<sup>[40]</sup>.即表位变异不是持续性感染的唯一原因,却可通过其削弱T细胞抗病毒活性,实现免疫逃避.

但是机体有较强的CTL应答,且为多特异性,多克隆的,即在HCV蛋白中存在多个被CTL识别的表位,因而单个或几个表位的缺失并不足以引起病毒突变逃避免疫系统的监视<sup>[21]</sup>,而且即使是高突变的RNA病毒,多个CTL表位同时突变的可能性很小,但HCV感染仍呈慢性化趋势.因此这种突变在HCV持续感染发生与发展中的确切作用仍有待进一步研究.

**2.2.1.2 改变Th细胞识别的表位** Wang *et al*<sup>[4]</sup>通过对可诱导IL-10产生的NS3区Th表位aa1531-1547的研究发现,慢性丙肝患者体内的Th表位也均存在或多或少的变异,变异的表位不能刺激T细胞增生,可使HCV逃避宿主免疫攻击<sup>[41]</sup>.与CTL不同的是,Th表位在机体免疫选择压力下的变异,可直接导致针对该表位的Th细胞无法发挥辅助作用,即丧失了对特异性细胞和体液免疫的辅助和调节作用,其机制可能是通过拮抗TCR,抑制信号转导,从而使HCV得以逃避宿主免疫监视,并持续存在.

**2.2.2 CTL细胞免疫与HCV** HCV是细胞内病毒,CTL对于控制早期HCV感染作用显著,它能够直接杀死感染的细胞,并分泌较强的抗病毒细胞因子(如:IFN- $\gamma$ )<sup>[42]</sup>.急性丙肝患者体内,强效的CTL细胞免疫对控制HCV早期感染起关键作用<sup>[25, 43-44]</sup>,并且病毒的清除与CTL生成IFN- $\gamma$ 的时相有关<sup>[26, 31, 45]</sup>.急性自限感染患者可产生较强持续性的CTL应答,而慢性HCV患者的CTL强度低,不足以清除受感染的肝细胞,却可能是导致HCV慢性化的原因.此现象通过猴模型也得到了验证<sup>[30-32]</sup>,急性自限感染HCV的猴体内出现CTL免疫反应较慢性感染早,病毒的清除与早期多特异性的应答有关,而持续感染却与低效能的应答关联.在外周血单核细胞和肝细胞内都可以检测到CTL反应,但在肝内的表达比外周血要高得多,因此分析肝内CTL应答,更能反映感染部位的免疫状况<sup>[25]</sup>.

最近研究证实HCV自发清除通常发生在感染的前几个月,一旦慢性化,就很难将清除病毒.CTL反应能在持续感染的患者和猴体内都能检测到,但由于CTL的

功能存在缺陷(包括再刺激后增生潜力下降、穿孔素分泌减少,细胞毒作用减弱)<sup>[26-28, 46]</sup>,且只能识别有限的病毒表位<sup>[27, 30, 47]</sup>,CTL有效的抗病毒活性持续的时间短<sup>[25, 27, 48]</sup>.由此得出,在HCV感染早期机体产生持久、多特异、多克隆的CTL免疫反应与病毒清除、疾病病程密切相关.

**2.2.3 Th细胞免疫与HCV** 尽管体内的中和抗体和CTLs能够直接清除病毒,消灭被病毒感染的细胞,但抗体的产生,CTLs的激活和增生均受到Th细胞的调控,因此Th细胞在调节抗病毒免疫反应起重要作用.在HCV感染的早期,病毒清除、病程的进展与特异性、广泛持久的Th细胞有关<sup>[36, 49]</sup>.如果不能产生或不能维持持久的Th细胞反应,病情将会再次复发<sup>[27]</sup>.因此,慢性丙型肝炎是由弱的或缺乏Th细胞免疫反应所致.且由于缺乏持续性的CD4<sup>+</sup>T细胞的辅助,引起CD8<sup>+</sup>T细胞所识别的MHC-I限制表位的病毒抗原不断变异,可抑制CTL的活性,导致持续性HCV感染<sup>[32, 50-51]</sup>.

在Th细胞应答中,根据其分泌的细胞因子不同,可分为其分为Th1、Th2两大类.Th1主要分泌IL-2、IFN- $\gamma$ 、TNF- $\beta$ 等,活化NK细胞及激活CTL,增强细胞免疫;Th2主要分泌IL-4、IL-5、IL-6及IL-10等,辅助B细胞分化成为抗体产生细胞,与体液免疫相关.因此,在急性自限性HCV感染者为Th1型细胞占优势,IL-2、IFN- $\gamma$ 等Th1型细胞因子分泌较多,促进细胞免疫,有利于病毒的清除,但导致肝脏的炎症性损害;而慢性HCV携带者则为Th2型细胞反应为主,IL-4、IL-10等Th2型细胞因子分泌较多,Th1型细胞免疫应答低下,导致HCV长期持续感染<sup>[52-53]</sup>.

在外周血单核细胞和肝细胞内都可以检测到Th细胞反应.猿猴感染HCV后能诱导外周血特异性的Th细胞反应,但感染的结局与Th细胞应答的强度、特异性、多样性和动力学有关;相反,肝细胞内Th细胞反应与感染的结局紧密相关.因此,病毒的清除与早期多特异性的肝细胞内Th细胞反应有关,与外周血中Th细胞应答无关<sup>[29]</sup>.

此外,由于个体的遗传背景差异,CD4<sup>+</sup>T细胞识别抗原的能力也有差异.研究表明自发清除感染者携带HLA-DQB1\*0301、DRB1\*1101两等位基因的频率高于慢性患者,由此提示DQB1\*0301、DRB1\*1101等位基因可增强HCV病毒蛋白的抗原递呈能力,刺激机体产生多特异的、持续的Th细胞反应,提高CD4<sup>+</sup>T细胞抗病毒活力,在抗HCV感染中起重要作用<sup>[54]</sup>.

### 3 总结

目前研究显示细胞免疫在抗HCV感染中起着主要作用,有效控制HCV感染需要机体在感染的早期产生高效、多特异、持久、广泛的Th和CTL免疫反应;否则将导致病毒的持续感染和慢性丙型肝炎.CD4<sup>+</sup>辅助性T细胞的强度、特异性和多样性可直接影响HCV病毒清除和感染恢复,慢性丙肝患者体内Th细胞受损的具体机制尚需进一步研究.

丙型肝炎是危害人类健康与生命的主要传染病之一.经过近10a的探摸和研究,HCV感染的防治仍未取得实质性的突破.除干扰素外,尚无有效防治HCV感染的疫苗和药物.了解HCV逃避宿主的免疫反应和持续感染的可能机制,有利于通过科学、合理地设计疫苗,诱导机体产生早期、持久、广泛的保护性免疫,为丙型肝炎的预防和治疗提供理论依据.

### 4 参考文献

- Cohen J. The scientific challenge of hepatitis C virus. *Science* 1999;285:26-30
- Seeff LB. Natural history of chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002;36(5 Suppl 1):S35-S36
- Boyer N, Marcellin P. Pathogenesis, diagnosis and management of hepatitis C. *J Hepatol* 2000;32(1 Suppl):98-112
- Wang H, Eckels DD. Mutations in immunodominant T cell epitope derived from the nonstructural 3 protein of hepatitis C virus have the potential for generating escape variants that may have important consequences for T cell recognition. *J Immunol* 1999;162:4177-4183
- Chen S, Wang YM. Genetic evolution of structural region of hepatitis C virus in primary infection. *World J Gastroenterol* 2002;8:686-693
- Zhu LX, Liu J, Li YC, Kong YY, Staib C, Sutter G, Wang Y, Li GD. Full-length core sequence dependent complex-type glycosylation of hepatitis C virus E2 glycoprotein. *World J Gastroenterol* 2002;8:499-504
- Zhu LX, Liu J, Ye Y, Xie YH, Kong YY, Li GD, Wang Y. A candidate DNA vaccine elicits HCV specific humoral and cellular immune responses. *World J Gastroenterol* 2004;10:2488-2492
- Nitkiewicz J. Chronic hepatitis C infection—mechanisms of virus “immune escape”. *Przegl Epidemiol* 2004;58:423-433
- 张琳, 赵桂珍, 李颖, 石理兰. 慢性丙型肝炎患者干扰素治疗前后HCV HVR1准种的动态变化. *世界华人消化杂志* 2003;11:182-184
- Pavio N, Lai MM. The hepatitis C virus persistence: how to evade the immune system? *J Biosci* 2003;28:287-304
- Missale G, Cariani E, Ferrari C. Role of viral and host factors in HCV persistence: which lesson for therapeutic and preventive strategies? *Dig Liver Dis* 2004;36:703-711
- Dustin LB. Reexamining the role of the humoral immune response in control of hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2004;40:756-758
- Jacobson Brown PM, Neuman MG. Immunopathogenesis of hepatitis C viral infection: Th1/Th2 responses and the role of cytokines. *Clin Biochem* 2001;34:167-171
- Alexopoulou A, Dourakis SP. Genetic heterogeneity of hepatitis viruses and its clinical significance. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 2005;4:47-55
- Chang KM. Immunopathogenesis of hepatitis C virus infection. *Clin Liver Dis* 2003;7:89-105
- Farci P, Shimoda A, Coiana A, Diaz G, Peddis G, Melpolder JC. The outcome of acute hepatitis C predicted by the evolution of the viral quasispecies. *Science* 2000;288:339-344
- Farci P, Purcell RH. Clinical significance of hepatitis C virus genotypes and quasispecies. *Semin Liver Dis* 2000;20:103-126
- 王齐欣, 魏来, 高燕, 孙德贵, 蒋栋, 徐小元, 陈红松, 王宇. 丙型肝炎病毒感染自然过程中的准种变化. *中华传染病杂志* 2004;22:323-326
- Ray SC, Mao Q, Lanford RE, Bassett S, Laeyendecker O, Wang YM, Thomas DL. Hypervariable region 1 sequence stability during hepatitis C virus replication in chimpanzees. *J Virol* 2000;74:3058-3066
- Freeman AJ, Marinos G, Ffrench RA, Lloyd AR. Immunopathogenesis of hepatitis C virus infection. *Immunol Cell Biol* 2001;79:515-536
- Hahn YS. Subversion of immune responses by hepatitis C

- virus:immunomodulatory strategies beyond evasion? *Curr Opin Immunol* 2003;15:443-449
- 22 Heo TH, Chang JH, Lee JW, Fong SK, Dubuisson J, Kang CY. Incomplete humoral immunity against hepatitis C virus is linked with distinct recognition of putative multiple receptor by E2 envelope glycoprotein. *J Immunol* 2004;173:446-455
  - 23 Takaki A, Wiese M, Maertens G, Depla E, Seifert U, Liebetrau A, Miller JL, Manns MP, Rehmann B. Cellular immune responses persist and humoral responses decrease two decades after recovery from a single source outbreak of hepatitis C. *Nature Med* 2000;6:578-582
  - 24 Chen M, Sallberg M, Sonnerborg A, Weiland O, Matsson L, Jin L. Limited humoral immunity in hepatitis C virus infection. *Gastroenterology* 1999;116:135-143
  - 25 Gruner NH, Gerlach TJ, Jung MC, Diepolder HM, Schirren CA, Schraut WW, Hoffmann R, Zachoval R. Association of hepatitis C virus-specific CD8<sup>+</sup>T cells with viral clearance in acute hepatitis C. *J Infect Dis* 2000;181:1528-1536
  - 26 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;194:1395-1406
  - 27 Lechner F, Wong DK, Dunbar PR, Chapman R, Chung RT, Dohrenwend P, Robbins G, Phillips R, Klennerman P, Walker BD. Analysis of successful immune responses in persons infected with hepatitis C virus. *J Exp Med* 2000;191:1499-1512
  - 28 Gruener NH, Lechner F, Jung MC, Diepolder H, Gerlach T, Lauer G, Walker B, Sullivan J, Phillips R, Pape GR, Klennerman P. Sustained dysfunction of antiviral CD8<sup>+</sup> T lymphocytes after infection with hepatitis C virus. *J Virol* 2001;75:5550-5558
  - 29 Thimme R, Bukh J, Spangenberg HC, Wieland S, Pemberton J, Steiger C, Govindarajan S, Purcell RH, Chisari FV. Viral and immunological determinants of hepatitis C virus clearance, persistence, and disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99:15661-15668
  - 30 Cooper S, Erickson AL, Adams EJ, Kansopon J, Weiner AJ, Chien DY, Houghton M, Parham P, Walker CM. Analysis of a successful immune response against hepatitis C virus. *Immunity* 1999;10:439-449
  - 31 Shoukry NH, Grakoui A, Houghton M, Chien DY, Ghayeb J, Reimann KA, Walker CM. Memory CD8<sup>+</sup>T cells are required for protection from persistent hepatitis C virus infection. *J Exp Med* 2003;197:1645-1655
  - 32 Grakoui A, Shoukry NA, Woolard DJ, Han JH, Hanson HL, Ghayeb J, Murthy KK, Rice CM, Walker CM. HCV persistence and immune evasion in the absence of memory T cell help. *Science* 2003;302:659-662
  - 33 Majo ME, Dahari H, Mihalik K, Puig M, Rice CM, Neumann AU, Feinstone SM. Hepatitis C virus kinetics and host responses associated with disease and outcome of infected chimpanzees. *Hepatology* 2004;39:1709-1720
  - 34 Neumann-Haefelin C, Blum HE, Chisari FV, Thimme R. T cell response in hepatitis C virus infection. *J Clin Virol* 2005;32:75-85
  - 35 Rosenberg W. Mechanism of immune escape in viral hepatitis. *Gut* 1999;44:759-764
  - 36 Eckles DD, Wang H, Bian TH, Tabatabai N, Gill JC. Immunobiology of hepatitis C virus(HCV)infection:the role of CD4 T cells in HCV infection. *Immunol Rev* 2000;174:90-97
  - 37 Erickson AL, Kimura Y, Igarashi S, Eichelberger J, Houghon M, Sidney J, McKinney D, Sette A, Hughes AL, Walker CM. The outcome of hepatitis C virus infection is predicted by escape mutations in epitopes targeted by cytotoxic T lymphocytes. *Immunity* 2001;15:883-895
  - 38 Timm J, Lauer GM, Kavanagh DG, Sheridan I, Kim AY, Lucas M, Pillay T, Ouchi K, Reyrol LL, Zur Wiesch JS, Gandhi RT, Chung RT, Bhardwaj N, Klennerman P, Walker BD, Allen TM. CD8 epitope escape and reversion in acute HCV infection. *J Exp Med* 2004;200:1593-1604
  - 39 Tsai SL, Chen YM, Chen MH, Huang CY, Sheen IS, Yeh CT, Huang JH, Kuo GC, Liaw YF. Hepatitis C virus variants circumventing cytotoxic T-lymphocyte activity as a mechanism of chronicity. *Gastroenterology* 1998;115:954-965
  - 40 Meyer-Olson D, Shoukry NH, Brady KW, Kim H, Olson DP, Hartman K, Shintani AK, Walker CM, Kalams SA. Limited epitope diversity of HCV-specific T cell response is associated with CTL Escape. *J Exp Med* 2004;200:307-319
  - 41 Frasca L, Del Porto P, Tuosto L, Marinari B, Scotta C, Carbonari M, Nicosia A, Piccolella E. Hypervariable region 1 variants act as TCR antagonists for hepatitis C virus-specific CD4<sup>+</sup>T cells. *J Immunol* 1999;163:650-658
  - 42 Chang KM. The mechanisms of chronicity in hepatitis C virus infection. *Gastroenterology* 1998;115:1015-1018
  - 43 Lauer GM, Barnes E, Lucas M. High resolution analysis of cellular immune responses in resolved and persistent hepatitis C virus infection. *Gastroenterology* 2004;127:924-936
  - 44 Accapezzato D, Francavilla V, Paroli M, Casciaro M, Chircu LV, Cividini A, Abrignani S, Mondelli MU, Barnaba V. Hepatic expansion of a virus-specific regulatory CD8(+)T cell population in chronic hepatitis C virus infection. *J Clin Invest* 2004;113:963-972
  - 45 Sun J, Li K, Shata MT, Chan TS. The immunologic basis for hepatitis C infection. *Curr Opin Gastroenterol* 2004;20:598-602
  - 46 Lechner F, Gruener NH, Urbani S, Uggeri J, Santantonio T, Kammer AR, Cerny A, Phillips R, Ferrari C, Pape GR, Klennerman P. CD8<sup>+</sup> T lymphocyte responses are induced during acute hepatitis C virus infection but are not sustained. *Eur J Immunol* 2000;30:2479-2487
  - 47 Spada E, Mele A, Berton A, Ruggeri L, Ferrigno L, Garbuglia AR, Perrone MP, Girelli G, Del Porto P, Piccolella E, Mondelli MU, Amoroso P, Cortese R, Nicosia A, Vitelli A, Folgori A. Multispecific T cell response and negative HCV RNA tests during acute HCV infection are early prognostic factors of spontaneous clearance. *Gut* 2004;53:1673-1681
  - 48 Lechner F, Gruener NH, Urbani S, Uggeri J, Santantonio T, Kammer AR, Cerny A, Phillips R, Ferrari C, Pape GR, Klennerman P. CD8<sup>+</sup>T lymphocyte responses are induced during acute hepatitis C virus infection but are not sustained. *Eur J Immunol* 2000;30:2479-2487
  - 49 Wertheimer AM, Miner C, Lewinsohn DM, Sasaki AW, Kaufman E, Rosen HR. Novel CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup>T-Cell determinants within the NS3 protein in subjects with spontaneously resolved HCV infection. *Hepatology* 2003;37:577-589
  - 50 Woolard DJ, Grakoui A, Shoukry NH, Murthy KK, Campbell KJ, Walker CM. Characterization of HCV-specific Patr class II restricted CD4<sup>+</sup> T cell responses in an acutely infected chimpanzee. *Hepatology* 2003;38:1297-1306
  - 51 Barbakadze G, Kamkamidze G, Butsashvili M, Kiladze M, Jatchviani D. The role of specific CD4<sup>+</sup> T helper cell response in the course of hepatitis C virus infection. *Sb Lek* 2003;104:79-83
  - 52 Sugimoto K, Stadanlick J, Ikeda F, Brensinger C, Furth EE, Alter HJ, Chang KM. Influence of ethnicity in the outcome of hepatitis C virus infection and cellular immune response. *Hepatology* 2003;37:590-599
  - 53 Cecere A, Marotta F, Vangieri B. Progressive liver injury in chronic hepatitis C infection is related to altered cellular immune response and to different cytokine profile. *Panminerva Med* 2004;46:171-187
  - 54 Yee LJ. Host genetic determinants in hepatitis C virus infection. *Genes and Immunity* 2004;5:237-245