proLékaře.cz | 2.2.2026

Imunitní odpověď v patogenezi infekce virem hepatitidy C

Chalupa P.[1, 2], Holub M.[1, 2], Davidová A.[1, 2], Arientová S.[1, 2], Beran O.[1, 2]

[1]Klinika infekčních a tropických nemocí, 1. lékařská fakulta, Univerzita Karlova v Praze a Nemocnice Na Bulovce
[2]Klinika infekčních nemocí, 1. lékařská fakulta, Univerzita Karlova v Praze a Ústřední vojenská nemocnice – Vojenská fakultní nemocnice Praha

SOUHRN

Patogeneze infekce způsobené virem hepatitidy C (HCV) je řízena jak imunitou hostitele, tak některými metabolickými faktory, které ovlivňují metabolismus v játrech (oxidativní stres, rezistence k inzulinu a jaterní steatóza). Vrozená i získaná imunita hrají u HCV infekce důležitou úlohu. Rozhodující funkci v eliminaci viru nebo v jeho perzistenci sehrávají cytotoxické lymfocyty. Za nejčastější příčinu perzistence HCV infekce je považován vznik pouze slabé protivirové imunitní odpovědi na virové antigeny, což koresponduje s nemožností likvidovat infikované buňky.

KLÍČOVÁ SLOVA:

hepatitis C virus – patogeneze – imunita – Th1 imunitní odpověď – Th2 imunitní odpověď – regulační T buňky – poměr Tregs/Th17 – IFN-γ – TNF-α – IL-2 – IL-10 – TGF-β

ABSTRACT

Chalupa P., Holub M., Davidová A., Arientová S., Beran O.: Immune response in the pathogenesis of hepatitis C virus infection

The pathogenesis of hepatitis C virus (HCV) infection is regulated by the host immunity and several metabolic factors affecting liver metabolism, including oxidative stress, insulin resistance, and hepatic steatosis. Both innate and adaptive immunity play an important role in HCV infection. Cytotoxic lymphocytes have a crucial role in viral eradication or viral persistence. Major cause of viral persistence during HCV infection could be the development of a weak antiviral immune response to the viral antigens, with corresponding inability to eradicate infected cells.

KEYWORDS:

hepatitis C virus – pathogenesis – immunity – Th1 immune response – Th2 immune response – regulatory T cells – Tregs/Th17 ratio – IFN-γ – TNF-α – IL-2 – IL-10 – TGF-β

Epidemiol. Mikrobiol. Imunol., 64, 2015, č. 4, s. 198–203

ÚVOD

Virus hepatitidy C (HCV), objevený metodou molekulárního klonování v roce 1989 [1, 2] je stále příčinou závažných zdravotních problémů na celém světě. U více než 185 milionů lidí HCV způsobuje chronickou infekci, při které je vysoké riziko progrese do konečných stadií jaterního onemocnění, tj. jaterní cirhózy (CIH) a hepatocelulárního karcinomu (HCC) [3].

HCV je obalený RNA virus, zařazený do rodu *Hepacivirus* a čeledi *Flaviviridae*, kam patří také např. virus západonilské horečky, virus klíšťové meningoencefalitidy, dengue virus, virus žluté zimnice, ale i další, které mohou způsobit encefalitidu [4]. Flaviviry jsou pojmenovány podle viru žluté zimnice (flavus = žlutý). Genom HCV představuje jeden řetězec RNA o délce 9,6 kb, s otevřeným čtecím rámcem (ORF, open reading frame), který má 9033–9099 nukleotidů a na jeho koncích jsou 5´ a 3´ nekódující oblasti (NCR, non coding region). Genom HCV je translací přepisován do polyproteinu, který má kolem 3000 aminokyselin. Vzniklý polyprotein je následně zpracováván (štěpen) na proteiny pro výstavbu nových virových partikulí. Jedná se o proteiny strukturální, tj. proteiny jaderné (core) a proteiny obalu (envelope) E1 a E2 i nestrukturální (NS) proteiny (NS1/p7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A a NS5B) pro nové virové partikule [5]. Nestrukturální proteiny zajišťují různé funkce nezbytné pro životní cyklus HCV. Odštěpování strukturálních proteinů z polyproteinu provádí hostitelská signální peptidáza, zatímco z nestrukturální oblasti to zajišťují virem kódované proteázy [6]. Proteiny obalu viru (E1 a E2) jsou vnější povrchové proteiny virových partikulí a hrají důležitou roli při vstupu viru do hostitelské buňky. NS5B je variabilní oblast HCV genomu, kódující HCV RNA polymerázu [7], která vytváří HCV RNA pro nové viry.

Bližší poznání genomu HCV, struktury a funkcí strukturálních a nestrukturálních proteinů, odvozených od genomu viru, vede k lepšímu porozumění životnímu cyklu viru včetně patogeneze onemocnění, která s HCV infekcí souvisejí. Lepší znalosti mechanismů, uplatňujících se při progresi chronické HCV infekce, se může také následně odrazit v efektivnějších terapeutických přístupech. Doposud bylo určeno 6 hlavních genotypů a více než 120 subtypů HCV [7]. Oblasti genomu, kódující proteiny obalu (E1, E2) a NS-1 jsou nejvíce variabilní, zatímco oblast 5´

proLékaře.cz | 2.2.2026

NCR je nejvíce konzervativní oblast genomu HCV. HCV vykazuje vysoký stupěň heterogenity (mutací) v důsledku nedostatečné schopnosti proofreadingu, tj. zpětné kontroly přiřazených bazí HCV RNA polymerázou, čímž dochází u HCV RNA k vysoké heterogenitě. V důsledku toho existuje HCV u infikovaného pacienta v několika odlišných, ale úzce podobných variantách, nazývaných kvazispecies. Vznik kvazispecies je většinou vysvětlován vysokým stupněm variability, ke kterému dochází během replikace viru v HVR-1 (hyper variable region-1) HCV, což jsou proteiny obalu a NS1 [8]. Na rozdíl od chronické infekce, je u akutní hepatitidy, která nepřejde do chronicity, pouze malá variabilita HVR-1 [9].

HCV není pro infikované buňky cytopatický, což svědčí o tom, že vrozená a získaná imunita hraje v HCV patogenezi důležitou, snad nejpodstatnější roli. Nicméně účinnost imunitního systému v ochraně proti HCV infekci je limitovaná. Například šimpanzi mohou být opakovaně infikováni stejným HCV inokulem po vyléčení z předchozí infekce. Příčinou může být sklon HCV k mutacím, přítomnost různých virových kvazispecies a zřetelná absence protektivní neutralizující humorální a buněčné odpovědi na různé virové proteiny [10].

Společně s imunitními pochody je patogeneze HCV infekce ovlivněna dalšími klinickými a metabolickými faktory, ke kterým patří: rezistence k inzulinu vyvolaná HCV, oxidační stres a jaterní steatóza [7]. Významnou roli v patogenezi mají také proteiny kódované různými oblastmi HCV genomu včetně kvazispecies.

Velký význam v ochraně proti HCV infekci mají dva enzymy. Jedná se o 2´-5´oligoadenylsynthetázu (OAS) a proteinkinázu RNA-dependentní (PKR). Hepatocyty infikované HCV a dendritické buňky (DCs, dendritic cells) jsou producentem interferonů (IFN) typu I, které tlumí virovou replikaci aktivací enzymatických systémů OAS a PKR v hepatocytech [11]. Plazmocytoidní DCs (PDC) rozpoznají HCV markery pomocí toll-like receptoru-7 (TLR-7) [12], následuje zvýšení exprese receptoru aktivujícího PDC-TREM (plasmocytoid dendritic cell triggering receptor expressed on myeloid cells) na myeloidních buňkách, což se projeví zvýšenou tvorbou IFN alfa [13]. Následkem aktivace OAS dochází k ničení virové RNA, zatímco aktivace PKR způsobuje inhibici tvorby virové mRNA [11].

FAKTORY UPLATŇUJÍCÍ SE PŘI VSTUPU HCV DO BUŇKY

HCV se dostává do jater hematogenně. Pro následný vstup viru do hepatocytu je zapotřebí nejméně čtyř hostitelských faktorů, ke kterým patří: scavenger receptor třídy B typ 1, okludin, klaudin 1 a CD81. U jiných buněk než hepatocytů, může být pro vstup HCV do buňky klaudin 1 nahrazen klaudinem 6 nebo klaudinem 9 [14]. Molekula CD81 na povrchu hostitelských buněk představuje virový receptor, který váže virový protein obalu E2 a usnadňuje HCV vstup do buňky [15]. HCV se může také navázat na řadu dalších molekul – např. receptor pro lipoprotein o nízké hustotě, nebo specifickou molekulu pro dendritické buňky DC-SIGN (dendritic cell-specific intercellular adhesion molecule 3-grabbing non-integrin). Protein virového obalu E2 je považován za nejvíce variabilní virový protein HCV [16]. Tento protein má dvě hypervariabilní oblasti: HVR-1 a HVR-2, ve kterých dochází k častým mutacím v důsledku vlivu virus neutralizačních protilátek a HCV specifických cytotoxických lymfocytů (CTLs).

PROTIVIROVÉ IMUNITNÍ ODPOVĚDI

Vrozená imunita

Vrozená imunitní odpověď představuje první obrannou linii proti HCV infekci, obdobně jako i u řady dalších virových infekcí. V průběhu HCV infekce různé druhy imunitních buněk začnou produkovat IFN typu 1 ve snaze ochránit další buňky před infekcí, zastavit virovou replikaci, podpořit získanou imunitu a aktivovat NK buňky (natural killer cells), DCs, Kupfferovy buňky a další. Vrozená imunita proti HCV se spouští, když hostitel rozpozná určité makromolekuly HCV označované jako PAMPs (pathogen-associated molecular patterns) za pomoci těchto receptorů: TLRs (toll-like receptors) a RLRs (retinoic acid-inducible gene-I like receptors) [17]. Další z receptorů RIG-I (retinoic acid-inducible gene-I) váže PAMP a aktivuje IRF-3 (interferon regulatory factor-3), což vede k antivirovému efektu – expresi IFN-α/β a ISGs (interferon stimulated genes) [18]. Produkovaný IFN a cytokiny potom aktivují NK buňky, DCs a Kupfferovy buňky [19]. Oblast PAMP leží v 3´ koncové nekódující oblasti HCV genomu označované též jako 3´-UTR (3´-untranslated), která je v rámci HCV genomu nejvíce stabilní. Oblast PAMP indukuje RIG-1 (20), dojde k interakci RIG-1 s IPS-1 (IFN-β promoter stimulator), což následně způsobí aktivaci IRF-3 a NFκB (nukleární faktor κB) [7].

NK buňky sehrávají důležitou roli v eradikaci HCV. Játra jsou na NK buňky bohatá a NK buňky jsou obvykle aktivovány již v časné fázi HCV infekce. Aktivované NK buňky spolu s virus specifickými T buňkami jednak navozují v játrech antivirovou imunitu, ale také eliminují virem infikované hepatocyty buď přímo cytolyticky, nebo nepřímo produkcí protivirových cytokinů včetně interferonu-γ (IFN-γ) a tumor nekrotizujícího faktoru-α (TNF-α). Aktivované NK buňky sehrávají pozitivní roli, zatímco neaktivní nebo kompromitované, přispívají k přetrvávání infekce [21]. NK buňky jsou také velmi důležité tím, že podporují vyzrávání DCs, které regulují jak vrozenou, tak získanou imunitní odpověď.

HCV se může efektivně vyhnout vrozené imunitě, což má za následek perzistenci virové infekce. K tomu dojde v důsledku skutečnosti, že HCV je schopný vyvinout cestu, jak blokovat RIG-1 [22], a vyhnout se tak imunitnímu dohledu. Tento fenomén je podstatou chronicity HCV infekce u většiny infikovaných pacientů, neboť nestrukturální HCV proteiny NS3 a NS4A vytvoří komplex, který aktivuje NS proteázovou oblast a dojde ke štěpení IPS-1. Po rozštěpení (inaktivaci) nemůže IPS-1 dále aktivovat IRF-3 a NFκB, čímž infikované buňky nemohou produkovat IFN-β, nebo stimulovat ISGs [23].

Získaná imunita

Specifické imunitní odpovědi na virové infekce jsou zahájeny (iniciovány) makrofágy a DCs. Tyto buňky prezentují virové antigeny B buňkám, CD4+ a CD8+ T buňkám. CD4+ T buňky rozpoznají virové peptidy, které jsou odvozeny z fagocytovaných a proteolyticky rozštěpených HCV proteinů a jsou prezentovány spolu s molekulami II. třídy hlavního histokompatibilního

proLékaře.cz | 2.2.2026

komplexu (MHC, major histocompatibility complex) na povrchu antigen prezentujících buněk (APCs, antigen presenting cells). Aktivace HCV specifických CD4+ T buněk pomáhá k aktivaci a diferenciaci B lymfocytů v indukci a stimulaci virus specifických cytotoxických T lymfocytů (CTLs). Většina těchto interakcí je zprostředkována různými populacemi imunoregulačních CD4+ T buněk s cytokinovým profilem typu 1 (Th1), tj. buněk produkujících IFN-γ, TNF-α a interleukin-2 (IL-2) nebo pomocných T buněk s cytokinovým profilem typu 2 (Th2), tj. buněk produkujících cytokiny IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10 a IL-13 a Th17 buněk, tj. produkujících prozánětlivý cytokin IL-17. CTLs pak rozpoznávají HCV peptidy na povrchu infikovaných buněk ve vazbě na MHC I. třídy; k navázání peptidů HCV a MHC dochází v endoplazmatickém retikulu v infikovaných buňkách. Tento střet může vést k lýze virem infikovaných buněk. Spolu s CD4+ T buňkami, mohou CTLs také sekretovat některé cytokiny (IFN-γ a TNF-α), které tlumí replikaci a genovou expresi různých dalších virů (např. viru hepatitidy B, cytomegaloviru a rotaviru) [6].

CD4+ T buňky se mohou diferencovat do různých buněčných linií s odlišnými biologickými funkcemi po jejich aktivaci. V poslední době byly zjištěny další samostatné buněčné linie Th buněk: CD4+CD25+FoxP3+ regulační T lymfocyty (Tregs) a Th 17 s produkcí IL-17 [24]. Hao Ch. et al. zjistili zvýšený poměr Tregs/Th17 u HCV infikovaných pacientů, zvláště s genotypem 1b [25]. Inhibice HCV replikace byla spojena s poklesem Tregs, ale malými změnami v Th17 buňkách, což se projevilo výrazným poklesem poměru Tregs/Th17 u pacientů s virologickou odpovědí na léčbu (v případě, že došlo k RVR – rapid virological response a EVR – early virological response), zatímco k menším změnám docházelo u nonresponderů [25]. V perzistenci HCV infekce může tedy sehrávat významnou roli nerovnováha mezi Tregs a Th17 buňkami.

Buněčná imunitní odpověď hraje důležitou roli v průběhu HCV infekce především vzhledem ke schopnosti rozpoznat a eliminovat infikované buňky, za což odpovídají CTLs. Většina CTLs jsou CD8+ a rozpoznávají antigeny prezentované na molekulách MHC I. třídy. Kolem 10 % CTLs jsou CD4+, které detekují antigeny prezentované na molekulách MHC II. třídy. HCV si ovšem vyvinul mechanismy, jak se vyhnout CTLs. HCV buď redukuje expresi MHC molekul na povrchu infikovaných buněk, nebo brání virovým peptidům, aby došlo k jejich prezentaci na povrchu buňky. CTLs tedy hrají důležitou roli v eradikaci viru [26] a imunopatogenezi HCV infekce [27].

Většina studií se zaměřila na antigen specifickou imunitní odpověď zprostředkovanou CD4+ T buňkami a CD8+ cytotoxickými T buňkami u chronické HCV infekce. Pouze některé studie analyzovaly buněčnou imunitní odpověď během akutní fáze infekce, neboť u většiny pacientů je chronická infekce diagnostikovaná častěji než akutní. Provedené studie ukazují, že HCV vyvolá pouze slabou T buněčnou odpověď u pacientů, u kterých dojde k chronické infekci [28, 29]. Pokud HCV specifická odpověď cytotoxickými lymfocyty není dostatečně silná, aby eradikovala HCV, má to za následek perzistující infekci. Imunitní odpověď, která není efektivní v eliminaci HCV infekce, je pro játra škodlivá, vede k chronickému zánětu, hepatocelulárnímu poškození a za několik dekád k jaterní fibróze a CIH. Kromě toho přítomnost HCV mutant nebo kvazispecies mohou také přispět k tomu, že buňkami zprostředkovaná imunitní odpověď není účinná [30, 31, 32].

Dále stojí za zmínku, že CTLs aktivované virovými proteiny, virem infikované buňky pouze nezabíjí, ale také přispívají k potlačení infekce necytolytickým mechanismem, a to sekrecí důležitých cytokinů, jako IFN-γ, IFN-α/β a TNF-α. IFN-α/β navozují antivirový stav v hostitelských buňkách, ale také učiní ještě neinfikované buňky rezistentní k infekci. Progrese většiny infikovaných osob do chronické infekce nasvědčuje o neschopnosti protivirové imunity progresi infekce zastavit. Důvodů pro toto selhání je více, včetně vzniku uniklých variant viru, jako výsledku vysokého stupně mutací viru, snížené produkce protivirových cytokinů, poruchy HCV specifických CTLs, oslabené cytolytické schopnosti CTLs a účinku antagonistických peptidů [33].

Při ničení hepatocytů, které byly infikovány HCV, se uvolňují fragmenty viru, které jsou vychytávány myeloidními DCs. Tyto DCs potom migrují do lymfatických uzlin a exprimují HCV antigeny na molekulách HLA II. třídy. Následně zvyšují expresi kostimulačních molekul (CD80+, CD86+), které ovlivňují a aktivují antigen specifické CD4+ T buňky [34]. Tyto aktivované T buňky napomáhají maturaci DCs a zvyšují expresi CD40+ ligand a TNF-α. DCs také zvyšují antigenní prezentaci cestou HLA I. třídy a produkcí cytokinů, které stimulují T buněčnou aktivaci. Ukázalo se, že IL-12 hraje významnou úlohu ve stimulaci produkce IFN-γ z aktivovaných T buněk [35, 36], a proto indukuje rozvoj imunitní odpovědi typu l s charakteristickou CTL aktivací. CTLs následně uvolňují perforin, granzym, TNF-α a zahajují přímý útok na HCV infikované hepatocyty [37, 38].

Úspěšná likvidace HCV v průběhu akutní HCV infekce závisí na vzniku, síle a přetrvávání Th1 imunitní odpovědi [39, 40]. U pacientů se silnou Th1 odpovědí došlo k vymizení viru a onemocnění spontánně vymizelo (self-limited disease). Po spontánním odeznění HCV infekce, virus specifické CD4+ a CD8+ T buňky přetrvávají v periferní krvi až 20 let [41]. Naproti tomu pacienti, u kterých je nedostatek IL-12 a IFN-γ, dojde k chronické perzistenci viru. Většině pacientů se nepodaří infekci zvládnout a výsledkem je chronická HCV infekce s různě vyjádřeným zánětlivým postižením jater a virémií [42, 43].

Poškozená funkce DCs jako antigen prezentujících buněk v indukci imunity, může být zodpovědná za méně účinné imunitní odpovědi. Různé studie také udávají, že HCV proteiny včetně jaderných, E1 a NS3 inhibují maturaci DC [44, 45]. HCV infikuje DCs navázáním svého E2 proteinu, a tlumí tak funkce DCs, které by vedly k posílení protivirového efektu [46, 47].

Úloha regulačních T buněk v získané imunitě

Řada studií ukazuje na Tregs v průběhu akutní a chronické hepatitidy C. Zvýšený počet Tregs v krvi a játrech u chronicky infikovaných pacientů svědčí o inhibici HCV specifických CD4+ a CD8 T+ buněk [48, 49, 50]. Tregs tlumí HCV specifickou proliferaci T buněk a sekreci IFN-γ CD8+ T buňkami [48, 51, 52, 53]. Po antigenní stimulaci Tregs produkují IL-10 a TGF-β (transforming growth factor-β). Tyto cytokiny následně tlumí virus specifické T buněčné odpovědi [52, 53, 54]. Tregs získané od chronicky infikovaných pacientů HCV mají větší supresivní aktivitu proti HCV specifickým CD8+ T buňkám ve srovnání s Tregs, které byly izolovány od pacientů s akutní

proLékaře.cz | 2.2.2026

HCV infekcí. Regulační CD8+ T buňky tak hrají důležitou úlohu u chronické HCV infekce. HCV specifické CD8+CD25+FoxP3+ T buňky z krve chronicky infikovaných pacientů tlumí HCV specifické T buněčné odpovědi cestou sekrece TGF-β. Zablokování TGF-β značně zvýší HCV specifickou sekreci IFN-γ CD4+ a CD8+ T buňkami [55].
TGF-β1 je důležitý fibrogenní cytokin, který sehrává hlavní regulační roli u jaterní fibrózy/cirhózy, což bylo popsáno u zvířecích modelů i u případů lidského jaterního poškození [56]. Sérová hodnota TGF-β1 se zvyšuje u pacientů s chronickou hepatitidou C nebo HCC [57]. Je známo, že TGF-β1 u pacientů s hepatitidou C produkují především Kupfferovy buňky a aktivované hvězdicové buňky. Zdravé hepatocyty produkují jen malé množství TGF-β1. TGF-β1 nemá pouze důležitou roli v jaterní fibrogenezi, ale také reguluje buněčnou proliferaci. Zvýšené hodnoty TGF-β1 v plazmě byly zjištěny u pacientů s HCC [58, 57].
Je prokázáno, že Tregs jsou zapojeny v patogenezi HCV infekce. Zůstává však nejasné, zda jejich úloha spočívá v potlačení T buněčné odpovědi proti HCV, nebo zda se případně jedná o úlohu protektivní, která má zabránit nadměrnému jaternímu poškození. Ačkoliv je TGF-β považován za hlavní profibrogenní cytokin, zdá se, že lokální produkce TGF-β HCV specifickými T buňkami sehrává naopak protektivní úlohu v HCV infikovaných játrech a spolu s dalšími faktory zpomaluje progresi jaterního onemocnění vyvolaného HCV. TGF-β produkovaný lokálně Tregs tedy spíše tlumí, než zvyšuje fibrogenezi v játrech [59].
Některé studie také naznačují, že chronická HCV infekce je výsledkem vyčerpání nebo poškození HCV specifických CD8+ T buněk. V průběhu chronické HCV infekce se zeslabuje proliferace CD8+ T buněk, nebo se případně snižuje produkce protivirových cytokinů, včetně IFN-γ. Tento fenomén je podpořen nedostatkem CD4+ T buněk a expresí imunomodulačních cytokinů, jako je např. IL-10 (60). Důležitou příčinu poškození HCV specifických CD8+ T buněk rovněž představuje zvýšená exprese inhibičních receptorů, jako je PD-1 (Programmed Death-1, aktivátor apoptózy), lymphocyte-activation gene-3 (gen-3 aktivující lymfocyty), CTLA-4 (Cytotoxic T-Lymphocyte Associated protein, protein asociovaný s cytotoxickými T-lymfocyty), T-cell immunoglobulin mucin-3 (mucin-3 imunoglobulinu T lymfocytů) a receptor 2B4 na HCV specifických CD8+ T buňkách v krvi a játrech [61]. Exprese těchto inhibičních receptorů je spojena s nízkou úrovní CD127+ exprese a zhoršenou proliferací a diferenciací T buněk.

Role myeloidních supresorických buněk v potlačení HCV-specifických T lymfocytů

V *ex vivo* studii, ve které byly kultivovány CD4+ a CD8+ T lymfocyty společně s myeloidními supresorickými buňkami (MDSCs, myeloid cell derived supressor cells) aktivovanými korovým antigenem HCV bylo zjištěno, že T lymfocyty mají sníženou sekreci IFN-γ. Supresorický vliv MDSCs byl však patrný pouze při jejich úzklém kontaktu s T lymfocyty [62]. Recentně publikovaná studie upozornila na velmi pravděpodobnou roli MDSCs u chronické hepatitidy C. Výsledky této studie totiž ukázaly u pacientů s chronickou hepatitidou C při srovnání se zdravými kontrolami významně zvýšené procento monocytárních MDSCs v periferní krvi. Toto zvýšení bylo ovlivněno věkem nemocných, nekorelovalo však s kvantitou HCV RNA, úrovní poškození jaterní tkáně ani zvýšením jaterních enzymů v krvi [63]. Velmi zajímavým zjištěním rovněž je, že terapie chronické virové hepatitidy C ribavirinem a interferonem již po 4 týdnech vede ke snížení počtu cirkulujících MDSCs [64]. Vzhledem k tomu, že role MDSCs u chronické HCV infekce není zatím zcela jasná, nelze snížení MDSCs jednoznačně dávat do souvislosti s příznivým efektem virostatik. O tom svědčí i rozporuplný výsledek *in vitro* studie s ribavirinem, který potencoval imunosupresivní účinky MDSCs k T lymfocytům [65].

PROTILÁTKY U HCV INFEKCE

Na význam neutralizačních protilátek (nAbs) bylo upozorněno již v r. 2004. Logvinoff et al. sledovali u lidí a šimpanzů nAbs v průběhu jak akutní, tak chronické HCV infekce. Na rozdíl od chronické HCV infekce, nAbs nebyly detekovány, pokud došlo k vymizení HCV. Dlouhodobá perzistence nAbs u chronicky infikovaných se tedy může také podílet na regulaci virové replikace [66]. Poznatky z novějších studií svědčí o tom, že časná produkce nAbs může během akutní fáze HCV infekce přispět ke snadnější eliminaci viru mechanismy buněčné imunitní odpovědi [67].
Protilátka anti-HCV není neutralizační protilátkou, proto její přítomnost nezajišťuje ochranu před relapsem či reinfekcí HCV. Anti-HCV dlouhodobě přetrvává i po eliminaci HCV RNA (spontánní či terapeuticky navozené) ze séra pacienta. U velmi malé části pacientů může dojít po eliminaci HCV z organismu k vymizení anti-HCV. Dynamika anti-HCV po úzdravě, ani délka jejich přetrvávání ovšem není stále přesně zmapována [68].

ZÁVĚR

Je zřejmé, že u chronické HCV infekce přispívají různé mechanismy k dysfunkci HCV specifických CD8+ T buněk. Ty hrají zásadní roli v eliminaci viru z organismu. Dalším důležitým faktorem přispívajícím k progresi HCV infekce je nepochybně dysregulace CD4+ T lymfocytů, jež aktivují a dlouhodobě stimulují HCV specifické CD8+ T lymfocyty. Bližší poznání imunitních mechanismů odpovědných za přechod HCV infekce do chronicity je žádoucí, a to nehledě na nově zaváděnou velmi perspektivní protivirovou terapii. Tyto mechanismy totiž zřejmě mají obecnou povahu a uplatňují se u patologických procesů, jejichž kauzální léčba nám zatím uniká.

LITERATURA

1. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, et al. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science,* 1989;244(4902):359–362.
2. Kuo G, Choo QL, Alter HJ, et al. An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of human non-A, non-B hepatitis. *Science,* 1989;244(4902):362–364.
3. Hanafiah KH, Groeger J, Flaxman AD, et al. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: New estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. *Hepatology,* 2013;57(4):1333–1342.
4. Major ME, Feinstone SM. The molecular virology of hepatitis C. *Hepatology,* 1997;25(6):1527–1538.

proLékaře.cz | 2.2.2026

5. Simmonds P. Variability of hepatitis-C virus. *Hepatology,* 1995;21(2):570–583.
6. Moderator: Liang TJ; Discussants: Rehermann B, Seeff LB, and Hoofnagle JH. Pathogenesis, Natural History, Treatment, and Prevention of Hepatitis C. *Ann Intern Med,* 2000;132(4):296–305.
7. Irshad M, Mankotia DS, Irshad K. An insight into the diagnosis and pathogenesis of hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol,* 2013;19(44):7896–7909.
8. Weiner AJ, Brauer MJ, Rosenblatt J, et al. Variable and hypervariable domains are found in the regions of HCV coresponding to the flavivirus envelope and NS1 proteins and the pestivirus envelope glycoproteins. *Virology,* 1991;180(2):842–848.
9. Farci P, Shimoda A, Coiana A, et al. The outcome of acute hepatitis C predicted by the evolution of the viral quasispecies. *Science,* 2000;288(5464):339–344.
10. Cerny A, Chisari FV. Pathogenesis of chronic hepatitis C: Immunological features of hepatic injury and viral persistence. *Hepatology,* 1999;30(3):595–601.
11. Samuel CE. Antiviral actions of interferons. *Clin Microbiol Rev,* 2001;14(4):778–809.
12. Liu YJ, Kanzler H, Soumelis V, et al. Dendritic cell lineage, plasticity and cross-regulation. *Nature Immunology,* 2001;2(7):585–589.
13. Watarai H, Sekine E, Inoue S, et al. PDC-TREM, a plasmacytoid dendritic cell-specific receptor, is responsible for augmented production of type I interferon. *Proc Natl Acad Sci USA,* 2008;105(8):2993–2998.
14. Haid S, Grethe C, Dill MT, et al. Isolate-Dependent Use of Claudins for Cell Entry by Hepatitis C Virus. *Hepatology,* 2014;59(1):24–34.
15. Flint M, Maidens C, Loomis-Price LD, et al. Characterization of hepatitis C virus E2 glycoprotein interaction with a putative cellular receptor, CD81. *J Virol,* 1999;73(8):6235–6244.
16. Roccasecca R, Ansuini H, Vitelli A, et al. Binding of the hepatitis C virus E2 glycoprotein to CD81 is strain specific and is modulated by a complex interplay between hypervariable regions 1 and 2. *J Virol,* 2003;77(3):1856–1867.
17. Saito T, Owen DM, Jiang F, et al. Innate immunity induced by composition-dependent RIG-I recognition of hepatitis C virus RNA. *Nature,* 2008;454(7203):523–527.
18. Liu HM, Gale M. Hepatitis C Virus Evasion from RIG-I-Dependent Hepatic Innate Immunity. *Gastroent Res Pract,* 2010;art. no.548390.
19. Saito T, Gale M. Regulation of innate immunity against hepatitis C virus infection. *Hepatol Res,* 2008;38(2):115–122.
20. Saito T, Gale M. Differential recognition of double-stranded RNA by RIG-I-like receptors in antiviral immunity. *J Exp Med,* 2008;205(7):1523–1527.
21. Golden-Mason L, Rosen HR. Natural killer cells: multifaceted players with key roles in hepatitis C immunity. *Immunol Rev,* 2013;255(Special Issue):68–81.
22. Schoggins JW, Rice CM. Innate Immune Responses to Hepatitis C Virus. Edited by: Bartenschlager R. In: Hepatitis C virus: from molecular virology to antiviral therapy. Book Series: Current Topics in Microbiology and Immunology, 2013;369: 219–242.
23. Loo YM, Owen DM, Li K, et al. Viral and therapeutic control of IFN-beta promoter stimulator 1 during hepatitis C virus infection. *Proc Natl Acad Sci USA,* 2006;103(15):6001–6006.
24. Bettelli E, Korn T, Oukka M, et al. Induction and effector functions of T(H)17 cells. *Nature,* 2008;453(7198):1051–1057.
25. Hao C, Zhou Y, He Y, et al. Imbalance of regulatory T cells and Th17 cells in patients with chronic hepatitis C. *Immunology,* 2014;143(4):531–538.
26. Zinkernagel RM, Haenseler E, Leist T, et al. T-cell-mediated hepatitis in mice infected with lymphocytic choriomeningitis virus – liver-cell destruction by H-2 class I-restricted virus-specific cytotoxic T-cells as a physiological correlate of the Cr-51 release assay. *J Exp Med,* 1986;164(4):1075–1092.
27. Neumann-Haefelin C, Thimme R. Adaptive Immune Responses in Hepatitis C Virus Infection. Edited by: Bartenschlager R. In: Hepatitis C virus: from molecular virology to antiviral therapy. Book Series: Current Topics in Microbiology and Immunology, 2013;369: 243–262.
28. Diepolder HM, Gerlach JT, Zachoval R, et al. Immunodominant CD4(+) T-cell epitope within nonstructural protein 3 in acute hepatitis C virus infection. *J Virol,* 1997;71(8):6011–6019.
29. Cooper S, Erickson AL, Adams EJ, et al. Analysis of a successful immune response against hepatitis C virus. *Immunity,* 1999;10(4):439–449.
30. Weiner A, Erickson AL, Kansopon J, et al. Persistent hepatitis-C virus-infection in a chimpanzee is associated with emergence of a cytotoxic T-lymphocyte escape variant. *Proc Natl Acad Sci USA,* 1995;92(7):2755–2759.
31. Chang KM, Rehermann B, McHutchison JG, et al. Immunological significance of cytotoxic T lymphocyte epitope variants in patients chronically infected by the hepatitis C virus. *J Clin Invest,* 1997;100(9):2376–2385.
32. Kaneko T, Moriyama T, Udaka K, et al. Impaired induction of cytotoxic T lymphocytes by antagonism of a weak agonist borne by a variant hepatitis C virus epitope. *Eur J Immunol,* 1997;27(7):1782–1787.
33. Irshad M, Khushboo I, Singh S, et al. Hepatitis C Virus (HCV): A Review of Immunological Aspects. *Int Rev Immunol,* 2008;27(6):497–517.
34. Malta FM, Bruno FR, Carvalho KI, et al. HCV Viremia Drives an Increment of CD86 Expression by Myeloid Dendritic Cells. *J Med Virol,* 2013;85(11):1919–1924.
35. Jaime-Ramirez A, Mundy-Bosse BL, Kondadasula SriVidya, et al. IL-12 Enhances the Antitumor Actions of Trastuzumab via NK Cell IFN-gamma Production. *J Immunol,* 2011;186(6):3401–3409.
36. Heufler C, Koch F, Stanzl U, et al. Interleukin-12 is produced by dendritic cells and mediates T helper 1 development as well as interferon-gamma production by T helper 1 cells. *Eur J Immunol,* 1996;26(3):659–668.
37. Holder KA, Stapleton SN, Gallant ME, et al. Hepatitis C Virus-Infected Cells Downregulate NKp30 and Inhibit Ex Vivo NK Cell Functions. *J Immunol,* 2013;191(6):3308–3318.
38. Zhang S, Saha B, Kodys K, et al. IFN-gamma production by human natural killer cells in response to HCV-infected hepatoma cells is dependent on accessory cells. *J Hepatol,* 2013;59(3):442–449.
39. Aberle JH, Formann E, Steindl-Munda P, et al. Prospective study of viral clearance and CD4(+) T-cell response in acute hepatitis C primary infection and reinfection. *J Clin Virol,* 2006;36(1):24–31.
40. Fahey S, Dempsey E, Long A. The role of chemokines in acute and chronic hepatitis C infection. *Cell Mol Immunol,* 2014;11(1):25–40.
41. Takaki A, Wiese M, Maertens G, et al. Cellular immune responses persist and humoral responses decrease two decades after recovery from a single-source outbreak of hepatitis C. *Nat Med,* 2000;6(5):578–582.
42. Lauer GM, Walker BD. Medical progress: Hepatitis C virus infection. *N Engl J Med,* 2001;345(1):41–52.
43. Valiante NM, D'Andrea A, Crotta S, et al. Life, activation and death of intrahepatic lymphocytes in chronic hepatitis C. *Immunol Rev,* 2000;174:77–89.
44. Sarobe P, Lasarte JJ, Zabaleta A, et al. Hepatitis C virus structural proteins impair dendritic cell maturation and inhibit in vivo induction of cellular immune responses. *J Virol,* 2003;77(20):10862–10871.
45. Szabo G, Dolganiuc A. Subversion of plasmacytoid and myeloid dendritic cell functions in chronic HCV infection. Conference: Conference of the European-Macrophage-and-Dendritic-Cell-Society Location: Barcelona, SPAIN Date: 2004. Sponsor(s): European Macrophage & Dendrit Cell Soc; Minist Educ & Sci; Autonomous Govt Catalonia; BD Biosci. *Immunology,* 2005;210(2–4):237–247.
46. Lozach PY, Lortat-Jacob H, de Lavalette AD, et al. DC-SIGN and

proLékaře.cz | 2.2.2026

L-SIGN are high affinity binding receptors for hepatitis C virus glycoprotein E2. *J Biol Chem,* 2003;278(22):20358–20366.
47. Pohlmann S, Zhang J, Baribaud F, et al. Hepatitis C virus glycoproteins interact with DC-SIGN and DC-SIGNR. *J Virol,* 2003;77(7):4070–4080.
48. Sugimoto K, Ikeda F, Stadanlick J, et al. Suppression of HCV-specific T cells without differential hierarchy demonstrated ex vivo in persistent HCV infection. *Hepatology,* 2003;38(6):1437–1448.
49. Rushbrook SM, Ward SM, Unitt E, et al. Regulatory T cells suppress in vitro proliferation of virus-specific CD8(+) T cells during persistent hepatitis C virus infection. *J Virol,* 2005;79(12):7852–7859.
50. Ward SM, Fox BC, Brown PJ, et al. Quantification and localisation of FoxP3+ T lymphocytes and relation to hepatic inflammation during chronic HCV infection. *J Hepatol,* 2007;47(3):316–324.
51. Thimme R, Lohmann V, Weber F. A target on the move: Innate and adaptive immune escape strategies of hepatitis C virus. *Antiviral Res,* 2006;69(3):129–141.
52. Boettler T, Spangenberg HC, Neumann-Haefelin C, et al. T cells with a CD4(+)CD25(+) regulatory phenotype suppress in vitro proliferation of virus-specific CD8(+) T cells during chronic hepatitis C virus infection. *J Virol,* 2005;79(12):7860–7867.
53. Bolacchi F, Sinistro A, Ciaprini C, et al. Increased hepatitis C virus (HCV)-specific CD4(+)CD25 (+) regulatory T lymphocytes and reduced HCV-specific CD4(+) T cell response in HCV-infected patients with normal versus abnormal alanine aminotransferase levels. *Clin Exp Immunol,* 2006;144(2):188–196.
54. Haseda F, Imagawa A, Murase-Mishiba Y, et al. CD4(+)CD45RA(-) FoxP3(high) activated regulatory T cells are functionally impaired and related to residual insulin-secreting capacity in patients with type 1 diabetes. *Clin Exp Immunol,* 2013;173(2):207–216.
55. Clement S, Pascarella S, Negro F. Hepatitis C Virus Infection: Molecular pathways to steatosis, insulin resistance and oxidative stress. *Viruses-Basel,* 2009;1(2):126–143.
56. Sandernon N, Factor V, Nagy P, et al. Hepatic expression of mature transforming growth-factor-beta-1 in transgenic mice results in multiple tissue lesions. *Proc Natl Acad Sci USA,* 1995;92(7):2572–2576.
57. Murawaki Y, Ikuta Y, Nishimura Y, et al. Serum markers for fibrosis and plasma transforming growth factor-beta-1 in patients with hepatocellular carcinoma in comparison with patients with liver cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol,* 1996;11(5):443–450.
58. Shirai Y, Kawata S, Tamura S, et al. Plasma transforming plasma transforming growth factor-beta-1 in patients with hepatocellular-carcinoma – comparison with chronic liver diseases. *Cancer,* 1994;73(9):2275–2279.
59. Li S, Vriend L E. M., Nasser IA, et al. Hepatitis C virus-specific T-cell-derived transforming growth factor beta is associated with wlow hepatic fibrogenesis. *Hepatology,* 2012;56(6):2094–2105.
60. Bengsch B, Seigel B, Ruhl M, et al. Coexpression of PD-1, 2B4, CD160 and KLRG1 on Exhausted HCV-Specific CD8+T Cells Is Linked to Antigen Recognition and T Cell Differentiation. *PLoS Pathog,* 2010;6(6):art. no. e1000947.
61. Radziewicz H, Ibegbu CC, Fernandez ML, et al. Liver-infiltrating lymphocytes in chronic human hepatitis C virus infection display an exhausted phenotype with high levels of PD-1 and low levels of CD127 expression. *J Virol,* 2007;81(6):2545–2553.
62. Tacke RS, Hai-Chon Lee, Goh C, et al. Myeloid suppressor cells induced by hepatitis C virus suppress T-cell responses through the production of reactive oxygen species. *Hepatology,* 2012;55(2):343–353.
63. Ning G, She L, Lu L, et al. Analysis of monocytic and granulocytic myeloid-derived suppressor cells subsets in patients with hepatitis C virus infection and their clinical significance. *Biomed Res Int,* 2015;2015:art. no. 385378, 8 pages.
64. Liu Y, She LH, Wang XY, et al. Expansion of myeloid-derived suppressor cells from peripheral blood decreases after 4-week antiviral treatment in patients with chronic hepatitis C. *Int J Clin Exp Med,* 2014;7(4): 998.
65. Dong J, Wei J, Zhong L, et al. Ribavirin enhances myeloid derived suppressor cell differentiation through CXCL910 downregulation. *Immunopharm Immunot,* 2014;36(6):412–419.
66. Logvinoff C, Major ME, Oldach D, et al. Neutralizing antibody response during acute and chronic hepatitis C virus infection. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004;101(27):10149–10154.
67. Wahid A, Dubuisson J. Virus-Neutralizing Antibodies to Hepatitis C Virus. *J Viral Hepat,* 2013;20(6):369–376.
68. Krekulová L, Řehák V. *Virové hepatitidy*. Praha: Triton; 2002.

Poděkování
Práce vznikla za podpory grantu IGA Ministerstva zdravotnictví ČR reg. č. NT 14072-3/2013.

Do redakce došlo dne 17. 4. 2015.

Adresa pro korespondenci:
prof. MUDr. Pavel Chalupa, CSc.
KIN 1. LF UK v Praze a ÚVN-VFN Praha
U Vojenské nemocnice 1200
169 02 Praha 6
e-mail: pavel.chalupa@lf1.cuni.cz; pavel.chalupa@uvn.cz