



UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale
2014-2020

Proiect cofinanțat din Programul Operațional Capital Uman 2014-2020

Axa prioritară: Incluziune socială și combaterea sărăciei

Operațiunea: Îmbunătățirea nivelului de competențe al profesioniștilor din sectorul medical

Titlu: „Optimizarea prevenției și tratamentului Hepatitelor cronice B și C prin creșterea competențelor personalului medical din România”

Contract: POCU 91/4/8/106781

Curs on-line: ETIOLOGIA HEPATITELOR VIRALE B și C

- Autor: **MONICA MUNTEAN**
- **Septembrie 2018**

2.1. VIRUSUL HEPATITIC B

Hepatitis acută virală tip B este o boală infecțioasă strict umană, cu evoluție clinică cel mai adesea autolimitată, dar și cu potențial de evoluție persistentă și/ sau progresivă spre forme cronice.

VIRUSUL HEPATITIC B (VHB) este principalul reprezentant al *familiei Hepadnaviridae*, care include genuri separate pentru virusuri ADN de la păsări (virusurile hepatice aviare ale raței de Pekin, găștei polare și stârcului gri) și mamifere (virusul hepatitic al veveriței dungate, marmotei și al maimuței păroase). VHB nu se poate cultiva în culturi de celule, astfel încât cercetările privind biologia virusului provin din studii ale virusului marmotei și raței de Pekin (Rebedea, 2000, p. 280).

ULTRASTRUCTURA VHB

Serul bolnavilor infectați cu VHB conține 3 tipuri ultrastructurale de particule (figura 1):

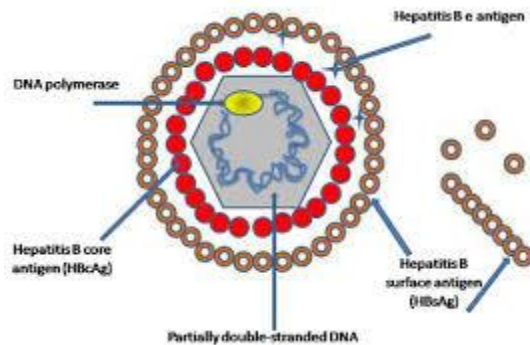


Figura 1. Ultrastructura VHB

Particula sferică Dane reprezintă virionul VHB și are următoarele caracteristici: diametru de 42nm; conține: anvelopa exterioară lipoproteică dublu stratificată, reprezentată de AgHBs; capsida virală; regiunea centrală electronodensă (*core* sau miez) – cu dimensiuni de 27 nm, ce include: ADN-ul viral (AgHBc și AgHBe), enzime virale (ADN-polimerază, proteinkinaza) și proteina X (Rebedea, 2000, p. 280).

Particulele sferice mici (diametru de 15-25 nm) și particulele filamentoase (diametru de 20-20 nm) reprezintă de fapt surplusul de înveliș al VHB, produs de hepatocitele infectate (în faza replicării active a VHB, la fiecare particulă virală completă se produc între 100 și 1000 de particule sferice sau filamentoase).. Aceste particule aparțin anvelopei virale, conțin AgHBs, fără material nucleocapsidic. Având doar stratul lipidic își pierd caracterul infectant.

Proteinele virale au funcție: *structurală* (miezul și învelișul) și *replicativă* (ADN-ul, ADN-polimeraza, proteina X).

Invelișul VHB (anvelopa virală) are o grosime de 7 nm și conține 3 peptide: majoră, medie și mare, a căror sinteză este controlată la nivel translațional și transcripțional, procesul putând fi dereglat în momentul penetrării VHB în hepatocite.

Structura peptidului major este controlată de gena preS; cea a peptidului mediu este controlată de genele preS, preS2, iar structura peptidului mare este controlată de genele S, preS1 și preS2 (Voiculescu, 1996, p.51).

Peptidul major deține 5 determinanți antigenici : un determinant specific de grup *a* și două perechi de subdeterminanți *dy* și *wr* ; determinantul *w* este heterogen (*w1-w4*), astfel încât există opt subtipururi de AgHBs: *ayw1, ayw2, ayw3, ayw4, ayr, adr, adw2,*



UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale
2014-2020

adw4; există de asemenea și determinanți suplimentari, cum ar fi: *j*, *k*, *q*, *x* și *g* (Voiculescu, 1996, p.51).

Prezența unor subtipuri mai neobișnuite: *adywr*, *awr*, *adwr*, sugerează existența unor infecții mixte.

Caracterizarea subtipurilor antigenice ale AgHBs permite stabilirea unei distribuții geografice: subtipurile *d* sunt mai frecvente în Europa de Nord, SUA, Asia; subtipul *r* este caracteristic pentru Japonia, China; în România circulă subtipul *ay*, identificat la 75% din cei infectați și mai puțin subtipul *ad* (Rebedea, 2000, p. 280).

AgHBs este localizat în anvelopa virală; se sintetizează la nivel hepatic și apare în sânge ca și component al particulei Dane sau se elimină incomplet structural, fără anvelopă, în forma sferică (prin producerea în exces a peptidului mediu și mare) sau filamentoasă (prin sintetizarea excesivă a peptidului major) (Voiculescu, 1996, p.51).

AgHBs este primul marker serologic al infecției (evidențiat în ser după 1-12 săptămâni de la momentul infectant).

Prezența AgHBs semnifică infecția cu VHB (acută, cronică sau stare de portaj inactiv).

Anticorpul anti-HBs (AcHBs) confirmă imunitatea organismului față de VHB, având rol protectiv (Ac anti-*a*) și neutralizant (Ac anti-*S* și Ac anti-*preS2*, incluși în vaccinuri) (Voiculescu, 1996, p.51).

Mutațiile genomice *preS* reduc capacitatea protectivă a vaccinurilor, lipsa de protecție datorându-se ineficienței Ac anti-*S* asupra acestor mutații.

AgHBc este parte structurală a miezului (*core*); poate fi identificat doar în nucleul hepatocitelor infectate, nu apare liber în sânge.

AgHBc are un potențial imunogenic deosebit, răspunsul imun al gazdei față de AgHBc având rol determinant în eliminarea VHB. În cadrul răspunsului imun al gazdei, primii anticorpi care apar sunt IgM-HBc, care indică infecție acută (prezența lor în titru ridicat) sau reactivarea unei infecții cronice (titru scăzut).

Anticorpul tip IgG-HBc apar mai târziu, iar prezența lor asociată cu eliminarea AgHBs caracterizează evoluția autolimitată a HBV, prin imunoeliminarea VHB.

Limfocitele T citotoxice (LTC) reacționează cu secvența 11-27 a AgHBc, astfel încât modificările minime structurale ale epitopului AgHBc împiedică recunoașterea lui și în consecință eliminarea hepatocitelor infectate.



UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale
2014-2020

AgHBe este o subunitate proteică a miezului (solubilă și secretată în plasmă), derivată din AgHBc, prin proteoliza polipeptidului major din core (Ganem, Prince, 2004, 1118).

Prezența lui este de scurtă durată (ca marker serologic al infecției cu VHB apare în ser la câteva zile după AgHBs) și corespunde fazei acute a hepatitei, semnificând infecțiozitate crescută a sângelui, iar titrul lui se corelează cu nivelul replicării virale.

Conservarea AgHBe este determinată de capacitatea de a induce toleranța imună față de el și AgHBc, la copiii infectați neonatal; epitopii AgHBe și AgHBc sunt comuni și înalt imunogeni, astfel încât toleranța imună față de infecția contractată neonatal se extinde asupra ambelor antigene.

Funcția AgHBe nu este pe deplin clarificată, se pare că nu are rol în replicarea virală și nici în asamblarea noilor virioni (Ganem, Prince, 2004, 1118).

Fracțiunea AgHBe legată de membrană este implicată în clearance-ul viral, în timp ce AgHBe seric este implicat în toleranța imună (Voiculescu, 1996, p.51).

Persistența AgHBe peste trei luni are semnificația unei evoluții prelungite a fazei acute a hepatitei, potențialul de cronicizare al acestor cazuri fiind foarte ridicat.

Dispariția AgHBe din plasmă însă, nu corespunde întotdeauna eliminării VHB și vindecării bolii, fiind uneori expresia apariției mutantelor VHB AgHBe negative. Aceste mutante apar în perioada de seroconversie, prin mutații genomice în regiunea pre-C.

Proteina X (pX) reprezintă transactivatorul promotorului ARN-polimerazei II și III, mecanismul său de acțiune fiind incomplet elucidat. pX se opune apoptozei și uneori promovează onco-geneza hepatică prin integrarea sa în genomul celular și prin activarea inadecvată (în timp și mărime) a genelor implicate în proliferarea și diferențierea celulară (Kann, Lu, Gerlich, 1995, p.9).

Px este înalt imunogenă, induce un răspuns imun precoce, umoral și celular. Ac anti-Px apar precoce și reflectă stadiul replicativ al VHB.

ADN-VHB (genomul viral) conține 3200 de nucleotide dispuse într-un lanț dublu circular incomplet și asimetric; lanțul negativ este mai lung decât cel pozitiv (Rebedea, 2000, p. 280).

Extremitatea 5' a lanțului pozitiv se suprapune pe distanța a 200-300 perechi de baze peste extremitatea 5' a lanțului negativ, realizând o conexiune coezivă necesară menținerii formei circulare a ADN-ului VHB; extremitatea 5' a lanțului pozitiv fixează covalent un grup de oligoribonucleotide, care prin intermediul a 11 baze rămâne



UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale
2014-2020

complementar cu lanțul negativ; regiunile DR1 și DR2, cu repetiție directă a celor 11 baze, participă la replicarea și integrarea ADN-ului VHB în genomul celulei gazdă.

Structura genomului viral este relativ stabilă, variația nucleotidelor afectând cel mult 10% din genom (cea mai stabilă este regiunea genei C, iar cele instabile aparțin regiunii genelor pre-C și pre-S) (Voiculescu, 1996, p.51).

Lanțul negativ al ADN-VHB conține 4 ferestre (gene) majore deschise de citire a informației (ORF - open reading frame), cu structură polipeptidică: gena S, C, P și X (Rebedea, 2000, p. 280).

1. *GENA S* are 3 situsuri de inițiere: S, preS1, preS2, fiecare dintre ele codificând sinteza câte unui peptid din învelișul VHB. Peptidul preS1 asigură fixarea directă a VHB pe hepatocite, fiind esențial pentru recunoașterea și penetrarea virală. Peptidul preS2 facilitează fixarea indirectă a VHB, prin intermediul receptorului albuminei denaturate. Gena preS codifică epitopii de recunoaștere a anticorpilor, limfocitelor B și T de pe suprafața peptidului preS1. Regiunea corespunzătoare acizilor aminați de la 124 la 147 formează o buclă disulfurică și este regiunea esențială pentru sinteza AgHBs (Voiculescu, 1996, p.51).

Substituțiile de aminoacizi situați în aceste secvențe, ca urmare a mutațiilor la nivelul genei S, pot împiedeca recunoașterea determinantului *a* de către anticorpii vaccinali, permițând dezvoltarea infecției cu tulpina mutantă S în prezența anticorpilor (Brumboiu, 2005, p.120).

2. *GENA C* și segmentul pre-C formează o singură unitate genomică.

Gena C controlează sinteza AgHBc (nucleocapsida), iar segmentul pre-C codifică structura AgHBe (Rebedea, 2000, p. 280).

Fiecare dintre genele C și pre-C au câte un cadru de inițiere propriu (start codon AUG) și un cadru de terminare comun (stop codon TAG); dacă translația începe la *primul start codon*, rezultă proteina pre-C care, prin clivaj enzimatic, produce *AgHBe matur*; dacă translația începe de la al *doilea codon*, rezultă proteina nucleocapsidică (*AgHBc*) (Ganem, Prince, 2004, 1118).

Mutațiile genomice pre-C opresc sinteza peptidului semnal (primii 19 codoni ai regiunii pre-C asigură sinteza peptidului semnal, care permite inserția și ulterior secreția AgHBe din reticulul endoplasmatic al hepatocitelor infectate); de obicei sinteza AgHBe este blocată la nivelul translației sau transcrierii genetice și în majoritatea regiunilor blocajul



UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale
2014-2020

afectează translația prin apariția unui stop codon sau lipsa codonului start (Voiculescu, 1996, p.51).

Astfel, mutația punctiformă G-A a nucleotidului 1896 transformă codonul

28 triptofan (TGG) în stop codon (TAG); un alt tip de mutație, cea C-T din poziția 1817 generează stop codonul TAA, în timp ce mutația A-C din poziția 1814 blochează codonul start și producția peptidului semnal; aceste mutații au loc în perioada seroconversiei.

3. *GENA P* codifică ADN-polimeraza virală, o proteină multifuncțională cu rol de reverstranscriptază, ARN-ază, ADN-polimerază și de proteină terminală (Kann, Gerlich, 1998, p.100).

ADN-polimeraza este antigenică, induce apariția anticorpilor anti ADN-polimerază, care reprezintă primul marker serologic al infecției VHB. Nivelul acestor anticorpi se corelează cu gradul replicării virale și gravitatea bolii, fiind un criteriu de diagnostic precoce în hepatitele fulminante și în stadializarea hepatitelor AgHBe negative (Voiculescu, 1996, p.51).

4. *GENA X* codifică peptidul X, implicat în transactivarea informației genetice și indirect în carcinogeneză. Prezența peptidului X este obligatorie pentru replicarea virală in vivo și pentru diseminarea virusului (Ganem, Prince, 2004, 1118).

VHB este stabil la condițiile mediului înconjurător, rămânând infectant la temperatura camerei (aproximativ 1 săptămână), la iradierea cu raze ultraviolete, la temperaturi scăzute (–20°C, timp de luni de zile). Virusul este inactivat prin auto-clavare la 100°C, în 20-30’.

VHB este sensibil la agenți cationici, substanțe alcaline, alcool (70°C), glutaraldehidă (2%), substanțe clorigene. Efectul decontaminant este dependent de concentrația VHB din fluidul contaminat, de tipul de contact, concentrația și tipul decontaminantului utilizat (Sabau, 2002, p.270).

VARIABILITATEA VHB

Deși genomul VHB este mai stabil decât cel al virusurilor ARN hepatotrope, rata mutațiilor genomice este ridicată, apreciindu-se că 10% din genomul VHB suferă mutații (spontane sau induse), regiunile cele mai afectate fiind pre-C, C și S precum și ADN-polimeraza virală (Ceausu, 2000, p.56).



UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale
2014-2020

Variabilitatea genomică a VHB este favorizată de modalitatea sa particulară de replicare, prin transcrierea inversă a informației genetice, prin intermediul ARN-ului pregenomic, în absența enzimelor ADN reparatorii.

În afara mutațiilor naturale, apărute în cadrul procesului de replicare virală, introducerea terapiilor antivirale a dus la apariția, relativ rapid după folosirea lor pe scară largă în tratamentul hepatitelor cronice B, mutațiilor induse post-terapeutic, cele mai frecvente fiind mutația YMDD (indusă de Lamivudină) și mutațiile N236T și A181V (induse de Adefovir (Cârstina, Ciutică, 2002, p.35).

Aceste mutații survin cu o frecvență de 1-3/100.000/nucleotid/an/persoană infectată cronic. Virusurile mutante pot infecta de la început pacientul sau să apară pe parcursul unei infecții persistente cu virus sălbatic (Voiculescu, 1996, p.51).

Mutațiile constau în substituții, deletări (ștergeri), duplicări, inversări sau rearanjări de nucleotide virale, mutațiile de la nivelul ORF generând variante genomice (Rebedea, 2000, p. 280).

Mutații VHB dobândesc proprietăți biologice remarcabile, fără a pierde capacitatea replicativă. Implicațiile biologice ale mutațiilor VHB sunt multiple: eludarea răspunsului imun natural sau vaccinal (escape mutans); modificări ale patogenității (creșterea) și tropismului tisular; rezistență terapeutică (răspuns slab la Interferon, cu riscul recidivelor frecvente, care la formele mutante depășesc 20%); persistența infecției, cu evoluție severă; rata clearance-ului spontan în cazul infecției cu tulpini mutante este foarte mică (Ceausu, 2000, p.56).

Principalele tipuri de mutații ale VHB sunt următoarele:

- *Mutațiile non-sens* – rezultă dintr-o substituție nucleotidică (mutație punctiformă), transferând codonul unui aminoacid la unul din cei 3 codoni terminali ai ARNm (codon stop): UAA, UAG, UGA. Acest tip de mutație produce întreruperea transcrierii, rezultând o sinteză trunchiată a unei proteine sau chiar absența sintezei proteice.
- *Mutațiile fără sens* – transformă codonul unui aminoacid în altul, prin substituirea unui nucleotid, cu repercursiuni asupra funcției și/sau stabilității proteinei sau din contra, pot să nu aibă nici o consecință (mutație neutră).



UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale
2014-2020

- *Mutațiile prin inserție sau deleție* - modifică secvența aminoacizilor proteinei traduse și pot să ducă la crearea unui stop codon (Cârstina, Ciutică, 2002, p.35).

- *Mutațiile regiunilor S și pre S* sunt relativ rare.

Cea mai frecventă mutație de la nivelul genei S constă în substituirea glicinei cu arginină la codonul 145 (G145R), la nivelul determinantului major *a*. Apariția acestei mutații este condiționată de administrarea de imunoglobuline specifice anti-VHB la naștere sau de vaccinarea anti hepatitică B (Kann, Gerlich, 1998, p.100).

Mutanta G145R păstrează infecțiozitatea, însă eludează mecanismele imunologice postvaccinale (mutantă *escape*) (Kalinina, Iwanski, Will, Sterneck, 2003, p.1274).

Aceste schimbări în structura antigenică pot modifica sensibilitatea testelor serologice utilizate în determinarea AgHBs.

Regiunea pre-S are o importanță deosebită întrucât conține epitopii pentru răspunsul în AcHBs; modificarea peptidului pre-S la situsul de fixare al anticorpilor cauzează eșecuri în imunizările antihepatită B, motiv pentru care aceste mutante se numesc ”*mutante escape*“ (vaccine escape) (Brumboiu, 2005, p.120; Sabau, 2002, p.270); infectarea cu asemenea mutante poate induce hepatită la persoanele corect imunizate antihepatitic B, anticorpii pre-S fiind inactivi față de mutantele pre-S, acești subiecți nu beneficiază de avantajele imunoeliminării celulare (Kalinina, Iwanski, Will, Sterneck, 2003, p.1274).

Mutațiile *escape* au fost descrise la nivelul determinantului comun *a* la următoarele tipuri de pacienți: •persoane cu transplant hepatic pentru ciroză hepatică, tratați profilactic cu anticorpi monoclonali; •copiii născuți din mame infectate, care au fost vaccinați, însă ulterior au dezvoltat hepatite cronice, eșecul vaccinării specifice și al seroprofilaxiei fiind consecința mutației G145R; •pacienți cu infecții cronice cu VHB și mutații la nivelul regiunii pre-S1, care favorizează sinteza formelor mici de AgHBs, iar retenția de astfel de particule se asociază cu creșterea afectării hepatice și apariția carcinomului hepatocelular (Sobhonslidsuk, Sornmayu, Sumethkul, 2006, p.257).

- *Mutațiile regiunii pre-C*

Gena pre-C codifică structura AgHBe. La nivelul acestei regiunii pre-C au fost descrise mai multe tipuri de mutații, prezente nu numai în hepatitele cronice active AcHBe pozitive, ci și în hepatitele cronice AgHBe pozitive și în hepatitele fulminante (Cârstina, Ciutică, 2002, p.35):

- mutația din poziția 1896:



UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale
2014-2020

- este cea mai frecventă mutație a acestei regiuni, constând într-o substituție nucleotidică (guanozin-adenozin), transformând codonul 28 într-un stop-codon (TAG), responsabil de oprirea transcrierii proteinei precursoră AgHBe și consecutiv la lipsa de sinteză a AgHBe;

- mutația 1896 este frecvent întâlnită la pacienții cu hepatite cronice anti HBe pozitive, dar cu replicare virală prezentă (ADN-VHB pozitiv);

- varianta G1896A se poate mixa cu tulpina sălbatică a VHB, AgHBe pozitivă (Zoulim, 2004, p.10), cu implicații patogenetice și clinice în sensul agravării formelor acute de boală (forme fulminante) (Rebedea, 2000, p. 280);

- au fost descrise mutații la nivelul codonului de inițiere a regiunii pre-C (pozițiile 1814, 1815, 1816, 1817), care constau în substituții nucleotidice (CTG, TTG, ACG, TAA, ATT), care elimină codonul de inițiere, blochează producerea peptidului semnal și împiedică sinteza AgHBe; aceste mutații se

- asociază frecvent mutației 1896 (Cârstina, Ciutică, 2002, p.35);

- la pacienții din bazinul mediteranean a fost descrisă frecvent o mutație dublă (1896 și 1899) (Cârstina, Ciutică, 2002, p.35); mutația este responsabilă de substituția unui amino-acid (glicina cu acid aspartic), ea nu alterează sinteza AgHBe, însă crește legătura ribozomală de ARNm, cu creșterea sintezei AgHBs în condițiile în care eliminarea acestuia este redusă; prin urmare, mutația 1896-1899 afectează inserția și secreția AgHBe, determinând acumularea intraribozomală a AgHBe, unde acesta rămâne fixat și absența lui din ser (Zoulim, 2004, p.10);

Mutantele pre-core prezintă câteva caracteristici generale: apar mai frecvent în infecțiile cronice VHB (portaj, hepatită cronică) în care se produce seroconversia AgHBe în AcHBe; incidență și distribuție geografică inegală (frecvență crescută în bazinul mediteranean și Asia de Sud-Est); potențial crescut de cronicizare; sub presiunea continuă a sistemului imun, raportul dintre tulpinile sălbatice și mutantele AgHBe negative se modifică în favoarea ultimilor, acestea devenind prevalente determină hepatite persistente (cu ADN-VHB detectabil); rezistență față de răspunsul imun și terapia cu IFN; remisiunile spontane sunt rare, iar evoluția spre ciroză și chiar hepatocarcinom este mai rapidă (Pawlotsky, 2006, p. 10).

- *Mutațiile promotorului C:*



UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale
2014-2020

▪ sunt responsabile de absența sintezei AgHBe însă, fără afectarea replicării virale sau a expresiei AgHBc, întrucât mutațiile nu afectează ARN-ul pregenomic controlează transcripția mesager implicat în transcrierea regiunii pre-C (Parekh, Zoulim, Ahn, 2003, p. 6601);

▪ cele mai frecvente mutații ale regiunii promotorului sunt schimbarea A-T la nucleotidul 1762 și respectiv schimbarea G-A la nucleotidul 1764;

▪ implicațiile patogenetice și clinice ale acestor tipuri de mutații sunt deosebite, fiind responsabile de creșterea patogenității tulpinii mutante, cu stimularea replicării virale; se pare că sunt implicate și în clearance-ul AgHBe, fiind mai frecvente la pacienții AgHBe pozitivi care fac seroconversie la

anticorpi, față de cei care rămân AgHBe pozitivi (Streinu Cercel, 2004, p.336);

▪ recent s-au publicat rezultate referitoare la implicarea acestor două mutații în hepatita fulminantă, stimularea replicării tulpinilor mutante cauzând reactivarea unor infecții cronice la gazdele imunocompromise (Parekh, Zoulim, Ahn, 2003, p. 6601);

● *Mutațiile regiunii C* apar în cursul infecțiilor cronice cu VHB; mutațiile constau în inserția a 36 perechi de baze între nucleotidele de la extremitatea regiunii C (1896-1899), anulând epitopii imuni ai AgHBc, cu persistența AgHBe și cu absența AcHBc (Rebedea, 2000, p. 280);

● *Mutațiile genei P* (polimerazei):

▪ sunt relativ rare, asociate cu utilizarea analogilor nucleozidici (Lamivudina, Famciclovir) în terapia hepatitelor cronice B (Streinu Cercel, 2004, p.336);

▪ favorizează evoluția fulminantă, afectând funcțiile ADN-polimerazei (Ozasa A, Tanaka T, Orito E et al, 2006, p.326);

▪ după administrarea de Lamivudină apar trei tipuri de mutații care induc rezistență față de aceasta, impunând modificarea schemei terapeutice (schimbarea/asocierea cu un alt antiviral):

- substituția metioninei cu valină,
- metioninei cu isoleucină (M204V/I) din domeniul C al regiunii RT/ADN-polimerazei și
- a leucinei cu metionină (din domeniul B)

(Streinu Cercel, 2004, p.336);



UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale
2014-2020

- cea mai frecventă mutație este cea de tip M204V/I , care interesează locusul YMDD al domeniului C; această mutație se asociază cu scăderea capacității de replicare a tulpinii mutante și a sensibilității la terapia cu Lamivudină (Streinu Cercel, 2004, p.336);

- mutația YMDD apare doar după minim 24 de săptămâni de terapie cu Lamivudină, astfel încât nu se ia în discuție în cazul HBV persistente, unde durata terapiei este scurtă (3–6 luni), constituindu-se în marele avantaj al tratării infecției înainte de cronicizare (Rebedea, 2000, p. 280);

- *Mutațiile genei X* (proteina transactivatoare) afectează cel mai frecvent codonii 130 și 131 de la acest nivel și se corelează cu creșterea incidenței hepatocarcinomului (Streinu Cercel, 2004, p. 336).

Mecanismul de producere al mutațiilor VHB nu este încă cert clarificat, un rol important având presiunea imunologică (Cârstina, Ciutică, 2002, p.35).

○ **Bibliografie**

1. Cârstina D., Ciutică I.: *Hepatita acută virală B*. In: Cârstina D., Ciutică I.: *Infecția cu virusuri hepatitice – modalități evolutive și posibilități terapeutice*; Ed.Med.Univ. “Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca 2002, 31-94.
2. Ceaușu E.: *Etiologia hepatitelor acute virale*. Revista Română de Boli Infecțioase 2000, vol.III, nr.2, 56-62.
3. Ganem D, Prince A.M: *Hepatitis B virus infection – Natural history and clinical consequences*. New Engl J Med 2004, vol. 350: 1118-29.
4. Irina Brumboiu: *Vaccinarea antihepatitică B*. In: Irina Brumboiu, Bocșan I.S.: *Vaccinuri și vaccinări în practica medicală*. Ed. Medicală Universitară “Iuliu Hațieganu” 2005 Cluj-Napoca; 119-20.
5. Kalinina T, Iwanski A, Will H, Sterneck M.: *Deficiency in virion secretion and decreased stability of the hepatitis B virus immune escape mutant G145R*. Hepatology 2003; 38: 1274-81.
6. Kann M, Gerlich W: *Hepadnaviridae: Structure and molecular virology*. In: Zuckerman AJ, Thomas HC (eds): *Viral hepatitis*. Sec. ed. London: Churchill Livingstone 1998; 77-105.



UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale
2014-2020

7. Kann M, Lu X, Gerlich WN: *Recent studies on replication of hepatitis B virus*. *Journ of Hepat* 1995; 22(1): 9-13.
8. Monica Sabău: *Hepatitele virale*. In: *Tratat de epidemiologia bolilor transmisibile*, Ed. Polirom Iași 2002, 270.
9. Ozasa A, Tanaka T, Orito E et al: *Influence of genotypes and precore mutations on fulminant or chronic outcome of acute hepatitis B virus infection*. *Hepatology* 2006; 44(2):326-34.
10. Parekh S, Zoulim F, Ahn SH: *Genome replication, virion secretion, and e antigen expression of naturally occurring hepatitis B virus core promoter mutants*. *J Virol* 2003; 77: 6601-12.
11. Pawlotsky JM: *Virology of hepatitis B and C viruses and antiviral targets*. *J Hepatol* 2006; 44(suppl 1): S10-S13.
12. Rebedea Ileana: *Hepatita acută virală tip B*. In: Ileana Rebedea (ed): *Boli Infecțioase*, Ed. Medicală 2000, 275-87.
13. Seeger, C. and Mason, W.S. *Molecular biology of hepatitis B virus infection*. *Virology*. 2015; 479–480: 672–686.
14. Sobhonslidsuk A, Sornmayura P, Sumethkul V: *Failure of hepatitis B surface antibody to protect acute fulminating hepatitis in a renal transplant recipient*. *J Med Assoc Thai* 2006 Aug; 89(2): S257-61.
15. Streinu Cercel A.: *Hepatita acută virală B*. In: Grigorescu M (ed): *Tratat de hepatologie*, Ed. Medicală Națională 2004, 334-43.
16. Voiculescu M: *Virusul hepatitic B*. In: Voiculescu M (ed): *Actualități în hepatologie*, Ed. Infomedica 1996 București, 31-57.
17. Zoulim F.: *Mechanism of viral persistence and resistance to nucleoside and nucleotide analogs in chronic hepatitis B virus infection*. *Antiviral Res* 2004; 64:1-15.