



丙型肝炎病毒的发现及研究进展 ——2020年诺贝尔生理学或医学奖的启示*

吴奇雯^{1)**} 周睿佳^{1)**} 陈诗茵^{1)**} 刘凌云²⁾ 曾弘历²⁾ 王芙艳¹⁾ 熊 炜¹⁾ 祖旭宇^{2)***}

(¹⁾ 中南大学基础医学院, 长沙 410013; ²⁾ 南华大学附属第一医院肿瘤研究所, 衡阳 421001)

摘要 2020年诺贝尔生理学或医学奖授予美国科学家哈佛·阿尔特(Harvey J. Alter)、查尔斯·赖斯(Charles M. Rice)和英国科学家迈克尔·霍顿(Michael Houghton), 以表彰他们在发现丙型肝炎病毒方面做出决定性贡献。在他们的发现之前, 甲型肝炎病毒和乙型肝炎病毒的研究均有重大突破, 但是大部分血源性肝病病例仍然无法解释, 而丙型肝炎病毒的发现揭开了这些肝炎的病因, 并推动了相应的血液检测与新药研发。丙型肝炎病毒进入细胞之后引起慢性炎症, 并通过多种途径诱导肝癌的发生。本文总结了丙型肝炎病毒的生物学特性及丙型肝炎病毒感染导致肝癌的机制, 并介绍了丙型肝炎防治的研究进展。

关键词 丙型肝炎病毒, 肝纤维化, 肝癌

中图分类号 Q93, R57, R73

DOI: 10.16476/j.pibb.2020.0382

在历史的长河中, 病原微生物总是与人类相伴。病原微生物的发现和鉴定对于人类防治它们引起的感染性疾病有重要意义。例如, 我国科学家汤飞凡教授成功分离了沙眼衣原体, 使困扰世界半个世纪的沙眼病原体被找到, 此后沙眼病得到了有效控制。急性发作的病毒, 无论是2014年的埃博拉, 还是2020年正在肆虐的SARS-CoV-2, 都给人类带来了惨痛的损失。然而, 有一类病毒, 尽管不像以上病毒一样引起急性发作, 危险程度却不亚于它们, 其中就包括丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)。HCV感染极易发生慢性化, 导致病程迁延, 进而引起肝硬化和肝癌。2020年诺贝尔生理学或医学奖就授予了发现它的3位科学家, 同时, 这也是诺贝尔生理学或医学奖继1976年授予发现乙肝病毒的Baruch S. Blumberg之后, 第二次颁给发现肝炎病毒的科学家。

据世界卫生组织估计, 目前全球约7 100万人感染了HCV, 大约30% (15%~45%)的感染者在感染后6个月内自愈, 其余将发展为慢性丙型肝炎。在慢性丙型肝炎患者中, 有15%到30%的概率会在20年内发生肝硬化, 最终会导致肝癌。肝癌的死亡率位居全世界癌症谱第三位, 也是我国最常见

的恶性肿瘤之一^[1]。在非洲和亚洲的大部分地区, 乙型肝炎是肝癌的主要风险因素, 而在日本、北欧和美国, HCV则是肝癌最主要的风险因素^[2]。根据统计, 2016年约有39.9万人因HCV导致的丙型肝炎和原发性肝癌死亡^[3]。从HCV的发现鉴定到采取有效手段治疗, 经历了漫长的过程, 目前根据其基因组HCV已被划分为7个基因型、67个亚型^[4]。

1 HCV的发现过程

1975年以前, 人们已经找到了鉴定甲型肝炎和乙型肝炎病毒的抗体, 但是仍然有大量输血后肝炎的发生。这一年, Harvey J. Alter等^[5]在使用血清学方法检测22位输血相关肝炎患者时发现大多数输血后肝炎并非已知甲型或乙型肝炎病毒导致的, 因此将这一类肝炎命名为非甲非乙型肝炎

* 湖南省自然科学基金(2020JJ4551)、湖南省教育厅重点项目(18A255)和湖南省卫生健康委重点项目(A2017013)资助。

** 并列第一作者。

*** 通讯联系人。

Tel: 0734-8358425, E-mail: zuxuyu0108@hotmail.com

收稿日期: 2020-10-23, 接受日期: 2020-11-06

(non-A non-B viral hepatitis, NANBH). 有人曾尝试对其进行鉴定, 但十多年来常规方法未能分离出这种病毒^[6]. 因此对HCV的防治仍然停留在非特异性的阶段, 如用丙种球蛋白预防HCV造成的输血后肝炎^[7]. 另外, 1978年HCV特异性抗原(HC抗原)的概念被提出, 并证明了HCV感染有窗口期^[8]. 但是对于HCV的认识仍没有新的突破.

这种情况持续到1989年, Michael Houghton等克隆了名为5-1-1的基因片段, 并且证明它来自病毒, 而非宿主基因组. 它编码的新蛋白质在NANBH肝炎样本中被发现, 而在甲型或乙型肝炎样本中没有出现. 同时, 大多数NANBH患者血清中存在针对克隆5-1-1基因产物的循环抗体, 而对对照组血清中没有. 当年, Michael Houghton等^[9]公布了HCV几乎全部序列. 其后很多研究人员探究了抗病毒药物与干扰素联用对HCV感染的治疗作用, 如使用 α -2b联合利巴韦林治疗^[10], 并取得一定效果.

有研究者试图寻找动物模型, 并用病人血清成功感染了黑猩猩^[11]. 但之后HCV感染的动物模型一直停滞不前. 2005年, Zhong等^[12]建立了第一个能够稳定感染HCV的细胞模型, 对HCV的体外研究做出重要贡献. 尽管序列信息已知, 然而由于缺乏合适的动物模型, 虽然可以使用对HCV敏感的细胞进行研究, 寻找特异性的抗病毒药物, 但对HCV感染、慢性转化、导致肝癌的机制研究仍然进展缓慢. Charles. M. Rice等^[13]通过表达CD81、OCLN并抑制小鼠的免疫功能, 使小鼠感染HCV并检测到病毒血症, 成功建立了HCV感染的动物模型. 由于对HCV研究做出的原创性贡献, Harvey J. Alter、Michael Houghton 和 Charles. M. Rice共同获得了2020年诺贝尔生理学或医学奖.

2 HCV的结构及其感染宿主细胞的过程

HCV属于黄病毒科, 基因组为单正链RNA, 长度9.7 nt, 含有5'-非编码区(5'-untranslated area, 5'-UTR)、开放阅读框(open reading frame, ORF)、3'-非编码区(3'-untranslated area, 3'-UTR). 开放阅读框可编码一个大分子前体蛋白, 再由蛋白酶切割形成结构蛋白(主要包括衣壳蛋白和包膜蛋白)和非结构蛋白.

a. 衣壳蛋白. HCV的衣壳蛋白N端含有亲水结构域, 该结构域可以结合RNA, 通过该区域与多种宿主细胞内分子相互作用^[14]; HCV衣壳蛋白C

端含有疏水结构域, 通过该区与细胞的脂质小滴(LD)相互作用^[15].

b. 包膜. HCV的包膜由脂质和包膜蛋白E1、E2构成, 它们构成异源二聚体^[16], 对病毒进入细胞至关重要^[17], 目前对E1的研究较少, 在病毒感染细胞产生的子代病毒中常常以三聚体形式存在^[18]. E2是主要的膜蛋白, 它与宿主细胞表面分子作用, 介导包膜与细胞膜融合, 并促进HCV进入宿主细胞. 该过程至少由CD81、SR-BI、Claudin-1、Occludin^[19]这4种宿主细胞分子参与, 其中E2首先与CD81结合, 通过一系列细胞信号转导机制, 再经过网格蛋白介导的内吞(clathrin mediated endocytosis)、内体酸化介导的脱膜等过程, 最终HCV进入宿主细胞^[20].

c. 非结构蛋白. 非结构蛋白包括p7、NS2、NS3、NS4A、NS4B、NS5A、NS5B 7种, NS3与NS4A组成异二聚体. p7作为离子通道, 对HCV的组装和释放有重要作用^[21]. NS2的N端含有疏水区, C端与NS3的氨基端结合^[22], 只有NS2/3连接断开, RNA复制才能进行^[23]. NS3的N端有丝氨酸蛋白酶结构域, C端有NTP水解酶/RNA酶结构域, NS4A作为其辅因子^[24]. NS4B是HCV病毒复合体的重要组织者, NS5A在病毒颗粒合成装配中也有重要作用. 而NS5B是RNA依赖的RNA聚合酶, 对病毒的复制至关重要^[25].

3 HCV感染导致肝癌的发生

HCV感染细胞后, 机体难以将病毒彻底清除, 有75%~85%的HCV急性感染会发展为慢性感染, 而长期缓慢感染刺激机体产生的炎症反应会导致一系列肝的组织病理变化, 包括肝纤维化、肝脂肪变性, 并进行性发展为肝硬化和肝癌^[1]. 因此, HCV感染产生的慢性炎症被认为是导致肝癌的重要原因. 肝癌是HCV相关性肝硬化的普遍并发症和首要死亡原因, 其发生的风险随肝纤维化程度加深而升高^[26-27]. HCV导致肝癌的发生是一个多阶段多途径的过程, 是宿主、环境和病毒因素等多因素作用的结果, 其致癌的分子机制尚不十分明确, 但就目前研究而言, 主要是慢性炎症、氧化应激以及病毒蛋白与宿主的直接相互作用等途径促进肿瘤发生中各个生物学特征的形成.

3.1 HCV感染导致慢性炎症

HCV感染后能够通过免疫反应介导炎症的发生, 由此产生的慢性肝炎能够诱导肝癌的发生^[28].

活化的炎症细胞分泌大量细胞因子, 包括肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白介素 1β (IL- 1β)、白介素6 (IL-6)、白介素8 (IL-8)、淋巴毒素 (LT)^[29]等。此外, HCV也能够损伤线粒体导致活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 的产生^[30]。同时, HCV核心蛋白和NS5A等几种病毒蛋白可以通过线粒体和内质网促进ROS的产生^[31]。ROS产生增加了肝脏组织的损伤, 导致肝脏功能的障碍。在慢性肝炎的条件下, ROS的堆积和细胞因子的大量产生可以激活静止状态的肝星状细胞, 促使肝星状细胞转化为肌成纤维细胞并合成细胞外基质 (extracellular matrix, ECM), ECM大量堆积从而导致肝纤维化^[32]。肝纤维化发生之后, 肝脏结构被进一步破坏, 导致肝硬化, 最终发展为肝癌^[33]。

3.2 HCV感染促进肝细胞增殖

细胞异常的持续增殖是肿瘤发生的基本环节和重要特征, 包括维持增殖信号和避免生长抑制。HCV作为一种典型的单正链RNA病毒, 遗传物质的复制均在细胞核外, 不具备像其他致癌DNA病毒那样将遗传信息整合到宿主细胞基因组上的能力^[34], 但已有多种证据表明HCV蛋白通过与细胞蛋白质相互作用来调控细胞周期。比如, HCV核心蛋白及包膜蛋白E2可通过相应受体特异性激活丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinases, MAPKs) 信号通路, 并促进肝癌细胞增殖^[35]。HCV还可以通过失活宿主的抑癌基因从而解除细胞的生长抑制。p53蛋白是重要的肿瘤抑制因子, 在机体细胞受到损伤刺激时, 通过上调下游分子p21的表达抑制细胞周期进程。HCV核心蛋白可能在核膜缺失的有丝分裂期转移至核内, 抑制p53的转录并调控p21的表达^[36]; HCV非结构蛋白NS3和NS5A也可以与p53结合发挥类似的调控, NS5A还可与p53的转录共激活因子DDX5 (p68) 相互作用, 使位于胞核的DDX5重新定位至胞质, 导致p53转录受阻^[37]。Rb也是重要的抑癌基因和细胞周期调节蛋白, 通过结合转录因子E2F家族成员, 在控制细胞增殖和凋亡中起关键作用。在HCV感染的肝细胞中, NS5B可通过与Rb结合形成复合物并募集E6相关蛋白质, 诱导Rb泛素化降解, 最终激活E2F促进细胞增殖^[38]。

3.3 HCV感染抵抗细胞衰老和凋亡

在促进增殖的同时, HCV感染也参与了肿瘤发生中对细胞衰老和凋亡的抵抗。凋亡是受基因调控的细胞程序化死亡形式, HCV感染时造成的肝

损伤可引起细胞坏死或凋亡, 但在癌变过程中病毒与宿主细胞的作用可帮助细胞逃避凋亡。例如HCV核心蛋白和NS5A可抑制TNF- α 介导的细胞凋亡, 还可通过激活钙蛋白酶下调Bcl-2家族的Bid蛋白表达从而抑制细胞凋亡的信号转导^[39]。端粒缩短常常导致细胞衰老, 恶性肿瘤细胞能够获得无限复制分裂的能力, 即永生化, 通常与端粒酶的表达相关, HCV感染细胞的端粒酶逆转录酶 (telomerase reverse transcriptase, TERT) 启动子可发生激活突变, 端粒酶活性增加, 使细胞逃脱端粒对复制次数的限制, 是细胞抵抗衰老和凋亡的重要途径^[40]。HCV核心蛋白还通过DNA甲基化下调CDKN2A的表达来克服应激诱导的过早衰老^[41]。

3.4 基因组不稳定和表观遗传改变

HCV感染可导致DNA损伤并阻断其修复, 造成遗传突变的累积。HCV引起的慢性炎症破坏了肝细胞的稳态, 导致氧化应激并产生大量的ROS。高水平的ROS会攻击DNA, 造成DNA损伤和突变。除前文提到的p53、TERT基因突变外, 还引起Wnt/ β -catenin信号通路相关基因的突变^[42], 其中最常见的是编码 β -catenin的CTNNB1基因发生激活突变, 上调 β -catenin并促进其介导的转录^[43]。正常细胞可由ATM启动DNA损伤反应, 检测DNA损伤并激活相应DNA修复机制, 阻滞细胞周期或诱导细胞凋亡以维持基因组的稳定性。HCV蛋白包括核心蛋白NS3/4A和NS5B可与ATM及其底物H2AX相互作用, 干扰DNA损伤反应中的信号转导和DNA损伤修复^[44]。

MicroRNA (miRNA) 广泛参与肝癌的发生^[45], 多种miRNA与HCV存在相互作用, 参与HCV致肝损伤的各个机制, 包括纤维化、氧化应激和脂肪代谢异常等等, 并可调控HCV的细胞周期。例如, miR-122是肝脏中最丰富的miRNA^[46], 可以通过协同结合HCV基因组5'-UTR中的两个靶位来促进HCV复制^[47], 且与肝纤维化和肝脂肪变性相关^[48], 被作为治疗丙型肝炎的新靶点。在HCV相关的肝癌中, miR-122的表达出现下调, 这可能是机体自身的一种抑癌途径^[49]。MiR-196在肝细胞中可以下调Bach1蛋白和上调血红素加氧酶1基因表达, 促进氧化应激, 并抑制HCV表达^[50]。HCV感染中还有一些miRNA如miR-21、miR-221、miR-155和miR-200c等被上调, 介导代谢和免疫反应的调节^[45]。

3.5 HCV感染导致代谢异常

HCV感染可导致肝细胞代谢异常,包括促进脂质合成并抑制脂肪酸的分泌和分解,造成脂肪在肝脏的沉积。“病毒性”肝脂肪变性常发生在HCV的基因型3型感染中,提示3型HCV的某些基因可能与脂质代谢相关^[51].HCV核心蛋白附着在小脂滴的表面可促进脂滴的进一步生成^[51],而NS5A和载脂蛋白B100 (apolipoprotein B100, apoB 100)的相互作用可抑制apoB 100的分泌^[52],干扰极低密度脂蛋白的装配.而非3型HCV感染患者的肝脂肪变性还可能与肥胖等机体代谢性因素相关^[53].胰岛素抵抗也在肝脂肪变性中发挥重要作用,HCV核心蛋白可以上调细胞因子信号转导抑制因子3 (suppressor of cytokine signaling-3, SOCS-3)的表达,通过泛素化促进胰岛素受体底物的蛋白酶体降解,从而干扰胰岛素相关信号通路,造成胰岛素抵抗^[54],机体胰岛素代偿性升高,促进肝细胞的甘油三酯合成,并抑制甘油三酯清除.游离脂肪酸累积可导致内质网应激、线粒体功能障碍和ROS产生^[55].肿瘤细胞在缺氧微环境中以糖代谢作为能量的主要来源,HCV感染细胞中也会出现相关糖代谢的改变,比如HCV感染后细胞很快就会出现线粒体氧化磷酸化复合体亚基的表达下调,包括复合体I (NADH-泛醌氧化还原酶)的MT-ND1、MT-ND3、MT-ND4、MT-ND4L亚基和复合体IV (细胞色素c氧化酶)的MT-CO2亚基等^[56].

3.6 HCV感染促进肿瘤血管生成

血管生成是恶性肿瘤的基本特征之一,也是肿瘤细胞生存和转移的重要因素.HCV阳性的肝癌组织中具有更高的新生微血管密度^[57],其中发挥关键作用的是血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 信号通路^[58].HCV核心蛋白可诱导低氧诱导因子1 α 的稳定和过表达^[59],刺激VEGF表达从而促进血管生成^[60].HCV还通过MAPKs途径上调了血管生成素2的表达^[61].

此外,还有研究表明HCV病毒蛋白参与的上皮间质转化与肿瘤的侵袭转移相关,且HCV能通过多种机制减弱机体的免疫应答,造成肿瘤的免疫逃逸^[39].

4 HCV感染的防治

4.1 预防和控制

尽管目前仍然缺乏有效的疫苗用于丙型肝炎的

预防^[62],但是科学家们仍然在不断研发,一旦丙肝疫苗成功研发并投入使用,将大大推进消除丙肝病毒的进程^[63],甚至有研究者认为只有疫苗能够以合理的成本保证HCV的长期彻底消除^[64].丙肝疫苗研究的最大困难之一是丙肝病毒具有遗传多样性^[65],包括复制周期中的高突变率以及包膜蛋白的高度变异^[66].此外,至今还未找到合适的HCV感染动物模型,黑猩猩作为唯一已知的HCV易感物种,目前被美国和欧洲限制使用,而啮齿类动物作为动物模型的研究仍在进行中^[67].

HCV的传播途径为血液传播,目前全世界的主要感染途径是受污染的针头^[68],因此,在缺乏疫苗的情况下,对于HCV的预防措施是包括管理血液制品、避免共用针头的一级预防和包括筛查HCV的二级预防^[69].对于一些感染HCV的高危人群,例如注射吸毒者,需要通过医疗、社会等多方面的努力加大干预措施^[70].

4.2 治疗

慢性丙型肝炎的治疗目标是消灭病毒,治疗成功的标志为停止治疗24周后血清中未检测到HCV RNA^[71].直到几年前,聚乙二醇干扰素和利巴韦林二联疗法都是唯一的治疗措施^[72],这种治疗措施对不同基因型的HCV导致的丙肝都有一定作用^[71].2014年以来,多种更加有效的直接抗病毒药物 (direct acting antiviral, DAA) 已经用于丙肝患者的临床治疗^[73],通过使用两种或两种以上的不同类型的DAA联合治疗8~12周^[74],患者能够获得持续病毒学应答 (sustained virological response, SVR)^[75],治愈率可以达到95%以上^[76].同时,DAA治疗给一些过去利用聚乙二醇干扰素和利巴韦林二联疗法治疗效果欠佳的丙肝患者群体,例如HCV合并HIV感染患者,带来了新的希望^[77].DAA包括NS3/4A蛋白酶抑制剂、NS5B聚合酶抑制剂以及NS5A抑制剂^[69].基于DAA的发现,临床上有针对HCV不同基因型患者的不同治疗方法,例如,1型HCV感染者的标准治疗方法为基于特拉匹韦和博赛匹韦的三联疗法^[78].虽然DAA治疗具有高治愈率,但是这种治疗方法存在局限性^[79].首先,DAA的治疗费用非常昂贵,部分国家不能负担其治疗费用,从而导致大量患者不能采用该方法进行治疗^[69].此外,目前没有明确的研究表明DAA治疗可以有效降低丙肝的复发率以及降低肝癌的发生率^[75],而已有证据表明DAA治疗会导致机体产生耐药性从而影响治疗效果^[80].对于部分

接受DAA治疗的患者, 也会由于不能产生SVR等原因没有明显治疗效果^[81]。

HCV的宿主靶向药物(host targeting agent, HTA)是未来新型治疗药物的方向之一, 可以特异性地作用于HCV的生命周期, 通过阻止病毒进入细胞、抑制病毒复制、阻断病毒的装配来抑制HCV的自我复制^[82]。例如, miR-122抑制剂RG-101通过抑制病毒复制发挥作用, 但其仍需进一步临床试验^[83]。

事实上, 尽管已经研发出高治愈率的药物, 但是大部分患者并没有得到治疗。由于HCV的感染易于慢性化、早期感染时无明显临床症状以及普遍缺乏HCV筛查, 只有约20%的丙肝患者确诊, 约15%的丙肝确诊患者得到治疗^[84]。因此, 在进一步研究更安全更有效更完善的治疗措施的同时, 也应该思考如何让更多的丙肝患者得到治疗。

5 展 望

HCV能够导致肝癌, 因此其所带来的疾病负担是巨大的。据世界卫生组织估计, 全世界有0.8亿~1.5亿人感染HCV^[85], 每年有35万~50万人死于丙型肝炎^[86]。相信在不久的将来, HCV疫苗能够得以成功研发并应用于临床, 在严格控制输血感染的情况下, 我们有信心进一步减少丙型肝炎患者数量, 最终控制由HCV引起的肝癌。当然, 不仅仅是丙型肝炎, 所有的病毒性肝炎都应得到重视。作为全球公共卫生和发展的一个重点, 从个人的预防措施到国家规划进行落实, 应通过多层面的共同努力, 实现世界卫生组织提出的2030年时消除病毒性肝炎的总目标。

从知道HCV的存在到鉴定其病毒序列经历了14年, 随着科学技术的进步, 现在我们发现和鉴定新的病原微生物的能力越来越强。2003年科学家们发现严重急性呼吸综合征(SARS)病毒耗费了几个月^[87], 而如今鉴定新型冠状病毒(SARS-CoV-2)只用了不到一个月^[88]。我们难以预测未来是否还会出现新的致病性病原微生物, 但是目前的科学技术让我们有信心也有能力能够尽早发现鉴定病原微生物, 通过进一步研究来控制其感染对人类健康带来的危害。

参 考 文 献

- [1] Wu C, Li M, Meng H, *et al.* Analysis of status and countermeasures of cancer incidence and mortality in China. *Sci China Life Sci*, 2019, **62**(5):640-647
- [2] El-Serag H B. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*, 2012, **142**(6): 1264-1273
- [3] Zhang B, Zhang B, Zhang Z, *et al.* 42 573 cases of hepatectomy in China: a multicenter retrospective investigation. *Sci China Life Sci*, 2018, **61**(6): 660-670
- [4] Smith D B, Bukh J, Kuiken C, *et al.* Expanded classification of hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 subtypes: updated criteria and genotype assignment web resource. *Hepatology*, 2014, **59**(1): 318-327
- [5] Feinstone S M, Kapikian A Z, Purcell R H, *et al.* Transfusion-associated hepatitis not due to viral hepatitis type A or B. *The New England Journal of Medicine*, 1975, **292**(15): 767-770
- [6] Shih J W, Mur J I, Alter H J. Non-A, non-B hepatitis: advances and unfulfilled expectations of the first decade. *Progress in Liver Diseases*, 1986, **8**: 433-452
- [7] Knodell R G, Conrad M E, Ginsberg A L, *et al.* Efficacy of prophylactic gamma-globulin in preventing non-A, non-B post-transfusion hepatitis. *Lancet (London, England)*, 1976, **1**(7959): 557-561
- [8] Shirachi R, Shiraishi H, Tateda A, *et al.* Hepatitis "C" antigen in non-A, non-B post-transfusion hepatitis. *Lancet (London, England)*, 1978, **2**(8095): 853-856
- [9] Choo Q L, Kuo G, Weiner A J, *et al.* Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science (New York, NY)*, 1989, **244**(4902): 359-362
- [10] Mchutchison J G, Gordon S C, Schiff E R, *et al.* Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatitis interventional therapy group. *The New England Journal of Medicine*, 1998, **339**(21): 1485-1492
- [11] Tabor E, Gerety R J, Drucker J A, *et al.* Transmission of non-A, non-B hepatitis from man to chimpanzee. *Lancet (London, England)*, 1978, **1**(8062): 463-466
- [12] Zhong J, Gastaminza P, Cheng G F, *et al.* Robust hepatitis C virus infection *in vitro*. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, **102**(26): 9294-9299
- [13] Dorner M, Horwitz J A, Donovan B M, *et al.* Completion of the entire hepatitis C virus life cycle in genetically humanized mice. *Nature*, 2013, **501**(7466): 237-241
- [14] De Chassey B, Navratil V, Tafforeau L, *et al.* Hepatitis C virus infection protein network. *Mol Syst Biol*, 2008, **4**: 230
- [15] Boulant S, Montserret R, Hope R G, *et al.* Structural determinants that target the hepatitis C virus core protein to lipid droplets. *J Biol Chem*, 2006, **281**(31): 22236-22247
- [16] Deleersnyder V, Pillez A, Wychowski C, *et al.* Formation of native hepatitis C virus glycoprotein complexes. *J Virol*, 1997, **71**(1): 697-704
- [17] Peng H, Tian Z. NK cells in liver homeostasis and viral hepatitis. *Sci China Life Sci*, 2018, **61**(12): 1477-1485
- [18] Falson P, Bartosch B, Alsaleh K, *et al.* Hepatitis C virus envelope glycoprotein E1 forms trimers at the surface of the virion. *J Virol*, 2015, **89**(20): 10333-10346
- [19] Helle F, Dubuisson J. Hepatitis C virus entry into host cells. *Cell Mol Life Sci*, 2008, **65**(1): 100-112
- [1] Wu C, Li M, Meng H, *et al.* Analysis of status and countermeasures of cancer incidence and mortality in China. *Sci China Life Sci*, 2019, **62**(5):640-647

- [20] Blanchard E, Belouzard S, Goueslain L, *et al.* Hepatitis C virus entry depends on clathrin-mediated endocytosis. *J Virol*, 2006, **80**(14): 6964-6972
- [21] Madan V, Bartenschlager R. Structural and functional properties of the hepatitis C virus p7 viroporin. *Viruses-Basel*, 2015, **7**(8): 4461-4481
- [22] Hijikata M, Mizushima H, Akagi T, *et al.* Two distinct proteinase activities required for the processing of a putative nonstructural precursor protein of hepatitis C virus. *Journal of Virology*, 1993, **67**(8): 4665-4675
- [23] Welbourn S, Green R, Gamache I, *et al.* Hepatitis C virus NS2/3 processing is required for NS3 stability and viral RNA replication. *Journal of Biological Chemistry*, 2005, **280**(33): 29604-29611
- [24] Yao N H, Reichert P, Taremi S S, *et al.* Molecular views of viral polyprotein processing revealed by the crystal structure of the hepatitis C virus bifunctional protease-helicase. *Structure*, 1999, **7**(11): 1353-1363
- [25] 李波, 冯德云, 程瑞雪, 等. 丙型肝炎病毒 NS3 蛋白促进人源肝细胞的增殖及其相关机制研究. *生物化学与生物物理进展*, 2005, **32**(10): 991-997
- Li B, Feng D Y, Cheng R X, *et al.* *Prog Biochem Biophys*, 2005, **32**(10): 991-997
- [26] Llovet J M, Zucman-Rossi J, Pikarsky E, *et al.* Hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Dis Primers*, 2016, **2**: 16018
- [27] Sangiovanni A, Prati G M, Fasani P, *et al.* The natural history of compensated cirrhosis due to hepatitis C virus: a 17-year cohort study of 214 patients. *Hepatology*, 2006, **43**(6): 1303-1310
- [28] Bandiera S, Billie Bian C, Hoshida Y, *et al.* Chronic hepatitis C virus infection and pathogenesis of hepatocellular carcinoma. *Curr Opin Virol*, 2016, **20**: 99-105
- [29] Fahey S, Dempsey E, Long A. The role of chemokines in acute and chronic hepatitis C infection. *Cellular & Molecular Immunology*, 2014, **11**(1): 25-40
- [30] Qu C, Zhang S, Li Y, *et al.* Mitochondria in the biology, pathogenesis, and treatment of hepatitis virus infections. *Rev Med Virol*, 2019, **29**(5): e2075
- [31] Wang T, Weinman S A. Causes and consequences of mitochondrial reactive oxygen species generation in hepatitis C. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2006, **21**(Suppl 3): S34-S37
- [32] Sebastiani G, Gkouvatsos K, Pantopoulos K. Chronic hepatitis C and liver fibrosis. *World J Gastroenterol*, 2014, **20**(32): 11033-11053
- [33] Brownell J, Polyak S J. Molecular pathways: hepatitis C virus, CXCL10, and the inflammatory road to liver cancer. *Clin Cancer Res*, 2013, **19**(6): 1347-1352
- [34] Rusyn I, Lemon S M. Mechanisms of HCV-induced liver cancer: what did we learn from in vitro and animal studies?. *Cancer Lett*, 2014, **345**(2): 210-215
- [35] Zhao L J, Wang L, Ren H, *et al.* Hepatitis C virus E2 protein promotes human hepatoma cell proliferation through the MAPK/ERK signaling pathway via cellular receptors. *Exp Cell Res*, 2005, **305**(1): 23-32
- [36] Jeong S W, Jang J Y, Chung R T. Hepatitis C virus and hepatocarcinogenesis. *Clin Mol Hepatol*, 2012, **18**(4): 347-356
- [37] Mcgovern D R, Lemon S M. Virus-specific mechanisms of carcinogenesis in hepatitis C virus associated liver cancer. *Oncogene*, 2011, **30**(17): 1969-1983
- [38] Munakata T, Liang Y, Kim S, *et al.* Hepatitis C virus induces E6AP-dependent degradation of the retinoblastoma protein. *Plos Pathog*, 2007, **3**(9): 1335-1347
- [39] Vescovo T, Refolo G, Vitagliano G, *et al.* Molecular mechanisms of hepatitis C virus-induced hepatocellular carcinoma. *Clin Microbiol Infect*, 2016, **22**(10): 853-861
- [40] Irshad M, Gupta P, Irshad K. Molecular basis of hepatocellular carcinoma induced by hepatitis C virus infection. *World Journal of Hepatology*, 2017, **9**(36): 1305-1314
- [41] Hoshida Y, Fuchs B C, Bardeesy N, *et al.* Pathogenesis and prevention of hepatitis C virus-induced hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*, 2014, **61**(1 Suppl): S79-S90
- [42] Hayes C N, Zhang P, Zhang Y, *et al.* Molecular mechanisms of hepatocarcinogenesis following sustained virological response in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Viruses*, 2018, **10**(10): 531
- [43] Cleary S P, Jeck W R, Zhao X, *et al.* Identification of driver genes in hepatocellular carcinoma by exome sequencing. *Hepatology*, 2013, **58**(5): 1693-1702
- [44] Mitchell J K, Mcgovern D R. Mechanisms of hepatocarcinogenesis in chronic hepatitis C. *Hepat Oncol*, 2014, **1**(3): 293-307
- [45] Li H, Jiang J D, Peng Z G. MicroRNA-mediated interactions between host and hepatitis C virus. *World J Gastroenterol*, 2016, **22**(4): 1487-1496
- [46] Coulouarn C, Factor V M, Andersen J B, *et al.* Loss of miR-122 expression in liver cancer correlates with suppression of the hepatic phenotype and gain of metastatic properties. *Oncogene*, 2009, **28**(40): 3526-3536
- [47] Jopling C L, Yi M, Lancaster A M, *et al.* Modulation of hepatitis C virus RNA abundance by a liver-specific microRNA. *Science*, 2005, **309**(5740): 1577-1581
- [48] Lowey B, Hertz L, Chiu S, *et al.* Hepatitis C Virus Infection Induces Hepatic Expression of NF- κ B-Inducing Kinase and Lipogenesis by Downregulating miR-122. *mBio*, 2019, **10**(4): e01617-e01619
- [49] Liu X, Wang T, Wakita T, *et al.* Systematic identification of microRNA and messenger RNA profiles in hepatitis C virus-infected human hepatoma cells. *Virology*, 2010, **398**(1): 57-67
- [50] Hou W, Tian Q, Zheng J, *et al.* MicroRNA-196 represses Bach1 protein and hepatitis C virus gene expression in human hepatoma cells expressing hepatitis C viral proteins. *Hepatology*, 2010, **51**(5): 1494-1504
- [51] Negro F. Mechanisms and significance of liver steatosis in hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol*, 2006, **12**(42): 6756-6765
- [52] Domitrovich A M, Felmlee D J, Siddiqui A. Hepatitis C virus nonstructural proteins inhibit apolipoprotein B100 secretion. *J Biol Chem*, 2005, **280**(48): 39802-39808
- [53] Monto A, Alonzo J, Watson J J, *et al.* Steatosis in chronic hepatitis C: relative contributions of obesity, diabetes mellitus, and alcohol. *Hepatology*, 2002, **36**(3): 729-736

- [54] Kawaguchi T, Yoshida T, Harada M, *et al.* Hepatitis C virus down-regulates insulin receptor substrates 1 and 2 through up-regulation of suppressor of cytokine signaling 3. *Am J Pathol*, 2004, **165**(5): 1499-1508
- [55] Guo H, Cai C, Wang B, *et al.* Novel hepacivirus in Asian house shrew, China. *Sci China Life Sci*, 2019, **62**(5):701-704
- [56] Gerresheim G K, Roeb E, Michel A M, *et al.* Hepatitis C virus downregulates core subunits of oxidative phosphorylation, reminiscent of the Warburg effect in cancer cells. *Cells*, 2019, **8**(11): 1410
- [57] Mazzanti R, Messerini L, Monsacchi L, *et al.* Chronic viral hepatitis induced by hepatitis C but not hepatitis B virus infection correlates with increased liver angiogenesis. *Hepatology*, 1997, **25**(1): 229-234
- [58] Zhu A X, Duda D G, Sahani D V, *et al.* HCC and angiogenesis: possible targets and future directions. *Nat Rev Clin Oncol*, 2011, **8**(5): 292-301
- [59] 梁楚婷, 郭炜骅, 谭理, 等. 低氧诱导因子-1:细胞适应氧供应改变的关键蛋白. *生物化学与生物物理进展*, 2019, **46**(11): 1041-1049
Liang C T, Guo W H, Tan L, *et al.* *Prog Biochem Biophys*, 2019, **46**(11): 1041-1049
- [60] Zhu C, Liu X, Wang S, *et al.* Hepatitis C virus core protein induces hypoxia-inducible factor 1 α -mediated vascular endothelial growth factor expression in Huh7.5.1 cells. *Mol Med Rep*, 2014, **9**(5): 2010-2014
- [61] Li Y, Chen J, Wu C, *et al.* Hepatitis B virus/hepatitis C virus upregulate angiopoietin-2 expression through mitogen-activated protein kinase pathway. *Hepatology Research*, 2010, **40**(10): 1022-1033
- [62] Webster D P, Klenerman P, Dusheiko G M. Hepatitis C. *Lancet*, 2015, **385**(9973): 1124-1135
- [63] Scott N, Wilson D P, Thompson A J, *et al.* The case for a universal hepatitis C vaccine to achieve hepatitis C elimination. *BMC Med*, 2019, **17**(1): 175
- [64] Lombardi A, Mondelli M U. Hepatitis C: is eradication possible?. *Liver International*, 2019, **39**(3): 416-426
- [65] Bailey J R, Barnes E, Cox A L. Approaches, progress, and challenges to hepatitis C vaccine development. *Gastroenterology*, 2019, **156**(2): 418-430
- [66] Liang T J. Current progress in development of hepatitis C virus vaccines. *Nat Med*, 2013, **19**(7): 869-878
- [67] Burm R, Collignon L, Mesalam A A, *et al.* Animal models to study hepatitis C virus infection. *Front Immunol*, 2018, **9**:1032
- [68] Muir A J, Naggie S. Hepatitis C Virus Treatment: is it possible to cure all hepatitis C virus patients?. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2015, **13**(12): 2166-2172
- [69] Manns M P, Buti M, Gane E, *et al.* Hepatitis C virus infection. *Nat Rev Dis Primers*, 2017, **3**: 17006
- [70] Larney S, Peacock A, Leung J, *et al.* Global, regional, and country-level coverage of interventions to prevent and manage HIV and hepatitis C among people who inject drugs: a systematic review. *Lancet Glob Health*, 2017, **5**(12): e1208-e1220
- [71] Liang T J, Ghany M G. Current and future therapies for hepatitis C virus infection. *The New England Journal of Medicine*, 2013, **368**(20): 1907-1917
- [72] González-Grande R, Jiménez-Pérez M, González Arjona C, *et al.* New approaches in the treatment of hepatitis C. *World J Gastroenterol*, 2016, **22**(4): 1421-1432
- [73] Falade-Nwulia O, Suarez-Cuervo C, Nelson D R, *et al.* Oral direct-acting agent therapy for hepatitis C virus infection: a systematic review. *Ann Intern Med*, 2017, **166**(9): 637-648
- [74] Martinello M, Grebely J, Matthews G V. Direct-acting antivirals for acute HCV: how short can we go?. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, 2017, **2**(5): 316-318
- [75] Waziry R, Hajarizadeh B, Grebely J, *et al.* Hepatocellular carcinoma risk following direct-acting antiviral HCV therapy: a systematic review, meta-analyses, and meta-regression. *J Hepatol*, 2017, **67**(6): 1204-1212
- [76] Pietschmann T, Brown R J P. Hepatitis C Virus. *Trends Microbiol*, 2019, **27**(4): 379-380
- [77] Sikavi C, Chen P H, Lee A D, *et al.* Hepatitis C and human immunodeficiency virus coinfection in the era of direct-acting antiviral agents: no longer a difficult-to-treat population. *Hepatology*, 2018, **67**(3): 847-857
- [78] Lange C M, Jacobson I M, Rice C M, *et al.* Emerging therapies for the treatment of hepatitis C. *EMBO Molecular Medicine*, 2014, **6**(1): 4-15
- [79] Baumert T F, Berg T, Lim J K, *et al.* Status of direct-acting antiviral therapy for hepatitis C virus infection and remaining challenges. *Gastroenterology*, 2019, **156**(2): 431-445
- [80] Bukh J. The history of hepatitis C virus (HCV): basic research reveals unique features in phylogeny, evolution and the viral life cycle with new perspectives for epidemic control. *J Hepatol*, 2016, **65**(1 Suppl): S2-S21
- [81] Chhatwal J, Chen Q, Ayer T, *et al.* Hepatitis C virus re-treatment in the era of direct-acting antivirals: projections in the USA. *Aliment Pharmacol Ther*, 2018, **47**(7): 1023-1031
- [82] Zeisel M B, Lupberger J, Fofana I, *et al.* Host-targeting agents for prevention and treatment of chronic hepatitis C - perspectives and challenges. *J Hepatol*, 2013, **58**(2): 375-384
- [83] Zeisel M B, Baumert T F. Clinical development of hepatitis C virus host-targeting agents. *Lancet*, 2017, **389**(10070): 674-675
- [84] Spearman C W, Dusheiko G M, Hellard M, *et al.* Hepatitis C. *Lancet (London, England)*, 2019, **394**(10207): 1451-1466
- [85] Ghinea N, Lipworth W, Day R, *et al.* Importation of generic hepatitis C therapies: bridging the gap between price and access in high-income countries. *Lancet*, 2017, **389**(10075): 1268-1272
- [86] Waheed Y. Hepatitis C eradication: a long way to go. *World Journal of Gastroenterology*, 2015, **21**(43): 12510-12512
- [87] Ksiazek T G, Erdman D, Goldsmith C S, *et al.* A novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med*, 2003, **348**(20): 1953-1966
- [88] Zhu N, Zhang D, Wang W, *et al.* A Novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*, 2020, **382**(8): 727-733

The Discovery and Research Progress of Hepatitis C Virus : The Enlightenment of The Nobel Prize in Physiology or Medicine of 2020*

WU Qi-Wen^{1)**}, ZHOU Rui-Jia^{1)**}, CHEN Shi-Yin^{1)**}, LIU Ling-Yun²⁾, ZENG Hong-Li²⁾,
WANG Fu-Yan¹⁾, XIONG Wei¹⁾, ZU Xu-Yu^{2)***}

⁽¹⁾School of Basic Medical Science, Central South University, Changsha 410008, China;

⁽²⁾Cancer Research Institute, The First Affiliated Hospital, University of South China, Hengyang 421001, China)

Abstract In 2020, the Nobel Prize in Physiology or Medicine was awarded to Harvey J. Alter, Charles M. Rice and Michael Houghton for their discovery of hepatitis C virus (HCV). Before the discovery of HCV, the research of Hepatitis A virus and Hepatitis B virus made an important breakthrough. However, a majority of blood-borne hepatitis belongs to non-A, non-B hepatitis, which was discovered as hepatitis C. The discovery of HCV makes blood transfusion safe and makes cure of hepatitis C become possible, saving millions of people's life. By inducing chronic inflammation and other mechanisms, HCV invade hepatocytes, leading to liver cancer. This paper summarizes the biological characteristics of HCV, systematically expounds mechanisms of HCV infection-associated liver cancer, and introduces measures for prevention and cure of hepatitis C.

Key words hepatitis C virus, liver fibrosis, liver cancer

DOI: 10.16476/j.pibb.2020.0382

* This work was supported by grants from the Natural Science Foundation of Hunan Province (2020JJ4551), Education Department of Hunan Province (18A255) and Health and Family Planning Commission of Hunan Province (A2017013).

** These authors contributed equally to this work.

*** Corresponding author.

Tel: 86-734-8358425, E-mail: zuxuyu0108@hotmail.com

Received: October 23, 2020 Accepted: November 6, 2020