

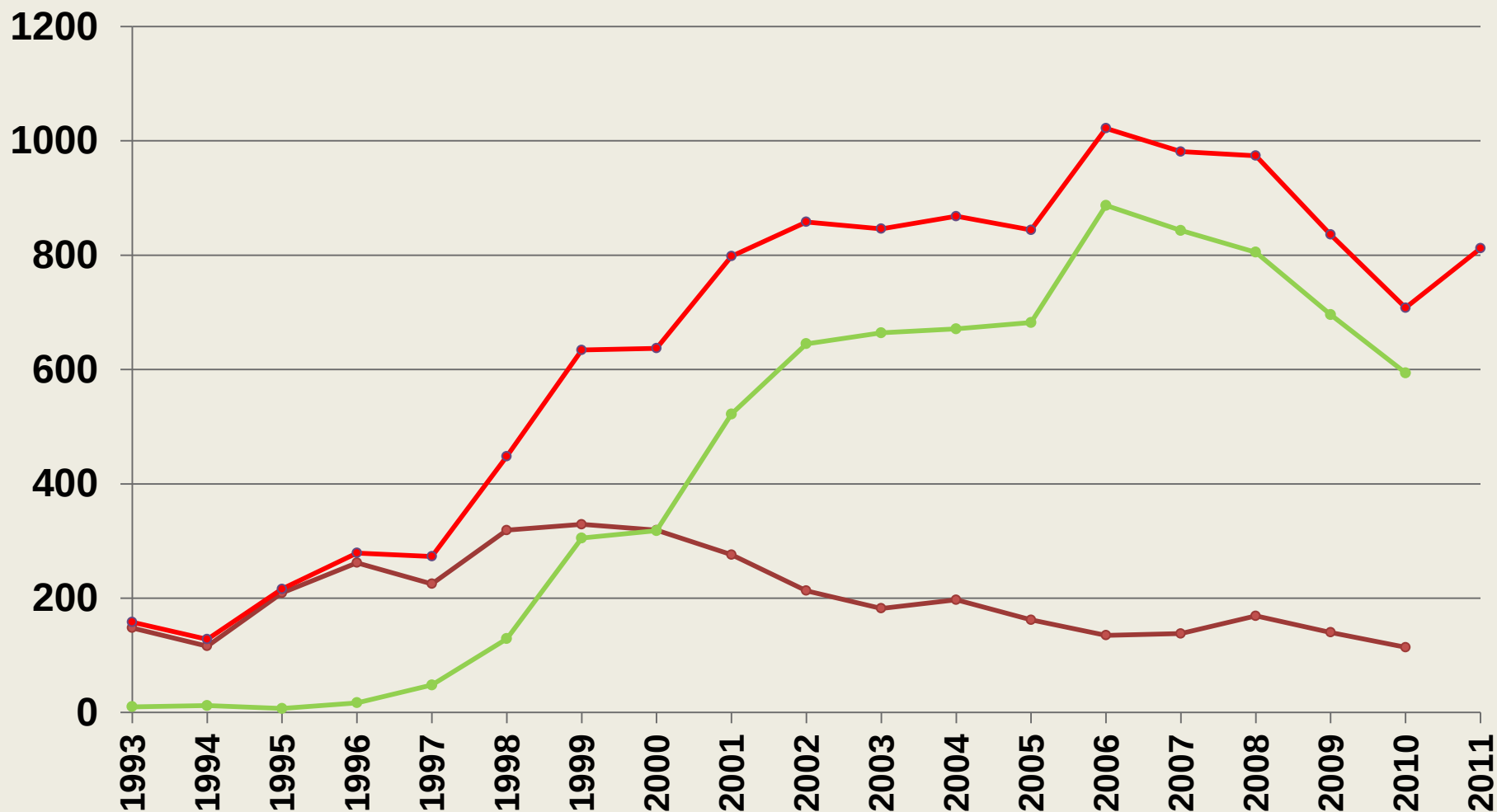
HCV

HCV infekce: obecná fakta

- odhad. prevalence ve světě: $\approx 3\%$ (170 million osob)¹
- riziko chronicity (variabilní): 50%–85%²
- rychlost progresu do fibrózy: nízká²
- riziko cirhózy : až 10% do 20 let;
20% do 30 let²
- smrtnost související s cirhózou : 1%–5%/rok³
- incidence HCC u pac. s cirhózou: 1%–4%/rok²

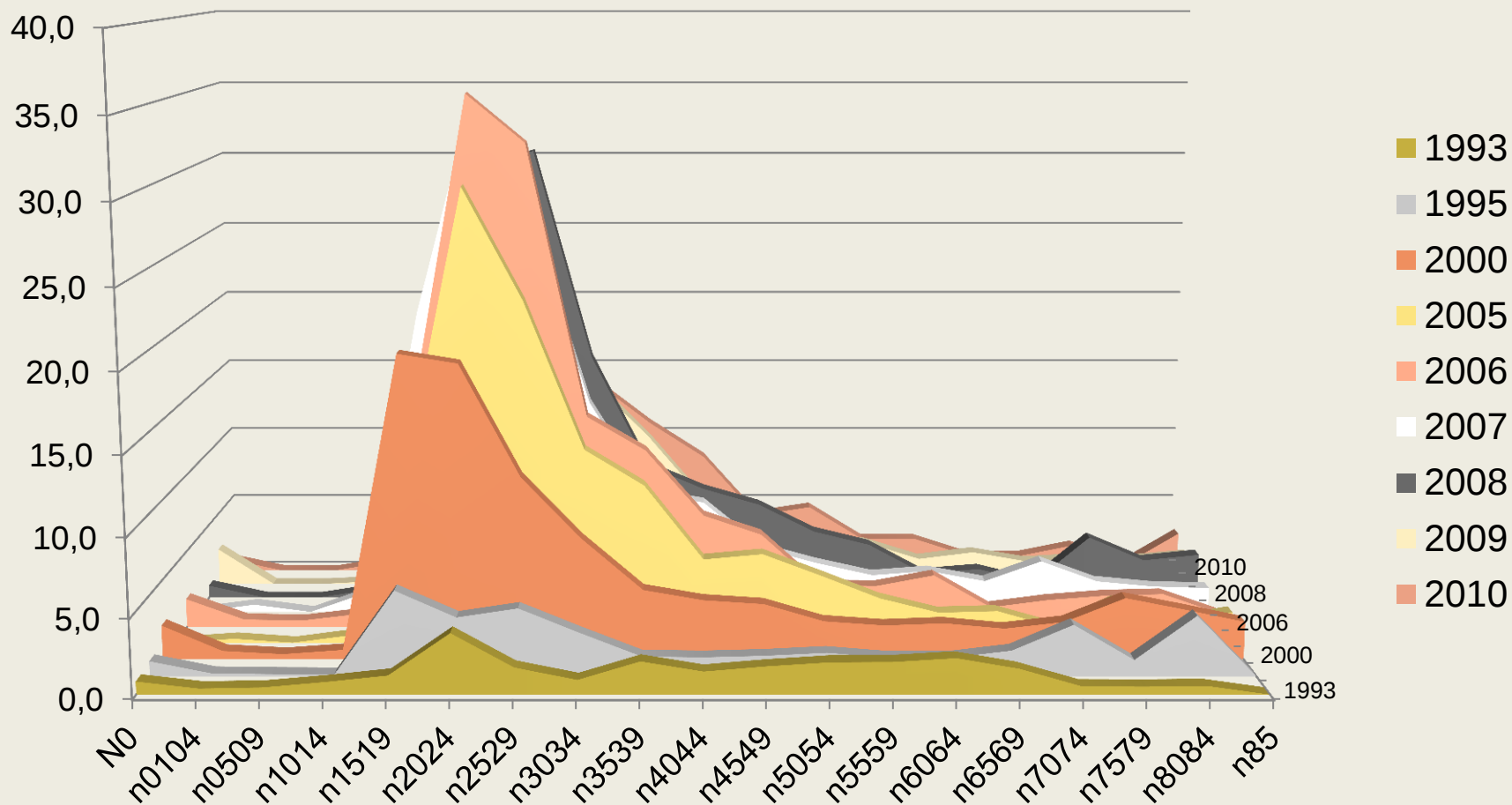
Hepatitida C případy hlášené jako akutní (B17.1) nebo nově hlášená chronická hepatitida C (B18.2)

—●— akutní —●— chronická —●— celkem



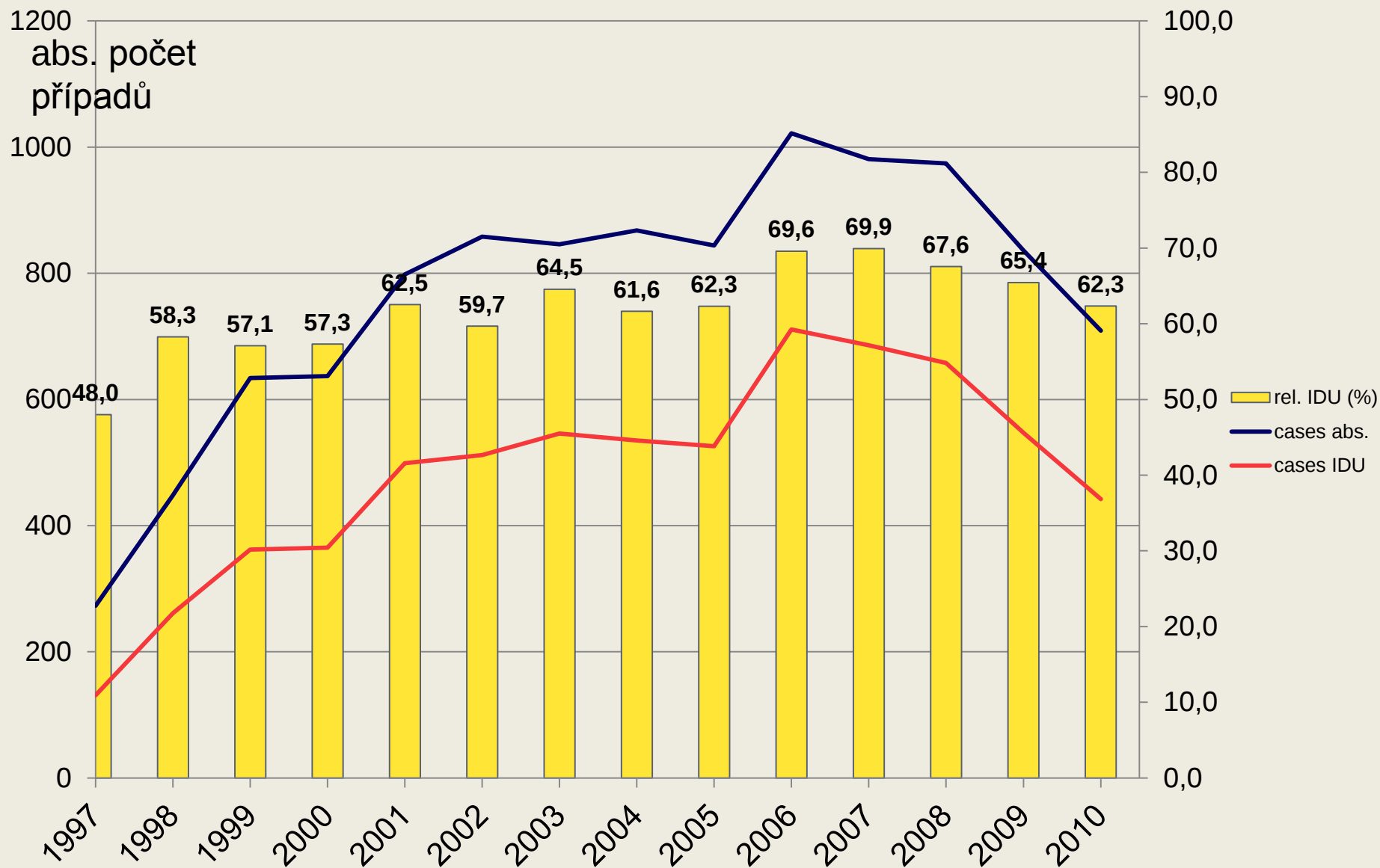
HEPATITIS C

incidence ve věkových skupinách



HEPATITIS C v ČR

Poměr IDU z celkového počtu hlášených případů



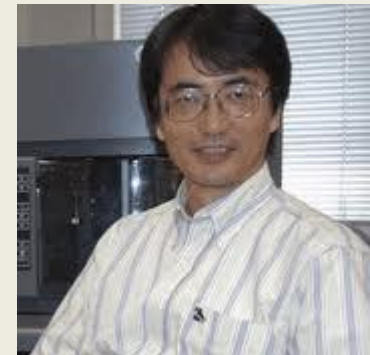
Sérologický přehled HCV

- r. 2001 sběr sér
- r. 2002 vyšetření 2952 sér na anti-HCV
- 16 reaktivních potvrzeno 3 EIA testy, RIBA 3.0 konfirmační SIA test a HCV RNA PCR
- výsledek: 6 anti-HCV pozitivních sér
- **celková prevalence anti-HCV 0,2%**

Poznání replikace HCV podmiňoval vývoj systémů umožňujících množení viru v buněčné kultuře

- konstrukce subgenomového replikonu, který se sám amplifikuje v kultuře lidských hepatomových buněk zjištění jak se replikuje HCV RNA (**R. Bartenschlager**, Heidelberg)
- celý replikační cyklus HCV umožnila konstrukce molekulárního klonu JFH-1 (Japanese Fulminant Hepatitis), který po tranfekci se do buněk Huh 7.5 se silně replikuje a podporuje produkci infekčních virových částic (**Wakita T.**, Tokyo)

i v imunosuprimovaných chimerických myších s játry s lidskými hepatocyty



Struktura viru a vazba na hepatocyt

- nukleokapsidový protein core
- obalové proteiny E1, E2
- lipidová kapkénka s apolipoproteiny

GAG glykosoaminoglykany

LDL receptor

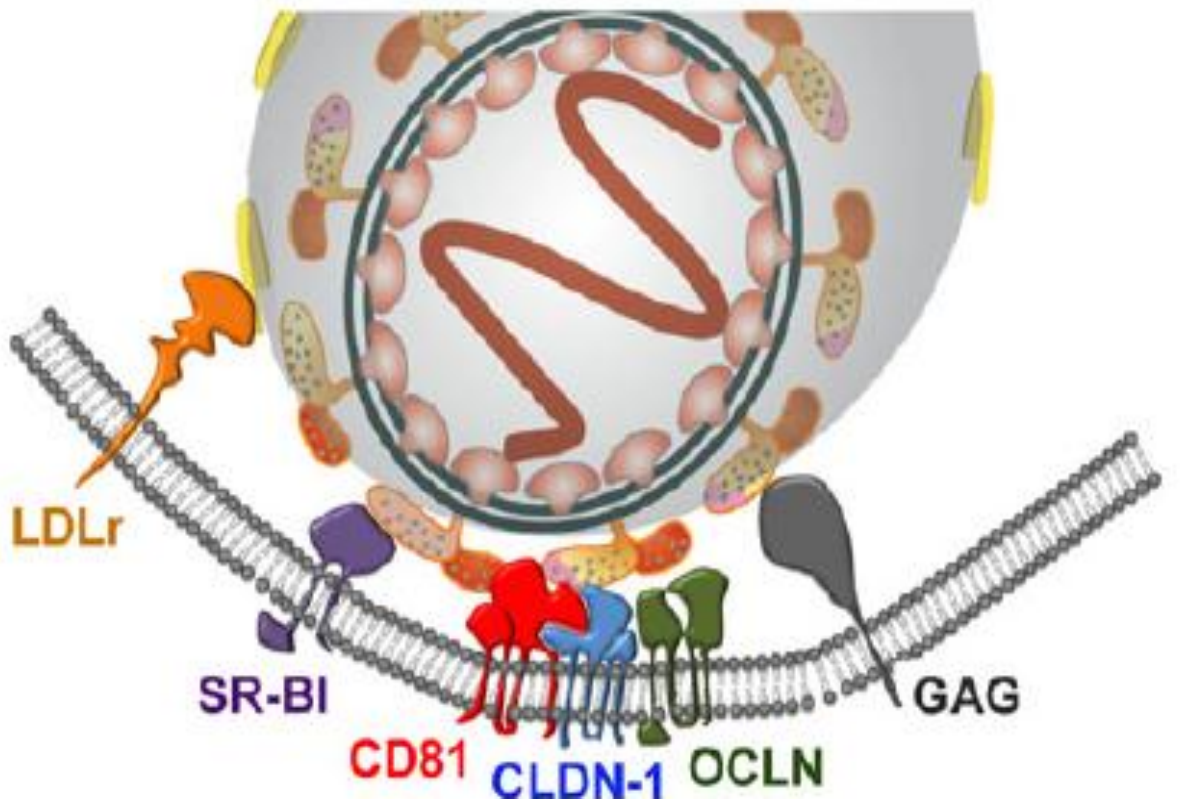
SR-BI scavenger
receptor BI

CD81 tetraspanin

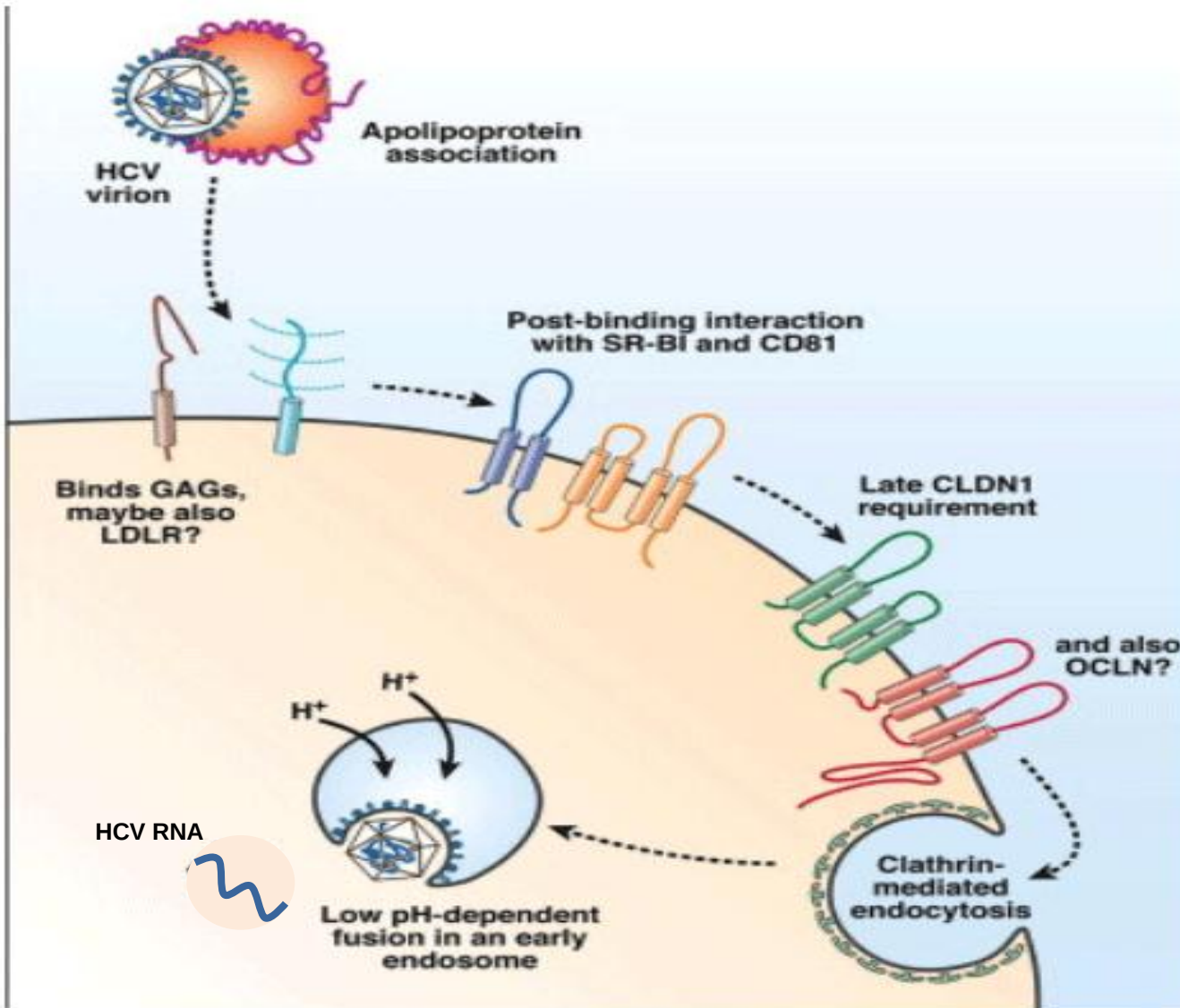
CLDN-1 Claudin

OCLN Occludin

Clatrinový typ
endocytózy



Vniknutí viru do hepatocytu

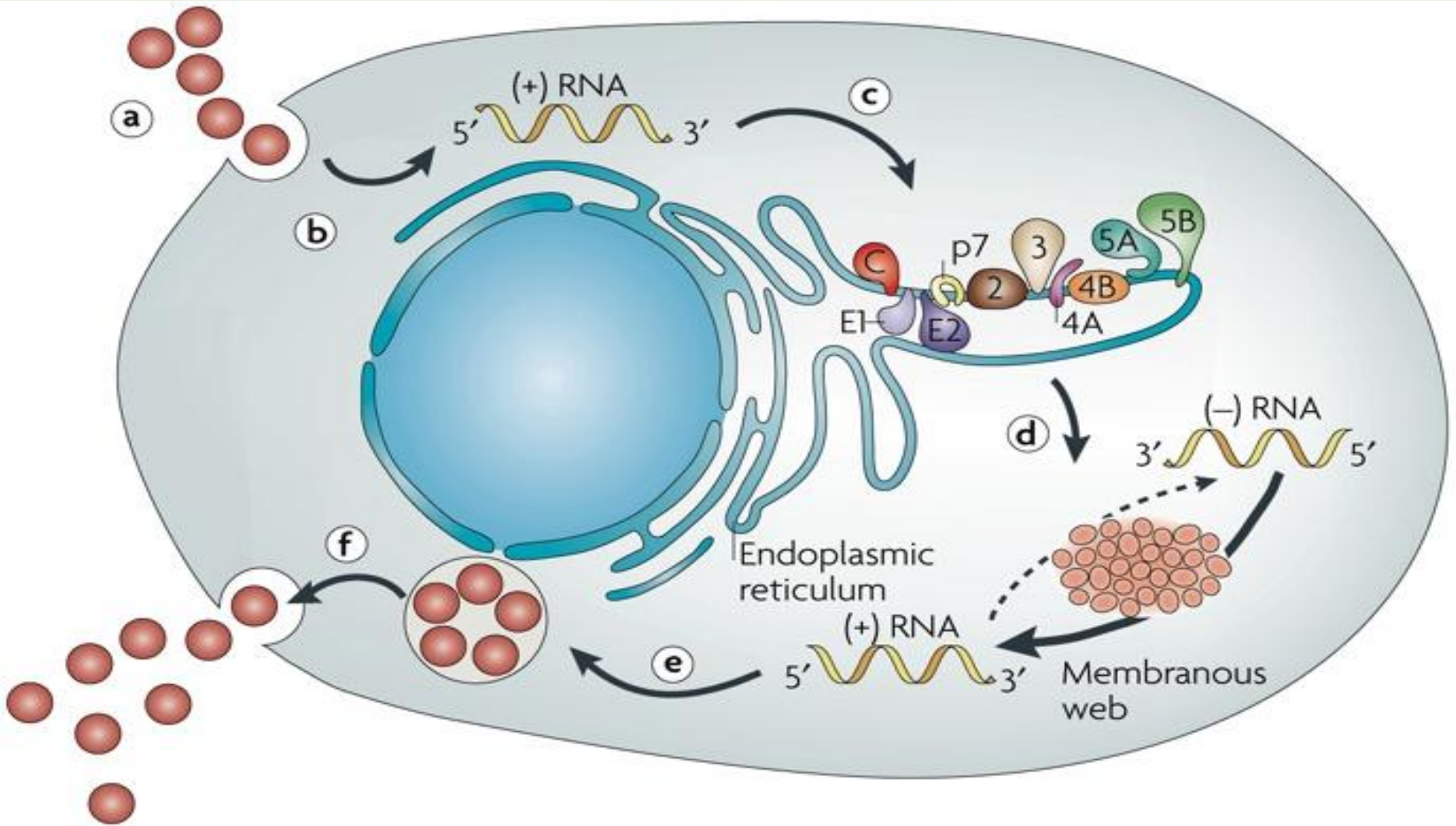


Endocytóza
clatrinového typu

Fuze membrány viru
a endosomu

Uvolnění HCV RNA
do cytoplasmy

Replikace HCV

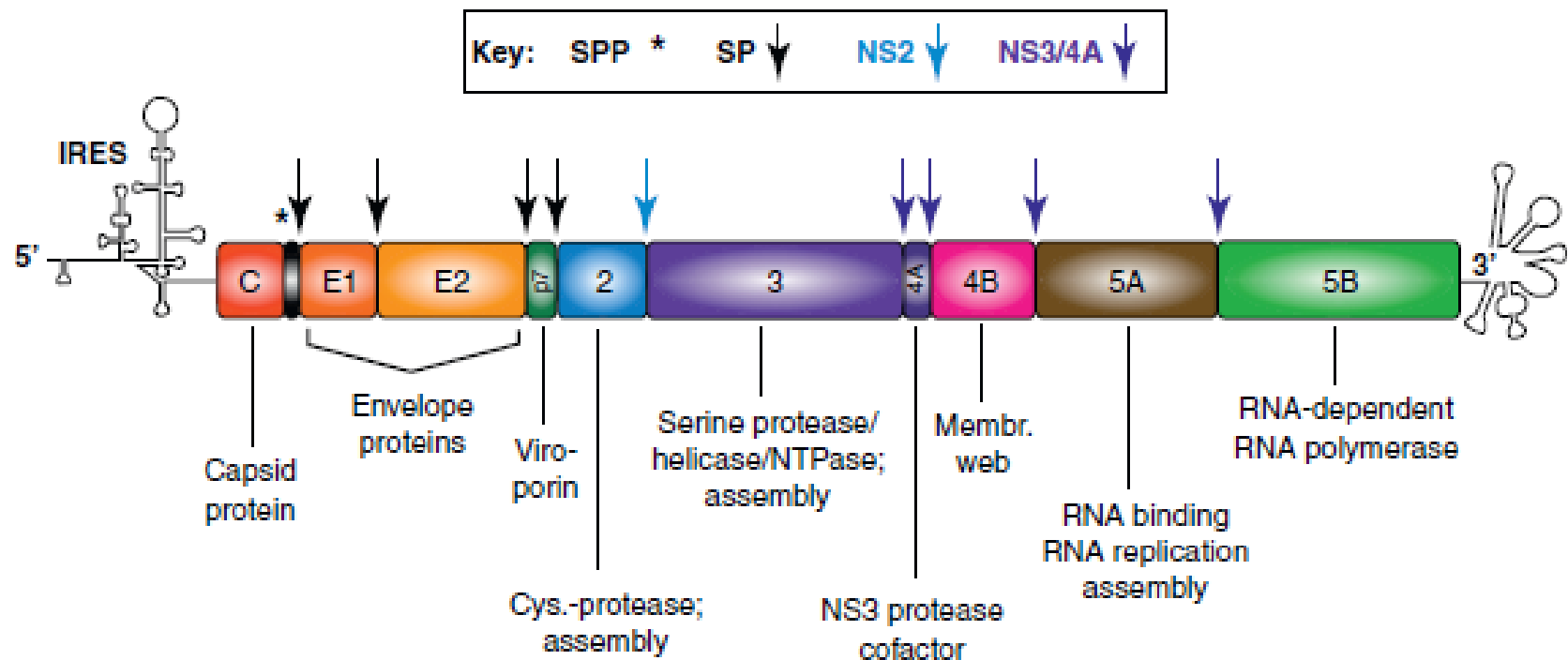


D. Moradpour, F. Penin & Ch.M. Rice

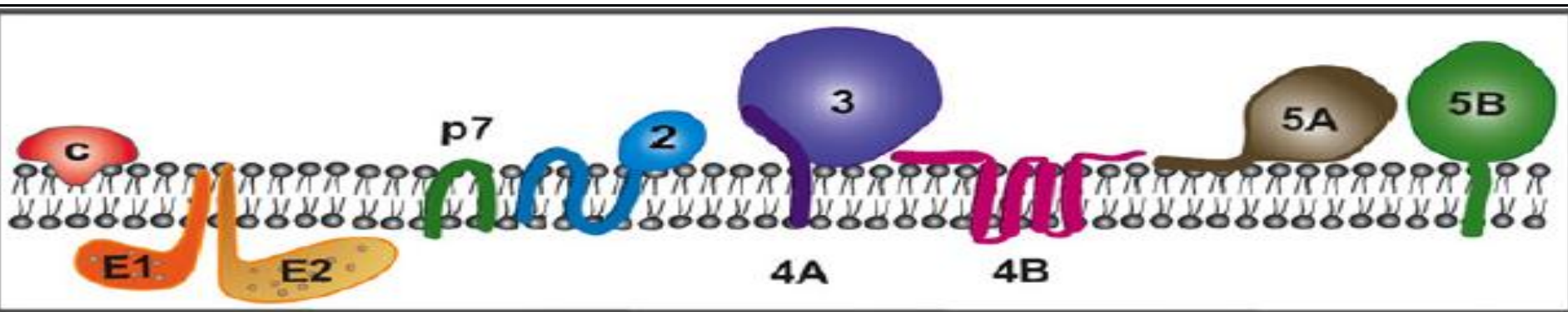
Nature Reviews Microbiology 5, 453-463 (June 2007)

Nature Reviews | Microbiology

Syntéza virových proteinů a jejich lokalizace v membráně ER
IRES, polyprotein, štěpení na funkční proteiny, strukturní, nestrukturní proteiny,
NS3 role v přirozené imunitě, IFN, apoptóza

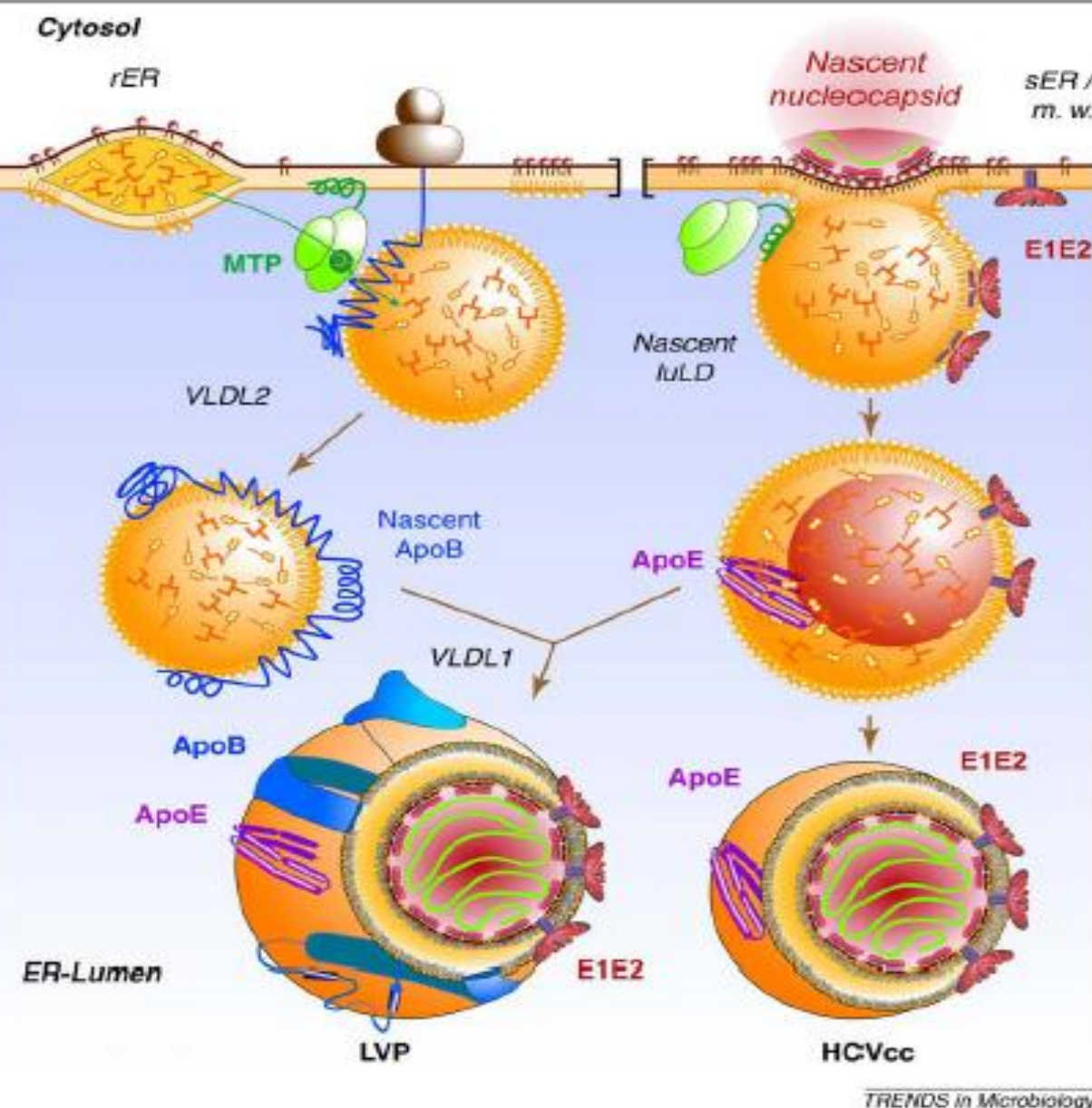


TRENDS in Microbiology



Obalování kapsidy membránou
s obalovými proteiny E1 a E2
při pučení do lumenální

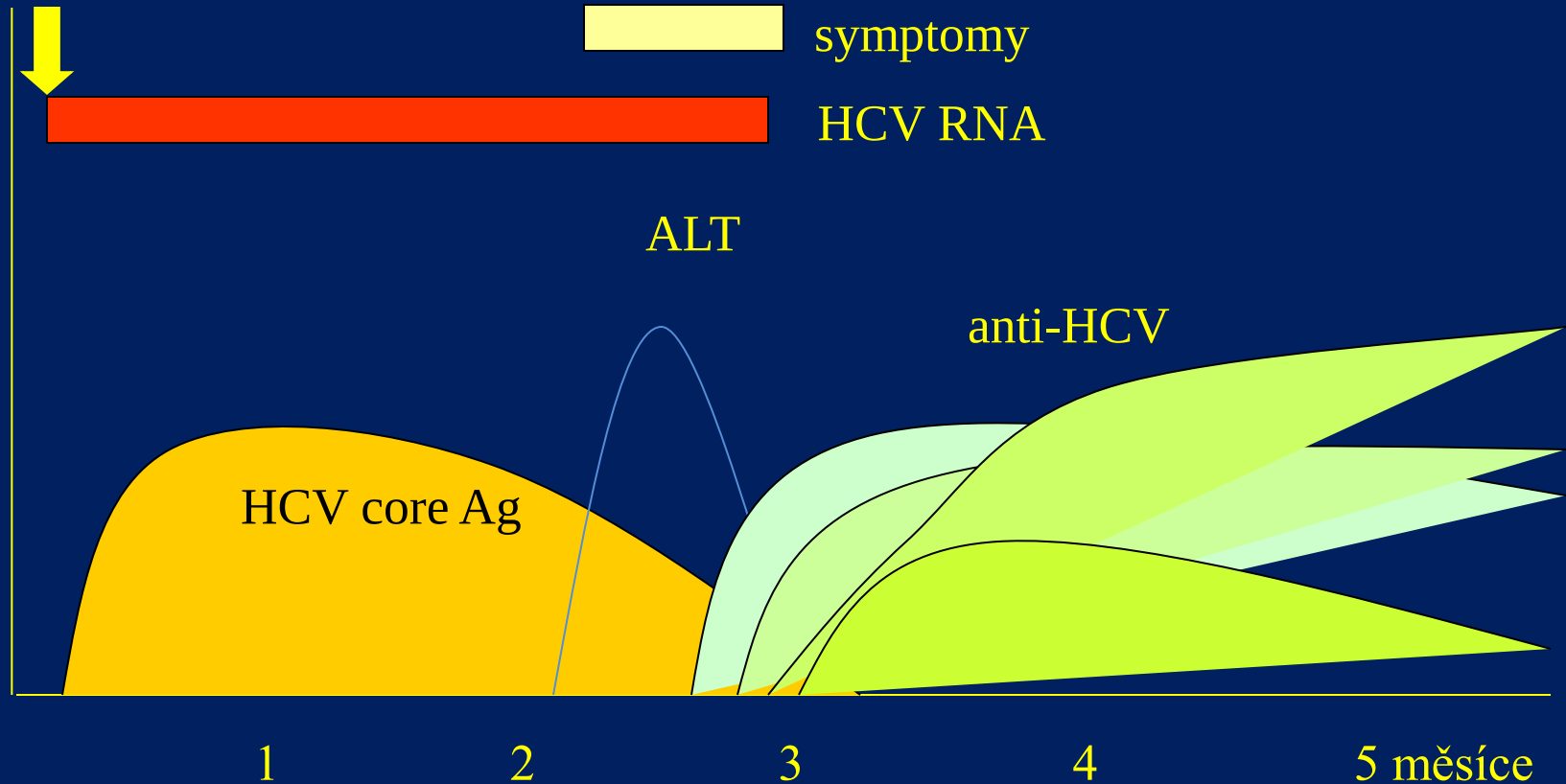
Vytváření virové částice



y
DL1
vé
poE a apoB)
ěčných
váří částice
ané s VLDL1
ic v krvi
ezi 1,06 –
menší mají
100nm
nfekčnost
oučástí částic,

Dynamika markerů akutní HCV

6-10 den



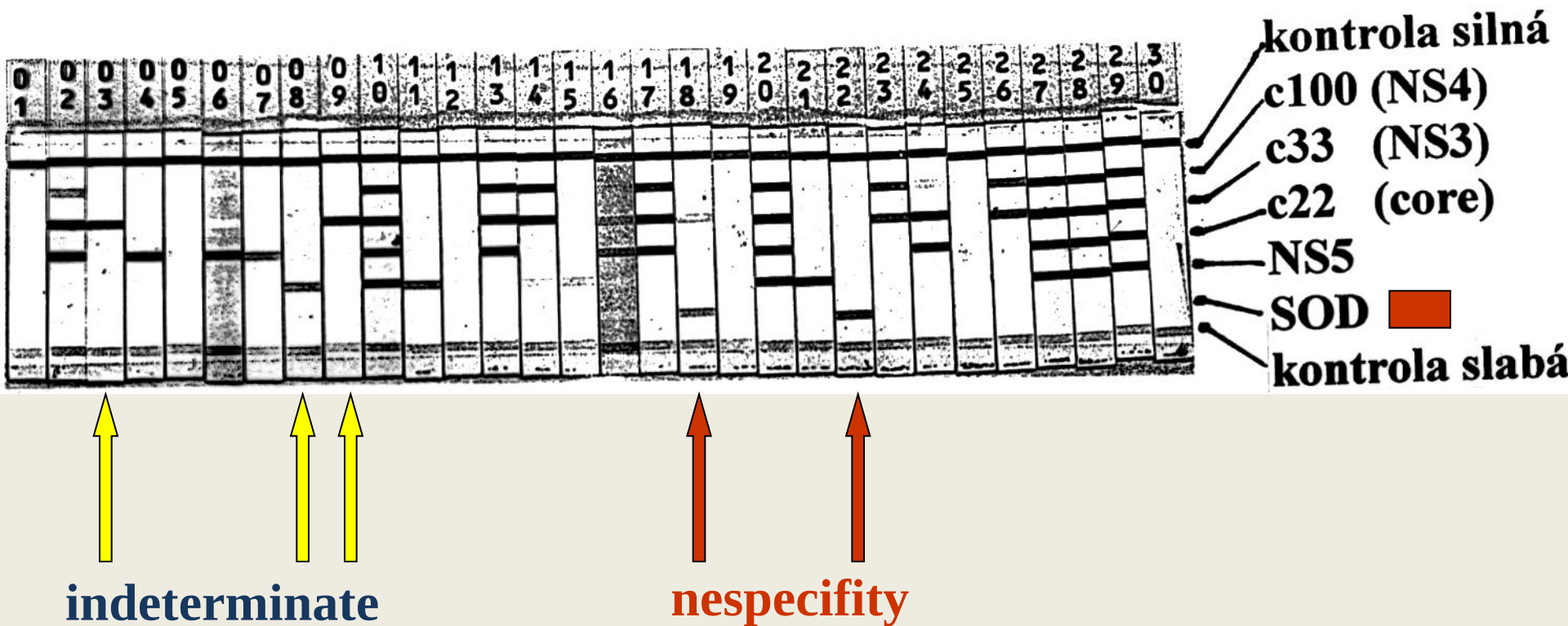
Konfirmace anti-HCV

- **konfirmační test** na principu LIA (line immunoassay) imunoblot, analýza protilátkové odpovědi vůči jednotlivým antigenům
- **3 EIA testy** (nejpoužívanější v TS, rozdílné uspořádání, konstrukce antigenů)
- **doplňkový test** PCR na HCV RNA
test není konfirmační, hodnota hlavně pozitivních výsledků

Konfirmace v TS

v diagnostické laboratoři (difer.dg,
náhodné záchyty, rizikové skupiny)

Konfirmace anti-HCV imunoblot RIBA 3.0 SIA



Sérologie protilátek souhrn

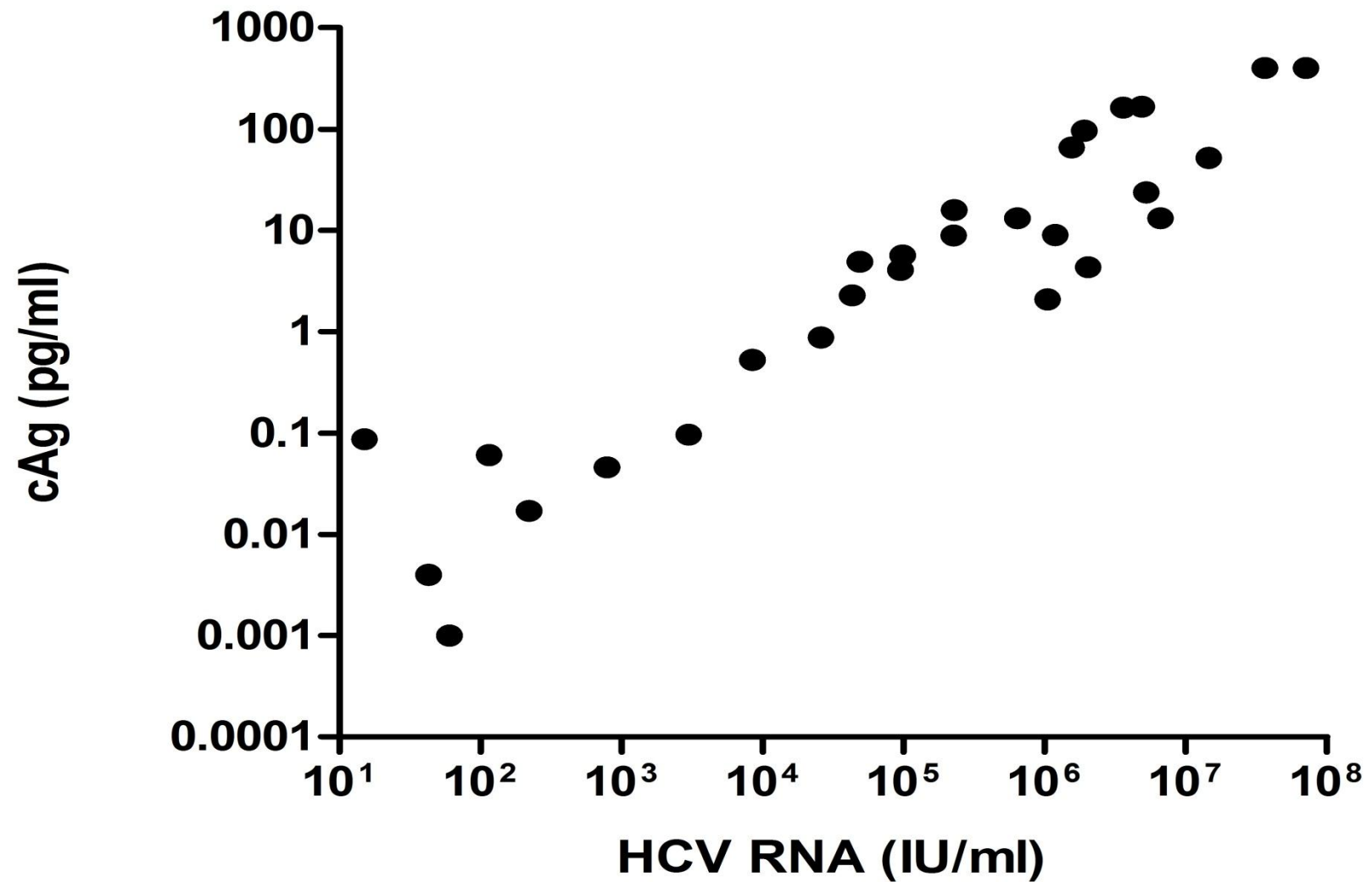
- kvalita sérologických testů na stanovení anti-HCV pro diagnostiku akutních i chronických HCV infekcí je většinou velmi dobrá
- problémy se specifitou testů se objevují při skríninku dárců krve, běžné populace, a lze je očekávat i při vyšetřování rizikových skupin (frekvence v desetinách procent).
- tendence testů k falešným reaktivitám může být různá, významná v souvislosti s antigeny z NS5 oblasti.
- reaktivní nálezy skríninkových vyšetření je nutné konfirmovat, u diagnostických vyšetření doporučené
- příčinu nespecifity lze konfirmací prokázat jen zřídka

Detekce core antigenu HCV, možnosti využití

- průkaz i v přítomnosti anti-HCV protilátek
- průkaz core Ag samostatně
- skríninkový test (alternativa k NAT ?)
- kvantitativní (alternativa k stanovení virové nálože HCV RNA)
- kombinovaný test Ag/Ab diagnostika i skrínink

HCV RNA TaqMan	konfirmační test RIBA	ABBOTT core Ag	BIORAD Ag/Ab	Abbott AX/ARCH	BIORAD Ab	ORTHO Ab
7.07x10e7	negativni	POZITIVNÍ	POZITIVNÍ	negativni	negativni	negativni
1.18x10e6	negativni	POZITIVNÍ	POZITIVNÍ	NEGATIVNI	negativni	negativni
2.02x10e6	negativni	POZITIVNÍ	POZITIVNÍ	REAKTIVNI	negativni	negativni
2.98x10e3	negativni	POZITIVNÍ	POZITIVNÍ	NEGATIVNI	negativni	negativni
3,61x10e7	indeterm	POZITIVNÍ	POZITIVNÍ	REAKTIVNI	negativni	REAKTIVNI
1,9x10e6	indeterm	POZITIVNÍ	POZITIVNÍ	REAKTIVNI	REAKTIVNI	REAKTIVNI
1.04x10e6	indeterm	POZITIVNÍ	POZITIVNÍ	REAKTIVNI	REAKTIVNI	REAKTIVNI
3.58x10e6	indeterm	POZITIVNÍ	POZITIVNÍ	REAKTIVNI	REAKTIVNI	REAKTIVNI
4.88x10e6	indeterm	POZITIVNÍ	POZITIVNÍ	REAKTIVNI	REAKTIVNI	REAKTIVNI
5.24x10e6	indeterm	POZITIVNÍ	POZITIVNÍ	REAKTIVNI	negativni	negativni
2.26x10e5	indeterm	POZITIVNÍ	POZITIVNÍ	REAKTIVNI	REAKTIVNI	REAKTIVNI
2.59x10e4	indeterm	POZITIVNÍ	POZITIVNÍ	REAKTIVNI	negativni	reaktivni
9.82x10e4	indeterm	POZITIVNÍ	POZITIVNÍ	REAKTIVNI	negativni	negativni
1,15x10e2	indeterm	POZITIVNÍ	POZITIVNÍ	REAKTIVNI	REAKTIVNI	REAKTIVNI
2.28x10e5	negativni	POZITIVNÍ	NEGATIVNI	NEGATIVNI	negativni	negativni
6.4x10e5	negativni	POZITIVNÍ	NEGATIVNI	NEGATIVNI	negativni	negativni
4.32x10e4	negativni	POZITIVNÍ	NEGATIVNI	negativni	negativni	negativni
4.88x10e4	negativni	POZITIVNÍ	NEGATIVNI	REAKTIVNI	negativni	negativni
9.44x10e4	negativni	POZITIVNÍ	NEGATIVNI	NEGATIVNI	negativni	negativni
8.43x10e3	negativni	POZITIVNÍ	NEGATIVNI	NEGATIVNI	negativni	negativni
2.2x10e2	indeterm	POZITIVNÍ	NEGATIVNI	REAKTIVNI	negativni	negativni
<1.5x10	indeterm	POZITIVNÍ	NEGATIVNI	REAKTIVNI	negativni	negativni
1.45x10e7	negativni	POZITIVNÍ	NT	NEGATIVNI	negativni	negativni
6.6x10e6	negativni	POZITIVNÍ	NT	REAKTIVNI	negativni	negativni
1.11x10e7	negativni	NT	POZITIVNÍ	NEGATIVNI	negativni	negativni
4,08x10e4	indeterm	NT	POZITIVNÍ	REAKTIVNI	REAKTIVNI	REAKTIVNI
6.x10e1	negativni	NEREAKTIVNI	POZITIVNÍ	NEGATIVNI	negativni	negativni
7.88x10e2	negativni	NEREAKTIVNI	NEGATIVNI	NEGATIVNI	negativni	negativni
1.5x10	negativni	NEREAKTIVNI	NEGATIVNI	negativni	negativni	negativni
4.29x10e1	negativni	NEREAKTIVNI	NEGATIVNI	REAKTIVNI	negativni	negativni

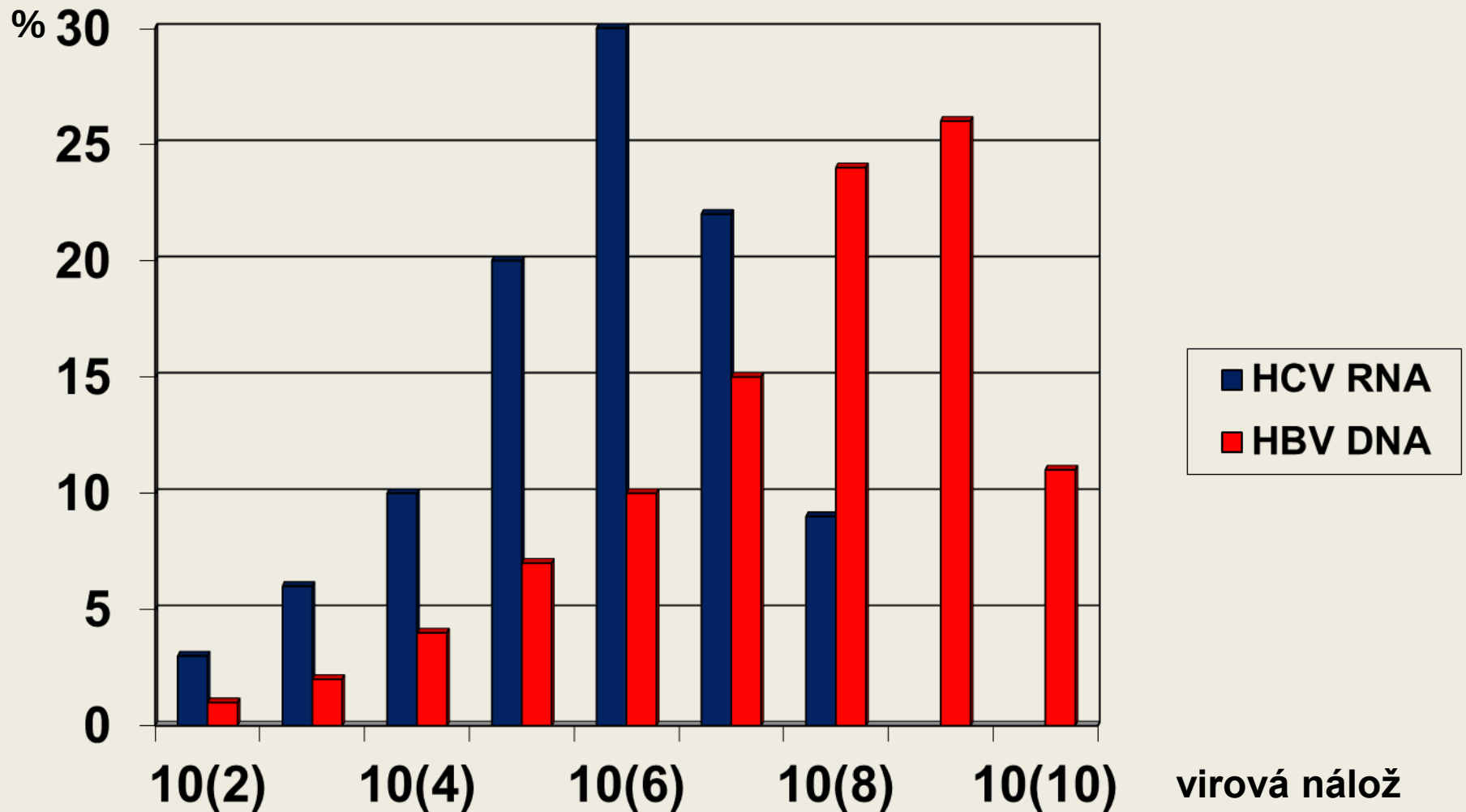
Korelace HCV RNA a HCV core Ag



Možnosti a význam stanovení HCV RNA

- doplňkový skrínink dárců krve (NAT) pro pokrytí „stadia diagnostického okna“
- doplňkový test pro diagnostiku (odlišení anamnestické protilátkové odpovědi a probíhající infekce, nepřímá confirmace)
- monitorování průběhu HCV infekce a efektu antivirové terapie (IFN+Ribavirin, nově inhibitory proteáz) - kvantitativní test
- molekulární epidemiologie (analýza izolátů HCV)
- Genotypizace (souvislost s účinností a prognózou terapie)

Distribuce virové nálože u chronických HCV infekcí



Zkrácení diagnostického okna při užití individuálního NAT (Ultrio na Procleix Tigris Systemu, Chiron, Novartis)

eclipse phase

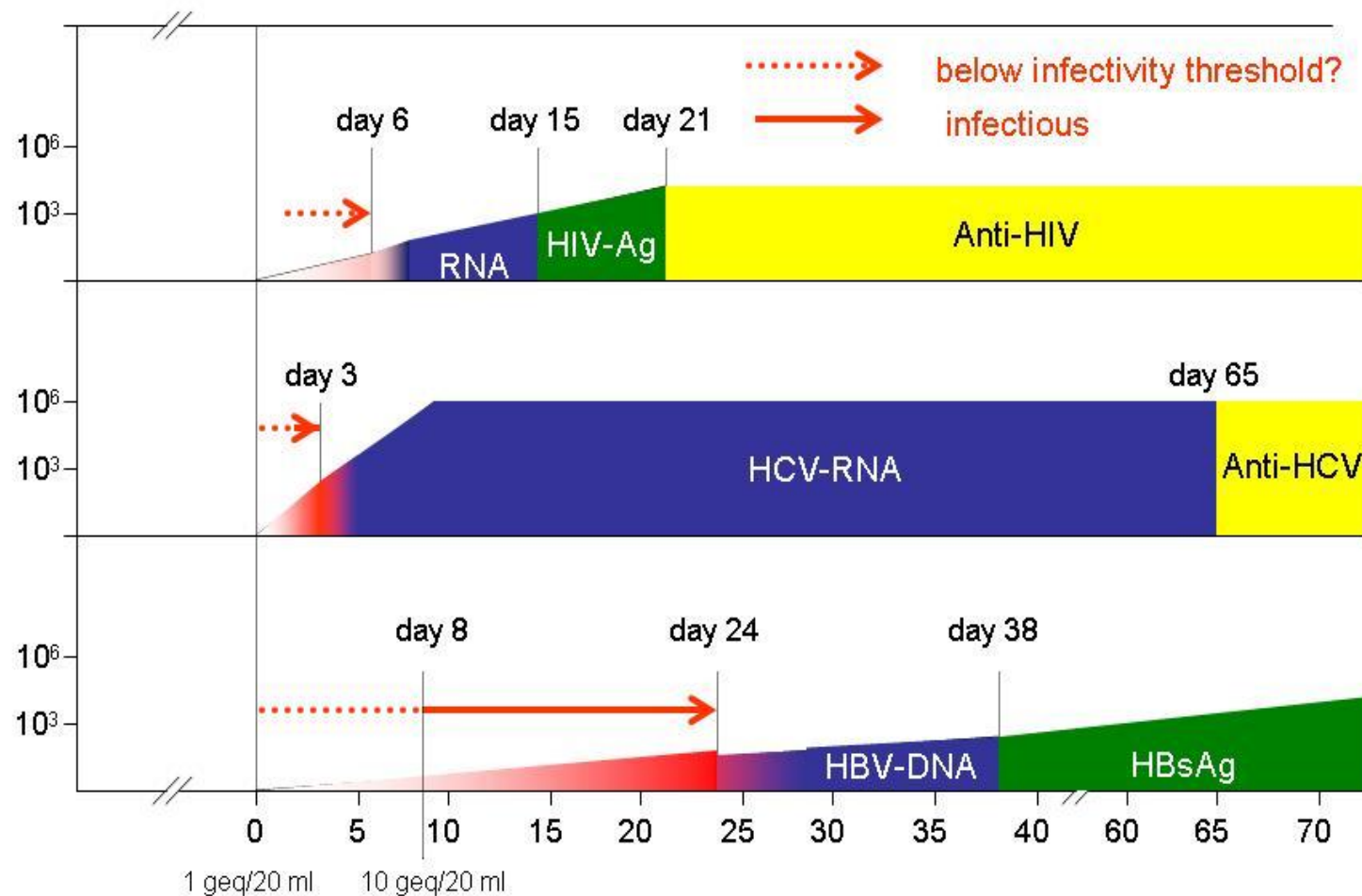
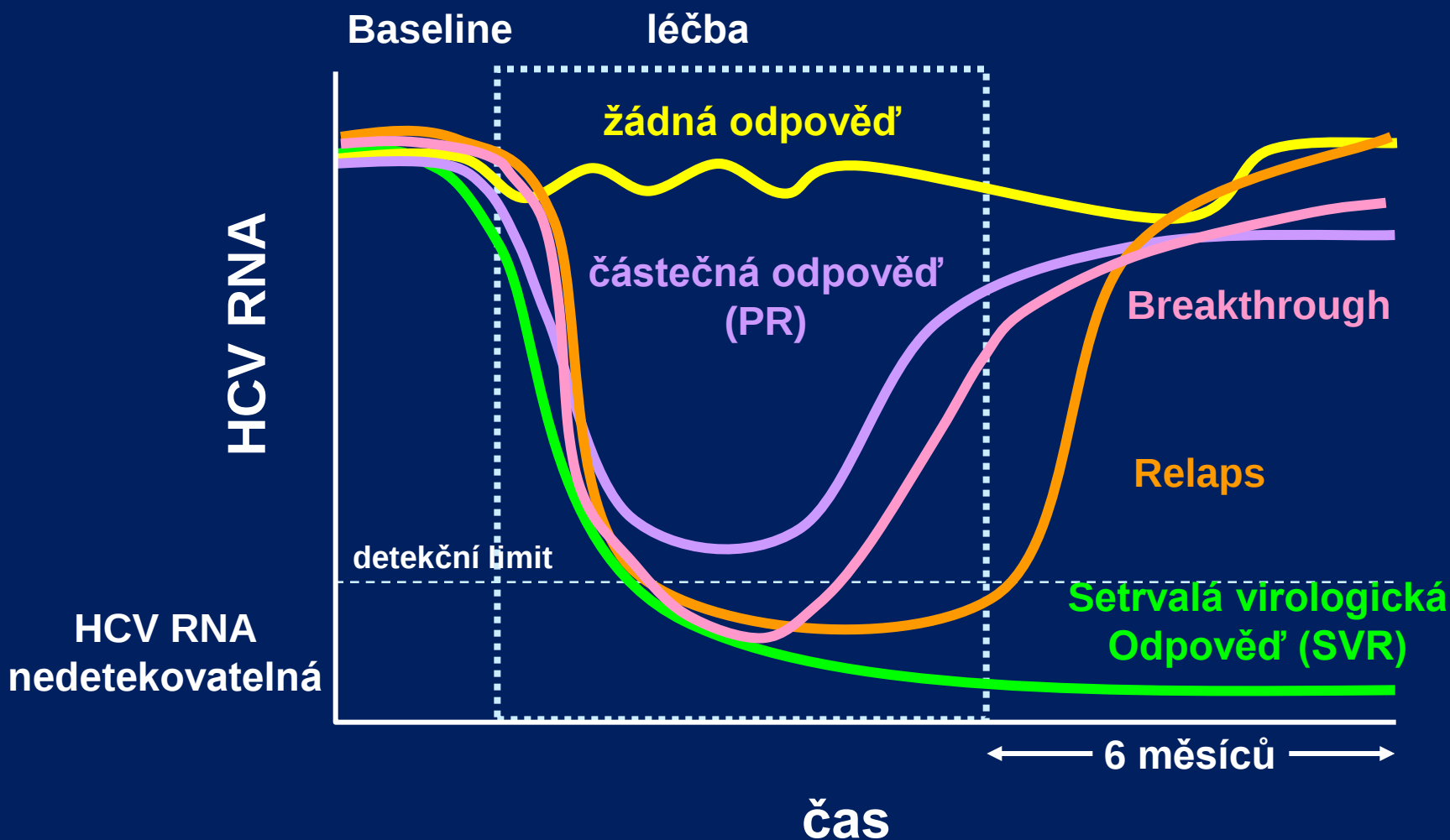
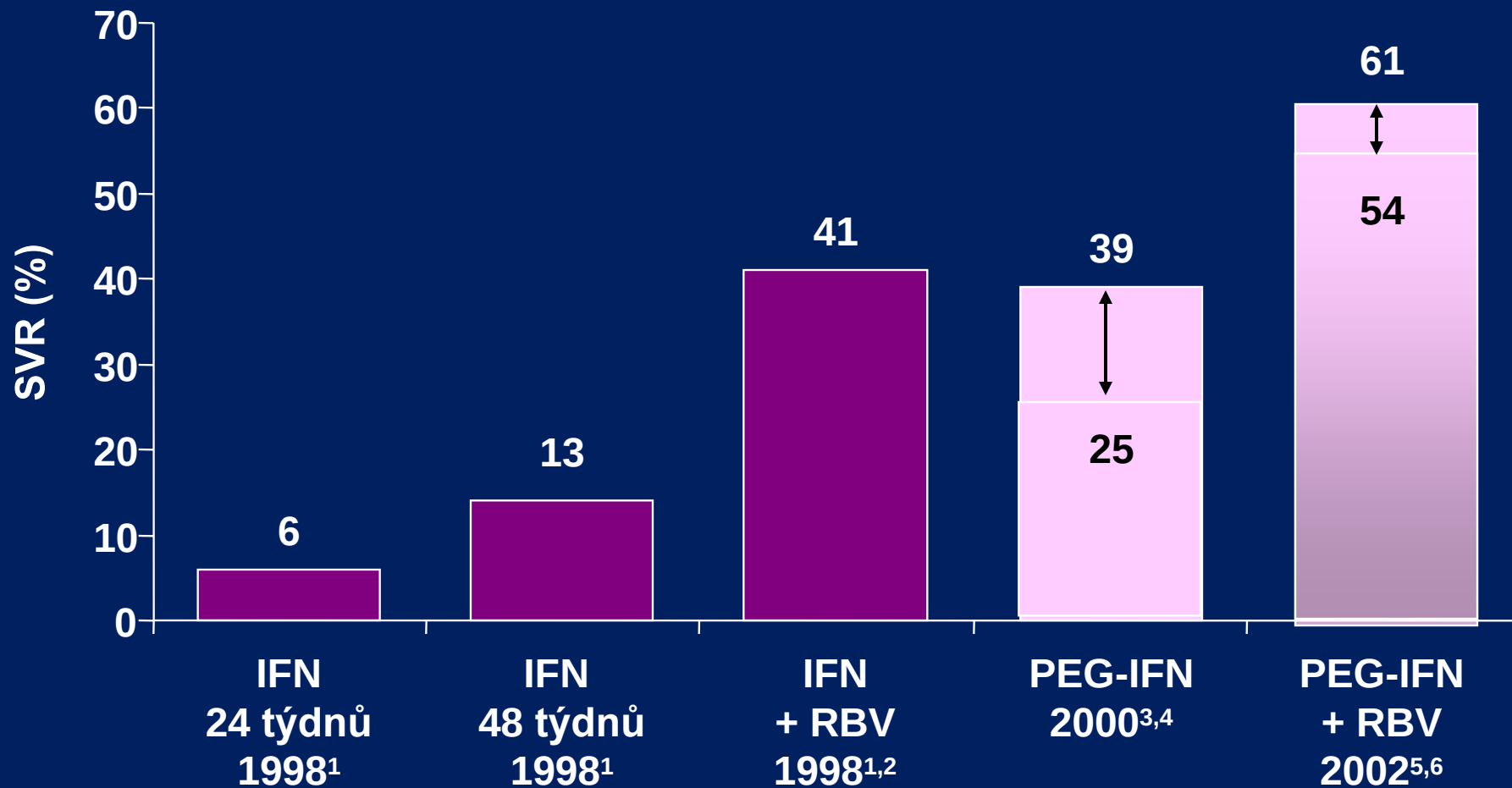


Schéma možných virologických odpovědí po léčbě interferonem alfa



Výsledky léčby: celková setrvalá virologická odpověď (SVR)*



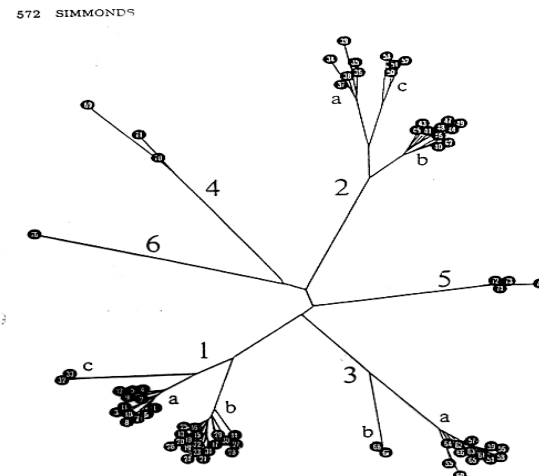
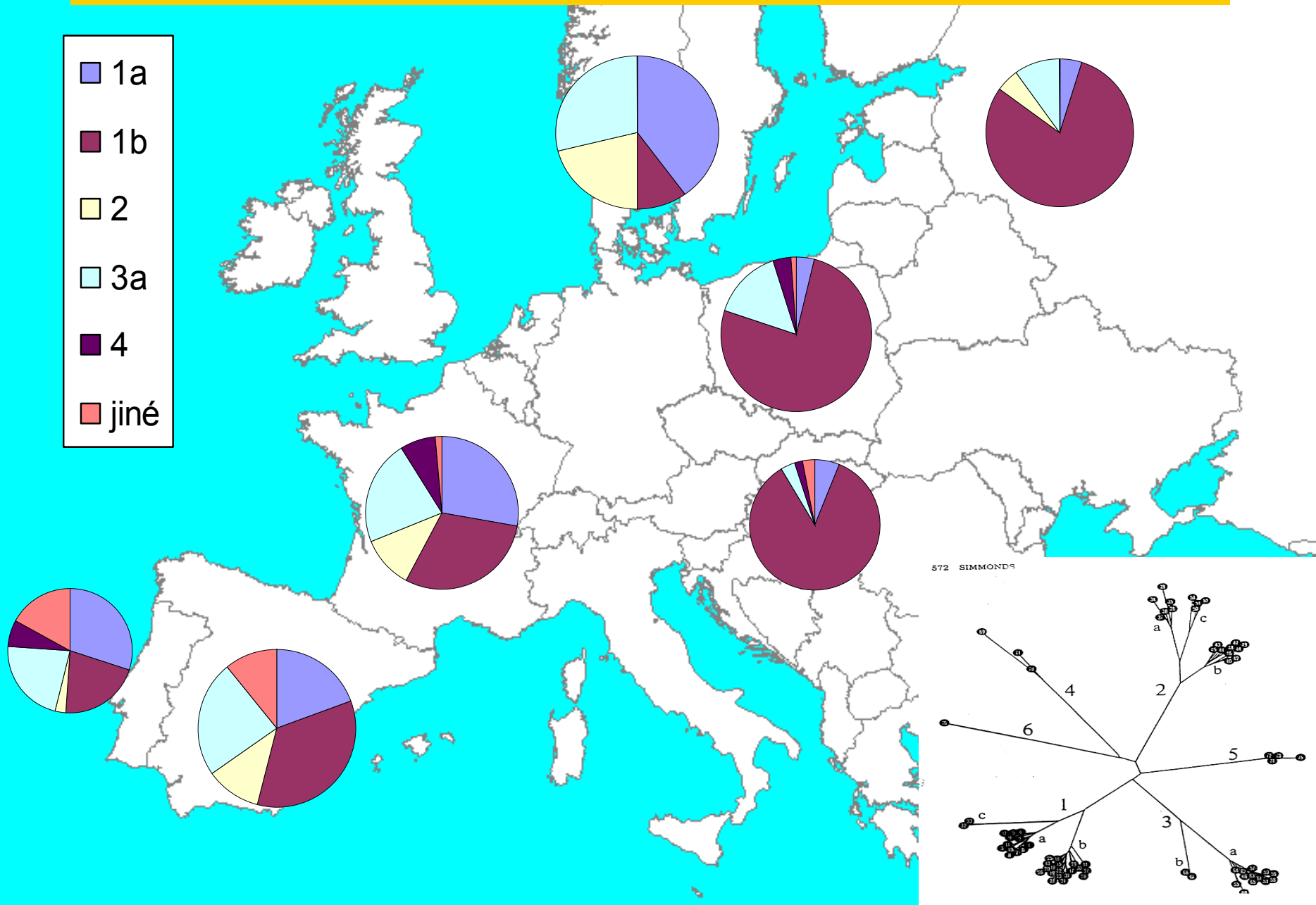
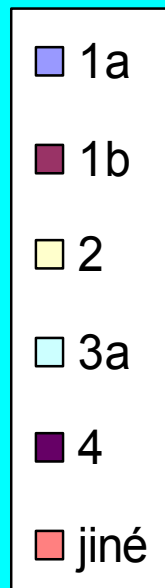
*ITT analýza

1. McHutchison et al. *N Engl J Med*. 1998. 2. Poynard et al. *Lancet*. 1998. 3. Zeuzem et al. *N Engl J Med*. 2000. 4. Lindsay et al. *Hepatology*. 2001. 5. Manns et al. *Lancet*. 2001. 6. Hadziyannis. *EASL* 2002.

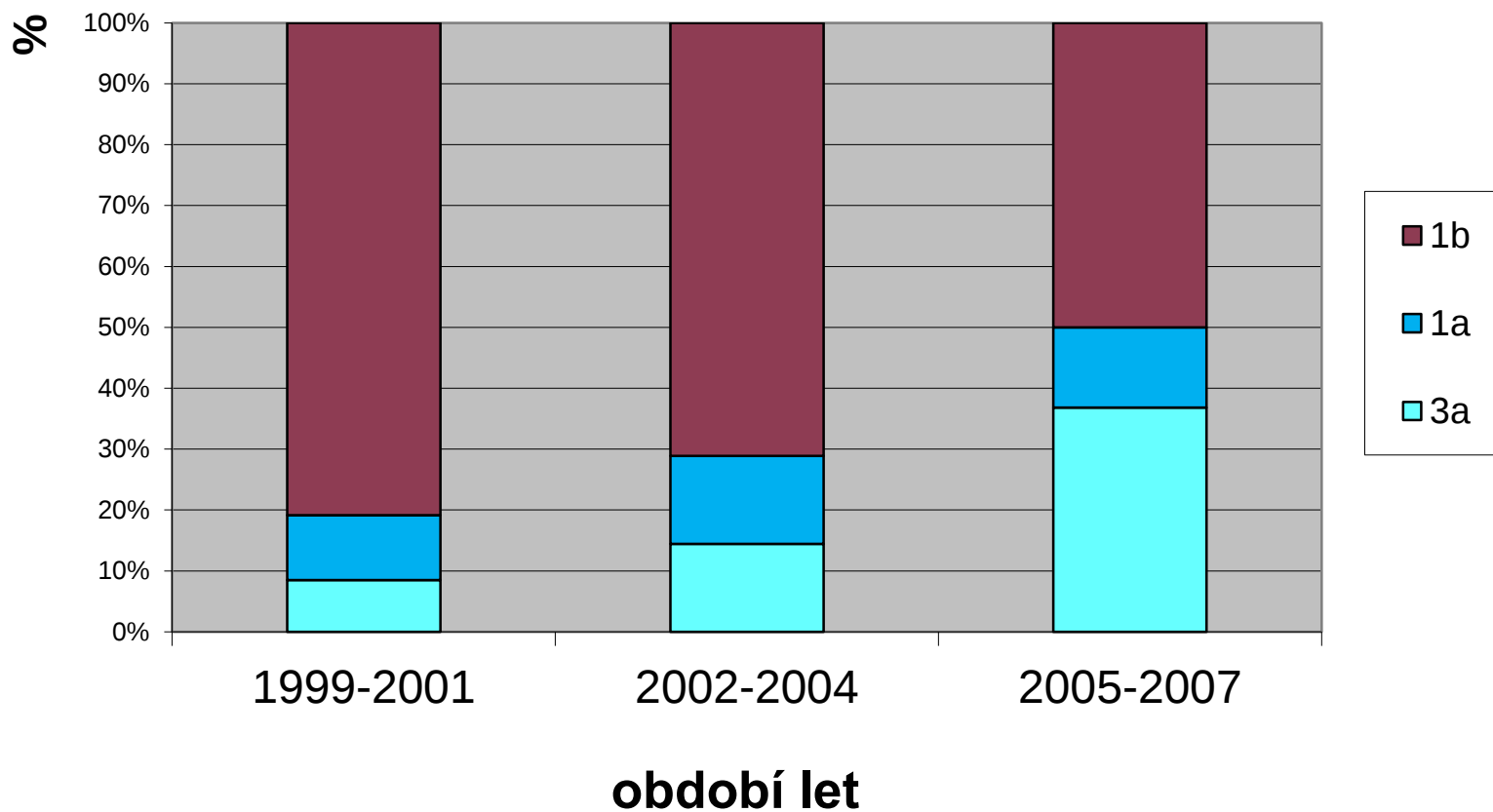
Variabilita HCV

- hypervariabilita jako strategie úniku před imunitní kontrolou hostitele (obalové proteiny)
- poločas virionu 2,7 h v séru, denně 10^{12} virionů, rychlá diversita, kvasidruhy
- rozdílná diversita u akutní infekce progradující do chronicity v. infekce končící úzdravou
- rozdílná diversita po terapii u pacientů s přetrvávající virologickou odpovědí na léčbu IFN v. neodpovídačů
- typová a subtypová diversita (6 typů, desítky subtypů)

Zastoupení genotypů HCV v některých evropských zemích



Zastoupení genotypů HCV u dárců krve



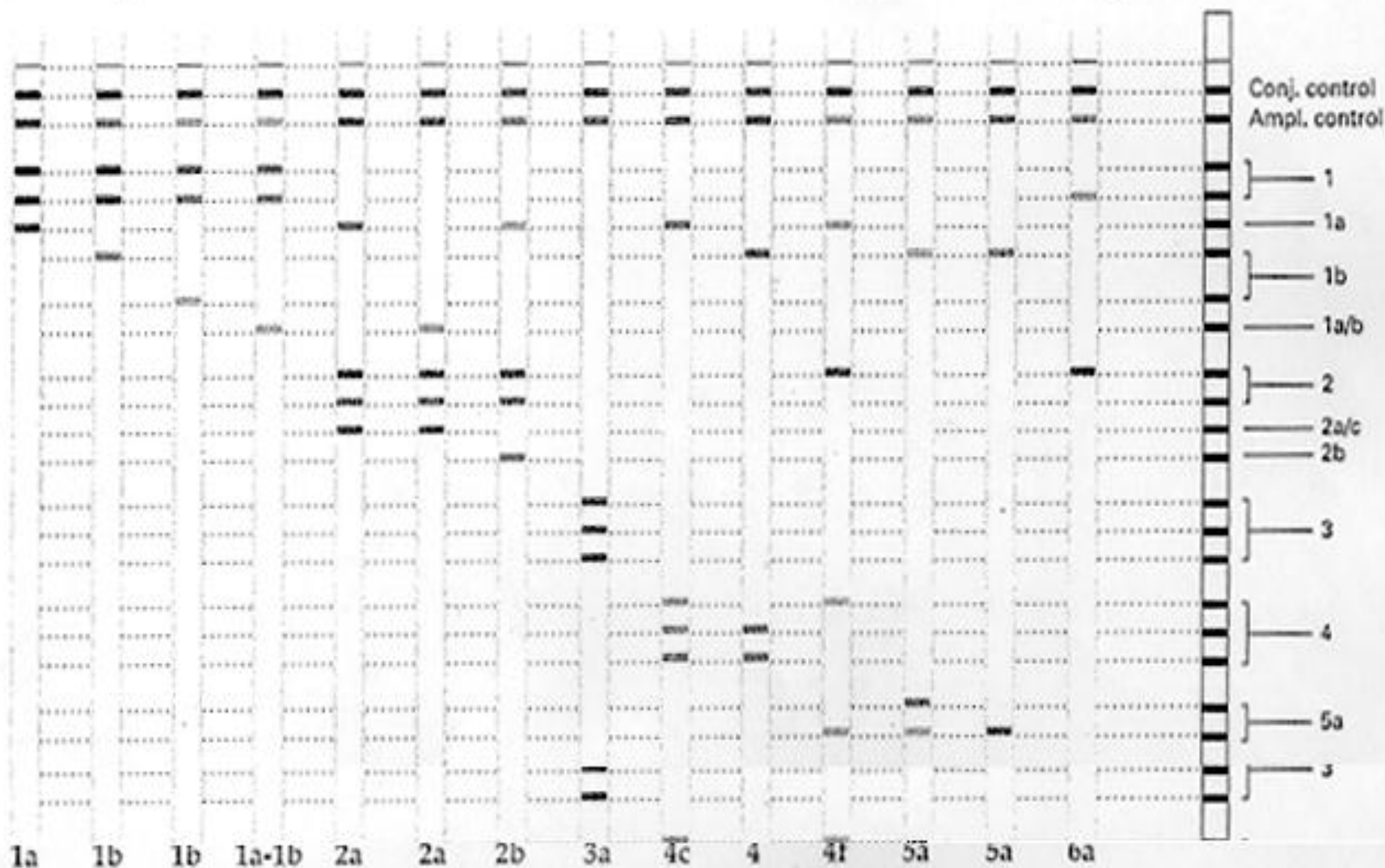
Zastoupení genotypů HCV u IDU: srovnání s historickou kontrolou

(L. Krekulová a spol., 2009)

	1998-2000	2005-2007	tendence
1a	14 (27,0 %)	90 (40,5 %)	nárůst 1a
1b	34 (65,0 %)	78 (35,0 %)	pokles 1b
2	1 (2,0 %)	0	
2a	0	Genotypy	
2b	0	1 (0,5 %)	
3	3 (6,0 %)	0	
3a	0	52 (23,5 %)	nárůst 3a
Celkem	52 (100 %)	222 (100 %)	

Genotypování HCV reverzní hybridizací

Examples of results with the INNO-LiPA HCV II strips



Potreba kvantitativního stanovení HCV RNA

- **před léčbou**

určení virové nálože (baseline) je jedním z kritérií k zahájení léčby IFN + Ribavirin (fluktuace hladin)

- **12. týden léčby**

monitorování virologické odpovědi:

pokles o > 2 log: dobrá prognóza SVR, pokračování léčby

pokles o 1 log: částečná odpověď, menší pravděpodobnost SVR, pokračování léčby, (reprodukovatelnost stanovení)

24. týden léčby (kvalitativní případně kvantitativní test)

vymizení HCV RNA – detekční limit 50 IU/ml

do 1/2 roku po ukončení léčby (kvalitativní případně kvantitativní test) zjištění SVR, relapsu

PREVALENCE PROTILÁTEK PROTI VIRU HEPATITIDY E V ČR

Němeček V.¹, Dítě P.,^{2,3} Malý M.¹, Beneš Č.¹, Kříž B.¹

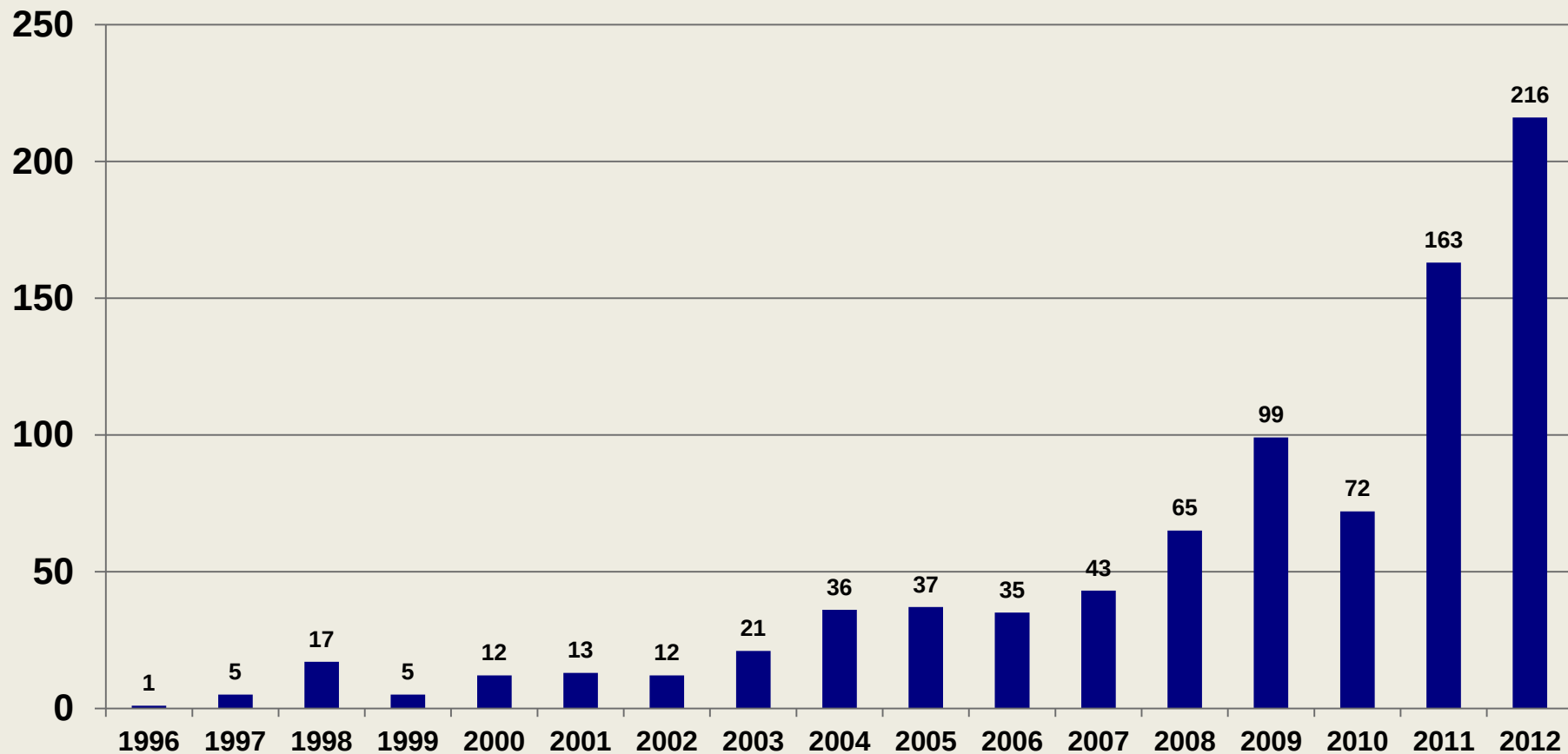
¹ Státní zdravotní ústav, Praha

² Ústřední vojenský zdravotní ústav, Praha

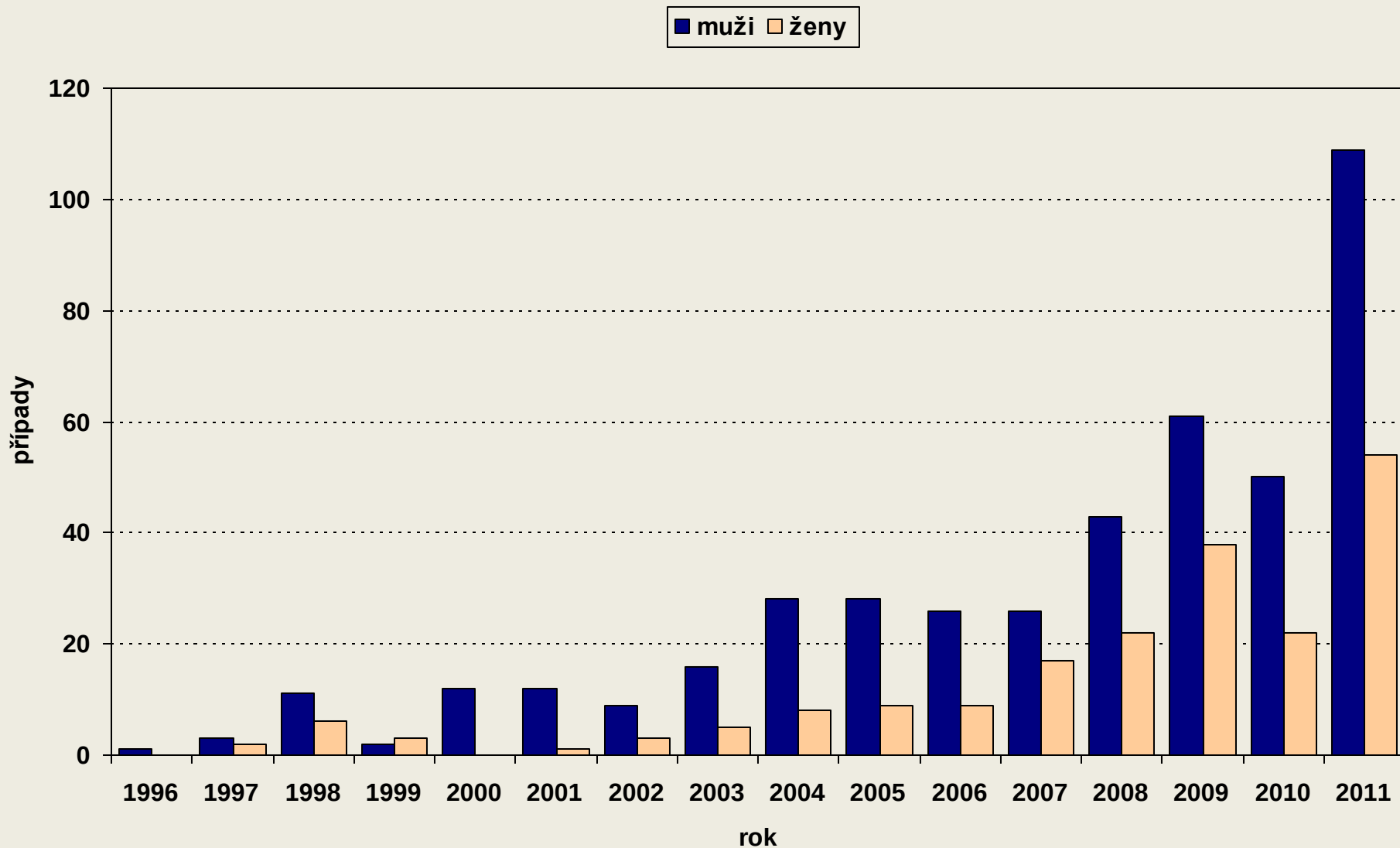
³ Universita obrany, H. Králové

Hepatitida E (B17.2)

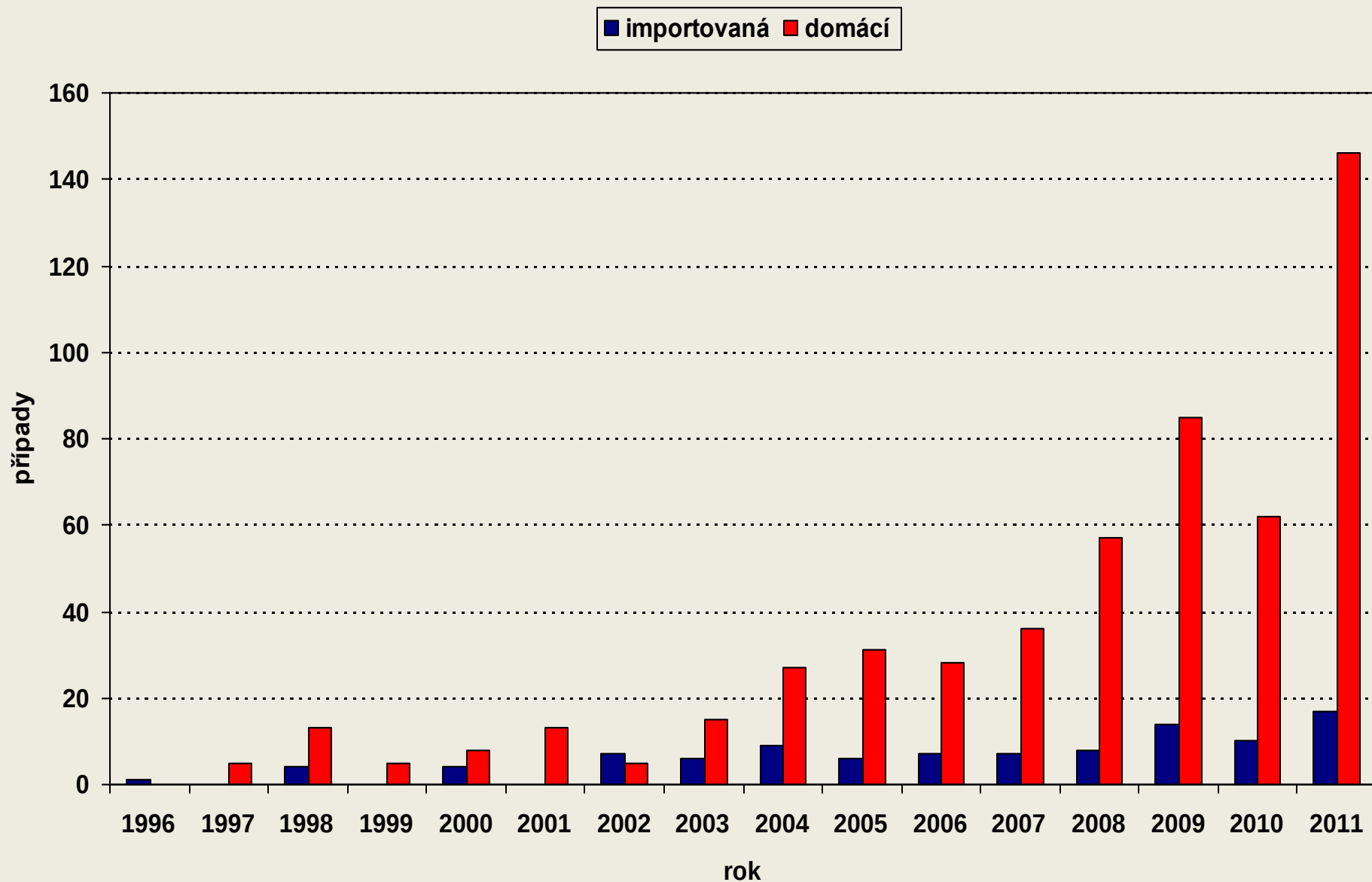
Česká republika, počet hlášených onemocnění 1997-2012, Epidat



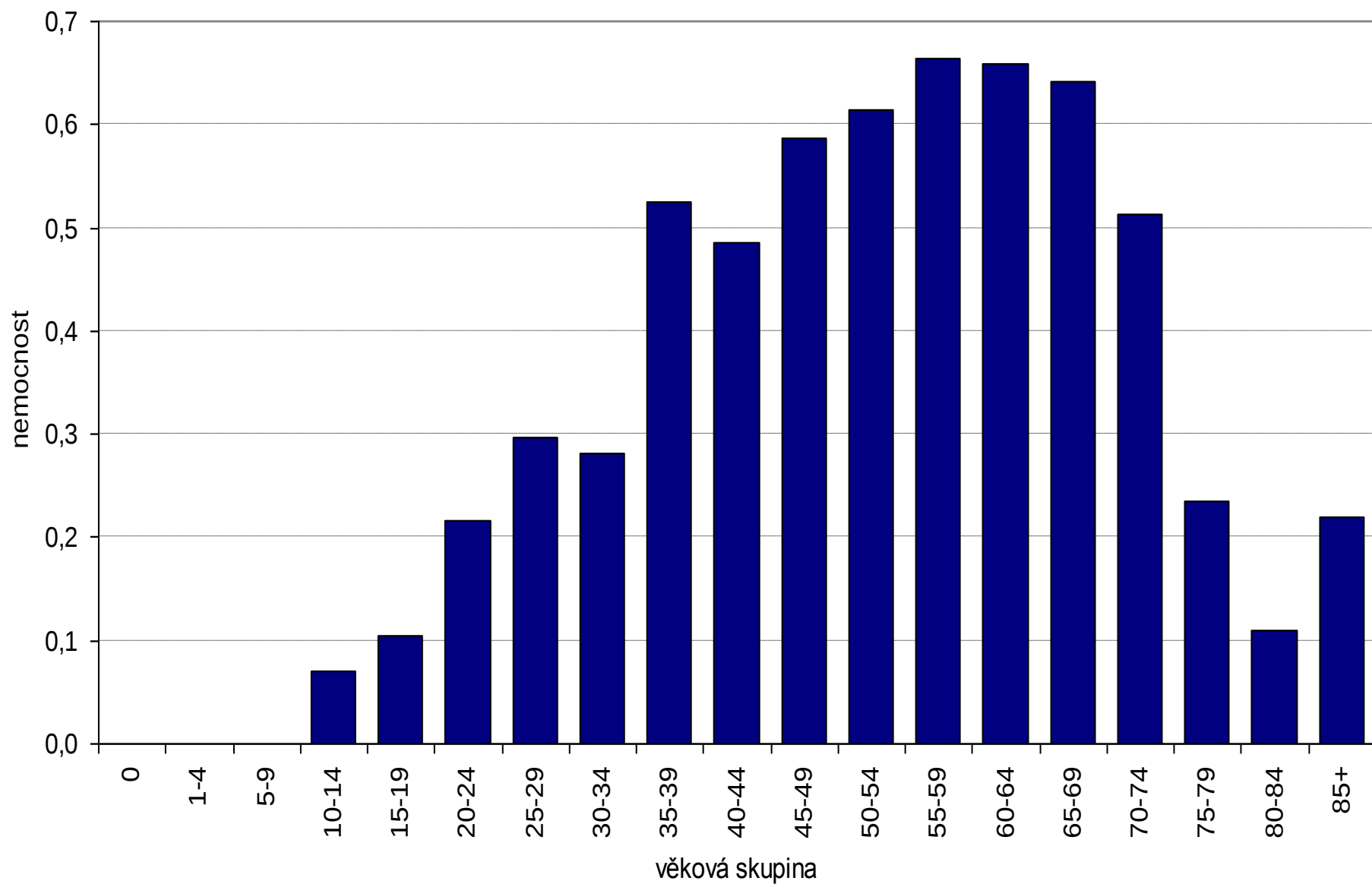
Hepatitida E, ČR, 1196-2011, hlášené případy - muži, ženy, Epidat



Hepatitida E, ČR, 1996-2011, podíl importovaných onemocnění, Epidat



Hepatitida E, průměrná roční nemocnost na 100.000 obyvatel podle věku, ČR, 1996-2011, Epidat



vzorky ze serologického přehledu z roku 2001
od osob z věkových skupin **15-64 let**, celkem
1719 sér
(48,2% muži, 51,8% ženy).

Séra vyšetřena v duplikátu na protilátky **anti- HEV IgG**

Test: **HEV IgG Dia.Pro** (Diagnostic BioProbes s.r.l., Italy)

Vlastnosti metody deklarované výrobcem:

citlivost cca 2 IU/ml, specifita > 99,5%

opakovaně falešně pozitivní výsledky < 1 % ve
vzorcích z běžné populace

antigeny syntetické, odvozené z HEV kmenů Burma
a Mexico (genotypy 1 a 2)

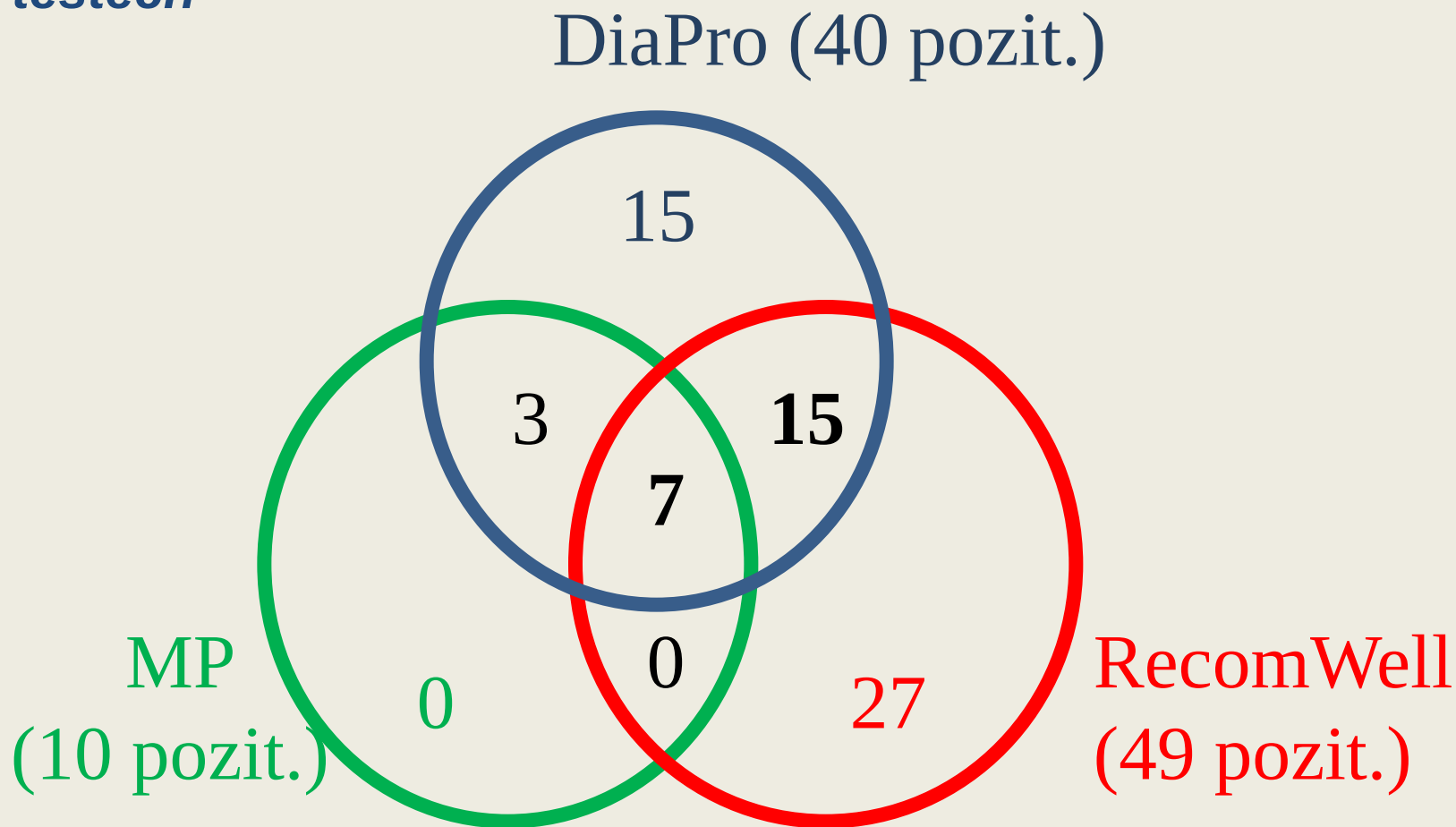
Vyšetření souboru sér s hodnotami S/CO
> 0,5 dvěma dalšími EIA testy

Testy:

MP HEV ELISA IgG (MP Diagnostics, Singapore)
rekombinantní antigeny

RecomWell IgG (Mikrogen Diagnostik, SRN)
rekombinantní antigeny z ORF2, genotypy 1 a 3

Shody pozitivních výsledků tří testů na stanovení anti HEV IgG
(v souboru 118 vzorků se S/CO hodnotami $>0,5$ v DiaPro testu
67 pozitivních alespoň v jednom testu, 51 vzorků negativních
ve 3 testech



shoda DiaPro-MP 25%, shoda DiaPro-RecomWell 55%

pozitivních vzorků konfirmačním imunoblotovým testem

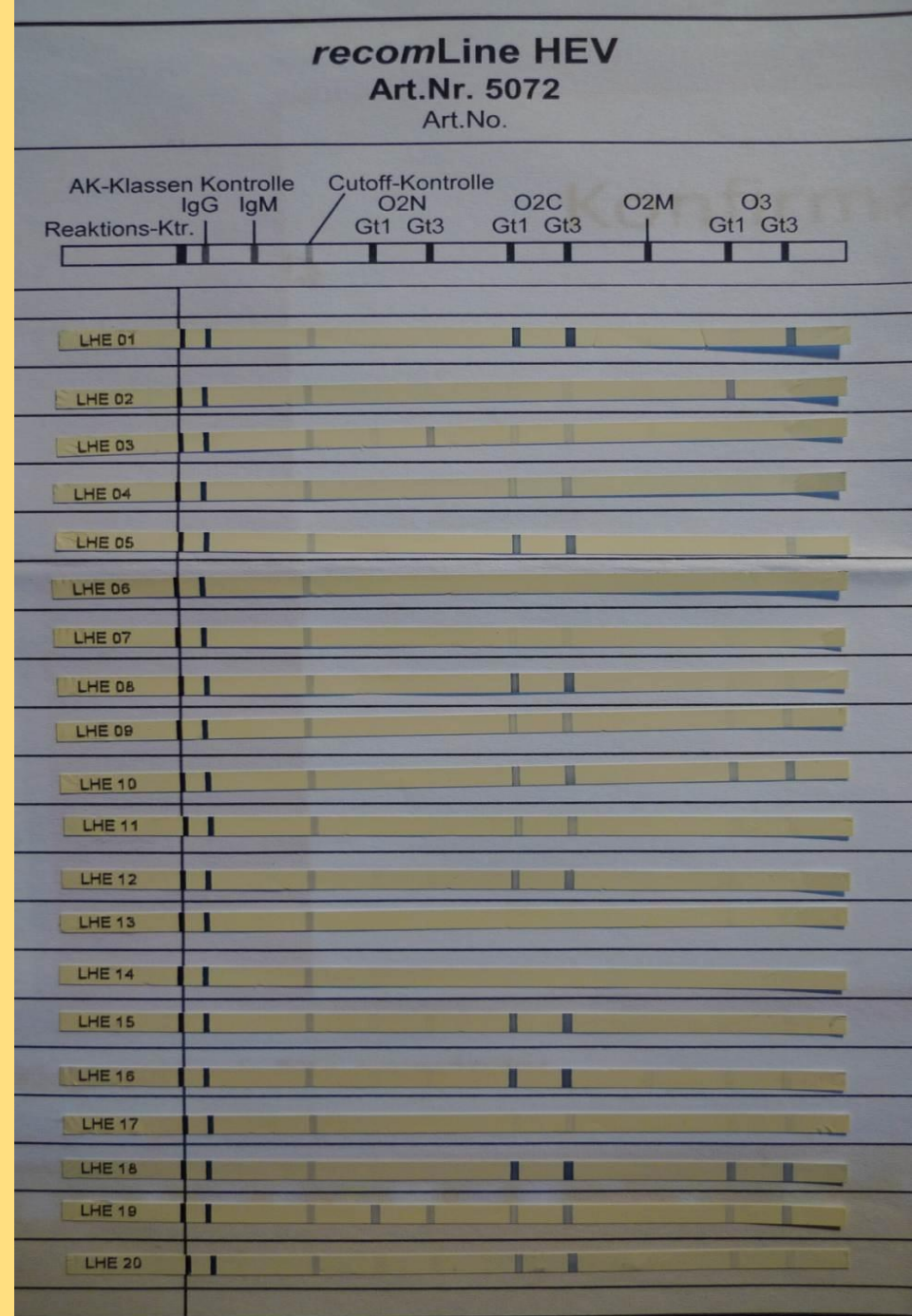
test:

RecomLine HEV

Microgen Diagnostik, SRN

rekombinantní antigeny:

ORF2, ORF3 (ON2 gt1,3,
OC2gt1,3, O2Mgt1, O3gt1,3)



Souhrn

- Výskyt anti-HEV IgG protilátek v obecné populaci v ČR na podkladě testu DiaPro je 2,3%.
- Shoda výsledků při použití dvou jiných testů je nízká, MP 25% a RecomWell 57,5%.
- Odhad výskytu při použití testu MP je 0,6%, u testu RecomWell 2,5%.
- Příčina rozdílů v záchytnosti je patrně v odlišnosti antigenů použitých v testech. Konfirmace imunoblotovými testy je ovlivněna rovněž použitými antigeny.
- Pro zjištění, který test nejlépe vypovídá o skutečné prevalenci anti HEV IgG bude třeba dále ověřovat skutečnou specifitu i citlivost testů na definovaném klinickém materiálu.
- Odhad prevalence mezi 0,6-2,5% není v rozporu s publikovanými údaji z řady evropských zemí v rozsahu 1,4-3,3% nejčastěji od dárců krve.
- Potřebný objem séra na vyšetření je 10 ul.

Prevalence anti-HEV IgG v evropských zemích

(Hepatitis E Virus Seroprevalence among Blood Donors in Southwest Switzerland)

A.Kaufmann et al., PLoS ONE, 2011:6(6), 1-4

Table 1. Comparison of HEV seroprevalence in developed countries.

Reference	Country of study	Seroprevalence %	Year of publication	Subjects studied (n)	Sex ratio m/f	Median Age	Laboratory test used
[23]	Netherlands	1.1	1993	1275	na	na	Abbott, Diagnostics Biotechnology
[18]	Italy	1.0	1994	948	2.2	36.9	Abbott
[15]	Switzerland	3.2	1994	94	na	na	Abbott, confirmation by Western-blot assay
[24]	Spain	2.8	1998	863	na	na	Abbott, confirmation by Western-blot assay
[25]	NW Greece	0.2	1998	2636	5.38	42	Abbott
[25]	W Greece	0.5	1998	280	1.9	41	Abbott
[8]	USA	18.3	2002	400	na	na	In-house
[17]	N France	3.2	2007	1998	1.5	a	Genelabs Diagnostics
[4]	Denmark	20.6	2008	461	na	na	In-house
[5]	England	16	2008	500	na	na	Wantai
[7]	SW France	16.6	2008	529	1.74	41	Genelabs Diagnostics
[26]	SW England	15.8	2008	487	na	na	Wantai
This Study	Switzerland	4.9	2010	550	1.52	55	MP Biomedicals, formerly Genelabs Diagnostics

Abbreviations: na, data not available.
doi:10.1371/journal.pone.0021150.t001



Děkuji za pozornost

Virová hepatitida E – klinické a epidemiologické charakteristiky

Inkubační doba: 15-60 dní, průměrná 40 dní

Manifestnost a vážnost onemocnění vzrůstá s věkem

Smrtnost: 1-3%, specifická u těhotných žen 15-25%

Chronicita infekce není známa

Přenos fekálně-orální, hlavně kontaminovanou vodou a potravinami, epidemické výskyty, osobní kontakty,

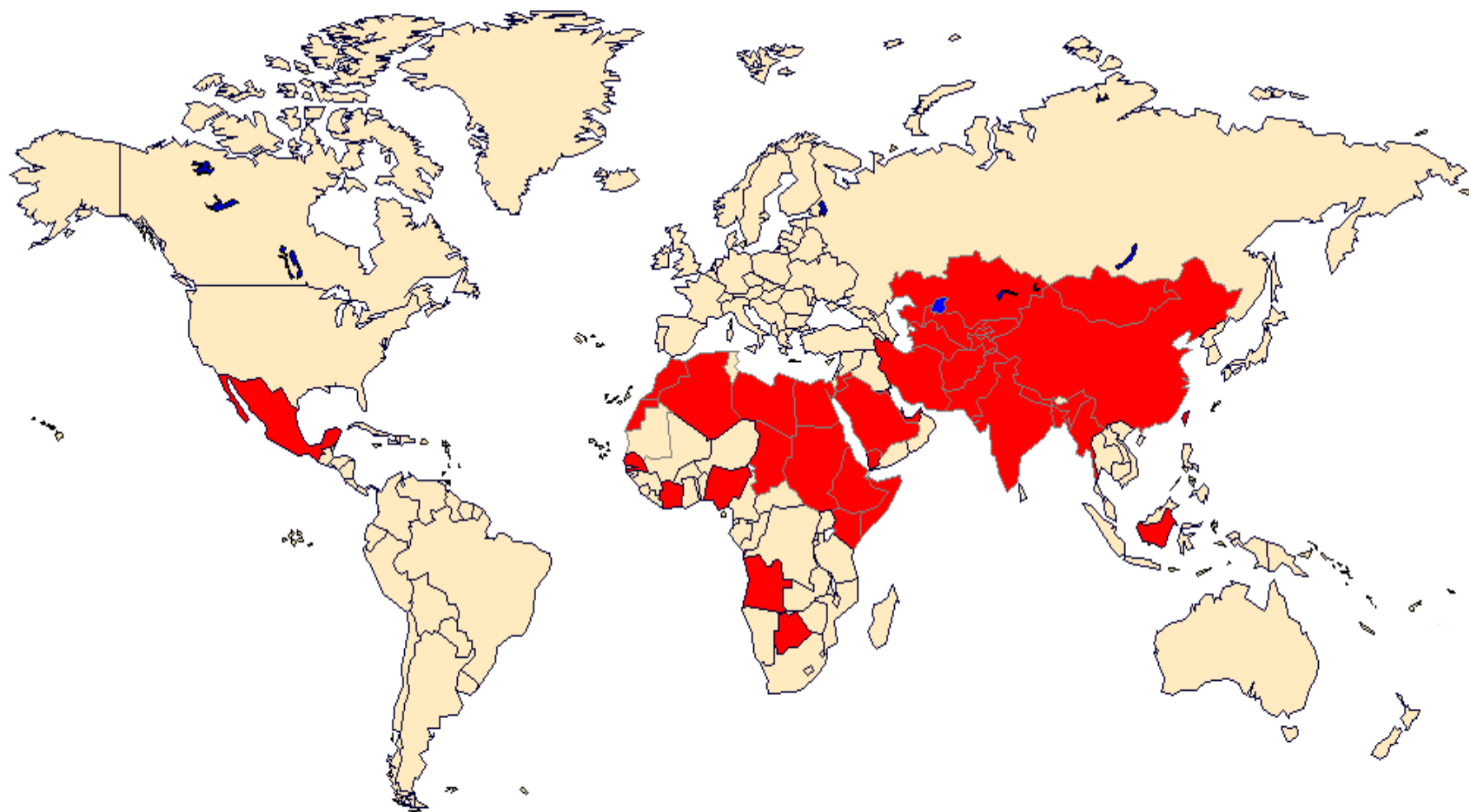
V ČR hlavně importované případy,

Protilátková odpověď slabší než u HAV, pasivní profylaxe neúčinná, experimentální vakcína,

Blízké zvířecí viry (HEVsw)

Geographic Distribution of Hepatitis E

Outbreaks or Confirmed Infection in $\geq 25\%$ of Sporadic Non-ABC Hepatitis



Hlášené VHE v ČR

(J. Košťálová, J. Částková, Č. Beneš, Zprávy CEM)

- **Tabulka 1: Hlášená onemocnění VHE v ČR v letech 1997-2004 (rok 2004 do 37. týdne, Epidat), podle anamnézy**

ROK	IMPORT		
	ANO	NE	Celkem
1997	0	5	5
1998	4	13	17
1999	0	5	5
2000	4	8	12
2001	0	13	13
2002	7	5	12
2003	6	15	21
2004	7	21	28
Celkem	28	85	113

- **Tabulka 2: Hlášená importovaná onemocnění VHE v ČR v letech 1997-2004 (rok 2004 do 37. týdne, Epidat), podle země pravděpodobné infekce**

IMPORT ODKUD	Počet	Procento
AFGHANISTAN	2	7.1%
ARMENIE	1	3.6%
BULHARSKO	1	3.6%
EGYPT	2	7.1%
INDIE	13	46.4%
JUGOSLAVIE	1	3.6%
NEPAL	2	7.1%
NIZOZEMSKO	1	3.6%
RECKO	1	3.6%
RUSKO	1	3.6%
THAJSKO	1	3.6%
TURECKO	1	3.6%
USA	1	3.6%
Celkem	28	100.0%

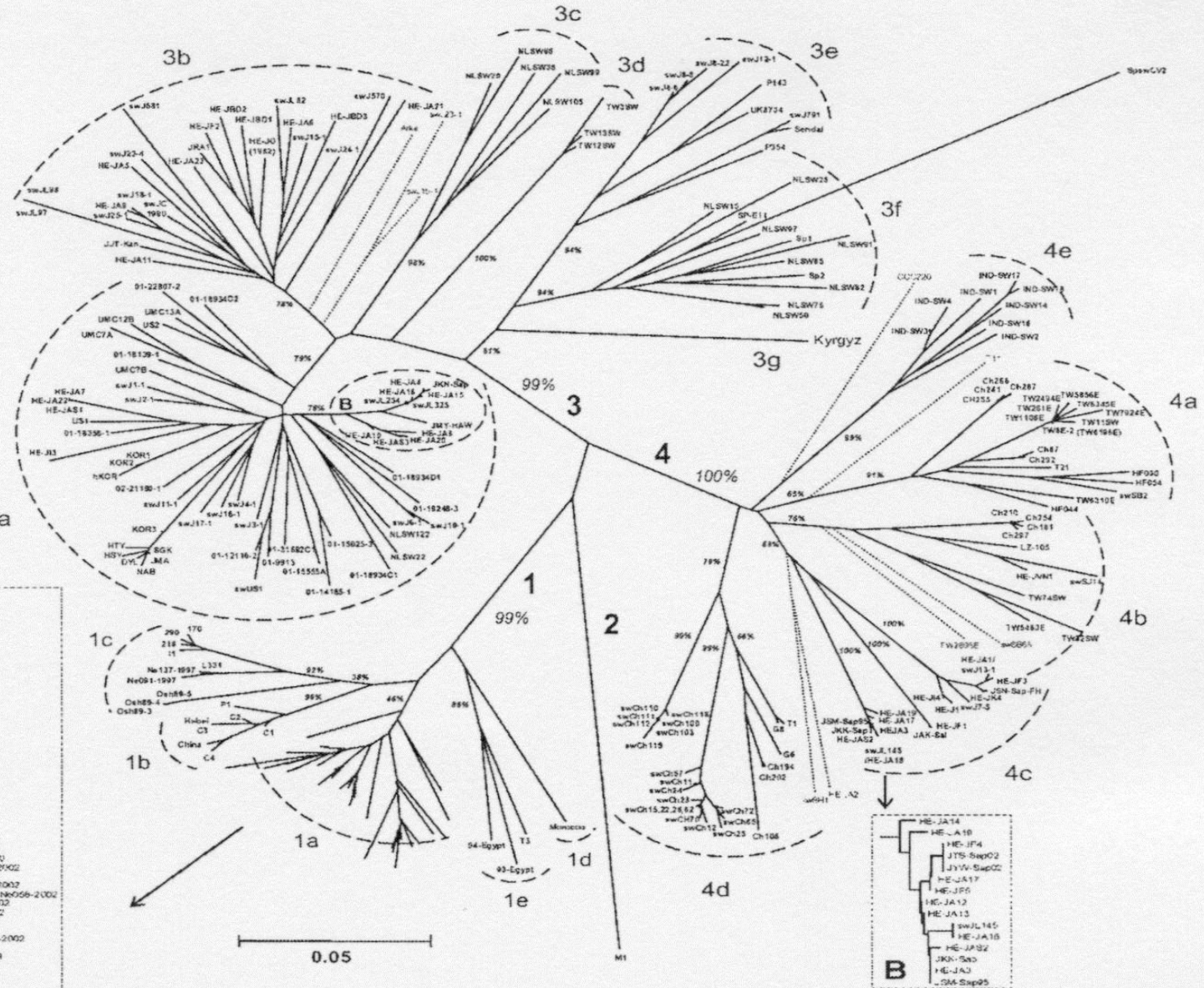
Genotypy viru hepatitidy E

genotyp	prototypový izolát	výskyt
1	Burma	Asie, Afrika
2	Mexico	Mexiko, Nigerie, Namibie
3	US	USA, Evropa, Japonsko, Korea
4	China	Čína, Vietnam

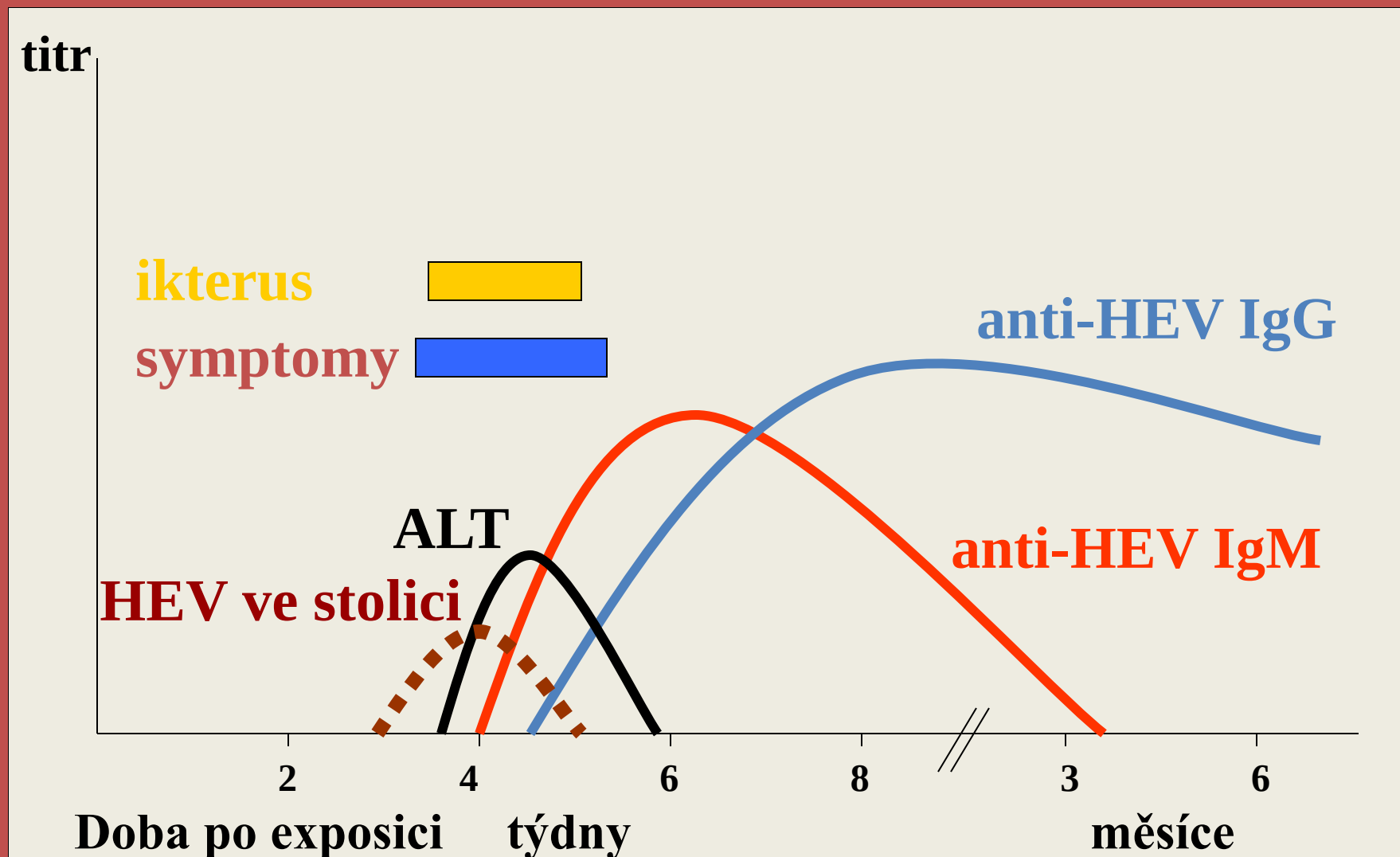
Ling Lu et al., Rev.Med.Virol.2006,16:5-36

A

TK78-87/Nepal BCN
 B1
 B2
 Y37
 K74
 13
 Hyg-87
 Yarn-67
 AKL-90
 Nep4/94/Nepal
 Nep17-K19892
 NAEDED99
 BLUCH2K
 AMT3a/99
 Nep26
 Nep018
 Nep049
 Nep112
 Nep072
 Nep081
 Nep10-1999
 Nep080
 Nep09b-2000
 MB2
 Nep5
 Nep1
 Nep036-2002
 M70
 Nep15a-2000
 Nep013-2002
 Nep016-1999
 Nep126-2002
 Nep056-2002
 Nep075-2002
 Nep023-2002
 Nep140-1997
 Nep050-2000
 Nep14-2002
 Nep036-2000
 Nep038-1998
 Nep026-2000
 P2
 Nep131
 12



Dynamika markerů infekce HEV



Prevalence protilátek proti HEV a HAV v endemické oblasti

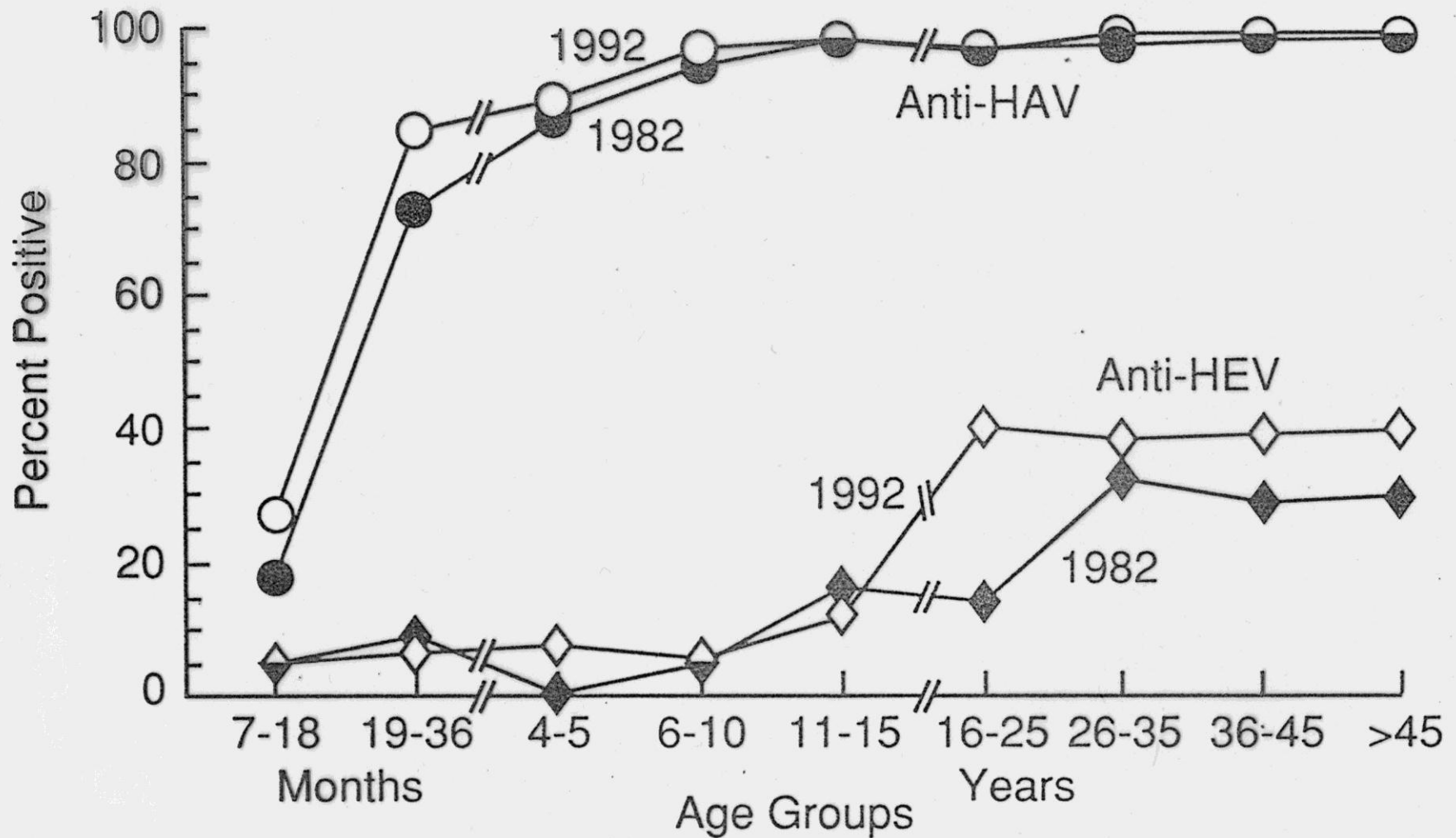


Figure 7 : The age-specific prevalences of antibody to hepatitis A virus and hepatitis E virus in a population of low social-economic status in Puna, India. Data obtained by ELISA on sera collected in 1982 and 1992 (modified from reference 66).

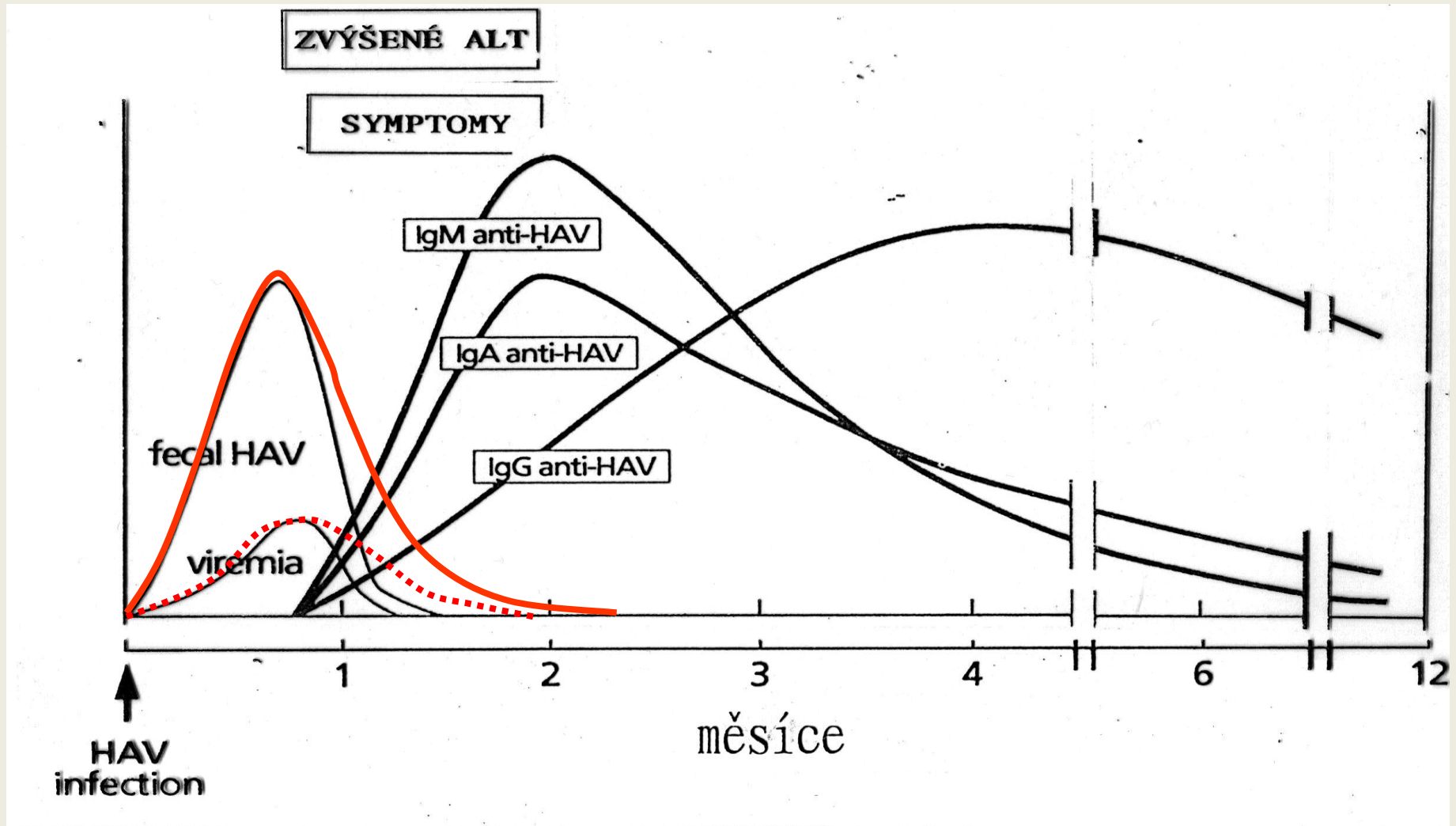
**Laboratorní diagnostika
virových hepatitid
sérologické a virové
markery-přehled**

základní diagnostické

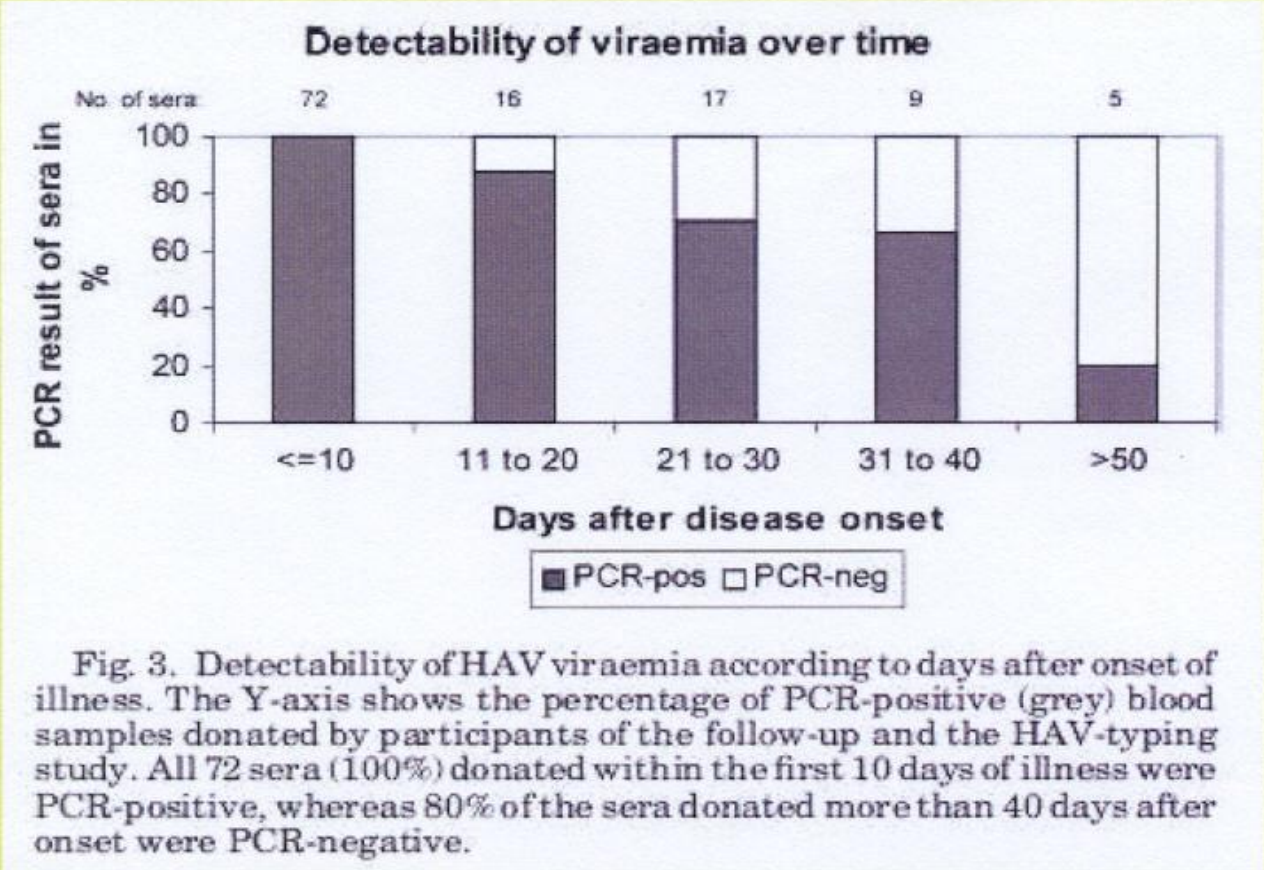
HAV	anti-HAV IgM anti-HAV celkové
HBV	HBsAg (screeningový a konfirmační test) HBeAg anti-HBc IgM anti-HBc celkové anti-HBe anti-HBs imunokomplexy HBsAg/IgM HBV DNA
HCV	anti-HCV celkové konfirmační test (LIA,western blot) anti-HCV IgM HCV core Ag HCV RNA
HDV	anti-HDV IgM anti-HDV celkové HDAg
HEV	anti-HEV IgG anti-HEV IgM (u IgG pozitivních)
(HGV)	HGV RNA anti-HGV

Dynamika markerů infekce HAV

Průkaz HAV v séru a ve stolici

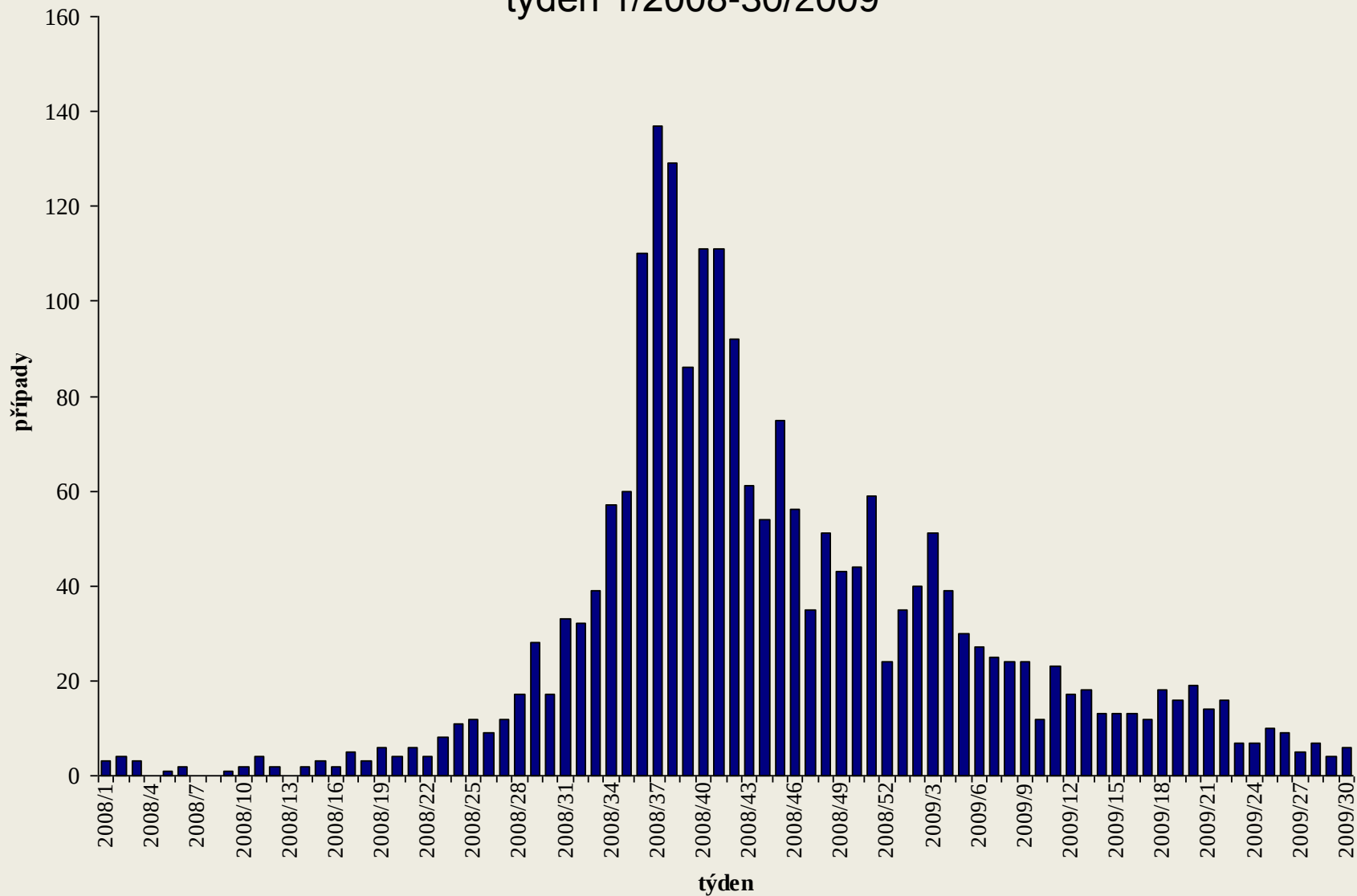


HAV Detection and Quantitation in Blood

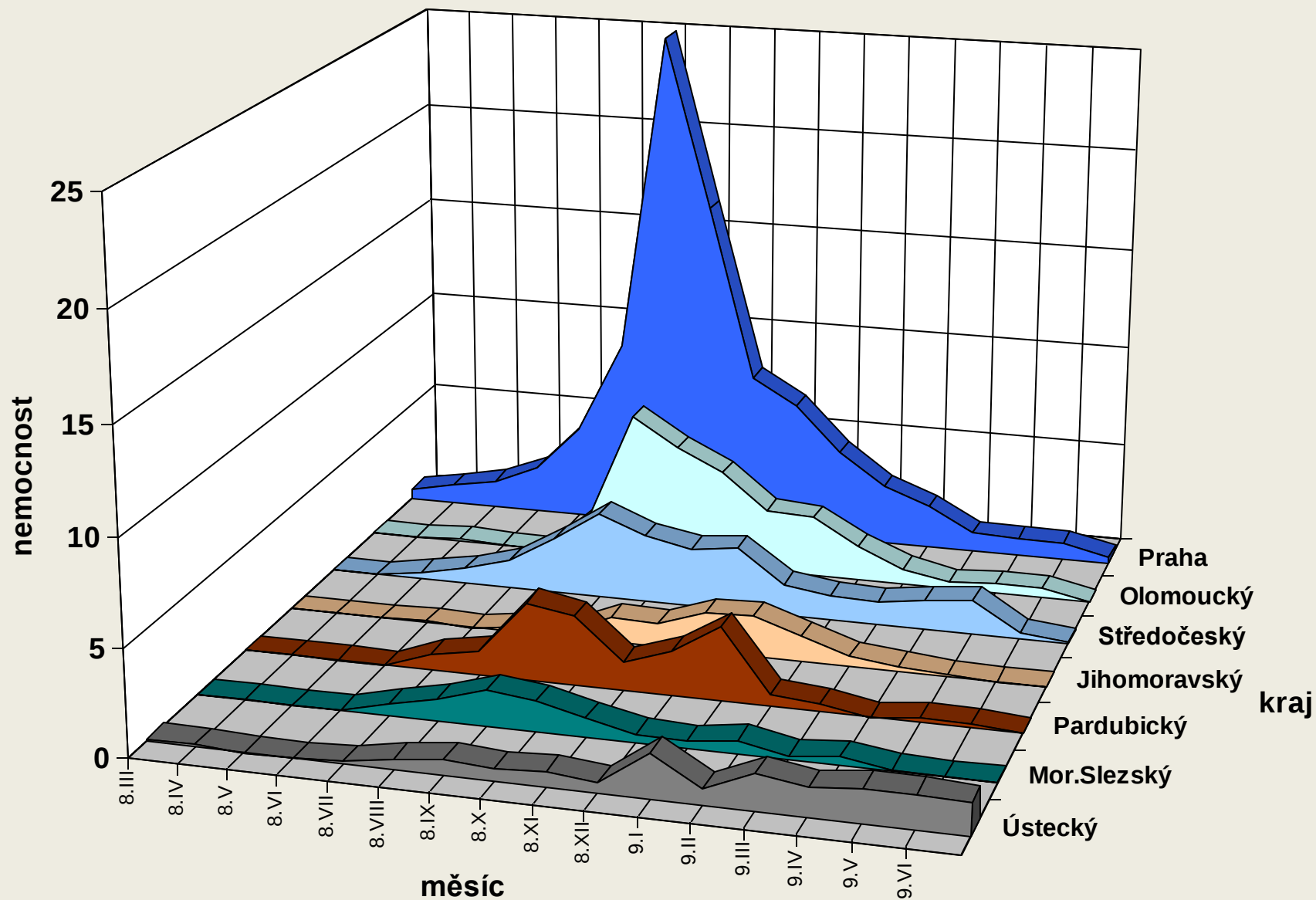


High and Persistent Excretion of Hepatitis A virus in Immunocompetent Patients. Tjon et al., Journal of Medical Virology 78:1398–1405 (2006)

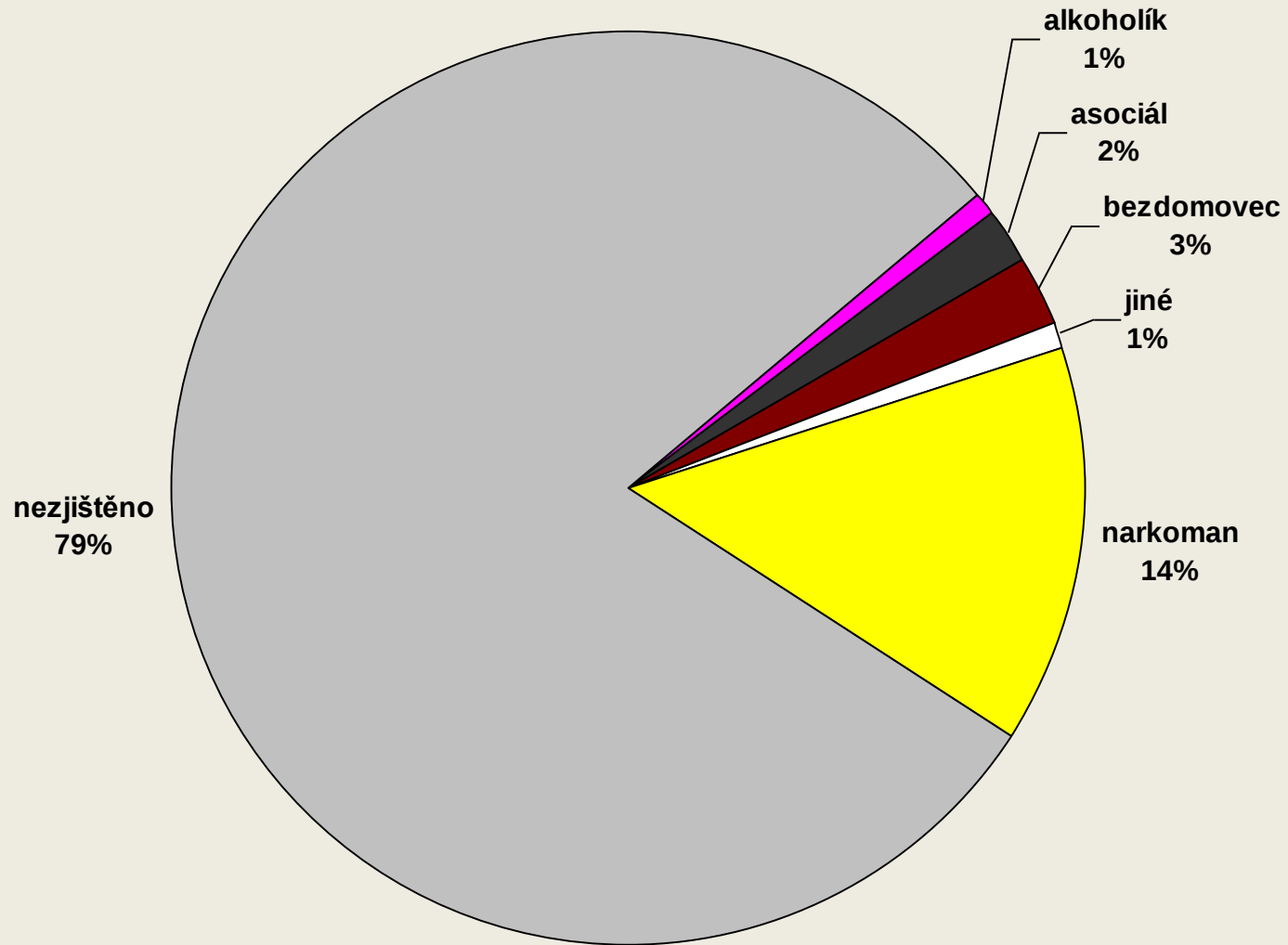
Hepatitida A, ČR, podle týdne onemocnění, týden 1/2008-30/2009



VHA 2008/2009, podle krajů a měsíce onemocnění (vybrané kraje, nemocnost na 100 000 obyvatel)

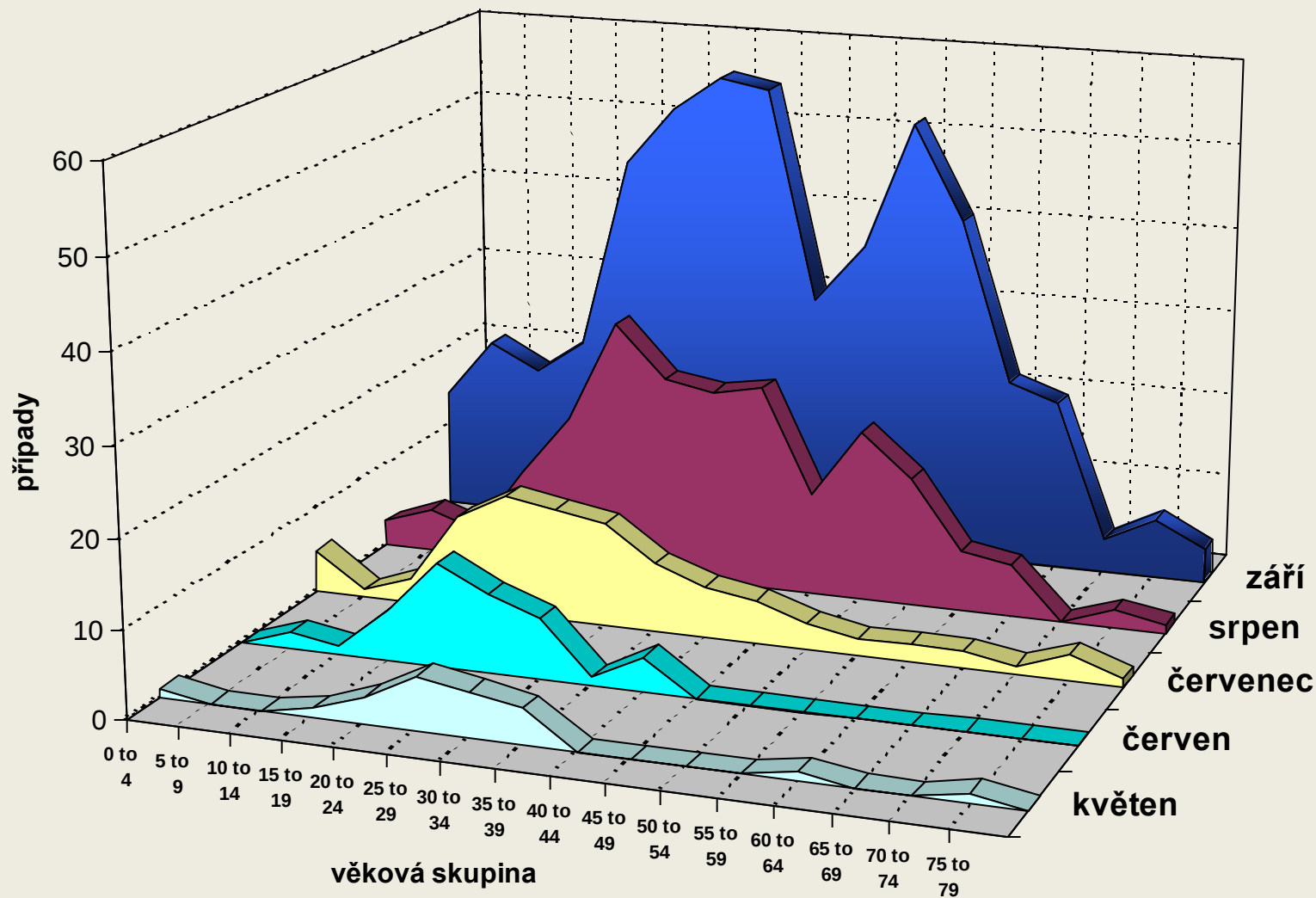


**Podíl osob s rizikovým chováním na epidemii hepatitidy A 2008/2009,
N=2224**



Hepatitida A, ČR, 2008, podle měsíce začátku onemocnění a věku do září 2008

Část I



Genotypy HAV

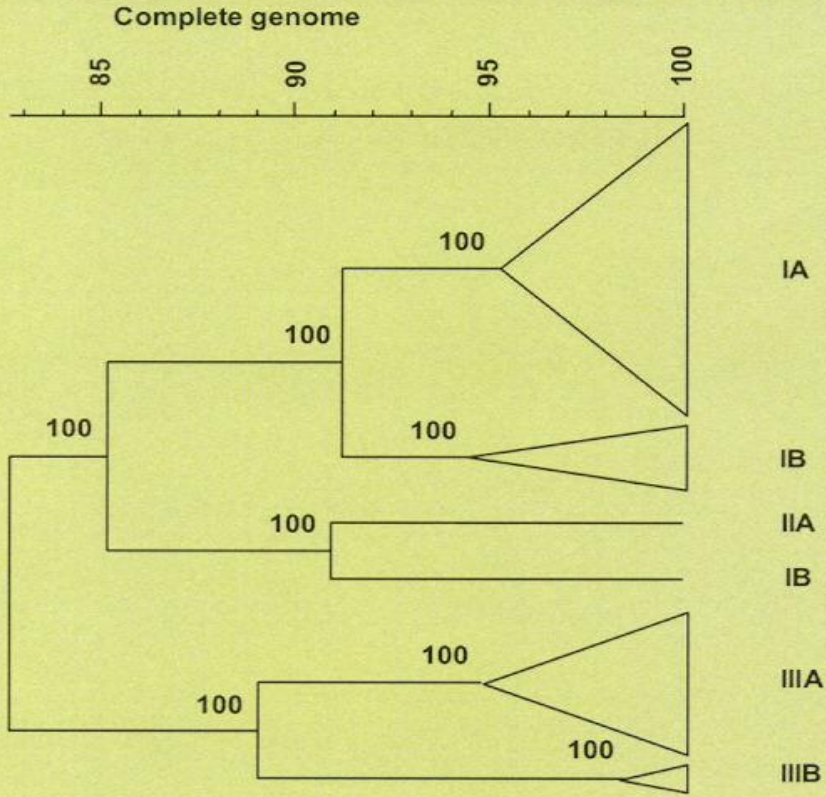
lidské

- genotyp (IA,IB)
- genotyp III (IIIA,IIIB)
- Genotyp II (IIA,IIB)

opičí genotypy (IV,V,VI)

Podobnost lidských HAV celogenomových sekvencí

Similarity of human HAV complete genome sequences



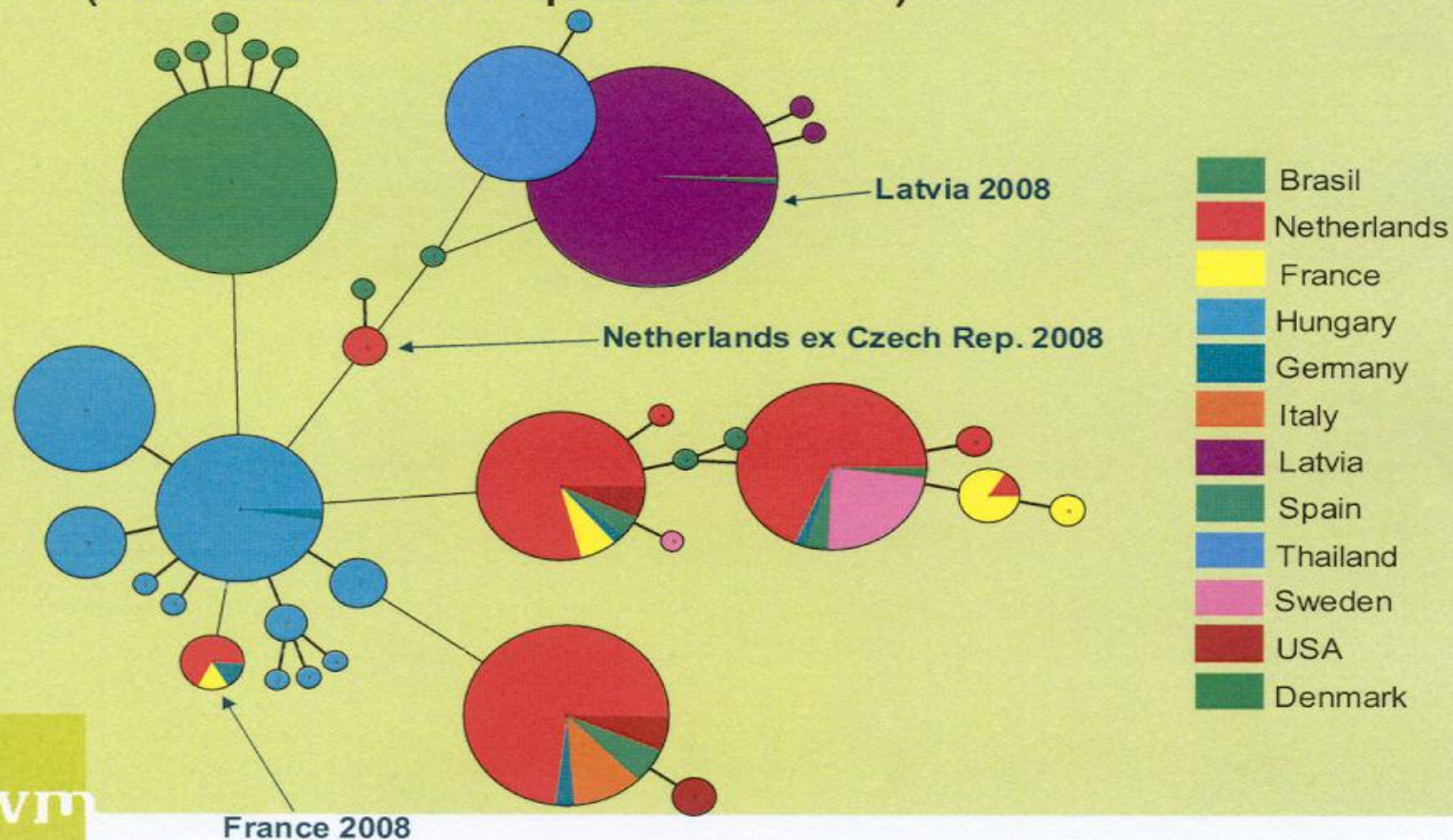
Výsledky vyšetření HAV RNA (PCR) a sekvenace u vzorků sér a stolic e
epidemie VHA v ČR 2008/2009

	počet vzorků	typovací PCR+	jen diagn. PCR+	celkem pozit.	% pozit.	sekvence
sérum	32	27	1	28	88	26x IA-CR-08 1x IA
stolice	29	27	2	29	100	27x IA-CR-08
celkem vzorků	61	54	3	57	95	53x IA-CR-08 1x IA
pacientů	53	47	2	49	92	46x IA-CR-08 1x IA

Epidemie HAV vyvolané typem IA, vysoké počty identických sekvencí v jednotlivých epidemiích

Hepatitis A outbreaks with IA strains

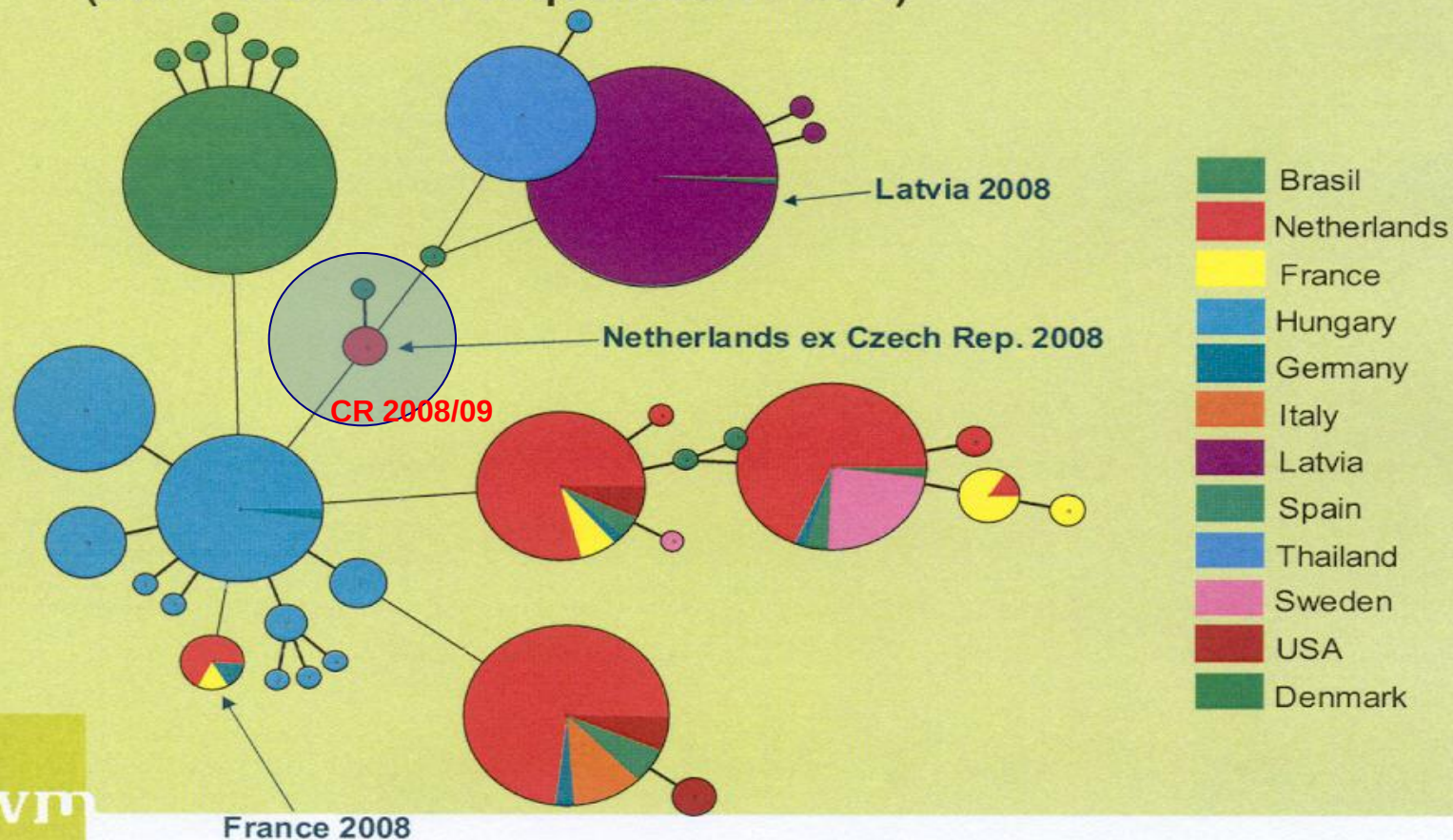
Large numbers of identical sequences in each outbreak
(381 + 105 recent sequences VP1/2A)



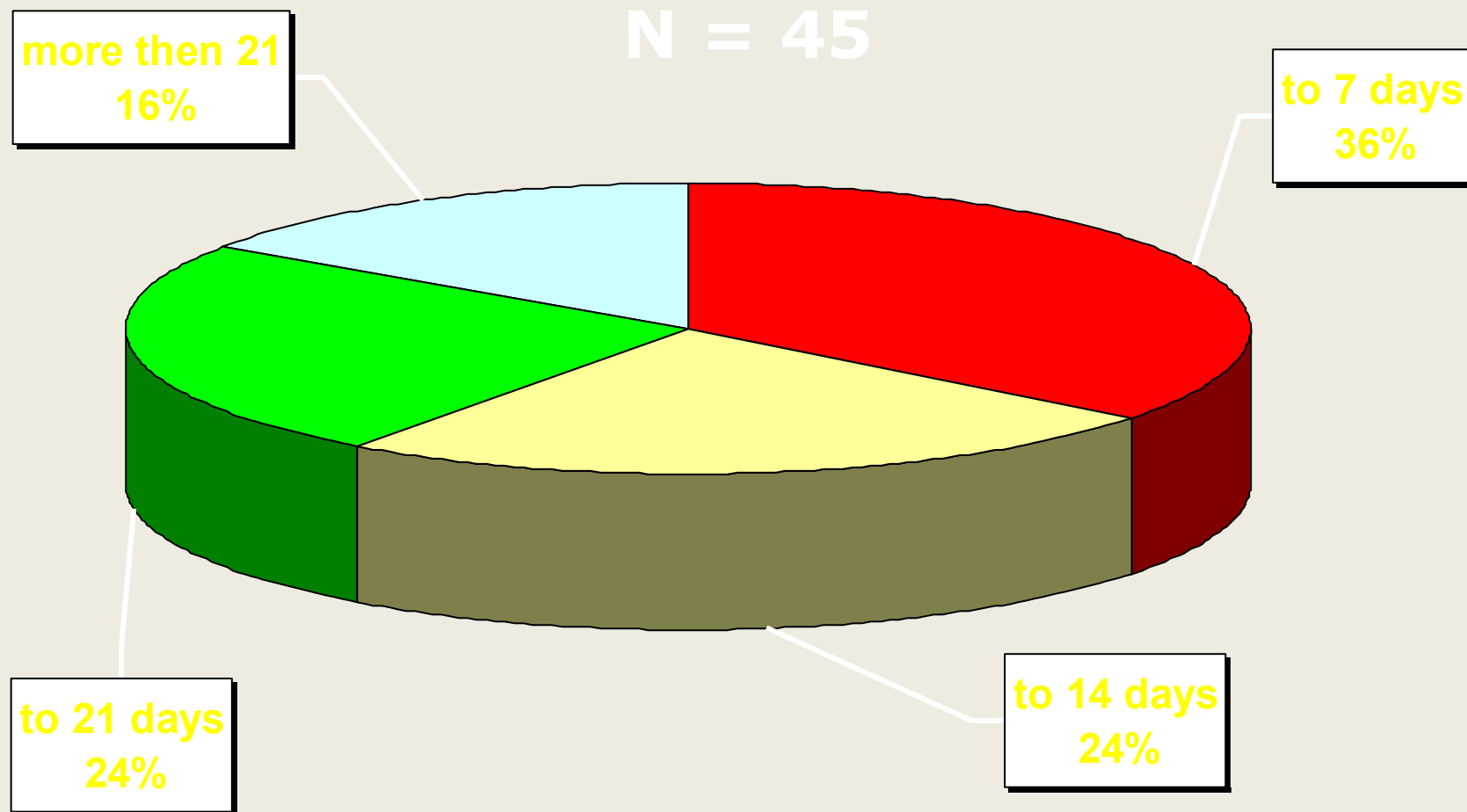
Epidemie HAV vyvolané typem IA, vysoké počty identických sekvencí v jednotlivých epidemiích

Hepatitis A outbreaks with IA strains

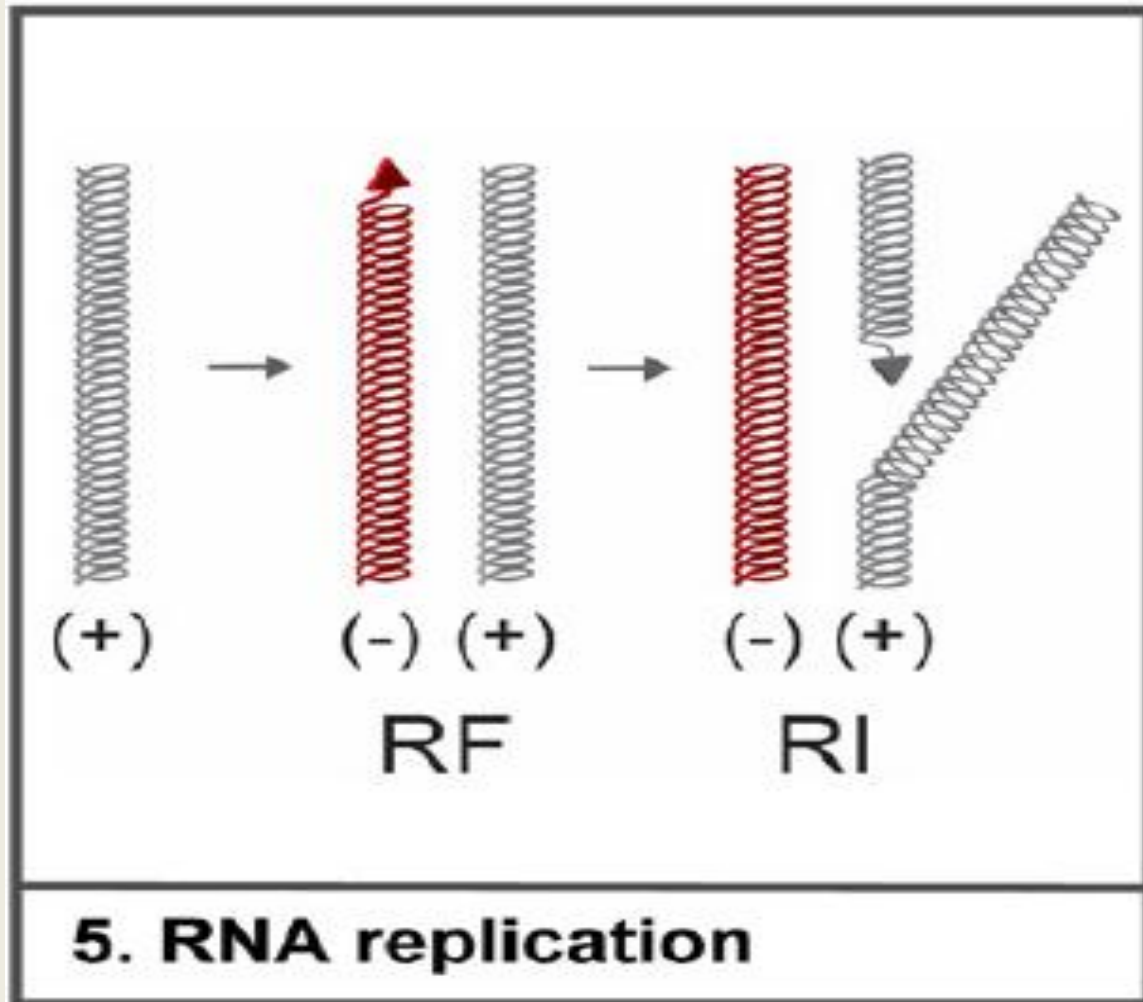
Large numbers of identical sequences in each outbreak
(381 + 105 recent sequences VP1/2A)



Ratio of Illness in Vaccinated
Persons by Distance from Vaccination
(Weeks 26 - 43), CR



Replikace HCV RNA



virionová HCV RNA (+)

tj. přímo slouží k
syntéze virových
proteinů

virová RNA
polymeráza
syntetizuje (-)
řetězec

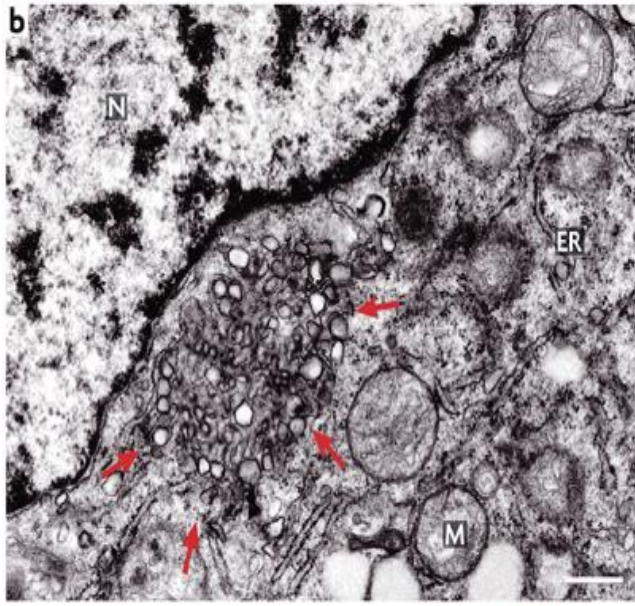
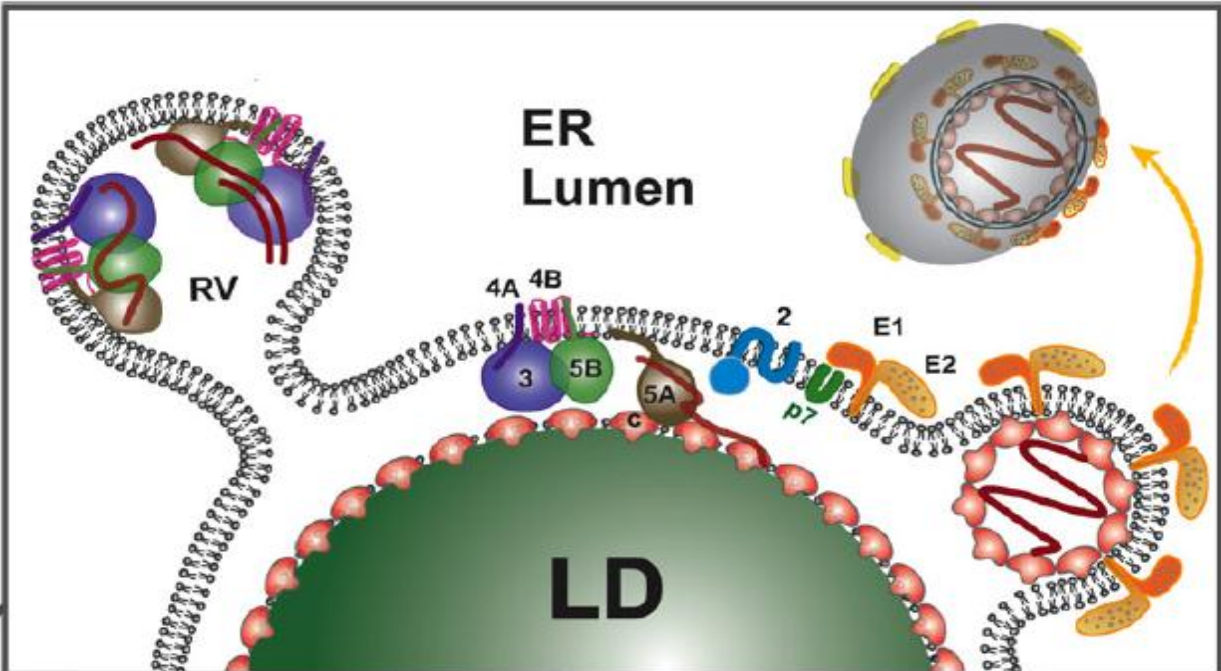
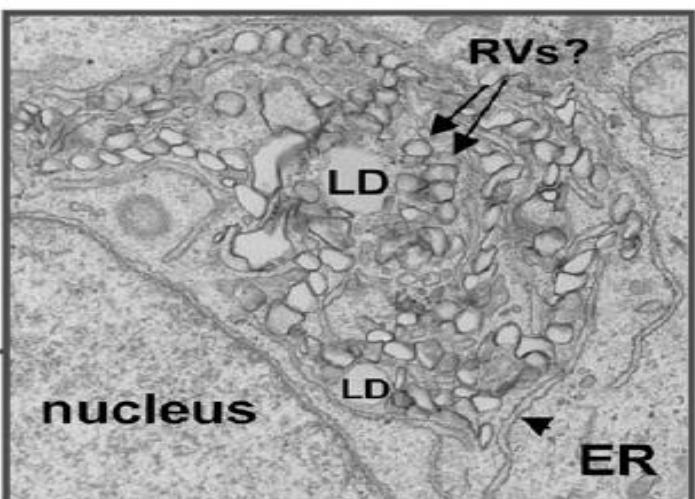
replikační forma (RF)
ds

podle (-) řetězce
syntetizuje RNA
polymeráza (+)
řetězce sloužící k:

**-syntéze proteinů
HCV**

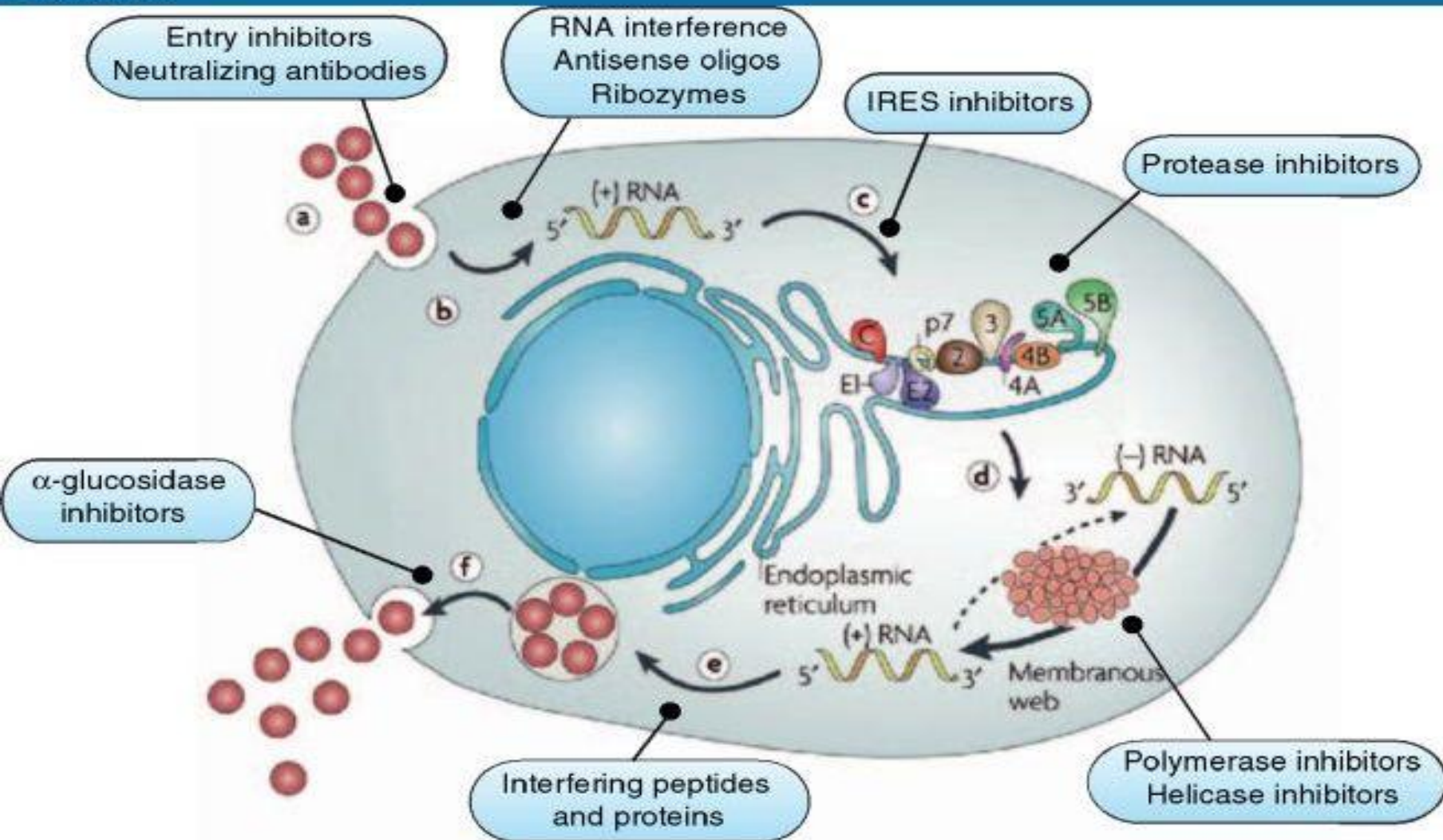
Syntéza HCV RNA v replikačních vesikulech (RV) membránového „webu“, role cytosolových tukových kapének (LD)

Nature Reviews Microbiology 5, 453-463 (June 2007)

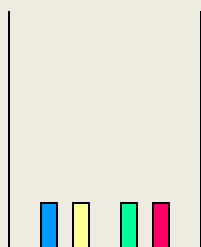
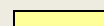
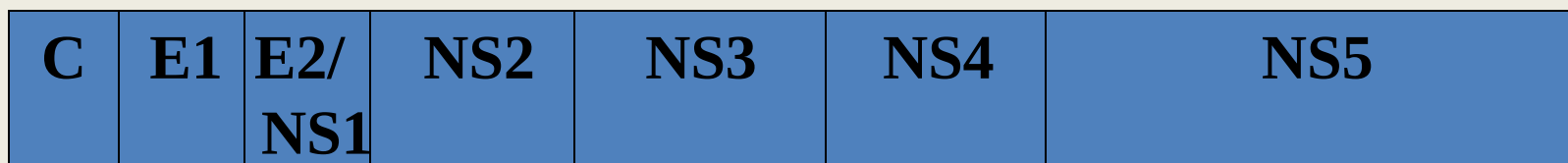


Možné cíle pro terapeutické zásahy

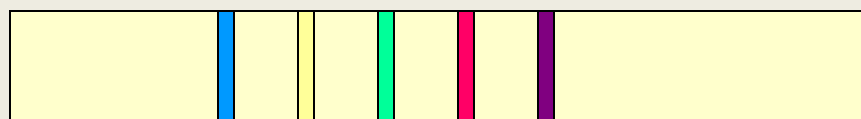
Medscape



HCV: schéma genomu a antigeny v serologických testech



EIA



konfirmační test imunoblot (RIBA)