

HBeAg a karcinom jater

(Hepatitis B e Antigen and the Risk of Hepatocellular Carcinoma)

Hwai-I Yang, Sheng-Nan Lu, Yun-Fan Liaw, San-Lin You, Chien-An Sun a ostatní
 N Engl J Med, Vol. 347, 2002, č. 3, s. 168 – 174
 Editorial, N Engl J Med, Vol. 347, 2002, č.3, s. 208 - 209
 Volně přeložil a zkrátil MUDr. Vladimír Plesník

Nález e-antigenu viru hepatitidy typu B (HBeAg) v séru pacienta svědčí o aktivní replikaci viru v hepatocytech. Průkaz HBeAg je proto možno považovat za náhradní ukazatel přítomnosti virové DNA viru HB (VHB). Autoři v prospektivní studii sledovali souvislost mezi pozitivitou povrchového antigenu VHB (HBsAg), HBeAg a vznikem karcinomu jater. V letech 1991 a 1992 zahájili sledování u 11.893 zdravých mužů ve věku od 30-65 let ze sedmi měst na Tajvanu. Séra odebraná na počátku sledování vyšetřili pomocí RIA (radioimunoanalýzy) na přítomnost HBsAg a HBeAg. Jejich onemocnění karcinomem (Ca) jater zjišťovali z údajů hlášených prostřednictvím výpočetní techniky do tajvanského Národního registru nádorů a podle úmrtních listů. Pomocí mnohočetné regresní analýzy se snažili stanovit relativní riziko vzniku Ca jater u mužů, kteří byli jen HBsAg pozitivní, nebo HBsAg i HBeAg pozitivní, proti kontrolní skupině mužů nemajících tyto serologické markery infekce virem HB.

Během 92.359 osoboroků sledování zachytili 111 případů nově diagnostikovaného Ca jater. Incidence tohoto tumoru byla u mužů HBsAg+ i HBeAg+ 1169 případů na 100.000 osoboroků. U mužů s průkazem jen HBsAg byla tato incidence 324, a u mužů bez markerů VHB byla jen 39/100.000 osoboroků. Po adjustaci výsledků vzhledem k věku, pohlaví, přítomnosti či chybění protilátek vůči viru hepatitidy typu C (HCV), kouření cigaret a k pití alkoholu, bylo ve srovnání s HBsAg i HBeAg negativními muži relativní riziko Ca jater u pouze HBsAg pozitivních 9,6 (95% IS je 6,0 – 15,2), ale u HBsAg a HBeAg pozitivních bylo 60,2 (95 % IS je 35,5 – 102,1). Autoři usoudili, že přítomnost HBeAg je spojena s vyšším rizikem onemocnění karcinomem jater. Dalšími rizikovými faktory pro vznik Ca jater byl vyšší věk, kouření, přítomnost anti-HCV a požívání alkoholu.

Virová hepatitída je hlavní příčinou vzniku Ca jater. Tento nádor je ve světě co do frekvence výskytu na 8. místě. V rozvojových zemích je jednou ze tří hlavních příčin nemoci a úmrtnosti. Ve vyspělejších státech je incidence Ca jater nižší, ale výsledky novějších studií naznačují znepokojivý růst této incidence v posledních 10 letech. Byť se na tomto zvýšení incidence podílí hlavně VHC, zůstává VHB po dohlednou dobu významným původcem Ca jater. Ve vyspělých i v rozvojových zemích většina pacientů nepřežije po stanovení této diagnózy déle než rok.

Do jaké míry odpovídá nalezená souvislost HBeAg s Ca jater současným poznatkům? HBeAg je jeden ze čtyř proteinů, které kóduje genom VHB. Před zavedením průkazu virové DNK byla přítomnost HBeAg považována za známku aktivní replikace viru a za kritérium pro zahájení léčby.

Biologická funkce HBeAg pro virus HB není jasná, neboť není nutný pro replikaci viru, ale na zvířecích modelech bylo zjištěno, že jeho přítomnost je podmínkou vzniku chronické infekce. Přirozeně vzniklé varianty HBV, nemající HBeAg, však ukázaly překvapující roli tohoto proteinu. Nejčastěji se objevující tyto varianty mají mutaci stop-kodonu v precore-

sekvenci, která ruší syntézu HBeAg. Akutní infekce takovou variantou probíhá (ne však vždy) jako akutní fulminantní hepatitída. To by naznačovalo, že HBeAg působí imunomodulačně, ale podstata toho je neznámá. Je však třeba také ověřit, jak se na vzniku Ca jater podílí hladina DNA viru HB.

Vznik tohoto karcinomu je patrně dán působením více faktorů. Chronický zánětlivý proces představuje pro hepatocyty vysoce karcinogenní prostředí. Produkce zánětlivých cytokinů, spolu se vznikem reaktivního kyslíku, může navodit mutace chromosomů. Navíc jsou játra hlavním detoxikačním orgánem těla, likvidujícími xenobiotika a toxické metabolity, pronikající do těla jak ze zevního prostředí, tak přímo v těle vznikající. Chronická hepatitída může vést k chybné tvorbě a hromadění těchto látek, které často bývají silnými mutageny DNA. Imunitní reakce hostitele vyvolává odúmrtí velkého počtu infikovaných hepatocytů a dochází k tvorbě mnoha nových hepatocytů. Obměna buněk je sto- až tisíckrát větší než za normálního stavu. Mezi proliferujícími hepatocyty se hromadí mutace a může dojít k jejich transformaci. U karcinomu jater byla popsána řada genetických odchylek. Jejich stupňující se počet je podstatou více etapového vzniku karcinomu.

Specifické hepatotoxiny ze zevního prostředí, např. aflatoxin a alkohol, nejspíše ještě přispívají k vyšší incidenci Ca jater v některých geografických oblastech. Tento model opakujících se poškození a regenerace buněk odpovídá současným představám, že různé chronicky zánětlivé procesy (např. cholecystitis, nebo gastroesofageální reflux) predisponují ke vzniku karcinomu. Ukazuje se korelace mezi závažností poškození buněk a rizikem vzniku nádoru.

Má snad virus HB ještě jinou přímou účast na vzniku Ca jater než je původcem opakujících se poškození a regenerace hepatocytů? Byť převažují známky toho, že se žádný z genů viru neuplatňuje jako klasický onkogen, onkogenní potenciál viru může spočívat ve rozsahu a tíži poškození buněk. Virus se může chovat jako přímý mutagen tím, že ovlivňuje mechanismus integrace chromosomů. Dále bylo zjištěno, že protein HBx zasahuje do řady funkcí buňky, při čemž může přímo navodit maligní transformaci. Virus HBV má sedm genotypů a poslední výzkumy naznačují, že se různé genotypy mohou lišit co do patogenity, včetně vzniku Ca jater. Toto pozorování dokládají pokusy na zvířatech. Podstata takové odlišnosti je nejasná.

V posledních 20 letech bylo dosaženo velkého pokroku při řešení celosvětového zdravotního problému, který představuje infekce virem HB. Zdařilé zavedení očkování proti VH-B v mnoha zemích dramaticky snížilo prevalenci této infekce a následně i prevalenci Ca jater. Asi by bylo možné eliminovat výskyt infekce virem HB na světě pomocí univerzálního očkování. Dosažení tohoto cíle však vyžaduje spolupráci vlád všech zemí a jejich zdravotnictví, včetně podpory humanitárních organizací a výrobců vakcín. Bylo již dosaženo podstatného pokroku ve vývoji úspěšné terapie infekce virem HB. Doporučovanými léky jsou v současné době interferon a lamivudin, které jsou úspěšné u 30-40 % osob infikovaných virem HB a vyvíjí se ještě účinnější preparáty.

Poznámka překladatele

Celosvětová eliminace nákazy virem hepatitidy typu B se může podařit jen při mimořádné shodě okolností a dnes se mi tento cíl zdá ještě velice vzdálený. Zvykli jsme si poměřovat případné úspěchy či neúspěchy našich preventivních snah se žalostnými výsledky předcházení AIDS. Pevně věřím, že se našim pokračovatelům podaří eliminovat VH-B dříve, než je zahubí AIDS.