

ივანე ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტის
მედიცინის ფაკულტეტი

მარინე ქარჩავა

C ჰეპატიტით ავადმყოფებში HCV ვირუსის და მასპინძლის ფაქტორების
მნიშვნელობა დაავადების გამოსავლის პროგნოზირებისათვის

მედიცინის დოქტორის აკადემიური ხარისხის მოსაპოვებლად წარმოდგენილი
დისერტაცია

სამეცნიერო ხელმძღვანელები

თენგიზ ცერცვაძე

მედიცინის მეცნიერებათა დოქტორი, სრული პროფესორი

ივანე ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტის მედიცინის
ფაკულტეტის ინფექციურ დაავადებათა და კლინიკური იმუნოლოგიის დეპარტამენტის
ხელმძღვანელი

ლალი შარვაძე

მედიცინის მეცნიერებათა დოქტორი, ასოცირებული პროფესორი ივანე ჯავახიშვილის
სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტის მედიცინის ფაკულტეტის ინფექციურ
დაავადებათა და კლინიკური იმუნოლოგიის დეპარტამენტი



უნივერსიტეტის
გამოცემლობა

თბილისი, 2015 წელი

შინაარსი

1.	შესავალი	4
1.1	აქტუალობა.....	4
1.2	მიზანი	4
1.3	ამოცანები.....	5
1.4	მეცნიერული სიახლე	5
1.5	საერთაშორისო ჟურნალებში გამოქვეყნებული შრომები	6
1.6	საერთაშორისო კონფერენციებში წარმოდგენილი ზეპირი და პოსტერ პრეზენტაციები.....	6
2.	ლიტერატურის მიმოხილვა.....	8
2.1	C ჰეპატიტის აქტუალობა	8
2.2	C ჰეპატიტის ეპიდემიოლოგიური სიტუაცია საქართველოში	10
2.3	C ჰეპატიტის ვირუსი	10
2.4	C ჰეპატიტის ვირუსის გენეტიკური სახესხვაობები	12
2.5	C ჰეპატიტის ვირუსის სასიცოხლო ციკლი	12
2.6	იმუნური პასუხები	14
2.7	მკურნალობის თანამედროვე პრინციპები	16
2.8	C ჰეპატიტის ვირუსის კინეტიკა.....	20
2.9	C ჰეპატიტის ვირუსის და მასპინძლის ფაქტორების მნიშვნელობა განკურნების პროგნოზირებისათვის.....	21
2.10	C ჰეპატიტის ვირუსის რეკომბინანტული ფორმები.....	23
2.11	C ჰეპატიტის ვირუსის რეკომბინანტული ფორმების დიაგნოსტიკა და მკურნალობა	27
3.	კვლევის ამოცანები.....	29
4.	კვლევის მასალები.....	30
4.1	კვლევის ობიექტების შერჩევის და გამორიცხვის კრიტერიუმები	30

4.2	ლაბორატორიული მეთოდები	33
4.2.1	HCV რნმ-ის რაოდენობრივი განსაზღვრა	33
4.2.2	ინტერლეიკინ 28 B გენოტიპირება.....	34
4.2.3	HCV გენოტიპირება სტუქტურული გენის ამპლიფიკაციის მეთოდით.....	36
4.2.4	HCV გენოტიპირება სექვენირების მეთოდით	36
4.3	ინსტრუმენტული დიაგნოსტიკა.....	39
4.4	სტატისტიკური ანალიზი.....	40
5.	კვლევის შედეგები.....	40
6.	დისკუსია, დასკვნები და რეკომენდაციები.....	97
6.1	მასპინძლის ფაქტორები და HCV ვირუსის კინეტიკა	97
6.2	HCV გენოტიპების და რეკომბინანტული ფორმების მნიშვნელობა მკურნალობის ეფექტურობის პროგნოზირებისათვის.....	102
7.	ლიტერატურის ჩამონათვალი	106
8.	დანართი 1.....	120
9.	დანართი 2.....	132

1. შესავალი

1.1 აქტუალობა

C ჰეპატიტი მსოფლიო ჯანდაცვის უაღრესად აქტუალური პრობლემაა და მისი მნიშვნელობა დღითიდღე იზრდება. C ჰეპატიტს წამყვანი ადგილი უჭირავს მსოფლიოში ავადობის, სიკვდილობის, ჰოსპიტალიზაციისა და შრომისუნარიანობის მაჩვენებლების დაქვეითების თვალსაზრისით. ჯანდაცვის მსოფლიო ორგანიზაციის (ჯანმო) მონაცემებზე დაყრდნობით, დღეისათვის მსოფლიოში C ჰეპატიტის ვირუსით (HCV) ინფიცირებულია დაახლოებით 130-150 მილიონი ადამიანი. C ჰეპატიტი ღვიძლის ტერმინალური დაავადებების, ციროზის, ჰეპატოცელულური კარცინომისა და ღვიძლის უკმარისობის განვითარების ყველაზე ხშირი მიზეზია. ბოლო მონაცემებით, მხოლოდ ამერიკის შეერთებულ შტატებში დაახლოებით 5-6 000 პაციენტს უტარდება ტრანსპლანტაცია ღვიძლის უკმარისობის გამო, რაც გამოწვეულია C ჰეპატიტის ვირუსით. C ჰეპატიტის პრობლემურობას ისიც განაპირობებს, რომ დღემდე არ არის შემუშავებული ეფექტური საპროფილაქტიკო საშუალებები, როგორცაა ვაქცინა ან სპეციფიკური იმუნოგლობულინი. აქედან გამომდინარე, დაავადებასთან ბრძოლის ერთადერთი ეფექტური საშუალება ანტივირუსული მკურნალობაა. C ჰეპატიტის გლობალური პრობლემის აღმოფხვრის გზა დაავადების პროფილაქტიკასთან ერთად მისი მაქსიმალურად ეფექტური მკურნალობაა, რაც მრავალ ფაქტორზეა დამოკიდებული. ამჟამად მსოფლიოში არსებული ანტივირუსული პრეპარატების სიმრავლის ფონზე მნიშვნელოვანია მკურნალობის დაწყებამდე დაავადების გამოსავლის სწორი პროგნოზირება და შესაფერისი მკურნალობის რეჟიმის თუ ხანგრძლივობის შერჩევა HCV ვირუსის თუ მასპინძლის ფაქტორების გათვალისწინებით.

1.2 მიზანი

აღნიშნული კვლევის მიზანს წარმოადგენს C ჰეპატიტით ავადმყოფებში HCV ვირუსის და მასპინძლის ფაქტორების მნიშვნელობის შესწავლა დაავადების გამოსავლის პროგნოზირებისათვის.

1.3 ამოცანები

1. მასპინძლის გენეტიკური ფაქტორის, ინტერლეიკინ 28 B გენოტიპის პროგნოზული ღირებულების შესწავლა მწვავე C ჰეპატიტისგან თვითგანკურნებში;
2. HCV რნმ-ის ადრეული შემცირების (ულტრასწრაფი ვირუსული პასუხის) და ინტერლეიკინ 28 B გენოტიპის კომბინაციის პროგნოზული ღირებულების დადგენა ანტივირუსულ მკურნალობაზე მყოფ პაციენტებში განკურნების პროგნოზირების მიზნით;
3. საქართველოში გავრცელებული HCV გენოტიპების როლის შესწავლა ანტივირუსული მკურნალობის გამოსავლის პროგნოზირებისათვის;
4. საქართველოში გავრცელებული HCV გენოტიპების მოლეკულური მახასიათებლების შესწავლა, ქვეყანაში მოცირკულირე რეკომბინანტული ფორმების აღმოჩენის მიზნით.

1.4 მეცნიერული სიახლე

ნაშრომში წარმოვადგინეთ ინტერლეიკინ 28 B გენოტიპის პროგნოზული ღირებულება მწვავე ჰეპატიტისგან სპონტანურ გამოჯანმრთელებაში.

დავადგინეთ ანტივირუსული მკურნალობისას HCV რნმ-ის რაოდენობის ადრეული შემცირების (ულტრასწრაფი ვირუსული პასუხი) და ინტერლეიკინ 28 B გენოტიპის კომბინაციის მაღალი პროგნოზული ღირებულება.

დავადგინეთ საქართველოში მაცხოვრებელი, სხვადასხვა HCV გენოტიპებით ინფიცირებული პაციენტების განკურნების მაჩვენებლები ორმაგი თერაპიის გამოყენების შემთხვევაში.

დავადგინეთ საქართველოში მაცხოვრებელი, HCV მეორე გენოტიპით ინფიცირებული პაციენტების განკურნების დაბალი მაჩვენებლების მიზეზი.

პირველად საქართველოში გავშიფრეთ HCV ვირუსის გენოტიპების სტრუქტურული და არასტრუქტურული გენების ნუკლეოტიდური თანამიმდევრობები და აღმოვაჩინეთ მეორე გენოტიპების რეკომბინანტული ფორმის, კერძოდ RF1_ 2k/1b მაღალი გავრცელება გამოკვლეულ პოპულაციაში. დავადგინეთ, რომ საქართველოში გავრცელებული მეორე გენოტიპებიდან დაახლოებით 70% ჰიბრიდული ვირუსი RF1_2k/1b-ია, რისი საქართველოში გავრცელება მთელ მსოფლიოში რეკომბინანტული ფორმა RF1_ 2k/1b-ის გავრცელებას მინიმუმ 20-ჯერ აღემატება.

შევიმუშავეთ გარკვეული რეკომენდაციები საქართველოში გავრცელებული HCV მეორე გენოტიპით პაციენტებისთვის. კერძოდ, დავადგინეთ, რომ HCV მეორე გენოტიპით პაციენტებში აუცილებელია ვირუსის გენეტიკური მასალის გამიფრვა RF1_2k/1b ფორმების აღმოჩენის მიზნით, ხოლო ამ ფორმით ინფიცირებული პაციენტის მკურნალობის შერჩევას HCV პირველი გენოტიპის ფრაგმენტების გათვალისწინების აუცილებლობა.

1.5 საერთაშორისო ჟურნალებში გამოქვეყნებული შრომები

- **Karchava M**, Sharvadze L, Chkhartishvili N, Nelson K, Gochitashvili N, Gatserelia L, Dvali N, Dolmazashvili E, Dzigua L, Badridze N, Zhamutashvili M, Tsertsvadze T. **IL28B favorable genotype and ultrarapid viral response as the earliest treatment predictors of a sustained viral response in a Georgian cohort infected with the hepatitis C genotype 1.** *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2012 Jul;24(7):817-23.
- Tsertsvadze T, **Karchava M**, Sharvadze L, Gatserelia L, Dolmazashvili E. **Discrepancy between HCV Structural and Non structural Genes in Georgian Genotype two Patients.** *Georgian Med News.* 2014 Oct;(235):74-8.
- **Karchava M**, Waldenström J, Parker M, Hallack R, Sharvadze L, Gatserelia L, Chkhartishvili N, Dvali N, Dzigua L, Dolmazashvili E, Norder H, Tsertsvadze T. **High Incidence of the Hepatitis C Virus Recombinant 2k/1b in Georgia: Recommendations for Testing and Treatment.** *Hepatology Research. Accepted.*

1.6 საერთაშორისო კონფერენციებში წარმოდგენილი ზეპირი და პოსტერ პრეზენტაციები

- Sharvadze L, Chkhartishvili N, Bolokadze N, Gabunia P, Dvali N, **Karchava M**, Dolmazashvili E, Chokoshvili O, Abutidze A., Tsertsvadze T. Effectiveness of antiretroviral treatment program in Georgia. AIDS XVII Congress. August 3-8 2008 Mexico City, Mexico.
- T. Tsertsvadze, L. Sharvadze, N. Gochitashvili, **M. Karchava**. Efficacy and safety of filgrastim in HIV/AIDS patients with bacterial infections. 18th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. 19-22 April 2008. Barcelona, Spain.
- **Karchava M**, Sharvadze L, Tsertsvadze T, Dzigua L, Chkhartishvili N. Initial HCV viral load decline during antiviral treatment is a strong predictor for SVR among genotype 1

patients without liver fibrosis". 25th IUSTI- EUROPE. September 23- 25.2010. Tbilisi, Georgia.

- **Karchava M**, Sharvadze L, Gatserelia L, Tsertsvadze T. Prevailing HCV genotypes and subtypes among HIV infected patients in Georgia. 14th International Congress on Infectious Diseases (ISID) March 9-12, 2010. Miami, Florida, USA.
- **Karchava M**, Sharvadze L, Dolmazashvili E, Abutidze A, Gatserelia L, Dvali N, Dzigua L, Tsertsvadze T. Correlation between HIV viral load, increased fibrogenesis and HCV genotypes among HIV positive patients in Georgia. 20th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. 10-13 April 2010. Vienna, Austria.
- **Karchava M**, Sharvadze L, Dvali N, Dzigua L, Gatserelia L, Chkhartishvili N, Tsertsvadze T. Current Treatment of Hepatitis C and Future Perspectives. 25 IUSTI Conference, September 23-25, 2010, Tbilisi, Georgia.
- Sharvadze L, **Karchava M**, Gatserelia L, Chkhartishvili N, Dolmazashvili E, Dvali N, Badridze N, Tsertsvadze T. Prognostic value of IL28B for spontaneous clearance from HCV infection. International Meeting on Emerging Diseases and Surveillance (IMED 2011), February 4-7, 2011. Vienna, Austria
- **Karchava M**, Sharvadze L, Dolmazashvili E, Zhamutashvili M, Iobashvili T, Chkhartishvili N, Abutidze A, Gatserelia L, Dvali N, Dzigua L, Tsertsvadze T. Super early viral response and IL28 B genotype as the strong predictor for SVR for HCV Genotype 1 patients. International Meeting on Emerging Diseases and Surveillance (IMED 2011), February 4-7, 2011. Vienna, Austria.
- **Karchava M**, Tsertsvadze T, Sharvadze L, Dolmazashvili E, Zhamutashvili M, Abutidze A, Gatserelia L, Chkhartishvili N. HCV RNA Decline within First and Second Weeks of HCV Treatment is a Strong Predictor for SVR among Genotype 1 Patients. The 21st Conference of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver, APASL. February 17-20, 2011. Bangkok, Thailand.
- **Karchava M**, Sharvadze L, Iobashvili T, Dvali N, Dzigua L, Gatserelia L, Tsertsvadze T. IL28B genotypes among HIV infected patients co-infected with HCV G2 and G3 genotypes in Georgia. 6th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention 17-20 July 2011, Rome, Italy
- Tsertsvadze T, **Karchava M**, Sharvadze L, Chkhartishvili N, Gatserelia L, Dvali N, Dzigua L,. IL28B favorable genotype and ultrarapid viral response as the earliest treatment predictors of a sustained viral response in Georgian patients infected with the hepatitis C

genotype 1. 14 International Symposium of Viral Hepatitis and Liver Diseases (ISVHLD), Shanghai, China, June 22-25, 2012.

- **Karchava M.** Molecular epidemiology of HCV in Georgia. HCV 2k/1b recombinant strain among HCV genotype 2 patients in Georgia. US-Georgia Partnership in Science.US-Georgia Program-Development Workshop on HIV/AIDS, Tuberculosis (TB) and Hepatitis. June 16-18, 2014; Tbilisi, Georgia
- **Karchava M,** Waldenstrom J, Parker M, Hallack M, Sharvadze L, Gatsrelia L, Chkhartishvili N, Dvali N, Dzigua L, Dolmazashvili E, Norder H, Tsertsvadze T. HCV 2k/1b Recombinant Form among Hepatitis C Infected Genotype 2 Patients in Georgia CROI 2015, Seattle, USA, February 22-25, 2015.

2. ლიტერატურის მიმოხილვა

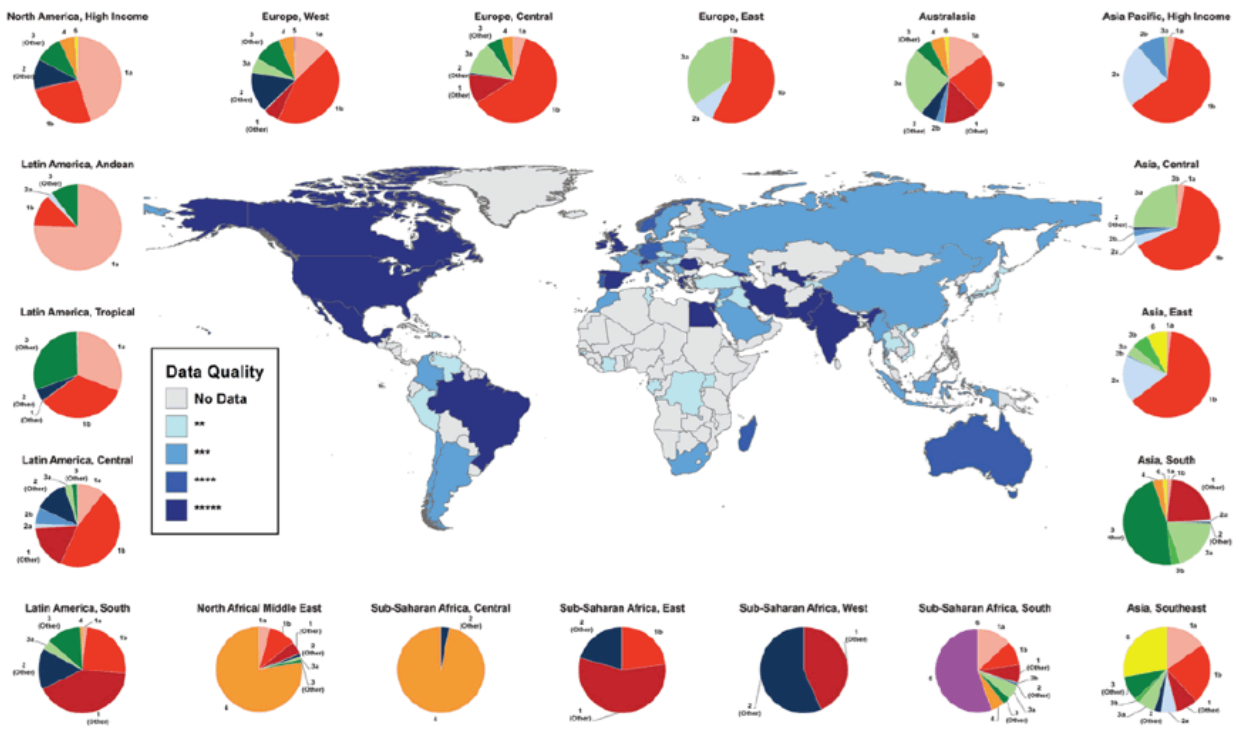
2.1 C ჰეპატიტის აქტუალობა

C ჰეპატიტი მსოფლიო ჯანდაცვის უაღრესად აქტუალური პრობლემაა და მისი მნიშვნელობა დღითიდღე იზრდება. C ჰეპატიტს წამყვანი ადგილი უჭირავს მსოფლიოში ავადობის, სიკვდილობის, ჰოსპიტალიზაციის და შრომისუნარიანობის მაჩვენებლების დაქვეითების თვალსაზრით (WHO, 2014).

ჯანდაცვის მსოფლიო ორგანიზაციის (ჯანმო) მონაცემებზე დაყრდნობით, დღეისათვის მსოფლიოში C ჰეპატიტის ვირუსით ინფიცირებულია დაახლოებით 130-150 მილიონი ადამიანი (WHO, 2014). C ჰეპატიტი ღვიძლის ტერმინალური დაავადებების, ციროზის, ჰეპატოცელულური კარცინომისა და ღვიძლის უკმარისობის განვითარების ყველაზე ხშირი მიზეზია (WHO, 2014). ბოლო მონაცემებით, მხოლოდ ამერიკის შეერთებულ შტატებში დაახლოებით 5-6 000 პაციენტს უტარდება ტრანსპლანტაცია ღვიძლის უკმარისობის გამო, რაც გამოწვეულია C ჰეპატიტის ვირუსით ("2009 Annual Report of the U.S. Organ Procurement and Transplantation Network and the Scientific Registry of Transplant Recipients: Transplant Data 1999–2008.," 2010).

ქრონიკული C ჰეპატიტით ყოველწლიურად მსოფლიოში ავადდება 4 მილიონი ადამიანი, ხოლო დაახლოებით 350 000-500 000 პაციენტი იღუპება ამ დაავადების ღვიძლისმიერი გართულებებისაგან (Davila, Morgan, Shaib, McGlynn, & El-Serag, 2004; Hoofnagle, 2004; Mandell; WHO, 2014).

სურათი № 1. C ჰეპატიტის პრევალენტობა და გენოტიპების განაწილება მსოფლიოში



C ჰეპატიტით მსოფლიოს მოსახლეობის დაახლოებით 3 %- ია ინფიცირებული, თუმცა ვირუსის გავრცელება განსხვავებულია გეოგრაფიული რეგიონების თუ ქვეყნების მიხედვით. მაგალითად, ამერიკის შეერთებული შტატებში დაახლოებით 4 მილიონი ადამიანია ინფიცირებული. სამხრეთ და ცენტრალურ ამერიკაში, 2001-2002 წელს ჩატარებული მონაცემების მიხედვით, C ჰეპატიტის პრევალენტობა 6.3%-ია (Perez, Suarez, Torres, Roman, & Colon, 2005), მექსიკაში 1.2% (Uribe & Mendez-Sanchez, 2002) ხოლო ჩილეში 0.3% (Munoz et al., 1998). ევროპის ქვეყნებში C ჰეპატიტის პრევალენტობა დაახლოებით 1 % ია (Touzet et al., 2000) და ვარიებს ქვეყნების მიხედვით, მაგალითად, ბელგიაში 0.87% (Van Damme, Thyssen, & Van Loock, 2002), იტალიაში 3.2% (Tiribelli, 2002), საფრანგეთში 1.3% (Pradat et al., 2001), რუსეთში 1.3 % (Ogarkov, Malyshev, Tokmakov, & Smirnov, 2004), თუმცა ცვალებადობს 3.1-3.8 %-მდე რეგიონების მიხედვით.

C ჰეპატიტის პრობლემურობას ისიც განაპირობებს, რომ დღემდე არ არის შემუშავებული ეფექტური საპროფილაქტიკო საშუალებები, როგორცაა ვაქცინა ან სპეციფიკური იმუნოგლობულინი. აქედან გამომდინარე, დაავადებასთან ბრძოლის ერთადერთი ეფექტური საშუალება ანტივირუსული მკურნალობაა.

2.2 C ჰეპატიტის ეპიდემიოლოგიური სიტუაცია საქართველოში

C ჰეპატიტის პრობლემა საქართველოსთვის ძალიან მნიშვნელოვანია, რადგან ბოლო ეპიდემიოლოგიური კვლევის მონაცემებით, რომელიც ჩატარდა 2000-2002 წლებში, ზრდასრული ჯანმრთელი მოსახლეობის დაახლოებით 6.7% ინფიცირებულია C ჰეპატიტის ვირუსით (Stvilia et al., 2006). საქართველოში C ჰეპატიტის გავრცელების მაჩვენებელი უსწრებს ევროპის ქვეყნებისას და ჩამორჩება ეგვიპტეს (Eassa, Eissa, Sharaf, Ibrahim, & Hassanein, 2007; Mohamoud, Mumtaz, Riome, Miller, & Abu-Raddad, 2013; Paez Jimenez et al., 2010).

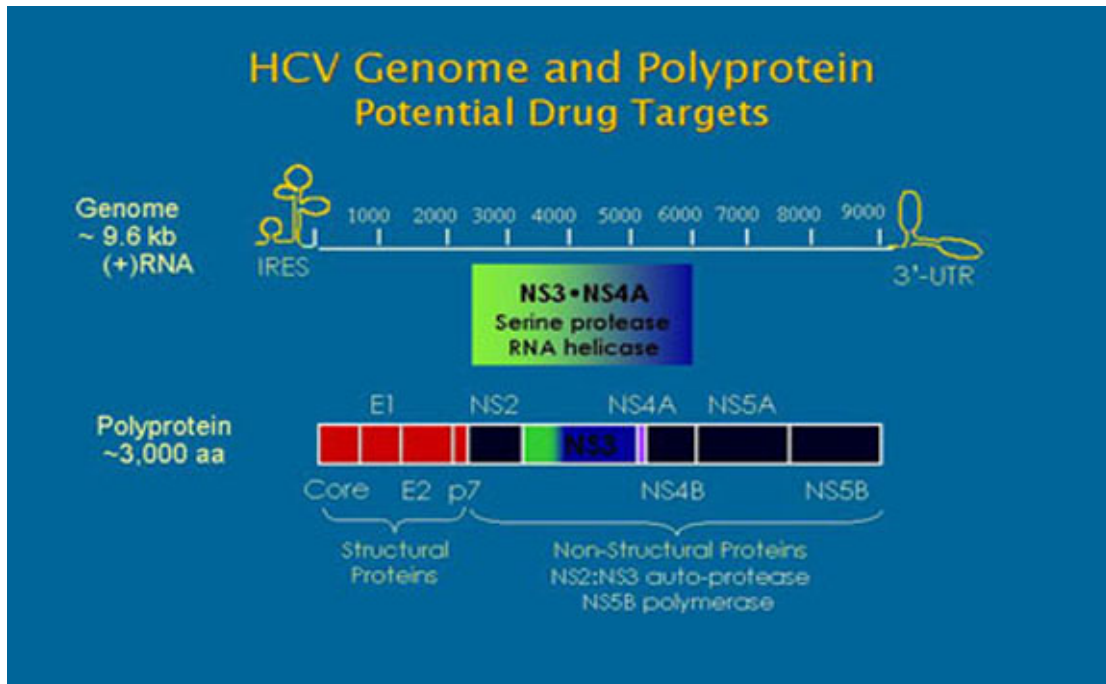
საქართველოში განსაკუთრებულ პრობლემურობას რისკჯგუფებში დაავადების ეპიდემია წარმოადგენს, კერძოდ, დაავადება კონცენტრირებულია ნარკოტიკების ინექციური გზით მომხმარებლებში (70,4%) (Stvilia, et al., 2006), აივ ინფიცირებულებში 58% (Badridze, Chkhartishvili, Abutidze, Gatsrelia, & Sharvadze, 2008), ტუბერკულოზით დაავადებულებში (22%)(Richards et al., 2006) და სისხლის დონორებში (6,9%)(Butsashvili et al., 2001).

საქართველოში 2012-2013 წელს დიაგნოზირებული ახალი შემთხვევებიდან 9.4% მწვავე, ხოლო 90.6% - ახლად გამოვლენილ ქრონიკულ შემთხვევებზე მოდის. ასაკობრივი ჯგუფების მიხედვით C ჰეპატიტის ავადობის მაქსიმალური მაჩვენებელი 30-59 წლის მოსახლეობაში აღინიშნება, ხოლო დაავადების ინსიდენტობა 2012-13 წლების მონაცემებით 100 000 მოსახლეზე 45.5 შემთხვევას შეადგენს.

2.3 C ჰეპატიტის ვირუსი

C ჰეპატიტის ვირუსი ჰეპატოტროპული ვირუსია, რომელიც დაახლოებით 30-50 ნანომეტრის სიდიდისაა და მის გენეტიკურ მასალას წარმოადგენს რნმ-ის ერთმაგი ჯაჭვი. რნმ-ს გარს აკრავს ლიპიდური კაპსულა, ხოლო გენომი აკოდირებს პოლიპროტეინს (Kaito et al., 1994), რომელიც წარმოდგენილია 9600 ნუკლეოტიდით და დაყოფილია სტრუქტურულ (**core** და **envelope**) და არასტრუქტურულ (**NS1, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A** და **NS5B**) უბნებად (სურათი №2).

სურათი №2. C ჰეპატიტის ვირუსის გენი და კოდირებული პოლიპროტეინი



ვირუსის ტერმინალური დაბოლოებები 5' და 3' მიმართულებით ქმნის არაცვალებად/არატრანსლირებად უბნებს (NTR), რომლებიც არ მონაწილეობს ცილების სინთეზში, თუმცა მთავარ როლს ასრულებს ვირუსის რეპლიკაციისა და ტრანსლაციის პროცესში. ვირუსის გენომის მე-5' დაბოლოებას, რომელიც დაახლოებით 341 ნუკლეოტიდის სიგრძისაა, ახასიათებს რიბოსომების შეკავშირების უნარი (IRES) (Jubin, 2001; Tsukiyama-Kohara, Iizuka, Kohara, & Nomoto, 1992; Wang, Sarnow, & Siddiqui, 1993), რაც ვირუსის რეპლიკაციის ინიცირებისთვის აუცილებელ პირობას წარმოადგენს (Penin, Dubuisson, Rey, Moradpour, & Pawlotsky, 2004; Rosenberg, 2001).

არასტუქტურული ცილები წარმოადგენილია სხვადასხვა ფერმენტით (მეტალოპროტეაზა, სერინპეპტიდაზა, რნმ ფელიკაზა, რნმ დამოკიდებული რნმ პოლიმერაზა), რომლებიც ასევე უმნიშვნელოვანეს როლს ასრულებენ ვირუსის რეპლიკაციაში (Gale & Foy, 2005; Lindenbach & Rice, 2005; Penin, 2003; Sklan, Charuworn, Pang, & Glenn, 2009).

2.4 C ჰეპატიტის ვირუსის გენეტიკური სახესხვაობები

C ჰეპატიტის ვირუსის განსაკუთრებულ თავისებურებას მისი გენეტიკური არაერთვაროვნება წარმოადგენს, რაც ნუკლეოტიდების თანამიმდევრობების ცვლილებებში გამოიხატება. ეს გენეტიკური განსხვავება, რომელიც ნუკლეოტიდების 30-50%-ს შეადგენს, საფუძვლიანია ვირუსის 6 სხვადასხვა გენოტიპის, 50 სუბტიპის, 100 ზემოთ იზოლატის და კვაზისახეობების არსებობისა (Bukh, Miller, & Purcell, 1995; Simmonds et al., 1993). სამეცნიერო კვლევების შედეგებმა ცხადყო, რომ C ჰეპატიტის გენოტიპებსა და დაავადების ბუნებრივ მიმდინარეობას შორის კავშირი არ არსებობს (Benvegnu et al., 1997), თუმცა მნიშვნელოვანია გენოტიპების განსაზღვრა მკურნალობის ეფექტურობის პროგნოზირების, სამკურნალო რეჟიმების შერჩევის თუ მკურნალობის ხანგრძლივობის დაგეგმვის თვალსაზრისით (Hnatyszyn, 2005; O'Brien, 2013; Zein, 2000).

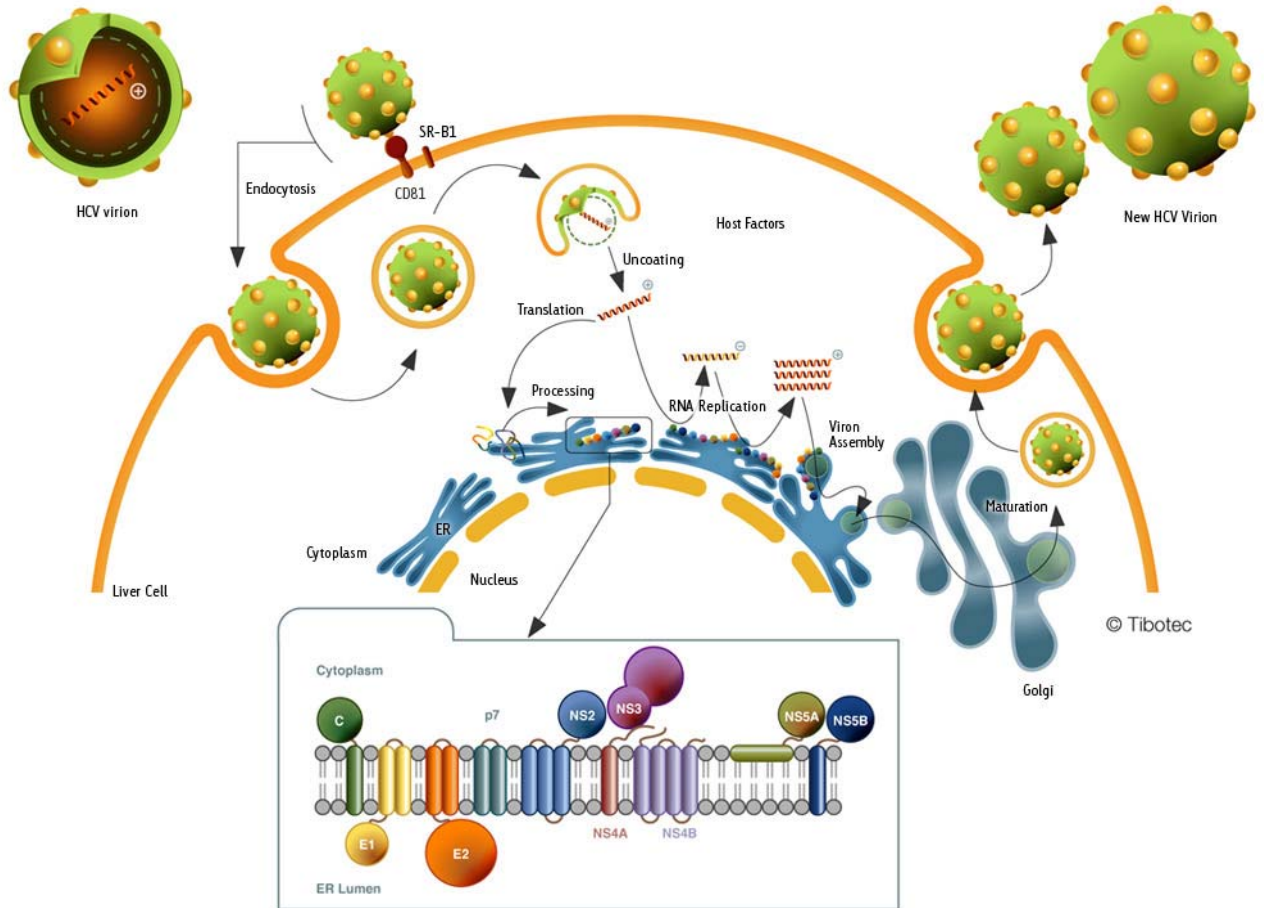
გარდა ცნობილი 6 გენოტიპისა და სუბტიპებისა, სამეცნიერო ლიტერატურაში აღწერილია ისეთი ფორმებიც, რომელთა გენომში ინტეგრირებულია ნუკლეოტიდების ფრაგმენტები სხვადასხვა გენოტიპისგან (Kalinina, Norder, Mukomolov, & Magnius, 2002). ჰიბრიდული ვირუსი რეკომბინაციის ბუნებრივი პროცესის შედეგადაა წარმოქმნილი და ასეთ ფორმებს რეკომბინანტული ფორმები (RF) ეწოდებათ. აივ ვირუსისგან განსხვავებით, რეკომბინანტული ფორმების წარმოქმნა C ჰეპატიტის შემთხვევაში იშვიათია. ასეთი ფორმების არსებობა სამეცნიერო წრეებში სკეპტიციზმსა და ოპონირებას იმსახურებს. მიუხედავად ამისა, აღწერილია არაერთი შემთხვევა, სადაც წარმოდგენილია რეკომბინანტული ფორმების არსებობის დამადასტურებელი, ვირუსის გენეტიკური მასალის გაშიფრვის შედეგად მიღებული ნუკლეოტიდების სრული თანამიმდევრობები (full length genome). აღნიშნულ კვლევებში დეტალურადაა აღწერილი რეკომბინაციის უბანში, კერძოდ, არასტრუქტურულ NS2 და NS3 უბნებში მიმდინარე ცვლილებები ნუკლეოტიდების დონეზე. ასევე შესწავლილია განსხვავება შვილეულ, ჰიბრიდული ფორმებსა და მშობლისეულ ფორმებს შორის (Kalinina, Norder, & Magnius, 2004).

2.5 C ჰეპატიტის ვირუსის სასიცოხლო ციკლი

C ჰეპატიტის ვირუსით პაციენტის ინფიცირებისთანავე ხდება ვირუსისა და

ჰეპატოციტის რეცეპტორების ურთიერთქმედება, რის შედეგად ხდება ვირუსის შეჭრა ციტოპლაზმაში და რნმ-ის გამოთავისუფლება ვირუსის გარსიდან.

სურათი № 3. C ჰეპატოციტის ვირუსის სასიცოხლო ციკლი



გამოთავისუფლებული რნმ-ი ასრულებს საინფორმაციო რნმ-ის როლს, უკავშირდება რიბოსომას და საფუძველს უდევს რნმ-ის ტრანსლირებას პოლიპროტეინად. პოლიპროტეინი წარმოადგენს სტრუქტურას, რომელიც შედგება 10 ცილისგან. ამათგან არასტრუქტურული ცილები უკავშირება ჰეპატოციტში არსებულ ციტოფილინ A-ს. ციტოფილინთან არასტრუქტურული გენების კავშირი წარმოქმნის ფუნქციურად აქტიურ რეპლიკაციის კომპლექსს, რაც საფუძველად უდევს რნმ-ის ტრანსლაციას პროტეაზას, ჰელიკაზას, რნმ დამოკიდებული რნმ პოლიმერაზას და სხვა ფერმენტების დახმარებით. რეპლიკაციის შედეგად მიღებული ვირუსული რნმ-ი შემდგომში გადის ენკაპსიდაციის, გოლჯის კომპლექსში მომწიფების და ჰეპატოციტიდან გამოთავისუფლების საფეხურებს (Honda et al., 1996; Kieft, Zhou, Jubin, & Doudna, 2001;

Okamoto et al., 1990; Otto & Puglisi, 2004; Spahn et al., 2001; T. Tanaka, Kato, Cho, Sugiyama, & Shimotohno, 1996). C ჰეპატიტით ქრონიკული ინფექცია აივ-ის და B ჰეპატიტით ინფექციისაგან განსხვავებულია, რადგან ამ დროს არ ხდება ვირუსის ინტეგრირება ჰეპატოციტში, სწორედ ამიტომ ქრონიკული C ჰეპატიტი ერთადერთი ქრონიკული დაავადებაა, რომლისგან განკურნება შესაძლებელია.

C ჰეპატიტის ვირუსს ახასიათებს პირდაპირი ციტოპათიური ეფექტი ჰეპატოციტზე, რაც იწვევს ციტოლიზს და დაზიანებული ჰეპატოციტის კლირენსს, თუმცა სწრაფი სანაცია არ ხდება, რაც განპირობებული ვირუსის სუსტი იმუნოგენურობით (Gonzalez-Peralta, Davis, & Lau, 1994).

2.6 იმუნური პასუხები

C ჰეპატიტით პაციენტის ინფიცირების ანუ ჰეპატოციტებში ვირუსის შეჭრის პროცესში უმნიშვნელოვანეს როლს თამაშობს ვირუსის გარსის ცილები, რომლებიც უკავშირდება ჰეპატოციტის ზედაპირზე არსებულ რეცეპტორებს. ჰეპატოციტების ზედაპირული რეცეპტორებიდან ვირუსის მასპინძლის უჯრედში შეჭრაში მონაწილეობს CD81, დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინები (LDL receptor), C ტიპის ლექტინი (DC-SIGN და L-SIGN), SR-BI, Claudin-1, Occludin და სხვა ფაქტორები (Acton et al., 1996; Bartosch et al., 2003; Catanese et al., 2007; Kohaar et al., 2010; Maillard et al., 2006; Zeisel, Barth, Schuster, & Baumert, 2009).

C ჰეპატიტის ვირუსს გააჩნია უნიკალური უნარი, გაუსხლტეს იმუნიტეტის ზეწოლას ზედაპირული ანტიგენების სწრაფი და პერმანენტული ცვალებადობის საფუძველზე. ასეთ ფენომენს კვაზისახეობა ეწოდება და მისი პროდუქციის სიჩქარე 10^{10} - 10^{11} აღემატება დღე-ღამეში. მოცირკულირე კვაზისახეობებს შორის გენეტიკური სხვაობა 10-15% შეადგენს. ეს ცვლილება აღემატება T და B ლიმფოციტების ბუნებრივ შესაძლებლობას, ამოიცნოს განუწყვეტლად განახლებადი ანტიგენები. ვირუსის სწორედ ეს თვისება განაპირობებს პერსისტენტული ინფექციის ჩამოყალიბებას (Walters et al., 2009). ვირუსის ანტიგენებიდან განსაკუთრებული ცვალებადობის უნარით გამოირჩევა ზედაპირული ანტიგენები, კერძოდ, ვირუსის გარსის E1, E2/NS1 სეგმენტები, ეგრეთ წოდებული ჰიპერვარიანტული ზონები, რომელიც იმუნური

სისტემის ძირითადი სამიზნე უბნებია (Kato et al., 1993). ცნობილია კვლევები, სადაც ავტორები თვლიან, რომ სწორედ პირველი გენოტიპის ჰიპერვარიაბელურ უბნებს ახასიათებს მუტაციის განვითარების ყველაზე სწრაფი ტემპი, რაც საფუძვლად უდევს ამ გენოტიპის ქრონიზაციის მაღალ, ხოლო ინტერფერონით მკურნალობის შემთხვევაში განკურნების დაბალ მაჩვენებლებს. დაავადების ქრონიზაციაში ასევე მნიშვნელოვან როლს ასრულებს პეპტიდური ინდუციების უნარი, რაც T ლიმფოციტების რეცეპტორების ანტაგონისტური თვისებებით გამოიხატება. ეს თავისებურება ასევე ჰელპერული და ციტოტოქსიური აქტივობის ბლოკირებით აიხსნება.

C ჰეპატიტის, როგორც პერსისტენტული ინფექციის კიდევ ერთი დამახასიათებელი თვისება, ვირუსის ექსტრაჰეპატური გამოვლინებებია (Galossi, Guarisco, Bellis, & Puoti, 2007; Sansonno et al., 2004), რაც განპირობებულია ვირუსის უნარით, შეაღწიოს ლიმფოციტებსა და მაკროფაგებში. ასეთ შემთხვევაში ვირუსი მიუწვდომელია იმუნური პასუხისათვის და მისი ეს თვისება ქრონიზაციის ერთ-ერთი საფუძველია.

C ჰეპატიტის ვირუსის საწინააღმდეგოდ განვითარებულ ადგილობრივ და ზოგად იმუნურ პასუხზე პასუხისმგებელია: NK უჯრედები, NKT უჯრედები და ღვიძლის მაკროფაგები, ეგრეთ წოდებული კუფერის უჯრედები, ასევე ინფიცირებული უჯრედებიდან ინტერფერონის საპასუხო პროდუქცია.

NK და NKT უჯრედების როლი პირდაპირი ციტოპათიური ეფექტია, რაც ხორციელდება პერფორინისა და გრანზიმის პროდუქციით. ეს უჯრედები ასევე აპროდუცირებენ მეორე ტიპის ინტერფერონ გამას (Gattoni, Parlato, Vangieri, Bresciani, & Derna, 2006). იმუნური პასუხისათვის მნიშვნელოვანი როლი უჭირავს პირველი ტიპის ინტერფერონების: ალფას და ბეტას პროდუქციას (Peters, 1996; Tilg, 1997), რისი სინთეზიც რნმ-ის ორმაგი ჯაჭვის პროდუქციის პროცესში აქტივირდება. რნმ-ის ორმაგი ჯაჭვის ამოცნობა სპეციფიური რეცეპტორების საშუალებით (Toll like receptor 3 (TLR-3) ხორციელდება (Alexopoulou, Holt, Medzhitov, & Flavell, 2001).

პირველი ტიპის ინტერფერონების პროდუქციას გადამწყვეტი როლი ენიჭება ვირუსული ინფექციისაგან თავდაცვისათვის ინფიცირების საწყის ეტაპზე (Makiyama et al., 2006; Zeuzem, Schmidt, Lee, Ruster, & Roth, 1996; Zeuzem et al., 1998).

ჰუმორული იმუნიტეტის კომპონენტებიდან C ჰეპატიტის ინფექციასთან ბრძოლაში საგულისხმოა ანტისხეულების გამომუშავება B უჯრედების მიერ და ასევე CD4+ T ჰელპერების და CD8+ ციტოტოქიური T ლიმფოციტების მიერ გამომუშავებული უჯრედული იმუნური პასუხი (Diepolder et al., 1996; Thimme et al., 2001).

CD4+ T ჰელპერები იწვევენ მაკროფაგების, ანტიგენ სპეციფიური B უჯრედების და CD8+ T უჯრედების აქტივაციას. CD8+ T უჯრედები თავის მხრივ ამოიციფობენ ინფიცირებულ უჯრედს, უზრუნველყოფენ მის ციტოლიზს და ასტიმულირებენ ინტერფერონ გამას და TNF α -ს სეკრეციას, რაც თავის მხრივ ბლოკავს ვირუსის რეპლიკაციას მასპინძელი უჯრედის დაზიანების გარეშე.(Diepolder, et al., 1996).

2.7 მკურნალობის თანამედროვე პრინციპები

ბოლო დროს C ჰეპატიტის მკურნალობაში დიდი წარმატებებია მიღწეული (Afdhal, Reddy, et al., 2014; Afdhal, Zeuzem, et al., 2014; Hezode, Hirschfield, et al., 2014; Manns et al., 2014; Reddy et al., 2014; Vierling et al., 2014; Wedemeyer et al., 2014). C ჰეპატიტი ამჟამად ერთადერთი ქრონიკული ინფექციაა, რომლისგანაც სრული განკურნება შესაძლებელია.

ბოლო დრომდე ქრონიკული C ჰეპატიტის სამკურნალოდ მიღებული ერთადერთი ეფექტური საშუალება პეგილირებული ინტერფერონის და რიბავირინის კომბინაცია იყო, რომელიც მთელ მსოფლიოში ე.წ. „სტანდარტული ორმაგი თერაპიის“ სახელწოდებითაა ცნობილი. „სტანდარტული ორმაგი თერაპიის“ ეფექტურობა და ხანგრძლივობა მნიშვნელოვნად განსხვავებულია სხვადასხვა გენოტიპით ინფიცირებისას. HCV პირველი გენოტიპით ავადმყოფებში მკურნალობის ხანგრძლივობა 48-72 კვირაა, განკურნების ალბათობა - საშუალოდ 40-42% (Manns et al., 2001; Zeuzem, 2004), HCV მეორე და მესამე გენოტიპით ავადმყოფებში მკურნალობის ხანგრძლივობა 24-48 კვირაა, ხოლო განკურნების ალბათობა - 75-80% -ს არ აღემატება. ამ კომბინაციის ნაკლი განკურნების შედარებით დაბალ მაჩვენებლებთან ერთად მკურნალობის გვერდითი ეფექტების სიმრავლე და უკუჩვენებებია (დეკომპენსირებული ციროზი და აუტოიმუნური დაავადებები) ("EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection," 2011).

სამკურნალოდ გამოყენებული ინტერფერონი ბიოლოგიურად აქტიური ნივთიერებაა, რომელსაც გააჩნია როგორც პირდაპირი ანტივირუსული, ასევე იმუნომოდულაციური, ანტიპროლიფერაციული, ანთების და სიმსივნის საწინააღმდეგო მოქმედება (Foster, 2010).

ინტერფერონის მოქმედება იწყება მის მიერ ჰეპატოციტის მემბრანაზე არსებული სპეციფიკური რეცეპტორის შებოჭვით, რასაც მოყვება უჯრედშიგა პროცესების მთელი კასკადი: ფერმენტების გააქტიურება, უჯრედის პროლიფერაციის სუპრესია, ვირუსით ინფიცირებულ უჯრედში ვირუსის რეპლიკაციის დათრგუნვა, მაკროფაგების ფაგოციტური აქტივობის გაზრდა, ციტო-ტოქსიური უჯრედების გააქტიურება სამიზნე უჯრედების მიმართ, ნატურალური კილერების აქტივაცია, MHC I და MHCII კლასის ანტიგენებისა და სხვადასხვა ციტოკინის ექსპრესიის გაძლიერება და სხვა.

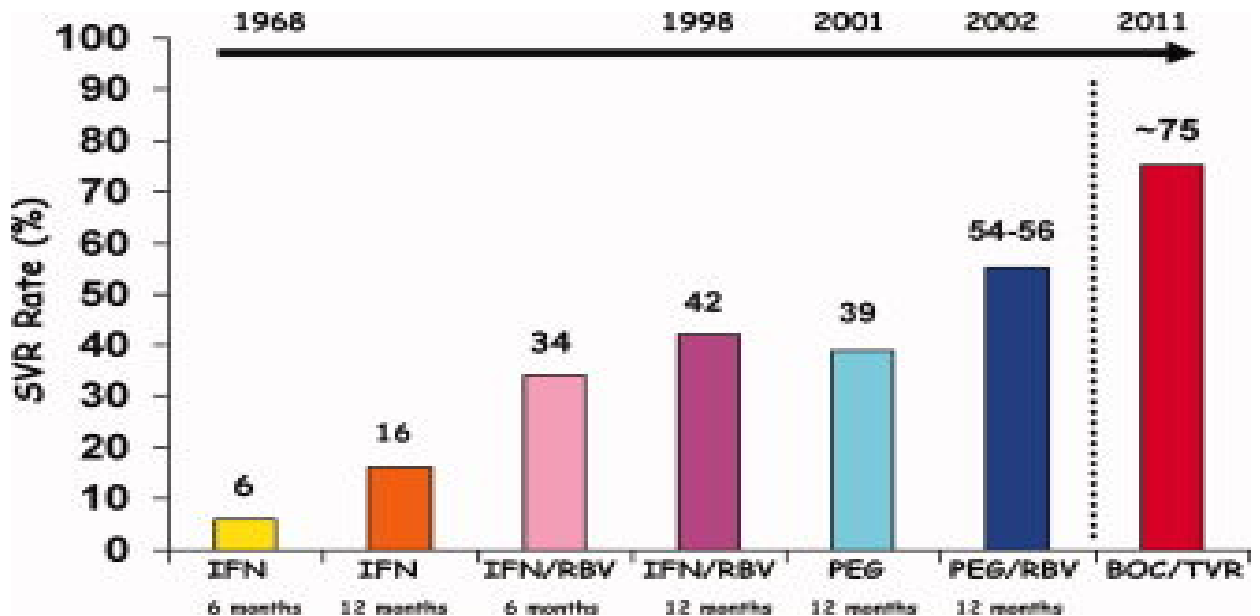
მკურნალობის ოპტიმალური შედეგების მისაღწევად ვირუსის რეპლიკაციის მუდმივი დათრგუნვაა საჭირო, რასაც უკეთესად უზრუნველყოფს პეგილირებული (მოდიფიცირებული) ინტერფერონები, ვიდრე სტანდარტული.

ინტერფერონი C ჰეპატიტის სამკურნალოდ ჰეპატიტის ვირუსის აღმოჩენამდე ჯერ კიდევ 1986 წელს გამოიყენეს (Davis et al., 1989; Di Bisceglie et al., 1990), თუმცა სტანდარტული არაპეგილირებული ინტერფერონის ეფექტურობა 12 კვირის განმავლობაში მონოთერაპიის შემთხვევაში მხოლოდ 6 პროცენტს აღწევდა. შემდგომმა კვლევებმა აჩვენა, რომ 48 კვირის განმავლობაში ინტერფერონით მონოთერაპიის დროს მკურნალობის ეფექტურობა 16 პროცენტამდე გაიზარდა. რიბავირინის დამატებით კი მკურნალობის ეფექტურობა 34 პროცენტს მიუახლოვდა (McHutchison et al., 1998; Poynard et al., 1998). 2001 წლიდან C ჰეპატიტის სამკურნალოდ გამოიყენება პეგილირებული ინტერფერონი რიბავირინთან კომბინაციაში, რამაც ეფექტურობა 54-55% მდე გაზარდა (Lindsay et al., 2001; Reddy et al., 2001; Zeuzem et al., 2000).

რიბავირინი სამკურნალოდ გამოიყენება მხოლოდ ინტერფერონთან კომბინაციაში, რადგან იგი სინერგიულად მოქმედებს ანუ აძლიერებს ინტერფერონის ანტივირუსულ ეფექტს (Neumann et al., 1998). მონოთერაპიის სახით ინფექციის წინააღმდეგ მისი ეფექტი ძალიან მცირეა და პრაქტიკულად არ გამოიყენება (Di Bisceglie et al., 1995;

Hoofnagle, Lau, Conjeevaram, Kleiner, & Di Bisceglie, 1996; Reichard, Yun, Sonnerborg, & Weiland, 1993).

სურათი № 4. C ჰეპატიტის მკურნალობის ისტორია (1968-2011)



უკანასკნელ წლებში შეიქმნა C ჰეპატიტის ვირუსის უჯრედული კულტურის მოდელი, რამაც ხელი შეუწყო ვირუსის სასიცოცხლო ციკლის სიღრმისეულ შესწავლას (Lindenbach et al., 2005). აღნიშნულ მოდელზე ჩატარებული კვლევების საფუძველზე წარმატებით შეისწავლეს ვირუსის სასიცოცხლო ციკლზე პასუხისმგებელი მოლეკულების ბლოკირება „პირდაპირი ანტივირუსული მოქმედების პრეპარატებით“. პირველი გენერაციის „პირდაპირი ანტივირუსული მოქმედების“ მედიკამენტები ტელაპრევირი და ბოცეპრევირი 2011 წლიდან იქნა მოწოდებული და აღიარებული ქრონიკული C ჰეპატიტის სამკურნალოდ (Christensen & Gillessen, 2014; Jacobson et al., 2011; Manns & Cornberg, 2013; Poordad et al., 2011; Sherman et al., 2011; Wartelle-Bladou, Le Folgoc, Bourliere, & Lecomte, 2012; Zeuzem et al., 2011). ეს პრეპარატები უშუალოდ მოქმედებენ პროტეაზას აქტივობაზე და შესაბამისად, ბლოკავენ HCV ვირუსის რეპლიკაციას. ეს პრეპარატები რეკომენდებულია პირველი გენოტიპით ავადმყოფების სამკურნალოდ ეგრეთ წოდებული „სამმაგი თერაპიის“, შემადგენლობაში და ინიშნება პეგილირებულ ინტერფერონთან და რიბავირინთან კომბინაციაში.

ამ მედიკამენტების აღმოჩენამ მნიშვნელოვნად გაზარდა პირველი გენოტიპით ავადმყოფების განკურნების ალბათობა 42 % დან 75 % მდე (Vierling J., 2013), თუმცა პირველი გენერაციის ორივე პრეპარატი გამოირჩევა გვერდითი ეფექტების სიმრავლით, კვებაზე დამოკიდებულებით, გართულებული კომბინაციებითა და მკურნალობის ხანგრძლივობით (Cacoub et al., 2012).

2013 წლიდან ამერიკის შეერთებული შტატების კვებისა და სამკურნალო პრეპარატების ეროვნულმა სააგენტომ C ჰეპატიტის სამკურნალოდ დაუშვა მეორე გენერაციის „პირდაპირი მოქმედების პრეპარატი“ სოფოსბუვირი, რომელიც მოქმედებს პოლიმერაზას აქტივობაზე და ახდენს ვირუსის რეპლიკაციის ბლოკირებას. სოფოსბუვირის მოლეკულა ინტეგრირდება HCV ვირუსის რნმ-ში და ბლოკავს ვირუსული რნმ-ის რეპლიკაციას მისი ნუკლეოტიდების ჯაჭვის დაგრძელების შეჩერებით. სოფოსბუვირით მკურნალობის შემთხვევაში განკურნების პროცენტი HCV პირველი გენოტიპით პაციენტებში 80-100% აღწევს (Kowdley et al., 2013; Rodriguez-Torres et al., 2013). ამ პრეპარატმა გადატრიალება მოახდინა ქრონიკული C ჰეპატიტის მკურნალობაში (ე.წ. “game changer“). სოფოსბუვირი პირველი გენოტიპით ინფიცირებულ პაციენტებში ინიშნება „სამმაგი თერაპიის“ სახით 12 კვირის განმავლობაში, მეორე გენოტიპის შემთხვევაში მხოლოდ რიბავირინთან კომბინაციაში 12 კვირის მანძილზე, ხოლო მესამე გენოტიპის დროს 24 კვირის განმავლობაში (Afdhal, Reddy, et al., 2014; Afdhal, Zeuzem, et al., 2014; Curry et al., 2014; "EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection," 2014; Hedskog et al., 2014; Hezode, Brainard, et al., 2014; Kowdley, et al., 2013; Pellicelli et al., 2014; Rodriguez-Torres, et al., 2013; Welzel, Dultz, & Zeuzem, 2014; Younossi et al., 2014; Zeuzem et al., 2014). ამ პრეპარატის საშუალებით შესაძლებელი გახდა ქრონიკული C ჰეპატიტის უინტერფერონო რეჟიმით წარმატებული მკურნალობა, რამაც განკურნების დიდი შესაძლებლობა მისცა იმ პაციენტებს, რომელთათვისაც ინტერფერონიანი რეჟიმები უკუნაჩვენებია.

სოფოსბუვირთან ერთად ამერიკის საკვები პროდუქტებისა და სამკურნალო პრეპარატების ეროვნულმა სააგენტომ დაუშვა პრეპარატი სიმეპრევირი, რომელიც ასევე გამოირჩევა მაღალი ეფექტურობითა და უინტერფერონო რეჟიმების გამოყენების შესაძლებლობით, თუმცა რამდენადმე ჩამორჩება სოფოსბუვირიანი კომბინაციების

განკურნების მაჩვენებლებს და რეზისტენტობის განვითარების დაბალი ბარიერი ახასიათებს.

2014 წელს დამტკიცდა ურიბავირინო რეჟიმი, სოფოსბუვირ-ლედიპასვირის კომბინაცია ერთ აბში, რომლის გამოყენებისას ნებისმიერი გენოტიპით ინფიცირებული პაციენტის 100 % იკურნება. აღნიშნული მედიკამენტი ეფექტური და უსაფრთხოა შორსწასული, გართულებული ჰეპატიტების მკურნალობის დროსაც (Afdhal, Reddy, et al., 2014; Afdhal, Zeuzem, et al., 2014).

ქრონიკული C ჰეპატიტის მკურნალობაში მიღწეული წარმატებები თითქმის 100 % -ით განკურნების საწინდარია. სამეცნიერო გათვლებით, თუ ჩატარდა მსოფლიო მოსახლეობის მასიური სკრინინგი, ხოლო დაავადებულთა მკურნალობისათვის გამოიყენებენ „პირდაპირი მოქმედების ანტივირუსულ პრეპარატებს“, 15-20 წელიწადში რეალური იქნება C ჰეპატიტის ელიმინაცია მსოფლიოში (Martin, Hickman, Hutchinson, Goldberg, & Vickerman, 2013; Wedemeyer, et al., 2014).

ამ მოდელის დანერგვას ხელს უშლის პრეპარატების უკიდურესი სიძვირე. კერძოდ, განვითარებულ ქვეყნებში ერთი პაციენტის 3 თვიანი კურსის ღირებულება 60 ათასიდან 168 ათას აშშ დოლარამდე მერყეობს (Feeney & Chung, 2014; Goozner, 2014; Hill & Cooke, 2014; "The price of good health," 2014). შესაბამისად, ამ ტიპის მკურნალობის ფართოდ დანერგვა საქართველოში ჯერ კიდევ სათუთაა (Callaway, 2014).

2.8 C ჰეპატიტის ვირუსის კინეტიკა

C ჰეპატიტის ვირუსის კინეტიკის შესახებ ჩატარებული კვლევების მიხედვით ცნობილია, რომ მკურნალობის დროს IFNα-2b იწვევს HCV რნმ-ის სწრაფ, დოზაზე დამოკიდებულ შემცირებას მკურნალობის დაწყებიდან 24-48 საათის განმავლობაში (Layden, Mika, & Wiley, 2000). ინვივო კვლევებში მეცნიერებმა შეძლეს C ჰეპატიტის ვირუსი კინეტიკის მათემატიკური მოდელირება. გამოკვლევის შედეგად დადგინდა, რომ C ჰეპატიტის ვირუსის ნახევრად დაშლის პერიოდი 3 დღეს გრძელდება და ყოველდღიურად ვირუსის რაოდენობა აღწევს 1.0×10^{12} -ს (Layden-Almer, Ribeiro, Wiley, Perelson, & Layden, 2003; Neumann, et al., 1998; Zeuzem et al., 2001). შესაბამისად, ვირუსის რაოდენობის სწრაფი შემცირება ინტერფერონის მკურნალობის საწყის ეტაპზე

წარმატებული მკურნალობის ერთ ერთი პრედიქტორია (Major et al., 2004; Sarrazin, 2002). ინტერფერონით მკურნალობის საწყის ეტაპზე ვირუსის რაოდენობის სწრაფი შემცირების ფაზას თან სდევს ნელი ფაზა, რომელიც განსხვავებულია პაციენტებს შორის და დამოკიდებულია დაღუპული ჰეპატოციტების რაოდენობაზე. ვირუსის კლების მეორე ფაზა, რომელიც განპირობებულია პაციენტის ორგანიზმის იმუნური პასუხებით და დაღუპული ჰეპატოციტებით რაოდენობით ასევე წარმატებული მკურნალობის ერთ ერთი წინაპირობაა (Halfon et al., 2003).

2.9 C ჰეპატიტის ვირუსის და მასპინძლის ფაქტორების მნიშვნელობა განკურნების პროგნოზირებისათვის

C ჰეპატიტის დაავადების საფუძველი მისი ქრონიკული, დუნე და ლატენტური მიმდინარეობაა. დაავადებისგან თვითგანკურნება შესაძლებელია ექსპოზირებული პაციენტების 20 %-ში, რომელთაც განუვითარდათ მწვავე C ჰეპატიტი. პაციენტების 80%-ში დაავადება უსიმპტომოდ იწყება და ყალიბდება დაავადების ქრონიკული ფორმა (Al-Quaiz, Madani, & Karawi, 2003; Lee, Yang, Yuan, L'Italien, & Chen, 2014; Strader & Seeff, 1996).

არანამკურნალები მწვავე C ჰეპატიტის დროს სპონტანური გამოჯანმრთელების ალბათობა საშუალოდ 20%-ია, მწვავე ჰეპატიტის ზოგიერთი ფორმის დროს კი 50%-მდე იზრდება. ამიტომ სპონტანური გამოჯანმრთელების პროგნოზული მარკერების ცოდნას დიდი მნიშვნელობა აქვს მკურნალობის ჩატარების, დროებით გადადების ან არჩატარების გადაწყვეტილების მისაღებად.

ქრონიკული C ჰეპატიტის დროს სპონტანური გამოჯანმრთელება უკიდურესად იშვიათია. მსოფლიოში მხოლოდ რამდენიმე კლინიკური შემთხვევაა აღწერილი (Fialaire et al., 1999; Gruener et al., 2002; Somsouk et al., 2003) სადაც სხვადასხვა აგენტით მასპინძლის იმუნური სისტემის გააქტიურებამ გამოიწვია ქრონიკული C ჰეპატიტით დაავადებულთა სპონტანური გამოჯანმრთელება.

ყოველივე ზემოთაღნიშნულიდან გამომდინარე, ქრონიკული C ჰეპატიტისგან განკურნების ერთადერთი ეფექტური საშუალება ანტივირუსული მკურნალობაა. აღნიშნული მიდგომა, განსაკუთრებით სამმაგი თერაპია, ძალზე ძვირადღირებულია,

ამიტომ უდიდესი მნიშვნელობა ენიჭება ე.წ. მყარი ვირუსული პასუხის მიღების ანუ განკურნების პროგნოზული მარკერების ადრეულ ცოდნას.

საქართველოში ფართოდ ხელმისაწვდომია ორმაგი თერაპია ინტერფერონით და რიბავირინით. წარმატებული ორმაგი მკურნალობა მრავალ ფაქტორზე დამოკიდებულია. მათგან მნიშვნელოვანი ნაწილი მასპინძლის ფაქტორებია, ხოლო მეორე ნაწილი - ვირუსის. მასპინძლის ფაქტორებს განეკუთვნება: რასა, ასაკი, სქესი, წონა, ღვიძლის ფიბროზის ხარისხი, სტეატოზი, ინსულინრეზისტენტობა და სხვა (Chen & Morgan, 2006). ვირუსის ფაქტორებს განეკუთვნება: HCV გენოტიპი და რნმ-ის რაოდენობა მკურნალობის დაწყების მომენტისათვის. ცალკე განიხილება ე.წ. მკურნალობის პერიოდის პროგნოზული მარკერები: სწრაფი (RVR) და ადრეული ვირუსული პასუხი (EVR) და EOTR, cEVR. სწრაფი პასუხი მკურნალობაზე მნიშვნელოვანი დადებითი პროგნოსტული მარკერია, თუმცა უარყოფითი პროგნოზული ღირებულება ადრეულ ვირუსულ პასუხთან შედარებით დაბალი აქვს. მკურნალობის კრიტერიუმებიდან ასევე მნიშვნელოვანია ადრეული ვირუსული პასუხის სახესხვაობები.

ე.წ. პროგნოზული მარკერების საშუალებით შესაძლოა მკურნალობის დაწყებამდე ან მკურნალობის პროცესში გარკვეული პროგნოზის გაკეთება: მკურნალობის მოსალოდნელი ეფექტურობის, მკურნალობის სწორი რეჟიმის შერჩევის, ოპტიმალური ხანგრძლივობის დაგეგმვის შესახებ.

მნიშვნელოვანია სხვადასხვა პროგნოზული მარკერის კომბინაციის გათვალისწინებაც. პროგნოზული მარკერების მონაცემების საფუძველზე ხშირად შესაძლოა მკურნალობისგან თავის შეკავებაც კი.

ბოლო დრომდე განკურნების ყველაზე ძლიერ პროგნოზულ მარკერებად ითვლებოდა ვირუსის გენოტიპი და ე.წ. სწრაფი (RVR) და ადრეული ვირუსული პასუხი (EVR). თუმცა, გაჩნდა ინტერესი ე.წ. ულტრასწრაფი ვირუსული პასუხის მიმართ.

ახალ-ახალი პროგნოზული მარკერების ძიება მუდმივად გრძელდება. 2009 წელს ჯონს ჰოპკინსის უნივერსიტეტის მეცნიერთა ჯგუფმა აღმოაჩინა ადამიანის გენეტიკური ფაქტორი, რომელიც დიდ როლს თამაშობდა მწვავე C ჰეპატიტით ავადმყოფების სპონტანურ გამოჯანმრთელებაში (Mangia, 2011; Thomas et al., 2009). შემდგომში გაირკვა,

რომ იგივე ფაქტორი მნიშვნელოვანია ქრონიკული C ჰეპატიტით ავადმყოფების ინტერფერონით მკურნალობის დროსაც (Arends, Fransen, Hoepelman, & van Baarle, 2011; Halfon et al., 2011; Jimenez-Sousa, Fernandez-Rodriguez, Guzman-Fulgencio, Garcia-Alvarez, & Resino, 2013; Lange & Zeuzem, 2011; Suppiah et al., 2009; Y. Tanaka et al., 2009; Thomas, et al., 2009). ამ მარკერის აღმოჩენამ რევოლუციური გადატრიალება მოახდინა C ჰეპატიტისგან განკურნების სფეროში და მან შეცვალა C ჰეპატიტის მკურნალობის თანამედროვე მიდგომები, განსაკუთრებით :ორმაგი თერაპიის“ დროს პირველი გენოტიპით ინფიცირებული პაციენტებისათვის (Halfon, et al., 2011; Rauch et al., 2010).

მეცნიერულად დადასტურდა, რომ მე-19 ქრომოსომაზე არსებული ინტერლეიკინ 28 B გენის სიახლოვეს, რომელიც აკოდირებს ინტერფერონ ლამბდა ერთს, ერთეული ნუკლეოტიდების პოლიმორფიზმი (SNPs) გავლენას ახდენს, როგორც მწვავე C ჰეპატიტისგან სპონტანურ გაჯანმრთელებაზე, ასევე ინტერფერონით მკურნალობის შემთხვევაში განკურნების მაღალ ალბათობაზე.

განსაკუთრებული მნიშვნელობა აქვს უბანს rs12979860, რომელშიც შესაძლოა ერთეული ნუკლეოტიდი ციტოზინი (C) ჩაენაცვლოს ნუკლეოტიდ თიმინით (T). იმ შემთხვევაში, თუ ქრომოსომაში ალელი ჰომოზიგოტურია ციტოზინის ხარჯზე (C/C გენოტიპი) მაღალია თვითგანკურნების ან წარმატებული მკურნალობის ალბათობა და უტოლდება 80%-ს. ორივე ალელში თიმინის (T/T გენოტიპი) ან ჰეტეროზიგოტული C/T გენოტიპის შემთხვევაში თვითგანკურნების და მკურნალობის შედეგად განკურნების ალბათობა გაცილებით ნაკლებს 15-20 და 35-30%-ს შეადგებს (Halfon, et al., 2011; Macias, Vispo, Pineda, & Soriano, 2011).

2.10 C ჰეპატიტის ვირუსის რეკომბინანტული ფორმები

C ჰეპატიტის ვირუსის ერთ ერთი დამახასიათებელი თვისება გენეტიკური ჰეტეროგენულობის მაღალი ხარისხია, რამაც საფუძველი ჩაუყარა 6 გენოტიპის და 80-ზე მეტი სუბტიპის გავრცელებას მსოფლიოს სხვადასხვა ქვეყანაში (Simmonds, 2004; Simmonds et al., 2005). გენეტიკურ არაერთგვაროვნებას საფუძველად უდევს მუტაციების სწრაფი განვითარების უნარი. აღნიშნული მოვლენა აიხსნება ხშირი უზუსტობებით, რომელიც ხდება რნმ დამოკიდებული რნმ პოლიმერაზას რეპლიკაციის დროს.

გენეტიკური ჰეტეროგენულობის მეორე მიზეზი, კერძოდ, ბუნებრივი რეასორტმენტი, C ჰეპატიტის შემთხვევაში არაეფექტურია, რადგან C ჰეპატიტის გენომი არასეგმენტირებულია და შესაბამისად, ინდელების წარმოქმნა შეუძლებელია (Torres-Puente et al., 2007).

გენეტიკური ვარიაციების განვითარების მესამე შესაძლო მიზეზი რეკომბინაციის მოვლენაა. მიუხედავად იმისა, რომ რნმ შემცველი ვირუსებისათვის რეკომბინაცია ჩვეული მოვლენაა, C ჰეპატიტის შემთხვევაში რეკომბინაცია ბოლო დრომდე საექვოდ იყო მიჩნეული (Yun, Lara, Johansson, Lorenzana de Rivera, & Sonnerborg, 1996).

მეცნიერთა გარკვეული ნაწილი ვარაუდობს, რომ C ჰეპატიტის შემთხვევაში რეკომბინაციის მოვლენა უკიდურესად იშვიათია, ხოლო ამ მოვლენის შედეგად მიღებული რეკომბინანტული ფორმები არასიცოცხლისუნარიანია (Viazov, Widell, & Nordenfelt, 2000).

სამეცნიერო ლიტერატურაში აღწერილი ზოგიერთი კვლევის თანახმად, მეცნიერები რეკომბინანტული ფორმების წარმოშობასა და განვითარებას შეუძლებლად მიიჩნევენ. სხვადასხვა კვლევებში მეცნიერებმა აღწერეს პაციენტების ორი ან მეტი გენოტიპით და სუბტიპით ინფიცირების არაერთი შემთხვევა, რაც რეკომბინაციისათვის ნოყიერ ნიადაგს ქმნის, თუმცა აღნიშნულ პაციენტებში რეკომბინანტული ფორმები ვერ აღმოაჩინეს (Bernardin, Herring, Page-Shafer, Kuiken, & Delwart, 2006; Bracho, Carrillo-Cruz, Ortega, Moya, & Gonzalez-Candelas, 2006; Bracho et al., 2008; Gupte, Ramdasi, Kulkarni, & Arankalle, 2010; Hmaied et al., 2007; Kuntzen et al., 2008; Lu et al., 2007; Martro et al., 2011).

2002 წლამდე არ გამოცემულა არც ერთი სამეცნიერო კვლევა, რომელიც დაადასტურებდა რეკომბინანტული ფორმების არსებობას C ჰეპატიტით ინფიცირებულ პაციენტებში, რაც ამყარებდა მეცნიერების სკეპტიციზს რეკომბინანციის მოვლენის შესაძლებლობაზე.

მეცნიერების ეს ჯგუფი რეკომბინაციის მოვლენის გასაქარწყლებლად გარდა ზემოაღნიშნული კვლევებისა იშველიებდა C ჰეპატიტის ვირუსის თავისებურებას, კერძოდ, ჰეპატოციტის სუპერინფექციის შეუძლებლობას. კერძოდ, ერთხელ უკვე ინფიცირებული ჰეპატოციტი დაცულია C ჰეპატიტის სხვა მეორე ვირუსით განმეორებითი ინფიცირებისაგან, ხოლო რეკომბინაციის მოვლენისთვის აუცილებელი

პირობა ერთი და იმავე ჰეპატოციტის ინფიცირებაა ორი განსხვავებული მშობელისეული (parental form) ვირუსით (Tscherne et al., 2007).

ბოლო წლების განმავლობაში წარმოდგენა C ჰეპატიტის რეკომბინაციის მოვლენაზე შეიცვალა. გამოქვეყნდა კვლევები, სადაც აღწერილია როგორც გენოტიპთაშორისი, ასევე სუბტიპთაშორისი რეკომბინაციის ცალკეული შემთხვევები. 2002 წელს კი გამოიცა პირველი დამაჯერებელი კვლევა, სადაც აღმოაჩინეს და დეტალურად შეისწავლეს რეკომბინანტული ფორმები (Kalinina, et al., 2002). ამ კვლევაში კალინინამ აღწერა რეკომბინანტული ფორმა, რომლის გენომში სტრუქტურული გენები წარმოდგენილია 2k გენოტიპით, ხოლო არასტრუქტურული ნაწილი 1b გენოტიპით. მეცნიერთა ჯგუფის დასკვნით, რეკომბინაციის მოვლენა NS2 უბანში 3175 ნუკლეოტიდის დონეზეა ლოკალიზებული. მოგვიანებით, იმავე მეცნიერთა ჯგუფმა გაშიფრა ამ რეკომბინანტული ფორმის სრული გენომი (full length), სადაც მოლეკულურ დონეზე მეცნიერულად დადასტურდა რეკომბინაციის უბანი და ამ რეგიონში მიმდინარე ნუკლეოტიდების ცვლილებები (Kalinina, et al., 2004). ამ კვლევის შედეგებმა საფუძველი ჩაუყარა C ჰეპატიტის რეკომბინანტული ფორმებისათვის ნომენკლატურის შექმნას და ამ ჰიბრიდულ ვირუსს ეწოდა რეკომბინანტული ფორმა 2k/1b (RF1_2k/1b). ამავე მეცნიერებმა შეიმუშავეს თეორია რეკომბინანტული ფორმის შექმნის მოლეკულური მექანიზმების შესახებ, რომლის თანახმად, რეპლიკაციისას ხდება უარყოფითი ჯაჭვის სინთეზის პროცესში მატრიცის შეცვლა, რასაც უზრუნველყოფს HS2 მოლეკულების რნმ დამოკიდებული რნმ პოლიმერაზასთან დაკავშირება. ეს კავშირი რეკომბინაციის მოვლენის დროს უზრუნველყოფს ჯაჭვის დაგრძელებას 3' მიმართულებით. კვლევის მნიშვნელოვან მახასიათებელს წარმოადგენს რეკომბინანტული ფორმების მრავალჯერადად აღმოჩენა არა ერთ, არამედ 6 სხვადასხვა იზოლატში, რაც რეკომბინანტული ფორმების ვირუსის პოპულაციაში ხანგრძლივად ცირკულირებაზე მიუთითებს. პირველი კვლევის გამოქვეყნებას მოჰყვა ერთეული კვლევები, სადაც მეცნიერები აღწერენ რეკომბინანტულ ფორმებს ირლანდიაში, უზბეკეთში, კვიპროსა და საფრანგეთში დიაგნოზირებულ პაციენტებში (Demetriou, Kyriakou, & Kostrikis, 2011; Kurbanov et al., 2008; Moreau et al., 2006; Morel et al., 2010). საინტერესოა ის ფაქტი, რომ შემდგომში აღწერილი რეკომბინანტული ფორმებიდან (RF

2i/6p, RF 2b/1b, RF 2/5, RF 2b/6w, RF 2a/1a, , RF 2b/1a) პრევალირებს ისეთი ფორმები, სადაც სტრუქტურული გენი აუცილებლად წარმოდგენილია HCV მეორე გენოტიპით, ხოლო არასტრუქტურული გენი სხვა რომელიმე მათგანით, მაგალითად, პირველი, მეხუთე, მეექვსე. ერთადერთი შემთხვევა, სადაც მეორე გენოტიპი არ ფიგურირებს რეკომბინანტულ ფორმაში, პირველი და მესამე გენოტიპის რეკომბინაციაა, თუმცა ამ რეკომბინანტულ ფორმაზე ზუსტი და დამაჯერებელი ინფორმაცია სამეცნიერო ლიტერატურაში არ მოიპოვება. სხვადასხვა რეკომბინანტული ფორმის მოლეკულურ დონეზე ჩატარებული კვლევების საფუძველზე მეცნიერებმა დაასკვნეს, რომ რეკომბინაციის ადგილი HCV გენომის NS2 ან NS3 უბანია. მხოლოდ ამ კონკრეტულ უბნებში რეკომბინაციის მოვლენის აღმოჩენა იძლევა იმის საფუძველს, რომ ვივარაუდოთ ამ უბნებში ნუკლეოტიდების თანმიმდევრობის სავარაუდო ცვლილებების თუ ნაკლოვანებების როლი რეკომბინაციის მოვლენის ჩამოყალიბებაში. მეცნიერთა ჯგუფმა, რომელიც მუშაობდა რეკომბინანტული ფორმის წარმოქმნის, ევოლუციისა და გავრცელების საკითხებზე შემოგვთავაზა ჰიპოთეზა, რომ ეს ვირუსი სავარაუდოდ წარმოიქმნა საბჭოთა კავშირის ტერიტორიაზე მეოცე საუკუნეში 1923 – 1956 წლებში (Raghwani et al., 2012). რეკომბინანტული ფორმის ამ წლებში სავარაუდოდ წარმოქმნა დაკავშირებული იყო ყველა რესპუბლიკაში სისხლის ბანკების პროგრამის ფართომასშტაბიან ფუნქციონირებასთან. სისხლის ბანკების პროგრამა დაინერგა 1920 წელს და მოგვიანებით გამოიყენეს მეორე მსოფლიო ომის დროს ფრონტის ხაზის სისხლით მომარაგებისათვის. მეცნიერთა ვარაუდით, ეს ფორმა ერთჯერადად წარმოიქმნა (წარმოშობის მონოფილეთური ბუნება) ყოფილი საბჭოთა კავშირის ტერიტორიაზე და საფუძველი დაუდო მის შემდგომ გავრცელებას. ამ რეკომბინანტული ფორმების წარმოქმნის მონოფილეთური ბუნების ერთ-ერთი სავარაუდო წინაპირობა ამ პერიოდში სისხლის მასიური დონაცია და C ჰეპატიტზე შეუმოწმებელი სისხლის მრავალჯერადი გადასხმა გახლდათ (DW, 2002). რეკომბინანტული ფორმების სრული გენეტიკური მასალის გაშიფრვამ საბოლოოდ დაადასტურა, რომ ზოგადად HCV ვირუსს აქვს უნარი, დააინფიციროს ერთი და იგივე ჰეპატოციტი ორი სხვადასხვა გენოტიპის ვირუსით, შესაძლებელია ორივე ფორმის ერთდროული რეპლიკაცია, მატრიცის შეცვლა რნმ პოლიმერაზის მეშვეობით და

შემდგომში სიცოცხლისუნარიანი შვილეული რეკომბინანტული ვირიონების ჩამოყალიბება. სიცოცხლისუნარიანმა რეკომბინანტულმა ფორმამ სავარაუდოდ გაუძლო ბუნებრივ გადარჩევას, გახდა დომინანტური ფორმა ორგანიზმში მოცირკულირე ვირუსულ პოპულაციაში და შესაბამისად საფუძველი ჩაეყარა მის შემდგომ გავრცელებას.

2.11 C ჰეპატიტის ვირუსის რეკომბინანტული ფორმების დიაგნოსტიკა და

მკურნალობა

დღემდე რეკომბინანტული ფორმების მკურნალობის შესახებ ჩამოყალიბებული ინფორმაცია არ არსებობს, რადგან განვითარებულ ქვეყნებში რეკომბინანტული ფორმების დიაგნოსტიკა არ ხდება. რეკომბინანტული ფორმების იდენტიფიცირებისათვის აუცილებელია ვირუსის რნმ-ის შესწავლა როგორც HCV სტრუქტურულ, ასევე არასტრუქტურულ უბნებში და ამ ორ ობანს შორის დისკორდანტობის გამოვლენა ფილოგენეტიკური ანალიზით.

დღეისათვის მსოფლიოში C ჰეპატიტის სადიაგნოსტიკოდ ძირითადად გამოყენებულია მეთოდი, რომელიც გენოტიპირების დასადგენად იყენებს მხოლოდ სტრუქტურულ გენში არსებულ ნუკლეოტიდების თანმიმდევრობას, ხოლო არასტრუქტურულ უბნებში არსებული ცვლილებები არ ვლინდება. მსოფლიოში მხოლოდ რამდენიმე ლაბორატორია სწავლობს ორივე უბნის შედეგებს (კონსენსუს გენოტიპების რეპორტინგი).

C ჰეპატიტის მკურნალობის რეჟიმების შერჩევა და ხანგრძლივობა დამოკიდებულია გენოტიპებზე, შესაბამისად, რეკომბინანტული ფორმების შესწავლა განკურნების პროგნოზირების და წარმატებული მკურნალობისათვის უმნიშვნელოვანესია. რეკომბინანტული ფორმების კლინიკურ მნიშვნელობაზე მწირი ინფორმაცია მოიპოვება რამდენიმე კვლევაში. კვლევა, რომელიც გვაწვდის ინფორმაციას რეკომბინანტული ფორმის დროს ორმაგი თერაპიის ეფექტურობის შესახებ, ჩატარდა საფრანგეთში და გამოქვეყნდა შემთხვევის აღწერის სახით (case report) ქართველ პაციენტში (Morel, et al., 2010). კვლევაში აღწერილი ქართველი პაციენტი ინფიცირებული იყო ორი სხვადასხვა გენოტიპით, კერძოდ, HCV მეორე და მესამე

გენოტიპებით. შესაბამისად პაციენტს ჩაუტარდა HCV მეორე და მესამე გენოტიპებისათვის აღიარებული სტანდარტული „ორმაგი თერაპიის“ კურსი 24 კვირის განმავლობაში. მკურნალობის შემდეგ გაირკვა, რომ პაციენტი განიკურნა HCV მესამე გენოტიპისაგან, თუმცა HCV მეორე გენოტიპისგან განკურნება ვერ მოხერხდა. პაციენტის სისხლის ნიმუშის დამატებითი კვლევის საფუძველზე გაირკვა, რომ პაციენტი ინფიცირებული იყო არა HCV მეორე არამედ რეკომბინანტული ფორმით RF1_2k/1b, რომელიც არ დაემორჩილა სტანდარტული ორმაგი თერაპიის 24 კვირიან კურსს. ავტორებმა ივარაუდეს, რომ HCV გენომში სტრუქტურულ უბანში არსებული პირველი გენოტიპის ფრაგმენტი უარყოფითად მოქმედებდა RF1_2k/1b განკურნების პროცესზე.

მეორე კვლევა, დამაჯერებელ ინფორმაციას გვაწვდის რეკომბინანტული ფორმებით ინფიცირებული პაციენტების სოფოსბუვირით ორმაგი მკურნალობის ეფექტურობაზე (Hedskog, et al., 2014). სტატიის ავტორებმა 2363 პაციენტში აღმოაჩინეს რეკომბინანტული ფორმა RF1_2k/1b-ის 12 შემთხვევა. 12 პაციენტიდან 11 პაციენტს ჩაუტარდა სოფოსბუვიტ და რიბავირინით ორმაგი მკურნალობა 3 თვის განმავლობაში (სტანდარტული რეჟიმი მეორე გენოტიპით პაციენტებისთვის). მკურნალობის დამთავრების შემდეგ 8 პაციენტს (72.7%) განუვითარდა რეციდივი. რაც იმაზე მიანიშნებდა, რომ აღნიშნული მკურნალობის რეჟიმი არ იყო ეფექტური რეკომბინანტული RF1_2k/1b გენოტიპებით ინფიცირებული პაციენტებისთვის და HCV პირველი გენოტიპით პაციენტების განკურნების მაჩვენებელს უტოლდებოდა.

სხვადასხვა კვლევის საფუძველზე უკვე დადგენილია, რომ რეკომბინანტული ფორმა RF1_2k/1b გავრცელებულია საბჭოთა კავშირისა (Kurbanov, et al., 2008; Ramiere et al., 2014) და ევროპის რამდენიმე ქვეყანაში, თუმცა უკიდურესად დაბალი სიხშირით და მხოლოდ მაღალი რისკის მქონე პაციენტებში. ევროპის ქვეყნებში აღმოჩენილი რეკომბინანტული ფორმების უმრავლესობაში აღწერილია ქართველი პაციენტები, ძირითადად ინექციური გზით ნარკოტიკების მომხმარებლები, რომლებიც დაინფიცირდნენ საქართველოს ტერიტორიაზე (Moreau, et al., 2006; Morel, et al., 2010; Raghvani, et al., 2012; Ramiere, et al., 2014).

საქართველოში სხვა ქვეყნებთან შედარებით HCV მეორე გენოტიპებით პაციენტების განკურნების მაჩვენებელი დაბალია, რაც აღრმავებს ექვს საქართველოში რეკომბინანტული ფორმების მაღალი გავრცელების თაობაზე. რეკომბინანტული ფორმების შესწავლა მნიშვნელოვანია როგორც ქვეყანაში C ჰეპატიტის მოლეკულური ეპიდემიოლოგიის შესწავლისათვის, მისი აღმოცენებისა და გავრცელებისათვის, ასევე რეკომბინანტული ფორმის მკურნალობის თავისებურებების დასადგენად.

ევროპის ქვეყნებში რეკომბინანტული ფორმების გავრცელება უკიდურესად იშვიათია (<1%), რითაც აიხსნება მათ მიმართ დაბალი ინტერესი და კვლევების სიმწირე. შესაბამისად, არ არსებობს ამ ფორმით ინფიცირებული პაციენტებისათვის სპეციფიური მკურნალობის რეკომენდაციები.

C ჰეპატიტის როგორც გლობალური ჯანდაცვის პრობლემის აღმოფხვრის ერთადერთი წარმატებული მიდგომა პრევენციულ ღონისძიებებთან ერთად, მაქსიმალურად ეფექტური მკურნალობაა, რაც მრავალ ფაქტორზეა დამოკიდებული. ამჟამად მსოფლიოში არსებული ანტივირუსული პრეპარატების სიმრავლის ფონზე მნიშვნელოვანია მკურნალობის დაწყებამდე დაავადების გამოსავლის სწორი პროგნოზირება და შესაფერისი მკურნალობის რეჟიმის შერჩევა HCV ვირუსის თვისებურებების, გენოტიპების, თუ მასპინძლის ფაქტორების გათვალისწინებით.

3. კვლევის ამოცანები

1. მასპინძლის გენეტიკური ფაქტორის, ინტერლეიკინ 28 B გენოტიპის პროგნოზული ღირებულების შესწავლა მწვავე C ჰეპატიტისგან თვითგანკურნებში;
2. HCV რნმ-ის ადრეული შემცირების (ულტრასწრაფი ვირუსული პასუხის) და ინტერლეიკინ 28 B გენოტიპის კომბინაციის პროგნოზული ღირებულების დადგენა ანტივირუსულ მკურნალობაზე მყოფ პაციენტებში განკურნების პროგნოზირების მიზნით;
3. საქართველოში გავრცელებული HCV გენოტიპების როლის შესწავლა ანტივირუსულ მკურნალობაზე მყოფ პაციენტებში დაავადების გამოსავლის პროგნოზირებისათვის;
4. საქართველოში გავრცელებული HCV გენოტიპების მოლეკულური მახასიათებლების შესწავლა, ქვეყანაში მოცირკულირე რეკომბინანტული ფორმების აღმოჩენის მიზნით.

4. კვლევის მასალები

4.1 კვლევის ობიექტების შერჩევის და გამორიცხვის კრიტერიუმები

მასპინძლის გენეტიკური ფაქტორის, ინტერლეიკინ 28 B გენოტიპის პროგნოზული ღირებულების შესწავლა მწვავე C ჰეპატიტისგან თვითგანკურნებში

მწვავე C ჰეპატიტით ავადმყოფებში ადამიანის გენეტიკური ფაქტორის ინტერლეიკინ 28 B გენოტიპის სპონტანური გამოჯანმრთელების სიხშირესთან კორელაციის შესწავლის მიზნით შევარჩიეთ კვლევის რეტროსპექტიული დიზაინი. ინტერლეიკინ 28 B გენოტიპის შესწავლის მიზნით გამოვიყენეთ მწვავე C ჰეპატიტით 124 ავადმყოფის სისხლის ნიმუში, რომელიც ინახებოდა ინფექციური პათოლოგიის, შიდსის და კლინიკური იმუნოლოგიის სამეცნიერო პრაქტიკული ცენტრის ლაბორატორიაში. პაციენტების შესახებ დემოგრაფიული ინფორმაცია ამოვიღეთ ავადმყოფობის ისტორიებიდან.

მწვავე C ჰეპატიტით ავადმყოფების სისხლის ნიმუშების შერჩევის კრიტერიუმები იყო მკურნალობის ისტორიაში შემდეგი ჩანაწერები:

- 1) სისხლში HCV რნმ-ის არსებობა;
- 2) ამინოტრანსფერაზების დონის მინიმუმ ათჯერადი მატება;
- 3) წინა ერთი წლის განმავლობაში დოკუმენტირებული HCV ინფექციის არარსებობა.

კვლევაში ჩაურთველობის კრიტერიუმები იყო: B ჰეპატიტით კო-ინფექცია, ქრონიკული HCV ინფექციის არსებობა და HCV ინფექციის სპეციფიური ანტივირუსული მკურნალობა.

მწვავე C ჰეპატიტით ავადმყოფების სპონტანური გამოჯანმრთელების კრიტერიუმები იყო: სისხლში C ჰეპატიტის რნმ-ის გაქრობა ინფიცირებიდან 6 თვის ფარგლებში სპეციფიური ანტივირუსული მკურნალობის გარეშე.

HCV რნმ-ის ადრეული შემცირების (ულტრასწრაფი ვირუსული პასუხის) და ინტერლეიკინ 28 B გენოტიპის კომბინაციის პროგნოზული ღირებულების დადგენა ანტივირუსულ მკურნალობაზე მყოფ პაციენტებში განკურნების პროგნოზირების მიზნით

ქრონიკული C ჰეპატიტით ავადმყოფების კვლევაში ჩართვის კრიტერიუმები იყო:

- 1) ჩართვის მომენტისათვის აქტიური HCV ინფექცია და დადგენილი HCV გენოტიპი;
- 2) წარსულში ინტერფერონით მკურნალობის არარსებობა;
- 3) ღვიძლის ფიბროზის F2/F3 ხარისხი მეტავირით.

კვლევაში ჩაურთველობის კრიტერიუმები იყო: B ჰეპატიტით და/ან აივ/შიდსით კო-ინფექცია, ალკოჰოლური ციროზი, ღვიძლის აუტოიმუნური დაავადებები.

ქრონიკული C ჰეპატიტით 156 ავადმყოფი იღებდა pegIFN α -2a ან pegIFN α -2b სტანდარტული დოზებით (კვირაში 180 mg.ან 1.5mg/kg) წონაზე დამოკიდებულ რიბავირინთან ერთად (1000 მგ <75 კგ, 1200 მგ >75 კგ).

HCV პირველი გენოტიპით ავადმყოფების მკურნალობის ხანგრძლივობა იყო 48-72 კვირა, ხოლო HCV მეორე და მესამე გენოტიპით ავადმყოფების მკურნალობის ხანგრძლივობა - 24-48 კვირა. მკურნალობის შეწყვეტის კრიტერიუმებად მიჩნეულ იყო მკურნალობის მე-12 კვირაზე ვირუსის რაოდენობის არასაკმარისი შემცირება (<2 log) ან განსაზღვრადი HCV რნმ-ი მკურნალობის 24-ე კვირაზე.

საქართველოში გავრცელებული HCV გენოტიპების როლის შესწავლა ანტივირუსული მკურნალობის ეფექტურობის პროგნოზირებისათვის

ანტივირუსულ მკურნალობაზე მყოფ ქრონიკული C ჰეპატიტით პაციენტებში დაავადებისგან განკურნების პროგნოზირების საკითხში ჰეპატიტის გენოტიპების როლი შესწავლის მიზნით შეირჩა კვლევის რეტროსპექტიული დიზაინი. კერძოდ, შევისწავლეთ ინფექციური პათოლოგიის, შიდსის და კლინიკური იმუნოლოგიის სამეცნიერო პრაქტიკული ცენტრის ბაზაზე არსებული C ჰეპატიტით ინფიცირებული პაციენტების მონაცემები 2003 წლიდან 2011 წლამდე.

პაციენტების შესახებ არსებული დემოგრაფიული ინფორმაცია ამოღებულ იქნა ავადმყოფობის ისტორიებიდან, ხოლო სისხლის ნიმუშები - ლაბორატორიის საცავებიდან. იქიდან გამომდინარე, რომ ინფექციური პათოლოგიის, შიდსის და კლინიკური იმუნოლოგიის სამეცნიერო პრაქტიკული ცენტრი წარმოადგენს წამყვან ინსტიტუტს ინფექციური პათოლოგიების და მათ შორის ვირუსული ჰეპატიტების სფეროში, საქართველოში დიაგნოზირებული პაციენტების უდიდესი ნაწილი თავს იყრის ამ ბაზაში. ჩვენ შევისწავლეთ მონაცემები 2291 პაციენტისა, რომლებსაც ჩაუტარდათ სრულფასოვანი გამოკვლევები ჰეპატიტის სადიაგნოსტიკოდ, ნაწილს კი - ანტივირუსული მკურნალობა. სულ შეჯამდა 2291 მონაცემები პაციენტებისა, რომლებიც დიაგნოზირებულები იყვნენ 2003 წლიდან 2011 წლამდე.

საქართველოში გავრცელებული HCV გენოტიპების მოლეკულური მახასიათებლების შესწავლა, ქვეყანაში მოცირკულირე რეკომბინანტული ფორმების აღმოჩენის მიზნით

C ჰეპატიტის გენოტიპის მოლეკულური მახასიათებლების შესწავლის მიზნით ინფექციური პათოლოგიის შიდსის და კლინიკური იმუნოლოგიის სამეცნიერო პრაქტიკული ცენტრის ლაბორატორიულ საცავში შენახული შრატებიდან შეირჩა 224 პაციენტი, რომელთაც ჩაუტარდათ დამატებითი მაღალტექნოლოგიური კვლევები C ჰეპატიტის გენოტიპის რეკომბინანტული ფორმების აღმოჩენის მიზნით. ნიმუშების შერჩევა მოხდა რანდომიზირებულად, შერჩეულ ნიმუშებში გენოტიპების პროპორციების დაცვის გათვალისწინებით.

მოლეკულური მახასიათებლების შესწავლის მიზნით C ჰეპატიტის სისხლის ნიმუშების შერჩევის კრიტერიუმები იყო მკურნალობის ისტორიაში შემდეგი ჩანაწერები:

- 1) სისხლში HCV რნმ-ის რაოდენობა > 2000 იუ/მლ;
- 2) სისხლში HCV გენოტიპების შესახებ ინფორმაცია;
- 3) დამატებითი კვლევებისათვის საკმარისი ნიმუშების არსებობა.

4.2 ლაბორატორიული მეთოდები

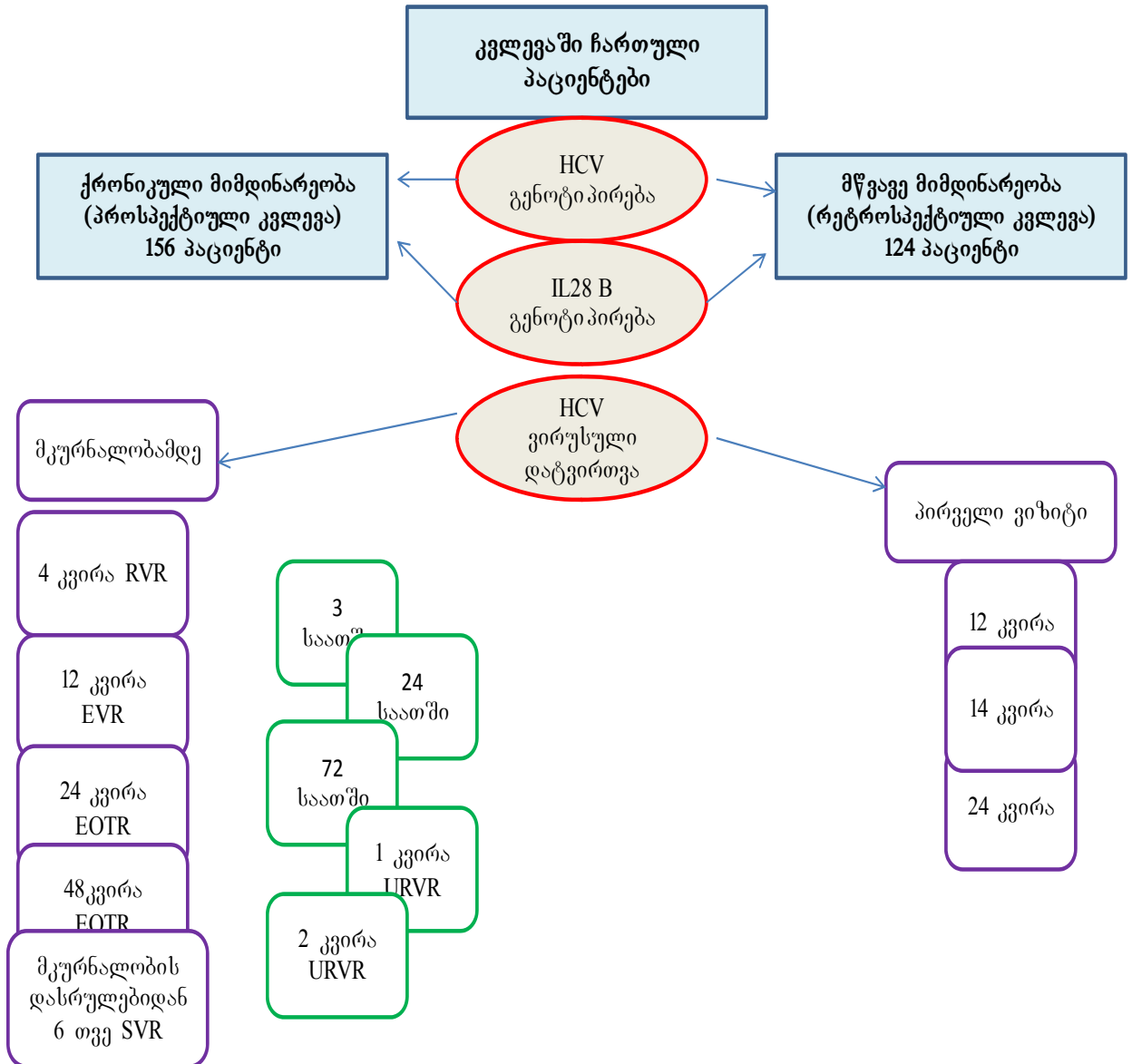
4.2.1 HCV რნმ-ის რაოდენობრივი განსაზღვრა

სისხლში HCV რნმ-ის რაოდენობრივი განსაზღვრა ხდებოდა მაღალმგრძობიარე (რეალური დროის) პოლიმერაზული ჯაჭვური რეაქციის მეთოდის - COBAS® TaqMan® HCV Test, v.2 (Roche, შვეიცარია) გამოყენებით. ამ მეთოდით HCV რნმ-ის რაოდენობის დათვლის ქვედა ზღვარია 25 IU/ მლ, ხოლო დეტექციის ქვედა ზღვარი 8 IU/ მლ.

მწვავე C ჰეპატიტით ავადმყოფებში სისხლში HCV რნმ-ის განსაზღვრა ხდებოდა ავადმყოფის პირველი ვიზიტისას და სავარაუდო HCV ინფიცირებიდან 12-14 კვირის და 24 კვირის შემდეგ (სურათი № 2).

ქრონიკული C ჰეპატიტით ავადმყოფებში ულტრა სწრაფი ვირუსული პასუხის (URVR) დასადგენად სისხლში HCV რნმ-ი რაოდენობრივად განვსაზღვრეთ ინტერფერონით მკურნალობის დაწყებამდე, ინტერფერონის პირველი ინექციიდან 24, 48, 72 საათში, პირველ და მეორე კვირაზე. სწრაფი, ადრეული და მკურნალობის ბოლოს ვირუსული პასუხის დასადგენად სისხლში HCV რნმ-ინ განვსაზღვრეთ მკურნალობის დაწყებიდან მე-4, მე-12, 24 -ე და პირველი გენოტიპის შემთხვევაში 48 კვირაზე. მყარი ვირუსული პასუხის შესაფასებლად სისხლში HCV რნმ-ის რაოდენობრივი განსაზღვრა ხდებოდა მკურნალობის დამთავრებიდან 24 კვირის შემდეგ (სურათი №2).

სურათი №2. მწვავე და ქრონიკული მიმდინარეობის C ჰეპატიტის კვლევის სქემატური გამოსახულება

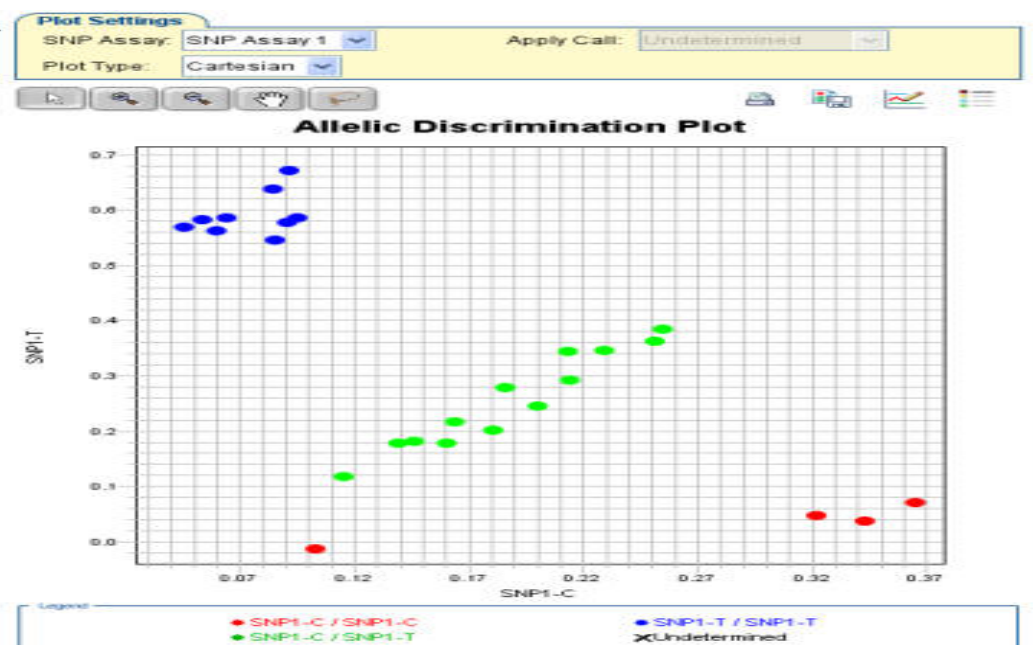


4.2.2 ინტერლეიკინ 28 B გენოტიპირება

ინტერლეიკინ 28 B გენოტიპირებისათვის გამოვიყენეთ სისხლის ნიმუშიდან გამოყოფილი 5ul გენომური დნმ-ს. rs12979860 უბანში ერთეული ნუკლეოტიდების პოლიმორფიზმის დასადგენად გამოვიყენეთ ალელსპეციფიური Taqman Minor Groove Binding პრობები, კერძოდ 0.125ul VIC-TGGTTCGCGCCTT- C ალელისათვის, ხოლო FAM-CTGGTTCACGCCTTC -T ალელისათვის, ასევე სპეციფიურ პრაიმერებად

გამოვიყენეთ 0.75ul ორი პრაიმერი ნუკლეოტიდების შემდეგი თანმიმდევრობებით 5'-GCCTGTCGTGTACTIONGAACCA-3' და 5'- GCGCGGAGTGCAATTCAAC-3', და 12.5ul Taqman გენოტიპირების მასტერმიქსი და 5.75ul ულტრა სუფთა, რნა-აზა თავისუფალი წყალი. 25ul სარეაქციო არე გენეტიკურ მასალასთან ერთად მოვათავსეთ აპარატში შემდეგი ტემპერატურული პირობებით: 50.0 გრადუსი 2 წუთი, 95.0 გრადუსი 10 წუთი, შემდეგ კი 40 ციკლი: 95.0 გრადუსი 15 წამი და 65.0 გრადუსი ერთი წუთი. ამპლიფიკაციის სიგნალის წაკითხვა მოხდა ბოლო ციკლის დროს 65.0 გრადუსზე. ამპლიფიკაციის შედეგები დავამუშავეთ აპარატ ABI 7500 Real Time PCR System-ის სპეციალური პროგრამის საშუალებით, რომელიც უზრუნველყოფს ალელების დისკრიმინაციას რეალურ დროში (სურათი №3).

სურათი № 3. ინტერლეიკინ 28 B გენოტიპირება ალელების დისკრიმინაციის მეთოდით



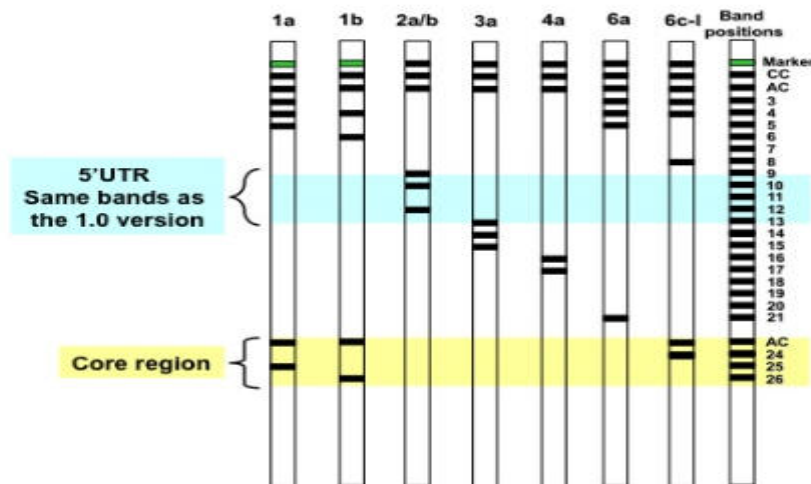
ამ ინტერპრეტაციის სქემის მიხედვით, ნიმუშები, რომლებსაც აქვთ ჰომოზიგოტური C/C გენოტიპი, განთავსებულია X ღერძის გასწვრივ, ჰომოზიგოტური T/T გენოტიპების მქონე ნიმუშები Y ღერძზე, ხოლო ჰეტეროზიგოტული C/T გენოტიპიანი ნიმუშები განთავსებულია დიაგონალზე (სურათი № 3).

4.2.3 HCV გენოტიპირება სტრუქტურული გენის ამპლიფიკაციის მეთოდით

HCV გენოტიპის დასადგენად გამოვიყენეთ C ჰეპატიტის სტრუქტურული გენების ფრაგმენტები Versant HCV Genotype v2.0 LiPA (Innogenetics, ბელგია) კომპლექტის გამოყენებით. ამ კომპლექტის შემადგენლობაში გამოყენებული პრაიმერები გენოტიპების დასადგებად იყენებს სტრუქტურული გენის რეგიონებს, კერძოდ, 240 ნუკლეოტიდის ზომის 5' არატრანსლირებად უბანს (5'UTR) და 270 ნუკლეოტიდის ზომის ბირთვის (Core) უბანს. ამ უბნების ამპლიფიკაციის შემდეგ მიღებული ამპლიკონები იმობილიზდება სპეციალურ ნიტროცელოლოზას სტრიპებზე, რაც გვამლევს თითოეული გენოტიპისათვის უნიკალურ შესახედაობას სტრიპის სიგრძეზე. გენოტიპების ინტერპრეტაცია ხდება მწარმოებლის ფორმულებზე დაყრდნობით (სურათი № 4).

სურათი № 3. C ჰეპატიტის არასტრუქტურული გენების შესწავლა რევერს ჰიბრიდიზაციის მეთოდით

Versant® HCV Genotype 2.0 Assay (INNO-LiPA)



4.2.4 HCV გენოტიპირება სექვენირების მეთოდით

4.2.4.1 HCV არასტრუქტურული გენის(NS5B) სექვენირება

HCV რნმ-ის საკვლევი ნიმუშებიდან გამოყოფისათვის გამოვიყენეთ 0.5 მლ სისხლის პლაზმა, რომელიც დამუშავდა დნმ -ის და რნმ -ის გამოსაყოფი კომპლექტის High Pure

Viral Nucleic Acid Kit (Roche, ბაზელი, შვეიცარია) საშუალებით. გამოყოფილი რნმ-ისგან კომპლიმენტარული დნმ-ის (cDNA) სინთეზისათვის გამოვიყენეთ 100U MuLV ტრანსკრიპტაზასა და 0.1 U რამდომული ჰექსამერები (Qiagen, Valencia, CA). კომპლემენტარული დნმ-ის შექმნა მოიცავს შემდეგ ეტაპებს: 1) რნმ-ის რეაქციამდელი დამუშავება 2ul რანდომიზირებული ჰექსამერის და 12ul რნმ-ის 5 წუთის განმავლობაში 85°C-ზე და 2) შემდეგი მასტერმიქსის (4 ul -10X PCR Buffer II, 8 ul - 25 mM MgCl₂, 12 ul - 10 mM dNTP, 2 ul- Rnase Inhibitor და 2 ul -MuIV RT) და წინასწარ დამუშავებული რნმ-ის ამპლიფიკაცია 42°C 60 წუთის განმავლობაში, 85 °C 5 წუთის განმავლობაში სულ 25 ციკლი. რეაქცია ჩატარდა თერმოციკლერ GeneAmp PCR system 9700-ში (Applied Biosystems, ფოსტერ სითი, კალიფორნია, აშშ). მიღებული cDNA ამპლიფიკაციისათვის გამოვიყენეთ კომპლექტი GeneAmp XL PCR kit (Applied Biosystems, ფოსტერ სითი, კალიფორნია, აშშ). პირველადი პოლიმერაზული ჯაჭვური რეაქციისათვის (პჯრ) გამოვიყენეთ 5 µL cDNA და სპეციფიური პრაიმერები P3 5'-TATGAYACCCGCTGYTTTGACTC-3' and P4 5'-GCNGARTAYCTVGTTCATAGCCTC-3'. მეორადი პოლიმერაზული ჯაჭვური რეაქციისათვის კი P4 პრაიმერი ჩავანაცვლეთ P5 5'-GCTAGTCATAGCCTCCG-3'- ით. ამ ტიპის აპლიფიკაციის შედეგად მივიღეთ 260 ნუკლეოტიდისგან შემდგარი არასტრუქტურული გენის ფრაგმენტი, რომელიც შემდეგ საფეხურზე გავანალიზეთ 1% აგაროზას გელზე. მიღებული პროდუქტი მინარევებისაგან და პჯრ-ს ნარჩენებისგან გავასუფთავეთ QIAquick gel extraction kit (Qiagen, ვალენსია, კალიფორნია, აშშ) საშუალებით. არასტრუქტურული გენის უფრო დიდი ზომის ფრაგმენტის (395 ნუკლეოტიდი) მისაღებად გამოვიყენეთ პრაიმერები hep-101 5'-TATGATACCCGCTGCTTTGACTC-3' და hep-1205'-TGCGCGACBGABACRTTKGAGGA-3'. მეორადი პოლიმერაზული ჯაჭვური რეაქციისათვის კი hep-120 პრაიმერი ჩავანაცვლეთ hep-105 5'-ATACCTAGTCATAGCCTCCGTGA-3'. მიღებული და გასუფთავებული ნუკლეოტიდების თანამიმდევრობა გავშიფრეთ Big Dye Terminator v3.1 Cycle Sequencing კომპლექტისა და 3500xL DNA Analyzer(Applied Biosystems, ფოსტერ სითი, კალიფორნია, აშშ) ანალიზატორის საშუალებით.

4.2.4.2 HCV სტრუქტურული (5'UTR) და ბირთვის გენის (Core) სექვენირება

პირველადი პოლიმერაზული ჯაჭვური რეაქციისათვის ასევე გამოვიყენეთ 5 µL კომპლემენტარული დნმ-ი შემდეგ პრაიმერებთან ერთად 186 5'-ATGTACCCCATGAGGTTCGGC-3' და NCR3 5'-CCACCATAGATCTCTCCCCTG-3' ხოლო მეორადი პოლიმერაზული ჯაჭვური რეაქციისათვის NCR3 ჩავანაცვლეთ Univ-1 5'-CCCTGTGAGGAAGTCTGTCTTCACGC-3'. 5 µL კომპლემენტარული დნმ-ი დავამატეთ შემდეგ რეაქტივებს 200 µM dNTP, 1 U Taq Polymerase, Taq Buffer, 2,5mM MgCl₂, (Roche, ბაზელი, შვეიცარია) და 200 nM პრაიმერები. 50ul სარეაქციო არე გენეტიკურ მასალასთან ერთად მოვათავსეთ თერმოციკლერ GeneAmp PCR system 9700-ში (Applied Biosystems, ფოსტერ სიტი, კალიფორნია, აშშ). შემდეგი ტემპერატურული რეჟიმებით 94.0 გრადუსი 3 წუთი, შემდეგ კი 40 ციკლი 94.0 გრადუსი 35 წამი და 62.0 ერთი წუთი და 72°C ერთი წუთი, საბოლოო ტემპერატურა კი 72°C 7 წუთი. ამპლიფიკაციის შედეგად მიღებული პროდუქტი ამ შემთხვევაშიც გავანალიზეთ 1% აგაროზას გელზე და გავასუფთავეთ QIAquick gel extraction kit (Qiagen, ვალენსია, კალიფორნია, აშშ) საშუალებით და გასუფთავებული ნუკლეოტიდების თანამიმდევრობა გავშიფრეთ Big Dye Terminator v3.1 Cycle Sequencing კომპლექტისა და 3500xL DNA Analyzer (Applied Biosystems, ფოსტერ სიტი, კალიფორნია, აშშ) ანალიზატორის საშუალებით.

4.2.4.2.1 HCV ვირუსის ნუკლეოტიდების თანამიმდევრობების შესწავლა

ბიოინფორმატიული პროგრამებით

მრავალსაფეხურიანი პოლიმერაზული ჯაჭვური რეაქციებისა და ნუკლეოტიდების თანამიმდევრობების გაშიფრვის შედეგად მიღებული გენეტიკური მასალა დავამუშავეთ BLAST პროგრამის საშუალებით, რომელიც ხელმისაწვდომია Los Alamos HCV sequence მონაცემთა ბაზის ვებგვერდზე.

http://hcv.lanl.gov/content/sequence/BASIC_BLAST/basic_blast.html

თითოეული HCV გენოტიპების დამატებითი კლასიფიკაციის მიზნით BLAST პროგრამაში შევარჩიეთ ისეთი საკონტროლო ნიმუშები, რომელთანაც ჩვენი კვლევის

ნიმუშების მსგავსება 90%-ზე მეტი იყო. C ჰეპატიტის გენეტიკური თანმიმდევრობების დამატებითი დამუშავების მიზნით გამოყენებულ იქნა შემდეგი ვებგვერდები:

http://hcv.lanl.gov/content/sequence/BASIC_BLAST/basic_blast.html

<http://www.bioafrica.net/virus-genotype/html/indexhcv.html>

<http://s2as02.genes.nig.ac.jp/db/index.php#hcv>

<http://www.hcvdb.org/blast.asp?bhcp=1>

4.2.4.2.2 HCV ვირუსის ნუკლეოტიდების თანმიმდევრობების შესწავლა

ბიონფორმატიული პროგრამებით ფილოგენეტიკური ანალიზით საკვლევი ნუკლეოტიდების თანმიმდევრობების შესწავლის მიზნით ჩავატარეთ ფილოგენეტიკური ანალიზი. HCV პირველი, მეორე და მესამე გენოტიპების ფილოგენეტიკური ანალიზისათვის შევარჩიეთ გენოტიპების საკონტროლო თანმიმდევრობები სხვადასხვა სამეცნიერო წყაროდან, რომელიც ხელმისაწვდომია მსოფლიო გენეტიკური ბანკის (GenBank) ვებგვერდზე <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed> ჩვენი კვლევის ნიმუშები და საკონტროლო ნიმუშები ერთდროულად განვათავსეთ პროგრამა BioEdit-ში და ჩავატარეთ ანალიზი CLUSTAL W. მიღებული შედეგები დავამუშავეთ MEGA version 6.0. პროგრამაში neighbor-joining მეთოდისა და Kimura-ს ორ პარამეტრიანი მოდელის საშუალებით. მაღალი სარწმუნოების მისაღწევად შევარჩიეთ 1,000 bootstrap პარამეტრი და მიღებულ ფილოგენეტიკურ გამოსახულებაზე გამოვაჩინეთ მხოლოდ bootstrap პარამეტრის 70% -ზე მეტი მაჩვენებელი.

4.3 ინსტრუმენტული დიაგნოსტიკა

გამოსაკვლევი პირების ღვიძლის ფიბროზის ხარისხის განისაზღვრა ღვიძლის ელასტოგრაფიის მეთოდით აპარატ ფიბროსკანის (Echosens, საფრანგეთი) გამოყენებით. ღვიძლის სიხისტის მაჩვენებლები, გამოხატული კილოპასკალებში, მივუსადაგეთ ღვიძლის ფიბროზის ხარისხთან (სტადიასთან) Metavir-ის კლასიფიკაციით.

4.4 სტატისტიკური ანალიზი

მასალის სტატისტიკური დამუშავებისთვის გამოვიყენეთ უნივარიაციული ანალიზი. ჯგუფების შესადარებლად ვისარგებლეთ ე.წ. Pearson's chi-square და Fisher's ტესტები. მიღებული მაჩვენებლების მგრძნობელობა, სპეციფიურობა, დადებითი (PPV) და უარყოფითი პროგნოზული (NPV) მნიშვნელობები დავადგინეთ 95% იანი სარწმუნოების ინტერვალით. კვლევაში გამოყენებული იყო სტატისტიკური პროგრამა SAS 9.2 (SAS Institute Inc, Cary, NC, USA). P value<0.05 სტატისტიკურად სარწმუნოდ მივიჩნიეთ.

5. კვლევის შედეგები

მასპინძლის გენეტიკური ფაქტორის, ინტერლეიკინ 28 B გენოტიპის პროგნოზული ღირებულების შესწავლა მწვავე C ჰეპატიტისგან თვითგანკურნებში

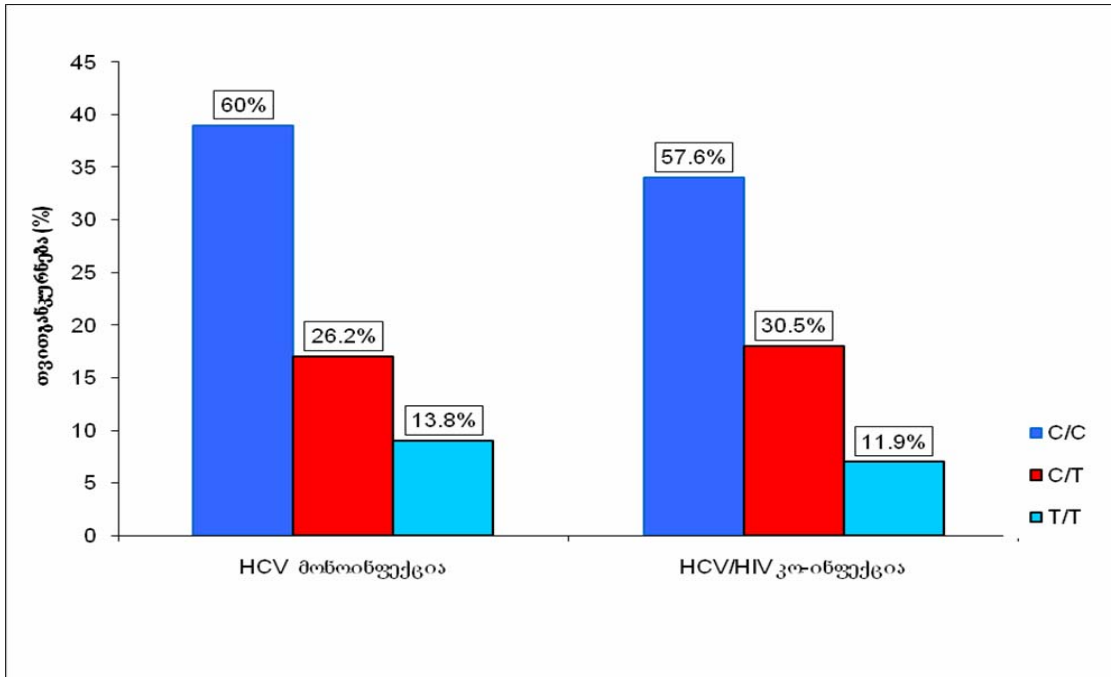
კვლევაში რეტროსპექტულად შერჩეული 124 პაციენტებიდან, რომლებიც მწვავე C ჰეპატიტისგან სპონტანურად გამოჯანმრთელებდნენ, 65 ავადმყოფს ჰქონდა HCV მონონფექცია, ხოლო 59 ავადმყოფს - C ჰეპატიტი განუვითარდა აივ/შიდსის ფონზე (კოინფექცია). მწვავე HCV ინფექციისგან სპონტანურად გამოჯანმრთელებული პირების დემოგრაფიული მონაცემები ასახულია ცხრილში № 1.

ცხრილი № 1 . მწვავე C ჰეპატიტის კვლევაში ჩართული პაციენტების მახასიათებლები

მწვავე ჰეპატიტი პაციენტების მახასიათებლები	გამოჯანმრთელებული პაციენტები (n=124)	მონო ინფექცია (n=65)	ავი კო - ინფექცია (n=59)	p value
ასაკი, მედიანა (კვარტილთა შორისი ინტერვალი)	40 (32-46)	41 (35-46)	39 (29-46)	0.03
სქესი				
მამრობითი, n (%)	98 (79,0 %)	55 (56,1%)	43 (43,8%)	0.11
მდედრობითი, n (%)	26 (20,9%)	10 (38,4%)	16 (61,5%)	
ინტერლეიკინ 28 გ გენოტიპები				
IL28B C/C n (%)	73 (58.8 %)	39 (60,0%)	34 (57,6%)	0.91
IL28B C/T, n (%)	34 (27,4 %)	17 (26,2%)	17 (30,5%)	
IL28B T/T, n (%)	16(12,9 %)	9(13,8%)	7(11,9%)	
HCV გენოტიპი				
1, n (%)	45 (36,3 %)	33 (73,3%)	12 (26,6%)	<0.0001
2/3, n (%)	79 (63,7 %)	32 (40,5%)	47 (59,5 %)	

მწვავე HCV ინფექციისგან სპონტანურად გამოჯანმრთელებულ პირებში ინტერლეიკინ 28B გენოტიპების განაწილება ასახულია გრაფიკ №1-ში.

გრაფიკი № 1. მწვავე HCV ინფექციისგან სპონტანურად გამოჯანმრთელებულ პირებში ინტერლეიკინ 28B გენოტიპების გადანაწილება



როგორც გრაფიკი № 1-დან ჩანს, 65 HCV მონონეფექციისგან თვითგამოჯანმრთელებული ავადმყოფიდან ინტერლეიკინ 28B C/C გენოტიპი ჰქონდა 39 პაციენტს (60.0%), C/T გენოტიპი - 17 პაციენტს (26.2%) და T/T გენოტიპი - 9 პაციენტს (13.8%). კოინფიცირებული 59 HCV/HIV ავადმყოფისგან ინტერლეიკინ 28B C/C გენოტიპი ჰქონდა 34 პაციენტს (57.6%), C/T გენოტიპი - 18 პაციენტს (30.5%) და T/T გენოტიპი - 7 პაციენტს (11.9%). 124 პაციენტებიდან, რომლებიც სპონტანურად გამოჯანმრთელდნენ, 34 (27,4%) უსიმპტომოდ მიმდინარეობდა. მათგან T/T გენოტიპი გამოვლინდა 25 პაციენტში, რაც თავისთავად განკურნების წინაპირობად შეიძლება ჩაითვალოს.

სტატისტიკური სარწმუნოების მაჩვენებელი ($p < 0.05$) მიხედვით ინტერლეიკინ 28B C/C გენოტიპი მწვავე HCV ინფექციისგან სპონტანური გამოჯანმრთელების მნიშვნელოვანი პროგნოზული მარკერია, როგორც HCV მონონეფექციით, ისე HIV/HCV კოინფექციით ავადმყოფებში, დამოუკიდებლად იმისა, მწვავე C ჰეპატიტი სიმპტომებით მიმდინარეობს თუ უსიმპტომოდ.

ზემოაღნიშნულის გათვალისწინებით, მწვავე C ჰეპატიტის დროს ინტერლეიკინ 28B გენოტიპირების განსაზღვრა მნიშვნელოვნად დაგვეხმარება ანტივირუსული

მკურნალობის ჩატარების, დროებით გადადების ან არჩატარების გადაწყვეტილების მიღებაში როგორც უსიმპტომო, ასევე სიმპტომურ პაციენტებში.

HCV რნმ-ის ადრეული შემცირების (ულტრასწრაფი ვირუსული პასუხის) და ინტერლეიკინ 28 B გენოტიპის კომბინაციის პროგნოზული ღირებულების დადგენა ანტივირუსულ მკურნალობაზე მყოფ პაციენტებში განკურნების პროგნოზირების მიზნით

კვლევაში ჩართული ქრონიკული C ჰეპატიტით 156 პაციენტიდან, ინტერფერონის გვერდითი ეფექტების გამო კვლევას გამოეთიშა 13 (8.3%) პაციენტი. შესაბამისად, ისინი საბოლოო ანალიზში მოხსენიებულნი არ არიან. დარჩენილი 143 პაციენტიდან 40 პაციენტს (27.9%) შევუწყვიტეთ მკურნალობა მე-12 კვირაზე მკურნალობის არასაკმარისი ეფექტურობის (HCV რნმ-ის რაოდენობის შემცირება $< 2 \log$ -ით) გამო.

კვლევაში ჩართული პაციენტებიდან 118 (82.5%) იყო მამაკაცი და 25 (17.5%) ქალი. პაციენტების ასაკი იყო 23 წელი და მეტი (საშუალო ასაკი - 38 წელი). ყველა პაციენტი მიეკუთვნებოდა ევროპული წარმოშობის თეთრ რასას. კვლევაში ჩართული პაციენტებიდან 83 (58.0%) წარსულში ნარკოტიკების მოხმარებელი იყო, ხოლო 84 პაციენტს (58.7%) აღენიშნებოდა C ჰეპატიტის მაღალი ვირუსული დატვირთვა ($>600\ 000$ IU/ml) (ცხრილი №2).

ინტერლეიკინ 28 B გენოტიპების მიხედვით პაციენტები დაყავით ორ ჯგუფად. კერძოდ, 67 პაციენტს (46.8%) ჰქონდა C/C გენოტიპი, ხოლო 76 პაციენტს (53.1%) - C/T და T/T. C/C გენოტიპის მქონე პაციენტების უმეტესობას ჰქონდათ უფრო მაღალი ვირუსული დატვირთვა C/T და T/T გენოტიპების მქონე პაციენტებთან შედარებით. ვირუსის გენოტიპის მიხედვით, პაციენტები შემდეგნაირად გადავანაწილეთ: 50 პაციენტს (34.9%) ჰქონდა HCV პირველი გენოტიპი, ხოლო 93 (65.0%) პაციენტს - HCV მეორე ან მესამე გენოტიპები. HCV მეორე და მესამე გენოტიპები გავაერთიანეთ ერთ ჯგუფში, რადგან ინტერფერონისა და რიბავირინით მკურნალობის ეფექტურობის მაჩვენებლები მსგავსი აქვთ ამ ორი გენოტიპებით ინფიცირებულ პაციენტებს.

HCV პირველი გენოტიპის მქონე 50 ავადმყოფებიდან მყარი ვირუსული პასუხი მიღწეულ იქნა 23 ავადმყოფში (46.0%), ხოლო HCV მეორე და მესამე გენოტიპებით 93 ავადმყოფიდან - 67 (72.0%)-ში.

ცხრილი № 2. ქრონიკული C ჰეპატიტის კვლევაში ჩართული პაციენტების მახასიათებლები

ქრონიკული ჰეპატიტი პაციენტების მახასიათებლები	პაციენტები (n=143)	IL28B C/C (n=67)	IL28B C/T, T/T (n=76)	p value
ასაკი, მედიანა (კვარტილთა შორის ინტერვალი)	40 (32-46)	41 (35-46)	39 (29-46)	0.2
სხეულის მასის ინდექსი, მედიანა (კვარტილთა შორის ინტერვალი)	27 (26-28)	28 (27-28)	26 (24-28)	<0.01
სქესი				
მამრობითი, n (%)	118 (82.5 %)	55 (46.6%)	63 (53.3%)	0.89
მდედრობითი, n (%)	25 (17.5%)	12 (48.0%)	13 (52.0%)	
საწყისი HCVრნმ-ი სისხლში				
>600 000 IU/ml, n (%)	84 (58.7 %)	47 (55.9%)	37 (44.1%)	<0.01
<600 000 IU/ml, n (%)	59 (41.3%)	20 (33.9%)	39 (66.1%)	
HCV გენოტიპი				
1, n (%)	50 (34.9 %)	22 (44.0%)	28 (56.0%)	0.62
2/3, n (%)	93 (65.1 %)	45 (48.3%)	48 (51.7%)	

HCV რნმ-ის რაოდენობის შემცირების კორელაცია HCV-ის და ინტერლეიკინ 28 B გენოტიპებთან

HCV რნმ-ის რაოდენობა შემცირების დინამიკა (ულტრასწრაფი ვირუსული პასუხი პირველ და მეორე კვირაზე, სწრაფი ვირუსული პასუხი, ადრეული ვირუსული პასუხი და მკურნალობის ბოლოს პასუხი) ასახულია ცხრილში №3.

ცხრილი № 3. HCV რნმ-ის რაოდენობის შემცირების დინამიკა მკურნალობის პროცესში

მკურნალობის პერიოდის ინტერვალები	C/C გენოტიპი (67)	C/T და T/T გენოტიპი (76)	p value
HCV 1 გენოტიპი (n=50)	n=22	n=28	
URVR (პირველი კვირა)	10 (45.4%)	2 (7.1%)	0.002
URVR (მეორე კვირა)	10 (45.4%)	2 (7.1%)	0.001
RVR	11 (50.0%)	4 (14.2%)	0.01
EVR	19 (86.3%)	10 (35.7%)	<0.0001
ETR	18 (81.8%)	9 (32.1%)	0.001
SVR	17 (77.2%)	6 (21.4%)	<0.0001
HCV მე-2, მე-3 გენოტიპები (n=93)	n=45	n=48	
URVR (პირველი კვირა)	25 (55.5%)	18 (37.5%)	0.08
URVR (მეორე კვირა)	27 (60.0%)	20 (41.6%)	0.08
RVR	31 (68.8%)	26 (54.1%)	0.15
EVR	39 (86.6%)	35 (72.95%)	0.1
ETR	38 (84.4%)	34 (70.8%)	0.12
SVR	36 (80.0%)	31 (64.5%)	0.09

HCV რნმ-ის რაოდენობა შემცირების დინამიკა პირველი ფაზის დროს (პირველი ინექციიდან 24-48-72 საათი), ცხრილში ასახული არ არის, რადგან ჩვენს კვლევაში მისი

კლინიკური ღირებულება განკურნების პროგნოზირების თვალსაზრისით არ გამოვლინდა.

ინტერლეიკინ 28 B C/C და C/T - T/T გენოტიპის მქონე HCV პირველი გენოტიპით ინფიცირებული პაციენტების ერთმანეთთან შედარებით ირკვევა, რომ C/C გენოტიპის მქონე პაციენტებს მეორე ფაზის (მკურნალობის 1-48 კვირა) ყველა პერიოდის განმავლობაში აღინიშნებოდათ HCV რნმ-ის რაოდენობა შემცირების სწრაფი კინეტიკა C/T - T/T გენოტიპის მქონე პაციენტებთან შედარებით ($p < 0.05$), შესაბამისად, შეიძლება ვივარაუდოთ ქრონიკული C ჰეპატიტისგან განკურნებისათვის ინტერლეიკინ 28 B გენოტიპის T ალელის უარყოფითი როლის შესახებ.

საგულისხმოა ის ფაქტიც, რომ 17 HCV პირველი გენოტიპით ინფიცირებული C/C გენოტიპის მქონე განკურნებული პაციენტიდან 8 -ში მიღებული იყო ულტრასწრაფი ვირუსული პასუხი პირველივე კვირას, ხოლო 10 პაციენტში - მეორე კვირას (**ცხრილი №3**). შესაბამისად, ამ 10 პაციენტიდან არც ერთთან არ გამოვლინდა ვირუსის რეციდივი მკურნალობის პროცესში და კურსის დამთავრების შემდეგ.

HCV პირველი გენოტიპით ინფიცირებულ C/C გენოტიპის მქონე პაციენტებისგან განსხვავებით, C/T - T/T გენოტიპის მქონე პაციენტებში, ულტრასწრაფი ვირუსული პასუხის მიღწევა ყოველთვის არ იყო განკურნების გარანტია.

HCV მეორე და მესამე გენოტიპებით ინფიცირებული პაციენტების შემთხვევაში განსხვავებული სურათია. კერძოდ, აქაც C/C გენოტიპის მქონე პაციენტებში აღინიშნებოდა HCV რნმ-ის რაოდენობის შედარებით უფრო გამოხატული კლება მკურნელობის საწყის ეტაპზე, ვიდრე C/T - T/T გენოტიპის მქონე პაციენტებში, თუმცა ეს განსხვავება არ იყო სტატისტიკურად სარწმუნო (ზღვრული მაჩვენებლები). პირველი ფაზის მსგავსად, C/C გენოტიპი მკურნალობის მეორე ფაზისთვისაც ამ ავადმყოფებში განკურნების პროგნოზულ მარკერად ნაკლებად გამოდგება, რადგან სტატისტიკური მაჩვენებლები შედეგების არასარწმუნოებაზე მიუთითებენ. HCV მეორე და მესამე გენოტიპით პაციენტებში ვირუსის რაოდენობის კლება რჩება მყარი ვირუსული დატვირთვის ძირითად პრედიქტორიად მიუხედავად იმისა თუ რომელი ინტერლეიკინის 28 B გენოტიპები ქონდა პაციენტს.

საგულისხმოა ის ფაქტი, რომ იმ შემთხვევაშიც კი თუ არ იქნა მიღწეული ულტრასწრაფი და სწრაფი ვირუსული პასუხი (URVR და RVR), HCV პირველი გენოტიპით ინფიცირებულ C/C გენოტიპის მქონე პაციენტებში, განკურნების შანსი გაცილებით უფრო მაღალი იყო, ვიდრე C/T და T/T გენოტიპის მქონე პაციენტებში ($P < 0.05$), რომლებშიც არ იქნა მიღწეული ულტრასწრაფი ვირუსული პასუხი და სწრაფი ვირუსული პასუხი (URVR და RVR). განსხვავებული სურათია C/C გენოტიპის პროგნოზული ღირებულების მხრივ HCV მეორე და მესამე გენოტიპით ინფიცირებულ პაციენტებში, სადაც ვერ იქნა მიღწეული ულტრასწრაფი და სწრაფი ვირუსული პასუხი ($P > 0.05$). როგორც ჩანს, HCV მეორე და მესამე გენოტიპებით პაციენტებისათვის სწრაფი ვირუსული პასუხი მეოთხე კვირაზე (RVR) რჩება განკურნების იდეალური პროგნოზულ მარკერად.

ინტერლეიკინ 28 B გენოტიპის პროგნოზული მნიშვნელობა

HCV პირველი გენოტიპით ინფიცირებული პაციენტებიდან განკურნების მაღალი შანსით (77.2%) გამოირჩევიან ის პაციენტები, რომლებსაც ჰქონდათ ინტერლეიკინ 28 C/C გენოტიპი, C/T და T/T გენოტიპის მქონე პაციენტებთან შედარებით (22.4 %) ($P < 0.05$) (ცხრილი № 3). ხოლო, HCV მეორე და მესამე გენოტიპით ინფიცირებულ პაციენტებში განკურნების პროცენტული მაჩვენებელი შემდეგნაირად გადანაწილდა: ინტერლეიკინ 28 C/C გენოტიპის მქონე პაციენტებში -80%, ხოლო, არა C/C გენოტიპის მქონე პაციენტებში - 64.5%, თუმცა ამ პაციენტებში განსხვავება სტატისტიკურად არასარწმუნოა ($P = 0.09$) (ცხრილი № 3)

თავის მხრივ HCV მეორე და მესამე გენოტიპების ერთმანეთთან შედარების შედეგად ირკვევა, რომ მეორე გენოტიპებში განკურნების მაჩვენებელი რამდენადმე დაბალია (60.6%) მესამე გენოტიპთან შედარებით (78.3%) ($p = 0.07$), თუმცა C/C გენოტიპი შედარებით უკეთესი პრედიქტორია HCV მესამე გენოტიპით პაციენტებისათვის (86.6%), ვიდრე მეორე გენოტიპებისათვის (66.7%) ($p = 0.14$), თუმცა სტატისტიკურად სარწმუნო განსხვავება ვერ მივიღეთ გამოკვლეულ პაციენტთა ლიმიტირებული რაოდენობის გამო (ცხრილი № 4).

ცხრილი № 4. მკურნალობის დროს ინტერლეიკინის 28 B გენოტიპების შედარება HCV მეორე და მესამე გენოტიპით პაციენტებში

ანტივირუსული მკურნალობა	პაციენტები (n=93)	გენოტიპი 2 (n=33)	გენოტიპი 3 (n=60)	<i>P</i> value
მყარი ვირუსული პასუხი SVR (%)	67 (72.0%)	20 (60.6%)	47 (78.3%)	0.07
C/C გენოტიპი	45 (48.4%)	15 (45.4%)	30 (50.0%)	0.68
SVR(%)	36 (80.0%)	10 (66.7 %)	26 (86.6%)	0.14
C/T - T/T გენოტიპი	48 (51.6%)	18(54.5%)	30 (50.0 %)	0.68
SVR(%)	31 (64.5%)	10 (55.5%)	21 (70.0%)	0.31

ცხრილი № 5. ინტერლეიკინ 28 B გენოტიპის და ულტრასწრაფი და სწრაფი ვირუსული პასუხის კომბინაციის დადებითი და უარყოფითი პროგნოზული ღირებულება

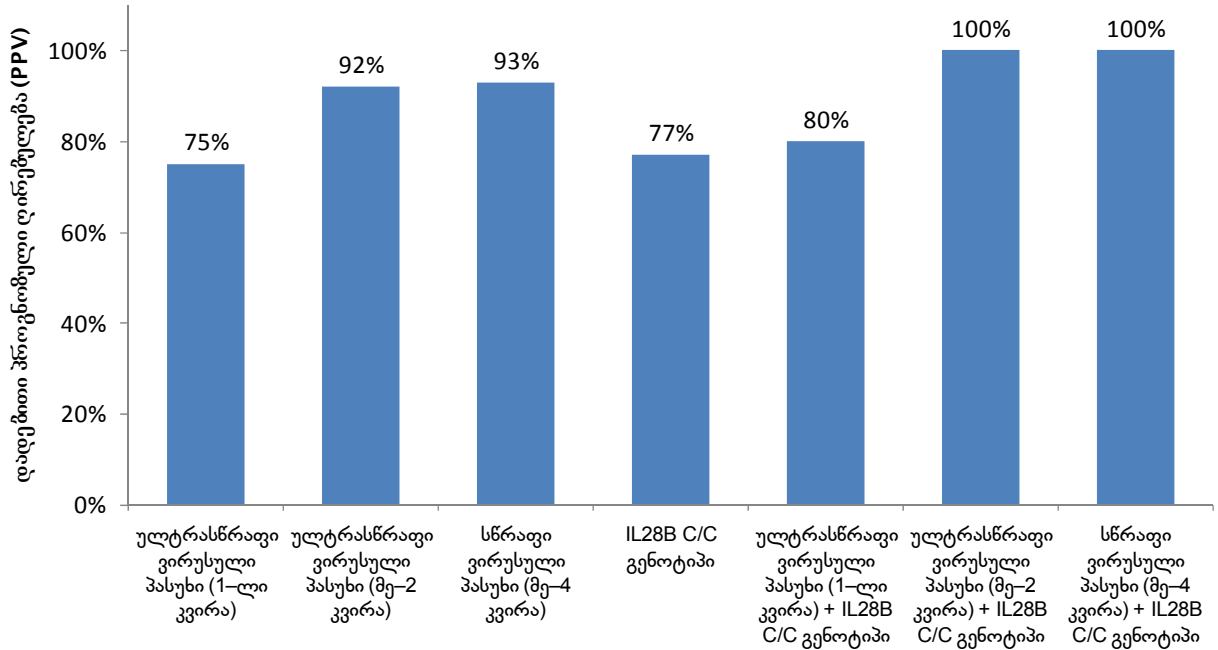
HCV რნმ-ის რაოდენობის კლების პერიოდები	HCV 1 გენოტიპი IL28 გენოტიპი CC				HCV 1 გენოტიპი IL28 გენოტიპი CT, TT			
	მგრძობე- ლობა	სპეციფიუ- რობა	PPV	NPV	მგრძობე- ლობა	სპეციფიუ- რობა	PPV	NPV
	(95% CI)	(95% CI)	(95% CI)	(95% CI)	(95% CI)	(95% CI)	(95% CI)	(95% CI)
ულტრა სწრაფი ვირუსული პასუხი (1 კვირა)	47 (24-71)	60 (17-93)	80 (44-96)	25 (7-57)	17 (1-63)	95 (75-100)	50 (3-97)	81 (60-93)
ულტრა სწრაფი ვირუსული პასუხი (2 კვირა)	59 (33-81)	100 (46-100)	100 (66-100)	43 (16-71)	17 (1-63)	95 (75-100)	50 (3-97)	81 (60-93)
სწრაფი ვირუსული პასუხი (4 კვირა)	65 (39-85)	100 (46-100)	100 (68-100)	45 (18-75)	50 (14-86)	95 (75-100)	75 (22-99)	87 (67-97)

ინტერლეიკინ 28 B გენოტიპის და ულტრასწრაფი და სწრაფი ვირუსული პასუხის დადებითი და უარყოფითი პროგნოზული ღირებულების შესასწავლად კომბინაციაში იქნა განხილული ამ ორი მაჩვენებლის როლი. როგორც **ცხრილი №5**-დან ჩანს, ულტრასწრაფი (მეორე კვირაზე) ან სწრაფი ვირუსული პასუხის კომბინაცია ინტერლეიკინ 28 B C/C გენოტიპთან ასოცირებულია განკურნების პრაქტიკულად 100 %-იან ალბათობასთან (PPV 100%), ხოლო ულტრასწრაფი და სწრაფი ვირუსული პასუხის არ მიღების შემთხვევაში იგივე ინტერლეიკინ 28 B C/C გენოტიპის მქონე პაციენტებში უარყოფითი პროგნოზული მაჩვენებელი 43%-45%-ს აღწევს.

განსხვავებული სურათია C/T- T/T გენოტიპიან პაციენტებში, კერძოდ, მეორე კვირაზე ულტრასწრაფი ვირუსული პასუხის დადებითი პროგნოზული მაჩვენებელი მხოლოდ 50% (PPV 50%) ხოლო, სწრაფი ვირუსული პასუხის - 75% -ია (PPV 75%). ულტრასწრაფი და სწრაფი ვირუსული პასუხის არმიღების შემთხვევაში უარყოფითი პროგნოზული მაჩვენებელი C/T- T/T გენოტიპიან პაციენტებში - 81 და 87% -ია (**გრაფიკი № 2**).

ულტრასწრაფი ვირუსული პასუხის (პირველი და მეორე კვირა), სწრაფი ვირუსული პასუხის და ინტერლეიკინ 28 B C/C გენოტიპის ცალ-ცალკე აღებულის და მათი კომბინაციის (ულტრასწრაფი ან სწრაფი ვირუსული პასუხი + C/C გენოტიპი) პროგნოზული ღირებულების შედარება ასახულია **გრაფიკში №2-ი**.

გრაფიკი № 2. HCV პირველი გენოტიპით ავადმყოფებში ულტრასწრაფი ვირუსული პასუხის, სწრაფი ვირუსული პასუხის, C/C გენოტიპის და მათი კომბინაციის დადებითი პროგნოზული ღირებულებები



როგორც **გრაფიკიდან №2-დან** ჩანს, ინტერფერონით მკურნალობაზე მყოფი HCV პირველი გენოტიპით ავადმყოფებში ულტრასწრაფი ვირუსული პასუხის (მე-2 კვირაზე) და სწრაფი ვირუსული პასუხის პროგნოზული ღირებულება მაღალია (92% და 93%), რამდენადმე ნაკლებია ინტერლეიკინ 28B C/C გენოტიპის პროგნოზული ღირებულება (77.0%). ხოლო ამ ორი თავისთავად მნიშვნელოვანი პროგნოზული მარკერის კომბინაციაში განხილვის შემთხვევაში მათი დადებითი პროგნოზული ღირებულება 100%-ს აღწევს. რაც იმას ნიშნავს, რომ თუ HCV პირველი გენოტიპით ინფიცირებულ ქრონიკული C ჰეპატიტით ავადმყოფს აქვს ინტერლეიკინ 28B C/C გენოტიპი და მიღებულია ულტრასწრაფი (მითუმეტეს სწრაფი) ვირუსული პასუხი, ასეთი ავადმყოფის განკურნების ალბათობა პრაქტიკულად 100%-ია.

საქართველოში გავრცელებული HCV გენოტიპების როლის შესწავლა ანტივირუსული მკურნალობის გამოსავლის პროგნოზირებისათვის

ანტივირუსული მკურნალობის ეფექტურობაში C ჰეპატიტის გენოტიპების როლის დასადგენად რეტროსპექტიულად შევისწავლეთ ინფექციური პათოლოგიის, შიდსის და კლინიკური იმუნოლოგიის სამეცნიერო პრაქტიკული ცენტრის ბაზაზე არსებული 2,291 პაციენტების დემოგრაფიული მონაცემები, მკურნალობის რეჟიმები, ხანგრძლივობა და ეფექტურობა. 2003-2011 წლებში ცენტრში დიაგნოზირებული პაციენტებიდან პირველი გენოტიპმა შედაგინა 41.9%, მესამე გენოტიპმა 32.9% ხოლო მეორე გენოტიპმა 24.9%. მეოთხე გენოტიპი სულ იდენტიფიცირდა 3 პაციენტში (0.13 %), ხოლო დანარჩენი გენოტიპები არ იქნა აღმოჩენილი. ცენტრის ბაზაზე დაცული და გაანალიზებული პაციენტების მონაცემები იხილეთ **ცხრილში № 6**.

ჩვენს ცენტრში დაცული პაციენტების მონაცემებიდან ირკვევა, რომ C ჰეპატიტით პაციენტების დიდ უმრავლესობას წარმოადგენენ მამაკაცები (79.2%), ხოლო ინფექციის გადაცემის ძირითად გზას წარსულში ინტრავენური ნარკოტიკების მოხმარების ეპიზოდები (61.9%). HCV გენოტიპების გადანაწილება პროპორციულია მეორე და მესამე გენოტიპებში როგორც სქესის, ასევე გადაცემის სავარაუდო გზის მიხედვით, თუმცა მესამე გენოტიპებისათვის განსხვავებული სურათია, კერძოდ, 739 HCV მესამე გენოტიპებიდან 86.6% მამაკაცია და 70.5% აღნიშნავს წარსულში ინტრავენურად ნარკოტიკების მოხმარებას (**ცხრილში № 6**). ვირუსული დატვირთვის მხრივაც HCV მესამე გენოტიპი გამოირჩევა პირველი და მეორე გენოტიპებისაგან, სადაც პაციენტების 70.9% აღნიშნება მაღალი ვირუსული დატვირთვა (>600 000 იუ/მლ). შედარებით დაბალი ვირუსული დატვირთვა ახასიათებს HCV მეორე გენოტიპებს პირველი და მესამე გენოტიპებთან შედარებით.

ცხრილი № 6 . ცენტრის ბაზაზე არსებული HCV პაციენტების დემოგრაფიული მონაცემები, გენოტიპები და HCV რნმ-ის რაოდენობა

მახასიათებლები	პაციენტები (n=2291)	პირველი გენოტიპი (n=962)	მეორე გენოტიპი (n=590)	მესამე გენოტიპი (n=739)	<i>p value</i>
სქესი					
მამრობითი, n (%)	1816 (79.2%)	722 (75.1%)	454 (76.9%)	640 (86.6%)	<0.0001
მდედრობითი n (%)	475 (20.7%)	240 (24.9%)	136 (23.1%)	99 (13.4%)	
HCV გადაცემის სავარაოდო გზა					
ნარკოტიკების ინტრავენური მოხმარება	1420 (61.9%)	550 (57.1%)	349 (59.1%)	521 (70.5%)	<0.0001
სქესობრივი გადაცემა	252 (10.9%)	133 (12.5%)	74 (9.5%)	45 (6.0%)	
სისხლის გადასხმა/სამედიცინო მანიპულაციები	138 (6.0%)	47 (4.8%)	52(8.8)	39 (5.2%)	
გადაცემის გზა უცნობია	481 (20.9)	232 (24.1%)	115 (19.5%)	134 (18.1%)	
საწყისი HCV ვირუსული დატვირთვა					
>600 000 IU/ml, n (%)	1305 (57.0 %)	527 (54.7%)	254 (43.2%)	524 (70.9%)	<0.0001
<600 000 IU/ml, n (%)	986 (43.0%)	435 (45.2%)	336 (56.9%)	215 (29.1%)	

ცხრილი №7. ცენტრის ბაზაში არსებული პაციენტების ინტერფერონით ორმაგი თერაპია და განკურნების მაჩვენებლები (2003-2011 წ)

	პაციენტები (n=2291)	პირველი გენოტიპი (n=962)	მეორე გენოტიპი (n=590)	მესამე გენოტიპი (n=739)	<i>p value</i>
ინტერფერონით მკურნალობა					
ჩაიტარა	812 (35.4%)	211 (21.9%)	250 (42.3%)	351 (47.4%)	<0.0001
მყარი ვირუსული პასუხი (SVR%)	474 (58.3%)	79 (37.4%)	145 (58.0%)	250 (33.8%)	

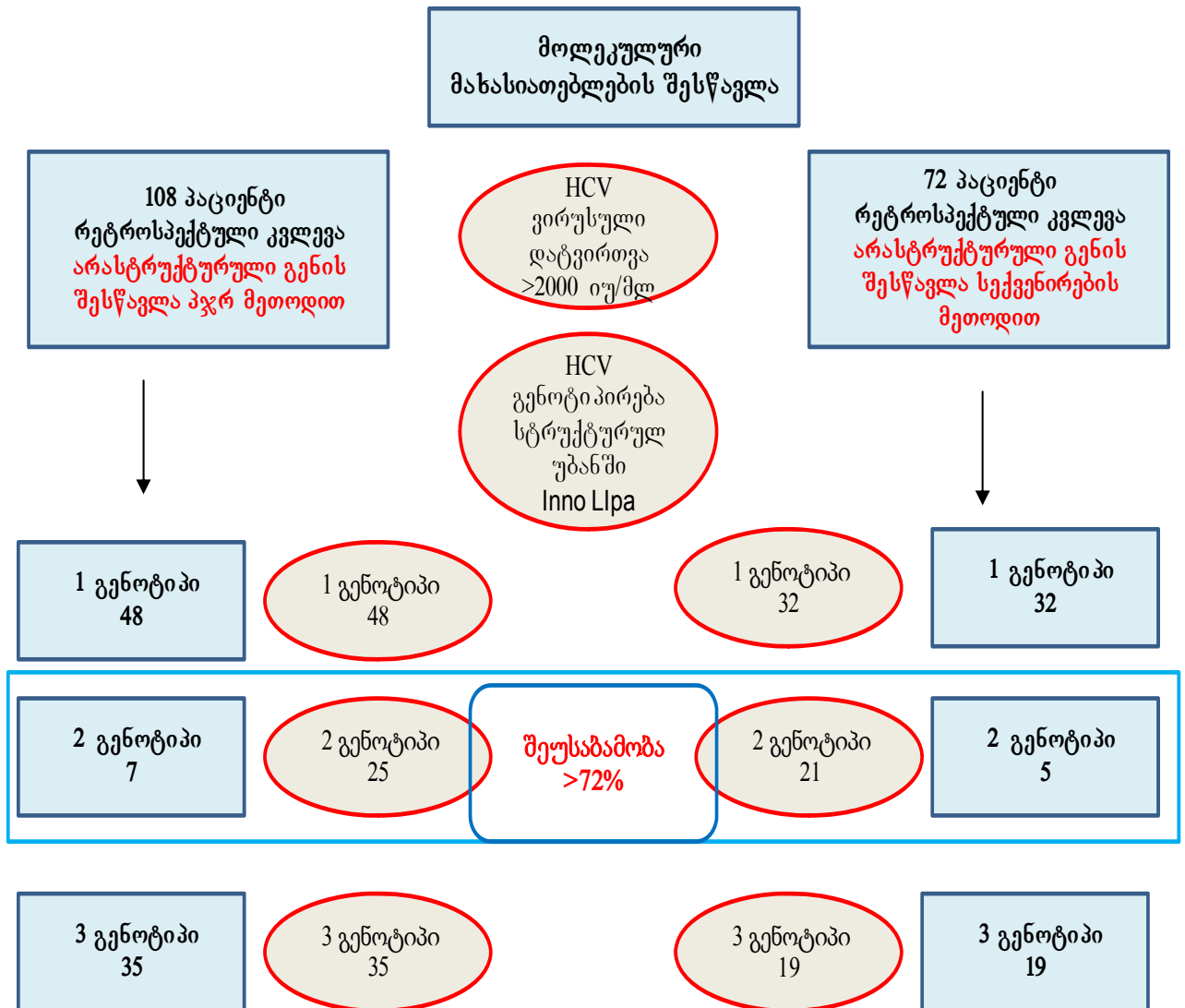
ანტივირუსული მკურნალობის მონაცემების მიხედვით ირკვევა, რომ პაციენტთა მხოლოდ 35%-ს აქვს ჩატარებული ანტივირუსული მკურნალობა (ცხრილი №7). ხოლო ნამკურნალები 812 პაციენტიდან განიკურნა 474 (58.3%). განსხვავებულია ნამკურნალები პაციენტების მაჩვენებლები HCV გენოტიპებს შორის, კერძოდ, HCV პირველი გენოტიპებით ინფიცირებული პაციენტების მხოლოდ 21.9%, HCV მეორე გენოტიპებიდან - 42.3%, ხოლო HCV მესამე გენოტიპებიდან 47.4% ჩაიტარა ანტივირუსული მკურნალობა. ანტივირუსული მკურნალობის ეფექტურობა გენოტიპებს შორის შემდეგნაირად გადანაწილდა: HCV პირველი გენოტიპის შემთხვევაში- 37.4%, მეორე გენოტიპის დროს-58.0%, ხოლო მესამე გენოტიპი-71.2%. HCV პირველ და მესამე გენოტიპებში ანტივირუსული მკურნალობის ეფექტურობა არ განსხვავდება მსოფლიო ლიტერატურაში აღწერილ მონაცემებისგან, ხოლო HCV მეორე გენოტიპის განკურნების მაჩვენებლები გაცილებით ნაკლებია (58.0%) ვიდრე აღწერილია სხვადასხვა ანალოგიურ კვლევებში მსოფლიო მასშტაბით.

გავრცელებული HCV გენოტიპების მოლეკულური მახასიათებლების შესწავლა, ქვეყანაში მოცირკულირე რეკომბინანტული ფორმების აღმოჩენის მიზნით

მოლეკულური მახასიათებლების შესწავლის მიზნით 2291 პაციენტიდან შევარჩიეთ პაციენტების 2 ჯგუფი HCV გენოტიპების სკრინინგული და კონფირმაციული კვლევებისათვის. ორივე კვლევისათვის შეირჩა მხოლოდ იმ პაციენტთა ნიმუშები, რომელზეც მონაცემთა ბაზაში არსებობდა ინფორმაცია გენოტიპების, ვირუსული დატვირთვის და მკურნალობის შესახებ. პირველი კვლევის მიზანი იყო, შეგვესწავლა C ჰეპატიტის ვირუსის სხვადასხვა უბნის, კერძოდ სტრუქტურული და არასტრუქტურული გენების ამპლიფიკაციის შედეგების მნიშვნელობა C ჰეპატიტის გენოტიპების უფრო ზუსტად დადგენის მიზნით. რადგანაც C ჰეპატიტის გენოტიპების მაღალი სიზუსტით დადგენა მნიშვნელოვანია როგორც მკურნალობის გამოსავლის პროგნოზირების, ასევე სწორი ანტივირუსული მკურნალობის რეჟიმის შერჩევისა და შესაბამისად, მკურნალობის ადექვატური გამოსავლის მიღების მიზნით.

HCV გენოტიპების დასადგენად იდეალური მიდგომა მისი გენომის როგორც სტრუქტურული, ასევე არასტრუქტურული გენების შესწავლაა, რადგანაც იშვიათად, მაგრამ მაინც ხდება ამ ორ უბნებს შორის სხვაობა გენოტიპების და სუბტიპების იდენტიფიცირების კუთხით (სურათი № 5).

სურათი № 5. HCV მოლეკულური კვლევის სქემატური გამოსახულება



კვლევისთვის შევარჩიეთ იმ პაციენტთა მასალა, რომელშიც გაკეთებული იყო C ჰეპატიტის გენოტიპების განსაზღვრა სტრუქტურული გენის ამპლიფიკაციაზე დაფუძნებული Versant HCV Genotyping Kit v 2.0 მეთოდის მეშვეობით. ჩვენი კვლევების პროცესში განმეორებით გაკეთდა გენოტიპირება, ამჯერად HCV არასტრუქტურული გენების ამპლიფიკაციაზე და სექვენირებაზე დაფუძნებული მეთოდების გამოყენებით.

HCV გენოტიპების სკრინინგულ კვლევაში მოიაზრებოდა HCV გენოტიპების დასადგენად არასტრუქტურული გენის ამპლიფიკაციაზე დაფუძნებული მეთოდის გამოყენება. ამ კვლევისთვის შევარჩიეთ 117 პაციენტის სისხლის ნიმუში, რომელთაგან შედეგის მიღება მოხერხდა 108 შემთხვევაში (**ცხრილი № 8**). მონაცემთა ბაზაში არსებული ინფორმაციით, ამ პაციენტებიდან 48 (44.4%) ინფიცირებულია HCV პირველი, 25 (23.1%) HCV მეორე, ხოლო 35 (32.4%) HCV მესამე გენოტიპით სტრუქტურულ გენზე დაფუძნებული ამპლიფიკაციის მეთოდის მიხედვით. პაციენტების უმრავლესობა მამაკაცია (80.0%). მათ მონაცემებზე დაყრდნობით, C ჰეპატიტის სავარაუდო გადაცემის გზა 72 (66.7%) მათგანში ნარკოტიკების ინტრავენული მოხმარებაა, 7 (6.4%) - სქესობრივი გზა, 5 (4.6%) პაციენტში - სისხლის გადასხმა, ხოლო 24-ში (22.2%) გადაცემის გზა უცნობია. რანდომულად შერჩეული პაციენტების ამ ჯგუფში გენოტიპების გადანაწილება გადაცემის გზის მიხედვით განსხვავებულია ზოგად მონაცემებთან შედარებით. თუმცა C ჰეპატიტის გადაცემის ძირითად გზად მაინც რჩება ნარკოტიკების ინტრავენური მოხმარების ეპიზოდების არსებობა. პირველ გენოტიპებში HCV სტრუქტურული და არასტრუქტურული უბნების ამპლიფიკაციის შედეგებზე დაყრდნობით შეუსაბამობა არ იქნა გამოვლენილი. თუმცა ერთ პაციენტში მივიღეთ ამპლიფიკაციის ორმაგი სიგნალი, რაც სავარაუდოდ HCV პირველი და მესამე გენოტიპებით ერთდროულ ინფიცირებაზე მიუთითებს. შეუსაბამო შედეგები მივიღეთ HCV მეორე გენოტიპში. კერძოდ, არასტრუქტურულ მეთოდზე დაყრდნობით 25 HCV მეორე გენოტიპიანი ნიმუშებიდან 18-ში გამოვლინდა ამპლიფიკაციის ისეთი სიგნალი, რომელიც HCV პირველი გენოტიპით ინფიცირებაზე მიუთითებს.

ცხრილი № 8. HCV გენოტიპების სკრინინგული ამპლიფიკაციის მეთოდით; პაციენტების მახასიათებლები

პაციენტების მახასიათებლები	პაციენტები (n=108)	პირველი გენოტიპი (n=48)	მეორე გენოტიპი (n=25)	მესამე გენოტიპი (n=35)	<i>p value</i>
სქესი					
მამრობითი, n (%)	86 (80.0 %)	35 (72.9%)	20 (80.0%)	31 (88.5%)	0.8
მდედრობითი, n (%)	22 (20.0%)	13 (27.0%)	5 (20.0%)	4 (11.4%)	
გადაცემის სავარაუდო გზა					
ნარკოტიკების ინტრავენური მოხმარება	72 (66.7%)	35 (72.9%)	15 (60.0%)	22 (62.8%)	0.92
სქესობრივი გადაცემა	7 (6.4 %)	4 (8.3%)	0	3 (8.5%)	
სისხლის გადასხმა/სამედიცინო მანიპულაციები	5 (4.6%)	2 (4.1%)	2 (8.0%)	1 (5.7%)	
გადაცემა ს გზა უცნობია	24 (22.2%)	7 (14.3%)	8 (32%)	9 (25.7%)	
HCV ვირუსის საწყისი რაოდენობა					
>600 000 IU/ml, n (%)	65 (60.0%)	25 (52.0%)	17 (68.0%)	23 (65.7%)	0.12
<600 000 IU/ml, n (%)	43 (40.0%)	23 (47.9%)	8 (32.0%)	12 (34.2%)	
მკურნალობა ჩატარდა	30 (27.7%)	11 (36.6%)	10 (33.3%)	9 (30%)	0.34
მკურნალობა არ ჩატარებია	78 (72%)	37(77%)	15(60%)	26 (74%)	
SVR	16 (53.3%)	5 (45.5%)	5 (50%)	6 (66.7%)	0.7
non-SVR	14(46.6%)	6(54.6)	5 (50%)	3 (33.3%)	

HCV გენომის ორი სხვადასხვა უბნის ამპლიფიკაციის მონაცემებზე დაყრდნობით შეგვიძლია დავასკვნათ, რომ HCV მეორე გენოტიპის შემთხვევაში მინიმუმ 72%-იანი შეუსაბამობაა გენოტიპების დადგენის თვალსაზრისით. ამ სხვაობის საფუძველზე შეგვიძლია დავასკვნათ, რომ მეორე გენოტიპების უმრავლესობა სავარაუდოდ წარმოადგენს რეკომბინანტულ ვირუსს, რომლის სტრუქტურულ ნაწილს წარმოადგენს HCV მეორე გენოტიპი, ხოლო არასტრუქტურულს - პირველი. აღნიშნული კვლევის შედეგები მიგვითითებს, რომ აუცილებელია ამ ნიმუშების დეტალური შესწავლა HCV ვირუსის ნუკლეოტიდური თანმიმდევრობის გაშიფრვით და შემდგომი ღრმა ფილოგენეტიკური ანალიზით.

HCV გენოტიპების კონფირმაციულ კვლევაში მოიაზრებოდა არასტრუქტურული გენის შესწავლა, ამ შემთხვევაში, სექვენირების მეთოდით. კვლევისთვის შერჩეული 100 პაციენტის ნიმუშიდან HCV ვირუსის არასტრუქტურული გენების ანალიზისათვის შესაფერისი აღმოჩნდა 72 (სურათი № 5).

კვლევისთვის შერჩეული ნიმუშებიდან 61 (84,7%) მამაკაცია და 11 (15,3%) - ქალი. მათ შორის 50 (69,4%) აღნიშნავდა წარსულში ნარკოტიკების მოხმარებას, 8 (11,1%) - C ჰეპატიტის სავარაუდო გადაცემას სექსუალური კონტაქტით, 2 (2,7%) - წარსულში სისხლის ტრანფუზიას, ხოლო 12 (16,6%) -ში სავარაუდო დაინფიცირების გზა უცნობია (ცხრილი №9).

ცხრილი № 9. HCV გენოტიპების კონფირმაციული კვლევა სექვენირების მეთოდით; პაციენტების მახასიათებლები

პაციენტების მახასიათებლები	პაციენტები (n=72)	პირველი გენოტიპი (n=32)	მეორე გენოტიპი (n=21)	მესამე გენოტიპი (n=19)	<i>p value</i>
სქესი					
მამრობითი, n (%)	61 (84.7 %)	25 (78.1%)	19 (90.5%)	17 (89.5%)	0.49
მდედრობითი n (%)	11 (15.3%)	7 (21.9%)	2 (9.5%)	2 (10.5%)	
HCV გადაცემის სავარაუდო გზა					
ნარკოტიკების ინტრავენური მოხმარება	50 (69.4%)	23 (71.8%)	15 (71.4%)	12 (63.1%)	0.68
სქესობრივი გადაცემა	8 (11.1%)	4 (12.5%)	2 (9.5%)	2 (10.5%)	
სისხლის გადასხმა/ სამედიცინო მანიპულაციები	2 (2.7%)	2 (6.3%)	0	0	
გადაცემის გზა უცნობია	12 (16.6)	3 (9.3%)	4 (19.5%)	5 (26.3%)	
HCV ვირუსის საწყისი რაოდენობა					
>600 000 IU/ml, n (%)	43 (59.7 %)	18 (56.3%)	15 (71.4%)	10 (52.6%)	0.42
<600 000 IU/ml, n (%)	29 (40.3%)	14 (43.7%)	6 (28.6%)	9 (47.4%)	

HCV გენოტიპირება: არასტრუქტურული გენის (NS5B) ანალიზის შედეგები

მონაცემთა ბაზის მიხედვით 72 პაციენტიდან 32-ს (44.4%) ჰქონდა HCV პირველი გენოტიპი, 21 (29.1%)-ს მეორე, ხოლო 19 (26.3%)-ს -მესამე. ამ კვლევის ფარგლებში ჩატარებული არასტრუქტურული გენის (NS5B) ნუკლეოტიდური თანამიმდევრობის გაშიფრვის შედეგების მიხედვით, ცნობილი გახდა, რომ ორ გენს შორის HCV გენოტიპების იდენტიფიცირების კუთხით მესამე და პირველ გენოტიპებში სხვაობა არ გამოვლენილა. HCV პირველ გენოტიპებში სხვაობა აღმოჩნდა მხოლოდ სუბტიპების იდენტიფიცირების დონეზე, კერძოდ, 3 პაციენტი, რომელიც სტრუქტურული გენის მიხედვით 1a სუბტიპით იყო ინფიცირებული, არასტრუქტურულ გენში დადასტურდა როგორც 1b სუბტიპი HCV გენოტიპების სკრინინგული კვლევის მსგავსად დიდი სხვაობა გამოვლინდა მეორე გენოტიპების სტრუქტურულ და არასტრუქტურულ გენებს შორის. კერძოდ, 21 ნიმუშიდან, რომელიც თავდაპირველად მიჩნეული იყო მეორე გენოტიპად (სტრუქტურული გენი) დადასტურდა მხოლოდ 5 მათგანში (არასტრუქტურული გენი). დანარჩენი 16 (76%) ნიმუში არასტრუქტურული გენების ანალიზით მიეკუთვნება HCV პირველ გენოტიპს ან რეკომბინანტულ ფორმას, RF1_2k/1b-ს.

იხილეთ არასტრუქტურული გენის ანალიზის შედეგები BLAST პროგრამაში HCV პირველი, მეორე და მესამე გენოტიპებისათვის.

1 გენოტიპების ანალიზი

ნიმუში HCVG027	C ჰეპატიტის გენომი	გენოტიპი
	სტრუქტურული გენი (5'UTR/Core)-LiPA	1b
	არასტრუქტურული გენი (NS5B)-260bp	1b

>HCVG027 [organism=Hepatitis C virus][isolate=HCVG 027]

[country=Georgia][genotype=1b][molecule=RNA]

CAGTCACTGAGAATGACATCCGAGTAGAGGAGTCAATTTAACAATGTTGTGACTTGCCCCCGAA
 GCCARACAGGCTATAAAGKCGCTCACAGAGCGGCTTTAYATCGGGGGTCCCCTGACYAATTCAA
 AAGGCAGAACTGCGGTTATCGCCGGTGCCGCGGAGCGGCGTGCTGACGACYAGCTGCGGCAAT
 ACCCTYACATGTTAYTTGAAAGCCWCTGCGGCCTGTCGAGCTGCRAAGCTCCAGGACTGCACGAT
 GCTCGTGARCGGAGACGACCTTKTCGTYATCTGTGAAASCRCGGGGACTCAG

(სურათი № 5)

HCV BLAST

[Download](#) unique set of unaligned HIV Database sequences of blast hits
[Download](#) aligned hit sequences in Fasta format in an archived zip
[Download](#) blast results in an archived zip
[Download](#) blast summary

Query: HCVG027

Download sequences Align NCBI Blast Result

Download	Accession Name	Genotype	Country	Year	Description	Score	E value	Identities	Problematic sequences	Location of match in genome
<input checked="" type="checkbox"/>	DQ666246	1b	TW	2004	Hepatitis C virus isolate 2004TW5508 nonfunctional NS5B gene, partial sequence	389	1e-107	242/261 (92%)		+++ + + + + +
<input checked="" type="checkbox"/>	KC437802	1b	US	2006	Hepatitis C virus isolate V4L016 polyprotein gene, partial cds	387	1e-107	242/261 (92%)		+++ + + + + +
<input checked="" type="checkbox"/>	KC124981	1b	-	-	Hepatitis C virus isolate V2458 NS5AB replicase gene, partial cds	386	1e-106	241/261 (92%)		+++ + + + + +
<input checked="" type="checkbox"/>	HC494127	-	-	-	Sequence 760 from Patent WO2009022236	386	1e-106	241/261 (92%)	Patent	+++ + + + + +
<input checked="" type="checkbox"/>	HC186791	-	-	-	Sequence 760 from Patent WO2009130588	386	1e-106	241/261 (92%)	Patent	+++ + + + + +
<input checked="" type="checkbox"/>	AY973856	1b	US	-	Hepatitis C virus isolate ps4-6 polymerase gene, partial cds	386	1e-106	241/261 (92%)		+++ + + + + +
<input checked="" type="checkbox"/>	EU155255	1b	US	2006	Hepatitis C virus subtype 1b isolate HCV-1b/US/BID-V366/2006, complete genome	386	1e-106	241/261 (92%)		+++ + + + + +
<input checked="" type="checkbox"/>	GQ490863	1b	BR	-	Hepatitis C virus subtype 1b isolate 0939CRT RNA-dependent RNA polymerase (ns5b) gene, partial cds	386	1e-106	241/261 (92%)		+++ + + + + +
<input checked="" type="checkbox"/>	HQ537051	-	CY	2009	Hepatitis C virus isolate CYHCV022 RNA-dependent RNA polymerase gene, partial cds	386	1e-106	241/261 (92%)		+++ + + + + +
<input checked="" type="checkbox"/>	KC124925	1b	-	-	Hepatitis C virus isolate V2402 NS5AB replicase gene, partial cds	383	1e-105	239/261 (91%)		+++ + + + + +

>DQ666246 HCV|2004TW5508|seid 30505|1b|TW|2004|Hepatitis C virus isolate
 2004TW5508 nonfunctional NS5B gene, partial sequence
 Length = 362

ნიმუში HCVG028	С ჰეპატიტის გენომი	გენოტიპი
	სტრუქტურული გენი (5'UTR/Core) LiPA	1b
	არასტრუქტურული გენი (NS5B)- 260bp	1b

>HCVG028 [organism=Hepatitis C virus][isolate=HCVG 028]

[country=Georgia][genotype=1b][molecule=RNA]

TTGACTCAACAGTCACTGAGAATGACATCCGAGTAGAGGAGTCAATTTACCAATGTTGTGACTTG
 GCCCCGAAGCCARACAGGCTATAAAGGCGCTCACAGAGCGGCTTTACATCGGGGGTCCCCTGAC
 YAATTCAAAGGGCAGAACTGCGGTTATCGCCGGTGCCGCGGAGCGGCGTGTGACGACTAGC
 TGCGGCAATACCCTYACATGTTACTTGAARGCCWCTGCGGCCTGTCGAGCTGCRAAGCTCCAGGA
 CTGCACGATGCTCGTGAACGGAGACGACCCTTGTCTGTTATTGTGAAAGCGGGGACTCAGGAGG

(სურათი № 6)

HCV BLAST

[Download](#) unique set of unaligned HIV Database sequences of blast hits
[Download](#) aligned hit sequences in Fasta format in an archived zip
[Download](#) blast results in an archived zip
[Download](#) blast summary

Query: HCVG028

Download sequences | fasta | Align

Download	Accession Name	Genotype	Country	Year	Description	Score (bits)	E value	Identities	Problematic sequences	Location of match in genome
<input checked="" type="checkbox"/>	KC439502	VAL016	1b	US	2005	Hepatitis C virus isolate VAL016 polyprotein gene, partial cds	456	1e-127	308/326 (94%)	
<input checked="" type="checkbox"/>	AB049098	HCVT209	1b	JP	-	Hepatitis C virus gene for polyprotein, complete cds, isolate:HCVT209	450	1e-126	306/326 (93%)	
<input checked="" type="checkbox"/>	HC493987	-	-	-	Sequence 620 from Patent WO2009022236	450	1e-126	306/326 (93%)	Patent	
<input checked="" type="checkbox"/>	HC494127	-	-	-	Sequence 760 from Patent WO2009022236	450	1e-126	306/326 (93%)	Patent	
<input checked="" type="checkbox"/>	AB057680	pt-21	1b	JP	-	Hepatitis C virus gene for RNA-dependent RNA polymerase, partial cds, clone:pt.21	450	1e-126	306/326 (93%)	+++
<input checked="" type="checkbox"/>	AB154198	No-23	1b	IE	-	Hepatitis C virus type 1b gene for polyprotein, partial cds, isolate:No. 23	450	1e-126	306/326 (93%)	
<input checked="" type="checkbox"/>	HC186791	HC186791	-	-	Sequence 760 from Patent WO2009130588	450	1e-126	306/326 (93%)	Patent	
<input checked="" type="checkbox"/>	HC186651	HC186651	-	-	Sequence 620 from Patent WO2009130588	450	1e-126	306/326 (93%)	Patent	
<input checked="" type="checkbox"/>	HC186624	HC186624	-	-	Sequence 593 from Patent WO2009130588	450	1e-126	306/326 (93%)	Patent	
<input checked="" type="checkbox"/>	FJ435539	O1AZ072	1b	AZ	2000	Hepatitis C virus isolate O1AZ072 polyprotein gene, partial cds	448	1e-125	305/326 (93%)	+++

>KC439502 HCV|VAL016|seid 179507|1b|US|2005|Hepatitis C virus isolate VAL016
 polyprotein gene, partial cds
 Length = 8988

	C ჰეპატიტის გენომი	გენოტიპი
ნიმუში HCVG037	სტრუქტურული გენი (5'UTR/Core) LiPA	1b
	არასტრუქტურული გენი (NS5B)- 260bp	1b

>HCVG037 [organism=Hepatitis C virus][isolate=HCVG 037]

[country=Georgia][genotype=1b][molecule=RNA]

ACTTGGCCCCGAAGCCAGACAGGCCATAAGGTCGCTCACAGAGCGGCTTTATGTCGGGGGTCCC
 CTGACTAATTCAAAGGGCAGARCTGCGGCTATCGCCGGTGYCGCGGAGCGGGCTGCTGACGACT
 AGCTGCGGTAAYACCCTCACATGTTACYTGAAGGCCTCTGCAGCCTGTCGAGCTGCAAAGCTCCA
 GGACTGTACGATGCTCGTGAACGGRGACGACCTTGTCTCATCTGTGAGAG

(სურათი № 7)

HCV BLAST

[Download](#) unique set of unaligned HIV Database sequences of blast hits
[Download](#) aligned hit sequences in Fasta format in an archived zip
[Download](#) blast results in an archived zip
[Download](#) blast summary

Query: HCVG037

Download sequences Align

Download	Accession Name	Genotype	Country	Year	Description	Score	E value	Identities	Location of match in genome
<input checked="" type="checkbox"/>	GQ418317	P.X01.04	1	ID	2007 Hepatitis C virus genotype 1 isolate P.X01.04 NS5B gene, partial cds	377	1e-104	238/247 (96%)	+++ + + + + + + + + + +
<input checked="" type="checkbox"/>	AY244658	H9176	1b	-	Hepatitis C virus strain H9176 NS5B gene, partial cds	373	1e-103	237/247 (95%)	+++ + + + + + + + + + +
<input checked="" type="checkbox"/>	AB189078	AH0	1b	JP	- Hepatitis C virus subtype 1b NS5B gene for polyprotein, partial cds, clone: AH0	373	1e-103	237/247 (95%)	+++ + + + + + + + + + +
<input checked="" type="checkbox"/>	AY944674	N19155	1b	-	Hepatitis C virus strain N19155 NS5B gene, partial cds	373	1e-103	237/247 (95%)	+++ + + + + + + + + + +
<input checked="" type="checkbox"/>	EU684607	27	1b	CY	2005 Hepatitis C virus strain CYHCV027 NS5B gene, partial cds	373	1e-103	237/247 (95%)	+++ + + + + + + + + + +
<input checked="" type="checkbox"/>	AB113495	KU_9	1b	JP	- Hepatitis C virus gene for polyprotein, partial cds, clone: KU_9	373	1e-103	237/247 (95%)	+++ + + + + + + + + + +
<input checked="" type="checkbox"/>	DQ911561	P1T0	1b	BR	- Hepatitis C virus isolate P1T0 non-structural protein NS5-B (NS5-b) gene, partial cds	370	1e-102	236/247 (95%)	+++ + + + + + + + + + +
<input checked="" type="checkbox"/>	EF608864	Pat512-w12	1b	ES	- Hepatitis C virus subtype 1b isolate Pat512-w12 non-structural 5b protein gene, partial cds	370	1e-102	236/247 (95%)	+++ + + + + + + + + + +
<input checked="" type="checkbox"/>	EF608862	Pat512-w1	1b	ES	- Hepatitis C virus subtype 1b isolate Pat512-w1 non-structural 5b protein gene, partial cds	370	1e-102	236/247 (95%)	+++ + + + + + + + + + +
<input checked="" type="checkbox"/>	FJ538081	HCVGR1b5	1b	GR	1996 Hepatitis C virus isolate HCVGR1b5 polyprotein gene, partial cds	369	1e-101	236/247 (95%)	+++ + + + + + + + + + +

>GQ418317 HCV|P.X01.04|seid 100763|1|ID|2007|Hepatitis C virus genotype 1
 isolate P.X01.04 NS5B gene, partial cds
 Length = 367

მე-2 გენოტიპების ანალიზი

ნიმუში HCVG017	C ჰეპატიტის გენომი	გენოტიპი
	სტრუქტურული გენი (5'UTR/Core) LiPA	2a/2c
	არასტრუქტურული გენი (NS5B)- 260bp	2c

>HCVG017 [organism=Hepatitis C virus][isolate=HCVG 017]

[country=Georgia][genotype=2c][molecule=RNA]

TTATGACACCCGCTGTTTTGACTCTACTGTCACGGAGAGAGATATAAGAACCGAGGAGTCTATCT
 ATCTGTCCTGTTCACTGCCTGAGGAGGCTCGCACTGCCATACTCACTGACCGAGAGACTATAC
 GTAGGGGGGCCATGACGAACAGCAAAGGGCAATCCTGCGGGTATAGGCGTTGCCGCGCAAGCG
 GAGTGCTCACCACCAGCATGGGCAACACGCTCACGTGCTACGTGAAAGCCAAGGCGGCCTGTAA
 CGCCGCGGGCATTGTTGCCCCACCATGTTGGTGTGCGGCGACGACCTAGTCGTCATCTCGGAGA
 GTCAAGGGGCCGAGGAGGATGAGCGGAACCTGAGAGTCTTCACGGAGGCTATGACTAGCA

(სურათი № 11)

HCV BLAST

[Download](#) unique set of unaligned HIV Database sequences of blast hits
[Download](#) aligned hit sequences in Fasta format in an archived zip
[Download](#) blast results in an archived zip
[Download](#) blast summary

Query: HCVG017

Download sequences Align

Download	Accession Name	Genotype	Country	Year	Description	Score	E value	Identities	Problematic sequences	Location of match in genome
<input checked="" type="checkbox"/>	FJ872251	TL55-2c	2c	FR	-	Hepatitis C virus isolate TL55-2c polymerase (NS5B) gene, partial cds	527	1e-149	352/380 (92%)	+++ + + + + + +
<input checked="" type="checkbox"/>	DQ220873	G2MP076	2c	FR	-	Hepatitis C virus isolate G2MP076 NS5B (NS5B) gene, partial cds	526	1e-148	349/380 (91%)	+++ + + + + + +
<input checked="" type="checkbox"/>	FJ872250	TL54-2c	2c	FR	-	Hepatitis C virus isolate TL54-2c polymerase (NS5B) gene, partial cds	521	1e-147	354/380 (93%)	+++ + + + + + +
<input checked="" type="checkbox"/>	DQ220864	G2MP066	2c	FR	-	Hepatitis C virus isolate G2MP066 NS5B (NS5B) gene, partial cds	519	1e-146	350/380 (92%)	+++ + + + + + +
<input checked="" type="checkbox"/>	DQ220874	G2MP074	2c	FR	-	Hepatitis C virus isolate G2MP074 NS5B (NS5B) gene, partial cds	516	1e-145	352/380 (92%)	+++ + + + + + +
<input checked="" type="checkbox"/>	FJ872263	Ang-2-2a	2c	FR	-	Hepatitis C virus isolate Ang-2-2a polymerase (NS5B) gene, partial cds	515	1e-145	352/380 (92%)	+++ + + + + + +
<input checked="" type="checkbox"/>	HC494138	HC494138	-	-	-	Sequence 771 from Patent WO2009022236	515	1e-145	352/380 (92%)	Patent +++ + + + + + +
<input checked="" type="checkbox"/>	D50409	BEBE1	2c	-	-	Hepatitis C virus (isolate BEBE1) genomic RNA, complete genome	515	1e-145	352/380 (92%)	+++ + + + + + +
<input checked="" type="checkbox"/>	FV536479	FV536479	-	-	-	Modified Microbial Nucleic Acid	515	1e-145	352/380 (92%)	Patent +++ + + + + + +
<input checked="" type="checkbox"/>	DQ220861	G2MP058	2c	FR	-	Hepatitis C virus isolate G2MP058 NS5B (NS5B) gene, partial cds	508	1e-143	346/380 (91%)	+++ + + + + + +

>FJ872251 HCV|TL55-2c|seid 106636|2c|FR|-|Hepatitis C virus isolate TL55-2c
 polymerase (NS5B) gene, partial cds
 Length = 1710

ნიმუში HCVG072	C ჰეპატიტის გენომი	გენოტიპი
	სტრუქტურული გენი (5'UTR/Core) LiPA	2a/2c
	არასტრუქტურული გენი (NS5B)- 260bp	2k

>HCVG072 [organism=Hepatitis C virus][isolate=HCVG 072]

[country=Georgia][genotype=2k][molecule=RNA]

GACTCGACAGTCACGGAGAGGGATATCAGAACTGAGGAGTCCATATACCTGGCCTGCTCATTACC
 TGAGGAGGCTCGGGTTGCCATACTCACTACTGAGAGACTTTACGTAGGCGGGCCCATGATGA
 ACAGCAAGGGCCAGTCCTGCGGTTATACGCGTTGTCGCGCCAGCGGAGTGCTCACCACTAGCACG
 GGAAACTATCACGTGTTACGTGAAGGCCCTGGCGGCCTGCAAGGCCGCAGGAATTGTGGCTCC
 CACCATGTTGGTGTGCGGCGACGACC

(სურათი № 13)

☒

HCV BLAST

[Download](#) unique set of unaligned HIV Database sequences of blast hits
[Download](#) aligned hit sequences in Fasta format in an archived zip
[Download](#) blast results in an archived zip
[Download](#) blast summary

Query: HCVG072

Download sequences | fasta | Align

NCBI B

Download	Accession Name	Genotype	Country	Year	Description	Score	E value	Identities	Problematic sequences	Location of match in genome	
<input checked="" type="checkbox"/>	DQ220876	G2MP004	2k	FR	-	Hepatitis C virus isolate G2MP004 NS5B (NS5B) gene, partial cds	420	1e-116	274/286 (95%)	+++ + + + + + +	
<input checked="" type="checkbox"/>	JQ227953	HCV-2k/GB/RID-G1242	2k	GB	-	Hepatitis C virus subtype 2k isolate HCV2k/GB/RID-G1242, complete genome	416	1e-116	274/286 (95%)	+++ + + + + + +	
<input checked="" type="checkbox"/>	HC493941	HC493941	-	-	-	Sequence 574 from Patent WO2009022236	407	1e-113	271/286 (94%)	Patent	+++ + + + + + +
<input checked="" type="checkbox"/>	HC186605	HC186605	-	-	-	Sequence 574 from Patent WO2009130588	407	1e-113	271/286 (94%)	Patent	+++ + + + + + +
<input checked="" type="checkbox"/>	DQ220877	G2MP014	2k	FR	-	Hepatitis C virus isolate G2MP014 NS5B (NS5B) gene, partial cds	407	1e-113	271/286 (94%)	+++ + + + + + +	
<input checked="" type="checkbox"/>	FV536480	FV536480	-	-	-	Modified Microbial Nucleic Acid	407	1e-113	271/286 (94%)	Patent	+++ + + + + + +
<input checked="" type="checkbox"/>	AB031663	VAT96	2k	MD	-	Hepatitis C virus (isolate VAT96) genomic RNA, complete genome	407	1e-113	271/286 (94%)	+++ + + + + + +	
<input checked="" type="checkbox"/>	EF116036	QC146	2k	CA	-	Hepatitis C virus isolate QC146 non-structural NS5B gene, partial cds	404	1e-112	269/284 (94%)	+++ + + + + + +	
<input checked="" type="checkbox"/>	KC118210	ns5b-2k-tehran	2k	IR	-	Hepatitis C virus isolate ns5b-2k-tehran clone 837-06.ns5b NS5B gene, partial cds	400	1e-111	269/286 (94%)	+++ + + + + + +	
<input checked="" type="checkbox"/>	EF116037	QC151	2k	CA	-	Hepatitis C virus isolate QC151 non-structural NS5B gene, partial cds	397	1e-110	267/284 (94%)	+++ + + + + + +	

>DQ220876 HCV1G2MP004|seid 30592|2k|FR1-|Hepatitis C virus isolate G2MP004
 NS5B (NS5B) gene, partial cds
 Length = 402

ნიმუში HCVG006	C ჰეპატიტის გენომი	გენოტიპი
	სტრუქტურული გენი (5'UTR/Core) LiPA	2a/2c
	არასტრუქტურული გენი (NS5B)- 260bp	2k/1b ან 1b

>HCVG006 [organism=Hepatitis C virus][isolate=HCVG 006]

[country=Georgia][genotype=2k/1b][molecule=RNA]

GTGTTGAGGAGTCAATTTACCAATGTTGTGACTTGGCCCCCGAAGCCAGACAGGCCATAAAGTCG
 CTCACAGAGCGGCTTTATATCGGGGGTCCCCTGACTAATTCAAAAGGGCAGAGCTGCGGTTATCG
 CCGGTGCCGCGGAGCGGCGTGCTGACGACTAGCTGTGGAATACCCTCACATGTTACTTGAAGG
 CCTCTGCAGCCTGTCGAGCTGCGAAGCTCCAGGACTGCACGATGCTCGTGTGCGGAGACGACCTT
 GTCGTTATCTGTGAGAGCGCGGGAACCCAAGAGGACGCGGCGAACCTACGAGTCTTCACGG

(სურათი № 14)

HCV BLAST

[Download](#) unique set of unaligned HIV Database sequences of blast hits
[Download](#) aligned hit sequences in Fasta format in an archived zip
[Download](#) blast results in an archived zip
[Download](#) blast summary

Query: HCVG006

Download sequences Align

NCBI Blast

Download	Accession Name	Genotype	Country	Year	Description	Score	E value	Identities	Location of match in genome
<input checked="" type="checkbox"/>	FJ435544	01A2082	-	AZ	2000 Hepatitis C virus isolate 01A2082 polyprotein gene, partial cds	494	1e-139	315/320 (98%)	+++ + - + + + +
<input checked="" type="checkbox"/>	FJ435550	02AZ105	-	AZ	2001 Hepatitis C virus isolate 02AZ105 polyprotein gene, partial cds	491	1e-138	314/320 (98%)	+++ + - + + + +
<input checked="" type="checkbox"/>	DQ417452	14	1b/2k	IE	- Hepatitis C virus clone 14 NS5B (NS5B) gene, partial cds	491	1e-138	315/321 (98%)	+++ + - + + + +
<input checked="" type="checkbox"/>	JQ227952	HCV-2k1b/GB/BID-G1241	2k	GB	- Hepatitis C virus subtype 2k/1b isolate HCV-2k1b/GB/BID-G1241, complete genome	491	1e-138	315/321 (98%)	+++ + - + + + +
<input checked="" type="checkbox"/>	DQ417450	12	1b/2k	IE	- Hepatitis C virus clone 12 NS5B (NS5B) gene, partial cds	491	1e-138	315/321 (98%)	+++ + - + + + +
<input checked="" type="checkbox"/>	FJ380069	C7	1b	US	1995 Hepatitis C virus isolate C7 polyprotein gene, partial cds	491	1e-138	313/321 (97%)	+++ + - + + + +
<input checked="" type="checkbox"/>	AB327120	UZ-IDU19	1b/2k	UZ	2006 Hepatitis C virus genotype RF1_2k/1b gene for polyprotein (NS5B region), partial cds, isolate: UZ-IDU19	489	1e-137	312/316 (98%)	+++ + - + + + +
<input checked="" type="checkbox"/>	FJ435529	01A2051	-	AZ	2000 Hepatitis C virus isolate 01A2051 polyprotein gene, partial cds	489	1e-137	314/320 (98%)	+++ + - + + + +
<input checked="" type="checkbox"/>	JF949902	P077	1b	NL	2006 Hepatitis C virus subtype 1b isolate P077 NS5B gene, partial cds	488	1e-137	314/321 (97%)	+++ + - + + + +
<input checked="" type="checkbox"/>	DQ417442	4	1b/2k	IE	- Hepatitis C virus clone 4 NS5B (NS5B) gene, partial cds	488	1e-137	314/321 (97%)	+++ + - + + + +

>FJ435544 HCV|01A2082|seid 927941|-|AZ|2000|Hepatitis C virus isolate 01A2082
 polyprotein gene, partial cds
 Length = 360

ნიმუში HCVG008	C ჰეპატიტის გენომი	გენოტიპი
	სტრუქტურული გენი (5'UTR/Core) LiPA	2a/2c
	არასტრუქტურული გენი (NS5B)- 260bp	2k/1b ან 1b

>HCVG 008 [organism=Hepatitis C virus][isolate=HCVG 008]

[country=Georgia][genotype=2k/1b][molecule=RNA]

CCGTGTTGAGGAGTCAATTTACCAATGTTGTGACTTGGCCCCGAAGCCAGACAGGCCATAAAGT
CGCTCACAGAGCGGCTTTATATCGGGGGTCCCCTGACCAATTCAAAAGGGCAGAACTGCGGCTAT
CGCCGGTGCCGCGCGAGCGGCGTGCTGACGACTAGCTGTGGCAATACCCTCACATGTTACTTGAA
GGCCTCTGCAGCCTGTGAGCTGCGAAGCTCCGGGACTGCACGATGCTCGTGTGCGGAGACGACC
TTGTGTTATCTGTGAGAGCGCGGGAACCCAAGAGGACGCGGCGA

(სურათი № 15)

HCV BLAST

[Download](#) unique set of unaligned HIV Database sequences of blast hits
[Download](#) aligned hit sequences in Fasta format in an archived zip
[Download](#) blast results in an archived zip
[Download](#) blast summary

Query: HCVG008

Download sequences Align

Download	Accession Name	Genotype	Country	Year	Description	Score	E value	Identities	Problematic sequences	Location of match in genome
<input checked="" type="checkbox"/>	FJ435556	02AZ114	-	AZ	2001 Hepatitis C virus isolate 02AZ114 polyprotein gene, partial cds	472	1e-132	301/305 (98%)		+++
<input checked="" type="checkbox"/>	FJ435572	02AZ139	-	AZ	2001 Hepatitis C virus isolate 02AZ139 polyprotein gene, partial cds	472	1e-132	301/305 (98%)		+++
<input checked="" type="checkbox"/>	DQ417450	12	1b/2k	IE	- Hepatitis C virus clone 12 NS5B (NS5B) gene, partial cds	469	1e-131	300/305 (98%)		+++
<input checked="" type="checkbox"/>	JF949898	P108	1b	NL	2007 Hepatitis C virus subtype 1b isolate P108 NS5B gene, partial cds	469	1e-131	300/305 (98%)		+++
<input checked="" type="checkbox"/>	HC186777	HC186777	-	-	- Sequence 746 from Patent WO2009130588	465	1e-130	299/305 (98%)	Patent	+++
<input checked="" type="checkbox"/>	FV536475	FV536475	-	-	- Modified Microbial Nucleic Acid	465	1e-130	299/305 (98%)	Patent	+++
<input checked="" type="checkbox"/>	HQ537006	CYHCV093	1b/2k	CY	2007 Hepatitis C virus isolate CYHCV093 polyprotein gene, partial cds	465	1e-130	299/305 (98%)		+++
<input checked="" type="checkbox"/>	FJ435544	01AZ082	-	AZ	2000 Hepatitis C virus isolate 01AZ082 polyprotein gene, partial cds	465	1e-130	299/305 (98%)		+++
<input checked="" type="checkbox"/>	JF949902	P077	1b	NL	2006 Hepatitis C virus subtype 1b isolate P077 NS5B gene, partial cds	465	1e-130	299/305 (98%)		+++
<input checked="" type="checkbox"/>	HC494113	HC494113	-	-	- Sequence 746 from Patent WO2009022236	465	1e-130	299/305 (98%)	Patent	+++

>FJ435556 HCV|02AZ114|seid 92782|-|AZ|2001|Hepatitis C virus isolate 02AZ114
polyprotein gene, partial cds
length = 348

ნიმუში HCVG016	C ჰეპატიტის გენომი	გენოტიპი
	სტრუქტურული გენი (5'UTR/Core) LiPA	2a/2c
	არასტრუქტურული გენი (NS5B)- 260bp	2k/1b ან 1b

>HCVG016 [organism=Hepatitis C virus][isolate=HCVG 016]

[country=Georgia][genotype=2k/1b][molecule=RNA]

TCAATTTACCAATGTTGTGACTTGGCCCCGAAGCCAGACAGGCCATAAGGTCGCTCACAGAGCG
GCTTTATTATCGGGGGTCCCCTGACTAATTCAAAGGGCAGAACTGCGGYTATCGCCGGTGCCGC
GCGAGCGGCGTGCTGACGACTAGYTGTGGYAATACCCTCACATGTTACTTGAARGCCWCTGCRGC
CTGTGAGCTGCRAAGCTCCAGGACTGCACGATGCTCGTGWCGGAGACGACCTTGTCGTTAYCT
GTGAGAGCGCGAGGG

(სურათი № 17)

HCV BLAST

[Download](#) unique set of unaligned HM Database sequences of blast hits
[Download](#) aligned hit sequences in Fasta format in an archived zip
[Download](#) blast results in an archived zip
[Download](#) blast summary

Query: HCVG016

Download sequences Align

NCB

Download	Accession Name	Genotype	Country	Year	Description	Score	E value	Identities	Location of match in genome
<input checked="" type="checkbox"/>	DQ417452	14	1b/2k	IE	-	409	1e-113	260/271 (95%)	+++
<input checked="" type="checkbox"/>	AB327057	HC9A98987 [IE-ORF-7397]	1b/2k	IE	-	409	1e-113	260/271 (95%)	+++
<input checked="" type="checkbox"/>	DQ417450	12	1b/2k	IE	-	409	1e-113	260/271 (95%)	+++
<input checked="" type="checkbox"/>	DQ417442	4	1b/2k	IE	-	409	1e-113	260/271 (95%)	+++
<input checked="" type="checkbox"/>	DQ417444	6	1b/2k	IE	-	409	1e-113	260/271 (95%)	+++
<input checked="" type="checkbox"/>	FJ435564	02AZ129	-	AZ	2001	407	1e-113	261/274 (95%)	+++
<input checked="" type="checkbox"/>	JX227952	HCV-2k1b/GB/BID-G1241	2k	GB	-	407	1e-113	260/271 (95%)	+++
<input checked="" type="checkbox"/>	FJ435550	02AZ105	-	AZ	2001	405	1e-112	259/271 (95%)	+++
<input checked="" type="checkbox"/>	GQ418317	P.X01.04	1	ID	2007	405	1e-112	259/271 (95%)	+++
<input checked="" type="checkbox"/>	AF506585	RIG128	1b	RU	-	405	1e-112	259/271 (95%)	+++

>DQ417452 HCV114|seid 31499|1b/2k|IE|-|Hepatitis C virus clone 14 NS5B (NS5B)
gene, partial cds
Length = 378

ნიმუში HCVG024	C ჰეპატიტის გენომი	გენოტიპი
	სტრუქტურული გენი (5'UTR/Core) LiPA	2a/2c
	არასტრუქტურული გენი (NS5B)- 260bp	2k/1b ან 1b

>HCVG024 [organism=Hepatitis C virus][isolate=HCVG 024]

[country=Georgia][genotype=2k/1b][molecule=RNA]

CGTGTGAGGAGTCAATTTACCAATGTTGTGACTTRGCCCCGAAGCCAGACAGGCCATAAGGTC
GCTCACAGAGCGGCTTTATATCGGGGGYCCCCTGACTAATTCAAAGGGCAGAACTGCGGCTATC
GCCGGTGCCGCGCCAGCGGCGTGCTGACGACTAGCTGTGGCAATACCCTCACATGTTACTTGAAG
GCCTCTGCAGCCTGTCGAGCTGCGAAGCTCCRGGACTGCACGATGCTCGTGTGCGGAGACGACCT
TGTCGTTATCTGTGAGAGCGCGGGGACCCAGGAT

(სურათი № 20)

HCV BLAST

[Download](#) unique set of unaligned HIV Database sequences of blast hits
[Download](#) aligned hit sequences in Fasta format in an archived zip
[Download](#) blast results in an archived zip
[Download](#) blast summary

Query: HCVG024

Download sequences: Align

NCBI Blast Res

Download	Accession Name	Genotype	Country	Year	Description	Score	E value	Identities	Problematic sequences	Location of match in genome
<input checked="" type="checkbox"/>	AB327057	HC9A98987-[IE-ORK-7397]	1b/2k	IE	-	Hepatitis C virus gene for polyprotein, NS5B region, partial cds, isolate: HC9A98987 (IE-ORK-7397)	451	1e-126	286/293 (97%)	+++ + - + + + +
<input checked="" type="checkbox"/>	AB327055	ALT30-[RU-UKK-1]	1b/2k	RU	-	Hepatitis C virus gene for polyprotein, NS5B region, partial cds, isolate: ALT30 (RU-UKK-1)	451	1e-126	286/293 (97%)	+++ + - + + + +
<input checked="" type="checkbox"/>	DQ417442	4	1b/2k	IE	-	Hepatitis C virus clone 4 NS5B (NS5B) gene, partial cds	451	1e-126	286/293 (97%)	+++ + - + + + +
<input checked="" type="checkbox"/>	JF949898	P108	1b	NL	2007	Hepatitis C virus subtype 1b isolate P108 NS5B gene, partial cds	451	1e-126	286/293 (97%)	+++ + - + + + +
<input checked="" type="checkbox"/>	HC493949	HC493949	-	-	-	Sequence 582 from Patent WO2009022236	448	1e-125	285/293 (97%)	Patent +++ + - + + + +
<input checked="" type="checkbox"/>	FJ435556	O2AZ114	-	AZ	2001	Hepatitis C virus isolate O2AZ114 polyprotein gene, partial cds	448	1e-125	285/293 (97%)	+++ + - + + + +
<input checked="" type="checkbox"/>	HC186613	HC186613	-	-	-	Sequence 582 from Patent WO2009130588	448	1e-125	285/293 (97%)	Patent +++ + - + + + +
<input checked="" type="checkbox"/>	DQ417447	9	1b/2k	IE	-	Hepatitis C virus clone 9 NS5B (NS5B) gene, partial cds	448	1e-125	285/293 (97%)	+++ + - + + + +
<input checked="" type="checkbox"/>	FJ435564	O2AZ129	-	AZ	2001	Hepatitis C virus isolate O2AZ129 polyprotein gene, partial cds	448	1e-125	285/293 (97%)	+++ + - + + + +
<input checked="" type="checkbox"/>	DQ417452	14	1b/2k	IE	-	Hepatitis C virus clone 14 NS5B (NS5B) gene, partial cds	448	1e-125	285/293 (97%)	+++ + - + + + +

>AB327057 HCV[HC9A98987-[IE-ORK-7397]]|seqid 271811b|2k|IE|-|Hepatitis C virus
gene for polyprotein, NS5B region, partial cds, isolate:
HC9A98987 (IE-ORK-7397)
Length = 338

ნიმუში HCVG042	C ჰეპატიტის გენომი	გენოტიპი
	სტრუქტურული გენი (5'UTR/Core) LiPA	2a/2c
	არასტრუქტურული გენი (NS5B)- 260bp	2k/1b ან 1b

>HCVG042 [organism=Hepatitis C virus][isolate=HCVG 042]

[country=Georgia][genotype=2k/1b] [molecule=RNA]

TTTGACTCAACGGTCACTGAGAATGATATCCGTGTTGAGGAGTCAATYTACCAAAGTTGTGACTT
GGCCCCGAAGCCAGACAGGCTATAAGGTCTCTCACAGAGCGACTTTATATCGGGGGTCCCCTGA
CTAATTCAAARGGGCAGAACTGCGGTTATCGCCGRTGCCGCGCGAGCGGTGTTCTGACGACTAGC
TGTGGTAATACCCTTACATGTTACTTGAAGGCCCTCTGCAGCCTGTCGAGCTGCGAAGCTCCAGGA
CTGCACGATGCTCGTGTGCGGAGACGACCTCGTTCGTTATCTGCGAGAGYGCGGGAMCCCAAGAG
GACGCGGCGAG

(სურათი № 21)

HCV BLAST

[Download](#) unique set of unaligned HIV Database sequences of blast hits
[Download](#) aligned hit sequences in Fasta format in an archived zip
[Download](#) blast results in an archived zip
[Download](#) blast summary

Query: HCVG042

Download sequences Align

Download	Accession Name	Genotype	Country	Year	Description	Score	E value	Identities	Location of match in genome
<input checked="" type="checkbox"/>	FJ435550	02AZ105	-	AZ	2001 Hepatitis C virus isolate 02AZ105 polyprotein gene, partial cds	495	1e-139	319/334 (95%)	+++ + + + + + + + + +
<input checked="" type="checkbox"/>	FJ435554	02AZ129	-	AZ	2001 Hepatitis C virus isolate 02AZ129 polyprotein gene, partial cds	492	1e-139	318/334 (95%)	+++ + + + + + + + + +
<input checked="" type="checkbox"/>	AF806585	RIG128	1b	RU	- Hepatitis C virus isolate RIG128 polyprotein precursor gene, NS5B region, partial cds	491	1e-138	318/335 (94%)	+++ + + + + + + + + +
<input checked="" type="checkbox"/>	EU155261	HCV-1b/US/BID-V379/2005	1b	US	2005 Hepatitis C virus subtype 1b isolate HCV-1b/US/BID-V379/2005, complete genome	487	1e-137	317/335 (94%)	+++ + + + + + + + + +
<input checked="" type="checkbox"/>	EF523594	1b	1b	US	- Hepatitis C virus clone 10 polyprotein gene, partial cds	487	1e-137	317/335 (94%)	+++ + + + + + + + + +
<input checked="" type="checkbox"/>	HQ537006	CYHCV093	1b/2k	CY	2007 Hepatitis C virus isolate CYHCV093 polyprotein gene, partial cds	487	1e-137	317/335 (94%)	+++ + + + + + + + + +
<input checked="" type="checkbox"/>	JF949902	P077	1b	NL	2006 Hepatitis C virus subtype 1b isolate P077 NS5B gene, partial cds	487	1e-137	314/329 (95%)	+++ + + + + + + + + +
<input checked="" type="checkbox"/>	FJ768808	C07	1b	VN	2008 Hepatitis C virus isolate C07 polyprotein gene, partial cds	487	1e-137	317/335 (94%)	+++ + + + + + + + + +
<input checked="" type="checkbox"/>	EU155357	HCV-1b/CH/BID-V275/2003	1b	CH	2003 Hepatitis C virus subtype 1b isolate HCV-1b/CH/BID-V275/2003, complete genome	487	1e-137	317/335 (94%)	+++ + + + + + + + + +
<input checked="" type="checkbox"/>	FJ768804	38A	1b	VN	2008 Hepatitis C virus isolate 38A polyprotein gene, partial cds	487	1e-137	317/335 (94%)	+++ + + + + + + + + +

>FJ435550 HCV|02AZ105|seid 927881-|AZ|2001|Hepatitis C virus isolate 02AZ105
polyprotein gene, partial cds
Length = 360

ნიმუში HCVG046	C ჰეპატიტის გენომი	გენოტიპი
	სტრუქტურული გენი (5'UTR/Core) LiPA	2a/2c
	არასტრუქტურული გენი (NS5B)- 260bp	2k/1b ან 1b

>HCVG046 [organism=Hepatitis C virus][isolate=HCVG 046]

[country=Georgia][genotype=2k/1b][molecule=RNA]

CAATTTACCAATCTTGTGACTTGGCCCCGAAGCCAGACAGGCCATAAGGTCGCTCACCGAGCGG
CTTTATATCGGGGGTCCCCTGACTAATTCAAAGGGCAGAGCTGCGGTTATCGCCGGTGCCGCGC
GAGCGGTGTACTGACGACTAGCTGTGGCAATACCCTTACATGTTACTTGAAGGCCTCTGCAGCCT
GTCGAGCTGCAAAGCTCCAGGACTGCACAATGCTCGTGTGCGGAGACGACCTTGTGTTATCTGT
GAGAGCGCGGGA

(სურათი № 22)

HCV BLAST

[Download](#) unique set of unaligned HIV Database sequences of blast hits
[Download](#) aligned hit sequences in Fasta format in an archived zip
[Download](#) blast results in an archived zip
[Download](#) blast summary

Query: HCVG046

Download sequences Align

NCBI Blast

Download	Accession Name	Genotype	Country	Year	Description	Score	E value	Identities	Location of match in genome
<input checked="" type="checkbox"/>	KC533652 1763_02	1b	RU	2002	Hepatitis C virus isolate 1763_02 RNA-dependent RNA polymerase gene, partial cds	416	1e-116	267/272 (98%)	+++ + + + + + + + + +
<input checked="" type="checkbox"/>	DQ417482 14	1b/2k	IE	-	Hepatitis C virus clone 14 NS5B (NS5B) gene, partial cds	407	1e-113	264/272 (97%)	+++ + + + + + + + + +
<input checked="" type="checkbox"/>	FJ435544 01AZ082	-	AZ	2000	Hepatitis C virus isolate 01AZ082 polyprotein gene, partial cds	407	1e-113	264/272 (97%)	+++ + + + + + + + + +
<input checked="" type="checkbox"/>	DQ417450 12	1b/2k	IE	-	Hepatitis C virus clone 12 NS5B (NS5B) gene, partial cds	407	1e-113	264/272 (97%)	+++ + + + + + + + + +
<input checked="" type="checkbox"/>	FJ435529 01AZ051	-	AZ	2000	Hepatitis C virus isolate 01AZ051 polyprotein gene, partial cds	405	1e-112	263/271 (97%)	+++ + + + + + + + + +
<input checked="" type="checkbox"/>	FJ435550 02AZ105	-	AZ	2001	Hepatitis C virus isolate 02AZ105 polyprotein gene, partial cds	404	1e-112	263/272 (96%)	+++ + + + + + + + + +
<input checked="" type="checkbox"/>	AF306585 RIG128	1b	RU	-	Hepatitis C virus isolate RIG128 polyprotein precursor gene, NS5B region, partial cds	404	1e-112	263/272 (96%)	+++ + + + + + + + + +
<input checked="" type="checkbox"/>	GQ490821 0089HC	1b	BR	-	Hepatitis C virus subtype 1b isolate 0089HC RNA-dependent RNA polymerase (ns5b) gene, partial cds	404	1e-112	263/272 (96%)	+++ + + + + + + + + +
<input checked="" type="checkbox"/>	AB327057 HC9A98987-[IE-ORK-7397]	1b/2k	IE	-	Hepatitis C virus gene for polyprotein, NS5B region, partial cds, isolate: HC9A98987 (IE-ORK-7397)	404	1e-112	263/272 (96%)	+++ + + + + + + + + +
<input checked="" type="checkbox"/>	DQ417444 6	1b/2k	IE	-	Hepatitis C virus clone 6 NS5B (NS5B) gene, partial cds	404	1e-112	263/272 (96%)	+++ + + + + + + + + +

>KC533652 HCV|1763_02|seid 165931|1b|RU|2002|Hepatitis C virus isolate
1763_02 RNA-dependent RNA polymerase gene, partial cds
Length = 1773

ნიმუში HCVG051	С ჰეპატიტის გენომი	გენოტიპი
	სტრუქტურული გენი (5'UTR/Core) LiPA	2a/2c
	არასტრუქტურული გენი (NS5B)- 260bp	2k/1b ან 1b

>HCVG051[organism=Hepatitis C virus][isolate=HCVG 051]

[country=Georgia][genotype=2k/1b][molecule=RNA]

TTGACTCAACGGTCACTGAGAATGATATCCGTGTTGAGGAGTCAATTTACCAAAGTTGTGACTTG
 GCCCCGAAGCCAGACAGGCTATAAGGTCTCTCACAGAGCGACTTTATATCGGGGGTCCCCTGAC
 TAATTCAAAGAGCAGAACTGCGGTTATCGCCGGTGCCGCGGAGCGGTGTTCTGACGACTAGCT
 GTGGTAATACCCTTACATGTTACTTGAAGGCCTCTGCAGCCTGTGAGCTGCGAAGCTCCAGGAC
 TGCACGATGCTCGTGTGCGGAGACGACCTCGTCTGTTATCTCGAGAGCGCGGGAACCCAAGAGGAC
 GCGGCGAGCCTACGAGTCTTCAG

(სურათი № 23)

HCV BLAST

[Download](#) unique set of unaligned HIV Database sequences of blast hits
[Download](#) aligned hit sequences in Fasta format in an archived zip
[Download](#) blast results in an archived zip
[Download](#) blast summary

Query: HCVG051

Download sequences Align

Download	Accession Name	Genotype	Country	Year	Description	Score	E value	Identities	Location of match in genome
<input checked="" type="checkbox"/>	FJ435550	02A2105	-	AZ	2001 Hepatitis C virus isolate 02A2105 polyprotein gene, partial cds	516	1e-145	336/350 (96%)	+++---+---+---
<input checked="" type="checkbox"/>	JF949902	P077	1b	NL	2006 Hepatitis C virus subtype 1b isolate P077 NS5B gene, partial cds	512	1e-144	333/345 (96%)	+++---+---+---
<input checked="" type="checkbox"/>	AF506585	RIG128	1b	RU	- Hepatitis C virus isolate RIG128 polyprotein precursor gene, NS5B region, partial cds	511	1e-144	335/350 (95%)	+++---+---+---
<input checked="" type="checkbox"/>	HQ537006	CYHCV093	1b/2k	CY	2007 Hepatitis C virus isolate CYHCV093 polyprotein gene, partial cds	511	1e-144	335/350 (95%)	+++---+---+---
<input checked="" type="checkbox"/>	EF523694	1b	1b	US	- Hepatitis C virus clone 10 polyprotein gene, partial cds	508	1e-143	334/350 (95%)	+++---+---+---
<input checked="" type="checkbox"/>	FJ217356	RO-11-D07	1b	AU	- Hepatitis C virus isolate RO-11-D07 polyprotein gene, partial cds	508	1e-143	334/350 (95%)	+++---+---+---
<input checked="" type="checkbox"/>	DQ417452	14	1b/2k	IE	- Hepatitis C virus clone 14 NS5B (NS5B) gene, partial cds	508	1e-143	334/350 (95%)	+++---+---+---
<input checked="" type="checkbox"/>	EU710293	79907103D9	1b	AU	- Hepatitis C virus isolate 79907103D9 RNA-dependent RNA polymerase (NS5) gene, partial cds	508	1e-143	333/350 (95%)	+++---+---+---
<input checked="" type="checkbox"/>	DQ417480	12	1b/2k	IE	- Hepatitis C virus clone 12 NS5B (NS5B) gene, partial cds	508	1e-143	334/350 (95%)	+++---+---+---
<input checked="" type="checkbox"/>	FJ435544	01A2082	-	AZ	2000 Hepatitis C virus isolate 01A2082 polyprotein gene, partial cds	504	1e-142	332/350 (94%)	+++---+---+---

>FJ435550 HCV|02A2105|seid 92788|-|AZ|2001|Hepatitis C virus isolate 02A2105
 polyprotein gene, partial cds
 Length = 360

ნიმუში HCVG053	C ჰეპატიტის გენომი	გენოტიპი
	სტრუქტურული გენი (5'UTR/Core) LiPA	2a/2c
	არასტრუქტურული გენი (NS5B)- 260bp	2k/1b ან 1b

>HCVG053 [organism=Hepatitis C virus][isolate=HCVG 053]

[country=Georgia][genotype=2k/1b][molecule=RNA]

TTTGACTCAACGGTCACTGAGAACGATATCCGTGTTGAGGAGTCTATTTACCAATGTTGTGACTTG
 GCCCCGAAGCCAGACAGGCCATAAGGTCGCTCACAGAGCGGCTTTACATCGGGGGTCCCCTGAC
 TAATTCAAAAGGGCAGAACTGCGGCTATCGCCGGTGCCGCGGAGCGGGGTACTGACGACCAGC
 TGTGGCAAYACCCTCACATGCTACTTGAAGGCCACYGCAGCCTGTCGAGCTGCGAAGCTCCGGGA
 CTGCACGATGCTCGTATGCGGAGACGACCTTGTCTGTTATCTGTGAAAGCGCGGGAACCCAAGATG
 ACGCGGCTTCACGGAGGCTAT

სურათი № 24)

HCV BLAST

[Download](#) unique set of unaligned HIV Database sequences of blast hits
[Download](#) aligned hit sequences in Fasta format in an archived zip
[Download](#) blast results in an archived zip
[Download](#) blast summary

Query: HCVG053

Download sequences Align

Download	Accession Name	Genotype	Country	Year	Description	Score	E value	Identities	Problematic sequences	Location of match in genome
<input checked="" type="checkbox"/>	FJ435556	02AZ114	-	AZ	2001 Hepatitis C virus isolate 02AZ114 polyprotein gene, partial cds	488	1e-137	318/332 (95%)		+++ +- + + + +
<input checked="" type="checkbox"/>	AY587844	N589	1b	RU	1999 Hepatitis C virus strain N589 polyprotein gene, complete cds	482	1e-137	318/332 (95%)		+++ +- + + + +
<input checked="" type="checkbox"/>	HC494112	HC494112	-	-	Sequence 745 from Patent WO2009022236	488	1e-137	318/332 (95%)	Patent	+++ +- + + + +
<input checked="" type="checkbox"/>	FJ435572	02AZ139	-	AZ	2001 Hepatitis C virus isolate 02AZ139 polyprotein gene, partial cds	488	1e-137	318/332 (95%)		+++ +- + + + +
<input checked="" type="checkbox"/>	HC186776	HC186776	-	-	Sequence 745 from Patent WO2009130588	488	1e-137	318/332 (95%)	Patent	+++ +- + + + +
<input checked="" type="checkbox"/>	HQ537006	CYHCV093	1b/2k	CY	2007 Hepatitis C virus isolate CYHCV093 polyprotein gene, partial cds	485	1e-136	317/332 (95%)		+++ +- + + + +
<input checked="" type="checkbox"/>	KC533657	1780_02	1b	RU	2000 Hepatitis C virus isolate 1780_02 RNA-dependent RNA polymerase gene, partial cds	485	1e-136	317/332 (95%)		+++ +- + + + +
<input checked="" type="checkbox"/>	KC124882	V2359	1b	-	Hepatitis C virus isolate V2359 NS5A replicase gene, partial cds	480	1e-135	316/332 (95%)		+++ +- + + + +
<input checked="" type="checkbox"/>	KC533680	899_06	1b	RU	2000 Hepatitis C virus isolate 899_06 RNA-dependent RNA polymerase gene, partial cds	480	1e-135	316/332 (95%)		+++ +- + + + +
<input checked="" type="checkbox"/>	KC124808	V2152	1b	-	Hepatitis C virus isolate V2152 NS5A replicase gene, partial cds	478	1e-134	312/332 (93%)		+++ +- + + + +

>FJ435556 HCV|02AZ114|seid 927821-1AZ|2001|Hepatitis C virus isolate 02AZ114
 polyprotein gene, partial cds
 Length = 348

ნიმუში HCVG056	C ჰეპატიტის გენომი	გენოტიპი
	სტრუქტურული გენი (5'UTR/Core) LiPA	2a/2c
	არასტრუქტურული გენი (NS5B)- 260bp	2k/1b ან 1b

>HCVG056 [organism=Hepatitis C virus][isolate=HCVG 056]

[country=Georgia][genotype=2k/1b][molecule=RNA]

AATGATATCCGTGTTGAGGAGTCAATTTACCAATGTTGTGACTTAGCCCCGAAGCCAGACAGGC
 CATAARGTCDCTGACAGAGCGGCTTTACATTGGGGGYCCCCTGACTAAYTCAAAGGGCAGA
 ACTGCGGTTATCGCCGGTGCCGCGGAGCGGCGTKCTGACGACTAGCTGCGGTAATACCCTCACATGY
 TACTTGAAGGCCTCTGCGGCCTGTCGAGCTGCRAAGCTCCAGGACTGCACGATGCTCGTGAACGG
 AGACGACCTTGTGTTATCTGTGAAAGTGCAGGAACCCAGGAGGACGCGGCGAGCCTACGAGTC
 TTCACG

(სურათი № 25)

HCV BLAST

[Download](#) unique set of unaligned HIV Database sequences of blast hits
[Download](#) aligned hit sequences in Fasta format in an archived zip
[Download](#) blast results in an archived zip
[Download](#) blast summary

Query: HCVG056

Download sequences | fasta | Align

Download	Accession Name	Genotype	Country	Year	Description	Score	E value	Identities	Location of match in genome
<input checked="" type="checkbox"/>	EF407467	2006	1b	US	-	487	1e-137	313/330 (94%)	+++ + - + - + - +
<input checked="" type="checkbox"/>	AF506598	RIG298	1b	RU	-	487	1e-137	313/330 (94%)	+++ + - + - + - +
<input checked="" type="checkbox"/>	EF407475	3009	1b	US	-	487	1e-137	313/330 (94%)	+++ + - + - + - +
<input checked="" type="checkbox"/>	AJ682785	04333-1	1b	-	-	484	1e-136	311/328 (94%)	+++ + - + - + - +
<input checked="" type="checkbox"/>	EF608864	Pat512-w12	1b	ES	-	484	1e-136	311/328 (94%)	+++ + - + - + - +
<input checked="" type="checkbox"/>	EF407500	2033	1b	US	-	484	1e-136	312/330 (94%)	+++ + - + - + - +
<input checked="" type="checkbox"/>	EF407503	5083	1b	US	-	484	1e-136	312/330 (94%)	+++ + - + - + - +
<input checked="" type="checkbox"/>	EU684620	46	1b	CY	2005	484	1e-136	312/330 (94%)	+++ + - + - + - +
<input checked="" type="checkbox"/>	GQ490863	0939CRT	1b	BR	-	484	1e-136	312/330 (94%)	+++ + - + - + - +
<input checked="" type="checkbox"/>	EU710314	7679R84754	1b	GB	-	471	1e-132	304/328 (92%)	+++ + - + - + - +

>EF407467 HCV|2006|seid 9612|1b|US|-|Hepatitis C virus isolate 2006 polyprotein gene, complete cds
 Length = 9395

ნიმუში HCVG097	С ჰეპატიტის გენომი	გენოტიპი
	სტრუქტურული გენი (5'UTR/Core) LiPA	2a/2c
	არასტრუქტურული გენი (NS5B)- 260bp	2k/1b ან 1b

>HCVG-097 [organism=Hepatitis C virus][isolate=HCVG 097]

[country=Georgia][genotype=2k/1b][molecule=RNA]

TATGATACCCGCTGCTTTGACTCAACGGTCACTGAGAATGATATCCGTGTTGAGGAGTCAATTTAC
 CAATGTTGTGACTTGGCCCCGAAGCCAGACAGGCCATAAAGTCGCTCACAGAGCGGCTTTAYAT
 CGGGGGTCCCCTGACTAATTCAAAGGGCAGAGCTGCGTTATCGCCGGTGCCGCGGAGCGGC
 GTGCTGACGACTAGCTGTGGCAATACCCTCACATGTTACTTGAAGGCCTCTGCAGCCTGTCGAGCT
 GCGAAGCTCCAGGACTGCACGATGCTCGTGTGCGGAGACGACCTTGTCTTATCTGTGAGAGCGC
 GGGAACCCAAGAGGACGCGGCGAACCTACGAGTCTTCACGGAGGCTATGACTAGGTATA

(სურათი № 26)

HCV BLAST

[Download](#) unique set of unaligned HIV Database sequences of blast hits
[Download](#) aligned hit sequences in Fasta format in an archived zip
[Download](#) blast results in an archived zip
[Download](#) blast summary

Query: HCVG97

Download sequences | fasta | Align NCBI B

Download	Accession Name	Genotype	Country	Year	Description	Score	E value	Identities	Problematic sequences	Location of match in genome
<input checked="" type="checkbox"/>	JF949902	P077	NL	2006	Hepatitis C virus subtype 1b isolate P077 NS5B gene, partial cds	538	1e-152	344/351 (98%)		+++ + + + + +
<input checked="" type="checkbox"/>	FJ380069	C7	US	1995	Hepatitis C virus isolate C7 polyprotein gene, partial cds	533	1e-151	342/351 (97%)		+++ + + + + +
<input checked="" type="checkbox"/>	JX227952	HCV2K1b/GB/BID-G1241	GB	-	Hepatitis C virus subtype 2k/1b isolate HCV2K1b/GB/BID-G1241, complete genome	531	1e-150	342/351 (97%)		+++ + + + + +
<input checked="" type="checkbox"/>	KC533665	713_06	RU	1998	Hepatitis C virus isolate 713_06 RNA-dependent RNA polymerase gene, partial cds	531	1e-150	342/351 (97%)		+++ + + + + +
<input checked="" type="checkbox"/>	KC533652	1763_02	RU	2002	Hepatitis C virus isolate 1763_02 RNA-dependent RNA polymerase gene, partial cds	531	1e-150	342/351 (97%)		+++ + + + + +
<input checked="" type="checkbox"/>	FJ538080	HCVGR1b14	GR	2001	Hepatitis C virus isolate HCVGR1b14 polyprotein gene, partial cds	531	1e-150	342/351 (97%)		+++ + + + + +
<input checked="" type="checkbox"/>	JF949897	P079	NL	2006	Hepatitis C virus subtype 1b isolate P079 NS5B gene, partial cds	530	1e-150	341/350 (97%)		+++ + + + + +
<input checked="" type="checkbox"/>	HC186777	HC186777	-	-	Sequence 746 from Patent WO2009130688	528	1e-149	341/351 (97%)	Patent	+++ + + + + +
<input checked="" type="checkbox"/>	AF506585	RIG128	RU	-	Hepatitis C virus isolate RIG128 polyprotein precursor gene, NS5B region, partial cds	528	1e-149	341/351 (97%)		+++ + + + + +
<input checked="" type="checkbox"/>	FV536475	FV536475	-	-	Modified Microbial Nucleic Acid	528	1e-149	341/351 (97%)	Patent	+++ + + + + +

>JF949902 HCV|P077|seid_139283|1b|NL|2006|Hepatitis C virus subtype 1b isolate P077 NS5B gene, partial cds
 Length = 709

ნიმუში HCVG 106	C ჰეპატიტის გენომი	გენოტიპი
	სტრუქტურული გენი (5'UTR/Core) LiPA	2a/2c
	არასტრუქტურული გენი (NS5B)- 260bp	2k/1b ან 1b

>HCVG-106 [organism=Hepatitis C virus][isolate=HCVG 106]

[country=Georgia][genotype=2k/1b][molecule=RNA]

TATGATACCCGCTGCTTTGACTCAACGGTCACTGAGAATGATATCCGTGTTGAGGAGTCAATTTAC
 CAATGTTGTGACTTGGCCCCGAAGCCAGACAGGCCATAAGGTCGCTCACAGAGCGGCTTTATAT
 CGGGGGTCCCCTGACTAATTCAAAGGGCAGAACTGCGGCTATCGCCGGTGCCGCGCCAGCGGC
 GTGCTGACGACTAGCTGTGGCAATACCCTCACATGTTACTTGAAGGCCTCTGCAGCCTGTCGAGCT
 GCGAAGCTCCRGGACTGCACGATGCTCGTGTGCGGAGACGACCTTGTCTTATCTGTGAGAGCGC
 GGGGACCCAGGAWGACGCGGCGAACCTAAGAGTCTTCACGGAGGCTATGACTAGGTATA

(სურათი № 27)

HCV BLAST

[Download](#) unique set of unaligned HIV Database sequences of blast hits
[Download](#) aligned hit sequences in Fasta format in an archived zip
[Download](#) blast results in an archived zip
[Download](#) blast summary

Query: HCVG-106

Download sequences | fasta | Align

NCBI

Download	Accession Name	Genotype	Country	Year	Description	Score	E value	Identities	Problematic sequences	Location of match in genome
<input type="checkbox"/>										
<input checked="" type="checkbox"/>	HC493949	HC493949	-	-	Sequence 582 from Patent WO2009022236	529	1e-149	341/351 (97%)	Patent	
<input checked="" type="checkbox"/>	HC186613	HC186613	-	-	Sequence 582 from Patent WO2009130588	529	1e-149	341/351 (97%)	Patent	
<input checked="" type="checkbox"/>	AB049087	HCVT050	1b	JP	Hepatitis C virus gene for polyprotein, complete cds, isolate:HCVT050	529	1e-149	341/351 (97%)		
<input checked="" type="checkbox"/>	JF949898	P108	1b	NL	2007 Hepatitis C virus subtype 1b isolate P108 NS5B gene, partial cds	529	1e-149	341/351 (97%)		+++ + + + + +
<input checked="" type="checkbox"/>	FV536474	FV536474	-	-	Modified Microbial Nucleic Acid	529	1e-149	341/351 (97%)	Patent	
<input checked="" type="checkbox"/>	JF949902	P077	1b	NL	2006 Hepatitis C virus subtype 1b isolate P077 NS5B gene, partial cds	526	1e-148	340/351 (96%)		+++ + + + + +
<input checked="" type="checkbox"/>	DQ417442	4	1b/2k	IE	Hepatitis C virus clone 4 NS5B (NS5B) gene, partial cds	526	1e-148	337/345 (97%)		+++ + + + + +
<input checked="" type="checkbox"/>	JF949900	P159	1b	NL	2007 Hepatitis C virus subtype 1b isolate P159 NS5B gene, partial cds	526	1e-148	340/351 (96%)		+++ + + + + +
<input checked="" type="checkbox"/>	JQ227952	HCV2k1b/GB/BID-G1241	2k	GB	Hepatitis C virus subtype 2k/1b isolate HCV-2k1b/GB/BID-G1241, complete genome	524	1e-148	339/351 (96%)		
<input checked="" type="checkbox"/>	AF306585	RIG128	1b	RU	Hepatitis C virus isolate RIG128 polyprotein precursor gene, NS5B region, partial cds	523	1e-147	339/351 (96%)		+++ + + + + +

>HC493949 HCV|HC493949|seid 1100161|-|-|Sequence 582 from Patent WO2009022236
 Length = 9426

ნიმუში HCVG 124	C ჰეპატიტის გენომი	გენოტიპი
	სტრუქტურული გენი (5'UTR/Core) LiPA	2a/2c
	არასტრუქტურული გენი (NS5B)- 260bp	2k/1b ან 1b

>HCVG-124 [organism=Hepatitis C virus][isolate=HCVG 124]

[country=Georgia][genotype=2k/1b][molecule=RNA]

TATGATACCCGCTGCTTTGACTCAACGGTCACTGAGAATGAYATCCGTGTTGAGGAGTCAATTTA
 CCAAAGTTGTGACTTGGCCCCGAAGCCAGACAGGCTATAAGGTCTCTCACAGAGCGGCTTTATA
 TCGGGGGTCCCCTGACTAATTCAAAGGGCAGAAGTGGGTTATCGCCGGTGCCGCGGAGCGGT
 GTTCTGACGACCAGCTGTGTAATACCCTTACATGTTACTTGAAGGCCTCTGCAGCCTGTCGAGCT
 GCGAAGCTCCAGGACTGCACGATGCTCGTGTGCGGAGACGATCTCGTCGTYATCTGTGAGAGCGC
 GGGAAACCAAGAGGACGCGGCGARCCTACGAGTCTTCACGGAGGCTATGACTAGGTATA

(სურათი № 28)

HCV BLAST

[Download](#) unique set of unaligned HM Database sequences of blast hits
[Download](#) aligned hit sequences in Fasta format in an archived zip
[Download](#) blast results in an archived zip
[Download](#) blast summary

Query: HCVG-124

Download sequences | fasta | Align

NCBI

Download	Accession Name	Genotype	Country	Year	Description	Score	E value	Identities	Location of match in genome
<input checked="" type="checkbox"/>	AY682756	00535-1	1b	-	Hepatitis C virus isolate 00535-1 polyprotein gene, partial cds	565	1e-160	367/383 (95%)	+++ + + + +
<input checked="" type="checkbox"/>	EU740292	7990740369	1b	AU	Hepatitis C virus isolate 7990740369 RNA dependent RNA polymerase (NS5B) gene, partial cds	562	1e-159	365/383 (95%)	+++ + + + +
<input checked="" type="checkbox"/>	AY683104	00535-12	1b	US	Hepatitis C virus isolate 00535-12 nonfunctional polyprotein gene, partial sequence	560	1e-159	366/384 (95%)	+++ + + + +
<input checked="" type="checkbox"/>	KC124968	V2445	1b	-	Hepatitis C virus isolate V2445 NS5AB replicase gene, partial cds	560	1e-159	365/383 (95%)	+++ + + + +
<input checked="" type="checkbox"/>	EF407492	7025	1b	US	Hepatitis C virus isolate 7025 polyprotein gene, complete cds	558	1e-158	365/383 (95%)	+++ + + + +
<input checked="" type="checkbox"/>	FJ768808	C07	1b	VN	2008 Hepatitis C virus isolate C07 polyprotein gene, partial cds	558	1e-158	365/383 (95%)	+++ + + + +
<input checked="" type="checkbox"/>	KC533652	1763_02	1b	RU	2002 Hepatitis C virus isolate 1763_02 RNA-dependent RNA polymerase gene, partial cds	558	1e-158	365/383 (95%)	+++ + + + +
<input checked="" type="checkbox"/>	EU155300	HCV-1b/US/BID-V341/2003	1b	US	2003 Hepatitis C virus subtype 1b isolate HCV-1b/US/BID-V341/2003, complete genome	557	1e-158	365/384 (95%)	+++ + + + +
<input checked="" type="checkbox"/>	DQ808462	K22	1b	TN	Hepatitis C virus isolate K22 H5B8 protein (NS5B) gene, partial cds	557	1e-158	362/379 (95%)	+++ + + + +
<input checked="" type="checkbox"/>	KC533657	1780_02	1b	RU	2000 Hepatitis C virus isolate 1780_02 RNA-dependent RNA polymerase gene, partial cds	554	1e-157	362/383 (94%)	+++ + + + +

>AY682756 HCV|00535-1||seid 54283|1b|1-|Hepatitis C virus isolate 00535-1
 polyprotein gene, partial cds
 Length = 1712

ნიმუში HCVG 222	C ჰეპატიტის გენომი	გენოტიპი
	სტრუქტურული გენი (5'UTR/Core) LiPA	2a/2c
	არასტრუქტურული გენი (NS5B)- 260bp	2k/1b ან 1b

>HCVG-222 [organism=Hepatitis C virus][isolate=HCVG 222]

[country=Georgia][genotype=2k/1b][molecule=RNA]

TATGATACCCGCTGCTTTGACTCAACGGTCACTGAGAATGATATCCGTGTTGAGGAGTCAATTTAC
 CAAWSTTGTGACTTGGCCCCGAAGCTAAACAGGCCATAAGGTCGCTCACGGAGCGGCTTTATAT
 CGGGGGTCCCCTGACTAATTCAAAGGGGCAGAACTGCGGCTATCGCCGGTGCCGTGCGAGCGGC
 GTGCTGACGACTAGCTGTGGCAACACCCTCACATGTTACTTGAAGGCCTCTGCAGCCTGTCGAGC
 TGCGAAGCTCCGGGACTGCACGATGCTCGTGTGCGGAGACGACCTTGTCTGTTATCTGCGAGAGCG
 CGGGAACCCAAGAGGACGCGGCGAGCCTACGAGTCTTCACGGAGGCTATGACTAGG

(სურათი № 29)

HCV BLAST

[Download](#) unique set of unaligned HIV Database sequences of blast hits
[Download](#) aligned hit sequences in Fasta format in an archived zip
[Download](#) blast results in an archived zip
[Download](#) blast summary

Query: HCVG-222

Download sequences: Align

Download	Accession Name	Genotype	Country	Year	Description	Score	E value	Identities	Problematic sequences	Location of match in genome
<input checked="" type="checkbox"/>	HC186777	HC186777	-	-	Sequence 746 from Patent WO2009130588	562	1e-159	366/381 (96%)	Patent	
<input checked="" type="checkbox"/>	FV536475	FV536475	-	-	Modified Microbial Nucleic Acid	562	1e-159	366/381 (96%)	Patent	
<input checked="" type="checkbox"/>	HQ537006	CYHCV093 1b/2k	CY	2007	Hepatitis C virus isolate CYHCV093 polyprotein gene, partial cds	562	1e-159	366/381 (96%)		
<input checked="" type="checkbox"/>	HC494113	HC494113	-	-	Sequence 746 from Patent WO2009022236	562	1e-159	366/381 (96%)	Patent	
<input checked="" type="checkbox"/>	AY587845	N687	1b/2k	RU	1999 Hepatitis C virus strain RF1_2k/1b, N687 polyprotein gene, complete cds	562	1e-159	366/381 (96%)		
<input checked="" type="checkbox"/>	DQ417442	4	1b/2k	IE	Hepatitis C virus clone 4 N55B (N55B) gene, partial cds	558	1e-158	363/378 (96%)		+++ + + + +
<input checked="" type="checkbox"/>	DQ417445	7	1b/2k	IE	Hepatitis C virus clone 7 N55B (N55B) gene, partial cds	558	1e-158	363/378 (96%)		+++ + + + +
<input checked="" type="checkbox"/>	FJ872344	Ang-9-1b	1b	FR	Hepatitis C virus isolate Ang-9-1b polymerase (N55B) gene, partial cds	556	1e-157	364/381 (95%)		+++ + + + +
<input checked="" type="checkbox"/>	KC533657	1780_D2	1b	RU	2000 Hepatitis C virus isolate 1780_D2 RNA-dependent RNA polymerase gene, partial cds	554	1e-157	362/381 (95%)		+++ + + + +
<input checked="" type="checkbox"/>	AF506585	RIG128	1b	RU	Hepatitis C virus isolate RIG128 polyprotein precursor gene, N55B region, partial cds	553	1e-156	363/381 (95%)		+++ + + + +

>HC186777 HCV|HC186777|seid 104616|-|-|-|Sequence 746 from Patent WO2009130588
 Length = 9357

მე-2 გენოტიპების ანალიზი

ნიმუში HCVG 016	C ჰეპატიტის გენომი	გენოტიპი
	სტრუქტურულ გენი (5'UTR/Core) LiPA	2a/2c
	არასტრუქტურული გენი (NS5B)- 260bp	2k/1b ან 1b
	სტრუქტურულ გენი (5'UTR/Core) -615 bp	2k/1b

>HCV-G-016

CTGTCTCTGCGGACCCGGGGAGTCCTTCTTTATGGCAAGTTTTGGCAACCCGGGAATTTACCTGGG
 ACCCCCGCTTTTTGCCCGGGCATTTCGCGCGTGCCCCGCAAGACTGCTAGCCGAGTAGCGTTGG
 GTTGCGAAAGGCCTTGTGTTACTGCCTGATAGGGTGCTTGCAGAGTGCCCCGGGAGGTCTCGTAGA
 CCGTGCATCATGAGCACAAATCCTAAACCTCAAAGAAAAACCAAAAAGAAACACAAACCGCCGCC
 CACAGGACGTTAAGTTCCTCGGGCGGTGGCCAGATCGTTGGCGGAGTATACTTGTTCGCGCAGG
 GGCCCCAGTTGGGTGTGCGCGCGACGAGGAAGACTTCCGAACGGTCCCAGCCACGTGGGAGAC
 GCCAGCCCATCCCCAAAGATCGGGCGTCCACTGGCAAGTCCTGGGGACGTCCAGGATACCCTTGG
 CCCCTGTATGGGAATGAGGGCCTTGGGTGGGCAGGATGGCTCCTGTCCCCCGGGGCTCTCGCCC
 TTCGTGGGGCCCCACAGACCCCGGCATAGGTCACGCAATTTGGGTAAGGTCATCGATACCCTCA
 CGTGTGGCTTTGCCGACCTCATGGGGTACATACCCGTCGTCGGCGC

(სურათი № 30)

Query: HCV-G-016

Download sequences Align

Download	Accession Name	Genotype	Country	Year	Description	Score	E value	Identities (bits)	Problematic sequences	Location of match in genome
<input checked="" type="checkbox"/>	JX227953	HCV2k/GB/BID-G1242	GB	-	Hepatitis C virus subtype 2k isolate HCV2k/GB/BID-G1242, complete genome	1023	0.0	544/552 (98%)		
<input checked="" type="checkbox"/>	AY070215	796	RU	1999	Hepatitis C virus strain 796 polyprotein gene, partial cds	1015	0.0	543/552 (98%)		
<input checked="" type="checkbox"/>	KM102765	-	US	2012	-	1011	0.0	539/552 (97%)		
<input checked="" type="checkbox"/>	AY070214	747	RU	1999	Hepatitis C virus strain 747 polyprotein gene, partial cds	1007	0.0	542/552 (98%)		
<input checked="" type="checkbox"/>	FJ821465	M21-2k/1b	FR	2007	Hepatitis C virus strain M21-2k/1b, complete genome	999	0.0	541/552 (98%)	Synthetic	
<input checked="" type="checkbox"/>	KM102769	-	NL	2013	-	999	0.0	539/550 (98%)		
<input checked="" type="checkbox"/>	HQ537005	CYHC037	CY	2005	Hepatitis C virus isolate CYHC037 polyprotein gene, partial cds	999	0.0	541/552 (98%)		
<input checked="" type="checkbox"/>	HC186777	HC186777	-	-	Sequence 746 from Patent WO2009130588	991	0.0	540/552 (97%)	Patent	
<input checked="" type="checkbox"/>	KM102770	-	NL	2013	-	991	0.0	540/552 (97%)		
<input checked="" type="checkbox"/>	FV536475	FV536475	-	-	Modified Microbial Nucleic Acid	991	0.0	540/552 (97%)	Patent	

ნიმუში HCVG021	C ჰეპატიტის გენომი	გენოტიპი
	სტრუქტურული გენი (5'UTR/Core) LiPA	2a/2c
	არასტრუქტურული გენი (NS5B)- 260bp	2k/1b ან 1b
	სტრუქტურული გენი (5'UTR/Core) -615 bp	2k/1b

>HCV-G-021

GGAATGTCCCCGGACCTGGGAAATCCCCCTCTTTGCCCGGTCTTTTGGGCGTGGCCCCGcGAGA
 CTGCTAGCCGAGTAGCGTTGGGTTGCGAAAGGCCTTGTGGTACTGCCTGATAGGGTGCTTGCAG
 TGCCCCGGGAGGTCTCGTAGACCGTGCATCATGAGCACAAATCCTAAACCTCAAAGAAAAACCAT
 AAGAAACACAAACCGCCGCCACTGGACGTCAAGTTCGCGGGCGGTGGTCAGATCGTTGGCGGA
 GTATACTTGTGTCGCGCAGGGGCCCCAGGTTGGGTGTGCGCGCAGCAGGAAGACTTCCGAGCG
 GTCCCAGCCACGTGGAAGACGCCAGCCATCCCTAAAGATCGGCGCTCCACTGGCAARTCCTGGG
 GACGTCCAGGATACCCTTGCCCCCTGTATGGGAATGAGGGCCTCGGGTGGGCAGGATGGCTCCTG
 TCCCCCGGGGCTCCCGCCCTTCRTGGGGCCCTACGGACCCCCGGCATAGATCACGCAACTTGGG
 TAAGGTCATCGATACCCTCACGTGTGGTTTTGCCGACCTCATGGGGTACATAACCGTCGTCGGCGC
 CCCCCGTTGGCCCCCTAGCCAGAGCGCTAGT

(სურათი №31)

Query: HCV-G-021

Download sequences | fasta | Align

Download	Accession Name	Genotype	Country	Year	Description	Score	E value	Identities	Problematic sequences	Location of match in genome
<input checked="" type="checkbox"/>	FJ821465	M21-2k/1b	FR	2007	Hepatitis C virus strain M21-2k/1b, complete genome	1005	0.0	550/566 (97%)	Synthetic	
<input checked="" type="checkbox"/>	AY070215	796	RU	1999	Hepatitis C virus strain 796 polyprotein gene, partial cds	995	0.0	548/565 (96%)		
<input checked="" type="checkbox"/>	KM102770	-	NL	2013	-	987	0.0	547/565 (96%)		
<input checked="" type="checkbox"/>	AY070214	747	RU	1999	Hepatitis C virus strain 747 polyprotein gene, partial cds	987	0.0	547/565 (96%)		
<input checked="" type="checkbox"/>	KM102768	-	ES	2012	-	983	0.0	542/559 (96%)		
<input checked="" type="checkbox"/>	HQ537006	CYHCV093	CY	2007	Hepatitis C virus isolate CYHCV093 polyprotein gene, partial cds	979	0.0	546/565 (96%)		
<input checked="" type="checkbox"/>	HC186777	HC186777	-	-	Sequence 746 from Patent WO2009130588	971	0.0	545/565 (96%)	Patent	
<input checked="" type="checkbox"/>	FV536475	FV536475	-	-	Modified Microbial Nucleic Acid	971	0.0	545/565 (96%)	Patent	
<input checked="" type="checkbox"/>	HC494113	HC494113	-	-	Sequence 746 from Patent WO2009022236	971	0.0	545/565 (96%)	Patent	
<input checked="" type="checkbox"/>	KM102769	-	NL	2013	-	969	0.0	533/550 (96%)		

	C ჰეპატიტის გენომი	გენოტიპი
ნიმუში HCVG024	სტრუქტურული გენი (5'UTR/Core) LiPA	2a/2c
	არასტრუქტურული გენი (NS5B)- 260bp	2k/1b ან 1b
	სტრუქტურული გენი (5'UTR/Core) -615 bp	2k/1b

>HCV-G-024

CCAAGGCTTCCGCGGCTCCTAACACTCCTACTATTATCGCGCGGGCAGGGGGCTTATGTGTACTCC
CGGTTCCGCATACCCCTCTGCTGACGGCATGGCTCGCCGGAGGGTATCGATGACCTTACCCAAAT
TGCGTGATCTATGCCGGGGGTCCGTGGGGCCCCACGAAGGGCGAGAGCCCCGGGGGGACAGGAG
CCATCCTGCCACCCGAGGCCCTCATTCCCATACAGGGGCCAAGGGTATCCTGGACGTCCCCAGG
ACTTGCCAGTGGARCGCCGATCTTTGGGGATGGGCTGGCGTCTTCCACGTGGCTGGGACCGTTCG
GAAGTCTTCCTCGTCGCGGCACACCCAACCTGGGGCCCCTGCGCGGCAACAAGTATACTCCGCC
AACGATCTGGCCACCGCCCGGAACTTGACGTCTGTGGGCGGCGGTTTGTGTTTCTTTTGGTTTT
TCTTTGAGGTTTAGGATTTGTGCTCATGGTGCACGGTCTACGAGACCTCCCGGGGCACTCGCAAG
CACCTATCAGGCAGTACCACAAGGCCTTTCGCAACCCAACGCTACTCGGCTAGCAGTCAGGCGG
CGCCACGCGCAATCAACGAGAAAAGAAGGTAATCACCAGGTCTCCAGGGAAGTCCCCTCAACAA
AGAAGGACTCACCGGTCCGCCGAACAAT

(სურათი № 32)

Query: HCV-G-024

Download sequences Align

Download	Accession Name	Genotype	Country	Year	Description	Score (bits)	E value	Identities	Problematic sequences	Location of match in genome
<input checked="" type="checkbox"/>	AY070214	747	1b/2k	RU	1999 Hepatitis C virus strain 747 polyprotein gene, partial cds	915	0.0	471/475 (99%)		
<input checked="" type="checkbox"/>	HC186777	HC186777	-	-	Sequence 746 from Patent WO2009130588	907	0.0	470/475 (98%)	Patent	
<input checked="" type="checkbox"/>	FV536475	FV536475	-	-	Modified Microbial Nucleic Acid	907	0.0	470/475 (98%)	Patent	
<input checked="" type="checkbox"/>	FJ821465	M21-2k/1b	-	FR	2007 Hepatitis C virus strain M21-2k/1b, complete genome	907	0.0	470/475 (98%)	Synthetic	
<input checked="" type="checkbox"/>	HC494113	HC494113	-	-	Sequence 746 from Patent WO2009022236	907	0.0	470/475 (98%)	Patent	
<input checked="" type="checkbox"/>	AY587845	N687	1b/2k	RU	1999 Hepatitis C virus strain RF1_2k/1b, N687 polyprotein gene, complete cds	907	0.0	470/475 (98%)		
<input checked="" type="checkbox"/>	AY070215	796	1b/2k	RU	1999 Hepatitis C virus strain 796 polyprotein gene, partial cds	907	0.0	470/475 (98%)		
<input checked="" type="checkbox"/>	KM102769	-	-	NL	2013 -	895	0.0	468/475 (98%)		
<input checked="" type="checkbox"/>	KM102770	-	-	NL	2013 -	891	0.0	468/475 (98%)		
<input checked="" type="checkbox"/>	KM102765	-	-	US	2012 -	891	0.0	466/475 (98%)		

BLAST პროგრამაზე დაყრდნობით, შეგვიძლია დავასკვნათ, რომ 21 ნიმუშიდან, რომელიც თავდაპირველად მივიჩნიეთ HCV მეორე გენოტიპად (სტრუქტურული გენის მიხედვით) 16-ი მიეკუთვნება HCV პირველ გენოტიპს (არასტრუქტურული გენების მიხედვით). ზემოაღნიშნული 16 ნიმუშის ნუკლეოტიდური თანმიმდევრობის დეტალურმა ანალიზმა აჩვენა, რომ მათ არასტრუქტურულ გენებში ნუკლეოტიდური თანმიმდევრობა გენეტიკურად უფრო ახლოსაა HCV პირველ გენოტიპთან, კერძოდ რეკომბინანტულ ფორმა RF1_2k/1b -სთან.

დისკორდანტული ნიმუშების დამატებითი სტრუქტურული გენების ნუკლეოტიდური თანმიმდევრობების გაშიფრვით (5'UTR/Core) ირკვევა, რომ ნიმუშები HCVG-016, HCVG-021 და HCVG -024 ნამდვილად მიეკუთვნება რეკომბინანტულ RF1_2k/1b გენოტიპს. ეს ფორმები ფილოგენეტიკურ ხეში თავსდება რეკომბინანტულ ფორმებთან ერთად ერთ ტოტში და ფილოგენეტიკურად დამორებულია HCV-2k, HCV-1b და სხვა მეორე გენოტიპებისაგან. დარჩენილი ნიმუშების შესწავლა სტრუქტურულ გენში, სამწუხაროდ, ვერ მოხერხდა გამოსაკვლევი მასალის არასაკმარისი რაოდენობის გამო (სურათები № 30, №31, № 32).

ფილოგენეტიკური ანალიზი

საკვლევი HCV გენოტიპების ნუკლეოტიდური თანმიმდევრობების

ფილოგენეტიკური პროგრამებით დამუშავების პროცესი ასახულია სურათში № 33.

სურათი № 33. ნუკლეოტიდური თანმიმდევრობების დამუშავების პროცესი პროგრამა Bioedit-ით.

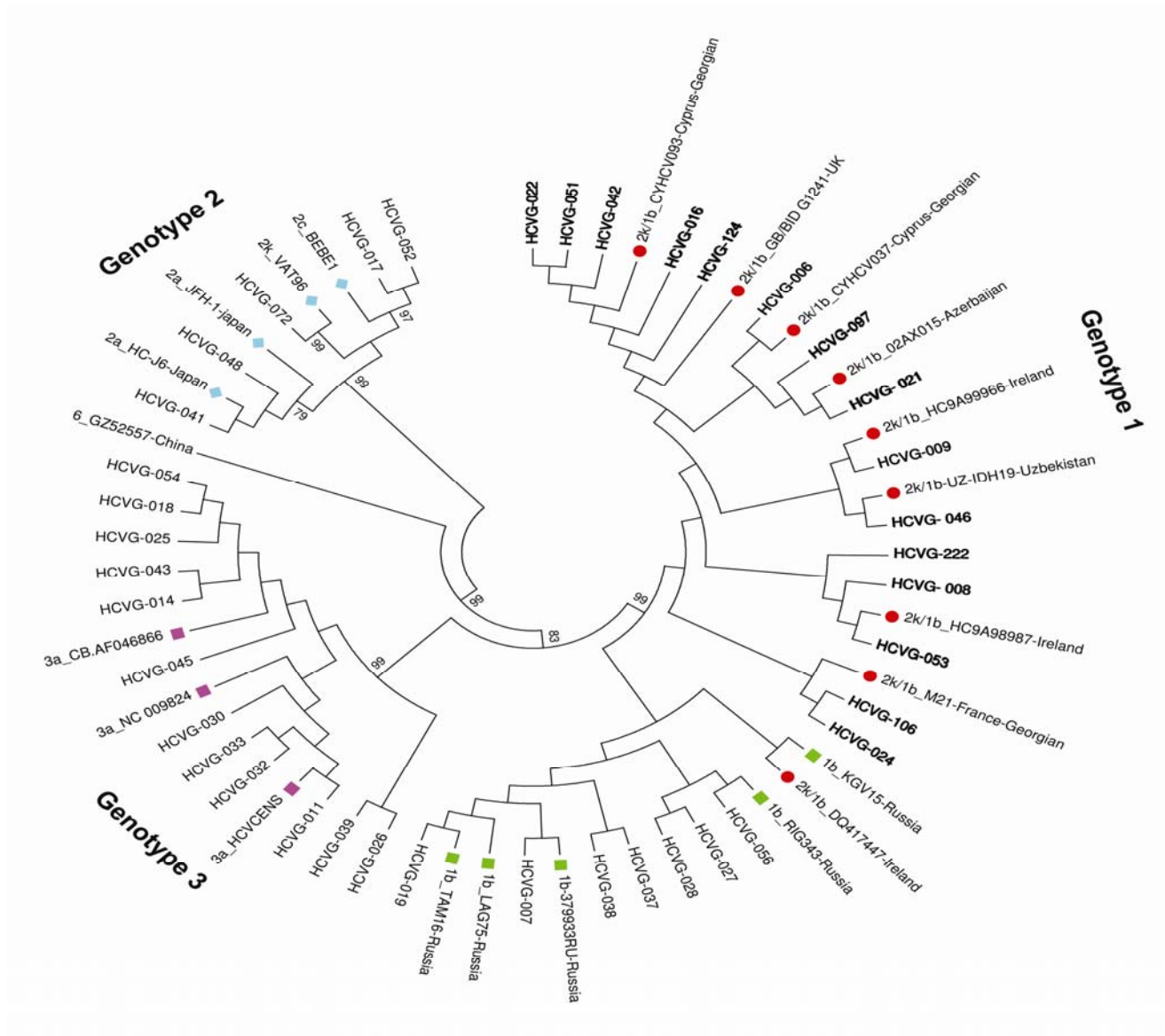


260 ნუკლეოტიდისაგან შემდგარი არასტრუქტურული გენის ფრაგმენტის ფილოგენეტიკური ანალიზით, ირკვევა, რომ 16 დისკორდანტული ნიმუშიდან 15 ნიმუში (HCVG-042, HCVG-051, HCVG-022, HCVG-016, HCVG-124, HCVG-097, HCVG-006, HCVG-021 HCVG-009, HCVG-046, HCVG-222, HCVG-008, HCVG-053, HCVG-106, HCVG-024) მიეკუთვნება რეკომბინანტულ RF1_2k/1b გენოტიპს. ეს ფორმები ფილოგენეტიკურ ხეში თავსდება ლიტერატურაში აღწერილი RF1_2k/1b გენოტიპების (რუსეთი, ირლანდია, კვიპროსი და საფრაგნეთი) სიახლოვეს (სურათი № 33). ნიმუში HCVG 056 კი - 1b გენოტიპების ტოტში კვლევის სხვა 1b და საკონტროლო, რეფერენს გენოტიპებთან ერთად. ნიმუში HCV- G072, რომელიც სტრუქტურული გენების მიხედვით იყო 2a/2c გენოტიპი, ასევე მიჩნეულ იქნა 2k გენოტიპად არასტრუქტურული NS5B რეგიონის ანალიზის მიხედვით (სურათი № 33).

5 ნიმუში HCVG-042, HCVG-051, HCVG-022, HCVG-124 and HCV G-046, რომლებიც

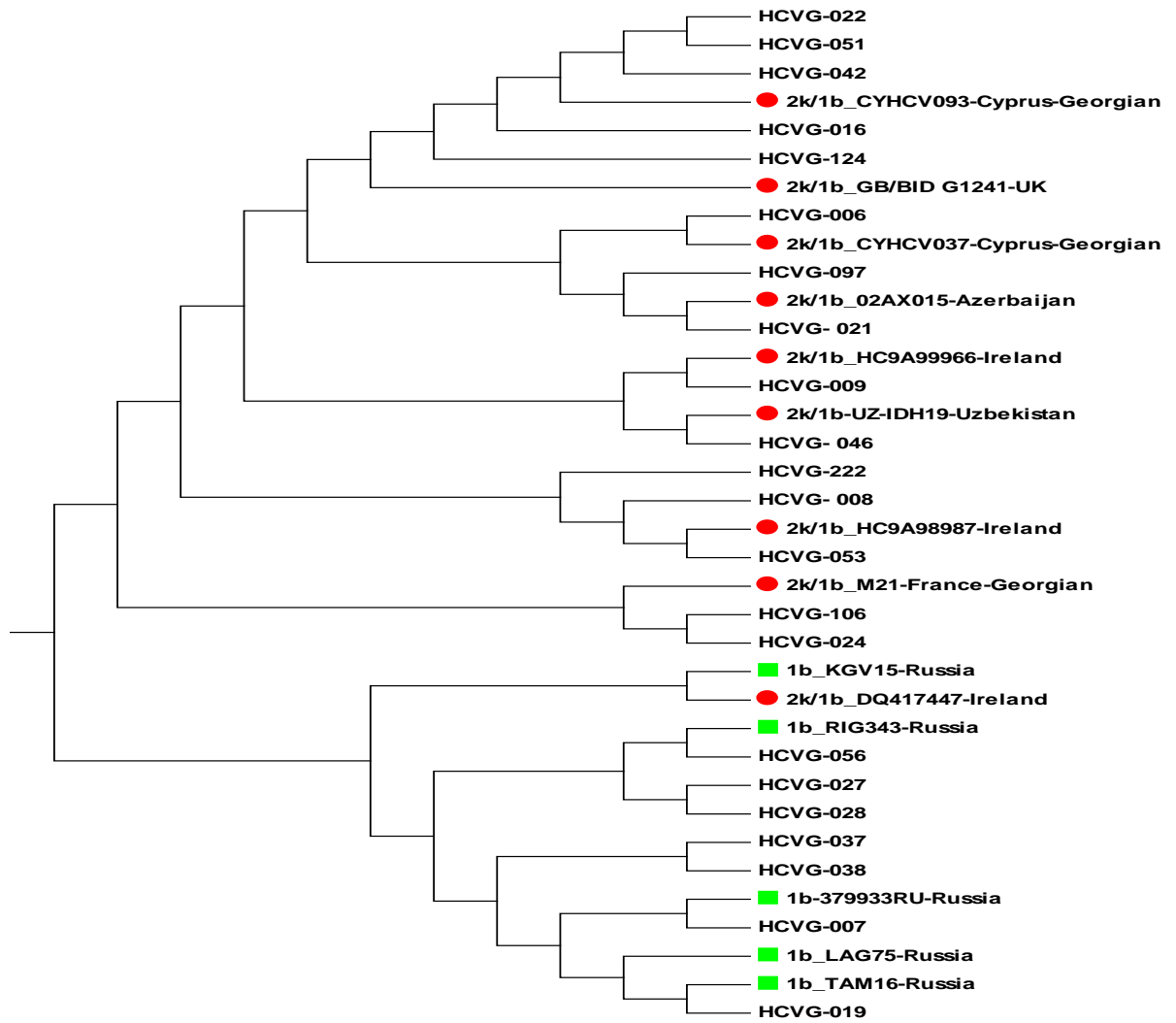
BLAST პროგრამის მიხედვით მივიჩნიეთ 1b გენოტიპად, ასევე თავსდება ცალკეულ ტოტად RF1_2k/1b გენოტიპებისაგან და ქართველ რეფერენს კონტროლთან ერთად (სურათი № 34).

სურათი № 34. არასტრუქტურული გენის (NS5B) ფილოგენეტიკური ანალიზი

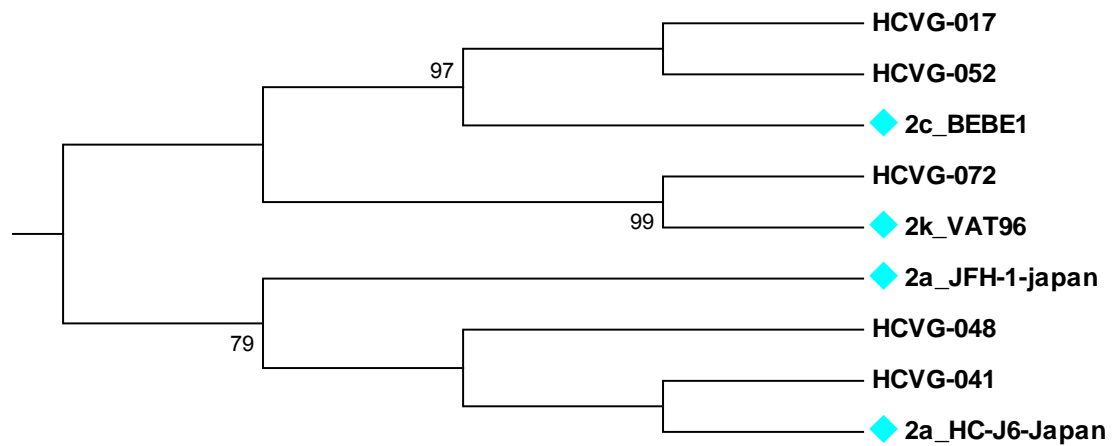


შენიშვნა: საკონტროლო რეკომბინანტული RF1_2k/1b ნიმუშები აღნიშნულია წითელი ფერით, პირველი გენოტიპების ნიმუშები - მწვანე, მესამე გენოტიპების ნიმუშები - იასამნისფერით, ხოლო მეორე გენოტიპის ნიმუშები - ლურჯად. ფილოგენეტიკური ხის თითოეულ ტოტს მითითებული აქვს პროცენტებში გამოყვანილი bootstrap -ის მონაცემი.

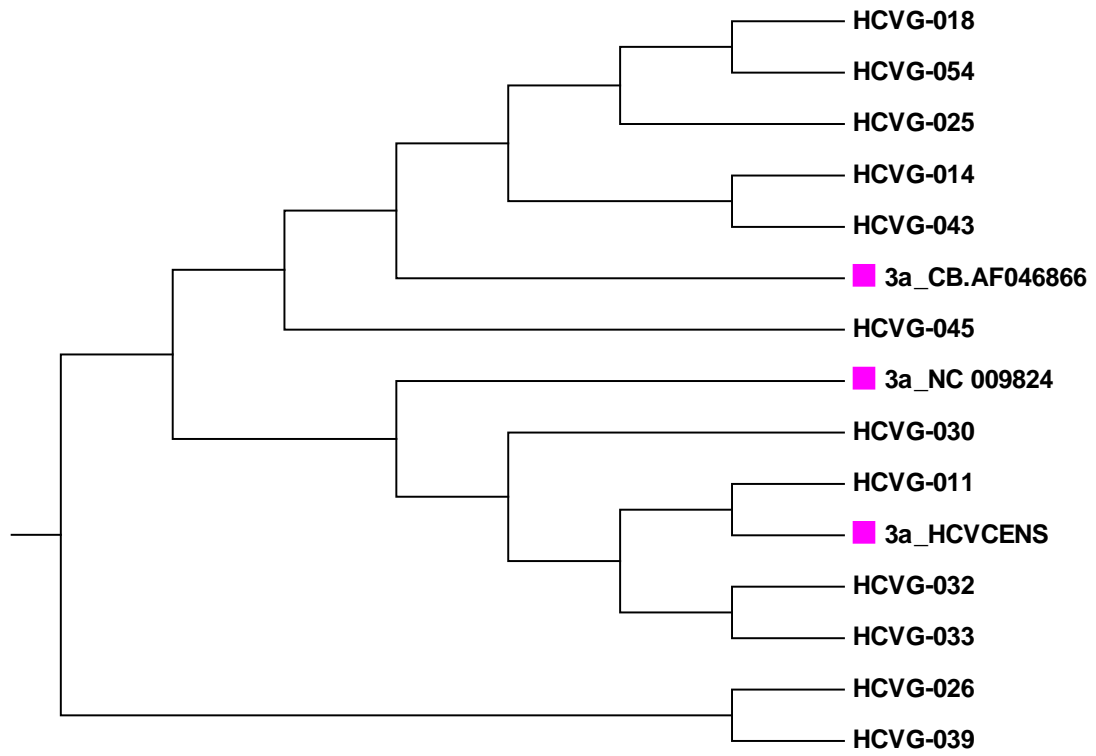
სურათი № 35



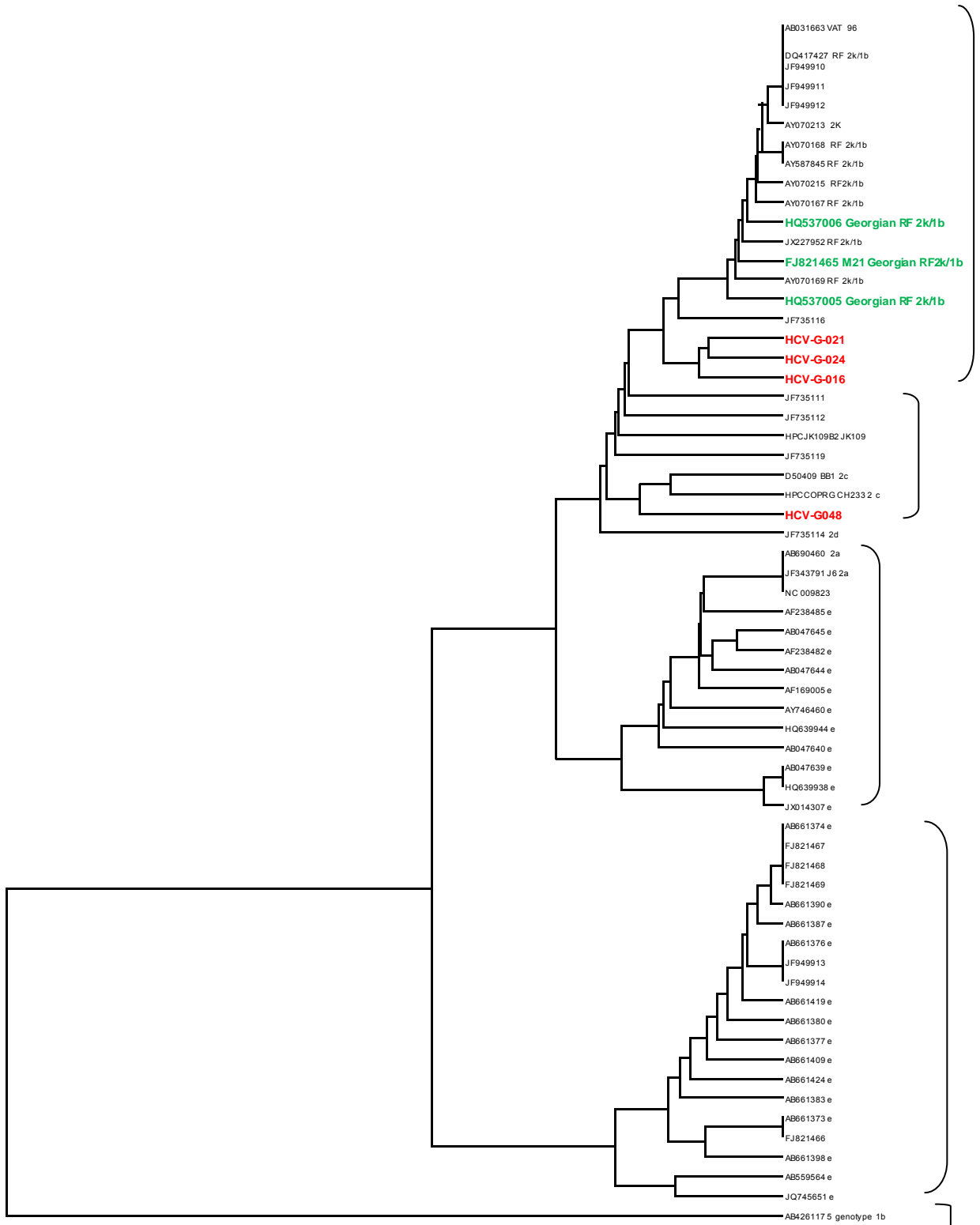
სურათი № 36



სურათი № 37



სურათი № 38. HCV სტრუქტურული 5'UTR/Core გენის ფილოგენეტიკური ანალიზი



სამეცნიერო წყაროდან მოძიებული ქართველი პაციენტების რეკომბინანტული RF1_2k/1b ნიმუშები მითითებულია მწვანე ფერით, ხოლო ჩვენი კვლევის პაციენტები - წითლით.

ჩვენი კვლევის ფარგლებში მიღებული ნუკლეოტიდების თანამიმდევრობები შერჩევითად ავტვირთეთ გენეტიკური ბანკის მსოფლიო საცავში (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/genbank/>), სადაც მათი საკონტროლო ნიმუშებად გამოყენება შეეძლება ნებისმიერ მეცნიერს C ჰეპატიტის გენოტიპების კვლევისას. ჩვენი კვლევების ნიმუშების საიდენტიფიკაციო ნომრები და დასახელებები მითითებულია ცხრილში № 10.

ცხრილი № 10. გენეტიკურ ბანკში ატვირთული HCV ნიმუშების მონაცემები

საკვლევი ნიმუში უნიკალური ნომერი	გენოტიპის სტრუქტურული გენი (5'UTR)	გენოტიპი არასტრუქტურული გენი (NS5B)	გენეტიკური ბანკის ნომერი (accession number)
HCVG027	1b გენოტიპი	1b გენოტიპი	KP201483
HCVG028	1b გენოტიპი	1b გენოტიპი	KP201484
HCVG037	1b გენოტიპი	1b გენოტიპი	KP201485
HCVG017	2a/2c გენოტიპი	2c გენოტიპი	KP201486
HCVG041	2a/2c გენოტიპი	2a გენოტიპი	KP201487
HCVG072	2a/2c გენოტიპი	2k გენოტიპი	KP201488
HCVG006	2a/2c გენოტიპი	2k/1b გენოტიპი	KP201489
HCVG016	2a/2c გენოტიპი	2k/1b გენოტიპი	KP201490
HCVG021	2a/2c გენოტიპი	2k/1b გენოტიპი	KP201491
HCVG-097	2a/2c გენოტიპი	2k/1b გენოტიპი	KP201492
HCVG-222	2a/2c გენოტიპი	2k/1b გენოტიპი	KP201493
HCVG025	2a/2c გენოტიპი	2k/1b გენოტიპი	KP201494
HCVG032	2a/2c გენოტიპი	2k/1b გენოტიპი	KP201495
HCVG043	2a/2c გენოტიპი	2k/1b გენოტიპი	KP201496

რეკომბინანტული ფორმები და კლინიკური მნიშვნელობა

კვლევის პაციენტების მკურნალობის ისტორიების მიხედვით ირკვევა, რომ 72 პაციენტიდან 36-მა პაციენტმა ჩაიტარა ანტივირუსული მკურნალობის კურსი. 13 HCV პირველი გენოტიპით პაციენტიდან განიკურნა- 5 პაციენტი (38.5%), 12 HCV მეორე

გენოტიპით პაციენტიდან 7 (58.3%), ხოლო 11 HCV მესამე გენოტიპით 8 (72.7 %). საბოლოოდ კი განკურნების პროცენტმა მიაღწია - 55.6 %-ს.

7 HCV მეორე გენოტიპით განკურნებული პაციენტიდან, სამი (HCVG-097, HCVG-124 და HCVG-050) ინფიცირებული რეკომბინანტული ფორმა RF1_2k/1b-ით, ხოლო იმ 5 პაციენტიდან რომლებიც არ განიკურნენ 4 (HCVG-016, HCVG-021, HCVG -024, and HCVG-222) ასევე მიჩნეულია რეკომბინანტულ ფორმა RF1_2k/1b-ად. დანარჩენ 8 პაციენტების მკურნალობაზე მონაცემები ცენტრის ბაზაში არ მოიპოვება. განკურნების მაჩვენებელი 5 HCV მეორე გენოტიპით პაციენტებიდან აღწევს 80%-ს, ხოლო 7 რეკომბინანტული ფორმა RF1_2k/1b ინფიცირებული პაციენტებიდან 42.8%-ს, რაც HCV პირველი გენოტიპით პაციენტების განკურნების მაჩვენებლების მსგავსია (ცხრილი № 11).

ცხრილი № 11. ორმაგი თერაპია და განკურნების მაჩვენებლები მათ შორის რეკომბინანტული ფორმებით ინფიცირებულ პაციენტებში

ინტერფერონით მკურნალობა	პაციენტები (n=72)	პირველი გენოტიპი (n=32)	მეორე გენოტიპი (n=21)	მესამე გენოტიპი (n=19)
ინტერფერონით მკურნალობა ჩაიტარა	36 (50.0%)	13 (40.6%)	12 (57.1%)	11 (57.8%)
მყარი ვირუსული პასუხი SVR (%)	20 (55.6%)	5 (38.5%)	7 (58.3%)	8 (72.7%)
რეციდივი/ არამოპასუხე (%)	16 (44.4%)	8 (61.5%)	5 (41.6%)	3 (27.2%)

6. დისკუსია, დასკვნები და რეკომენდაციები

6.1 მასპინძლის ფაქტორები და HCV ვირუსის კინეტიკა

2009-2013 წლებში საქართველოში, პირველად აღმოსავლეთ ევროპის ქვეყნებიდან, შესრულებულია კვლევათა ციკლი, რომელიც მიზნად ისახავდა მასპინძლის გენეტიკური ფაქტორის, ინტერლეიკინ 28B გენოტიპის პროგნოზული ღირებულების დადგენას მწვავე C ჰეპატიტით ავადმყოფებში სპონტანური გამოჯანმრთელებათვის როგორც HCV მონო ასევე HIV/HCV კოინფექციით პაციენტებში. ასევე, ინტერლეიკინ

28B გენოტიპების და HCV რნმ-ის რაოდენობის ადრეული შემცირების პროგნოზული ღირებულების შესწავლას C ჰეპატიტის სხვადასხვა ფორმების დროს (HCV პირველი, მეორე და მესამე გენოტიპები) ინტერფერონით და რიბავირინით მკურნალობისას.

თვითგანკურნებულ მწვავე HCV მონო და HIV/HCV კოინფექციით პაციენტებში ინტერკელინ 28 B გენის გადამწაწილებამ ნათელი გახადა, რომ C/C გენოტიპი მწვავე C ჰეპატიტისგან თვითგანკურნების დადებითი პროგნოზული მარკერია. C/C გენოტიპის დადებითი პროგნოზული ღირებულება შენარჩუნებულია როგორც HCV მონოინფექციით, ისე HIV/HCV კოინფექციით ავადმყოფებში, მიუხედავად იმისა, მწვავე C ჰეპატიტი სიმპტომებით მიმდინარეობს თუ უსიმპტომოდ.

ზემოაღნიშნულის გათვალისწინებით, მწვავე C ჰეპატიტის დროს ინტერლეიკინ 28B გენოტიპის განსაზღვრა დაგვეხმარება ანტივირუსული მკურნალობის ჩატარების, დროებით გადადების ან არჩატარების გადაწყვეტილების მიღებაში როგორც უსიმპტომო, ასევე სიმპტომურ პაციენტებში.

სამეცნიერო და პრაქტიკული ღირებულებით, განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია კვლევა რომელიც აღწერს HCV რნმ-ის რაოდენობის ადრეული შემცირების (ულტრასწრაფი ვირუსული პასუხის) და ინტერლეიკინ 28B C/C გენოტიპის კომბინაციის პროგნოზული ღირებულების მნიშვნელობაზე. ზემოაღნიშნული კვლევა ჩატარდა ქრონიკული C ჰეპატიტით ავადმყოფებში და მსოფლიოში პირველად ცვენს მიერ იქნა შესწავლილი.

ჩვენი კვლევების ფარგლებში დადგენილ იქნა, რომ ქრონიკულ HCV პირველი გენოტიპით პაციენტებს, რომელთაც აქვთ ინტერლეიკინ 28B C/C გენოტიპი და ვირუსის რნმ-ის რაოდენობა ანტივირუსული მკურნალობის დაწყებიდან პირველ და მეორე კვირაზე მინიმუმ 100 ჯერ მაინც შეუმცირდებათ ($>2\log_{10}$) აქვთ ქრონიკული C ჰეპატიტისგან განკურნების 100 პროცენტის შანსი.

ამ მონაცემებზე დაყრდნობით შეგვიძლია ვივარაუდოთ განკურნების შესაძლებლობა ანტივირუსული მკურნალობის დაწყებიდან პირველ ორ კვირაში.

გარდა ამ აღმოჩენისა, ჩვენ დავადგინეთ, რომ, იმ პაციენტებს, რომელთაც მკურნალობის დაწყებიდან პირველ და მეორე კვირაზე საკმარისად არ შეუმცირდათ ვირუსის რნმ-ი, თუმცა აქვთ ინტერლეიკინ 28B C/C გენოტიპი მაინც აქვთ განკურნების შედარებით

უფრო მაღალი შანსი იგივე მონაცემების მქონე ინტერლეიკინ 28B C/T ან T/T გენოტიპიან პაციენტებთან შედარებით.

ამ მონაცემებზე დაყრდნობით შეგვიძლია დავასკვნათ, რომ HCV პირველი გენოტიპით პაციენტებისათვის ვირუსის რაოდენობის განსაზღვრას პირველ და მეორე კვირებზე და ინტერლეიკინ 28B გენოტიპების დადგენას გააჩნია დიდი პრაქტიკული მნიშვნელობა მკურნალობის ეფექტურობის პროგნოზირებისათვის.

ჩვენ კვლევაში აღმოჩენილი მონაცემები ემთხვევა Thompson-ის (Thompson et al., 2010) მიერ აღმოჩენილი კვლევის შედეგს, სადაც მეცნიერი მიუთითებს მეორე კვირაზე ვირუსის რნმ-ის შემცირების მაღალ პროგნოზულ მნიშვნელობაზე. თუმცა, განსხვავებით Thompson-ის შედეგებისგან, ჩვენს კვლევაში დადასტურდა პირველ კვირაზე ვირუსის რაოდენობის შემცირების მნიშვნელობა IL28B C/C გენოტიპის მქონე პაციენტებში. ჩვენი მონაცემები ასევე განსხვავებულია Bochud -ის (Bochud et al., 2011) და Arends-ის (Arends, et al., 2011) მონაცემებისგან, სადაც მეცნიერები აღწერენ მკურნალობის დაწყებიდან პირველი 24 და 48 საათების პროგნოზული ღირებულების შესახებ. ჩვენს კვლევაში მკურნალობის დაწყებიდან პირველი 24 და 48 საათის დადებითი პროგნოზული ღირებულება არ გამოვლენილა. იქიდან გამომდინარე, რომ პირველ საათებზე ვირუსის რაოდენობის შემცირება დამოკიდებულია მრავალ ფაქტორზე (მათ შორის ფიბროზის ხარისხზე, ინსულინემიასა და გამაგლუტამილტრანსპეპტიდაზას რაოდენობებზე) კვლევების შედეგებს შორის განსხვავება შესაძლოა განპირობებულია გამოსაკვლევ პოპულაციებს შორის დემოგრაფიული მონაცემების სხვაობით.

განსხვავებული სურათია HCV მეორე და მესამე გენოტიპებით ინფიცირებული პაციენტებისათვის. მიუხედავად იმისა, რომ მეორე კვირაზე უფრო მეტად ხდებოდა ვირუსის რნმ-ის შემცირება ინტერლეიკინ 28B C/C გენოტიპის მქონე პაციენტებში ინტერლეიკინ 28B C/T და T/T გენოტიპით პაციენტებთან შედარებით, სტატისტიკურად სარწმუნო სხვაობა განკურნების პროგნოზირებისათვის არ იქნა დაფიქსირებული.

აქედან გამომდინარე, ვირუსის რნმ-ის შემცირება მეოთხე კვირაზე რჩება ყველაზე ძლიერ პროგნოზულ მარკერად HCV მეორე და მესამე გენოტიპებით ინფიცირებული პაციენტებისათვის როგორც ინტერლეიკინ 28B C/C, ასევე C/T და T/T გენოტიპით.

ჩვენს კვლევაში აღწერილი HCV მეორე და მესამე გენოტიპებით პაციენტების მონაცემები ასევე განსხვავებულია Mangia -ს (Mangia et al., 2010) და Rallon-ს (Rallon et al., 2011) მიერ გამოქვეყნებული კვლევის შედეგებისგან. კერძოდ, Mangia-ის შედეგების მსგავსად ჩვენს კვლევაშიც განკურნების მაღალი პროცენტი დაფიქსირდა იმ პაციენტებში, რომელთაც აღენიშნებოდათ ულტრასწრაფი და სწრაფი ვირუსული პასუხი მიუხედავად ინტერლეიკინ 28B გენოტიპებისა. თუმცა მათი მონაცემებისგან განსხვავებით, იმ პაციენტებს, ვისაც არ ქონდათ ულტრასწრაფი და სწრაფი ვირუსული პასუხი ინტერლეიკინ 28B გენოტიპების პროგნოზული ღირებულებაც დაბალი იყო.

ამრიგად, ულტრასწრაფი ვირუსული პასუხის და ინტერლეიკინ 28B გენოტიპების შესახებ კვლევის შედეგებმა მოგვცა მთელი რიგი დასკვნებისა და პრაქტიკული რეკომენდაციების გაკეთების შესაძლებლობა:

დასკვნა პირველი: ნათლად წარმოჩინდა ინტერლეიკინ 28B C/C გენოტიპის როლი მწვავე HCV ინფექციისგან სპონტანურ გამოჯანმრთელებაში. კერძოდ, ის მნიშვნელოვანი პროგნოზული მარკერია როგორც HCV მონოინფექციით, ისე HIV/HCV კოინფექციით ავადმყოფებში მიუხედავად მწვავე ჰეპატიტის სიმპტომური თუ უსიმპტომო მიმდინარეობისა.

რეკომენდაცია: მწვავე HCV ინფექციით ავადმყოფის ანტივირუსული მკურნალობის ჩატარების, დროებით გადადების თუ არჩატარების გადაწყვეტილების მიღებისას რეკომენდებულია ინტერლეიკინ 28B C/C გენოტიპის გათვალისწინება.

დასკვნა მეორე: მაღალი სარწმუნოებით დადასტურდა, რომ ანტივირუსული მკურნალობის დაწყებიდან პირველ საათებში HCV რნმ-ის რაოდენობის განსაზღვრას არ გააჩნია სარწმუნო ღირებულება განკურნების პროგნოზირებისათვის.

რეკომენდაცია: HCV რნმ-ის რაოდენობის განსაზღვრა ანტივირუსული მკურნალობის დაწყებიდან პირველივე საათებში რეკომენდებული არ არის.

დასკვნა მესამე: კვლევის შედეგებზე დაყრდნობით დადგინდა HCV რნმ-ის შემცირების პროგნოზული ღირებულება მკურნალობის დაწყებიდან პირველ და მეორე კვირებზე. კერძოდ გაირკვა, რომ მეორე კვირაზე HCV რნმ-ის შემცირება სტატისტიკურად მნიშვნელოვანია და თავის მხრივ, პროგნოზული ღირებულებით პრაქტიკულად არ განსხვავდება სწრაფი ვირუსული პასუხის (მეოთხე კვირაზე)

პროგნოზული ღირებულებისგან. ამდენად, იგი განკურნების ყველაზე ადრეული ძლიერი პროგნოზული მარკერია და საშუალებას იძლევა, 2 კვირით ადრე მოხდეს მკურნალობის შედეგის ეფექტური პროგნოზირება.

რეკომენდაცია: HCV რნმ-ის რაოდენობის განსაზღვრა მეორე კვირაზე გვაძლევს განკურნების ადრეული პროგნოზირების საშუალებას.

დასკვნა მეოთხე: ინტერლეიკინ 28 B C/C გენოტიპი პირველი გენოტიპით პაციენტებში განკურნების ძლიერი პრედიქტორია, რომელიც საშუალებას იძლევა მკურნალობის ეფექტურობის პროგნოზირება მოხდეს მკურნალობის დაწყებამდე.

რეკომენდაცია: ინტერლეიკინ 28 B C /C გენოტიპის განსაზღვრა რეკომენდებულია HCV პირველი გენოტიპით პაციენტებში მკურნალობის ჩატარების, დროებით გადადების თუ არ ჩატარების გადაწყვეტილების მისაღებად.

დასკვნა მეხუთე: ინტერლეიკინ 28B C/C გენოტიპის და ულტრასწრაფი (მეორე კვირა) ან სწრაფი (მეოთხე კვირა) ვირუსული პასუხის კომბინაცია პირველი გენოტიპით პაციენტებისათვის სადღეისოდ მკურნალობის ეფექტურობის ყველაზე ძლიერი პრედიქტორია და საშუალებას იძლევა, ძალიან მაღალი სიზუსტით მოხდეს განკურნების პროგნოზირება მკურნალობის დაწყებიდან მეორე კვირაზე.

რეკომენდაცია: ინტერლეიკინ 28B C/C გენოტიპით პაციენტებისათვის მკურნალობის დაწყებიდან მეორე კვირაზე HCV რნმ-ის რაოდენობის განსაზღვრით ვღებულობთ ძალზე ღირებულ ინფორმაციას განკურნების პროგნოზირებისათვის. თუ გავითვალისწინებთ ამ კვლევის შედეგად მიღებული პროგნოზული მარკერების მნიშვნელობას, ექიმის განკარგულებაში იქნება განკურნების ძალიან ძლიერი პროგნოზული მარკერი, რომელიც საშუალებას მოგვცემს HCV პირველი გენოტიპით ავადმყოფებში ორმაგი თერაპიის მკურნალობის დაწყებიდან უკვე მე-2 კვირაზე ვივარაუდოთ ავადმყოფის განკურნება, რაც დიდი ალბათობით გამორიცხავს სამმაგი, უკიდურესად ძვირადღირებული მკურნალობის აუცილებლობას და შესაბამისად გაზრდის ხელმისაწვდომობას.

6.2 HCV გენოტიპების და რეკომბინანტული ფორმების მნიშვნელობა მკურნალობის ეფექტურობის პროგნოზირებისათვის

2003-2011 წლებში საქართველოში ჩატარებული ანტივირუსული მკურნალობის ეფექტურობის და ქვეყანაში გავრცელებული HCV გენოტიპების როლის შესახებ მონაცემთა რეტროსპექტულმა ანალიზმა აჩვენა, რომ სტანდარტული ორმაგი თერაპიით მკურნალობის შემთხვევაში HCV პირველი და მესამე გენოტიპებით პაციენტების განკურნების მაჩვენებლები პრაქტიკულად არ განსხვავდება მსოფლიოში არსებული ანალოგიური კვლევების მონაცემებისგან. თუმცა, რადიკალურად განსხვავებული სურათია HCV მეორე გენოტიპებით პაციენტების განკურნების მაჩვენებლების შემთხვევაში. კერძოდ, HCV მეორე გენოტიპით პაციენტების განკურნების მაჩვენებლები ჩამორჩება მსოფლიოში არსებულ მონაცემებს, რაც დიდ ყურადღებას იმსახურებს.

HCV მეორე გენოტიპებით პაციენტების განკურნების დაბალი მაჩვენებლების ასახსნელად შევისწავლეთ საქართველოში გავრცელებული HCV გენოტიპების მოლეკულური მახასიათებლები. ამ მიზნის მისაღწევად გავშიფრეთ HCV გენოტიპების არასტრუქტურული (NS5B) და სტრუქტურული (5'UTR/Core) უბნები. ამ ორი უბნის ფილოგენეტიკური ანალიზის საფუძველზე ვივარაუდეთ საქართველოში რეკომბინანტული ფორმის RF1_2k/1b ფართოდ გავრცელება.

HCV გენომის არასტრუქტურული (NS5B) და სტრუქტურული უბნების (5'UTR/Core) მოლეკულურ კვლევაზე დაყრდნობით დავასკვნით, რომ საქართველოში გავრცელებულ HCV პირველი და მესამე გენოტიპის გენომში 100% თანხვედრაა გენოტიპების იდენტიფიცირების თვალსაზრისით, რაც იმაზე მიუთითებს, რომ ამ გენოტიპებში რეკომბინანტული ფორმები ვერ იქნა აღმოჩენილი.

რადიკალურად განსხვავებულია HCV მეორე გენოტიპის არასტრუქტურული (NS5B) და სტრუქტურული უბნების (5'UTR/Core) შედარების შედეგები. კერძოდ, სტრუქტურული გენით დადგენილი HCV მეორე გენოტიპების დიდი უმრავლესობა მიეკუთვნება 1b ან RF1_2k/1b გენოტიპს.

ფილოგენეტიკური ანალიზის და BLAST პროგრამაზე დაყრდნობით აიხსნა, რომ ამ ორ უბანს შორის ასეთი შეუსაბამობა გამოწვეულია ამ პაციენტების რეკომბინანტული ფორმებით ინფიცირებით. კერძოდ პაციენტები ინფიცირებულია ჰიბრიდული

ვირუსით, რომლის გენეტიკურ მასალაში სტრუქტურული უბანი წარმოდგენილია HCV 2k გენოტიპით, ხოლო არასტრუქტურული უბანი HCV 1b გენოტიპით.

რეკომბინანტული ფორმა RF1_2k/1b-ს აღმოჩენა რუტინული გენოტიპირების მეთოდებით შეუძლებელია, რადგან ასეთი ჰიბრიდული ვირუსის აღმოსაჩენად აუცილებელია ისეთი მეთოდების გამოყენება, რომელიც სწავლობს: 1) ვირუსის გენომის დიდი ზომის ფრაგმენტს, რომელშიც მოქცეულია როგორც არასტრუქტურული (NS5B), ისე სტრუქტურული უბნის (5'UTR/Core) ნუკლეოტიდური თანმიმდევრობები (full length); ან 2) ორი განსხვავებულ უბანს, რომელიც ცალ ცალკე შეისწავლის სტრუქტურულ (NS5B) და არასტრუქტურულ (5'UTR/Core) უბნებს. დღესდღეისობით HCV გენოტიპების იდენტიფიცირებისათვის მსოფლიო მაშტაბით დიდი წარმატებით გამოიყენება მეთოდი Versant HCV Genotype v2.0 (Inno LIPA) სწავლობს მხოლოდ სტრუქტურულ უბანში (5'UTR/Core) არსებულ ნუკლეოტიდურ თანმიმდევრობებს. აღნიშნული მეთოდის გამოყენების შემთხვევაში არასტრუქტურულ გენში (NS5B) არსებული ფრაგმენტების შესწავლა არ ხდება, რაც რეკომბინანტული ფორმა RF1_2k/1b-ს აღმოჩენის შესაძლებლობას გამორიცხავს.

პირველად რეკომბინანტული ფორმა RF1_2k/1b აღმოაჩინეს და შეისწავლეს ყოფილი საბჭოთა კავშირის ტერიტორიაზე 2002 წელს, თუმცა მოგვიანებით ჩატარებულ კვლევებში აღწერილია ამ ფორმის გავრცელების ძალზე დაბალი სიხშირე (აღმოჩენილი რეკომბინანტული ფორმის სიხშირე 1%-ს არ აღემატება) ევროპისა თუ ყოფილი საბჭოთა კავშირის ქვეყნებში.

საგულისხმოა ის ფაქტი, რომ რეკომბინანტული ფორმა RF1_2k/1b ით ინფიცირებული პაციენტებიდან უმრავლესობა საქართველოში ინფიცირებული, ევროპის ქვეყნებში დროებით მაცხოვრებელი ნარკოტიკების მომხმარებელია. ეს ფაქტი ამ ფორმის საქართველოში ფართო გავრცელებაზე მიუთითებს. ჩვენი კვლევის მიხედვით, გამოკვლეულ ნიმუშებში RF1_2k/1b ფორმის პრევალენტობა დაახლოებით 20 პროცენტია, ხოლო HCV მეორე გენოტიპების შემთხვევაში კი 71.4%, რაც სერიოზულ ყურადღებას საჭიროებს. დღესდღეისობით საქართველო ერთადერთი ქვეყანაა, სადაც რეკომბინანტული ფორმა RF1_2k/1b -ს ასეთი მაღალი გავრცელებაა აღწერილი.

მსოფლიოში RF1_2k/1b უკიდურესად დაბალი გავრცელების და მკურნალობის ეფექტურობის შესახებ ინფორმაციის სიმწირის გამო ამ ფორმით ინფიცირებული პაციენტების მკურნალობის სპეციფიური რეკომენდაციები არ არსებობს. რამდენიმე კვლევაში აღწერილია RF1_2k/1b ფორმის არაეფექტური მკურნალობის ცალკეული შემთხვევები როგორც სტანდარტული ორმაგი, ასევე სოფოსბუვირით და რიბავირინით მკურნალობის დროს.

საფრანგეთში ჩატარებული კვლევის მიხედვით, რომელშიც აღწერილია შერეული გენოტიპით (3a და RF1_2k/1b) ინფიცირებული ქართველი პაციენტის ინტერფერონით და რიბავირინით 24 კვირიანი კურსის შედეგები, პაციენტი განიკურნა მხოლოდ მესამე გენოტიპისაგან, ხოლო RF1_2k/1b ფორმისგან განკურნება ვერ მოხერხდა.

უახლესი სამეცნიერო კვლევა, რომელშიც აღწერილია RF1_2k/1b პაციენტებში სოფოსბუვირით და რიბავირინით 12 კვირიანი რეჟიმის ეფექტურობის შესახებ, ადასტურებს ამ ფორმით ინფიცირებული პაციენტებისათვის სამკურნალო რეჟიმების და ხანგრძლივობის დადგენის აუცილებლობას.

ჩვენი კვლევის შედეგებზე დაყრდნობით, დადგინდა, რომ HCV მეორე გენოტიპით პაციენტებში განკურნების მაჩვენებელი 80%-ს აღწევს, ხოლო RF1_2k/1b ფორმის შემთხვევაში განკურნება მხოლოდ 42.8%-ში გახდა შესაძლებელი. HCV მეორე გენოტიპების და RF1_2k/1b მკურნალობის ეფექტურობის საფუძველზე შეიძლება დავასკვნათ, რომ სტანდარტული 24 კვირიანი თერაპია არაეფექტურია რეკომბინანტული ფორმების მკურნალობისათვის. ჩვენი მოსაზრებით, განკურნების ასეთი დაბალი მაჩვენებლის მიზეზი გახლავთ ვირუსის გენომში HCV პირველი გენოტიპის ფრაგმენტების არსებობა, რაც სავარაუდოდ განაპირობებს ამ RF1_2k/1b განსაკუთრებულ მდგრადობას ანტივირუსული პრეპარატების მიმართ. სწორედ RF1_2k/1b-ის ფართო გავრცელება განაპირობებს საქართველოს მოსახლეობაში 24 კვირიანი სტანდარტული ორმაგი თერაპიით მკურნალობის დროს რეციდივის და მკურნალობაზე არ მოპასუხეობის მაღალ მაჩვენებლებს სხვა ქვეყნის მოსახლებისაგან შედარებით.

ჩვენი კვლევის მონაცემები ადასტურებს რეკომბინანტული ფორმის დიაგნოსტიკის და ადექვატური სამკურნალო რეჟიმების და ხანგრძლივობის დადგენის აუცილებლობას.

ჩვენი კვლევის საფუძველზე შესაძლებელია შემდეგი დასკვნების გაკეთება:

დასკვნა მეექვსე: საქართველოში HCV მეორე გენოტიპებით პაციენტების განკურნების მაჩვენებლები საგრძნობლად ჩამორჩება მსოფლიოში არსებულ მონაცემებს, რაც დაკავშირებულია ამ გენოტიპებში რეკომბინანტული ფორმის RF1_2k/1b მაღალ გავრცელებასთან.

რეკომენდაცია: რეკომბინანტული RF1_2k/1b-ით პაციენტის მკურნალობის დაგეგმვისას სასურველია გავითვალისწინოთ ამ ჰიბრიდული ვირუსის ბუნება და მის გენომში HCV პირველი გენოტიპების ფრაგმენტების არსებობა.

დასკვნა მეშვიდე: საქართველოში HCV გენოტიპირების რუტინულად გამოყენებული მეთოდი (Inno LIPA) არ იძლევა რეკომბინანტული ფორმის იდენტიფიცირების საშუალებას, რასაც მოყვება ამ ჰიბრიდული ვირუსის ინტერპრეტაცია HCV მეორე გენოტიპად, რაც შემდგომში განაპირობებს ასეთი ვირუსით ინფიცირებული პაციენტების არაეფექტური რეჟიმით და/ან ხანგრძლივობით მკურნალობას.

რეკომენდაცია: საქართველოში HCV მეორე გენოტიპის და რეკომბინანტული ფორმის სრულყოფილი დიაგნოსტიკისათვის რუტინულად გამოყენებული მეთოდების გარდა რეკომენდებულია დამატებით HCV გენომის როგორც სტრუქტურული ისე არასტრუქტურული უბნების შესწავლა სექვენირების მეთოდით და ღრმა ფილოგენეტიკური ანალიზით.

7. ლიტერატურის ჩამონათვალი

- 2009 Annual Report of the U.S. Organ Procurement and Transplantation Network and the Scientific Registry of Transplant Recipients: Transplant Data 1999–2008. (H. R. a. S. A. U.S. Department of Health and Human Services, Healthcare Systems Bureau, Division of Transplantation, Trans.). (2010).
- Acton, S., Rigotti, A., Landschulz, K. T., Xu, S., Hobbs, H. H., & Krieger, M. (1996). Identification of scavenger receptor SR-BI as a high density lipoprotein receptor. *Science*, 271(5248), 518-520.
- Afdhal, N., Reddy, K. R., Nelson, D. R., Lawitz, E., Gordon, S. C., Schiff, E., . . . Kwo, P. (2014). Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*, 370(16), 1483-1493.
- Afdhal, N., Zeuzem, S., Kwo, P., Chojkier, M., Gitlin, N., Puoti, M., . . . Marcellin, P. (2014). Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*, 370(20), 1889-1898.
- Al-Quaiz, M. N., Madani, T. A., & Karawi, M. A. (2003). The natural history of hepatitis C virus infection. *Saudi Med J*, 24 Suppl 2, S67-70.
- Alexopoulou, L., Holt, A. C., Medzhitov, R., & Flavell, R. A. (2001). Recognition of double-stranded RNA and activation of NF-kappaB by Toll-like receptor 3. *Nature*, 413(6857), 732-738.
- Arends, J. E., Fransen, J. H., Hoepelman, A. I., & van Baarle, D. (2011). Association between IL28B polymorphisms and first-phase viral load decrease in chronic hepatitis C virus-infected patients treated with peginterferon alfa-2b/ribavirin. *Int J Antimicrob Agents*, 38(6), 538-539. S0924-8579(11)00355-
- Badridze, N., Chkhartishvili, N., Abutidze, A., Gatsereia, L., & Sharvadze, L. (2008). Prevalence of hepatitis B and C among HIV positive patients in Georgia and its associated risk factors. *Georgian Med News*(165), 54-60.
- Bartosch, B., Vitelli, A., Granier, C., Goujon, C., Dubuisson, J., Pascale, S., . . . Cosset, F. L. (2003). Cell entry of hepatitis C virus requires a set of co-receptors that include the CD81 tetraspanin and the SR-B1 scavenger receptor. *J Biol Chem*, 278(43), 41624-41630
- Benvegna, L., Pontisso, P., Cavalletto, D., Noventa, F., Chemello, L., & Alberti, A. (1997). Lack of correlation between hepatitis C virus genotypes and clinical course of hepatitis C virus-related cirrhosis. *Hepatology*, 25(1), 211-215.

- Bernardin, F., Herring, B., Page-Shafer, K., Kuiken, C., & Delwart, E. (2006). Absence of HCV viral recombination following superinfection. *J Viral Hepat*, *13*(8), 532-537.
- Bochud, P. Y., Bibert, S., Negro, F., Haagmans, B., Soulier, A., Ferrari, C., . . . Lagging, M. (2011). IL28B polymorphisms predict reduction of HCV RNA from the first day of therapy in chronic hepatitis C. *J Hepatol*, *55*(5), 980-988.
- Bracho, M. A., Carrillo-Cruz, F. Y., Ortega, E., Moya, A., & Gonzalez-Candelas, F. (2006). A new subtype of hepatitis C virus genotype 1: complete genome and phylogenetic relationships of an Equatorial Guinea isolate. *J Gen Virol*, *87*(Pt 6), 1697-1702.
- Bracho, M. A., Saludes, V., Martro, E., Bargallo, A., Gonzalez-Candelas, F., & Ausina, V. (2008). Complete genome of a European hepatitis C virus subtype 1g isolate: phylogenetic and genetic analyses. *Virol J*, *5*, 72.
- Bukh, J., Miller, R. H., & Purcell, R. H. (1995). Genetic heterogeneity of hepatitis C virus: quasispecies and genotypes. *Semin Liver Dis*, *15*(1), 41-63.
- Butsashvili, M., Tsertsvadze, T., McNutt, L. A., Kamkamidze, G., Gvetadze, R., & Badridze, N. (2001). Prevalence of hepatitis B, hepatitis C, syphilis and HIV in Georgian blood donors. *Eur J Epidemiol*, *17*(7), 693-695.
- Cacoub, P., Bourliere, M., Lubbe, J., Dupin, N., Buggisch, P., Dusheiko, G., . . . Roujeau, J. C. (2012). Dermatological side effects of hepatitis C and its treatment: patient management in the era of direct-acting antivirals. *J Hepatol*, *56*(2), 455-463.
- Callaway, E. (2014). Hepatitis C drugs not reaching poor. *Nature*, *508*(7496), 295-296.
- Catanese, M. T., Graziani, R., von Hahn, T., Moreau, M., Huby, T., Paonessa, G., . . . Nicosia, A. (2007). High-avidity monoclonal antibodies against the human scavenger class B type I receptor efficiently block hepatitis C virus infection in the presence of high-density lipoprotein. *J Virol*, *81*(15), 8063-8071.
- Chen, S. L., & Morgan, T. R. (2006). The natural history of hepatitis C virus (HCV) infection. *Int J Med Sci*, *3*(2), 47-52.
- Christensen, S., & Gillessen, A. (2014). Response to peginterferon plus ribavirin and subsequent retreatment with telaprevir-based triple therapy in a patient with chronic lymphocytic leukaemia and chronic HCV genotype 1b infection. *Infect Agent Cancer*, *9*(1), 10.
- Curry, M. P., Forns, X., Chung, R. T., Terrault, N. A., Brown, R., Jr., Fenkel, J. M., . . . Afdhal, N. (2014). Sofosbuvir and Ribavirin Prevent Recurrence of HCV Infection After Liver Transplantation: An Open-Label Study. *Gastroenterology*.

- Davila, J. A., Morgan, R. O., Shaib, Y., McGlynn, K. A., & El-Serag, H. B. (2004). Hepatitis C infection and the increasing incidence of hepatocellular carcinoma: a population-based study. *Gastroenterology*, *127*(5), 1372-1380.
- Davis, G. L., Balart, L. A., Schiff, E. R., Lindsay, K., Bodenheimer, H. C., Jr., Perrillo, R. P., . . . et al. (1989). Treatment of chronic hepatitis C with recombinant interferon alfa. A multicenter randomized, controlled trial. Hepatitis Interventional Therapy Group. *N Engl J Med*, *321*(22), 1501-1506
- Demetriou, V. L., Kyriakou, E., & Kostrikis, L. G. (2011). Near-full genome characterisation of two natural intergenotypic 2k/1b recombinant hepatitis C virus isolates. *Adv Virol*, *2011*, 710438.
- Di Bisceglie, A. M., Conjeevaram, H. S., Fried, M. W., Sallie, R., Park, Y., Yurdaydin, C., . . . Hoofnagle, J. H. (1995). Ribavirin as therapy for chronic hepatitis C. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*, *123*(12), 897-903.
- Di Bisceglie, A. M., Martin, P., Kassianides, C., Lisker-Melman, M., Goodman, Z., Banks, S. M., & Hoofnagle, J. H. (1990). A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of recombinant human alpha-interferon therapy for chronic non-A, non-B (type C) hepatitis. *J Hepatol*, *11 Suppl 1*, S36-42.
- Diepolder, H. M., Zachoval, R., Hoffmann, R. M., Jung, M. C., Gerlach, T., & Pape, G. R. (1996). The role of hepatitis C virus specific CD4+ T lymphocytes in acute and chronic hepatitis C. *J Mol Med (Berl)*, *74*(10), 583-588.
- DW, H. (2002). Russia's National Research Center for Hematology: its role in the development of blood banking. . *Transfusion*, *42*, 490-494.
- EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. (2011). *J Hepatol*, *55*(2), 245-264.
- EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. (2014). *J Hepatol*, *60*(2), 392-420.
- Eassa, S., Eissa, M., Sharaf, S. M., Ibrahim, M. H., & Hassanein, O. M. (2007). Prevalence of hepatitis C virus infection and evaluation of a health education program in el-ghar village in zagazig, egypt. *J Egypt Public Health Assoc*, *82*(5-6), 379-404.
- Feeney, E. R., & Chung, R. T. (2014). Antiviral treatment of hepatitis C. *BMJ*, *348*, g3308.
- Fialaire, P., Payan, C., Vitour, D., Chennebault, J. M., Loison, J., Pichard, E., & Lunel, F. (1999). Sustained disappearance of hepatitis C viremia in patients receiving protease inhibitor treatment for human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis*, *180*(2), 574-575

- Foster, G. R. (2010). Pegylated interferons for the treatment of chronic hepatitis C: pharmacological and clinical differences between peginterferon-alpha-2a and peginterferon-alpha-2b. *Drugs*, 70(2), 147-165.
- Gale, M., Jr., & Foy, E. M. (2005). Evasion of intracellular host defence by hepatitis C virus. *Nature*, 436(7053), 939-945.
- Galossi, A., Guarisco, R., Bellis, L., & Puoti, C. (2007). Extrahepatic manifestations of chronic HCV infection. *J Gastrointestin Liver Dis*, 16(1), 65-73.
- Gattoni, A., Parlato, A., Vangieri, B., Bresciani, M., & Derna, R. (2006). Interferon-gamma: biologic functions and HCV therapy (type I/II) (1 of 2 parts). *Clin Ter*, 157(4), 377-386.
- Gonzalez-Peralta, R. P., Davis, G. L., & Lau, J. Y. (1994). Pathogenetic mechanisms of hepatocellular damage in chronic hepatitis C virus infection. *J Hepatol*, 21(2), 255-259.
- Goozner, M. (2014). Why Sovaldi shouldn't cost \$84,000. *Mod Healthc*, 44(18), 26.
- Gruener, N. H., Jung, M. C., Ulsenheimer, A., Gerlach, T. J., Diepolder, H. M., Schirren, C. A., . . . Pape, G. R. (2002). Hepatitis C virus eradication associated with hepatitis B virus superinfection and development of a hepatitis B virus specific T cell response. *J Hepatol*, 37(6), 866-869.
- Gupte, G. M., Ramdasi, A. Y., Kulkarni, A. S., & Arankalle, V. A. (2010). Complete genome sequences of hepatitis C virus subtype 3i and 3a subtype isolates from India. *Indian J Gastroenterol*, 29(3), 101-105.
- Halfon, P., Bourliere, M., Ouzan, D., Maor, Y., Renou, C., Wartelle, C., . . . Dessein, A. (2011). A single IL28B genotype SNP rs12979860 determination predicts treatment response in patients with chronic hepatitis C Genotype 1 virus. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 23(10), 931-935.
- Halfon, P., Neumann, A. U., Bourliere, M., Rieu, A., Chadapaud, S., Khiri, H., . . . Cacoub, P. (2003). Slow viral dynamics of hepatitis C virus genotype 4. *J Viral Hepat*, 10(5), 351-353.
- Hedskog, C., Doehle, B., Chodavarapu, K., Gontcharova, V., Crespo Garcia, J., De Knegt, R., . . . Mo, H. (2014). Characterization of hepatitis C virus inter-genotypic recombinant strains and associated virologic response to sofosbuvir/ribavirin. *Hepatology*. doi: 10.1002/hep.27361
- Hezode, C., Brainard, D., Pol, S., Libert, O., Symondq, W., McHutchison, J., & Zeuzem, S. (2014). [In Process Citation]. *Med Mal Infect*, 44(6 Suppl), 1.
- Hezode, C., Hirschfield, G. M., Ghesquiere, W., Sievert, W., Rodriguez-Torres, M., Shafran, S. D., . . . Schnittman, S. (2014). Daclatasvir plus peginterferon alfa and ribavirin for treatment-naive chronic hepatitis C genotype 1 or 4 infection: a randomised study. *Gut*. doi: gutjnl-2014-307498

- Hill, A., & Cooke, G. (2014). Medicine. Hepatitis C can be cured globally, but at what cost? *Science*, 345(6193), 141-142.
- Hmaied, F., Legrand-Abravanel, F., Nicot, F., Garrigues, N., Chapuy-Regaud, S., Dubois, M., . . . Pasquier, C. (2007). Full-length genome sequences of hepatitis C virus subtype 4f. *J Gen Virol*, 88(Pt 11), 2985-2990.
- Hnatyszyn, H. J. (2005). Chronic hepatitis C and genotyping: the clinical significance of determining HCV genotypes. *Antivir Ther*, 10(1), 1-11.
- Honda, M., Ping, L. H., Rijnbrand, R. C., Amphlett, E., Clarke, B., Rowlands, D., & Lemon, S. M. (1996). Structural requirements for initiation of translation by internal ribosome entry within genome-length hepatitis C virus RNA. *Virology*, 222(1), 31-42.
- Hoofnagle, J. H. (2004). Hepatocellular carcinoma: summary and recommendations. *Gastroenterology*, 127(5 Suppl 1), S319-323.
- Hoofnagle, J. H., Lau, D., Conjeevaram, H., Kleiner, D., & Di Bisceglie, A. M. (1996). Prolonged therapy of chronic hepatitis C with ribavirin. *J Viral Hepat*, 3(5), 247-252.
- Jacobson, I. M., McHutchison, J. G., Dusheiko, G., Di Bisceglie, A. M., Reddy, K. R., Bzowej, N. H., . . . Zeuzem, S. (2011). Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*, 364(25), 2405-2416.
- Jimenez-Sousa, M. A., Fernandez-Rodriguez, A., Guzman-Fulgencio, M., Garcia-Alvarez, M., & Resino, S. (2013). Meta-analysis: implications of interleukin-28B polymorphisms in spontaneous and treatment-related clearance for patients with hepatitis C. *BMC Med*, 11, 6.
- Jubin, R. (2001). Hepatitis C IRES: translating translation into a therapeutic target. *Curr Opin Mol Ther*, 3(3), 278-287.
- Kaito, M., Watanabe, S., Tsukiyama-Kohara, K., Yamaguchi, K., Kobayashi, Y., Konishi, M., . . . Kohara, M. (1994). Hepatitis C virus particle detected by immunoelectron microscopic study. *J Gen Virol*, 75 (Pt 7), 1755-1760.
- Kalinina, O., Norder, H., & Magnius, L. O. (2004). Full-length open reading frame of a recombinant hepatitis C virus strain from St Petersburg: proposed mechanism for its formation. *J Gen Virol*, 85(Pt 7), 1853-1857.
- Kalinina, O., Norder, H., Mukomolov, S., & Magnius, L. O. (2002). A natural intergenotypic recombinant of hepatitis C virus identified in St. Petersburg. *J Virol*, 76(8), 4034-4043.
- Kato, N., Sekiya, H., Ootsuyama, Y., Nakazawa, T., Hijikata, M., Ohkoshi, S., & Shimotohno, K. (1993). Humoral immune response to hypervariable region 1 of the putative envelope glycoprotein (gp70) of hepatitis C virus. *J Virol*, 67(7), 3923-3930.

- Kieft, J. S., Zhou, K., Jubin, R., & Doudna, J. A. (2001). Mechanism of ribosome recruitment by hepatitis C IRES RNA. *RNA*, 7(2), 194-206.
- Kohaar, I., Ploss, A., Korol, E., Mu, K., Schoggins, J. W., O'Brien, T. R., . . . Prokunina-Olsson, L. (2010). Splicing diversity of the human OCLN gene and its biological significance for hepatitis C virus entry. *J Virol*, 84(14), 6987-6994.
- Kowdley, K. V., Lawitz, E., Crespo, I., Hassanein, T., Davis, M. N., DeMicco, M., . . . Jacobson, I. M. (2013). Sofosbuvir with pegylated interferon alfa-2a and ribavirin for treatment-naive patients with hepatitis C genotype-1 infection (ATOMIC): an open-label, randomised, multicentre phase 2 trial. *Lancet*, 381(9883), 2100-2107.
- Kuntzen, T., Berical, A., Ndjomou, J., Bennett, P., Schneidewind, A., Lennon, N., . . . Allen, T. M. (2008). A set of reference sequences for the hepatitis C genotypes 4d, 4f, and 4k covering the full open reading frame. *J Med Virol*, 80(8), 1370-1378.
- Kurbanov, F., Tanaka, Y., Avazova, D., Khan, A., Sugauchi, F., Kan, N., . . . Mizokami, M. (2008). Detection of hepatitis C virus natural recombinant RF1_2k/1b strain among intravenous drug users in Uzbekistan. *Hepatol Res*, 38(5), 457-464.
- Lange, C. M., & Zeuzem, S. (2011). IL28B single nucleotide polymorphisms in the treatment of hepatitis C. *J Hepatol*, 55(3), 692-701.
- Layden-Almer, J. E., Ribeiro, R. M., Wiley, T., Perelson, A. S., & Layden, T. J. (2003). Viral dynamics and response differences in HCV-infected African American and white patients treated with IFN and ribavirin. *Hepatology*, 37(6), 1343-1350.
- Layden, T. J., Mika, B., & Wiley, T. E. (2000). Hepatitis C kinetics: mathematical modeling of viral response to therapy. *Semin Liver Dis*, 20(2), 173-183.
- Lee, M. H., Yang, H. I., Yuan, Y., L'Italien, G., & Chen, C. J. (2014). Epidemiology and natural history of hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol*, 20(28), 9270-9280.
- Lindenbach, B. D., Evans, M. J., Syder, A. J., Wolk, B., Tellinghuisen, T. L., Liu, C. C., . . . Rice, C. M. (2005). Complete replication of hepatitis C virus in cell culture. *Science*, 309(5734), 623-626.
- Lindenbach, B. D., & Rice, C. M. (2005). Unravelling hepatitis C virus replication from genome to function. *Nature*, 436(7053), 933-938. doi: nature04077
- Lindsay, K. L., Trepo, C., Heintges, T., Shiffman, M. L., Gordon, S. C., Hoefs, J. C., . . . Albrecht, J. K. (2001). A randomized, double-blind trial comparing pegylated interferon alfa-2b to interferon alfa-2b as initial treatment for chronic hepatitis C. *Hepatology*, 34(2), 395-403.

- Lu, L., Li, C., Fu, Y., Gao, F., Pybus, O. G., Abe, K., . . . Murphy, D. (2007). Complete genomes of hepatitis C virus (HCV) subtypes 6c, 6l, 6o, 6p and 6q: completion of a full panel of genomes for HCV genotype 6. *J Gen Virol*, 88(Pt 5), 1519-1525.
- Macias, J., Vispo, E., Pineda, J. A., & Soriano, V. (2011). Host genetics. *Curr Opin HIV AIDS*, 6(6), 491-500.
- Maillard, P., Huby, T., Andreo, U., Moreau, M., Chapman, J., & Budkowska, A. (2006). The interaction of natural hepatitis C virus with human scavenger receptor SR-BI/Cla1 is mediated by ApoB-containing lipoproteins. *FASEB J*, 20(6), 735-737.
- Major, M. E., Dahari, H., Mihalik, K., Puig, M., Rice, C. M., Neumann, A. U., & Feinstone, S. M. (2004). Hepatitis C virus kinetics and host responses associated with disease and outcome of infection in chimpanzees. *Hepatology*, 39(6), 1709-1720.
- Makiyama, A., Itoh, Y., Yasui, K., Mori, K., Okita, M., Nakayama, M., . . . Okanoue, T. (2006). First phase viral kinetic parameters and prediction of response to interferon alpha-2b/ribavirin combination therapy in patients with chronic hepatitis C. *Hepatol Res*, 36(2), 94-99.
- Mandell, D., and Bennett's. *Principles and Practice of Infectious Diseases* (Sixth edition. ed.).
- Mangia, A. (2011). IL28B: A new wager in the skyline of hepatitis C virus infection. *Dig Liver Dis*, 43(3), 177-179.
- Mangia, A., Thompson, A. J., Santoro, R., Piazzolla, V., Tillmann, H. L., Patel, K., . . . McHutchison, J. G. (2010). An IL28B polymorphism determines treatment response of hepatitis C virus genotype 2 or 3 patients who do not achieve a rapid virologic response. *Gastroenterology*, 139(3), 821-827, 827 e821.
- Manns, M. P., & Cornberg, M. (2013). Sofosbuvir: the final nail in the coffin for hepatitis C? *Lancet Infect Dis*, 13(5), 378-379.
- Manns, M. P., Fried, M. W., Zeuzem, S., Jacobson, I. M., Forns, X., Poordad, F., . . . Beumont-Mauviel, M. (2014). Simeprevir with peginterferon/ribavirin for treatment of chronic hepatitis C virus genotype 1 infection: pooled safety analysis from Phase IIb and III studies. *J Viral Hepat*. doi: 10.1111/jvh.12346
- Manns, M. P., McHutchison, J. G., Gordon, S. C., Rustgi, V. K., Shiffman, M., Reindollar, R., . . . Albrecht, J. K. (2001). Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet*, 358(9286), 958-965.
- Martin, N. K., Hickman, M., Hutchinson, S. J., Goldberg, D. J., & Vickerman, P. (2013). Combination interventions to prevent HCV transmission among people who inject drugs:

- modeling the impact of antiviral treatment, needle and syringe programs, and opiate substitution therapy. *Clin Infect Dis*, 57 Suppl 2, S39-45.
- Martro, E., Valero, A., Jordana-Lluch, E., Saludes, V., Planas, R., Gonzalez-Candelas, F., . . . Bracho, M. A. (2011). Hepatitis C virus sequences from different patients confirm the existence and transmissibility of subtype 2q, a rare subtype circulating in the metropolitan area of Barcelona, Spain. *J Med Virol*, 83(5), 820-826.
- McHutchison, J. G., Gordon, S. C., Schiff, E. R., Shiffman, M. L., Lee, W. M., Rustgi, V. K., . . . Albrecht, J. K. (1998). Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatitis Interventional Therapy Group. *N Engl J Med*, 339(21), 1485-1492.
- Mohamoud, Y. A., Mumtaz, G. R., Riome, S., Miller, D., & Abu-Raddad, L. J. (2013). The epidemiology of hepatitis C virus in Egypt: a systematic review and data synthesis. *BMC Infect Dis*, 13, 288.
- Moreau, I., Hegarty, S., Levis, J., Sheehy, P., Crosbie, O., Kenny-Walsh, E., & Fanning, L. J. (2006). Serendipitous identification of natural intergenotypic recombinants of hepatitis C in Ireland. *Virol J*, 3, 95.
- Morel, V., Descamps, V., Francois, C., Fournier, C., Brochot, E., Capron, D., . . . Castelain, S. (2010). Emergence of a genomic variant of the recombinant 2k/1b strain during a mixed Hepatitis C infection: a case report. *J Clin Virol*, 47(4), 382-386.
- Munoz, G., Velasco, M., Thiers, V., Hurtado, C., Brahm, J., Larrondo-Lillo, M., . . . Lamas, E. (1998). [Prevalence and genotypes of hepatitis C virus in blood donors and in patients with chronic liver disease and hepatocarcinoma in a Chilean population]. *Rev Med Chil*, 126(9), 1035-1042.
- Neumann, A. U., Lam, N. P., Dahari, H., Gretch, D. R., Wiley, T. E., Layden, T. J., & Perelson, A. S. (1998). Hepatitis C viral dynamics in vivo and the antiviral efficacy of interferon-alpha therapy. *Science*, 282(5386), 103-107.
- O'Brien, S. (2013). The clinical importance of hepatitis C genotyping in the United States. *MLO Med Lab Obs*, 45(11), 16-17.
- Ogarkov, P. I., Malyshev, V. V., Tokmakov, V. S., & Smirnov, A. V. (2004). Epidemiological features of virus hepatitis in the Russian Army. *Minerva Gastroenterol Dietol*, 50(2), 165-169.
- Okamoto, H., Okada, S., Sugiyama, Y., Yotsumoto, S., Tanaka, T., Yoshizawa, H., . . . Mayumi, M. (1990). The 5'-terminal sequence of the hepatitis C virus genome. *Jpn J Exp Med*, 60(3), 167-177.

- Otto, G. A., & Puglisi, J. D. (2004). The pathway of HCV IRES-mediated translation initiation. *Cell*, *119*(3), 369-380.
- Paez Jimenez, A., Sharaf Eldin, N., Rimlinger, F., El-Daly, M., El-Hariri, H., El-Hoseiny, M., . . . Thiers, V. (2010). HCV iatrogenic and intrafamilial transmission in Greater Cairo, Egypt. *Gut*, *59*(11), 1554-1560.
- Pellicelli, A. M., Montalbano, M., Lionetti, R., Durand, C., Ferenci, P., D'Offizi, G., . . . Angelico, M. (2014). Sofosbuvir plus daclatasvir for post-transplant recurrent hepatitis C: potent antiviral activity but no clinical benefit if treatment is given late. *Dig Liver Dis*, *46*(10), 923-927.
- Penin, F. (2003). Structural biology of hepatitis C virus. *Clin Liver Dis*, *7*(1), 1-21, vii.
- Penin, F., Dubuisson, J., Rey, F. A., Moradpour, D., & Pawlotsky, J. M. (2004). Structural biology of hepatitis C virus. *Hepatology*, *39*(1), 5-19.
- Perez, C. M., Suarez, E., Torres, E. A., Roman, K., & Colon, V. (2005). Seroprevalence of hepatitis C virus and associated risk behaviours: a population-based study in San Juan, Puerto Rico. *Int J Epidemiol*, *34*(3), 593-599.
- Peters, M. (1996). Actions of cytokines on the immune response and viral interactions: an overview. *Hepatology*, *23*(4), 909-916.
- Poordad, F., McCone, J., Jr., Bacon, B. R., Bruno, S., Manns, M. P., Sulkowski, M. S., . . . Bronowicki, J. P. (2011). Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*, *364*(13), 1195-1206.
- Poynard, T., Marcellin, P., Lee, S. S., Niederau, C., Minuk, G. S., Ideo, G., . . . Albrecht, J. (1998). Randomised trial of interferon alpha2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. International Hepatitis Interventional Therapy Group (IHIT). *Lancet*, *352*(9138), 1426-1432.
- Pradat, P., Caillat-Vallet, E., Sahajian, F., Bailly, F., Excler, G., Sepetjan, M., . . . Fabry, J. (2001). Prevalence of hepatitis C infection among general practice patients in the Lyon area, France. *Eur J Epidemiol*, *17*(1), 47-51.
- The price of good health. (2014). *Nat Med*, *20*(4), 319.
- Raghwani, J., Thomas, X. V., Koekkoek, S. M., Schinkel, J., Molenkamp, R., van de Laar, T. J., . . . Pybus, O. G. (2012). Origin and evolution of the unique hepatitis C virus circulating recombinant form 2k/1b. *J Virol*, *86*(4), 2212-2220.

- Rallon, N. I., Soriano, V., Naggie, S., Restrepo, C., Goldstein, D., Vispo, E., . . . Benito, J. M. (2011). IL28B gene polymorphisms and viral kinetics in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients treated with pegylated interferon and ribavirin. *AIDS*, 25(8), 1025-1033.
- Ramire, C., Tremeaux, P., Caporossi, A., Trabaud, M., Lebosse, F., Bailly, F., . . . Larrat, S. (2014). Recent evidence of underestimated circulation of hepatitis C virus intergenotypic recombinant strain RF2k/1b in the Rhone-Alpes region, France, January to August 2014: implications for antiviral treatment. *Euro Surveill*, 19(43).
- Rauch, A., Kutalik, Z., Descombes, P., Cai, T., Di Iulio, J., Mueller, T., . . . Bochud, P. Y. (2010). Genetic variation in IL28B is associated with chronic hepatitis C and treatment failure: a genome-wide association study. *Gastroenterology*, 138(4), 1338-1345, 1345 e1331-1337.
- Reddy, K. R., Wright, T. L., Pockros, P. J., Shiffman, M., Everson, G., Reindollar, R., . . . DePamphilis, J. (2001). Efficacy and safety of pegylated (40-kd) interferon alpha-2a compared with interferon alpha-2a in noncirrhotic patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*, 33(2), 433-438.
- Reddy, K. R., Zeuzem, S., Zoulim, F., Weiland, O., Horban, A., Stanciu, C., . . . Jessner, W. (2014). Simeprevir versus telaprevir with peginterferon and ribavirin in previous null or partial responders with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (ATTAIN): a randomised, double-blind, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet Infect Dis*.
- Reichard, O., Yun, Z. B., Sonnerborg, A., & Weiland, O. (1993). Hepatitis C viral RNA titers in serum prior to, during, and after oral treatment with ribavirin for chronic hepatitis C. *J Med Virol*, 41(2), 99-102.
- Richards, D. C., Mikiashvili, T., Parris, J. J., Kourbatova, E. V., Wilson, J. C., Shubladze, N., . . . Blumberg, H. M. (2006). High prevalence of hepatitis C virus but not HIV co-infection among patients with tuberculosis in Georgia. *Int J Tuberc Lung Dis*, 10(4), 396-401.
- Rodriguez-Torres, M., Lawitz, E., Kowdley, K. V., Nelson, D. R., Dejesus, E., McHutchison, J. G., . . . Lalezari, J. (2013). Sofosbuvir (GS-7977) plus peginterferon/ribavirin in treatment-naive patients with HCV genotype 1: a randomized, 28-day, dose-ranging trial. *J Hepatol*, 58(4), 663-668.
- Rosenberg, S. (2001). Recent advances in the molecular biology of hepatitis C virus. *J Mol Biol*, 313(3), 451-464.
- Sansonno, D., Lauletta, G., De Re, V., Tucci, F. A., Gatti, P., Racanelli, V., . . . Dammacco, F. (2004). Intrahepatic B cell clonal expansions and extrahepatic manifestations of chronic HCV infection. *Eur J Immunol*, 34(1), 126-136.

- Sarrazin, C. (2002). Highly sensitive hepatitis C virus RNA detection methods: molecular backgrounds and clinical significance. *J Clin Virol*, 25 Suppl 3, S23-29.
- Sherman, K. E., Flamm, S. L., Afdhal, N. H., Nelson, D. R., Sulkowski, M. S., Everson, G. T., . . . Poordad, F. (2011). Response-guided telaprevir combination treatment for hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*, 365(11), 1014-1024.
- Simmonds, P. (2004). Genetic diversity and evolution of hepatitis C virus--15 years on. *J Gen Virol*, 85(Pt 11), 3173-3188.
- Simmonds, P., Bukh, J., Combet, C., Deleage, G., Enomoto, N., Feinstone, S., . . . Widell, A. (2005). Consensus proposals for a unified system of nomenclature of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology*, 42(4), 962-973.
- Simmonds, P., Holmes, E. C., Cha, T. A., Chan, S. W., McOmish, F., Irvine, B., . . . Urdea, M. S. (1993). Classification of hepatitis C virus into six major genotypes and a series of subtypes by phylogenetic analysis of the NS-5 region. *J Gen Virol*, 74 (Pt 11), 2391-2399.
- Sklan, E. H., Charuworn, P., Pang, P. S., & Glenn, J. S. (2009). Mechanisms of HCV survival in the host. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 6(4), 217-227.
- Somsouk, M., Lauer, G. M., Casson, D., Terella, A., Day, C. L., Walker, B. D., & Chung, R. T. (2003). Spontaneous resolution of chronic hepatitis C virus disease after withdrawal of immunosuppression. *Gastroenterology*, 124(7), 1946-1949
- Spahn, C. M., Kieft, J. S., Grassucci, R. A., Penczek, P. A., Zhou, K., Doudna, J. A., & Frank, J. (2001). Hepatitis C virus IRES RNA-induced changes in the conformation of the 40s ribosomal subunit. *Science*, 291(5510), 1959-1962.
- Strader, D. B., & Seeff, L. B. (1996). The natural history of chronic hepatitis C infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 8(4), 324-328.
- Stvilia, K., Tsertsvadze, T., Sharvadze, L., Aladashvili, M., del Rio, C., Kuniholm, M. H., & Nelson, K. E. (2006). Prevalence of hepatitis C, HIV, and risk behaviors for blood-borne infections: a population-based survey of the adult population of T'bilisi, Republic of Georgia. *J Urban Health*, 83(2), 289-298.
- Suppiah, V., Moldovan, M., Ahlenstiel, G., Berg, T., Weltman, M., Abate, M. L., . . . George, J. (2009). IL28B is associated with response to chronic hepatitis C interferon-alpha and ribavirin therapy. *Nat Genet*, 41(10), 1100-1104.
- Tanaka, T., Kato, N., Cho, M. J., Sugiyama, K., & Shimotohno, K. (1996). Structure of the 3' terminus of the hepatitis C virus genome. *J Virol*, 70(5), 3307-3312.

- Tanaka, Y., Nishida, N., Sugiyama, M., Kurosaki, M., Matsuura, K., Sakamoto, N., . . . Mizokami, M. (2009). Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Nat Genet*, *41*(10), 1105-1109.
- Thimme, R., Oldach, D., Chang, K. M., Steiger, C., Ray, S. C., & Chisari, F. V. (2001). Determinants of viral clearance and persistence during acute hepatitis C virus infection. *J Exp Med*, *194*(10), 1395-1406.
- Thomas, D. L., Thio, C. L., Martin, M. P., Qi, Y., Ge, D., O'Huigin, C., . . . Carrington, M. (2009). Genetic variation in IL28B and spontaneous clearance of hepatitis C virus. *Nature*, *461*(7265), 798-801.
- Thompson, A. J., Muir, A. J., Sulkowski, M. S., Ge, D., Fellay, J., Shianna, K. V., . . . McHutchison, J. G. (2010). Interleukin-28B polymorphism improves viral kinetics and is the strongest pretreatment predictor of sustained virologic response in genotype 1 hepatitis C virus. *Gastroenterology*, *139*(1), 120-129 e118.
- Tilg, H. (1997). New insights into the mechanisms of interferon alfa: an immunoregulatory and anti-inflammatory cytokine. *Gastroenterology*, *112*(3), 1017-1021.
- Tiribelli, C. (2002). The spectrum of the liver disease in the general population: lesson from the Dionysos Study. *Med Arh*, *56*(1 Suppl 1), 29-30.
- Torres-Puente, M., Cuevas, J. M., Jimenez-Hernandez, N., Bracho, M. A., Garcia-Robles, I., Carnicer, F., . . . Gonzalez-Candelas, F. (2007). Contribution of insertions and deletions to the variability of hepatitis C virus populations. *J Gen Virol*, *88*(Pt 8), 2198-2203.
- Touzet, S., Kraemer, L., Colin, C., Pradat, P., Lanoir, D., Bailly, F., . . . Trepo, C. (2000). Epidemiology of hepatitis C virus infection in seven European Union countries: a critical analysis of the literature. HENCORE Group. (Hepatitis C European Network for Co-operative Research. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, *12*(6), 667-678.
- Tscherne, D. M., Evans, M. J., von Hahn, T., Jones, C. T., Stamataki, Z., McKeating, J. A., . . . Rice, C. M. (2007). Superinfection exclusion in cells infected with hepatitis C virus. *J Virol*, *81*(8), 3693-3703.
- Tsukiyama-Kohara, K., Iizuka, N., Kohara, M., & Nomoto, A. (1992). Internal ribosome entry site within hepatitis C virus RNA. *J Virol*, *66*(3), 1476-1483.
- Uribe, M., & Mendez-Sanchez, N. (2002). [Hepatitis C in Mexico]. *Rev Gastroenterol Mex*, *67* Suppl 2, S7-8.
- Van Damme, P., Thyssen, A., & Van Loock, F. (2002). Epidemiology of hepatitis C in Belgium: present and future. *Acta Gastroenterol Belg*, *65*(2), 78-79.

- Viazov, S., Widell, A., & Nordenfelt, E. (2000). Mixed infection with two types of hepatitis C virus is probably a rare event. *Infection*, 28(1), 21-25.
- Vierling J., Z. S., Poordad F., Bronowicki J., Manns M., Bacon B., et al. (2013). Safety and efficacy of boceprevir/PEG-interferon/ribavirin (BOC/P/R) combination therapy for chronic HCV G1 patients with compensated cirrhosis: a meta-analysis of five phase 3 clinical trials. *J Hepatol*, 58(Suppl.), S576–S577
- Vierling, J. M., Zeuzem, S., Poordad, F., Bronowicki, J. P., Manns, M. P., Bacon, B. R., . . . Bruno, S. (2014). Safety and efficacy of boceprevir/peginterferon/ribavirin for HCV G1 compensated cirrhotics: meta-analysis of 5 trials. *J Hepatol*, 61(2), 200-209.
- Walters, K. A., Syder, A. J., Lederer, S. L., Diamond, D. L., Paeper, B., Rice, C. M., & Katze, M. G. (2009). Genomic analysis reveals a potential role for cell cycle perturbation in HCV-mediated apoptosis of cultured hepatocytes. *PLoS Pathog*, 5(1), e1000269.
- Wang, C., Sarnow, P., & Siddiqui, A. (1993). Translation of human hepatitis C virus RNA in cultured cells is mediated by an internal ribosome-binding mechanism. *J Virol*, 67(6), 3338-3344.
- Wartelle-Bladou, C., Le Folgoc, G., Bourliere, M., & Lecomte, L. (2012). Hepatitis C therapy in non-genotype 1 patients: the near future. *J Viral Hepat*, 19(8), 525-536.
- Wedemeyer, H., Duberg, A. S., Buti, M., Rosenberg, W. M., Frankova, S., Esmat, G., . . . Gower, E. (2014). Strategies to manage hepatitis C virus (HCV) disease burden. *J Viral Hepat*, 21 Suppl 1, 60-89.
- Welzel, T. M., Dultz, G., & Zeuzem, S. (2014). Interferon-free antiviral combination therapies without nucleosidic polymerase inhibitors. *J Hepatol*, 61(1S), S98-S107. doi: S0168-8278(14)00554-6
- WHO. (2014, Updated April 2014). Hepatitis C Fact Sheet, from <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/>
- Younossi, Z. M., Stepanova, M., Zeuzem, S., Dusheiko, G., Esteban, R., Hezode, C., . . . Hunt, S. L. (2014). Patient-reported outcomes assessment in chronic hepatitis C treated with sofosbuvir and ribavirin: the VALENCE study. *J Hepatol*, 61(2), 228-234.
- Yun, Z., Lara, C., Johansson, B., Lorenzana de Rivera, I., & Sonnerborg, A. (1996). Discrepancy of hepatitis C virus genotypes as determined by phylogenetic analysis of partial NS5 and core sequences. *J Med Virol*, 49(3), 155-160.
- Zein, N. N. (2000). Clinical significance of hepatitis C virus genotypes. *Clin Microbiol Rev*, 13(2), 223-235.

- Zeisel, M. B., Barth, H., Schuster, C., & Baumert, T. F. (2009). Hepatitis C virus entry: molecular mechanisms and targets for antiviral therapy. *Front Biosci (Landmark Ed)*, *14*, 3274-3285.
- Zeuzem, S. (2004). Heterogeneous virologic response rates to interferon-based therapy in patients with chronic hepatitis C: who responds less well? *Ann Intern Med*, *140*(5), 370-381.
- Zeuzem, S., Andreone, P., Pol, S., Lawitz, E., Diago, M., Roberts, S., . . . Beumont, M. (2011). Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med*, *364*(25), 2417-2428.
- Zeuzem, S., Dusheiko, G. M., Salupere, R., Mangia, A., Flisiak, R., Hyland, R. H., . . . Esteban, R. (2014). Sofosbuvir and ribavirin in HCV genotypes 2 and 3. *N Engl J Med*, *370*(21), 1993-2001.
- Zeuzem, S., Feinman, S. V., Rasenack, J., Heathcote, E. J., Lai, M. Y., Gane, E., . . . Brunda, M. J. (2000). Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med*, *343*(23), 1666-1672.
- Zeuzem, S., Herrmann, E., Lee, J. H., Fricke, J., Neumann, A. U., Modi, M., . . . Roth, W. K. (2001). Viral kinetics in patients with chronic hepatitis C treated with standard or peginterferon alpha2a. *Gastroenterology*, *120*(6), 1438-1447. doi: S0016508501025355 [pii]
- Zeuzem, S., Schmidt, J. M., Lee, J. H., Ruster, B., & Roth, W. K. (1996). Effect of interferon alfa on the dynamics of hepatitis C virus turnover in vivo. *Hepatology*, *23*(2), 366-371.
- Zeuzem, S., Schmidt, J. M., Lee, J. H., von Wagner, M., Teuber, G., & Roth, W. K. (1998). Hepatitis C virus dynamics in vivo: effect of ribavirin and interferon alfa on viral turnover. *Hepatology*, *28*(1), 245-252.

8. დაწართი 1.

Predicting HCV Diseases outcome: Roles of HCV Viral and Host Genetic Factors

The World Health Organization (WHO) estimates that ~180 million people are infected with the hepatitis C virus (HCV) worldwide, with the highest prevalence rates reported in Africa and Asia. In Western countries, HCV is the leading cause of end-stage liver disease and hepatocellular carcinoma, thereby the one of the major causes for liver transplantation globally. It is estimated that as many as four million new hepatitis C infections occur annually and more than 350,000 individuals die from hepatitis C related liver diseases each year.⁸ Novel drugs known as direct-acting antiviral (DAAs) with or without Pegylated Interferon- Ribavirin (PEG/RBV) have revolutionized chronic hepatitis C treatment by providing shortened and simplified treatment regimens while minimizing related side effects and dramatically increasing sustained viral response (SVR) rates. Recent clinical guidelines include DAAs as a first-line treatment option for chronic hepatitis C. However, due to the extremely high cost, dual therapy with PEG/RBV combination still continues to be the standard of care in resource limited countries, including Georgia. The success rate of this dual therapy regimen largely depends on the host and viral characteristics. Various host characteristics have been identified to be associated with favorable treatment outcome including female sex, younger age, absence of liver steatosis and insulin resistance. Being infected with HCV genotype 2 or 3 and having a low viral load are key viral determinants associated with a successful treatment outcome. In addition, rapid virological response (RVR) to treatment, i.e. undetectable HCV RNA in serum, at week 4 and early viral response (EVR) at week 12 are important therapeutic milestones which predict SVR. Studies of HCV viral kinetics during treatment revealed that interferon alpha-2b causes a rapid dose-dependent reduction in HCV RNA levels in the serum within 24 to 48 hours. Mathematical calculations revealed that HCV has a serum half-life of 3 hours and a viral production rate of 1.0×10^{12} virions per day. Therefore a rapid viral decline after the initiation of treatment is a strong predictor of an SVR response to treatment. The rapid initial decline is followed by a slower phase that varies widely among patients and is attributed to the death rate of infected hepatocytes. The second phase of viral decline, mediated by immune clearance of infected and dead hepatocytes, is also related to viral clearance and SVR.

The recent discovery of host genetic factors that influenced treatment outcome has changed the approach to HCV treatment. Three independent genome-wide association studies have identified single nucleotide polymorphisms (SNPs) near the gene coding for interferon lambda-3 (or IL28B) that are associated with favorable response to antiviral treatment and spontaneous resolution of infection in patients infected with HCV genotype 1. The identification of genetic variation in the IL28B gene region raised the possibility that determination of the IL28B allele might have the potential to predict the response to therapy in order to alter the duration of treatment. Among the SNPs studied, rs12979860 located near the IL28B gene was reported to have the highest SVR predictive potential. The rates of SVR among patients infected with genotype 1 and harboring an IL28B C/C genotype reached 80%. A high SVR rate was observed among genotype 2 and 3 patients harboring IL28B genotype C/C who did not achieve a RVR during the treatment course.

The ability to predict either a positive or negative therapeutic response is of obvious benefit to clinicians and patients. The ability to predict the likelihood of a favorable treatment response as early as possible in the course of antiviral treatment could be beneficial to the treating physician and the patient. The reported studies of an ultra rapid viral response (URVR), a viral load reduction by >2 log at week one or two, to therapy have found it to be predictive of an SVR. However, to our knowledge data on the combined effect of URVR and IL28B genotypes for prediction of SVR have not been widely reported.

Aside known HCV genotypes that play a key role in antiviral treatment success, there are HCV recombinant forms reported to share the parts of different genotype in the genome. The antiviral treatment efficiency is not known for the natural intergenotypic recombinant forms that possess genotype 2 sequences in the structural regions and genotype 1, 5 or 6 sequences in the nonstructural regions. The first of these recombinants, RF2k/1b, was primarily identified in Russia, since then it has been described from patients in Ireland Estonia Uzbekistan and most recently in Cyprus and France. Even if infection with this type is wide-spread, most of the diagnosed patients were infected in Georgia through either injection drug use (IDU) or sexual contact suggesting that this recombinant virus is circulating in Georgia.

Georgia has the highest HCV prevalence (6.7%) in the general population in the Caucasus region; therefore, accurate HCV genotype determination is especially important for selection of correct treatment options. Taking into account that recombinant forms share components of different genotypes, HCV genotype interpretation based only on assays

targeting one region, such as the 5'UTR/Core may mislead correct classification of HCV recombinants. Despite limited data reported on the susceptibility of RF2k/1b to PEG/RBV or to other antiviral compounds, it is important to correctly identify the genotype and recombinant forms, since they share interferon sensitivity-determining and interferon resistance-determining regions with the more difficult to treat genotype 1.

The purpose of our study was to determine host and viral factors contributing to the successful treatment outcome in Georgia. To attain these goals we have performed several prospective and retrospective studies focusing on HCV viral kinetics, host genetic factors IL28B genotypes and HCV genotype characteristics in our HCV study population.

Materials and methods

Study settings and population

The Infectious Diseases AIDS and Clinical Immunology Research Center (IDACIRC) is Georgia's referral institution for diagnosis, and treatment of infectious diseases, including viral hepatitis. IDACIRC is the country's largest provider of medical services related to hepatitis C infection. We have conducted several prospective and retrospective studies in order to study the host and viral characteristics.

1. Study of IL28B genotypes for the prediction of viral clearance among mono infected and HIV co infected acute HCV population;
2. Study of ultra rapid viral response and the role of IL28B genotypes among chronic HCV patients infected with different genotypes;
3. Assessment of HCV treatment efficacy among patients infected with HCV patients infected with different genotypes;
4. Identification of HCV recombinant strains among HCV patients infected with different genotypes.]

We have performed several laboratory and instrumental investigation for attain the study goal.

HCV RNA quantification

HCV RNA levels were determined by the COBAS TaqMan HCV Test, v.2 (Roche, Basel, Switzerland) with the quantification limit of 25 IU/ml. Patient specimens with detectable HCV viral load of more than 2,000 IU/ml were genotyped before initiation of PEG/RBV therapy.

IL28B genotyping

Human genomic DNA extracted from a blood specimen was used for IL28B genotype determination. SNP rs12979860 was genotyped by allele-specific TaqMan minor groove binding (MGB) probes and TaqMan Genotyping kit (Applied Biosystems, Foster City, California, USA) on ABI 7500 Real Time PCR System as previously described. Allele-specific genotyping calls were automatically applied on the allelic discrimination plot upon the real time PCR amplification and detection completion. Three possible allelic calls were presented, distinguishing C/C, C/T and T/T genotypes.

HCV genotyping

HCV genotyping was performed by Versant HCV Genotype v2. Kit (Siemens, Ghent, Belgium). The kit is designed to reverse transcribe and amplify 240 and 270 base pairs of the 5' UTR and Core region. After amplification, PCR products were immobilized on a nitrocellulose strip, which resulted in a visible banding pattern. HCV genotyping results were then interpreted using the manufacturer's protocol.

Personal error in baseline Versant HCV genotyping procedure was excluded, since all samples with discrepant results between Versant typing and sequencing, were re-tested in the Versant HCV genotyping assay.

HCV RNA Extraction and cDNA synthesis

HCV RNA was extracted from 0.5 mL plasma using High Pure Viral Nucleic Acid Kit with the elution volume of 75 μ l. (Roche, Basel, Switzerland). cDNA synthesis was carried out with 100U of MuLV transcriptase and 0.1 U random hexamer primers (Qiagen, Valencia, CA) with the following steps: pre heat of 2 μ l random hexamer with 12 μ l RNA for 5 minutes at 85°C, followed by addition and heat of 28 μ l mixture with 4 μ l -10X PCR Buffer II, 8 μ l - 25 mM MgCl₂, 12 μ l - 10 mM dNTP, 2 μ l- Rnase Inhibitor and 2 μ l -MuIV RT at 42°C for 60 minutes and 85°C for 5 minutes.

Amplification and sequencing of the NS5B region

cDNA was amplified by nested PCR using the GeneAmp XL PCR kit (Applied Biosystems, Foster City, CA). For primary PCR, 5 μ L of cDNA was amplified using primers P3 (TATGAYACCCGCTGYTTTACTC) and P4 (GCNGARTAYCTVGTCATAGCCTC). Secondary PCR conditions were identical to the primary round, except that primer P4 was substituted with primer P5 (GCTAGTCATAGCCTCCGT). This amplification rendered a 260

bp amplicon, which was extracted from 1% agarose by using the QIAquick gel extraction kit (Qiagen, Valencia, CA) and sequenced at the Wadsworth Center's Applied Genomic Technologies Core Facility.

Characterization of genotype by BLAST and phylogenetic analysis

All obtained HCV sequences were genotyped by BLAST comparison with sequences in the Los Alamos HCV sequence database http://hcv.lanl.gov/content/sequence/BASIC_BLAST/basic_blast.html. The sequences obtained were aligned with corresponding reference sequences representing HCV genotypes 1, 2, 3 and representative subtypes. The analyses also included published RF2k/1b sequences (Demetriou, et al., 2011; Kurbanov, Tanaka, Avazova, et al., 2008; Moreau, et al., 2006; Newman et al., 2013). In order to confirm the genotype classification, reference strains from the BLAST search were included, if there was a nucleotide similarity of >90% between sequences of known genotype and subtype in GenBank and those obtained in this study. The sequences were aligned using CLUSTAL W in BioEdit (Hall, 1999). Phylogenetic analyses were conducted using MEGA version 6.0 (Tamura, Stecher, Peterson, Filipski, & Kumar, 2013). The neighbor-joining method based on Kimura two-parameter model was used for tree construction. The robustness of the tree was estimated from 1,000 bootstrap replicates, with branches with more than 70 % bootstrap support considered significant.

Results overview

1. Study of IL28B genotypes for the prediction of viral clearance among mono infected and HIV co-infected acute HCV population.

Prospective study of IL28B genotypes among HCV mono infected and HCV/HIV infected patients was performed in order to study the role of IL28B genotypes for predicting HCV clearance among patients with acute infection. We have analyzed data on 124 patients who cleared HCV virus following acute HCV infection. Of those 124 patients studies, 65 were mono infected, while 59 were co infected with HIV-1 virus. Of 65 mono infected patients, who cleared the virus 39 patients (60.0%) had IL28B genotypes C/C genotype, 17 patients (26.2%) IL28B genotypes C/T genotype and 9 (13.8%) IL28B genotypes T/T genotype. Similar results were obtained in HIV-1 co infected group: 34 patients (57.6%) had IL28B genotypes C/C genotype, 18 patients (30.5%) IL28B genotypes C/T genotype, and 7 patients (11.9%) IL28B genotypes T/T genotype respectively. When stratified with the manifested acute HCV symptoms of 124 patients 34 (27.4%) had no signs of the infections and of those 34 patients 25 carried IL28B genotypes T/T genotype. Based of the statistical power of the analyses, the IL28B genotypes genotype was the best predictor of virus self clearance among both mono infected and co infected group regardless of their acute infection manifestations.

2. Study of ultrarapid viral response and the role of IL28B genotypes among chronic HCV patients infected with different genotypes

Prospective study of ultrarapid viral response and the role of IL28B genotypes enrolled 156 patients seeking care at IDACIRC. Of those patients enrolled, 13 (8.3%) discontinued treatment due to interferon/ribaivirin side effects or other reasons and were not included in the final analyses. Of the remaining 143 patients, 103 (72.0%) completed the course of treatment; 40 subjects (28.0%) terminated the treatment due to a suboptimal virologic response at week 12.

The majority of the patients were male (82.5 %) and older than 23 years of age (mean age 38) (Table 1). All were of white race and European ancestry. Of the 143 patients, 83 (58%) reported previous exposure to intravenous drugs, which was the likely source for their

HCV acquisition. Eighty-four patients (58.7%) of 143 had a high viral load (>600 000 IU/ml) at baseline and all were diagnosed with either moderate or significant liver fibrosis by METAVIR score (6–9.5 Kpa) as per study enrollment criteria. IL28B genotype analysis indicated that 76 patients (53.1%) were harboring C/T and T/T variants of SNP rs12979860, while C/C genotype was found among 67 individuals (46.8%). A significantly greater proportion of patients with the C/C genotype had a high viral load (>600 000 IU/ml) than those with the non C/C group. Since the predictive values for SVR among patients with unfavorable genotypes of C/T and T/T as well as among those with favorable HCV genotype 2 and 3 were reported to be similar, we have grouped them together in the final analyses. The HCV genotype distribution among the cohort was as follows: 50 patients (34.9%) were infected with HCV genotype 1 and 93 patients (65.1%) with HCV genotypes 2 and 3. An SVR was reached in 23 (46 %) patients infected with HCV genotype 1 and among 67 (72 %) patients infected with HCV genotype 2 and 3.

HCV viral load decline; HCV and IL28B genotypes. The rate of decline in the HCV viral load at each time point was calculated and compared between C/C vs. non C/C groups. The decline in HCV viral load of >2log₁₀ at each time point compared to the baseline was considered to be a favorable virological response. The first phase viral decline was defined as the decline of HCV RNA between baseline and day three. No significant associations were found between first phase decline (at hours 3, 24, 48 and 72) and an SVR (data not shown). When the on-treatment response rates among HCV genotype 1 patients were stratified according to the IL28B genotypes, the group harboring C/C genotype showed a higher rate of viral decline at all second phase time points, compared to the group harboring C/T and T/T genotypes (p values at all time points were <0.05). Therefore, the T allele had a negative impact on the second phase viral decline and was associated with lower rates of URVR at weeks one and two, RVR and SVR.

Of 17 genotype 1 patients from the C/C group who achieved SVR, 8 patients attained URVR at week one and week two with further RVR, EVR and ETR. None of these 8 patients had a breakthrough or relapsed after treatment completion. Conversely, URVR was not predictive of SVR among non C/C genotype 1 group.

All second phase viral load decline rates among genotype 2 and 3 patients' harboring the C/C genotype were somewhat higher than the non C/C group. The effect of IL28B C/C genotypes was only marginally significant on an URVR at week one and two and did not contribute to the later viral load decline rates. When the HCV genotype 2 and 3 group was

stratified by HCV genotype, the C/C genotype was a slightly better predictor for URVR at week one and two and SVR among genotype 3 patients than it was for those infected with genotype 2.

Association of HCV baseline viral load, IL28B genotype and prediction of SVR. The mean HCV viral load decline between baseline and URVR week one and two was calculated among all IL28B and HCV genotype groups. A greater HCV viral load decline was observed among the HCV genotype 1 C/C group which was not associated with baseline viral load. However, the decline among the non C/C group was significantly associated with a low baseline viral load ($p < 0.04$). There were no differences identified among the genotype 2 and 3 group in this regard ($p > 0.05$).

Predictive values of IL28B genotypes for SVR. An SVR was achieved among 77.2% of patients with HCV genotype 1 C/C versus 22.4% of patients with non-C/C. However, SVR occurred among 80% and 64.5% patients whose genotypes were C/C and non C/C in those infected with HCV genotypes 2 and 3 respectively. The rate of SVR among genotype 1 C/C patients not achieving URVR and RVR was greater compared to the non C/C group ($p < 0.05$). However, C/C genotype was not predictive of SVR among genotype 2 and 3 patients without an URVR and RVR ($p > 0.05$).

Combining the IL28B C/C genotype with either URVR at week two or RVR responses yielded a PPV of 100%, and NPV of 43%–45%, while among the subjects with non C/C genotype the PPV was only 50% for URVR at week two and 75% for RVR and the NPV was 81% for URVR and 87% for RVR respectively. The PPV and NPV values for each time point among the genotype 2 and 3 group were similar between the two IL28B groups.

3. Assessment of HCV treatment efficacy among patients infected with different HCV genotypes

We have performed the database analyses at the IDAICRC focusing on the antiviral treatment efficacy and the role of HCV genotypes. Overall, IDACIRC database contained specimens from 2291 HCV infected patients. All samples were genotyped from 2003 to 2011. This database contained genotype data on HCV strains from 2,291 patients representing the majority of hepatitis C patients from 2003 to 2011 in Georgia. Analysis of the genotypes revealed that genotype 1 was predominant (42%) over genotypes 3 (32.9%) and 2 (24.9%). Genotype 4 was found among 3 patients (0.13 %), while other known genotypes were not identified. All samples had been stored at -20°C after routine HCV RNA viral load and genotyping. Based on the demographic data, majority of the patients diagnosed are male (79.2%), and route of HCV transmission is IDU (61.9%). The HCV genotype distribution based on the sex and transmission route is similar among genotype 1 and 2 patients, however, of 739 genotype 3 patients, 86.6% were male and 70.5% reported intravenous drug use in the past. The higher viral load 70.9% was also observed among genotype 3 group versus genotype 1 and genotype 2 groups. Relatively low viral load was observed among genotype 2 group versus genotype 1. Treatment data of the database revealed that only 35 % of the patients who were diagnosed received antiviral treatment. Of those patients who initiated treatment 58.3 % achieved SVR. Of 962 genotype 1 patients diagnosed in the center only 21.9% received treatments, while of 590 genotype 2 patients it reached 42.3 % and 47.4% of 739 genotype 3 respectively. SVR was attained among 37.4%, 71.2% and 58.0% among genotypes 1, 3 and 2 respectively. The rate of SVR among genotype 1 and 3 patients is similar between our results and report from deferent countries, however differs greatly among genotypes 2 patients, which we suspect is due to the high prevalence of recombinant strain RF 2k/1b in our genotype 2 population. Such low SVR rate among genotype two patients is not reported anywhere else in the world.

4. Identification of HCV recombinant strains among HCV patients infected with different genotypes.

HCV recombination strain was identified by amplifying different genomes of HCV virus and comparing the genotyping call using by BLAST program followed by the phylogenetic analyses.

Of 100 HCV samples randomly selected for analyses, sequences could be obtained among 72 specimens. There was no difference regarding the HCV genotype distribution between specimens group successfully sequenced and not sequenced neither was the difference in terms of HCV viral load.

The majority of the 72 patients were male (84.7%). All were of white race and European ancestry. Based on the information available in medical charts probable sources of the hepatitis C acquisition were IDU for 50 (69.4%) patients, sexual contact for 8 (11.1%), and blood transfusion for 2 (2.7%) patients. The route of HCV transmission could not be determined for 12 (16.6%) patients.

Genotyping

Based on the Versant HCV Genotyping kit v.2, 32 of the 72 (44.4%) patients were infected with genotype 1, 21 (29.1%) with genotype 2 and 19 (26.3%) with genotype 3.

When the NS5B region was sequenced and phylogenetically analyzed in these 72 strains, there was no genotype/subtype discordance observed between the Versant HCV Genotyping kit v.2 and NS5B genomic regions for the genotype 3 infected strains. There were discordances found for three genotype 1 strains, which were typed as 1a by Versant HCV Genotyping method, but had NS5B regions similar to subtype 1b.

Discordant results were found for 16 (76.2%) of the 21 strains previously typed as either genotype 2 or 2a/2c. The NS5B sequences were similar to subtype 1b, 15 of them formed a clade together with the RF2k/1b sequences from EU, Russia and Azerbaijan in the phylogenetic tree. The remaining sample, HCVG 056, was found in a clade formed by 1b strains together with 1b strains from Russia. Sample HCV G072 considered as genotype 2a/2c based on Versant HCV Genotype v2 kit, was found to be genotype 2k in the NS5B region. The remaining four 2a/2c sequences were all identified either as 2a or 2c based on sequencing of the NS5B region.

Clinical data on patients infected by recombinant forms

Based on the medical records, 36 of the 72 patients studied had been previously treated with PEG/RBV. SVR e.i negative HCV RNA at 24 weeks after treatment completion was achieved in 5 (38.5%) patients infected with genotype 1b, 7 (58.3%) infected with genotype 2, and 8 (72.7%) genotype 3 infected patients, with total SVR rate of 55.6 %, when genotypes were determined by the Versant HCV Genotyping kit.

SVR was reached among four of five confirmed genotype 2 patients (80.0%) and three out of seven patients with RF2k/1b strain (42.8%). Among the seven genotype 2 infected patients with SVR, three (HCVG-097, HCVG-124, and HCVG-050) were found to be infected with the recombinant RF2k/1b virus. Five of the genotype 2 patients did not respond to treatment; 4 of those (HCVG-016, HCVG-021, HCVG -024, and HCVG-222) were infected by the RF2k/1b recombinant virus. Treatment information on the remaining 8 patients was not available, since they were lost to follow up.

Conclusions and recommendations

Conclusion 1: IL28B genotype was found to be the best predictor of viral clearance among acute HCV mono infected and HIV co infected patients regardless of their clinical manifestations.

Recommendation: IL28B genotypes testing should be considered before treating patients with acute HCV infections. This recommendation applies to both HCV mono infected and HIV co infected patients as well as asymptomatic and symptomatic patients.

Conclusion 2: Assessment of HCV viral load at 24 and 48 hours following antiviral treatment initiation does not have a predicting power for SVR.

Recommendation: It is not recommended to measure HCV viral load at 24 and 48 hours following antiviral treatment initiation.

Conclusion 3: We have identified the SVR predicting power of URVR week one and two to be the earliest effective treatment predictor for SVR among C/C genotype carriers. The URVR week two has similar positive predictive value to RVR, therefore it is the earliest powerful predictive marker of SVR.

Recommendation: Measuring the HCV viral load at week two gives us the earliest time point to predict the success of the antiviral treatment.

Conclusion 4: IL28B is the powerful pre treatment predictor among HCV genotype 1 patients, which can allow clinical to predict the SVC before treatment initiation.

Recommendation: It is useful to determine IL28B genotype among HCV genotype 1 patients in order to predict the eventual probability of an SVR.

Conclusion 5: Combined assessment of IL28B C/C genotype and the viral load decline ($>2\log 10$) at week one and two was highly predictive of SVR

Recommendation: Determination of IL28 B genotypes pre treatment and measuring HCV viral load at week two is highly recommended for SVR prediction.

Conclusion 6: The antiviral treatment efficacy among Georgian HCV genotype two patients differs from established genotype 2 SVR rates worldwide. The lower rate of SVR is mainly due to the high incidence of underestimated RF1_2k /1b recombinant form.

Recommendation: Considering fragments of HCV genotype one before treating patients with RF1_2k /1b form is highly recommended.

Conclusion 7: The method widely used for HCV genotype classification in Georgia cannot be used for identifying recombinant forms since it is based on structural region of the HCV genome only, so the sequence variation in the non structural region is missed. Underestimation of RF1_2k /1b is followed by considering these patient being infected with HCV genotype two, and treatment patients with inadequate regimen and/or duration.

Recommendation: The ideal approach for identifying HCV genotype 2 and RF1_2k /1b forms are studying both structural and non structural regions of HCV genome by sequencing and phylogenetic analyses.

9. დანართი 2.