

HCV: similitudes y diferencias con el HIV

Recibido: 21/12/2011

Aceptado: 01/03/2012

Jorge Quarleri*.

Resumen El virus de la hepatitis C (HCV) ha sido caracterizado en profundidad a nivel molecular en la última década. La partícula viral envuelta alberga una nucleocápside, estructura constituida principalmente por una proteína básica que está en estrecha interacción con el genoma viral representado por una molécula de ARN de cadena simple con polaridad positiva. La organización genómica del HCV es similar a la de Pestivirus y Flavivirus. Diferentes receptores celulares se han postulado en su participación para el ingreso del virus a la célula blanco. Su estrategia de multiplicación deja avizorar los blancos de acción de nuevas drogas para controlar la replicación. Si bien comparte con el HIV –desde su naturaleza de ARN virus- entre otras características virológicas la magnífica plasticidad genómica, otras por el contrario revisten claras diferencias. Ambos virus constituyen un enorme desafío en Salud.

Palabras clave: virus hepatitis C, replicación, ARN, HIV-coinfección.

Introducción

El virus de hepatitis C (HCV) pertenece taxonómicamente a la familia *Flaviviridae*, género Hepacivirus. Alcanza una prevalencia mundial del 2,35%, con 160 millones de individuos crónicamente infectados en todo el mundo. Causa infecciones de curso agudo que en más del 80% de los casos evolucionan a la persistencia desarrollando enfermedad hepática crónica y, eventualmente cirrosis y/o carcinoma hepático (1).

A la fecha se reconoce la existencia de al menos 6 genotipos de HCV (difieren en su secuencia nucleotídica entre un 30-35%) que involucran más de 80 subtipos (divergencia nucleotídica entre 20-25%) (2). La alta tasa de replicación del HCV así como la incapacidad de la polimerasa viral para corregir errores durante el proceso

de síntesis de ARN conducen a la génesis de una población viral heterogénea intrapaciente o cuasiespecies (3).

A diferencia del HIV que dispone de la capacidad de integrar su material genómico al genoma de la célula luego de la retrotranscripción, el HCV no posee una forma que actúe como reservorio estable intracelular lo cual hace de la erradicación viral un escenario posible (Tabla 1).

*Centro Nacional de Referencia para el SIDA, Departamento Microbiología, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de Buenos Aires. CONICET.



DIRECCIÓN PARA CORRESPONDENCIA

JORGE QUARLERI, PH.D.

Paraguay 2155. Piso 11. C1121ABG. CABA. Argentina. Tel: 54 11 4508-3689/3705.

e-mail: quarleri@fmed.uba.ar

Tabla 1. Virus de inmunodeficiencia humana (HIV), y virus de hepatitis C (HCV): características comparativas de su replicación.

Virus	Clasificación genómica	Reservorio intracelular	Tasa de mutación*	Niveles plasmáticos	Recombinación	Clases de drogas antivirales
HIV	Retrovirus	ADN proviral	10 ⁵ 	10 ³ – 10 ⁶	Contribución importante en la evolución viral en individuos y poblaciones	INTR; INNTR, IP, Int, IFusión, ICCR5
HVC 	ARN simple cadena, polaridad+	No posee	10 ⁻⁴ – 10 ⁻⁵	10 ⁴ – 10 ⁷	Posible rol en la evolución del virus en individuos	Interferón+ribavirina IP; INucleosídicos; INNucleosídicos; INS5A; ICiclofilina

*La tasa ha sido estimada en una ronda simple de replicación experimentalmente estimada para HIV; para el caso de HCV la tasa ha sido estimada en base a modelos matemáticos y comparaciones con otros virus.

Estructura viral

HCV es un virus pequeño, envuelto, cuyo genoma es una cadena única de ARN con polaridad positiva de 9600 bases nucleotídicas, como único marco abierto de lectura que codifica para una larga poliproteína de 3010 aminoácidos flanqueada en ambos extremos 5' y 3' por dos regiones no codificantes (NTR). Dicha poliproteína se procesa tanto durante como una vez finalizada su síntesis a proteínas maduras de menor tamaño; en tal proceso participan proteasas propias de la célula y otras de origen viral. Las proteínas que se generan son de dos tipos: estructurales (core, envoltura) y no estructurales ó "NS" (por ejemplo la NS3 proteasa, la NS5B ARN-polimerasa ARN-dependiente, entre otras) (Figura 1 y Tabla 2).


Los análisis estructurales de los viriones de HCV son ciertamente muy limitados dado que durante mucho tiempo resultó en extremo dificultoso su cultivo en sistemas celulares, como requisito importante para su visualización al microscopio electrónico. Asimismo, las partículas virales obtenidas de suero están asociadas con lipoproteínas de baja-densidad (4). Los viriones de HCV aislados de cultivo celular tienen una envoltura esférica conteniendo tetrámeros (o dímeros de heterodímeros) de las glicoproteínas E1 y E2 (5, 6, 7). Dentro de los viriones, se advierte la presencia de una estructura esférica (6) representado la nucleocápside o *core* que protege al genoma viral.

La región 5'NTR del ARN genómico contiene extensas estructuras secundarias tales como el conocido "sitio interno de entrada al ribosoma" (IRES) que dirige la traducción uniéndose al factor eucariótico de iniciación 3 (eIF3) y a la proteína ribosomal S9 (8). Otras secuencias de la región 5'NTR se requieren para la replicación del

ARN copia, antisentido (o polaridad negativa). Un microARN hepático, miRNA-122, tiene sitios de unión en el extremo 5'NTR que facilitan la replicación viral (9). El extremo 3' NTR también contiene largas estructuras secundarias en el ARN que se requieren para la replicación. Se dispone de evidencia acerca de interacciones ARN-ARN entre los dos extremos no codificantes así como también entre la región 5'NTR y secuencias del ARN del extremo C-terminal de NS5B. Tales interacciones son esenciales para la replicación y refuerzan fuertemente la traducción desde el IRES de HCV (10, 11, 12). Los dos extremos no codificantes son también requisito para la encapsidación pues ambos pueden interactuar con la proteína del core (13).

Replicación

Entrada viral

La entrada del HCV a la célula blanco es compleja. Para la infección del hepatocito deben sucederse una serie de interacciones virus-célula, pero el mecanismo preciso de entrada viral **no c es aún**  completamente claro. El modelo actual asume que en la adsorción viral el HCV está asociado a lipoproteínas de baja densidad (LDL) y bajo pH. El paso de unión incluye la interacción con el receptor de LDL (LDL-R) presente en la membrana de la superficie celular (14) y la simultánea interacción de las glicoproteínas virales con los glicosaminoglicanos (GAG) celulares (15). Este paso inicial es seguido por las interacciones sucesivas del HCV con el receptor *scavenger* B tipo I (SR-BI) (16) y la tetraspanina CD81 (17). Unido a estos reportes, se han encontrado como posibles

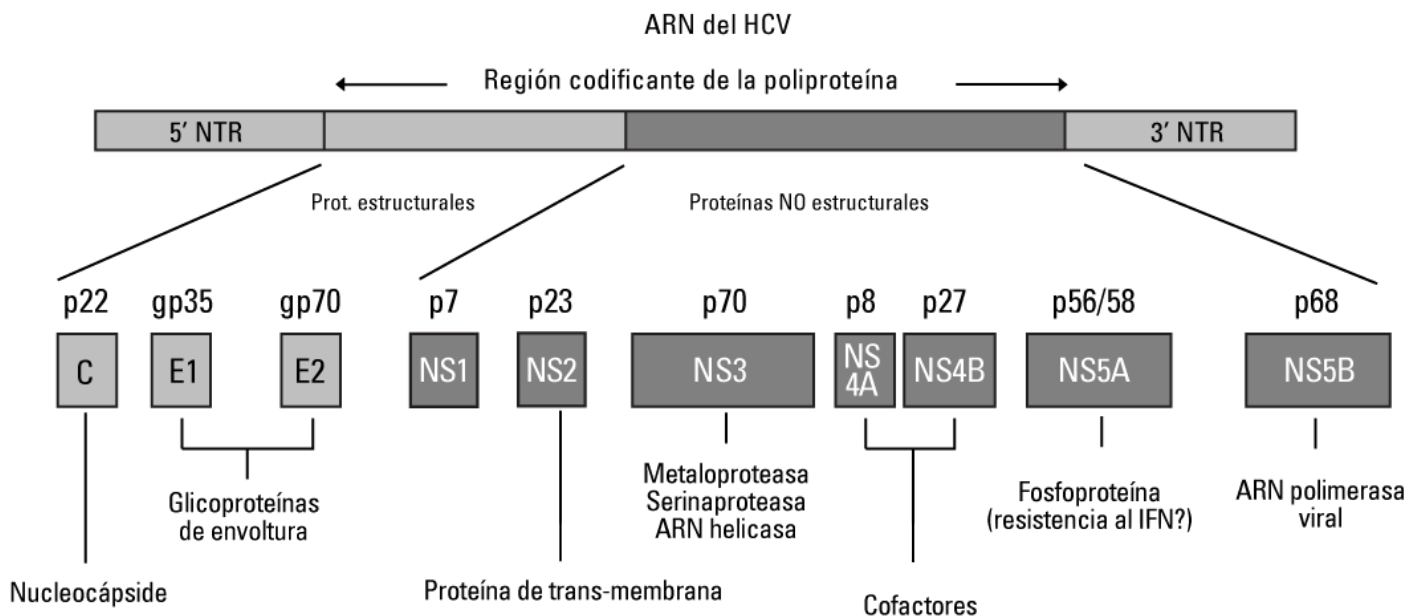


Figura 1: Proteínas codificadas en el genoma del HCV (Tomado y adaptado de Ashfaq et al. Virology Journal 2011, 8:161)

Tabla 2. Tamaño y principales funciones de las proteínas del HCV.

Proteína	Peso molecular (en kilodalton)	Función
Core	21	Proteína formadora de la cápside. Funciones de regulación de la traducción, replicación del RNA y ensamblaje de la partícula.
Proteína F (<i>frame shift</i>) o ARFP (<i>alternate reading frame</i>)	16-17	Desconocida. Durante la traducción de la proteína es el producto del cambio de marco de lectura (<i>frameshifting</i>) en la región codificante del core.
Glicoproteína 1 de envoltura (E1)	35	Glicoproteína de trans-membrana en la envoltura viral. Adsorción y endocitosis mediada por receptores.
Glicoproteína 2 de envoltura (E2)	70	Glicoproteína de trans-membrana en la envoltura viral. Adsorción y endocitosis mediada por receptores.
p7	7	Forma canales iónicos en el retículo endoplásmico. Esencial para la formación de viriones infecciosos.
NS2	21	Porción de la proteasa NS2-3 que cataliza el clivaje entre NS2 y NS3 de la poliproteína precursora
NS3	70	Proteasa NS2-NS3, clivaje de las proteínas de la poliproteína. Actividad de ATPasa/helicasa, unión y desplegamiento del ARN viral.
NS4A	4	Cofactor de la proteasa NS3-NS4A
NS4B	27	Crucial en la replicación. Induce redes membranosas en el retículo endoplásmico durante la replicación del ARN viral.
NS5A	56	Fosfoproteína <i>multifuncional</i> . Contiene las regiones determinante de sensibilidad al interferón (ISDR) y unión a la proteína-quinasa (PKRBD) que podría interferir en los mecanismos antivirales desencadenados por el IFN- α .
NS5B	66	ARN-polimerasa ARN-dependiente (por carecer de lectura de prueba incorpora ribonucleótidos erróneamente a una tasa aproximada de 10-3 por nucleótido por generación).

candidatos las lectinas de tipo C: L-SIGN(CD 209L) (del inglés, *lectin-specific intercellular adhesion molecule 3 grabbing-nonintegrin*) y DC-SIGN(CD 209) (del inglés, *dendritic cell-specific intercellular adhesion molecule 3 grabbing-nonintegrin*) (18), ambas expresadas en las células endoteliales hepáticas y las células dendríticas, respectivamente.

La glicoproteína E2 interactúa con el *loop* extracelular de CD81; varios estudios ofrecen evidencia que el rol de esta molécula en el ingreso viral es posterior a la unión mencionada pues empleando anticuerpos contra CD81 o SR-BI se inhibe la infección tras la adherencia viral (19,20).

La unión E2-CD81 activa las Rho GTPasas y desde allí se estimula la relocalización viral en modo actina-dependiente hacia las regiones intercelulares poniendo al virus en contacto con los correceptores Claudina-1 y Ocludina, allí residen como un complejo proteico entre hepatocitos adyacentes (20, 21). Sin embargo, aunque el mecanismo preciso de ingreso a los hepatocitos no ha sido aún completamente clarificado, estos componentes celulares puede representar el conjunto de factores necesarios para la entrada del HCV. Las interacciones del virus con CLDN1 y OCLN podrían inducir la internalización del virión por endocitosis en fosas cubiertas de clatrina (22) seguido de la acidificación de la vesícula. La subsecuente mediación de las glicoproteínas E1-E2 fusiona la envoltura viral con la membrana endosomal (23).

Procesos traduccionales y postraduccionales

Como resultado de la fusión de la envoltura viral y la membrana endosomal se produce el “desnudamiento” de la partícula viral, y el ARN genómico viral es liberado en el citoplasma celular. Como se mencionó anteriormente, en el extremo 5' del genoma viral se encuen-
 tra una región no codificante de proteínas (5'NCR). Allí se identifica una secuencia con una estructura tridimensional particular conocida como “sitio interno de entrada al ribosoma o IRES” que le permite al genoma viral interactuar directamente con los ribosomas para iniciar el proceso traduccional —síntesis de proteínas— (24). La poliproteína precursora es subsecuentemente procesada por al menos 4 proteasas diferentes. La proteasa señal celular (SP) cliva la proteína inmadura en la región amino (N) terminal generando las proteínas de core, E1, E2, y p7 (25), mientras que la proteasa celular del péptido señal (SPP) es la responsable del clivado en la secuencia señal de E1 en la región carboxi (C) terminal de la proteína inmadura

del core, generando la forma madura del core (26). Las proteínas E1 y E2 permanecen dentro de la luz del RE donde son N-glicosiladas pues disponen de 5 y 11 residuos disponibles para tal fin (27). Las proteínas de HCV remanentes son procesadas luego de la síntesis de la poliproteína (postraduccionalmente) por hidrólisis en manos de las proteasas virales NS2-NS3 y NS3-NS4A.

Replicación del ARN del HCV

El complejo proceso de la replicación del ARN genómico es aún pobremente comprendido. Durante dicha replicación juega un rol clave la enzima viral NS5B, ARN-polimerasa ARN-dependiente. Cuando ésta se une al templado o molde genómico, la helicasa NS3 desarrolla estructuras secundarias de dicho ARN (es decir plegamientos de la simple cadena sobre sí misma generando tramos bicatenarios del genoma) de modo tal de facilitar la síntesis de la cadena copia de ARN con polaridad negativa o “antisentido” (28, 29). Esta cadena neosintetizada sirve como molde para la síntesis de numerosas copias de ARN polaridad positiva, que puede destinarse tanto para formar genomas de las progenie viral como para ser traducido a la poliproteína. Otro de los factores importantes para la formación del complejo de replicación es la proteína NS4B, capaz de inducir la génesis de una red de cisternas membranosas derivadas del retículo endoplásmico (RE) albergando la mayoría de las proteínas no-estructurales del HCV incluida NS5B (30).

Ensamblaje y liberación

Una vez que las proteínas virales, las glicoproteínas y los genomas ARN del HCV han sido sintetizados, resta su ensamblaje para la generación de la progenie viral. Tal proceso involucra múltiples pasos en los que componentes virales interactúan con diversos factores celulares. Recientemente ha sido sugerido que tales eventos tienen lugar en el retículo endoplásmico (31) y que las gotas lipídicas (forma de almacenamiento de lípidos neutros intracelulares) están involucradas en la formación de las partículas virales (32, 33). No obstante, permanecen aún sin dilucidarse en modo definitivo los mecanismos de formación y liberación de partículas infecciosas del HCV.

Las gotas lipídicas se forman en el retículo endoplásmico por acumulación de lípidos neutros en la bicapa lipídica de la membrana del RE conduciendo a la pérdida de continuidad de la bicapa (Figura 2).

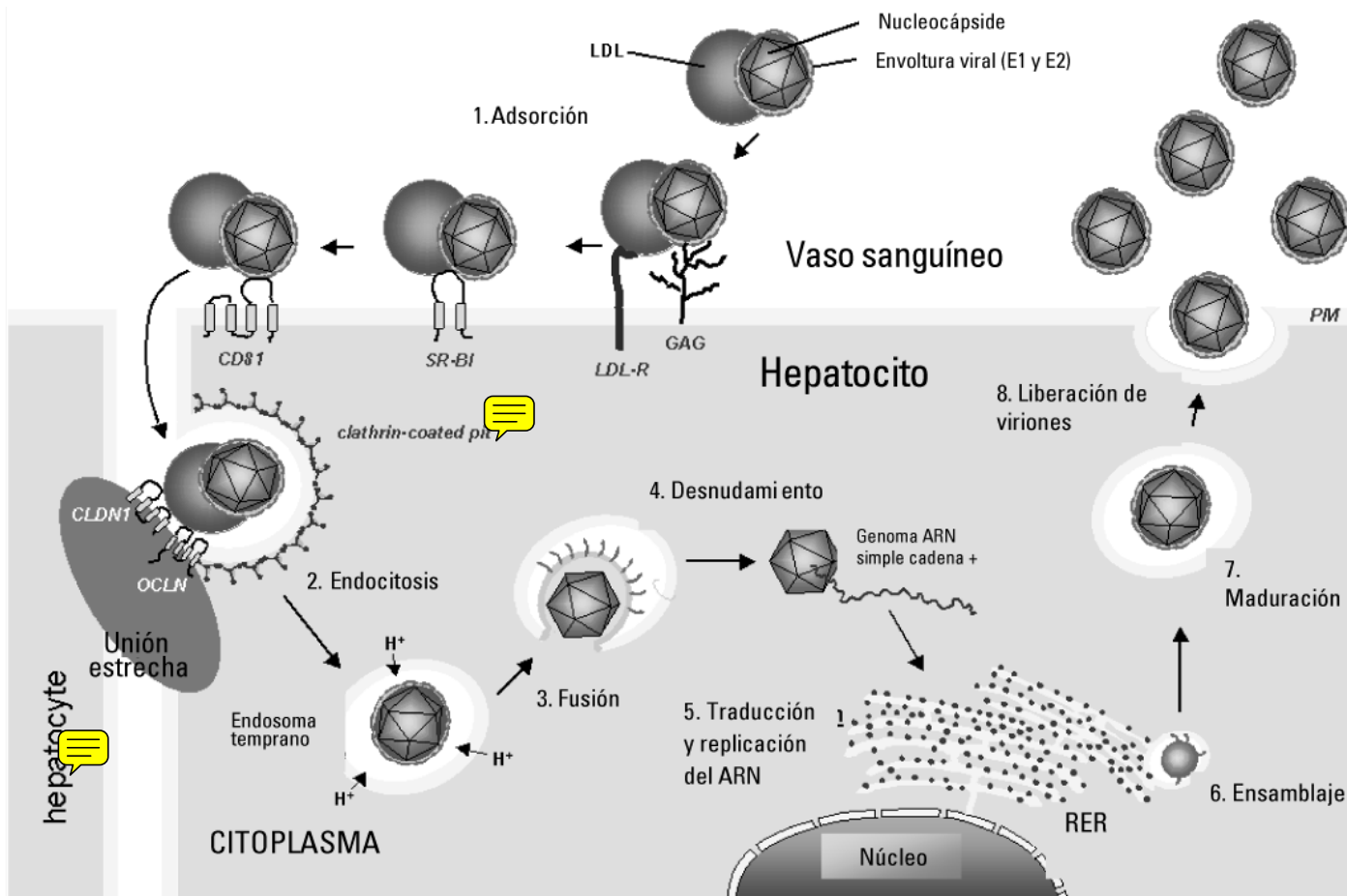


Figura 2: Modelo del ciclo de multiplicación del HCV (Tomado y modificado de Pawlowsky et al. Gastroenterology 2007;132:1979-98).

Conjuntamente con el cambio de la estructura del RE y de la localización de los componentes endosomales de la célula, el HCV aumenta el número de gotas lipídicas y las re-localiza en la zona proximal al RE (32). La proteína del core es responsable y también recluta otras proteínas no estructurales y ARN en las gotas lipídicas. Empleando sistemas experimentales de cultivo viral, la transfección del genoma completo del HCV con el gen del core mutado de modo tal que no pudiera ser clivado por la proteasa y consecuentemente no puede localizarse en las gotas lipídicas, se advirtió que no pudieron localizarse en tales gotas ni el ARN viral ni las otras proteínas no estructurales (32). Por microscopía confocal y electrónica se ha indicado que el core está directamente asociado con las gotas lipídicas en tanto que NS5A se encontraba periférica, probablemente en el RE. Consistente con dicha asociación y la observación clínica que los pacientes infectados con el genotipo 3a de HCV resultan más proclives a desarrollar esteatosis hepática, cuando el core del HCV-3a fue transfectado en células, éstas produjeron mayor cantidad de gotas lipídicas y de mayor tamaño comparado con las que se generaban ante

la transfección de core del HCV-1. Además las mutantes de NS5A que no se asocian con las gotas lipídicas y no reclutan ARN viral y proteínas no estructurales y las partículas que se liberan con esta mutante exhibieron alta densidad y menor infectividad que aquellas con la NS5A no mutada. De estos datos surge la idea que la proteína del core recluta el ARN viral y la proteína NS5A, la cual a su vez recluta a otras proteínas no estructurales en las gotas lipídicas, resultando esenciales para la producción de virus infeccioso. El contenido lipídico de las gotas sale de los hepatocitos como VLDL, y esto puede ser aprovechado por el HCV para salir. Ya se mencionó anteriormente que las partículas infecciosas del HCV tienen baja densidad y contienen ApoB y ApoE. La ApoB 100, es un componente clave de las VLDL que se sintetiza en el RE donde adquiere un complemento lipídico catalizado por la proteína de microsomal de transferencia de triglicéridos (MTP) para formar las partículas denominadas pre-VLDL. La maduración de las VLDL ocurre por adquisición de lípidos desde las gotas lipídicas en la luz del RE o, en el Golgi (34) (Figura 3).

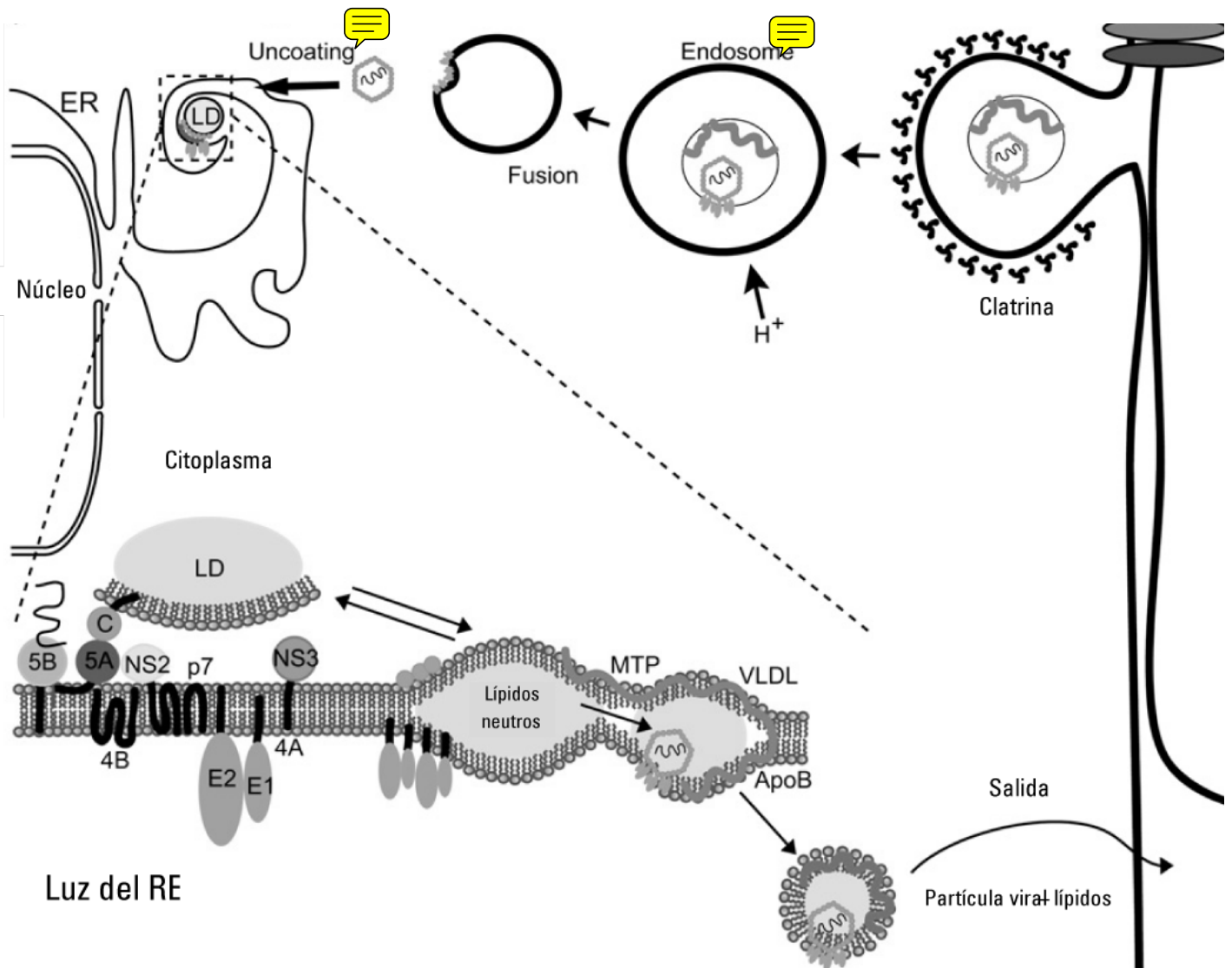


Figura 3: Formación de los complejos de replicación en la red de membranas formada en las cisternas del RE donde el virus se ensambla y emerge desde la luz del RE, probablemente en asociación con VLDL (Tomado y modificado de Joyce & Tyrrell, *Microbes and Infection* 12 (2010) 263-271).

Evolución del HCV en el hospedador

La evolución dentro de un hospedador infectado está determinada por el número de ciclos de replicación, la frecuencia de incorporación errónea de nucleótidos, la capacidad de recombinar genomas, así como por las presiones desde el hospedador y los antivirales. La diversidad genética viral dentro del hospedador también depende del tiempo transcurrido desde la infección inicial al momento de la toma de la muestra a analizar; asimismo influirá si la infección inicial fue clonal o, compuesta por múltiples clones heterogéneos.

Las infecciones agudas por HIV han dado evidencia de ser clonales en la mayoría de los pacientes infectados, y oligoclonales en los restantes (35, 36). Es aún desconocido

si ello ocurre en HCV. En modo semejante, ha sido extensamente reportada la transmisión de la resistencia a drogas siendo ello extremadamente raro en HCV. No obstante, ante el advenimiento de las nuevas drogas capaces de interferir con el ciclo de replicación viral, este escenario podría cambiar. Son incipientes los reportes que dan cuenta de la aparición de mutaciones de resistencia a los inhibidores de proteasa y polimerasa en pacientes infectados en etapa aguda y vírgenes de tratamiento.

La diversidad genética viral intrahospedador difiere acorde a la región genómica considerada tal que aquellos genes que codifican para las proteínas de la envoltura exhiben una mayor diversidad comparada con otros ge-

nes relacionados a otras proteínas estructurales o enzimas. Sin embargo, la tasa de mutaciones sinónimas (cambios nucleotídicos que no acarrear un cambio aminoacídico consecuente) son usualmente mayores que los cambios no-sinónimos (aque- llos cambios que sí implican un cambio aminoacídico). Éstas últimas no deberían ser asumidas como "neutrales" teniendo en cuenta que los virus ARN contienen muchos elementos con estructura secundaria que desempeñan un rol funcional como por ejemplo en el ensamblaje de la progenie viral. Tal es el caso de las regiones no codificantes ubicadas en los extremos genómicos 5' y 3', ambas capaces de reclutar en "rulos" (*loops*) que hace el ARN viral por plegado sobre sí mismo del material genómico, diversos cofactores celulares necesarios para la replicación (37, 38).

HIV y HCV se comportan usualmente como las llama- das cuasiespecies porque existen dentro de los indivi- duos como una población viral altamente heterogénea con la capacidad de diversificarse durante el curso de la infección (39, 40).

Como virus ARN, el virus de la hepatitis C exhibe un alto nivel de diversidad nucleotídica. La acumulación de sustituciones que conllevan a la mencionada distribu- ción de cuasiespecies ha dado lugar además a la clasi- ficación jerárquica en 6 genotipos mayores (del 1 al 6) que difieren entre sí entre un 30-35% al comparar sus secuencias nucleotídicas completas, los que a su vez pueden ser subdivididos en subtipos (nominados con letras minúsculas: a, b, c, d, etc.), cuya divergencia al-

canza el 25-30%, reconociéndose a la fecha la presen- cia de más de 50 subtipos diferentes (41). Diversos es- tudios sobre fisiopatogenia del HCV han establecido re- laciones entre las secuencias nucleotídicas y aminoa- cídicas virales con hallazgos clínicos, estableciéndose nexos claros entre ciertos genotipos y definidas propie- dades biológicas así como una distribución geográfi- ca característica. Así, el genotipo 3 de HCV se ha aso- ciado a mayores niveles de esteatosis hepática, los ge- notipos 1 y 4 exhiben mayores tasas de resistencia a la terapia basada en el uso de interferones respecto de los 2 y 3 (42), constituyéndose por tal razón en un fac- tor de evaluación con valor pronóstico en el paciente infectado conjuntamente con la determinación de car- ga viral plasmática (43). En la coinfección con HIV, el genotipo de HCV ha emergido como un factor de alta influencia en la sobrevida de los pacientes quienes ex- hiben una tasa de progresión más rápida a la fibrosis, ocurrencia más frecuente de cirrosis, enfermedad he- pática terminal y carcinoma hepatocelular.

Si bien se ha reportado la asociación entre algunas vías de infección y determinados genotipos de HCV (43), la existencia de interacciones directas entre los dos virus podría asimismo condicionar la epidemiología molecu- lar y la historia natural, en modo recíproco. En tal sen- tido la disímil distribución de genotipos de HCV entre individuos coinfectados con HIV respecto de aquellos sólo infectados por HCV, permite especular sobre la posibilidad cierta que tal interacción ocurra con mayor eficiencia entre algunos actores, fenómeno éste que ha sido reportado en diferentes países del mundo, inclu- yendo Argentina (44-51).

Referencias

1. Lavanchy D. Evolving epidemiology of hepatitis C virus. *Clin Microbiol Infect.* 2011;17(2):107-15.
2. Simmonds P, Bukh J, Combet C, Deléage G, Enomoto N, Feinstone S, Halfon P, Inchauspé G, Kuiken C, Maertens G, Mizokami M, Murphy DG, Okamoto H, Pawlotsky JM, Penin F, Sablon E, Shin-IT, Stuyver LJ, Thiel HJ, Viazov S, Weiner AJ, Widell A. Consensus proposals for a unified system of nomenclature of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology* 2005;42:962-73.
3. Bukh J, Miller RH, Purcell RH. Biology and genetic heterogeneity of hepatitis C virus. *Clin Exp Rheumatol* 1995; Suppl 13:S3-7.
4. Thomssen R, Bonk S, Propfe C, Heermann KH, Köchel HG, Uy A. Association of hepatitis C virus in human sera with lipoprotein. *Med Microbiol Immunol* 1992;181:293-300.
5. Heller T, Saito S, Auerbach J, Williams T, Moreen TR, Jazwinski A, Cruz B, Jeurkar N, Sapp R, Luo G, Liang TJ. An in vitro model of hepatitis C virion production. *Proc Nat Acad Sci USA* 2005; 102:2579-83.
6. Wakita T, Pietschmann T, Kato T, Date T, Miyamoto M, Zhao Z, Murthy K, Habermann A, Kräusslich HG, Mizokami M, Bartenschlager R, Liang TJ. Production of infectious hepatitis C virus in tissue culture from a cloned viral genome. *Nat Med* 2005;11:791-6.
7. Yu X, Qiao M, Atanasov I, Hu Z, Kato T, Liang TJ, Zhou ZH. Cryo-electron microscopy and three-dimensional reconstructions of hepatitis C virus particles. *Virology* 2007;367:126-34.
8. Buratti E., S. Tisminetzky, M. Zotti, F.E. Baralle. Functional analysis of the interaction between HCV 50UTR and putative subunits of eukaryotic translation initiation factor eIF3. *Nucleic Acids Res.* 1998, 26: 3179-3187.
9. Jopling C.L., K.L. Norman, P. Sarnow, Positive and negative modulation of viral and cellular mRNAs by liver-specific microRNA miR-122. *Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol* 2006,71:369-376.

10. Diviney S., A. Tuplin, M. Struthers, V. Armstrong, R.M. Elliott, P. Simmonds, D.J. Evans. A hepatitis C virus cis-acting replication element forms a long-range RNA-RNA interaction with upstream RNA sequences in NS5B. *J. Virol.* 2008, 82: 9008-9022.
11. Friebe P., J. Boudet, J.P. Simorre, R. Bartenschlager. Kissing-loop interaction in the 3' end of the hepatitis C virus genome essential for RNA replication. *J. Virol.* 2005,79: 380-392.
12. Song Y., P. Friebe, E. Tzima, C. Junemann, R. Bartenschlager, M. Niepmann. The hepatitis C virus RNA 30-untranslated region strongly enhances translation directed by the internal ribosome entry site. *J. Virol.* 2006, 80:11579-11588.
13. Yu K.L., S.I. Jang, J.C. You, Identification of in vivo interaction between hepatitis C virus core protein and 5' and 3' UTR RNA. *Virus Res.* 2009, 145:285-292.
14. Agnello V, Abel G, Elfahal M, Knight GB, Zhang QX. Hepatitis C virus and other Flaviviridae viruses enter cells via low-density lipoprotein receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96:12766-71.
15. Germi R, Crance JM, Garin D, Guimet J, Lortat-Jacob H, Ruigrok RW, Zarski JP, Drouet E. Cellular glycosaminoglycans and low density lipoprotein receptor are involved in hepatitis C virus adsorption. *J Med Virol* 2002;68:206-15.
16. Scarselli E, Ansuini H, Cerino R, Rocca-secca RM, Acali S, Filocamo G, Traboni C, Nicosia A, Cortese R, Vitelli A. The human scavenger receptor class B type I is a novel candidate receptor for the hepatitis C virus. *EMBO J* 2002;21:5017-25.
17. Pileri P, Uematsu Y, Campagnoli S, Galli G, Falugi F, Petracca R, Weiner AJ, Houghton M, Rosa D, Grandi G, Abrignani S. Binding of hepatitis C virus to CD81. *Science* 1998; 282:938-41.
18. Cormier, E. G., R. J. Durso, F. Tsamis, L. Boussemart, C. Manix, W. C. Olson, J. P. Gardner, and T. Dragic. L-SIGN (CD209L) and DC-SIGN (CD209) mediate transinfection of liver cells by hepatitis C virus. 2004. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A* 101, 14067-14072.
19. Cormier E.G., F. Tsamis, F. Kajumo, R.J. Durso, J.P. Gardner, T. Dragic. CD81 is an entry coreceptor for hepatitis C virus. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2004, 101:7270-7274.
20. Evans MJ, von Hahn T, Tschernie DM, Syder AJ, Panis M, Wölk B, Hatzioannou T, McKeating JA, Bieniasz PD, Rice CM. Claudin-1 is a hepatitis C virus co-receptor required for a late step in entry. *Nature* 2007;446:801-05.
21. Ploss A, Evans MJ, Gaysinskaya VA, Panis M, You H, de Jong YP, Rice CM. Human occluding is a hepatitis C virus entry factor required for infection of mouse cells. *Nature* 2009;457:882-86.
22. Hsu M, Zhang J, Flint M, Logvinoff C, Cheng-Mayer C, Rice CM, McKeating JA. Hepatitis C virus glycoproteins mediate pH-dependent cell entry of pseudotyped retroviral particles. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:7271-76.
23. Meertens L, Bertaux C, Dragic T. Hepatitis C virus entry requires a critical postinternalization step and delivery to early endosomes via clathrin-coated vesicles. *J Virol* 2006;80:11571-78.
24. Tsukiyama-Kohara K, Iizuka N, Kohara M, Nomoto A. Internal ribosome entry site within hepatitis C virus RNA. *J Virol* 1992;66:1476-83.
25. Hijikata M, Kato N, Ootsuyama Y, Nakagawa M, Shimotohno K. Gene mapping of the putative structural region of the hepatitis C virus genome by in vitro processing analysis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991;88:5547-51.
26. McLauchlan J, Lemberg MK, Hope G, Martoglio B. Intramembrane proteolysis promotes trafficking of hepatitis C virus core protein to lipid droplets. *EMBO J* 2002;21:3980-88.
27. Duvet S, Op De Beeck A, Cocquerel L, Wychowski C, Cacan R, Dubuisson J. Glycosylation of the hepatitis C virus envelope protein E1 occurs posttranslationally in a mannosylphosphoryldolichol-deficient CHO mutant cell line. *Glycobiology* 2002;12:95-101.
28. Jin L and Peterson DL. Expression, isolation, and characterization of the hepatitis C virus ATPase/RNA helicase. *Arch Biochem Biophys* 1995;323:47-53.
29. Kim DW, Gwack Y, Han JH, Choe J. C-terminal domain of the hepatitis C virus NS3 protein contains an RNA helicase activity. *Biochem Biophys Res Commun* 1995;215:160-66.
30. Egger D, Wölk B, Gosert R, Bianchi L, Blum HE, Moradpour D, Bienz K. Expression of hepatitis C virus proteins induce distinct membrane alterations including candidate viral replication complex. *J Virol* 2002;76:5974-84.
31. Gastaminza P, Cheng G, Wieland S, Zhong J, Liao W, Chisari FV. Cellular determinants of hepatitis C virus assembly, maturation, degradation, and secretion. *J Virol* 2008;82:2120-29.
32. Miyanari Y, Atsuzawa K, Usuda N, Watashi K, Hishiki T, Zayas M, Bartenschlager R, Wakita T, Hijikata M, Shimotohno K. The lipid droplet is an important organelle for hepatitis C virus production. *Nat Cell Biol* 2007;9:961-69.
33. Shavinskaya A, Boulant S, Penin F, McLauchlan J, Bartenschlager R. The lipid droplet binding domain of hepatitis C virus core protein is a major determinant for efficient virus assembly. *J Biol Chem* 2007;282:37158-69.
34. Olofsson S.O., P. Bostrom, L. Andersson, M. Rutberg, J. Perman, J. Boren. Lipid droplets as dynamic organelles connecting storage and efflux of lipids. *Biochim. Biophys. Acta* 2009, 1791:448-458.
35. Keele, B.F.; Jones, J.H.; Terio, K.A.; Estes, J.D.; Rudicell, R.S.; Wilson, M.L.; Li, Y.; Learn, G.H.; Beasley, T.M.; Schumacher-Stankey, J. Increased mortality and AIDS-like immunopathology in wild chimpanzees infected with SIVcpz. *Nature* 2009, 460, 515-519.
36. Bar, K.J.; Li, H.; Chamberland, A.; Tremblay, C.; Routy, J.P.; Grayson, T.; Sun, C.; Wang, S.; Learn, G.H.; Morgan, C.J. Wide variation in the multiplicity of HIV-1 infection among injection drug users. *J. Virol.* 2010, 84, 6241-6247.
37. Watts, J.M.; Dang, K.K.; Gorelick, R.J.; Leonard, C.W.; Bess, J.W., Jr.; Swanstrom, R.; Burch, C.L.; Weeks, K.M. Architecture and secondary structure of an entire HIV-1 RNA genome. *Nature* 2009, 460, 711-716.
38. Davis, M.; Sagan, S.M.; Pezacki, J.P.; Evans, D.J.; Simmonds, P. Bioinformatic and physical characterizations of genome-scale ordered RNA structure in mammalian RNA viruses. *J. Virol.* 2008, 82, 11824-11836.
39. Jenkins, G.M.; Worobey, M.; Woelk, C.H.; Holmes, E.C. Evidence for the non-quasispecies evolution of RNA viruses [corrected]. *Mol. Biol. Evol.* 2001, 18, 987-994.
40. Wilke, C.O. Quasispecies theory in the context of population genetics. *BMCEvol. Biol.* 2005, 5, 44.
41. Bostan, N. & Mahmood, T. An overview about hepatitis C: a devastating virus. *Crit Rev Microbiol* 2010,36: 91-133.

42. Maekawa, S. & Enomoto, N. (). Viral factors influencing the response to the combination therapy of peginterferon plus ribavirin in chronic hepatitis C. *J Gastroenterol* 2009, 44:1009-1015.
43. Chayama K, Hayes CN. Hepatitis C virus: How genetic variability affects pathobiology of disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2011;26 Suppl 1:83-95.
44. Pérez-Cano R, Fernández-Gutiérrez C, López-Suárez A, Mira J, Girón-González JA. Factors related to the chronicity and evolution of hepatitis C infection in patients co-infected by the human immunodeficiency virus. *Clin Microbiol Infect*. 2002;8:589-97.
45. Soriano V, Mocroft A, Rockstroh J, Ledergerber B, Knysz B, Chaplinskas S, Peters L, Karlsson A, Katlama C, Toro C, Kupfer B, Vogel M, Lundgren J; EuroSIDA Study Group. Spontaneous viral clearance, viral load, and genotype distribution of hepatitis C virus (HCV) in HIV-infected patients with anti-HCV antibodies in Europe. *J Infect Dis*. 2008;198:1337-44.
46. Bagaglio S, Bruno R, Lodrini S, De Mitri MS, Andreone P, Loggi E, Galli L, Lazzarin A, Morsica G. Genetic heterogeneity of hepatitis C virus (HCV) in clinical strains of HIV positive and HIV negative patients chronically infected with HCV genotype 3a. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2003;17:153-61.
47. Maida I, Babudieri S, Selva C, D'Offizi G, Fenu L, Solinas G, Narciso P, Mura MS, Núñez M. Liver enzyme elevation in hepatitis C virus (HCV)-HIV-coinfected patients prior to and after initiating HAART: role of HCV genotypes. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2006;22:139-43.
48. Wolff FH, Fuchs SC, Barcellos NN, de Alencastro PR, Ikeda ML, Brandão AB, Falavigna M, Fuchs FD. Co-infection by hepatitis C virus in HIV-infected patients in southern Brazil: genotype distribution and clinical correlates. *PLoS One*. 2010;5:e10494.
49. Quarleri JF, Bolcic FM, Bouzas MB, Laufer N, Gómez Carrillo M, Mammanna L, Kaufman S, Pérez H, Cahn P, Salomon H. HCV genotype distribution among HIV co-infected individuals in Argentina: relationship with host and viral factors. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2007;37:76-83.
50. Ré V, Gallego S, Fariás A, Barbás G, Kremer L, Díaz MP, Contigiani M. Hepatitis C and HIV coinfection in central region of Argentina: prevalence, genotype characterization and risk factors. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2008;26:423-5.
51. Bolcic F, Jones LR, Laufer N, Quarleri J. Molecular characterization of hepatitis C virus genotype 4 sequences in HIV-coinfected patients from Argentina. *J Med Virol*. 2011;83:935-40.

HCV: similarities and differences with HIV

Summary *The hepatitis C virus (HCV) has been deeply characterized at molecular level during the last decade. The enveloped viral particle protects the nucleocapsid that is essentially constituted by a basic protein that interacts with the viral genome, a single strand RNA with positive polarity. The genomic organization of the HCV is similar to the Pestivirus and Flavivirus. Different cellular receptors have been postulated to play a role to the virus entry in the cellular target. The replication strategy exhibit the different plausible target of antiviral action with new drugs in order to control the replication. The HCV shares with the HIV the vast genomic plasticity because both are RNA viruses but other characteristics are different between them. Both viruses are an enormous trial for human health.*

Key words: *Hepatitis C virus, replication, RNA, HIV-coinfection*