

## Derleme

# Çöpçü Reseptörler ve Hepatit C ile İlişkisi

## Scavenger Receptors and its Association with Hepatitis C

Gülay BÖREKÇİ<sup>1</sup>, Duygu YOLAL<sup>2</sup>, Nurcan ARAS<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Mersin Üniversitesi Sağlık Yüksekokulu, Mersin

<sup>2</sup>Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Mersin

### Özet

Doğal ve kazanılmış bağışıklıkta önemli rolü olan çöpçü reseptörlerin temel görevi modifiye biyomolekülleri tanımak ve bunların vücuttan uzaklaştırılmasına ve yıkılmasına aracılık etmektir. Sekiz farklı sınıfa (A-H) ayrılan çöpçü reseptörler pek çok hastalığın patogenezinde rol oynamaktadırlar. Hepatit C karaciğeri etkileyen kronik hepatit, karaciğer sirozu ve hepatosellüler karsinomaya neden olan ciddi bir enfeksiyon hastalığıdır. Son yıllarda hepatit C virüsünün patogenezinde bazı çöpçü reseptörlerin önemli rol oynadığı ve yeni anti-viral ilaçlar için hedef oluşturabileceği belirtilmektedir. Bu derlemede çöpçü reseptörlerin özellikleri ve bazı çöpçü reseptörler ile hepatit C virüsünün ilişkisi irdelenmiştir.

**Anahtar Sözcükler:** çöpçü reseptör; hepatit C virüsü; patogenez; antiviral ilaç

### Abstract

The main tasks of scavenger receptors playing an important role in innate and adaptive immunity are to recognize the modified biomolecules and then, mediate their destruction and removal from the body. Scavenger receptors which are divided into eight different classes (A–H) play a significant role in the pathogenesis of many diseases. Hepatitis C, affecting the liver, is a severe infection diseases causing chronic hepatitis, liver cirrhosis, and hepatocellular carcinoma. In recent years, it has been indicated that some scavenger receptors take an important part in the pathogenesis of hepatitis C virus, and hence, might be a potential target for new anti-viral drugs. In this review, significant features of scavenger receptors and the relation of some of these receptors to the hepatitis C virus were discussed.

**Keywords:** scavenger receptors; hepatitis C virus; pathogenesis; antiviral drugs

*Mersin Univ Sağlık Bilim Derg, 2012;5(3):9-17*

Geliş tarihi : 08.05.2013

Kabul tarihi : 08.07.2013

Yazışma adresi : Doç. Dr. Gülay BÖREKÇİ, Sağlık Yüksekokulu, Çiftlikköy Kampüsü, Mersin

Tel : 0324 3610001/4223

Faks : 0324 3610571

E-posta : gulay\_borekci@yahoo.com

## Giriş

Canlılardaki moleküllerin çoğu, hem organizma hem de çevresel kaynaklı pek çok etkiye maruz kalmaktadır. Bu multifaktöriyel etkiler sonucu moleküllerin yapısı değişmekte ve bu moleküller organizma için zararlı hale gelmektedir. Organizmada bu zararlı maddelerin birikmesini engelleyen ve vücuttan uzaklaştırılmasını sağlayan bir takım reseptörler bulunmaktadır. Bu reseptörler çöpçü reseptörler (scavenger receptors: SR) olup, ortak özellikleri, özellikle kimyasal etkenler sonucu değişime uğramış düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL: Low density lipoprotein) moleküllerini ve negatif yüklü ligantları tanıdır (1). LDL modifiye olduğunda organizma için zararlı hale gelmektedir. Modifiye LDL'ler birçok hastalığa etken olan ajanlardır (2). Çöpçü reseptörler, bu modifiye olan LDL'yi makrofaj içerisine almakta ve plazmadan temizlemektedir. Çoğunlukla damar endoteli ve makrofajlar olmak üzere pek çok hücrede bulunan çöpçü reseptörler pek çok modifiye endojen ve ekzojen ligantı tanıyarak bağışıklık sistem üzerinde etkili olmaktadır. Bu özellikleri nedeniyle de ateroskleroz, diyabet, obezite, Alzheimer hastalığı, patojenlere karşı immün sistemin yanıtında ve apoptotik hücrelerin dokulardan temizlenmesi ile ilişkili pek çok hastalığın patogenezinde önemli rol oynamaktadırlar (1). Moleküler benzerliklerine göre A'dan H'a kadar olmak üzere sekiz sınıfa ayrılan çöpçü reseptörlerin bazılarının hepatit C virüsü (HCV) enfeksiyonunda da rol oynadığı belirtilmektedir (3-5).

Kronik hepatit, karaciğer sirozu ve hepatosellüler karsinomaya neden olan HCV enfeksiyonu Dünya Sağlık Örgütü'nün tahminlerine göre dünya nüfusunun yaklaşık %3'ünü etkilemektedir. Yaklaşık 150 milyon kişinin HCV ile enfekte olduğu ve her yıl 350.000'den fazla kişinin HCV'ye bağlı karaciğer hastalıklarından öldüğü belirtilmektedir (6). HCV enfeksiyonun önleyici modalitelerin bulunmaması, mevcut antiviral tedavinin direnç, toksisite, yan etkiler ve yüksek maliyet gibi sınırlılıklarının bulunması son zamanlarda araştırmacıları yeni antiviral ilaç geliştirme ve aşı çalışmalarına yöneltmiştir. Anti-viral ilaç için hedef olan HCV replikaz enzimlerine karşı hızlı direnç gelişimi ve çöpçü reseptörlerden bazılarının HCV enfeksiyonunun patogenezinde önemli rol oynaması nedeniyle çeşitli viral ve konak hücre yolaklarını hedef alan viral ajanlarla kombine tedaviye ihtiyaç duyulduğu belirtilmektedir (4). Bu derlemede çöpçü reseptörlerin yapı ve işlevleri ele alınmış ve bu reseptörlerin HCV ile ilişkisi irdelenmiştir.

## Çöpçü Reseptörlerin Kısa Tarihçesi

Çöpçü reseptörler ilk defa 1979 yılında aterosklerotik plaklarda kolesterolün makrofajların içinde nasıl biriktiğini ortaya koymayı amaçlayan çalışmalar sırasında keşfedilmiştir. Bu çalışmaları ile 1985 yılında

Nobel Tıp Ödülünü kazanan Brown ve Goldstein dolaşımında uzun süre kalan LDL parçacıklarının kimyasal olarak değişime uğradığını ve çöpçü reseptör tarafından tanınarak makrofaj içerisine alınıp kolesterolün bu yolla makrofajda biriktiğini ortaya koymuşlardır (7,8). Çöpçü reseptörlerin moleküler özellikleri 1990 yılında sığır makrofaj çöpçü reseptörlerin klonlanmasıyla başlamıştır. 1990 yılında Kodama ve ark. (9) sığır karaciğer ve akciğer membranlarından asetil-LDL (AcLDL)'ye bağlanan trimerik, 220 kDa'lık bir glikoprotein saflaştırmışlar ve sığır makrofaj çöpçü reseptörünün iki versiyonunu (SR-AI and SR-AII) kodlayan cDNA elde etmişlerdir. 1993 yılında Endemann ve ark. (10) insan epitelyal böbrek hücreleri ile yaptıkları çalışmalarında, CD36'nın özgül olarak okside-LDL (OxLDL)'ye bağlama kapasitesini ortaya koyarak, CD36'nın bir okside lipoprotein reseptörü olduğunu göstermişlerdir. 1997 yılında Sawamura ve ark. (11) tarafından sığır aortik endotel hücrelerinden lektin benzeri okside LDL reseptör-1 (LOX-1: lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor 1) keşfedilmiştir. Bu reseptör, OxLDL'nin endotel hücrelerine bağlanma, internalize olma ve degradasyonundan sorumlu önemli bir molekül olarak kabul edilmiştir. Greaves ve ark. (12) 2005 yılında yaptıkları çalışmada LDL'nin, özellikle OxLDL ve AcLDL olarak modifiye olmuş şeklinin, aterom plaklarının oluşumundaki rollerini araştırmışlar ve LDL'lerin hücre içine alınmasından sorumlu olan makrofajlarda SR-A1, CD36, SR-B1 ve özellikle endotel hücrelerinde bulunan LOX-1 gibi çöpçü reseptörlerin aterosklerotik plaklarda kolesterolün hücre içine alınmasını sağladığını göstermişlerdir. Daha sonraki yıllarda çöpçü reseptörlerin lipoproteinlerin modifiye formlarına (AcLDL, acetylated LDL; OxLDL, oxidized LDL; mLDL, maleylated LDL) bağlanabilme, patojen ilişkili moleküler paternleri veya lipopolisakkarit (LPS), lipoteikoik asit (LTA) gibi bakteri hücre duvarı yapılarını tanıyabilme yeteneklerine sahip olduğu gösterilmiştir (13).

## Çöpçü Reseptörlerin Özellikleri

Çöpçü reseptörler oksidasyon ve asetilasyonla modifiye olan lipoproteinleri bağlama yeteneğine sahip hücre yüzey glikoproteinleridir (5,14). Birçok molekülün makrofaj içine alınmasından sorumlu olup, bu moleküllerin fizyolojik ve patolojik süreçlerinde rol oynamaktadırlar. Bu reseptörler çoğunlukla damar endoteli ve makrofajlarda olmakla birlikte pek çok hücrede bulunmakta olup, organizmaya yabancı pek çok molekül (Gram pozitif ve Gram negatif bakteri yüzey molekülleri, viral proteinler vb.), beyinde protein agregatlarının birleşmesiyle oluşan beta-amiloidi, modifiye ve modifiye olmamış molekülleri, bazı moleküler şaperonları, hücreler arası matriks bileşenlerini, glikolize proteinleri, apoptotik hücreleri ve bazı lipid moleküllerini ligant olarak tanımaktadırlar. Çöpçü reseptörler endositoz yaparak moleküllerin ligantlarına

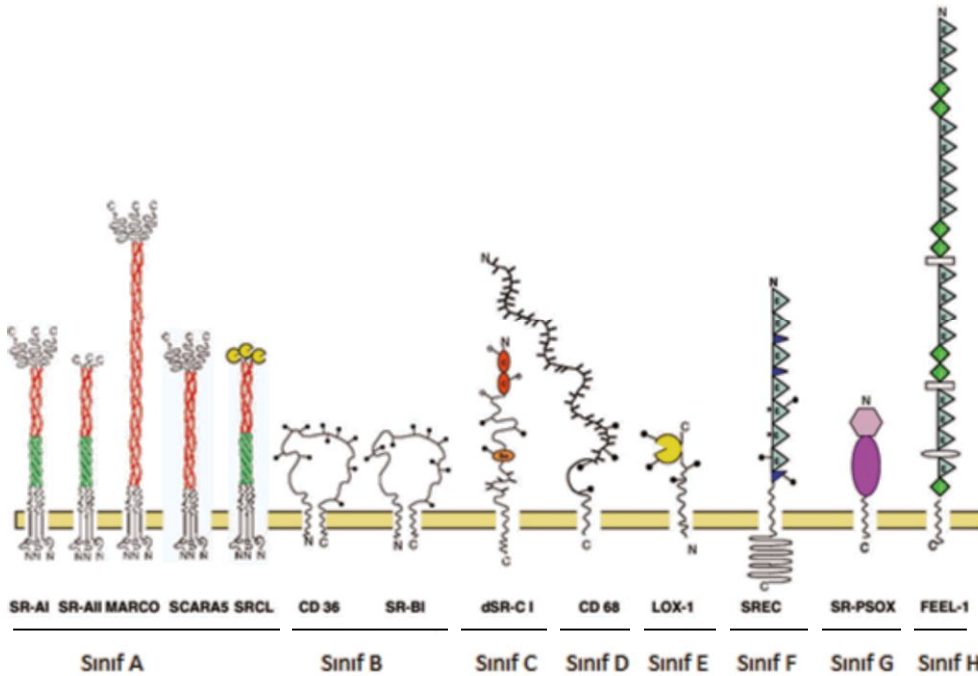
karşı tepki oluşturmakta ve böylece bu reseptörlerin ligantlarını bağlamaları ile çeşitli hücre içi mekanizmaları aktive etmektedirler (5,15,16). Bu reseptörlerin; okside olan lipoproteinleri ve negatif yüklü molekülleri (ligantları) tanımak, moleküllerin hücre içine alınmasına aracılık etmek, yabancı maddelerin, patojenlerin, vücuttaki atık maddelerin ve apoptoza uğrayan hücrelerin dokulardan temizlenmesini sağlamak gibi olumlu işlevleri yanı sıra hastalıkların patogenezin-den sorumlu olabilecek olumsuz işlevleri de (fagositoz disfonksiyonu, makrofaj içinde birikme, köpük hücre oluşumu vb.) bulunmaktadır (1,14). Son yıllarda pek çok çöpçü reseptörün Gram pozitif ve Gram negatif bakteriler, virüsler gibi patojenleri tanıdığı; proteinlere, poliribonükleotidlere, polisakaritlere ve lipidlere bağlandığı belirtilmektedir (5).

Çöpçü reseptörlerin bunlara ek olarak; bağışıklık

sisteminin uyarılması, oksijen radikali salınımının artırılması, hücreler arası matriks ilişkisinin kurulması gibi işlevleri olduğu bulunmuş olup, bazı hücre içi patojenlerin hücre içine girebilmek için kullandığı bir reseptör grubu olduğu da saptanmıştır (1,17). Bu patojen hücre etkileşimi virüslerde; zarf glikoproteinleri aracılığıyla, bakterilerde; hücre duvarındaki lipopolisakarit ve lipoteikoik asit aracılığıyla meydana gelmektedir (18).

### Çöpçü Reseptörlerin Sınıflandırılması

Çöpçü reseptörler Krieger ve ark.'nın (5) önerdiği sınıflamaya göre sekiz gruba (A-H) ayrılmaktadır (Şekil 1). Çöpçü reseptörler memelilere ek olarak nematodlar ve sineklerde de tanımlanmıştır (19).



Şekil 1. Çöpçü reseptörlerin sınıflandırılması (5 nolu kaynaktan alınmıştır).

#### A Sınıfı Çöpçü Reseptörler

Bunlar SR-AI, SR-AII, SR-AIII, kollajen yapılı makrofaj reseptörleri (MARCO: Macrophage receptor with collagenous structure), scavenger receptor A 5 (SCARA-5) ve C-tipi lektin çöpçü reseptörlerinden (SR-CL) oluşan Tip-II membran glikoproteinleridir (5,20).

Sınıf A çöpçü reseptör (SR-A) başlangıçta sığır akciğer mRNA'dan izole edilen ve klonlanan ilk moleküldür. Daha sonra fare ve insanlarda dahil olmak üzere diğer türlerde de tanımlanmıştır. Bu moleküller korunmuş ve doğal olarak bulunan üç izoformdan (SR-AI, SR-AII ve SR-AIII) oluşmaktadır. SR-AI ve SR-AII izoformları makrofaj yüzeyinde, kupffer hücrelerinde ve endotel hücrelerde bulunur, diğer dokularda da eksprese

edilirler. SR-AIII ise fonksiyonel değildir ve endoplazmik retikulumda bulunur (5,19).

A sınıfı çöpçü reseptörlerin diğer üyelerinden MARCO, SCARA-5 ve SRCL-I/II ise benzer yapıya sahiptir ve bunlar CL-PI (collectin from placenta receptor-I) olarak da isimlendirilmektedir (19). Bunlardan MARCO, apoptoza uğrayan hücrelerin, dokulardan temizlenmesinde görev alır (1).

SR-CL'nin ise mikroglial hücreler üzerinde bulunduğu ve nöronların ölmesiyle ortaya çıkan DNA parçacıklarının dokudan uzaklaştırılmasında temel reseptör olduğu saptanmıştır (21). SCARA-5 mukozal epitelyal hücrelerle sınırlıdır ve diğer A sınıfı çöpçü reseptörlerin aksine modifiye LDL'yi endositoz yapamaktadır (16,20).

## B Sınıfı Çöpçü Reseptörler

B sınıfı çöpçü reseptörler; SR-BI (CLA-1 olarak bilinmektedir), CD36, LIMPII (Lizozomal integral membran proteini) ve CD163'den oluşan firkete yapılı Tip III membran glikoproteinidir. SR-BI ve CD163 12 nolu, CD36 7 nolu, LIMPII ise 4 nolu kromozomda bulunmaktadır (20). Bu reseptörler hücre yüzeyinde kaveollerde lokalizedir. B sınıfı çöpçü reseptörler kollajen, yağ asitleri, trombospondin, aniyonik fosfolipidler, apoptotik hücreler, LDL, ox-LDL, HDL (High-density lipoprotein) ve VLDL (Very-low-density lipoprotein)'yi içeren çeşitli ligantları tanımaktadırlar (19). Birçok hastalığın patogenezinde önemli rol oynamalarından dolayı B sınıfı çöpçü reseptörler içerisinde SR-BI ve CD36 reseptörlerinden daha çok bahsedilmektedir.

Tip I ve tip II olmak üzere iki gruba ayrılan SR-BI, SCARB1 geni tarafından kodlanmaktadır ve HDL partiküllerini hücre yüzeyine bağlayarak kendisi hücre içine geçmeden kolesterolün hücre içine transferini gerçekleştirmektedir. Ayrıca kolesterolün periferik hücrelerden HDL aracılığıyla alınıp karaciğere taşınmasında da rol oynamaktadır (22,23). Bu reseptör karaciğer parankim hücrelerinde, over, adrenal bez ve testisin steroid hormon sentezleyen hücrelerinde bulunur (5,24).

SR-BI çöpçü reseptörü kalp hastalıkları, paralizi, diyabet gibi hastalıkların patogenezinde önemli rol almaktadır (1,24). SR-BI'in Plasmodium ve Mycobacteria gibi bazı hücre içi patojenlerin hücre içine girmek için kullandıkları bir reseptör olduğu da bulunmuştur. Bu etkileşim bakteri hücre duvarındaki lipopolisakarit ve lipoteikoik asit aracılığıyla olmaktadır. Bu reseptörün ayrıca viral hepatit etkenlerinden hepatit C'nin hücre içine girişine aracılık ettiği de belirtilmektedir (4,25).

CD36 reseptörü, tek bir polipeptit zincirinden oluşan bir hücre yüzey glikoproteinidir. CD36; makrofajda, trombositlerde, yağ dokusu ve bazı endotel hücrelerinde bulunur. Makrofajlar tarafından OxLDL'nin hücre içine alınmasında ve köpük hücre oluşumunda rol almaktadır. Bu molekülün ekspresyonu aterom plakların oluşmasında önemli bir role sahiptir (5). Bundan başka diğer reseptörler gibi CD36 reseptöründe bazı patojenlere karşı doğal ve edinsel bağışık yanıt oluşmasında önemli görevler üstlendiği belirtilmektedir (1,5).

LIMPII reseptörü, SR-BI'e benzer ekspresyon profiline sahiptir. CD163 ise monosit ve makrofajlarda eksprese olur ve antiinflamatuvar yanıtın düzenlenmesinde, patojenlerin tanınmasında ve aterom oluşumunun önlenmesinde görev almaktadır. Bu reseptörün bazı durumlarda biyomarker olarak kullanılabileceği belirtilmektedir (20).

## C Sınıfı Çöpçü Reseptörler

C sınıfı çöpçü reseptörler içinde tek bir reseptör

olan *Drosophila* scavenger receptor C1 (dSR-CI) meyve sineği *Drosophila melanogaster*'de tanımlanmıştır. dSR-CI sineğin embriyonik gelişimi süresince hemositlerde ve makrofajlarda eksprese edilen bir reseptördür. Sineğin doğal immun yanıtında rol almaktadır (19,20). Ramet ve ark. (26) dSR-C1'in hem Gram pozitif hem de Gram negatif bakterileri tanıyan bir reseptör olduğunu göstermişlerdir.

## D Sınıfı Çöpçü Reseptörler

D sınıfı çöpçü reseptörler, CD68 ve lizozomal membran glikoprotein (Lamp-1, Lamp-2 ve Lamp-3)'den oluşmaktadır. Tip I membran yapısına sahiptir. CD68, insanda 17. kromozom üzerinde lokalizedir ve primer olarak makrofajlar tarafından eksprese edilir ayrıca, langerhans hücreleri, osteoklastlar ve dendritik hücrelerde de bulunur. CD68 ekspresyon düzeyi OxLDL, GM-CSF (granülosit-makrofaj koloni stimulan faktör) ve forbol ester tarafından artırılırken, TNF (tümör nekrozis faktör)- $\alpha$  ve lipopolisakaritler tarafından inhibe edilmektedir (19). Lamp genleri (1,2,3) insanda X kromozomu ile 3. ve 13. kromozomda lokalizedir. Lamp-1 ve Lamp-2 yaygın olarak eksprese edilmesine rağmen Lamp-3 sadece dendritik hücrelerin olgunlaşması sırasında artış göstermektedir. Bununla birlikte bugüne kadar Lamp reseptörlerinin modifiye LDL'ye bağlandığı gösterilememiştir (5,20).

## E Sınıfı Çöpçü Reseptörler

Lektin tipi okside LDL reseptör 1 (LOX-1), E sınıfı çöpçü reseptörlerin tek üyesidir. İlk olarak Sawamura ve ark. (11) 1997'de sığır aortik endotel hücrelerinde yaptıkları çalışmada, bu hücrelerde okside-LDL için başlıca reseptörün LOX-1 olduğunu tanımlamışlardır. LOX-1, C tipi lektin ailesine ait olan tip II zar proteinidir. Doğal öldürücü (Natural Killer; NK) hücrelerin fonksiyonlarıyla ilişkili bir gen sınıfında olup, insanlarda 12 nolu kromozomda lokalizedir (19). LOX-1 insan koroner arterlerinde okside-LDL reseptörü için tek sınıftır. Bu reseptör, OxLDL'nin endotel hücrelere bağlanma, internalize olma ve degradasyonundan sorumludur. Ayrıca LOX-1 çöpçü reseptörünün, büyük arterlerin endotel hücreleri, makrofajlar, vasküler düz kas hücreleri, monositler ve trombositlerde de eksprese edildiği ve okside-LDL'ye bağlandığı gösterilmiştir (27,28). Dizi ve yapısal analizler, LOX-1'in doğal öldürücü hücre reseptörleri ile belirli benzerlikleri bulunmasından dolayı, bilinen çöpçü reseptörlerden farklı olduğunu göstermiştir (29). LOX-1 ekspresyon profilinin tip 2 diyabet ve aterogenesiste biyomarker olabileceği belirtilmektedir. LOX-1 ekspresyonu eksik farelerde aterosklerotik plakların insidansında azalma olduğu gösterilmiştir. Bundan başka LOX-1'in dendritik hücrelerde antijenleri almak için aracılık eden bir reseptör olarak görev yaptığı belirtilmektedir (20).

### F Sınıfı Çöpçü Reseptörler

F sınıfı çöpçü reseptörler endotelial hücreler tarafından eksprese edilen çöpçü reseptör I (SREC: Scavenger receptor expressed by endothelial cells) gen ürünlerini kapsar; memelilerde ve nematodlarda endotel hücreler ve makrofajlar tarafından eksprese edilir. SREC-I ve SREC-II olmak üzere iki tipi vardır. SREC-I insanda 17. kromozomda, SREC-II ise 22. kromozomda lokalizedir. SREC-I'in proteolitik direncin düzenlenmesinde farklı işlevlere sahip olması, ligant-bağlanma affinitesinin yüksek olmasından dolayı ateroskleroz gelişiminde rol oynadığı saptanmıştır. SREC-I AcLDL ve OxLDL için reseptör olarak görev yapmaktadır (5,19). SREC-I düzeyinin lipopolisakkaritler ile arttığı, interlökin (IL)-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$  ve TNF- $\alpha$  gibi sitokinler tarafından baskılandığı belirtilmektedir (20).

### G Sınıfı Çöpçü Reseptörler

G sınıfı çöpçü reseptörü olan SR-PSOX (SR-PSOX: scavenger receptor that binds phosphatidylserine and oxidized lipoprotein) OxLDL ve fosfotidil serine bağlanan bir reseptördür ve ayrıca CXCL (Chemokine C-X-C motif ligand) 16 kemokin ligandıdır. Bu reseptör insanda 17. kromozomda lokalize olup, endotelde, düz kasta, böbrekte, B ve T hücrelerinde ve makrofajlarda eksprese edilmektedir. SR-PSOX mRNA ve protein ekspresyon seviyeleri TNF- $\alpha$  ve interferon (IFN)- $\gamma$  ile birlikte uyarılmasıyla belirli olarak artmaktadır. SR-PSOX/CXCL16, fosfotidilserin ve bakterilere ek olarak okside-LDL'nin internalizasyonuna ve degradasyonuna aracılık etmek üzere ox-LDL'ye bağlanabilme özelliğine sahiptirler. SR-PSOX'un aterosklerozu tetikleyebilecek şekilde hücre adezyonu, migrasyonu, proliferasyonu ve ox-LDL endositozuna aracılık ettiği düşünülmektedir (5,19,20,30).

### H Sınıfı Çöpçü Reseptörler

H sınıfı çöpçü reseptörler; Fasiklin, EGF (epidermal büyüme faktörü) benzeri, Lamin tip EGF benzeri ve halka bölgesi içeren çöpçü reseptör-1 (FEEL-1 veya stabilin-1) ile paralog protein olan FEEL-2 (stabilin-2)'yi içermektedir. FEEL-1 geni insanda 3. kromozomda, FEEL-2 ise 12. kromozomda lokalizedir. FEEL-1 ve FEEL-2'nin ekspresyon düzeyleri karaciğer ve lenf nodlarında yüksektir. FEEL-1, monosit, makrofaj ve endotel hücrelerinde eksprese olurken FEEL-2 ekspresyonu insanda bu hücrelerde tanımlanmamıştır (20,31). FEEL-1'in malign hücreler ve lenfositlerin lenfatik endoteliuma adezyonunda rol oynadıkları, periferik kan mononükleer hücreler ile lökositlerin lenfatik ve vasküler endoteliuma göçünü destekledikleri gösterilmiştir. Her iki reseptörün de istenmeyen kendi moleküllerini ortadan kaldırmada rol oynadıkları ve AcLDL ile ileri glikasyon son ürünlerine (advanced glycation end-products, AGE) bağlandıkları belirtilmektedir (5).

### Hepatit C Virüsü ve Çöpçü Reseptör Etkileşimi

HCV *Flaviviridae* ailesinde *Hepacivirus* cinsi içinde yer alan, 50-70 nm çapında, zarflı, pozitif sarmallı ve tek iplikli bir RNA virüsüdür. Virüs 9500 nükleotid uzunluğunda bir genomu sahiptir. Genomun 5' ve 3' ucunda farklı HCV tipleri arasında %92 homoloji gösteren iyi korunmuş, protein kodlamayan iki bölge bulunmaktadır. 5' ucu poliprotein transkripsiyonundan, 3' ucu ise genomun replikasyonundan sorumludur. Genom bölgeleri yapısal proteinler olan kapsid (C: core) proteini, zarf proteinleri (E1, E2), p7 virioporin ile yapısal olmayan (NS: nonstructural) proteinleri kodlar. Zarf yapısında yer alan E1, 31 kDa ağırlığında bir glikoproteindir ve özyapı proteini ile etkileşerek enkapsidasyonu sağlamaktadır. E1 gibi zarfta yer alan E2 ise 70 kDa ağırlığında bir glikoproteindir ve virionun hücreye tutunmasından sorumludur. Genomun çok değişken bölgelerini (hipervariabl region: HVR-1 ve HVR-2) içeren E2'nin amino ucu, HCV izolatları arasında önemli değişkenlik gösterir. Yapısal olmayan proteinler NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A ve NS5B virüsün replikasyonunda rol alırlar (32).

HCV'nin konak hücreye girişinde; farklı hücrel ve konak faktörlerinin HCV ile internalizasyonu ve membran füzyonunun deşifre edilmesi son yıllardaki önemli gelişmelerden biridir. Virüsün hücreye girişinde hücre yüzey moleküllerinin önemli rol oynadığı belirtilmektedir. HCV'nin konak hücreye girişindeki moleküler mekanizmalar, virüsün konak hücreye girişinde kullandığı konağa ait reseptörler, konak-virüs etkileşimi, virüsün replikasyonu, diğer hücrelere transmisyonu ve progresyonuyla ilgili virüsün patogenezinin belirlenmesine yönelik çalışmalar HCV infeksiyonunun tedavisindeki zorlukları aşmaya ve aşı geliştirme çalışmalarına ümit vaat etmektedir (33,34).

Virüsün konağa girişi sırasında konak savunmasından kaçmak için pek çok strateji (genetik değişiklikler, T ve B hücreleri enfekte etme ve fonksiyonlarını etkileme, nötralizan antikorlardan kaçma, diğer hücrelere yayılma gibi) geliştirdiği görülmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda etkili antiviral ilaç geliştirebilmek için bu zorlukların göz önünde bulundurulması ve virüsün konak hücreye giriş mekanizmasının anlaşılmasının gerekliliği üzerinde durulmaktadır. Böylece terapötik ve koruyucu yeni antiviral ilaçlar için viral ve hücrel hedeflerin belirlenebileceği belirtilmektedir (34,35).

HCV'nin hepatosit içine girişi oldukça karmaşık bir süreç içerir. Bu karmaşık olaylarda bazı çöpçü reseptörler ve hücre yüzey yapıları önemli rol oynamaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalar daha çok çöpçü reseptörlerden SR-BI üzerine odaklanmaktadır (4,25,36). Virüsün hücre içine girişinde virüs zarf proteinleri, hücre yüzey glikozaminoglikanlar ve lipoprotein reseptörleriyle LDL ilişkisi, CD81, SR-BI, kludin 1 (claudin1:CLDN1) ve okcludin (Occludin: OCLN) etkileşimi sorumlu tutulmaktadır (33) (Şekil 2).

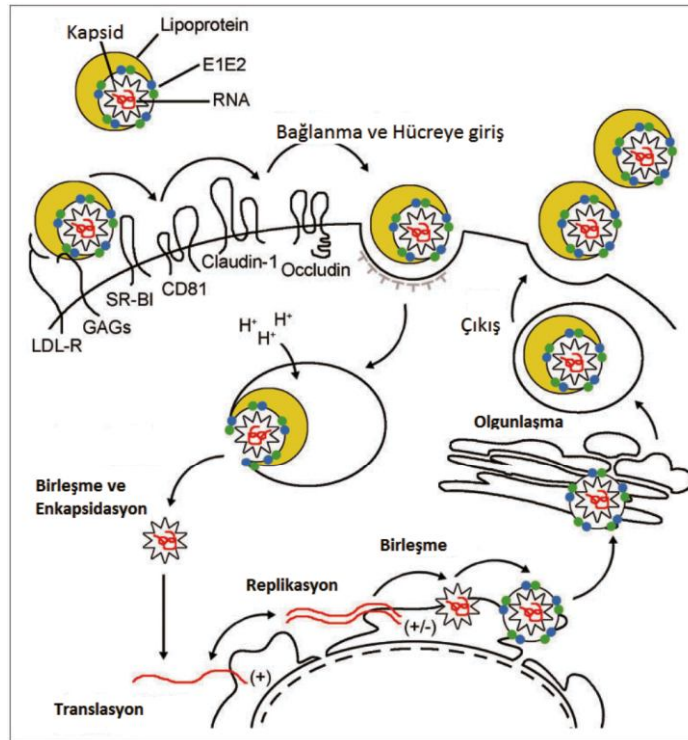
HCV'nin hücreye girişinde pek çok komponent yer almaktadır. HCV endoteliuma geçtiğinde virüs bazal yüzeyde hepatosit ile temas etmekte ve partiküllerin hücre içine girişinde; viral reseptör ile giriş faktörleri bir dizi etkileşim içine girmektedir. Klasik reseptörlerden başka ek faktörlerin örneğin inflamatuvar mediyatörlerin, HCV'nin hepatosit ile temasına destek verdiği ve böylece yeni ilaç tasarımı için potansiyel yollar sağladığı belirtilmektedir (4).

Virüs ve konak hücre arasındaki etkileşim virüsün zarf glikoproteinleri aracılığıyla meydana gelmektedir. Virus, zarf glikoproteinleri olan E1 ve E2 aracılığıyla hücre reseptörlerine bağlanmaktadır (4,33). B sınıfı çöpçü reseptörlerden biri olan SR-BI, hepatit C virüsünün karaciğer hücrelerini enfekte etmek için kullandığı viral bir reseptördür. Virüsün ilk olarak SR-BI ile etkileşime geçtiği daha sonra onu CD81, klauidin 1 ve okludinin'in takip ettiği bulunmuştur. Korunan bu doğal reseptörlerin viral yaşam döngüsü içinde tedavi için çekici bir hedef oldukları tespit edilmiştir. Yukarıda bahsedilen bu etkileşimin spesifik antikolar gibi blokerler kullanarak HCV'nin hücre içine girişindeki herhangi bir adımı inhibe edeceği ve enfeksiyonu önleyebileceği belirtilmektedir (33).

HCV endoteliuma geçip hepatosit ile temas ettiğinde virüsteki E2 glikoproteini SR-BI'e bağlanmaktadır. E2 proteininde lokalize olan HVR1 segmentiyle SR-BI'nin bu etkileşimi HCV'nin *in vitro* replikasyonu için gereklidir (4). Dreux ve ark. (38) SR-BI'in C terminal bölgesinin HCV girişinde gerekli olduğunu ortaya koymuşlardır. SR-BI'in HVR1 segmentine E2

aracılığıyla bağlanma yeteneği ilk başlarda varsayılan bağlayıcı olarak tanımlanmasını sağlamıştır; fakat lipoprotein ligantlarının, HDL'nin arttığı ve okside LDL'nin virüs enfeksiyonunu engellediği durumlarda virüs/SR-BI etkileşimini düzenlediği ve her iki olayın da SR-BI'e bağlı olarak gerçekleştiği görülmüştür (38,39). Bu çalışmalar HCV ile SR-BI arasındaki etkileşimin diğer basit virüs reseptör etkileşiminden daha kompleks olduğunu ve SR-BI'in aktivitesinin lipid değişimine bağlı olabileceğini ortaya koymuştur. Bunlara ek olarak apolipoprotein B, E ya da LDL gibi lipid bileşenlerinin ve konak hücre reseptörlerinde (CD81, SR-BI) HCV girişini kolaylaştırdığı görülmüştür (40,41). Ayrıca SR-BI ekspresyon düzeylerinin de HCV enfeksiyonunda önemli rol oynadığı belirtilmektedir. Grove ve ark. (42) *in vitro* çalışmalarında SR-BI'in aşırı ekspresyonunun HCV enfeksiyonunu artırdığını, SR-BI antikoların hücre kültüründeki enfektiviteyi inhibe ettiğini göstermişler ve HCV enfeksiyonunda SR-BI/BII'nin önemli bir rolü olduğunu belirtmişlerdir. Zahid ve ark. (36) tarafından yapılan bir başka çalışmada ise HCV ile SR-BI'in karaciğer hücresine ilk girişindeki etkileşimden başka bağlanma sonrasında da virüsün E2/HDL etkileşimine gerek duyulmaksızın SR-BI'in HCV enfeksiyonunun başlaması, devamı ve virüsün yayılmasında önemli rol oynadığını göstermişlerdir.

Son yıllarda hastalıkların tedavisinde hücre reseptörlerini hedef alan yeni yaklaşımlar dikkat çekmektedir (43-45). Son gelişmeler HCV'nin tedavisinde SR-BI'i hedef alan yeni ilaçların (örneğin ITX 5061, *iTherX*, ITX 7650) etkili olduğu yönündedir.



Şekil 2. Hepatit C virüsünün yaşam siklusu (37 nolu kaynaktan alınmıştır.)

Faz 1 ve 2 aşamasında olan bu ilaçların HCVpp (HCV pseudoparticles) ve HCVcc (cell culture virus)'ye karşı güçlü antiviral etkiye sahip oldukları ve genotoksik etki göstermediği saptanmış olup, kardiyovasküler sistem, koagülasyon parametreleri ve karaciğer enzimlerinin yükselmesi vb. yan etkilerinin olmaması gibi avantajlar taşıdığı ve oldukça güvenilir olduğu belirtilmektedir (33,46). Lacey ve ark. (47)'nin yaptığı *in vitro* ve *in vivo* çalışmalarında ise HCV'nin direkt olarak hücreden hücreye yayılmasını ve enfeksiyonu önleyen, spesifik olarak SR-BI'yi tanıyan 11 yeni insan monoklonal antikorunu tanımlamışlardır. Bunlardan ikisinin (mAb8 ve mAb151) en yüksek bağlanma ve inhibitör özelliğe sahip olduğu saptanmış ve her ikisinin de HCV enfeksiyonunu önleyebildiği, virüs amplifikasyonunu ve intrahepatik yayılımı bloke edebildiği belirtilmiştir. Ayrıca ilginç olarak anti-SR-BI tedavisinin karaciğer transplantasyonu yapılan bir hastada edinsel immün cevabın kontrolünden kaçan HCV varyantına karşı da etkili olduğu gösterilmiştir.

Yapılan çalışmalar, HCV enfeksiyonunun patogeneğinde SR-BI dışında diğer bazı çöpçü reseptörlerin de önemli rol oynayabileceğini göstermektedir. Wiederholt ve ark. (48) yaptıkları ekspresyon çalışmasında kemokin çöpçü reseptör D6'daki genetik varyasyonların karaciğerdeki inflamasyonla ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Bir başka çalışmada ise Beauvilain ve ark. (49) virüsün yapısal olmayan proteinlerinden biri olan NS3'ün myeloid hücreler tarafından alınmasında TLR2 (Toll like receptor 2) ve çöpçü reseptörlerin etkileşimini araştırmışlardır. Myeloid hücre üzerinde endositik reseptör olarak görev yapan çöpçü reseptörlerden SRA-1 ve SREC-I'yi tanımlamışlar ve NS3-indüklenmiş myeloid hücre aktivasyonunda bu çöpçü reseptörler ve TLR2 arasındaki etkileşimden bahsetmişlerdir. Araştırmacılar NS3'ün alınmasında bu çöpçü reseptörlerin önemli bir rol oynadığını belirtmişlerdir. Bunlardan başka McGuinness ve ark. (50) CD68 ve HCV arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmalarında; HCV'li hastalarda CD68'in normal doku ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede arttığını göstermişlerdir. Araştırmacılar buna paralel olarak IFN $\gamma$  ve IL-18 düzeylerinde kronik hepatit ve sirozlu hastalarda yüksek olduğunu saptamışlardır. Hiraoka ve ark. (3) ise fulminan hepatitli hastalarda CD163 serum düzeyinin yüksek olduğunu göstermişler ve CD163 serum düzeyinin fulminan hepatit için prognostik önemi olduğunu belirtmişlerdir. Miquilena-Colina ve ark. (51) ise yaptıkları çalışmada hepatik FAT (Fatty acid translocase)/CD36 mRNA ve protein düzeylerinin HCV'li hastalarda anlamlı düzeyde arttığını ve hepatik FAT/CD36 upregülasyonun karaciğer yağlanmasına katkıda bulunabileceğini bildirmişlerdir.

HCV ile ilgili moleküler çalışmalar HCV'nin hücre içine girişi ve patogenezinin oldukça karmaşık olduğunu göstermektedir. Halen mevcut ilaç tedavileri viral

yapıları hedef almakta ve yeni çıkan ilaçlarda başarı oranları yüksek görünmektedir. Bununla birlikte bu antiviral ilaçların, yan etkilerinin fazlalığı ve tedavi yönetiminin oldukça zor olması hepatit C hastaları için yeni ilaçların geliştirilmesinin gerekli olduğunu göstermektedir. Muhtemelen yakın gelecekte geliştirilebilecek olan HCV'nin hücre içine girişinde rol oynayan ve konak hücreye bağlanma reseptörlerini hedef alan antiviral ajanlarla kombine tedaviler hepatit C hastaları için alternatif yaklaşımlar sunabilecektir.

## Kaynaklar

1. Çetinkaya A, Yılmaz E. Çöpçü reseptörler: özellikleri ve hastalık ilişkileri. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2009; 40 (3):145-50.
2. Kurban S, Mehmetoğlu İ. Okside düşük dansiteli lipoprotein otoantikoları ve klinik önemi. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2005;25(1):73-84.
3. Hiraoka A, Horiike N, Akbar SM, Michitaka K, Matsuyama T, Onji M. Soluble CD163 in patients with liver diseases: very high levels of soluble CD163 in patients with fulminant hepatic failure. *J Gastroenterol* 2005;40(1):52-6.
4. Meredith LW, Wilson GK, Fletcher NF, McKeating JA. Hepatitis C virus entry: beyond receptors. Institute for Biomedical Research, University of Birmingham, Birmingham, UK. *Rev Med Virol* 2012;22(3):182-93.
5. Plüddemann A, Neyen C, Gordon S. Macrophage scavenger receptors and host-derived ligands. *Methods* 2007;43(3):207-17.
6. WHO: Hepatitis C. Erişim adresi: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/index.html>. Erişim tarihi: 01.05.2013.
7. Goldstein JL, Ho YK, Basu SK, Brown MS. Binding site on macrophages that mediates uptake and degradation of acetylated low density lipoprotein, producing massive cholesterol deposition. *Proc Natl Acad Sci* 1979;76(1):333-7.
8. Nobelprize. Erişim adresi: [http://www.nobelprize.org/nobel\\_prizes/medicine/laureates/1985/](http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1985/) Erişim tarihi: 05.05.2013.
9. Kodama T, Freeman M, Rohrer L, Zabrecky J, Matsudaira P, Krieger M. Type I macrophage scavenger receptor contains  $\alpha$ -helical and collagen-like coiled coils. *Nature* 1990;343(6258):531-5.
10. Endemann G, Stanton LW, Madden KS, Bryant CM, White RT, Protter AA. CD36 is a receptor for oxidized low density lipoprotein. *J Biol Chem* 1993;268(16):11811-6.

11. Sawamura T, Kume N, Aoyama T, Moriwaki H, Hoshikawa H, Aiba Y, Tanaka T, Miwa S, Katsura Y, Kita T, Masaki T. An endothelial receptor for oxidized low-density lipoprotein. *Nature* 1997;386(6620):73-7.
12. Greaves DR, Gordon S. Recent insights into the biology of macrophage scavenger receptors. *J Lipid Res* 2005; 46:11-20.
13. Greaves DR, Gordon S. The macrophage scavenger receptor at 30 years of age: current knowledge and future challenges. *J Lipid Res* 2009;50:S282-6.
14. Peiser L, Gordon S. The function of scavenger receptors expressed by macrophages and their role in the regulation of inflammation. *Microbes Infect* 2001;3(2):149-59.
15. Plüddemann A, Mukhopadhyay S, Gordon S. The interaction of macrophage receptors with bacterial ligands. *Expert Rev Mol Med* 2006;8(28):1-25.
16. Hsu HY, Chiu SL, Wen MH, Chen KY, Hua KF. Ligands of macrophage scavenger receptor induce cytokine expression via differential modulation of protein kinase signaling pathways. *J Biol Chem* 2001;276(31):28719-30.
17. Philips JA, Rubin EJ, Perrimon N. Drosophila RNAi screen reveals CD36 family member required for mycobacterial infection. *Science* 2005;309(5738):1251-3.
18. Vishnyakova TG, Kurlander R, Bocharov AV, Baranova IN, Chen Z, Abu-Asab MS, Tsokos M, Malide D, Basso F, Remaley A, Csako G, Eggerman TL, Patterson AP. CLA-1 and its splicing variant CLA-2 mediate bacterial adhesion and cytosolic bacterial invasion in mammalian cells. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 2006;103(45):16888-93.
19. Murphy JE, Tedbury PR, Homer-Vanniasinkam S, Walker JH, Ponnambalam S. Biochemistry and cell biology of mammalian scavenger receptors. *Atherosclerosis* 2005;182(1):1-15.
20. Stephen SL, Freestone K, Dunn S, Twigg MW, Homer-Vanniasinkam S, Walker JH, Wheatcroft SB, Ponnambalam S. Scavenger receptors and their potential as therapeutic targets in the treatment of cardiovascular disease. *Int J Hypertens* 2010;2010:646929.
21. Li Y, Liu L, Liu D, Woodward S, Barger SW, Mrak RE, Griffin WS. Microglial activation by uptake of fDNA via a scavenger receptor. *J Neuroimmunol* 2004;147(1-2):50-5.
22. Babbitt J, Trigatti B, Rigotti A, Smart EJ, Anderson RG, Xu S, Krieger M. Murine SR-BI, a high density lipoprotein receptor that mediates selective lipid uptake, is – glycosylated and fatty acylated and colocalizes with plasma membrane caveolae. *J Biol Chem* 1997;272(20): 13242–9.
23. Calvo D, Dopazo J, Vega MA. The CD36, CLA-1 (CD36L1), and LIMPII (CD36L2) gene family: cellular distribution, chromosomal location, and genetic evolution. *Genomics* 1995;25(1):100–6.
24. SCARB1. Erişim adresi: <http://en.wikipedia.org/wiki/SCARB1>. Erişim tarihi: 05.05.2013.
25. Dao Thi VL, Dreux M, Cosset FL. Scavenger receptor class B type I and the hypervariable region-1 of hepatitis C virus in cell entry and neutralisation. *Expert Rev Mol Med* 2011;13:e13.
26. Rämét M, Pearson A, Manfrulli P, Li X, Koziel H, Göbel V, Chung E, Krieger M, Ezekowitz RA. Drosophila scavenger receptor CI is a pattern recognition receptor for bacteria. *Immunity* 2001;15(6):1027-38.
27. Aoyama T, Chen M, Fujiwara H, Masaki T, Sawamura T. LOX-1 mediates lysophosphatidylcholine induced oxidized LDL uptake in smooth muscle cells. *FEBS Lett* 2000;467(2-3):217–20.
28. Vecchione L, Gargiul E, Borgiani P, Predazzi I, Mango R, Romeo F, Magnani M, Novelli G. Genotyping *OLR1* Gene: A Genomic Biomarker for Cardiovascular Diseases. *Recent Pat Cardiovasc Drug Discov* 2007;2(2): 147–51.
29. Tate Shin-ichi. Oxidized low-density lipoprotein receptor, LOX-1, on the endothelial cell- The receptor structure and functions of LOX-1 in atherogenesis. *J Biol Macromol* 2007;7(2):11-22.
30. Shimaoka T, Kume N, Minami M, Hayashida K, Kataoka H, Kita T, Yonehara S. Molecular cloning of a novel scavenger receptor for oxidized low density lipoprotein, SR-PSOX, on macrophages. *J Biol Chem* 2000;275(52): 40663-6.
31. Theriault JR, Adachi H, Calderwood SK. Role of Scavenger Receptors in the Binding and Internalization of Heat Shock Protein 70. *The Journal of Immunology* 2006;177(12):8604-11.
32. Kato N. Molecular virology of hepatitis C virus. *Acta Med Okayama* 2001;55(3):133-59.
33. Wong-Staal F, Syder AJ, McKelvey JF. Targeting HCV entry for development of therapeutics. *Viruses* 2010;2(8):1718-33.
34. Zeisel MB, Fofana I, Fafi-Kremer S, Baumert TF. Hepatitis C virus entry into hepatocytes: molecular mechanisms and targets for antiviral therapies. *J Hepatol* 2011;54(3):566-76.
35. Pavio N, Lai MM. The hepatitis C virus persistence: how to evade the immune system? *J Biosci* 2003;28(3):287-304.
36. Zahid MN, Turek M, Xiao F, Thi VL, Guérin M, Fofana I, Bachellier P, Thompson J, Delang L, Neyts J, Bankwitz D, Pietschmann T, Dreux M, Cosset FL, Grunert F, Baumert TF, Zeisel MB. The postbinding activity of scavenger receptor class B type I mediates initiation of hepatitis C virus infection and viral dissemination. *Hepatology* 2013;57(2):492-504.



37. Benedicto I, Molina-Jiménez F, García-Buey L, Gondar V, López-Cabrera M, Moreno-Otero R, Pedro L, Majano. Role of tight junctions in hepatitis C virus infection. *Rev Esp Enferm Dig* 2012;104(5):255-63.
38. Dreux M, Pietschmann T, Granier C, Voisset C, Ricard-Blum S, Mangeot PE, Keck Z, Fong S, Vu-Dac N, Dubuisson J, Bartenschlager R, Lavillette D, Cosset FL. High density lipoprotein inhibits hepatitis C virus-neutralizing antibodies by stimulating cell entry via activation of the scavenger receptor BI. *J Biol Chem* 2006;281(27):18285-95.
39. von Hahn T, Lindenbach BD, Boullier A, Quehenberger O, Paulson M, Rice CM, McKeating JA. Oxidized low-density lipoprotein inhibits hepatitis C virus cell entry in human hepatoma cells. *Hepatology* 2006;43(5):932-42.
40. Bankwitz D, Steinmann E, Bitzegeio J, Ciesek S, Friesland M, Herrmann E, Zeisel MB, Baumert TF, Keck ZY, Fong SK, Pêcheur EI, Pietschmann T. Hepatitis C virus hypervariable region 1 modulates receptor interactions, conceals the CD81 binding site, and protects conserved neutralizing epitopes. *J Virol* 2010;84(11):5751-63.
41. Popescu CI, Dubuisson J. Role of lipid metabolism in hepatitis C virus assembly and entry. *Biol Cell* 2009;102(1):63-74.
42. Grove J, Huby T, Stamatakis Z, Vanwolleghem T, Meuleman P, Farquhar M, Schwarz A, Moreau M, Owen JS, Leroux-Roels G, Balfe P, McKeating JA. Scavenger receptor BI and BII expression levels modulate hepatitis C virus infectivity. *J Virol* 2007;81(7):3162-9.
43. Connolly DJ, O'Neill LA. New developments in Toll-like receptor targeted therapeutics. *Curr Opin Pharmacol* 2012;12(4):510-8.
44. Kou MC, Fu SH, Yen JH, Weng CY, Li S, Ho CT, Wu MJ. Effects of citrus flavonoids, 5-hydroxy-3,6,7,8,3',4'-hexamethoxyflavone and 3,5,6,7,8,3',4'-heptamethoxyflavone, on the activities of macrophage scavenger receptors and the hepatic LDL receptor. *Food Funct* 2013;4(4):602-9.
45. Mehra NK, Mishra V, Jain NK. Receptor-based targeting of therapeutics. *Ther Deliv* 2013;4(3):369-94.
46. Syder AJ, Lee H, Zeisel MB, Grove J, Soulier E, Macdonald J, Chow S, Chang J, Baumert TF, McKeating JA, McKelvy J, Wong-Staal F. Small molecule scavenger receptor BI antagonists are potent HCV entry inhibitors. *J Hepatol* 2011;54(1):48-55.
47. Lacek K, Vercauteren K, Grzyb K, Naddeo M, Verhoye L, Slowikowski MP, Fafi-Kremer S, Patel AH, Baumert TF, Folgiori A, Leroux-Roels G, Cortese R, Meuleman P, Nicosia A. Novel human SR-BI antibodies prevent infection and dissemination of HCV in vitro and in humanized mice. *J Hepatol* 2012;57(1):17-23.
48. Wiederholt T, von Westernhagen M, Zaldivar MM, Berres ML, Schmitz P, Hellerbrand C, Müller T, Berg T, Trautwein C, Wasmuth HE. Genetic variations of the chemokine scavenger receptor D6 are associated with liver inflammation in chronic hepatitis C. *Hum Immunol* 2008;69(12):861-6.
49. Beauvillain C, Meloni F, Sirard JC, Blanchard S, Jarry U, Scotet M, Magistrelli G, Delneste Y, Barnaba V, Jeannin P. The scavenger receptors SRA-I and SREC-I cooperate with TLR2 in the recognition of the hepatitis C virus non-structural protein 3 by dendritic cells. *J Hepatol* 2010;52(5):644-51.
50. McGuinness PH, Painter D, Davies S, McCaughan GW. Increases in intrahepatic CD68 positive cells, MAC387 positive cells, and proinflammatory cytokines (particularly interleukin 18) in chronic hepatitis C infection. *Gut* 2000;46(2):260-9.
51. Miquilena-Colina ME, Lima-Cabello E, Sánchez-Campos S, García-Mediavilla MV, Fernández-Bermejo M, Lozano-Rodríguez T, Vargas-Castrillón J, Buqué X, Ochoa B, Aspichueta P, González-Gallego J, García-Monzón C. Hepatic fatty acid translocase Cd36 upregulation is associated with insulin resistance, hyperinsulinaemia and increased steatosis in non-alcoholic steatohepatitis and chronic hepatitis C. *Gut* 2011;60(10):1394-402.