

Η έκφραση των HLA-DR αντιγόνων στη χρόνια ηπατίτιδα C

Κ. Πατσιαούρα, Ε. Κατσίκη, Σ. Παπαεμμανουήλ,
Α. Αγγελίδης, Μ. Λεοντσίνη

Παθολογοανατομικό Εργαστήριο, Ιπποκράτειο Γ.Π.Ν.Θ.

Περιληψη: Η παθογένεση της χρόνιας ηπατίτιδας C δεν έχει καθοριστεί επακριβώς. Θεωρείται ότι αντίθετα με τον ίο της ηπατίτιδας B, ο ιός C είναι δυνατό να έχει και απευθείας κυτταροπαθογόνο δράση. Έχει παρατηρηθεί αυξημένη έκφραση των HLA-DR αντιγόνων στα επιθηλιακά κύτταρα των χοληφόρων πόρων ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα B, πρωτοπαθή χολική κίρρωση, απόρριψη μοσχεύματος κ.ά. Η βλάβη του επιθηλίου των χοληφόρων πόρων αποτελεί σημαντικό ιστολογικό εύρημα στη χρόνια ηπατίτιδα C και είναι δυνατό να σχετίζεται με την έκφραση των HLA-DR αντιγόνων. Σκοπός της εργασίας μας ήταν η μελέτη της έκφρασης και της κατανομής των HLA-DR αντιγόνων σε ηπατικές βιοψίες ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα C. Σε τομές παραφίνης μελετήθηκαν με τη μέθοδο ανοσοϋπερφορείδασης (PAP) και το μονοκλωνικό αντίσωμα HLA-DR, κλώνος LN-3 (IgG2B), 33 βιοψίες ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα C, 10 με χρόνια

ηπατίτιδα B, 8 με πρωτοπαθή χολική κίρρωση, 5 με κυτταρική απόρριψη και 2 χωρίς μικροσκοπικές αλλοιώσεις. Θετικότητα των επιθηλιακών κυττάρων των χοληφόρων πόρων παρατηρήθηκε σε 6 από τις 8 βιοψίες με ιστολογικές αλλοιώσεις πρωτοπαθούς χολικής κίρρωσης, σε 4 από τις 5 βιοψίες κυτταρικής απόρριψης, σε 5 από τις 10 βιοψίες χρόνιας ηπατίτιδας B και μόνο σε 3 από τις 33 βιοψίες με χρόνια ηπατίτιδα C. Αξιολογήθηκε επίσης θετικότητα σε κύτταρα Kupffer, ενδοθηλιακά, δενδριτικά των πυλαίων και άλλα φλεγμονώδη κύτταρα. Από τα αποτελέσματα της μελέτης μας προκύπτει ότι ο μηχανισμός της βλάβης των χοληφόρων πόρων στην χρόνια ηπατίτιδα C μπορεί να είναι διαφορετικός από αυτόν στις άλλες παθολογικές καταστάσεις με την ίδια αλλοιώση και χρειάζεται παραπέρα διερεύνηση.

Ιπποκράτεια 1997, 1: 35-39.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα HLA-DR αντιγόνα είναι τάξης II αντιγόνα του μειζονος συστήματος ιστοσυμβατότητας, τα οποία παίζουν σημαντικό ρόλο στην αναγνώριση των αντιγόνων και στη ρύθμιση της ανοσιακής απάντησης¹. Η έκφρασή τους, φυσιολογικά, περιορίζεται στα μακροφάγα, Β-λεμφοκύτταρα, ενεργοποιημένα Τ-λεμφοκύτταρα, ενδοθηλιακά, δενδριτικά και άλλα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα¹⁻³. Φυσιολογικά επίσης εκφράζονται σε λίγα επιθηλιακά κύτταρα του λεπτού εντέρου, του νεφρού και του θύμου αδένα^{1,2,4}, ενώ στο ήπαρ δεν εκφράζονται φυσιολογικά σε επιθηλιακά κύτταρα.

Σε ορισμένες νόσους που προκαλούνται μέσω ανοσολογικών μηχανισμών έχει βρεθεί έκφραση των HLA-DR αντιγόνων από τα επιθηλια-

κά κύτταρα, η οποία μπορεί να υποβοηθά την αναγνώριση αυτοαντιγόνων από τα Τ-λεμφοκύτταρα⁵. Προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει την έκφραση των HLA-DR αντιγόνων, από αλλοιωμένα επιθηλιακά κύτταρα χοληφόρων πόρων, σε περιπτώσεις πρωτοπαθούς χολικής κίρρωσης⁶⁻¹², αντιδρασης μοσχεύματος έναντι ξενιστού μετά από μεταμόσχευση μυελού οστών¹³, απόρριψης ηπατικού μοσχεύματος¹⁴⁻¹⁸, AIDS¹⁹ και αρχικών σταδίων σκληρυντικής χολαγγειΐτιδος^{20,21}.

Οι ιστολογικές αλλοιώσεις που χαρακτηρίζουν τη χρόνια ηπατίτιδα C είναι: η παρουσία λεμφοκύτταρικών συλλογών ή λεμφοζιδίων στα πυλαία διαστήματα, η διήθηση των μικρών χοληφόρων πόρων από φλεγμονώδη κύτταρα και οι συνακόλουθες εκφυλιστικές αλλοιώσεις τους, η αύξηση των οξύφιλων σωματίων ενδολοβιακά, ή

ηπατοκυτταρική στεάτωση και η διήθηση των κολπώδων τριχοειδών από λεμφοκύτταρα²²⁻²⁴. Η παθογένεση των αλλοιώσεων αυτών δεν έχει καθοριστεί επακριβώς. Αντίθετα με τον ιό της ηπατίτιδας B, ο οποίος θεωρείται ότι δρα μέσω ανοσολογικών μηχανισμών^{25,26} ο ιός ηπατίτιδας C είναι πιθανό να έχει και απ' ευθείας κυτταροπαθογόνα δράση. Η υπόθεση αυτή βασίστηκε αρχικά στις ομοιότητες δομής που υπάρχουν μεταξύ του ιού της ηπατίτιδας C και άλλων γνωστών κυτταροπαθογόνων ιών, όπως των φλαβοϊών²⁷. Η βλάβη του επιθήλιου των χοληφόρων πόρων αποτελεί σημαντικό ιστολογικό εύρημα στη χρόνια ηπατίτιδα C²⁸ και είναι δυνατόν να σχετίζεται με έκφραση των HLA-DR αντιγόνων.

Μελετήθηκε η έκφραση και η κατανομή των HLA-DR αντιγόνων σε ηπατικές βιοψίες ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα C, και ιδιαίτερα στο επιθήλιο των χοληφόρων πόρων με σκοπό την διερεύνηση της παθογένειας των ιστολογικών αλλοιώσεων που προκαλεί ο ιός της ηπατίτιδας C.

ΑΣΘΕΝΕΙΣ – ΜΕΘΟΔΟΙ

Το υλικό μας αποτέλεσαν 33 βιοψίες ισάριθμων ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα C. Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε βιοψία ήπατος 6 μήνες μετά την ανεύρεση αντί anti-HCV στον ορό τους με τη μέθοδο ELISA ή και PCR-RNA.

Κριτήρια επιλογής των περιπτώσεων αποτέλεσαν η παρουσία των λεμφοκυτταρικών συλλογών/λεμφοκιδίων στα πυλαία διαστήματα (26 από τις 33 περιπτώσεις) ή και η βλάβη των επιθηλιακών κυττάρων των χοληφόρων πόρων (22 από τις 33 περιπτώσεις). Επι πλέον αποκλείσθηκαν άλλα αίτια χρόνιας ηπατικής νόσου, όπως ο αλκοολισμός, η λήψη ηπατοτοξικών φαρμάκων, η ανεπάρκεια της αι-αντιθυψίνης, η αυτοάνοση ηπατίτιδα, η νόσος Wilson και η ηπατίτιδα B.

Η ιστολογική διάγνωση των περιπτώσεων σύμφωνα με τη νέα ταξινόμηση της χρόνιας ηπατίτιδας²⁹ ήταν η εξής: Έντεκα περιπτώσεις χρόνιας ηπατίτιδας με ήπια δραστηριότητα και ήπια ίνωση, επτά περιπτώσεις χρόνιας ηπατίτιδας με ήπια δραστηριότητα και μέτρια ίνωση, εννέα περιπτώσεις χρόνιας ηπατίτιδας με μέτρια δραστηριότητα και μέτρια ίνωση, δύο περιπτώσεις χρόνιας ηπατίτιδας με μέτρια δραστηριότητα και έντονη ίνωση και τέσσερις περιπτώσεις με ενεργό κίρρωση.

Επιπλέον, και ως μάρτυρες, μελετήθηκαν βιοψίες 10 ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα B, 8 με πρωτοπαθή χολική κίρρωση, 5 με κυτταρική απόρριψη και 2 χωρίς μικροσκοπικές αλλοιώσεις.

Χρησιμοποιήθηκαν τομές παραφίνης, πάχους 3μ, μονιμοποιημένου σε φορμόλη ιστού, και μελετήθηκαν με τη μέθοδο PAP και το μονοκλωνικό αντίσωμα HLA-DR, κλώνος LN3(IgG2B). Οι τομές παρέμειναν στον κλίβανο, στους 60°C ολονήχτια. Ακολούθησε αποπαραφίνωση, θρυψινισμός για 30' στους 37°C και ξέπλυμα σε διάλυμα PBS για 10'. Στη συνέχεια τοποθετήθηκε το πρωτογενές αντίσωμα για 30', το δευτερογενές αντίσωμα για 10' και μεταξύ τους παρεμβλήθη-

καν πλύσεις των τομών με PBS. Ακολούθησε το σύμπλεγμα PAP για 30', πλύσεις με PBS, το χρωμογόνο DAB για 15' και χρώση αιματοξυλίνης για 1'.

Αναφορικά με την ιστική έκφραση του αντισώματος αξιολογήθηκαν οι ακόλουθοι μορφομετρικοί παράμετροι: η παρουσία ή απουσία της χρώσης, ο τύπος των κυττάρων που χρωματίζονται και η κατανομή τους (λοβιακή, πυλαία, περιπλαία, περιχολαγγειακή), ο αριθμός των θετικών κυττάρων βαθμολογημένος με ημιποστοκή μέθοδο από 0 έως +3 (0 = κανένα, 1 = σπάνια έως λίγα, 2 = αρκετά, 3 = πολυάριθμα), η εντόπιση της χρώσης στο κύτταρο (κυτταροπλασματική, μεμβρανική) και η ένταση της χρωστικότητας. Η εκτίμηση και η βαθμολόγηση των ανωτέρω παραμέτρων έγιναν τυφλά, από τρεις παθολογοανατόμους ξεχωριστά και σε περιπτώση ασυμφωνίας ακολούθησε συλλογική λήψη απόφασης.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στο φυσιολογικό ήπαρ και στις δύο περιπτώσεις, έκφραση των HLA-DR αντιγόνων παρατηρήθηκε σε μέτριο αριθμό κυττάρων Kupffer και σε λίγα ενδοθηλιακά κύτταρα, ενδολοβιακά, και σπάνια σε δενδριτικά και άλλα μονοπύρηνα κύτταρα στα πυλαία διαστήματα. Σχετικά με την εντόπιση της θετικότητας στο κύτταρο αυτή ήταν τόσο μεμβρανική όσο και πρωτοπλασματική.

Στην πρωτοπαθή χολική κίρρωση, στις επτά από τις οκτώ περιπτώσεις παρατηρήθηκε θετικότητα σε δενδριτικά και άλλα φλεγμονώδη κύτταρα των πυλαίων διαστημάτων και σε έξι από τις οκτώ (75%) εστιακή θετικότητα σε επιθηλιακά κύτταρα χοληφόρων πόρων, πρωτοπλασματικά.

Στην κυτταρική απόρριψη, σε τέσσερις από τις πέντε περιπτώσεις (80%) παρατηρήθηκε θετικότητα σε επιθηλιακά κύτταρα χοληφόρων πόρων, εστιακά, κυρίως πρωτοπλασματικά. Σχεδόν σε όλες διαπιστώθηκε επίσης έντονη θετικότητα σε δενδριτικά και άλλα φλεγμονώδη κύτταρα των πυλαίων διαστημάτων.

Στην χρόνια ηπατίτιδα B, σε όλες τις περιπτώσεις, τα HLA-DR αντιγόνα εκφράσθηκαν σε δενδριτικά και άλλα φλεγμονώδη κύτταρα των πυλαίων διαστημάτων με ποικιλή ένταση χρωστικότητας. Όσο πιο έντονη ήταν η δραστηριότητα της νόσου, τόσο πιο έντονη ήταν η χρωστικότητα των φλεγμονώδων κυττάρων. Σε πέντε από τις δέκα περιπτώσεις (50%) εκφράστηκαν επίσης τα HLA-DR αντιγόνα σε ορισμένα επιθηλιακά κύτταρα χοληφόρων πόρων, με ποικιλή ένταση, κυρίως πρωτοπλασματικά.

Στις περιπτώσεις της χρόνιας ηπατίτιδας C και σε χρώση αιματοξυλίνης-εωσίνης άλλοιώσεις των επιθηλιακών κυττάρων των χοληφόρων πόρων παρατηρήθηκαν σε ποσοστό 66,6%. Οι αλ-

λοιώσεις του επιθηλίου των χοληφόρων ήταν: ποικιλία στην πυρηνική μορφολογία και κατανομή της χρωματίνης, πολυστιβάδωση των κυττάρων, κενοτοπίωση του κυτταρόπλάσματος³⁰. Σε ανοσοϊστοχημικό επίπεδο (Πίν. 1), παρατηρήθηκε αυξημένος αριθμός (1-2+) θετικών HLA-DR κυττάρων Kupffer και ενδοθηλιακών κυττάρων σε είκοσι εννέα από τις τριάντα τρεις περιπτώσεις. Σε θέσεις επίσης ενδολοβιακής νέκρωσης παρατηρήθηκε μέτριος αριθμός HLA-DR θετικών φλεγμονώδων κυττάρων σε δεκαεννέα από τις τριάντα τρεις περιπτώσεις. Σε καμιά περίπτωση δεν εκφράστηκαν τα HLA-DR αντιγόνα στα ηπατοκύτταρα. Στα πυλαία διαστήματα παρατηρήθηκε θετικότητα των λεμφοκυττάρων, τόσο στα λεμφοζίδια όσο και στις λεμφοκυτταρικές συλλογές καθώς και σε μονοπύρηνα και σε δενδριτικά κύτταρα¹³. Σε θέσεις με διαβρωτική νέκρωση παρατηρήθηκαν θετικά λεμφοκύτταρα και άλλα μονοπύρηνα κύτταρα σε περιπλαίσιες περιοχές. Σε τρεις από τις τριάντα τρεις περιπτώσεις μόνο (9%), παρατηρήθηκε εστιακή θετικότητα, κυρίως πρωτοπλασματικά, σε επιθηλιακά κύτταρα ορισμένων χοληφόρων πόρων σε λίγα πυλαία διαστήματα.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Οι ιστολογικές αλλοιώσεις που χαρακτηρίζουν τη χρόνια ηπατίτιδα C είναι κυρίως η βλάβη των μικρών χοληφόρων πόρων, η παρουσία των λεμφοζίδιων ή και των λεμφοκυτταρικών συλλογών στα πυλαία διαστήματα και η ηπατοκυτταρική στεάτωση³⁰. Αντίθετα από άλλους τύπους ιογενούς ηπατίτιδας πιθανολογείται ότι στη χρόνια ηπατίτιδα C οι ιστολογικές αλλοιώσεις, που οφεί-

Πίνακας 1

Έκφραση των HLA-DR στη χρόνια ηπατίτιδα C

Κυτταρικός πληθυσμός	Αριθμός βιοψιών με θετικότητα	Βαθμολόγηση
Kupffer	29	1-2
Ενδοθηλιακά	29	1-2
Ενδολοβιακή φλεγμονή	19	1-2
Ηπατοκύτταρα	0	-
Λεμφοκύτταρα		
Δενδριτικά	33	1-3
Μονοπύρηνα		
Χοληφόρα	3	1

λονται πιθανόν σε απ' ευθείας κυτταροπαθογόνο δράση, υπερισχύουν αυτών, που προκαλούνται μέσω ανοσολογικών μηχανισμών³¹. Ο ακριβής όμως μηχανισμός της βλάβης των χοληφόρων πόρων στη χρόνια ηπατίτιδα C παραμένει άγνωστος.

Η έκφραση των HLA-DR αντιγόνων από τα επιθηλιακά κύτταρα των χοληφόρων πόρων θεωρείται ότι αποτελεί σημαντική εκλυτική προϋπόθεση φλεγμονής και καταστροφής των κυττάρων αυτών, τα οποία αποτελούν στόχους σε νόσους που οφείλονται σε ανοσιακή διέγερση. Στην πρωτοπαθή χολική κίρρωση, τη χρόνια ηπατίτιδα B, την απόρριψη του ηπατικού μοσχεύματος, την αντίδραση μοσχεύματος έναντι ξενιστού και το AIDS, τα HLA-DR αντιγόνα εκφράζονται από τα αλλοιωμένα επιθηλιακά κύτταρα των χοληφόρων πόρων.

Σπάνια σε χρόνιες ηπατικές νόσους χωρίς αλλοιώσεις από το επιθήλιο των χοληφόρων υπάρχει έκφραση των HLA-DR αντιγόνων από αυτό^{7,20}, ενώ είναι συχνή σε χρόνια ιογενή ηπατίτιδα που συνοδεύεται από αλλοιώσεις των επιθηλιακών κυττάρων των χοληφόρων πόρων⁷. Η έκφραση αυτή μπορεί εντούτοις να αποτελεί από μόνη της επιφαινόμενο της αλλοιωσης του επιθηλίου των χοληφόρων πόρων, ποικίλης αιτιολογίας¹².

Τα αποτελέσματα της μελέτης μας σχετικά με την έκφραση των HLA-DR αντιγόνων στο φυσιολογικό ήπαρ, την πρωτοπαθή χολική κίρρωση, την κυτταρική απόρριψη και τη χρόνια ηπατίτιδα B σχετίζονται με άλλη προηγούμενη μελέτη¹².

Αναφορικά με τις περιπτώσεις της χρόνιας ηπατίτιδας C σε θέσεις παρεγχυματικής νέκρωσης βρέθηκαν λίγα έως αρκετά HLA-DR-θετικά φλεγμονώδη κύτταρα. Επίσης αυξημένος αριθμός HLA-DR θετικών λεμφοκυττάρων, μακροφάγων και δενδριτικών κυττάρων παρατηρήθηκε και στα πυλαία διαστήματα. Τα δενδριτικά κύτταρα εμφάνιζαν περιχολαγγειακή κατανομή και συχνά οι κυτταροπλασματικές προσεκβολές τους είχαν άμεση επαφή με τους αλλοιωμένους HLA-DR αρνητικούς χοληφόρους πόρους. HLA-DR θετικά δενδριτικά κύτταρα παρατηρήθηκαν και σε περιπλαίσιες θέσεις, ανεξάρτητα από την παρουσία ή μη διαβρωτικής νέκρωσης. Το ποσοστό των θετικών δενδριτικών κυττάρων σε πυλαίες και περιπλαίσιες θέσεις φαίνεται ότι σχετίζεται με τον αριθμό των φλεγμονώδων κυττάρων και την ενεργότητα της νόσου.

Η αύξηση του αριθμού των δενδριτικών κυττάρων είναι δυνατό να ενέχεται στην εξέλιξη της νόσου³². Τα δενδριτικά κύτταρα συμμετέχουν στην κυτταρική ανοσία με το να παρουσιάζουν τα ξένα αντιγόνα, όπως αυτά των ιών στα T-βοηθητικά και κατασταλτικά κύτταρα. Από ορισμένες μελέτες προκύπτει ότι τα δενδριτικά κύτταρα είναι δυνατό να παιζουν ρόλο στη διαβρωτική νέκρωση σε περιπτώσεις ιογενούς ηπατίτιδας B και non-A, non-B^{33,34}.

Ο αυξημένος αριθμός των HLA-DR θετικών κυττάρων Kupffer καθώς επίσης και των ενδοθηλιακών κυττάρων θα μπορούσε να αποδοθεί στη συγκέντρωση και στον πολλαπλασιασμό βοηθητικών κυττάρων.

Στη δική μας μελέτη και σε σχέση με την έκφραση των HLA-DR αντιγόνων στο επιθήλιο των χοληφόρων πόρων βρέθηκε ότι αυτά εκφράζονται εστιακά, μεμονωμένα και σε μικρότατο ποσοστό (9% περίπου). Τα αποτελέσματα της μελέτης μας διαφέρουν από αυτά δύο παρόμοιων μελετών που σκοπό είχαν την εκτίμηση της έκφρασης των ίδιων αντιγόνων στο επιθήλιο των χοληφόρων πόρων. Στη μελέτη των Danque και συν.³⁵ βρέθηκε ότι σε καμιά από τις τριάντα περιπτώσεις χρόνιας ηπατίτιδας C που μελετήθηκαν δεν εκφράστηκαν τα HLA-DR αντιγόνα στα χοληφόρα. Αντίθετα στη μελέτη των Mosnier και συν.³⁶ παρατηρήθηκε έκφρασή τους σε τριάντα δύο από τις 35 περιπτώσεις που μελετήθηκαν.

Η κυτταρική εντόπιση των HLA-DR αντιγόνων, πρωτοπλασματική ή μεμβρανική, δε βρέθηκε να συσχετίζεται με τη βαρύτητα της φλεγμονής ή των αλλοιώσεων του επιθηλίου των χοληφόρων πόρων.

Συμπερασματικά και από τη δική μας μελέτη η βλάβη των χοληφόρων πόρων στη χρόνια ηπατίτιδα C φαίνεται ότι δε σχετίζεται με την έκφραση των HLA-DR αντιγόνων. Είναι πιθανό, ο τός της ηπατίτιδας C να έχει απ' ευθείας κυτταροπαθογόνο δράση στα χοληφόρα. Δεν αποκλείεται όμως η βλάβη των χοληφόρων πόρων να προκαλείται μέσω ανοσολογικού μηχανισμού χωρίς παρεμβολή των HLA-DR αντιγόνων. Ο μηχανισμός της βλάβης των χοληφόρων πόρων στη χρόνια ηπατίτιδα C απαιτεί επιπρόσθετη μελέτη και διερεύνηση.

ABSTRACT

Patsiaoura K, Katsiki E, Papaemmanouil S, Aggelidis A, Leontsini M. HLA-DR expression in Chro-

nic Hepatitis C. Hipokratia 1997, 1: 35-39.

The pathogenesis of chronic hepatitis C (CH-C) is not fully understood. Unlike hepatitis B virus, HCV has been claimed to exert a direct cytopathic effect. Previous studies have shown HLA-DR expression in damaged bile duct epithelium in chronic hepatitis B (CH-B), primary biliary cirrhosis (PBC), liver allograft rejection etc. Bile duct damage is a prominent histologic feature of CH-C and it may be associated with HLA-DR expression. The aim of our study was to analyse the expression and the distribution of HLA-DR antigens in liver biopsy specimens from patients with CH-C. Formalin-fixed sections were stained using the peroxidase - antiperoxidase method (PAP) and the monoclonal antibody HLA-DR, clone LN-3 (IgG2B). Thirty three liver needle biopsies from patients with CH-C, 10 from pts with CH-B, 8 from pts with PBC, 5 from pts with cellular rejection and 2 from pts without microscopic changes were studied. HLA-DR was observed on bile duct epithelium in 6 out of 8 biopsies with histological features of PBC, 4 out of 5 with cellular rejection, 5 out of 10 with CH-B, and only 3 out of 33 biopsies with CH-C. HLA-DR was expressed by Kupffer cells, endothelial cells, dendritic cells, and other inflammatory cells in portal tracts. Our results suggest that the mechanism of bile duct injury in CH-C may be different from that in other pathological conditions with the same lesion and needs further investigation.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Daar AS, Fugle SV, Fabre JW, Ting A, Morris PJ. The detailed distribution of MHC Class II antigens in normal human organs. Transplantation 1984, 38: 293.
- Ko H, Fu SM, Winchester RJ, Yu DTY, Kunkel HG. Ia determinants on stimulated human T lymphocytes. Occurrence of mitogen and antigen activated T cells. J Exp Med 1979, 150: 241.
- Natali PG, De Martino C, Quaranta V, et al. Expression of Ia-like antigens in normal human non-lymphoid tissue. Transplantation 1981, 31: 75.
- Unanue ER, Allen PM. Comment on the finding of Ia expression in non-lymphoid cells. Lab Invest 1986, 55: 123.
- Bottazzo GF, Pujol-Borrell R, Hanafusa T, Feldman M. Role of aberrant HLA-DR expression and antigen presentation in induction of autoimmunity. Lancet 1983, 2: 1115.
- Ballardini G, Bianchi FB, Doniach D, Mirakian R, Pisi E, Bottazzo GF. Aberrant expression of HLA-DR antigens on bile duct epithelium in primary biliary cirrhosis: relevance to pathogenesis. Lancet 1984, 1: 1009.
- Van den Oord JJ, Sciot R, Desmet VJ. Expression of MHC products by normal and abnormal bile duct

- epithelium. *J Hepatol* 1986, 3: 310.
8. *Ballardini G, Fallani M, Bianchi FB, Pizi E.* Antigen presenting cells in liver biopsies from patients with primary biliary cirrhosis. *Autoimmunity* 1989, 3: 135.
 9. *Barbatis C, Kelly P, Greveson J, Heryet A, McGee JoD.* Immunocytochemical analysis of HLA Class II (DR) antigens in liver disease in man. *J Clin Pathol* 1987, 40: 879.
 10. *Spengler U, Pape GR, Hoffman RM, Johnson JP, Eisenburg J, Paumgarten G, Riethmuller G.* Differential expression of MHC class II subregion products on bile duct epithelial cells and hepatocytes in patients with primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1988, 8: 459.
 11. *Floreani A, Bennett MK, Mitchison HC, McLachlan SM, Bassandine MF, James OFW.* Progression of autoimmune damage in primary biliary cirrhosis: an immunohistochemical study. *Autoimmunity* 1989, 2: 311.
 12. *Nakanuma Y, Kono N.* Expression of the HLA-DR antigens on interlobular bile ducts in primary biliary cirrhosis and other hepatobiliary diseases: an immunohistochemical study. *Hum Pathology* 1991, 22: 431.
 13. *Tanaka M, Umihara J, Shimoto K, Cui SJ, Sata H, Ishikawa T, Ishikawa E.* The pathogenesis of graft-versus-host reaction in the intrahepatic bile duct. An immunohistochemical study. *Acta Pathol Jpn* 1989, 39: 648.
 14. *Takacs L, Szende B, Monastori E, et al.* Expression of HLA-DR antigens on bile duct cells of rejected liver transplant. *Lancet* 1983, 2: 1500.
 15. *Demetris AJ, Sasaki S, Van Thiel DH, Starzl TE, Whiteside T.* Induction of DR/Ia antigens in human liver allografts. *Transplantation* 1985, 40: 504.
 16. *Hubscher SG, Adams DH, Elias E.* Changes in the expression of major histocompatibility complex class II antigens in liver allograft rejection. *J Pathol* 1990, 162: 165.
 17. *Steinhoff G, Wonigeit K, Pichlmayr R.* Analysis of sequential changes in major histocompatibility complex expression in human liver allografts after transplantation. *Transplantation* 1988, 45: 394.
 18. *Steinhoff G.* Major histocompatibility complex antigens in human liver transplants. *J Hepatol* 1990, 11: 9.
 19. *Sieratzki J, Thung SN, Gerber MA, Ferrone S, Schaffner F.* Major histocompatibility antigen expression in the liver in acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Pathol Lab Med* 1987, 111: 1045.
 20. *Chapman RW, Kelly PM, Heryet A, Jewell DP, Fleming KA.* Expression of HLA-DR antigens on bile duct epithelium in primary sclerosing cholangitis. *Gut* 1988, 29: 422.
 21. *Broome U, Glaumann H, Hultcrantz R, Forsum U.* Distribution of HLA-DR, HLA-DP, HLA-DQ antigens in liver tissue from patients with primary sclerosing cholangitis. *Scand J Gastroenterol* 1990, 25: 54.
 22. *Scheuer PJ, Ashrafzadeh P, Sherlock S, Brown D, Dushenko GM.* The pathology of hepatitis C. *C. Hepatology* 1992, 15: 567.
 23. *Lefkowitch JH, Schiff ER, Davis GL, et al.* Pathological diagnosis of chronic hepatitis C: A multicenter comparative study with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 1993, 104: 595.
 24. *The French Metavir Cooperative Study Group.* Intraobserver and Interobserver Variations in liver biopsy interpretation in patients with chronic hepatitis. *C. Hepatology* 1994, 20: 15.
 25. *Thomas HC, Montano L, Goodall A, de Koning R, Ola-dapo J, Wiedman KH.* Immunological mechanisms in chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology* 1982, 2: 116S.
 26. *Barnaba V, Balsano F.* Immunologic and molecular basis of virus persistence. The hepatitis B virus model. *J Hepatol* 1992, 14: 391.
 27. *Miller RH, Purcell RH.* Hepatitis C virus shares amino acid sequence similarity with persiviruses and flaviviruses as well as members of two plant virus supergroups. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990, 87: 2057.
 28. *Goodman Z, Ishak K.* Histopathology of hepatitis C virus infection. *Seminars in Liver Disease* 1995, 15: 70.
 29. *International Working Party.* Terminology of chronic hepatitis. *Am J Gastroenterol* 1985, 90: 181.
 30. *Bach N, Thung SN, Schaffner F.* The histology of chronic hepatitis C and autoimmune chronic active hepatitis: a comparative analysis. *Hepatology* 1992, 15: 572.
 31. *Dienes HP, Popper H, Wolfgang A, Lobeck H.* Histologic observations in human hepatitis non-A, non-B. *Hepatology* 1982, 2: 562.
 32. *Poulter LW.* Antigen presenting cells in situ: their identification and involvement in immunopathology. *Clin Exp Immunol* 1983, 53: 513.
 33. *Barbadin KA, Desment VJ.* Interdigitating and dendritic reticulum cells in chronic active hepatitis. *Histopathology* 1985, 8: 6577.
 34. *Demetris AJ, Sever C, Kizoe S, Oguman S, Starzl TE, Jaffe R.* S100 protein positive dendritic cells in primary biliary cirrhosis and other chronic inflammatory liver diseases. *Am J Pathol* 1989, 134: 741.
 35. *Danque POV, Bach N, Schaffner F, Gerber MA, Thung SN.* HLA-DR expression in bile duct damage in hepatitis C. *Mod Pathol* 1993, 6: 327.