

# Imunopatogenesis Karsinoma Hepatoselular

Debie Anggraini<sup>1\*</sup>, Idriyan Ade Putra<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Clinical Pathology, Faculty of Medicine, Baiturrahmah University, Padang, Indonesia.

<sup>2</sup>Faculty of Medicine, Baiturrahmah University, Padang, Indonesia

\*Email: [debieanggraini@fk.unbrah.ac.id](mailto:debieanggraini@fk.unbrah.ac.id)

## Abstrak

Karsinoma Hepatoselular (KHS) yang diinduksi oleh HBV dan HCV berkembang dalam lingkungan peradangan dan regenerasi yang dihasilkan dari kerusakan hati kronis, menunjukkan bahwa patogenesis KHS dimediasi oleh kekebalan tubuh. Protein yang dikodekan HBV dan HCV mengubah ekspresi gen inang dan fenotipe seluler yang diakui sebagai ciri khas kanker. Perubahan-perubahan ini mendorong proliferasi faktor-independen, resistensi terhadap hambatan pertumbuhan, invasi dan metastasis jaringan, angiogenesis, pemrograman ulang metabolisme energi, dan resistensi terhadap apoptosis dalam menghadapi serangan kekebalan yang persisten dan selama intervensi terapi. Peradangan kronis juga meningkatkan ketidakstabilan genetik dalam sel tumor. Sel T regulator (Tregs) merupakan sel supresor yang dikenal paling baik dan telah dikenal menyupresi imunitas terhadap tumor dalam beberapa penelitian. Sel Treg memproduksi sitokin immunosupresi seperti interleukin 10 (IL-10) yang akan menyupresi sel T CD4 dan CD8 sehingga tumor dapat bertahan tetap ada. Sel Treg berperan utama dalam inhibisi sel T yang spesifik terhadap tumor dalam perkembangan KHS

**Kata kunci :** Karsinoma Hepatoselular, imunopatogenesis

## Abstract

*Hepatocellular carcinoma (HCC) induced by HBV and HCV develops in an environment of inflammation and regeneration resulting from chronic liver damage, suggesting that the pathogenesis of HCC is immune-mediated. HBV and HCV-encoded proteins alter host gene expression and cellular phenotypes that are recognized as hallmarks of cancer. These changes promote factor-independent proliferation, resistance to growth inhibition, tissue invasion and metastasis, angiogenesis, reprogramming of energy metabolism, and resistance to apoptosis in the face of persistent immune attack and during therapeutic interventions. Chronic inflammation also increases genetic instability in tumor cells. Regulatory T cells (Tregs) are the best known suppressor cells and have been known to suppress immunity against tumors in several studies. Treg cells produce immunosuppressive cytokines such as interleukin 10 (IL-10) which suppress CD4 and CD8 T cells so that tumors can survive. Treg cells play a major role in the inhibition of tumor-specific T cells in the development of KHS.*

**Keywords:** hepatocellular carcinoma, immunopathogenesis

## I. PENDAHULUAN

Karsinoma Hepatoselular (KHS) yang diinduksi oleh HBV dan HCV berkembang dalam lingkungan peradangan dan regenerasi yang dihasilkan dari kerusakan hati kronis, menunjukkan bahwa patogenesis KHS dimediasi oleh kekebalan tubuh. Virus-virus ini terus menerus bereplikasi dalam kultur sel tanpa kerusakan seluler atau kematian, yang menyiratkan bahwa mereka non-sitopatik, walaupun HCV mungkin juga memiliki sifat sitopatik. Replikasi virus yang persisten adalah faktor risiko untuk KHS karena peradangan sering mengakibatkan penyakit hati kronis yang berkepanjangan tanpa pembersihan virus.

Protein yang dikodekan HBV dan HCV mengubah ekspresi gen inang dan fenotipe seluler yang diakui sebagai ciri khas kanker. Perubahan-perubahan ini mendorong proliferasi faktor-independen, resistensi terhadap hambatan pertumbuhan, invasi dan metastasis jaringan, angiogenesis, pemrograman ulang metabolisme energi, dan resistensi terhadap apoptosis dalam menghadapi serangan kekebalan yang persisten dan selama intervensi terapi. Peradangan kronis juga meningkatkan ketidakstabilan genetik dalam sel tumor. Kontribusi HBV untuk KHS melibatkan ekspresi hepatitis B x (HBx) dan mungkin polipeptida pra-S atau S yang terpotong secara karboksi; untuk HCV, protein inti, dan protein non-struktural (NS) NS3 dan NS5A berkontribusi terhadap trans-formasi onkogenik. Perubahan dalam ekspresi gen inang yang mempromosikan tumorigenesis juga tampaknya mendukung replikasi virus dan / atau melindungi hepatosit yang terinfeksi virus dari kerusakan atau kerusakan yang dimediasi oleh kekebalan. Dengan demikian, perubahan yang mempromosikan tumor tampaknya kebetulan, karena perkembangan KHS

tampaknya tidak menguntungkan virus ini dan paling sering membunuh inang.

Mekanisme hepatokarsinogenesis tidak sepenuhnya dipahami. Seperti kebanyakan tumor solid lainnya, pengembangan dan perkembangan kanker hati yang diyakini disebabkan oleh akumulasi perubahan genetik yang mengakibatkan perubahan ekspresi pada gen yang terkait kanker, seperti onkogen atau gen supresor tumor, serta gen lainnya yang terlibat dalam jalur regulasi. Transformasi maligna hepatosit dapat terjadi melalui peningkatan perputaran (*turnover*) sel hati yang diinduksi oleh cedera (*injury*) dan regenerasi kronik dalam bentuk inflamasi dan kerusakan oksidatif asam nukleat.

Pada KHS, karakteristik dari respons imun tergantung dari *tumour-associated antigens* (TAAs). Saat ini telah diidentifikasi sedireagennya terdapat enam TAAs sebagai target dari sel T spesifik, yaitu AFP, *glypican-3* (GPC3), NY-ESO1, SSX-2, *melanoma antigen gene-A* (MAGE-A), dan *telomerase reverse transcriptase* (TERT). Terdapat perbedaan pola sistem imunologi pada pasien dengan KHS.

Beberapa mekanisme dapat berkontribusi dalam tidak adekuatnya kerja sel T CD8 yang spesifik terhadap TAA dalam respons terhadap KHS (Gambar 1)

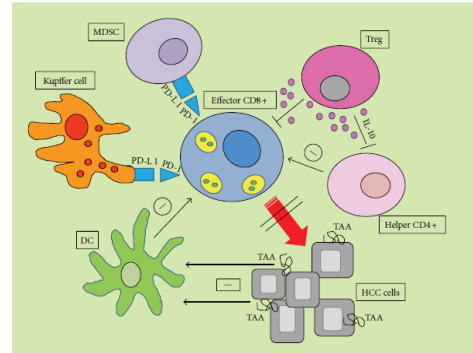
Sel T regulator (Tregs) merupakan sel supresor yang dikenal paling baik dan telah dikenal menyupresi imunitas terhadap tumor dalam beberapa penelitian. Sel Treg memproduksi sitokin immunosupresi seperti interleukin 10 (IL-10) yang akan menyupresi sel T CD4 dan CD8 sehingga tumor dapat bertahan tetap ada. Sel Treg berperan utama dalam inhibisi sel T yang spesifik terhadap tumor dalam perkembangan KHS

(i) *Myeloid-derived suppressor cells* (MDSCs) terdiri dari gabungan monosit,

granulosit dan sel dendritik (dendritic cells/DCs). Pada pasien KHS, MDSCs dapat menginduksi IL-10 pada sel T CD4 melalui aktivitas arginase.

- (ii) Proses dan presentasi TAA yang terganggu: beberapa penelitian telah membuktikan bahwa ekspresi molekul HLA kelas I menurun regulasinya pada jaringan dan sel KHS. Penurunan regulasi ini menyebabkan proses TAA terganggu. Penelitian juga telah menunjukkan bahwa myeloid DCs pada sirkulasi pasien KHS juga menurun dan mengurangi produksi sitokin, meningkatkan kemungkinan terganggunya presentasi TAA oleh DCs.
- (iii) Reseptor penghambat: beberapa kanker pada manusia mengekspresikan *programmed cell death-ligand1* (PD-L1) untuk menghambat reseptor *programmed cell death-1* (PD-1). Tumor yang berhubungan dengan PD-L1 dikenal dapat menginduksi apoptosis efektor sel T, sehingga berperan dalam pengelakan imun terhadap sel kanker. Pada KHS, tumor yang diinfiltrasi oleh sel T CD8 dengan karakteristik berupa peningkatan ekspresi PD-1.
- (iv) Berkurangnya respons sel T CD4 dapat menyebabkan kelelahan sel T CD8. Pada KHS, respons sel T CD4 spesifik terhadap AFP hanya terdapat pada pasien stadium awal dan menjadi berkurang seiring dengan progresivitas penyareagen.

Terdapat beberapa mekanisme yang membatasi respons sel T CD8 spesifik TAA pada KHS: kegagalan dalam proses dan presentasi, jumlah CD 4 yang tidak cukup, supresi sel T CD4 dan CD8 oleh sel Treg, dan regulasi negatif oleh PD-1/PD-L1 (Gambar 1).



**Gambar 1. Mekanisme Respons Sel T dalam Karsinoma Hepatoselular**

P53 penekan tumor adalah produk dari gen TP53; itu menginduksi penangkapan siklus sel atau apoptosis sebagai respons terhadap kerusakan atau penghinaan sel, penjaga terhadap ketidakstabilan genom dan memainkan peran penting dalam Perbaikan DNA [46]. Inaktivasi p53 atau menipisnya fungsinya dalam sel yang terinfeksi menghasilkan akumulasi mutasi genom dan pemutusan DNA, akumulasi ketidakstabilan genom, hilangnya penindasan pertumbuhan dan apoptosis, yang mengarah ke promosi transformasi seluler.

Mungkin contoh yang paling baik dipelajari dari inaktivasi virus p53 disediakan oleh protein E6 dari risiko tinggi (SDM) HPV. Protein HR HPV E6 menginduksi degradasi p53 yang dimediasi di mana-mana, mengakibatkan penonaktifan dari respon seluler normal terhadap banyak penghinaan, termasuk respon kerusakan DNA [48]. Lain contoh virus dengan kemampuan untuk menonaktifkan p53 adalah KSHV. Latensi protein multifungsi yang besar terkait antigen nuklir 1 (LANA1) yang diekspresikan oleh KSHV berinteraksi secara efisien dengan p53, menekan nya aktivitas transkripsi dan menghambat kematian sel yang diinduksi p53 [49]. Selanjutnya, antigen T besar SV40 (Tag) terkenal karena kemampuannya untuk mengikat dan menonaktifkan p53 [50]. Selain itu, ia juga memainkan peran penting dalam kekacauan siklus sel sel mesothelial manusia, diikuti oleh transformasi sel.

Dalam kasus HCV, NS5A viral oncoprotein terlibat dalam penghambatan apoptosis, sinyal transduksi, transkripsi, transformasi dan produksi spesies oksigen reaktif (ROS). Di khususnya, NS5A telah terbukti mengikat langsung ke p53 dan untuk menekan transkripsi tumor supresor p21WAF1 dengan cara bergantung p53. Selain p53, penekan tumor, pRB, juga sering menjadi sasaran virus onkogenik. pRB mengatur apoptosis selama perkembangan, dan kehilangannya menghasilkan deregulasi pertumbuhan dan apoptosis.

Dalam sel normal, pRB dihipofosforilasi pada awal G1, dan menjadi semakin difosforilasi oleh kompleks cyclin D / CDK4 / 6 ketika sel bergerak menuju fase S sebagai respons terhadap a sinyal untuk membelah. Ini menghasilkan pelepasan protein E2F, yang kemudian mengaktifkan transkripsi gen yang dibutuhkan untuk transisi fase-S. E7, onkogen HPV lain, meniru proses ini oleh mengikat pRB dan melepaskan protein E2F, sehingga mendorong sel-sel yang diam dan terinfeksi kembali ke keadaan proliferaatif untuk memungkinkan replikasi genom virus.

Selain itu, protein HR HPV E7 mengikat langsung ke E2F-1, yang mengarah ke aktivasi transkripsi E2F-1-dependen, dan afinitas dari E7 untuk E2F-1 tampaknya berkorelasi dengan potensi onkogenik HPV.

## **II. Faktor-faktor yang Menyebabkan Kerusakan DNA dan yang Menyumbang Karsinogenesis**

Faktor-faktor yang menyebabkan kerusakan DNA dalam sel yang terinfeksi dapat dibagi menjadi virus endogen, yaitu faktor-faktor yang dimediasi, dan eksogen.

### **2.1 Peradangan dan Kerusakan DNA yang disebabkan oleh Virus itu sendiri**

Peradangan adalah respon imun primer terhadap infeksi oleh patogen [101]. Proses

itu melibatkan aktivasi dan migrasi terarah leukosit dari sistem vena ke tempat infeksi; tisu sel mast juga memainkan peran penting. Keluarga kemokin menarik leukosit, yang kegigihan di lokasi inflamasi penting dalam perkembangan penyakit kronis.

Peradangan disebut sebagai "promotor" kanker, karena menyebabkan proliferasi sel, merekrut sel-sel inflamasi, meningkatkan level ROS seluler, dengan demikian mengarah pada kerusakan DNA oksidatif, dan mengurangi perbaikan DNA. Deregulasi kematian sel dan / atau program perbaikan menghasilkan DNA replikasi dan proliferasi dalam jaringan yang meradang kronis.

Peradangan juga menyebabkan resistensi apoptosis, sekresi faktor pro-angiogenik dan immunosupresif, invasi dan metastasis. Semua proses ini berkontribusi pada karsinogenesis. Misalnya, jenis hati yang paling umum kanker hasil dari peradangan hati kronis yang disebabkan oleh HBV atau HCV. Itu replikasi DNA ditingkatkan dan kerusakan DNA yang diciptakan selama peradangan kronis meningkatkan jumlah DNA bebas berakhir pada DNA genom inang dan meningkatkan integrasi HBV [105]. Dalam hal HCV, protein intinya berinteraksi dengan transduser sinyal dan aktivator transkripsi 3 (STAT3) protein, faktor transkripsi yang terlibat dalam mediasi pensinyalan sitokin.

Interaksi ini menghasilkan peningkatan proliferasi dan upregulasi Bcl-XL dan cyclin-D. Dengan cara ini, kronis peradangan hati yang disebabkan oleh HCV dapat mengubah profil sitokin lokal dan keseimbangan di antaranya apoptosis dan proliferasi.

### **2.2 Peradangan dan Kerusakan DNA yang disebabkan oleh koinfeksi**

Koinfeksi dengan penyakit menular seksual tertentu (PMS) menyebabkan peradangan serviks dan meningkatkan risiko kanker serviks pada wanita yang terinfeksi HPV [101.108.109]. Selanjutnya, tingkat tinggi

mediator inflamasi, seperti siklooksigenase (COX) -2, enzim yang bertanggung jawab untuk prostaglandin formasi, diamati pada kanker serviks [110.111]. Namun, peradangan ini tidak dianggap terutama disebabkan oleh infeksi HPV itu sendiri, tetapi lebih disebabkan oleh faktor lain, seperti koinfeksi. Satu alasan kurangnya peradangan yang disebabkan HPV adalah karena HPV menginfeksi keratinosit basal jauh dari pusat imun dan memiliki rentang hidup yang pendek. Selain itu, virus tidak merusak sel-sel itu menginfeksi, sehingga menghindari pemicu peradangan [112]. Koinfeksi yang memicu peradangan dapat berasal dari virus atau bakteri.

Sebagai contoh, penelitian telah menentukan hal itu koinfeksi dengan Chlamydia Trachomatis atau HSV meningkatkan risiko pengembangan serviks kanker, seperti halnya infeksi dengan PMS lain, seperti Neisseria gonorrhoeae. Itu peradangan yang disebabkan oleh koinfeksi ini dapat menginduksi generasi ROS, yang dapat berkontribusi karsinogenesis dengan merusak DNA, seperti dijelaskan di bawah ini.

### 2.3 Stres Oksidatif, Virus dan Kanker

ROS dan spesies nitrogen reaktif (RNS) adalah radikal bebas yang terutama dihasilkan dalam mitokondria sebagai produk sampingan dari respirasi aerobik, aktivitas sitokrom P450 dan peroksisom fungsi. Dalam kondisi normal, sistem pro dan anti-oksidan mempertahankan homeostasis ROS. Kurangnya keseimbangan yang tepat antara kedua set sistem ini menghasilkan perubahan pada tingkat seluler ROS dan dapat menyebabkan stres oksidatif (OS).

Secara umum, sumber-sumber OS dapat dibagi menjadi dua yang luas kategori: eksogen dan endogen. OS endogen, seperti dibahas di atas, terutama berasal dari proses alami, seperti pensinyalan seluler, proses metabolisme dan peradangan. Eksogen dan

sumber lingkungan termasuk radiasi pengion, seperti sinar X-, mic- dan kosmik, dari partikel  $\alpha$  peluruhan radon, bahan kimia pengoksidasi dan radiasi matahari UVA. Sebagai contoh, radiasi pengion menghasilkan radikal, termasuk radikal superoksida, hidrogen peroksida, dan hidroksil [120], yang sebagian besar adalah dihasilkan selama radiolisis air. Dari jumlah tersebut, radikal hidroksil adalah spesies yang paling merusak dan menghasilkan sebagian besar istirahat untai tunggal.

Secara keseluruhan, radiasi menginduksi ketidakstabilan genetik dan kromosom penataan ulang, dan banyak dari penataan ulang ini mirip dengan yang ditemukan pada kanker manusia. Paparan kronis terhadap infeksi virus juga menginduksi generasi radikal bebas yang konstan [123], yang dapat merusak biomolekul seluler, termasuk DNA. Kerusakan DNA yang dihasilkan oleh OS menghasilkan situs DNA apurinic / aypyrimidinic (abasic), purin teroksidasi dan pirimidin, dan bermerek tunggal dan ganda Pemecahan DNA [124]. Oleh karena itu, DNA oksidatif dan nitrit yang diinduksi ROS dan RNS kerusakan yang sering terjadi selama peradangan dapat berkontribusi pada karsinogenesis [125.126]. Koneksi antara OS, kerusakan DNA dan kejadian karsinoma hepatoseluler milik telah ditunjukkan oleh Hagen dan rekannya.

Tingkat peningkatan ROS diamati secara kronis Hati yang terinfeksi HBV menyebabkan cedera sel hati dan dapat menyebabkan akumulasi berulang kerusakan genetik dan peningkatan risiko perubahan genom pada hepatosit yang terinfeksi. Apalagi sel nekrosis dan proliferasi pada infeksi HBV kronis sebagai respons terhadap cedera sel dapat memungkinkan untuk lebih besar paparan DNA ke ROS dan perbaikan kerusakan DNA yang tidak lengkap. Semua faktor ini diprediksi meningkatkan kemungkinan fiksasi kelainan genetik dan kromosom, sehingga menyebabkan mutasi dan meningkatkan pengembangan KHS. Di

antara protein yang dikodekan oleh HBV, the Produk gen X (HBx) adalah protein yang meningkatkan ekspresi dan replikasi gen virus untuk mempertahankan virus infeksi dengan transaktivasi promotor seluler dan enhancer.

HBx menginduksi OS dan berkontribusi terhadap patogenesis penyakit hati yang terkait dengan infeksi HBV Tingkat ROS yang tinggi dapat secara langsung mengatur aktivasi NF- $\kappa$ B. Ini ditunjukkan dalam EBV-positif Sel limfoma Burkitt, yang memiliki kadar ROS tinggi dan mengubah aktivasi NF- $\kappa$ B sebagai kebalikannya EBV-negatif sel limfoma Burkitt. EBV nuklir antigen-1 adalah satu-satunya protein virus diekspresikan dalam semua keganasan pembawa EBV, dan menginduksi penyimpangan kromosom dan DNA DSB melalui peningkatan produksi ROS. Efek ini dapat dibalik oleh antioksidan. Berbeda dengan beberapa virus lain ini, infeksi HPV tidak dengan sendirinya menyebabkan signifikan peradangan cenderung menyebabkan OS. Namun, ekspresi varian sambatan yang lebih kecil dari E6, E6 \*, mampu untuk meningkatkan kadar ROS dalam keratinosit oral. Kenaikan level ROS ini kemungkinan terhubung ke E6 \* -penurunan langsung dalam ekspresi enzim antioksidan, superoksida dismutase (SOD) 2 dan glutathione peroxidase (GPx) 1/2 [135]. Peningkatan tingkat stres oksidatif karena E6 \* ekspresi juga menghasilkan peningkatan kerusakan DNA.

Faktor-faktor lain yang berhubungan dengan lingkungan dan gaya hidup juga berkontribusi terhadap induksi stres oksidatif dalam sel yang terinfeksi. Di antara faktor-faktor yang terkait dengan gaya hidup yang dapat mempromosikan tumorigenesis yang diinduksi oleh virus adalah konsumsi alkohol dan merokok. Misalnya, asupan alkohol berat, didefinisikan sebagai konsumsi lebih dari 50-70 g / hari untuk jangka waktu lama, merupakan faktor risiko HCC yang mapan [136]. Stres oksidatif yang diinduksi alkohol

memainkan peran penting dalam perkembangan penyakit hati alkohol, dan metabolisme alkohol melalui enzim, alkohol dehidrogenase, menghasilkan peningkatan produksi ROS, cedera hepatosit dan apoptosis. Menariknya, semua reaksi ini dapat diblokir oleh pemerintah antioksidan.

Merokok sangat terkait dengan peningkatan risiko kanker serviks pada HPV-positif wanita. Merokok diketahui menyebabkan peradangan dan stres oksidatif, yang mungkin menyebabkan kerusakan DNA, integrasi dan karsinogenesis, seperti yang akan dibahas nanti. Banyak penelitian telah menunjukkan bahwa penggunaan kontrasepsi oral jangka panjang meningkatkan risiko kanker serviks [142–144]. Bukti terkuat untuk koneksi ini berasal dari kumpulan besar analisis Badan Internasional untuk Penelitian Kanker (IARC) studi untuk peran oral penggunaan kontrasepsi dalam karsinogenesis yang diinduksi HPV. Meskipun "pernah menggunakan" kontrasepsi oral hanya terkait sedang dengan risiko kanker, hubungan dosis-respons yang kuat dengan peningkatan penggunaan tahun diamati.

Paritas yang tinggi juga dapat meningkatkan risiko kanker serviks. Salah satu mekanisme yang mungkin adalah kehamilan itu mempertahankan zona transformasi pada exocervix selama bertahun-tahun, dengan demikian memfasilitasi langsung paparan HPV dan kofaktor lainnya. Perubahan hormon yang disebabkan oleh kehamilan, seperti meningkat kadar estrogen dan progesteron, juga dapat memodulasi respons imun terhadap HPV bersama dengan virus kegigihan dan / atau perkembangan. Paritas yang tinggi juga dapat menyebabkan trauma serviks dan seluler stres oksidatif, sehingga menyebabkan kerusakan DNA dan karsinogenesis [148]. Dalam analisis yang dikumpulkan IARC, rasio odds untuk kanker serviks pada wanita dengan tujuh atau lebih kehamilan penuh adalah empat kali lipat lebih tinggi dari itu pada wanita nulipara,

dan risikonya meningkat secara linear dengan peningkatan jumlah kehamilan jangka penuh

#### DAFTAR PUSTAKA

- [1] Sawai H, Nishida N, Mbarek H, Matsuda K, Mawatari Y, Yamaoka M, et al. No association for Chinese HBV-related hepatocellular carcinoma susceptibility SNP in other East Asian populations. 2012;13–6.
- [2] Jelic S, Sotiropoulos GC. clinical practice guidelines Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis , treatment and clinical practice guidelines. 2010;21(November 2007):59–64.
- [3] Qian J, Yang Y, Zhao W, Dai J, Bei J, Foo JN, et al. GWAS Identifies Novel Susceptibility Loci on 6p21 . 32 and 21q21 . 3 for Hepatocellular Carcinoma in Chronic Hepatitis B Virus Carriers The Harvard community has made this article openly available . Please share how this access benefits you . Your story matters . Citation Accessed Citable Link repository , and is made available under the terms and conditions ( Article begins on next page ) GWAS Identifies Novel Susceptibility Loci on 6p21 . 32 and 21q21 . 3 for Hepatocellular Carcinoma in Chronic Hepatitis B Virus Carriers. 2017;
- [4] López P. Malignant Hepatic Neoplasms : Part 1 Hepatocellular carcinoma: the roles of liver biopsies and immunohistochemical studies and other important issues. 2015;462(1).
- [5] Hepatol HJ. Neuveut C , Wei Y , Buendia MAMechanisms of. 2010;(April):594–604.
- [6] Ivanov A V, Valuev-elliston VT, Tyurina DA, Olga N, Kochetkov SN, Bartosch B, et al. Oxidative stress , a trigger of hepatitis C and B virus-induced liver carcinogenesis. 2017;8(3):3895–932.
- [7] Kumar S, Mani K, Andrisani O. Hepatitis B Virus-Associated Hepatocellular. 2018;(Table 1):1–15.
- [8] Honda T, Rahman A. Profiling of LINE-1-Related Genes in Hepatocellular Carcinoma. 2019;1–15.
- [9] Cummins JM, Velculescu VE. Implications of micro-RNA profiling for cancer diagnosis. *Oncogene*. 2006;25(46):6220–7.
- [10] Chen Y, Williams V, Filippova M, Filippov V, Duerksen-Hughes P. Viral carcinogenesis: Factors inducing DNA damage and virus integration. *Cancers (Basel)*. 2014;6(4):2155–86.
- [11] Bruix J, Forner A, Varela M, Ayuso C, Llovet JM, 2007, “*Malignant Tumours*”, In: Textbook of Hepatology, From Basic Science to Clinical Practice, 3<sup>rd</sup> edn, Eds Rodes *et al*, Blackwell Publishing, p. 1437-51
- [12] Gao J, Xie L, Yang W, Gao S, Wang J, and Xiang Y, 2012, “ *Risk Factors of Hepatocellular Carcinoma-Current Status and Perspectives*”, Review in *Asian Pacific J Cancer Prev*, vol.13, p. 743-52
- [13] Meguro M, Mizuguchi T, Kawamoto M, Hirata K, 2011, “ *The Molecular Pathogenesis and Clinical Implications of Hepatocellular Carcinoma*”, Review Article *International Journal of Hepatology* vol.2011
- [14] Kanda T, Yolusuka O and Omata M, 2013, “*Hepatitis C Virus and Hepatocellular Carcinoma*”, Review *Biology* no 2, p. 304-316
- [15] Arzumanyan A, Reis HMGPV, Feitelson MA. Pathogenic mechanisms in HBV- and HCV-associated hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Cancer* [Internet]. 2013;13(2):123–35. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrc3449>
- [16] Liu S, Koh SSY, Lee CGL. Hepatitis B virus X protein and hepatocarcinogenesis. *Int J Mol Sci*. 2016;17(6):1–14.
- [17] Bertino G, Demma S, Ardiri A, Proiti M, Gruttadauria S, Toro A and et al., 2014, “ *Hepatocellular Carcinoma: Novel Molecular Targets in Carcinogenesis for Future Therapies*”, Review Article in *Biomed Research International* vol 2014
- [18] Chen Y, Williams V, Filippova M, Filippov V, Duerksen-Hughes P. Viral carcinogenesis: Factors inducing DNA damage and virus integration. *Cancers (Basel)*. 2014;6(4):2155–86.
- [19] Huang SF, Wu HDI, Chen YT, Murthy SRK, Chiu YT, Chang Y, et al. Carboxypeptidase E is a prediction marker for tumor recurrence in early-stage hepatocellular carcinoma. *Tumor Biol*. 2016;37(7):9745–53.
- [20] Li G, Zheng Z. Toll-like receptor 3 genetic variants and susceptibility to hepatocellular carcinoma and HBV-related hepatocellular carcinoma. *Tumor Biol*. 2013;34(3):1589–94.
- [21] Park MS, Kim SK, Shin HP, Lee SM, Chung JH. Association of CHKA polymorphism (rs3794186) with  $\alpha$ -fetoprotein levels in hepatocellular carcinoma. *Mol Med Rep*. 2012;6(6):1371–4.
- [22] Soleimani A, Rafatpanah H, Nikpoor AR, Kargari M, Alamdari DH. Tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand gene polymorphisms and hepatitis B virus infection. *Jundishapur J Microbiol*. 2015;8(11).
- [23] Zhang J, Pan L, Chen L, Feng X, Zhou L, Zheng S. Non-classical MHC-I genes in chronic hepatitis B and hepatocellular carcinoma. *Immunogenetics*. 2012;64(3):251–8.