



HBV:

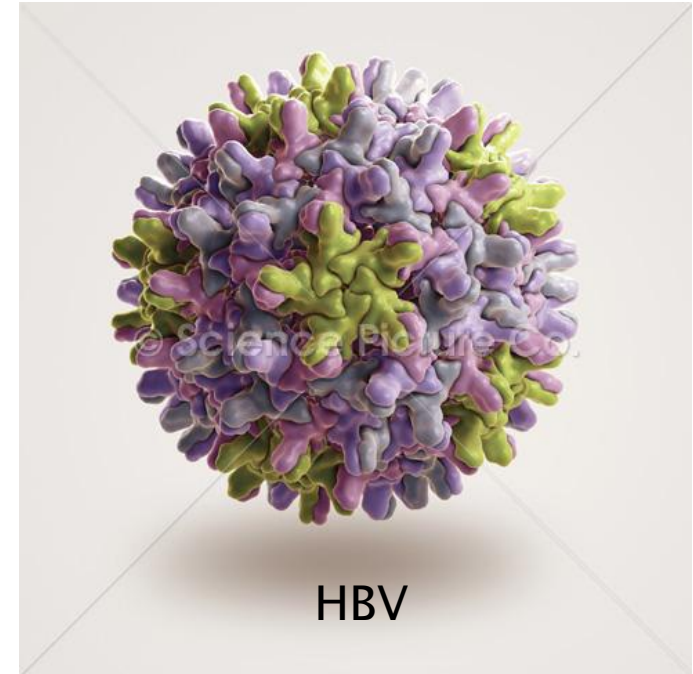
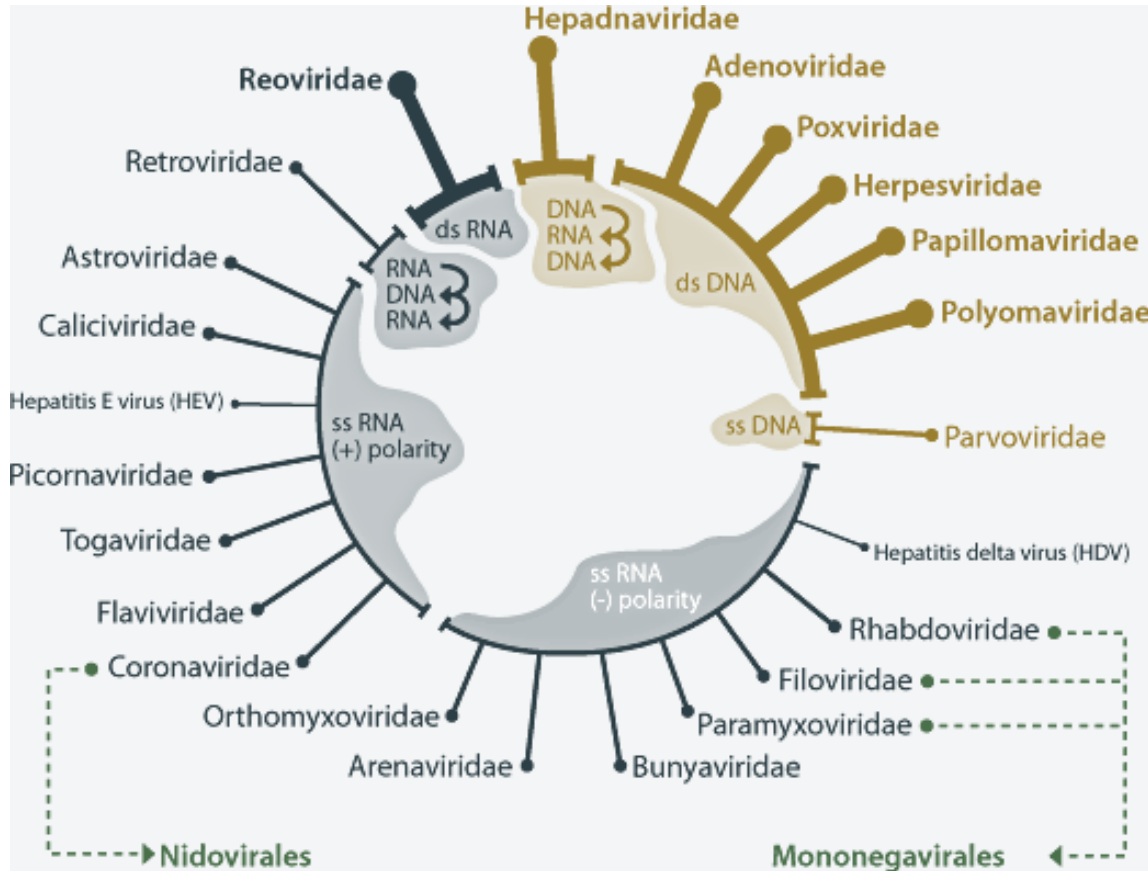
Viroloji ve Epidemiyoloji

Doç.Dr.Murat Sayan
Kocaeli Üniversitesi

Hepatit Akademisi II: Temel Bilgiler
23-26 Ocak 2014
Mersin

Taksonomi

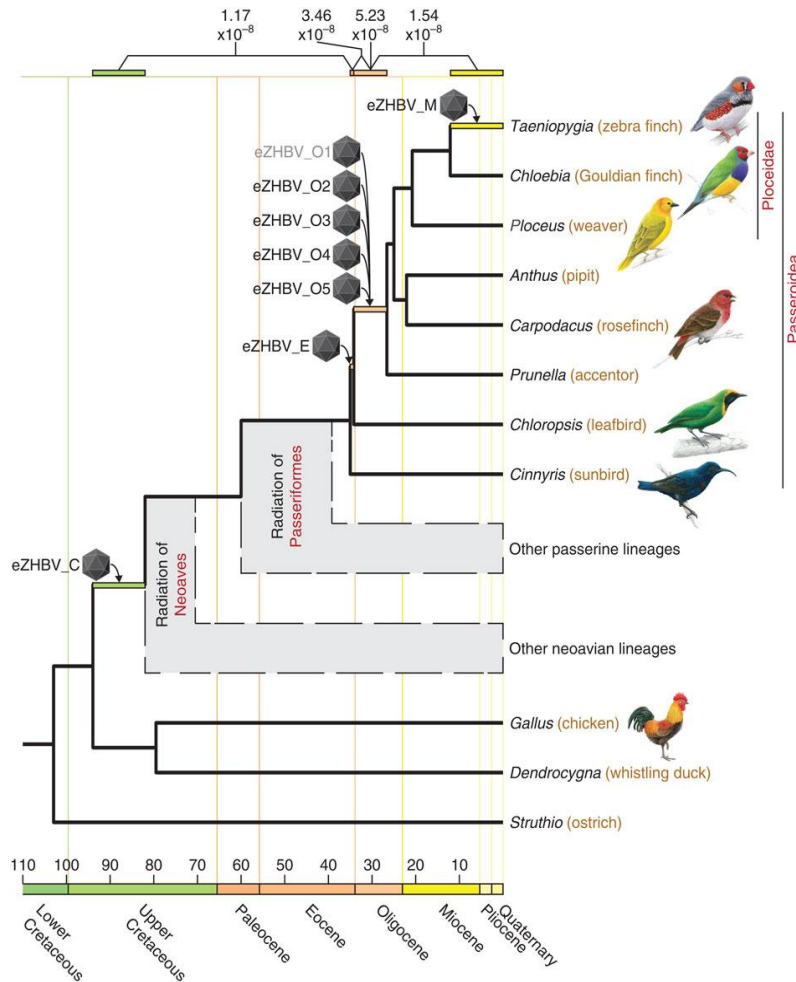
Aile	Cins	Tür	Konak
<i>Hepadnaviridae</i>	<i>Orthohepadnavirus</i>	Hepatit B virusu	Vertebralılar
	<i>Avihepadnavirus</i>	Duck hepatit B virusu	Vertebralılar



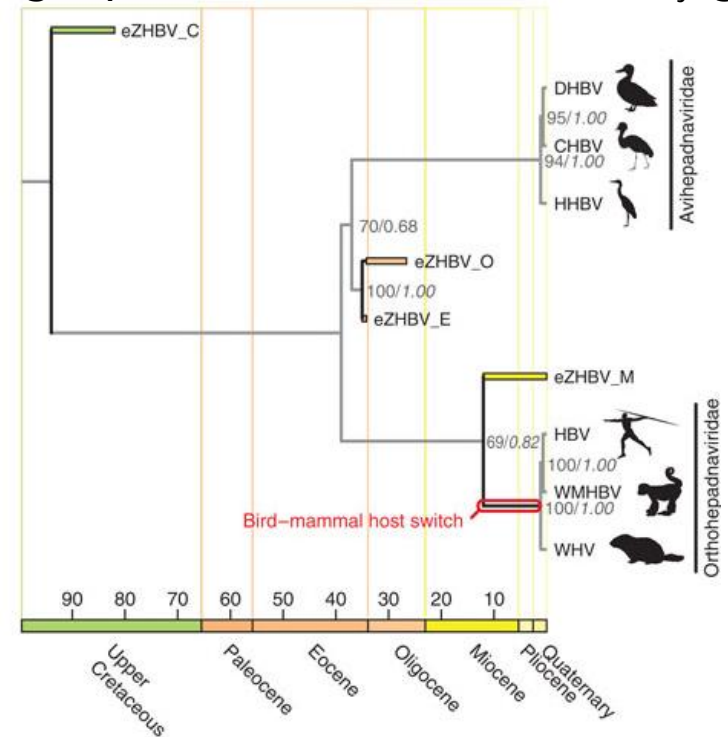
<http://www.sciencepicturecompany.com/images/4129/Hepatitis-B-Virus.html>

Paleoviroloji

Eski (ancient) endojen viral element kalıntılarını
ökaryotik genom içinde arar, tanımlar ve tarihler.
Nature, doi:10.1038/ncomms2798

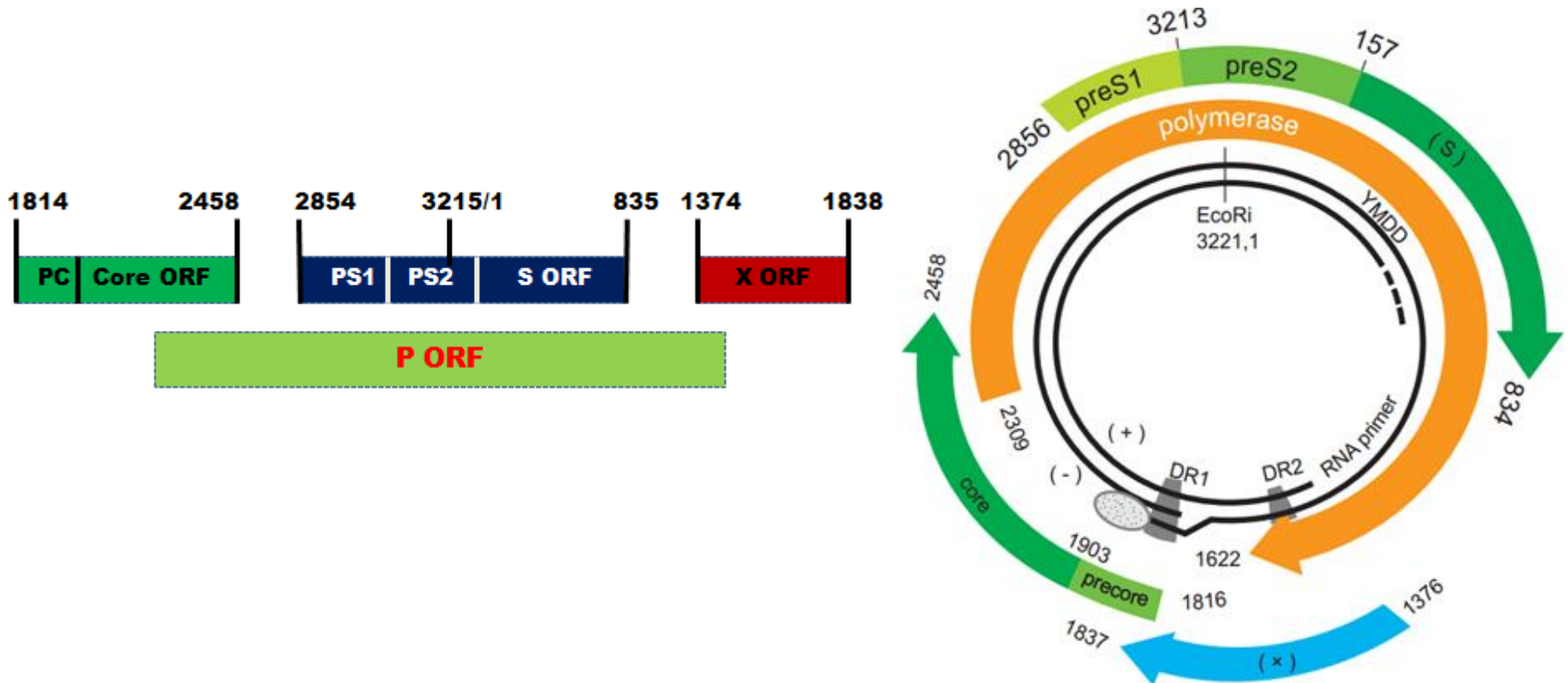


- Kuşlar, günümüzdeki HBV'nin potansiyel atası (muhtemelen kuş/memeli melezleşmesi gerçekleşti).
- HBV ters transkripsiyonu >82 – <12.1 milyon yıl önceye tarihleniyor.
- Sonuçta Hepadnaviridae, bilinen yaşımdan 63 milyon yıl daha eskiye gidiyor (Mesozoic ve Cenozoic çağ).



Genom organizasyonu

- Parsiyel (eksik) çift iplikli sirküler DNA (rc-dsDNA)
- Genom 3200 nt (3.2 kb) büyüklüğünde.
- Ters transkriptaz enzimi var.
- 4 ayrı ORF kodluyor (S, C, P ve X).



ORF çıkışması

HBV genomu ve kodlanan proteinler

A

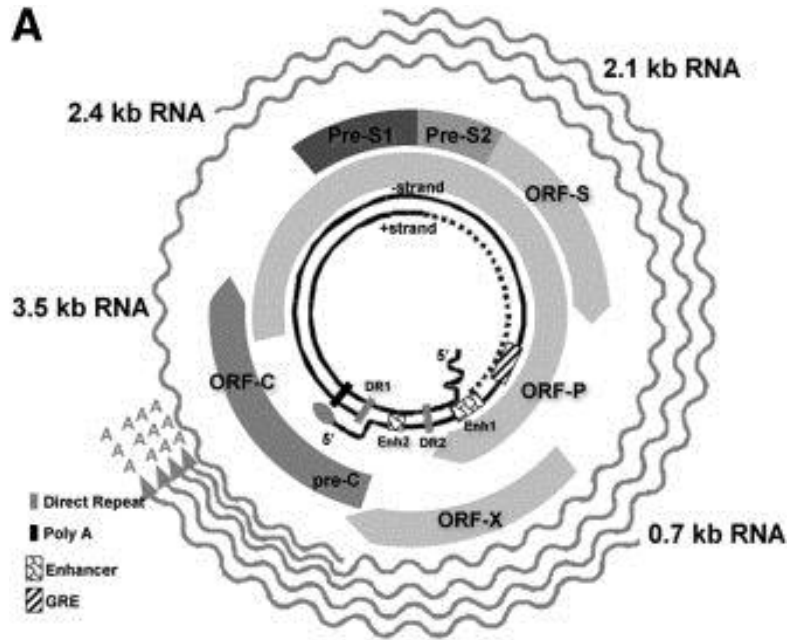
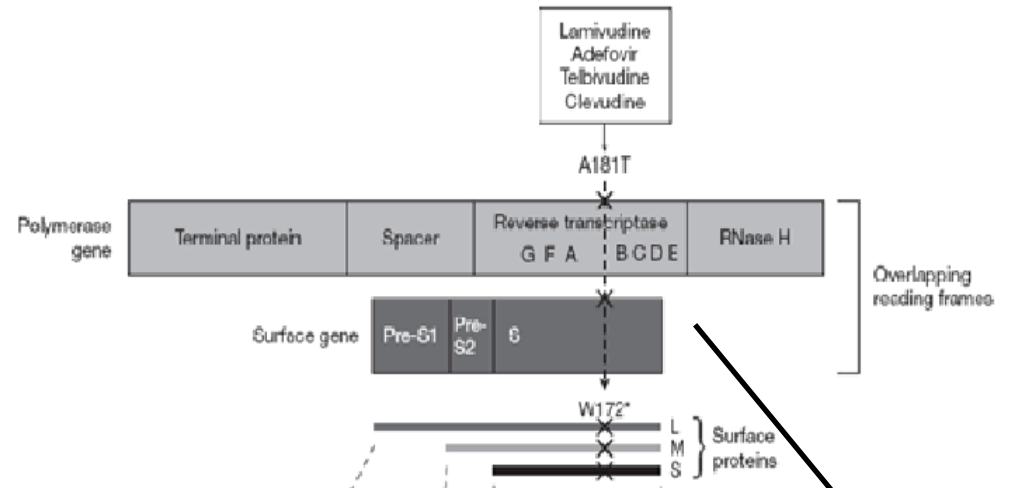
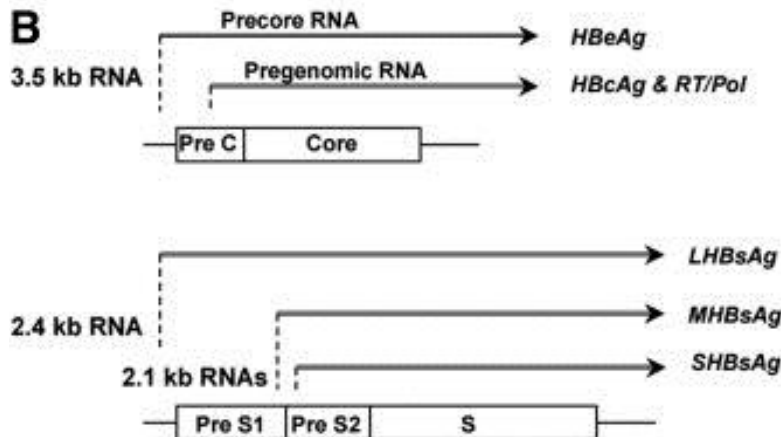


Figure 1. Polymerase/surface gene overlap

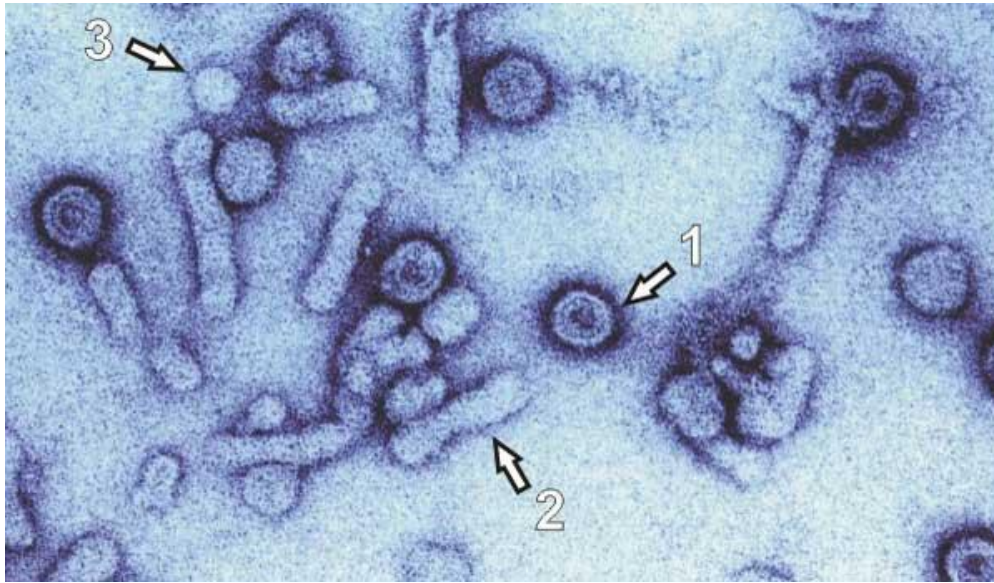


B



pol/S geni çıkışması
oral antiviral
tedavide sorun
yaratırken
analizlerde kolaylık
sağlar.

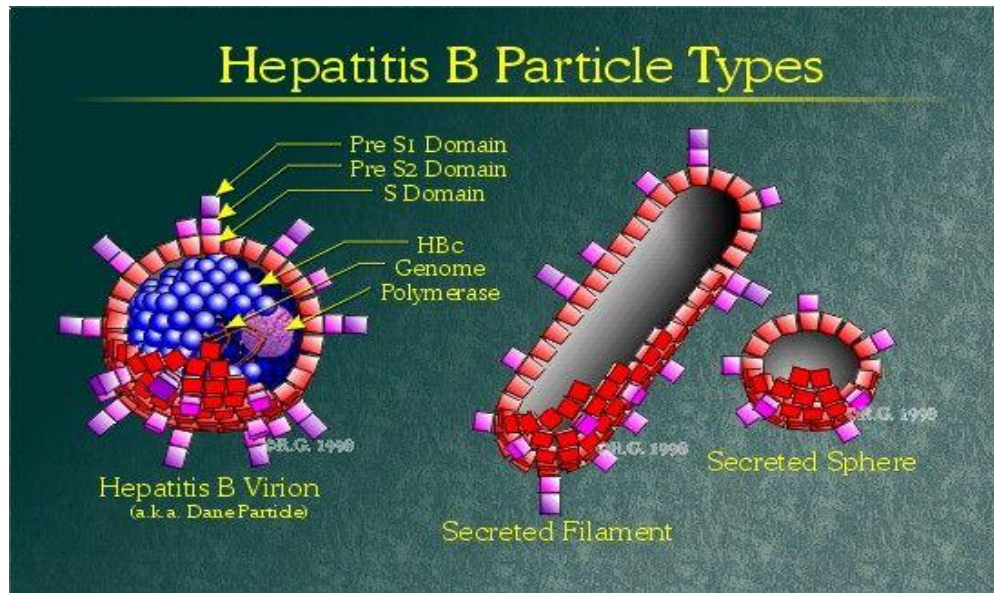
Viral partiküller



HBV partiküllerinin elektron mikroskopik görüntüsü.

(1) Dane partikülü
"covalently closed circular "
ccc DNA içerir.

(2) Flamentöz partikül
(3) Sferik partikül

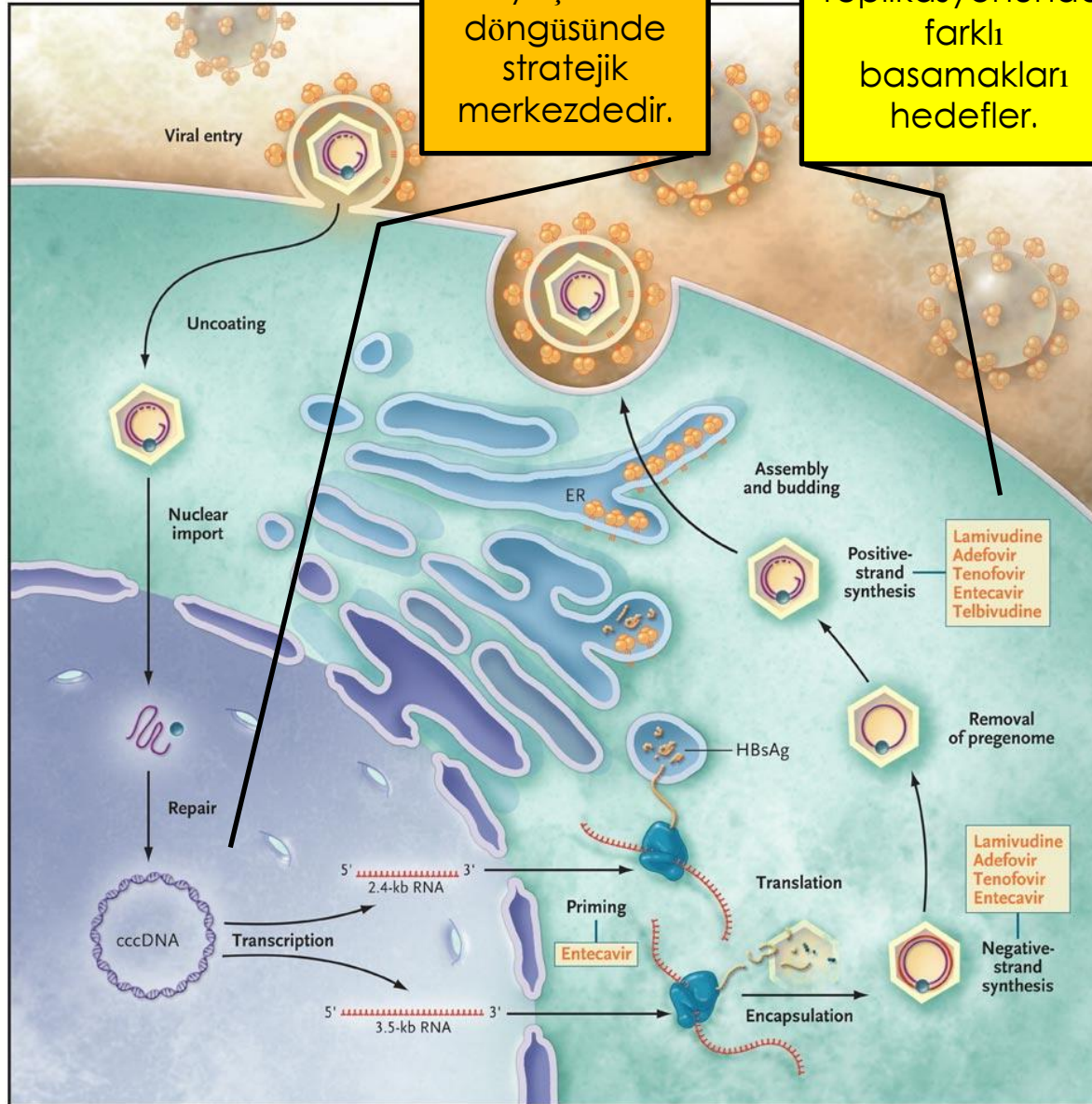


HBsAg, antijenik farklılığa dayanarak 4 farklı serotipte tanımlanır;
adr, adw, ayr, **ayw**.

Replikasyon

cccDNA ve pgRNA, HBV yaşam döngüsünde stratejik merkezdedir.

Oral antiviraller HBV replikasyonunda farklı basamakları hedefler.



- Olgun virionlar hepatositlere tutunur.
- Stoplazmada viral transport gerçekleşir.
- Viral DNA nükleusa girer ve burada sirküler forma döner, transkripsiyon başlar.
- Üretilen proteinler (zarf, kor ve polimeraz) stoplazmaya gönderilir.
- Viral proteinler nükleokapsid içinde toplanır ve paketlenirler.
- Bazı unsurlar nükleusa geri döner ve burada bir kalıp gibi çalışmaya başlar.

Türümsüler*

Neden HBV'de varyantlar ve/veya türümsüler oluşmaktadır.

- Bir kronik HBV taşıyıcısında hergün 10^{12-13} virion üretilip atılmaktadır.
- Dolaşımdaki HBV konsantrasyonu: $10^8 - 10^{10}$ virion/ml'dir.
- Bayesian kestirimine göre HBV genomunda 1/10 000 nükleotidlik (substitusiyon/bölge/yıl) değişim olmaktadır.
- Bu yüksek substitusiyon sıklığının anlamı HBV genomundaki her bir nükleotidin her gün değişebileceğidir.

*quasispecies

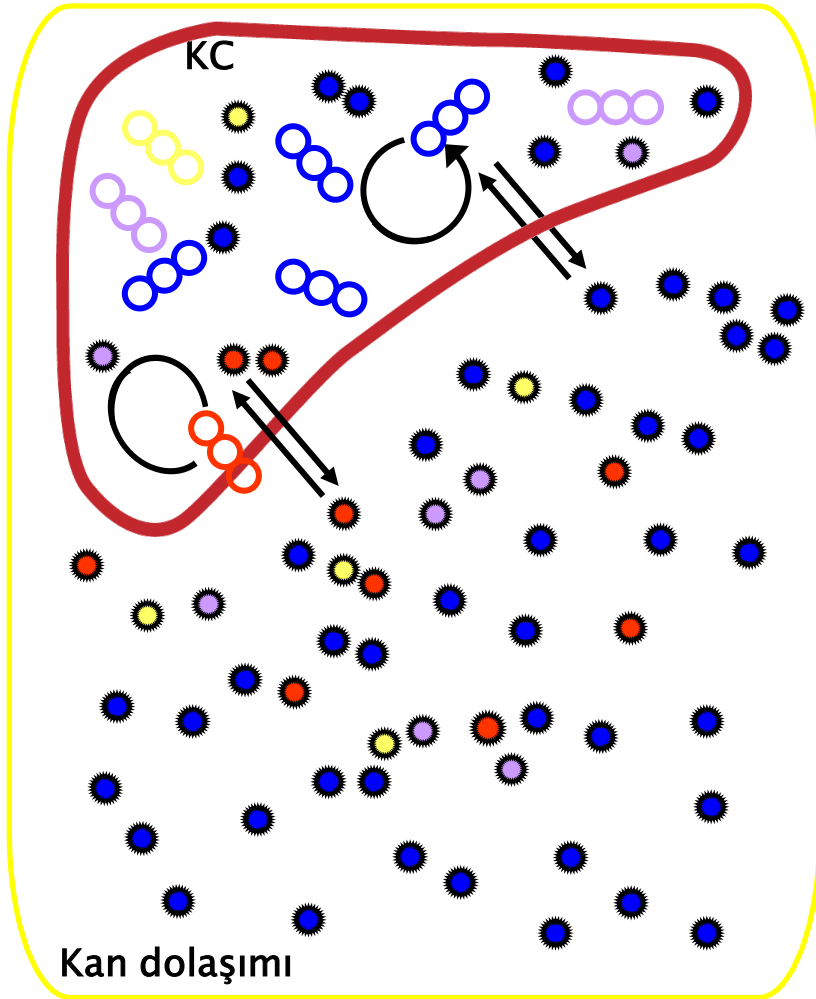
Doğal gelişen mutant varyantlar, ilaç direnci oluşturabilir.

Mutasyon sıklığı

Ökaryot – virus kıyaslama

	Substitusiyon/bölge/yıl	Mutasyon/genom/ replikasyon siklusu
Ökaryot	10^{-8} – 10^{-9}	0.01
Bakteriler ve DNA virusları	10^{-7} – 10^{-9}	0.003
RNA ve ssDNA virusları	10^{-3} – 10^{-4}	1

Viral varyantlar KC'de arşivlenir.



Viral quasispecies (türümsüler)

● Ana populasyon

● Minör varyantlar

● Dirençli varyantlar

cccDNA varyantları

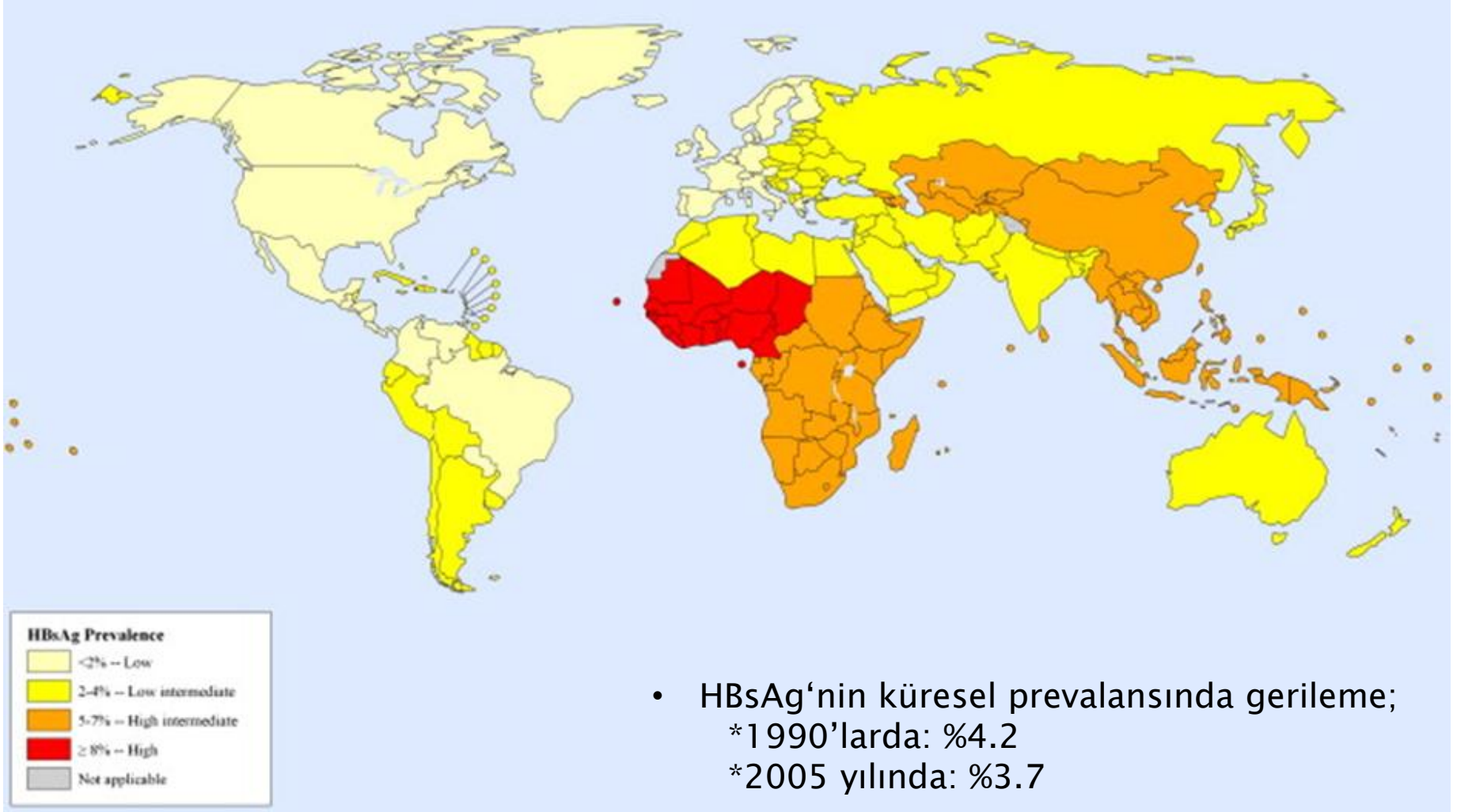
cccDNA:

- HBV'nin normal replikasyon döngüsü ve üretimi
- Yeni virus üretiminde kalıp görevi
- Dirençli varyantların arşivlenmesi

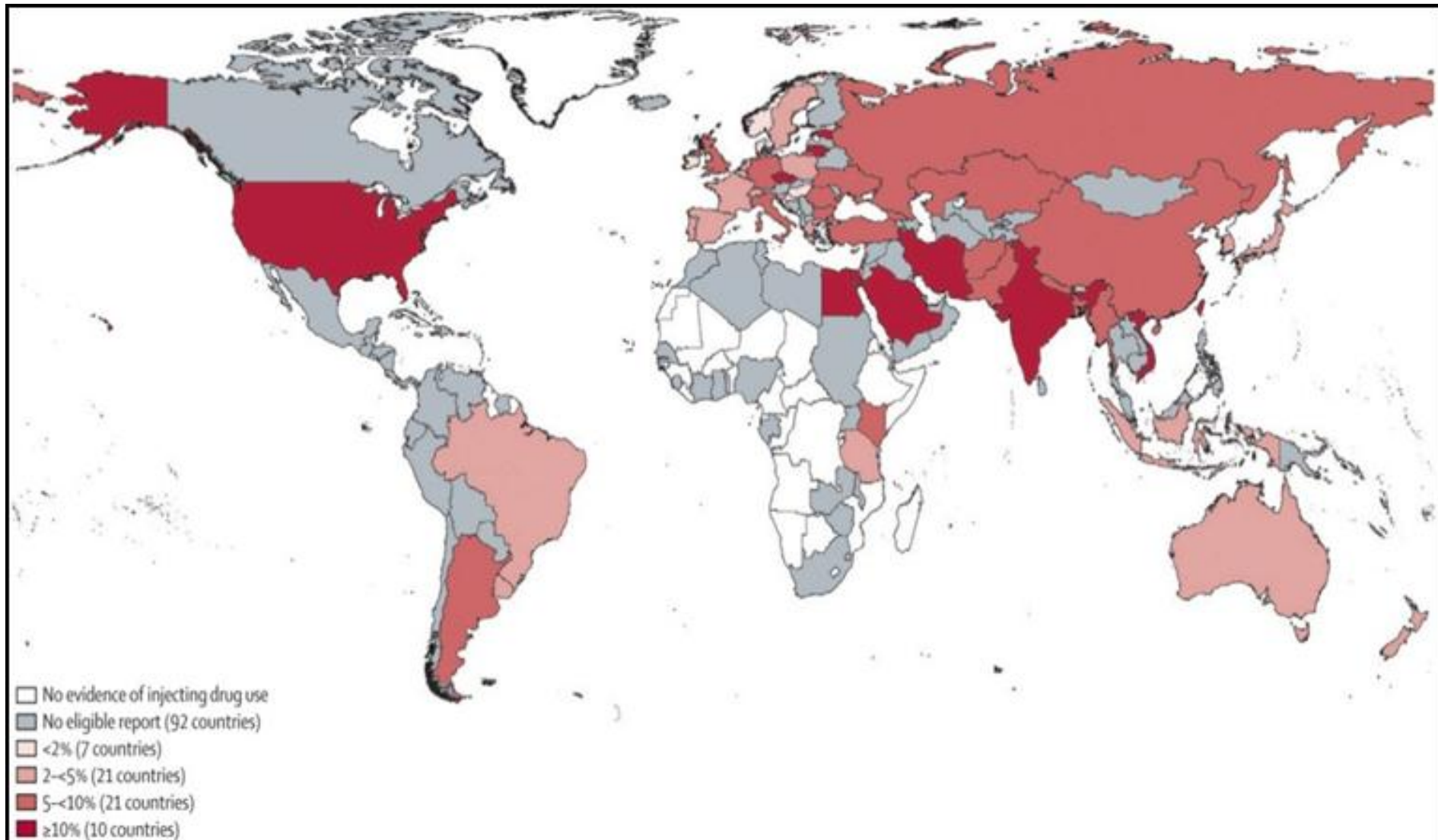
HBV için hücresel reseptörler aynı zamanda ekstra-hepatik hücrelerde de mevcuttur.

Epidemiyoloji

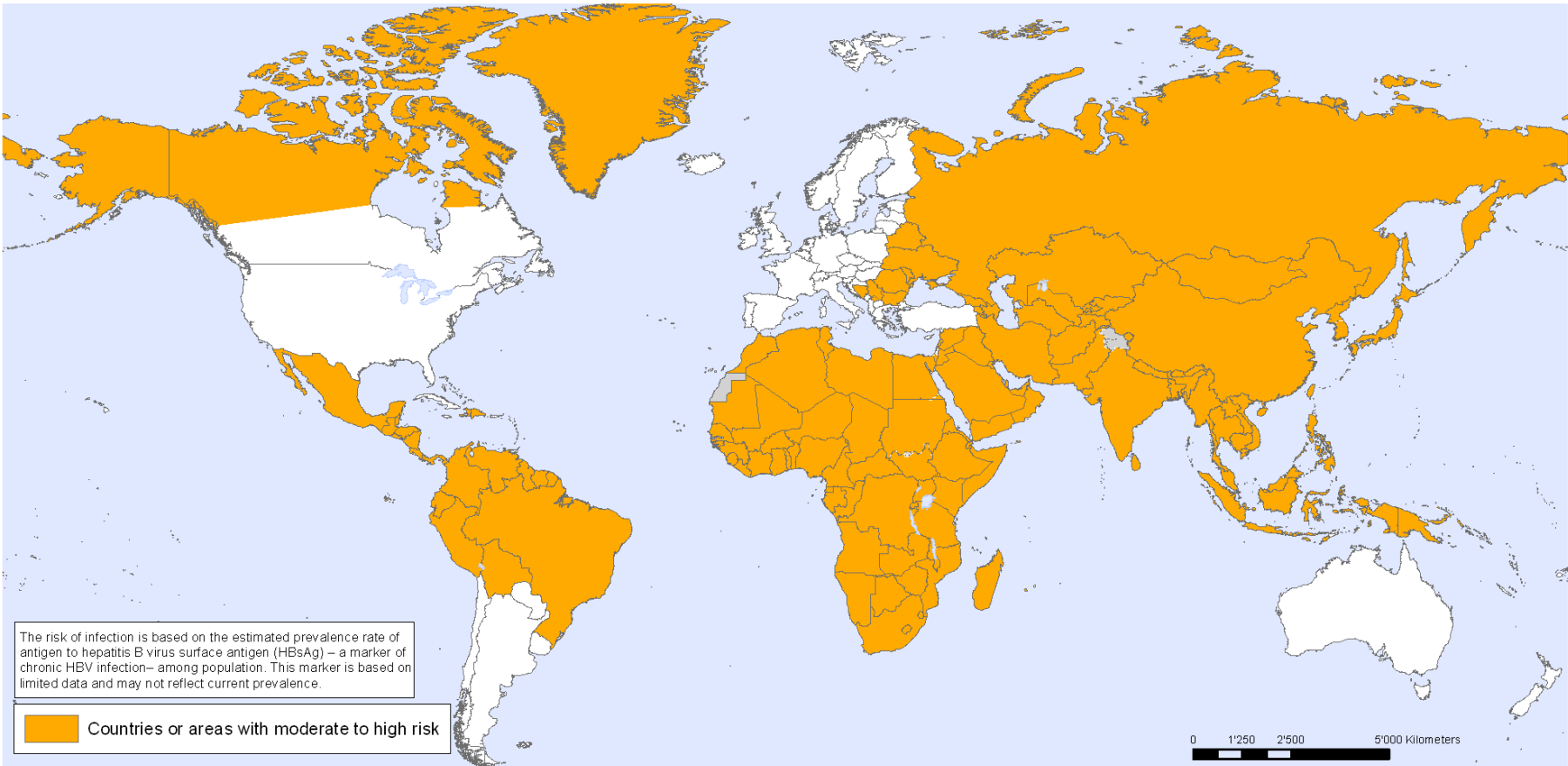
- 2 milyar insan HBV ile infekte
- 240 milyon kiři kronik HBV infeksiyonlu
- 600 000 ölüm; HBV ile ilişkili KC hast. ve HCC nedeniyle.



IVDU populusyonunda epidemiyoloji



Hepatitis B, countries or areas at risk



The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted and dashed lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.

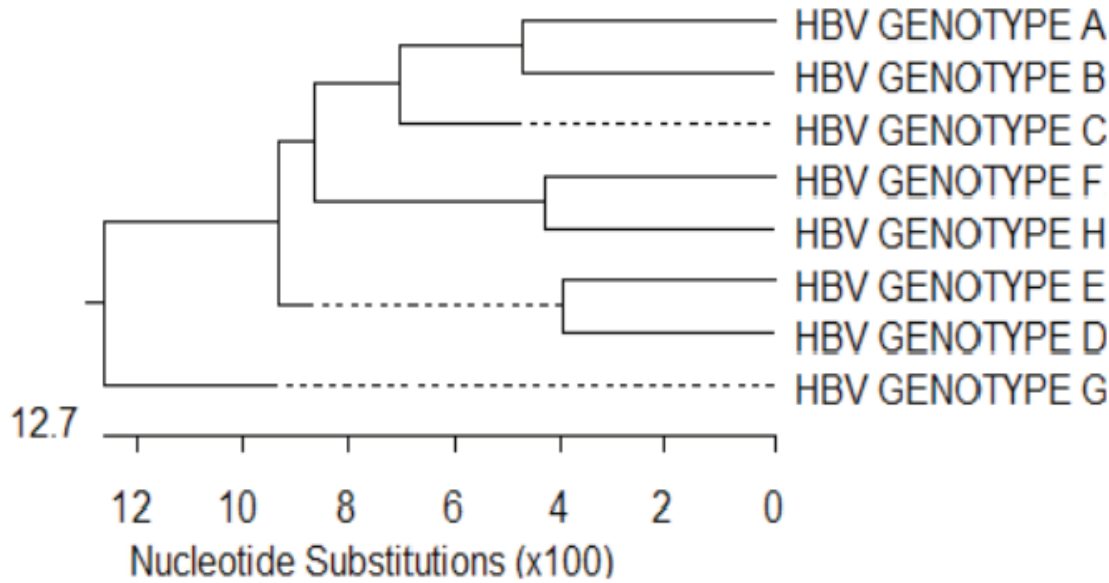
Data Source: World Health Organization/CDC
Map Production: Public Health Information
and Geographic Information Systems (GIS)
World Health Organization



© WHO 2012. All rights reserved

Genotip

Genotiplendirme, filogenetik ağaçta tüm genom sekans uzunluğuna göre (A – H). Genomdaki farklılık yaklaşık en az %8 oranında.



HBV, muhtemelen ~ 35 000 yıl önce insanlarla birlikte çeşitlenmeye başladı.

Subgenotip

Table 2. Geographic distribution of HBV genotypes and subtypes

Genotype	Subtype	Geographic location
A	A1	Sub-Saharan Africa
	A2	Northern Europe
	A3	Western Africa
B	B1	Japan
	B2-B5	Taiwan, China, Indonesia, Vietnam, Philippines
	B6	Alaska, Northern Canada, Greenland
C	C1-C3	Taiwan, China, Japan, Korea, Southeast Asia
	C4	Australia
	C5	Philippines, Vietnam
D	D1-D5	Africa, Europe, <u>Mediterranean basin</u> , India
E		Restricted to West Africa
F	F1-F4	Central and South America
G		France, Germany, United States
H		Central America
I		Laos, Vietnam
J		Japan

Şimdilik 24 tane.
Genomdaki farklılık
%4 oranında.

Türkiye’de HBV genotip/subgenotip dağılımı*

HBV (+)	Naif grup	Tedavi grubu (viral breakthrough saptanan)
Hasta	n=249	n=150
Genotip	D; 248 (%99.6) H; 1(%0.4)	D; 150 (%100)
Subgenotip	D1; 220 (%88.8) D3; 17 (%6.8) D2; 10 (%4) D4; 1 (%0.4)	D1; 129 (%86) D3; 11 (%7.3) D2; 9 (%6) D4; 1 (%0.6)

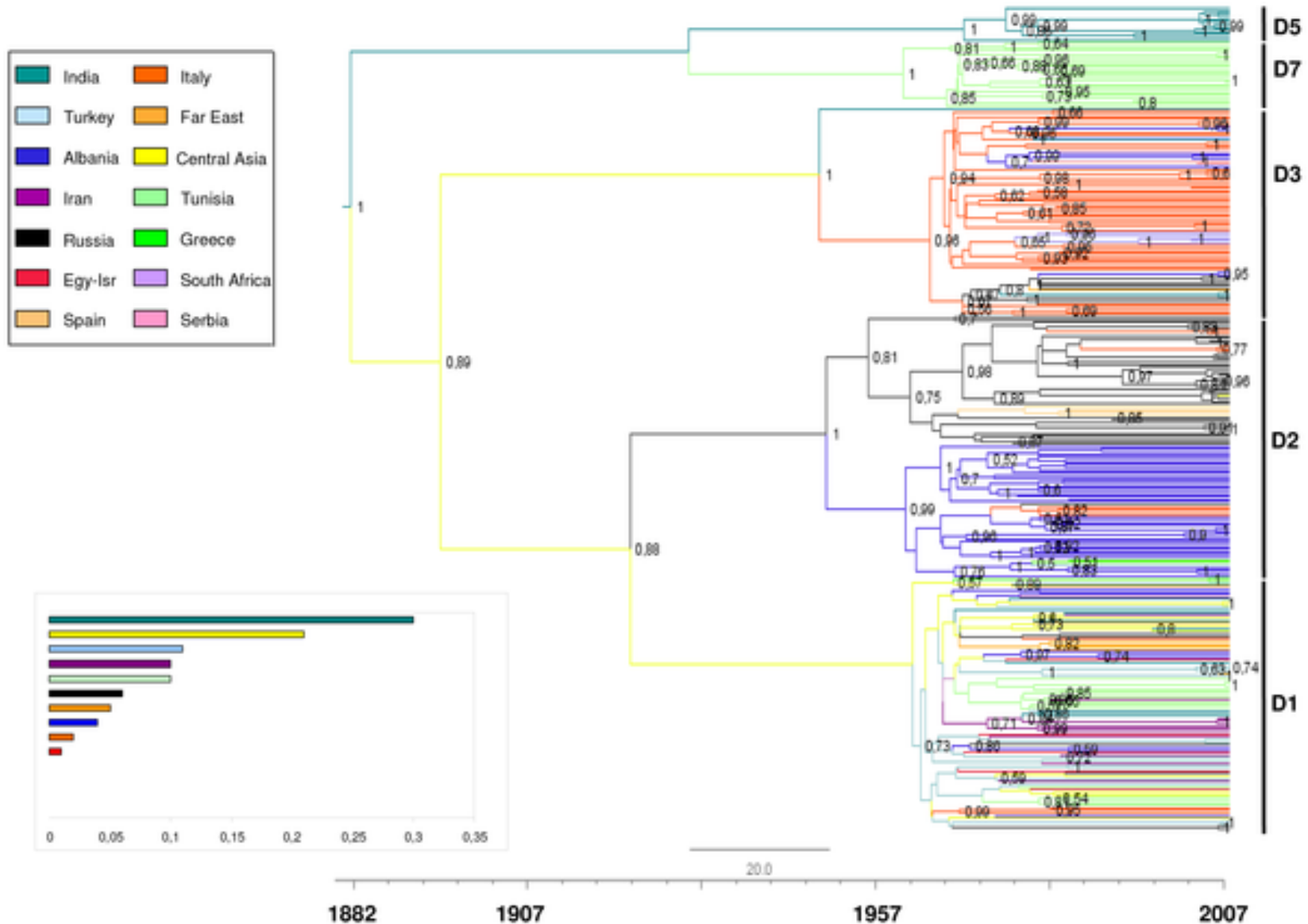
Ülkemizde
genotip D
predominant,
D1 en sık
görülen
subgenotiptir.

*Veriler, Klimik derneğinin ulusal 2012 HBV ilaç direnci surveyansından derlenmiştir.

Türkiye’de HBsAg serotip ayw2 baskındır.

Sayan M, Annals of Hepatology 2012, 11(6):849–854

Filocoğrafi



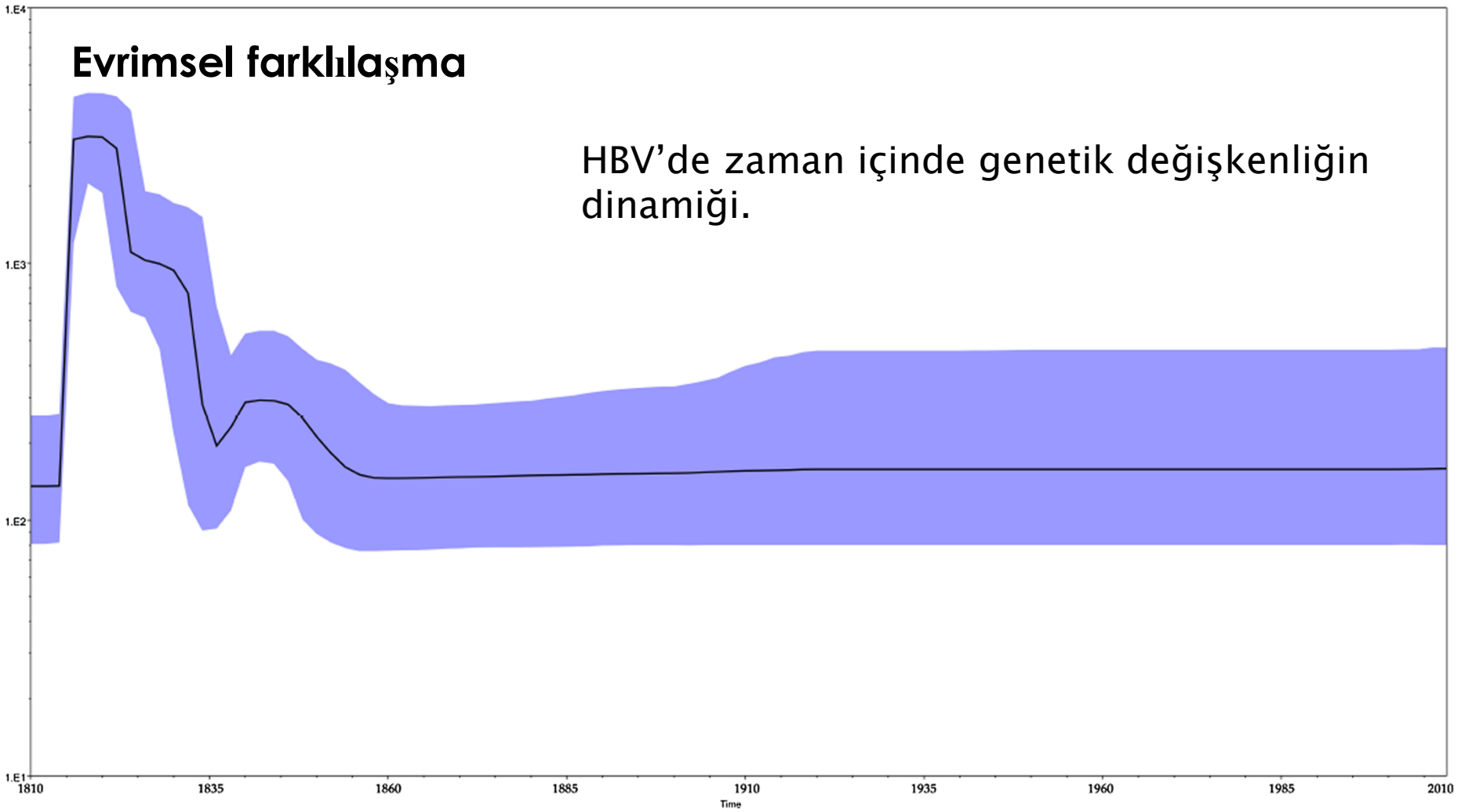
HBV genotip D pol geni sekanslarının maximum clade credibility (MCC) ağacı

Zehender G, 2012, PLOS One. doi: 10.1371/journal.pone.0037198

Epidemiyolojik tarihçe

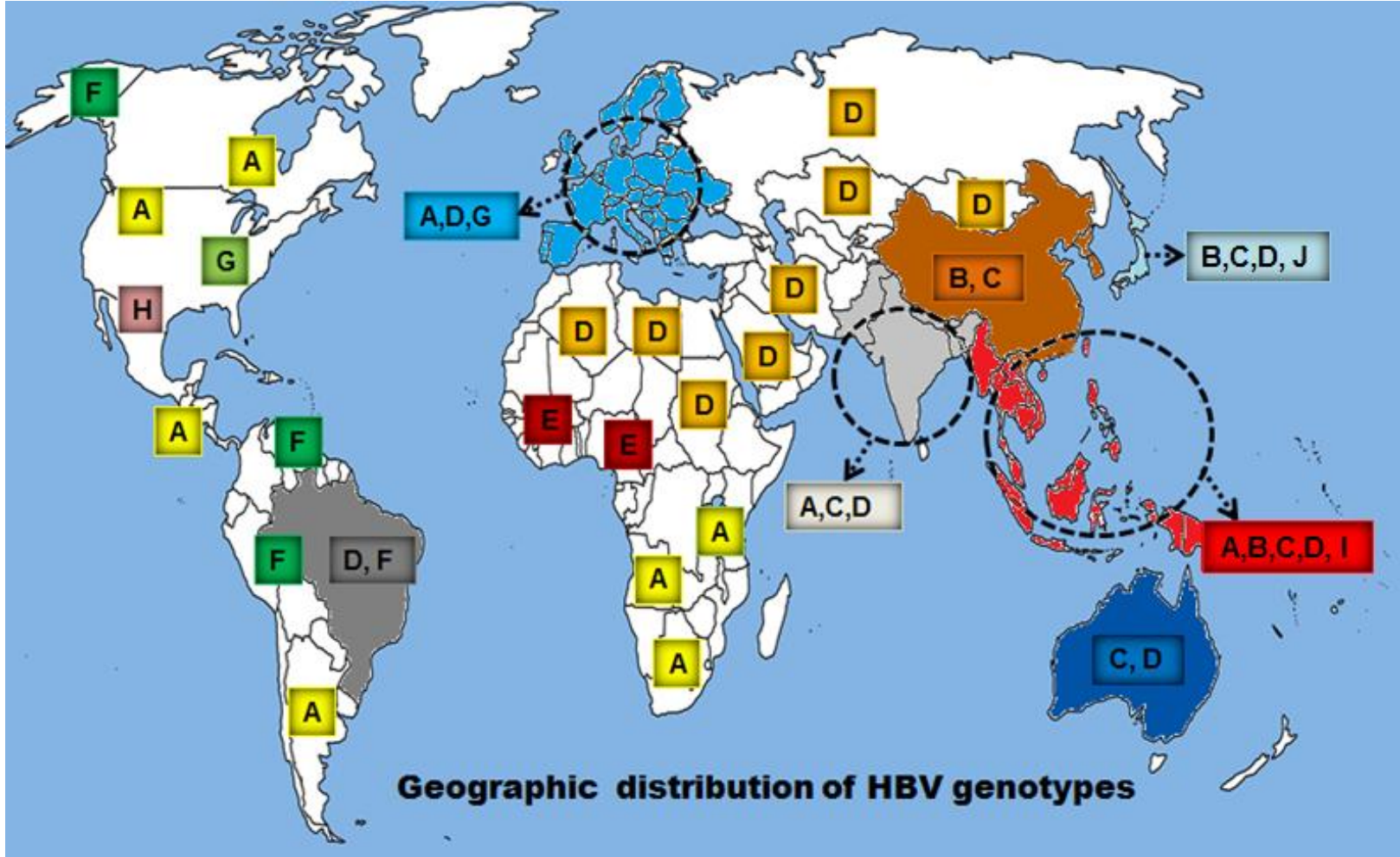


Viral filocoğrafik analizlere göre (Bayesian kestirim) HBV genotip D'nin zamansal ve mekansal dolaşımı. Zehender G, 2012, PLOS One. doi: 10.1371/journal.pone.0037198



1810 yılında, HBcAg geninde(core proteini) –keskin bir yükselişle– bir farklılaşma gerçekleşmiş (Bayesian skyline plot analizi). Bu eğilim genotip A, B ve D için gözlenebilmiş.

Genotiplerin küresel dağılımı



- Neden neolitik çağdan beri bir geçiş ve uygarlık bölgesi olan Anadolu'da HBV genotipleri çeşitlenmedi?

- Japonya, bir ada ülkesi olmasına rağmen HBV çeşitlenebilmiş.

Yapılabilir.

Türkiye'de D1; %88.5
HBV D3; %7
subgenotip D3; %4

D2

Türkiye’de	D1; %88.5
HBV	D3; %7
subgenotip	D2; %4
dağılımı	D4; %0.5

Genotiplerin klinik önemi

HBV genotipleri/subgenotipleri hastalığın seyrini etkiler mi?

Ülke/bölge	HBV genotip	Kıyaslanan genotip	Özellik
Japonya	B	C	Siroz gelişimi daha yavaş
Japonya	A		Akut HBV infeksiyonunda kronikleşme daha fazla
Çin	C2	B2	Kronikleşme olasılığı daha fazla
Hindistan	D		Daha şiddetli infeksiyon
Doğu Asya	C		Kronik hepatit, siroz ve HCC'de predominant
Tayvan	C	B	Hepatik dekompansezyon ile daha sık ilişki
*	C	B	Yüksek sıklıkta bazal core promoter mutasyonları görülüyor
*	D	A	Yüksek sıklıkta bazal core promoter mutasyonları görülüyor
*	A ve B	C ve D	Standart IFN-a kalıcı yanıtı daha iyi
*	B ve C	*	Perinatal geçiş sıklığı daha yüksek
*	A	*	Sexuel ve parenteral geçiş ile daha sık ilişkili
*	G	*	Eşcinsel erkekler arasında geçişi predominant

Simu H, Hepatology. 2003, 37(1):19-26. , Suzuki M, J MedVirol 2005, 76(1): 33-39, Kao JH, Gastroenterology 2000, 118; 554-559 , Thakur V, J Gastroenterol Hepatol 2002,171;65-70 , Lindh M, J Infect Dis 1999, 179;775-782 , Yuen MF, Clin Infect Dis 2003, 37; 593 - 597, Chu et al., 2003, Bhat et al., 1990



***First Meeting of the
Viral Hepatitis Network
16-17 October 2012
Izmir, Turkey***

[Advanced search](#)

Global Alert and Response (GAR)

[GAR Home](#)[Alert & Response
Operations](#)[Diseases](#)[Global Outbreak Alert &
Response Network](#)[Biorisk Reduction](#)

The WHO Global Hepatitis Network

The WHO Global Hepatitis Network was launched on 7 June 2013 during the APASL Liver Week 2013 in Singapore by an announcement attended by meeting participants and members of the media. The vision of the Network is “a world where viral hepatitis transmission is stopped and all have access to safe and effective care and treatment.”

The Global Hepatitis Network is an international collaboration platform dedicated to increase awareness; share knowledge, information and know-how; build capacities; and mobilize resources to reduce the morbidity and mortality due to viral hepatitis and to improve patient care; thus alleviating the socio-economic impact of viral hepatitis at individual, community and population levels.

[Share](#)[Print](#)

WHO Global Hepatitis Network application form

[Fill in the application form](#)

For more information, you can write to hepatitis@who.int

The Global Hepatitis Network encompasses different individuals and organizations undertaking different types of activity in the area of viral hepatitis and sharing a common desire to create a positive change in the world. The network values transparency in its functioning as a means of accountability to its members and to the general public. Within the network, the members work in an egalitarian environment with mutual respect. They believe in and work for the common good of public health. The network members share information voluntarily, enhance synergies by avoiding duplication of efforts and contribute to fill in knowledge gaps.

At the global, regional and country levels, and in areas of prevention, screening, care and treatment of viral hepatitis; the network aims to:

- raise awareness of the global burden;
- advocate for resource mobilization;
- generate and disseminate data;
- build or strengthen capacity or support programs;
- support a public health research agenda for strengthening policies.

Individuals from eligible organizations/institutions may become members of the Network. To be eligible, an institution or a part of it must work in the area of prevention, screening, care or treatment of viral hepatitis. The eligible organizations are as follows: WHO Collaborating Centers; organizations of health professionals; technical agencies; civil society organizations; universities; and development agencies.

Commercial organizations or for-private entities cannot become members of the network but may be invited to participate in its specific activities.

WHO, HBV'yi küresel boyutta sınırlandırmak için çalışıyor. Bu programa katılabilirsiniz.

If you are interested in becoming a Network member, please fill in the [application form](#).

For more information, you can write to hepatitis@who.int

Soru & Cevap

