

HCV PATOGENEZ VE KLİNİK ÖZELLİKLER

E. Ediz Tütüncü

KLİNİK Hepatit Akademisi 2014

24 Ocak 2014, Mersin

Konak HCV ilişkisi

Doğal bağışık yanıt,
Adaptif bağışık yanıt,
hücreesel
humoral

HCV konak ilişkisi

Klinik

Doğal bağışık yanıt

Tip I interferonlar,
NK hücreleri,
NKT hücreleri,
Dendritik hücreler,

Doğal bağışık yanıt

Doğal bağışık yanıt, infeksiyonun başlangıç evresinde kontrolü ve izleyecek olan adaptif immün yanıtın aktivasyonu için son derece önemlidir.

PAMPs

PAMPs

Pathogen-associated molecular patterns
(Patojen ilişkili moleküler kalıplar)

Prokaryotik yaşam biçimlerinde ve virüslerde var olan ve konakta olmayan, patojene özgü tekrarlayan ve özgün moleküler yapılar

PRRs

PRRs

Pattern recognition receptors
(Kalıp tanımlayıcı reseptörler)

İmmün hücrelerde invazyon yapan patojene ait
“PAMP”leri tanıyan reseptörler

makrofajlar

dendritik hücreler

PRRs

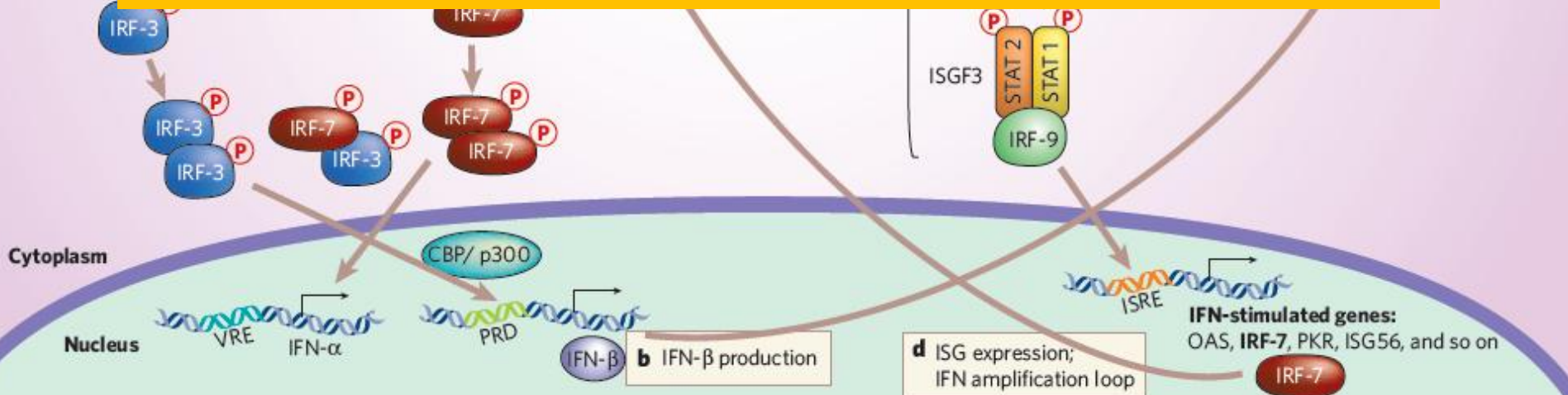
- Toll-like reseptörler (TLRs)
- Nükleotid oligomerizasyon domain (NODLR)
- Retinoik asit inducible gen-1 benzeri helikazlar (RHLs)
- C tip lektin reseptörleri

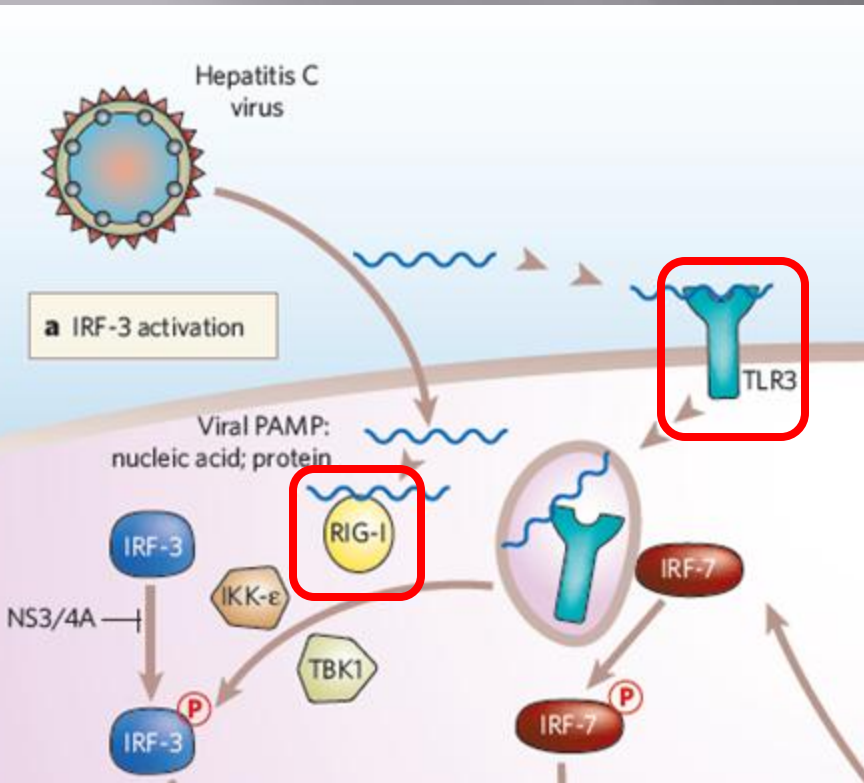
Bu reseptörler doğal bağışık yanıtı başlatır ve adaptif bağışık yanıtı regüle ederler.

Doğal bağışık yanıt



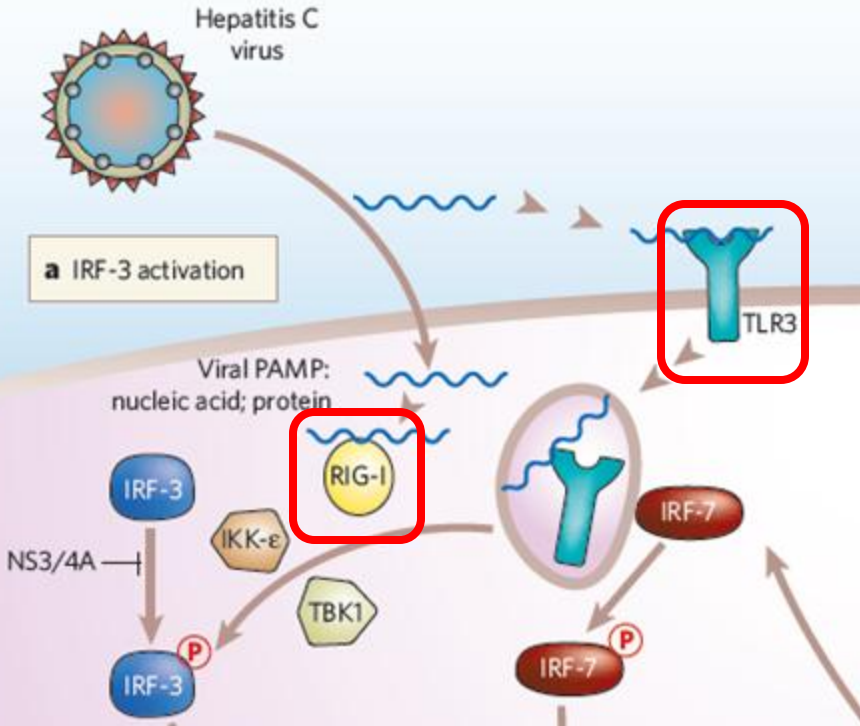
Antiviral konak yanıtı ile hücrede ve komşu hücrelerde etkin bir antiviral durumun/dengenin gelişmesi, esas olarak tip I interferonların (IFN) oynadığı role bağlıdır.





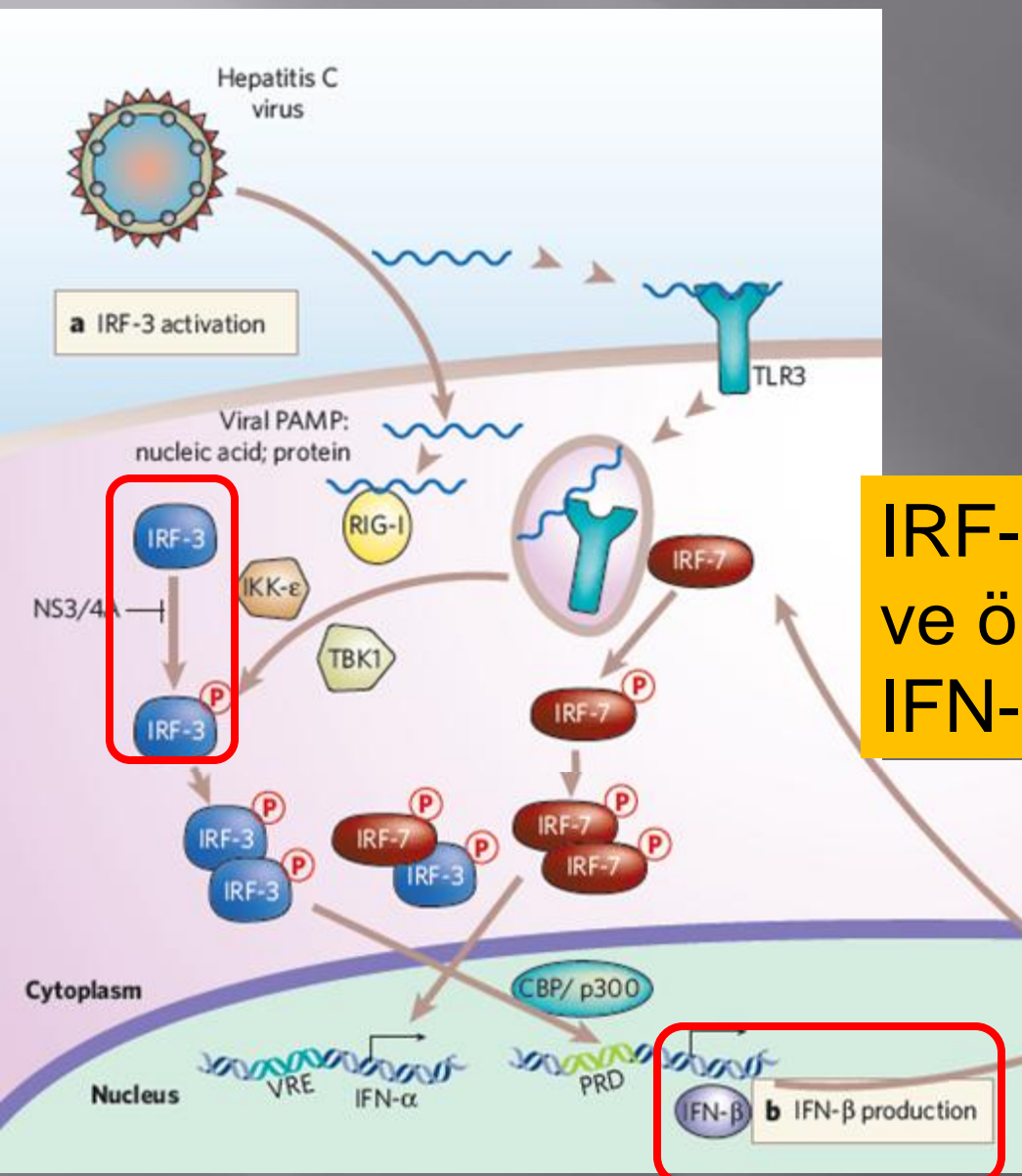
Konak yanıtı, virüse ait “Patojen ilişkili moleküler kalıp (PAMP)”ların, konak hücredeki spesifik reseptörlerce tanınması ile tetiklenir.

Hepatositlerde,
 “Toll-like receptor (TLR-3)”
 “retinoic-acid inducible gene I (RIG-I)”
 dsRNA molekülünü tanır.



Konak yanıtı, virüse ait “Patojen ilişkili moleküler kalıp (PAMP)”ların, konak hücredeki spesifik reseptörlerce tanınması ile tetiklenir.

- TLR’lerin dsRNA molekülünü bağlamasıyla, TRIF aracı molekülü üzerinden, latent hücresel transkripsiyon faktörleri (IRF-3) aktive olur.
- RIG-1’in aktivasyonu ile NF-κB yolağında IRF-3 aktivasyonu gerçekleşir.



IRF-3 nükleusa transloke olur ve önce infekte hücreden IFN-β salınımını,

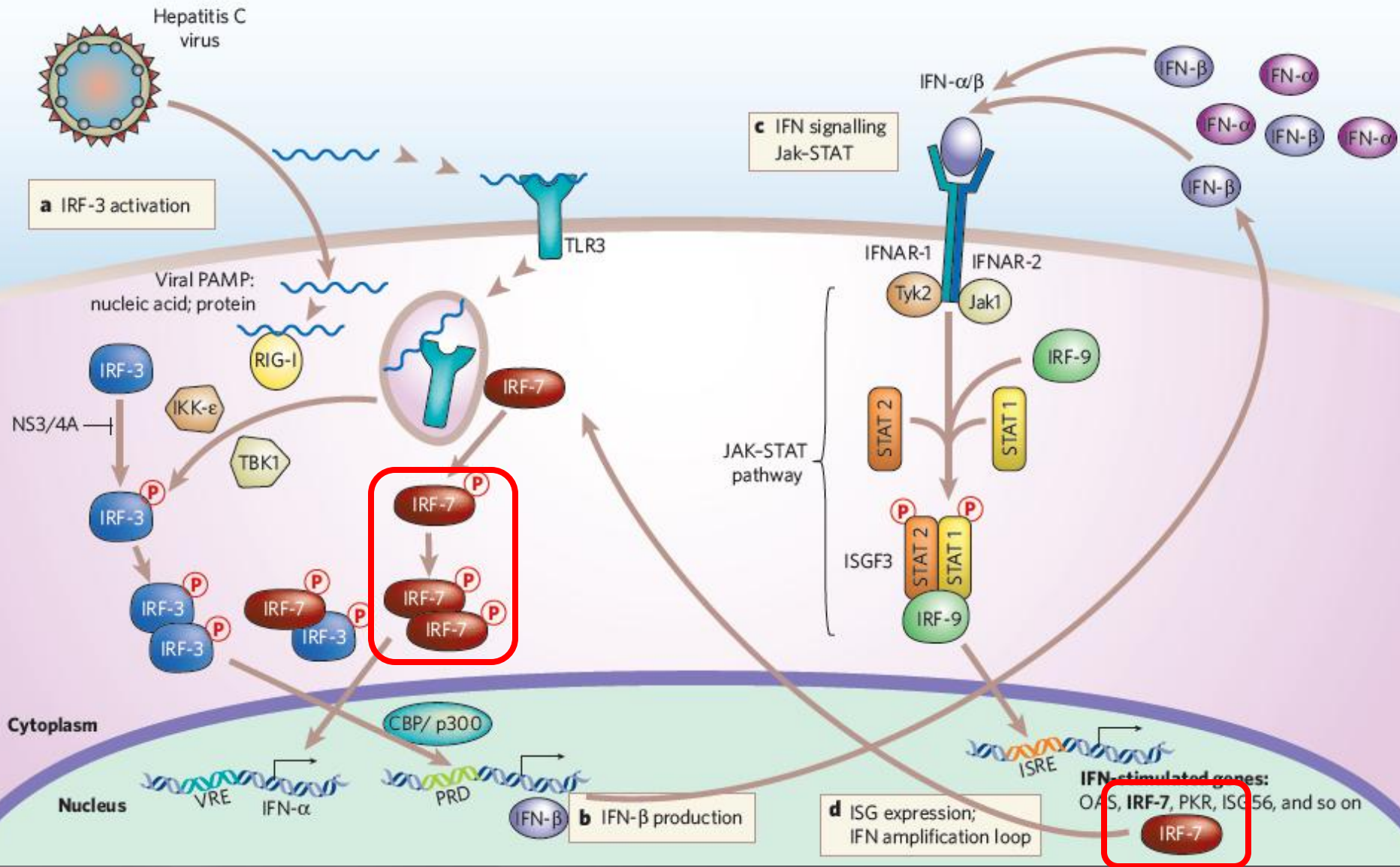
ISG ürünleri

2'-5' oligoadenilat sentetaz,
viral RNA moleküllerini yıkar,

Protein kinaz R,
viral protein sentezini azaltır ve hücre içi
RNA yıkımı,

p53 aktivitesi
Apoptozu indükler,

IRF-7,
IFN- α ekspresyonunu artırarak pozitif
döngü yaratır; IFN üretimi ve etkisini $\uparrow\uparrow$



Doğal bağışık yanıt

İnterferon tip 1 (α ve β), ISG aracılığıyla,
İnfekte hücrelerde protein sentezini
azaltır,

Mx proteinleri ve 2'-5' OAS üzerinden
viral replikasyonu azaltır,

APC MHC gen ekspresyonunu ve
immünproteasome aktivitesini artırır,

NK ve dendritik hücre aktivitesini artırır,
Apoptozun aktivasyonu ile hücre
ölümünü indükler.

DNA Microarray Analysis of Chimpanzee Liver during Acute Resolving Hepatitis C Virus Infection

CATHERINE B. BIGGER,¹ KATHLEEN M. BRASKY,² AND ROBERT E. LANFORD^{1*}

Department of Virology and Immunology¹ and Department of Laboratory Animal Medicine,² Southwest Regional Primate Research Center, Southwest Foundation for Biomedical Research, San Antonio, Texas 78227

Akut infeksiyon sırasında gelişen kuvvetli IFN- α/β yanıtı, vireminin sonlanması ile ilişkili.

IFN- α 'ya ve izleyen sitokinlere yanıt veren hepatositler, viral replikasyona uygun olmayan bir duruma ulaşmakta ve virüsün replikasyon alanını kısıtlamaktadır.

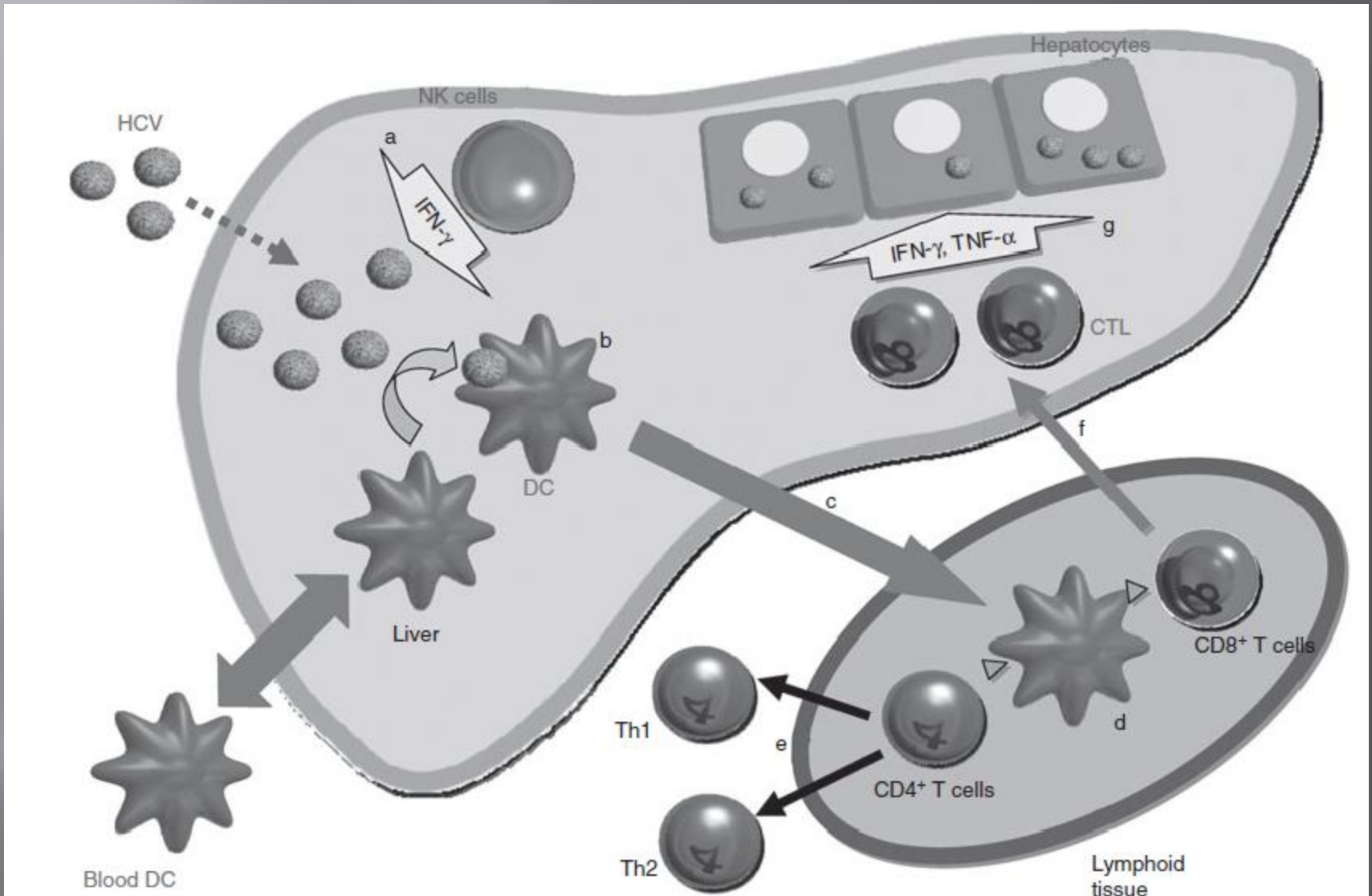
Doğal bağışık yanıt

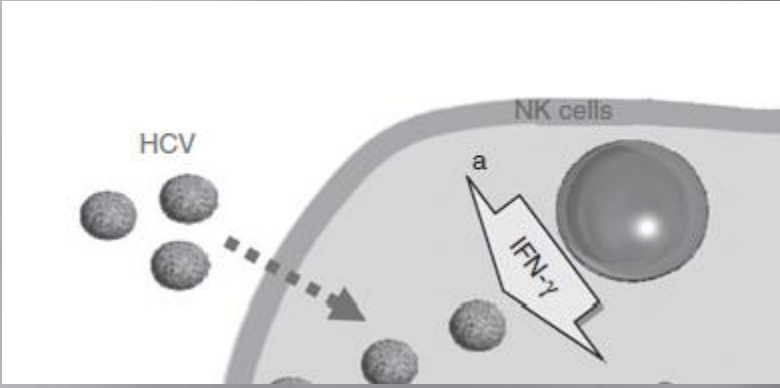
NK Cells Cause Liver Injury and Facilitate the Induction of T Cell-Mediated Immunity to a Viral Liver Infection¹

Zhang-Xu Liu, Sugantha Govindarajan, Shigefumi Okamoto, and Gunther Dennert²

NK cells are a relatively rare cell population in peripheral lymphoid organs but are abundant in the liver, raising questions as to their function in immune responses to infections of this organ. To investigate this, cell-mediated immunity to viral liver infection induced by a type 5, replication-defective, adenovirus was examined. It is shown that NK cells in the absence of T cells cause hepatocyte apoptosis in virus-infected livers associated with an increase in liver enzymes in the serum. Concomitantly, NK cells induce production of IFN- γ , inhibitable by their elimination before infection. NK cells are shown to be necessary for optimal priming of virus-specific T cells, assessed by delayed-type hypersensitivity response and CTL activity, consistent with their ability to secrete IFN- γ . The conclusion is drawn that NK cells mediate two important functions in the liver: they induce cell death in the infected organ and concomitantly stimulate the induction of T cell-mediated immunity by release of IFN- γ . *The Journal of Immunology*, 2000, 164: 6480–6486.

NK hücreleri karaciğerde çok sayıda bulunur ve interferon- γ ve diğer sitokinlerin üretimi aracılığıyla hücresele immün yanıtı başlatırlar

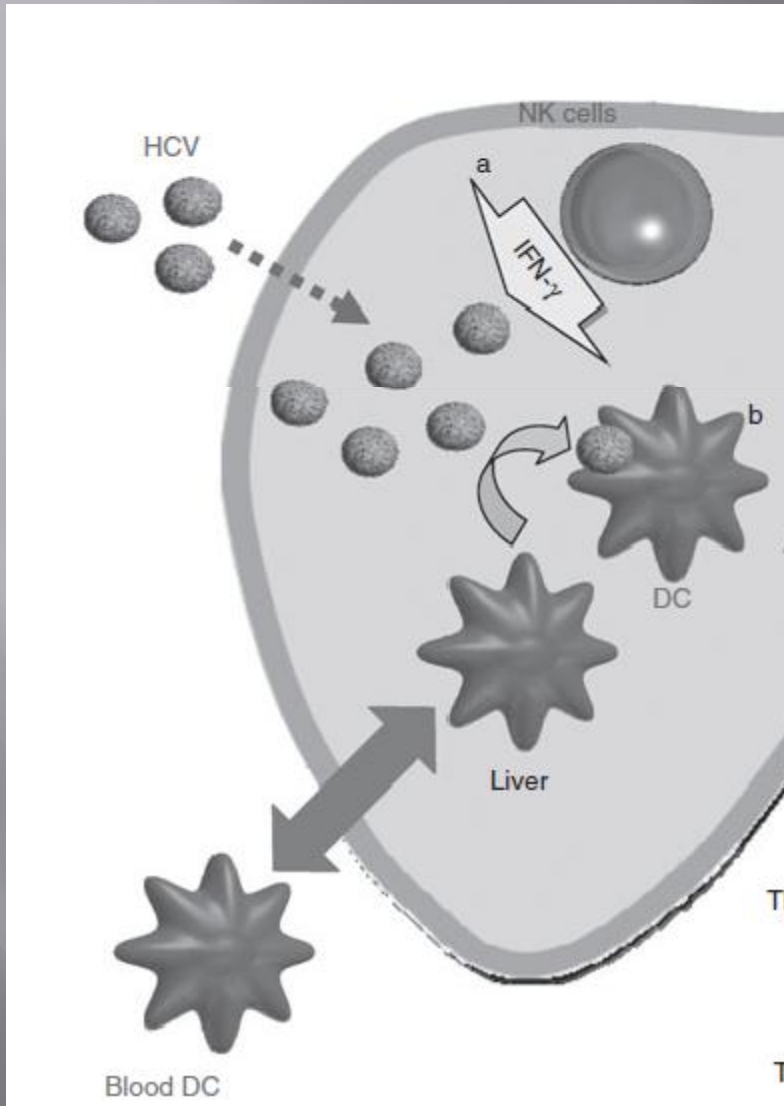




NK hücreleri, IFN ve ISG aracılığıyla aktive olur ve IFN- γ salgırlar .

IFN- γ non-sitolitik mekanizmalarla HCV replikasyonunu inhibe eder.

DC maturasyonunda rol alırlar.

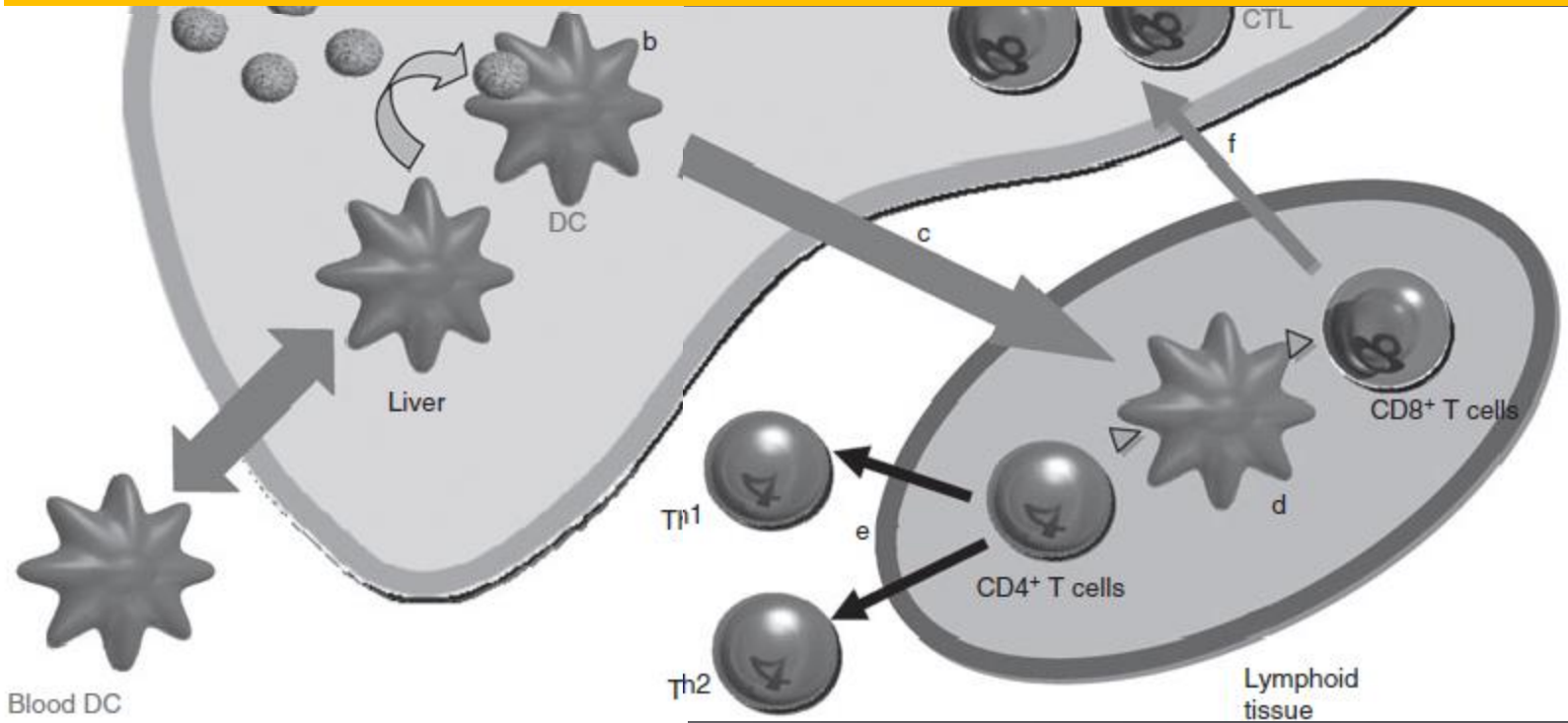


DCs,
Myeloid DC (MDC)
Plasmasitoid DC (PDC)
Monosit kökenli (moDC)

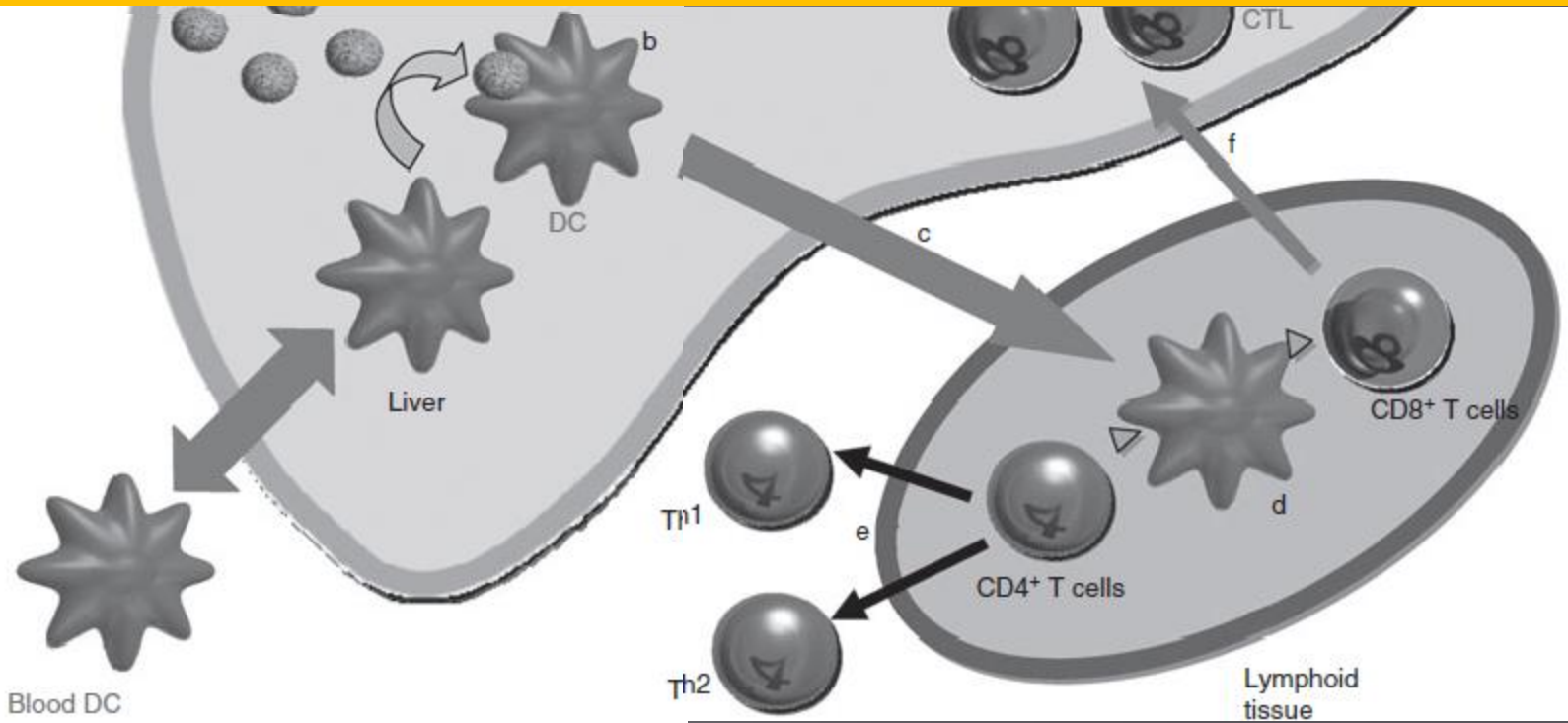
DCs TLRs eksprese eder.

Dendritik hücreler (DC)
viral antijenleri işleyerek
diğer immün hücrelere
sunarlar.

TLR ligasyonu ve NK etkisiyle matur hale gelen DCs lenfoid dokuya gider ve IL-12, TNF- α , IFN- α , IL-10 gibi sitokinlerle efektör hücreleri stimüle ederler.

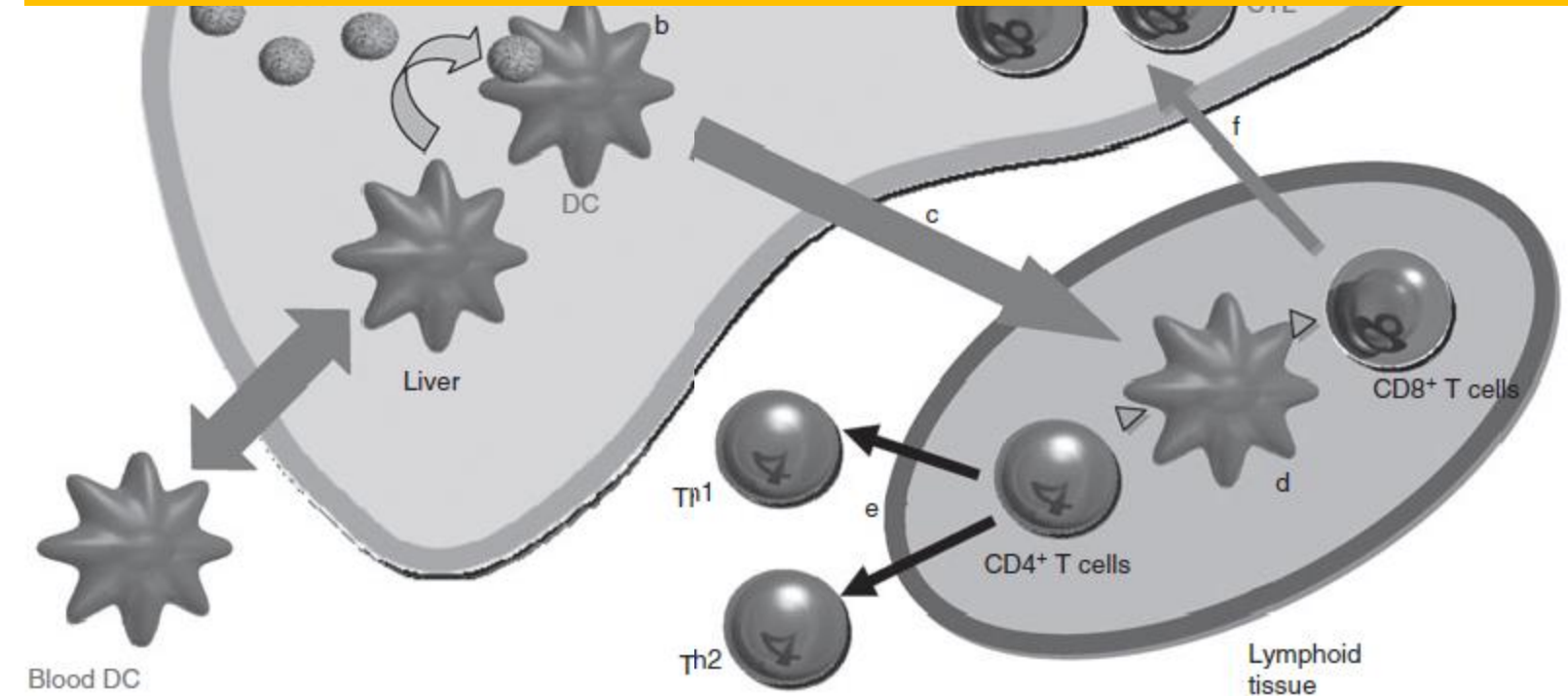


DCs, doğal ve adaptif immün yanıt arasında köprü görevi görür, CD8 T lenfositlere Ag sunar, Ag spesifik immün yanıtı tetiklerler.



DC kökenli sitokinler, T helper hücrelerin polarizasyonu açısından belirleyicidir.

Naive T hücrelerinin tip 1 T helper hücrelere maturasyonunda görev alırlar.



Science commentary: Th1 and Th2 responses: what are they?

Cytokines are the hormonal messengers responsible for most of the biological effects in the immune system, such as cell mediated immunity and allergic type responses. Although they are numerous, cytokines can be functionally divided into two groups: those that are proinflammatory and those that are essentially anti-inflammatory but that promote allergic responses.

ular response in utero). The fetus can switch on an immune response early in pregnancy, and because pregnancy is chiefly a Th2 situation, babies tend to be born with Th2 biased immune responses. These can be switched off rapidly postnatally under the influence of microbiological exposure or can be enhanced by early exposure to allergens. It is also hypothesised that those

Th1 sitokinler



IFN- γ , TGF- β , IL-2



Hücresel bağışık yanıt
Sitotoksik CD8 T lenfosit

İyileşme

Th2 sitokinler

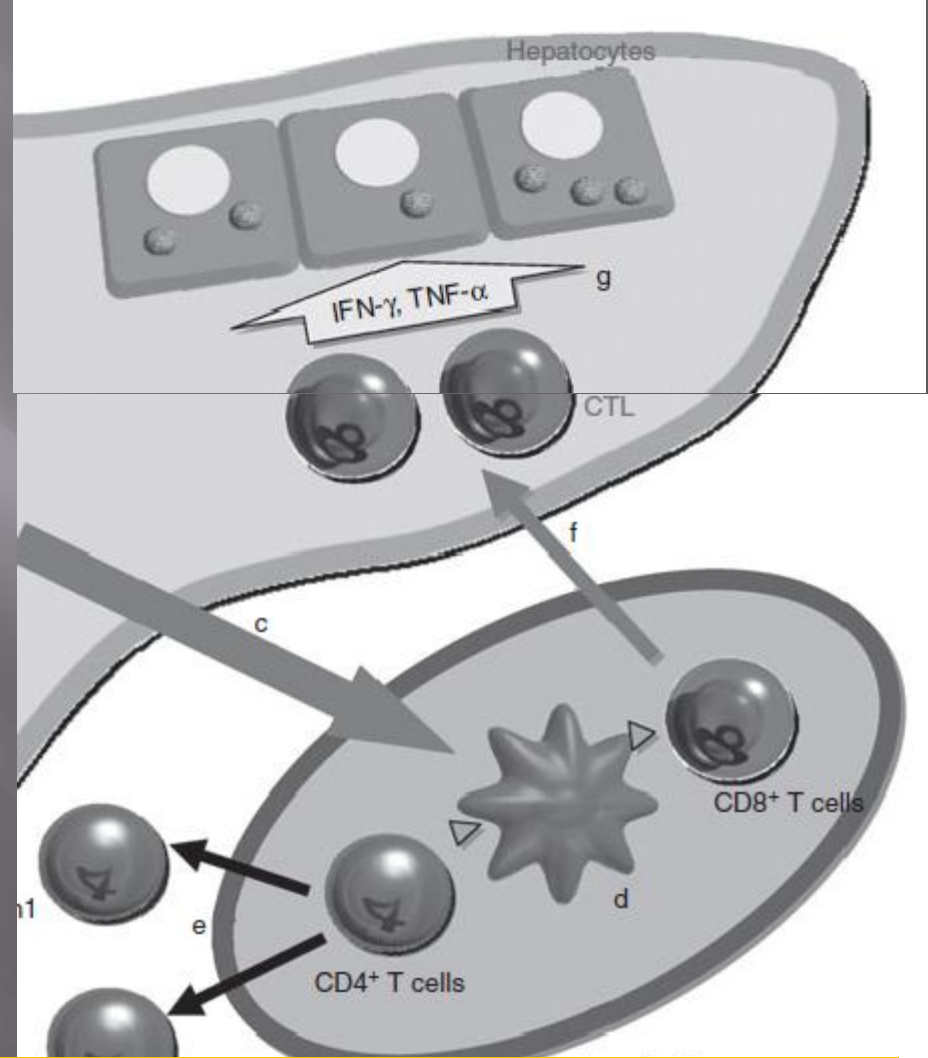


IL-4, 5, 6, 10, 13

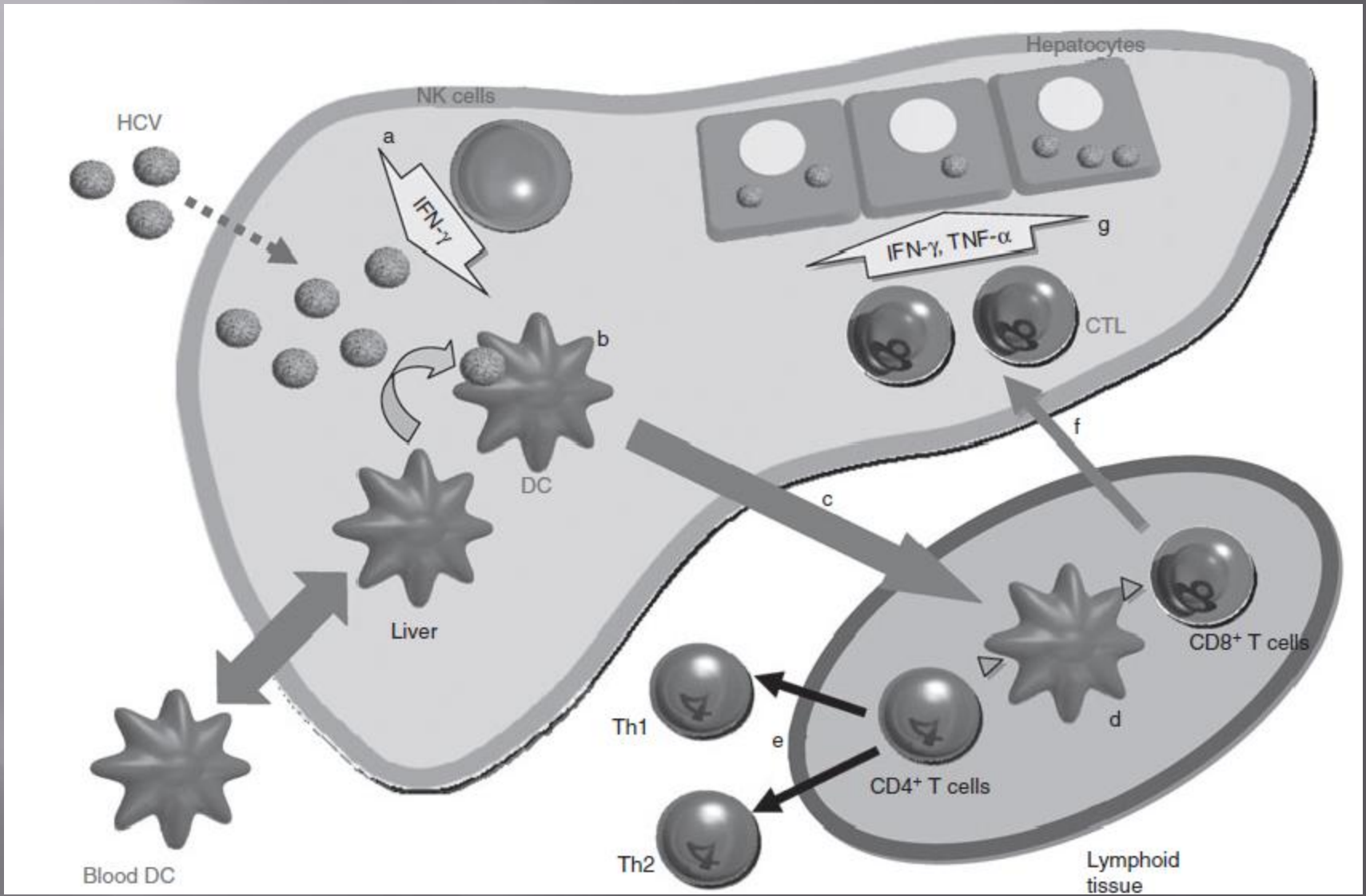


Antikor stimülasyonu
B lenfositler

Kronikleşme



Ag sunulmuş CTL'ler karaciğere giderek virüsle infekte hücreleri ortadan kaldırırlar.



Hepatositlerde, TLR-3 ve RIG-I, dsRNA'yı tanır

IRF-3 aracılığıyla tip I IFN (α/β) yanıtı

ISG aracılığıyla, PKR, 2'-5' OAS, p53 aktivitesi

IFN ve ISG aracılığıyla NK aktivasyonu

IFN- γ

DCs maturasyonu

Ag sunumu ve adaptif yanıtın devreye girmesi

Th1 CD4 ve CD8 lenfosit yanıtı

Primed CTL'ler infekte hücreleri yok eder.

Acute Hepatitis C Virus Infection: Diagnosis, Pathogenesis, Treatment

Florin Alexandru Căruntu^{1,2}, Loredana Benea²

1) “Carol Davila” University of Medicine and Pharmacy, and Infectious Diseases Institute “Prof. Dr. Matei Balș”. 2) Infectious Diseases Institute “Prof. Dr. Matei Balș” Bucharest

HCV spesifik antikolar, hücresel immün yanıtta sonra ortaya çıkar.

Humoral Immune Response in Acute Hepatitis C Virus Infection

Dale M. Netski,¹ Tim Mosbruger,¹ Erik Depla,⁶ Geert Maertens,⁶ Stuart C. Ray,^{1,4} Robert G. Hamilton,^{1,3} Stacy Roundtree,¹ David L. Thomas,^{1,2} Jane McKeating,⁵ and Andrea Cox^{1,4}

Departments of ¹Medicine, ²Epidemiology, ³Clinical Immunology, and ⁴Oncology, Johns Hopkins Medical Institutions, Baltimore, Maryland; ⁵University of Birmingham, Birmingham, United Kingdom; and ⁶Innogenetics NV, Gent, Belgium

HCV zarf glikoproteinlerine karşı antikorlar, yapısal olmayan proteinlere karşı gelişen antikorlardan daha geç ve daha düşük titrelerde ortaya çıkarlar.

NS3 bölgesine karşı gelişen anti c-33, C anti 22c / antikapsid antikorları, NS4 spesifik antikorlar, E1 ve E2 antikorları

Adaptif bağışık yanıt Humoral

AntiHCV antikorlarının nötralizasyon yeteneği tartışmalıdır ve koruyucu etkisi kanıtlanmamıştır.

HCV spesifik antikorların gelişimi, iyileşme ile korelasyon göstermez. İmmün kompetan bireyler neredeyse istisnasız antikor yanıtı geliştirmelerine karşın, çoğunda infeksiyon kronikleşir.

Adaptif bağışık yanıt Humoral

Sonuç olarak, humoral immün yanıt, bazı HCV varyantlarını nötralize edebilir hastalığın ciddiyetini ve rekürrensini azaltabilir.

Ancak, vireminin ortadan kaldırılması için yeterli olmadığı gibi, Őart da değildir.

Akut infeksiyonun sonlandırılması için, doğal bağışık yanıt ile CD4-CD8 T hücre aktivasyonunu içeren adaptif bağışık yanıtların koordine aktivasyonu ve virüs spesifik immün yanıtın gelişmesi gereklidir.

CONCISE REVIEW IN MECHANISMS OF DISEASE

**Kinetics of the Immune Response During HBV and
HCV Infection**

Antonio Bertoletti¹ and Carlo Ferrari²

HCV infeksiyonlarının kendiliğinden iyileştiği olgularda, multispesifik CD4 ve CD8 T lenfosit yanıtı ile Th-1 tipi sitokin profili olduğu gösterilmiştir.

CONCISE REVIEW IN MECHANISMS OF DISEASE

Kinetics of the Immune Response During HBV and HCV Infection

Antonio Bertolotti¹ and Carlo Ferrari²

HBV ve HCV infeksiyonunun kontrolünde esas sorumlu mekanizma, etkin ve sürekli bir hücrel immün yanıt geliştirme yeteneğidir.

Bu yanıtın yetersiz olması kronikleşme ile sonuçlanır.

Different Clinical Behaviors of Acute Hepatitis C Virus Infection Are Associated with Different Vigor of the Anti-viral Cell-mediated Immune Response

Gabriele Missale,* Roberto Bertoni,* Vincenzo Lamonaca,* Antonietta Valli,* Marco Massari,‡ Cristina Mori,* Maria Grazia Rumi,§ Michael Houghton,|| Franco Fiaccadori,* Carlo Ferrari*

**Cattedra Malattie Infettive, Università di Parma, e Divisione Malattie Infettive e Immunopatologia Virale, Azienda Ospedaliera di Parma, 43100, Parma; ‡Divisione Malattie Infettive, Azienda Ospedaliera di Reggio Emilia, 42100, Reggio Emilia; §Cattedra di Medicina Interna, Università di Milano, I.R.C.C.S. Ospedale Policlinico, 20122 Milano, Italy; ||Chiron Corporation, Emeryville, California 94608-2916*

Erken, kuvvetli, poliklonal ve birden çok viral epitopa karşı multispesifik CD4 ve CD8 yanıtı, viral temizlenme ile ilişkilidir.

Different Clinical Behaviors of Acute Hepatitis C Virus Infection Are Associated with Different Vigor of the Anti-viral Cell-mediated Immune Response

Gabriele Missale,* Roberto Bertoni,* Vincenzo Lamonaca,* Antonietta Valli,* Marco Massari,[‡] Cristina Mori,* Maria Grazia Rumi,[§] Michael Houghton,^{||} Franco Fiaccadori,* Carlo Ferrari*

**Cattedra Malattie Infettive, Università di Parma, e Divisione Malattie Infettive e Immunopatologia Virale, Azienda Ospedaliera di Parma, 43100, Parma; [‡]Divisione Malattie Infettive, Azienda Ospedaliera di Reggio Emilia, 42100, Reggio Emilia; [§]Cattedra di Medicina Interna, Università di Milano, I.R.C.C.S. Ospedale Policlinico, 20122 Milano, Italy; ^{||}Chiron Corporation, Emeryville, California 94608-2916*

Periferik kanda ve karaciğerde daha kuvvetli poliklonal sitotoksik T lenfosit (CTL) yanıtı daha düşük HCV RNA düzeyleri ile koreledir.

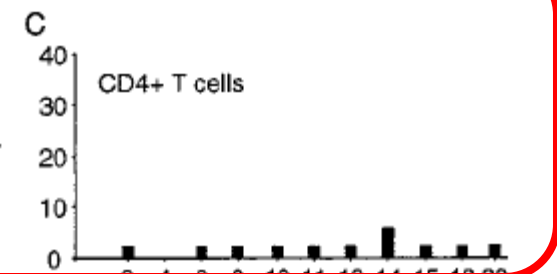
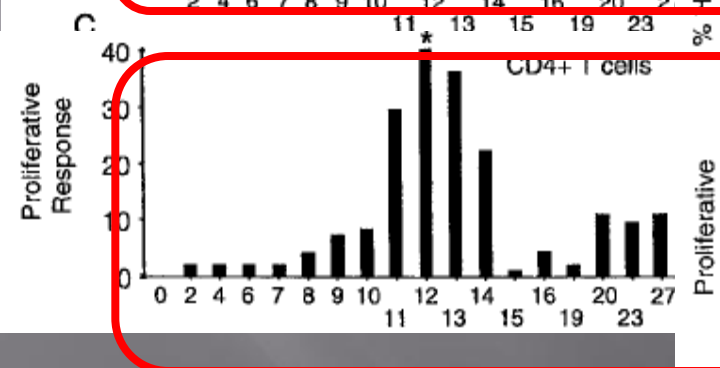
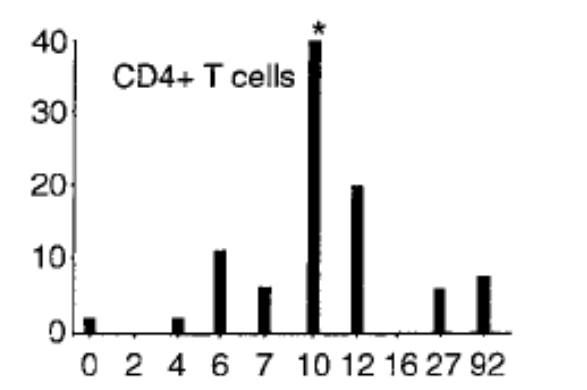
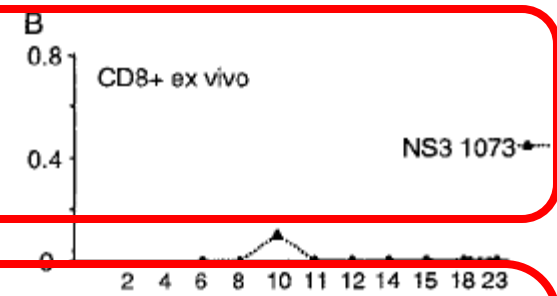
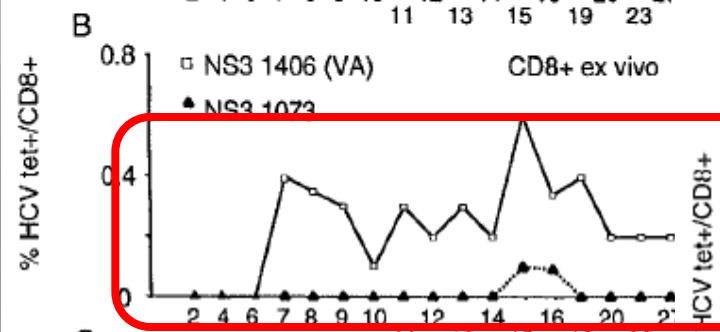
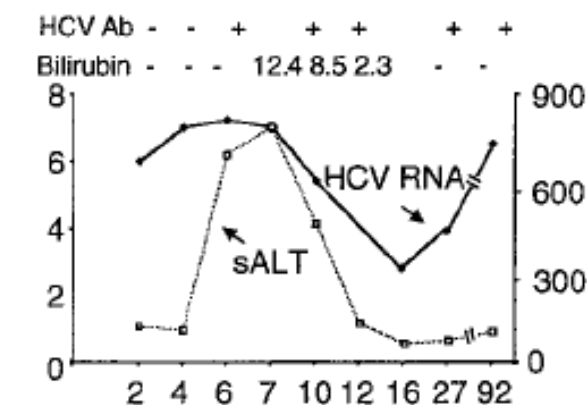
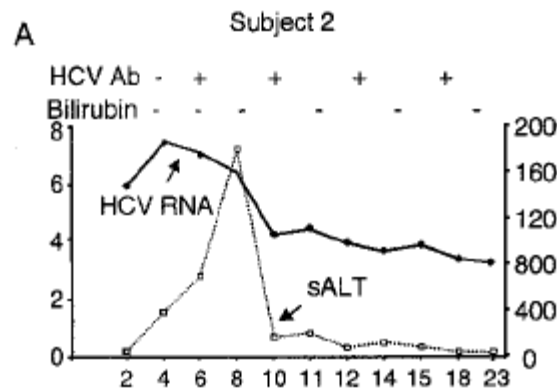
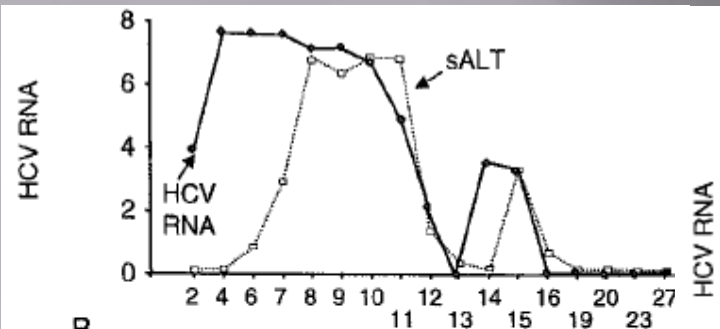
Persistan infeksiyonu olan hastalarda periferik kanda CD4 T lenfosit yanıtının, CD8 lenfosit yanıtına göre daha az olduğu bildirilmiştir.

Determinants of Viral Clearance and Persistence during Acute Hepatitis C Virus Infection

Robert Thimme,¹ David Oldach,² Kyong-Mi Chang,^{1,3}
Carola Steiger,¹ Stuart C. Ray,⁴ and Francis V. Chisari¹

Determinants of Viral Clearance and Persistence during Acute Hepatitis C Virus Infection

Robert Thimme,¹ David Oldach,² Kyong-Mi Chang,^{1,3}
Carola Steiger,¹ Stuart C. Ray,⁴ and Francis V. Chisari¹



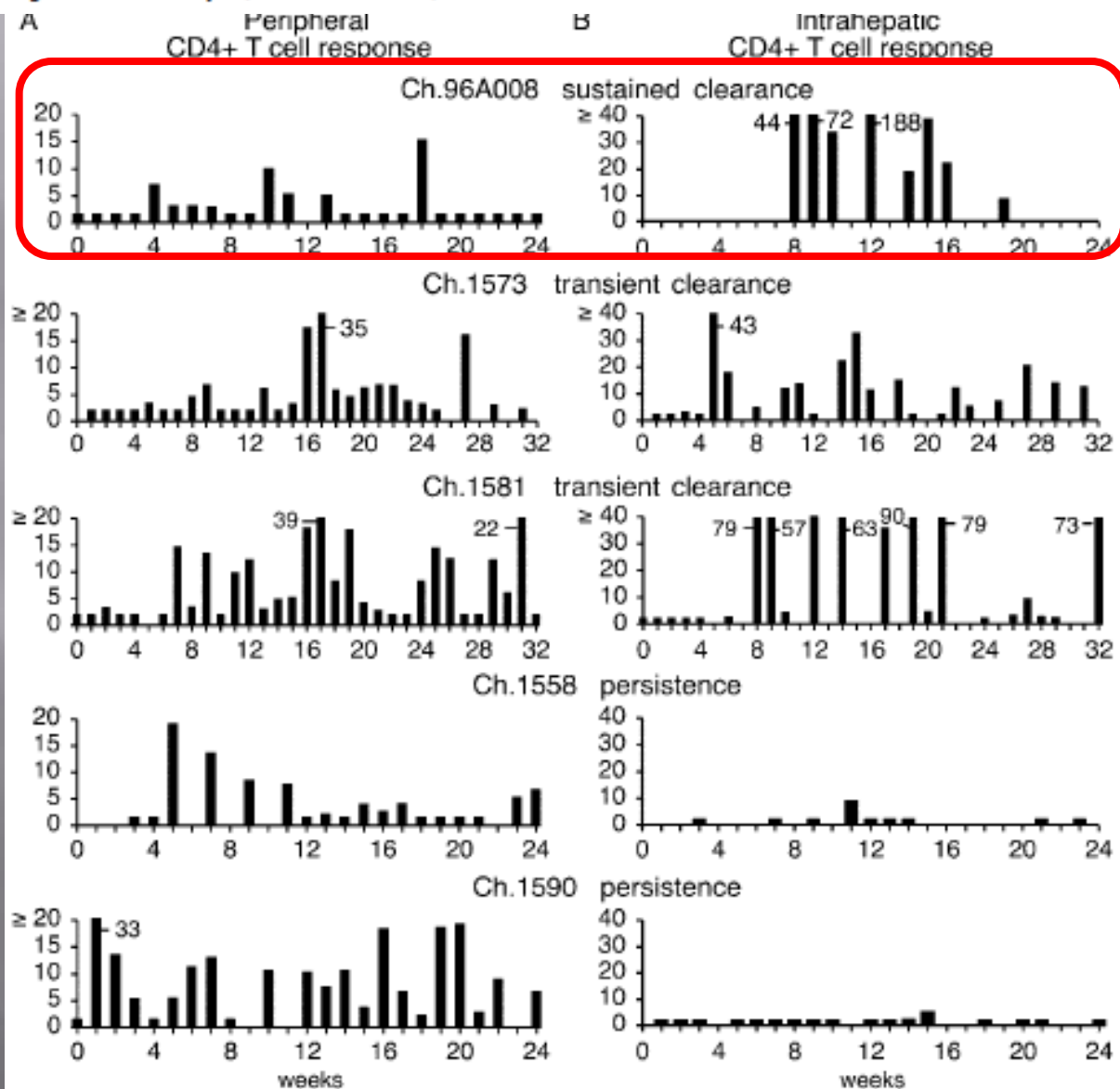
İyileşme

Asemptomatik

Semptomatik

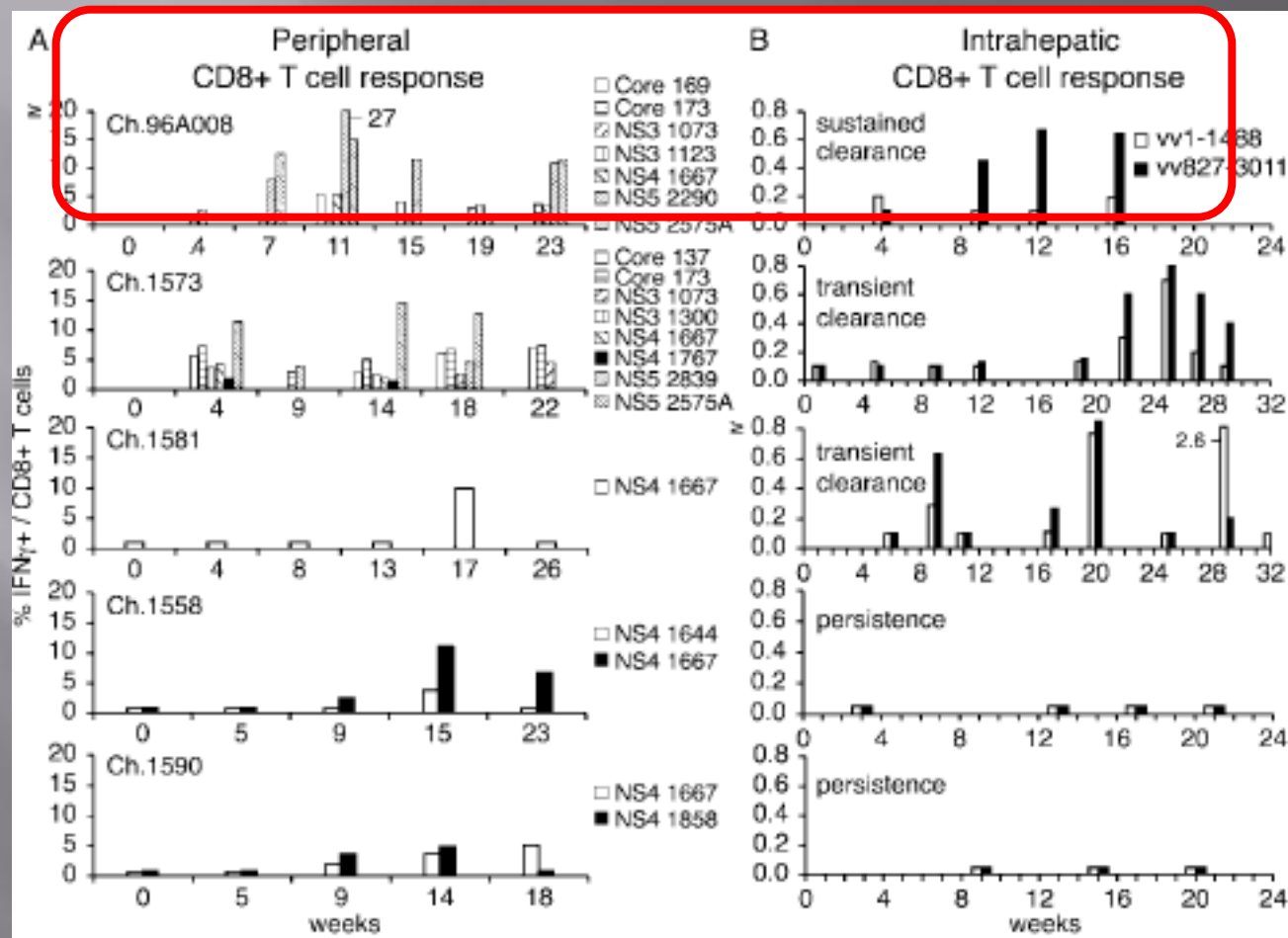
Viral and immunological determinants of hepatitis C virus clearance, persistence, and disease

Robert Thimme^{**}, Jens Bukh[†], Hans Christian Spangenberg^{*}, Stefan Wieland^{*}, Janell Pemberton^{*}, Carola Steiger^{*}, Sugantha Govindarajan[‡], Robert H. Purcell[‡], and Francis V. Chisari^{**†}



Viral and immunological determinants of hepatitis C virus clearance, persistence, and disease

Robert Thimme^{1*}, Jens Bukh², Hans Christian Spangenberg³, Stefan Wieland⁴, Janell Pemberton⁵, Carola Steiger⁶, Sugantha Govindarajan⁵, Robert H. Purcell², and Francis V. Chisari^{1*}



Determinants of Viral Clearance and Persistence during Acute Hepatitis C Virus Infection

Robert Thimme,¹ David Oldach,² Kyong-Mi Chang,^{1,3}
Carola Steiger,¹ Stuart C. Ray,⁴ and Francis V. Chisari¹

Karaciğer hastalığının patogenezi ve HCV'nin kontrolünde T hücre yanıtları kritik rol oynar.

HCV infeksiyonu erken, şiddetli ve kalıcı CD4 ve CD8 yanıtı varlığında kontrol edilebilir.

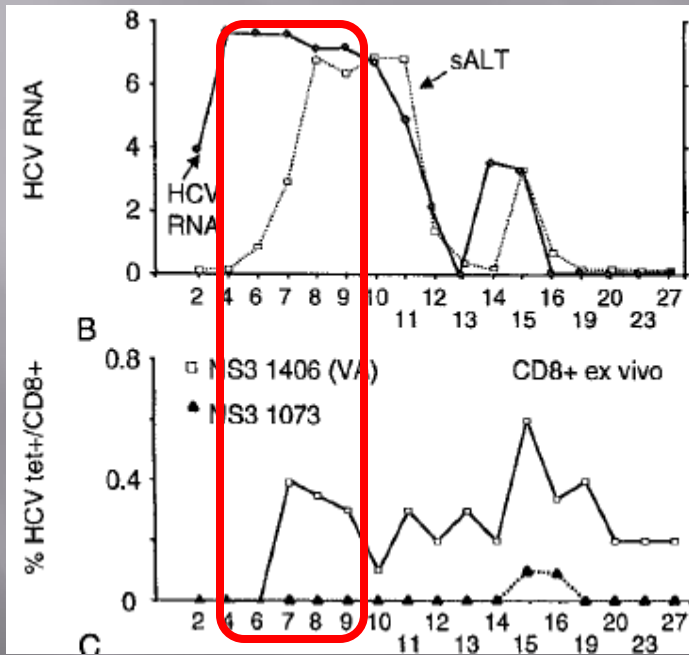
Viral and immunological determinants of hepatitis C virus clearance, persistence, and disease

Robert Thimme^{**}, Jens Bukh[‡], Hans Christian Spangenberg^{*}, Stefan Wieland^{*}, Janell Pemberton^{*}, Carola Steiger^{*}, Sugantha Govindarajan[§], Robert H. Purcell[‡], and Francis V. Chisari^{**†}

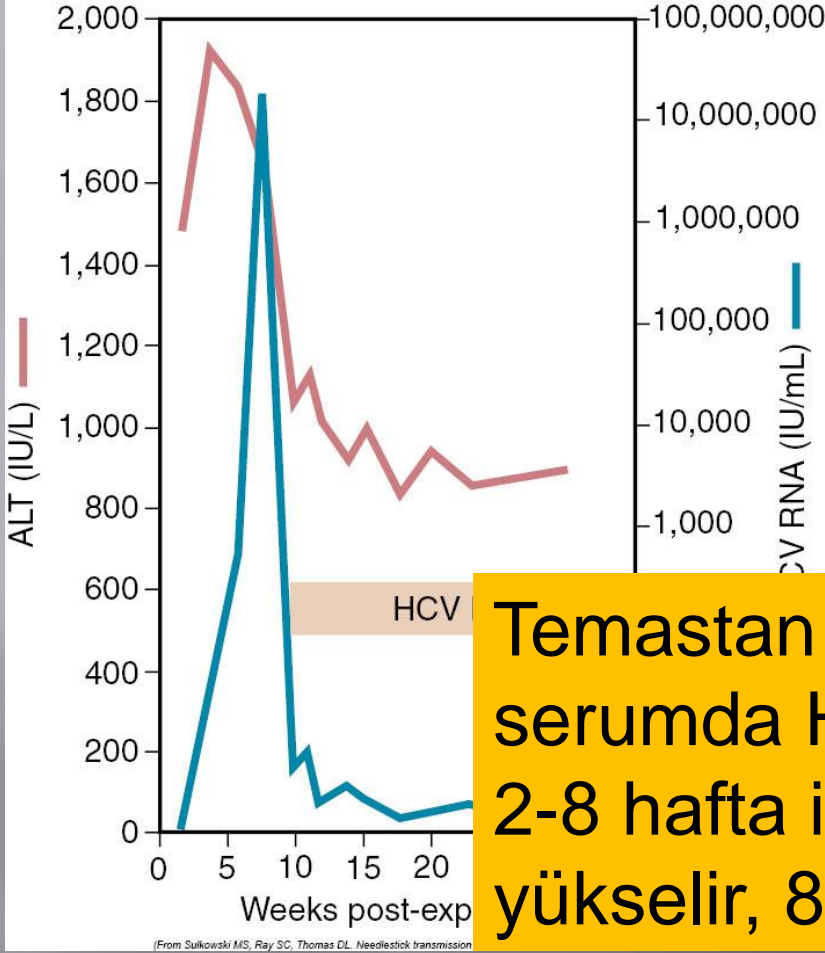
HCV infeksiyonununun akut kontrolü, güçlü intrahepatik CD4 ve CD8 T hücre yanıtı ile ilişkilidir.

Determinants of Viral Clearance and Persistence during Acute Hepatitis C Virus Infection

Robert Thimme,¹ David Oldach,² Kyong-Mi Chang,^{1,3}
Carola Steiger,¹ Stuart C. Ray,⁴ and Francis V. Chisari¹



Hepatitin başlangıcı CD8 T hücre yanıtıyla eşzamanlıdır.



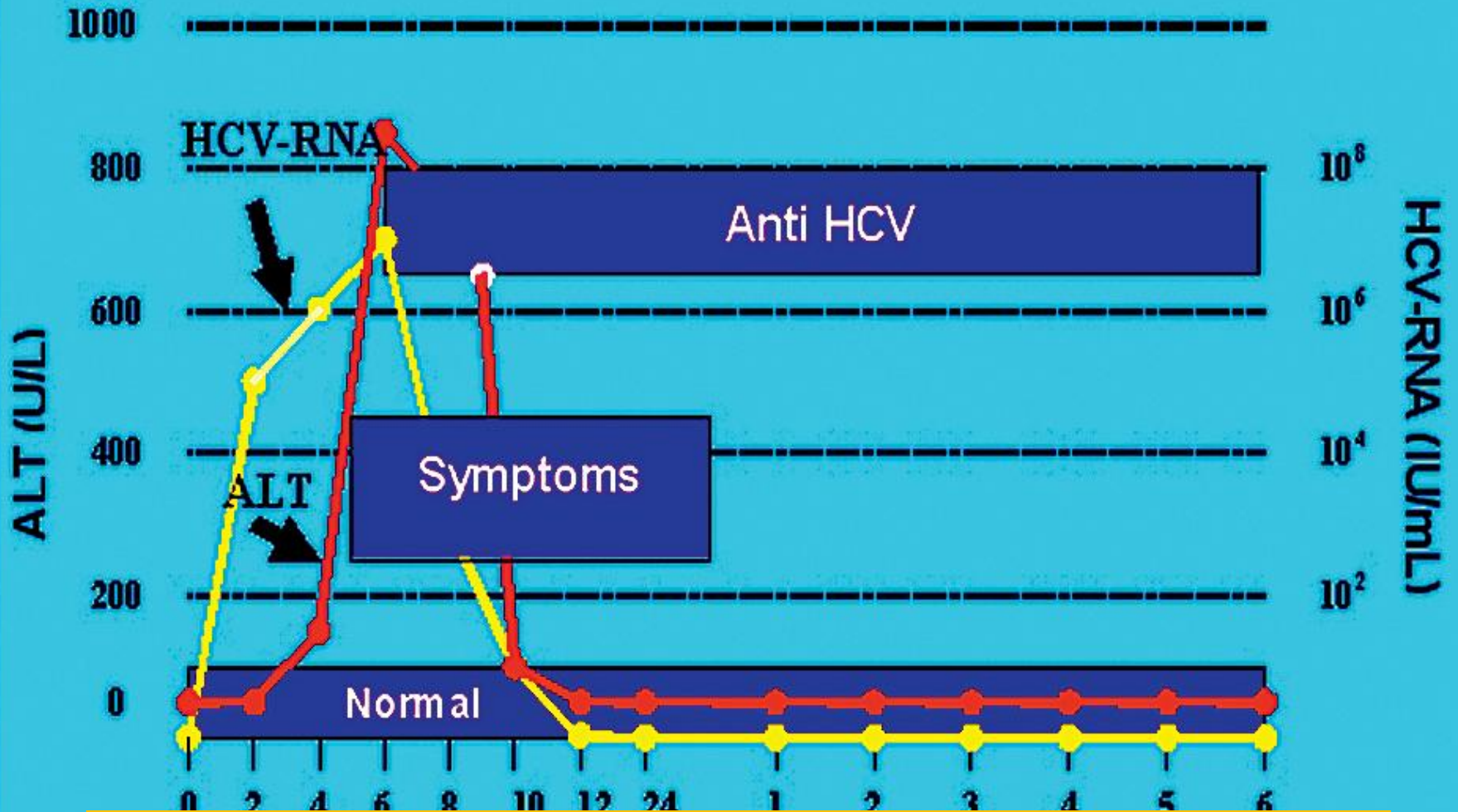
Temastan sonraki 1-2 hafta içinde serumda HCV RNA saptanabilir, 2-8 hafta içinde de karaciğer enzimleri yükselir, 8-12. haftada zirve yapar.

Hücreyel immün yanıt 7-8. hafta, humoral immün yanıt 7-12. haftada belirir.

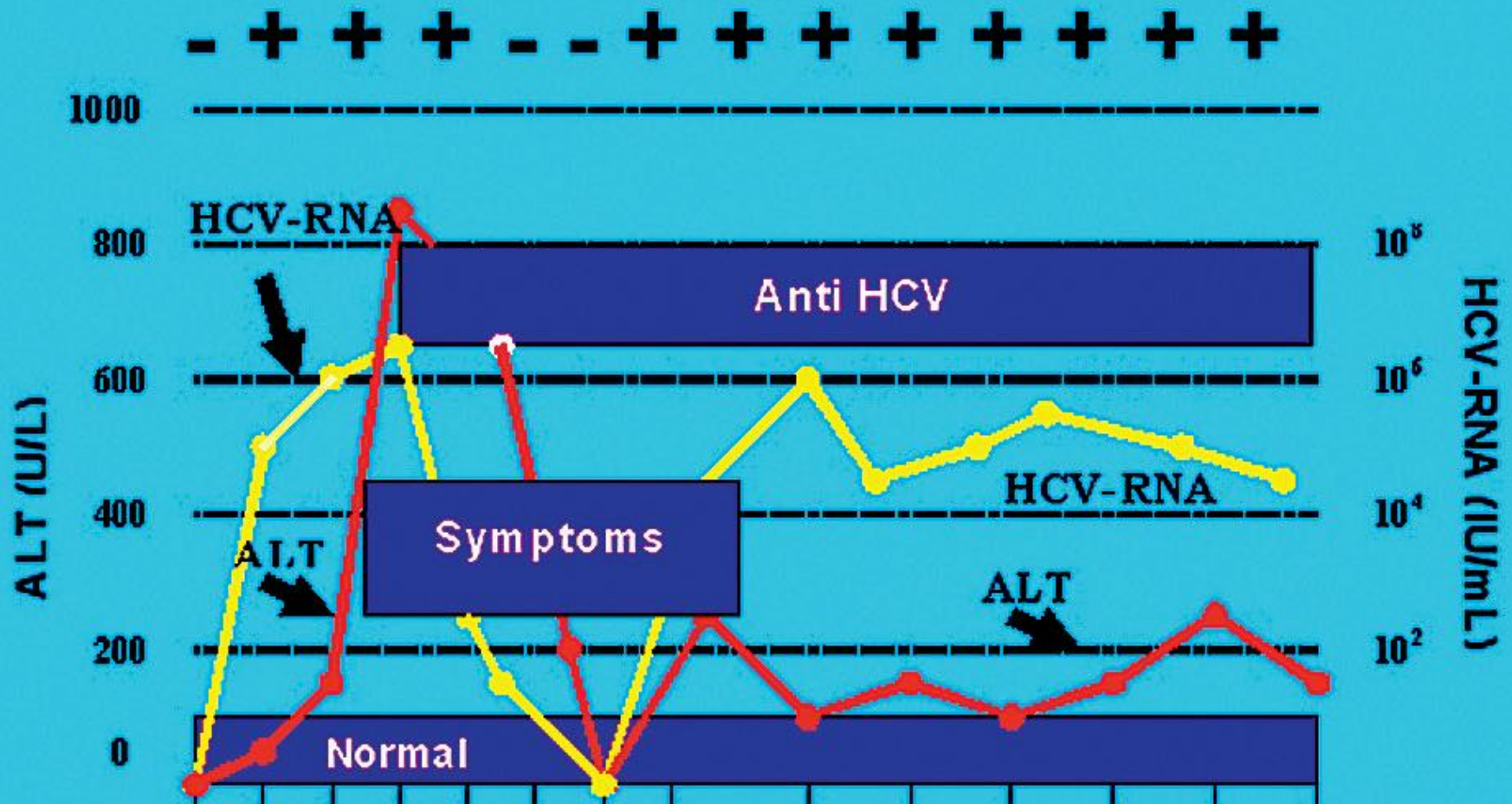
Genellikle asemptomatik olmakla birlikte, halsizlik, iştahsızlık, bulantı, sağ üst kadran ağrısı, idrarda koyulaşma ve ardından sarılığa yol açabilir.

Klinik semptomlar, özellikle sarılık gelişen hastalarda infeksiyonun kronikleşmesi daha nadirdir ve bu durum daha şiddetli bir immün yanıtla koreledir.

Fulminan hepatit nadirdir.

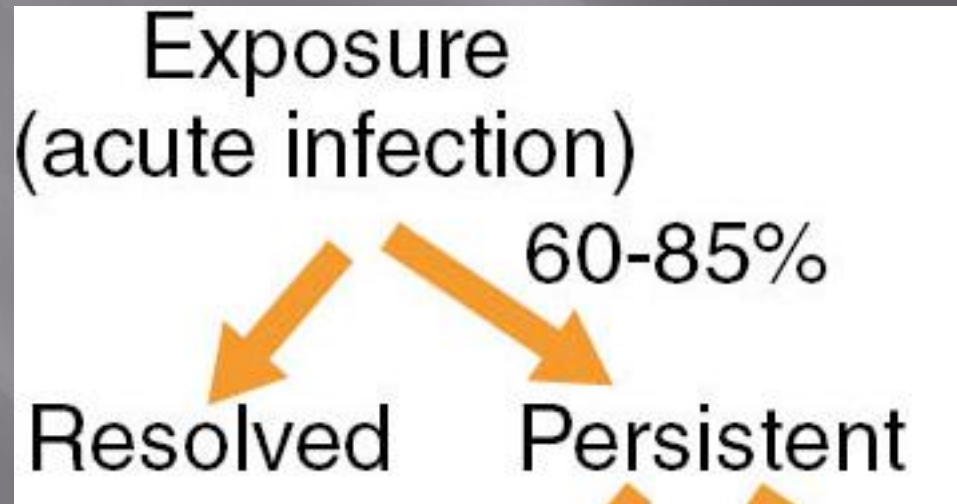


Viremi infeksiyonun 4-6. haftalarında zirve yapar, birkaç ayda saptanamaz düzeye iner.



Bazı hastalarda ise viremi erken dönemde dalgalanabilir ve altı aydan uzun bir süre stabilleşmez.

İntermitant viremi ve rebound, başlangıçtaki etkin immün yanıttan kaçış anlamına gelebilir. Persistans? İyileşme?



Spesifik antikolların ve hücresele bağışık yanıtın varlığına karşı HCV persistansı hangi mekanizmalarla gelişmektedir??

CLINICAL OUTCOMES AFTER HEPATITIS C INFECTION FROM CONTAMINATED
ANTI-D IMMUNE GLOBULIN

ELIZABETH KENNY-WALSH, M.D., FOR THE IRISH HEPATOLOGY RESEARCH GROUP*

Konak faktörlerinin kritik olduğunu düşündüren klinik ve epidemiyolojik ipuçları vardır.

Viral persistansta konağın rolü, özellikle ortak kaynak kökenli salgınlar sonrasında dikkat çekicidir; aynı HCV inokulumu ile infekte olan bireylerin kimisi iyileşirken, kimisi kronik olarak infekte kalır.

Kinetics of the Immune Response During HBV and HCV Infection

Antonio Bertoletti¹ and Carlo Ferrari²

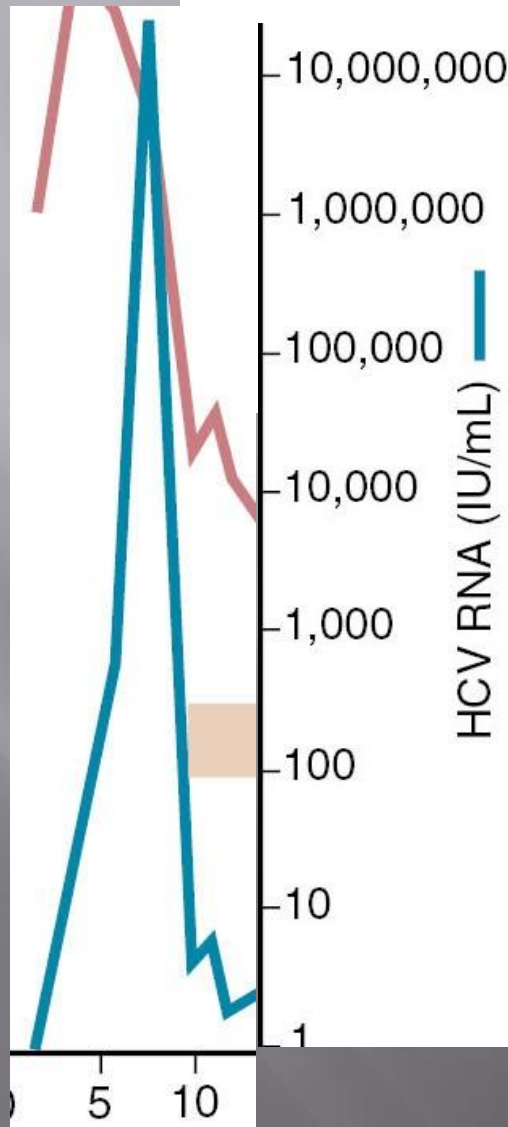
The innate immune system has a role not only in protecting the host during the initial period of virus infection, but also in shaping the nature of the adaptive immune response. In this review, we follow the kinetics of the virologic and immunologic events occurring from the time of hepatitis B virus (HBV) and hepatitis C virus (HCV) infection. We primarily discuss how the early events after infection might influence the development of the adaptive immune response in these 2 important viral infections and how new strategies for more efficient preventive and therapeutic vaccines can be derived from this knowledge. (HEPATOLOGY 2003; 38:4-13.)

Karşılaşmadan sonraki ilk birkaç hafta içinde konak immün yanıtı ile HCV arasındaki ilişki, infeksiyonun izleyeceği seyir konusunda belirleyicidir.

Kinetics of the Immune Response During HBV and HCV Infection

Antonio Bertoletti¹ and Carlo Ferrari²

immune system has a role not only in protecting the host during the initial period of infection, but also in shaping the nature of the adaptive immune response. In this review, we will discuss the kinetics of the virologic and immunologic events occurring from the time of infection with the B virus (HBV) and hepatitis C virus (HCV) infection. We primarily discuss how these events after infection might influence the development of the adaptive immune response in these 2 important viral infections and how new strategies for more efficient therapeutic vaccines can be derived from this knowledge. (HEPATOLOGY 2003;



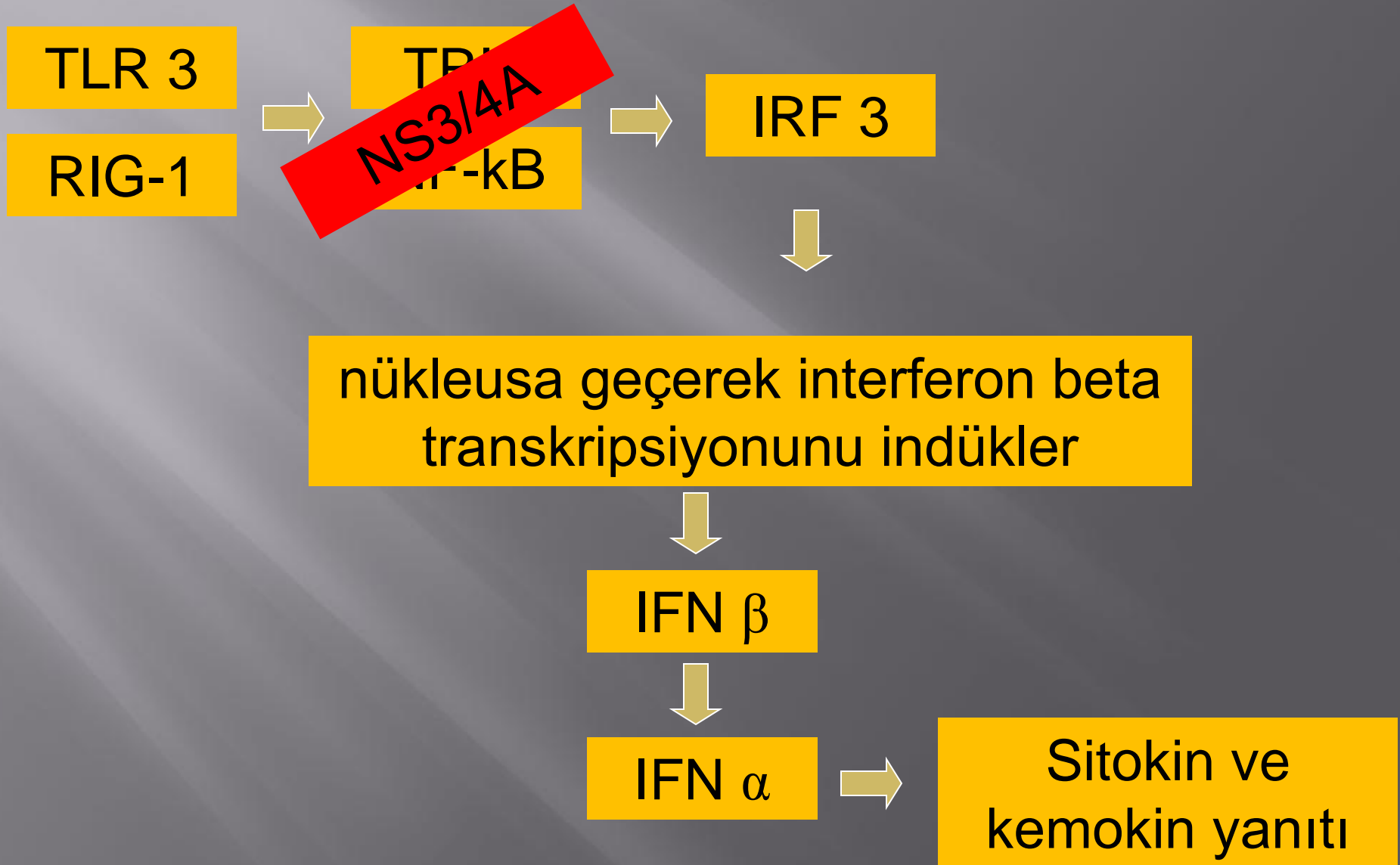
Hücresel immün yanıt 7-8. hafta, humoral immün yanıt 7-12. haftada belirir.

HCV immün yanıtı baskılıyor mu ?

Adaptif bağışık yanıtta kaçış

IFN α/β indüksiyonu ve ISG transkripsiyonunun stimülasyonuna rağmen, olguların %70'inde sürecin kronikleşmesi, HCV'nin tip I IFN sinyalizasyonu ile etkileştiğini düşündürmektedir.

IRF 3 (İnterferon regulatuar faktör)
latent bir sitoplazmik transkripsiyon faktörüdür



dsRNA bağımlı protein kinaz R (PKR)
hücreesel bir protein kinazdır



virüsle infekte hücrelerde protein
sentezini azaltır

HCV zarf proteini E2'nin NK hücre yüzeyine bağlanarak aktivasyonlarını engellediği ve IFN gama sekresyonu ve NK hücre sitotoksik aktivitesini bloke ettiği gösterilmiştir.

NK Cells Cause Liver Injury and Facilitate the Induction of T Cell-Mediated Immunity to a Viral Liver Infection¹

Zhang-Xu Liu, Sugantha Govindarajan, Shigefumi Okamoto, and Gunther Dennert²

NK cells are a relatively rare cell population in peripheral lymphoid organs but are abundant in the liver, raising questions as to their function in immune responses to infections of this organ. To investigate this, cell-mediated immunity to viral liver infection induced by a type 5, replication-defective, adenovirus was examined. It is shown that NK cells in the absence of T cells cause hepatocyte apoptosis in virus-infected livers associated with an increase in liver enzymes in the serum. Concomitantly, NK cells induce production of IFN- γ , inhibitable by their elimination before infection. NK cells are shown to be necessary for optimal priming of virus-specific T cells, assessed by delayed-type hypersensitivity response and CTL activity, consistent with their ability to secrete IFN- γ . The conclusion is drawn that NK cells mediate two important functions in the liver: they induce cell death in the infected organ and concomitantly stimulate the induction of T cell-mediated immunity by release of IFN- γ . *The Journal of Immunology*, 2000, 164: 6480–6486.

NK hücreleri

E2

bulunur ve

inter
ara

dendritik hücrelerin NK hücreleri ile
aktivasyonunu bozar

HCV core proteinindeki belirli sekanslar, makrofajlar ve T lenfositlerdeki kompleman reseptörlerine bağlanır.



Makrofajlardan IL-12 salınımı azalır



T lenfosit proliferasyonu azalır



IL-2 ve IFN- α üretimi azalır

C proteininin Fas-aracılı apoptozu inhibe ettiği

C proteininin DC fonksiyonlarını etkilediği,
sitokin sekresyonlarını azalttığı

NS5A proteininin IL8 ekspresyonu ile IFN
etkisinin inhibisyonu

Zarfın yüksek oranda glikozile olması, antikor aracılı nötralizasyona karşı koruyucu olabilir.

Zarf proteininin HVR-1 bölgesi, immünolojik bir yanlış hedef olarak davranır ve iyi korunmuş bir alan olan reseptör bağlayan ligandı antikor atağından korur.

HCV sekans varyasyonu, yeni bir quasispecies varyantı oluşturarak, varolan hücresel ve humoral immün yanıtın etkisiz kalmasına yol açabilir.

Genetik çeşitlilik

Viral kinetik matematiksel modelleri ile
virionların yarı ömrü ~ 2.5 saat
kronik infekte bireylerde 10^{12} virion/gün

- Virion döngüsünün yüksek olması,
- RdRp'nin "proofreading aktivitesi"nin olmaması
- Pek çok genomik bölgenin nükleotid değişikliklerine toleransı,

Hepatitis C Virus (HCV) Circulates as a Population of Different but Closely Related Genomes: Quasispecies Nature of HCV Genome Distribution

MARIA MARTELL,¹ JUAN I. ESTEBAN,^{1*} JOSEP QUER,¹ JOAN GENESCÀ,¹ AMY WEINER,²
RAFAEL ESTEBAN,¹ JAUME GUARDIA,¹ AND JORDI GÓMEZ¹

*Liver Unit, Department of Medicine, Hospital General Universitari Vall d'Hebron,
08035 Barcelona, Spain,¹ and Chiron Corporation,
Emeryville, California 94608-2916²*

HCV, infekte bireylerde, birbirine çok yakın olmakla birlikte farklı genetik sekansları olan viral popülasyonlar “quasispecies” biçiminde bulunur.

Quasispecies in viral persistence and pathogenesis of hepatitis C virus

Xavier Forns, Robert H. Purcell and Jens Bukh

Bir quasispecies popülasyonunda mutasyonun fiksasyonu, bu mutasyonun “viral fitness”ı nasıl etkilediğiyle; fonksiyonel protein/RNA yapılarına, virüs replikasyon kapasitesine, konak-virüs ilişkisine etkisi ile ilişkilidir.

Quasispecies in viral persistence and pathogenesis of hepatitis C virus

Xavier Forns, Robert H. Purcell and Jens Bukh

E2 proteininin HVR-1 segmentinde spontan mutasyonlar, var olan nötralizan antikörlerin viral zarfa bağlanmasını azaltarak konakta çoğalma olasılığını arttırırken, viral replikasyonu etkilemezler.

Dolayısıyla, kandan elde edilen quasispecies varyantları, virüsün çoğalması ve seçici güçler arasındaki dengeyi yansıtır.

**Genetik diversity /
çeşitlilik**

tek bir kan örneğindeki
varyantlar arasında
nükleotid
farklılıklarının sayısı

**Genetik complexity /
karmaşıklık**

tek bir bireydeki farklı
varyantların sayısı

Klinik korelasyon??

HVR1'de yüksek genetik çeşitlilik, akut HCV
infeksiyonu sonrası viral persistans ile ilişkili...

Daha az genetik çeşitlilik, akut HCV
infeksiyonu sonrası iyileşme ile ilişkili...

Progression of Fibrosis during Chronic Hepatitis C Is Associated with Rapid Virus Evolution[∇]

Xiao-Hong Wang,^{1,5} Dale M. Netski,¹ Jacquie Astemborski,⁴ Shruti H. Mehta,⁴ Michael S. Torbenson,² David L. Thomas,^{1,4} and Stuart C. Ray^{1,3*}

Departments of Medicine,¹ Pathology,² and Oncology,³ Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland; Department of Epidemiology, Johns Hopkins School of Hygiene and Public Health, Baltimore, Maryland⁴; and Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, Peoples Republic of China 400038⁵

Genetik karmaşıklığın hastalığın yaygınlığı ve enfeksiyonun süresi ile ilişkili olduğu...

NS3/4A, TLR-3 ve RIG-I inhibisyonu

NS5A, PKR inhibisyonu

E2 aracılığıyla DC aktivasyonu inhibisyonu

C, makrofajlardan IL-12 salınımını azaltır

C, DC fonksiyonlarını etkiler

NS5A, IL8 ekspresyonu ile IFN inhibisyonu

DC'in HCV tarafından direkt infekte edilmesi

Türümsülerin oluşumu

HCV escape mutantları

Ag işleme,

MHC bağlanması,

T lenfosit reseptör stimülasyonu
gibi düzeylerde hücresel yanıtı etkiler.

Akut infeksiyonun kontrol edilememesi ve kronikleşmesi durumunda, adaptif immün yanıtta progresif bir azalma izlenir.

T lenfositlerin viral antijenlere uzamış maruziyeti,

Viral gen ürünlerinin yarattığı immünsupresyon,

DC fonksiyonlarının bozulması

Akut infeksiyonun kontrol edilememesi ve kronikleşmesi durumunda, adaptif immün yanıtta progresif bir azalma izlenir.

Dolaşımda ve intrahepatik CD4 ve CD8 T lenfosit sayıları azalır,

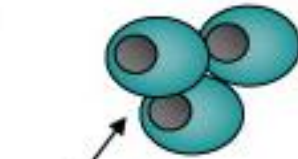
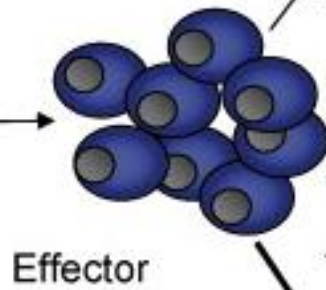
Virüs spesifik antikor üretimi azalır,

CD8 T lenfosit fonksiyonları defektif hale gelir, efektör sitokin yanıtı veremezler, IFN- γ üretimi bozular, proliferere olamazlar.

Acute infection

- High antigen
- T cell activation (CD69^{hi}, CD25^{hi}, PD-1^{hi}, etc.)
- High inflammation

Naive

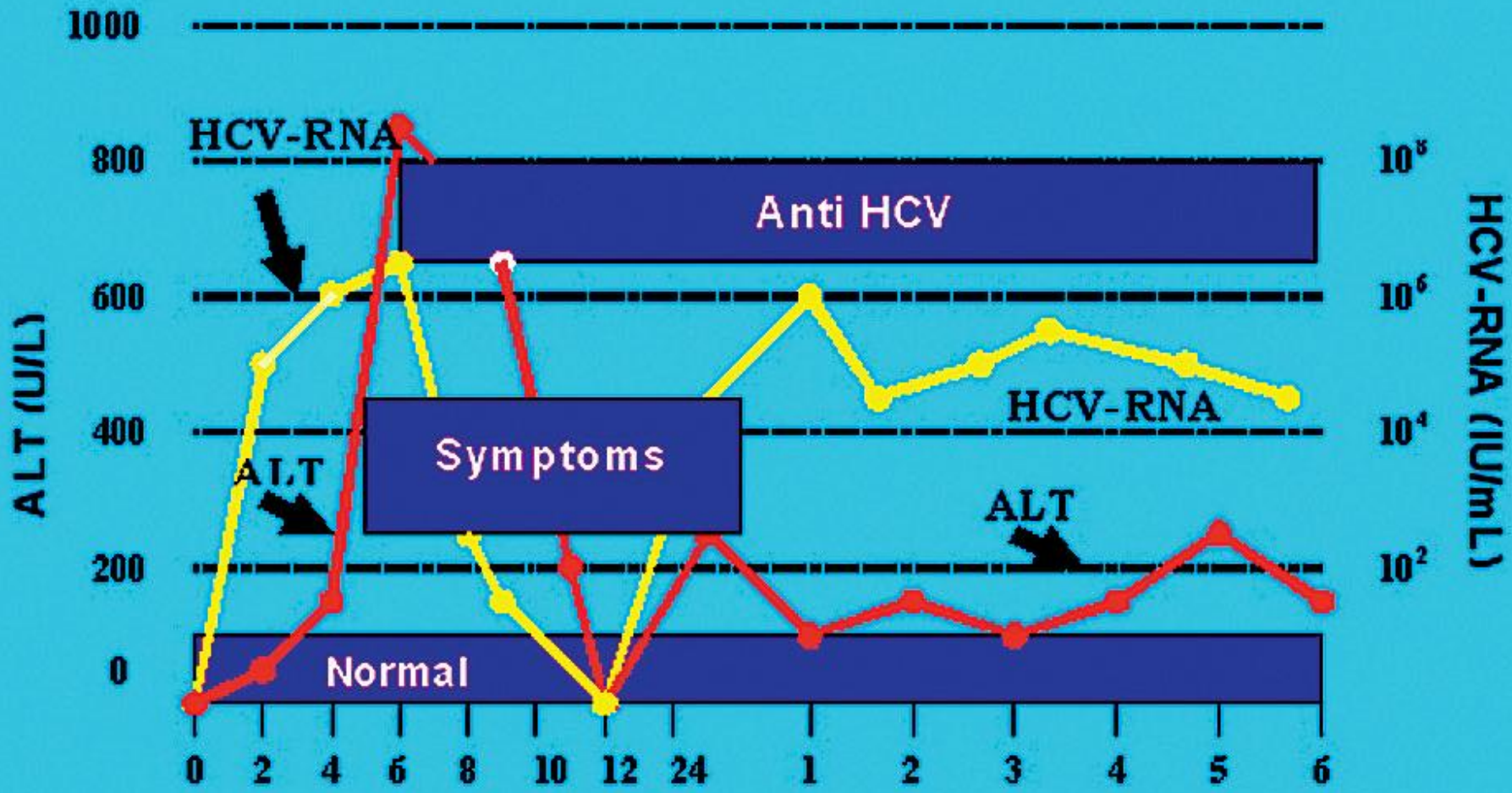


Chronic infection



Functional exhaustion
(Fonksiyonel tükenme)

- + + + - - + + + + + + +



T ve B hücre yanıtlarından kaçan varyant virüsler progresif olarak seçilir.

Nadiren halsizlik, güçsüzlük gibi semptomlar görülebilir.

ALT düzeyleri semptomlardan bağımsız olarak dalgalanır.

Yaşam kalitesi üzerine etkisi

İnsülin direnci, tip 2 diyabet, steatoz ile ilişkili
HCV G1 ile insülin direnci ve steatoz,
HCV G3 ile steatoz arasında ilişki

EXTRAHEPATIC MANIFESTATIONS OF CHRONIC HEPATITIS C

PATRICE CACOUB, THIERRY POYNARD, PASCALE GHILLANI, FREDERIC CHARLOTTE, MARTINE OLIVI, JEAN CHARLES PIETTE, and PIERRE OPOLON, for the MULTIVIRC GROUP

1202/1614 hasta (%74)

İleri yaş,
Kadın cinsiyet,
İleri fibrozis

Kas,
Eklem,
Deri

Dolaşımdaki poliklonal IgG ve IgM immün kompleksleri sorumludur.

EXTRAHEPATIC MANIFESTATIONS OF CHRONIC HEPATITIS C

PATRICE CACOUB, THIERRY POYNARD, PASCALE GHILLANI, FREDERIC CHARLOTTE, MARTINE OLIVI, JEAN CHARLES PIETTE, and PIERRE OPOLON, for the MULTIVIRC GROUP

Artralji %23,
Parestezi %17,
Myalji %15,
Pruritis %15,
Sicca sendr %11

Miksed kriyoglobülin %40,
Anti nükleer Ak'lar %10,
Tiroksin düşüklüğü %10,
Anti düz kas Ak'lar %7

EXTRAHEPATIC MANIFESTATIONS OF CHRONIC HEPATITIS C

PATRICE CACOUB, THIERRY POYNARD, PASCALE GHILLANI, FREDERIC CHARLOTTE, MARTINE OLIVI, JEAN CHARLES PIETTE, and PIERRE OPOLON, for the MULTIVIRC GROUP

Kriyoglobülin pozitifliği ile
Vaskülit,
Purpura,
Liken planus,
Artralji,
Tiroksin düşüklüğü,
Arteriyel hipertansiyon

Persistan HCV infeksiyonununun major patolojik sonucu, zaman içinde siroza ilerleyebilen, hepatik fibrozis gelişimidir.

HCV SİTOPATİK DEĞİLDİR

Virüs ilişkili hepatosit hasarı, konak immün yanıtı tarafından oluşturulmaktadır.

Acute Hepatitis C Virus Infection: Diagnosis, Pathogenesis, Treatment

Florin Alexandru Căruntu^{1,2}, Loredana Benea²

1) “Carol Davila” University of Medicine and Pharmacy, and Infectious Diseases Institute “Prof. Dr. Matei Balș”. 2) Infectious Diseases Institute “Prof. Dr. Matei Balș” Bucharest

Viral hepatit patogenezinde immün sistem hem infeksiyonun kontrolü ve iyileşmeye hem de kronik infeksiyon ve siroz gelişimine katkıda bulunur.

■ R E V I E W

Immunopathogenesis in hepatitis C virus cirrhosis

Ulrich SPENGLER and Jacob NATTERMANN

Department of Internal Medicine I, University of Bonn, Sigmund-Freud-Strasse 25, Bonn, Germany

Kronik hepatit C patogenezindeki temel süreç, immün aracılı inflamatuvar hasardır.

HCV spesifik CTL, perforin, Fas/Fas ligand ve TNF yolları üzerinden etkin bir öldürme gerçekleştirirler.

MINIREVIEW

Stealth and Cunning: Hepatitis B and Hepatitis C Viruses

Stefan F. Wieland and Francis V. Chisari*

*Department of Molecular and Experimental Medicine, The Scripps Research Institute,
La Jolla, California*

CTL aracılı öldürme için, infekte hücre ile CTL arasında fiziksel temas olması gerekir.

Kronik hepatitlerde infekte hepatosit sayısının 10^{11} 'e ulaşması nedeniyle, CTL'in tüm infekte hücreleri ortadan kaldırmasına olanak yoktur.

MINIREVIEW

Stealth and Cunning: Hepatitis B and Hepatitis C Viruses

Stefan F. Wieland and Francis V. Chisari*

*Department of Molecular and Experimental Medicine, The Scripps Research Institute,
La Jolla, California*

Viral hepatit seyirindeki karaciğer hasarı CD8 T lenfosit yanıtının sitopatik aktivitesine bağlı olmakla birlikte, viral temizlenme için daha etkin bir CTL yanıtına ihtiyaç vardır.



Journal of Hepatology 38 (2003) S38–S53

Journal of
Hepatology

www.elsevier.com/locate/jhep

Liver fibrosis – from bench to bedside

Scott L. Friedman*

Division of Liver Diseases, P.O. Box 1123, Mount Sinai School of Medicine, 1425 Madison Ave. Room 1170F, New York, NY 10029, USA

Kronik hepatit seyrinde görülen hepatik fibrozis, süregiden karaciğer hasarına karşı gelişen tipik bir yara iyileşmesi sürecidir.



Journal of Hepatology 38 (2003) S38–S53

Journal of
Hepatology

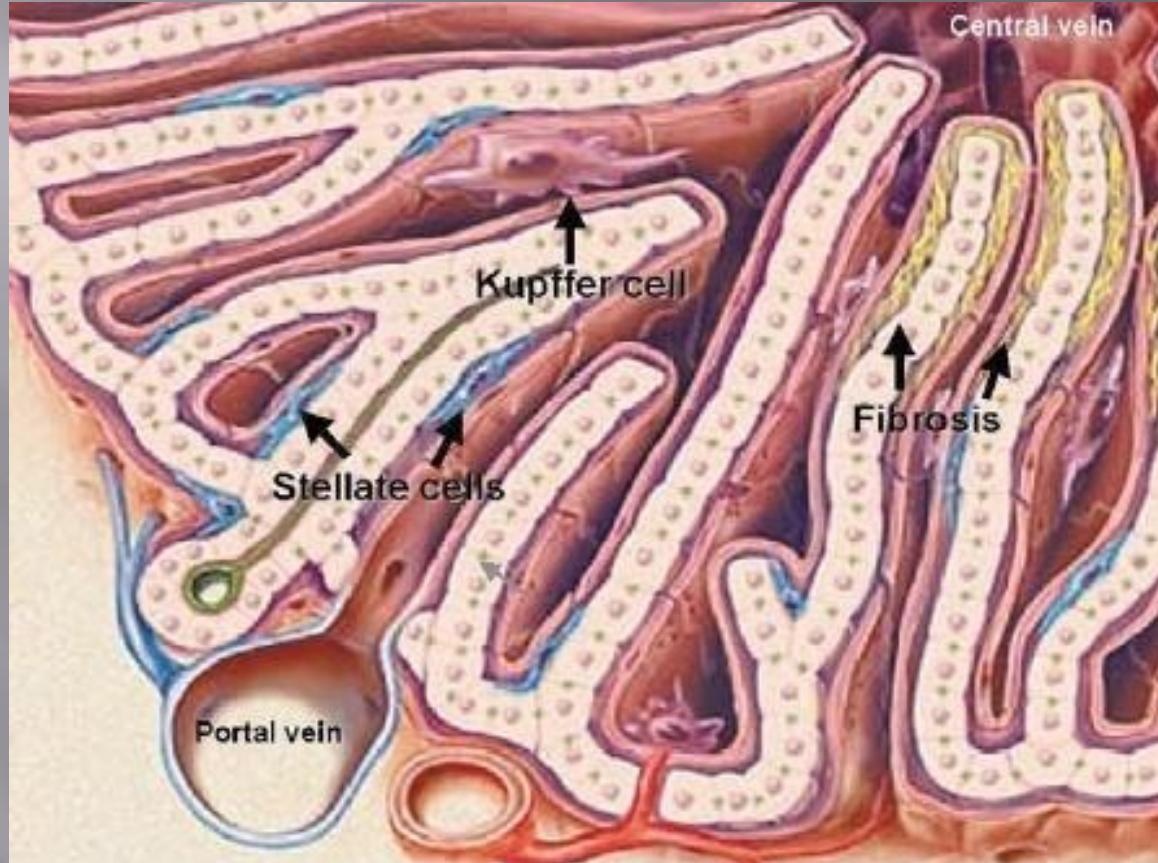
www.elsevier.com/locate/jhep

Liver fibrosis – from bench to bedside

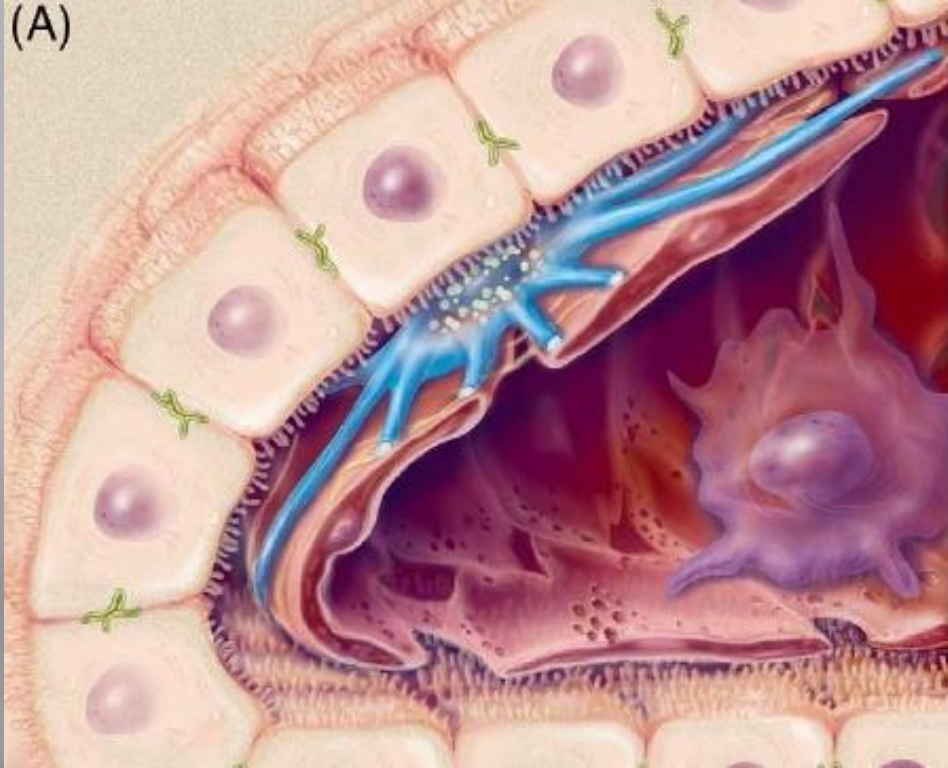
Scott L. Friedman*

Division of Liver Diseases, P.O. Box 1123, Mount Sinai School of Medicine, 1425 Madison Ave. Room 1170F, New York, NY 10029, USA

Karaciğer fibrozisi, hepatositler ve sinüsoidal endotelyum arasındaki subendotelyal boşluktaki ekstrasellüler matrikste, kollajen ve diğer proteinlerin birikimi ve ortadan kaldırılmasının söz konusu olduğu, dinamik ve kompleks bir sürecin net sonucudur.



Normal karaciğerde hepatosit kordonları, pencereli endotelial duvar ile çevrilmiştir. Hepatik stellat hücreleri Disse aralığında, Kupffer hücreleri intrasinüsoidal yerleşimlidir.



CD8 ve CD4 lenfositler,
Sitokinler,
Kemokinler,
Reaktif O₂ metabolitleri.



Stellat hücre
aktivasyonu



Stellat hücre
aktivasyonu ve
proliferasyonu



Fibriler matriks birikimi

Progressive Liver Injury in Chronic Hepatitis C Infection Correlates With Increased Intrahepatic Expression of Th1-Associated Cytokines

JOHN NAPOLI,¹ G. ALEX BISHOP,¹ PETER H. MCGUINNESS,¹ DOROTHY M. PAINTER,² AND GEOFFREY W. MCCAUGHAN¹

Yüksek intrahepatik IFN- γ ve IL-2 düzeyleri, portal inflamasyon ve fibrozisle korele bulunmuştur.

■ R E V I E W

Immunopathogenesis in hepatitis C virus cirrhosis

Ulrich SPENGLER and Jacob NATTERMANN

Department of Internal Medicine I, University of Bonn, Sigmund-Freud-Strasse 25, Bonn, Germany

Histolojik olarak kronik hepatit C interface hepatit, köprüleşme nekrozu, portosentral ve portoportal fibröz septalarla seyreden nekroinflamatuvar süreçle karakterizedir.

Kronik hepatit seyrinde fibrozis periportal alanda başlar.

Fibrozisin ilerleyici olduğu ve ortalama her yıl 0,133 “fibrozis ünitesi” ilerleme gerçekleştiği bildirilmiştir.

Ekstraselüler matriks genişledikçe organ mimarisi değişir ve normal karaciğer fizyolojisi bozular.

HCV infeksiyonu genellikle hiçbir semptomla yol açmadığı için, siroz ya da son dönem karaciğer hastalığı bulguları ortaya çıkana dek, hastalığın ilerleyişi dikkat çekmeyebilir.

İnfeksiyonun üzerinden 20 yıldan uzun süre geçtikten sonra, %5-25 olasılıkla uzun dönemli komplikasyonlar görülmektedir.

Siroz gelişiminden sonra

Dekompanse siroz olasılığı %2-4/yıl

Hepatosellüler karsinom olasılığı %1-7/yıl

Doğal ve adaptif immün yanıt HCV infeksiyonunun kontrolünü sağlayabilir.

HCV, tüm immün yanıtı etkisiz kılabilen mekanizmalara sahiptir.

İyileşme ya da kronik infeksiyon bu iki gücün arasındaki ilişkinin bir sonucudur.

