

Hepatit B'nin Kronikleşme Patogenezi

Prof. Dr. Necla TÜLEK

KLİMİK HEPATİT AKADEMİSİ 2015
TEMEL BİLGİLER
22-25 OCAK 2015 / KOLİN HOTEL, ÇANAKKALE

KLİMİK HEPATİT AKADEMİSİ 22-25 Ocak 2015, Çanakkale

HBV İnfeksiyonunun Seyri

Akut hepatit B infeksiyonu

Erişkinlerin %3-5'inde



Bebeklerin %95'inde

Kronik HBV infeksiyonu



Kronik hepatit



5 yılda %12-25

Siroz

5 yılda % 6-15

Hepatoselüler ca.

Ölüm

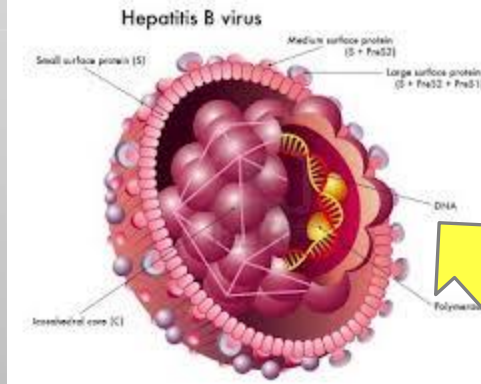
5 yılda %20-23

Karaciğer yetmezliği

Ölüm

Karaciğer transplantasyonu

HBV infeksiyonlarının seyri ve patogenezi virüs-immün sistem arasındaki karmaşık ilişki ile belirlenir.



Virüse ait özellikler
Konağa ait özellikler
Çevresel faktörler

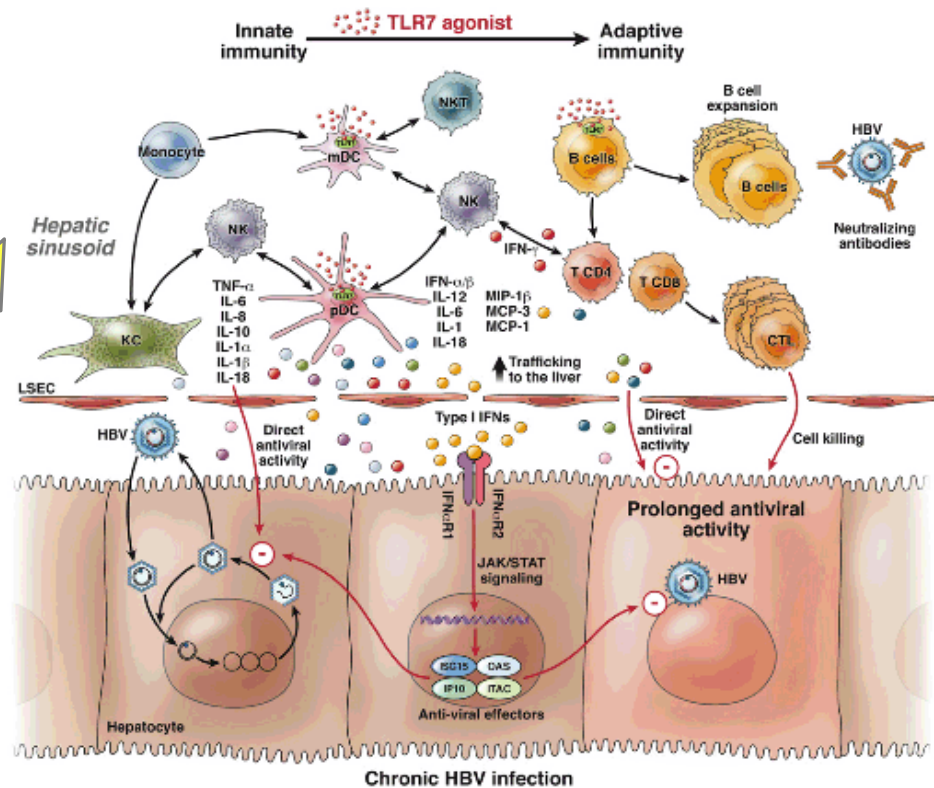
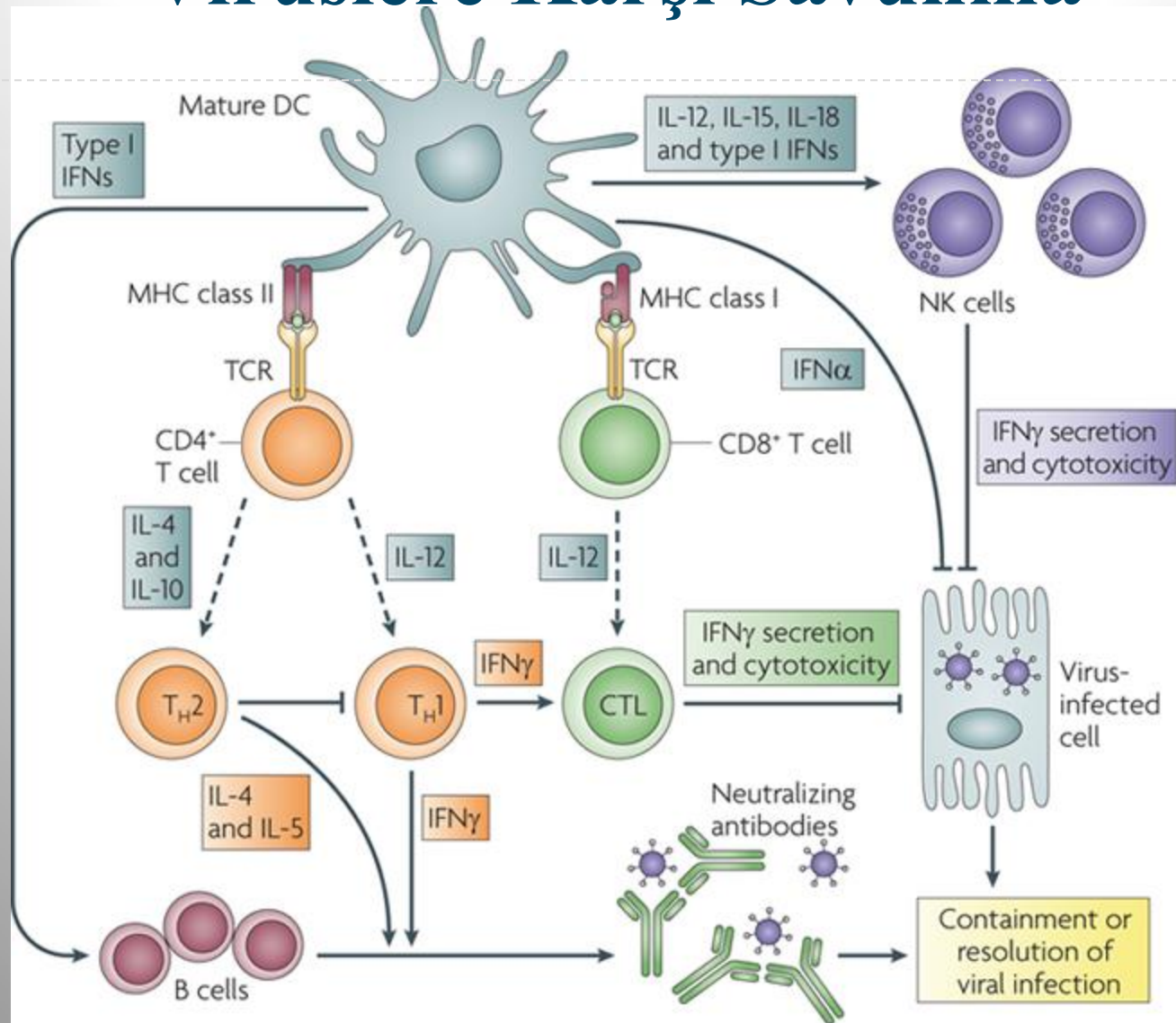
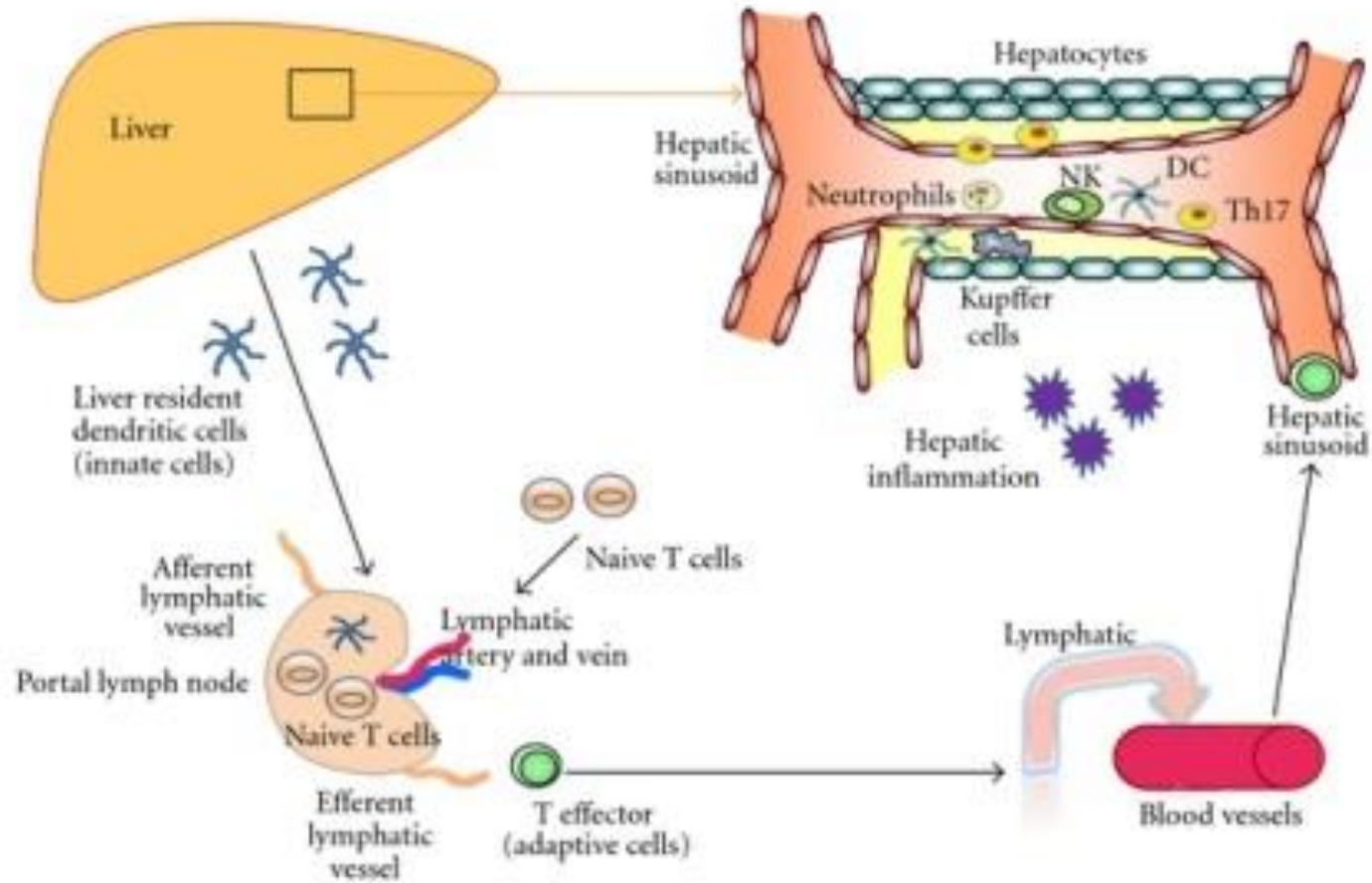


Figure 1. The adaptive immune response is shaped by the activation of various cellular innate immune sensors. During chronic hepatitis B (HBV) infection, there is a weak host immune response against HBV-infected hepatocytes. Toll-like receptor (TLR)-7 is mainly expressed in myeloid (mDCs) and plasmacytoid (pDCs) dendritic cells as well as B cells. Its stimulation by agonists may restore a more vigorous immunity against chronic HBV infection. Indeed, TLR-7 activation may lead to (1) the secretion of antiviral cytokines, such as type I IFNs and expression of ISGs, such as IP-10, OAS1, and ISG15, by dendritic cells and/or infected cells; (2) an intercellular cross-talk and cross-activation through the secretion of pro-inflammatory cytokines and chemokines to enhance natural killer (NK) and T-cell recruitment indispensable to shape a persistent adaptive immune response against HBV infection. KC, Kupffer cells; LSEC, liver sinusoidal endothelial cells; mDC, myeloid dendritic cells; pDC, plasmacytoid dendritic cells.

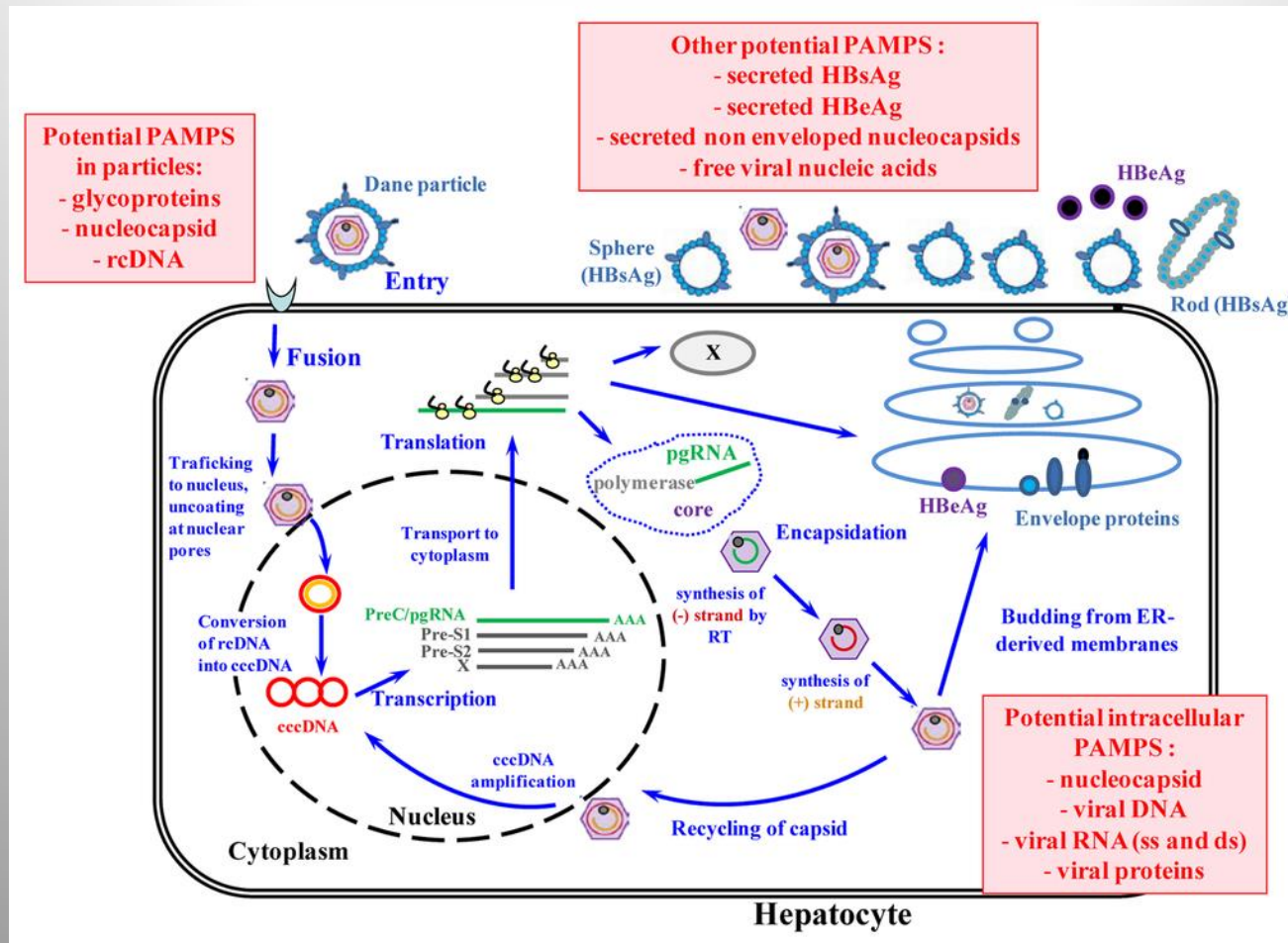
Virüslere Karşı Savunma



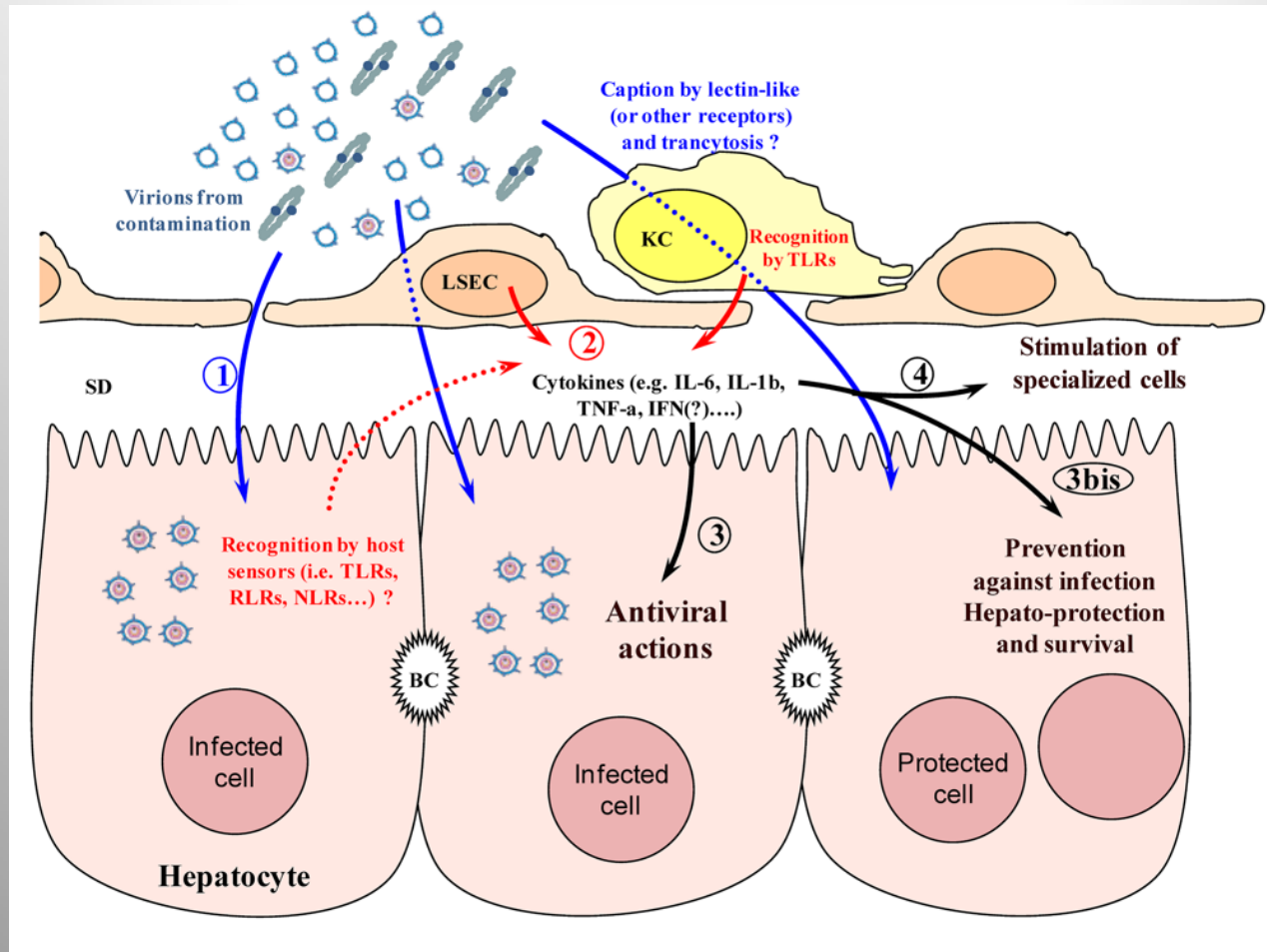


Karaciğer bir immünolojik organdır, patojenlere karşı ilk savunmada yer alır.

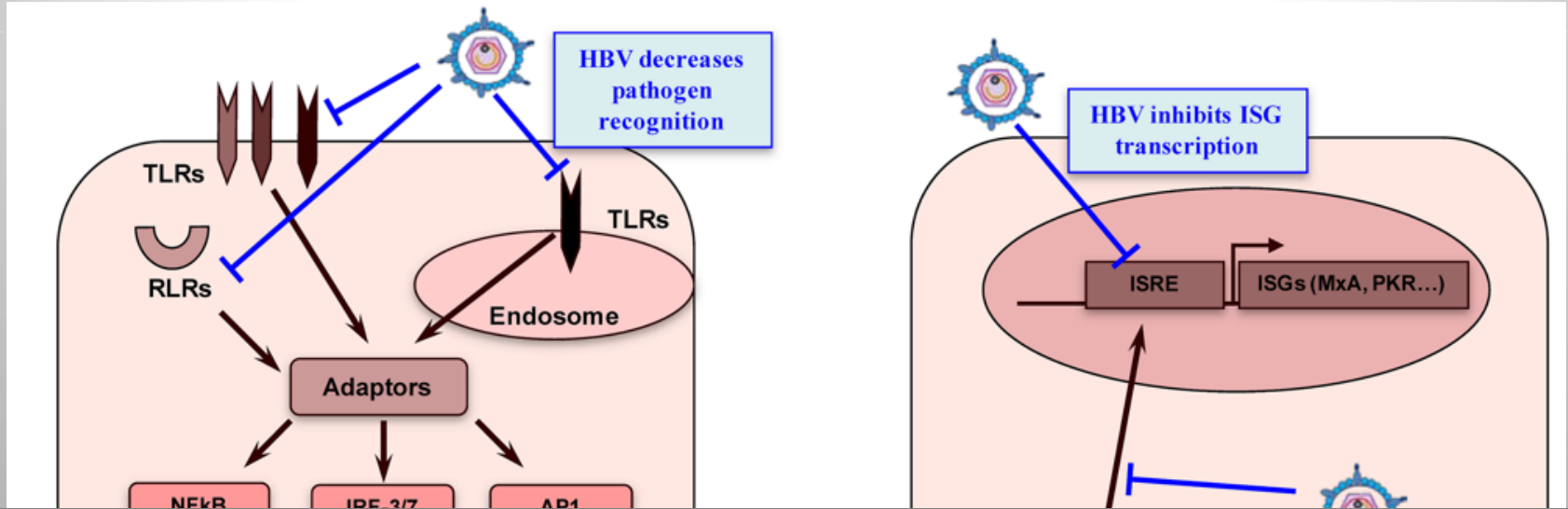
HBV Yaşam Döngüsü ve Olası Patojen İlişkili Moleküler Paternler



HBV İnfeksiyonunun Başlangıç Dönemi



HBV-Doğal İmmün Yanıt



HBV doğal immün yanıtı gizlenir

Replikasyon stratejisiyle ilgili

Kopyalanması için olan kalıplar hücre nükleusu içinde

Transkripsiyonu için gerekli mRNA'lar normal hücre yapılarına benzer

HBV genomunu viral kapsid içinde stoplazmada tecrit eder.

HBV konak sensörlerini inhibe eder

NK hücrelerinin sitotoksitesi azalmıştır

Yeterli IFN ve bazı sitokin yanıtı olmaz, IL-10 yanıtı var.

Kronik Hepatit B'de Doğal İmmün Yanıt

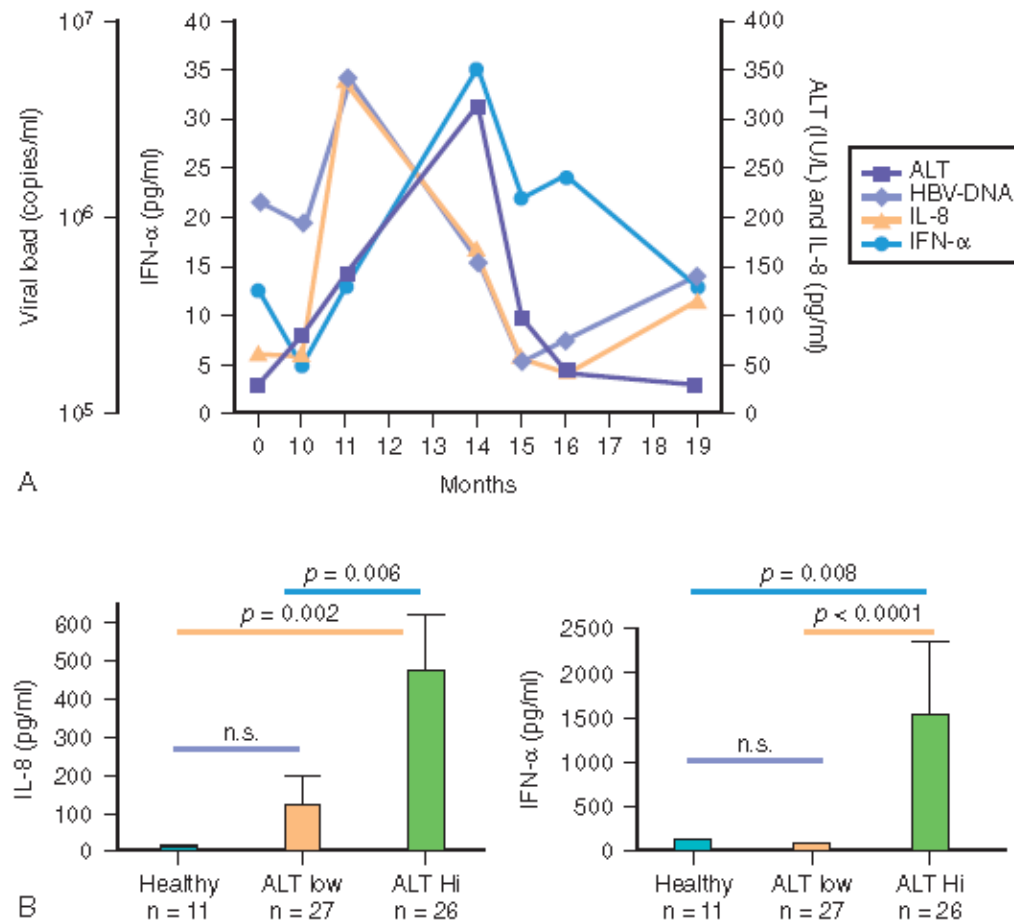
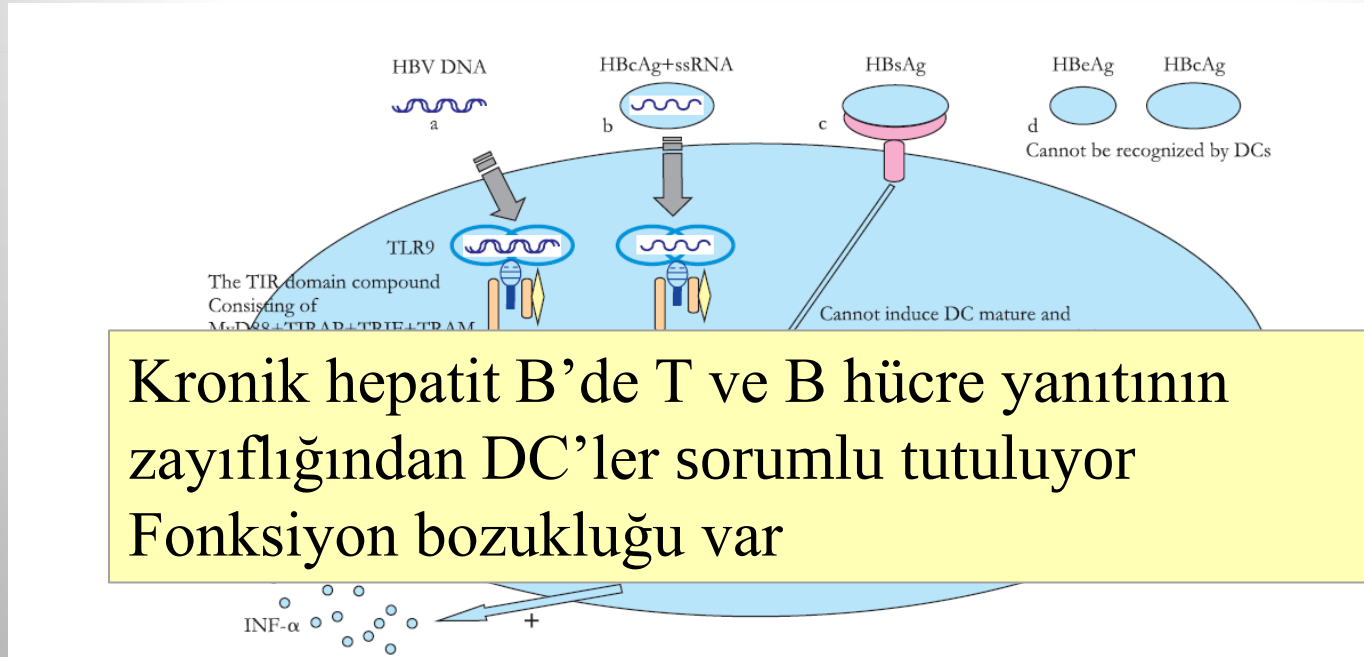


Fig. 8-3 Increased IL-8 and IFN-α concentrations in the serum of chronic hepatitis B patients with liver inflammation. **A**, Temporal relationship between serum IL-8 and IFN-α concentrations, HBV DNA, and serum ALT in a representative patient. **B**, Cross-sectional comparison of serum IL-8 and IFN-α concentrations in chronic HBV patients with low ALT (below 60 IU/L) and elevated ALT (>60 U/L) and healthy donors. (Adapted from Dunn C, et al. Cytokines induced during chronic hepatitis B virus infection promote a pathway for NK cell-mediated liver damage. *J Exp Med* 2007;204:667–680.)

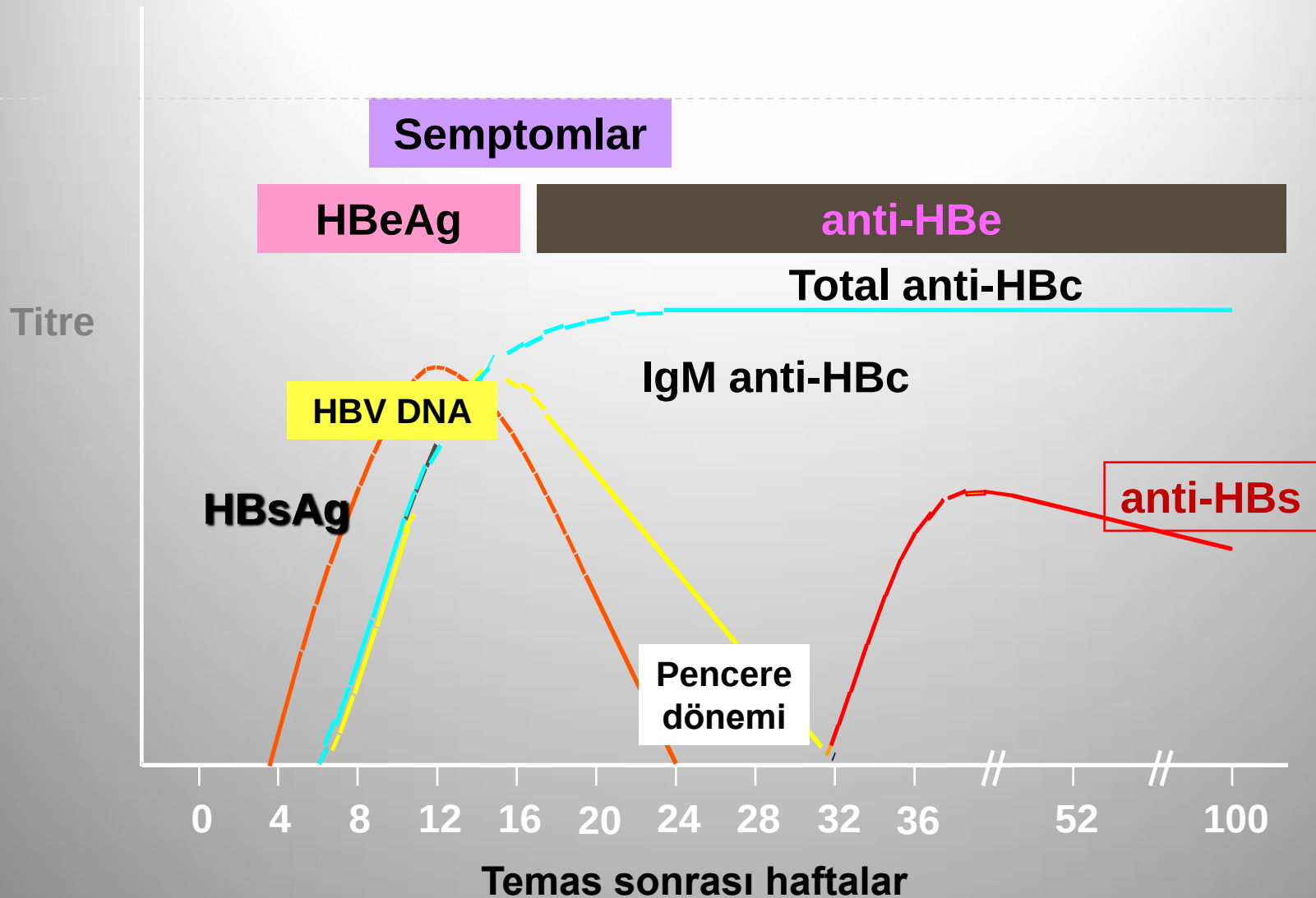
HBV Antijenlerinin Dendritik Hücreler Tarafından Tanınması



Kronik hepatit B’de T ve B hücre yanıtının zayıflığından DC’ler sorumlu tutuluyor
Fonksiyon bozukluğu var

- ◆ HBV DNA DC’ler tarafından TLR9 reseptörleri aracılığı ile tanınır, o da MAPK ve NF-κB, sinyal yolunu aktive eder; tip 1 IFN ve inflamatuvar sitokin salınımı ile sonuçlanır; DC maturasyonu ve kazanılmış immün yanıt indüklenir.
- ◆ HBcAg içindeki DNA ve ssRNA’lar,TLR aracılığı ile DC’lere alınır.
- ◆ HBsAg mannoz reseptörler aracılığı ile alınır, DC maturasyonunu indükleme özelliğini kaybeder ama IRF-7 ekspresyonunu baskılar, IFN-α ekspresyonunu inhibe eder
- ◆ d: HBc/HBeAg ;DC’ler tarafından tanınmaz.

Akut Hepatit B; Tipik Seroloji



T Hücre Yanıtı

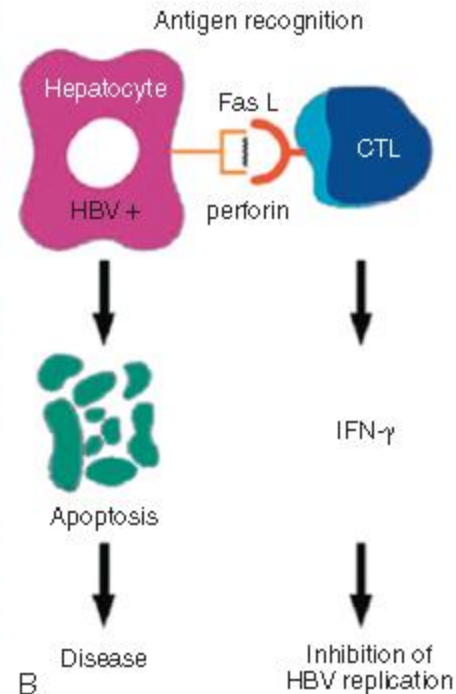
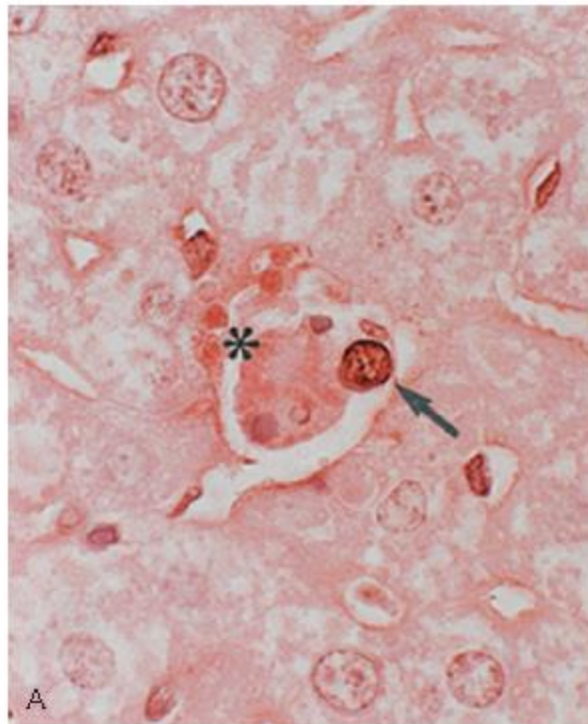
CD4+ hücreler

- ◆ Sınıf II MHC eksprese eden Kupfer hücreleri ve dendritik hücrelerle aktive olur,
- ◆ Doğrudan viral klirens ve karaciğer hasarında yer almaz
- ◆ İmmün yanıtı kontrol eder.
- ◆ Kronik hepatit B’de yanıt zayıftır.

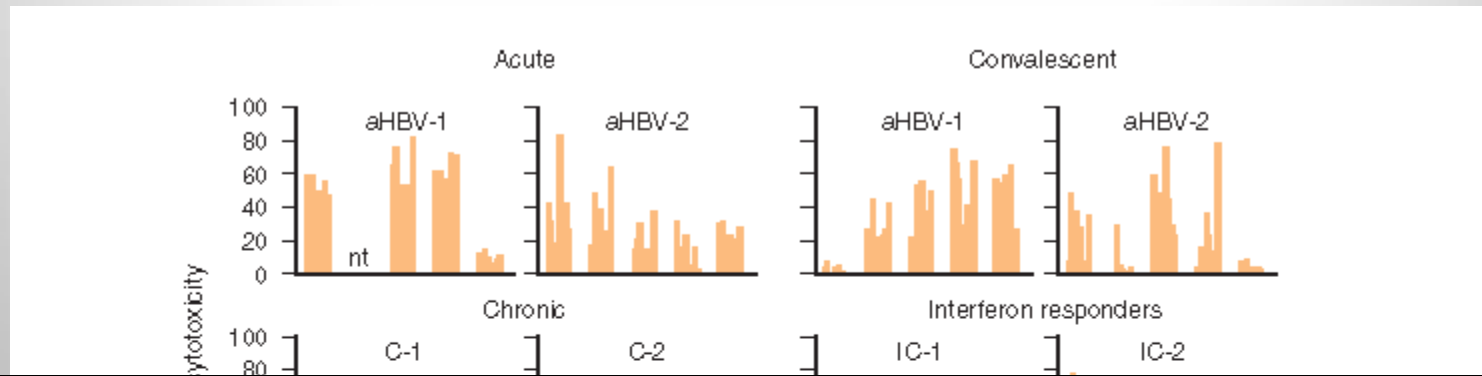
CD8+ T hücreler

- ◆ Sitokin salınımı ile viral replikasyonu inhibe eder
- ◆ Karaciğer hasarına yol açabilir
 - ◆ Doğrudan ya da inflamatuvar yanıtı indükleyerek

T Hücre Aracılı HBV Klirensi



Akut ve Kronik İnfeksiyonda HBV-Spesifik CTL Yanıtı



Akut infeksiyonda birçok epitopa güçlü ve kalıcı yanıt
Kronik infeksiyonda CTL yanıtı zayıf, fonksiyonları baskılanmış

Nonspesifik inflamatuvar hücrelerin toplanmasına yol açar

HBV epitope specificity

1. Core 18-27
FLPSDFFPSV
2. ENV 183-191
FLLTRILT
3. ENV 335-343
WLSLLVPFV
4. POL 445-463
GLSRYVARL
5. POL 575-583
FLLSLGIHL

Akut Hepatit B

Doğal iyileşmede NK, NKT hücreler, virüse özgü CD4+ T hücreleri ve sitotoksik CD8+ T (CTL) lenfositler

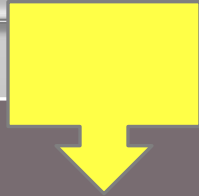
- NK, NKT hücreleri → IFN- α/β üretimi ile
- CD4+ T hücreleri
↓
Anti-HBs Ak üretimi
↓
HBV epitoplarına tanıyan sitotoksik CTL yanıtının gelişmesi
- CD4+ ve CTL → HBV replikasyon kontrolü (daha çok sitokinler aracılı)
- Treg hücreler → efektör hücrelerden sitokin üretiminin kontrolü

ccc DNA

Viral Persistans

Doğal immün yanıttan kaçış?

- Kazanılmış yanıtın gecikmesi, virüs yayılımı, yetersiz ve dar CD4+ ve CTL yanıtı
- **Viral İnokülümün Etkisi**



İmmün regülatör mekanizmalar

Viral Persistansa Yol Açabilecek Potansiyel İmmün Regülatör Mekanizmalar

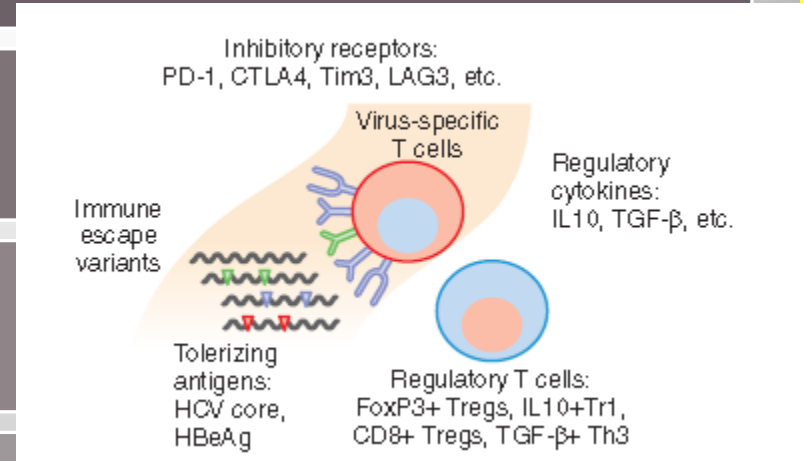
İnhibitör ko-stimülatör yolaklar

Regülatör T hücreleri

Regülatör sitokinler

Viral immün kaçış mutasyonları

Tolerejen viral antijenler

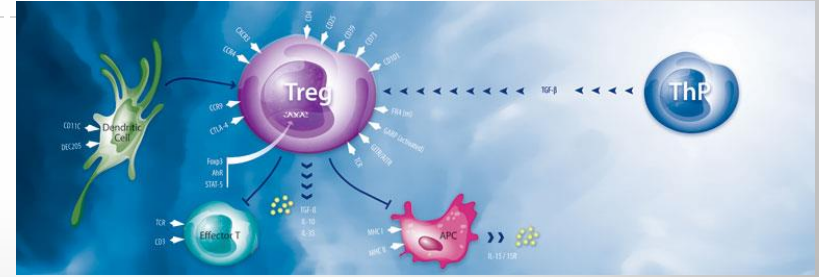


İnhibitör Ko-stimülatör Yolaklar

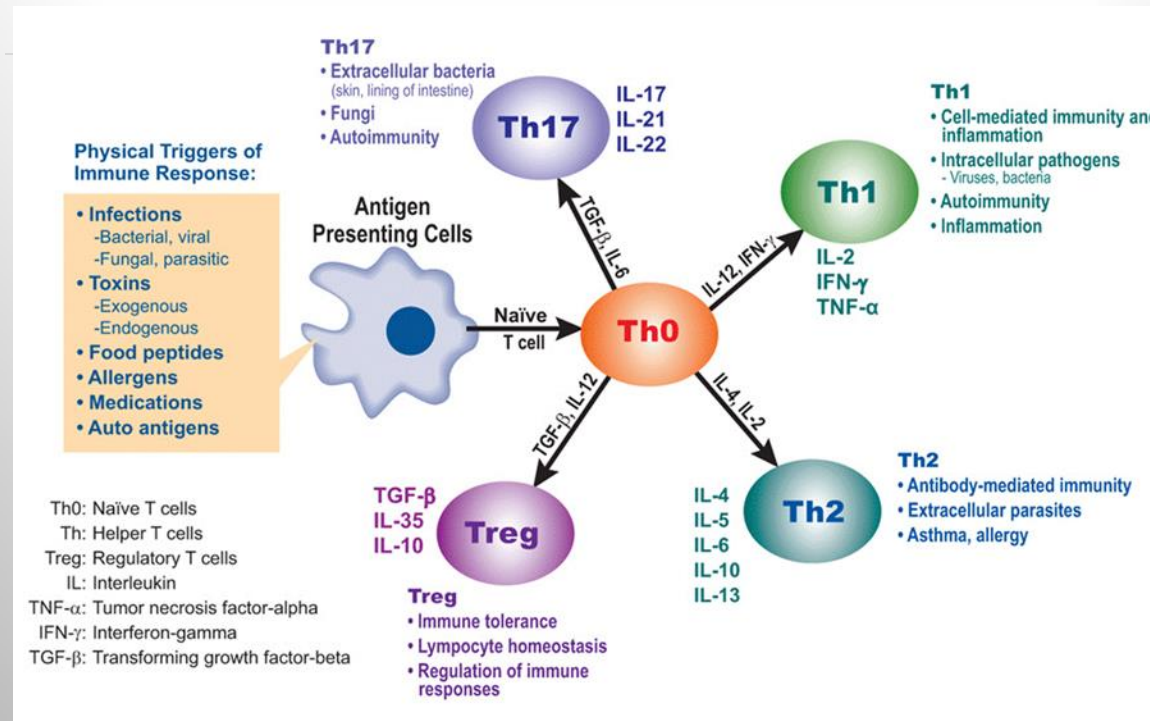
Pozitif ve negatif immün eş uyaran sinyal mekanizmaları arasındaki denge virüs spesifik T hücre yanıtını etkiler

- ◆ Programlanmış hücre ölüm reseptörü-1(PD-1)
 - ◆ Akut hepatitlerde CD8 hücreleri yüzeyinde artışla beraber CD8 hücre işlevinde azalma, sonra PD-1 ekspresyonunda azalma ve IL-7 reseptöründe artış ve viral klirens
 - ◆ Kronik hepatitlerde CD8 T hücrelerde PD-1 artar, fonksiyon bozukluğu ile birlikte.
 - ◆ Periferik tolerans düzenler, infeksiyöz immüniteyi zayıflatır
- ◆ Sitotoksik T lenfosit ilişkili protein (CTLA4)
 - ◆ Yüzey reseptörü, immün yanıtı geriletir

İmmün Regülatör T Hücreleri ve Sitokinler



- ◆ CD25 +Treg hücreleri
 - ◆ CD8+ T hücreleri baskılar
 - ◆ KHB’de dolaşımda ve karaciğerde artar (HBsAg ile korele)
 - ◆ HBV’ye bağlı HCC’de, dolaşımdaki Treg ile progresyon arasında ilişki var.
- ◆ Sitokin profilinde TH1’den Th0’a kayma
 - ◆ IL10/IL-10 R
 - ◆ TGF-β



Viral İmmün Kaçak Mutasyonları

- ◆ Akut infeksiyonlarda immün kaçak varyantların seçimi
 - ◆ S geninin “a” determinantında;antikor nötralizasyonundan kaçır
- ◆ Kronikte seçici baskı olmadığı için daha az
- ◆ CD8+ T hücrelerinde epitop varyantları nedeni ile tolerans
 - ◆ CD8 T hücreler tarafından tanınmaz
 - ◆ CD8 T hücrelerini aktivasyonunu antagonize eder.

Viral Antijenler

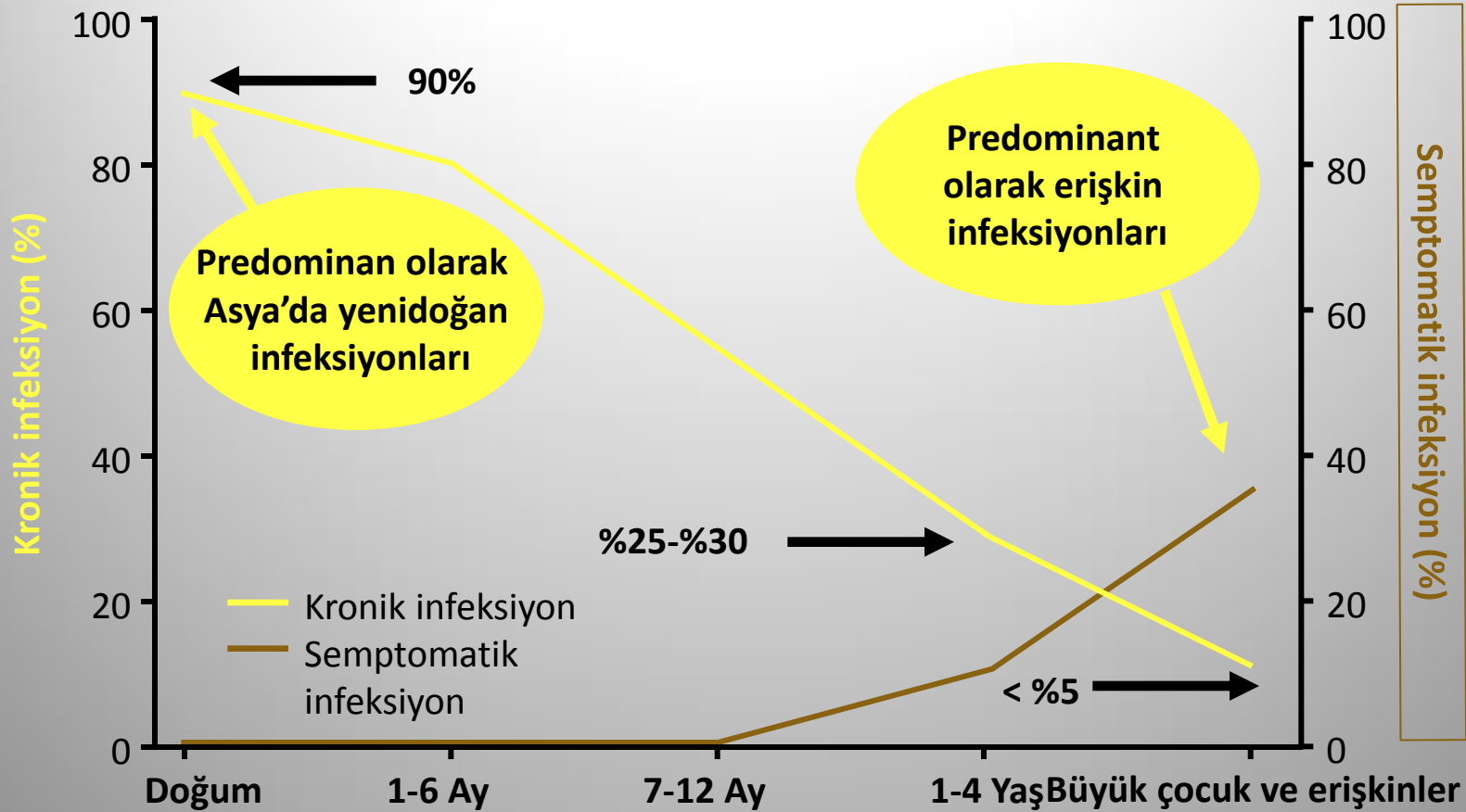
Yenidoğanda kronikleşme

- ◆ İmmün sistemin gelişmemiş olması
- ◆ HBV antijenlerinin tolerans etkisi
 - ◆ HBeAg; plasentayı geçer
 - ◆ HBeAg/HBc Ag T hücrede çapraz reaktif
 - ◆ CD4+HBc spesifik T hücre delesyonu
- ◆ T hücre aracılı tolerans



HBeAg prekor mutant hastalarda kronik aktif hepatit gelişimi de toleransın kalkması

Yaşa göre HBV İnfeksiyon Sonuçları



Karaciğer Dışında Viral Replikasyon

- ◆ Periferik kan lenfositlerinde HBV DNA tespit edilmiş.
- ◆ Önemi???

Viral Persistansta Diğer Faktörler

- ◆ Virusun genotipi (C, G)
- ◆ Prekor veya kor-promoter varyantların varlığı
- ◆ HBx proteinin fazlalığı
- ◆ HCV, HDV, HIV ile koenfeksiyonun olması
- ◆ Alkol ve sigara kullanımı
- ◆ Diabetes mellitus ve obezite
- ◆ Konak genetik faktörleri

Kronik Hepatit B'de Karaciğer Hasar Mekanizmaları



Virüsle ilişkili

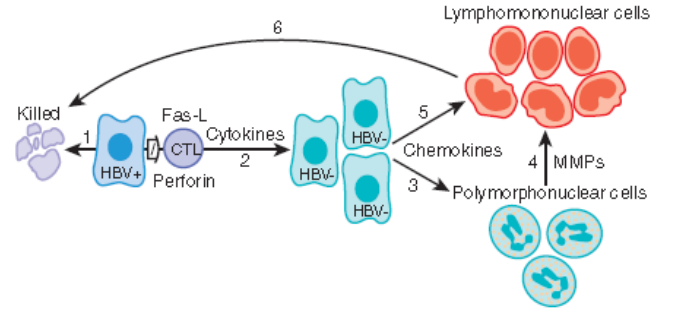
İmmün aracılı

Konak genetiği
Çevresel faktörler

Virüs Aracılı Hasar

- ◆ Persistan virüsler genelde sitopatik değildir.
- ◆ Bazı koşullarda sitopatik olabilirler
 - ◆ İmmün kontrol olmayınca
- ◆ Fibrozan kolestatik hepatit B
 - ◆ Yüksek HBV DNA düzeyi
 - ◆ İnflamatuar yanıt yok
 - ◆ Ağır karaciğer hasarı

İmmün Aracılı Karaciğer Hasarı



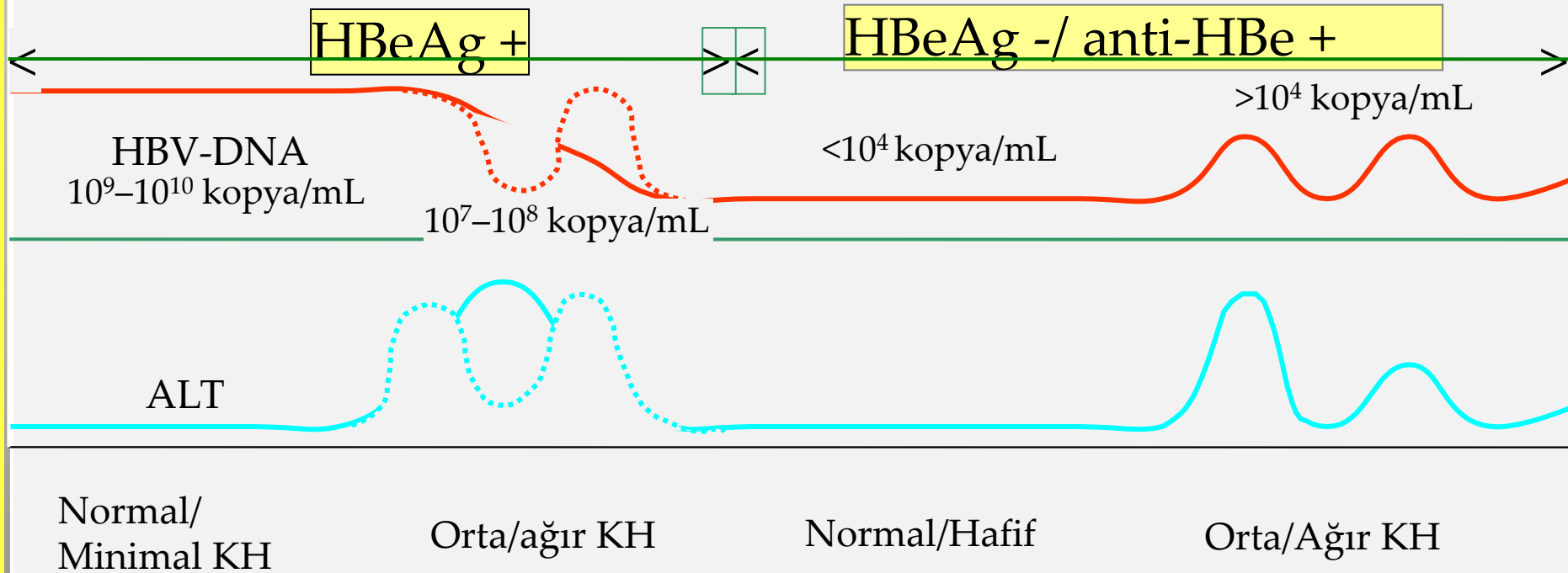
CD8+ aracılı karaciğer hasarına katkıda bulunanlar

- ◆ Kemokinler
 - ◆ Alevlenmelerde IL-8↑
 - ◆ TRAIL aracılı apoptoz
- ◆ Nötrofiller (MMP)
- ◆ Trombositler

NK, NKT, T/B hücreleri,
makrofaj, monosit,
dendritik hücrelerin
karaciğerde toplanması

Kronik Hepatit B İnfeksiyonunun Evreleri

İmmün toleran İmmün klirens Düşük replikatif Reaktivasyon



Özet

- ◆ Hepatit V virüsü bazı koşullar dışında sitopatik değildir.
- ◆ Hepatit B infeksiyonlarının seyrini doğal ve kazanılmış immün yanıt belirler
- ◆ CD4+ T hücreleri immün yanıtı düzenler
- ◆ CD8+ T hücreleri karaciğer hasarı ve immün klirensten sorumlu başlıca hücrelerdir.
- ◆ Kronik hepatitte T hücreleri fonksiyonları çökmüştür
- ◆ İnflamasyon karaciğer hasarına katkıda bulunur
- ◆ Tüm bunların sonucunda ilerleyici fibroz ve karsinogenez gelişir.

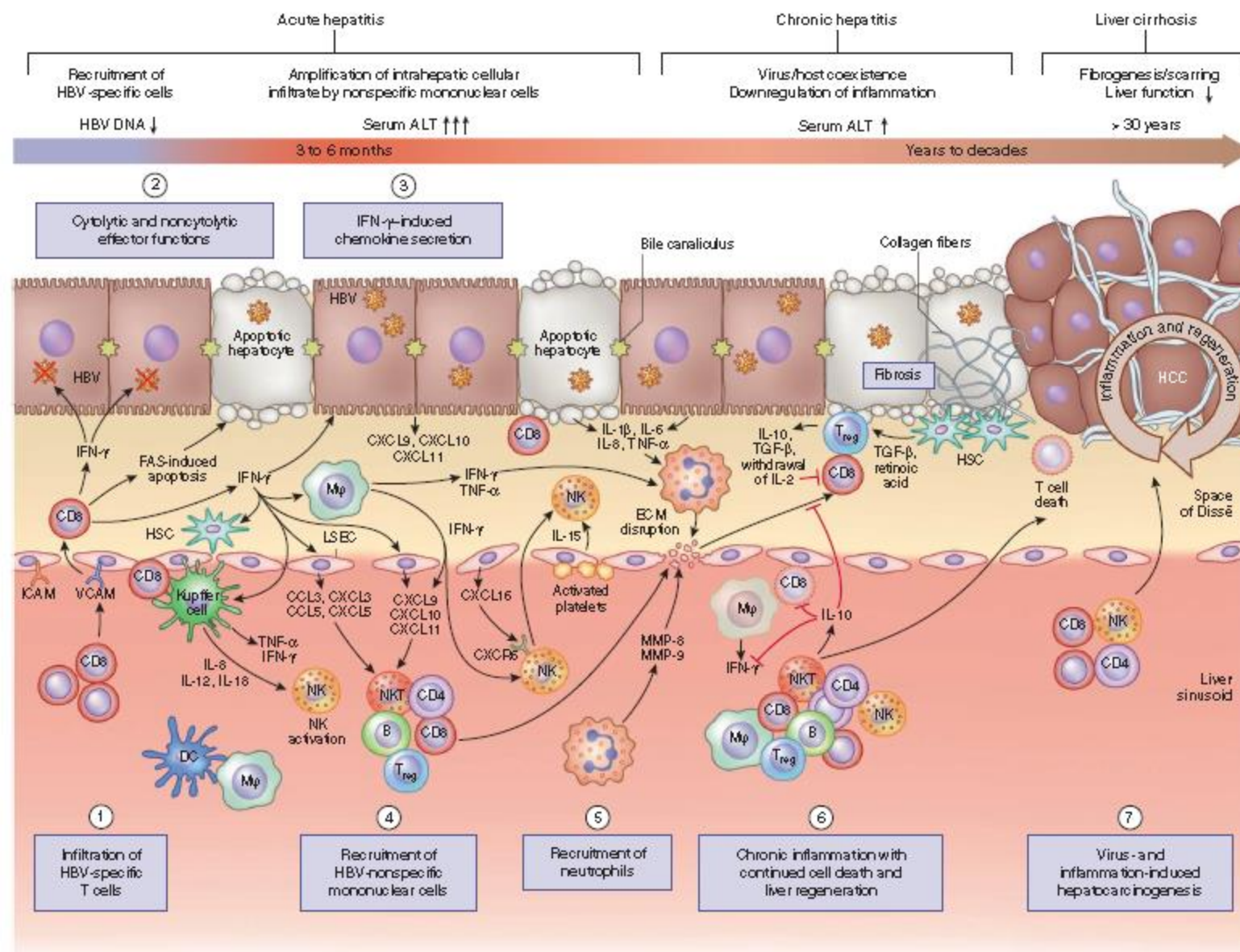
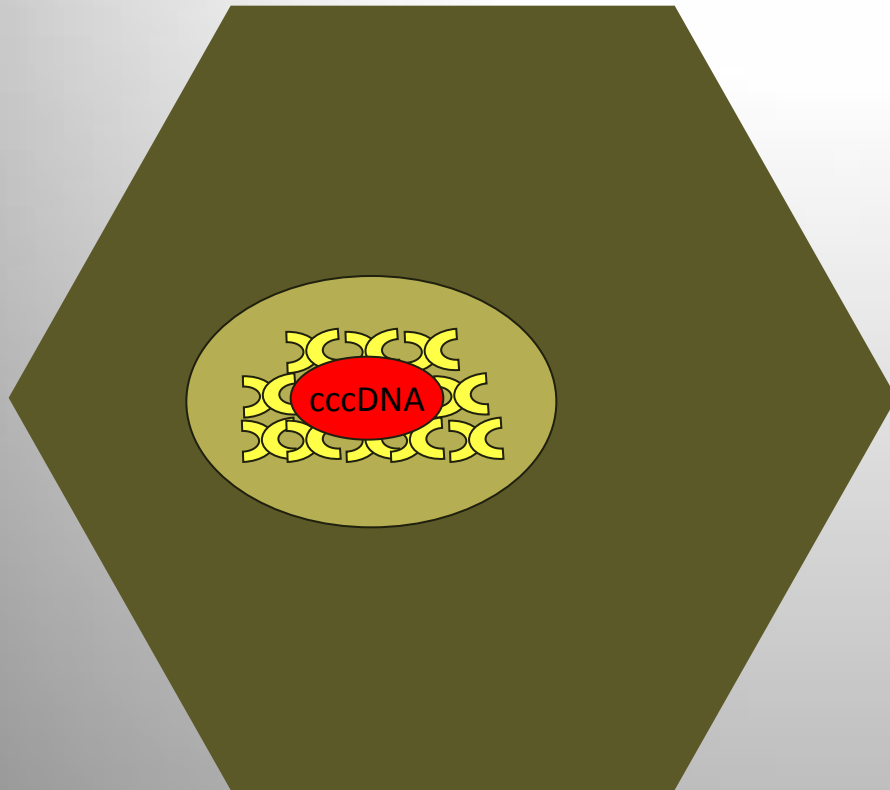


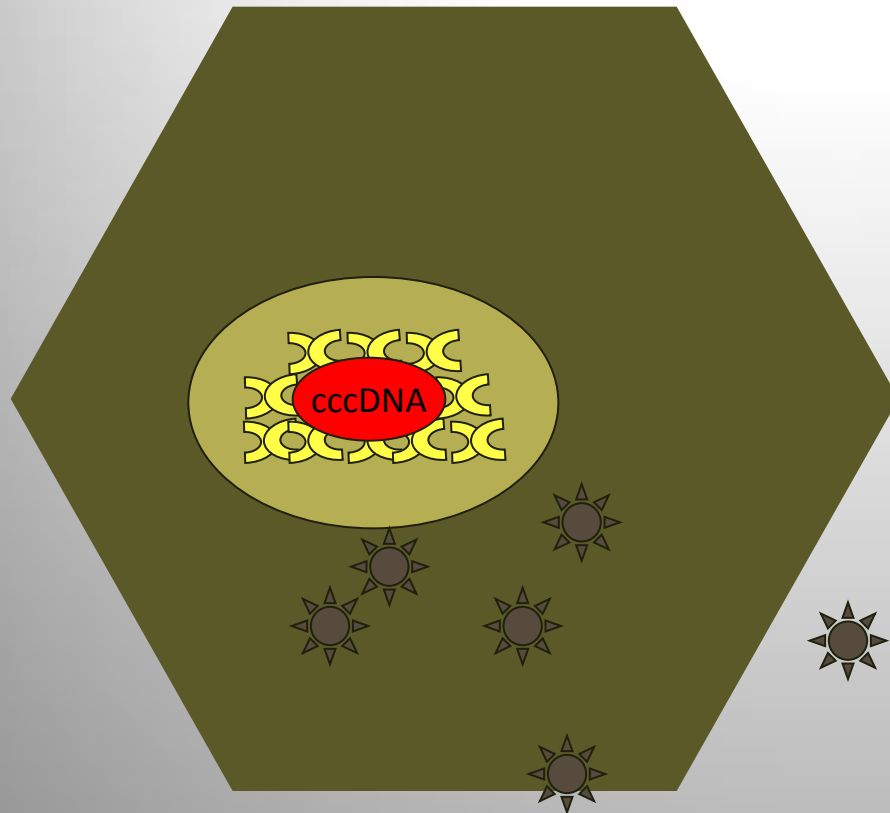
Figure 4 Pathogenesis of HBV-related liver disease. Simplified schematic presentation of key immunological factors that contribute to the pathogenesis of acute and chronic liver disease. As described in Box 3, these findings are mostly based on observations made in transgenic mice that express HBV surface antigen (HBsAg) or that replicate the complete HBV genome in their hepatocytes and were reconstituted with HBs-specific CD8⁺ T cells^{101,103,134–139}. DC, dendritic cell; HSC, hematopoietic stem cell; ICAM, intracellular adhesion molecule; Mφ, macrophage; MMP, matrix metalloproteinase; T_{reg}, regulatory T cell; VCAM, vascular cell adhesion molecule.

HBV'den Kurtulabilir misiniz?



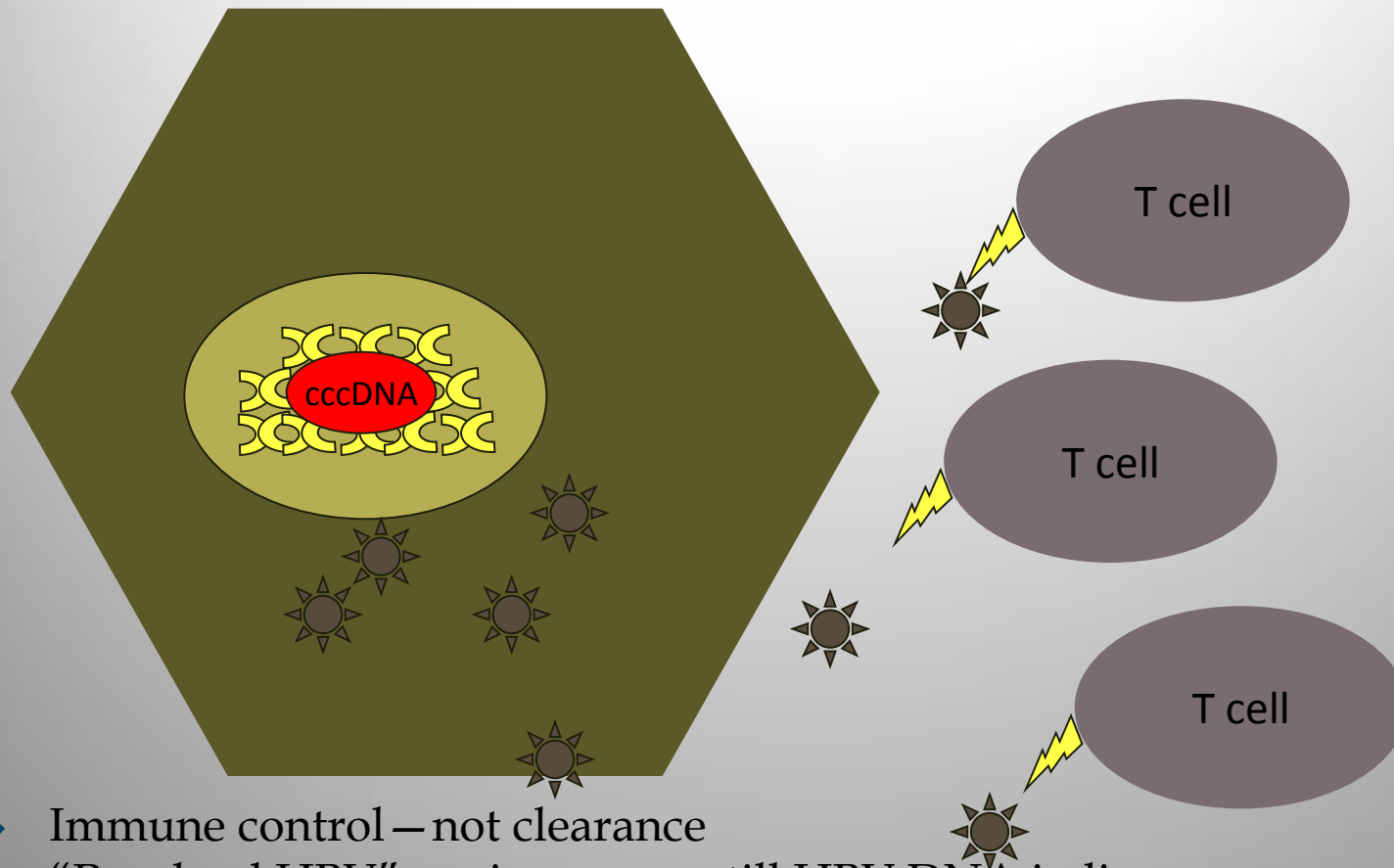
- ◆ Immune control – not clearance
- ◆ “Resolved HBV” a misnomer – still HBV DNA in liver

HBV'den Kurtulabilir misiniz?



- ◆ Immune control – not clearance
- ◆ “Resolved HBV” a misnomer – still HBV DNA in liver

HBV'den Kurtulabilir misiniz?



- ◆ Immune control – not clearance
- ◆ “Resolved HBV” a misnomer – still HBV DNA in liver

Dönmeyi düşünmediler...



Katılımınız için teşekkürler.