

Akut ve Kronik Hepatit B'de Patogenez

Prof. Dr. Necla TÜLEK

KLİMİK HEPATİT AKADEMİSİ 2017

TEMEL BİLGİLER

19-22 OCAK 2017

Sheraton Bursa Hotel / Bursa



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

**Karaciğer
transplantasyonu**

5 yılda %20-23

**Karaciğer
yetmezliği**

Ölüm

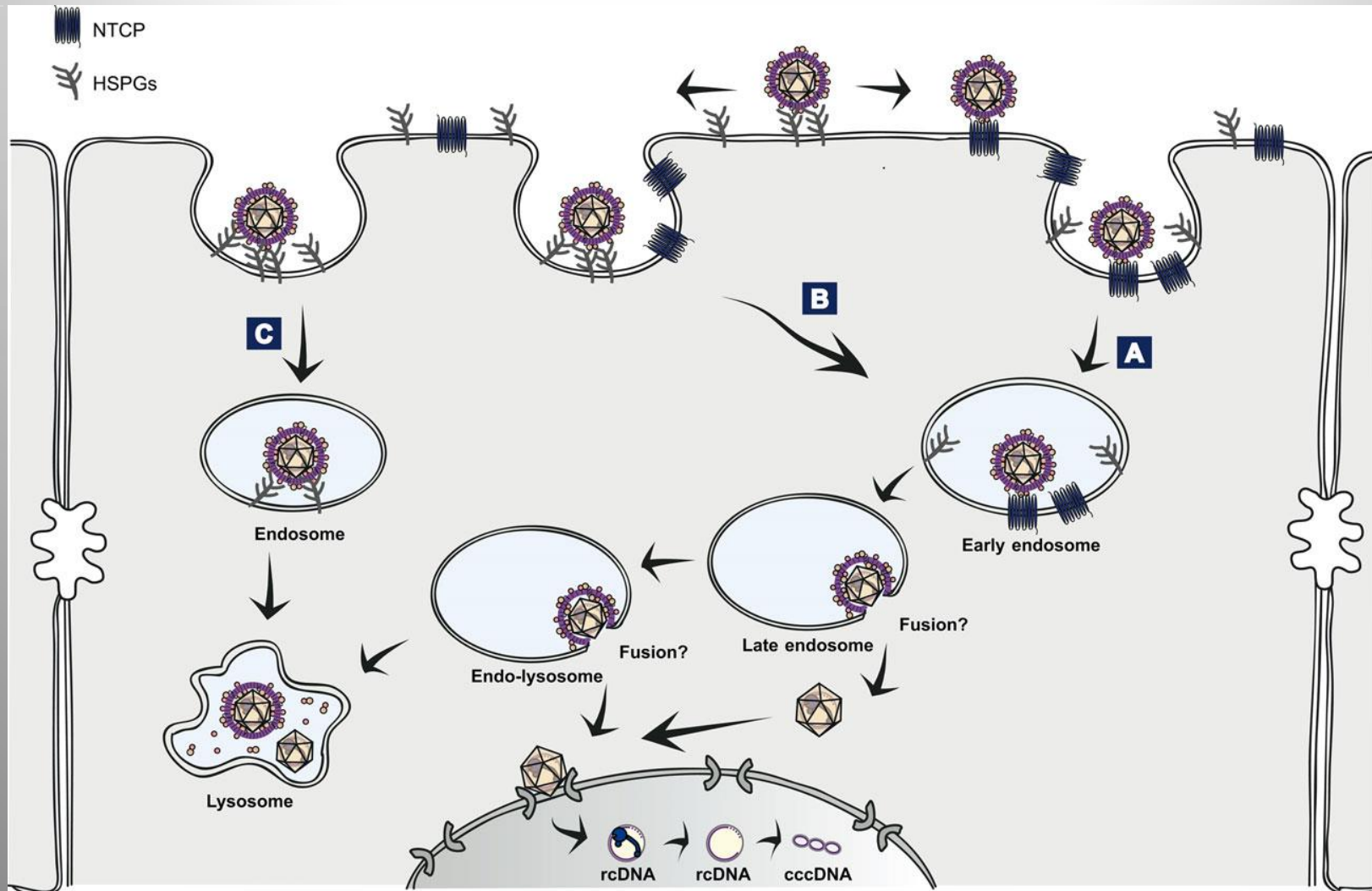
HBV Patogenezi



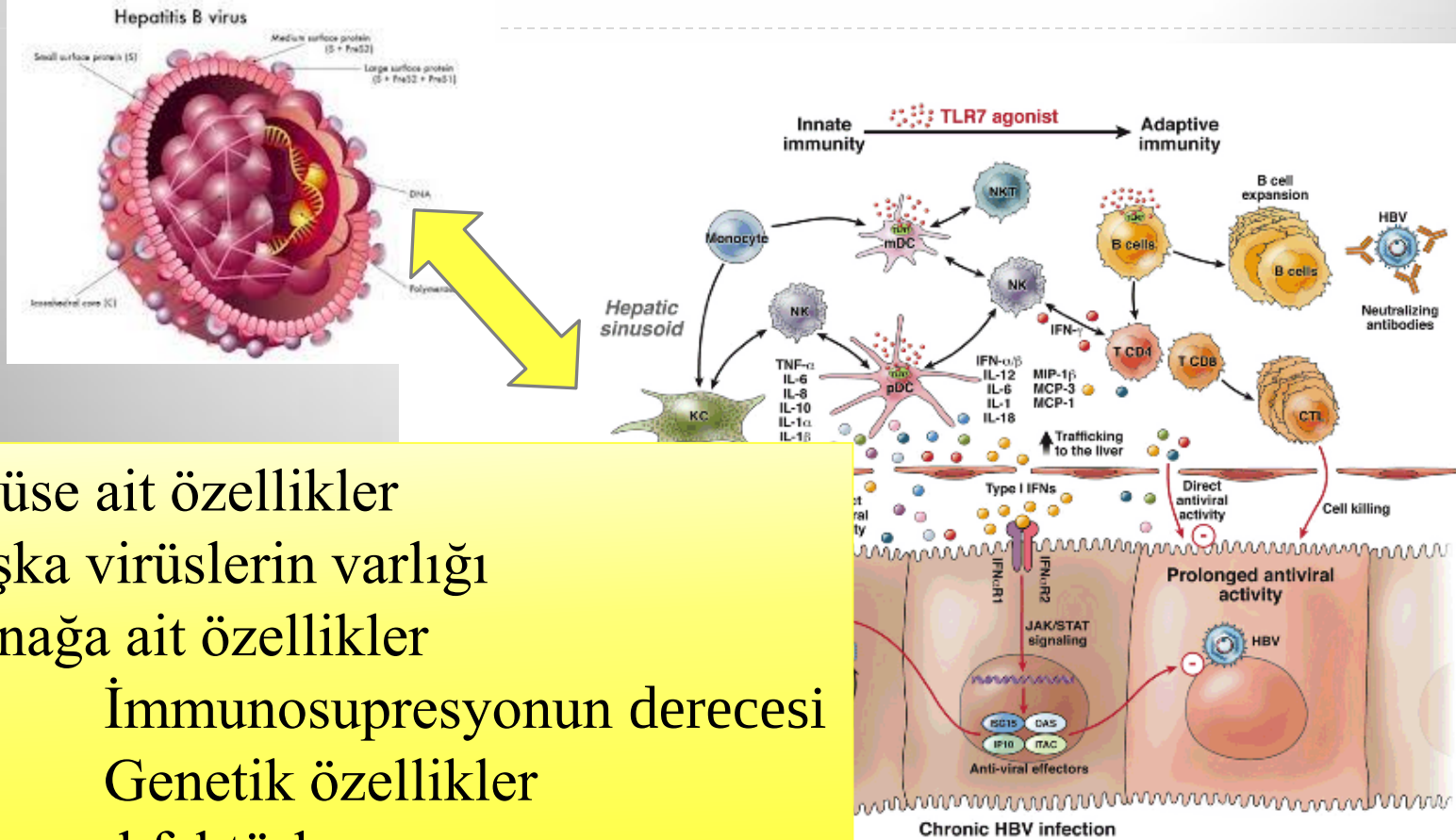
- ◆ Karaciğer hasarı konak immün yanıtı aracılı
 - ◆ Bilinmeyen çok fazla
 - ◆ Hücre kültürü ve küçük hayvan modelleri kısıtlı



HBV Yaşam Döngüsü

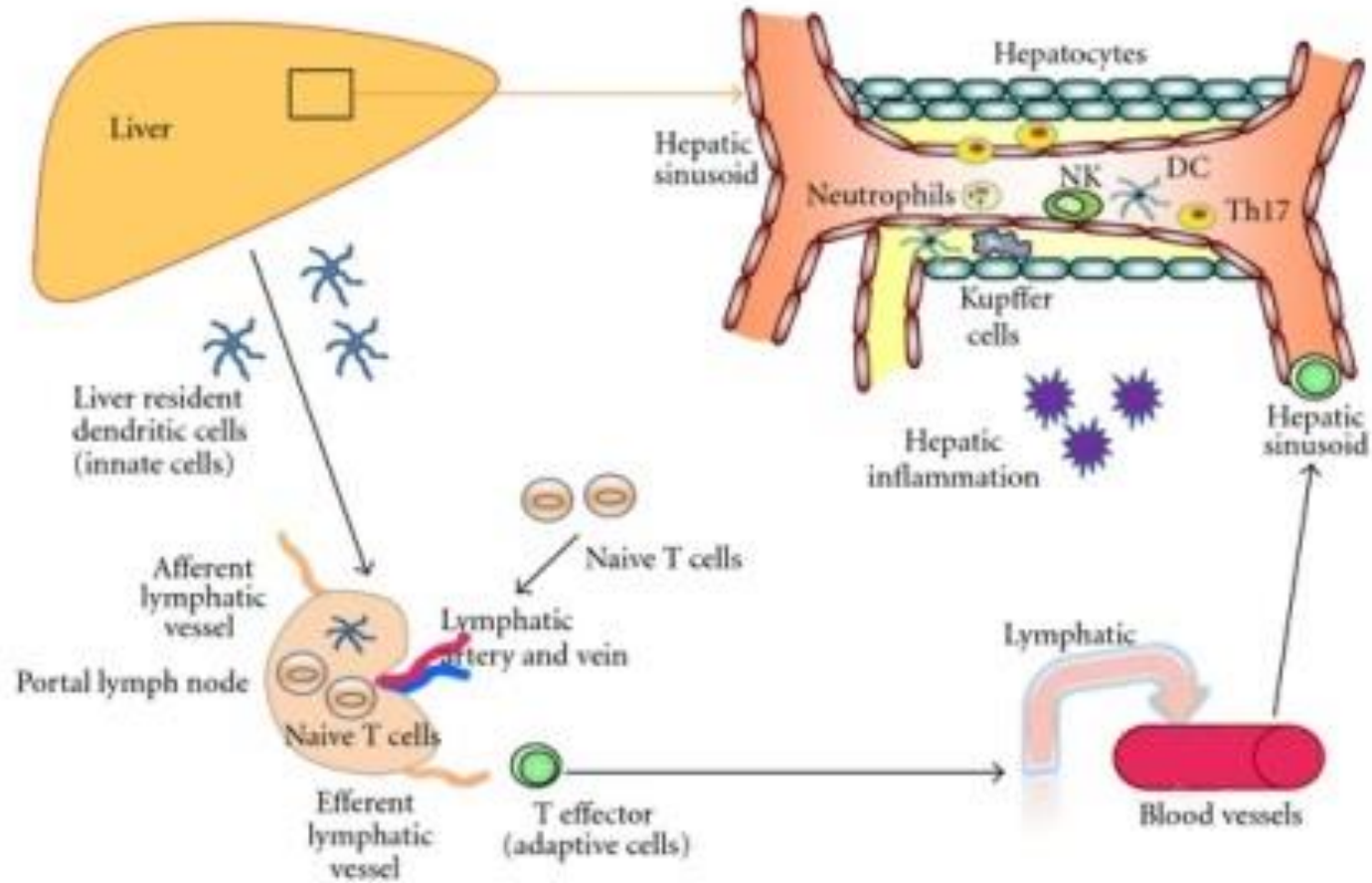


HBV infeksiyonlarının seyri ve patogenezi virüs-immün sistem arasındaki karmaşık ilişki ile belirlenir.



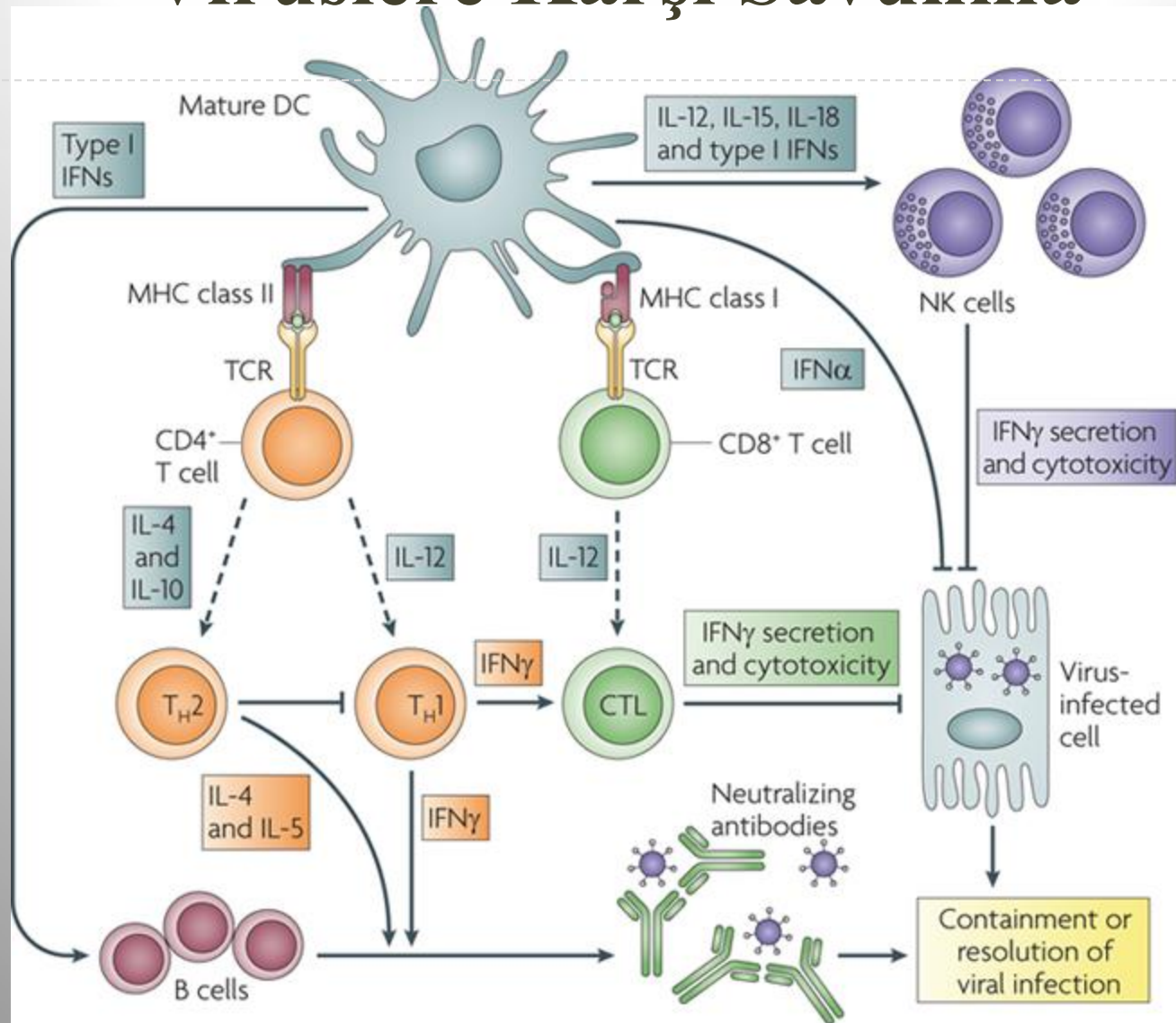
Virüse ait özellikler
Başka virüslerin varlığı
Konağa ait özellikler
İmmunosupresyonun derecesi
Genetik özellikler
Çevresel faktörler

and by the activation of various cellular innate immune sensors. During chronic hepatitis B (HBV) infection, the virus is present in the liver sinusoid, where it interacts with various immune cells, including myeloid dendritic cells (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.



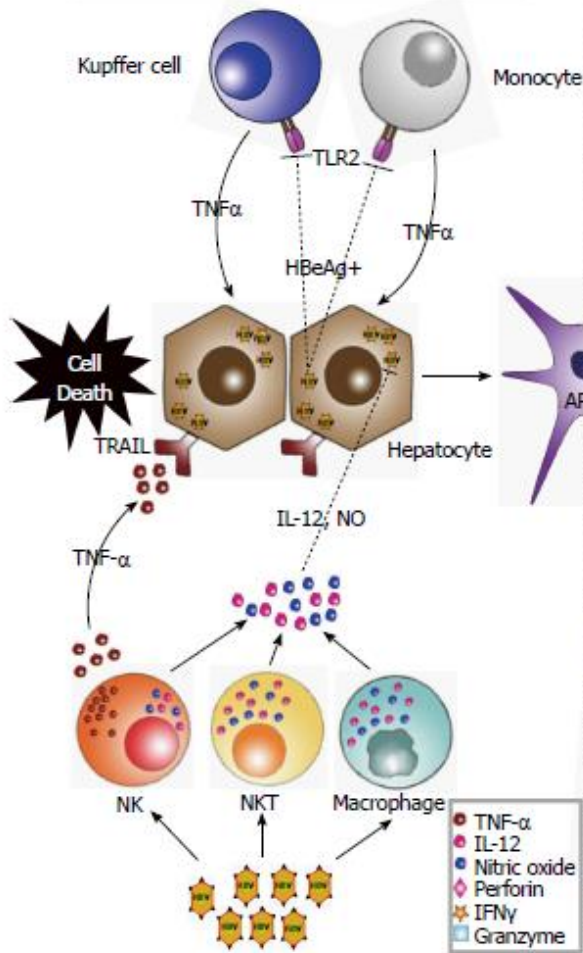
Karaciğer bir immünolojik organdır, patojenlere karşı ilk savunmada yer alır.

Virüslere Karşı Savunma

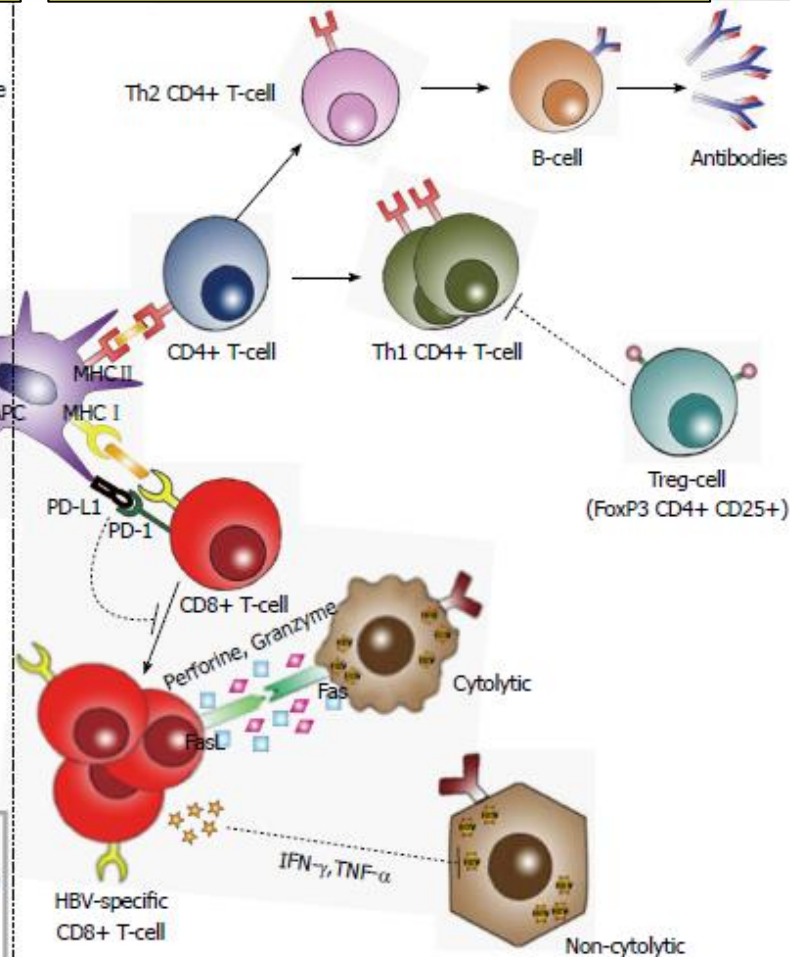


HBV'ye Karşı İmmün Yanıt

Doğal İmmün Yanıt



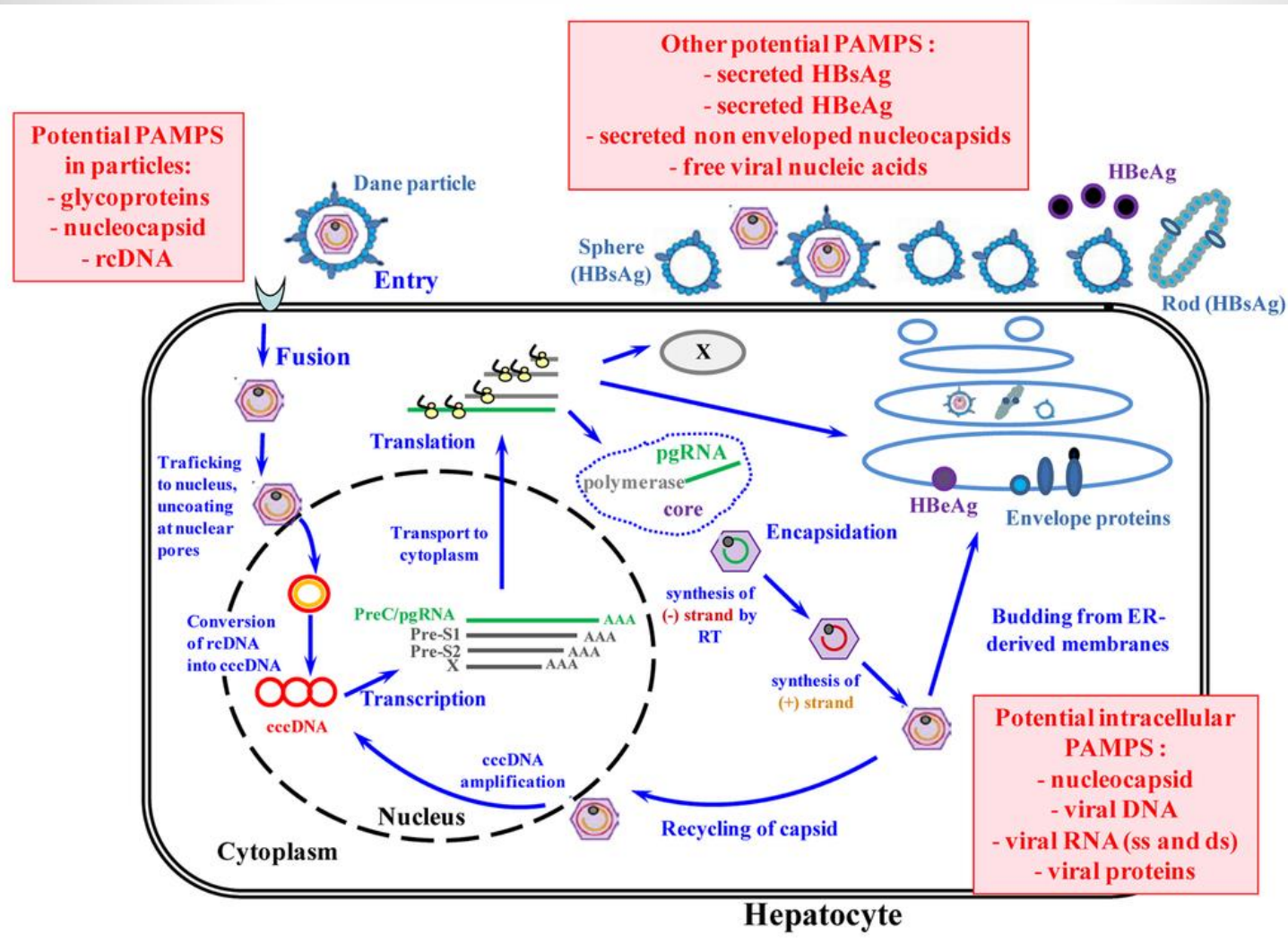
Adaptif İmmün Yanıt



HBV ve Doğal İmmün Yanıt

Doğal immün yanıtın indüklenmesi yetersiz

HBV Yaşam Döngüsü ve Olası Patojen İlişkili Moleküler Paternler



HBV-Doğal İmmün Yanıt



HBV decreases
pathogen



HBV doğal immün yanıtta gizlenir

Replikasyon stratejisiyle ilgili

Kopyalanması için olan kalıplar hücre nukleusu içinde

Transkripsiyonu için gerekli mRNA'lar normal hücre yapılarına benzer

HBV genomunu viral kapsid içinde stoplazmada tecrit eder.

HBV konak sensörlerini inhibe eder

TLR-aracılı yanıtı

HBeAg, TLR-2 ekspresyonunu azaltır

NK hücrelerinin sitotoksitesi azalmıştır

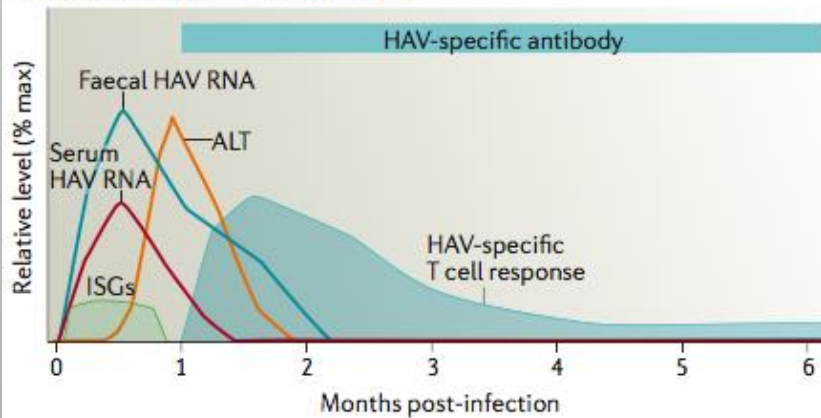
Yeterli IFN ve bazı sitokin yanıtı olmaz, ISG indüklenmez.IL-10 yanıtı var.

İmmünlirens döneminde NK ile indüklenen (TNF)-ilişkili- apopitoz-indükleyen ligand (TRAIL) aracılı hepatosit ölümü

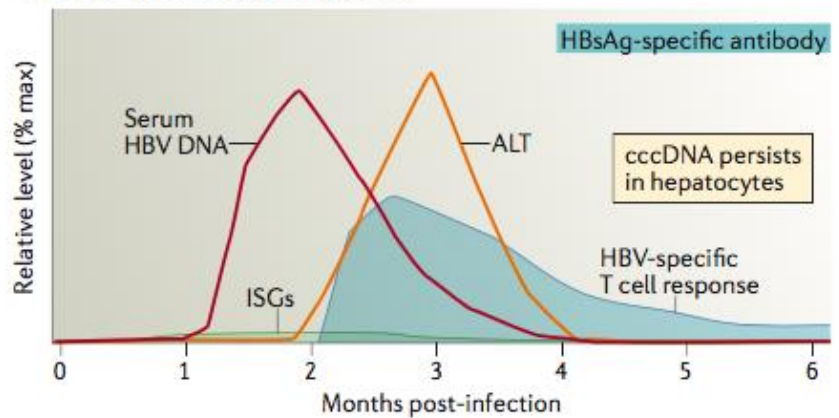
Monositler; destrüktif sitokin salınımı ve TH17 indüklenmesi

Akut Hepatit Virüs İnfeksiyonlarında Zaman İlişkili Seyir

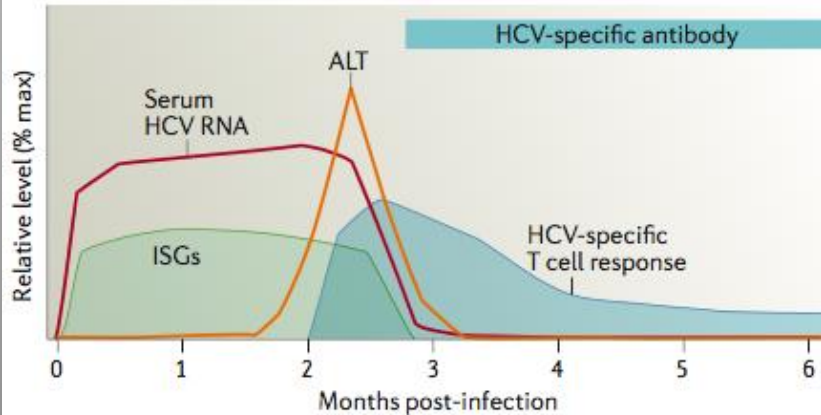
a Self-limited acute HAV infection



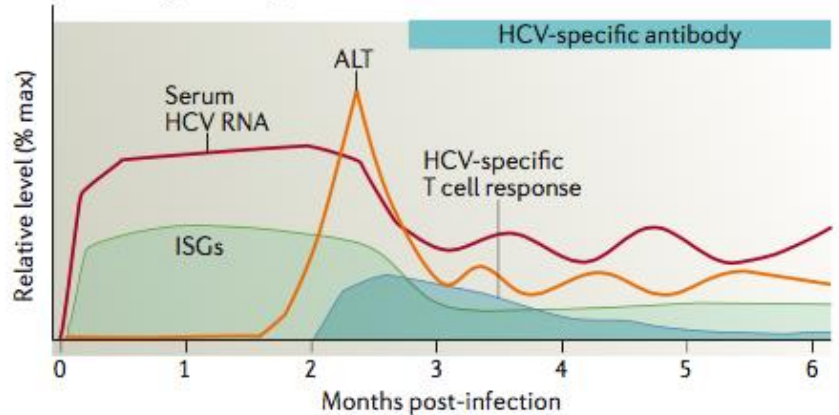
b Self-limited acute HBV infection



c Self-limited acute HCV infection



d Chronically evolving acute HCV infection



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

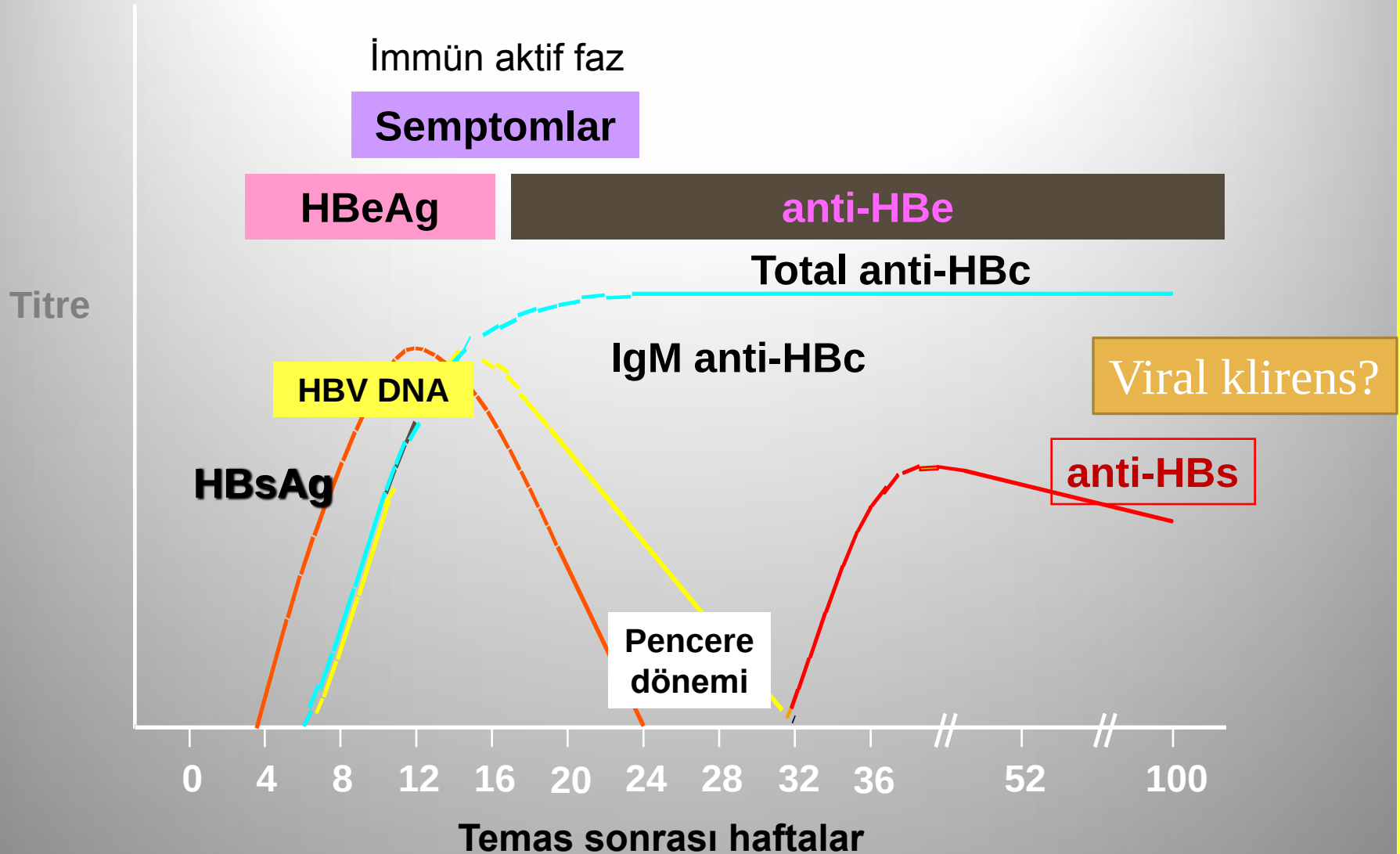
} HBV epitoplarına tanıyan sitotoksik CTL yanıtının gelişmesi

- CD4+ ve CTL → HBV replikasyon kontrolü (daha çok sitokinler aracılı)

- Treg hücreler → efektör hücrelerden sitokin üretiminin kontrolü

ccc DNA

Akut Hepatit B; Tipik Seroloji



Fulminant Hepatit

Virüse karşı masif immün
yanıt
HBV varyantları

Table 1. Potential Variations of the HBV Genome Associated With Fulminant Outcome and Their Effects ^a

ORF	HBV nt or aa Variation	Effect
C		
BCP/PC	T1753C/A/G, T1754C/G	decreased HBeAg production , enhanced replication
	A1762T + G1764A	HNF3 binding site formation, decreased HBeAg production enhanced replication
	G1764T + C1766G	HNF1 binding site formation, enhanced replication
	C1766T + T1768A	enhanced replication
	11bp insertion: 1775 - 1776	HNF1 binding site formation, enhanced replication
	T1825C + A1827C	may affect the HBV life cycle
	G1896A + G1899A	abolished HBeAg expression, enhanced replication
	G1862A	decreased HBeAg production enhanced replication
Core	T1961C/A/G C1962D	T cell epitope alteration
	A2339G	T cell epitope alteration, enhanced replication
X	xI127T, xK130M xV131I, xF132Y	"hotspot" mutations may enhance or disrupt the replication
S		
Pre-S1/Pre-S2	Pre-S insertion, deletion or missense mutations	defective Pre-S proteins, T and B cell epitopes alteration, imbalance of S protein synthesis and intracellular retention, cytotoxicity
HBsAg	Immune escape mutations sM125T, sT127P, sG145R	vaccine and HBIG therapy failure, reduced virion secretion, enhanced replication
P	RT mutations pR/W153Q, pL180M + pM204V	restored HBV replication, LAM resistance

^a Abbreviations: ORF, Open Reading Frame; nt, nucleotide; aa, amino acid; RT, Reverse Transcriptase; LAM, Lamivudine.

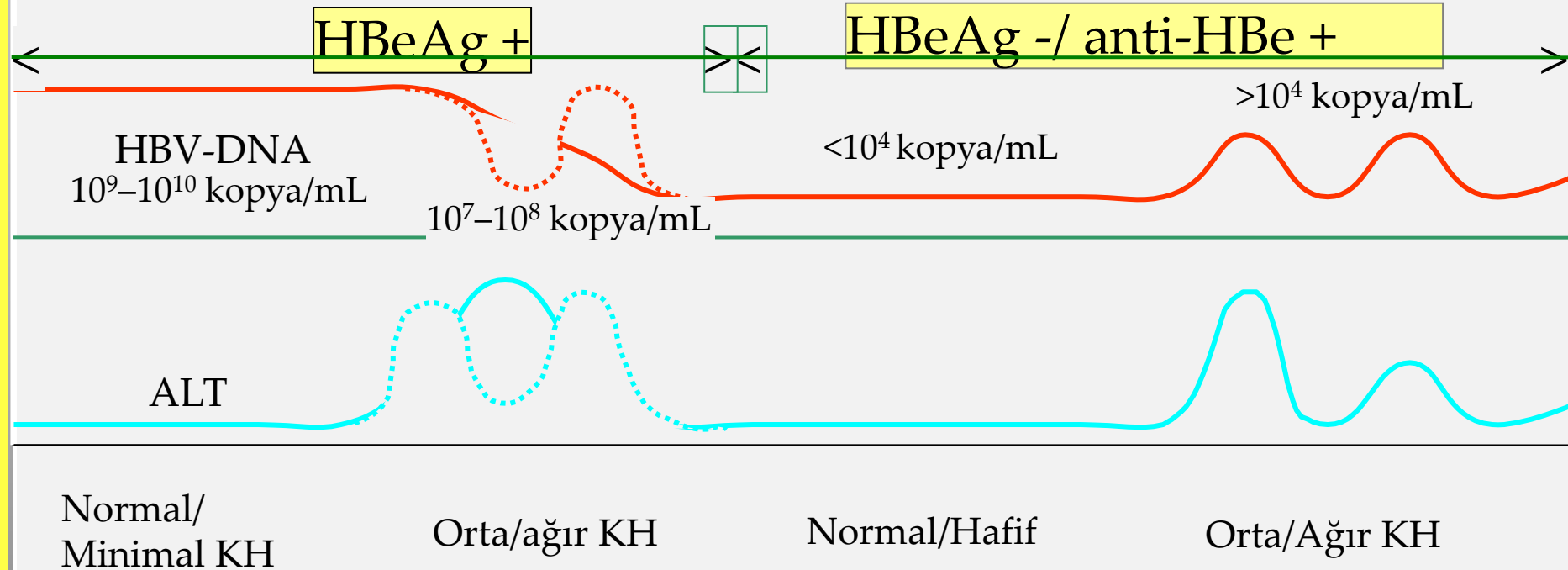
Kronik Hepatit B İnfeksiyonunun Evreleri

İmmün toleran

İmmün klirens

Düşük replikatif

Reaktivasyon



Viral Persistans

İnfeksiyonun alınma yaşı

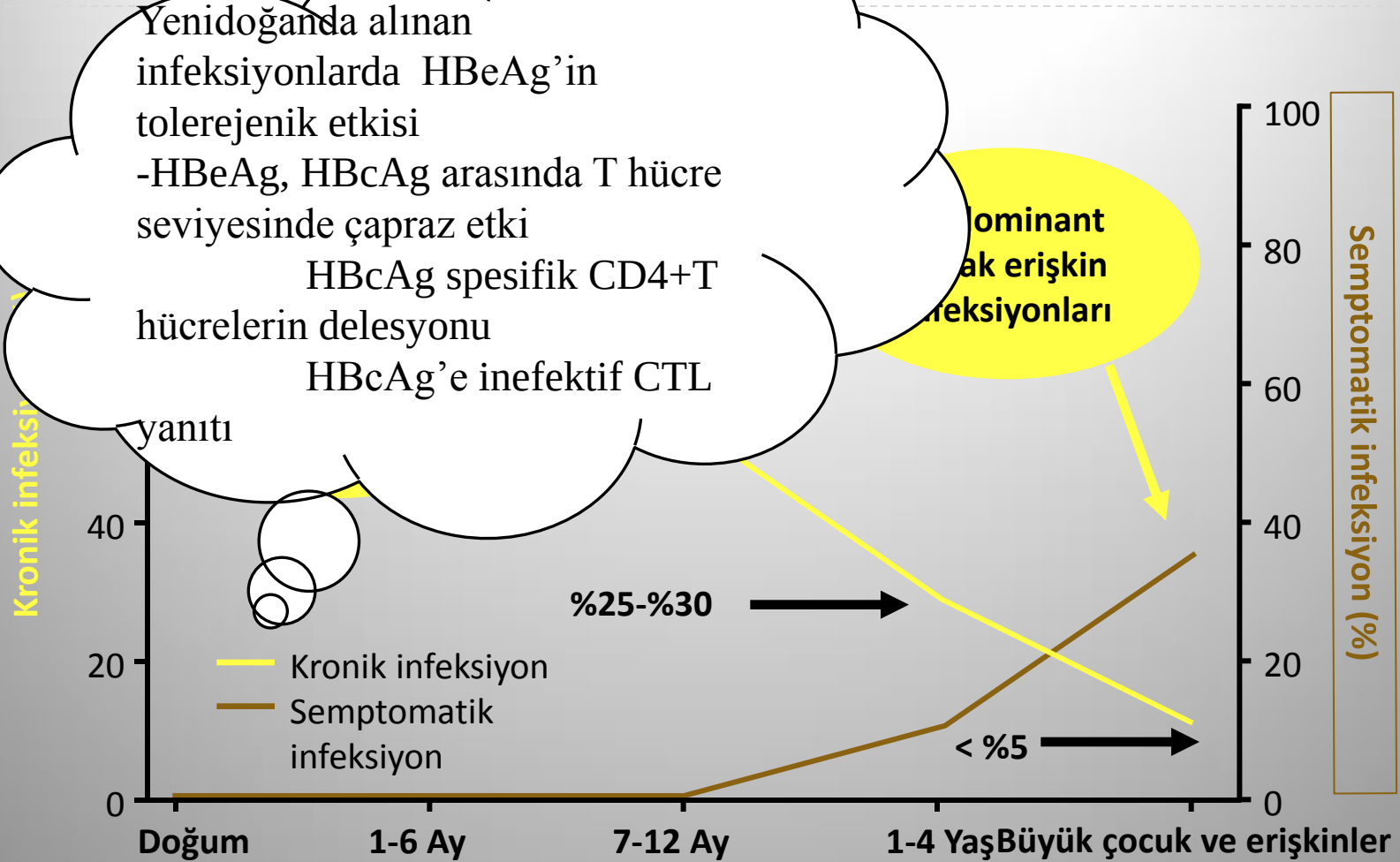
Virüsün inokülüm miktarı

Doğal immün yanıtta yetersizlik-kaçış

Kazanılmış immün yanıtta yetersizlik



Yaşa göre HBV İnfeksiyonu Sonuçları

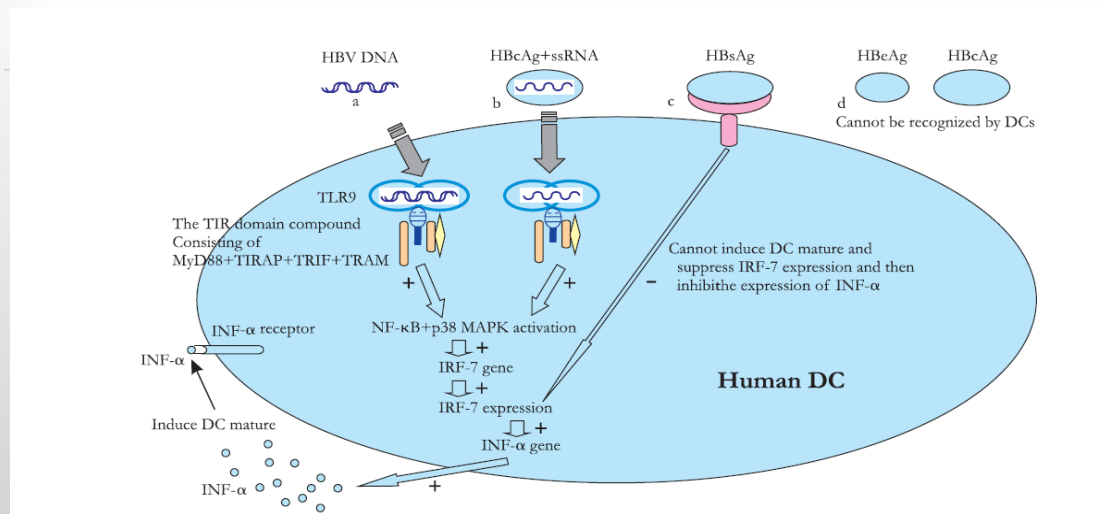


Viral Persistans

- ◆ Enfeksiyonun alınma yaşı
- ◆ Virüs inokülüm miktarı
 - ◆ İmmün yorulma
- ◆ Doğal immün yanıtta yetersizlik-kaçış
- ◆ Kazanılmış immün yanıtta yetersizlik
 - ◆ Kazanılmış yanıtın gecikmesi, virüs yayılımı, yetersiz ve dar CD4+ ve CTL yanıtı

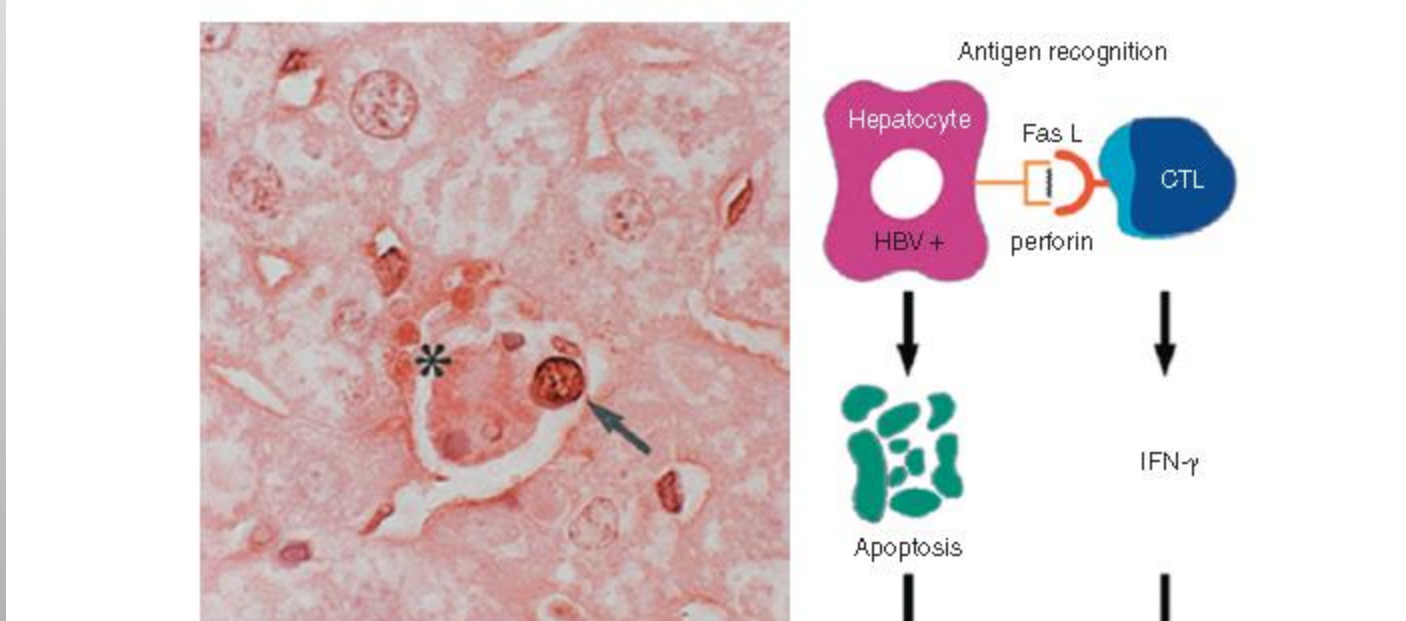
İmmün klirensi sağlayamayan ama karaciğer hasarına yol açan yanıt

HBV Antijenlerinin Dendritik Hücreler Tarafından Tanınması



- ◆ 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 Kronik hepatit B'de T ve B hücre yanıtının zayıflığından DC'ler sorumlu tutuluyor
- ◆ HBsAg Fonksiyon bozukluğu var
- ◆ HBc/HBeAg ;DC'ler tarafından tanınmaz.

T Hücre Aracılı HBV Klirensi



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

Nonspesifik inflamatuvar hücrelerin toplanmasına yol
açar

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
 - ◆ HLA allelleri

Viral Persistansa Yol Açabilecek Potansiyel İmmün Regülatör Mekanizmalar

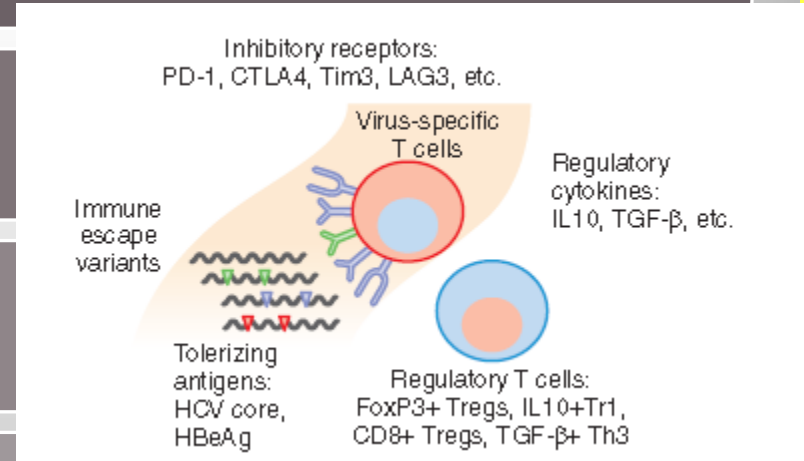
Inhibitör ko-stimülatör yolaklar

Regülatör T hücreleri

Regülatör sitokinler

Viral immün kaçış mutasyonları

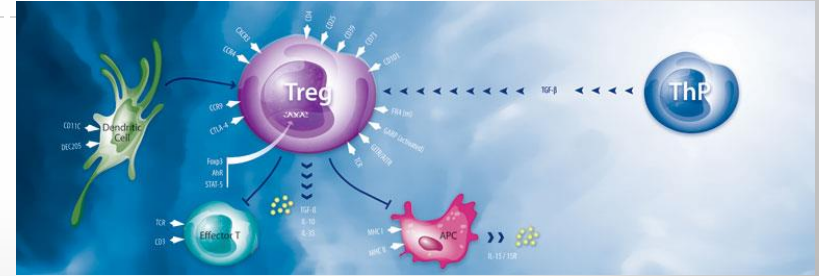
Tolerejen viral antijenler



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



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

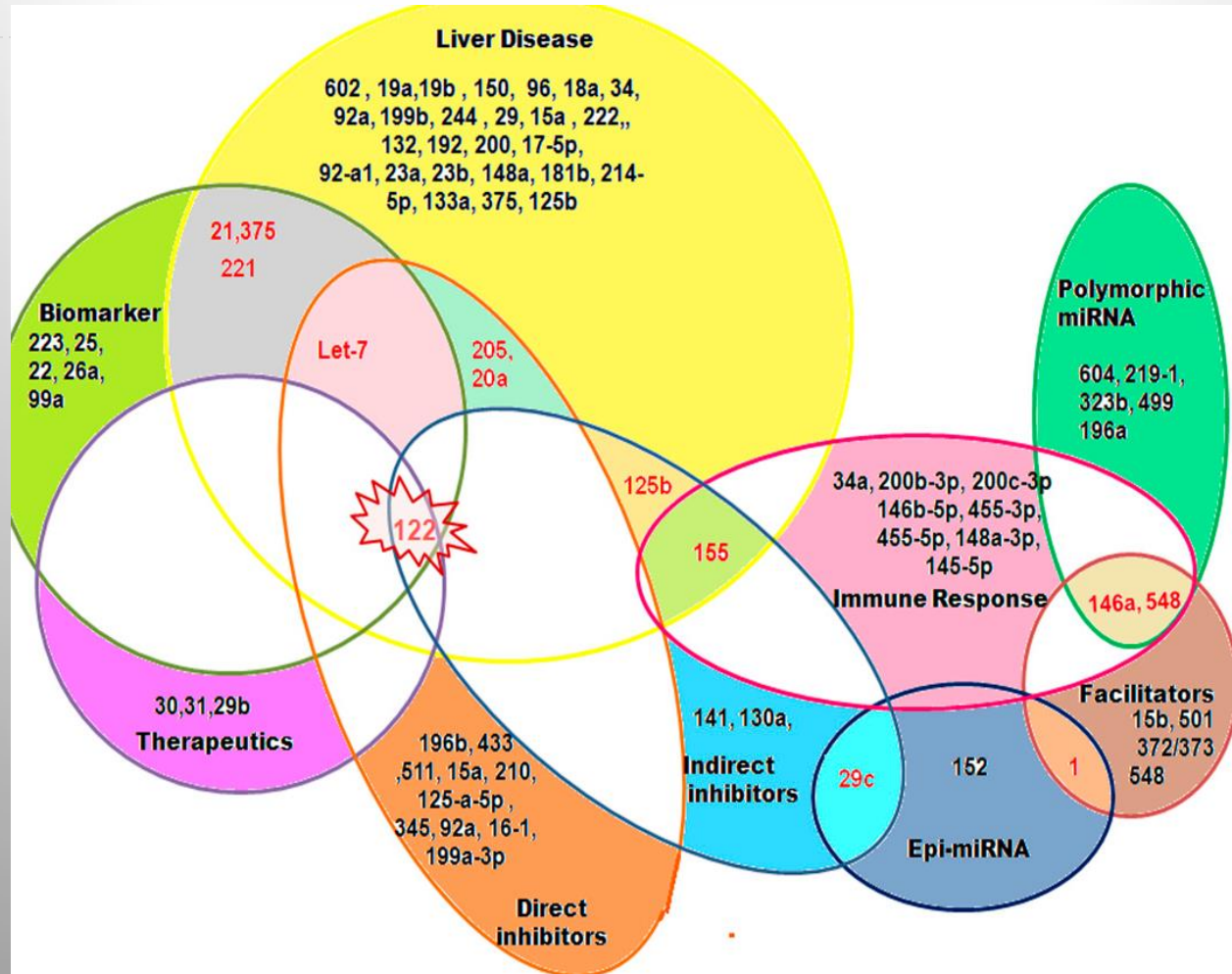
- ◆ İmmün sistemin gelişmemiş olması
 - ◆ HBV antijenlerinin tolerans etkisi
 - ◆ HBeAg; plasentayı geçer
 - ◆ HBeAg/HBc Ag T hücrede çapraz reaktif
 - ◆ CD4+HBc spesifik T hücre delesyonu
- 
- ◆ T hücre aracılı tolerans

HBeAg prekor mutant hastalarda kronik aktif hepatit gelişimi de toleransın kalkması

miRNA'lar

- ◆ Birçok fizyolojik ve patolojik fonksiyonda yer alırlar
 - ◆ İmmün yanıt, tümör genezisi
 - ◆ Virüs-konak etkileşimi.
- ◆ HBV hücrel miRNA ekspresyonunu modüle eder
 - ◆ Replikasyon potansiyelini arttırmak
 - ◆ Doğal immün yanıtta kaçmak
 - ◆ Viral persistans
- ◆ miRNA'ların bir kısmı HBV replikasyonunu düzenler
- ◆ Bazı miRNA'lar immün sistemi aktive eder

HBV Biyolojisinde Yer Alan miRNA'lar



Sarkar N, Chakravarty N. Int. J. Mol. Sci. 2015, 16, 17746-62.

Karaciğer Dışında Viral Replikasyon

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

Kronik Hepatit B'de Karaciğer Hasar Mekanizmaları



Virüsle ilişkili

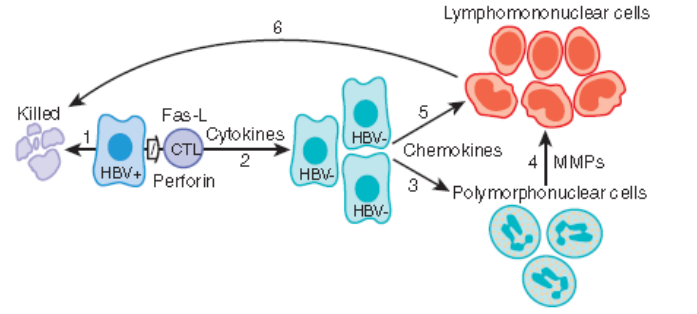
İmmün aracılı

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

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.

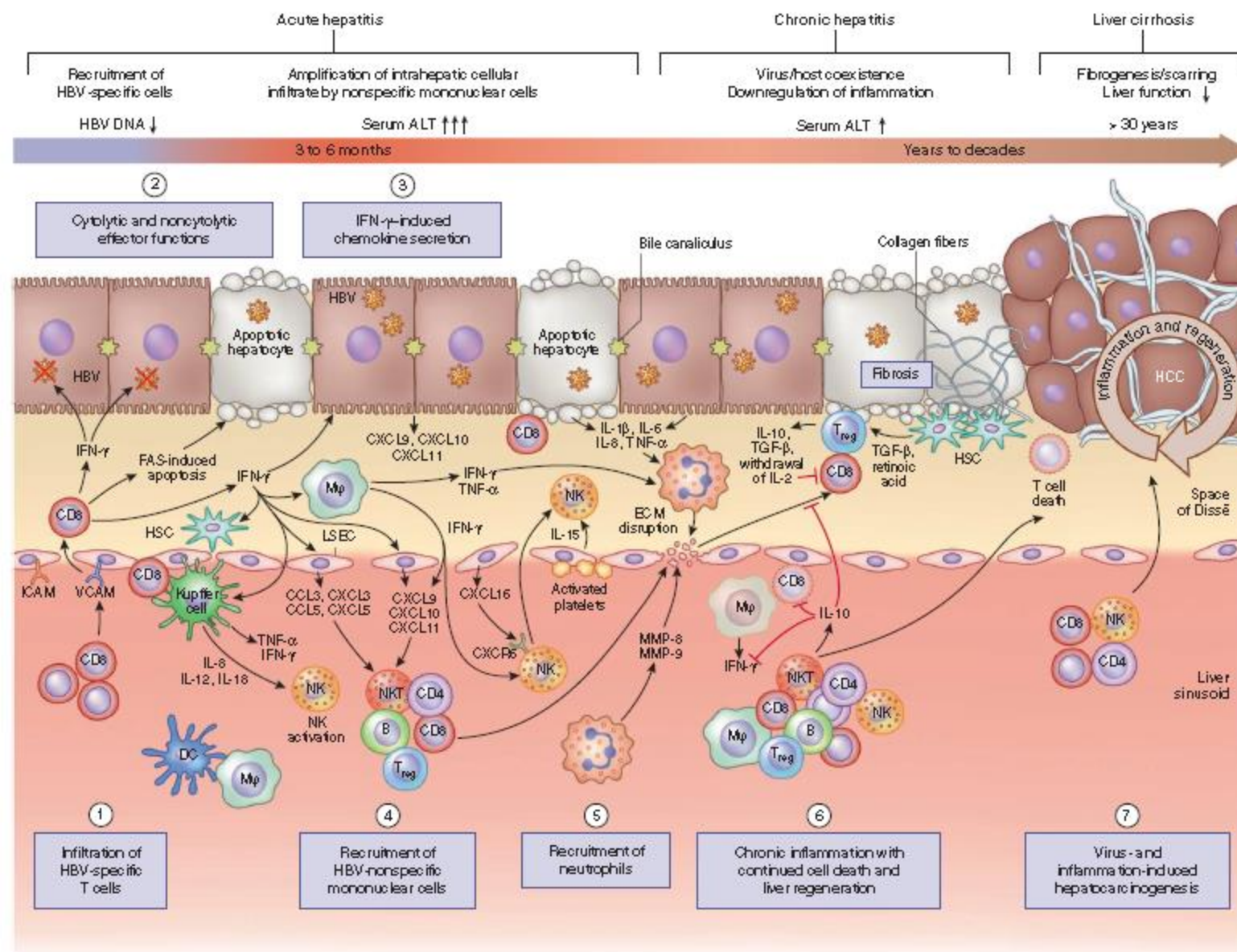
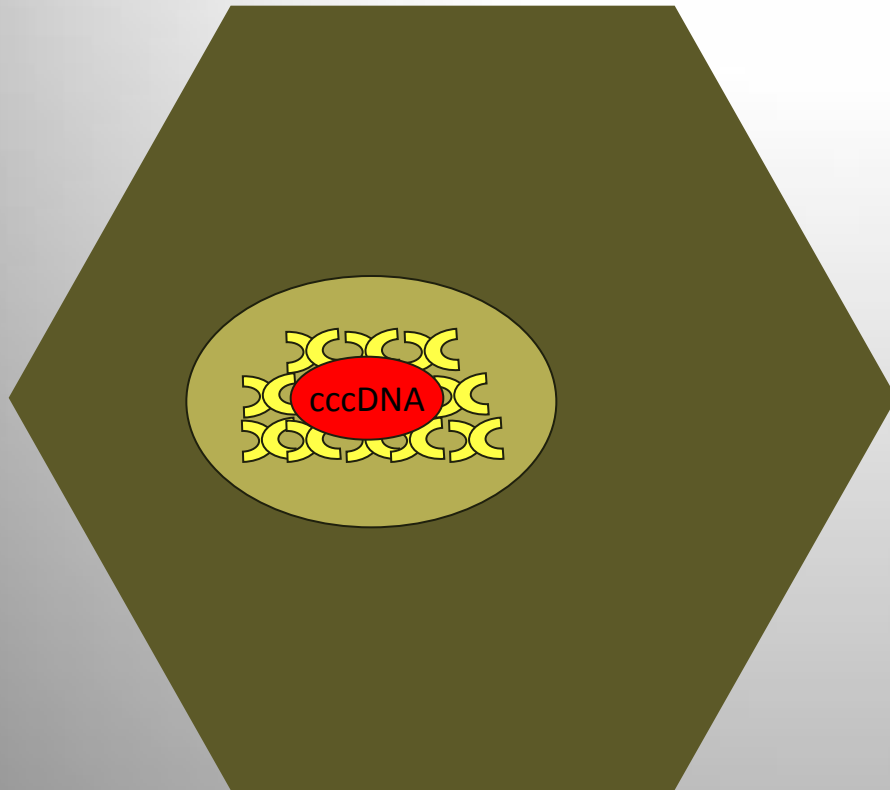


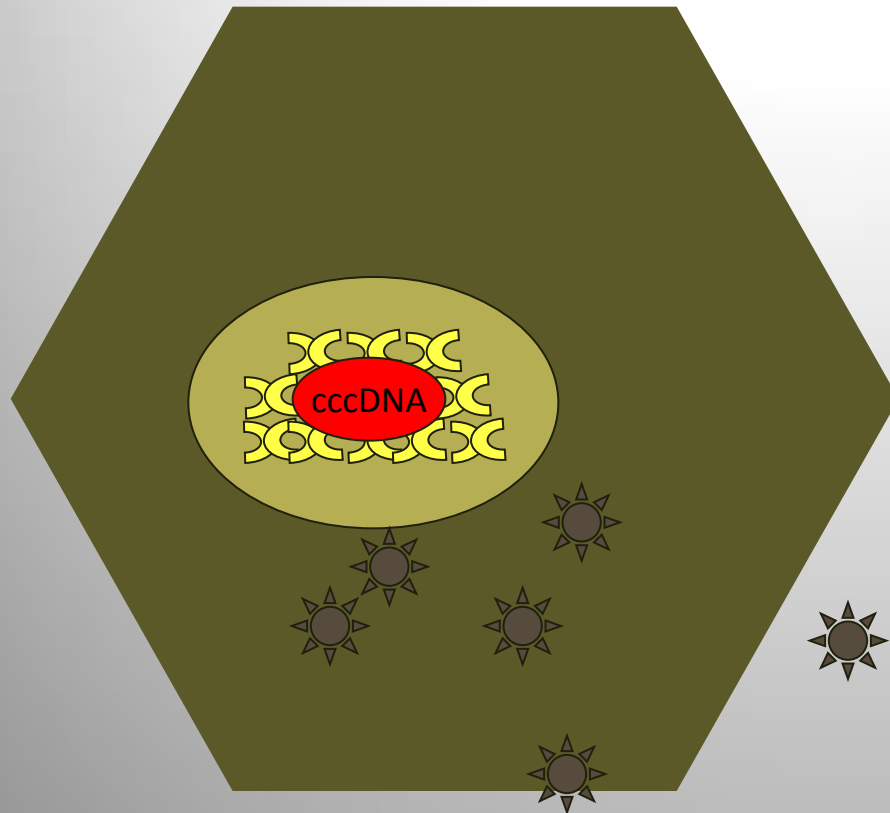
Figure 4 Pathogenesis of HBV-related liver disease. Simplified schematic presentation of key immunological factors that contribute to the pathogenesis of acute and chronic liver disease. As described in Box 3, these findings are mostly based on observations made in transgenic mice that express HBV surface 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?



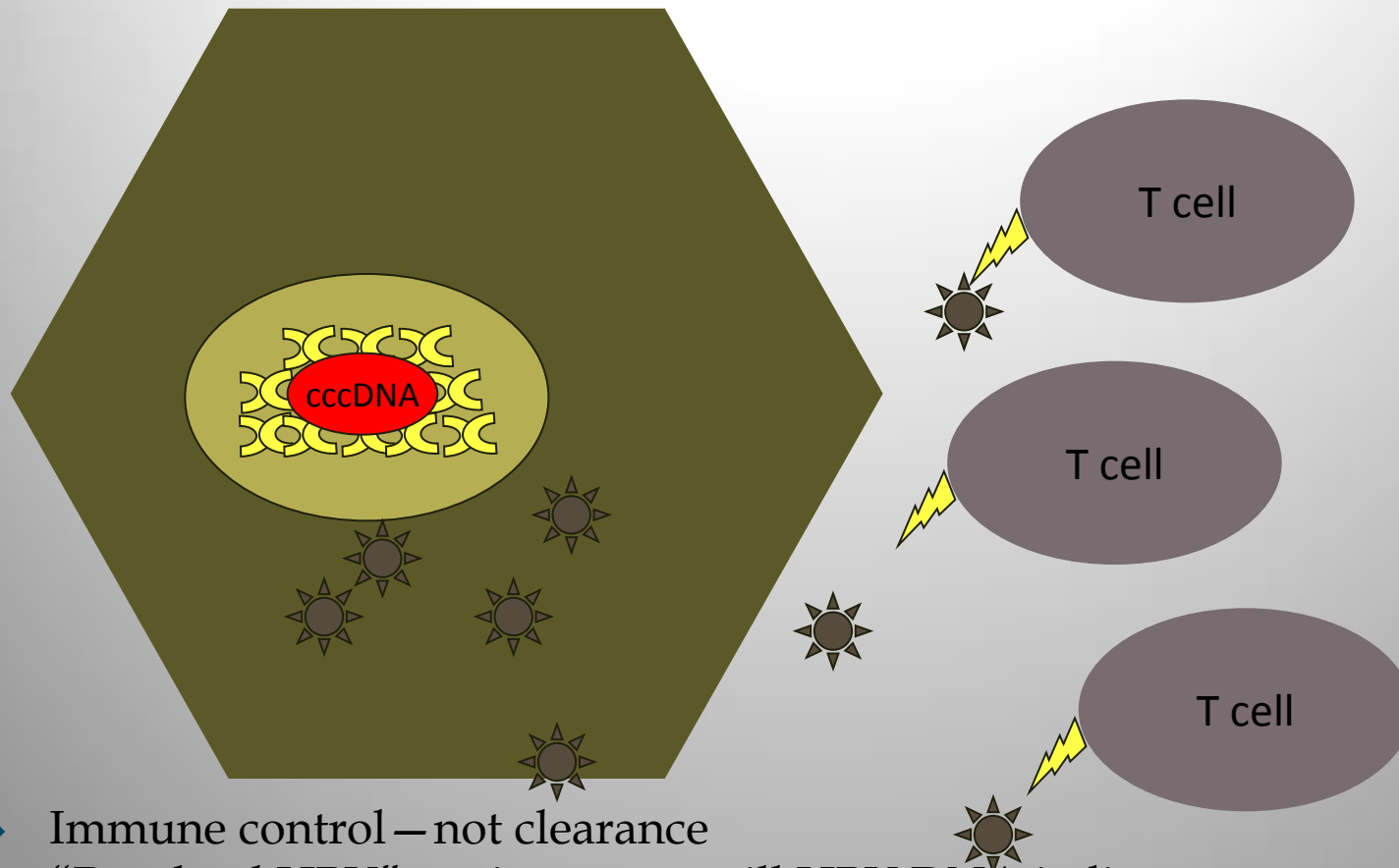
- ◆ Immune control – not clearance
- ◆ “Resolved HBV” a misnomer – still HBV DNA in liver

HBV'den Kurtulabilir misiniz?



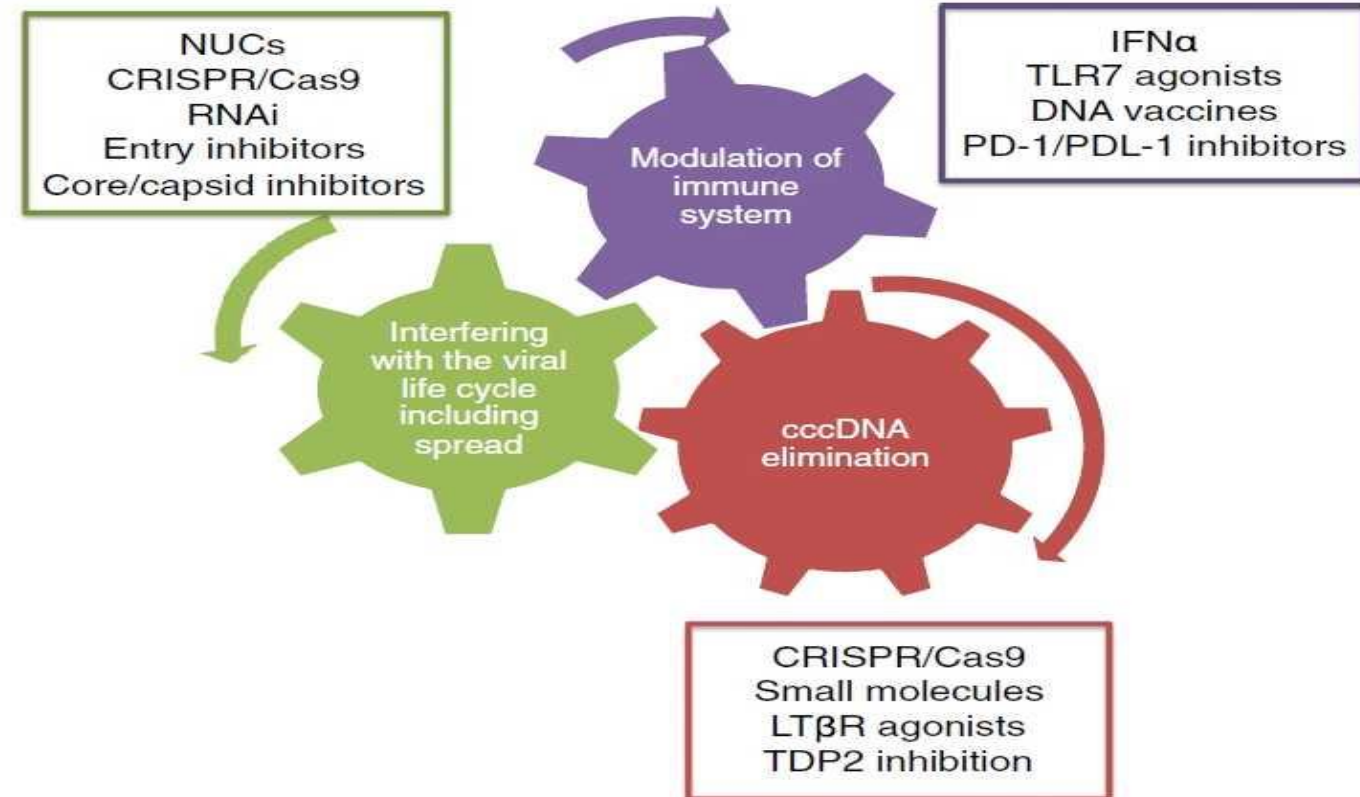
- ◆ Immune control – not clearance
- ◆ “Resolved HBV” a misnomer – still HBV DNA in liver

HBV'den Kurtulabilir misiniz?



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

Hepatit B Yeni Tedavi Yönelimi



◆ Teşekkürler