

HEPATİT C

AKUT, KRONİK VE EKSTRAHEPATİK BULGULARIN PATOGENEZİ

Dr. Şükran KÖSE

SBÜ İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği
Allerji ve İmmünoloji Birimi

21 Ocak 2017



Sunu Akışı

- ✓ Hepatit C virus (HCV) enfeksiyonunun doğal seyri
- ✓ HCV replikasyonu
- ✓ Konağın humoral ve hücresel immün yanıtı
- ✓ İmmün sistemden kaçış mekanizmaları
- ✓ Ekstrahepatik bulgular
 - ✓ HCV-Mikst Kryoglobulinemi
 - ✓ HCV-lenfoma
 - ✓ HCV-diğer ekstrahepatik bulgular

- Türkiye'nin sanat güneşi kimdir ?



1931 - 1996



- KLİMİK'İN SANAT GÜNEŞİ KİMDİR ???

?

?

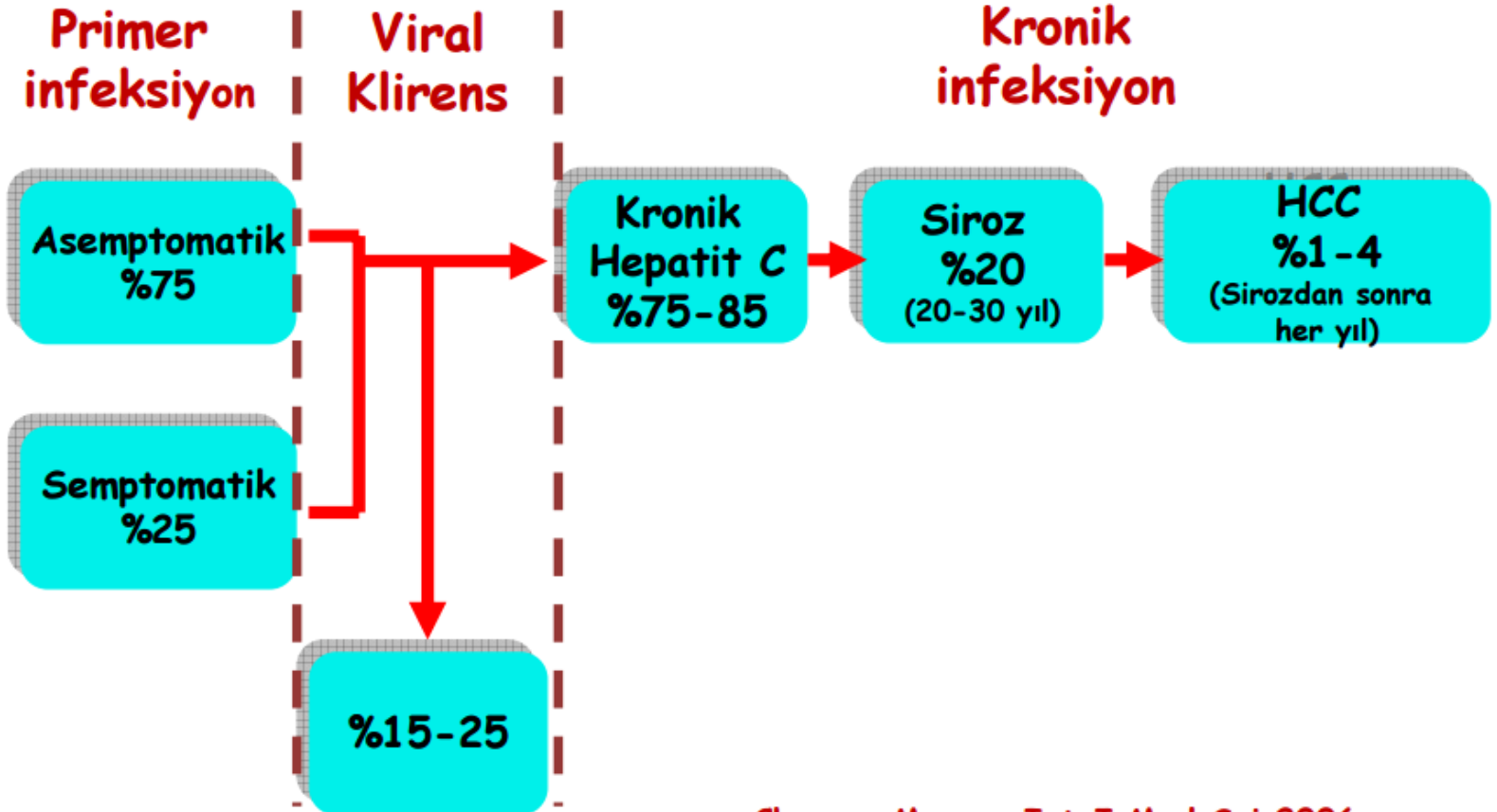
?

HCV Tarihçesi



- 1970'lerin ortasında **Harvey J. Alter** ve araştırma ekibi kan nakli sonrası hepatit olgularının çoğunun hepatit A veya B viruslerine bağlı olmadığını göstermişlerdir (**non-A, non-B hepatiti virusu**)
- 1989 Nisan ayında HCV keşfi ile ilgili makale yayınlamışlardır

Hepatit C - Doğal Seyir



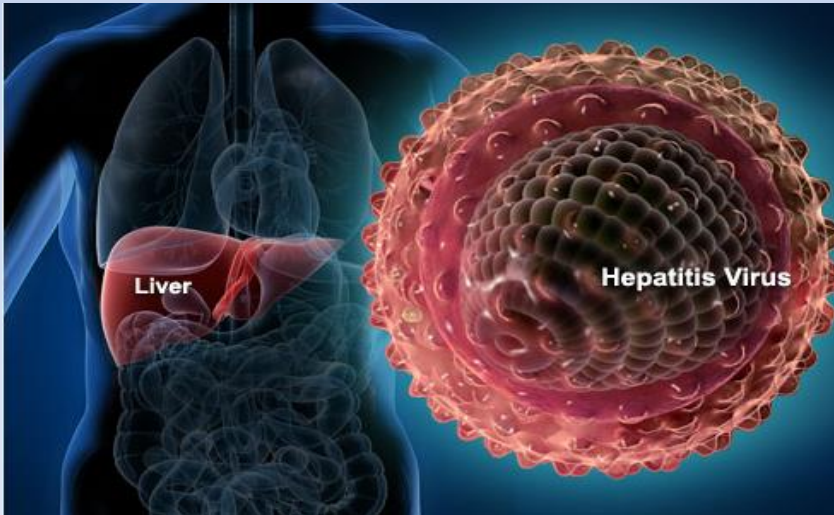
Chen ve Morgan Int J Med Sci 2006

Doğal Seyri Etkileyen Faktörler

- Viral faktörler
 - ✓ İnokulumun miktarı
 - ✓ Genotip
- Konağa bağlı faktörler
 - ✓ Yaş
 - ✓ Cinsiyet
 - ✓ Major histocompatibility complex (MHC) haplotipi
 - ✓ HBV ve HIV ile koenfeksiyon durumu
 - ✓ Alkol kullanımı

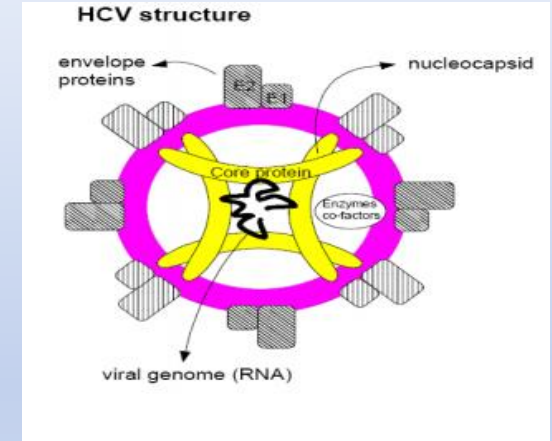
Klinik Seyir

- Akut ve Kronik hepatit C
- Siroz ve HCC (Hapatoselüler karsinom)
- Ekstrahepatik bulgular:
 - Diğer organ sistemlerinin de etkilendiği ekstra hepatik tablolar
 - En sık **mikst kriyoglobülinemi** ve **lenfoma**

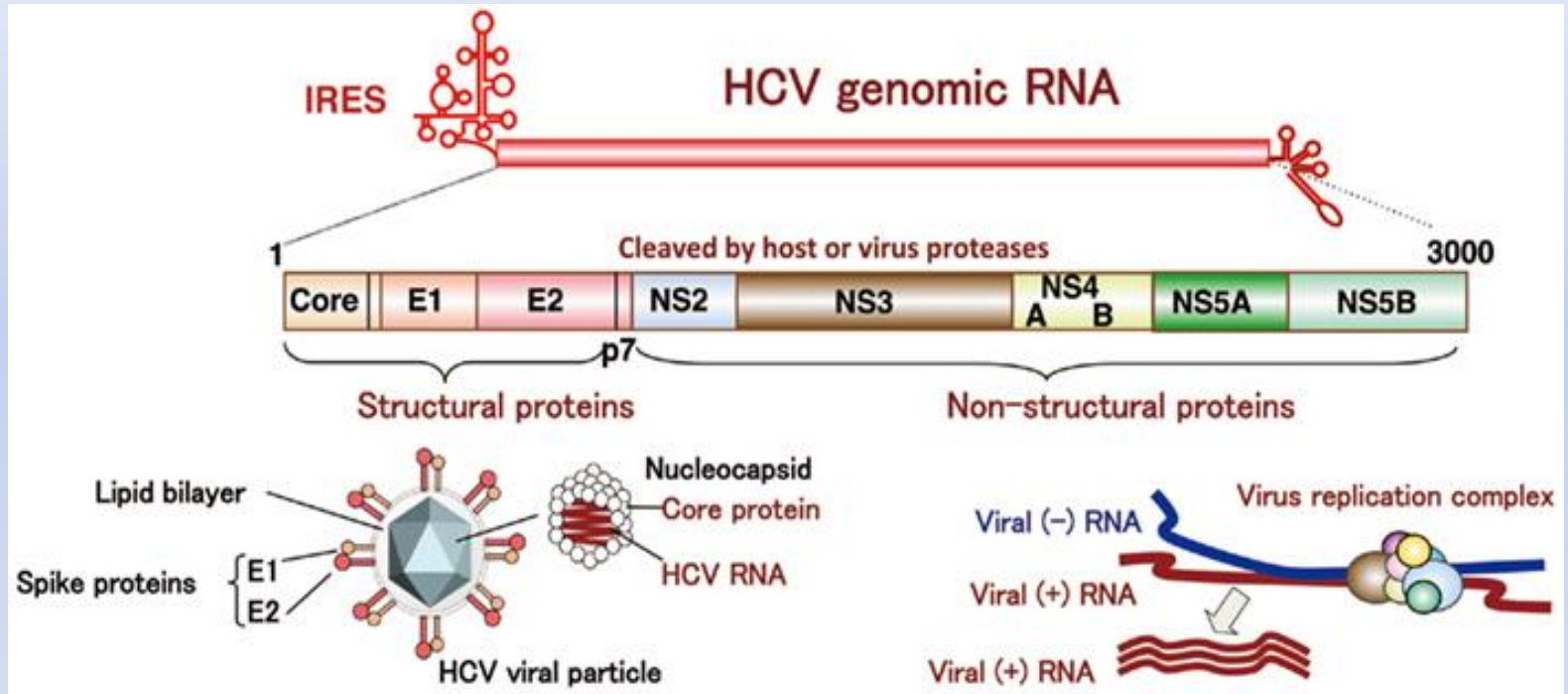


HCV Replikasyonu

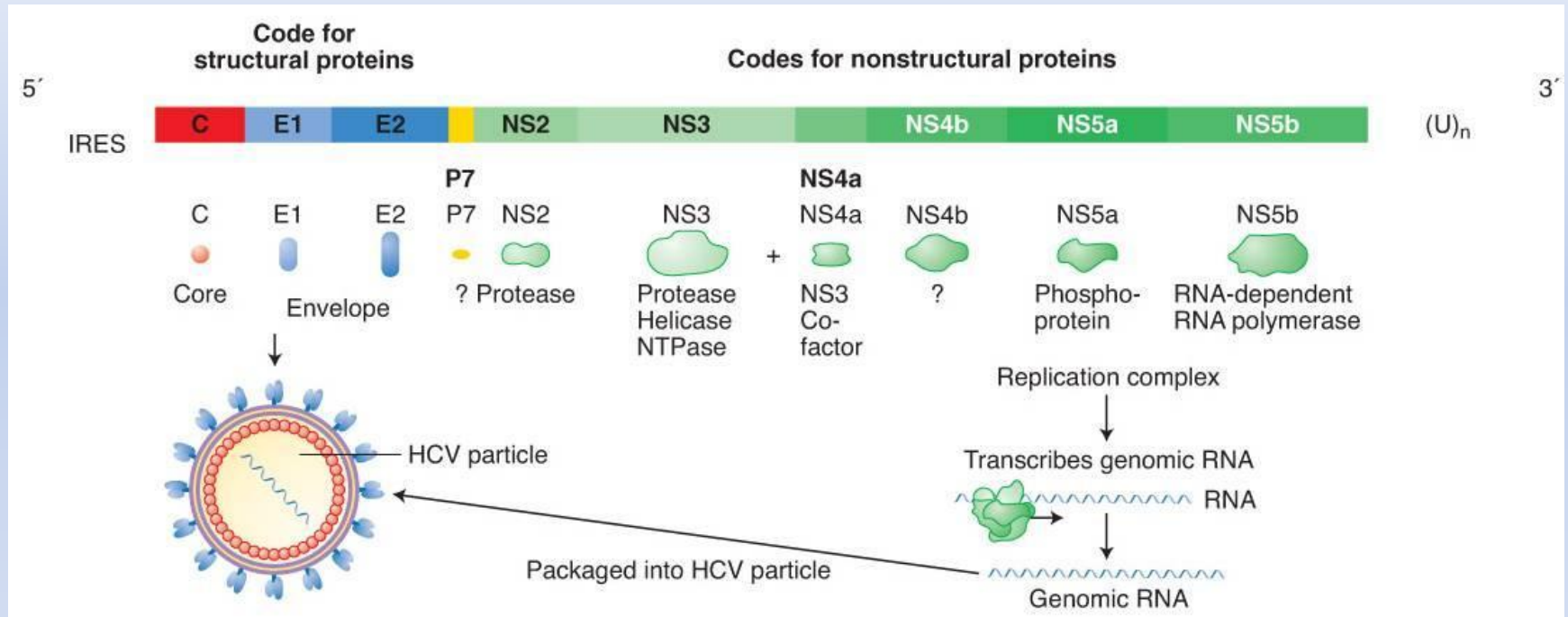
- Viral RNA sitoplazmaya salınır ve mRNA olarak görev yapar
- Poliproteinin translasyonu gerçekleşir
- HCV RNA; genomları büyük bir poliprotein kodlar
- Poliprotein:
 - Yapısal proteinler: kor, E1,E2
 - Yapısal olmayan proteinler: NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A ve NS5B



HCV Poliproteinler



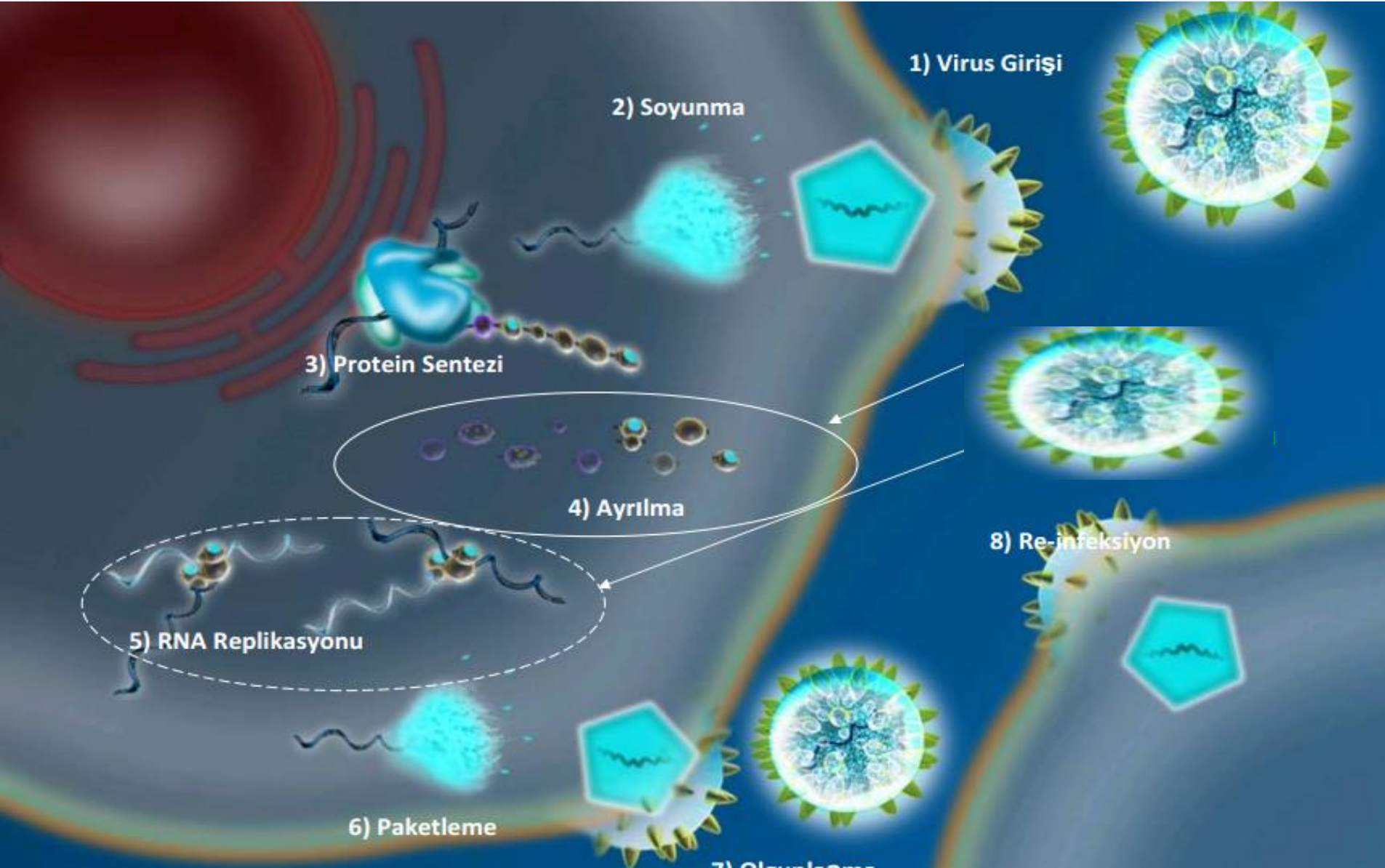
HCV Replikasyon



HCV Replikasyon

- Yapısal olmayan proteinlerden(NS3, NS4A, NS4B, NS5A ve NS5B) replikaz kompleksi oluşur
- Replikaz kompleksi genomik RNA'nın 3' ucundaki spesifik yapı ve sekansları tanıyarak genomun negatif kopyasını sentezler
- Oluşan çift zincirli RNA'dan çok sayıda pozitif RNA zinciri kopyalanır
- RNA zincirleri paketlenip HCV partikülüne yerleşir

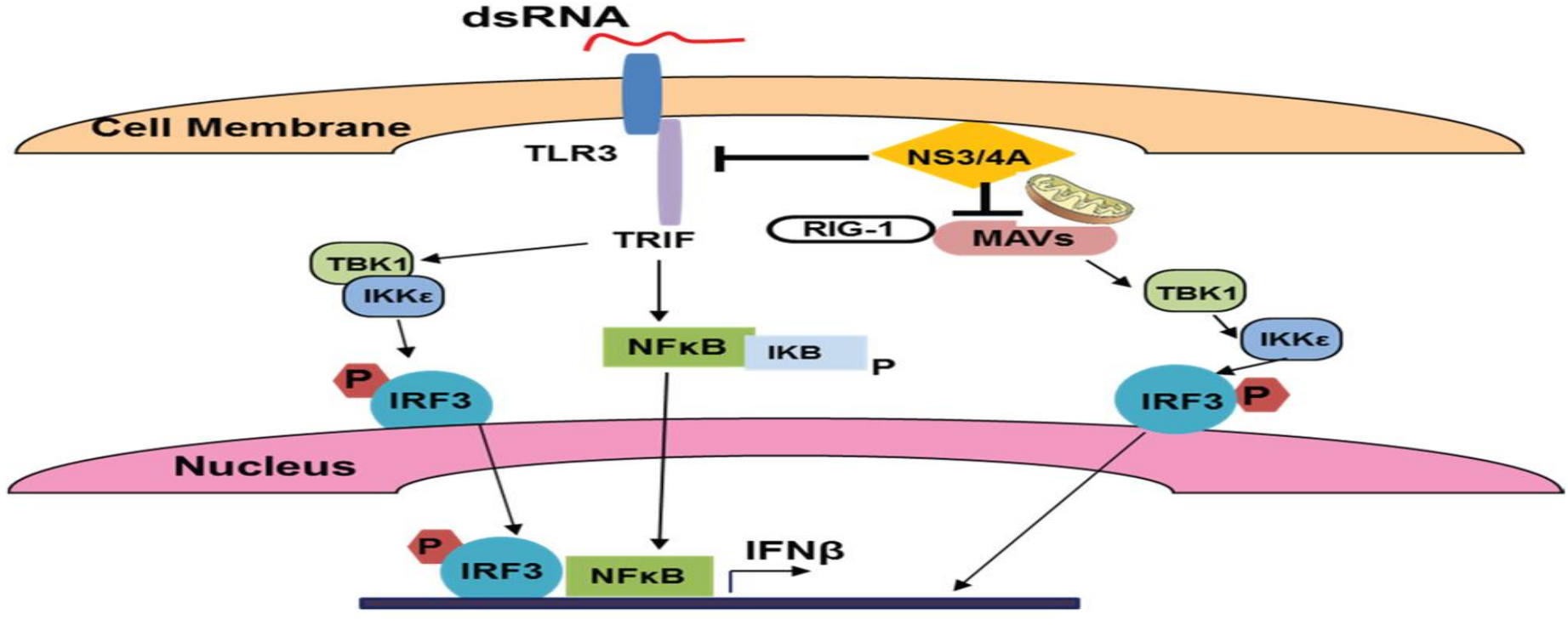
HCV Replikasyonu



HCV'ye Konak Yanıtı

- **Humoral immün yanıt**
 - ✓ Endojen kaynaklarca IFN salınımı (özellikle IFN tip1)
 - ✓ NK hücreleri
 - ✓ Dendritik hücreler
- **Hücre sel immün yanıt**
 - ✓ CD4 T lenfosit
 - ✓ CD8 T lenfosit
 - ✓ Kolonik düzenleyici T hücre (kolonik T_{reg})

Humoral İmmün Cevap



- Viral RNA'yı tanıyan **TLR3** (Toll Like Receptor 3), **TRIF** (TLR adaptör molekül) ile birlikte **IRF3**'ü (IFN regulating faktör 3) aktive ederek **IFN** (özellikle IFNβ) sentezini arttırır

Humoral İmmün Cevap

- **RIG-I** (retinoik asit inducible gene I protein) sitoplazmik viral RNA reseptörü olup **IPS-I** (IFN promoter stimulator I) ile etkileşir, **IRF3**'ü aktive ederek IFN β sentezini arttırır
- HCV ile enfeksiyonun akut döneminde IFN β salınımı doğal immün cevabın erken belirtilerinden biri olarak kabul edilir

IFN β Görevleri

- Hücresel protein kinazlar tarafından indüklenen enfekte hücrelerin protein sentezini azaltmak
- Hedef hücre ve antijen sunan hücreler üzerindeki MHC gen ekspresyonunun arttırılması
- 2'-5' oligoadenilat sentetaz enzimleri veya matriks proteinleri tarafından aktive edilmiş viral replikasyonu inhibe etmek
- NK hücreleri, dendritik hücreler ve CD8+ lenfositlerin aktivitesini arttırmak
- Apoptozis nedeniyle, aktive olmuş moleküller tarafından hücre ölümünü indüklemek

IL-8 ???

Polyak ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada:

- NS5A proteini IL-8'i indüklediği, bu şekilde proinflamatuvar, kemotaktik sitokin olarak inflamasyonu arttırdığı saptanmıştır
- IL-8 direkt olarak mezenkimal hücreleri uyarıp ekstraselüler matriks yapımını artırır



Hepatitis C Virus Induces Toll-Like Receptor 4 Expression, Leading to Enhanced Production of Beta Interferon and Interleukin-6

Keigo Machida,¹ Kevin T. H. Cheng,¹ Vicky M.-H. Sung,¹ Alexandra M. Levine,²
Steven Fong,⁴ and Michael M. C. Lai^{1,3*}

Department of Molecular Microbiology and Immunology¹ and Department of Medicine,² University of Southern California Keck School of Medicine, 2011 Zonal Avenue, Los Angeles, California 90033; Academia Sinica, Taipei 115, Taiwan³; and Department of Pathology, Stanford University Blood Center, 800 Welch Road, Palo Alto, California 94304⁴

Received 7 July 2005/Accepted 19 October 2005

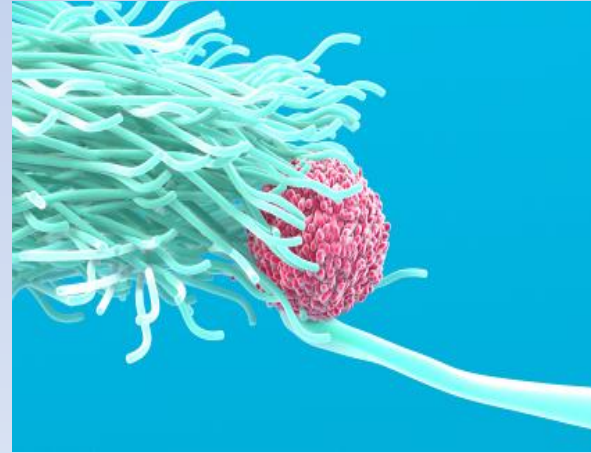
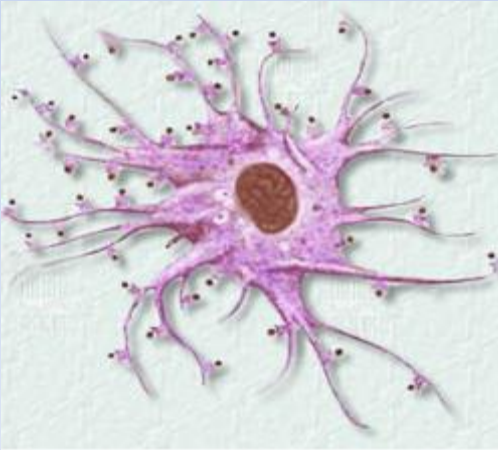
Machida ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada:

- HCV'li hastalarda **TLR** artmış olduğu
- **NS5A**, B lenfositlerde TLR4'ün ekspresyonunu uyararak IFN α ve IL-6'nın sekresyonunu artırdığı
- **HCV core** ve **NS3** proteinleri, monosit ve makrofajlarda, TLR2'leri uyararak IL-1,6,8 ve TNF sekresyonunu artırdığı gösterilmiştir



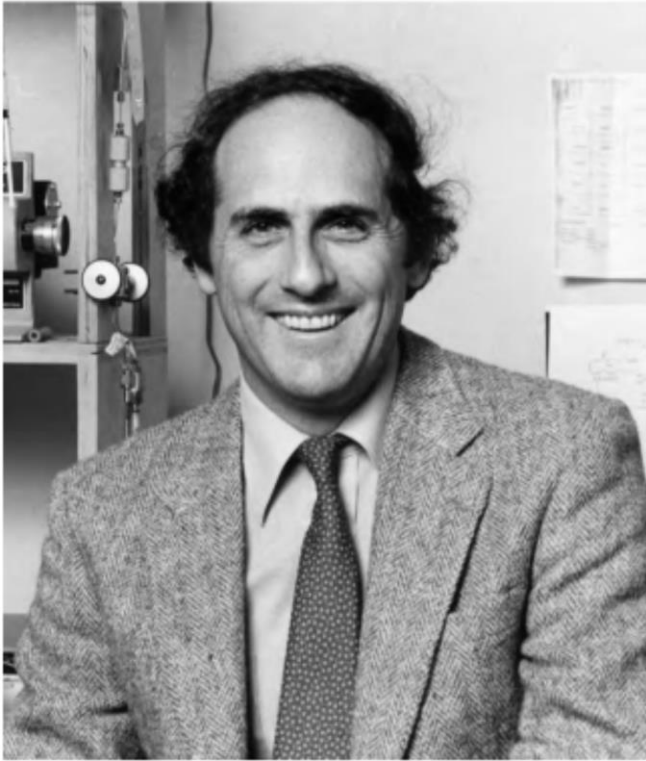
Dendritik Hücre Görevleri

- Dendritik hücrelerin görevi CD4+ ve CD8+ lenfositlere antijen sunmaktır
- Matür dendritik hücreler tarafından uyarıldıktan sonra CD8+ ve CD4+ T lenfositler oldukça yoğun bir biçimde çoğalmaya başlarlar



Dendritik
hücrelerin keşfi ile nobel ödülü
alan bilim insanı kimdir?

Ralph M. Steinman



- Ralph M. Steinman
- 2011
- Ödül :
 - Dendritik hücrelerin
 - Adaptif immün sistemdeki rolünün keşfi

Hücresel İmmün Cevap

- Akut ve kronik HCV enfeksiyonlu hastaların kanlarında
- HCV spesifik
 - ✓ CD8+ sitotoksik T lenfositlere özel MHC sınıf I
 - ✓ CD4+ T helper hücrelere özel MHC sınıf II moleküller tanımlanmıştır
- HCV ile enfekte olduktan sonra seronegatif hale gelmiş hastaların CD4+ ve CD8+ hücre cevaplarının çok güçlü olduğu gösterilmiştir

Lechner F, Wong DK, Dunbar PR, et al. Analysis of successful immune responses in persons infected with hepatitis C virus. J Exp Med. 2000; 191: 1499-1512.



HHS Public Access

Author manuscript

J Gastroenterol Hepatol. Author manuscript; available in PMC 2016 April 12.

Published in final edited form as:

J Gastroenterol Hepatol. 2015 October ; 30(10): 1543–1551. doi:10.1111/jgh.12936.

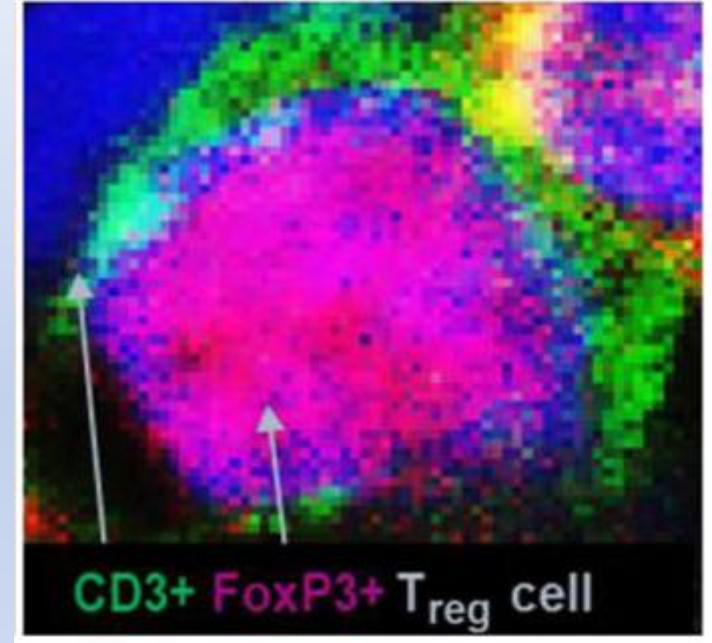
Association of colonic regulatory T cells with hepatitis C virus pathogenesis and liver pathology

- HCV ile enfekte üç hasta grubunun incelendiği kesitsel tanımlayıcı çalışma
- HCV naiv, tedavi yanıtızsız, kalıcı virolojik yanıtı hasta biyopsileri incelenmiş (n:20)
- Biyopsi kesitlerinde kolonik düzenleyici T hücre düzeyi immünohistokimyasal yöntem ile gösterilmiş



Kolonik Düzenleyici T Hücre

- Tedavi naiv ve tedavi yanıtı olmayan hasta grubunda
- Kontrol ve kalıcı virolojik yanıtı olan hasta grubuna göre
- Kolonik düzenleyici T hücre varlığı anlamlı ölçüde yüksek bulunmuş



F.Hetta,et all Association of colonic regulatory T cells with hepatitis C virus pathogenesis and liver pathology J Gastroenterol Hepatol. 2015 October ; 30(10): 1543–1551.

İmmün Yanıttan Kaçış Mekanizmaları

- HCV kor proteinleri makrofajlar üzerindeki komplemanlara ve T lenfosit yüzeyine bağlanarak makrofajlardan IL-12 salınımının azalmasına
- T lenfositlerin proliferasyonunun yavaşlamasına
- IL-2 ve interferon α üretiminin ertelenmesine neden olurlar
- Azalan IL-2 sekresyonu neticesinde spesifik lenfositlerin maturasyonu ve farklılaşması tamamlanamaz

İmmün Yanıttan Kaçış Mekanizmaları

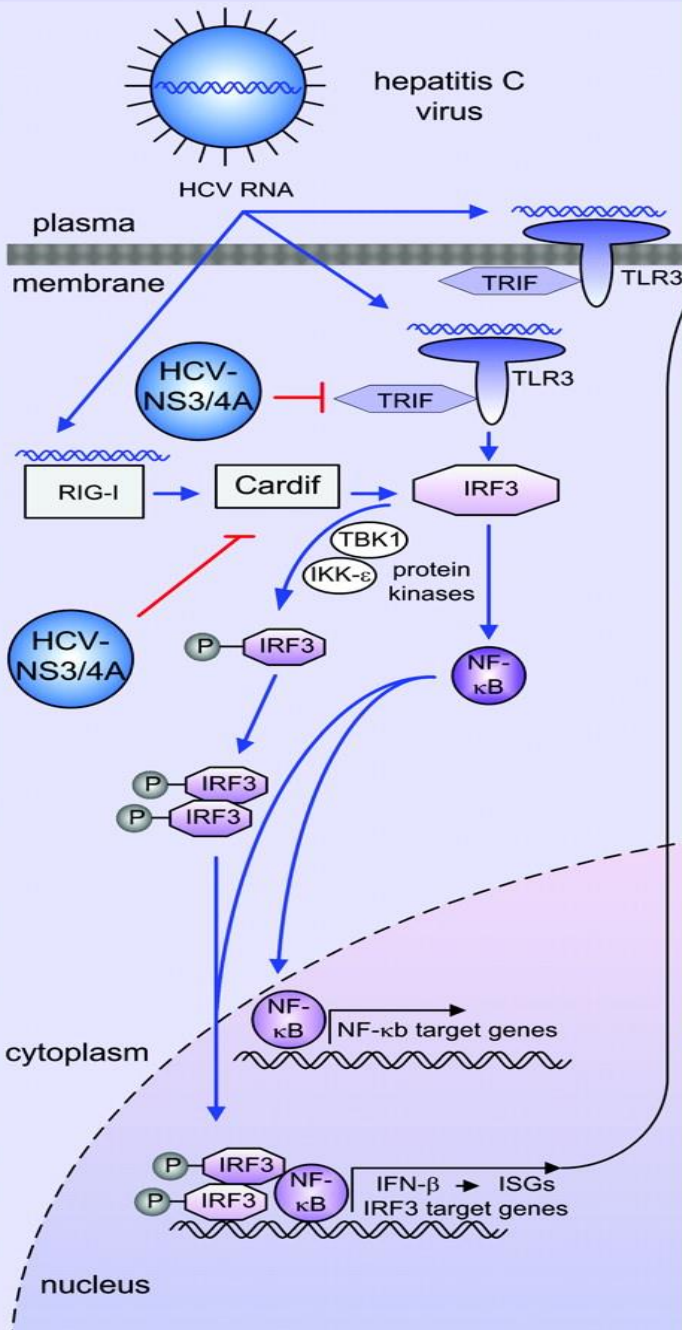
- HCV proteinleri dentritik hücrelerin fonksiyonlarını etkiler
 - Dentritik hücrelerden özellikle IFN tip 1, tip 2 ve IL-12 salınımını azaltır
 - Dendritik hücre farklılaşması engeller

Căruntu F. A, Benea L. Acute
Hepatitis C Virus Infection:
Diagnosis, Pathogenesis, Treatment.
J Gastrointestin Liver Dis. 2006; 153:
249-256.

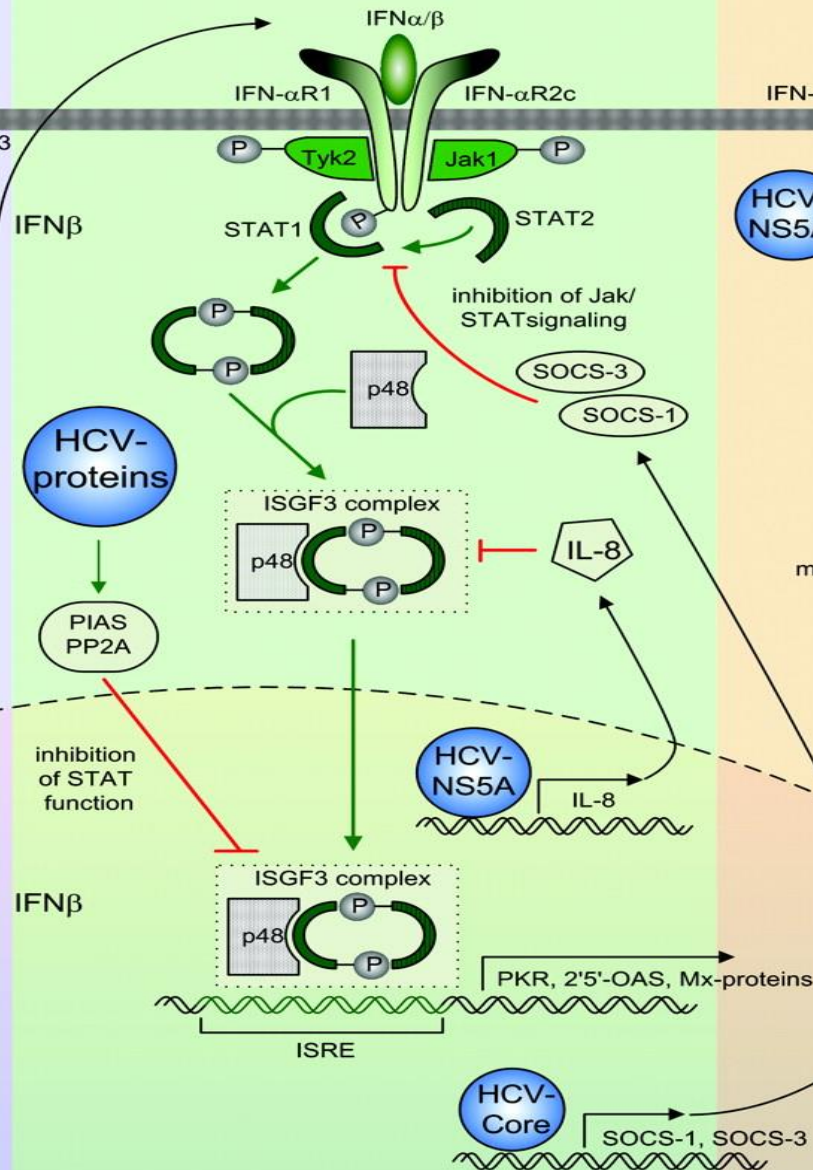
İmmün Yanıttan Kaçış Mekanizmaları

- HCV proteaz **NS3/4A** en etkili viral komponenttir
- **NS3/4A**, TRIF ve IPS-I'i parçalayarak viral defans oluşturur
- **HCV core protein**, JAK-STAT yolağını inhibe ederek IFN sensitif gen ekspresyonunu azaltır

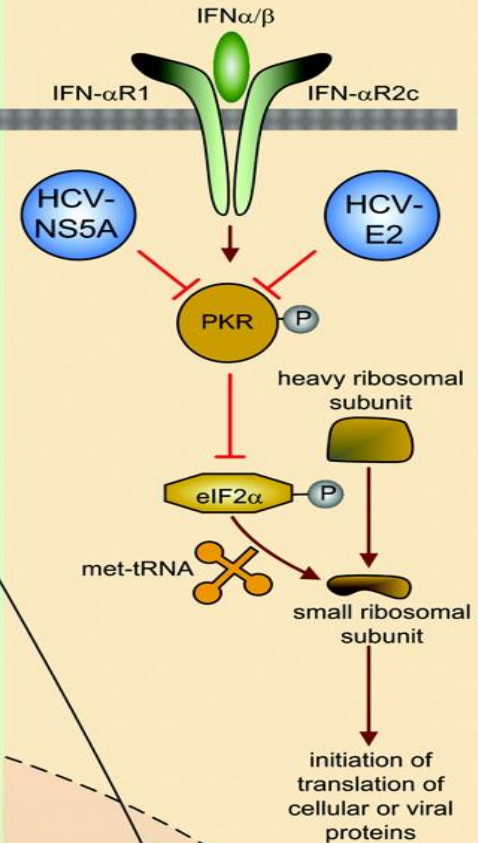
A) IFN resistance through inhibition of IRF3 and RIG1



B) IFN resistance through disruption of the IFN mediated Jak/STAT-pathway



C) IFN resistance through inhibition of PKR



Role of Th1/Th2 cytokines in serum on the pathogenesis of chronic hepatitis C and the outcome of interferon therapy

- Zhang ve ark. yapmış olduğu çalışmada
- 30 Kronik HCV tanılı hastanın serum IL-2, IFN-gama, TGF- β , IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-18, ve IL-1 β düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırılmış

• IL-2, TGF- β

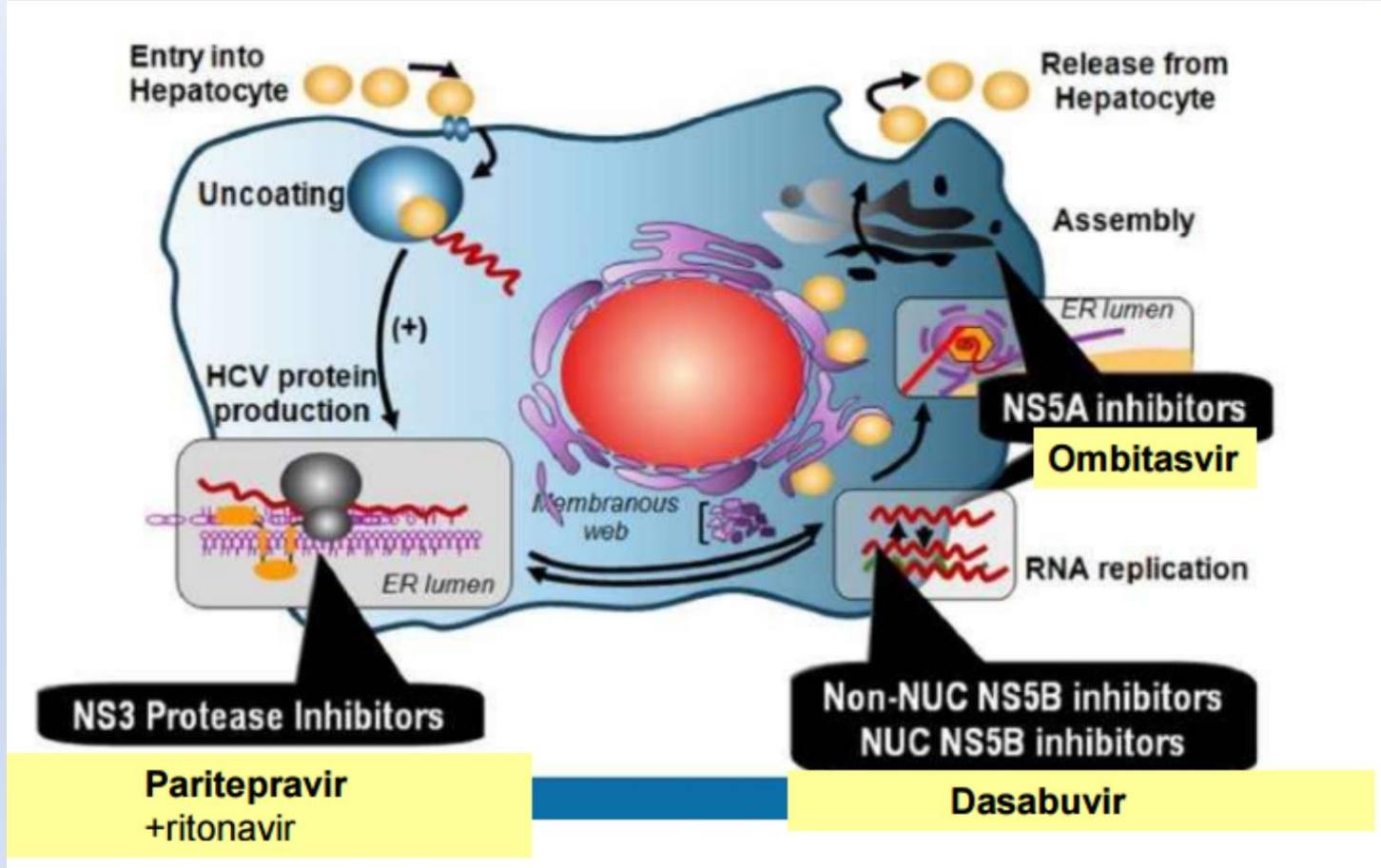


• IL-4, IL-5, IL-6, IL-18



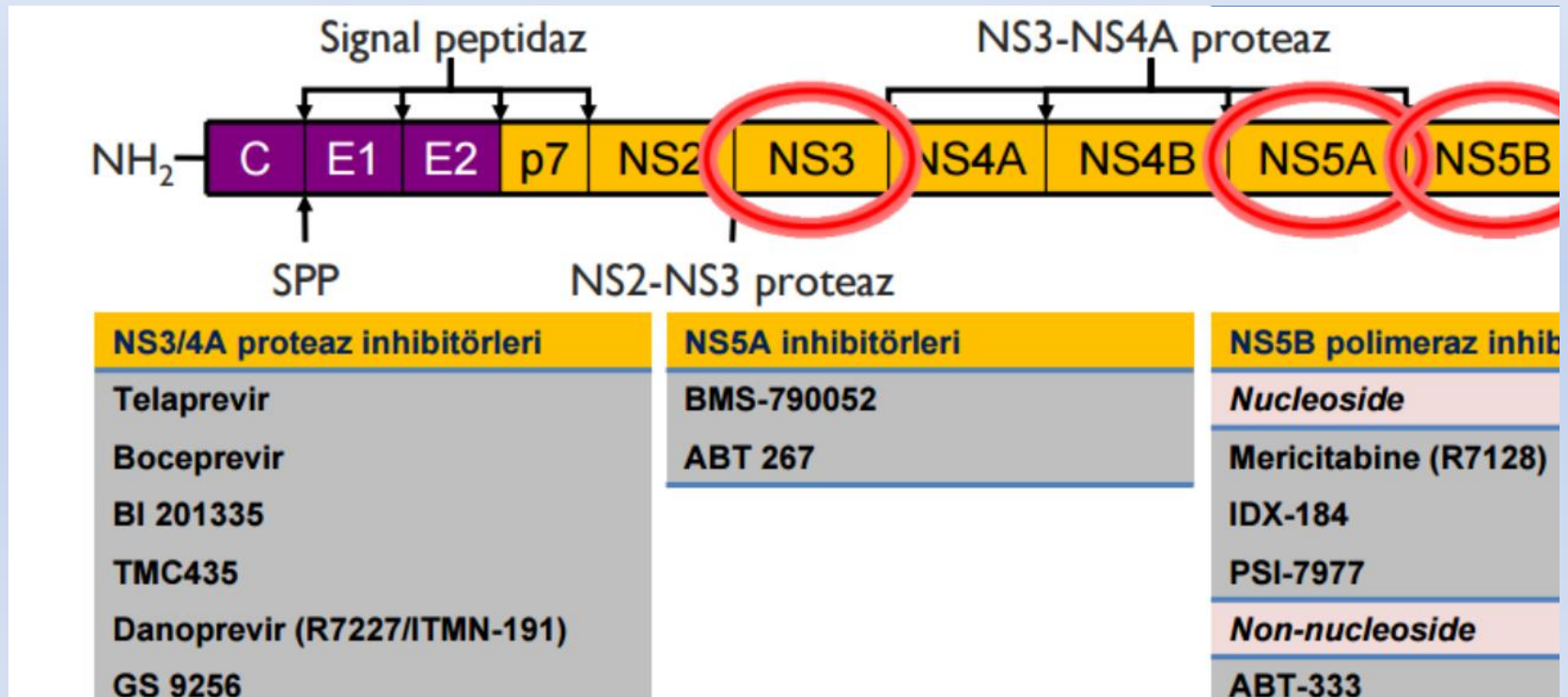
KRONİK HCV

Patogenezi Bilmek Neden Önemli ?



Patogenezi Bilmek Neden Önemli ?

Direkt-etkili antiviral (DAA) hedefleri



Hepatit C ve Ekstrahepatik Bulguları

HCV: Extrahepatic Manifestations

Autoimmune Phenomena

- CRST Syndrome²

Dermatologic

- Cutaneous Necrotizing Vasculitis²
- Lichen Planus¹
- Porphyrria Cutanea Tarda¹

Hematologic

- Aplastic Anemia¹
- Mixed Cryoglobulinemia¹
- Non Hodgkin's B-Cell Lymphoma¹
- Thrombocytopenia¹

Endocrine

- Diabetes Mellitus²
- Hypothyroidism²



Neuromuscular

- Arthritis/Arthralgia³
- Myalgia/Weakness³
- Peripheral Neuropathy³

Neuropsychiatric

- Depression⁴

Ocular

- Corneal Ulcer²
- Uveitis²

Renal

- Glomerulonephritis¹
- Nephrotic Syndrome²

Vascular

- Necrotizing Vasculitis³
- Polyarteritis Nodosa³

CRST = Calcinosis, Raynaud's phenomenon, Sclerodactyly and Telangiectasis

1. Angello V, et al *Journal of Hepatology*. 2004;40:341-352
2. Galossi A, et al. *J Gastrointest Liver Dis*. 2007;16:65-73
3. NIH. *NIH Consens State Sci Statements* 2002; 19(3):1-46
4. Scene D, et al. *Metab Brain Dis*. 2004;19: 357-381

HCV ile İlişkisine Göre Ekstrahepatik Tutulumlar

Kesin ilişkili olduğu patogenetik ve birlikte bulunma sıklığı ile kanıtlanmış	Mikst kriyoglobulinemi B hücreli NHL
İlişkisi kontrollere göre yüksek birliktelik oranları ile tanımlanmış	Tip 2 Diabet, insülin rezistansı; Porfiria kutenea tarda; Liken planus; Sicca sendromu; Otoantikör üretimi (ASMA, R, kriyoglobulinler, ANA, Antikardiolipin, antitiroid antikör); Glomerulonefrit, renal yetmezlik ; Yorgunluk, kognitif bozukluk, depresyon; Kardiyovasküler hastalıklar; Artralji, miyalji; Monoklonal gammopatiler; İmmun trombositopeni
İlişkisi olması muhtemel	Poliarterit; Pruritis; Fibromyalji Kronik radikulonöropati; Alveolit, pulmoner fibrozis
Anekdotik gözlem ilişkili bulgu veya hastalık	Psöriazis; Polimiyozit; Dermatomyozit; Poliarteritis nodoza Eritema nodozum; Mooren corneal ülser
Antiviral tedavide kullanılan ilaçlarla ilişkili	İnterferon: Hipo-Hipertroidi; Sarkoidoz; Liken planus; Vaskülit (deri) ; Periferik nöropati



Kronik HCV Ekstrahepatik Bulgular

- Hematolojik bozukluklar:
 - Esansiyel miks kriyoglobülinemi, monoklonal gamapati, lenfoma...
- Otoimmün bozukluklar:
 - Otoimmün hepatit, tiroid hastalıkları, sialadenit, myastenia gravis...
- Renal bozukluklar
- Dermatolojik bozukluklar:
 - Liken planus, Porfiriya kutanea tarda...



Kronik HCV Ekstrahepatik Bulgular

- Kronik HCV tanısı olanların %74'ü hastalıkları boyunca en azından bir ekstrahepatik bulgu ile karşılaşmışlardır
- HCV'nin ekstrahepatik bulgulara nasıl neden olduğu halen tam olarak anlaşılmamıştır

Cacoub P, et al. Extrahepatic manifestations associated with hepatitis C virus infection. A prospective multicenter study of 321 patients. The GERMIVIC. 2000.

Kronik HCV Ekstrahepatik Bulgular

- Artmış oksidatif stres yolu ve sitokinlerin salınımı ile
 - ✓ direkt ve/veya indirekt
 - ✓ lokal veya sistemik enflamasyon
 - ✓ immun sistem yoluyla ve/veya metabolik düzensizliğe neden olarak sistemik semptomlara yol açabilir

Kronik HCV Ekstrahepatik Bulgular

- Yaşlılarda
- Kadın hastalarda
- KC' de artmış fibrozisi olanlarda
- İnfeksiyon yaşının fazla olduğu hastalarda daha sık görülmektedir

Mikst Kryoglobulinemi

- HCV ile beraber görülen mikst kryoglobulinemi küçük ve orta ölçekli damar duvarlarında immunkompleks birikimi gelişen lenfoproliferatif bir patolojidir



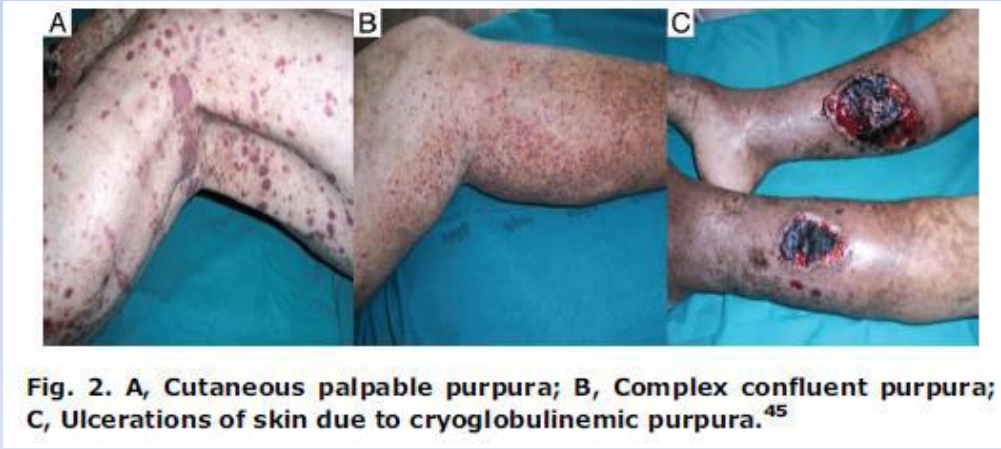
- Cacoub P, Gagnani L, Comarmond C et,al. Extrahepatic manifestations of
- chronic hepatitis C virus infection. Digestive and Liver Disease 2014.

Mikst Kryoglobulinemi

- İmmunkompleks birikimi ciltte özellikle alt ekstremiteler, eklemler, periferik sinirler ve böbreklerde görülür
- Hastalığın klinik seyri oldukça değişken
 - Artralji, purpura
 - Yaygın vaskülit ve glomerulonefrit gibi hayatı tehdit eden semptomlara sahip

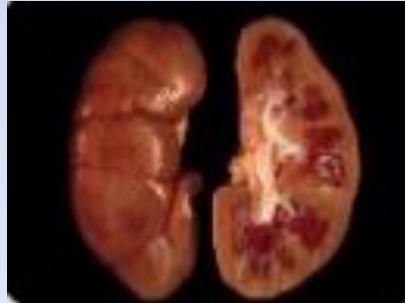
Mikst Kryoglobulinemi

- Cilt en sık tutulan organdır ve ana semptom palpabl purpuradır,
- Raynaud fenomeni, akrosiyanoz ve kronik kutaneöz ülserler de görülebilir



Mikst Kryoglobulinemi

- Nörolojik bulgular duyusal aksanopati gibi hafif veya motor polinöropati gibi ağır bulgular gösterir
- Renal tutulum subendotelyal yerleşen immunkompleksler nedeni ile akut veya kronik seyirli olabilir
- Hastalarda proteinüri, hematüri ve değişik derecede renal yetmezlik saptanır



•Cacoub P, Gagnani L, Comarmond C et,al.
Extrahepatic manifestations of
•chronic hepatitis C virus infection. Digestive and
Liver Disease 2014.

Mikst Kryoglobulinemi

- Kronik HCV infeksiyonunda mikst kryoglobulinemi
 - RF aktivitesi gösteren
 - Poliklonal IgG
 - Mono veya poliklonal IgM'den oluşan
 - tip 2 veya tip 3 mikst kryoglobulinler ile karakterizedir
- HCV infeksiyonu kötü prognoz işareti
 - 60 yaş üstü
 - Renal yetmezlik

Agnello V, De Rosa FG. Extrahepatic disease manifestations of HCV infection: some current issues. J Hepat 2004

Mixed cryoglobulinemia: demographic, clinical, and serologic features and survival in 231 patients.

Ferri C¹, Sebastiani M, Giuggioli D, Cazzato M, Longombardo G, Antonelli A, Puccini R, Michelassi C, Zignego AL.

- 1972-2001 yılları
- HCV ve Mikst kryogloblunemili 231 olgu
- Mortal seyredenler (97 olgu):
 - Nefropati (% 33)
 - Maligniteler (% 23)
 - Siroz (% 13)
 - Yaygın vaskülit (% 13)

HCV-Lenfoma

- HCV ilişkili lenfomalarda E2 proteinine karşı solubl IG'ler tanımlanmıştır
- Bulgular HCV ilişkili B hücreli lenfoma tanılı hastalarda HCV E2 proteinin patogeneizde rolü olduğunu desteklemekte

Quinn ER, et al. The B-cell receptor of a hepatitis C virus (HCV)-associated non-Hodgking lymphoma binds the viral E2 envelope protein, implicating HCV in lymphomagenesis. Blood 2010;98:3745.)

- HCV ve B hücreli lenfoma tanılı hastaların B hücrelerinde t(14;18) translokasyonunda artış saptanmış

Zignego AL, et al. T(14;18) translocation in chronic hepatitis C virus infection .Hepatology 2000;31:474

Gastroenterology. 2003 Dec;125(6):1723-32.

Prevalence of hepatitis C virus infection in B-cell non-Hodgkin's lymphoma: systematic review and meta-analysis.

Gisbert JP¹, García-Buey L, Pajares JM, Moreno-Otero R.

- 48 çalışmanın dahil edildiği bir metaanaliz
- Kronik HCV infeksiyonunda B hücreli NLH sıklığı (%15), normal popülasyona göre (%1.5) yüksek saptanmış

İdiopatik Trombositopenik Purpura

- Çoğunlukla artmış periferik trombosit yıkımının bir hastalığı
- Spesifik trombosit zar glikoproteinlerine karşı antikorlar



Liken Planus

- T hücre aracılı otoimmün bir hastalık olduğu düşünülmekte
- HCV ile birlikteliği sık raporlanmakla birlikte patogenezi aydınlatılamamıştır



Sjögren Sendromu

- Tükürük veya gözyaşı bezlerinde lenfositler (özellikle CD4 T lenfositler) başlangıçta periduktal daha sonra panlobüler yerleşirerek bezi yıkıma uğratır



Porfiria Kutanea Tarda

- Porfiria kutanea tarda'nın en yaygın görülen bulguları, güneş ışığına maruz kaldıktan sonra artan mekanik kırılganlığa bağlıdır



Sonuç I

Sonuç olarak HCV, konağın immün sistemi ile;

- ✓ çok sayıda,
- ✓ çok farklı,
- ✓ kompleks,
- ✓ hücresel ve moleküler etkileşim içindedir

HCV'nin direk sitopatik etkisi yoktur

Saptanan bulgular HCV antijenlerine karşı humoral ve hücresel immün cevap sonucu oluşur



Szabo E, Lotz G, Paska C, Kiss A, Schaff Z. Viral Hepatitis: New Data on Hepatitis C. Infection. Pathology Oncology Research. 2003; 9(4), 215-221

Sonuç II

- HCV hematolojik, otoimmün, renal, dermatolojik birçok ekstrahepatik bulgu ile birliktelik gösterir
- Tek başına bahsedilen ekstrahepatik bulgulardan biri saptandığında HCV mutlaka araştırılmalı
- Patogenezi bilmek HCV virusu ve tedavisine yönelik yeni araştırmalar yapabilmek ve tedavi yanıtını ön görebilmek için gereklidir

Nobel Ödülü

- Hücrelerin hasar gören DNA'ları nasıl onardığını haritalandıran araştırmaları sayesinde nobel ödülü alan bilim insanı biliyor musunuz ? 😊
- Bilen kişinin ödülünü biliyor musunuz ? 😊😊
- Bizim ödülümüzü biliyor musunuz ? 😊😊😊

TRT HABER





Aziz Sançar'ın Ödülleri ve Başarıları

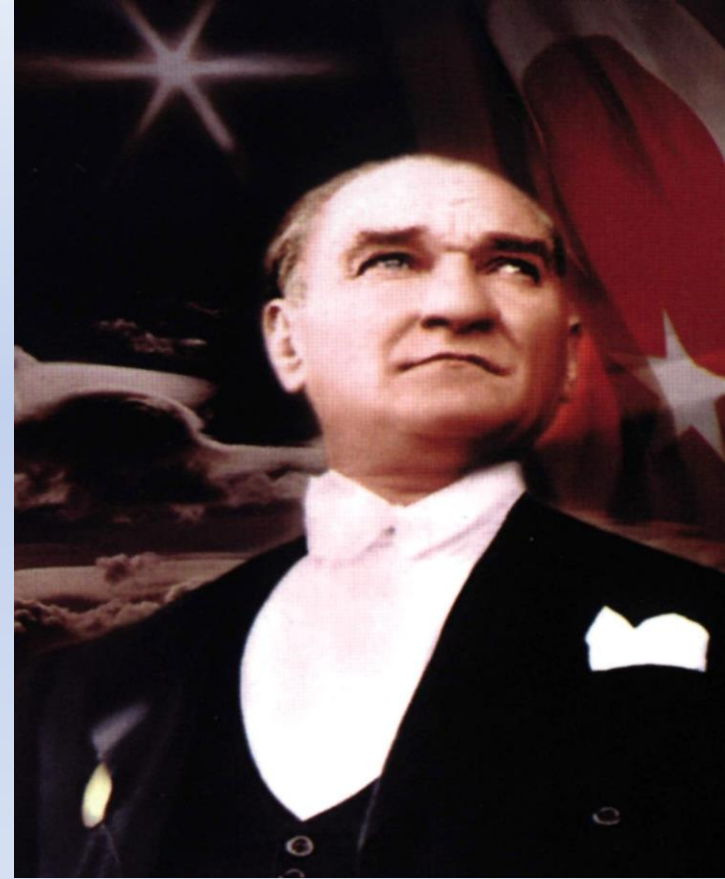
- ABD Ulusal Bilim Vakfı (National Science Foundation) Genç Araştırmacı Ödülü (1984)
- Amerikan Fotobiyoloji Derneği (American Society for Photobiology) Ödülü (1990)
- ABD Ulusal Sağlık Enstitüsü (National Institutes of Health) Ödülü (1995)
- TÜBİTAK Bilim Ödülü (1997)
- ABD Fen ve Sosyal Bilimler Akademisi (American Academy of Arts and Sciences) Ödülü (2004)
- Vehbi Koç Ödülü (2007)
- Nobel Kimya Ödülü (2015)

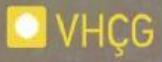


Nice Nobel Ödüllerine



Hayatta en hakiki mürşit, ilimdir.





KLİMİK TÜRK KLİNİK MİKROBİYOLOJİ VE
İNFEKSİYON HASTALIKLARI DERNEĞİ

Sabrınız için teşekkürler...

