

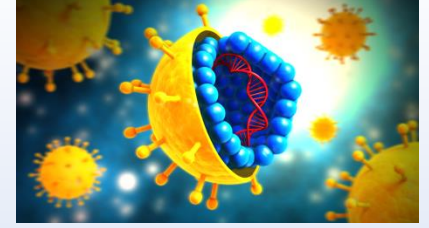


# HEPATİT C İNFEKSİYONU: AKUT, KRONİK VE EKSTRAHEPATİK BULGULARIN PATOGENEZİ

Dr. Neşe DEMİRTÜRK  
Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi  
İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD,  
Afyonkarahisar.



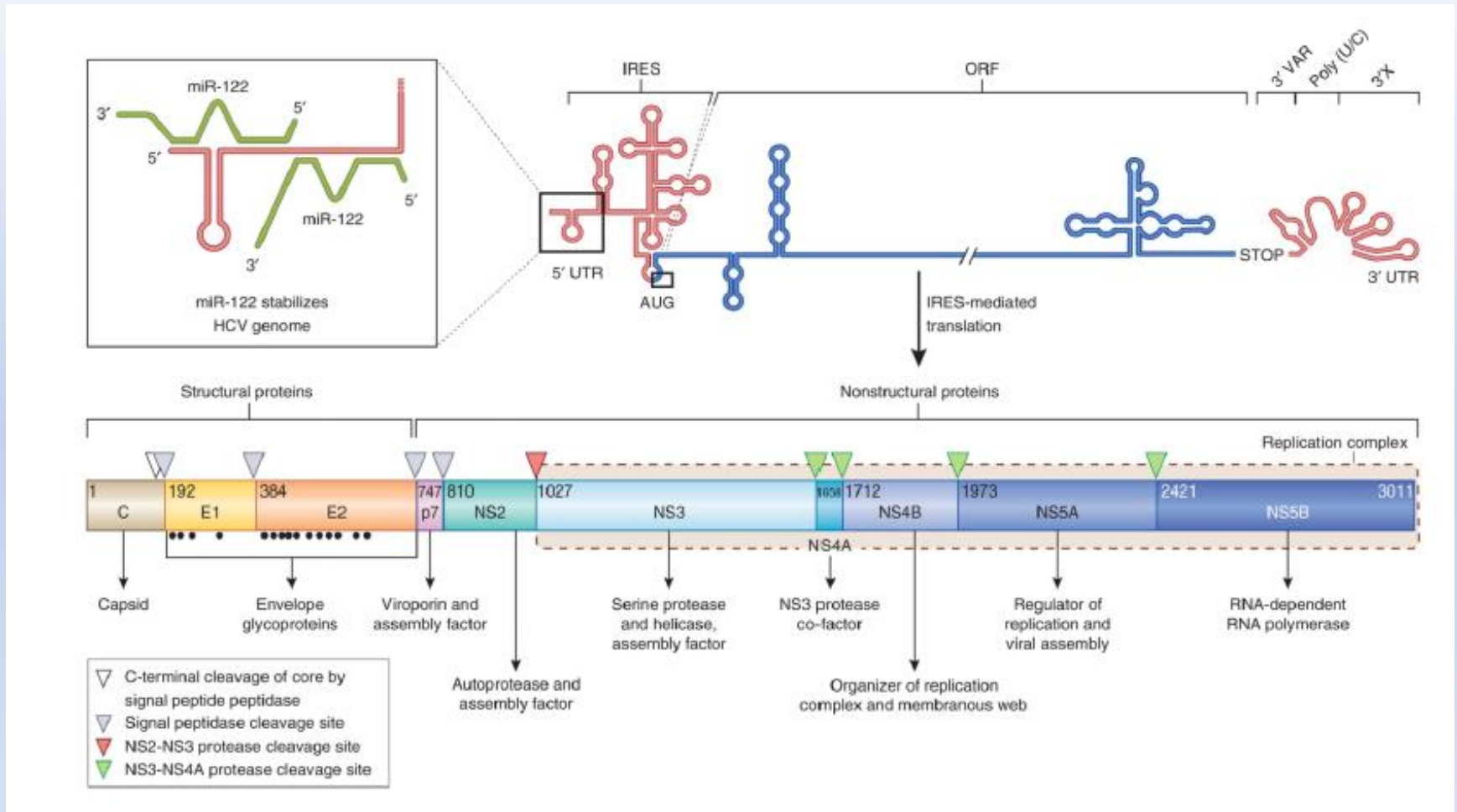
# HEPATİT C VİRUSU



- 1989 yılında posttransfüzyon hepatit etkeni olarak tanımlanmış
- *Flaviviridea* ailesinin *Hepacivirus* genusunda zarflı bir RNA virusu
- İmmunopatogenetik çalışmaların yapılabildiği tek model şempanzeler

- Genomu 9.6kb pozitif sarmallı tek iplikçikli RNA içeriyor
  - Tek bir poliprotein
  - 3000 aa içeriyor
  - 3 yapısal 6 yapısal olmayan (NS) proteine ayrışıyor
- Tanımlanmış 7 farklı GT, >67 subtipi var

# Tüm replikasyon siklusu stoplazmada geçiyor.

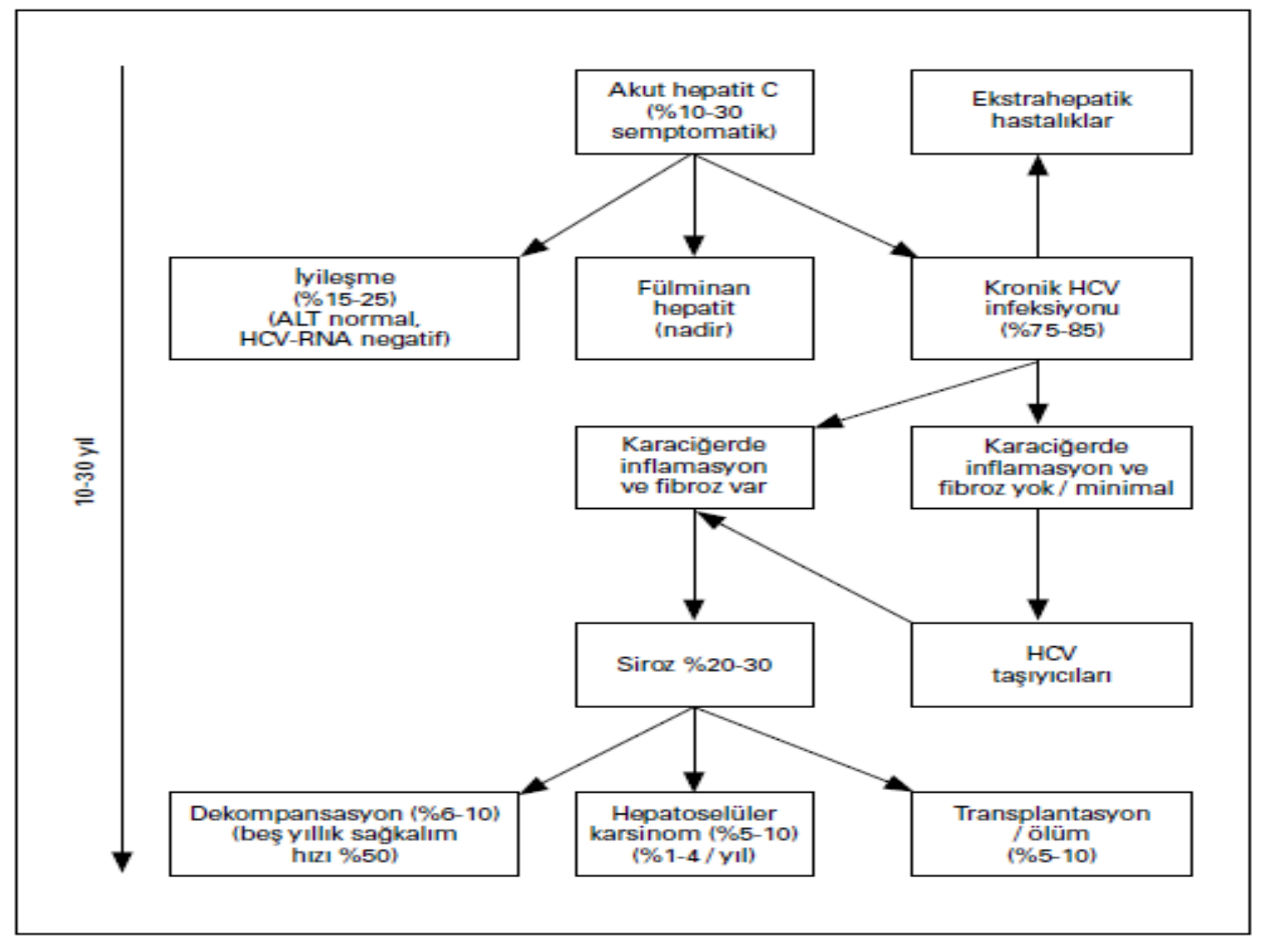


# İmmünopatogeneizde önemli replikasyon özellikleri

- Viral replikasyon kapasitesi çok yüksek
  - Günde yaklaşık  $10^{10}$ - $10^{12}$  viryon üretiyor
- Replikasyon sırasında bir çok mutasyonlar ortaya çıkar.
  - HCV RNA-bağımlı RNA-polimeraz enzimi, hata düzeltme yeteneğine sahip değil
  - Her replikasyon siklusunda, her nükleotidde  $\sim 10^{-3}$ - $10^{-5}$  mutasyon bekleniyor

- İnfeksiyonun patogenezi ???
- HCV sitopatik değil
- İmmunopatogenez hücresel immünite üzerinden geliyor
- HCV bulaşından sonraki ilk haftalarda virus-konak ilişkisi ve doğal immun yanıt infeksiyon seyriinin belirlenmesinde çok önemli !

# HCV İnfeksiyonunun Doğal Seyri



# Doğal seyri neler etkiliyor ?

- Konađın genetiđi
  - IL 28B alleli; CC genotipi
  - MHC haplotipi; *DQB1\*0301*
  - *HLA B\*27, HLA B\*57 ve HLA A\*03* spontan klerens ile ilişkili
- Virusun genotipi
  - HCV GT 1/4 & IL28 B rs12979860; spontan klerens ile ilişkili.
  - Diğer genotiplerde bu iliřki ????
- HIV koinfeksiyonu
- Alkol kullanımı
- Konağın cinsiyeti ve yaşı
  - Erkekler ve yaşlılarda kronikleşme riski artıyor!

Thomas DL et al. Nature 2009;461:798-801.

Jiménez-Sousa MA et al. BMC Med 2013;11:6.

Klenerman P, Fitzmaurice K. Clin Med 2015;6:33.

Westbrook RH, Dusheiko G. J Hepatol 2014;61:58-68.





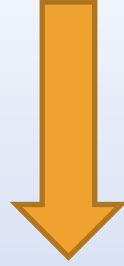
# HCV'NA KARŞI DOĞAL İMMÜN YANIT

- HCV infeksiyonunun ve immün yanıtın kontrolünde "doğal immünite" anahtar rol oynuyor
- Doğal immünitenin bir çok farklı mekanizma ile aşılması ya da kontrol edilmesi kronik infeksiyon gelişimine zemin hazırlıyor

- HCV replikasyonu sırasında, karaciğerde, doğal immünite elemanı olan *patojen tanıma reseptörleri* "PRR" tarafından tanınır ve *patojen ilişkili moleküler patern motiflerine* "PAMP" bağlanır.
  - Bu basamaklar nonspesifik
- Doğal immüntenin aktivasyonu ve kazanılmış immünite kontrolü başlatılır.

- Bu basamaktan sonra doğal ve kazanılmış immünite, *hepatositler* ve karaciğerde var olan ya da uyarımla karaciğeri infiltre eden *Kupfer hücreleri, pDC hücreler, NK hücreleri ve lenfositler* tarafından oluşturulur.
- Etkin ve güçlü yanıt veren hastalarda iyileşme olur.
- Ancak hastaların %70'i bunu başaramaz ve *kronik infeksiyon* gelişir.
-

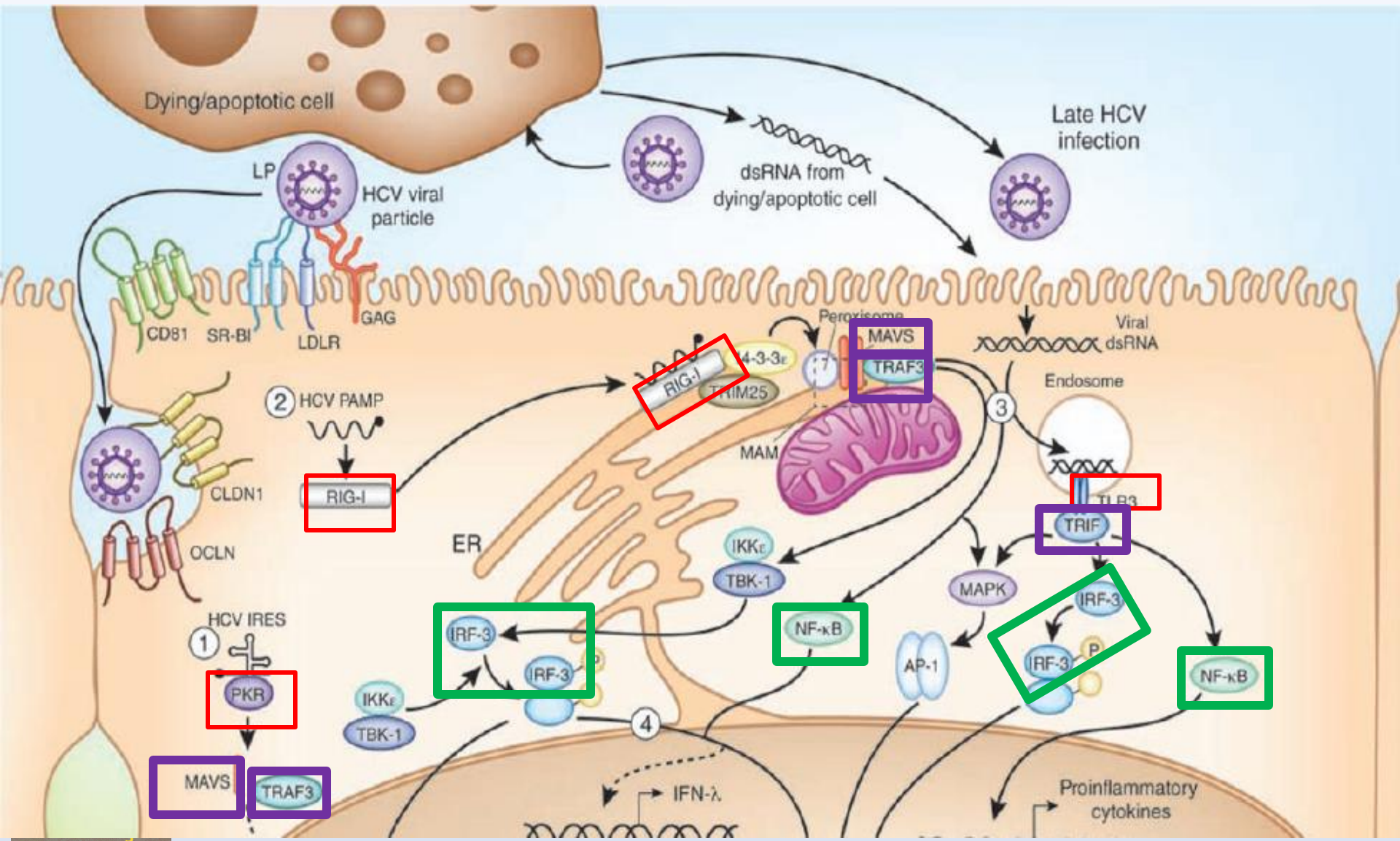
# Kronikleşmenin ana nedeni

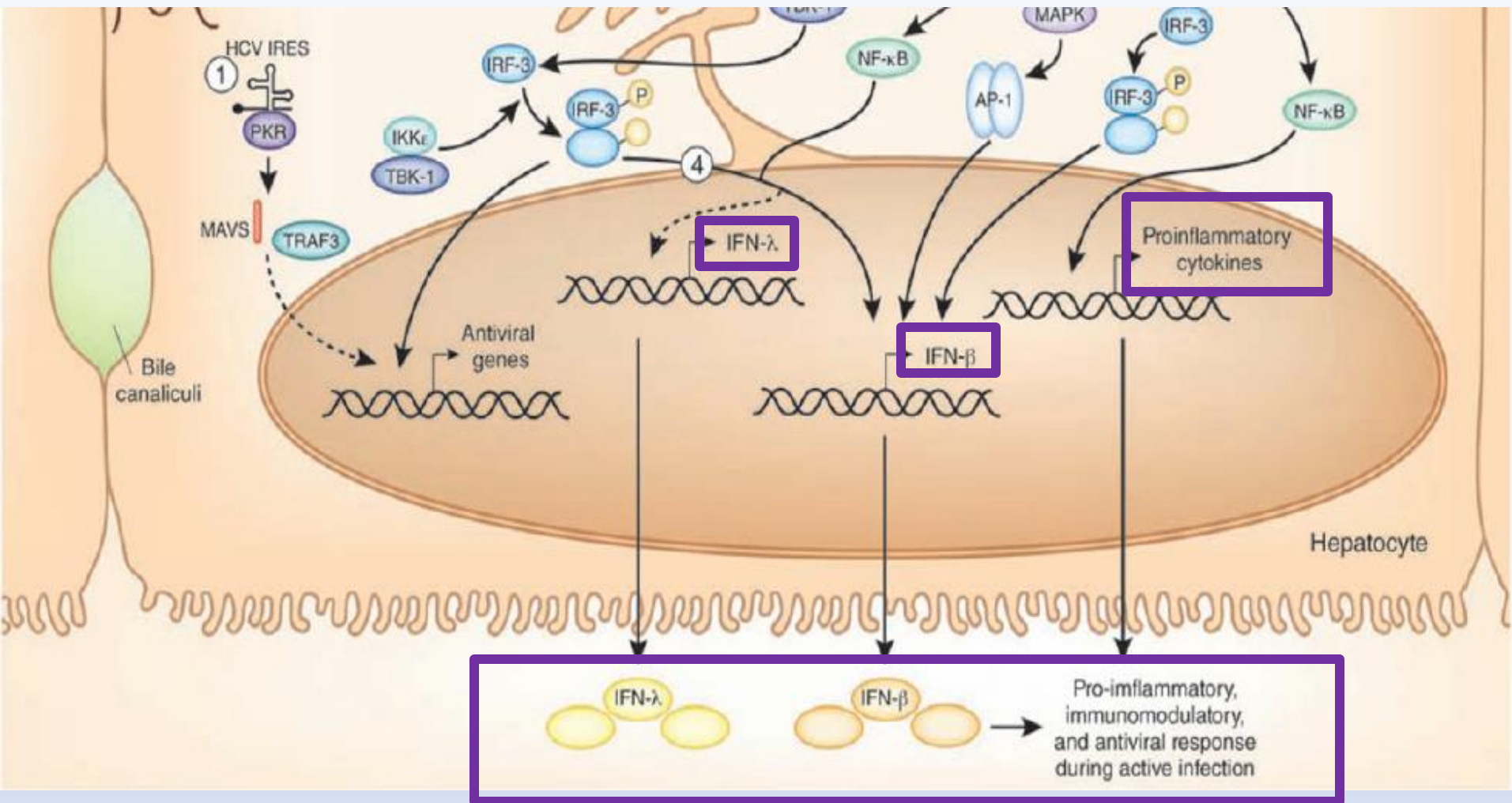


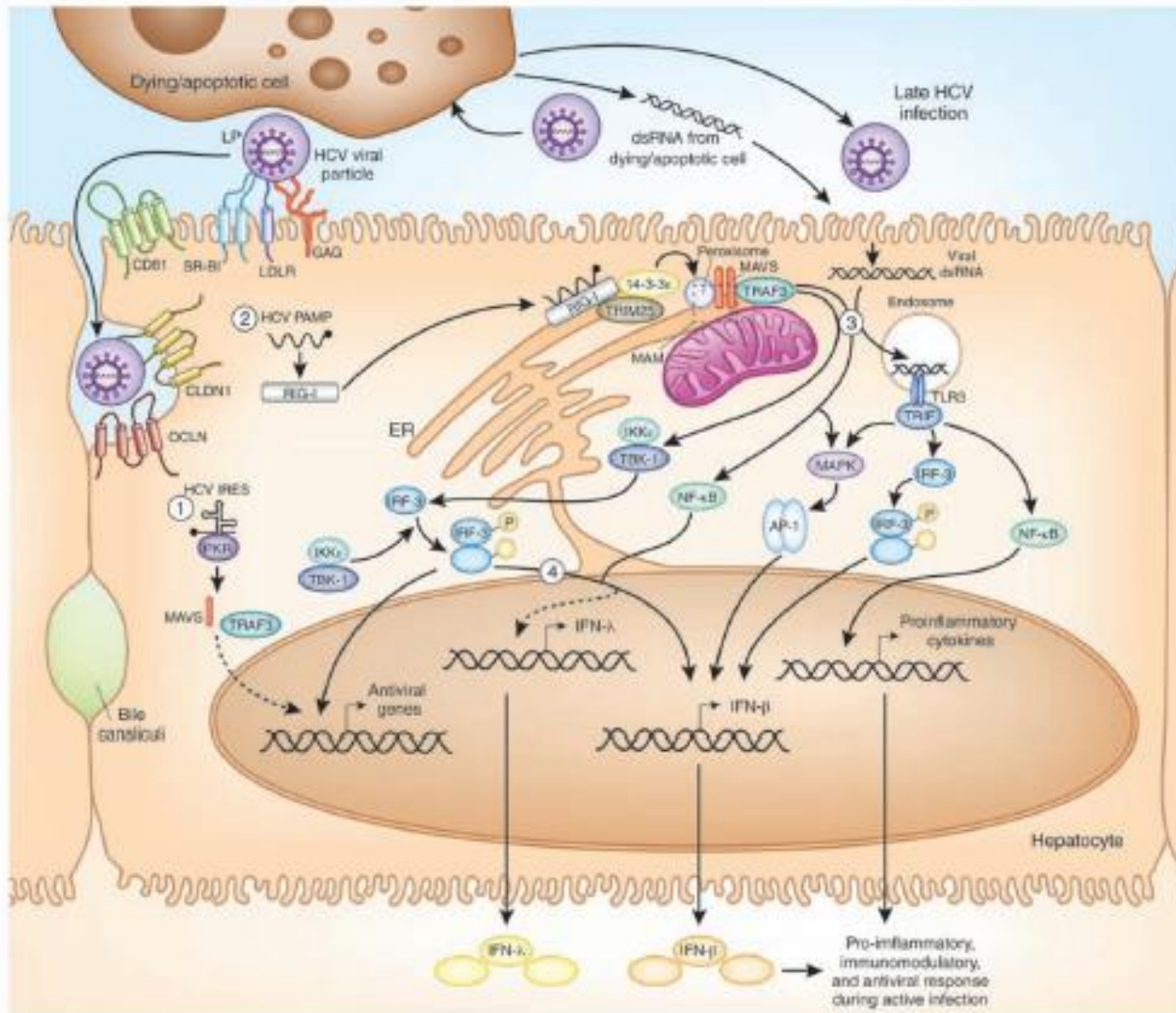
HCV'ye karşı oluşan intrasellüler doğal immün yanıtın viral ve konak faktörlerince değiştirilmesi



Nonfonksiyonel kazanılmış immün yanıt



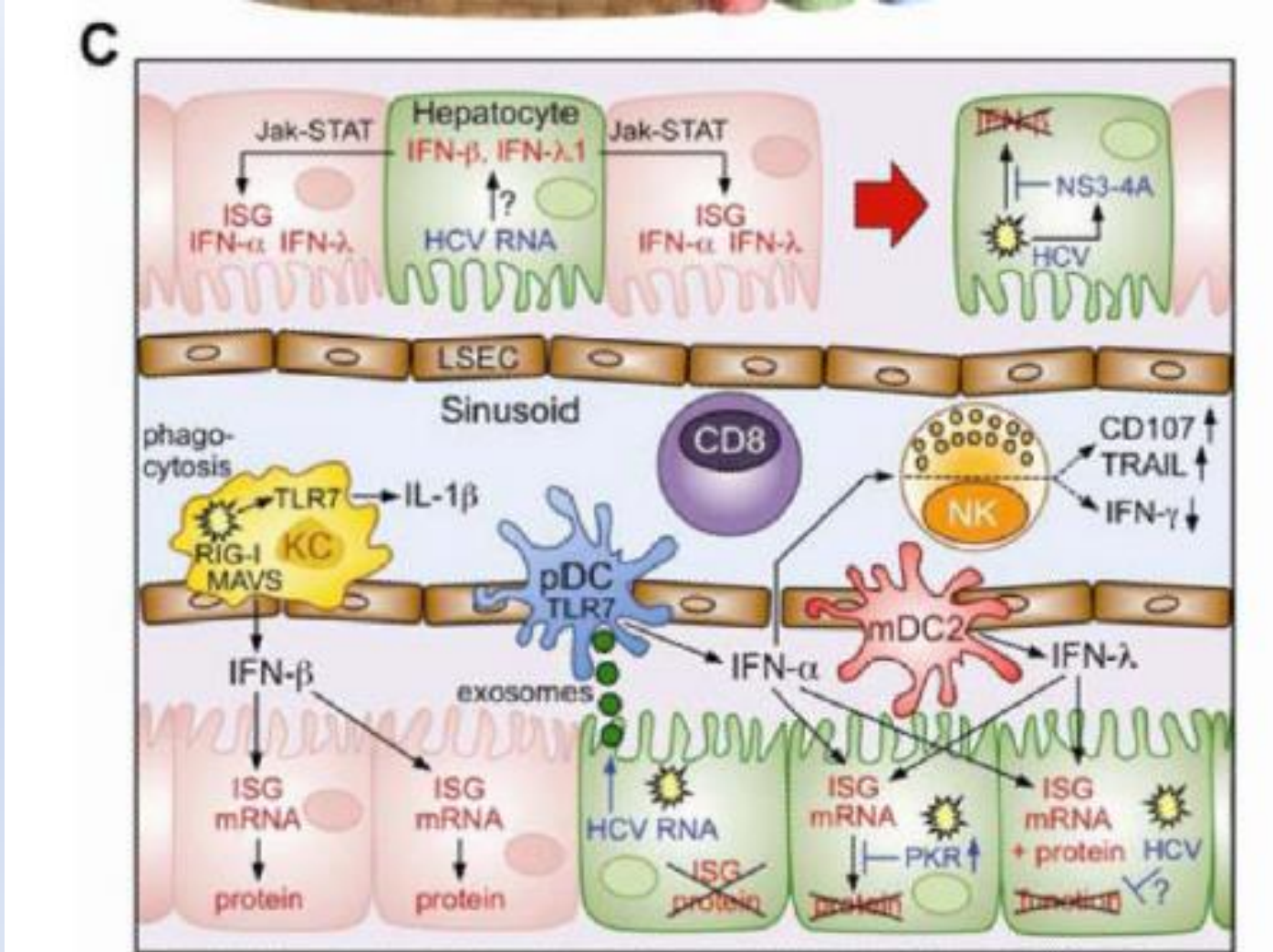




**Figure 1. Sensing of HCV can activate innate antiviral defenses through IFN induction in hepatocytes**

*Horner SM, Gale Jr M. Nat Med 2013;19:879-88.*

# Tip 1 ve 3 IFN'ların kaynağı ?



*Park SH, Rehmann B. Immunity 2014;40:13-24.*



# HCV İnfeksiyonuna Doğal İmmun Yanıt

- Doğal immüniteyi yönlendiren ana sitokin **IFN**
- Tip 1 IFN (IFN alfa ve beta)
- Tip3 IFN (IFN  $\lambda$ 1,2 ve 3)
- Virusla infekte hücreler ile makrofaj ve dendritik hücrelerden salgılanır.
  - Hücrelerde antiviral aktiviteyi uyarır.
  - Doğal immüntenin hücresel komponentlerini aktive ve regüle eder; kazanılmış bağışık yanıtın uyarımını başlatır.
  - Apoptozu uyaran molekülleri aktive eder, infekte hücrelerin apoptoza gidişini uyarır.

# Tip 1 IFN ne yapıyor ?

- Viral replikasyonu durduruyor!
- Hücresel **protein kinazı** indükleyerek infekte hücrede protein sentezini azaltır; virus replikasyonunda translasyon ve transkripsiyon inhibe olur.
- İnfekte hücrede **oligoadenilat sentetazı** indükler; viral mRNA'lar parçalanır.

# Tip 1 IFN ne yapıyor ?

- Antiviral immun yanıtı arttırıyor!
- İnfekte hücre üzerinde MHC sınıf I ve II molekülünün ekspresyonunu arttırır; sitotoksik ve yardımcı T hücrelerine ag sunumu artar.
- NK hücrelerini ve dendritik hücreleri aktive eder.

# Tip 3 IFN ne yapıyor ?

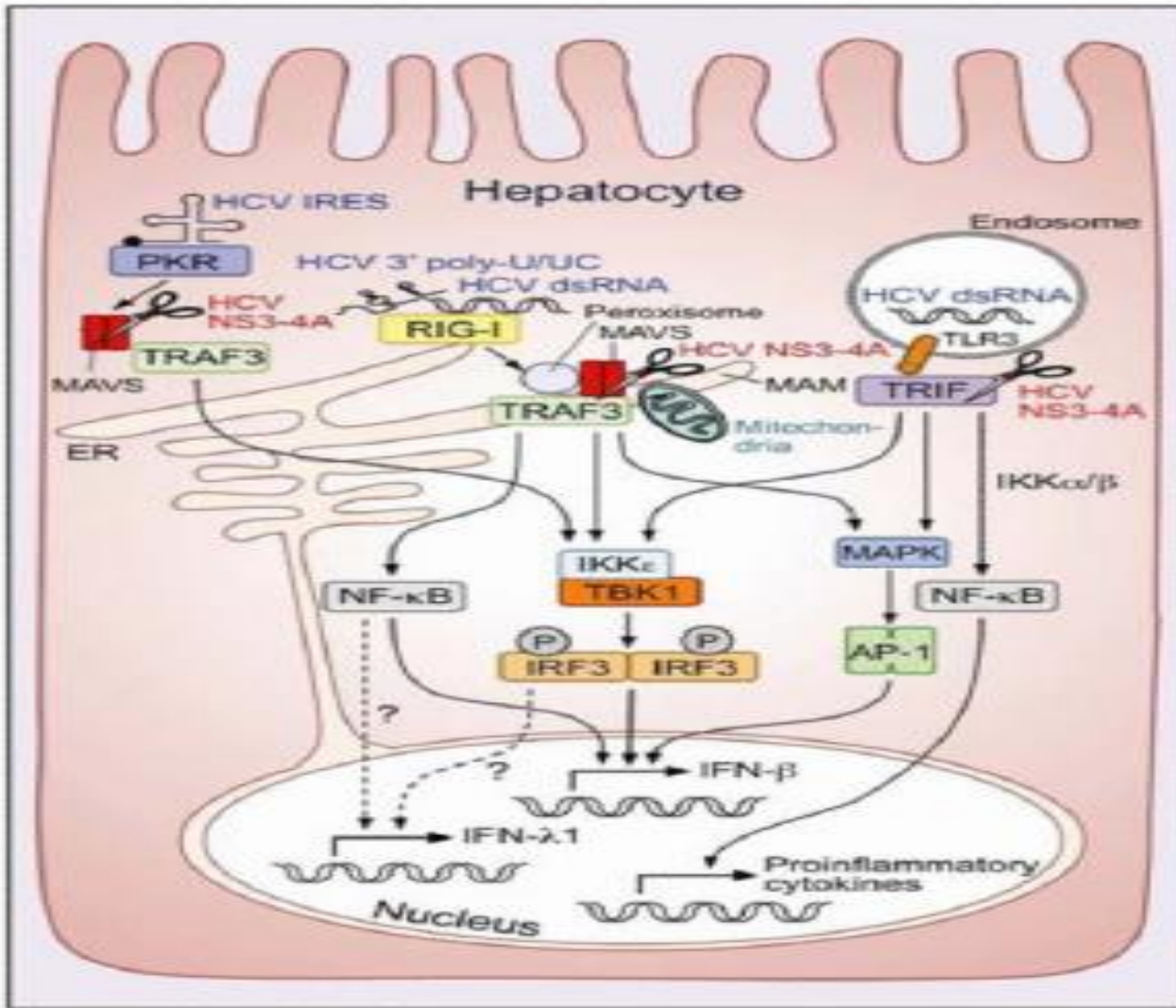
- Antiviral immun yanıtı arttırıyor!
- İnfeksiyonun akut fazında tip 1 IFN ile birlikte ISG aktivasyonu ve artışını uyarır.
  - *Bir varsayım; tip 1 IFN'a göre infekte karaciğerde lokalize, özgül hücrelerde devamlı ISG aktivasyonu yaptığı ve bunun da doğal immünite yanında kazanılmış immünite için önemli olduğu şeklinde.*
- Akut infeksiyon daha etkin olan IFN tipi ????



*Heim MH, Thimme R J Hepatol 2014;61:14-25.  
Horner SM, Gale Jr M. Nat Med 2013;19:879-88.*

- Akut HCV infeksiyonunda ilk birkaç gün viral yük çok artar.
- Daha sonra stabil bir faz başlar.
- Bu dönemde IFN yanıtı ve ISG'ler güçlü şekilde indüklenir. İnfeksiyonun gidişini bu yanıtın etkinliği belirler.
- Ancak virus bu doğal yanıtta değişik mekanizmalarla karşı koyar.
- **HCV hangi kaçış mekanizmalarını kullanıyor ?**

B



# Akut HCV infeksiyonunda NK hücreleri

- Normal karaciğerde çok miktarda NK hücresi bulunur. Viral infeksiyonlara erken yanıtta ana hücrelerdir.
- HCV infeksiyonunda aktive edici ve inhibe edici reseptörlerden gelen bilgilerin düzenlenmesini sağlar.
- İmmüniteyi yönlendirir, otoreaktiviteyi engeller.

- IFN alfa, IFN gamma ve TNF alfa gibi sitokinleri salgılar.
- Viral replikasyonu inhibe eder.
- Dendritik hücre olgunlaşmasını destekler.
- Lenfoid ve inflamatuvar hücreleri toparlayacak sitokinlerin salınımını indükler.
- İnfekte hepatositlerin direkt yıkımını da sağlar.
  - *TRAIL veya perforinler ile direkt sitolitik mekanizma*
  - *INF gamma aracılı nonsitolitik mekanizma*



- NK hücre fonksiyonlarının yetersizliği kronikleşmede etkili ???
- KHC'li hastalarda NK hücre fonksiyonlarının bozulduğu gösterilmiş
  - HCV direkt olarak NK hücre fonksiyonunu bozabilir
  - NS5A proteinlerinin monositlerden IL-10 üretimini arttırdığı, IL-12 salınımını azalttığı ve NK hücre fonksiyonlarını bozduğu gösterilmiş
  - HCV'nin hücreden hücreye yayılımı da NK hücrelerinin fonksiyonunu azaltıyor

- Kronikleşme olan hastalarda baskın NK hücre subsetlerinde değişim gözlenmiş
- Sitotoksik ve IFN gamma üreten subsetlerde azalma olurken, nonfonksiyonel CD56<sup>negative</sup>/CD16<sup>positive</sup> subset NK hücrelerinde artış belirlenmiş
- Kronikleşmede ne kadar etkili ??????

# HCV'NA KARŞI KAZANILMIŞ İMMÜN YANIT

- Kazanılmış immün yanıtta hüморal ve hücreşel immünite birlikte görev alır.
- HCV bulaştıktan en fazla 2 hafta sonra serumda HCV RNA saptanabilir düzeye ulaşır.
- Saptanabilir hücreşel yanıt ancak 1-2 ayda; humoral immün yanıt ise 2-3 ayda ortaya çıkmaktadır. Akut HCV infeksiyonundan iyileşen hastaların bazılarında hiç antikor yanıtı da oluşmayabilir.



*Dustin LB et al. J Leukoc Biol 2014;94:535-548.*

*Caruntu FA et al. J Gastrointest Liver Dis 2006;3:249-56.*

# Hümmoral immün yanıt

- HCV infeksiyonunda hümmoral immün yanıt HBV infeksiyonunda olduğu gibi koruma sağlamaz.
- Sentezlenen antikorlar;
  - anti-c33 antikorları; NS3 bölgesini hedef alır
  - anti-22c antikorları; "core" bölgesi ve "kapsid"i hedef alır
  - NS4 bölgesi proteinlerine karşı oluşan antikorlar
- nötralizan özellik taşımazlar.
  - anti-E1 ve E2 antikorları; zarf proteinlerini hedef alır.
- nötralizan özelliktedir.

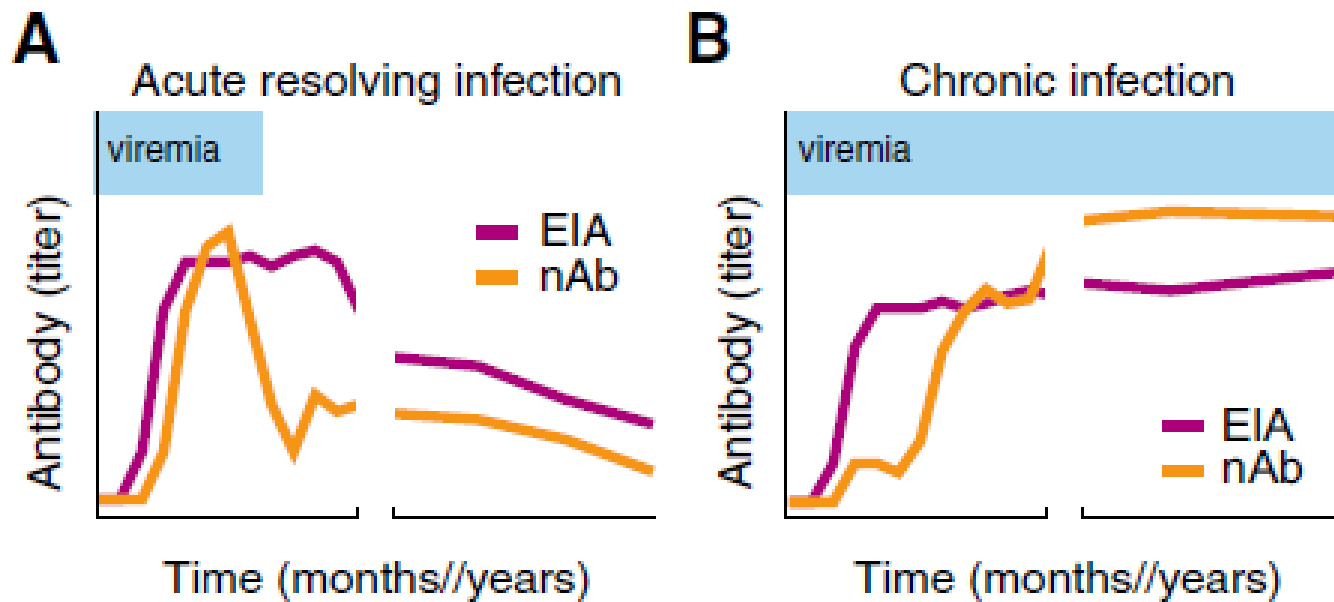
*Dustin LB et al. J Leukoc Biol 2014;94:535-548.*

- Oluşan antikorlardan yapısal olmayan proteinlere karşı olanlar tanıda yardımcıdır.
- Opsonizasyon, infekte hücrelerden kalan debrisin ve inflamasyonun temizlenmesine katkıda bulunur.
- Ancak bu antikorların infekte hücre ya da viryonları tanıyıp tanımadığı bilinmemektedir.

*Dustin LB et al. J Leukoc Biol 2014;94:535-548.*

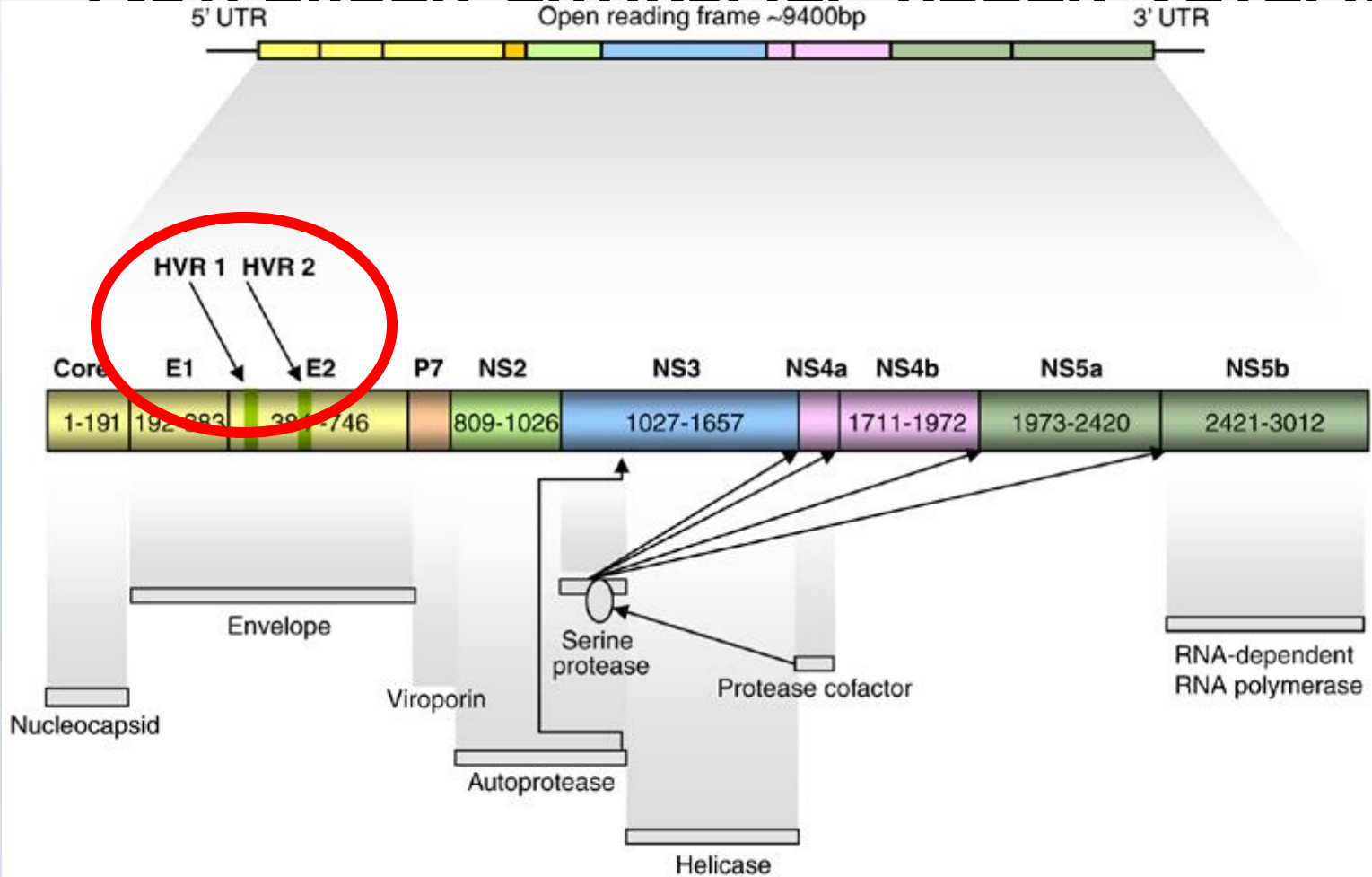
- Nötralizan özellikteki antikörler ise, persistan enfeksiyonlu hastalarda saptanabilir.
- Akut enfeksiyondan iyileşen hastalarda nötralizan antikor yanıtının çok daha güçlü
- Kronik HCV enfeksiyonlu hastalarda ise zayıf
- Güçlü nötralizan antikor yanıtı, viral kaçışı sınırlandırılabilir; viral yükü düşürerek aşırı antijenik stimülasyonla oluşan T hücre yorgunluğunu azaltır.

*Dustin LB et al. J Leukoc Biol 2014;94:535-548.*



**Figure 3. Humoral immune responses in acute resolving and chronic HCV infection.** (A) Rapid development of HCV nAb may contribute to spontaneous resolution of infection. Antibodies to HCV structural and nonstructural proteins can be detected by enzyme-linked immunoassay (EIA). Antibody levels may decline after infection is cleared. (B) Slower development of nAb responses may predispose to chronic infection. Antibody to structural and nonstructural proteins is detectable by EIA.

# • Nötralizan antikorlar neden veterli



bu  
an

nükleusden nükleeye yayılmı





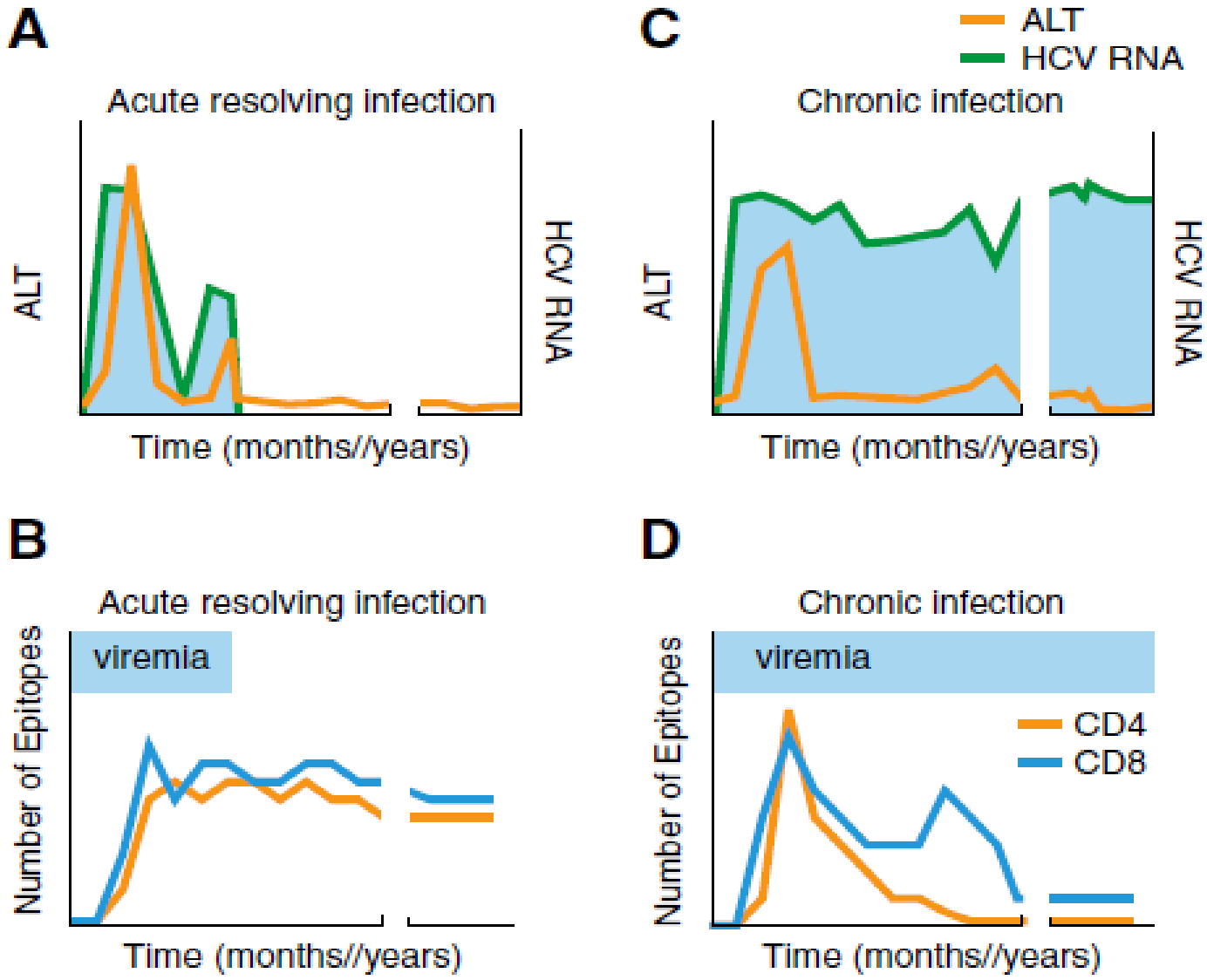
# Hücresel immün yanıt

- $CD_4^+$  ve  $CD_8^+$  T hücreleri HCV infeksiyonunun rezolusyonunda esansiyel rol oynar.
- Akut HCV infeksiyonunun kendi kendini sınırlayarak eleminasyonu, karaciğerde IFN gamma salgılayan T hücrelerinin görülmesinden sonra gerçekleşir.
- HCV'na karşı "poliklonal ve multispesifik" CTL yanıtının sağlanabilmesi infeksiyondan iyileşmek için çok önemlidir.

- HCV'nun doğal immünitiden kaçış stratejileri ile, IFN ve diğer sitokinlerin salınımını ve etkilerini azaltması, kazanılmış hücresel immün yanıtın geç ortaya çıkmasına neden olur.
- HCV'nin yüksek viral replikasyon kapasitesinin yarattığı yüksek antijenik yük, HCV spesifik T hücre yanıtını daha da zayıflatır.
- $CD_4^+$  T hücre yanıtının zayıflaması,  $CD_8^+$  T hücre yanıtının da yetersizliğine neden olur.

- Karaciğerdeki inflamasyonun  $T_{reg}$  hücreleri uyararak IL-2 / IL-10 ve TGF- $\beta$  oranını, inhibitör sitokinler yönünde değiştirmesi, HCV spesifik  $CD_4^+$  T hücre yanıtını daha da zayıflatır.
- IL-10 yanıtı;
  - IFN alfa üretimini azaltır.
  - pDC'in apoptozunu indükler.
  - $CD_8^+$  T hücrelerine ag sunumu azalır, sitotoksik T hücre yanıtı bozulmuş olur.

- Kronik HCV infeksiyonu gelişenlerde,  $CD_4^+$  T hücrelerinden *IL-2, IL-7, IL-15, IL-17 ve IL-21* sentezi azalır; bu sitokinler de spesifik  $CD_8^+$  T hücre yanıtının uyarımını sağlayan ana sitokinlerdir. Sonuçta;
  - Etkin sitotoksik hücre sel yanıt oluşmaz.
  - $CD_8^+$  T hücrelerinde  $CD127$  (*IL-7 reseptörü*) ekspresyonu azalırken,  $PD-1$  ekspresyonu artar.
  - IFN gamma üretimi azalır.



**Figure 2. T cell responses in acute resolving and chronic HCV**

# SONUÇ

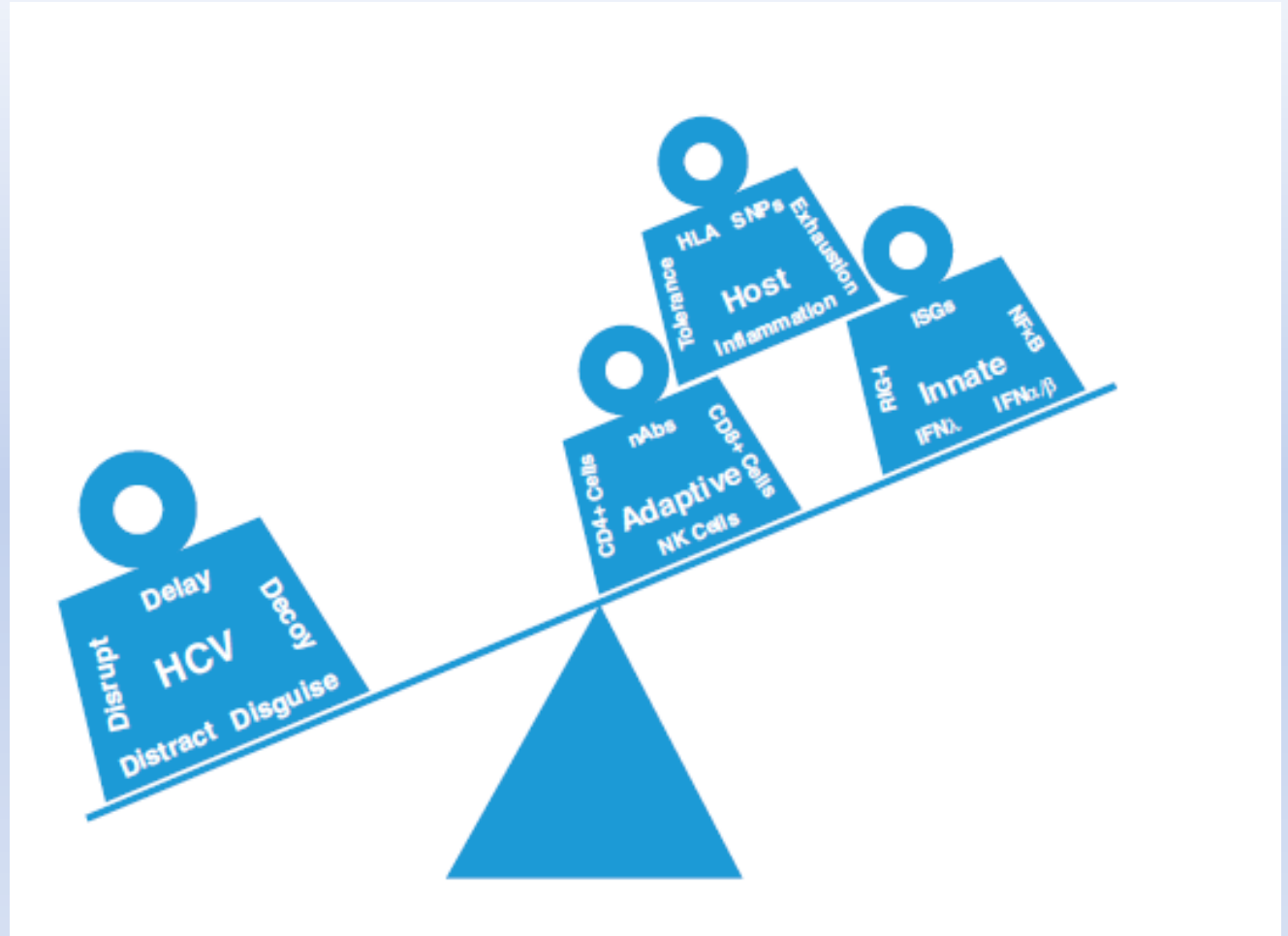


Figure 4. Tipping the balance? |

*Dustin LB et al. J Leukoc Biol 2014;94:535-548.*

# EKSTRAHEPATİK BULGULARIN PATOGENEZİ

6 *Klimik Dergisi* 2017; 30(Özel Sayı 1): 2-36

Tablo 2. Kronik Hepatit C'yle Doğrudan İlişkili Ekstrahepatik Hastalıklar

Hematolojik Hastalıklar	Otoimmün Hastalıklar	Dermatolojik Hastalıklar	Diğer
Esansiyel mikst kriyoglobülinemi	Subklinik otoantikör oluşumu	Lichen planus	Diabetes mellitus
Kriyoglobülinemik vaskülit	Tiroid hastalıkları	Lökositoklastik vaskülit	İnsülin direnci
Non-Hodgkin lenfoma	İmmün trombositopeni	Porphyria cutanea tarda	Fibromyalji
Monoklonal gammopatiler			Membranoproliferatif glomerülonefrit

%38-%76 sıklıkta



*Aygen B, Demirtürk N ve ark KLİMİK VHÇG Uzlaşısı Raporu: Güncelleme 2017. Antonelli A et al Immunol Res 2014;60:311-319.*

- Ekstrahepatik bulgu gelişiminde en önemli patogenetik faktör HCV tarafından indüklenen otoantikörlerin sentezi ve oluşan immun kompleksler
- Neden; B lenfosit disfonksiyonları
- HCV E<sub>2</sub> zarf proteinleri ile poliklonal B hücre aktivasyonu indükleniyor.



HCV E<sub>2</sub> proteini → B lenfosit yüzeyinde de yer alan tetraspanin (CD81) moleküllerine güçlü affinite ile bağlanıyor

Bu bağlanma CD19/CD21 kostimülatör kompleksini aktive ediyor.

Antikor üretimi için gerekli antijen eşiğini düşürür.

Kriyoglobulin ve oto-ab sentezi

- Olası bir diğer mekanizma HCV poliproteinleri ile konak molekülleri arasındaki moleküler benzerlik
  - HCV NS5B proteini & CYP 2E1
  - HCV poliproteinleri & CPY 2D6
    - Anti-LKM antikollarının hedef antijeni
  - Aynı zamanda "thyroperoxidase" ile de homolog aa sekanslarına sahip
    - Otoimmün tiroid patolojileri

*Himoto T, Masaki T. Clin Dev Immunol 2012; 871401doi: 10.1155/2012/871401.*

*Tampaki M, Koskinas J. World J Gastroenterol 2014;20:12372-12378.*



- HCV'nun yol açtığı sitokin disregülasyonu da ekstra hepatik bulguların patogenezinde önemli
- İmmun sistem tarafından kontrol altına alınamayan HCV ; "*interferon gamma-inducible CXCL -9, -10, and -11*" kemokinlerinin karaciğer parankimine infiltrasyonuna neden olur.
- Özellikle Th<sub>1</sub> ve proinflamatuvar sitokin/kemokin disregülasyonu HCV ilişkili karaciğer dışı bulguların patogenezinde önemli rol oynar.

HCV

Th<sub>1</sub> sitokin; IFN gamma

Th<sub>2</sub> sitokin; IL-4 ve IL-10

NK hücrelerinde kontrol yetersizliği

İnflamatuvar yanıtı

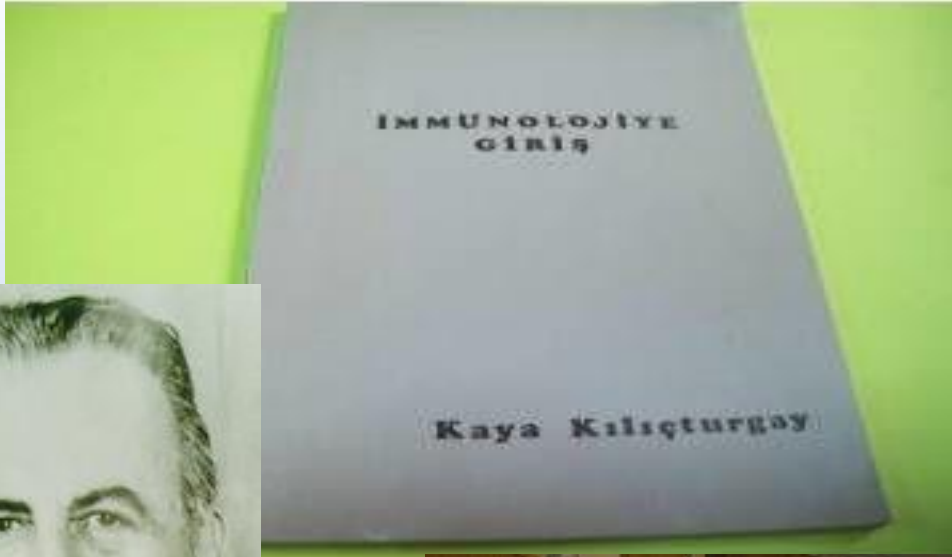
yanıtını sınırlar ve hümmoral yanıtı indükler.

Güçlü ve devamlı yanıt; sitotoksik CD<sub>8</sub> T hücre yanıtı sağlar.

Yetersiz inflamasyon  
Ekstra hepatik bulgular  
*T<sub>reg</sub> hücrelerden salınan IL-10*

VİRAL KLERENS VE İYİLEŞME





# Sonuç olarak immunopatogenez;

- Oldukça karmaşık
- Anlaşılması için temel immünolojiyi bilmek şart
- Tam olarak tanımlanabildiğinde sorunu çözmek çok daha kolay





*TEŞEKKÜR EDERİM*