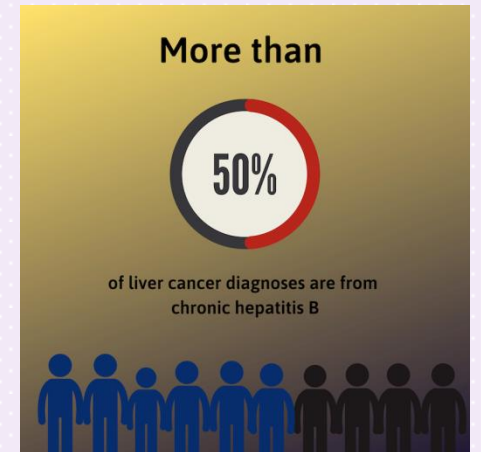


AKUT ve KRONİK HBV İNFEKSİYONUNDA PATOGENEZ

DR. GÜNEY TUNCER ERTEM

**SBÜ ANKARA SAĞLIK UYGULAMA
ARAŞTIRMA HASTANESİ**



İÇERİK

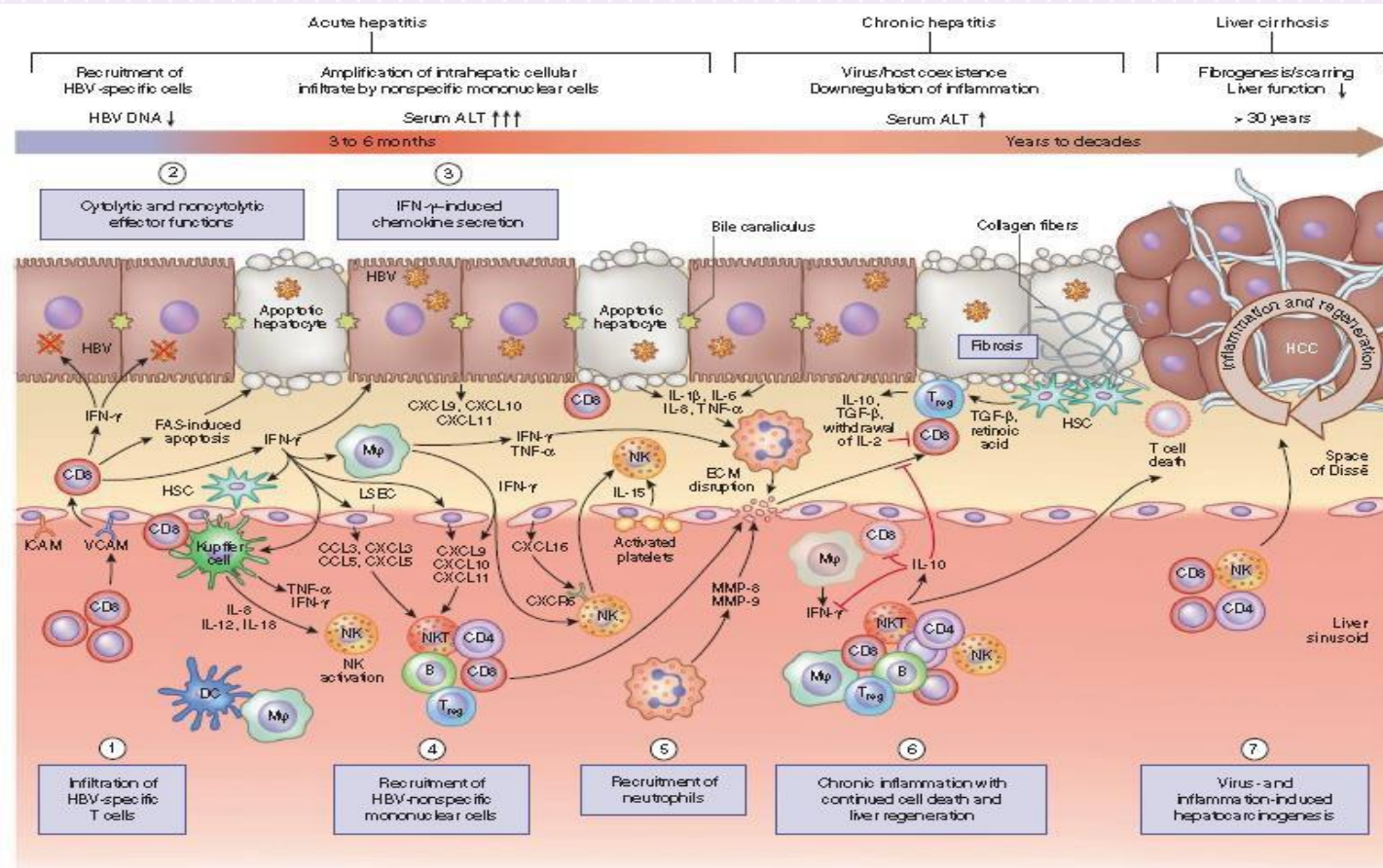


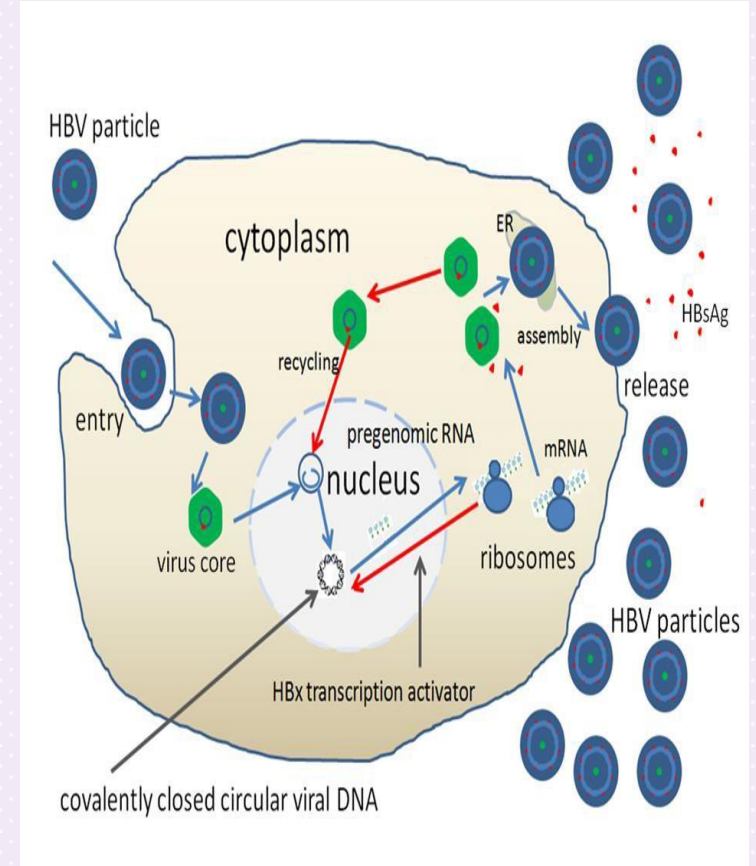
Figure 4 Pathogenesis of HBV-related liver disease. Simplified schematic presentation of key immunological factors that contribute to the pathogenesis of acute and chronic liver disease. As described in Box 3, these findings are mostly based on observations made in transgenic mice that express HBV surface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

İÇERİK

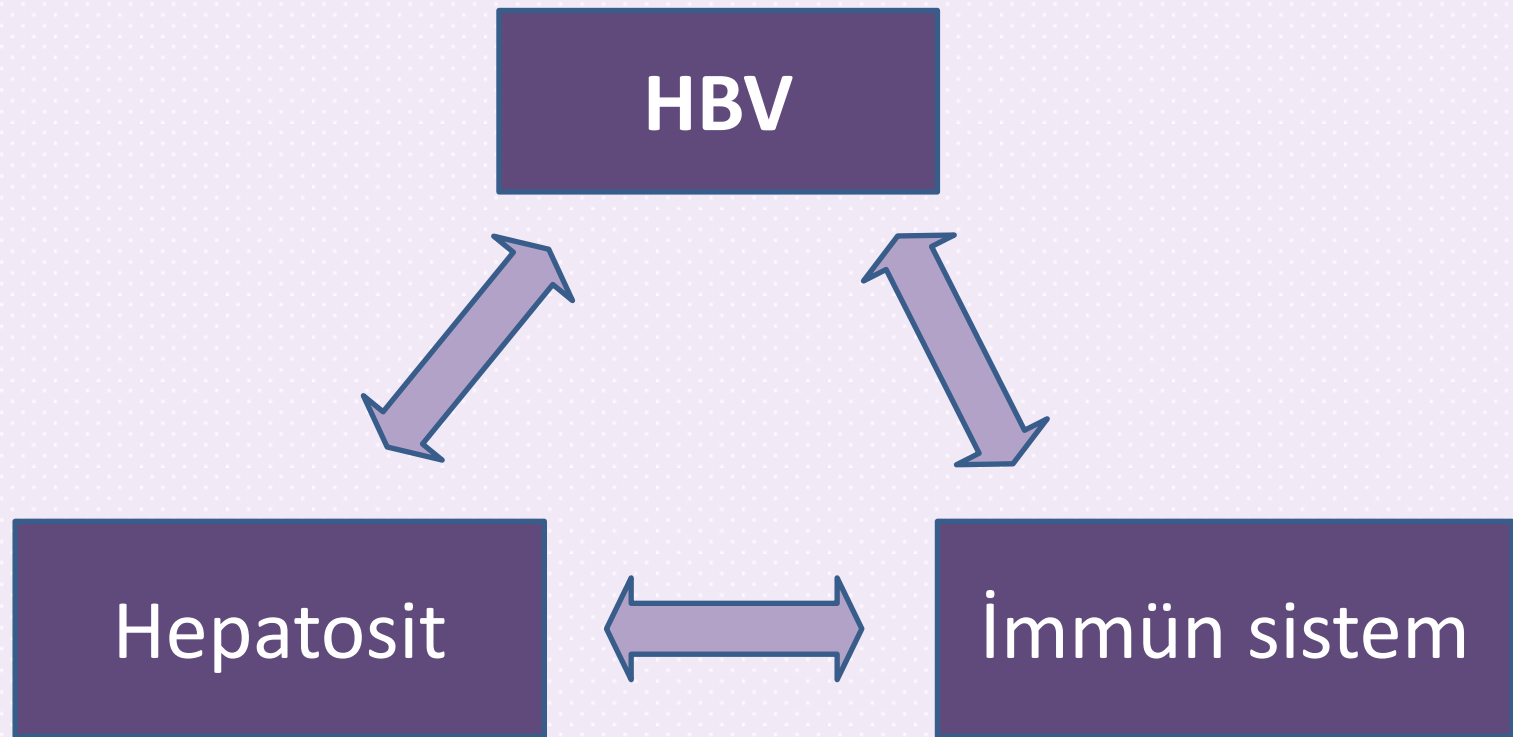
- ✓ HBV yaşam döngüsü
- ✓ İmmünopatogenez
- ✓ Akut hepatitte patogenez
- ✓ Kronik hepatitte patogenez
- ✓ Karaciğer hasarı

HBV Yaşam Döngüsü

- HBV hepatosit yüzeyine tutunur
- Nükleokapsidden ayrılan genom nükleusa ulaşır
- Transkripsiyona kalıp görevi gören cccDNA oluşur
- cccDNA'dan RNA sentezi olur
 - Pregenomik RNA (pgRNA)
- pgRNA'dan viral proteinler ve DNA sentezlenir.
- Genom kapsid ve zarfla sarılır
- Oluşan tam virion dolaşıma salınır.



- Patogenez henüz tam bilinmiyor
- Hayvan modelleri ve kültür sistemleri yetersiz
 - Transgenik farelerde
 - Şempanzelerde



HBV - Doğal Seyir



İnfeksiyonun alınma yaşı hastalığın seyrini belirleyen önemli faktör

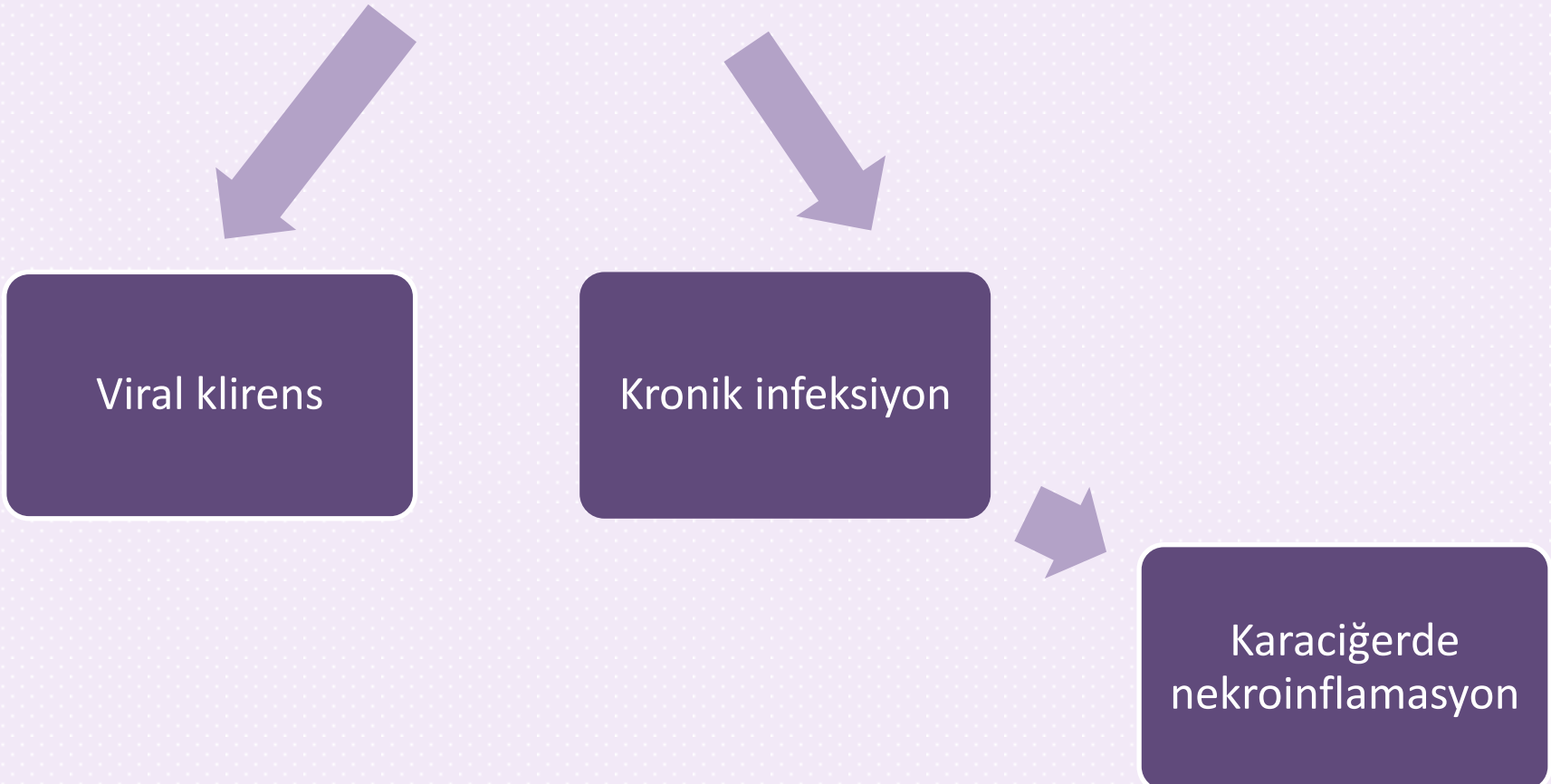
- Yeni doğanda %90
- 1-5 yaş arası %20-30
- Yetişkinlerde %5-10

} Kronikleşme

HBV sitopatik bir virüs değildir

(bazı durumlar haricinde)

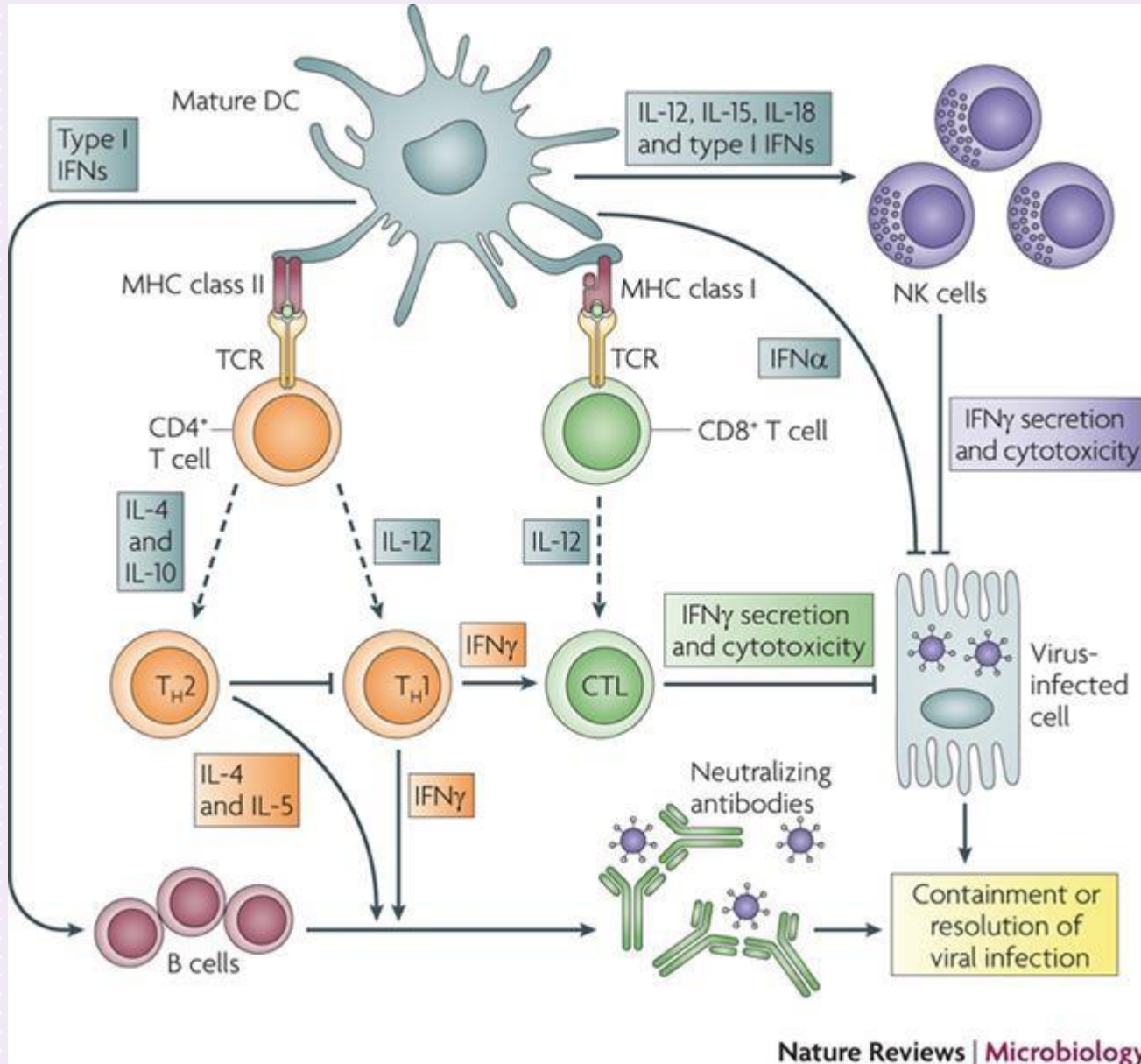
İMMÜN SİSTEM



HBV infeksiyonunun seyrini etkileyen faktörler

- Viral faktörler
 - Virüsün özellikleri
 - Başka virüsle infekte olma
- Konağa ait faktörler
 - Genetik
 - İmmünsupresyon

Virüslere Karşı İmmün Cevap

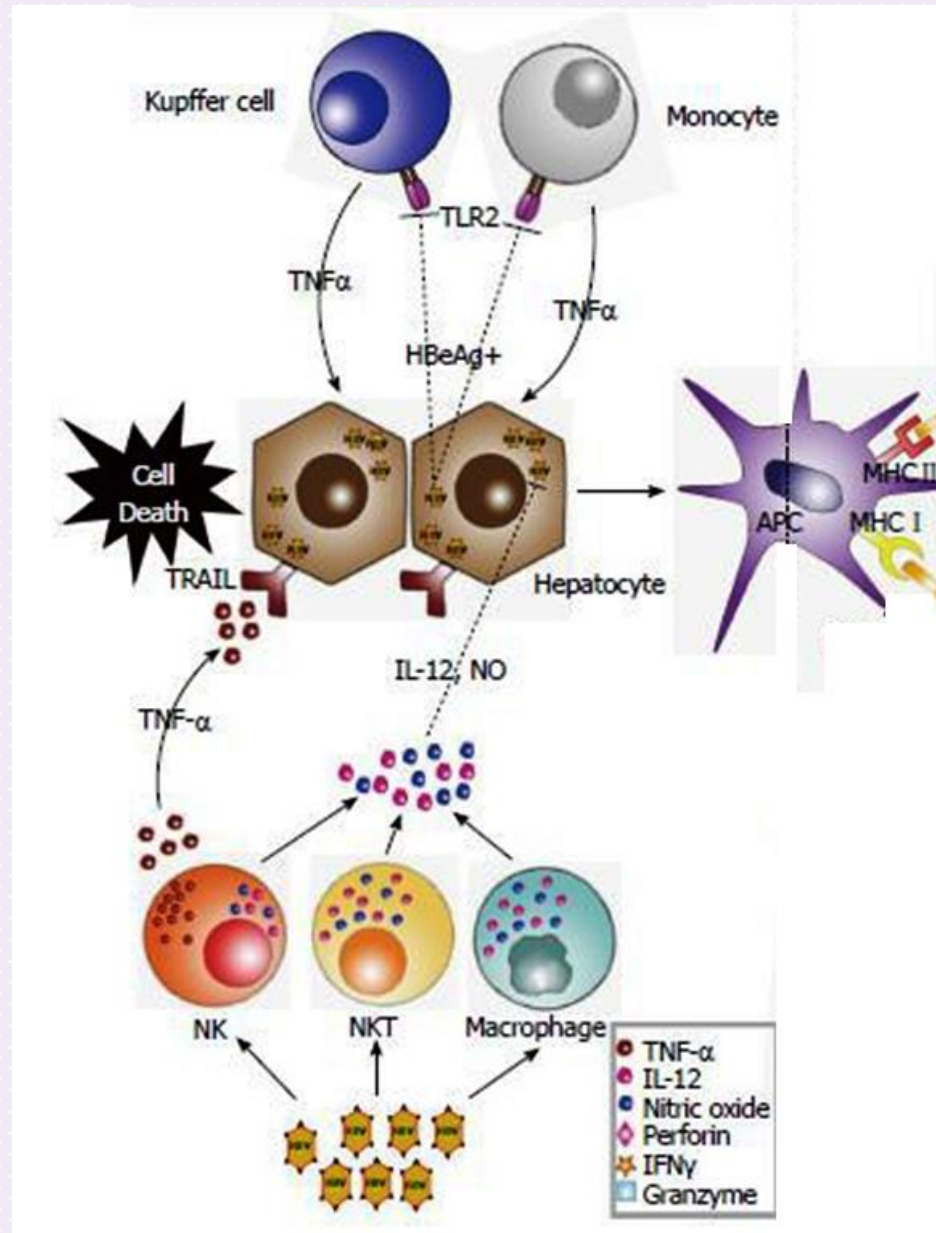


HBV--İMMÜNOPATOGENEZ

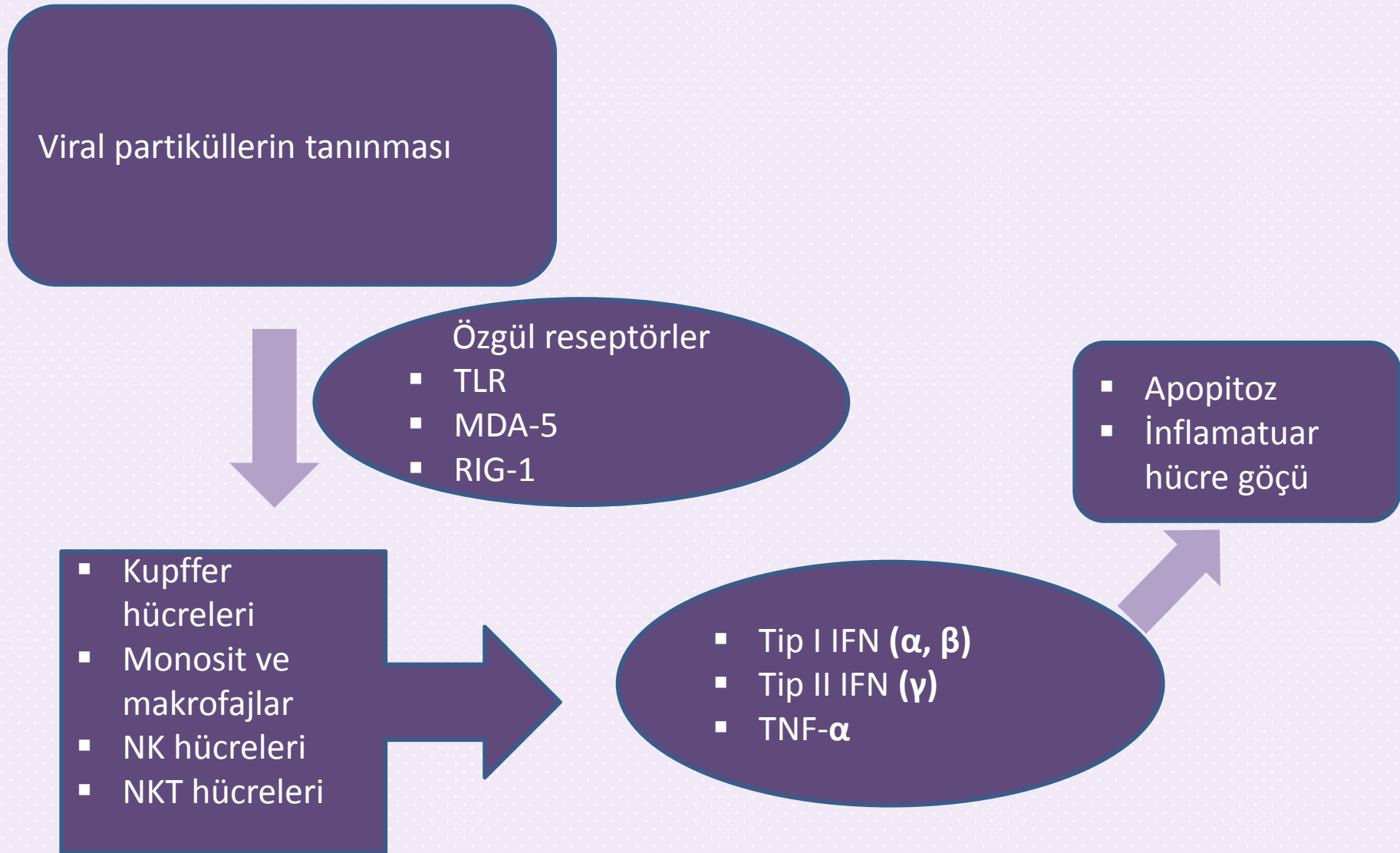
DOĞAL İMMÜN SİSTEM

- **ADAPTİF İMMÜN SİSTEM**

Doğal İmmün Yanıt



Doğal İmmün Yanıt



Doğal İmmün Yanıt

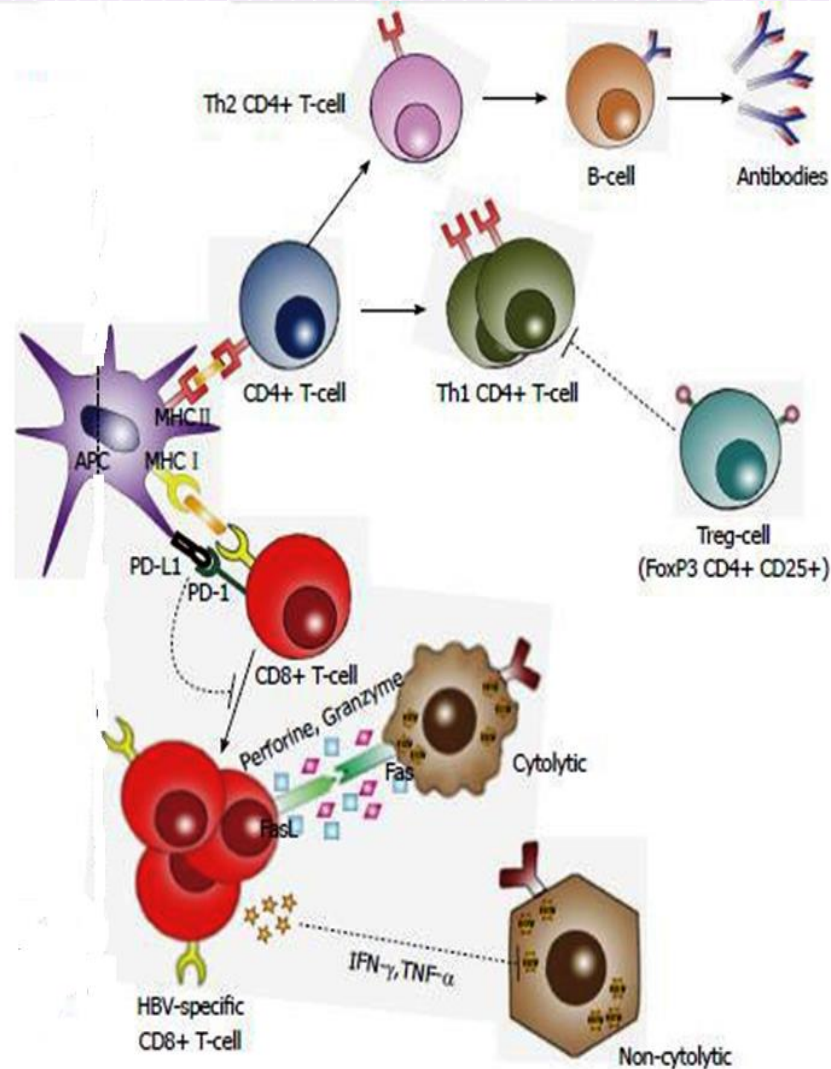
IFN- α

- İnterferonla uyarılan genlerin (ISG) ekspresyonunu indükler
- Hücre içi pek çok antiviral yolağı başlatır
 - NK hücre aktivasyonu ve
 - Özellikle CD8+ T hücre yanıtıyla ilgili MHC ekspresyonunun artması

IFN- γ

- Viral eliminasyonu indükler

Kazanılmış İmmün Yanıt



Kazanılmış İmmün Yanıt

- HBV infeksiyonu kazanıldıktan sonra geç ortaya çıkar.
- Gecikmeye rağmen çoğu hastada infeksiyon sınırlanabilmektedir.
- Viral klirens
 - Viral inokülüm miktarı v
 - CD4+ T hücre yanıtından etkilenir
- Dendritik hücreler ve Kupffer hücreleri
 - CD4+ T hücre aktivasyonu
 - CD8+ T hücre aktivasyonu

Kazanılmış İmmün Yanıt

CD4+ T hücreler (T helper)

- MHC II molekülü eksprese eden hücrelerce indüklenir
 - **Th2** CD4+ T hücreleri
 - B hücre aktivasyonu—Antikor sentezi
 - Anti-HBs, nötralizan antikor
 - Anti-HBc, B hücrelerine antijen sunumunu artırır.
 - **Th1** CD4+ T hücreleri
 - Treg (CD25+ T regülatör) hücreleri aktivasyonu
----Efektör hücreleri baskılar.

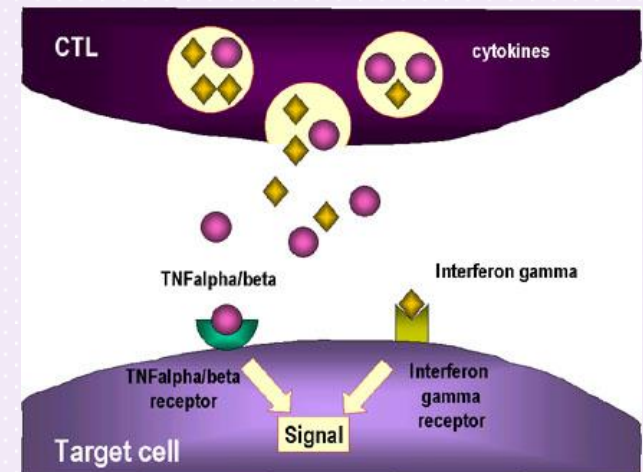
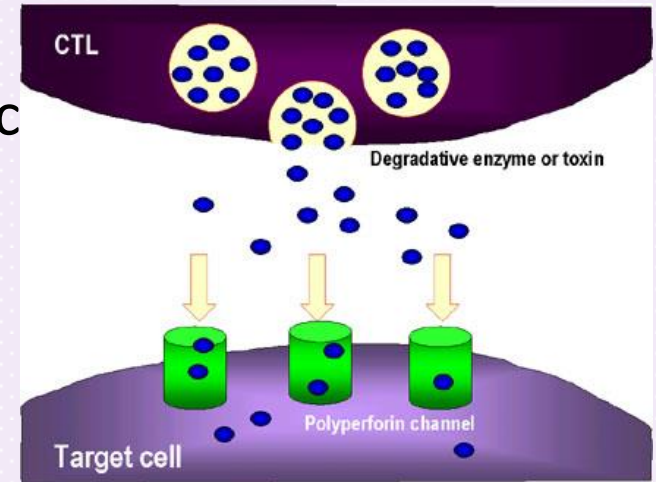


Kazanılmış İmmün Yanıt

CD8+ T hücreler (Sitotoksik, CTL)

- MHC I molekülü eksprese eden hücre
- Sitolitik apoptoz
 - Fas, perforin ve granzim yoluyla
- Sitolitik olmayan yol
 - IFN- γ
 - TNF- α

www.microbiologybook.org



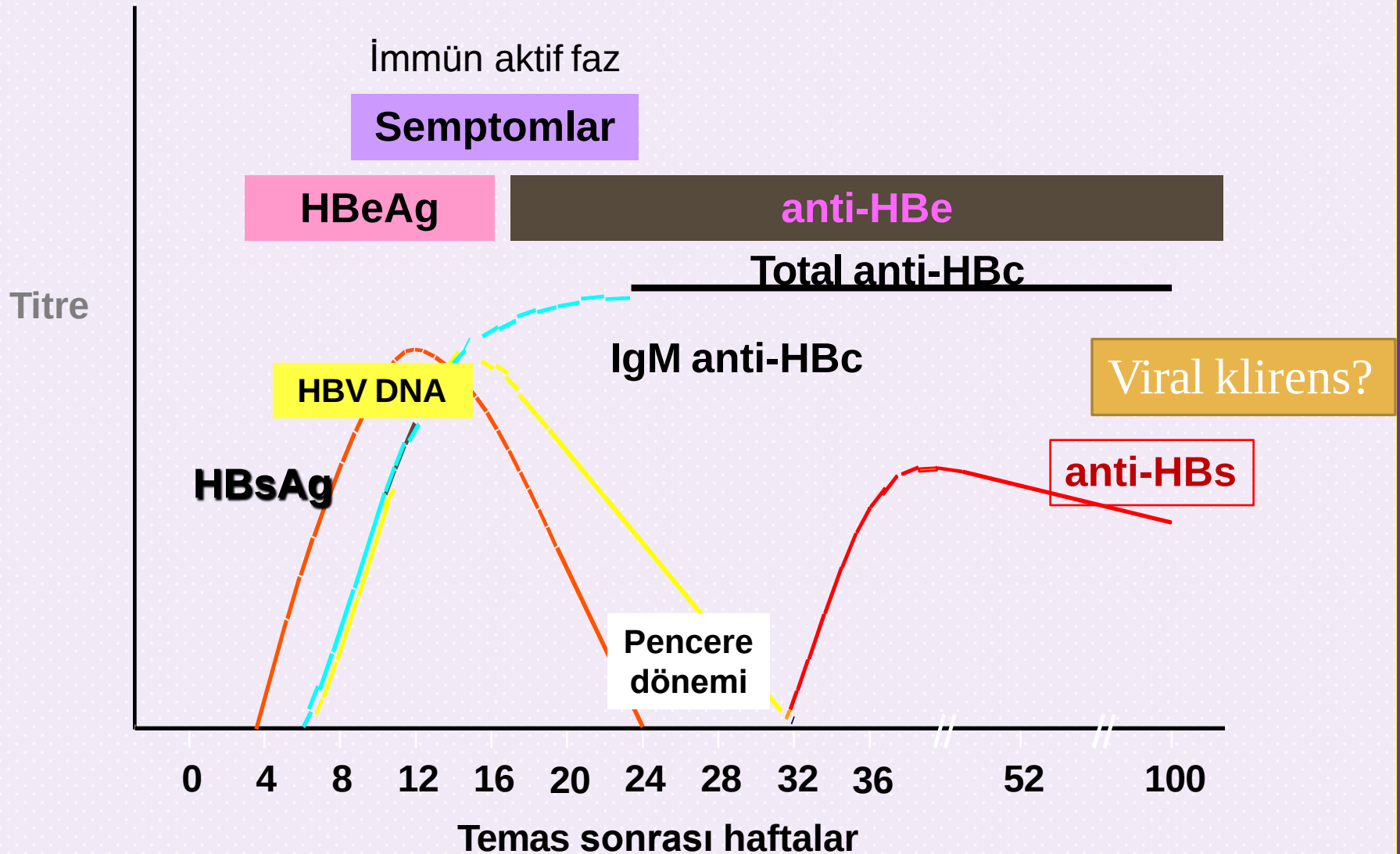
CD8+ T hücreler (Sitotoksik, CTL)

- Karaciğer hasarı oluşumunda başlıca role sahip
- Sitolitik olmayan yol daha az hasara neden olur
- Aktive CD8+ T hücre sayısı ile karaciğer hasarı arasında orantılı bir ilişki vardır.
- Sayı fazla ise infekte hepatositlerin tamamı öldürülerek fulminan hepatite ilerleyebilir.

AKUT HBV İNFEKSİYONU

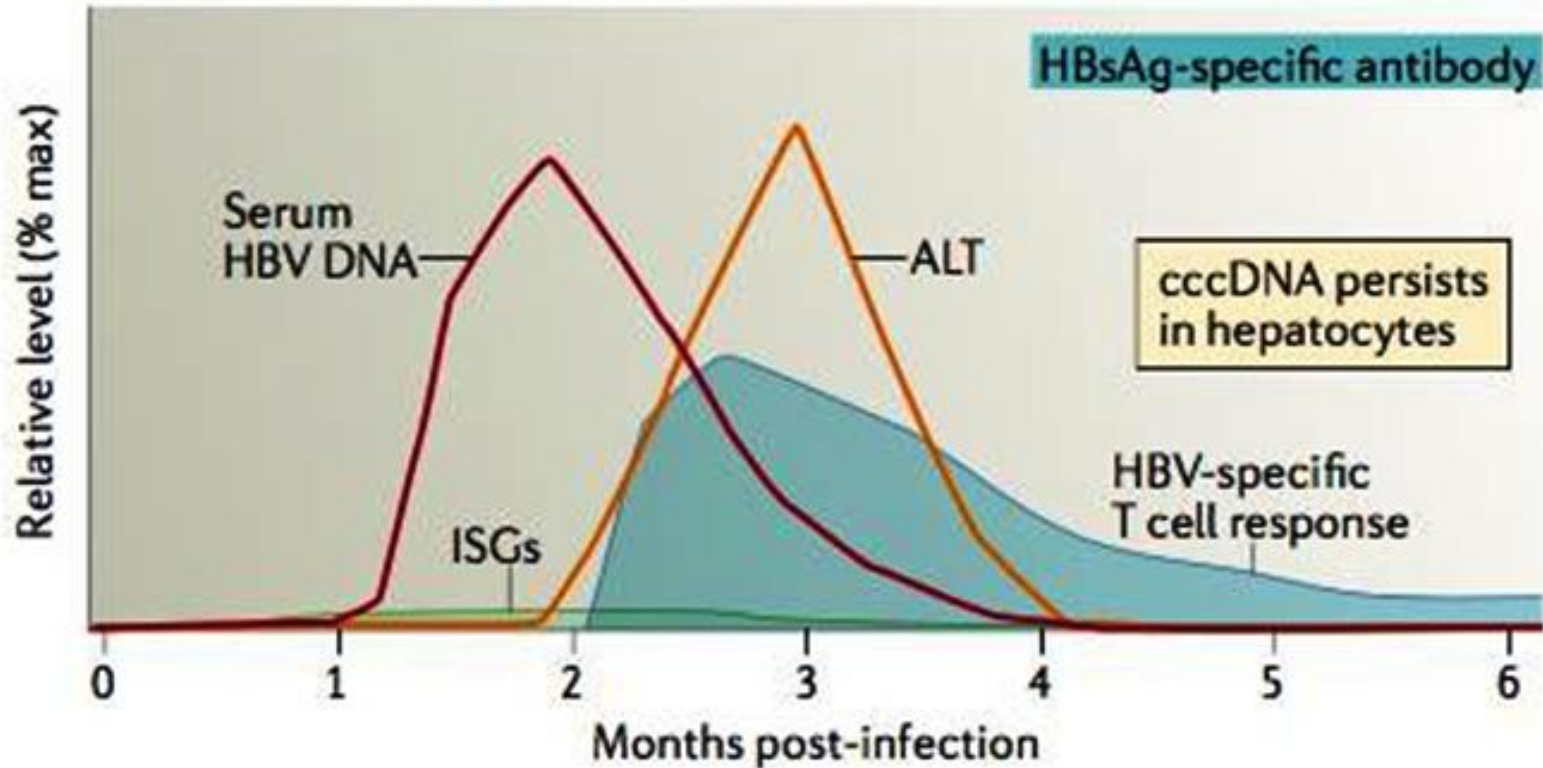
- İnfeksiyonun erken döneminde hepatositlere giren virüs replike olur
- Kendi antijenlerini üretir (HBsAg, HBeAg, HBcAg),
- Daha fazla hepatositi infekte eder.

Akut Hepatit B; Tipik Seroloji



Akut İnfeksiyonda Düzelme

b Self-limited acute HBV infection



İmmün yanıtı tam olan kişilerde

Doğal immün yanıt

(Kupffer hücreleri, makrofajlar, NK, NKT ve dendritik hücreler)

- Erken dönemde virüsün yayılmasını sınırlamaya çalışır
- Tek başına enfeksiyonu sınırlayamaz.
- Etkili bir kazanılmış immün yanıtın başlamasına aracılık eder.

Viral Klirens

Kazanılmış İmmün Yanıt Sitolitik apopitoz

- CTL ile infekte hücre direk temas etmeli
- Aktive CTL sayısı infekte hücre sayısından az olabilir.
- Geç dönemde gerçekleşir.

Viral Klirens

Sitolitik olmayan yol

- IFN- γ
- IFN (α , β)
- Erken dönemde ortaya çıkar.



Viral replikasyonu ve
sitoplazmaya geçişi baskılar

**Klirens birden fazla yolla
gerçekleşebilir**

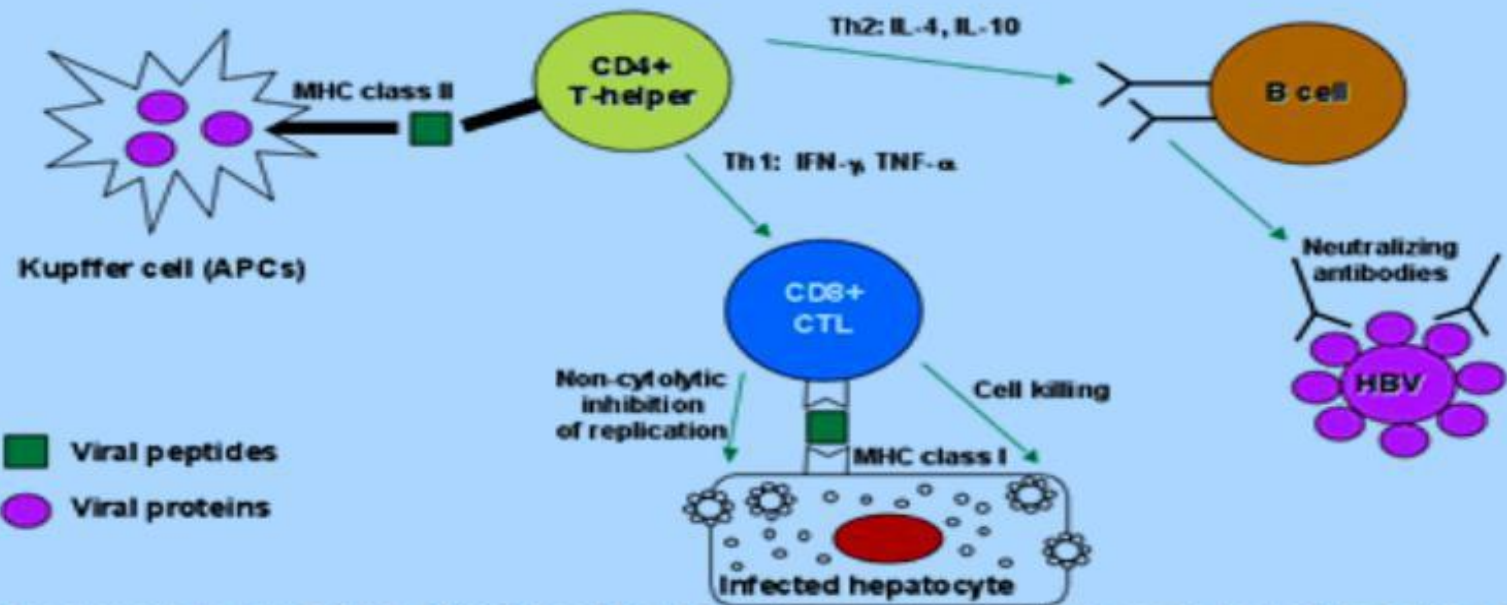
- Akut infeksiyon sonucunda Anti-HBs pozitifleşse bile virus tam eradike olmuyor ancak immun sistem tarafından baskılanmış oluyor.
- Anti-HBs pozitif olan hastaların immünsüpresif tedavi almaları durumunda takibi önemli.

Fulminan Hepatit

- Patogenezden aşırı kontrolsüz immün yanıt sorumludur
- İnfekte hepatositlerin tümüyle ölmesine yol açacak bir yanıt var.

KRONİK HBV İNFEKSİYONU

Immunopathogenesis of Chronic Hepatitis B



Adapted from Koziel MJ. Antivir Ther. 1998;3(Suppl 3): 13-24. Review. Reproduced with permission by International Medical Press. Copyright 1998.

Viral Persistans

- İnfeksiyonun alınma yaşı
- Mutant virüs (immün yanıttan kaçabilen)
 - S geni-a determinantı
- Virüs inokülüm miktarı
 - Hücrelerde tükenme
- Genetik özellikler (bazı HLA tipleri persistansı artırır)
- HCV, HIV ile koinfeksiyon

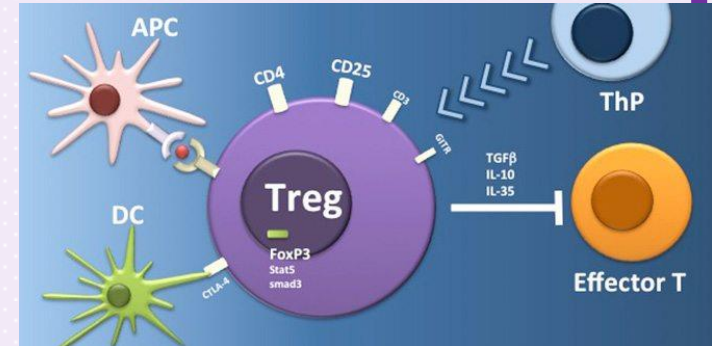
Viral Persistans

- Doğal immün yanıt yetersiz
- Kazanılmış immün yanıt yetersiz
 - Kazanılmış yanıt gecikmiş ve virüs yayılımı önlenemez
 - Antijen sunan hücre sayısı az
 - CD4+ ve CD8+ yanıtı yetersiz
- Treg hücre sayısının artması yanıtı baskılar.

Viral Persistans

Treg hücreleri (regülatör T)

- CD25+ reseptöründen zengin hücrelerdir
 - IL-10
 - TGF- β
- } immünsüpresif sitokinler
- ↓
- CD8+ T hücrelerini baskılar
 - IFN sentezini baskılar
-
- KHB'de, taşıyıcılarda dolaşımda ve karaciğerde sayıları artar (HBsAg titreleriyle korele)



Viral Persistans

HBeAg

- Konağın immün yanıtını infekte hücrelerden uzak tutar

HBsAg

- Yüksek titrelerde CTL yanıtını azaltarak viral eliminasyonu baskılayabilir

HBcAg

- T hücre yanıtını baskılar

HBV x proteini

- Ar

Sonuç: İmmün tolerans gelişerek kronikleşmeyi desteklerler

Viral Persistans

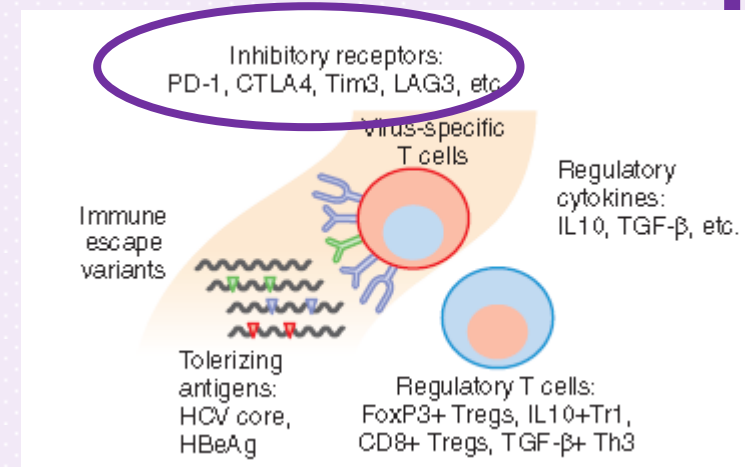
Inhibitör Ko-stimülatör Moleküller (CTL üzerinde)

-- Programlanmış hücre ölüm reseptörü (PD-1)

-CTL üzerinde PD-1 $\longleftrightarrow$ infekte hepatositteki PD-L1 ligandı

-- Sitotoksik T lenfosit ilişkili protein (CTL Antijen 4)

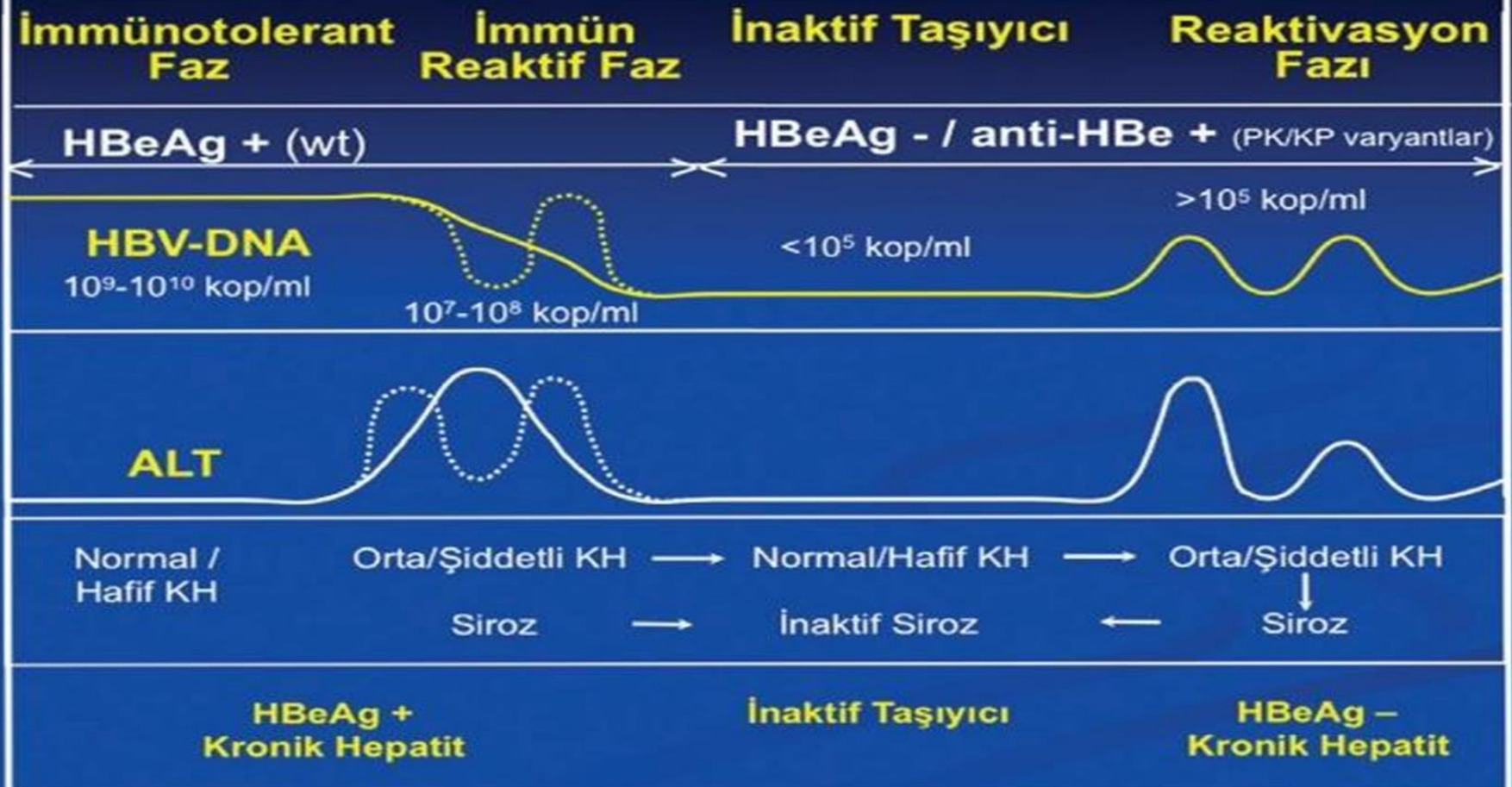
- T hücre tükenmişliğine yol açarlar
- Kronik enfeksiyonda daha fazla eksprese edilirler.



Viral Persistans

miRNA (mikro RNA)

- Birçok fizyolojik ve patolojik fonksiyonda yer alan kısa RNA
- Bazı miRNA'lar immün sistemi aktive eder.
- HBV hücresel miRNA ekspresyonunu kontrol eder:
 - Replikasyon potansiyelini arttırmak
 - Doğal immün yanıttan kaçmak
 - Viral persistansa aracılık etmek



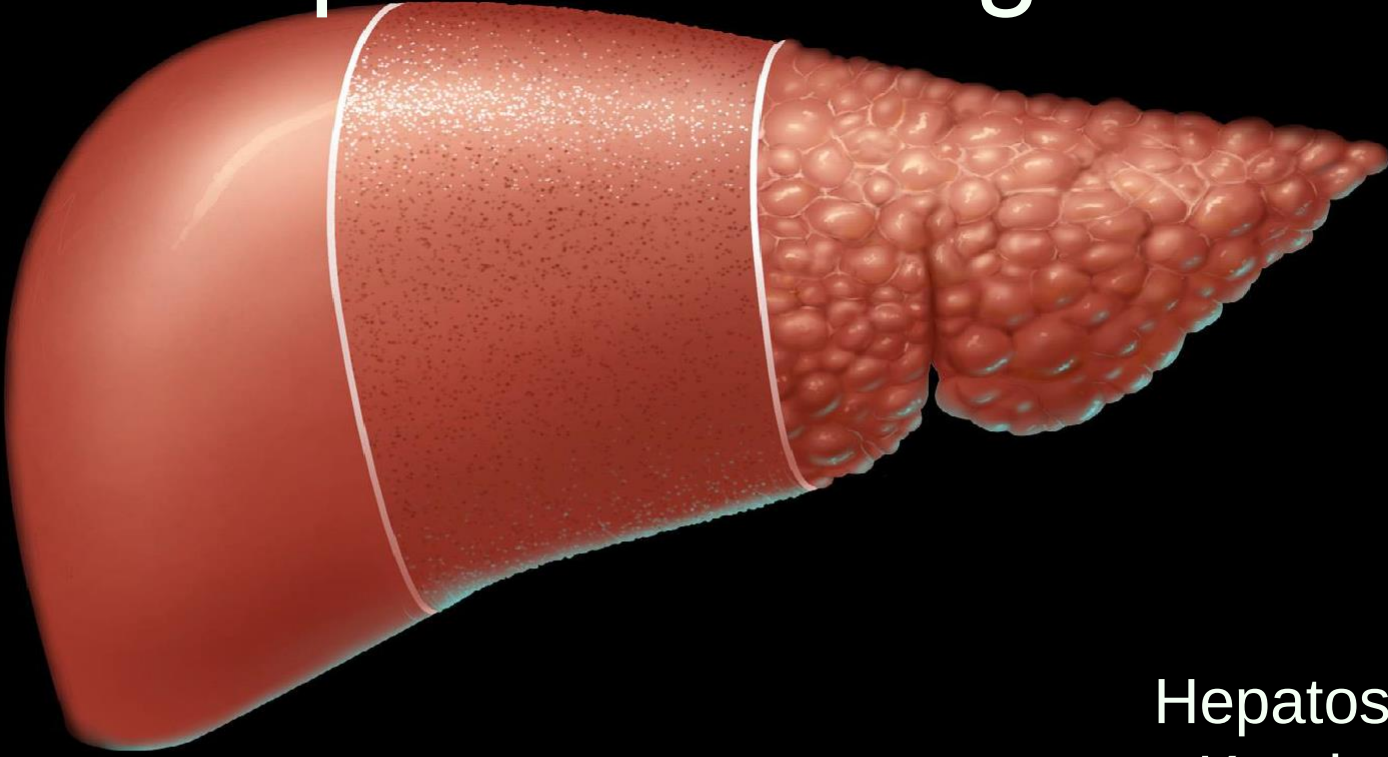
-İmmün sistem inaktif,
-Karaciğer hasarı az/yok

-İmmün sistem aktif
-Hepatosit yıkımı var

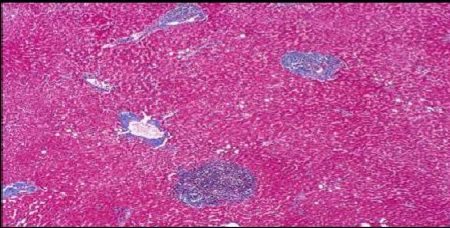
-İmmün sistem sınırlı aktif
-Karaciğer hasarı az/yok

-İmmün sistem aktif
-Hepatosit yıkımı var

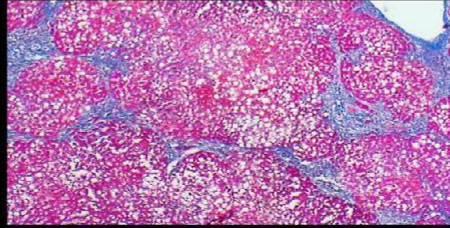
Kronik Hepatitte Karaciğer Hasarı



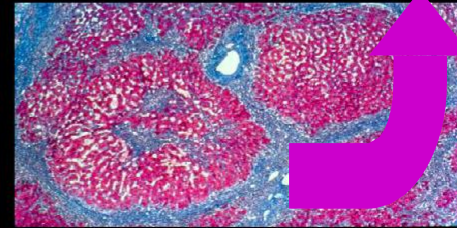
Hepatoselüler
Karsinoma



Normal
Karaciğer



Kronik
Hepatit



Siroz

Karaciğer hasarından iki mekanizma sorumlu

1. İmmün aracılı

- CTL yanıtı
- Kemokinlerin rolü
- Doğal yanıt hücreleri
- Nötrofiller

Karaciğer hasarı

2. Virüs aracılı

- Sitopatik olmayan virüs olarak bilinir
 - Bazı genotipler (C2)
 - Prekor mutant enfeksiyonu
 - İmmünsüpresif durumlar
 - Karaciğer transplant hastaları
 - HIV pozitifler
- } Hayvan modellerinde
direk etki gösterilmiş
- } Yüksek viremi ve
fibroz varlığı

SONUÇ

- ✓ HBV bazı istisnalar dışında sitopatik değildir
- ✓ Enfeksiyonun seyrini konak, virüs ve immün yanıt arasındaki etkileşim belirler
- ✓ Virüsü ilk karşılayan doğal immün yanıttır ve kazanılmış yanıtın başlamasına aracılık eder
- ✓ Viral eliminasyon için CTL yanıtı gereklidir ama yeterli değildir
- ✓ Kronik enfeksiyon doğal ve kazanılmış yanıtın yetersiz olması sonucunda gelişir
- ✓ Karaciğer hasarı başlıca immün yanıtla ilişkilidir.

Teşekkür ederim

