

KLİMİK

HEPATİT AKADEMİSİ 2024

19-21 Ocak 2024

Hilton Garden Inn / Şanlıurfa

VHÇG KLİMİK DERNEĞİ VIRAL
HEPATİT ÇALIŞMA GRUBU



Hepatit B Virüsü Akut ve Kronik İnfeksiyonda Patogenez

Prof. Dr. Çiğdem Ataman
Hatipoğlu

Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik
Mikrobiyoloji Kliniği

Sunum planı

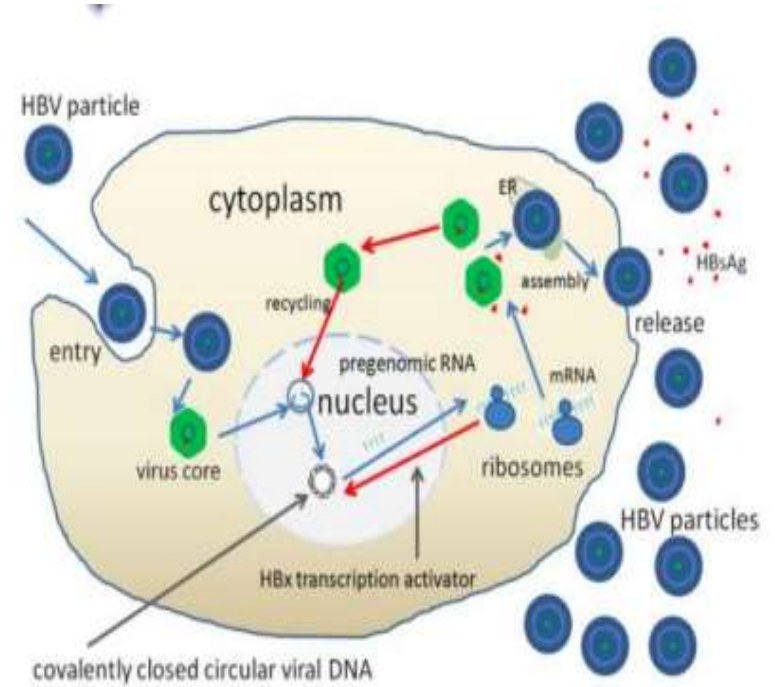
- Virüsün yaşam döngüsü
- Akut ve kronik enfeksiyonda immünpatogenez
 - Doğal immün yanıt
 - Kazanılmış immün yanıt
- Kronik hepatit evreleri
- Persistans

Hepatit B enfeksiyonu

- Hepatit B virüsü (HBV) enfeksiyonu küresel bir halk sağlığı sorunu
- HBV enfeksiyonunun klinik belirtileri akut ve kronik hastalıkta farklılık gösterir
 - **Akut fazda** belirtiler subklinik hepatitten anikterik hepatite, ikterik hepatite ve fulminan hepatite kadar
 - **Kronik fazda** belirtiler asemptomatik taşıyıcı durumdan kronik hepatit, siroz ve hepatoselüler karsinoma kadar değişir
- HBV enfeksiyonunun klinik sonucu
 - Enfeksiyonun alındığı yaşa, HBV replikasyon düzeyine ve konağın bağışıklık durumuna bağlı

HBV yaşam döngüsü

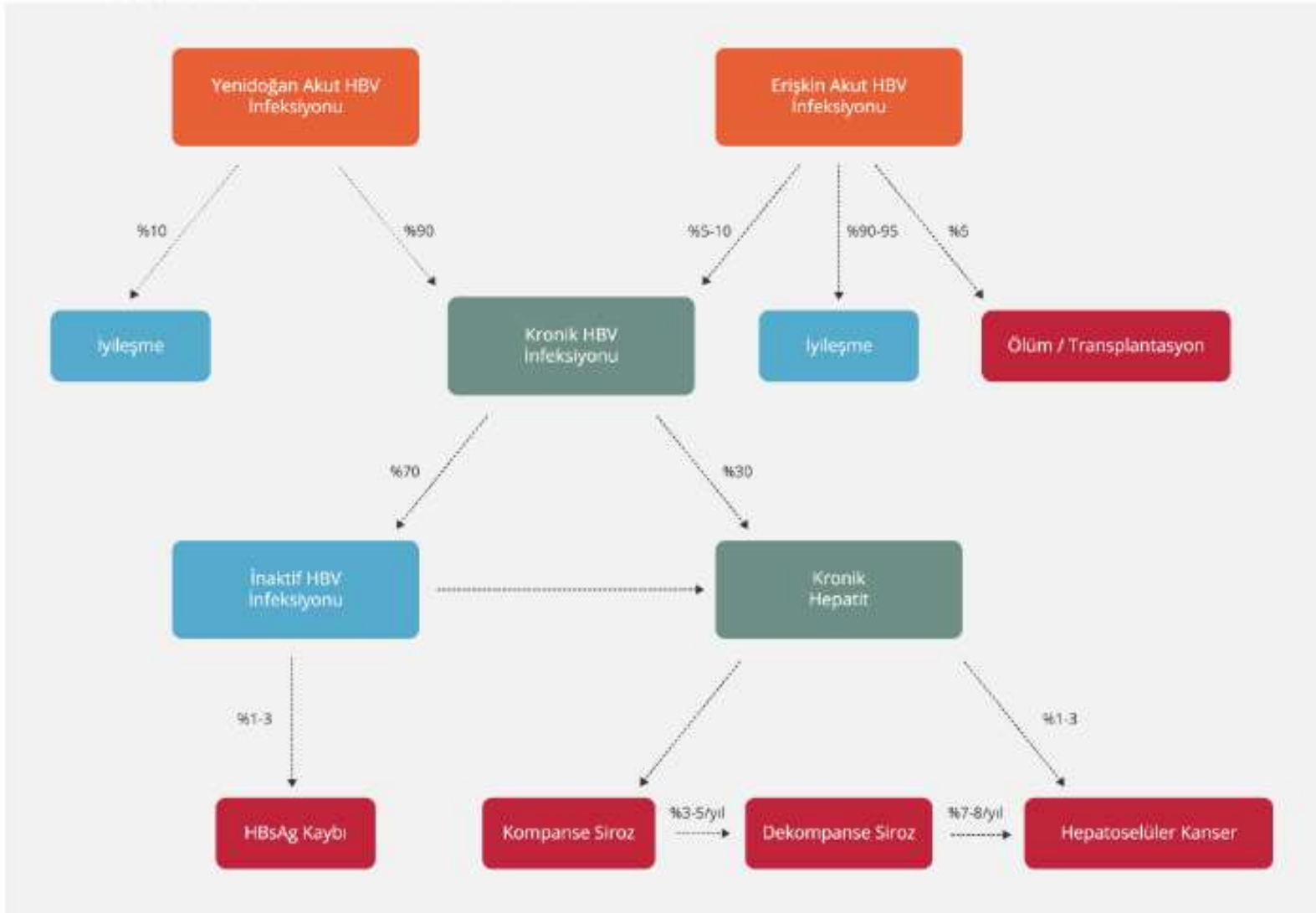
- HBV hepatosit yüzeyine tutunur
- Viral genom nükleokapsidten ayrılır, nükleusa ulaşır
- Nükleusta, transkripsiyona kalıp görevi gören cccDNA oluşur
- cccDNA'dan RNA polimeraz ile pregenomik RNA (pgRNA) sentezlenir
- pgRNA'dan viral proteinler ve DNA sentezlenir
- Genom kapsid ve zarfla sarılır
- Oluşan tam viriyon dolaşıma salınır



cccDNA

- cccDNA oluşumu viral genom replikasyonunun ilk ve en önemli aşaması
- İnfekte hepatositlerde virüs inokülasyonundan sonraki ilk 24 saatte oluşur
- cccDNA HBV'nin hepatositlerde persistansında etkili olan molekül
- Antiviral tedavi sonrasında gelişen reaktivasyonlardan sorumlu
- İntrahepatik cccDNA miktarı HBe Ag pozitif grupta negatif gruptan 100 kat fazla
- Mevcut antiviral tedaviler cccDNA'nın supresyonu için yeterli değil

HBV enfeksiyonu, doğal seyir



Kronik Hepatit B İnfeksiyonunun Yönetimi: KLİMİK Viral Hepatit Çalışma Grubu Uzlaşma Raporu- 2023 Güncellemesi

HBV Patogenez

- HBV hepatotropik bir virüs
- HBV yaklaşık 50 yıldır bilinmekte
- Ancak, hepatit B patogenezini tam olarak açıklanamamış
- Son yıllarda
 - hayvan modeli çalışmaları,
 - hayvanlarda HBV-benzeri virüslerin varlığının keşfi ve
 - İnsan çalışmalarından gelen veriler ile patogenezle ilgili önemli ilerlemeler

Hepatit B patogenezi



Virüs
replikasy
onu

Genetik
faktörler
Çevresel
faktörler

Konak
savunma
mekanizmalar

1

Enfeksiyonun seyrini ve hastalığın
patogenezi belirler

Patogenez

- HBV genellikle sitopatik bir virüs değil
- Viral yük ile KC hastalığının ciddiyeti arasında doğrudan bir ilişki yok
- Bazı durumlarda HBV doğrudan sitotoksik karaciğer hasarına da neden olabilir
 - Karaciğer transplantasyonunu takiben hepatit B'li bazı hastalarda görülen alışılmadık bir karaciğer hastalığı şekli olan fibrozan kolestatik hepatit

Lok ASF. UpToDate, 2022

Lau JY. Gastroenterology 1992;

Tülek N. FLORA 2019;24(1):1-10

Patogenez

Patogenezi büyük ölçüde **immün aracılı** mekanizmalara bağlı

- Hem **doğuştan** hem de **kazanılmış (hücresele ve hümorele) immünite**
- HBV'nin
 - konak hücrelerine penetrasyonu,
 - eliminasyonu,
 - persistan kalışı,
 - kronikleşmesinin tüm aşamaları immün sistem tarafından kontrol edilir
- Ancak özellikle **T hücrese yanıtı**, hem immün kontrolde hem de KC hasarında rol oynayan **iki ucu keskin bir kılıç**
- Hepatit B virüsüne ve infekte hepatositlere karşı gelişen immün yanıt da karaciğer hasarına yol açar

İmmünopatogene
Z

HBV seyri

Virusa karşı oluşan immün yanıtta bağlı olarak :

- ✓ İmmün yanıt yeterli ise viral klirens →
Doğal bağışıklık
- ✓ İmmün yanıt yetersiz kalırsa →
Kronikleşme
- ✓ İmmün yanıt şiddetli ve kontrolsüz olursa → fulminan hepatit ve karaciğer yetmezliği

Patogenez

- Enfeksiyonun alındığı yaşa bağlı olarak farklı klinik sonuçlar
- **Vertikal veya perinatal bulaş**
 - Yenidoğanların %90'ında kronik hepatit
 - İmmün sistem yeterince gelişmemiş
 - T ve B hücre yanıtları yetersiz ve inefektif
- **Erişkin dönemde bulaş**
 - %90'ında iyileşme, kendini sınırlayan hepatit tablosu, büyük oranda viral klirens, koruyucu antikörlerin gelişimi
 - Virüsü temizlemede başarılı olamayanlarda kronik hepatit (%5-10)

Doğal immünitinin HBV patogenezindeki rolü

Akut enfeksiyon

- Dolaşıma giren HBV hızla karaciğer hücrelerine ulaşır
- Hücreleri infekte eder
- Replikasyon hemen başlar
- Kendi antijenlerini üretir ve diğer hepatositleri de enfekte ederek yayılır

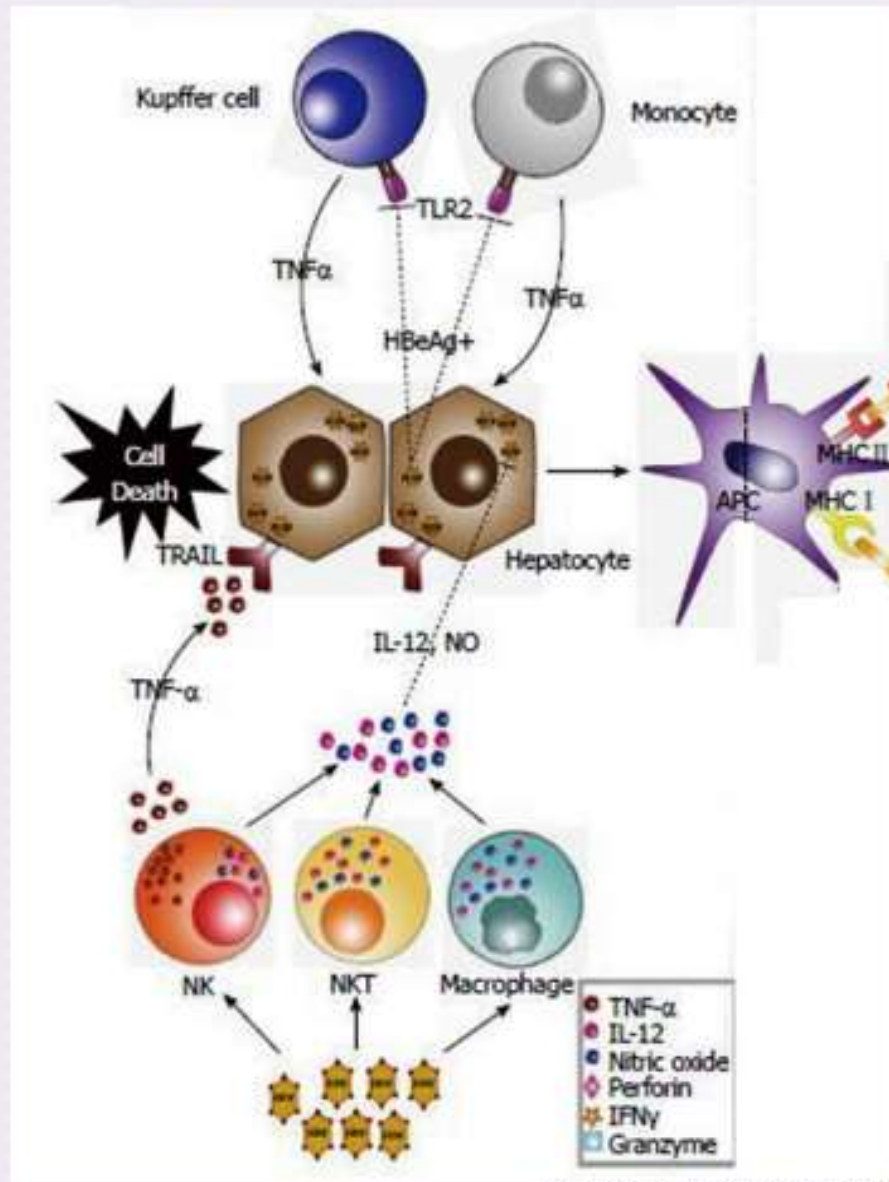
Doğal immünite

- Erken dönemde viral enfeksiyonu kontrol eder, patojenin yayılmasını önler
- Kazanılmış immün yanıt başlatılmasında rol oynar

Doğal immünitinin HBV patogenezindeki rolü

- Doğal immünitinin komponentleri KC'de yoğun olarak bulunur
 - Nötrofiller, monosit/makrofajlar (Kupffer hücreleri dahil), doğal öldürücü (NK) hücreler, doğal öldürücü T hücreler (NKT), Treg hücreleri ve dentritik hücreler (DC)
- Viral infeksiyonların başlangıç dönemi NK hücrelerin aktivasyonu ve IFN üretimi ile karakterize
 - IFN- α/β (Tip I IFN) dendritik hücrelerden
 - IFN- γ (Tip II IFN) NK ve NKT hücrelerden üretilir

Doğal İmmün Yanıt



Doğal immünitinin HBV patogenezindeki rolü

- **NK hücreler** viral infeksiyonlara karşı doğal immünitinin önemli bir parçası
 - Antiviral aktiviteleri IFN- γ , TNF- α , TGF- β ve IL-10 gibi sitotoksik sitokinlerin üretimi ile doğrudan sitolitik etkilerine bağlı
- **IFN- α/β** , IFN ile uyarılan genlerin (ISG) ekspresyonunu indükler
 - Birçok hücre içi antiviral mekanizmalar harekete geçer
 - Virüsün çoğalma ve yayılımını sınırlar

Doğal immünitinin HBV patogenezindeki rolü

- **NKT hücreleri** NK hücrelerine benzer
 - HBV enfeksiyonu sırasında oluşan lipitlerle aktive olur, T ve B hücrelerinin aktivasyonunun başlamasında katkıda bulunur
 - HBV replikasyonunun baskılanmasına katkıda bulunurlar
- **Kupffer hücreleri** karaciğerin sinüzoidal kompartımanı içindeki doku makrofajları
 - Patojenlere karşı savunmada ilk basamakta yer alırlar
- **Dendritik hücreler** de HBV'ye karşı immün yanıtta rol oynar
 - Karaciğerde dolaşan DC'ler antijeni işleme ve sunma özellikleri ile immün yanıtın uyarılmasında önemli
 - Plazmasitoid dendritik hücreler (pDC), IFN üretebilme özellikleri nedeniyle antiviral immün yanıtta önemli

Doğal immüniteningin HBV patogenezindeki rolü

Hepatit B infeksiyonlarında bu immün mekanizmalarda farklılıklar

Akut hepatit B'de,

- Virüs replikasyonunun amplifikasyonunda gecikme
- IFN- α/β üretimi, NK ve NKT hücrelerden de IFN- γ üretimi yetersiz
- Erken dönemde düşük düzeyde proinflamatuvar sitokin üretimi
- HBV proteinleri (HBx, Pol, HBsAg ve HBeAg) IFN indüksiyonunu bloke eder ya da doğrudan ISG indüksiyonunu inhibe eder
- HBV veya HBsAg varlığında DC maturasyonu bozulur ve tolerans gelişebilir
- Bu bulgular HBV'nin **gizlenen bir virüs** olduğunu, infekte hepatositlerin NK, NKT hücreler tarafından tanınmayarak infeksiyonun erken döneminde doğal immün yanıtta kaçabildiğini ve çoğalabildiğini düşündürüyor

Doğal immüntenin HBV patogenezindeki rolü

Kronik hepatit B'de doğal immün yanıt hücrelerinde değışiklikler

- NK hücreler ve pDC'lerin işlevlerinin bozuk olması, sitolitik aktiviteyi stimüle etmede yetersiz kalması
- NK hücrelerinin sitotoksitesinin azalması
- Antiviral sitokinlerin üretiminin (IFN- γ ve TNF- α) azalması

Peppa D, et al. J Exp Med 2013;210:99-114

Wang FS, et al. World J Gastroenterol 2001;7:537-41

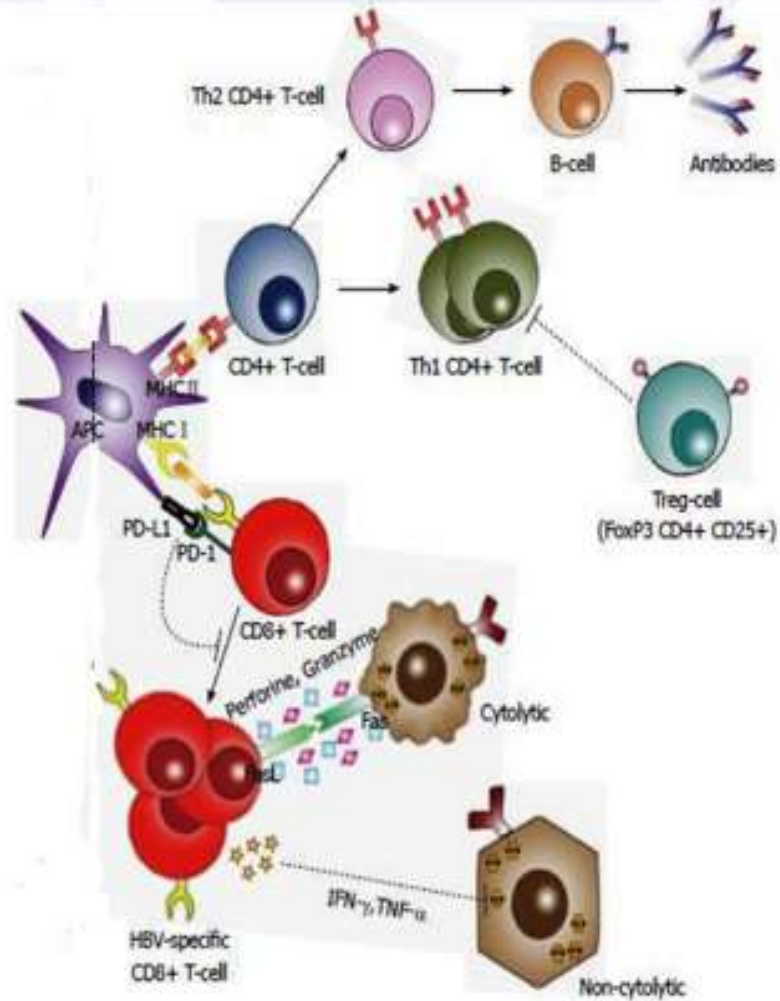
- Kronik hepatit B'de karaciğerde CD16+ monosit grubu artmıştır. CD16+ monositler, daha fazla proinflamatuvar sitokin; TNF- α , IL-6, IL-1 β ve IL-12/IL23 üretirler o da kronik evrede karaciğer hasarına yol açar

Zhang JY, et al. PLoS One 2011;6:e17484

Kazanılmış immünitenin HBV patogenezindeki rolü

- HBV'ye karşı kazanılmış immün yanıt inokülasyondan haftalar sonra nispeten geç dönemde ortaya çıkar
 - Bu gecikmenin sebebi bilinmiyor
- Olası bir neden immün tolerans mekanizmalarının aktive olması
- **HBV'nin hepatositlerden temizlenmesinde hücresele immünite kritik rol oynar**
 - **CD4+ T yardımcı ve CD8+ T sitotoksik hücrelerin** her ikisi de rol alır
- ✓ Sitotoksik T lenfositler, hem viral klirensten hem de karaciğer hasarından sorumlu

Kazanılmış İmmün Yanıt



Kazanılmış immünitinin HBV patogenezindeki rolü

- HBV'ye karşı **hücreselel immün yanıt** ve virüsün klirensi CD4+ T hücre aktivasyonu ile başlar
- CD4+ T hücreleri, Kupffer hücreleri ve dendritik hücreler tarafından aktive edilir
- CD4+ T hücrelerinin doğrudan antiviral özelliği yoktur; virüse spesifik CD8+ T hücrelerin stimülasyonu ile antiviral yanıtı sağlarlar
- **Akut hepatit B'li** hastalarda CD4+ T hücre yanıtı güçlüdür ve virüsün klirensini sağlar
- **Kronik hepatit B'li** hastalarda ise yanıt zayıftır

Kazanılmış immünitinin HBV patogenezindeki rolü

- Akut infeksiyonda spesifik CD4+ T hücreleri infeksiyonun başlangıcından sonra dört hafta içinde tespit edilebilir
- CD4+ T hücreleri, immün yanıtı regüle eder
 - TH2, B hücreleri uyarır, HBV'ye karşı antikor üretimini hızlandırır
 - TH1, Treg hücreleri aktive eder, efektör hücreleri baskılar
- CD8+ T hücre yanıtını uyarır

Kazanılmış immünitinin HBV patogenezindeki rolü

- **HBV infeksiyonunun viral klirensinde** başlıca **CD8+ T hücreleri** rol oynar
 - Bu hücrelerin yokluğunda viral yük çok artar
- **Akut hepatitli** hastalarda güçlü ve poliklonal bir CD8+ T hücre yanıtı var, HBV klirensini sağlar.
- CD8+ T hücrelerin aktivasyonu için iki sinyal gerekir; antijen sunan hücreler tarafından sunulan antijenin tanınması ve eş-stimülatör sinyallerin ve sitokinlerin varlığı
 - IFN- γ ve TNF- α sekresyonu, sitotoksik mediyatörler (perforin/granzim) ve TNF-ilişkili apopitoz-indükleyen ligand (TRAIL) aracılı apopitoz indüklenmesi
- En çok kabul gören görüş sitotoksik T hücrelerinin (CTL) infekte hücreleri öldürdüğü ve böylece virüsün klirensininin sağlandığıdır.

Kazanılmış immünitenin HBV patogenezindeki rolü

- HBV viral klirensi için sayısından çok, daha etkin işlevsel CTL'ler gerekli
- Güçlü bir CTL yanıtı,
 - Sitopatik etki olmadan viral gen ekspresyonunu ve replikasyonunu baskılar
 - İnfeksiyonu minimal karaciğer hasarı ile sonlandırır
- İşlevselliği yetersiz CD8+ T hücreleri ise viral klirenste yetersiz kalır
 - Diğer immün hücrelerin toplanmasına ve doğrudan ya da dolaylı olarak karaciğer hasarına yol açabilir

Kazanılmış immünitinin HBV patogenezindeki rolü

Kronik HBV enfeksiyonlu hastalarda

- INF- γ eksikliği
- Antijen sunumunda yetersizlik
- CD4+T lenfositlerin aktivasyon bozukluğu
- CD8+ T lenfositlerin dokuda ya da kanda az sayıda bulunmaları, işlevsel olarak bozuk olmaları
 - Bu hastaların karaciğerinde virüse spesifik CD8+ T hücreleri vardır, ama enfeksiyonun klirensini sağlayamazlar

Busch K, Thimme R. Med Microbiol Immunol. 2015;204(1):5-10

Yamazhan T. Hepatit B'den D'ye Hep Güncel Klinik El Kitabı. 2015: 52-7.

KLİMİK Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu Uzlaşma Raporu-2023 Güncelleme

Kazanılmış immünitinin HBV patogenezindeki rolü

- Regülatör T (**Treg**) hücreler, CD4+ T hücrelerin bir alt grubu
- Bu hücrelerin sayısı akut hepatit B infeksiyonunda sağlıklı kişilerden çok da farklı değil iken **kronik hastalarda** belirgin artmıştır
- Bu hücrelerin kronik hepatit B hastalarında HBV infeksiyonuna karşı spesifik immün yanıtı baskılayıcı etkileri vardır ve viral infeksiyonun persistansına yol açarlar.
- Treg hücreler, TGF- β , IL-10 ve IL-35 sitokinleri üretirler ve siroz ve HSK gelişimi ile güçlü bir ilişkileri vardır.

Kazanılmış immünitenin HBV patogenezindeki rolü

- **Th17**, T yardımcı hücrelerin bir alt grubudur. Bu hücreler de HBV infeksiyonunun progresyonu ve siroz ile ilişkili bulunmuşlardır.
- **Kronik hastalarda** Th17-ilişkili inflamatuvar sitokinlerin (IL-17, IL-1 β , TNF- α ve IL-6) üretimi artmıştır
- Sitokinler inflamasyonu indükler, bunlar da kronik infeksiyonda karaciğer hasarına yol açarlar

Kazanılmış immünitinin HBV patogenezindeki rolü

- **B hücre yanıtı** (hümorale immünite) HBV rezolüsyonunda bütünleyici bir rol oynar.
- Anti-HBs yanıtının virüsü nötrale etme özelliği var
 - Serbest virüs partiküllerine bağlanıp, dolaşımdan kaldırarak veya hepatositlere tutunmasını engelleyerek HBV klirensini sağlar
- Anti-HBs, akut HBV infeksiyonunun geç döneminde, dolaşımdaki HBsAg kaybolduktan sonra ortaya çıkar.
- Akut infeksiyonun erken dönemindeki viral klirens katkısı pek de yoktur,
 - HBV infeksiyonu geriledikten sonra hücrelerde kalan virüslerin yayılımını engeller.
- Belki de anti-HBs hastalığın erken döneminde oluşmakta ve dolaşımdaki HBsAg'ye bağlanmakta ama mevcut ticari kitlerle tespit edilmiyor olabilir.

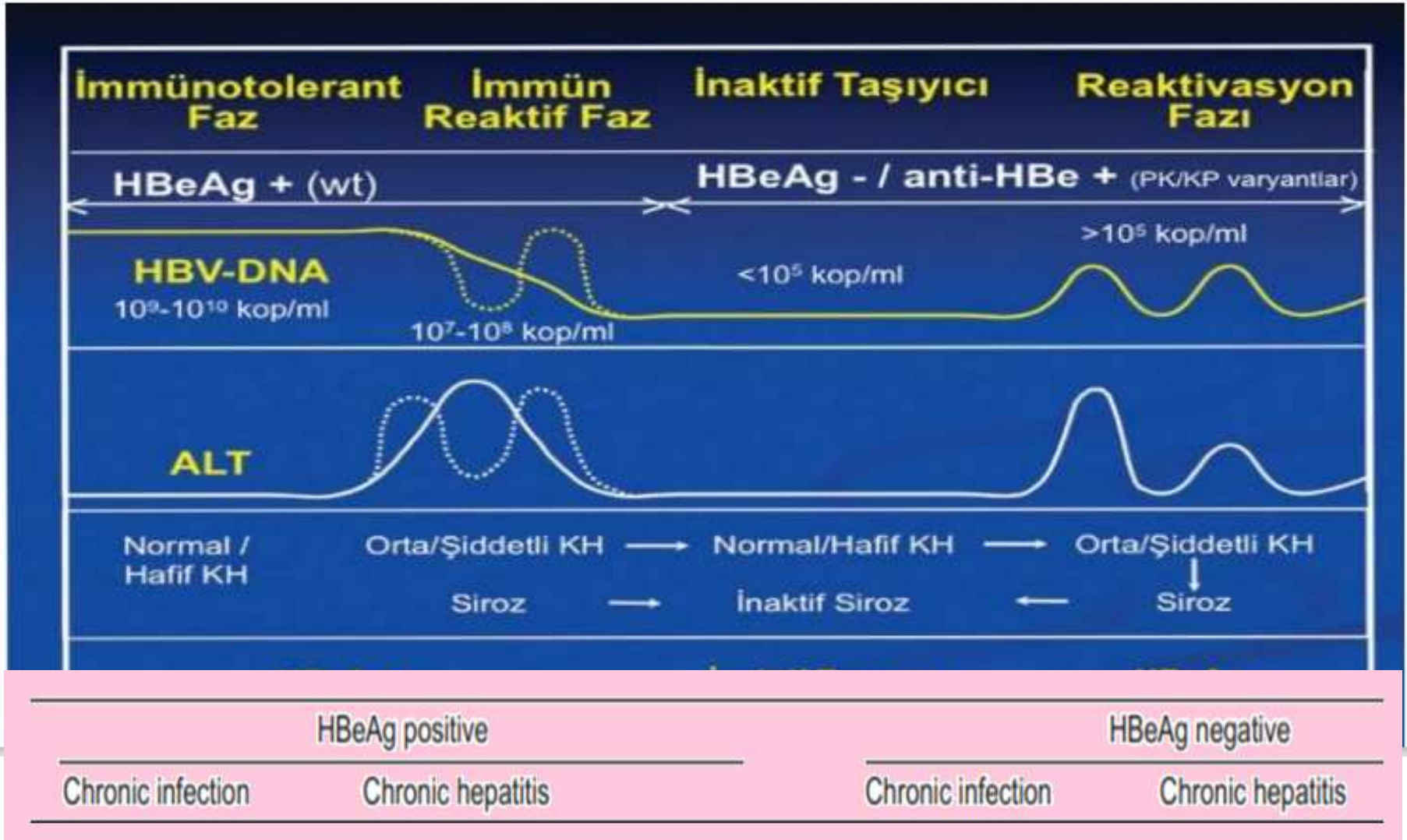
Kazanılmış immünitenin HBV patogenezindeki rolü

- Anti-HBc ise hastalığın her döneminde (akut, kronik ve gerilemiş) tespit edilmesine rağmen koruyucu değil
- B hücrelerine antiijen sunumunu artırabilir ve CD4+ T hücre yanıtına katkısı olabilir
- Aşı ile koruyucu antikor yanıtının oluşması doğrudan CD4+ T hücre aktivitesine bağlıdır

HBV infeksiyonu sonrası iyileşme olsa bile virüsün eradikasyonu nadir

- Akut hepatit B geriledikten sonra da immün yanıt uzun süre devam ediyor
- Anti-HBs gelişmesine rağmen virüs DNA'sı tam olarak eradike edilemiyor, kanda virüs PCR ile yıllarca tespit edilebilir
- Virüs daha çok immün sistem tarafından baskılanmış, halde kalıyor
 - Bu durum özellikle immünsupresif durumlarda reaktivasyon riski nedeniyle önemli
- Virüsün eser miktarda bulunması T hücre yanıtının sürekliliğini sağlar ve virüsü kontrol altında tutmaya çalışır
- Persistan histolojik bulgular yıllarca sürebilir

Kronik hepatit B'nin evreleri



HBeAg pozitif kronik enfeksiyon (İmmün toleran faz)

- Anneden çocuğa geçen HBeAg ve HBcAg'ye karşı immün tolerans gelişmesi rol oynar
- T lenfositleri duyarlı olmadıkları için infekte hepatositleri uzun süre tanıyamaz ve yok edemez
- Virus uzun süre immün sistemden etkilenmeden çoğalır
- Kanda HBV DNA yüksektir
- Hepatosit hasarı yoktur veya çok azdır
- HBV virüsü ile karşılaşmaya rağmen immün sistemin uyarılmadığı ve immün cevabın görülmediği dönem
- Virüsün klirensi gecikir ve yeterli olmaz
- Bu nedenle sıklıkla kronikleşme görülür

HBeAg pozitif kronik hastalık (İmmün reaktif faz)

- HBV ile infekte hepatositlere karşı immün sistem aktive olur, reaksiyon başlar
 - Nedeni bilinmiyor
- İmmünlirensin başlaması, yeni doğanda 10-30 yıl, çocuklarda 15-20 yıl, erişkinlerde 1-4 ay sonra görülebilir.
- Genellikle ani hepatosit lizisine bağlı ALT yüksekliği şeklinde bir alevlenme görülür
- Bu alevlenme tek bir sefer olabilir veya relapslar görülebilir
- HBV DNA'da da artma ve dalgalanmalar olabilir
- Karaciğerde orta veya şiddetli derecede aktivite ortaya çıkar

HBeAg negatif kronik enfeksiyon (İnaktif taşıyıcılık)

- HBV'ye karşı sınırlı düzeyde aktif CTL yanıtı gözlenir
- Antiviral baskı yeterlidir, ancak viral temizlenme olmaz
- Hafif karaciğer hasarı devam eder
- Asemptomatik, ALT normal

HBeAg negatif kronik hepatit (Reaktivasyon fazı)

- HBeAg negatif kronik aktif HBV enfeksiyonu evresi
- HBVDNA yükselir
- ALT dalgalanmalar ş eklinde seyreder
- KC biyopsisinde fibrozis evresi; orta-ileri evre olarak görülür

Hepatit B Virüsünün Persistans Mekanizmaları

- HBV infeksiyonlarında viral klirens için
 - viral replikasyonun inhibisyonu,
 - cccDNA eliminasyonu ve
 - etkin bir immün yanıt gerekli
- Mevcut veriler karaciğer hücrelerinin **cccDNA'** yı tam olarak yok edemediği ve immün sistemde herhangi bir zayıflamada infeksiyonun tekrar oluşacağını göstermektedir
- Kronikleşmede viral ve konak faktörlerinin her ikisi de rol alır.
- Persistan HBV infeksiyonu başlangıçtaki doğal immün yanıt veya kazanılmış immün yanıtta yetersizliğe bağlı olarak gelişebilir

Hepatit B Virüsünün Persistans Mekanizmaları

Viral persistansta yer alabileceği düşünülen bazı mekanizmalar

- T hücre yanıtında yetersizlik
- Sitokin yanıtında yetersizlik
- Monositlerde TLR ekspresyonunun azlığı
- Doğal ve kazanılmış immün yanıtın uyarılmasında yetersizlik
- Hücre yanıtının anejisi veya tükenmişliği
- T hücrelerinde negatif regülatör yolakların aktivasyonu

Erişkin HBV infeksiyonlarında virüsün persistansına katkıda bulunan diğer faktörler

- İnokülüm hacmi
- Virüsün kinetiği hatta genotipi
- Konak genetik faktörleri
- Viral varyantlar
- Mutasyonel kaçaklar

Patogenezde viral varyantların rolü

- Kronik HBV enfeksiyonu olan hastalarda HBV'nin tüm bölgelerinde mutasyonlar bulunmuş
- Bu mutasyonlardan bazıları daha ciddi karaciğer hastalığına neden olmakta
 - Ancak bu varyantlar asemptomatik taşıyıcılarda da bulunmuştur
 - Bu da mutasyonların tek başına ciddi hastalıktan sorumlu olmadığını gösterir
- HBV mutasyonları, HBV replikasyonunun seviyesini veya immünojenik epitopların ekspresyonunu değiştirerek potansiyel olarak karaciğer hastalığının ciddiyetini değiştirebilir

Fulminan hepatit B

- Patogenezden aşırı kontrolsüz immün yanıt sorumludur
- İnfekte hepatositlerin tümüyle ölmesine yol açacak bir yanıt var
- Fulminan hepatit B'nin, enfekte hepatositlerin immün aracılı masif lizizinden kaynaklandığı düşünülüyor

Sonuç olarak

- HBV enfeksiyonunun sevrini konak, virüs ve immün yanıt arasındaki etkileşim belirler
- HBV sitopatik değil
- Karaciğer hasarı başlıca immün yanıtla ilişkili
- Akut enfeksiyonda virüsü ilk karşılayan doğal immün yanıt, kazanılmış yanıtın başlamasına aracılık eder
- Viral eliminasyon için güçlü bir CTL yanıtı gerekli. CTL yanıtı
 - ✓ İvi ve yeterli miktarda oluşursa hastalık iyileşir
 - ✓ Yetersiz ise kronik hepatit gelişir
 - ✓ Sıddetli ve kontrolsüz olursa fulminan hepatit gelişir
- HBV enfeksiyonu sonrası iyileşme olsa bile virüsün eradikasyonu nadir



*Teşekkür
ederim*