

Hepatit C enfeksiyonu:akut, kronik ve ekstrahepatik bulguların patogenezi

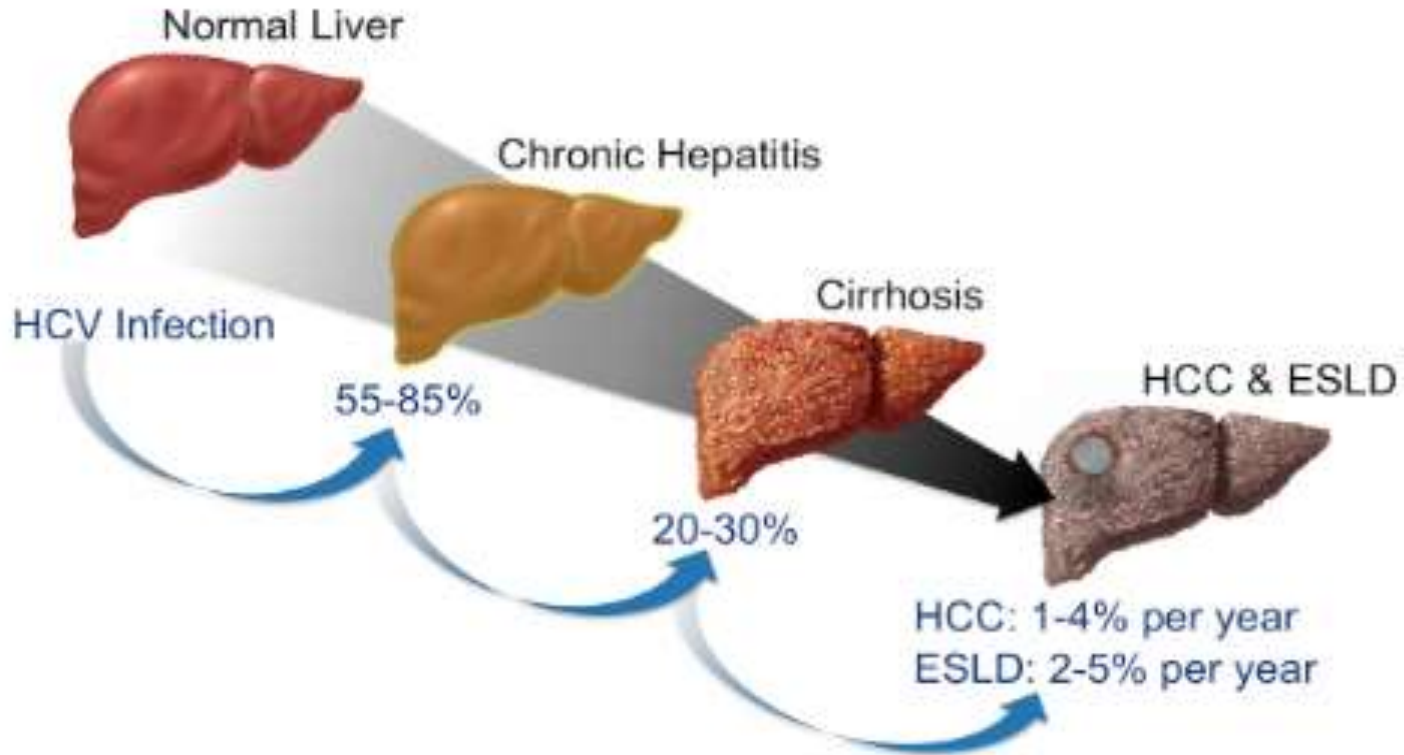


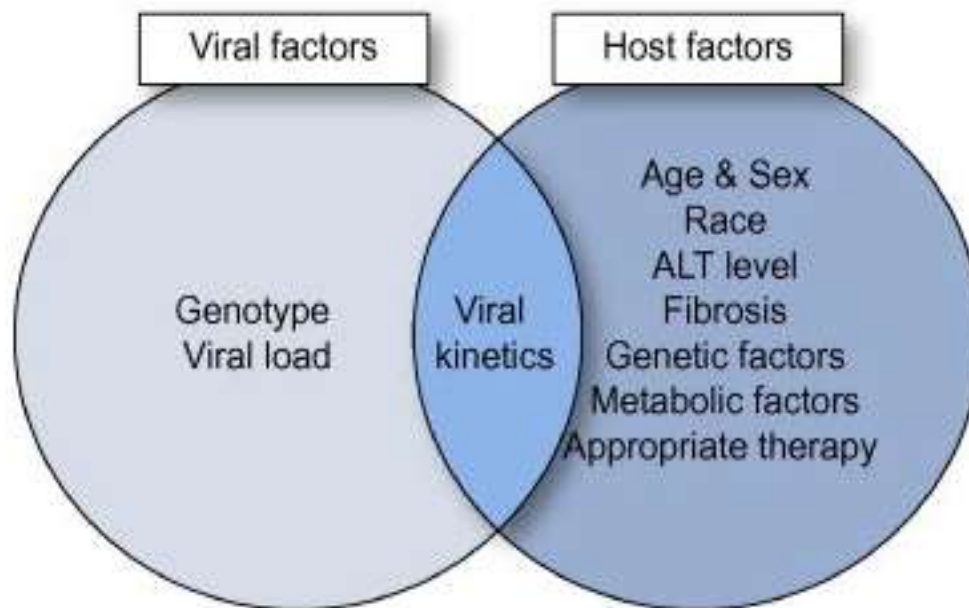
Pınar Korkmaz

Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İnfeksiyon Hastalıkları AD.

19.01.2024, Şanlıurfa.

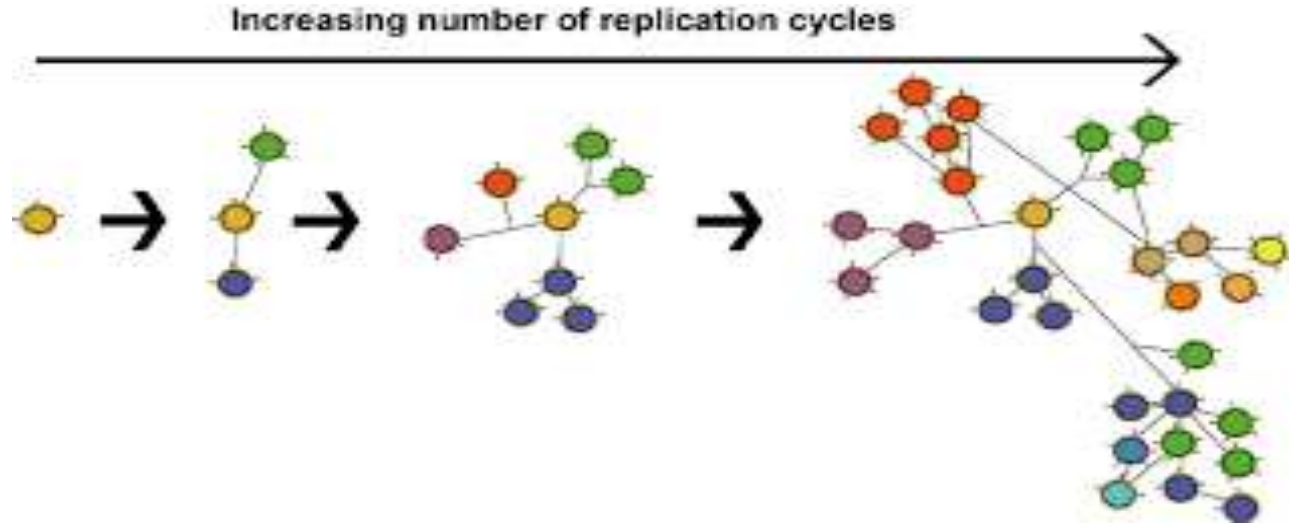
Doğal seyir





HCV RNA polimeraz enzimi hata yapar!

- Genetik organizasyonu ve protein ürünleri, onu Flaviviridae ailesinde sınıflandırır, ancak çeşitliliği, ayrı bir cins olarak sınıflandırılmasına yetecek kadar büyüktür.

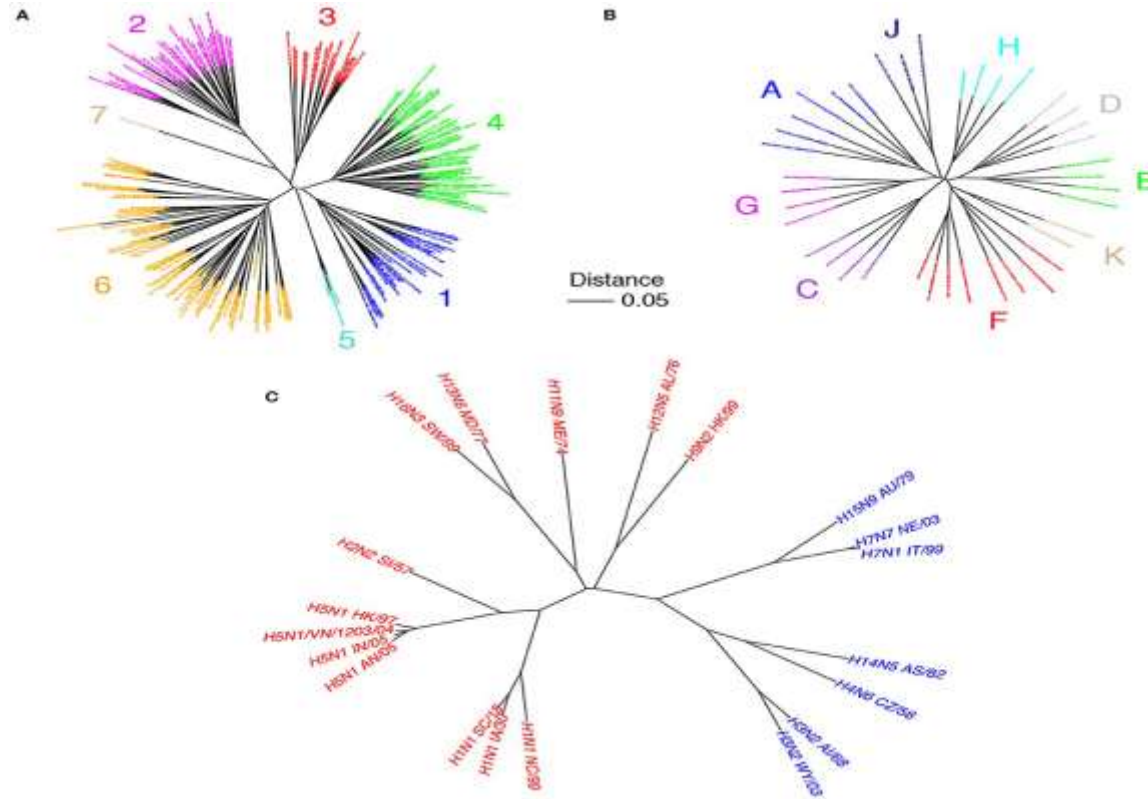


Yüksek viral heterojenite

8 genotip ve çok sayıda farklı alttip

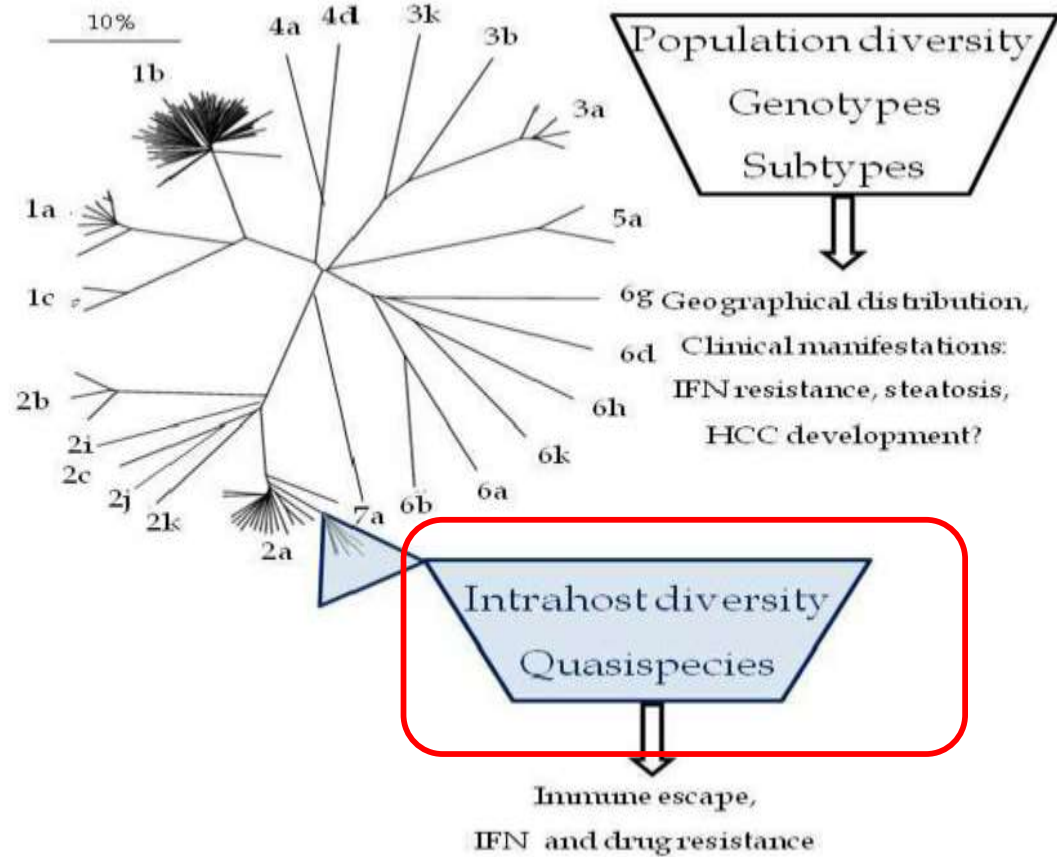
Genotipler arasında nukleotid sekansında %25-35 fark

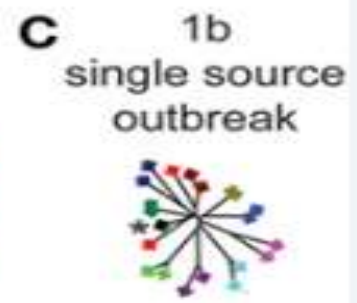
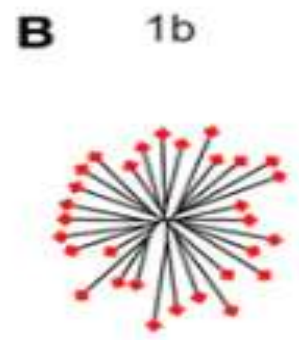
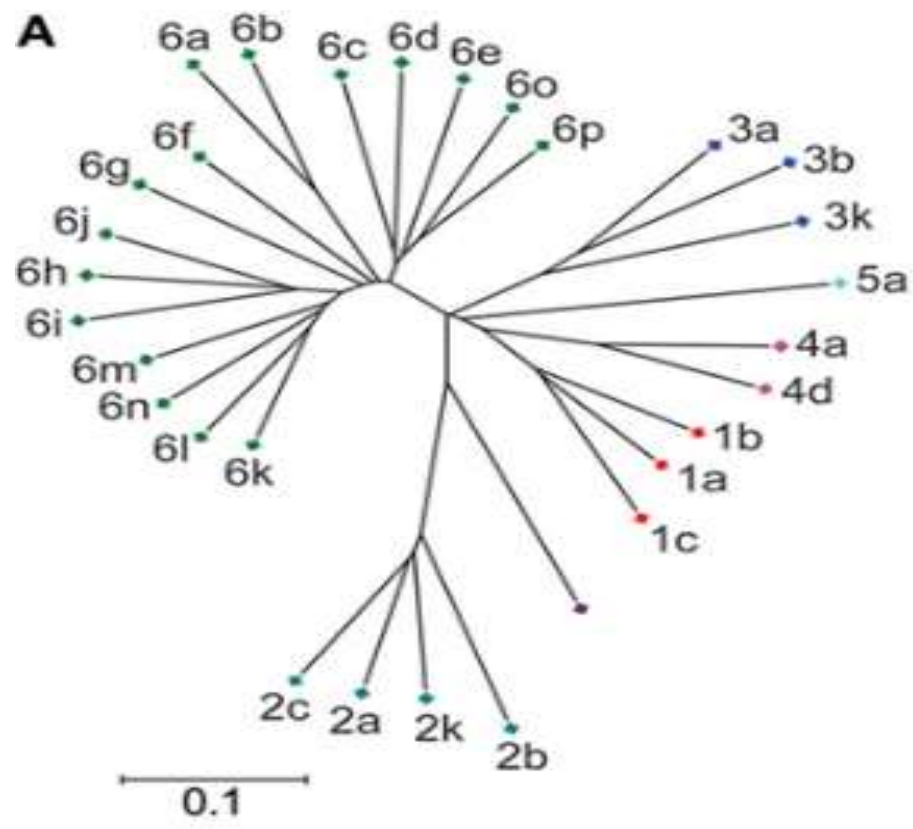
Genotip alttipleri arasında %15-25 fark



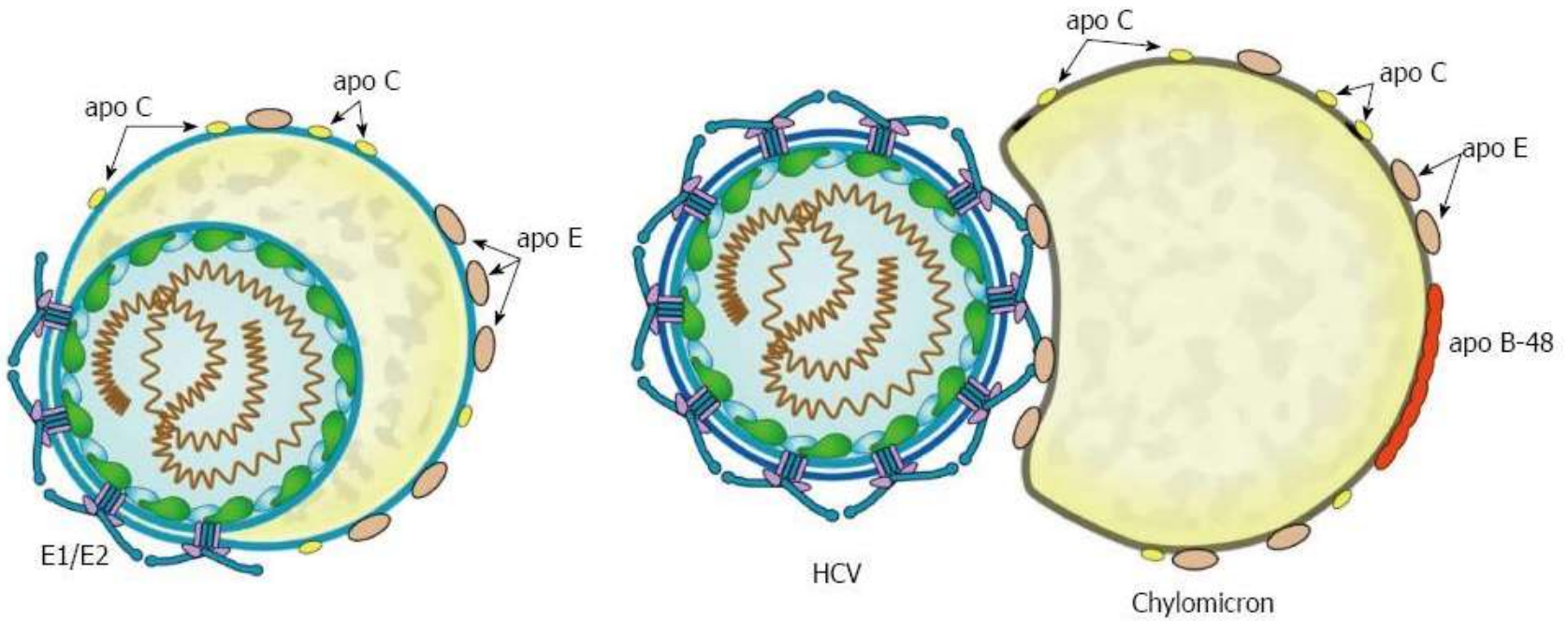
Türümsüler

- Viral türümsüler nukleotid sekans homolojisi >%95
- Esas farklılık E2 proteinin HVR bölgesindeki değişimlerden kaynaklanır
- Bir kişide aynı anda birden fazla türümsü birarada bulunur. Zaman içinde değişim gösterir.



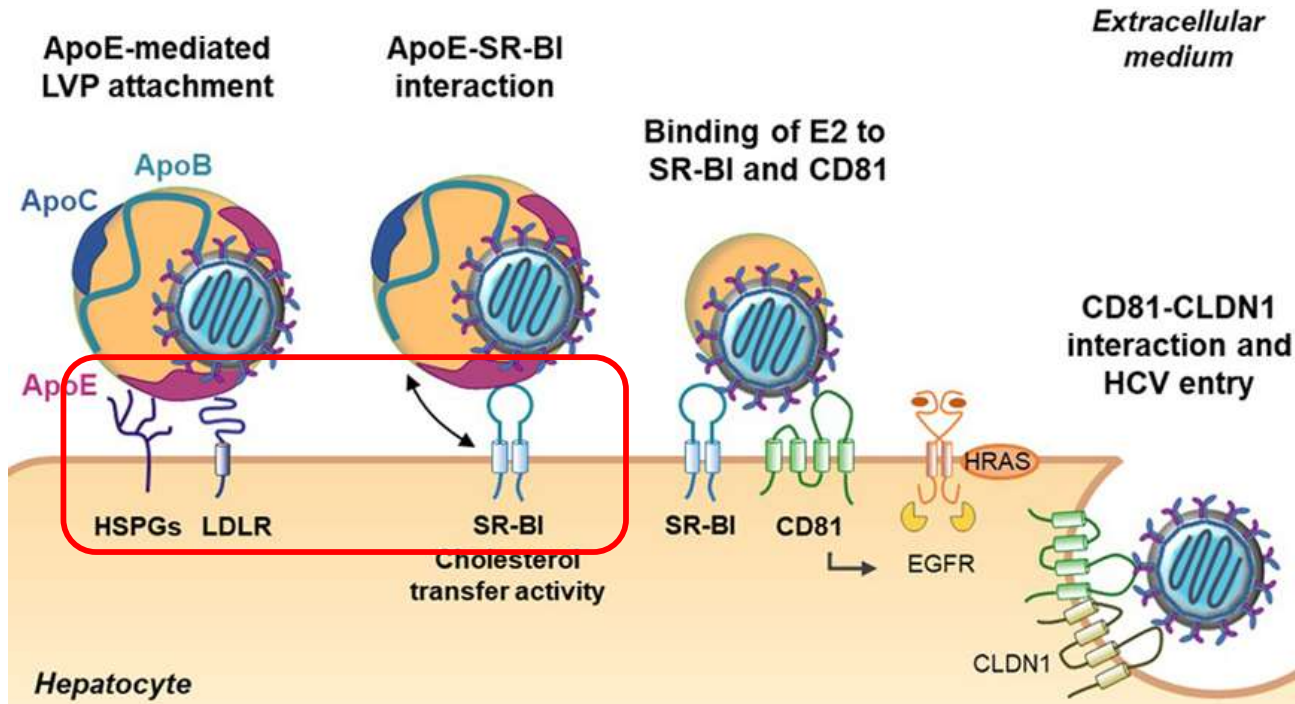


Lipo-viro-partikül!



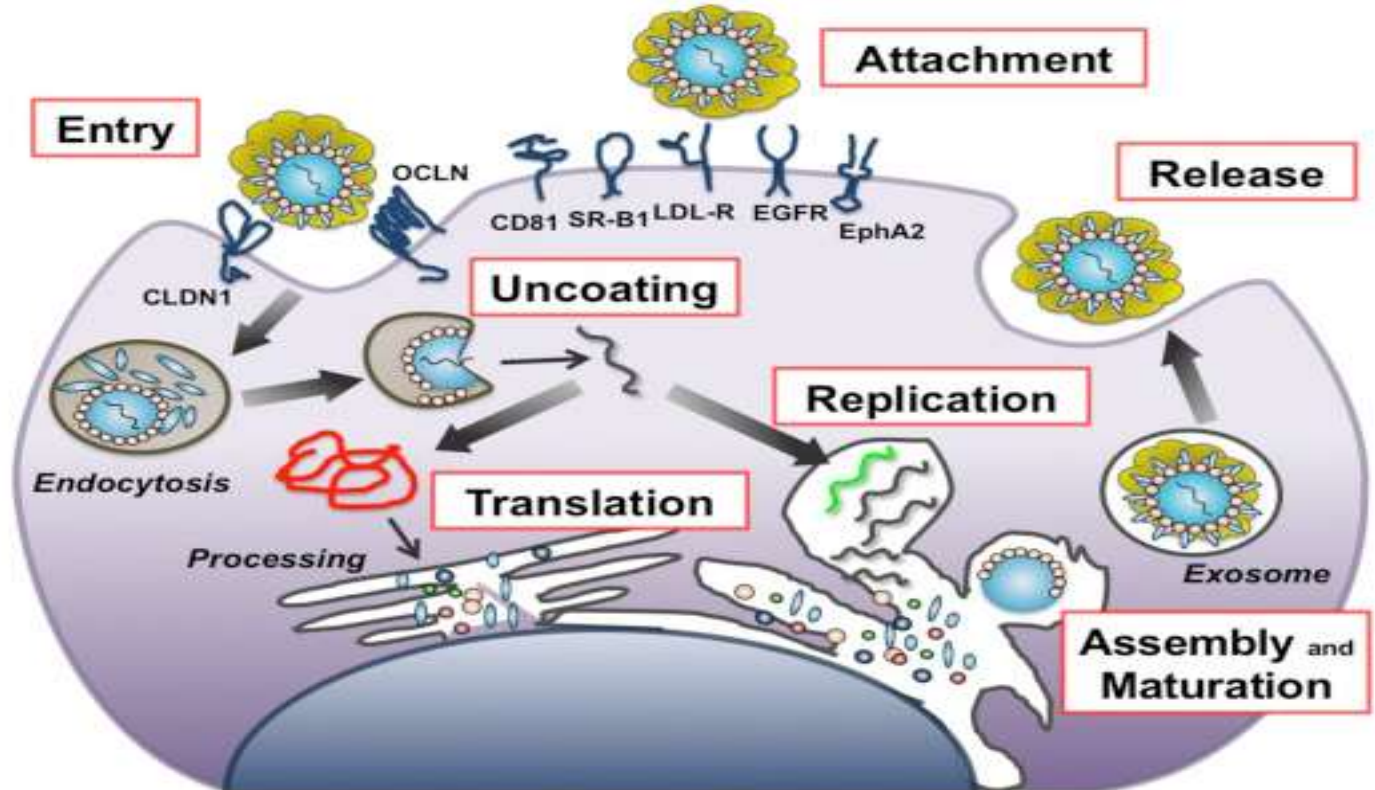
Konak-virus etkileşimi

- HCV kanda dolaşarak bazolateral hepatosit yüzey reseptörlerine ulaşır.
- **Hepatosit içine girmek için apolipoprotein ve serum lipid alım mekanizmalarını kullanır.**
- HCV partikül bağlanması ve girişinde rol oynayan hepatosit yüzey reseptörleri: tetraspanin CD81, scavenger reseptör BI, claudin-1, occludin ve Niemann-Pick C1-like 1, vb.

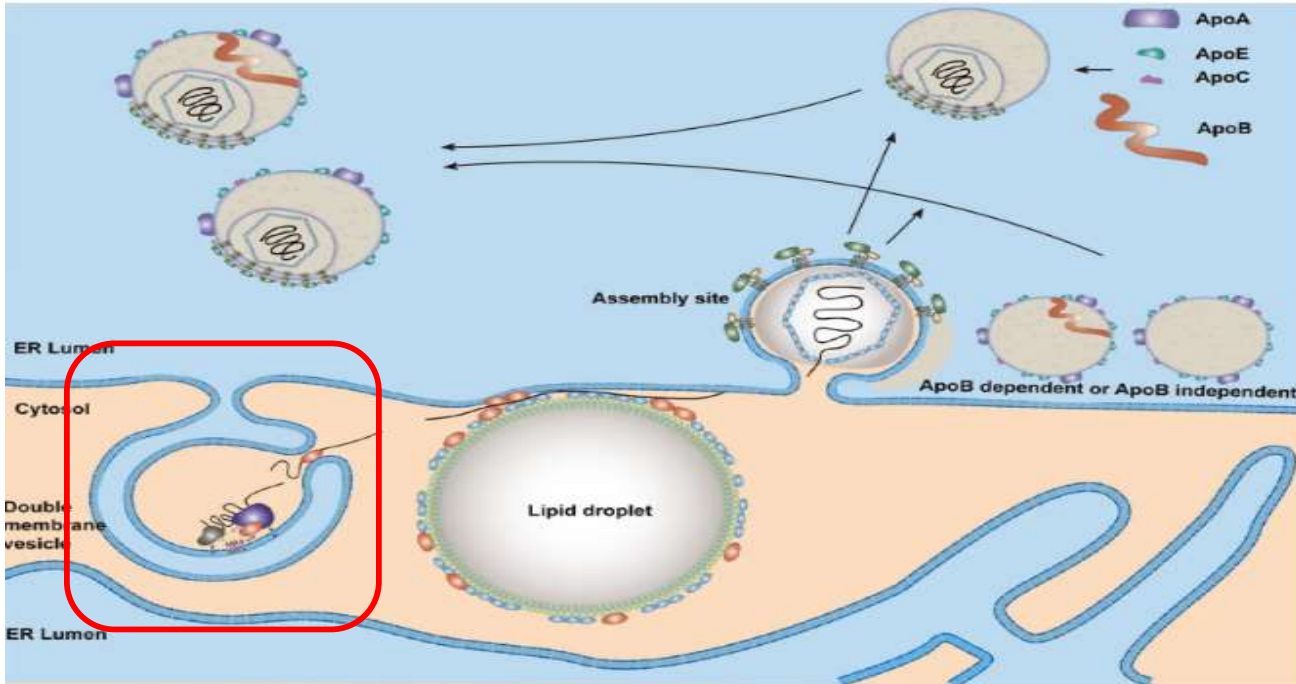




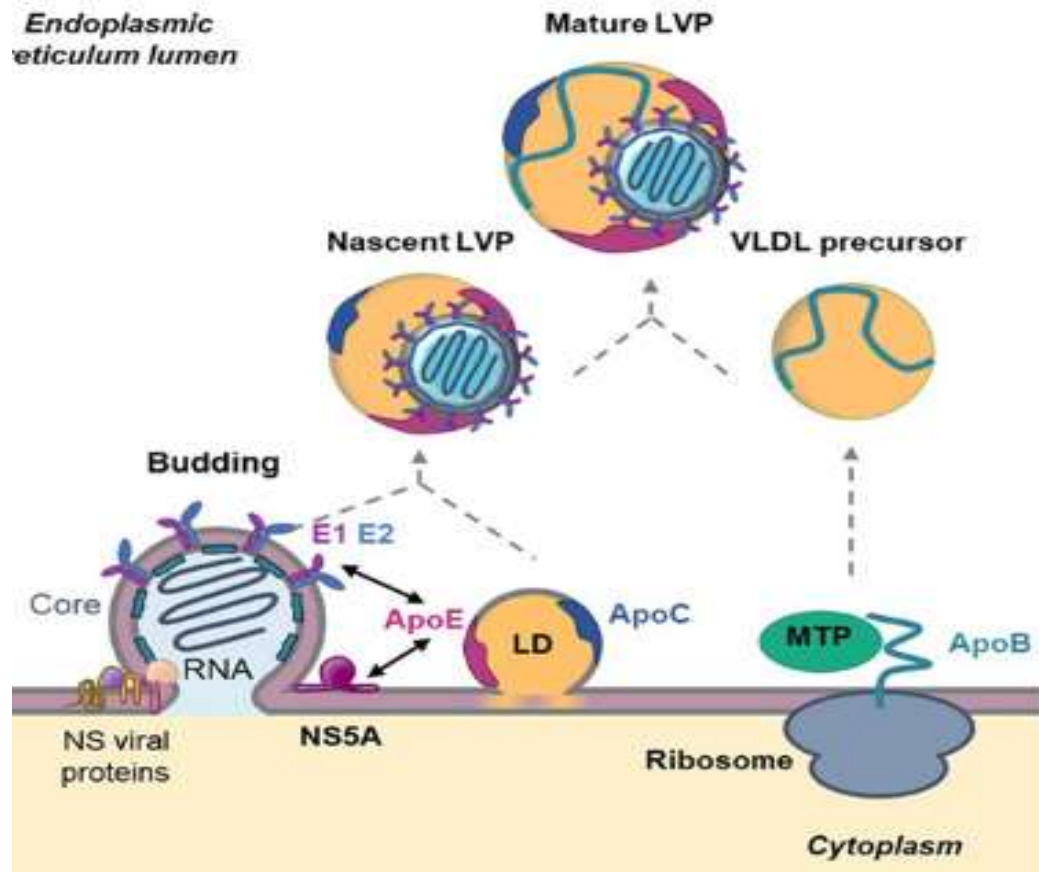
- Tutunmanın ardından, HCV girişi, clathrin aracılı endositoz aracılığıyla gerçekleşir.
- HCV, nükleokapsidi sitoplazmaya salmak için kapsidinden sıyrılır
- HCV RNA sitoplazmaya salınır
- Endoplazmik retikulumda virus Dahili Ribozom Baęlanma Bölgesi (IRES) yoluyla HCV RNA translasyonu, gerçekleşir. Yapısal olmayan ve yapısal proteinlere işlenen büyük bir poliprotein oluşur



- Yapısal olmayan protein NS4B, viral RNA replikasyonunun RNA'ya bağımlı RNA polimerazın etkisiyle meydana geldiği bir **membranöz replikasyon ağının** oluşumunu indükler.
- NS5B, RNA bağımlı RNA polimeraz, viral RNA'yı sentezler.
- Gelişmekte olan RNA genomu, viral proteinlerin üretimi ve daha fazla RNA replikasyonu için kullanılır.
- Yapısal proteinlerle birlikte yağ asidi yollarının kullanılması, viral birleşme ve salıverme ile sonuçlanır.



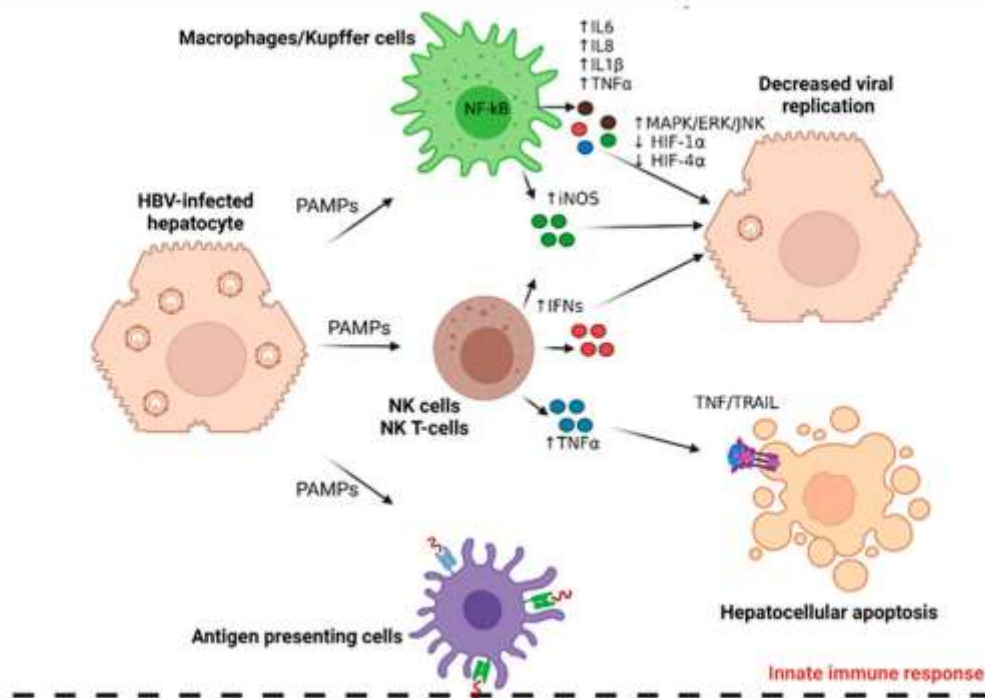
Endoplasmic reticulum lumen





HCV karşı doğal immun yanıt

- Doğal immun yanıt hem enfekte hepatosit apopitozunu indükler hem de antijene özgü adaptif bağışıklık tepkisini uyararak viral yayılımı sınırlar
- Hepatosit sitoplazmasında HCV RNA varlığı TLR-3, RIG-I ve MDA5'i aktive eder.
- IFN I (a ve b) ve IFN III salınımına neden olur.
- HCV RNA, plazmasitoid dendritik hücreler (pDC'ler) tarafından da saptanır. Aktive edilmiş pDC'ler IFN-a üretir.

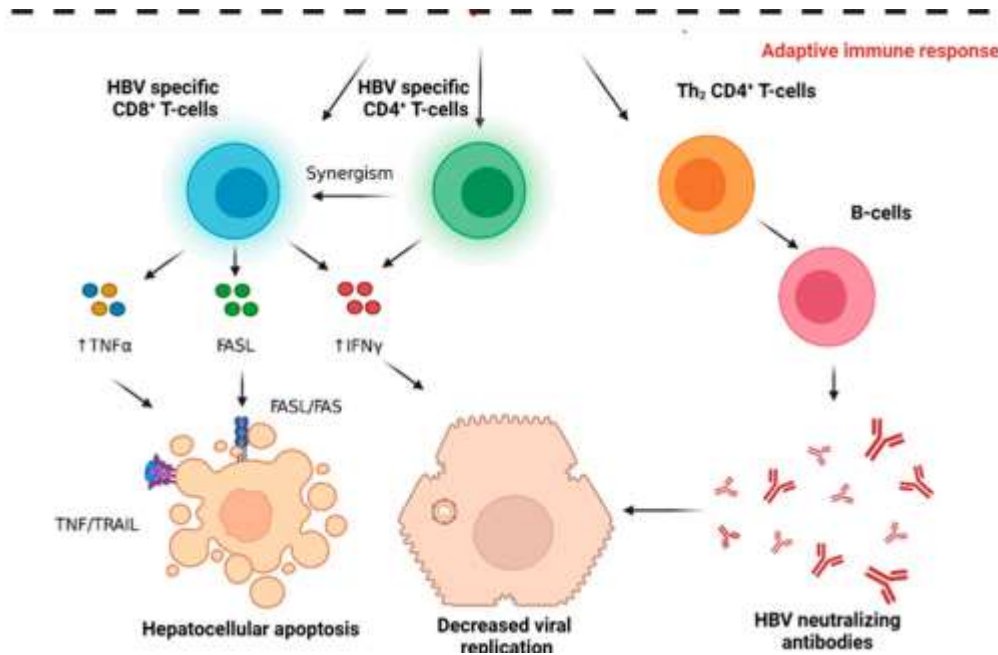


- Enfekte hepatositlerden ve pDC'lerden salınan IFN, HCV replikasyonunu doğrudan inhibe etme ve NK hücrelerini aktive etme görevi görür.
- NK, enfekte hepatositlerin sitolitik yıkımı ve sitokin salınımı yoluyla HCV replikasyonunu doğrudan inhibe eder ve adaptif bağışıklık tepkisini uyarır
- NK, dendritik hücre olgunlaşmasına neden olan IFN- γ ve TNF- α üretir.
- **Dendritik hücreler, CD4 ve CD8 T hücrelerinin farklılaşması ile adaptif bağışıklık tepkisini indükleyen IL-12 salınımına yol açar**



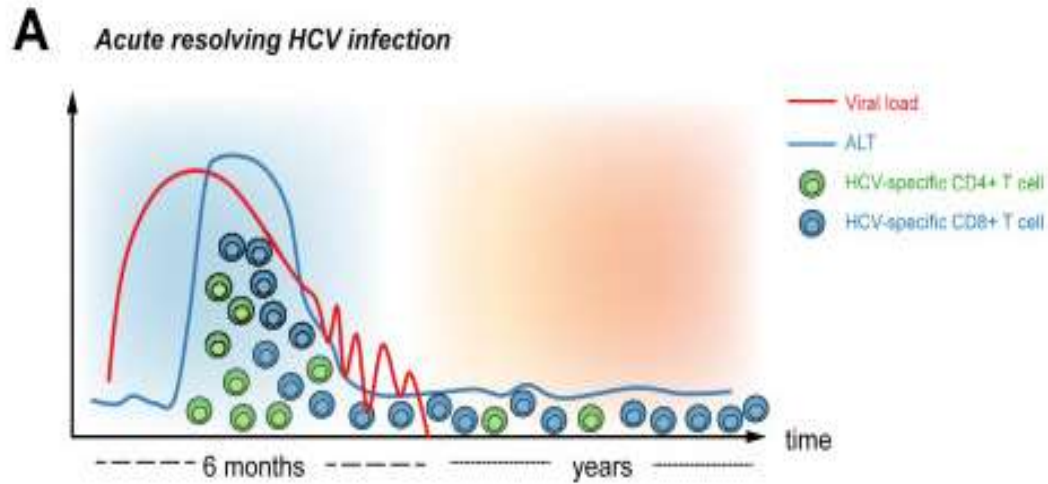
Adaptif immun yanıt

- T hücresi yanıtı, adaptif bağışıklık sisteminin ana viremi kontrol mekanizmasıdır
- HCV'de, spesifik CD8+ T hücreleri, enfekte olmuş hepatositleri HLA sınıf I antijen sunan hücreler yoluyla ve ayrıca sitokin salgısını indükleyerek (TNF-a, IFN- γ) yok eder.
- CD4+ T hücreleri, IL-2 salgılayarak CD8+ T hücrelerinin aktive eder.
- Kronik HCV'de, adaptif bağışıklık sisteminin sürekli olarak bozulmuş bir aktivasyonu meydana gelir.



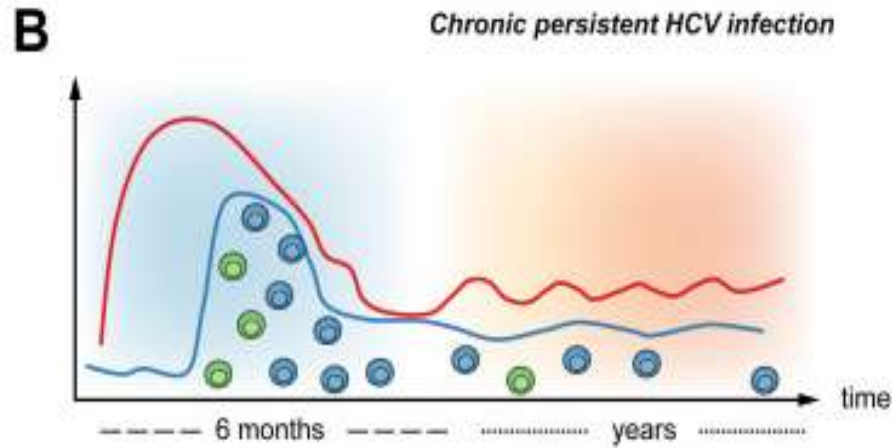
Viral klirens geliřtirenlerde immun yanıt

- Erken
- Çeřitli epitoplara karşı
- Gcl CD 4 ve CD8 yanıtı



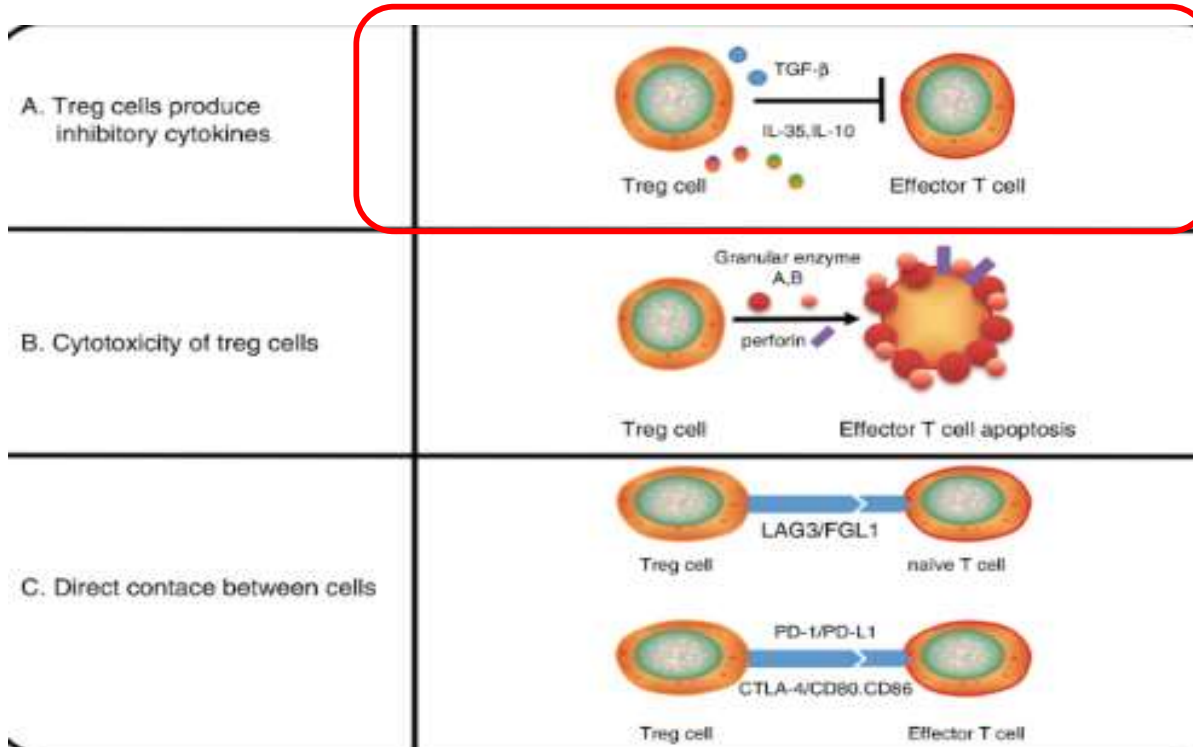
Kronik enfeksiyonda immun yanıt

- Gecikmiş
- Az sayıda epitopa karşı
- Zayıf ve kısa süreli CD 4 ve CD8 yanıtı



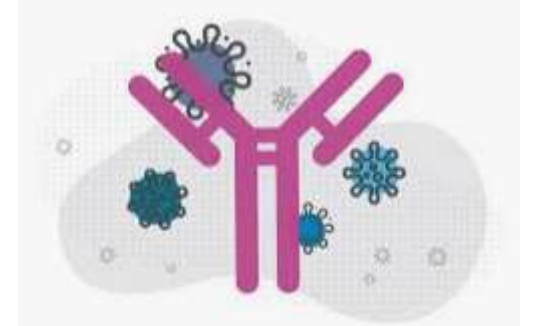
T regülatör hücreler

- Kronik HCV ile enfekte hastaların kanında ve karaciğer dokusunda CD4+CD25+ düzenleyici T hücreleri mevcut.
- T reg , IL-10 ve TGF-b'yi salgılar.
- HCV'ye özgü CD4+ ve CD8+ T hücrelerinin proliferasyonunu ve IFN- γ salgılanmasını baskılar.

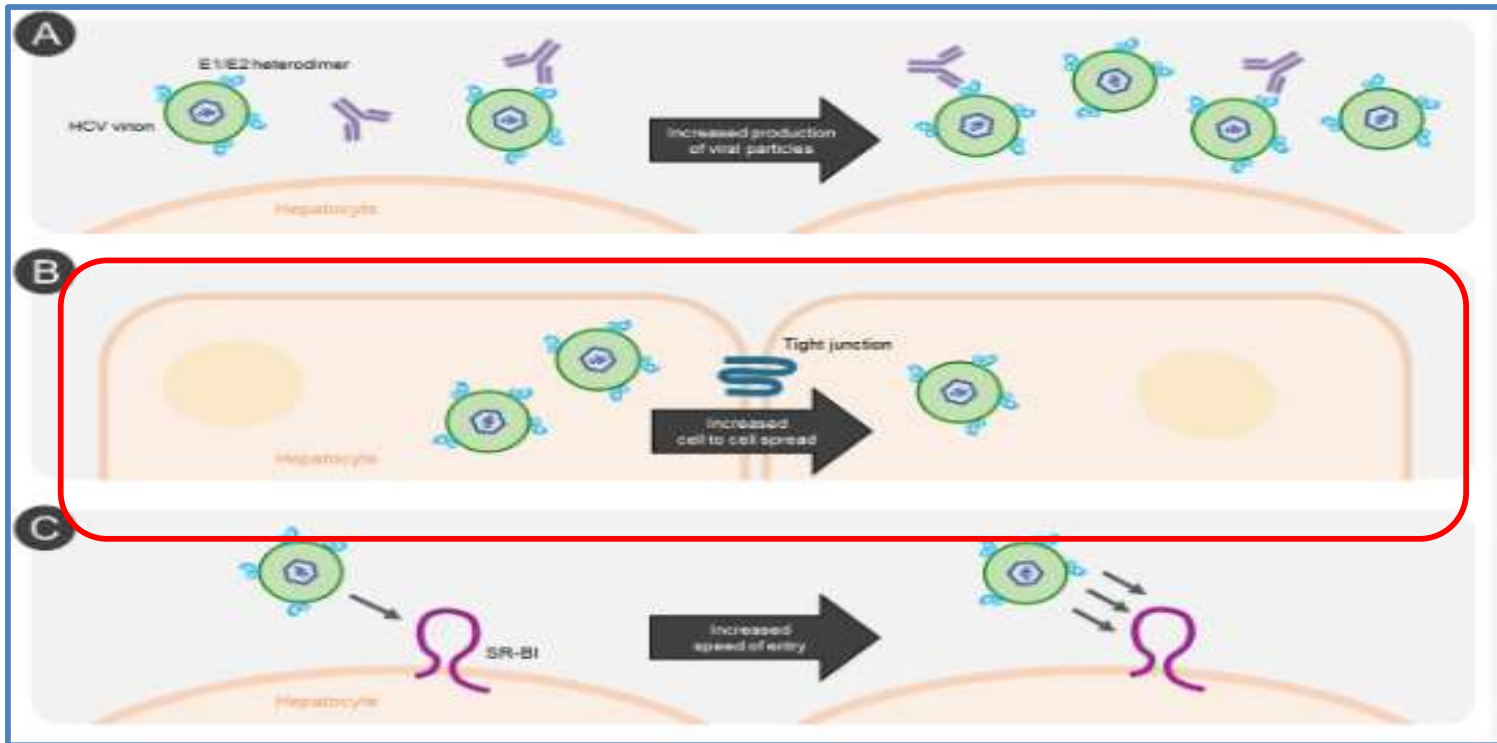


Humoral immun yanıt

- Anti-HCV antikoru, HCV enfeksiyonundan sonraki birkaç hafta içinde kanda görülür.
- Antikor varlığı HCV enfeksiyonunun tanısında yardımcı, konağın enfeksiyona karşı korunmasındaki veya immünopatogenezdeki rolü tartışmalı
- **Antikor tespit edilmeden hastalık kendini sınırlayabilir.**
- Erken akut enfeksiyonda LDLR, SRBI, CD81 ve claudin-1 gibi hedeflere viral zarf proteinlerinin bağlanmasına müdahale eden nötralizan antikorlar, bazı çalışmalarda iyileşme ile ilişkili

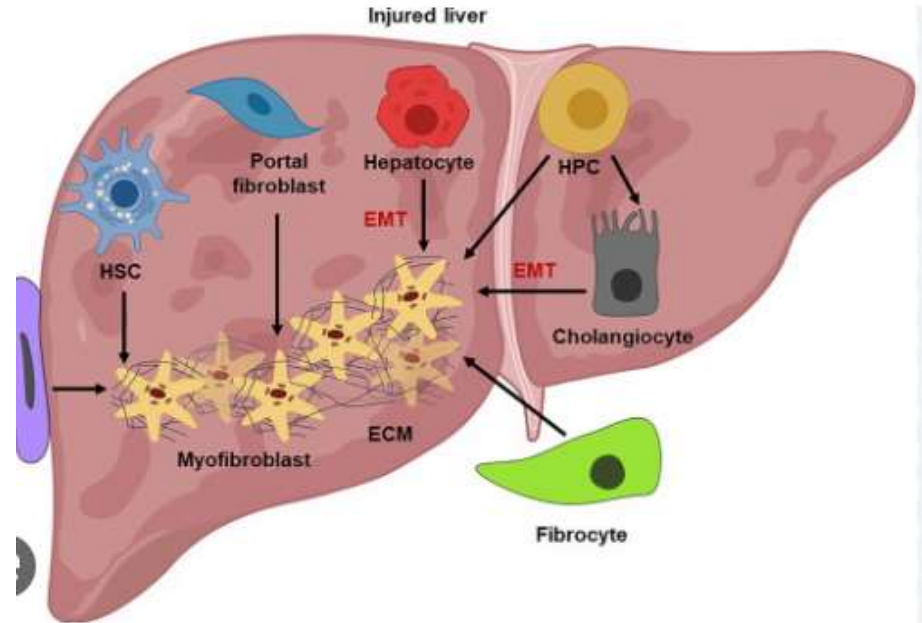


- HCV genomunun yüksek deęişkenlięi
- HCV lipid maskesi nedeniyle epitoplara tanınmaması
- Zarf glikoproteini amino asitlerinin glikozilasyonu ile epitoplara korunması
- Nötraliz edici antikörleri non-nötraliz edici antikörlerin engellemesi (interference)
- HCV glikoproteinleri ve SR-BI'nin HDL ile etkileşimi; HDL'nin ab engellemesi
- Virüsün doğrudan hücreden hücreye transferi.



Kronik enfeksiyon-fibrozis iliřkisi

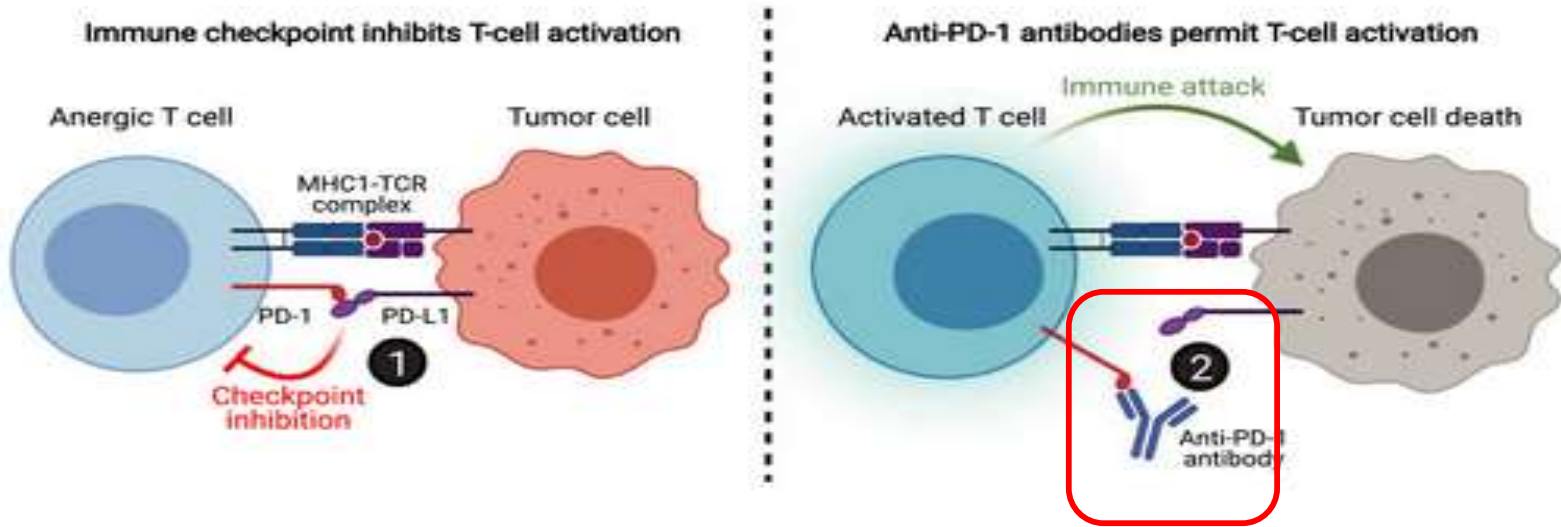
- Enfekte hepatositlerden ve kc deki makrofajlar tarafından proinflamatuvar sitokin ve kemokin salınımı olur.
- İmmün sistem hücrelerinin karaciğere çağırılması ve inflamatuvar yanıtın aktive edilmesi amaçlanır.
- **Hepatik stellate hücreler aktive olur.**
- **HSC hasarlanan dokunun yerine ekstrasellüler matriks koyarak fibrinogenezi sağlar.**
- Portal inflamasyon ve fibrozis



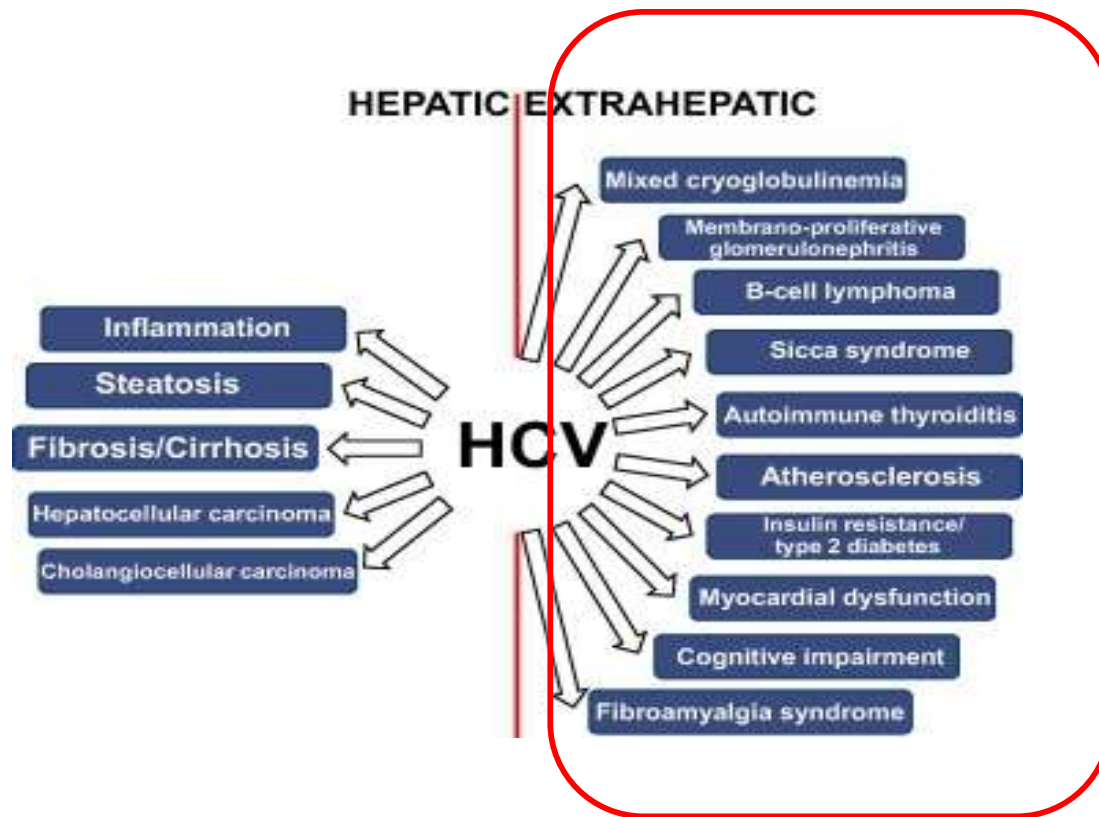
Sürekli antijenik uyarım sonucu

CD8 T hücre üzerindeki inhibitör kontrol moleküllerini uyarır.

- Anti-tümör immun yanıt baskılanır, Kc kanseri gelişimi
- T hücre anejisi (hiporeaktivite)



Ekstrahepatik hastalıklar



Otoimmün bulguların patogenezi

- Viral poliprotein ve insan proteinleri üzerinde tespit edilen epitoplarda karşılıklı reaksiyon
- Organa özgü olmayan oto-antikorlar
- İnflamatuvar yanıt ve doku hasarını indükler



Molekuler benzerlik

- Virus, konağın kendi antijenlerine karşı bir antiviral yanıtı tetikler, bu viral kaçışa yol açabilir.
- Virus konağa benzer ve bu nedenle tanınmaz.

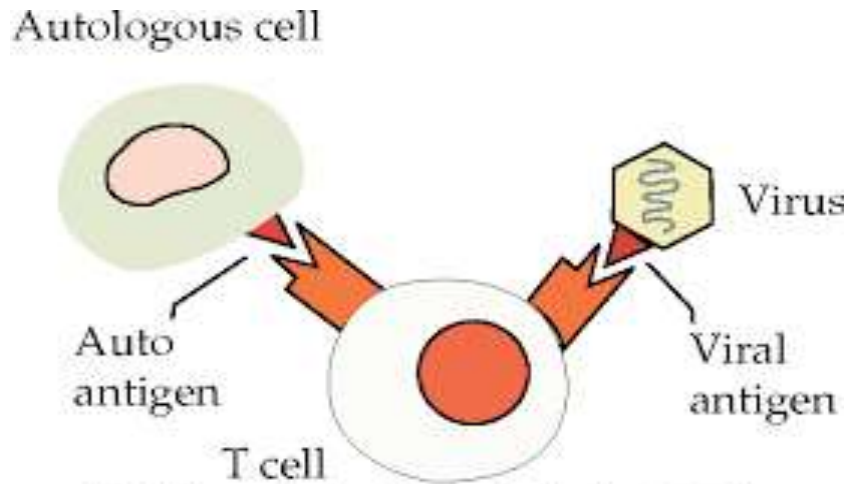
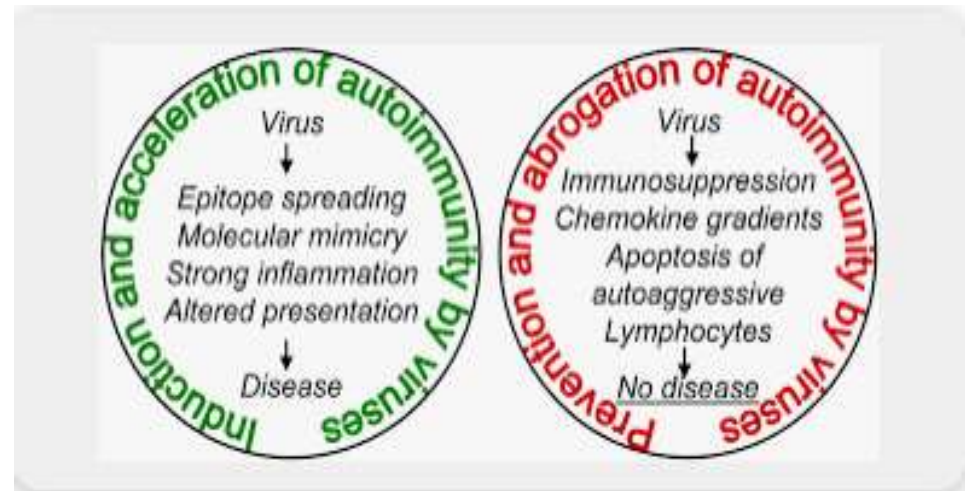
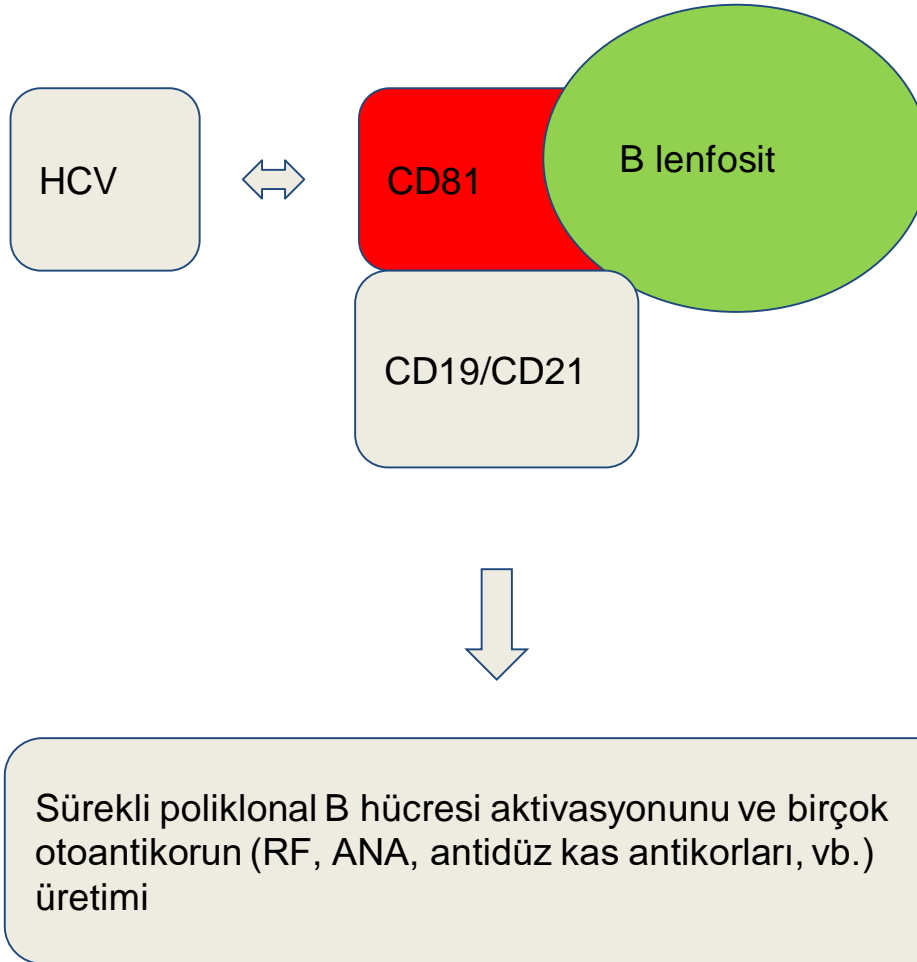


Fig. 1 : Diagram showing Molecular Mimicry Hypothesis. The



B lenfosit proliferasyonunda artış



Lenfoproliferatif hastalıklar

- HCV E2 proteininin kronik antijenik uyarımı sonucu B hücre proliferasyonu
- HCV E2 ile B hücre yüzeyindeki CD81 bağlanması sonucu oluşan tirozin fosforilasyonu, hipermutasyon ve antiapoptozun indüklenmesi
- CD81 bağlantısıyla T hücrelerinin aktive edilmesi ve B hücreye dönüşümün arttırılması
- Tüm bu süreçlere bağlı artan B hc proliferasyonu sonucu yüksek mutasyon sıklığı



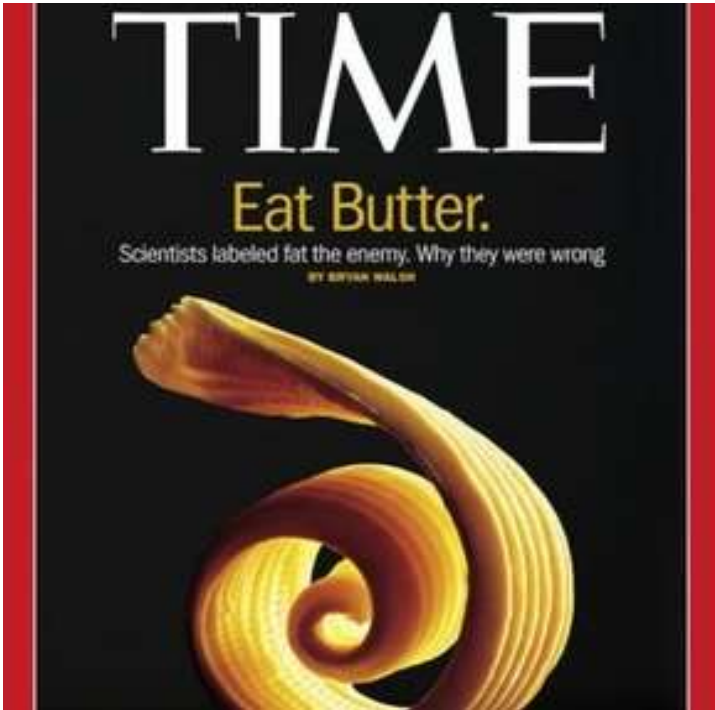
Hepatit C ile iliřikli dismetabolik sendrom (HCADS)

- HCV viral partiküllerini oluşturmak için konağın metabolizmasını kullanır.
- Enfekte organda spesifik anatomik değişikliklerin gelişimini indükleyerek kendi hayatta kalmasını destekler.



Hepatosteatoz

- Transgenik fare modelinde HCV kor proteini insülin direncini indüklediği gösterilmiştir
- Apolipoprotein B100 sekresyonunun inhibisyonu ve seçici olarak bozulmuş distal kolesterol sentezi sonucu hipokolesterolemi
- HCV ile yağ doku arasında etkileşim (virusun yağ dokusuna direk invazyonu?)



Lipojenik substratların artması
De novo lipogenez
Yağ substrat oksidasyonunun azalması
Yağ substrat atılımının azalması

Diabetes mellitus

- HCV enfeksiyonu insülin sinyalini inhibe eder ve karaciğerde insülin direncini indükler.
- HCV pankreas dokusunu enfekte ederek adacık beta hücre kütlelerinde ve insülin sekresyonunda azalmaya neden olabilir.
- HCV, diyabet ve diğer metabolik hastalıkların oluşumu ve gelişimi ile ilişkili olan mikroRNA'ların (miRNA'lar) seviyelerini değiştirir.



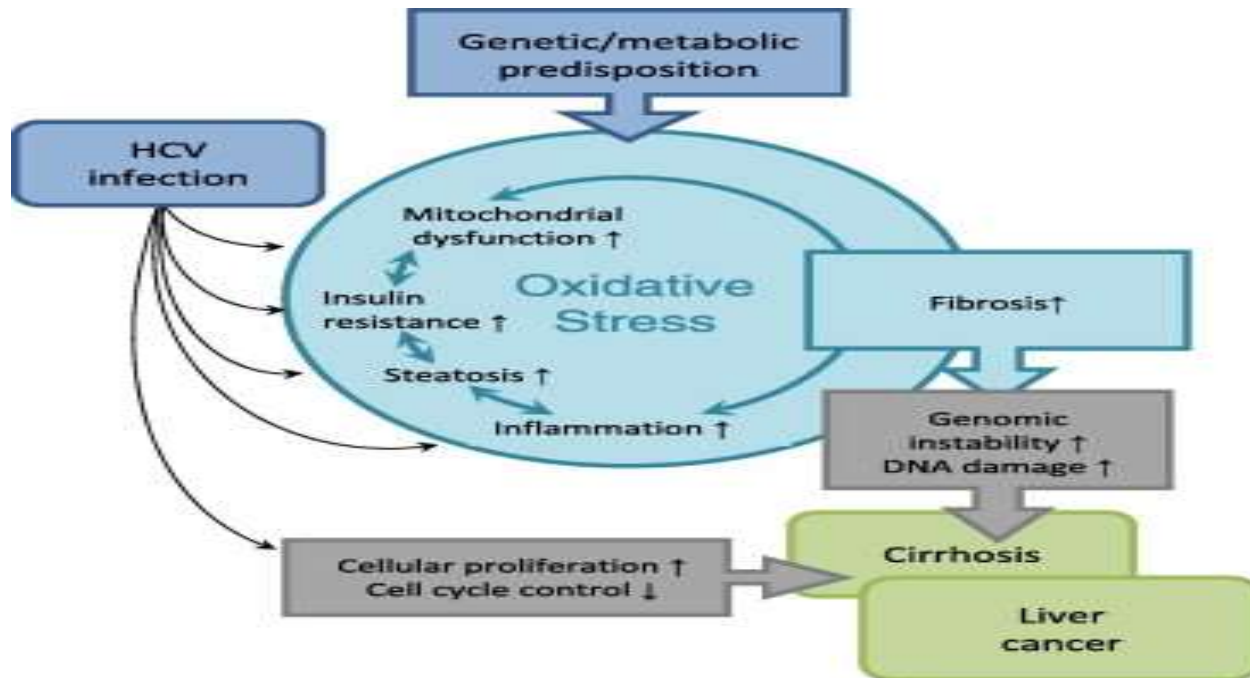
Beyin tutulumu

- İmmün komplekslerin, kriyoglobulinlerin, otoantikörlerin artmış üretimi
- Dolaşımdaki inflamatuvar sitokinler ve kemokinler
- Nöronlardaki HCV replikasyonu
- Sistemik veya serebral inflamasyon ve nörotransmitter iletim deęişiklikleri



Hepatosellüler karsinoma

- Artmış hepatosit proliferasyonu ve immün sistem baskısının kalkması
- Virüs kaynaklı inflamasyon, oksidatif stres
- İnflamasyonun tetiklediği fibrinogenez, steatoz, antiapoptoz
- Genomik kararsızlık ve mitokondriyal DNA hasarı



Thank You !

