

KLİMİK HEPATİT AKADEMİSİ 2026

13-15 ŞUBAT 2026
Adalya Elite Lara / Antalya

 **VHÇG** KLİMİK DERNEĞİ VİRAL
HEPATİT ÇALIŞMA GRUBU



Hepatit C İnfeksiyonu: Akut, Kronik ve Ekstrahepatik Bulguların Patogenezi

Dr. Emel YILMAZ

BUÜTF-Enf Hast. Ve Kl Mikrob AD, Bursa

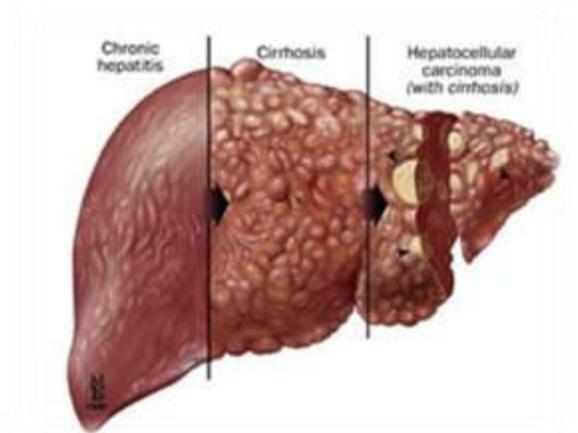
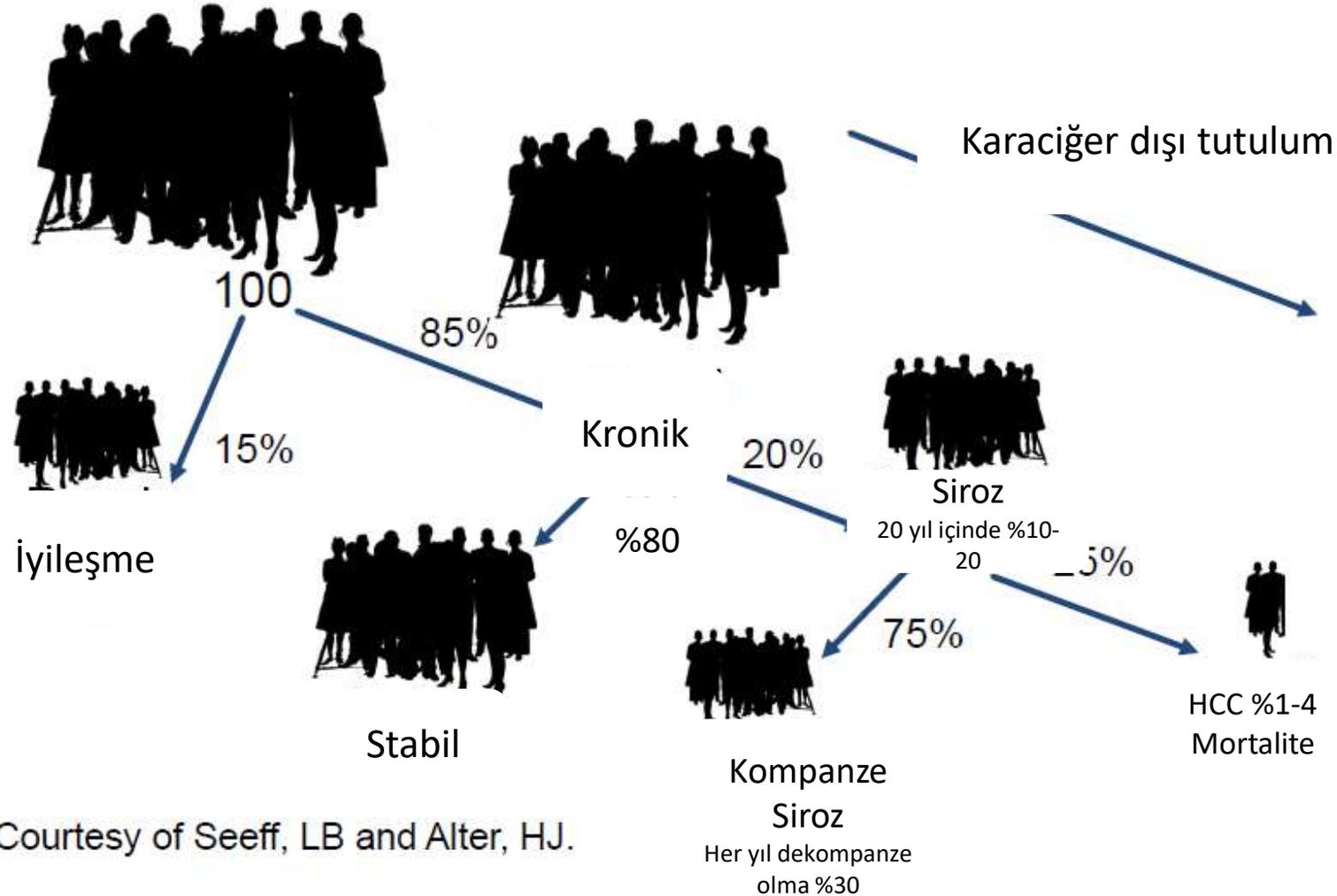
14 Şubat 2026



89402753

LAR-PHOTOGRAPHY

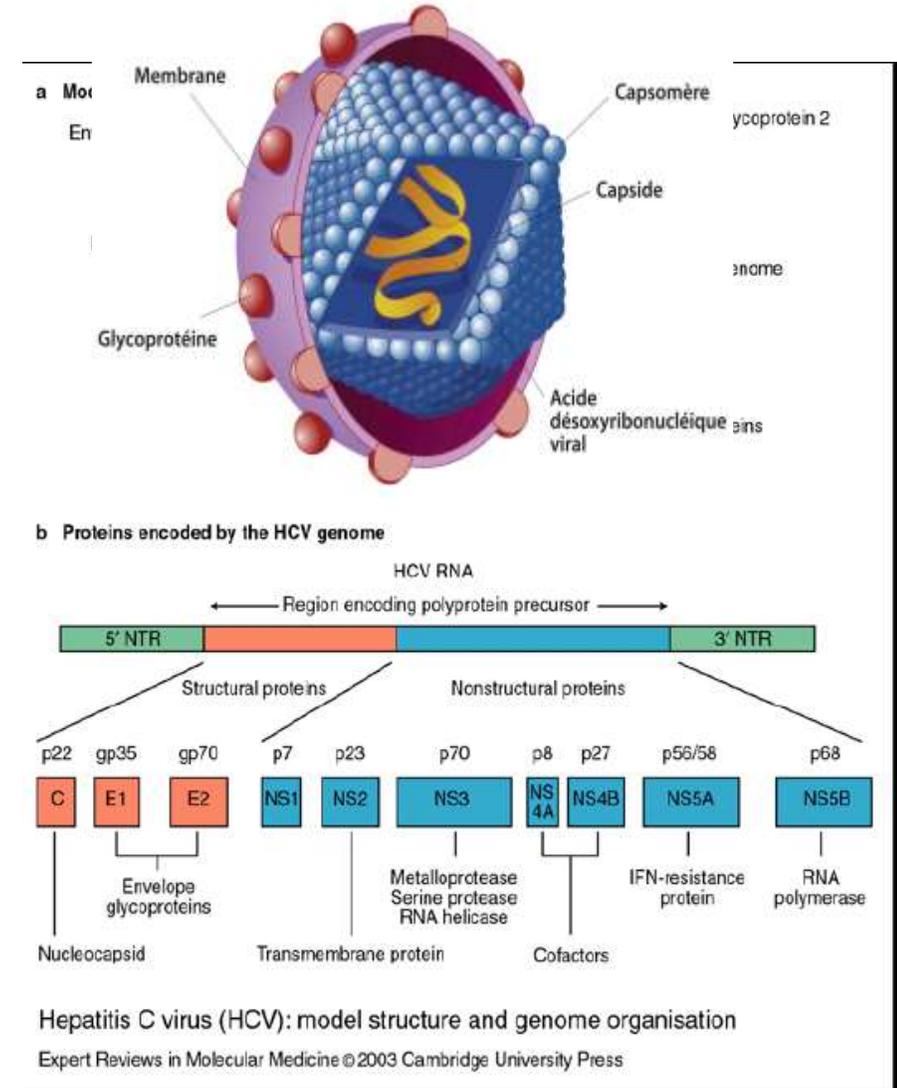
**SILENT
KILLER
DISEASES**
YOU MUST KNOW



Courtesy of Seeff, LB and Alter, HJ.

Hepatit C virüs

- Flaviviridae ailesinde
- Hepacivirus genusunda
- Zarflı, viral genomu 9,6 kb olan pozitif polariteli tek sarmallı bir RNA virusudur
- Genom 3011 aa içeren tek bir polipeptidi kodlar



HCV

- 7 genotip (Hindistan 8. genotip) (<math><32\%</math> genom farklılığı)
- 67 alt tip (<math><15\%</math> genom farklılığı)
- Dünyada en yaygın genotip 1 (%46) Avrupa, Kuzey Amerika ve Avustralya'da
- Genotip 3 (%30) esas olarak Güney Asya ve Hindistan
- Genotip 2, 4 ve 6 olguların %23'ünden
- Genotip 5 ve 7 olguların %1'den azında görülür

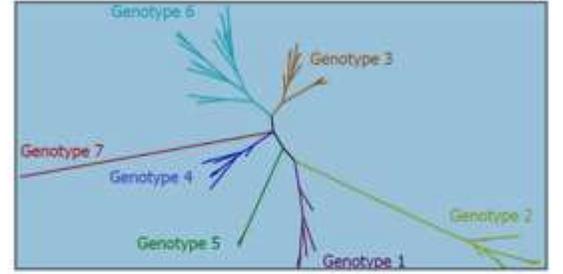
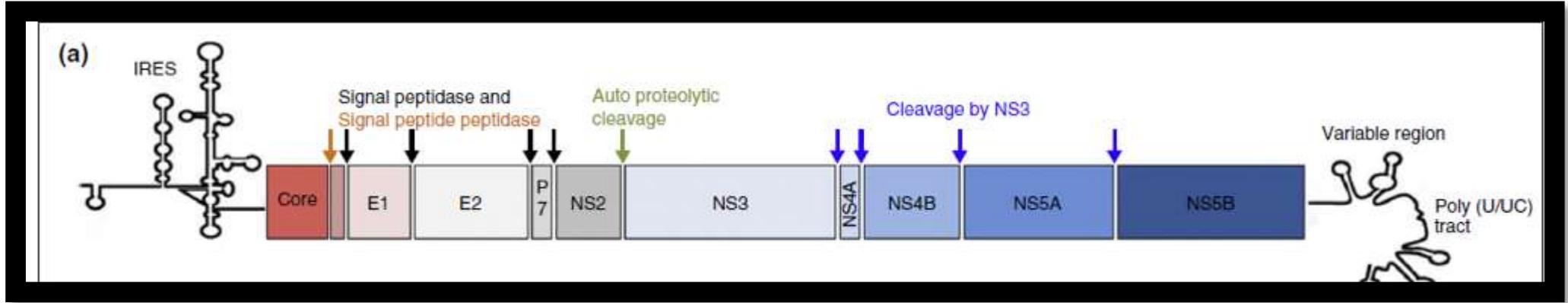


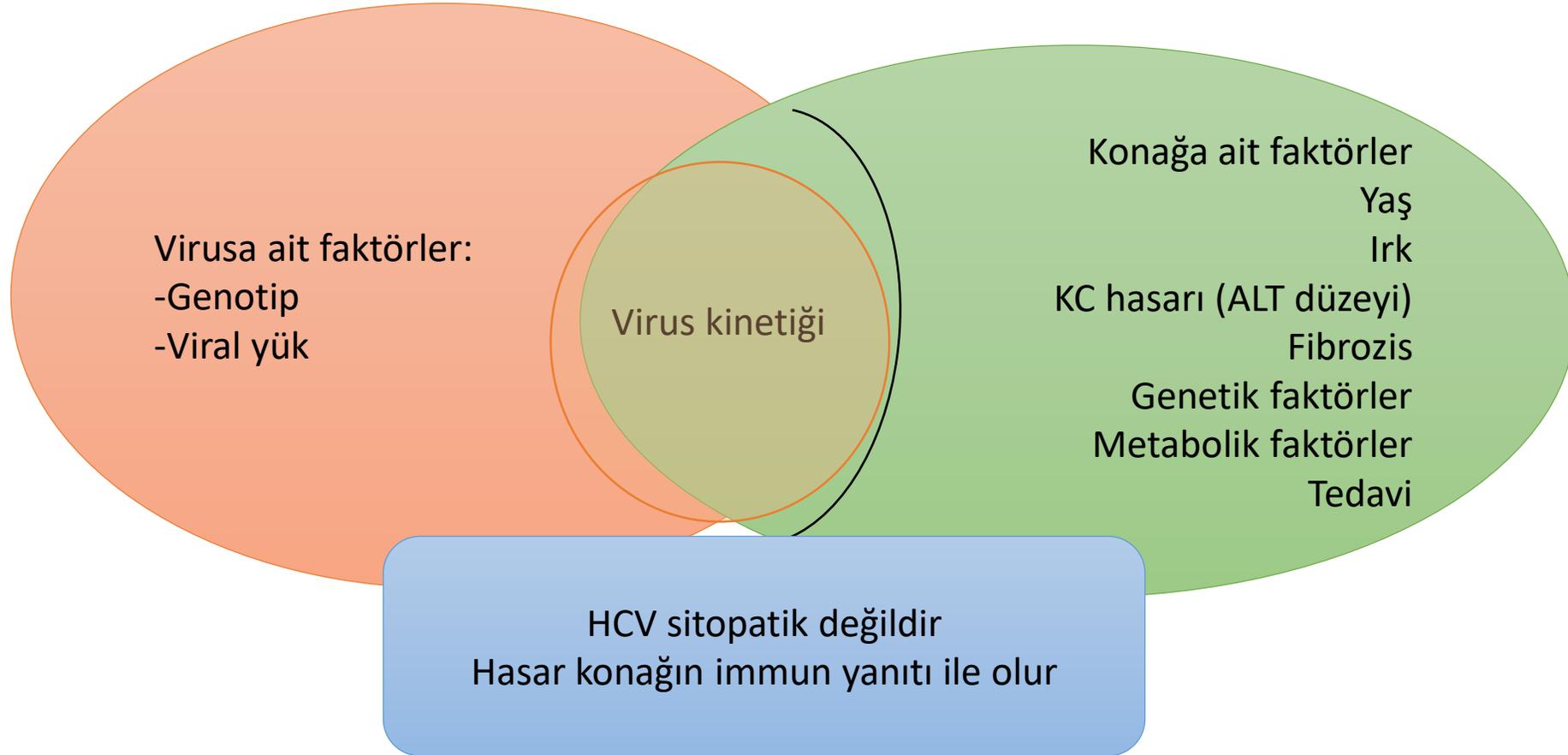
Figure 2 Evolutionary tree of the seven genotypes and all known subtypes of hepatitis C virus. The tree was constructed using the maximum likelihood method using GTR + I + G (general time-reversible substitution model considering invariable sites and gamma distribution) as the nucleotide substitution model that best fitted the data using a 307-nucleotide sequence from the NS5B-coding region. Sequences used for the construction of this phylogenetic tree were extracted from Yusim et al^[10].



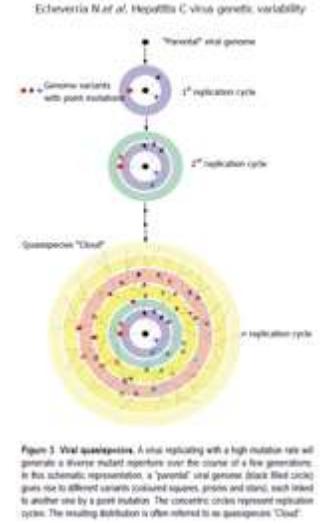
Yapısal proteinler: Core, E1 ve E2

Yapısal olmayan proteinler: P7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, NS5B

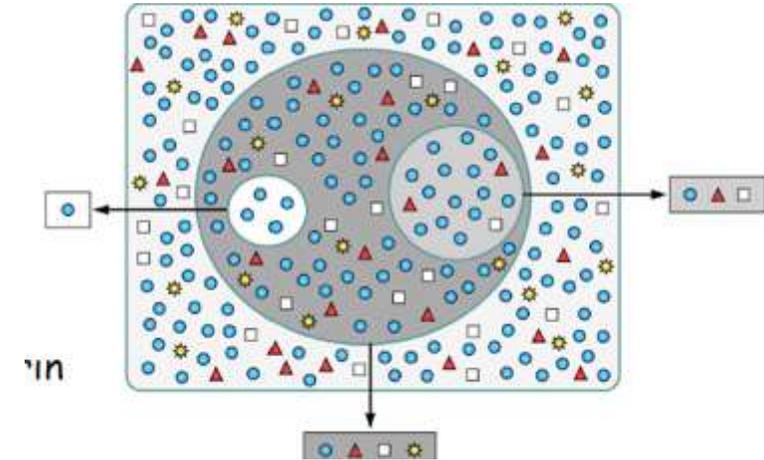
HCV İnfeksiyonu-Patogenez



- Hızlı replikasyon 10^{10} - 10^{12} /gün
- Replikasyon sırasında birçok hata olur
- HCV RNA polimeraz enziminin düzeltme ve okuma yeteneği yoktur
- Sonuçta viral heterojenite olur
 - Türümsü=Quasispecies <%10 genomik varyasyon

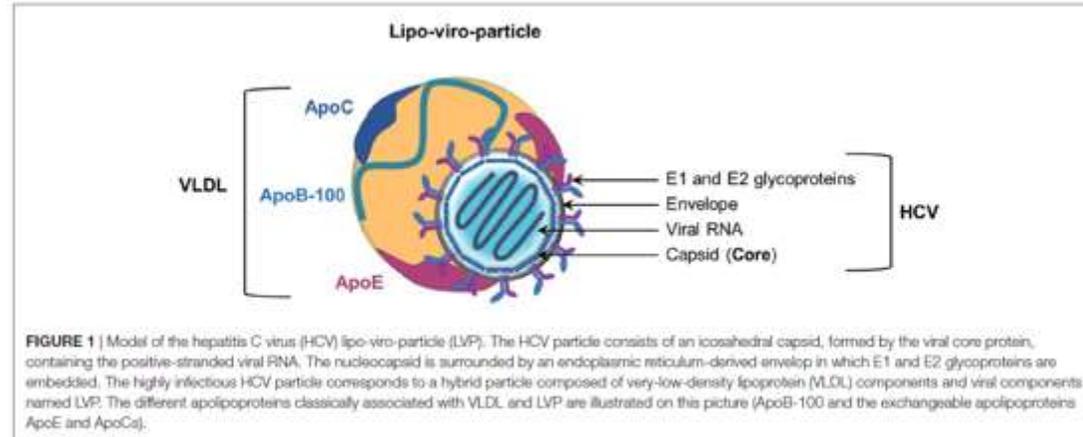


Esas farklılık E2 bölgesinde bulunan HVR'den (hiper değişken bölgeden) kaynaklanır



Konak-Virus Etkileşimi

- Bulaşı takiben HCV kan dolaşımı ile hepatosit yüzey reseptörlerine ulaşır
- Hepatosite girmek için apolipoprotein ve serum lipid alım mekanizmalarını kullanır



LVP'nin hepatosite girişte rol alan yüzey reseptörler;
CD 81,
Scavenger Reseptör (SR) B1,
Claudin-1,
LDL reseptör

SR B-1 ve Apo E etkileşerek kolesterol transfer aktivitesi gerçekleşir
E2'nin açığa çıkar ve E2'nin SR B1 ve CD81'e bağlanır
HCV hücre içine endositoz ile girer

LVP= Lipo viro partikül

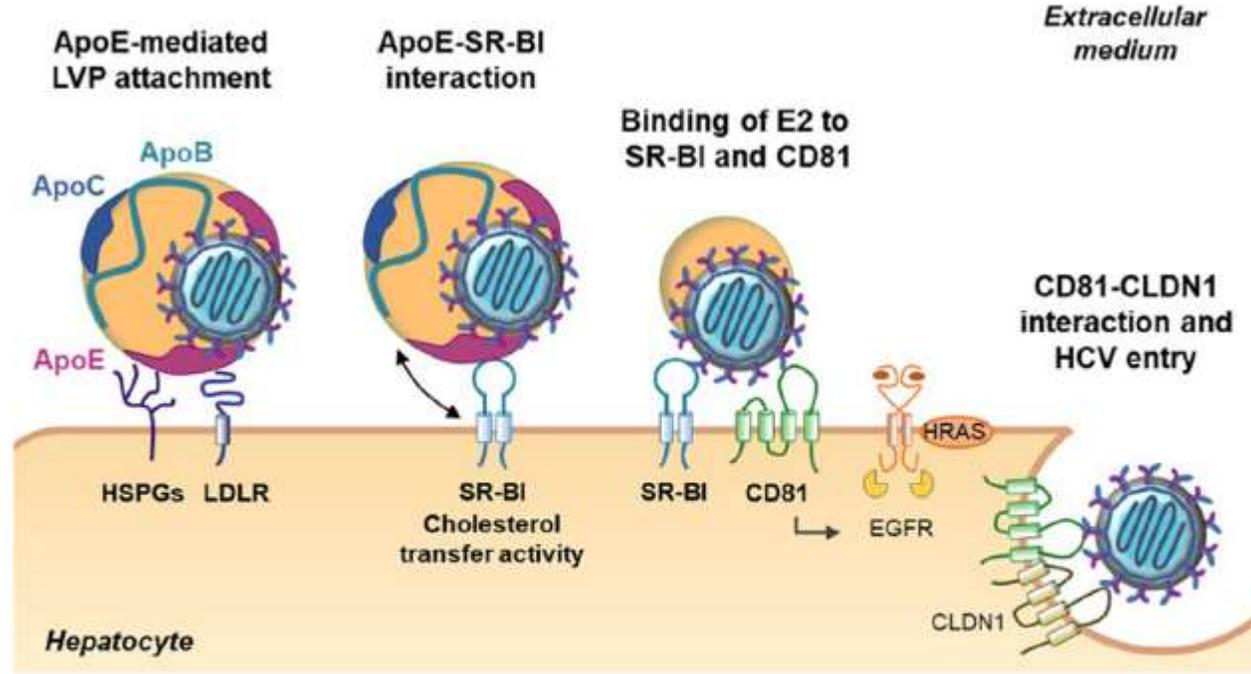
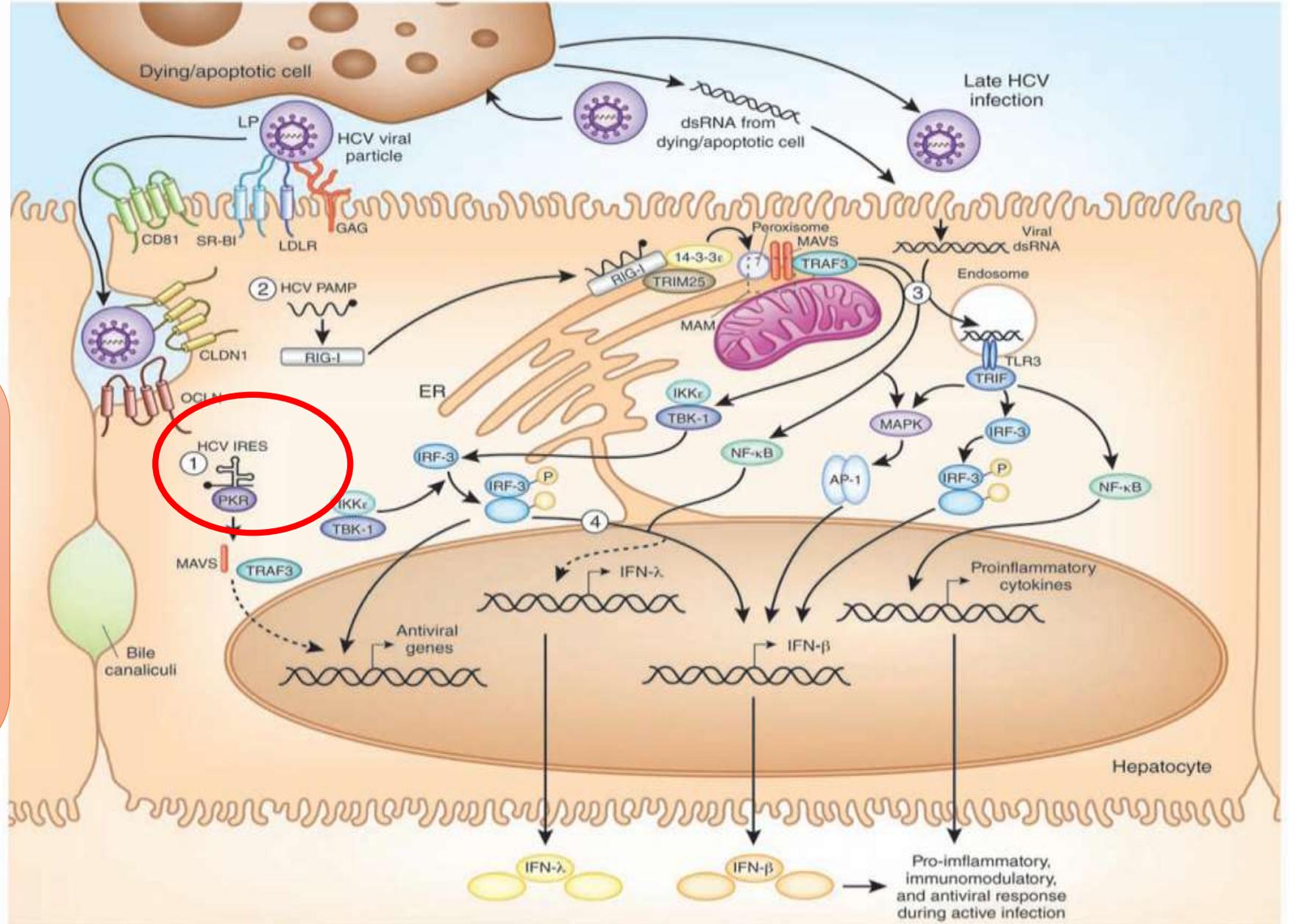


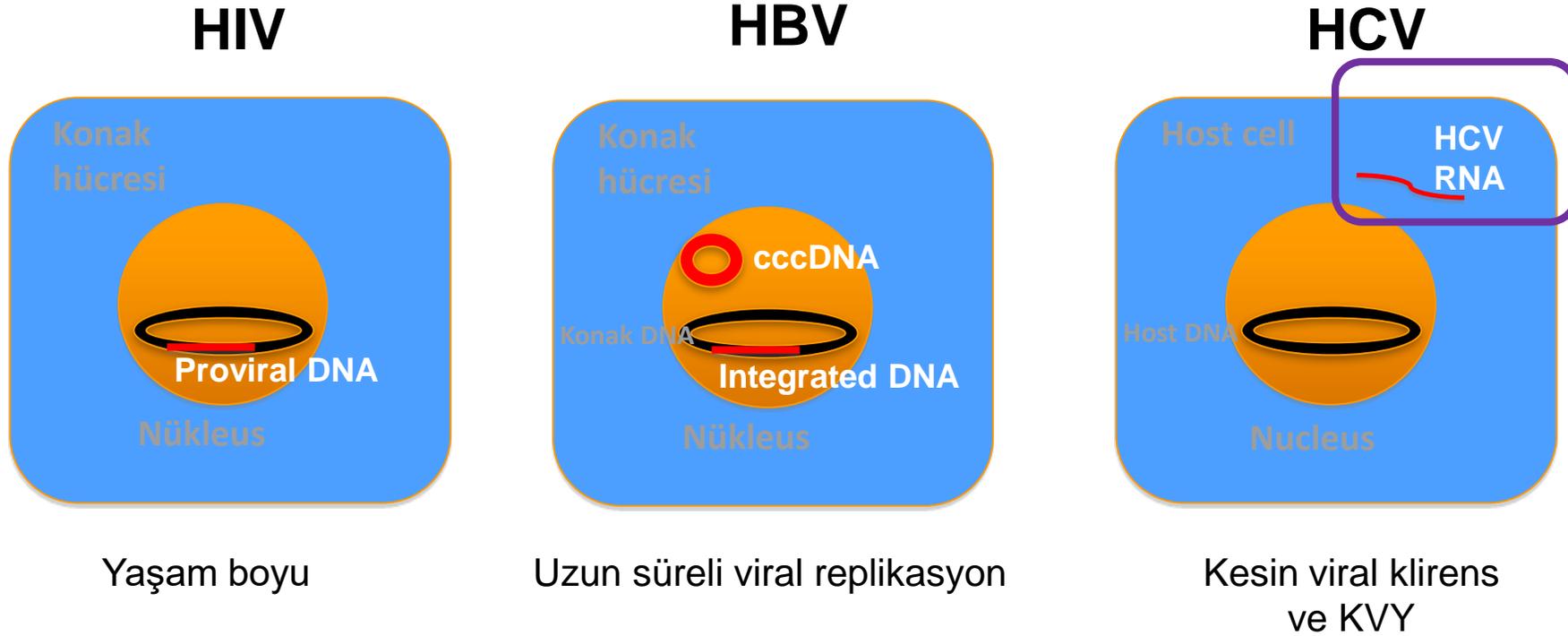
FIGURE 2 | Role of apolipoproteins during early steps of hepatitis C virus (HCV) entry. The first step of HCV entry consists of the interaction between lipo-viro-particle (LVP)-associated ApoE, the heparan sulfate proteoglycans (HSPGs), and the low-density lipoprotein receptor (LDLR). Subsequently, the LVP interacts with the scavenger receptor class B type I (SR-BI) through ApoE and ApoB (not illustrated). The cholesterol transfer activity of SR-BI allows E2 exposure and binding of E2 to SR-BI and the tetraspanin CD81. Binding on CD81 activates the epithelial growth factor receptor (EGFR) signaling pathway and interaction between CD81 and claudin 1 (CLDN1) that triggers HCV entry.



ER'da virus dahili
 Ribozom Bağlanma
 Bölgesi (IRES) yoluyla
 HCV RNA translasyonu
 gerçekleşir

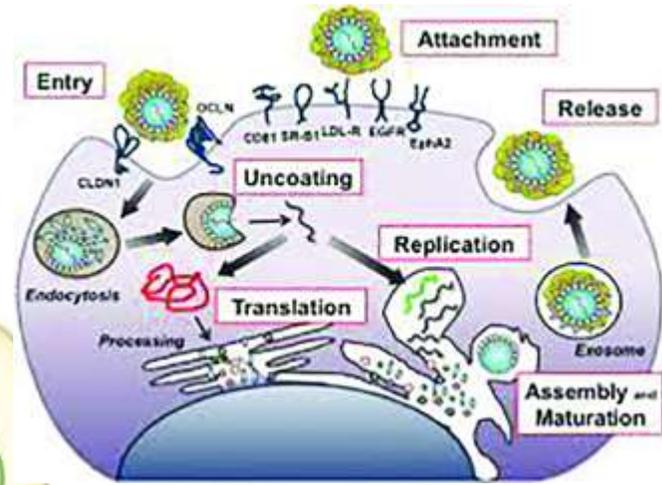
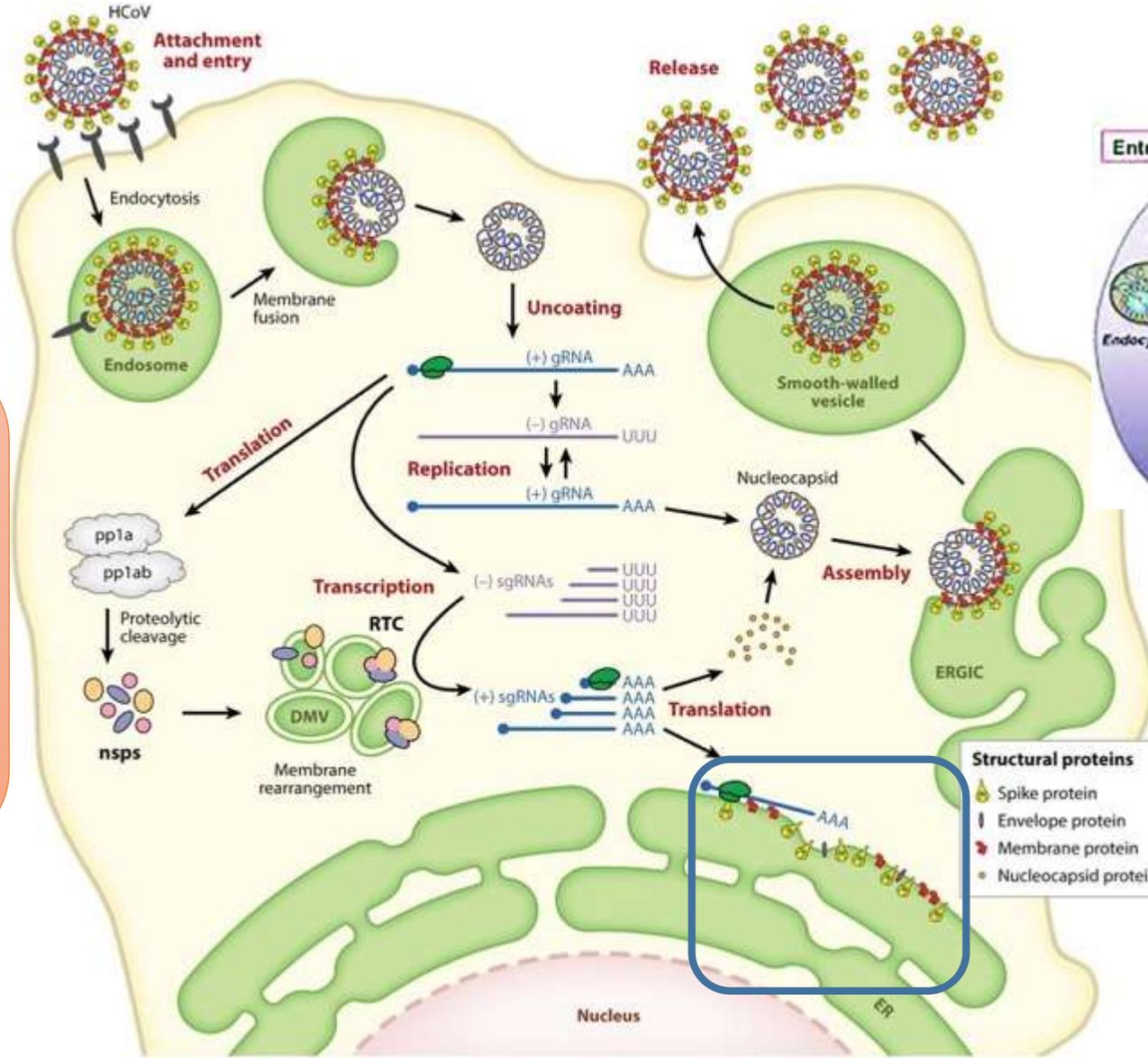


-Endositoz ile hücreye giren HCV'nin replikasyonu, yapılanması sitoplazmadadır



Yapısal ve yapısal olmayan proteinleri oluşturacak olan büyük bir poliprotein oluşur

Poliprotein yapısal ve yapısal olmayan proteinlere ayrılır



- Structural proteins**
- ▲ Spike protein
 - ▮ Envelope protein
 - Membrane protein
 - Nucleocapsid protein

- Çekirdek proteinleri, viral RNA ER'un membranında birleşir ve nükleokapsid oluşur
- Nükleokapsid, E1 ve E2 glikoproteinleri ER zarından tomurcuklanır

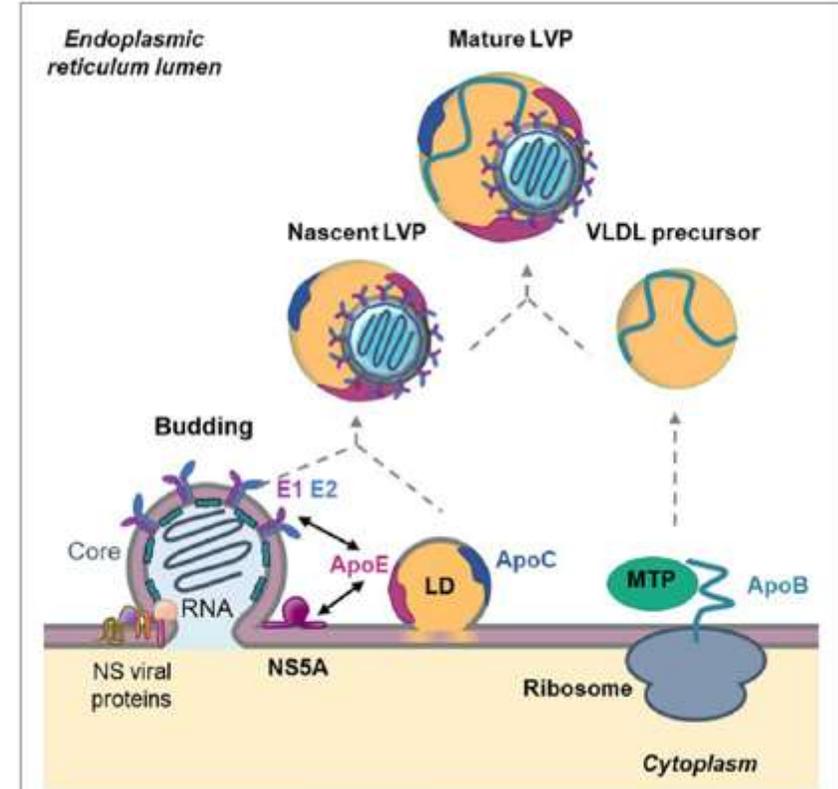
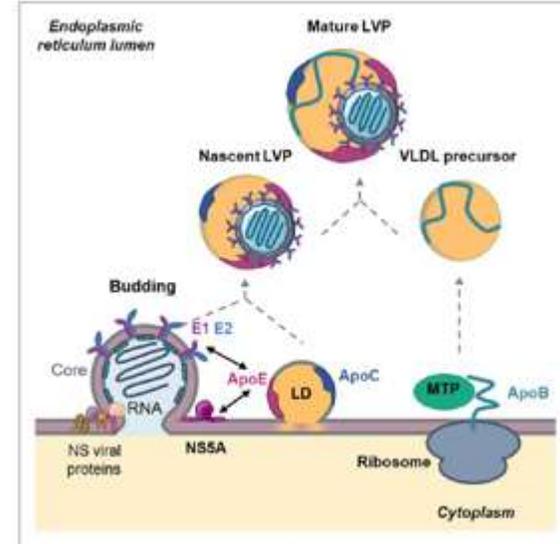
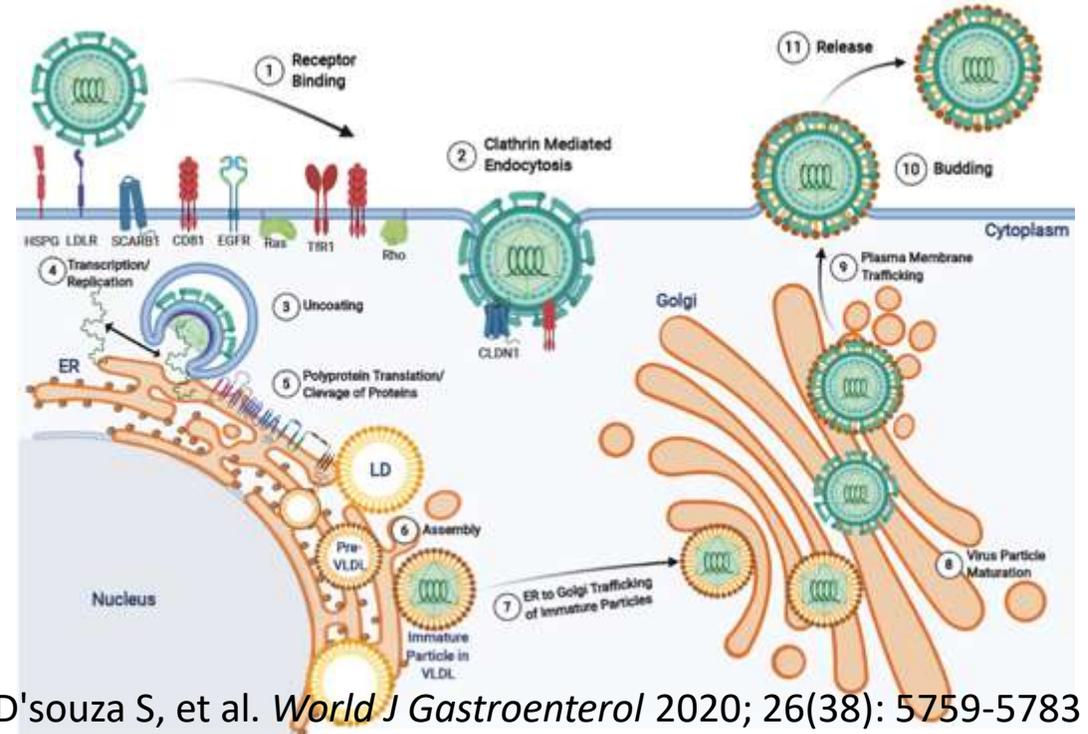


FIGURE 3 | Role of apolipoproteins in hepatitis C virus (HCV) morphogenesis. HCV assembly takes place at the surface of endoplasmic reticulum (ER)-derived membranes in close proximity to lipid droplets (LD). Core protein associates with viral RNA to form the nucleocapsid. The nucleocapsid buds at the ER membrane where E1 and E2 glycoproteins are anchored and afterward associate with nascent LD to acquire ApoE and ApoC. This step is facilitated by the interaction between ApoE and the non-structural (NS) viral protein NS5A as well as by the interaction between ApoE and the glycoproteins E1 and E2. In parallel, ApoB is lipidated by the microsomal triglyceride transfer protein (MTP) to generate very-low density lipoprotein (VLDL) precursors. The nascent HCV particle associates with these precursors by an unknown mechanism to generate mature lipo-viro-particles (LVPs).

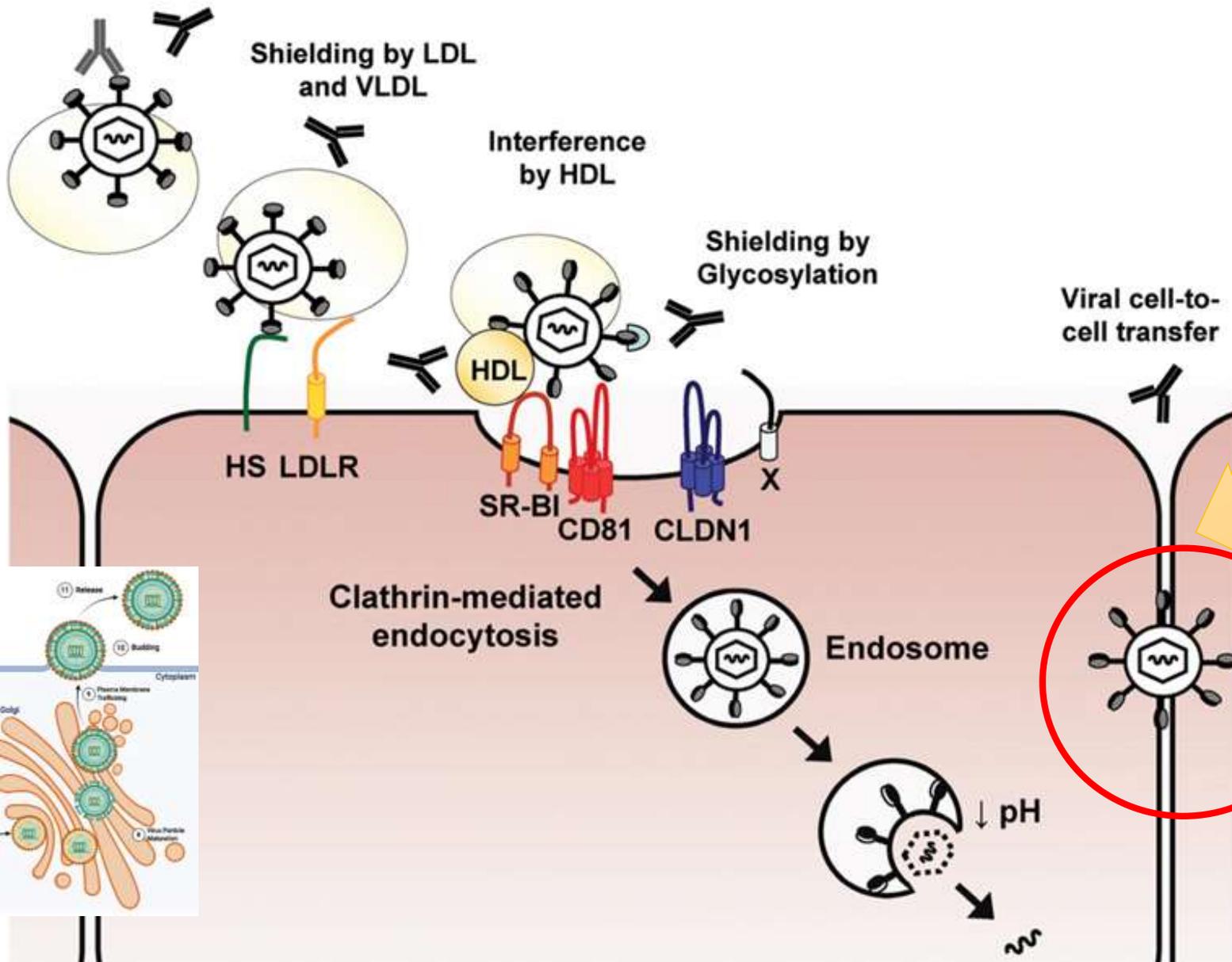
- ApoE ve ApoC yi kazanmak için lipid damlacıkları ile birleşir ve yeniden LVP oluşur
- Golgide olgunlaşan LVP plazma zarına yönelir
- Hücreden salgılanır
- Artık yeni hücreyi infekte etmek için hazırdır



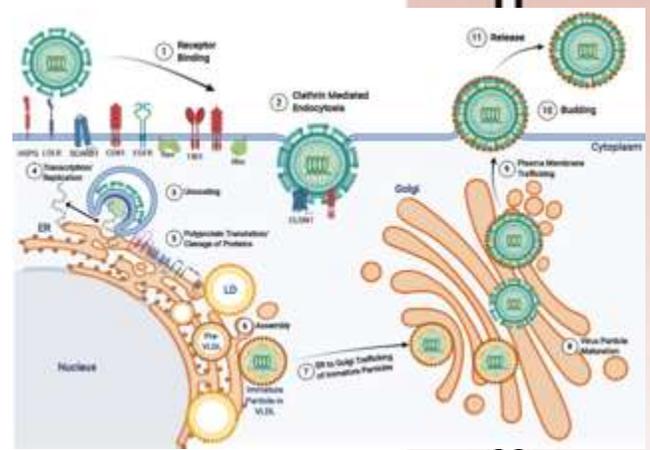
Mikroveziküller halinde LVP salınır



Interference of nonneutralizing Abs

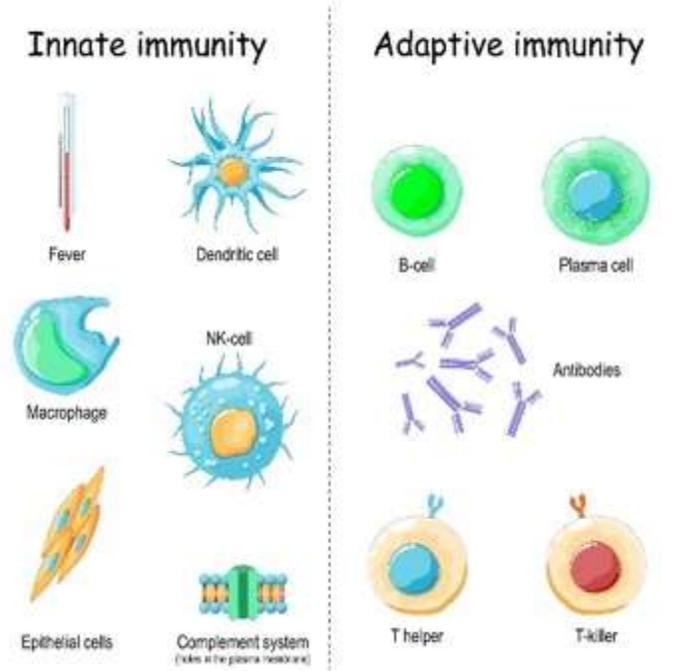


Kazanılmış immüniteden kaçış için öneml



HCV Patogenezi

- 1. İmmün aracılığı ile olan
 - Doğal immünite
 - Kazanılmış immünite
- 2. Metabolik mekanizma ile olan
 - Hepatik steatoz
 - Oksidatif stres



Doğal immünite

- Doğal immünite, hem infekte hepatositlerin yok edilmesini hem de antijene özgü kazanılmış immüntenin devreye girmesini sağlayarak viral yayılımı önlemekle görevlidir

- Makrofajlar ve dendritik hücreler
- NK hücreleri
- Tip I ve III interferonlar (IFN- α ve IFN- λ) viral replikasyonu baskılar

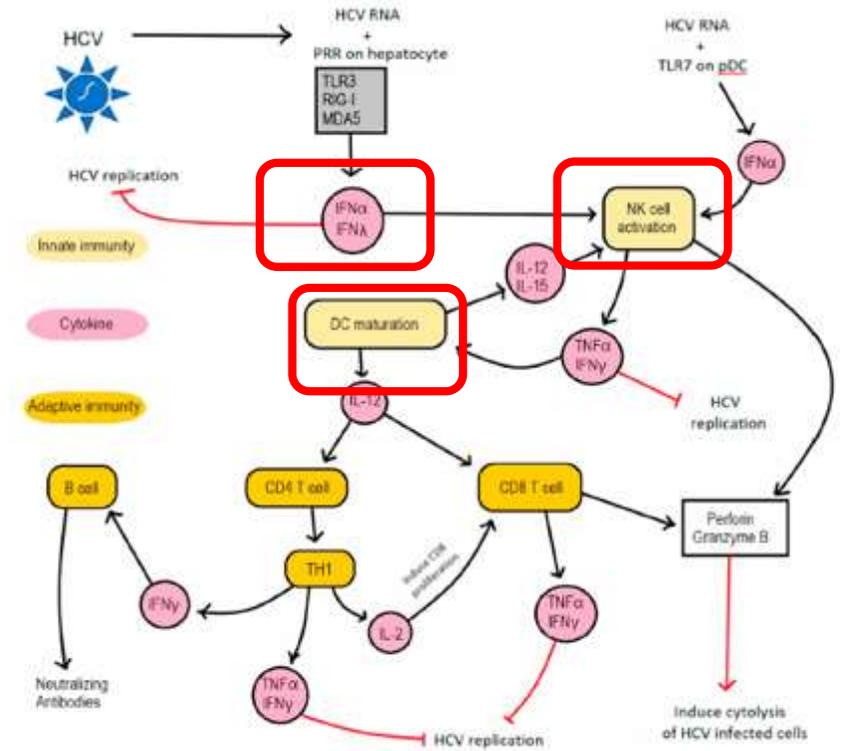


Figure 2. A host immune response to an HCV infection: The interaction between HCV and hepatocytes induces innate and adaptive immune responses. During an HCV infection of hepatocytes, HCV RNA engages TLR3, RIG-I, and MDA5 on infected hepatocytes as well as TLR7 on pDC to induce the secretion of type I and III interferons. Type I and III IFN inhibit HCV replication and activate NK cells. Activated NK cells produce IFN- γ and TNF α , which induce DC maturation and inhibit HCV replication. Activated NK cells produce IFN- γ and TNF α , which induce DC maturation and inhibit HCV replication. Matured DC produce IL-12 that induce the differentiation of CD4 T cells and CD8 T cells into Th1 cells and Cytotoxic T cells, respectively. Additionally, IL-12 and IL-15 secreted by DC activate NK cells. Th1 cells secrete IL-2, IFN- γ , and TNF α . IL-2 induce the proliferation of CD8 T cells, whereas IFN- γ and TNF α inhibit HCV replication without inducing a cytolysis of HCV-infected cells. Furthermore, IFN- γ produced by Th1 cell induce the differentiation of B cells into plasma cells that produce neutralizing antibodies. Finally, perforin and granzyme B produced by CTL and activated NK cells induce the cytolysis of HCV-infected cells.

Doğal immünite

Kan dolaşımındaki HCV RNA

İlk temas eden hücreler:
makrofajlar, pDC

Virüsün tanınması (PAMP)
Sitoplazmik RIG-1/MDA5
Endozomal TLR3

Sinyal iletimi MAVS

Transkripsiyon faktör aktivasyonu
IRF3 ve NFκB

ISG ile PKR'nin aktivasyonu
Viral translyasyonun
inhibisyonu

Erken sitokin salınımı (IFN
I/III)

IFN+IL 12 etkisi ile NK hücre
aktivasyonu

Dendritik hücrenin
olgunlaşması (adaptif
immünite)

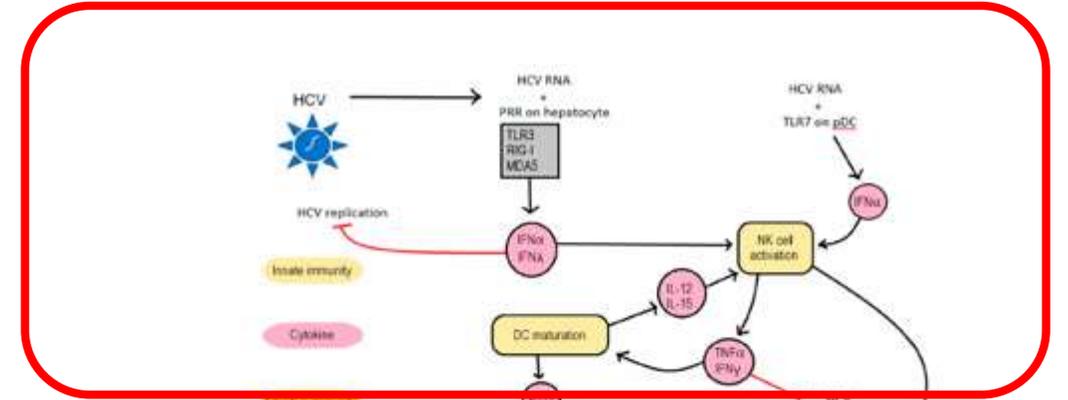


Figure 2. A host immune response to an HCV infection: The interaction between HCV and hepatocytes induces innate and adaptive immune responses. During an HCV infection of hepatocytes, HCV RNA engages TLR3, RIG-I, and MDA5 on infected hepatocytes as well as TLR7 on pDC to induce the secretion of type I and III interferons. Type I and III IFN inhibit HCV replication and activate NK cells. Activated NK cells produce IFN- γ and TNF α , which induce DC maturation and inhibit HCV replication. Matured DC produce IL-12 that induce the differentiation of CD4 T cells and CD8 T cells into Th1 cells and Cytotoxic T cells, respectively. Additionally, IL-12 and IL-15 secreted by DC activate NK cells. Th1 cells secrete IL-2, IFN- γ , and TNF α . IL-2 induce the proliferation of CD8 T cells, whereas IFN- γ and TNF α inhibit HCV replication without inducing a cytotoxicity of HCV-infected cells. Furthermore, IFN- γ produced by Th1 cell induce the differentiation of B cells into plasma cells that produce neutralizing antibodies. Finally, perforin and granzyme B produced by CTL and activated NK cells induce the cytotoxicity of HCV-infected cells.

Doğal İmmünite-Dentritik Hücreler

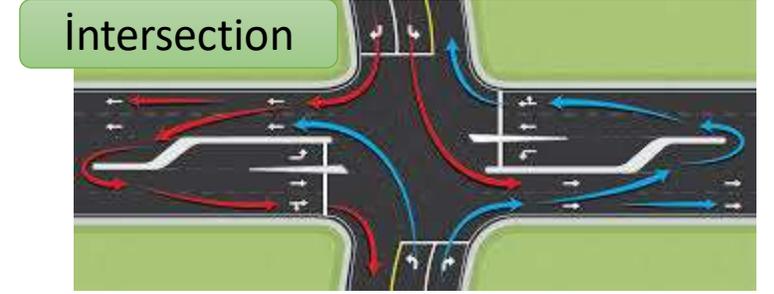
- Dentritik hücre yanıtı hastalığın seyrinde kritik önemi vardır
- Dolaşımda bulunan pDC'ler (plazmositoid dendritik hücre) HCV RNA'yı saptar ve replikasyonunu direkt inhibe ederler
- Ayrıca;
 - Olgun DC'ler CD4/CD8 T hücrelere Ag sunar
 - Uyarılan CD4 ve CD8 T lenfositler çoğalır
 - NK hücrelerini uyarır
- Böylece DC'ler hem doğal hem de kazanılmış immüntenin birlikte çalışmasını sağlar

Kazanılmış immüntede aktive olunca IL-12 salınımı gerçekleşir

IL-12 ve IFN γ salınımı azalırse kronik HCV'den söz edilir

Doğal İmmünite- NK (Natural Killer Cell)

- NK hücreleri
 - İnfekte hücrelerin sitolitik yıkımını
 - Sitokin salınımı ile HCV replikasyonu doğrudan inhibe olur
 - Dentritik hücrelerin olgunlaşmasını dolayısıyla IFN γ ve TNF α üretimini sağlar



Doğal İmmünite-IFN

- Tip I IFN (α ve β)

- NK hücreleri, dentritik hücreler ve CD8 T lenfosit aktivitesini artırır

- pDC'lerin olgunlaşmasını sağlar

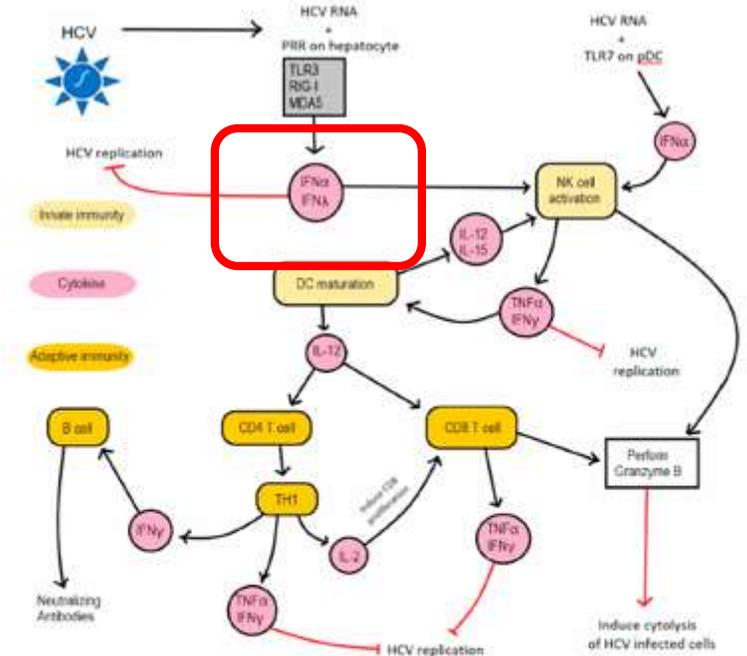


Figure 2. A host immune response to an HCV infection: The interaction between HCV and hepatocytes induces innate and adaptive immune responses. During an HCV infection of hepatocytes, HCV RNA engages TLR3, RIG-I, and MDA5 on infected hepatocytes as well as TLR7 on pDC to induce the secretion of type I and III interferons. Type I and III IFN inhibit HCV replication and activate NK cells. Activated NK cells produce IFN- γ and TNF α , which induce DC maturation and inhibit HCV replication. Matured DC produce IL-12 that induce the differentiation of CD4 T cells and CD8 T cells into Th1 cells and Cytotoxic T cells, respectively. Additionally, IL-12 and IL-15 secreted by DC activate NK cells. Th1 cells secrete IL-2, IFN- γ , and TNF α . IL-2 induce the proliferation of CD8 T cells, whereas IFN- γ and TNF α inhibit HCV replication without inducing a cytolysis of HCV-infected cells. Furthermore, IFN- γ produced by Th1 cell induce the differentiation of B cells into plasma cells that produce neutralizing antibodies. Finally, perforin and granzyme B produced by CTL and activated NK cells induce the cytolysis of HCV-infected cells.

Doğal İmmünite-HCV



- RIG-1 algılar (retinoik asit İndükleyen Gen 1)
- MAVS uyarılır (Mitokondriyal antiviral sinyal proteini)
 - Tip I/III IFN salınımı
 - Ancak NS3/4A protezlarca kesilir
 - Virüs hücrede algılanır ancak sinyal iletimi olmaz
 - IFN yanıtı olmaz ya da gecikir
- IRF 3 (Interferon regülatör Faktör 3) NS5A ile bloke olur
- PKR (Protein kinaz reseptörü) IFN üretmesi gerekirken viral protein üretir



Doğal Immünite-HCV



- Ayrıca
 - HCV'nin viral proteinleri NK hücre aktivitesini azaltır
 - HCV zarf proteinleri, NK hücrelerinin yüzeyine bağlanarak onların sitokin salgılamasını inhibe eder
- Sonuçta NK hücrelerinin aktivitesi bloke olur

Kazanılmış İmmünite

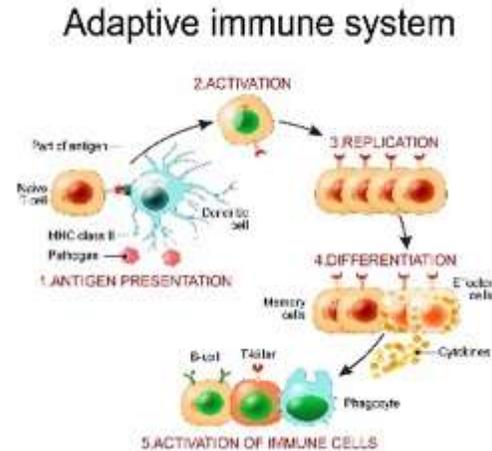
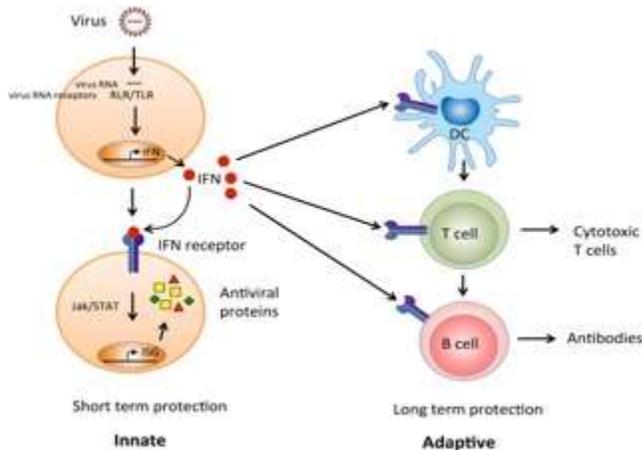


- **Hücresel bağışıklık:**

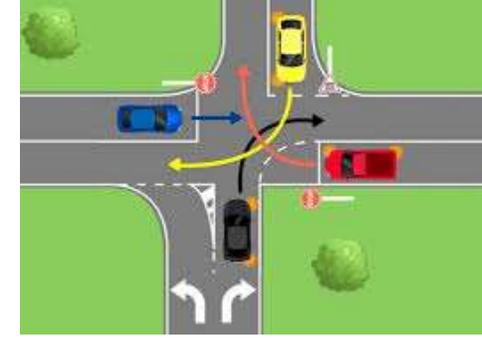
- **CD8+ T hücreleri**, infekte hücreleri hedef alarak öldürür
- **CD4+ T hücreleri**, CD8+ T hücrelerini destekler ve antikor üretimini uyarır

- **Humoral bağışıklık:**

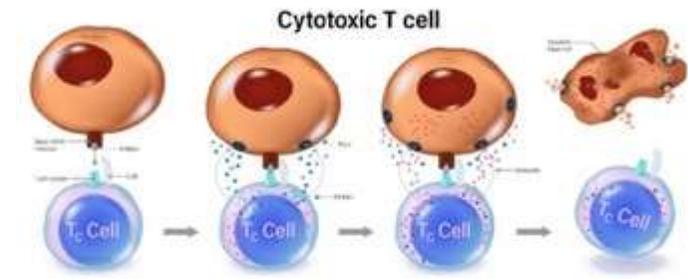
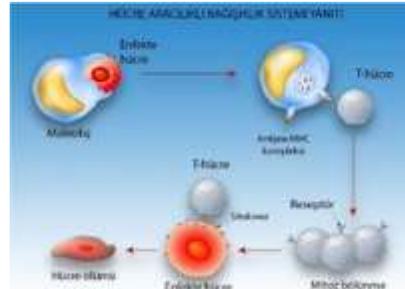
- **B hücreleri** antikor üretir (ancak virüsün hızlı mutasyonu nedeniyle nötralize edici antikorlar etkisiz kalabilir)



Kazanılmış İmmünite

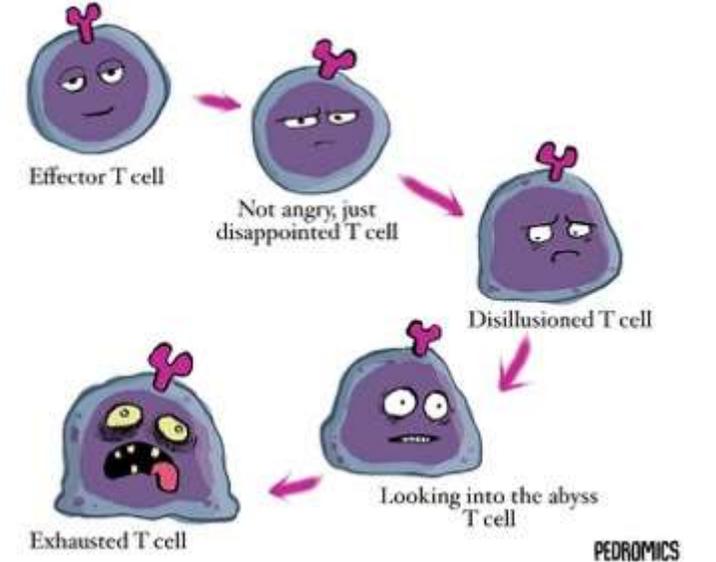


- HCV'de kazanılmış immüntenin temeli spesifik T hücre yanıtıdır
- CD4 T hücreleri IL-2 aracılığıyla CD8 T hücre ve NK hücrelerini uyarır
- Spesifik CD8 T hücreleri de HLA-sınıf 1 Ag sunan hücreler yoluyla ve IFN- γ , TNF- α sitokin salınımını indükler ve HCV ile infekte hepatositleri yok eder



Kazanılmış İmmünite

- T hücre eksikliği ya da tükenmişliği söz konusu olursa kronik HCV infeksiyonu gelişir



T-Regülatör Hücreler



- T reg hücreler T hücre yanıtını baskılar (IL-10 ve TGF- β salınımını)
- HCV'ye özgü olan CD4 ve CD8 T hücre proliferasyonu ve IFN γ salınımı gerçekleşmez
- Kronik HCV ile infekte bireylerin kanında ve karaciğer dokusunda CD4+ CD25+ T reg hücreler mevcuttur

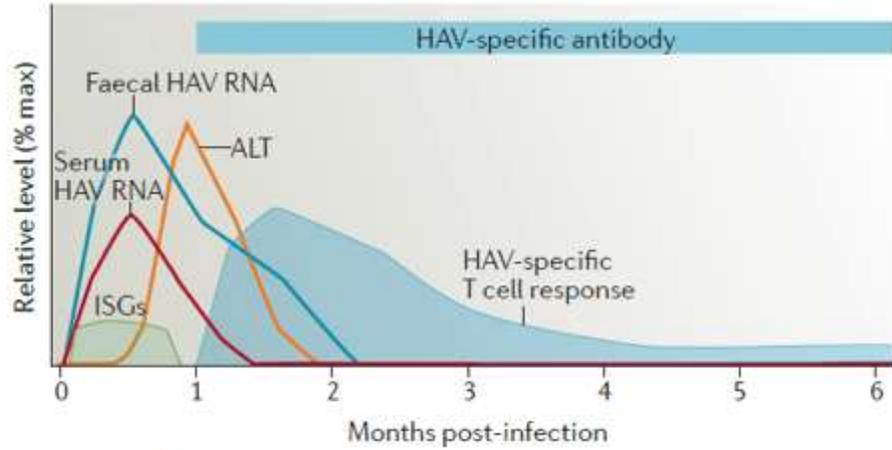
Kazanılmış İmmünite-Hücresel yanıt

- Hücresel yanıt erkense
- Poliklonal epitoplara karşı güçlü CD4 ve CD8 T lenfosit yanıtı olursa
- Yanıt gecikirse
- Daha az viral epitopa karşı kısa süreli ve zayıf immün yanıt olursa

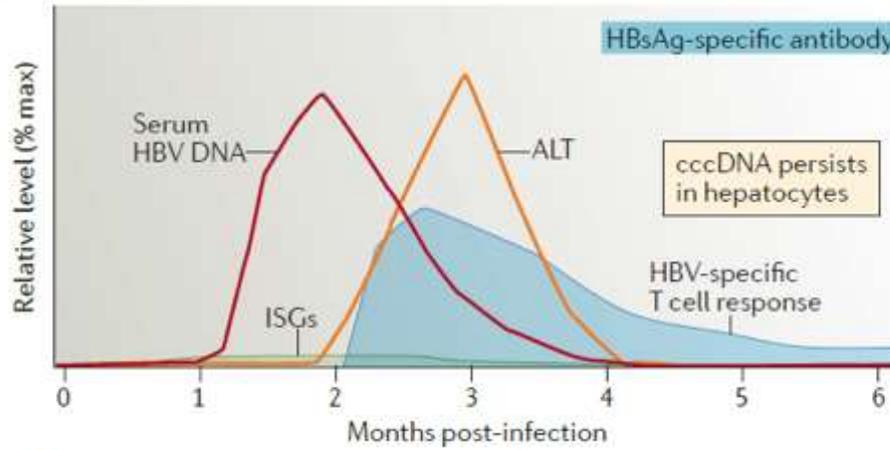
Viral klirens

Kronikleşme

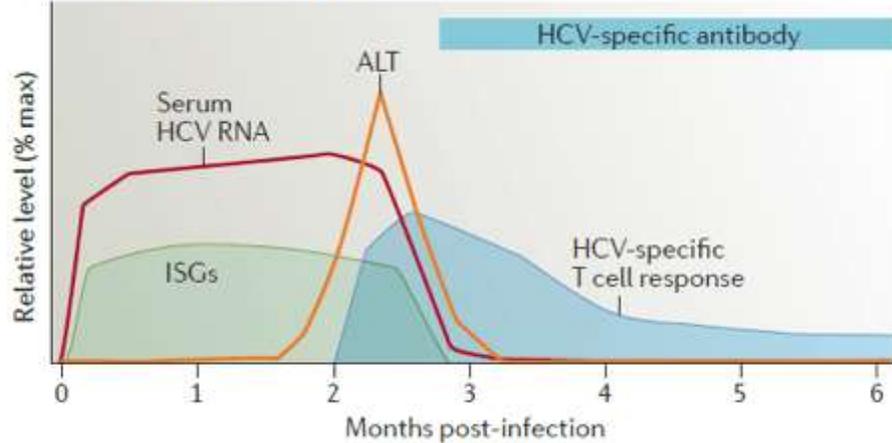
a Self-limited acute HAV infection



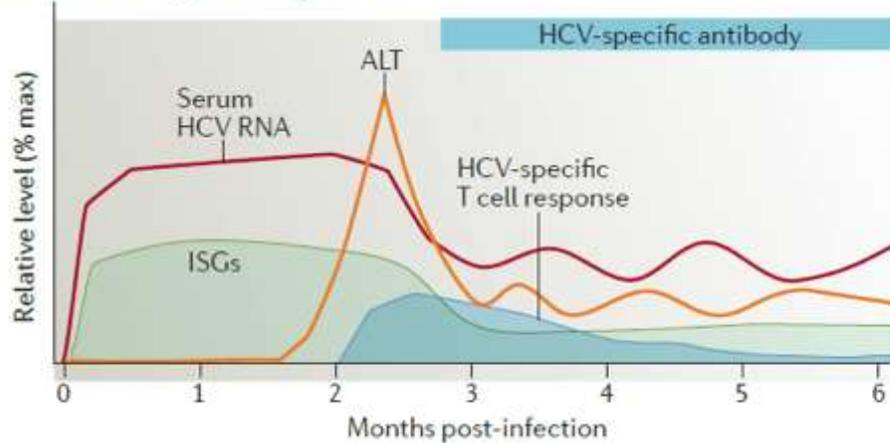
b Self-limited acute HBV infection



c Self-limited acute HCV infection



d Chronically evolving acute HCV infection



- HCV RNA düşmeye başlarken AST/ALT yükselmeye başlar
- AntiHCV AST/ALT piki ile birlikte olur ya da olmaz

Kazanılmış İmmünite-Humoral İmmünite

- Anti-HCV, AST/ALT artışından ve hücreyel yanıtta sonra ortaya çıkar
- Antikor varlığı tanıda yardımcıdır
- Ancak konağın enfeksiyona karşı korunması ya da immünpatogenezdaki rolleri tartışmalıdır
- Antikor oluşmadan önce bile hastalık kendini sınırlayabilir

Kazanılmış İmmünite-Humoral İmmünite

- Viral zarf proteinlerinin (özellikle E2) LDL R, Claudin 1, CD81, SRB1 reseptörlere bağlanmasını önleyen antikolar, bazı çalışmalarda iyileşme ile ilişkili olduğu gösterilmiş olmasına rağmen etkinlikleri henüz net değil
- Ömür boyu antikor kalmayabilir (10-20 yıl)
 - Anti-NS3 (antic33 Ab)
 - Anti-core (anti 22c ve ay antikapsid Ab)
 - AntiNS4 Ab
 - AntiE1 ve E2 Ab

Kazanılmış İmmünite-Humoral İmmünite

- HCV infeksiyonunda erken dönemde oluşmamış nötralizan antikor ya da düşük düzeydeki nötralizan antikor kronikleşmeyle ilgili
- Yine yüksek düzeydeki nötralizan antikor virüsü kontrol edemiyor

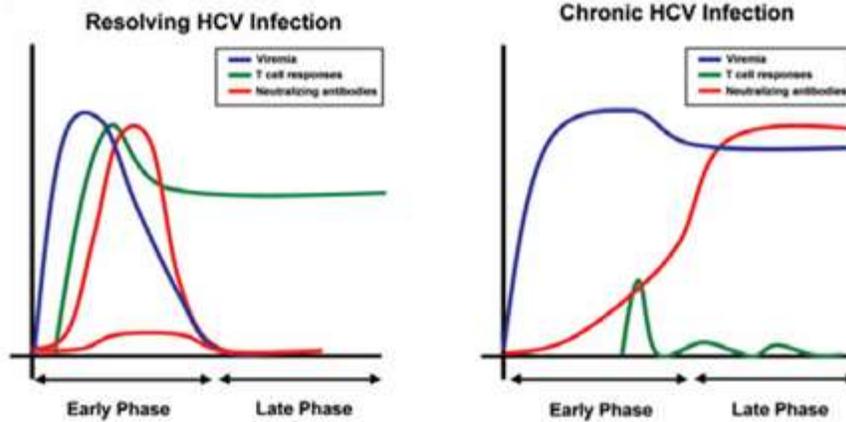
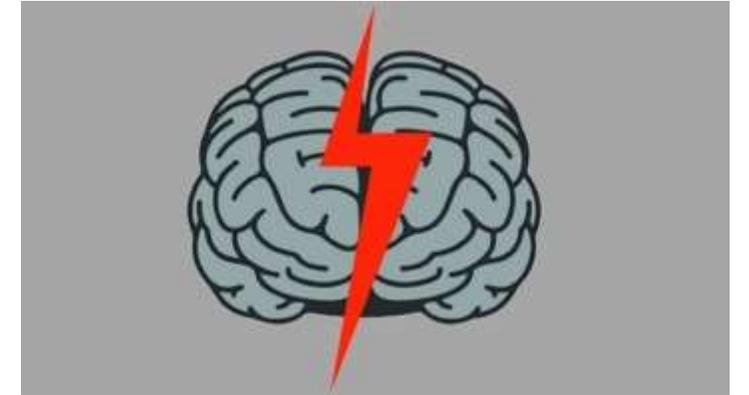


Figure 2. Acute (resolving) HCV infection versus chronic HCV infection. While in resolving HCV infection the HCV RNA levels decrease due to effective immune responses through rapid induction of neutralizing antibodies and HCV-specific T-cell responses (left), while the contrary result can be observed during chronic HCV infection (right). (Zeisel, Cosset et al. 2008).



İmmün Yanıttan Kaçış Mekanizmaları

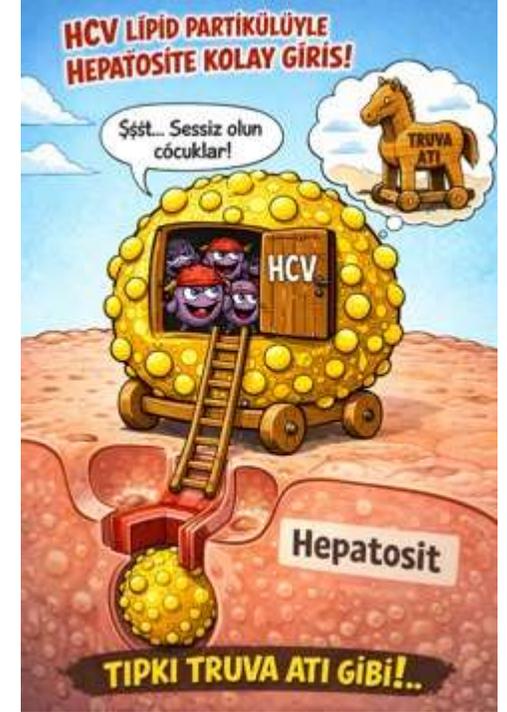
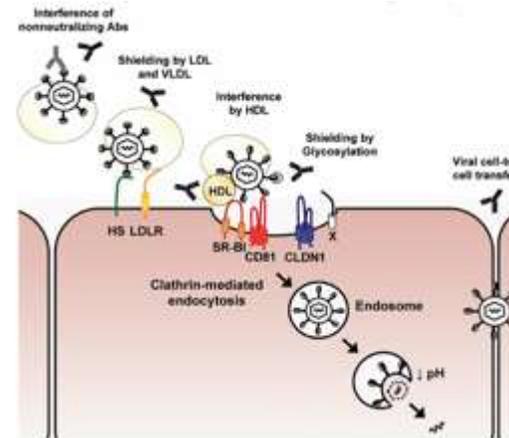
- **Viral değişkenlik:** HCV, RNA polimeraz hataları nedeniyle hızla mutasyona uğrar
 - Özellikle E2'de bölgesindeki mutasyonlar
 - Nötralize edici antikörlerin bağlanması bozulur
- **İmmün yanıt baskılanması:** NS3/4A proteazı, IFN yolunu engelleyerek bağışıklık sistemini devre dışı bırakır.

İmmun Yanıttan Kaçış

- **Dendritik hücre fonksiyon bozukluğu:**
 - HCV, antijen sunum mekanizmasını bozar
 - Böylece DC ve T hücre etkileşimi bozulur
- **T hücre tükenmesi:** Kronik infeksiyon sırasında CD8+ T hücreleri işlevini kaybeder
- **CD4+CD25+ T reg hücre artışı**
 - T hücre çoğalması baskılanır

İmmun Yanıttan Kaçış Mekanizmaları

- LVP (lipo-viro-partikül) maskesi altında epitoplara tanınmaması
- Virusun hücreden hücreye direkt transferi



HCV kor proteini
IL-12 salınımını
bozar

CD4 T hücre
aktivasyonu
azalır

CD8 yanıtı
bozular

Sonuç= Viremi devam eder



miRNA'lar hücredeki protein üretimini yöneten orkestra şefidir

- HCV kendi şarkısını çaldırmak ister
- Dürüst şefler virüsü baskılar

Anlaşılması zor yapılardır

HCV-miRNA ilişkisi



HCV-miRNA ilişkisi

Table 4. miRNAs modulating HCV-related fibrosis.

miRNA Name	Regulatory Mechanism	Biologic Effects
miR-19a [88]	Targets SOCS3 in HSC and activates the TGF- β signaling	Promotes fibrosis
miR-21 [83,89]	Targets SMAD7 and activates the TGF- β signaling Activates HSCs via the PTEN/AKT pathway	Promotes fibrosis
miR-200c [16]	Enhances the expression of collagen and fibroblast growth factor	Promotes fibrosis
miR-221/222 [90]	Inhibits expression of CDKN1B	Promotes fibrosis
miR-16 [91]	Downregulates HGF and Smad7	Promotes fibrosis
miR-1273g-3p [92]	Inhibits PTEN, increases the expression of α -SMA, Col1A1, and reduces apoptosis in HSCs	Promotes fibrosis
miR-192 [93]	Represses ZEB1 and thus enhances TGF- β 1	Promotes fibrosis
miR-27 [94]	Promotes cell proliferation during HSCs activation	Promotes fibrosis
miR-10a [95]	Downregulates Bmal1 expression	Promotes fibrosis Reduces expression of extracellular matrix proteins Prevents fibrosis
miR-29a [75,96,97]	Suppresses the activation of HSCs	Prevents fibrosis
miR-449a [80,98]	Downregulates NOTCH1	Prevents fibrosis
miR-107 [98]	Targets IL-6R and impairs STAT3 activation	Prevents fibrosis
miR-122 [99,100]	Targets JAK1 and impairs STAT3 activation	Prevents fibrosis
miR-150 [94]	Targets NIK	Prevents fibrosis
miR-335 [94,101]	Inhibits the activation of HSCs by targeting the C-MYB	Prevents fibrosis
miR-200a [102]	Inhibits tenascin-C involved in cell migration Inhibits β -catenin expression	Prevents fibrosis

Table 2. miRNAs involved in the interferon pathways.

miRNA Name	Regulatory Mechanism	Biologic Effects
miR16 [44]	Downregulates SMAD7	Inhibits IFN production
miR-21 [45]	Inhibits NF- κ B, MyD88 and IRAK1	Suppresses IFN production and signaling
miR-208b and miR-499a-5p [46]	Suppresses IFNL2 and IFNL3; Reduces IFNAR1 expression	Suppresses type III IFN; Attenuates type I IFN signaling
miR-93-5p [47]	Targets IFNAR1	Inhibits the IFN signaling
miR-373 [48,49]	Targets JAK1, IRF9 and IRF5	Reduces the IFN signaling
miR-135a [50]	Targets RIPK2, MYD88, and CXCL12	Suppresses IFN signaling
miR-758 [51]	Suppresses TLR3 and TLR7	Reduces IFN production and signaling
miR-125a [52]	Targets MAVS and TRAF6	Reduces the IFN signaling
miR-942 [53]	Targets ISG12a	Reduces the IFN effect
miR-221 [54]	Inhibits the expression of SOCS1 and SOCS3	Increases IFN- α activity
miR-30 [55]	Targets SOCS1 and SOCS3	Enhances cytokine signaling
Let-7b [56]	Targets SOCS1, ATG12 and IKK α	Enhances IFN expression
miR-122 [57]	Targets MERTK, FGFR1 and IGF1R	Enhances IFN signaling
miR-29c [58]	Targets and suppresses STAT3 expression	Enhances type I IFN response

Table 5. miRNAs modulating HCV-related hepatocellular carcinoma.

miRNA Name	Regulatory Mechanism	Biologic Effects
miR-155 [103,104]	Activates Wnt signaling	Promotes hepatocyte proliferation and tumorigenesis
miR-141 [76]	Reduces DLC-1 expression	Promotes tumorigenesis
miR-21 [105]	Interacts with PTEN	Enhances cell proliferation, migration, and invasion of hepatoma cells
miR-135a-5p [106]	Inhibits PTPRD expression	Promotes tumorigenesis
miR-196a [107]	Inhibits FOXO1 expression	Enhances cell proliferation
miR-138 [108]	Decreases TERT activity	Suppresses cell proliferation, and induces cell senescence
miR-203 [109]	Targets SNAL2; Modulates ADAM9; Suppresses Survivin	Suppresses the invasion and migration of cancer cells
miR-30c [109]	Targets SNAL1; Inhibits Serpine 1 and BCL9	Suppresses cell growth
miR-122 [21]	Targets cyclin G1, ADAM Metallopeptidase Domain 17 and WNT1	Prevents tumorigenesis
miR-152 [110]	Targets WNT1	Suppresses cell proliferation and motility
miR-491 [79]	Inhibits PI3K-Akt	Prevents tumorigenesis
miR-181c [65]	Targets ATM	Prevents cell cycle progression
miR-124 [111]	Modulates SMYD3	Prevents tumorigenesis
miR-148a-3p [112]	Targets c-Jun	Prevents tumorigenesis
miR-503 [64]	Targets protein arginine methyltransferase 1 and WEE1	Prevents tumorigenesis

- HCV, DM ve diğer birçok metabolik hastalıklardan sorumlu mi-RNA seviyelerinde artış bildirilmiştir

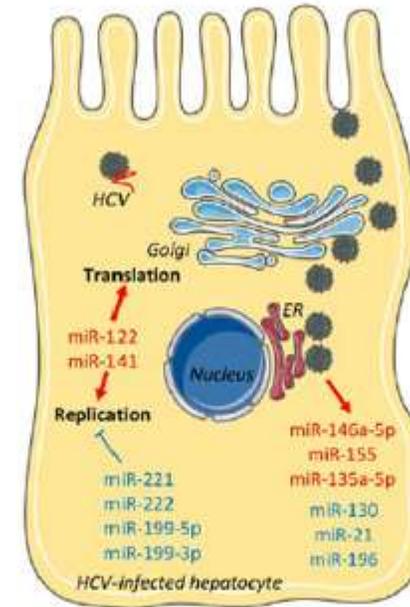


Figure 1. Impact of cellular miRNAs on the HCV life cycle and their contribution to HCV-induced HCC. Impact of individual miRNAs whose expression is modulated upon HCV infection on steps of the HCV life cycle (entry, translation, replication, assembly, and LVP release) are shown. miRNAs in blue display a proviral effect; miRNAs in red have an antiviral effect. HCV: hepatitis C virus. LVP: lipoviral particle. ER: endoplasmic reticulum. Golgi: Golgi apparatus. Images were adapted from SMART (Servier Medical Art).



1. Sessizce Giriş

HCV Kapıdan sessizce girer



2. Alarm Fark Edilir

RIG-I "Burada yabancı var!"



3. Alarm Kablosu Kesilir

MAVS Kablosu Kesilir

miRNA'ar
alarm
sistemini
susturur



5. Fabrika Ele Geçirilir

HCV Kendi Proteinlerini Üretir



6. Sessiz Hasar

Hücrede Kronik İltihap



7. Sessiz Katil

Yıllarca Fark Edilmez



7. Sessiz Katil



8. Tedavi ve Kurtuluş

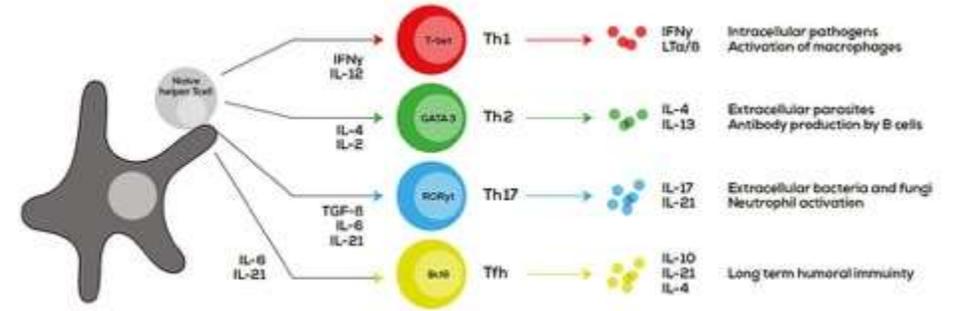
İlaçlarda HCV Yok Edilir

HCV casustur,
terörist değil

"Smoldering Innate
Immunity"
İçten içe yanan ama
etkisiz bağışıklık

Akut HCV İnfeksiyonu

- Yapısal olmayan proteinlere karşı güçlü ve kalıcı T hücre yanıtı viral klirens ile sonuçlanır



Th1 sitokin yanıtı akut infeksiyon sonrası iyileşme ile ilişkilidir

Kronik infeksiyonda Th2 sitokin sekresyonu baskındır

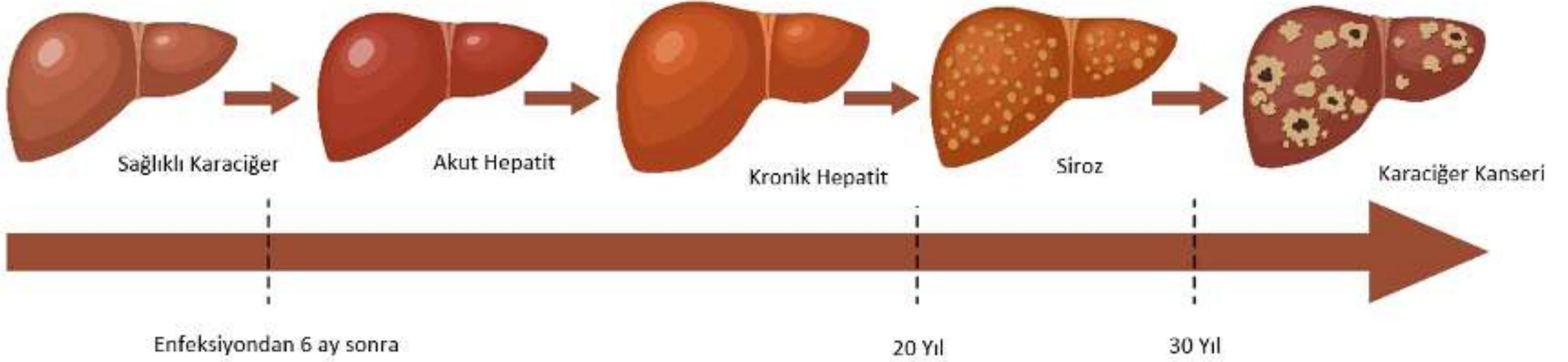
Kronik HCV İnfeksiyonu

- Yüksek viral replikasyon
 - Başta T hücre yanıtı olmak üzere kazanılmış immun yanıtın gecikmesi
 - Hücresel yanıt 1-2 ay
 - Humoral yanıt 2-3 ay
- Gecikme !!!
- İmmun yanıtın gecikmesi ile artan türümsüler
 - İmmun kaçış mekanizmaları....

Kronik HCV İnfeksiyonu

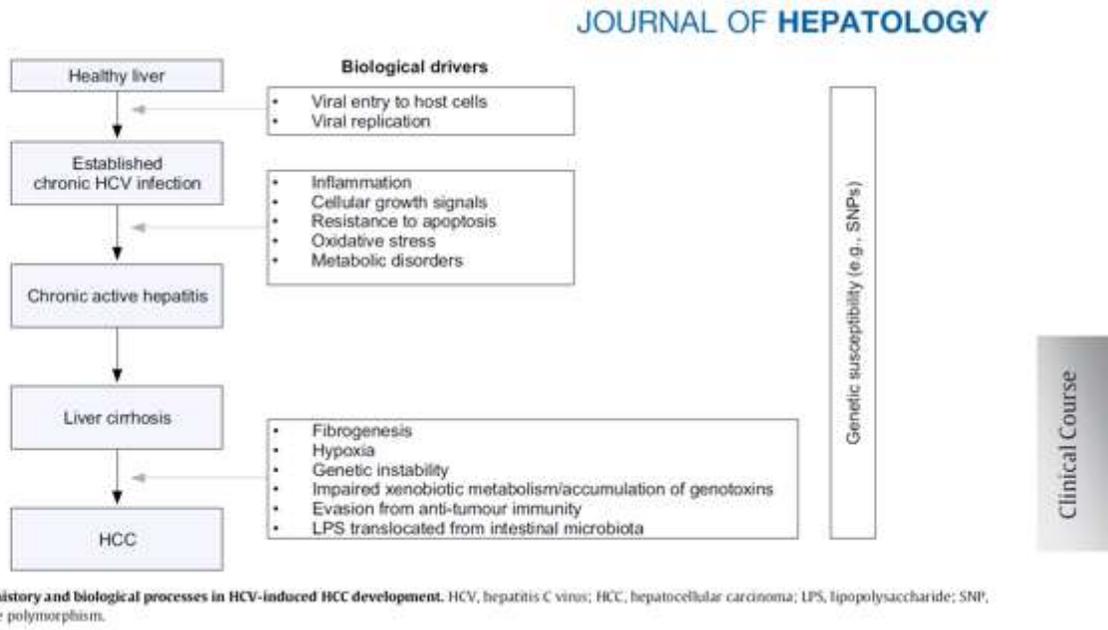
- Kronik infeksiyonda karaciğerde lenfosit infiltrasyonu vardır ve bu karaciğer hasarı ile doğrudan ilişkilidir
- Kronik HCV infeksiyonunda yüksek düzey proinflamatuvar sitokin salınımı vardır
 - Kronik inflamasyon ile kupfer hücreleri aktive olur
 - TGF- β artışı ile fibroblastlar aktive olur
 - Kolajen I/III sentezi artar
 - Portal inflamasyon ve fibrozis ile siroz
 - Apoptoz ve antiapoptoz birlikte seyreder (HCC)

Karaciğer Kanserinin Oluşumu



Özetle;

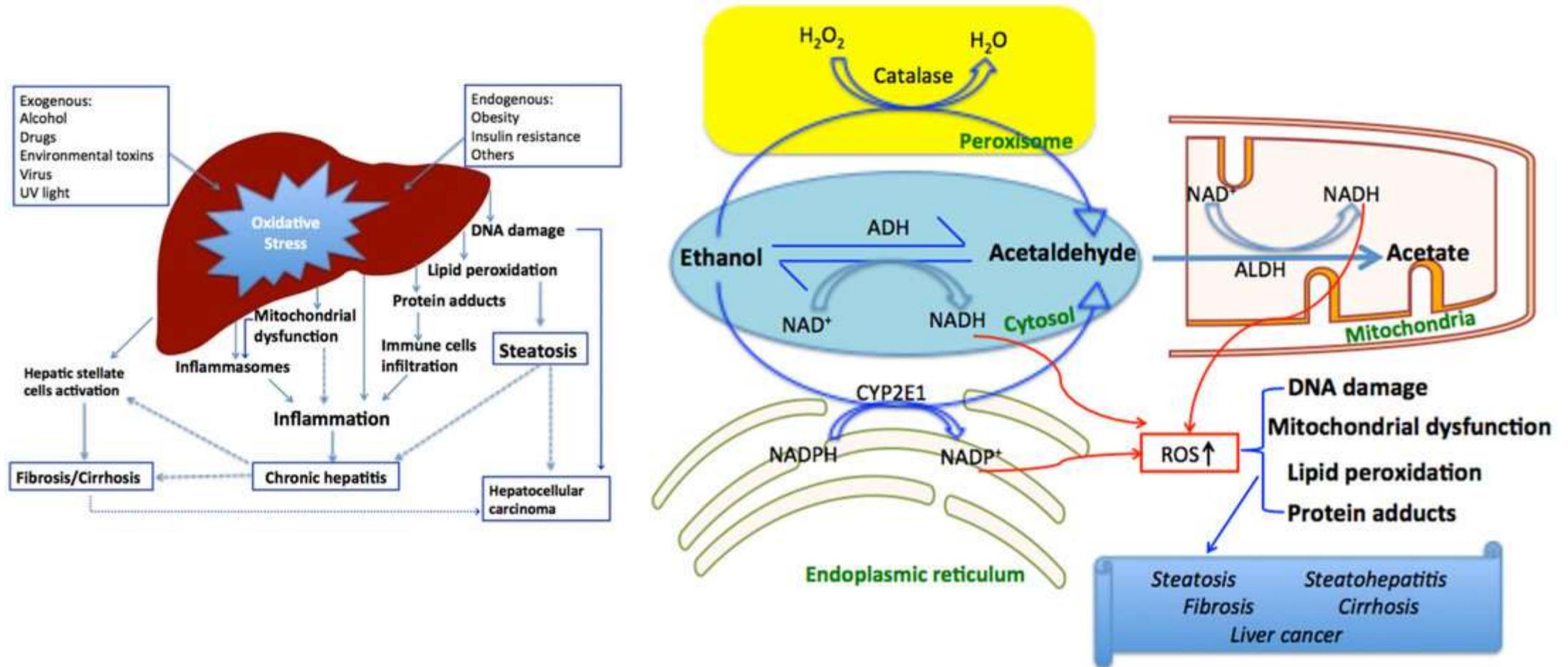
- Kronik HCV 6 aydan fazla devam eden viremidir
- Kazanılmış immüntenin aktivasyonundaki aksaklıklar sonucunda kronik HCV enfeksiyonu oluşur



Oksidatif Stres

- KC detoksifikasyonda önemli bir organ
- Hücreler ROS (reaktif oksijen radikallerine, H^2O_2 ve O^-_2) maruz kalırsa
 - Hücre içinde protein, DNA ve lipidler okside olur
 - Sonuçta hücre içinde Glutasyon konsantrasyonu azalır
 - DNA yapısı bozulur

Serbest Oksijen Radikalleri



Hepatosellüler Karsinom

- Artan hepatosit proliferasyonu
- KC'de kronik viral inflamasyon
- Düzensiz ve sürekli sinyaller
- Viral protein ekspresyonu
- Oksidatif stres
- Artan fibrinogenez, steatoz, antiapoptoz
- Mitokondriyal DNA hasarı

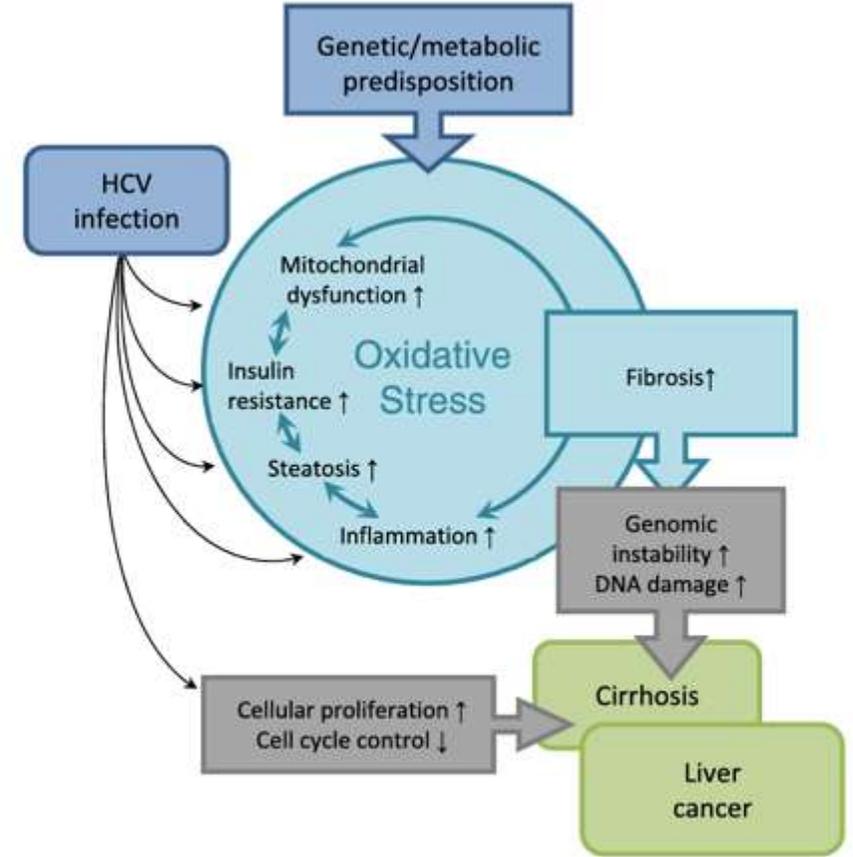


Fig. 1. HCV-induced hepatocarcinogenesis.

Genetik yatkınlık

HCV-Onkojenik Özellikler

- Kronik HCV infeksiyonunda viral protein ekspresyonu süreklidir
- HCV'nin proteinlerinden bir çoğu zaten onkojeniktir
 - Kor proteini
 - Transkripsiyon ve proto-onkogenleri aktive eder
 - GF (Growth Factor) ve reseptörlerini stimüle eder
 - Tümör reseptör geni (p53) etki eder ve onkojenik etki gösterir

Review

Hepatitis C virus-induced hepatocarcinogenesis[☆]

Birke Bartosch^{1,2,3}, Robert Thimme⁴, Hubert E. Blum⁴, Fabien Zoulim^{1,2,3,*}

¹INSERM, U871, 151 Cours Albert Thomas, 69003 Lyon, France

²Université Lyon 1, IFR62 Lyon-Est, Lyon, France

³Hospices Civils de Lyon, Hôtel Dieu, Service d'hépatologie et de gastroentérologie, Lyon, France

⁴Department of Medicine II, University Freiburg, Freiburg, Germany

Journal of Hepatology Update: Hepatitis C

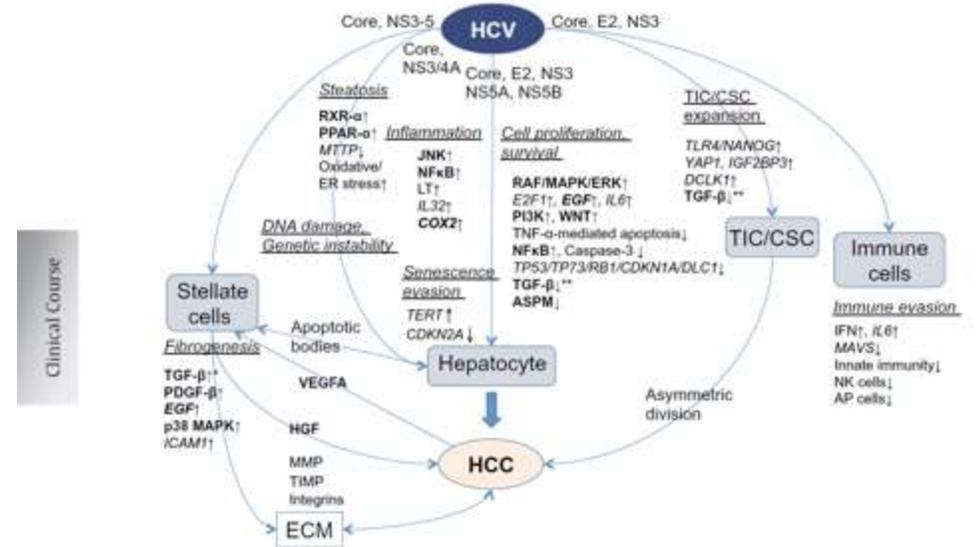


Fig. 2. Interactions of HCV with cellular components in cirrhotic tissue microenvironment that promote hepatocarcinogenesis. Potential HCC chemoprevention targets are extracted from the broader pathogenic involvement of HCV in the development of hepatitis, fibrosis, and cirrhosis. HCV proteins directly or indirectly promote cellular proliferation and survival, induce inflammation, metabolic pathway deregulation, leading to steatosis, oxidative stress, endoplasmic reticulum (ER) stress, DNA damage and genetic instability, expansion of tumour-initiating cell (TIC)/cancer stem cell (CSC) fibrogenesis by activating hepatic stellate cells, and attenuate immune cell response, leading to immune evasion. Genes/proteins and pathways for which pharmacological interventions have been clinically evaluated (not limited to liver diseases).

Table 1
Association between HCV infection and human malignancies.

Malignancy	Fold risk increase	Reference
Hepatocellular carcinoma	3- to 17-fold	[3–6]
B-cell non-Hodgkin lymphoma	2- to 10-fold	[35–37]
Intrahepatic cholangiocarcinoma	2- to 6-fold	[39–41]

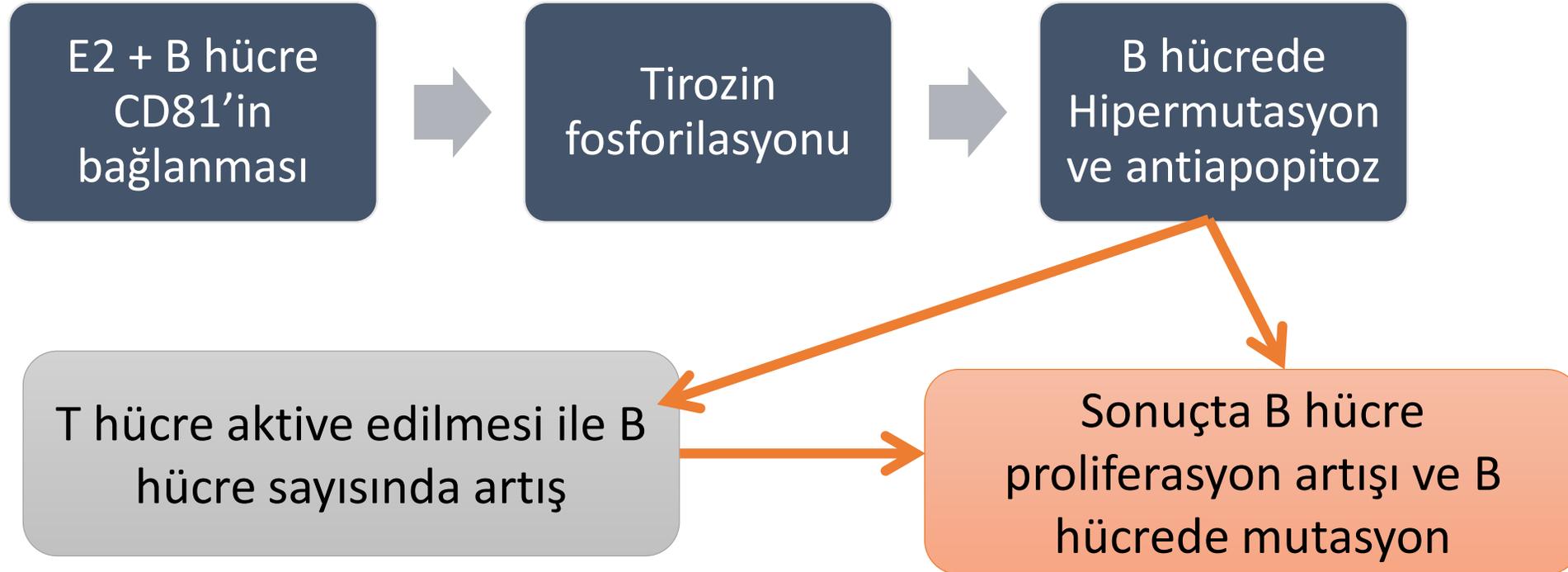
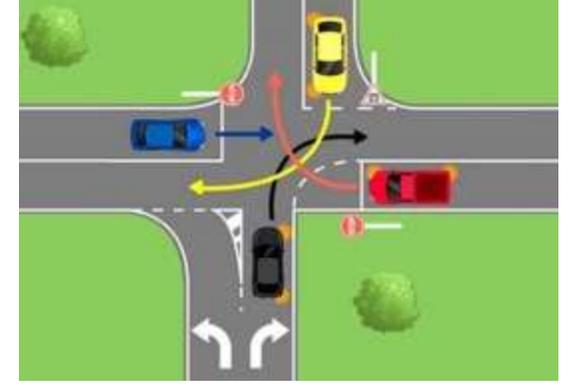
Lenfoproliferatif Hastalıklar-Lenfoma

- HCV'nin lenfotropik özelliđi de vardır
- HCV'nin yapısal zarf proteini E2 kronik antijenik uyarımı sağlar
- Sonuçta B hücre proliferasyonu gerçekleşir



B lenfositlerde CD81 reseptörü var!!!,
HCV'nin de CD 81'e afinitesi var !!!

Lenfoproliferatif Hastalıklar-Lenfoma



Review
Liver Abnormalities after Elimination of HCV Infection: Persistent Epigenetic and Immunological Perturbations Post-Cure

Stephen J. Polyak ^{1,2,3,*}, I. Nicholas Crispe ^{1,4,*} and Thomas F. Baumert ^{5,6,*}

- ¹ Department of Laboratory Medicine and Pathology, University of Washington School of Medicine, Seattle, WA 98195, USA
- ² Department of Global Health, University of Washington, Seattle, WA 98195, USA
- ³ Department of Microbiology, University of Washington, Seattle, WA 98195, USA
- ⁴ Department of Immunology, University of Washington, Seattle, WA 98195, USA
- ⁵ Institut de Recherche sur les Maladies Virales et Hépatiques, Université de Strasbourg, Inserm U1110, 67000 Strasbourg, France
- ⁶ Pôle Hépato-digestif, IHU, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, 67000 Strasbourg, France
- * Correspondence: polyak@uw.edu (S.J.P.); crispen@uw.edu (I.N.C.); Thomas.Baumert@unistra.fr (T.F.B.)

Abstract: Chronic hepatitis C (CHC) is a major cause of hepatocellular carcinoma (HCC) worldwide. While directly acting antiviral (DAA) drugs are now able to cure virtually all hepatitis C virus (HCV) infections, even in subjects with advanced liver disease, what happens to the liver and progression of the disease after DAA-induced cure of viremia is only beginning to emerge. Several large-scale clinical studies in different patient populations have shown that patients with advanced liver disease maintain a risk for developing HCC even when the original indicator, the virus, is eliminated by



HCV kaynaklı epigenetik ve sinyal değişikliği DEA sonrasında bile devam edebilmektedir

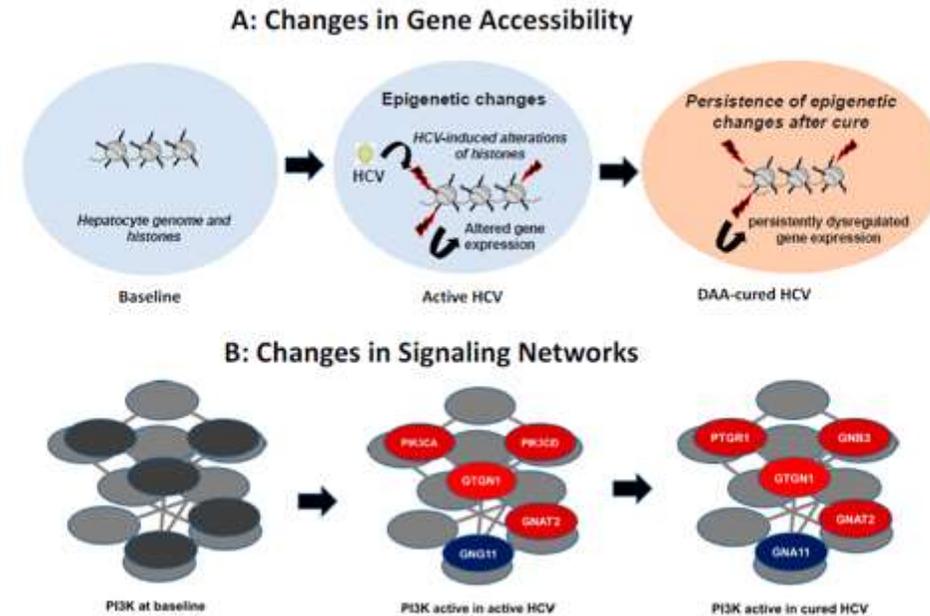


Figure 1. HCV-induced epigenetic and signaling network changes persist following DAA-induced cure of

HCV İnfeksiyonunun Karaciğer Dışı Etkileri

Kronik Hepatit C enfeksiyonu olan hastaların yaklaşık %75'inde karaciğer dışı belirtiler gelişir. Karaciğer dışı belirtiler hastayı doktora yönelten ilk neden olarak görülebilir.

Nöropsikiyatrik belirtiler

Göz belirtileri

Hematolojik hastalıklar/ Malignansiler

Kriyoglobulinemi

Deri belirtileri

Fertilite azalması

Periferel nöropati

Tiroid disfonksiyonu

Pulmoner fibrosis

Tip II diyabet

Kardiyovasküler/metabolik hastalıklar

Renal yetmezlik

Muskuloskeletal ve bağ doku hastalıkları

En sık

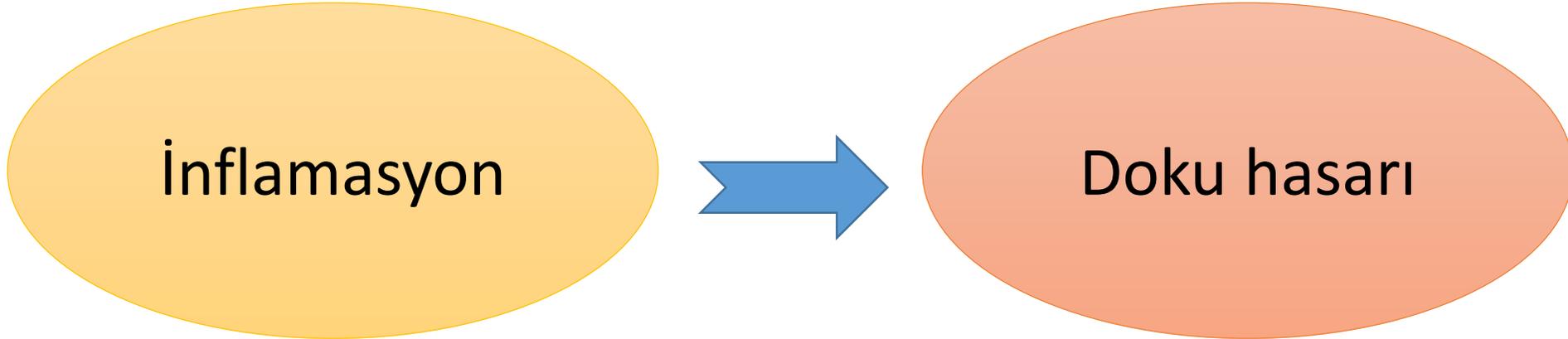
1. Mikst kriyoglobulinemi
2. MPGN
3. Liken planus
4. Porfira cutanea tarda
5. Hogkin Lenfoma
6. Tip II DM

- Cacoub P, et al. *Dig Liver Dis* 2014; **46**(Suppl 5):S165–S173;
- Negro F, et al. *Gastroenterology* 2015; **149**:1345–1360;
- Englert Y, et al. *Fertil Steril* 2007; **88**:607–11;



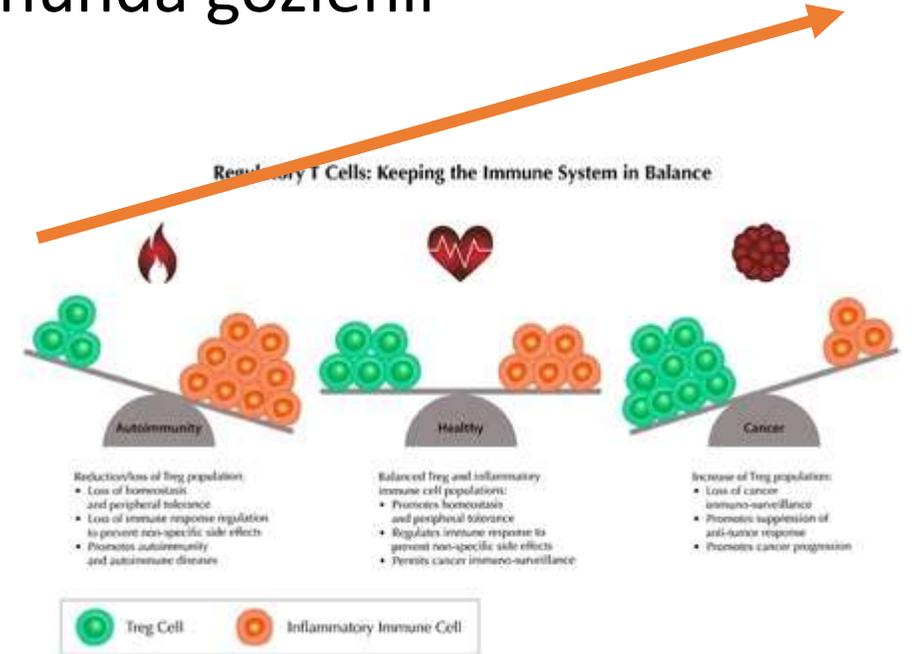
Otoimmünite

- Viral poliprotein ve konak proteinleri üzerinde bulunan epitoplarda benzerlikler vardır
- Bu benzerlikler çapraz reaksiyonlara neden olur

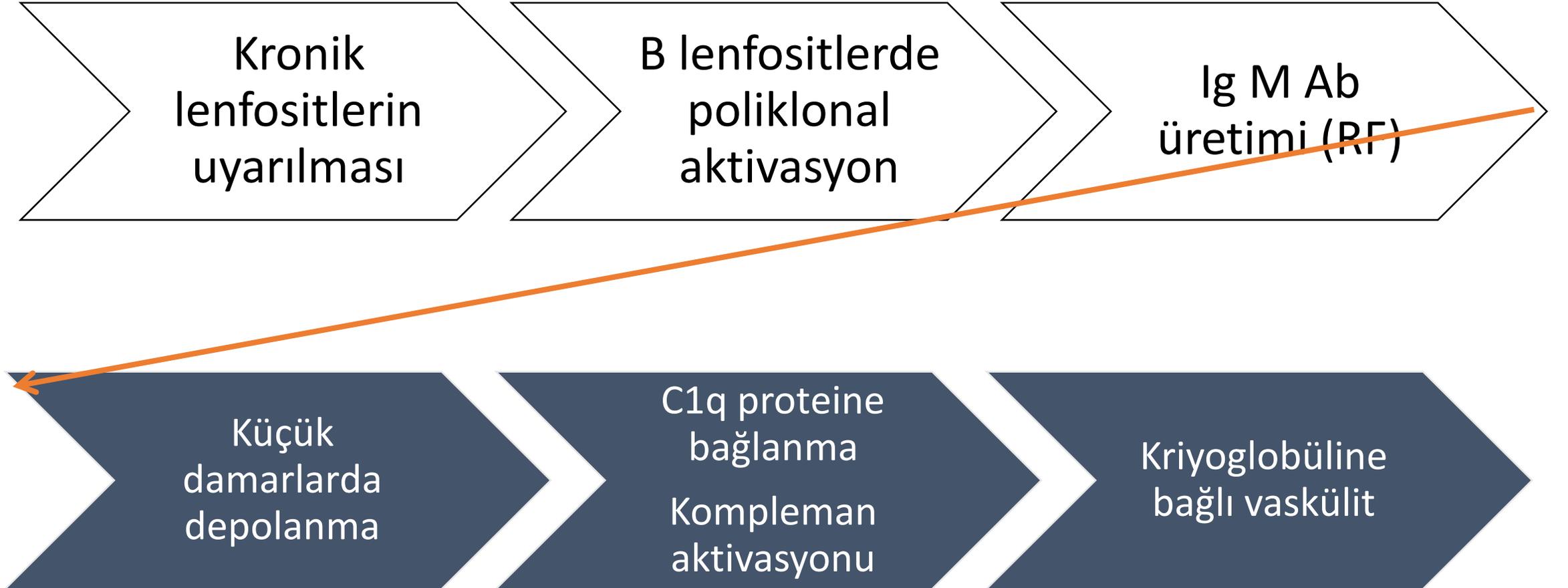


Otoimmünite

- HCV infeksiyonu B hücre aktive edici faktör (BAFF) seviyesini arttırır
- T regülatör hücre artışı kronik HCV infeksiyonunda gözlenir
- Sonuçta otoimmün hastalıklarda artış olur



Kriyoglobülinemi



Mikst Kryoglobulinemi (Tip II ve III)



Fig. 2. A, Cutaneous palpable purpura; B, Complex confluent purpura; C, Ulcerations of skin due to cryoglobulinemic purpura.⁴⁵



- Casato M, Mecucci C, Agnello V, et al. Regression of lymphoproliferative disorder after treatment for hepatitis C
- virus infection in a patient with partial trisomy 3 Bcl-2 overexpression, and type II cryoglobulinemia. Blood 2002

Porfiria Cutanea Tarda

- Hepatik üroporfirinojen dekarboksilaz aktivitesi azalır
- Kan ve idrarda üroporfirinojen artar
 - Ciltte hassasiyet
 - Hemorajik büller
 - Fotosensitivite
 - Kronikleşince cilt kalınlaşır, hipo ve hiperpigmentasyon olur



TR-MAVI-250029

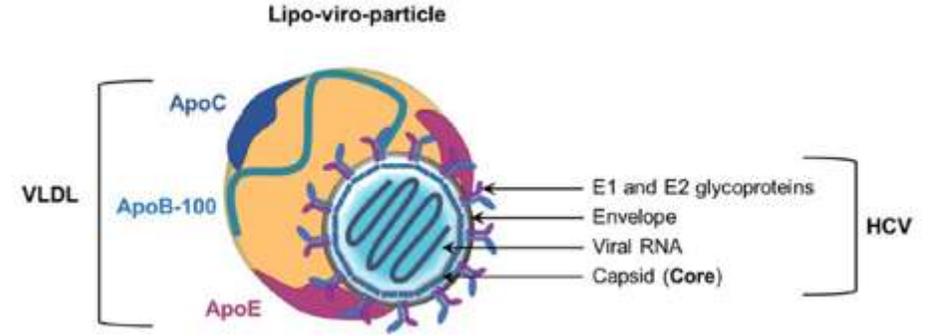
Liken planus

- Tekrarlayan kaşıntılı erüpsiyonlarla karakterize
- Ciltte ve ağız boşluğunda lezyonlar olabilir
- HCV ile sıklığı %27

TR-MAVI-250029



Hepatosteatoz



- HCV hücreye giriş ve hücrede viral partikülleri oluşturmak için konak metabolizmasını kullanır
 - LVP (lipo-viro partikül)
 - Lipojenik substratlarda artış gösterilmiştir
- HCV kor proteini insülin direncine yol açar ve yağlanmayı artırır
 - Özellikle genotip 3'te artmış steatoz
- HCV ile artmış Th1 sitokin profili vardır
 - Özellikle IL-6 ve TNF α salınımı obezite ile yakın ilişkilidir

Lipogenez artar
De Novo lipogenez artar
Yağ asit oksidasyonu azalır
Yağ asitleri dolaşıma
karışamaz

Diabetes Mellitus

- Tip II DM kronik HCV infeksiyonu ile yakın ilişkilidir
- Artmış IFN- α yanıtı, insülin direncinde ve DM gelişiminde önemli molekülüdür
- HCV pankreas dokusunu da infekte edebilir
 - Pankreasta insülin salgılayan beta hücrelerinde azalma, dolayısıyla insülin salgılanmasında azalma olduğu bildirilmiştir

Metabolik Sendrom

- Kronik HCV infeksiyonununun %55'inde hepatosteatoz vardır
- HCV kor proteini insülin direncine yol açar ve karaciğerde yağlanma gerçekleşir

Sonuçta konakta;
Obezite
İnsülin direnci
Tip II DM yatkınlık olur

Beyin Tutulumu

- Hastaların %80'inde nöropsikiyatrik semptomlar
- Nörokognitif deęişiklikler
- Depresyon
- Halsizlik, yorgunluk vs

Özellikle SSS'de nöronlarda HCV replikasyonu
İnflamatuvar sitokinlerin ve kemokinlerin etkisi ile SSS ve sistemik artmış inflamasyon

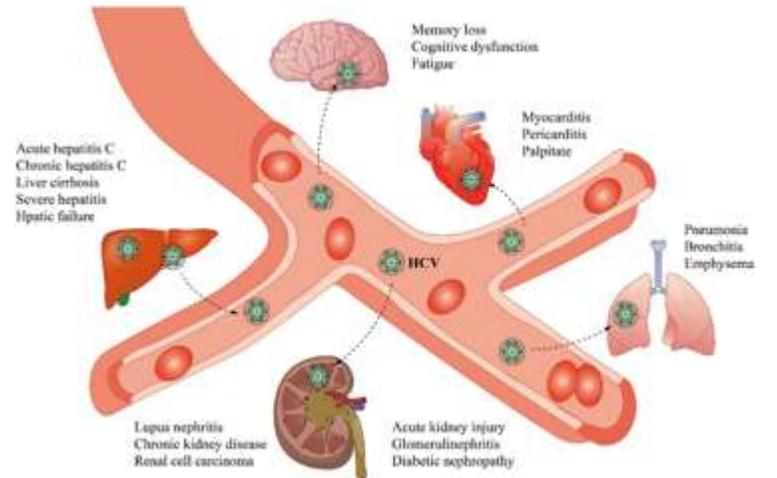
Beyinde replikasyon var
Periferik sinirlerde yok

Orta- küçük damarlarda biriken immünkompleks, kriyoglobülinler, otoantikolar

Renal Tutulum

- A) İmmün hasar
 - Kriyoglobülinemi, proteinüri
 - İmmünkomplekse bağlı vaskülit
- B) Direkt hasar
 - HCV nefronlarda podosit endotelinde de çoğalır, inflamasyon ve hasar

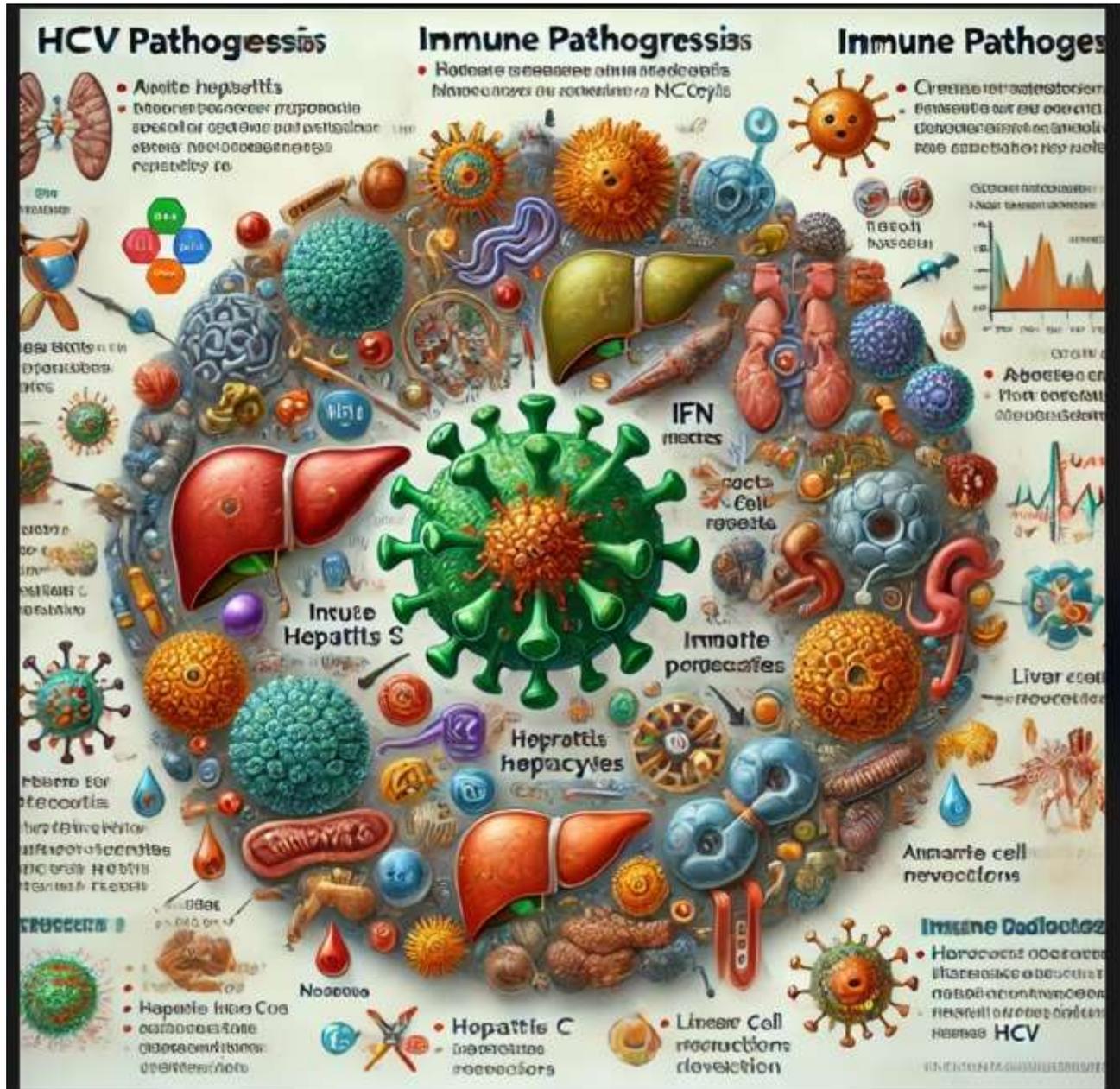
MPGN
MGN
FSGS



Sonuç

- HCV akut enfeksiyonda temizlenebilir veya
- Kronikleşerek siroz ve hepatosellüler karsinoma yol açabilir
- Bağışıklık sistemi HCV'yi tamamen temizlemekte zorlanır çünkü virüs **yüksek mutasyon oranı** ve **immün kaçış mekanizmaları** kullanır





Teşekkürler

