

KRONİK HEPATİTİS B VİRÜS İNFEKSİYONUNDA PATOGENEZ

Mine ERDENİZMENLİ

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

ÖZET

Hepatitis B virüs (HBV) infeksiyonunu izleyerek çeşitli klinik tablolar ortaya çıkabilir. HBV, çoğu durumda sitopatik olmadığından, hastalığın seyri konağın immün yanıtına bağlıdır. Major histocompatibility complex (MHC)-sınıf I ve II bağimli T hücreleri aracılığıyla infekte hepatositler öldürülerek viral replikasyon baskılanırken, humoral yanıta konağı reinfeksiyondan korur. Konağa ve virüsa bağlı çeşitli faktörler, immün yanıtı etkileyebilir ve virüs persistan infeksiyona yol açabilir.

Anahtar sözcükler: Hepatitis B virüs, kronik hepatit B, patogenezi.

SUMMARY

A wide range of clinical outcomes is possible following hepatitis B virus (HBV) infection. Because HBV does not have cytopathic effect under most circumstances, the course of the disease is due to host immune response. While major histocompatibility complex (MHC)-class I and II-restricted T cell responses kill the infected hepatocytes and inhibit viral replication, humoral responses protect host from reinfection. Various factors due to host or virus may influence host immune response and virus may persist.

Key words: Hepatitis B virus, chronic hepatitis B, pathogenesis.

Dünya nüfusunun üçte birinden fazlası hepatitis B virüs (HBV) ile infektidir. Tüm dünyada, 350 milyon kişinin kronik HBV taşıyıcısı olduğu tahmin edilmektedir (1). HBV, asemptomatik ya da semptomatik akut infeksiyon, fulminan hepatit ve kronik hepatit gibi çeşitli klinik tablolara neden olabilmektedir. HBV taşıyıcıları, toplumda infeksiyonun yayılımında başlıca kaynağı oluşturmaktadır. Kronik HBV infeksiyonu, tüm dünyada siroz ve hepatosellüler karsinomun önde gelen nedenlerinden biridir. Bu nedenle, persistan HBV infeksiyonuna yol açan mekanizmaların ve risk faktörlerinin anlaşılması önem taşımaktadır.

HBV infeksiyonunu izleyerek, viral klirens ile iyileşmenin sağlanmasını ya da kronik hepatit gelişmesini belirleyen esas faktör, konağın T hücre yanıtının gücüdür. HBV'nin sitopatik etkisi olmadığından, HBV infeksiyonundaki karaciğer

hasarı, konağın immün yanıtı ile ilişkilidir (2-4). HBV infeksiyonunun seyri sırasında, karaciğerde; özellikle CD8+ T lenfositleri ve doğal öldürücü (natural killer) hücrelerden oluşan bir hücre infiltrasyonu vardır. Transgenik farelerde, HBV gen ürünlerinin doğrudan sitopatik etkili olmaması ve hepatositlerde HBV'nin ve gen ürünlerinin gösterilmesine rağmen, HBV taşıyıcılarında karaciğer fonksiyonları ve histolojisinin normal olması da, karaciğer hasarının konağın immün yanıtına bağlı olduğu görüşünü desteklemektedir (2,3).

HBV infeksiyonunda, viral peptidlerin, özellikle HBcAg'nin, major histocompatibility complex (MHC)-sınıf I moleküllerince hepatosit yüzeyinde ekspresyonu ile, CD8+ sitotoksik T lenfositler tarafından infekte hepatositler tanınır ve bu durum infekte hücrenin ölümü ile sonuçlanır. Diğer

yandan, plazmada bulunan HBV antijenleri, makrofajlar tarafından MHC-sınıf II molekülleri aracılığı ile CD4+T hücrelerine sunulur ve bunun sonucunda, CD4+T lenfositlerinden salınan sitokinler, T hücre proliferasyonunu ve B lenfosit yanıtı ile antikor yapımını sağlar (4-6). Böylece, T hücre yanıtı infekte hücreleri elimine ederken, humoral yanıt sonucu oluşan antikorlar da dolaşımdaki viriyonları temizleyip, konağı reinfeksiyondan korurlar (3-6).

Akut HBV enfeksiyonu sonrasında, kronik hepatit ya da asemptomatik taşıyıcılık şeklinde belirlenen persistan enfeksiyon insidansı, çeşitli çalışmalarda %1-15 arasındadır (2-4,7-9). Afrika ve Asya gibi, yüksek endemisite gösteren bölgelerde, persistan enfeksiyon insidansı daha yüksektir (7, 9). Ülkemizdeki HBsAg seroprevalansı, özellikle Güneydoğu Anadolu bölgesinde yüksek olmak üzere, %3.9-12.5 arasındadır (7).

HBV persistansını etkileyen, konağa ve mikroorganizmaya ait çeşitli faktörler gösterilmiştir:

Cinsiyet ve Yaş: Kronik HBV enfeksiyonuna erkeklerde kadınlara göre daha sık rastlanmaktadır (8,10). Ayrıca immün yanıtın henüz olgunlaşmamış (yenidoğan) ya da baskılanmış (transplant alıcıları, HIV enfeksiyonu) olduğu bireylerde de kronikleşme daha sıktır (2-4,8-13). Yenidoğan dönemindeki enfeksiyonların %95'i, altı yaşın altındaki çocuklarda ise ortalama %30'u kronikleşmektedir (4,8). Burada HBeAg ile sağlanan immünolojik tolerans önemli rol oynamaktadır (2,3). Transgenik farelerdeki deneysel çalışmalar, maternal HBeAg'nin

transplental geçişinin, HBeAg/HBeAg spesifik T lenfositlerinde yanıtızlığa neden olduğunu göstermiştir (6,13,14). HBeAg ile intrauterin karşılaşma sonrası HBeAg spesifik Th1 hücreleri Fas yoluyla apoptoza uğramakta. Th1/Th2 dengesinin Th2 yönüne kayması viral persistansa neden olmaktadır (15).

Konağın immün yanıtı: Akut HBV enfeksiyonundan iyileşenlerde, HBeAg ve HBeAg epitoplarına karşı güçlü ve multispesifik bir CD4+ T lenfosit yanıtı gösterilmiştir (6). Ancak, kronik HBV enfeksiyonunda, daha zayıf ve sınırlı bir T hücre yanıtı vardır (6,12). Asemptomatik taşıyıcılarda, Th2 tipinde bir yanıt varken, kronik hepatitin alevlenmesi ve HBeAg/anti-HBe serokonversiyonu sırasında, Th1 tipi yanıt görülür. (3,5,16).

HBV enfeksiyonu sırasında, Th1 hücreleri, interferon (IFN)- γ , interlökin (IL)-2 ve tümör nekroz faktör (TNF)- α salgılayarak hücre sel immüniteyi indüklerken; Th2 hücreleri de IL-4, -5, -10 salınımını ve humoral yanıtı sağlar (3, 5, 16). Th1/Th2 yanıtı arasındaki dengenin bozulması, kronik hepatit gelişiminde önemli bir faktördür (3, 5, 15, 16). HBeAg ve HBeAg, 149 amino asitlik ortak bir bölgeye sahip olduklarından, CD4+ T helper ve CD8+ sitotoksik T lenfositler her iki antijene karşı çapraz reaktivite gösterebilirler (17). HBeAg, in-uterö toleransdan sorumlu olduğu gibi, erişkindeki HBV enfeksiyonunda da Th1 lenfositlerin apoptozu yoluyla immün yanıtı Th2 yönüne kaydırabilir (15,17). Her iki antijenin, T lenfositleri tarafından farklı yollarla tanındıklarını gösteren çalışmalar vardır. Örneğin HBeAg T

nüere bağımlı/bağımsız bir antijen, HBeAg ise T hücre bağımlı bir antijendir (17). HBeAg, daha çok Th1 tipi, HBeAg ise Th2 tipi bir immün yanıt oluşturur (18). Farklı T hücre alt gruplarının aktivasyonu, bu antijenler için antijen sunucu hücrelerin farklılığı ile ilişkili olabilir. HBeAg için başlıca antijen sunucu hücreler B lenfositler, HBeAg için makrofaj ve dendritik hücrelerdir (17). Son zamanlarda yapılan bir çalışma, hücre içindeki HBeAg'nin MHC-sınıf II aracılığıyla CD4+T lenfositlerine sunulduğunu göstermiştir ve bu durumun CD4+ T lenfositlerinin tolerize olması ile virüsün persistansında rol oynayabileceği ileri sürülmüştür (19). Ancak, HBeAg büyük oranda hepatositlerden salınmakta ve eksojen olarak tanımlanmaktadır (17). Serumdaki HBeAg'nin, HBeAg/HBeAg spesifik Th1 lenfositlerinin periferde apoptoza uğrayarak azalmasına neden olduğu gösterilmiştir (15,20). Bu şekilde HBeAg, hücre sel immün yanıtı, konağa ağır hasar vermesini engelleyecek şekilde yönlendirirken, infeksiyonun uzun süreli olmasına da yol açmaktadır (3,15).

Kronik HBV infeksiyonunda, intrahepatik T hücrelerinin sitokin profili Th0 (IL-4, -5, IFN- γ) şeklindedir (6,15,21). Kronik HBV infeksiyonunda mononükleer hücrelerde TNF- α yüksek düzeylerde saptanmakla birlikte, HBV replikasyonunu baskılamaktan çok hepatik değişikliklerden sorumlu olduğu bildirilmiştir (22). HBV ile doğal infeksiyon ya da aşılama sonrasında anti-HBs oluşmuş bireylerdeki antikorların, Th1 sitokinleri olan IL-2 ve IFN- γ ile indüklenen IgG1 ve IgG2 alt tiplerine ait olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle,

kronik hepatitli hastalarda IFN- γ 'nin yetersiz yapımı ile birlikte bir Th1 yanıtı kusurunun olduğu öne sürülmüştür (5).

IL-12, fagositik hücreler, B lenfositler ve diğer antijen sunan hücrelerden salgılanan, Th1 tipi hücre farklılaşmasını sağlayan ve Th2 yanıtını baskılayan bir sitokindir. IL-12, Th2 yanıtını, Th1 yanıtına kaydırabilir (23). Kronik infeksiyonda, IL-12 yapımının bozulduğu gösterilmemekle birlikte, Th1 sitokin yanıtı ve HBeAg serokonversiyonu ile viral klirensin oluşabilmesi için bir IL-12 piki olması gerektiği öne sürülmüştür. Yine, IFN- α tedavisine yanıt verenlerde, tedavi öncesi IL-12 düzeylerinin, yanıtızlara göre anlamlı olarak yüksek olduğu gösterilmiştir (16).

Viral klirensin sağlanmasında sitotoksik T lenfositlerin rolü kesindir. HBV infeksiyonu sonrası iyileşen hastalarda, virüsün zarf, nükleokapsid ve polimeraz epitoplarına karşı güçlü bir sitotoksik T lenfosit yanıtı vardır (3,6,16). Bu epitopların bazıları, infekte hastaların çoğu tarafından tanınırken, bazı epitoplar küçük bir grup olgu tarafından tanınabilir (6,24). Bu durum, epitopun MHC molekülüne bağlanma afinitesi ile ilişkilidir (6). Sitotoksik T lenfositler ve hepatosit arasındaki etkileşim, infekte hücrenin ölümü ile sonuçlanır (3,16). Ancak transgenik farelerde, Th1 sitokinleri olan ve HBV'ye özgül sitotoksik T lenfositleri ya da makrofajlardan salınan IFN- γ , IL-2, -12 ve TNF- α 'nın, sitolitik olmayan mekanizmalarla HBV gen ekspresyonunu ve replikasyonunu baskılayabildikleri gösterilmiştir (6,16,21). Asemptomatik taşıyıcılar ve kronik hepatitte, CD8+ sitotoksik T lenfosit yanıtı

yetersizdir (3,6).

Kronik HBV infeksiyonunda T hücre yanıtının zayıf olmasının, yüksek viral yük ile ilişkili olabileceği ve lamivudin tedavisi sonrası T hücre yanıtının uyarılabileceği öne sürülmüştür (25).

Antijen sunumundaki değişiklikler: Antijenik peptid transportu ve MHC-sınıf II moleküllerinin antijen sunma yeteneğindeki değişkenlik, konağın immün yanıtını etkilemektedir (3,9). Enflamatuvar sitokinler tarafından hücre içi oksidanların ya da mononükleer hücrelerce hidrojen peroksidin salınımı, geçici olarak HBV gen ürünlerinin ekspresyonunu engeller, böylece immün yanıt baskılanacağı için infeksiyon persistan özellik kazanır (2).

Genetik farklılıklar: HBV infeksiyonu sonrası iyileşenlerde, MHC-sınıf II alleli olan DRB1*1302 sıklığı, virüsün persiste ettiği olgulara göre daha yüksek bulunmuştur (2,9). HLA-DR13, HBV infeksiyonuna karşı dirençle ilişkilidir (26).

Virüsün immün sistemden saklanması: Klinik ve serolojik iyileşmeden sonra, HBV-DNA'nın serumda ve periferik mononükleer hücrelerde yıllarca gösterilebileceği bildirilmiştir (3,27). HBV, lenfositler tarafından ulaşılamayan ya da MHC moleküllerini eksprese etmeyen immünojenik olarak korunmuş bölgelerde saklanabilir. Beyin, lenf bezleri, dalak ve pankreasda HBV gen ürünleri gösterilmiştir (6).

Virüsteki mutasyonlar: HBV genomunda, pre-S1 bölgesinin 183. baz çiftindeki delesyon, pre-S2 ve

pre-S1'deki T ve B lenfositlerinin tanıma bölgeleri ortadan kaldırarak virüsün immün yanıtıdan kaçmasını sağlamaktadır (28,29). Yine, prekor mutantlarının fulminan hepatit ve hızlı ilerleme gösteren kronik hepatit gelişiminde rolü olduğu düşünülmektedir (4, 28). Kor bölgesi ile ilgili mutasyonlar sıklıkla, T helper ve B hücre epitoplarında ortaya çıkmakla birlikte, CD8+ sitotoksik T lenfosit bölgesinde de oluşabilir. Bu mutasyonlar, virüsün konağın immün yanıtından kaçmasını sağlamaktadır (28,30). Kor bölgesindeki mutasyonların, immün tanıma bölgelerinde yoğunlaşması, bu mutantların immün yanıt tarafından seçildiğini düşündürmektedir (13,30). Hindistan'da yapılan bir çalışma, HBV'ye bağlı kronik hepatitlerin dörtte birinin mutant virüslere (prekor mutant %15.5, yüzey mutant %10.8) bağlı olduğunu göstermiştir (31). Yüzey mutant saptanan grupta, siroz ve hepatoma sıklığı nedeniyle, bu suşların konak genomuna diğerlerinden daha fazla entegre olmaları olasılığı öne sürülmüştür (31,32).

Mannoz bağlayan protein (MBP): MBP, kalsiyuma bağımlı bir lektindir ve opsonin gibi hareket eder. Kronik hepatit gelişiminde, bu proteindeki mutasyonların rolü olabileceği ileri sürülmüştür (10).

Henüz kronik HBV infeksiyonuna yol açan mekanizmalar tam olarak aydınlatılmış değildir. Bu nedenle, kronik HBV infeksiyonundan ve kronikleşme sonrası ortaya çıkabilecek siroz ve hepatosellüler karsinomdan korunabilmek için, temas öncesi aşılama önem kazanmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Zuckerman AJ. More than third of world's population has been infected with hepatitis B virus. *BMJ* 1999;318:1213.
2. Koff RS. Hepatitis B and D. In: Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR, eds. *Infectious Diseases*, 2nd edition. Philadelphia: WB Saunders Company, 1998;850-864.
3. Kılıçturgay K. Viral hepatitte immünopatogenez. Kılıçturgay K, ed. *Viral Hepatit'98*. Viral Hepatite Savaşım Derneği, 1998;237-245.
4. Lee WM. Hepatitis B virus infection. *N Engl J Med* 1997;337:1733-1745.
5. Böcher WO, Herzog-Hauff S, Schlaak J, Büschenfelde KH, Lohr HF. Kinetics of hepatitis B surface antigen-specific immune responses in acute and chronic hepatitis B or after HBs vaccination: Stimulation of the in vitro antibody response by interferon gamma. *Hepatology* 1999;29:238-244.
6. Chang KM, Chisari FV. Immunopathogenesis of hepatitis B virus infection. *Clinics in Liver Disease* 1999;3:221-239.
7. Taşyaran MA. Epidemiyoloji. Kılıçturgay K, ed. *Viral Hepatit'98*. Viral Hepatite Savaşım Derneği, 1998;94-100.
8. Hyams KC. Risks of chronic following acute hepatitis B virus infection: A review. *Clin Infect Dis* 1995;20:992-1000.
9. Thursz MR, Kwiatkowski D, Allsopp CEM, Greenwood BM, Thomas HC, Hill AVS. Association between an MHC class II allele and clearance of hepatitis B virus in the Gambia. *N Engl J Med* 1995;332:1065-1070.
10. Lazinski DW. Viral hepatitis. In: Schaechter M, Engleberg NC, Eisenstein BI, Medoff G, eds. *Mechanisms of Microbial Diseases*, 3rd edition. Baltimore: Williams&Willkins, 1998;391-402.
11. Wright TL, Lau JYN. Clinical aspects of hepatitis B virus infection. *Lancet* 1993;342:1340-1341.
12. Moradpour D, Wands JR. Understanding hepatitis B virus infection. *N Engl J Med* 1995;332:1092-1093.
13. Lau JYN, Wright TL. Molecular virology and pathogenesis of hepatitis B. *Lancet* 1993;342:1335-1339.
14. Chan HLY, Lok ASF. Hepatitis B in adults. *Clinics in Liver Disease* 1999;3:291-307.
15. Milich DR, Chen MK, Hughes JL, Jones JE. The secreted hepatitis B precore antigen can modulate the immun response to the nucleocapsid: A mechanism for persistence. *J Immunol* 1998;160:2013-2021.
16. Rossol S, Marinos G, Carucci P, Singer MV, Williams R, Naoumov NV. Interleukin-12 induction of Th1 cytokines is important for viral clearance in chronic hepatitis B. *J Clin Invest* 1997;99:3025-3033.
17. Milich DR. Do T cells "see" the hepatitis B core and e antigens differently? *Gastroenterology* 1999;116:765-768.
18. Milich DR, Schödel F, Hughes JL, Jones JE, Peterson DL. The hepatitis B virus core and e antigens elicit different Th cell subsets: antigen structure can affect Th cell phenotype. *J Virol* 1997;71:2192-2202.

19. Diepolder HM, Ries G, Jung MC, et al. Differential antigen-processing pathways of the hepatitis B virus e and core proteins. *Gastroenterology* 1999;116:650-657.
20. Nakamura K, Yuh K, Sugyo S, Shiro H, Kimura N, Okumura M. Apoptosis observed in peripheral T lymphocytes from patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 1996;111:156-164.
21. Bertolotti A, D'elios MM, Boni C, et al. Different cytokine profiles of intrahepatic T cells in chronic hepatitis B and hepatitis C virus infections. *Gastroenterology* 1997;112:193-199.
22. Fang JWS, Shen WW, Meager A, Lau JYN. Activation of the tumor necrosis factor-alpha system in the liver in chronic hepatitis B virus infection. *Am J Gastroenterol* 1996;91:748-753.
23. Gately MK. Interleukin-12: potential clinical applications in the treatment of chronic viral hepatitis. *J Viral Hepatitis* 1997;4(Suppl1):33-39.
24. Maini MK, Boni C, Ogg GS, et al. Direct ex vivo analysis of hepatitis B virus-specific CD8+ T cells with the control of infection. *Gastroenterology* 1999;117:1386-1396.
25. Boni C, Bertolotti A, Penna A, et al. Lamivudine treatment can restore T cell responsiveness in chronic hepatitis B. *J Clin Invest* 1998;102:968-975.
26. Singh N, Agrawal S, Rastogi AK. Infectious diseases and immunity: Special reference to major histocompatibility complex. *Emerg Infect Dis* 1997;3:41-49.
27. Mason AL, Xu L, Guo L, Kuhns M, Perrillo RP. Molecular basis for persistent hepatitis B virus infection in the liver after clearance of serum hepatitis B surface antigen. *Hepatology* 1998;27:1736-1742.
28. Kıyan M. HBV enfeksiyonu. Kılıçturgay K, ed. *Viral Hepatit'98. Viral Hepatitle Savaşım Derneği*, 1998;65-93.
29. Bock CT, Tillmann HL, Maschek HJ, Manns MP, Trautwein C. A preS mutation isolated from a patient with chronic hepatitis B infection leads to virus retention and misassembly. *Gastroenterology* 1997;113:1976-1982.
30. Marinos G, Torre F, Günther S, et al. Hepatitis B virus variants with core gene deletions in the evolution of chronic hepatitis B infection. *Gastroenterology* 1996;111:185-192.
31. Guptan RC, Thakur V, Sarin SK, Banerjee K, Khandekar P. Frequency and clinical profile of precore and surface hepatitis B mutants in Asian-Indian patients with chronic liver disease. *Am J Gastroenterol* 1996;91:1312-1317.
32. Kim LS, Wright T. The clinical significance of hepatitis B mutations. *Am J Gastroenterol* 1996;91:1297-1299.