



Hepatit B İnfeksiyonlarının İmmünopatogenezi

Immunopathogenesis of Hepatitis B Infections

Necla TÜLEK¹

¹ Atılım Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Makale atfı: Tülek N. Hepatit B infeksiyonlarının immünopatogenezi. FLORA 2019;24(1):1-10.

ÖZET

Hepatit B infeksiyonları tüm dünyada majör sağlık problemleri arasında olup, siroz ve hepatoselüler karsinomanın en önemli nedenidir. Tedavide gelişmelere rağmen henüz kronik hepatit B infeksiyonunda kür sağlanamamaktadır. Hepatit B infeksiyonlarında klinik sonuç infeksiyonun alınma yaşı, viral yük ve konağın immün yanıtına bağlıdır. Akut hepatitlerde klinik seyri subklinik hastalıktan, anikterik hepatite, ikterik hepatite ve fulminant hepatite kadar değişebilirken, kronik hepatitlerde hastalığın seyri asemptomatik inaktif durumdan kronik hepatite, siroz ve hepatoselüler karsinomaya kadar değişebilir. Hepatit B virüsü hepatositlerde sitopatik olmayarak çoğalır ve klinik sendromların çoğu immün yanıt ile ilişkilidir. İmmün sistem aktivasyonu virüsün eliminasyonunu sağladığı gibi karaciğer hasarına da neden olur. Hepatit B patogenezinde hücrel immün yanıt özellikle de CD8+ T hücreler santral olmasına rağmen immün sistemin diğer komponentleri de katkıda bulunur. Kronik hepatitli hastalarda hem doğal hem de adaptif immün yanıt zayıflamış ve T hücre yanıtı tükenmiş durumdadır. İmmünopatolojideki mekanizmaların daha iyi anlaşılması, yeni etkin tedavi stratejilerinin geliştirilmesinde yararlı olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Hepatit B virüsü; Doğal immün yanıt; Kazanılmış immünite; Patogenez

SUMMARY

Immunopathogenesis of Hepatitis B Infections

Necla TÜLEK¹

¹ Department of Medical Microbiology, Faculty of Medicine, University of Atılım, Ankara, Turkey

Hepatitis B virus (HBV) infections are among the major health problems and leading causes of cirrhosis and hepatocellular carcinoma worldwide. Despite therapeutic advancements, chronic HBV infection is not a curable disease yet. The clinical outcome of hepatitis B infections depend upon the age at infection, level of HBV replication, and immune status of the host. While clinical course of the diseases ranges from subclinical hepatitis to anicteric hepatitis, icteric hepatitis, and fulminant hepatitis in acute hepatitis, manifestations range from an asymptomatic inactive state to chronic hepatitis, cirrhosis, and hepatocellular carcinoma in the chronic phase. Hepatitis B virus replicates in the hepatocyte non-cytopathically and most of the clinical syndromes associated with this infection due to immune response. Activation of the immune responses against viral infections is associated with both liver damage and virus elimination. Even

Geliş Tarihi/Received: 01/03/2019 - Kabul Ediliş Tarihi/Accepted: 08/03/2019

©Telif Haklı 2019 Flora. Makale metnine www.floradergisi.org web adresinden ulaşılabilir.

though cellular immune response, especially the virus-specific effector CD8+ T cells, are central, several other components of the immune system components contribute to hepatitis B pathogenesis. In patients with chronic hepatitis B, both innate and adaptive immune responses are weak and T cell response is exhausted. Further understanding of the mechanisms of immunopathology would be beneficial in the development of new effective therapeutic strategies.

Key Words: Hepatitis B virus; Innate immunity; Adaptive immunity; Pathogenesis

Hepatit B enfeksiyonları küresel bir sağlık sorunu olup, tüm dünyada en az 250 milyon kişi kronik olarak infektidir. Bu kişiler, son dönem karaciğer yetmezliği ve hepatoselüler karsinoma (HSK) açısından risk altındadır^[1]. Hepatit B virüsü (HBV), sadece insanları ve şempanzeleri infekte eder, hepatositlerde “covalently closed circular DNA (cccDNA)” oluşturur, o da viral replikasyon için stabil bir kalıp oluşturur ve viral persistansta anahtar rol oynar. Enfeksiyonun sonuçları ve hastalığın spektrumu oldukça farklı seyredebilir. Birçok viral enfeksiyonda olduğu gibi hepatit B enfeksiyonlarında da virüs, çevresel faktörler ve konağın savunma mekanizmaları arasındaki denge, hastalığın seyrini ve patogenezi belirler. HBV ile infekte erişkinlerin %95’inde enfeksiyon kendini sınırlar ve koruyucu antikor oluşur. Buna karşın perinatal alınan enfeksiyonların çoğu kronikleşir. İnterferonların ve nükleozid analoglarının kullanımına rağmen kronik hepatit B enfeksiyonu halen kür sağlanamayan bir enfeksiyondur, çünkü mevcut tedaviler cccDNA’yı etkilememekte, sadece dansitesini azaltmaktadır.

HBV yaklaşık 50 yıldır bilinmesine rağmen, hepatit B patogenezi tam olarak açıklanamamıştır. HBV için iyi tanımlanmış küçük hayvan modellerinin, güçlü kültür sistemlerinin olmaması çalışmaları kısıtlamaktadır. Bununla birlikte son yıllarda transjenik fare modelleri, şempanze gibi temsili hayvan modelleri çalışmaları, hayvanlarda HBV-benzeri virüslerin varlığının keşfi ve insanlardan gelen veriler ile patogenezi ilgili önemli ilerleme kaydedilmiştir. Genel olarak bakıldığında; HBV birkaç özel durum dışında doğrudan karaciğer hücreleri üzerinde sitopatik etki göstermez. Sitotoksik hasar viral yükün çok yüksek olduğu, karaciğer transplantasyonu sonrası nüks eden fibrozan kolestatik hepatit gibi durumlarda görülebilmektedir^[2]. Deneysel çalışmalar; HBV’nin konak hücrelerine penetrasyonu, eliminasyonu, persistan

kalışı, kronikleşmesinin tüm aşamalarının immün sistem tarafından kontrol edildiğini göstermektedir^[3]. Hepatit B virüsüne ve infekte hepatositlere karşı immün yanıt da karaciğer hasarına yol açar. Bu nedenlerle hepatit B enfeksiyonlarında patogenezi immünopatogenezi denir.

HEPATİT B VİRÜSÜ (HBV)

HBV, *Hepadnaviridae* ailesinin bir üyesidir, örnekte hepatit virüsü, yer sincabı hepatit virüsü, dağ sıcağı hepatit virüsleri de bu aileye mensuptur. Virüsün karaciğer parankim hücreleri olan hepatositlere tropizmi vardır. HBV küçük, zarflı bir virüs olup, kısmen çift sarmallı çembersel formda DNA içerir. Virion veya Dane partikülü 42 nm çapındadır. Viral kodlanan proteinler ve konak kökenli lipid komplekslerden oluşan bir zarfı vardır. Kor partikülü; nükleokapsid protein, viral genom ve polimeraz proteinden oluşmuştur. Filamentöz ve küresel yapıda, sadece zarf proteinlerinden oluşan 22 nm subviral partikülleri bulunur. Bu partiküller HBV genomunu içermedikleri için enfeksiyöz değildir. HBV genomu serbest çembersel, 3200 baz çifti uzunluğunda olan kısmen çift sarmallı DNA’dan oluşur. Dört adet kısmen örtüşen açık okuma bölgeleri (ORF) vardır; zarf (pre-S/S), kor (prekor/kor), polimeraz ve X proteinlerini kodlarlar. Pre-S/S ORF üç faz başlama ve bir durdurma kodunu içerir, pre-S1, pre-S2 ve S bölge genleri büyük (L), orta (M) ve küçük (S) proteinleri kodlar. Zarf proteinlerinden L proteinleri tamamlanmış virionlarda bulunurken, M ve zarf proteinleri tüm viral ve subviral partiküllerde bulunur. Prekor/kor ORF kodonları HBeAg ve HBcAg üretilmesini sağlar. Polimeraz ORF kor, zarf ve X ORF’ler ile örtüşür. Polimeraz proteini revers transkriptaz/DNA polimeraz ve RNAaz helikaz içerir. X proteininin hepatokarsinogenezi önemli rol oynadığı düşünülmektedir^[4]. Ayrıca HBx proteininin cccDNA’nın kopyalanma aktivitesini modüle ettiği ve

antiviral tedaviler için bir hedef olabileceği de ileri sürülmektedir^[5].

Replikasyon Döngüsü

Son 30 yılda HBV replikasyonu, gen ekspresyonu açıklanmış, infeksiyöz viral gen ürünleri klonlanmış, dizinlenmiş ve tanımlanmıştır. HBV'nin yaşam döngüsü, virüsün hepatosit yüzeyindeki reseptöre bağlanmasıyla başlar. Bu reseptör sodyum taurokolat ko-transporting polipeptid (NTCP) olarak son yıllarda tanımlanmıştır ama başka eş reseptörler de olabilir^[6]. HBV zarfındaki pre-S1 bölgesi ile NTCP'ye bağlanarak sitoplazmaya geçer^[7]. Virion sitoplazmada soyulur, nükleokapsid içeren gevşek, halkasal DNA, sitoplazmadan hepatositin nükleusuna geçer. Hepatosit nükleusunda replikasyon sırasında kısmen serbestleşmiş çembersel çift sarmal DNA, cccDNA'ya dönüşür. Virüsün yaşam döngüsünde en önemli basamaklardan biri cccDNA oluşumu, diğeri de pregenomik (pg) RNA'nın progeni HBV DNA'sına revers transkripsiyonudur. HBV genom replikasyonu için revers transkriptaz (RT) enzimini kullanır. Pregenomik RNA, nükleokapsid, polimeraz proteinleri virüs kor partikülünün içinde, revers transkripsiyonun olduğu yerde kapsidlenir. Kısmen çift sarmal nükleokapsidler hepatosit nükleusuna tekrar girerek daha fazla cccDNA üretirler ya da zarf proteinleri ile kaplanıp tamamlanmış virionlar olarak sekrete edilirler. Revers transkriptaz ile RNA'nın DNA'ya transkripsiyonunda hata oranı yüksektir, bu nedenle de viral genomda mutasyon sık görülür. Her bir infekte hücrede 1-50 cccDNA viral replikasyonu yönlendirir ve RNA sentezi için kalıp oluşturur^[8]. cccDNA'nın yarılanma ömrü uzundur ve günümüzde tedavide kullanılan nükleoz(t)id analogları tarafından inhibe edilmez. Bu da kronik hepatit B tedavisinde viral klerens sağlanmasında sorun oluşturmaktadır. HBV'nin A'dan J'ye olmak üzere 10 genotipi bulunmaktadır. HBV genotipleri ile HSK gelişimi ve interferona yanıt arasında ilişki bulunmuştur^[9].

HEPATİT B VİRÜSÜNE KARŞI İMMÜN YANIT

Yeterli bir immün sistemi olan erişkinlerde viral infeksiyon çoğunlukla eradike edilir. Kronik form genellikle çocuklarda ve immün sistemi baskılanmış erişkinlerde görülür. Virüsün eradikasyonu doğal, kazanılmış hücresel ve humoral yanıtın iş birliği ile

olur. Hepatit B infeksiyonunun farklı süreçlerinde farklı immün mekanizmalar devreye girer. Başlangıçta HBV-spesifik sitotoksik T lenfositler (CTL), virüsle infekte hepatositlerin ölümünü indükler. Sitotoksik T lenfositler virüsün tam eradikasyonunu sağlamakta yetersiz kalır, ardından nonspesifik immün inflamatuvar hücreler; bekleyen T hücreleri, doğal öldürücü (NK) hücreler, nötrofillerin göçü olur ve hepatit B'nin immünopatolojisine katkıda bulunurlar. İmmüntoleran hastalarda aktif viral replikasyona rağmen karaciğer hasarının gelişmemesi, immün yanıtın nadiren virüsü temizlemesi gibi konular ise henüz açıklanamamıştır.

Doğal İmmün Yanıt

Bir patojen konağa girdikten sonra konağın doğal savunma sistemi ile karşılaşır ve patojene duyarlı mekanizmaları uyarır. Doğal immün yanıt, infeksiyonun yayılımını sınırlar ve kazanılmış immün yanıtı aktive eder. Viral infeksiyonların başlangıç dönemi interferon (IFN)- α/β üretimi ve natural killer (NK) hücrelerin aktivasyonu ile karakterizedir. IFN- α/β sitokinlerin başlıca kaynağı infekte plazmasitoid ve dendritik hücreler iken IFN- γ primer olarak NK ve NKT hücrelerden üretilir. Doğal öldürücü hücreler viral infeksiyonlara karşı doğal immünitinin önemli bir parçasıdır. Antiviral aktiviteleri IFN- γ , tümör nekroz faktörü (TNF)- α , "transforming" büyüme faktörü (TGF)- β ve interlekin (IL)-10 gibi sitotoksik sitokinlerin üretimi ile doğrudan sitolitik etkilerine bağlıdır. CD56 + NK hücreleri, Fc γ III reseptör eksprese ederler ki o da antikor bağımlı hücre aracılı sitotoksititeyi kullanarak infekte hücreleri öldürmelerini sağlar. Virüs RNA ve DNA'larının doğal olarak tanınması, patern tanıyan reseptörler; Toll-benzeri reseptörler ve sitozolik sensörler aracılığı ile olur. RNA sitozolik sensörlerden "melanoma differantiation-associated protein (MDA)"-5 ve "retinoic acid-inducible gen (RIG)"-I'in HBV infeksiyonuna yanıt verdiği gösterilmiştir. Örneğin; RIG-1 HBVpgRNA'yı algılar ve IFN-g'nin indüklenmesine neden olur. Toll-benzeri reseptörlerin aktivasyonu da sinyal mekanizmalarını harekete geçirerek IFN- α ve β üretimini artırır^[10,11]. İnfekte hepatositler IFN- α/β üretmeye başlar, onlar da viral paketlenmeyi inhibe eder. Bunların dışında IL-12 ve IL-18 gibi sitokinler de viral replikasyonu kontrol etmede rol oynarlar^[12]. HBV proteinleri Pol ve X de, DNA ve RNA du-

yarlı adaptör proteinleri hedefleyerek IFN genlerini ve mitokondriyal antiviral sinyalleşmeyi aktive edebilirler. Viral enfeksiyonlarda IFN- α/β , IFN ile uyarılan genlerin (ISG) ekspresyonunu indükler ve ardından birçok hücre içi antiviral mekanizmalar harekete geçer. Bu mekanizmalar virüsün çoğalma ve yayılımını sınırlayarak patojenik süreci minimize ederler. Hepatit B enfeksiyonlarında bu mekanizma farklı olmaktadır. İnfekte fare ve şempanze deneylerine göre, virüs inoküle edildikten 3-5 hafta sonra HBV-DNA ve HBcAg karaciğerde tespit edilmektedir. Bu aşamada tip I IFN yanıtı (IFN- α/β) ve ISG gen ekspresyonu olmamaktadır. HBV enfeksiyonlarında başlangıçta IFN- α/β üretimi, NK ve NKT hücrelerden de IFN- γ üretimi yetersiz kalmaktadır. Bu bulgular HBV'nin bir gizlenen virüs olduğunu, infekte hepatositler ve NK, NKT hücreler tarafından fazlaca tanınmadığını ve enfeksiyonun erken döneminde doğal immün yanıtın kaçarak yayıldığını bunun da replikasyon stratejisiyle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir^[13]. HBV'nin başlangıçta immün yanıtın gizlenmesine rağmen erişkinlerde akut HBV enfeksiyonlarının çoğu geriler. HBV'nin tip I IFN yanıtından kaçındığı ama doğal immün yanıtın NK/NKT hücreleri ve Kupffer hücreleri gibi hücresel komponentlerini aktive ettiği düşünülmektedir. Doğal öldürücü T hücreleri NK hücrelerinin özelliklerini paylaşan bir grup hücrelerdir. HBV enfeksiyonu sırasında oluşan lipitlerle aktive olur ve T ve B hücrelerinin aktivasyonunun başlamasında katkıda bulunurlar. Ayrıca HBV replikasyonunun baskılanmasına neden olurlar^[14]. Kupffer hücreleri karaciğerin sinüzoidal kompartmanı içindeki doku makrofajlarıdır ve karaciğeri işgal eden patojenlere karşı savunmada ilk basamakta yer alırlar^[15]. Karaciğerde dolaşan dendritik hücreler de HBV'ye karşı immün yanıtta rol oynar ve antijeni işleme ve sunma özellikleri ile immün yanıtın uyarılmasında önemli rol alırlar. HBV veya HBsAg varlığında dendritik hücre maturasyonu bozulmuştur ve tolerans gelişebilir. Plazmasitoid dendritik hücreler (pDC), IFN üretebilme özellikleri nedeniyle antiviral immün yanıtta önemlidirler. Kronik hepatit B'de çeşitli doğal immün yanıt hücrelerinde değişim gözlenir. Doğal öldürücü hücreler ve pDC'lerin eksik ya da işlevlerinin bozuk olduğu gösterilmiştir. Örneğin; NK hücrelerinin sitotoksitesi ve antiviral sitokinlerin üretimi (IFN- γ ve TNF- α) azalmıştır,

NK hücreleri inhibitör fenotiptedir ve virüs spesifik CD8 +T hücrelerin depleksiyonunu ölüm reseptör yolağı ile sağlar. İnfekte hastalarda TLR9-aktive pDC'ler, NK hücrelerinin HBV infekte hücrelere karşı sitolitik aktivitesini stimüle etmede yetersiz kalmaktadır^[16,17].

Akut enfeksiyonda ve kronik karaciğer hasarında başlıca özelliklerden biri karaciğerin monositler/makrofajlar, NK ve NKT hücreler, T hücreler gibi hücrelerle infiltrasyonudur. Migrasyonun indüklenmesinde kemokinler temel rol oynar. Monositler doğal immün yanıtın önemli hücreleridir ve inflamatuvar sitokin üretiminde önemlidir. İnfamatuvar durumlarda IL-17 gibi sitokinler artar o da monosit aktivasyonuna yol açar. Karaciğerde monosit birikimi inflamasyona, karaciğer hasarına ve T yardımcı (Th) 17 hücrelerin gelişimine yol açar. Kronik hepatit B'de kanda monositler ve karaciğerde CD16+ alt grubu artmıştır. CD16+ monositler, CD16+'lere göre daha fazla proinflamatuvar sitokin; TNF- α , IL-6, IL-1 β ve IL-12/IL-23 üretirler o da kronik evrede karaciğer hasarına yol açar^[18].

Kazanılmış İmmün Yanıt

HBV'ye karşı kazanılmış immün yanıt nispeten geç ortaya çıkmakta, inokülasyondan haftalar sonra tespit edilmektedir. Bu gecikmenin sebebi bilinmemektedir. Olası bir neden immün tolerans mekanizmalarının aktive olmasıdır. Bununla birlikte kazanılmış immün yanıtın gecikmesi, virolojik seyir üzerinde çok da etkili değildir. Çoğu HBV enfeksiyonu kendini sınırlar. HBV'nin hepatositlerden temizlenmesinde hücresel immünite kritik rol oynar, CD4+ T yardımcı ve CD8+ T sitotoksik hücrelerin her ikisi de rol alır. Bu hücreler, sadece viral klerensi sağlamaz aynı zamanda karaciğer hasarına da neden olurlar.

Hücresel İmmün Yanıt

HBV'ye karşı hücresel immün yanıtın niteliği ve enfeksiyonun klerensi; viral inokulum hacmi ve CD4+ T hücre aktivasyonu ile ilişkilidir. CD4+ T hücrelerinin doğrudan antiviral özelliği yoktur; antiviral yanıtı dolaylı olarak virüse spesifik CD8+ T hücrelerin stimülasyonu ile sağlarlar. CD4+ T hücreleri, sınıf II majör doku uygunluk kompleksi (MHC) molekülleri ile aktive olurlar. İntrahepatik HBV spesifik CD4+ T hücrelerinin aktivasyonunu

da Kupfer hücreleri, dendritik hücreler gibi sınıf II MHC moleküllerini eksprese eden hücreler sağlar. Akut hepatitli hastalarda periferik kanda CD4+ T hücre yanıtı güçlüdür ve virüsün klerensini sağlar, buna karşın kronik hepatit B'li hastalarda yanıt zayıftır. Akut infeksiyonda kor antijenine (HBc) spesifik CD4+ T hücreleri infeksiyonun başlangıcından sonra dört hafta içinde tespit edilir hale gelir. Hepatit B virüsünün kor antijeni, CD4+ T hücreler tarafından tanınan önemli bir antijendir. CD4+ T hücreleri HBsAg'e karşı antikor üretimini hızlandırır, IL-2 üretimiyle CD8+ T hücreleri stimüle eder. Genel olarak değerlendirildiğinde CD4+ T hücreleri, immün yanıtı regüle eder, virüse spesifik B hücre ve CD8+ T hücre yanıtına katkıda bulunur, akut hepatit B geriledikten sonra da yanıt uzun süre devam eder^[19-21]. Bellek CD4+ T hücreleri ve virüs spesifik CTL'ler başlangıç viral infeksiyondan 23 yıl sonra bile aktif kalabilirler^[22]. HBV infeksiyonu sonrası virüsün eradikasyonu nadiren oluşmaktadır, anti-HBs gelişmesine rağmen yıllarca kanda polimeraz zincir reaksiyonu ile virüs tespit edilebilir. Virüsün eser miktarı da T hücre yanıtının sürekliliğini sağlar ve virüsü kontrol altında tutmaya çalışır. Persistan histolojik bulgular da yıllarca sürebilir.

CD8+ T hücreleri HBV infeksiyonunun viral klerensinde ve karaciğer hasarı ve hastalığının patogeneğinde başlıca rol oynayan hücrelerdir. Bu hücrelerin yokluğunda viral yük çok artar. Akut hepatitli hastalarda güçlü ve poliklonal bir CD8+ T hücre yanıtı vardır, HBV klerensini sağlar. CD8+ T hücreleri virüsü kan ve dokulardan sitolitik ve nonsitolitik mekanizmalarla elimine ederler. İnfeksiyon öncesi veya HBV infeksiyonunun erken döneminde CD4+ T hücre depleksiyonu CD8+ bağımlı T hücre yanıtının kaybına yol açar, CD8+ T hücre depleksiyonu ise HBV klerensinde yetersizlik sonuçlanır. CD8+ T hücrelerin aktivasyonu için iki sinyal gerekir; antijen sunan hücreler tarafından MHC aracılığı ile sunulan antijenin identifikasyonu ve eş-stimülatör sinyallerin varlığı. Ayrıca birçok sitokin de aktivasyonda rol alır. Doğal öldürücü hücrelere benzer olarak CD8+ T hücrelerin efektif fonksiyonları IFN- γ ve TNF- α gibi sitokinlerin sekresyonuna, sitotoksik mediyatörlere (perforin/granzim) ve TNF-ilişkili apoptoz-indükleyen ligand (TRAIL) aracılı apoptoz in-

düklenmesine bağlıdır. En çok kabul gören görüş sitotoksik T hücrelerinin (CTL) infekte hücreleri öldürdüğü böylece infeksiyonun klerensinin sağlandığıdır. Aktivasyon sonrası CD8+ T hücreleri klonal genişleme ve farklılaşmaya gider, efektör ve bellek hücrelere dönüşür. Eğer bu uyarılar yetersizse CD8+ T hücreler, viral infeksiyonu temizlemek için yeterli genişleme ve farklılaşmayı sağlayamaz, infeksiyonu da temizleyemez^[23]. HBV spesifik CD8+ T hücreleri viral zarf, kor ve polimeraz bölgesini ve HBcAg içindeki HLA-A2 kısıtlı epitopu hedef alırlar. Bu sonuncuyu hedef alan CD8+ T hücre yanıtı karaciğerde akut alevlenmeye ve immün kaçış mutasyonlarına neden olabilir^[24]. HBV DNA seviyesi ile HBV spesifik CD8+ T hücre yanıtı arasında ters bir ilişki vardır. Örneğin inaktif hastalarda HBV spesifik CD8+ T hücreleri viremik olanlara göre daha kolay tespit edilir ve fonksiyondur. Tedaviyle virüsün baskılandığı durumda HBV spesifik T hücre fonksiyonu güçlenebilir. Virüsle infekte hücre sayısı, antiviral CD8+ T hücre sayısının çok üstünde olabilir. Eğer yeterli CD8+ T hücre sayısı indüklenirse tüm infekte hepatositlerin öldürülmesi de fulminant karaciğer yetersizliğine yol açabilir. Sitotoksik T hücrelerinin öldürme mekanizması için infekte hücre ile CTL'lerin doğrudan teması gerekir. İnfeksiyon esnasında 10^{11} kadar hepatosit infekte olduğu için CTL'lerin sayısı doğrudan yeterli olmayabilir. Bu nedenle HBV viral klerensi için sayısından çok, daha etkin işlevsel CTL'ler gerekir. Güçlü bir CTL yanıtı, sitopatik etki olmadan viral gen ekspresyonunu ve replikasyonunu baskılar ve infeksiyonu minimal karaciğer hasarı ile sonlandırabilir. HBV-spesifik, işlevselliği yetersiz CD8+ T hücrelerinin viral klerenste yetersiz kalması da diğer immün hücrelerin toplanmasına ve doğrudan ya da dolaylı olarak karaciğer hasarına yol açabilir^[25].

Kronik infeksiyonlu hastalarda HBV spesifik CD8+ T hücrelerin işlevsel olarak zayıf olduğu ve IFN- γ gibi sitokinleri üretmede yetersiz kaldığı gösterilmiştir. Bu hastaların karaciğerinde virüse spesifik CD8+ T hücreleri vardır, hastalık patogeneğinde katkıda bulunabilirler ama infeksiyonun klerensini sağlayamazlar^[25]. Kronik infeksiyonda T hücreleri daha düşük seviyede CD127 (IL-7R) ve daha yüksek seviyede programlı hücre ölümü

ligandı (PD)-1 ve sitotoksik T lenfosit antijen 4 (CTLA4) gibi inhibitör molekülleri ekspresyone ederler. İnhibitör yüzey reseptörlerinin (T bet, 2B4 gibi) ekspresyonunda artış birçok viral enfeksiyonda olduğu gibi kronik hepatit B'de de T hücre tükenmişliğine yol açar ve infekte hepatositlere fonksiyonel yanıt azalır^[26,27]. Ek olarak regülatör T hücreler ve beraberinde immünsüpresif sitokinlerde (IL-10 ve TGF- β gibi) artış da T hücre tükenmişliğine yol açar^[28]. Kronik hepatit B enfeksiyonunda IL-10 ve IL-10 üreten B hücrelerinde artış vardır^[29]. Regülatör B hücreler (Breg) olarak bilinen bir B hücre alt grubu IL-10 üretir ve T-hücre aracılı immün yanıtı kontrol eder. İnsanlarda CD4+ hücrelerden IFN- γ ve TNF- α üretimi ve monositlerden TNF- α salınımı Breg hücreler tarafından kontrol edilir. IL-10'un baskılanması ile CD8+ T hücre fonksiyonları düzelebilir. Virüs genomunda mutasyonlar da virüsün HBV spesifik CD8+ T hücrelerden kaçmasını kolaylaştırır ve kronik enfeksiyona yol açar^[30]. İmmünodominant sitotoksik T lenfosit epitoplarında mutasyon da koruyucu immün yanıtı için bir stratejidir. HBeAg TLR-2 ekspresyonu ve TNF- α sekresyonunu azaltabilir ve Th-1/Th-2 dengesini bozar, IL-4 ve IL-10 gibi inhibitör sitokinlerin salınımını stimüle eder. HBeAg serokonversiyonunu takiben sitokin profili değişir, IL-12 ve IFN- γ artışı olur, CD8+ T hücre fonksiyonlarında iyileşme görülür. Buna karşın mutasyon hızlarında artış ve virüsün immün sistemden kaçınması olur^[31].

T regülatör (Treg hücreler): CD4+ CD25+ Foxp3+ regülatör T (Treg) hücreler, CD4+ T hücrelerin bir alt grubudur. Bu hücrelerin sayısı akut hepatit B enfeksiyonunda sağlıklı kişilerden çok da farklı değil iken kronik hastalarda belirgin artmıştır. Bu hücrelerin kronik hepatit B hastalarında HBV enfeksiyonuna karşı spesifik immün yanıtı baskılayıcı etkileri vardır ve viral enfeksiyonun persistansına yol açarlar. Treg hücreler, TGF- β , IL-10 ve IL-35 sitokinleri üretirler ve siroz ve HSK gelişimi ile güçlü bir ilişkileri vardır. Treg hücrelerin ürettikleri IFN- γ ise çok azdır. Treg hücre sayısının azalması ve TGF- β inhibisyonunda, IL-12'ye karşı T hücre yanıtı iyileşir^[32].

T yardımcı 17 (Th17) hücreler: Th17, T yardımcı hücrelerin bir alt grubudur. Bu hücreler de HBV enfeksiyonunun progresyonu ve siroz

ile ilişkili bulunmuşlardır. Kronik hastalarda Th17 hücreleri ile IL-17A, IL-21, IL-22 gibi Th17-ilişkili sitokinler artmıştır. IL-17, monosit ve dendritik hücrelerde IL-17 reseptörlerinin ekspresyonunu, IL-1 β , TNF- α ve IL-6 gibi inflamatuvar sitokinlerin üretimini, inflamasyonu indükler, bunlar da kronik enfeksiyonda karaciğer hasarına yol açarlar. Th17 tarafından oluşturulan karaciğer hasarı IL-23 seviyeleri ile korelasyon gösterir^[33].

Foliküler yardımcı T (Tfh) hücreler: Folliküler CD4+ T hücrelerin başlıca özellikleri; yüksek düzeyde CXCR5, PD-1, ICOS, BCL-6, CD40LT ekspresyonu ve düşük düzeyde CCR7 ve IL-7R α ekspresyonu, IL-21, IL-4, IL-10 gibi sitokinlerin üretimidir. IL-21 başlıca bu hücrelerden üretilir ve B hücre farklılaşması ve antikor üretiminde rol alır. Bu hücrelerde bozulma ve beraberinde CXCR5+ CD4+ T hücrelerin azalması ile HSK gelişimi arasında bir ilişki saptanmıştır^[34].

B Hücre Yanıtı

B hücre yanıtı HBV tespiti ve rezolüsyonunda bütünleyici bir rol oynar. HBV'nin yüzey antijenine karşı antikor (anti-HBs) yanıtının virüsü nötralize etme özelliği vardır; serbest virüs partiküllerine bağlanıp, dolaşımdan kaldırarak veya hepatositlere tutunmasını engelleyerek HBV klerensini sağlar. Bu antikor yanıtı T hücre bağımlıdır. Anti-HBs, akut HBV enfeksiyonunun geç döneminde ve dolaşımdaki HBsAg kaybolduktan sonra ortaya çıkar. Akut enfeksiyonun erken dönemindeki viral klerense katkısı pek de yoktur, HBV enfeksiyonu geriledikten sonra hücrelerde kalan virüslerin yayılımını engeller. Belki de anti-HBs hastalığın erken döneminde oluşmakta ama dolaşımdaki HBsAg'ye bağlanmakta ve HBsAg seviyesi düşüncüye dek de mevcut ticari kitlerle tespit edilmiyor olabilir. Nükleokapsid antijenine karşı olan antikorlar (anti-HBc) ise hastalığın her döneminde (akut, kronik ve gerilemiş) tespit edilmesine rağmen koruyucu değildir. B hücrelerine antijen sunumunu artırabilir ve CD4+ T hücre yanıtına katkısı olabilir. Aşı ile koruyucu antikor yanıtının oluşması doğrudan CD4+ T hücre aktivitesine bağlıdır^[35].

HEPATİT B VİRÜSÜNÜN PERSİSTANS MEKANİZMALARI

HBV enfeksiyonlarında viral klerens için viral replikasyonun inhibisyonu, cccDNA eliminasyonu

ve etkin bir immün yanıt gereklidir. Mevcut veriler karaciğer hücrelerinin cccDNA'yı tam olarak yok edemediği ve immün sistemde herhangi bir zayıflamada infeksiyonun tekrar oluşacağını göstermektedir^[36]. 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.

Anneden bebeğe geçişte, viral persistanstan sorumlu tutulan mekanizma HBV'ye karşı yeni doğanın toleransıdır. Yenidoğanda HBV'ye karşı toleransta HBeAg'i önemli rol oynar. HBeAg'i, HBcAg/HBeAg çapraz reaktif T hücrelerinin anerjisini indükler, HBcAg-spesifik T hücreleri ile infekte hücrelerin immün eliminasyonunu baskılar ve viral persistansa katkıda bulunur. HBeAg üretimini engelleyen mutasyonlarda sıklıkla karaciğer hastalığında alevlenme olur ve hatta viral klerens sağlanabilir. HBsAg'yi de yüksek dozda tolerejen olarak infekte hücrelerin immün eliminasyonunu baskılayabilir. Genellikle kronik infekte hastalarda HBsAg titreleri yüksektir ve HBsAg spesifik CD8 T hücrelerinin sayısı düşüktür^[37]. Diğer yandan erişkinlerde ortaya çıkan kronik HBV infeksiyonlarında yetersiz immün yanıtın mekanizması çok da iyi anlaşılamamıştır. Hayvan deneyleri ve insan çalışmalarında viral persistansta yer alabileceği en azından dışlanamayacak bazı mekanizmalar ileri sürülmüştür: T hücre yanıtında yetersizlik, sitokin yanıtında yetersizlik, monositlerde TLR reseptör ekspresyonunun azlığı, doğal ve kazanılmış immün yanıtın uyarılmasında yetersizlik, hepatositlerden antijen sunumu ile T hücre indüklenmesinin inhibisyonu, T hücre yanıtının anerjisi veya tükenmişliği, T hücrelerinde negatif regülatör yolların aktivasyonu gibi^[4,20,21,38]. Kronik HBV infeksiyonlarında sitokin yanıtında Th1'den Th0'a kayma vardır. Karaciğeri infiltre eden HBV spesifik CD8+ T hücrelerinin hastalar ve yüksek, düşük viral dozu olanlarda karşılaştırılmasında hastaların bir kısmında da HBV-spesifik CD8+ T hücrelerin hepatik immünopatolojiye yol açmadan bulunduğu görülmektedir. Aktif hepatitli hastalarda virüs spesifik CD8+ T hücrelerinin oranının az da olmadığı görülür. HBV-spesifik CTL'ler immüntoleran hastaların periferik mononükleer hücreleri arasında da bulunmaktadır. Tüm bunlar da HBV-spesifik

CTL'lerin hastalarda olduğu ama nitelik ve nicelik olarak virüsü temizleyecek güçte olmadığını göstermektedir^[39].

Erişkin HBV infeksiyonlarında virüsün persistansına katkıda bulunan faktörler arasında inokülüm hacmi, virüsün kinetiği hatta genotipi, konak genetik faktörleri ve mutasyonel kaçaklar da yer alır.

Konak genetiği: Bazı insan lökosit antijen (HLA)-DP, DR ve HLA-DQ lokusları HBV infeksiyonlarına yakınlıkla korelasyon göstermektedir. Örneğin: HLA-DR7 (DRB1*0701) ve HLADR3 (DRB1*0301) varlığında kronik infeksiyonlara yakınlığın arttığı, hepatit B aşısına yanıtta yetersizlik olduğu görülmüştür. HLA-DPA1 (*) 0202-DPB1 (*) 0501 ve HLA-DPA1 (*) 0202-DPB1 (*) 0301 de kronik infeksiyonlarla birlikte bulunur. TNF- α II ve IL-10 reseptör II ilişkili tek nükleotid gen polimorfizmleri de kronik infeksiyonla birlikte bulunur. HLA-DP tarafından sunulan viral antijen sunumunun HBV infeksiyonu kontrolünde önemli olduğu savunulmuştur. Bu da viral infeksiyonlara karşı yeni tedavi ajanlarının geliştirilmesinde göz önüne alınabilecek bir gelişmedir^[40,41].

Mikro RNA (miRNA)'lar: MikroRNA, yaklaşık 21-23 nükleotid uzunluğunda tek iplikli RNA molekülü türüdür, gen ifadesinin düzenlenmesinde rol oynar. miRNA'lar DNA'dan transkripsiyonu yapılan ama proteine çevirisi yapılmayan genler tarafından kodlanırlar. miRNA'lar gelişme, farklılaşma, sağkalım, apoptoz, senesens ve metabolizma gibi çeşitli biyolojik olayların kontrolünde görev aldıkları için anlatımlarındaki azalma ya da artma çeşitli hastalıklara neden olabilmektedir. HBV tarafından kodlanan miRNA'ların viral replikasyonun baskılanmasında rol alabileceği gösterilmiştir^[42]. Bazı miRNA'lar anti-tümör etki göstermektedir ve miRNA'ların HCC kontrolü ve tedavisinde kullanılabileceği düşünülmektedir^[43].

Viral varyantların rolü: Kronik hepatitli kişilerde HBV'nin hemen her bir bölgesinde mutasyonlar bulunmuştur. Bu mutasyonların bir kısmı örneğin sprekor durdurma kodon mutasyonlarının daha ağır karaciğer hastalığı ile birlikte olduğu ileri sürülmüştür ama bu tür varyantlar asemptomatik kişilerde de bulunmaktadır. Mevcut veriler varyantların tek başına patojenik olmadığını ama

HBV replikasyonunu veya immünojenik ekspresyonunu değiştirerek karaciğer hastalığının şiddetini etkileyebileceğini desteklemektedir. Örneğin bazı varyantlarda HBeAg olmaz ama virüs çoğalmaya devam eder^[44]. HBV-kökenli B ve T hücre epitoplarnın mutasyonel inaktivasyonunun da viral persistansa katkısı olduğu düşünülmektedir^[45].

Persistan enfeksiyon da kronik karaciğer hasarı, rejenerasyon, inflamasyon, yaygın DNA hasarına yol açar ve süreç siroz ile HSK'ye kadar gidebilir.

Kronik Hepatit B'de Doğal ve Adaptif İmmün Yanıtı Geliştirecek Tedavi Stratejileri

Günümüzde kronik hepatit B tedavisinde IFN- α ve nükleoz(t)id analogları onaylanmış ilaçlardır ve HBV-spesifik T hücrelerin tükenmişliğini gidermede farklı roller vardır. IFN- α immünomodülatör olarak kabul edilir fakat klinik veriler HBV-spesifik T hücreler üzerinde etkilerinin kısıtlı olduğunu göstermektedir^[46]. Nükleoz(t)id analogları (NA) revers transkripsiyonu inhibe eder ve viral replikasyonu baskılar. Uzun süreli NA tedavisi HBV-spesifik T hücre yanıtını restore edebilir. Fakat sadece kısmi bir restorasyon HBsAg klerensini sağlamaz. Uzun süreli tedavilerde dahi kor DNA ve cccDNA hala hepatositlerde tespit edilebilmekte, HSK riski azalsa da devam etmektedir^[47]. Bu nedenle HBV'de fonksiyonel kür sağlamak için başka tedavi modellerine ihtiyaç vardır. Periferal T ve B lenfositlerde, lenfoid dokuda, böbrek, dalak, pankreas gibi organlarda ekstrahepatik rezervuarların olması da bu hücrelerin de tedavide göz önüne alınması gerektiğini göstermektedir^[48]. Yeni stratejiler arasında HBV enfekte hepatositleri CTL-bazlı immünoterapi ile öldürmek umut vericidir. HBV-spesifik T hücrelerin sıklığı hastalığın farklı dönemlerinde değişmektedir. Örneğin, akut enfeksiyondan hemen sonra CD8+ hücreler, hücrelerin %2'sini oluştururken kronik enfeksiyonda < %0.1 kadardır. Böyle olunca az sayıda ve fonksiyonu yetersiz hücre ile virüs klerensi beklenmez. Onun yerine yeni terapötik aşılarda HBV-spesifik CTL'ler oluşturmak akılcı bir strateji olarak görünmektedir^[49]. Gelecekteki tedaviler immünomodülatör, HBV spesifik T ve B hücrelerini indükleyen aşılarda, Toll-benzeri ve RIG reseptör agonistleri, T hücre reseptör benzeri antikolar ve immün checkpoint inhibitörlerini temel alacak gibi görünmektedir^[50].

Özet olarak; HBV sitopatik bir virüs değildir, inoküle olunca konağın doğal ve immün yanıtının birçok elemanının harekete geçirir, bunlar da HBV enfeksiyonunun seyrini belirler. CD4+ T hücreleri immün yanıtı düzenler iken CD8+ T hücreleri karaciğer hasarı ve viral klerensten sorumludurlar. Kronik enfeksiyonlarda doğal immün yanıt ve T hücre fonksiyonlarında yetersizlik vardır, viral kontrolü sağlayamaz ama inflamatuvar hücrelerin karaciğerde toplanmasına katkıda bulunabilirler, bu da karaciğer hasarını artırır. Gelecekte virüs-konak ilişkisi ve immünopatogenezin daha iyi açıklanması, immün sistemi temel alan yeni tedavi stratejilerinin de geliştirilmesini sağlayacaktır.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

YAZAR KATKISI

Anafikir/Planlama: NT

Analiz/Yorum: NT

Veri Sağlama: NT

Yazım: NT

Gözden Geçirme ve Düzeltme: NT

Onaylama: NT

KAYNAKLAR

1. WHO. *Global hepatitis report, 2017*. Available at <https://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017/en/> (Erişim tarihi: 24 Şubat 2019).
2. Hori T, Onishi Y, Kamei H, Kurata N, Ishigami M, Ishizu Y, et al. *Fibrosing cholestatic hepatitis C in post-transplant adult recipients of liver transplantation*. *Ann Gastroenterol* 2016;29:454-9.
3. Li H, Zhuang Q, Wang Y, Zhang T, Zhao J, Zhang Y, et al. *HBV life cycle is restricted in mouse hepatocytes expressing human NTCP*. *Cell Mol Immunol* 2014;11:175-83.
4. Seeger C, Mason WS. *Molecular biology of hepatitis B virus infection*. *Virology* 2015;47:672-86.
5. Durantel D, Zoulim F. *New antiviral targets for innovative treatment concepts for hepatitis B virus and hepatitis delta virus*. *J Hepatol* 2016;64:S117-S131.
6. Ni Y, Lempp FA, Mehrle S, Nkongolo S, Kaufman C, Fälth M, et al. *Hepatitis B and D viruses exploit sodium taurocholate co-transporting polypeptide for species-specific entry into hepatocytes*. *Gastroenterology* 2014;146:1070-83.

7. Yan H, Zhong G, Xu G, He W, Jing Z, Gao Z, et al. Sodium taurocholate cotransporting polypeptide is a functional receptor for human hepatitis B and D virus. *Elife* 2012;1:e00049.
8. Köck J, Rösler C, Zhang JJ, Blum HE, Nassal M, Thoma C. Generation of covalently closed circular DNA of hepatitis B viruses via intracellular recycling is regulated in a virus specific manner. *PLoS Pathog* 2010;6:e1001082.
9. Liu CJ, Kao JH. Global perspective on the natural history of chronic hepatitis B: role of hepatitis B virus genotypes A to J. *Semin Liver Dis* 2013;33:97-102.
10. Ma Z, Zhang E, Yang D, Lu M. Contribution of Toll-like receptors to the control of hepatitis B virus infection by initiating antiviral innate responses and promoting specific adaptive immune responses. *Cell Mol Immunol* 2015;12:273-82.
11. Sato S, Li K, Kameyama T, Hayashi T, Ishida Y, Murakami S, et al. The RNAsensor RIG-I dually functions as an innate sensor and direct antiviral factor for hepatitis B virus. *Immunity* 2015;42:123-32.
12. Pham AM, Santa Maria FG, Lahiri T, Friedman E, Marié IJ, Levy DE. PKR transduces MDAS-dependent signals for type I IFN induction. *PLoS Pathog* 2016;12:e1005489.
13. Gill US, Peppas D, Micco L, Singh HD, Carey I, Foster GR, et al. Interferon alpha induces sustained changes in NK cell responsiveness to hepatitis B viral load suppression in vivo. *PLoS Pathog* 2016;12:e1005788.
14. Zheng M, Sun Wei H, Tian Z. NK cells help induces anti-hepatitis B virus IL-10 ve CD8+ T cell immunity in mice. *J Immunol* 2016;196:4122-31.
15. Fiscaro P, Valdatta C, Boni C, Massari M, Mori C, Zerbini A, et al. Early kinetics of innate and adaptive immune responses during hepatitis B virus infection. *Gut* 2009;58:974-82.
16. Peppas D, Gill US, Reynolds G, Easom NJ, Pallett LJ, Schurich A, et al. Up-regulation of a death receptor render antiviral T cells susceptible to NK cell-mediated deletion. *J Exp Med* 2013;210:99-114.
17. Wang FS, Xing LH, Liu MX, Zhu CL, Liu HG, Wang HF, et al. Dysfunction of peripheral blood dendritic cells from patients with chronic hepatitis B virus infection. *World J Gastroenterol* 2001;7:537-41.
18. Zhang JY, Zou ZS, Huang A, Zhang Z, Fu JL, Xu XS, et al. Hyperactivated pro-inflammatory CD16+ monocytes correlate with the severity of liver injury and fibrosis in patients with chronic hepatitis B. *PLoS One* 2011;6:e17484.
19. Sandhu P, Haque M, Humphries-Bickley T, Ravi S, Song J. Hepatitis B virus immunopathology, model systems, and current therapies. *Front Immunol* 2017;8:436.
20. Chisari FV, Isogawa M, Wieland SF. Pathogenesis of hepatitis B virus infection. *Pathol Biol (Paris)* 2010;58:258-66.
21. Balmasova IP, Yushchuk ND, Mynbaev OA, Alla NR, Malova ES, Shi Z, et al. Immunopathogenesis of chronic hepatitis B. *World J Gastroenterol* 2014;20:14156-71.
22. Phillips S, Chokshi S, Riva A, Evans A, Williams R, Naoumov NV. CD8+ T cell control of hepatitis B virus replication: direct comparison between cytolytic and noncytolytic functions. *J Immunol* 2010;184:287-95.
23. Schmidt J, Blum HE, Thimme R. T-cell responses in hepatitis B and C virus infection: similarities and differences. *Emerging Microbes Infect* 2013;2:e15.
24. Cao W, Qiu Z, Zhu T, Li Y, Han Y, Li T. CD8+ T cell responses specific for hepatitis B virus core protein in patients with chronic hepatitis B virus infection. *J Clin Virol* 2014;61:40-6.
25. Bertoletti A, Ferrari C. Adaptive immunity in HBV infection. *J Hepatol* 2016;64:571-83.
26. Bengsch B, Martin B, Thimme R. 2014. Restoration of HBV-specific CD8+ T cell function by PD-1 blockade in inactive carrier patients is linked to T cell differentiation. *J Hepatol* 2014;61:1212-9.
27. Schurich A, Khanna P, Lopes AR, Han KJ, Peppas D, Micco L, et al. Role of the coinhibitory receptor cytotoxic T lymphocyte antigen-4 on apoptosis-prone CD8 T cells in persistent hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2011;53:1494-503.
28. Nebbia G, Peppas D, Schurich A, Khanna P, Singh HD, Cheng Y, et al. Upregulation of the Tim-3/galectin-9 pathway of T cell exhaustion in chronic hepatitis B virus infection. *PLoS One* 2012;7:e47648.
29. Tulek N, Saglam SK, Saglam M, Turkyilmaz R, Yildiz M. Soluble interleukin-2 receptor and interleukin-10 levels in patients with chronic hepatitis B infection. *Hepatogastroenterol* 2000;47:828-31.
30. Liu, Y, Cheng LS, Wang SQ, Li L, She WM, Li J, et al. IL-10-producing regulatory B-cells suppressed effector T-cells but enhanced regulatory T-cells in chronic HBV infection. *Clin Sci* 2016;130:907-19.
31. Chen J, Liu Y, Zhao J, Xu Z, Chen R, Si L, et al. Characterization of novel hepatitis B virus PreS/S-gene mutations in a patient with occult hepatitis B virus infection. *PLoS One* 2016;11:e0155654.
32. Feng HYJ, Han YP, Zhou XY, Chen S, Yang L, Yan JR, et al. Regulatory T cells and IL-17+ T helper cells enhanced in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Int J Clin Exp Med* 2015;8:8674-85.
33. Xue-Song L, Cheng-Zhong L, Ying Z, Mo-Bin W. Changes of Treg and Th17 cells balance in the development of acute and chronic hepatitis B virus infection. *BMC Gastroenterol* 2012;12:43.
34. Wang L, Sun Y, Zhang Z, Jia Y, Zou Z, Ding J, et al. CXCR5+ CD4+ T follicular helper cells participate in the pathogenesis of primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2015;61:627-38.
35. Ciupe SM, Ribeiro RM, Perelson AS. Antibody responses during hepatitis B viral infection. *PLoS Comput Biol* 2014;10:e1003730.
36. Peeridogaheh H, Meshkat Z, Habibzadeh S, Arzanlou M, Shahi JM, Rostami S, et al. Current concepts on immunopathogenesis of hepatitis B virus infection. *J Virus Res* 2018;245:29-43.

37. Tian Y, Kuo CF, Akbari O, Ou JH. Maternal-derived hepatitis B virus e antigen alters macrophage function in offspring to drive viral persistence after vertical transmission. *Immunity* 2016;44:1204-14.
38. Bertoletti A, Hong M. Age-Dependent immune events during HBV infection from birth to adulthood: an alternative interpretation. *Front Immunol* 2014;5:441.
39. Kennedy PTF, Sandalova E, Jo J, Gill U, Ushiro-Lumb I, Tan AT, et al. Preserved T-cell function in children and young adults with immune-tolerant chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2012;143:637-45.
40. Cheng HR, Liu CJ, Tseng TC, Su TH, Yang HI, Chen CJ, et al. Host genetic factors affecting spontaneous HBsAg seroclearance in chronic hepatitis B patients. *PLoS One* 2013;8:e53008.
41. Thomas R, Thio CL, Apps R, Qi Y, Gao X, Marti D, et al. A novel variant marking HLA-DP expression levels predicts recovery from hepatitis B virus infection. *J Virol* 2012;86:6979-98.
42. Yang X, Li H, Sun H, Fan H, Hu Y, Liu M, et al. Hepatitis B virus-encoded microRNA controls viral replication. *J Virol* 2017;91:e01919-16.
43. Callegari E, Gramantieri L, Domenicali M, D'abundo L, Sabboni S, Negrini M. MicroRNAs in liver cancer: a model for investigating pathogenesis and novel therapeutic approaches. *Cell Death Differ* 2015;22:46-57.
44. Lok Anna SF. Characteristics of the hepatitis B virus and pathogenesis of infection. Uptodate available at: https://www.uptodate.com/contents/characteristics-of-the-hepatitis-b-virus-and-pathogenesis-of-infection?source=history_widget Characteristics of the hepatitis B virus and pathogenesis of infection. (Erişim tarihi: 15 Şubat 2019).
45. Tseng TC, Huang LR. Immunopathogenesis of Hepatitis B Virus. *J Infect Dis* 2017;216(Suppl 8):S765-70.
46. Zeng Z, Li L, Chen Y, Wei H, Sun R, Tian Z. Interferon- γ facilitates hepatic antiviral T cell retention for the maintenance of liver-induced systemic tolerance. *J Exp Med* 2016;213:1079-93.
47. Boni C, Laccabue D, Lampertico P, Giuberti T, Viganò M, Schivazappa S, et al. Restored function of HBV-specific T cells after long-term effective therapy with nucleos(t)ide analogues. *Gastroenterology* 2012;143:963-73.
48. Coffin C, Mulrooney-Cousins P, Peters M, van Marle G, Roberts J, Michalak T, et al. Molecular characterization of intrahepatic and extrahepatic hepatitis B virus (HBV) reservoirs in patients on suppressive antiviral therapy. *J Viral Hepat* 2011;18:415-23.
49. Lok AS, Pan CQ, Han SH, Trinh HN, Fessel WJ, Rodell T, et al. Randomized phase II study of GS-4774 as a therapeutic vaccine in virally suppressed patients with chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2016;65:509-16.
50. Bertoletti A, Bert NL. Immunotherapy for chronic hepatitis B virus infection. *Gut Liver* 2018;12:497-507.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Prof. Dr. Necla TÜLEK

Atılım Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
Ankara-Türkiye

E-posta: ntulek@superonline.com