



# Hepatit D

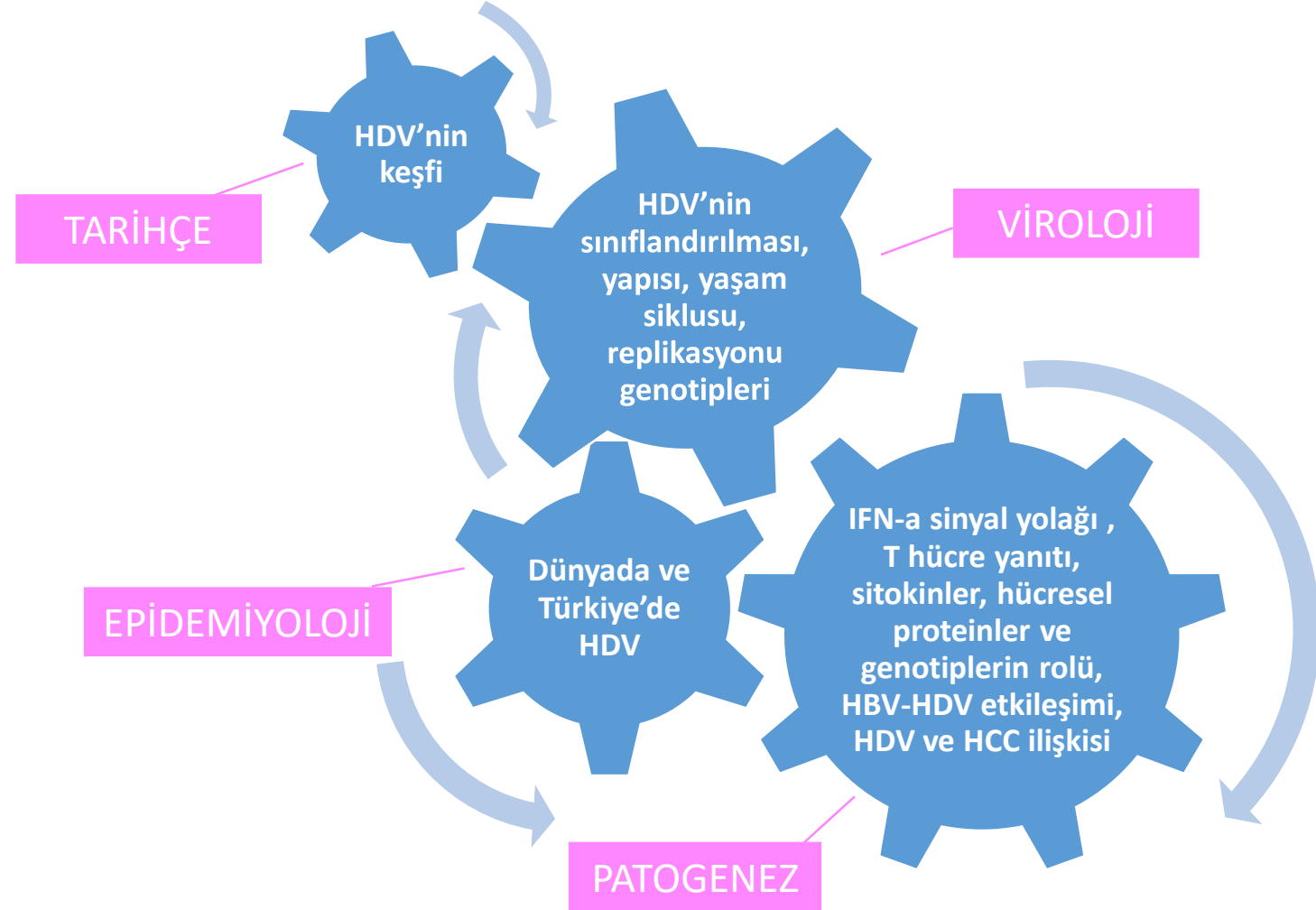
## Viroloji-Epidemiyoloji-Patogenez

Dr. Emine TÜRKOĞLU

Kütahya Evliya Çelebi Eğitim ve Araştırma Hastanesi

İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji

# Sunum planı



# TARİHÇE

## Immunofluorescence detection of new antigen-antibody system ( $\delta$ /anti- $\delta$ ) associated to hepatitis B virus in liver and in serum of HBsAg carriers

M. RIZZETTO,<sup>1</sup> M. G. CANESE, S. ARICÒ, O. CRIVELLI, C. TREPO, F. BONINO, AND G. VERME

*From the Department of Gastroenterology, Ospedale Mauriziano Umberto I, Turin, Italy, the Electron Microscopy Centre of the Faculty of Medicine, University of Turin, Italy, and INSERM U45, and Laboratory of Hygiene, University Claude Bernard, Lyon, France*



- ❖ Rizzetto ve ark 1970'li yıllarda KHB hastalarının karaciğerlerinde immunfloresan yöntemi ile yeni bir antijen-antikor sistemi keşfettiler
- ❖ Yeni antijene «hepatit delta» adını verdiler
- ❖ Antijenin boyanma paterni HBcAg'ye benzediğinden HBV'nin bir komponenti olduğunu düşündüler

While studying liver biopsies from patients who Methods

---

# The Delta Agent

MARIO RIZZETTO

*Division of Gastroenterology, Molinette, Torino 10126, Italy*

The delta ( $\delta$ ) antigen-antibody system ( $\delta$  antigen/anti- $\delta$ ) was first detected by immunofluorescence in liver cell nuclei and serum of Italian carriers of the hepatitis B surface antigen (HBsAg) who had chronic liver disease. Discrepant results with different fluorescein-labeled antisera used for staining hepatitis B virus (HBV) antigens in liver biopsies indicated that  $\delta$  antigen was distinct from other known specificities of HBV, yet in some way it was associated with this infection because of the in-

New information concerning the  $\delta$  agent has been reported recently at an International Symposium on Viral Hepatitis held in Turin, the birthplace of this liver pathogen. This review summarizes the current knowledge based on published material and highlights from the Turin meeting (June 10 to 11, 1983).

## METHODS TO DETECT THE $\delta$ SYSTEM

Intrahepatic  $\delta$  antigen is detected by immunohistology

- ❖ 1980'li yıllarda Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü'nün şempanzelerde yapılan aşı amaçlı çalışmalarında, delta antijeninin HBV antijeni olmadığı, HBV'ye bağlı RNA genomuna sahip başka bir virusa ait olduğu anlaşıldı.
- ❖ Bu nedenle yeni tanımlanan bu virus «hepatit delta virusu» olarak adlandırıldı.

has unique biological properties. Infectivity studies in chimpanzees have shown that  $\delta$  antigen is transmissible and associated with an agent distinct from HBV. They have also permitted the biological amplification of the  $\delta$  agent and associated  $\delta$  antigen for analytical purposes. Characterization studies have shown that the new path-

orescentiated antisera to human immunoglobulin and fix human and animal complement *in vitro* in the same localization and immunofluorescent staining pattern as  $\delta$  antigen (1). Studies in chimpanzees indicate that these phenomena are related to formation of immunocomplexes between  $\delta$  antigen and the homologous antibody

## Türkiye Klinikleri Gastroenterohepatoloji Dergisi

Hepatit B ve C Özel Sayısı

### Akut Delta İnfeksiyonu

### Akut Delta İnfeksiyonu

Can Polat EYİGÜN\*, Alaaddin PAHSA\*\*

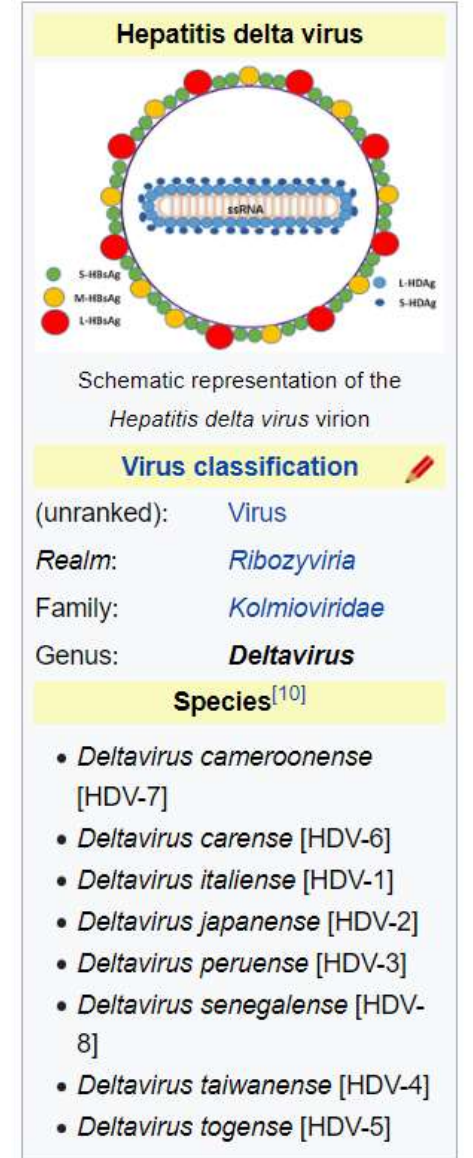
\* Doç., GATA Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları AD\*\*, GATA Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları AD,  
ANKARA

- ❖ 1980'li yıllarda Anti-Delta antikollarının saptanabilmesi amacıyla bir Radioimmüno Assay geliştirildi ve IV ilaç kullanıcıları ile hemofili hastalarında anti-Delta antikorü prevalansının yüksek olduğu gösterildi
- ❖ 1984 yılında HDV ile bazı bitki patojenleri arasındaki benzerlikler ortaya konuldu
- ❖ 1986 yılında HDV genomu klonlandı ve dizilimi ortaya konuldu

# VIROLOJI

# HDV'nin sınıflandırılması

- ❖ *Kolmioviridae* ailesinde *Deltavirus* cinsinde
- ❖ 8 genotipi tanımlanmış (~%39 heterojenite)
- ❖ HDV günümüzde tanımlanan hayvan virüsleri arasında tektir
- ❖ Viroidler, virusoidler ve satellit RNA virüsleri gibi bitki patojenlerine benzer
- ❖ Satellit RNA virüsleri gibi yardımcı virus proteinlerini kullanarak kendini bir zarfla sarar
- ❖ Ancak farklı olarak HDV bağımsız olarak replike olabilir ve yardımcı virüsü olan HBV ile dizi homolojisi göstermez

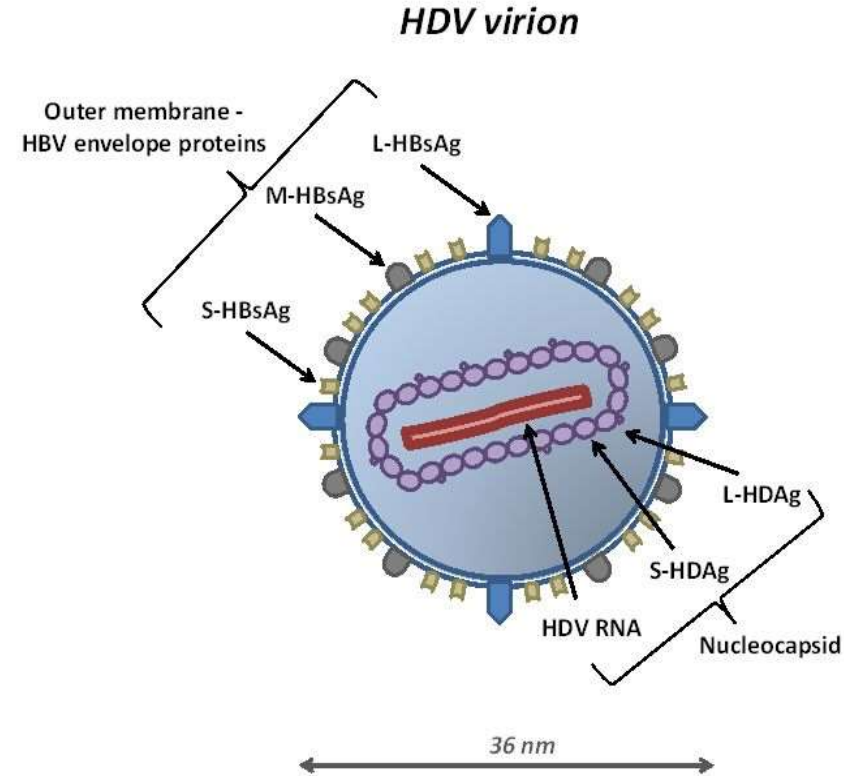


Mayo MA. *Prog Clin Biol Res.* 1993;382:117-24  
"ICTV 9th Report (2011) Deltavirus". International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV). Retrieved 30 January 2019.



# Hepatit D virusunun yapısı

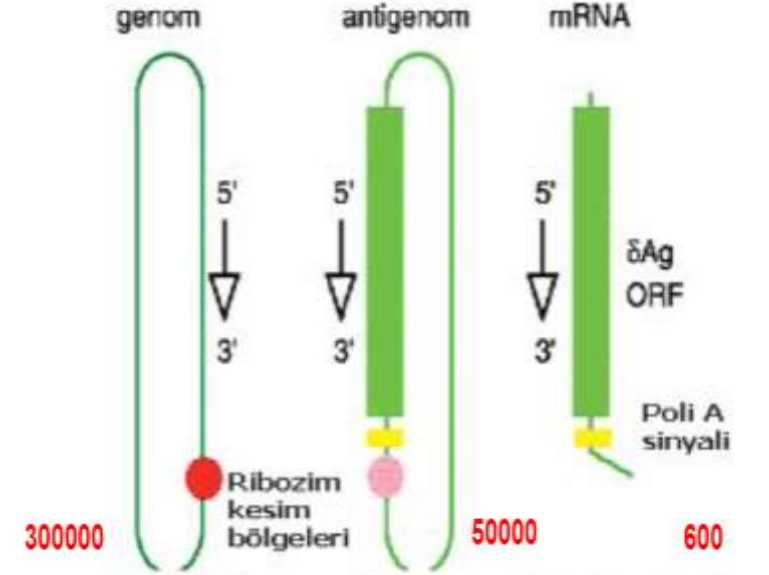
- ❖ Zarflı bir RNA virüsü
- ❖ **Nükleokapsid** yapısında HDV RNA ve HDAg yer alır
- ❖ HDV nükleokapsidini ise konak hücre kökenli lipidler ve HBsAg'den oluşan **zarf** çevreler



Roguljic H, et al. Current Management and Novel Therapeutic Strategies to Combat Chronic Delta Hepatitis. 2015

# HDV-RNA

- ❖ **HDV-RNA** dairesel, tek zincirli ve birbiri ile yüksek komplementer olan yaklaşık 1700 nükleotidten oluşmakta
- ❖ Bilinen en küçük hayvan virüsü genomu
- ❖ Komplementer yapısı nedeni ile RNA kendi üzerine katlanabilir ve baz eşleşmeleri ile çomaksı ikincil görünüm oluşturur
- ❖ Replikasyon aşamasında genomik RNA, antigenomik RNA ve mRNA'dan oluşan üç formda RNA yapısı ortaya çıkar
- ❖ HDAg'nin kodlanmasından antigenomik RNA sorumlu
- ❖ Antigenomik RNA yaklaşık 85 nükleotidlik intrinsek ribozim aktivitesine sahip bir sekans içerir

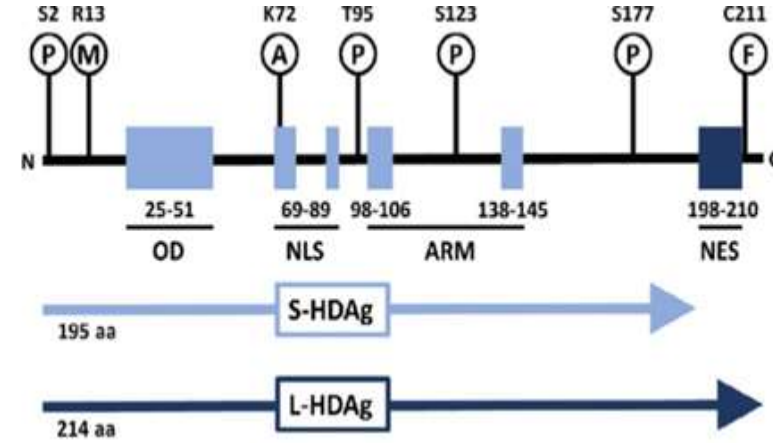


Resim 1. Genom replikasyonu sırasında oluşturulan üç HDV RNA tipi (24).

Altunoğlu Çelik, ve ark. Hepatit Delta Virüs Virolojisi: Taksonomi, Sınıflandırma, Yapısal ve Genomik Organizasyon, Viral Replikasyon, Viral Heterojenite, Deney Hayvanlarında İnfeksiyon. Güncel gastroenteroloji 15/4, Aralık 2011

# HDAg

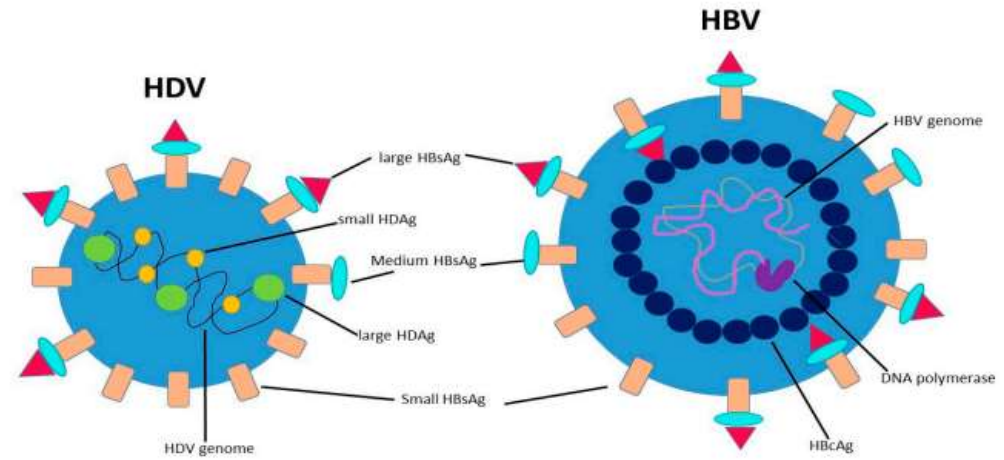
- ❖ HDAg iki farklı şekilde kodlanmakta;
- ❖ S-HDAg: 22 kDa, 195 aa
- ❖ RNA'nın ilk ürünü, replikasyonu uyarır, ribozim aktivitesini pozitif yönde düzenler
- ❖ L-HDAg: 24 kDa, 214 aa (adenozin deaminaz enzimi sayesinde 19 aa daha fazla okunmakta)
- ❖ HDAg'nin, RNA'ya bağlanma özelliği mevcut
- ❖ Dört bağlanma bölgesinden üçü iki formda da mevcut, dördüncü bölge yalnız L-formunda
- ❖ Bu 4. bağlanma bölgesindeki sistein prenilasyonu, HBsAg ile HDAg arasında etkileşime yol açar, replikasyonu inhibe eder ve viral partiküle son şeklini verir



Polson AG, et al. *Nature* 1996;380(6573):454-6.  
Glenn JS, et al. *Science* 1992;256(5061):1331-3.

# Dış zarf

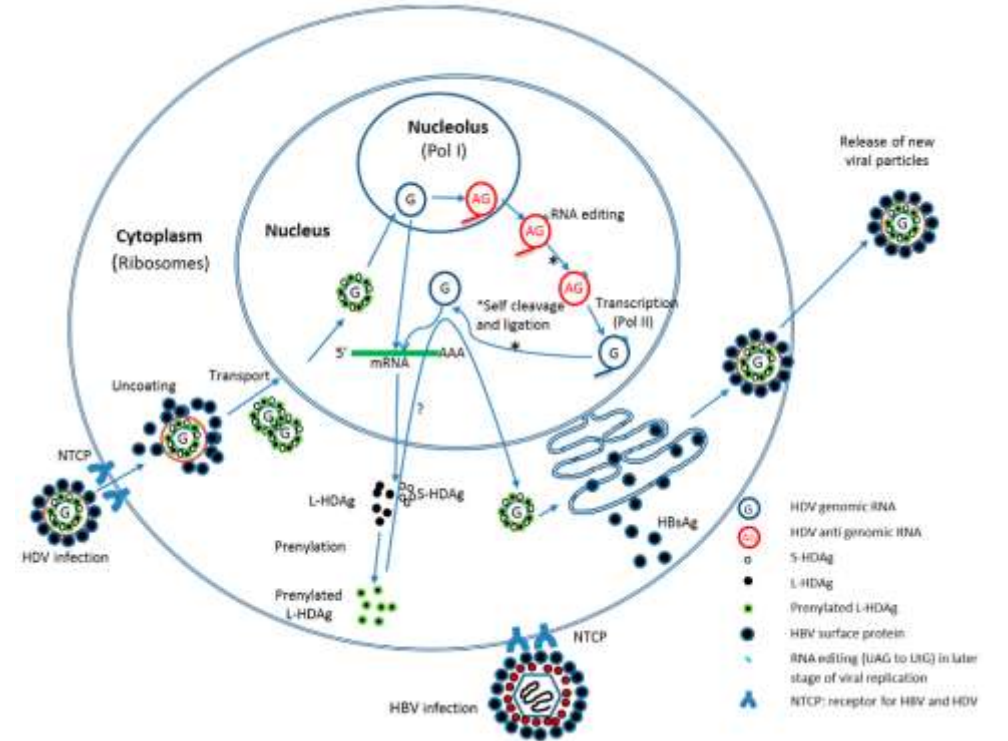
- ❖ **L-HBsAg**; Hem HBV hem HDV'nin infektivitesini artırır
- ❖ HDV RNA sentezini baskılar
- ❖ **S-HBsAg**; HDV'nin birleşmesi ve sekresyon aşamalarını tamamlar
- ❖ **M-HBsAg**; Rolü belirsiz



**Figure 1.** Hepatitis B virus (HBV) shares its small, medium and large hepatitis B surface antigens (HBsAg) with hepatitis D virus (HDV), acting as a helper virus of HDV.

# HDV yaşam siklusu

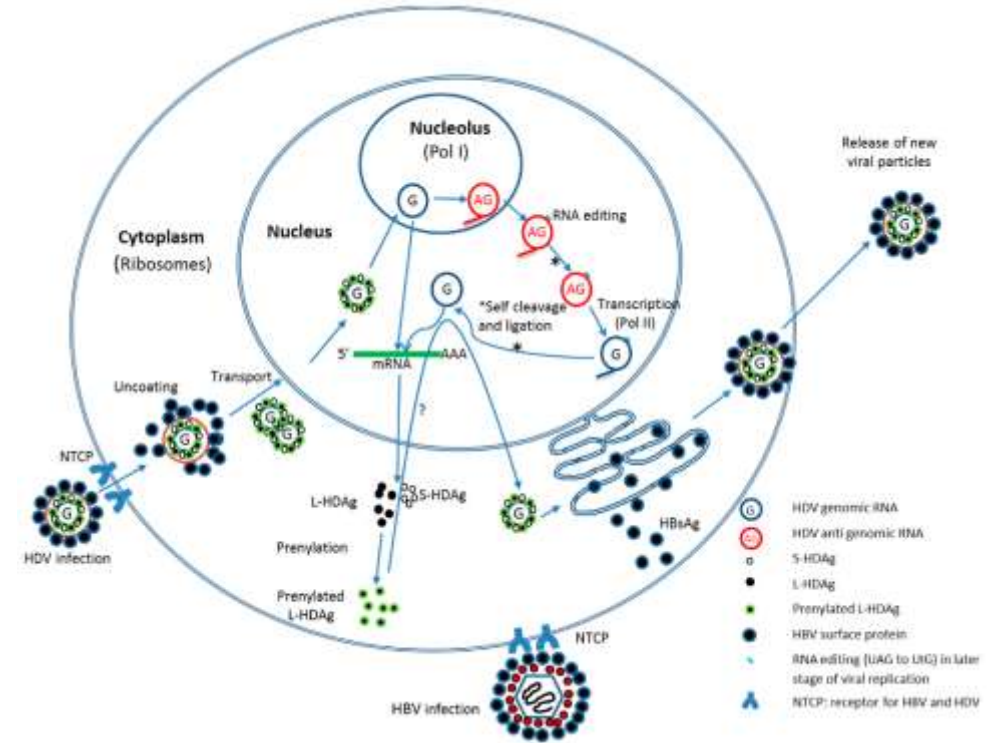
- ❖ Virus, sodyum taurokolat kotransport polipeptidi (NTCP) reseptörleri aracılığıyla hepatosit içerisine girer
- ❖ Dış kılıfta bulunan L-HBsAg'nin pre-S1 bölgesinin miristoillenmiş N-terminali girişe aracılık eder
- ❖ Hepatosit sitoplazmasında, HDV nükleoprotein kompleksi kılıftan ayrılır
- ❖ S-HBsAg'nin eşliğinde nükleusa taşınır
- ❖ Ardından içinde RNA polimeraz I bulunan nükleolusa taşınır



Engelke M, et al. *Hepatology* 2006;43:750-60  
Gudima S, et al. *J Virol* 2002;76:3709-19  
Huang WH, et al. *J Virol* 2008;82:692-9

# HDV yaşam siklusu

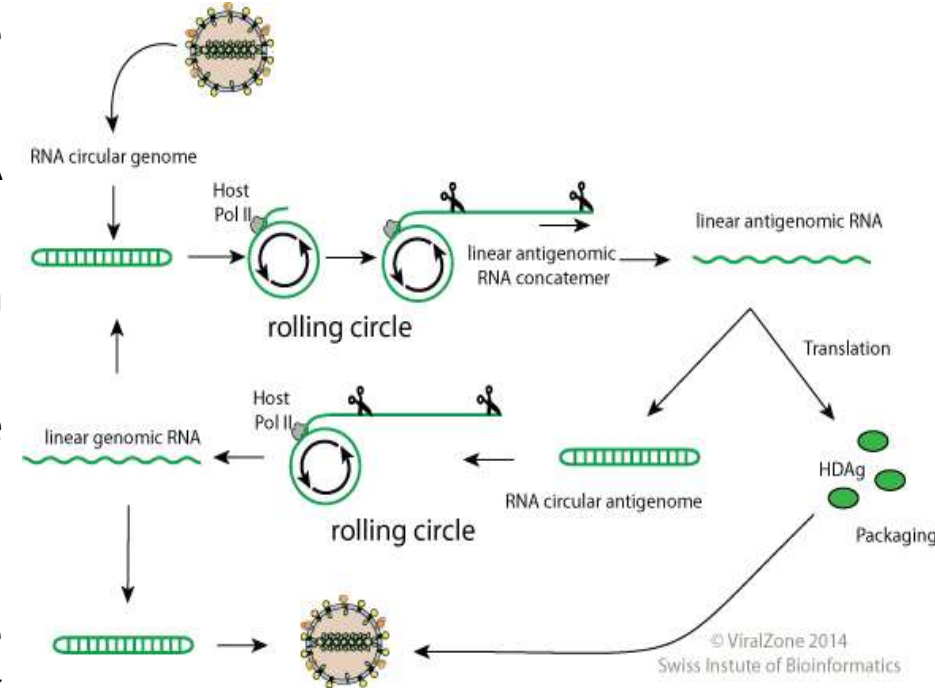
- ❖ Nukleolusta genomik RNA'dan RNA polimeraz I aracılığıyla antigenomik RNA (AG-RNA) üretilir
- ❖ AG-RNA molekülleri nükleoplazmaya geçer
- ❖ RNA polimeraz II aracılığıyla genomik sarmallar oluşur
- ❖ Oluşan genomik sarmallardan RNA polimeraz II aracılığıyla mRNA üretilir
- ❖ AG sarmallardan HDAg üretilir
- ❖ HDAg ve HDV RNA viral ribonükleoproteini oluşturur
- ❖ L-HDAg, viral ribonükleoprotein HBsAg ile enkapsidasyonunu sağlar
- ❖ Tamamlanan virion ekzositoz ile hücreden ayrılır



Pascarella S & Negra F. *Liver Int* 2011;31(1):7-21  
Reid C & Lazinski DW. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:424-9  
Modahl LE & Lai MM. *J Virol* 1998;72:5449-56

# HDV replikasyonu

- ❖ HDV RNA genomu ribozimler sayesinde kendi kendine bölünme yeteneğine sahiptir
- ❖ Genom replikasyonu; RNA sentezi, RNA bölünmesi ve RNA ligasyonu olmak üzere 3 aşamadan oluşur
- ❖ AG-RNA'nın ribozim aktivitesi ile sirküler RNA kendini lineer tam bir RNA boyutunda keser
- ❖ Bu RNA parçaları daha sonra sirküler genomu oluşturmak üzere kendi üzerine birleşir
- ❖ Hücre ligazları ile son şekli verilir
- ❖ Replikasyon aşamasındaki HDV RNA'nın kendini kesme ve birleştirme mekanizması "simetrik çift sarmal mekanizma" olarak adlandırılır
- ❖ Replikasyon aşaması RNA şaperonu olan HDAg tarafından stimüle edilir



Kuo MY, et al. *J Virol* 1988;62(12):4439-44  
Flores R, et al. *RNA Biol* 2011;8(2):200-6

# EPİDEMIYOLOJİ



- HBsAg pozitif bireylerin %4,5-13'ünün HDV ile infekte olduğu tahmin edilmekte
- (~12-20 milyon)
- Özellikle sosyoekonomik düzeyi düşük bazı bölgelerde endemik
- Orta Asya, Okyanusya'daki bazı adalar, Batı Sahra Altı Afrika, Doğu Avrupa, Yukarı Amazon, Orinoco Nehri Vadisi ve Pakistan...

Miao Z, et al. Estimating the Global Prevalence, Disease Progression, and Clinical Outcome of Hepatitis Delta Virus Infection *J Infect Dis*, 2020; 221(10): 1677–87

Stockdale AJ, et al. The global prevalence of hepatitis D virus infection: Systematic review and meta-analysis *J. Hepatol.* 2020, 73, 523–532

Khattak A, Vongsavath T, Haque L. The Forgotten Virus, Hepatitis D: A Review of Epidemiology, Diagnosis, and Current Treatment Strategies. *JCEH.* 2024 ;14(5):101395.

**Table 2 Estimates of HDV prevalence in the general population, by WHO region<sup>a</sup>.**

	<b>AFR</b>	<b>AMR</b>	<b>EMR</b>	<b>EUR</b>	<b>SEAR</b>	<b>WPR</b>	<b>Global</b>
Population (thousands)	1,052,766	1,006,458	715,425	928,490	1,982,239	1,945,717	7,631,091
HBsAg prevalence, % (95% CI)	6.1 (4.6–8.5)	0.7 (0.4–1.6)	3.3 (2.6–4.3)	1.6 (1.2–2.6)	2.0 (1.5–4.0)	6.2 (5.1–7.6)	3.5 (2.7–5.0)
Anti-HDV prevalence among people with HBsAg, % (95% CI)	6.0 (5.0–7.2)	5.9 (3.0–9.7)	3.5 (2.1–6.3)	3.0 (2.1–4.2)	3.2 (0.4–12.4)	4.1 (3.5–4.8)	4.5 (3.6–5.7)
Anti-HDV prevalence among the general population, % (95% CI)	0.36 (0.26–0.54)	0.04 (0.02–0.11)	0.12 (0.07–0.23)	0.05 (0.03–0.09)	0.06 (0.01–0.35)	0.25 (0.20–0.33)	0.16 (0.11–0.25)
HDV RNA prevalence among people with anti-HDV, % (95% CI)	41.3 (31.8–51.1)	64.2 (21.5–98.0)	49.4 (30.1–68.7)	64.1 (54.3–73.3)	50.1 (31.4–70.3)	73.3 (57.8–68.7)	58.5 (52.4–64.5)
HDV RNA prevalence among the general population, % (95% CI)	0.15 (0.10–0.24)	0.03 (0.01–0.09)	0.06 (0.03–0.12)	0.03 (0.02–0.06)	0.03 (0.00–0.18)	0.19 (0.13–0.26)	0.09 (0.07–0.15)
Number of people with anti-HDV, thousands, % (95% CI)	3,835 (2,779–5,706)	416 (185–1,135)	836 (482–1,610)	445 (293–833)	1,267 (172–6,841)	4,935 (3,836–6,391)	11,992 (8,662–18,743)
Number of people with HDV RNA, thousands, (95% CI)	1,584 (1,059–2,506)	267 (78–881)	413 (203–877)	285 (184–544)	635 (83–3,622)	3,617 (2,583–4,971)	7,015 (4,994–11,109)

AFR, African Region; AMR, Region of the Americas; EMR, Eastern Mediterranean Region; EUR, European Region; SEAR, South-East Asian Region; WHO, World Health Organisation; WPR, Western Pacific Region.

<sup>a</sup> Sources: Population data for 2018 from UN Population Division World Population Prospects 2019<sup>16</sup>; HBV prevalence estimates from WHO Global Hepatitis Report 2017.<sup>1</sup>

- ❖ Viral hepatitin en şiddetli şekli
- ❖ HBV/HDV koinfekte hastalarda ilerleyici fibroz, siroz ve HSK riski daha yüksek

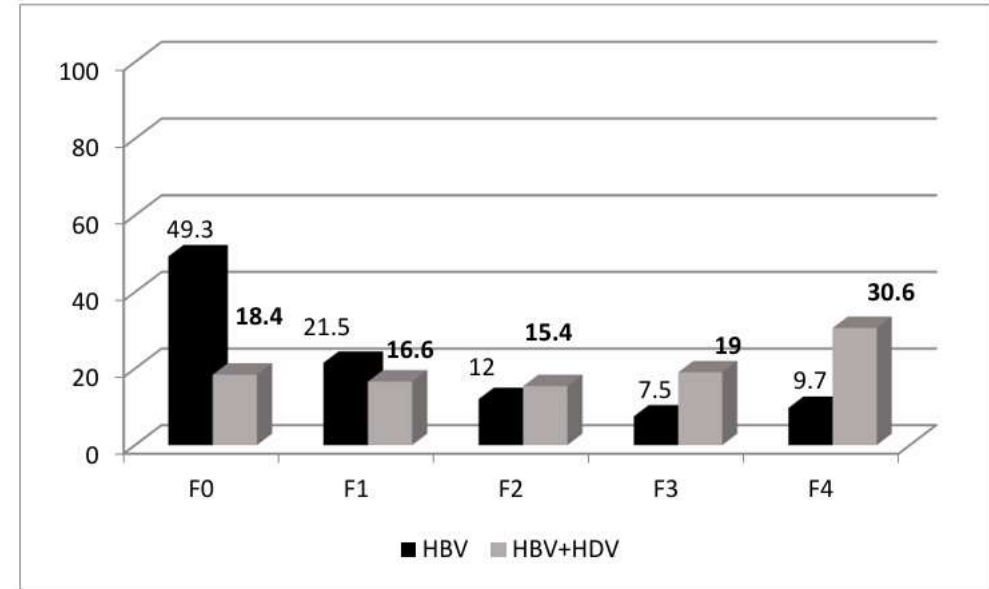
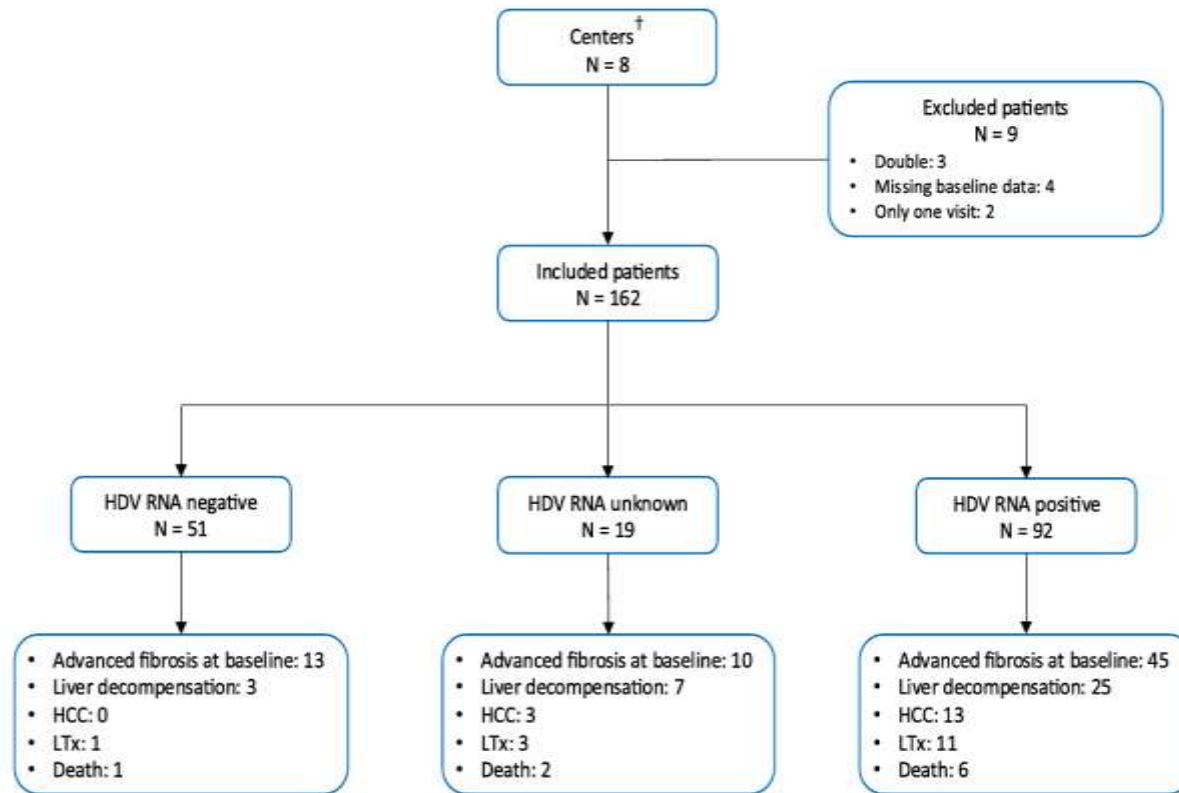
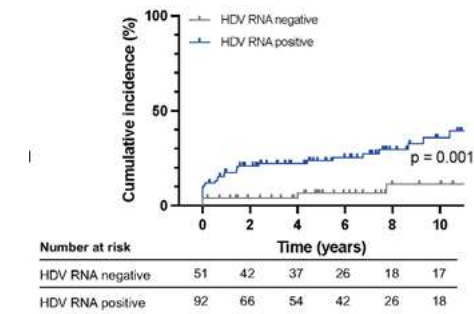


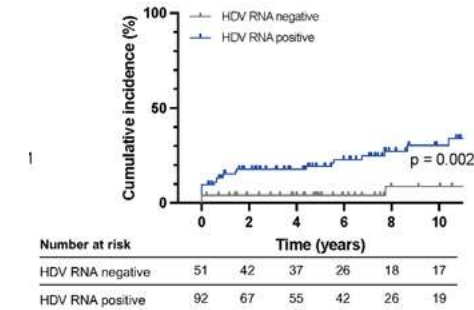
Figure 1. Fibrosis stages distribution according to the presence of HDV co-infection.



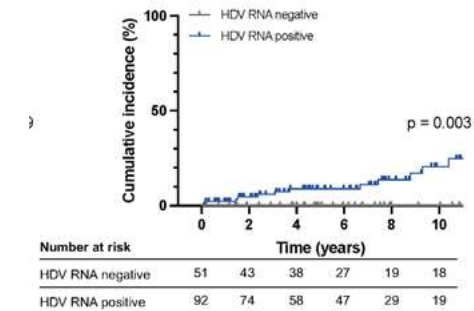
**B Overall liver-related outcome**



**D Liver decompensation**



**F HCC**



**FIGURE 1** | Patient flow chart and overview of severe liver-related outcomes during follow-up according to HDV RNA status. HCC, hepatocellular carcinoma; LTx, liver transplantation; †The participating sites were identified based on the central database at the National Reference Centre.

# HDV epidemiyolojisi-risk grupları

❖ HIV/HCV koinfeksiyonu, damar içi ilaç kullanıcıları, yüksek riskli cinsel davranışları olanlarda prevalans yüksek

## ❖ HIYB

❖ HIV/HBV/HDV koinfeksiyonu %7.4

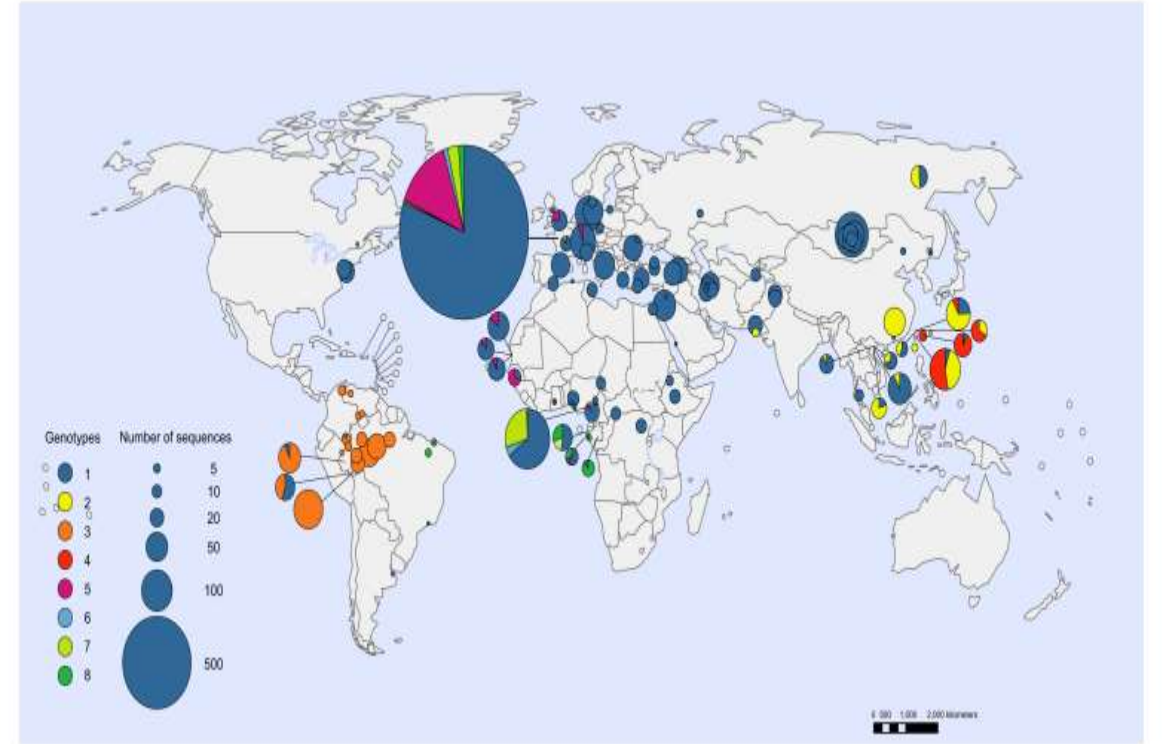
- Asya'da (Tayvan ve Çin) ve damar içi ilaç bağımlılarında yüksek

## ❖ Damar içi ilaç bağımlıları

❖ Bazı ülkelerde damar içi ilaç bağımlılarında %80' e ulaşan prevalans

# HDV epidemiyolojisi-genotip dağılımı

- ❖ Genotip 1: tüm dünyada yaygın, özellikle Batı Avrupa ve Kuzey Amerika
- ❖ Genotip 2: Uzak Doğu, Mısır ve İran
- ❖ Genotip 3: Amazon bölgesi
- ❖ Genotip 4: Japonya, Tayvan
- ❖ Genotip 5-8: Afrika ancak batıya doğru yayılmaya başladı!!!
- ❖ HDV, Batı ülkelerinde daha çok HBV ile kronik infekte yaşlılarda ya da endemik bölgelerden gelen göçmenlerde



# HDV epidemiyolojisi-Türkiye

## The prevalence of hepatitis delta virus infection in acute and chronic liver diseases in Turkey: An analysis of clinical studies

*Hepatitis delta virus infection in Turkey*

**Table 11.** Anti-HDV positivity in several liver diseases in Turkey (1980-2005)

Group	No. of Cases	Anti HDV+
Acute Viral Hepatitis	1416	3.0%
Acute Hepatitis B	766	8.1%
Inactive HBsAg Carrier	6613	4.9%
Chronic Hepatitis B	5961	20.0%
Liver Cirrhosis	1264	32.5%
Hepatocellular Carcinoma	748	23.0%

yılları arasında, çeşitli karaciğer hastalıklarından geçirmiş, HDV seroprevalans

**Table 6.** Anti-HDV prevalence in CHB and LC cases in different regions of Turkey

Center	CHB		LC	
<b>Western Anatolia</b>				
Istanbul	1524	16.5%	389	26.9%
Izmir	2181	14.0%	358	24.0%
<b>Central Anatolia</b>				
Ankara	508	28.0%	59	44.4%
<b>Eastern-Southeastern Anatolia</b>				
Diyarbakır	487	38.0%	289	59.4%
Van	169	33.3%	347	30.0%
<b>Mean value for Turkey</b>	<b>596</b>	<b>20.0%</b>	<b>1421</b>	<b>32.0%</b>

References: Table 5.

Turkey vs İstanbul:	p=0.001	Turkey vs İstanbul:	p<0.005
Turkey vs İzmir:	p<0.001	Turkey vs İzmir:	p<0.01
Turkey vs Ankara:	p<0.001	Turkey vs Ankara:	p>0.05
Turkey vs Diyarbakır:	p<0.001	Turkey vs Diyarbakır:	p<0.001
Turkey vs Van:	p<0.001	Turkey vs Van:	p>0.05

CHB: Chronic hepatitis B, LC: Liver cirrhosis

# HDV epidemiyolojisi-Türkiye

## CLINICAL STUDIES

### Seroprevalans ve klinik sonuçlar

Halil Değer

- ❖ Bu çalışmada Hepatoloji topluluğu tarafından
- ❖ HBV ile infekte olan hastalarda
- ❖ 1995 yılı önce ve sonra

**Table 4.** Change in delta hepatitis prevalence among patients with chronic hepatitis B in different regions of Turkey

Disease group	< 1995 n (%)	> 1995 n (%)	P value
Central Turkey CHB	106/365 (29.0%)	20/166 (12.1%)	< 0.001
Southeast Turkey CHB	58/154 (37.7%)	78/288 (27.1%)	< 0.001
Western Turkey LC	70/183 (38.3%)	113/564 (20.0%)	< 0.001
Southeast Turkey LC	73/110 (66.4%)	83/179 (46.4%)	< 0.001

CHB, chronic hepatitis B; LC, liver cirrhosis.

HDV doğu bölgelerinde daha sık....

HDV siroz olgularında daha sık....

HDV sıklığı önceki yıllara göre daha az



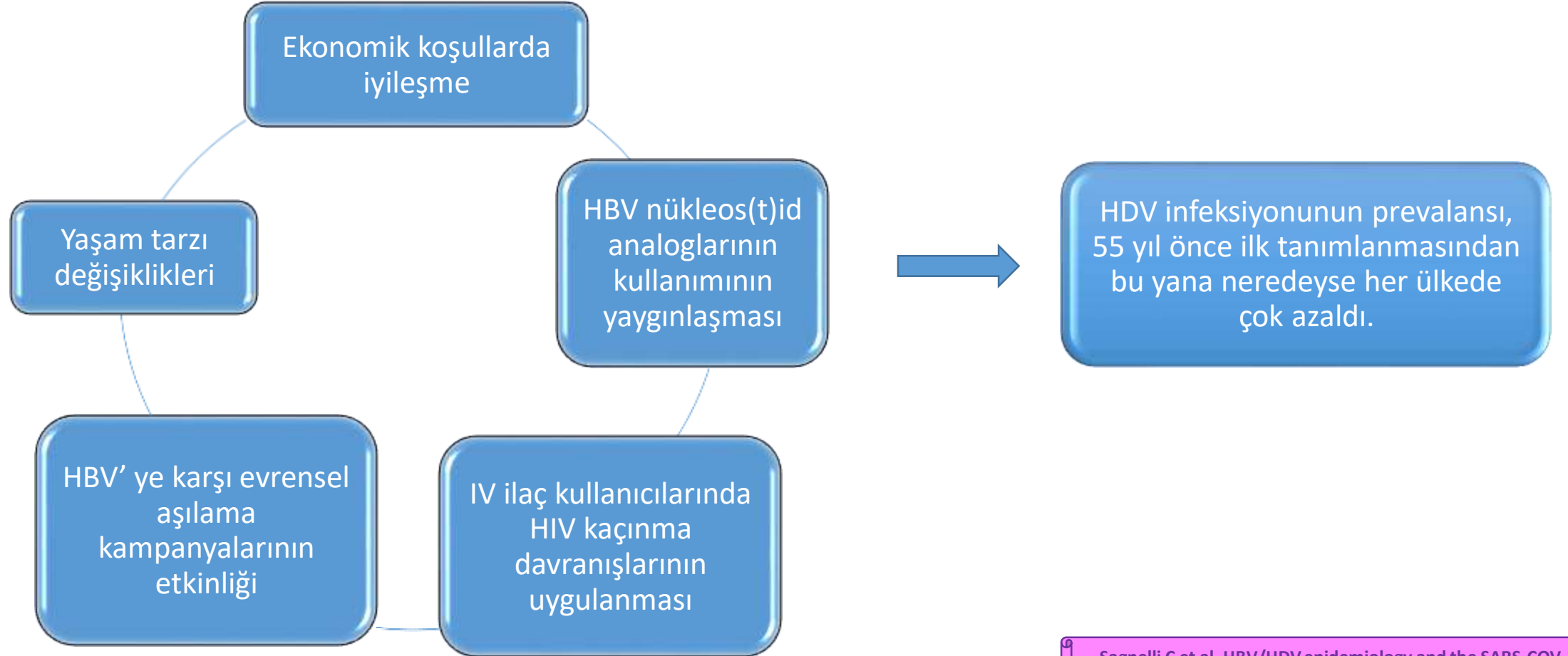
# HDV epidemiyolojisi-Türkiye

- ❖TKAD tarafından 2008-2011 yılları arasında yürütülen TÜRKHEP çalışmasında delta antikor pozitifliği %2.7 (23 bölgede 5471)
- ❖VHSD tarafından 2009-2011 yılları arasında yürütülen Otobüs Projesinde Doğu ve Güneydoğu Anadolu bölgeleri başta olmak üzere tüm coğrafi bölgelerden 29.960 kişiden kan örneği alınmış... HBsAg pozitif saptanan 1805 kişide delta antikor pozitifliği %2.39 bulunmuş...Olguların büyük kısmı Doğu Anadolu, Güneydoğu Anadolu ve Akdeniz bölgesinden...

# HDV epidemiyolojisi-Türkiye güncel yayınlar

Çalışma künyesi	Yıllar (hasta sayısı)	Bölge	Hasta grubu özelliği	Prevalans
Yolcu et al. <i>Viral Hepat J</i> 2019; 25(1):14-8	2015-2017 (n=2089)	İstanbul	HBsAg pozitif/delta antikoru	%4.1
Ekmen&Cifci. <i>Ann Med Res</i> 2021;28(9):1771-4	2015-2020 (n=147)	İstanbul	HBV'ye bağlı dekompanse sirotik hastalar/delta antikoru	%31.3
Serin et al. <i>Transplant Proc</i> 2019;51:2416-9	2004-2018 (n=967)	İstanbul	Kc transplantlı hastalar/anti HDV ya da HDV RNA	%11
Baskiran et al. <i>Hepatol Int</i> 2020; 14:869–80	2002-2019 (n=1005)	Malatya	HBV'ye bağlı kc hast nedeni ile transplant yapılan hastalar/anti HDV ya da HDV RNA	%15.9
Akarca et al. <i>Turk J Gastroenterol</i> 2021; 32(12): 1019-28	2012-2015 (n=547)	Çok merkezli	HCC/HDV RNA	%5.5

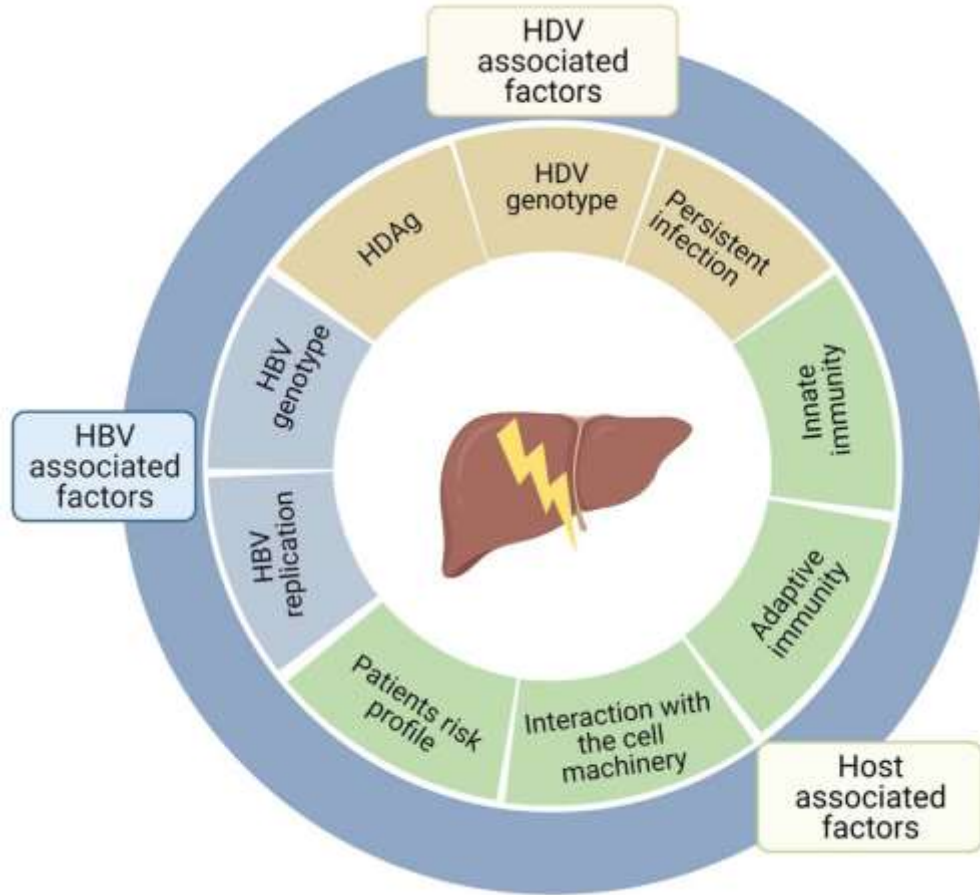
# Değişen HDV epidemiyolojisi



Sagnelli C et al. HBV/HDV epidemiology and the SARS-COV-2 pandemic. World J Gastroenterol 2021;27(42):7271-84

# PATOGENEZ

# HDV patogenezi



- ❖ HDV aracılı kc hasarının patogenezi tam aydınlatılamamıştır
- ❖ *HDV ilişkili faktörler*
- ❖ *HBV ilişkili faktörler*
- ❖ *Konak ilişkili faktörler*

# HDV ilişkili faktörler

## ❖ HDAg' nin rolü

- ❖ Kronik kc hasarının sitopatik ve/veya immun aracılı olduğu düşünölmekte
- ❖ Temel mekanizmanın immun aracılı olduğu görüşü hakim
- ❖ Akut HDV infeksiyonunda sitopatik etkinin de önemli olduğu bilinmekte
- ❖ Sitopatik etkiden S-HDAg sorumlu tutulmakta
- ❖ L-HDAg ise kronisiteyi sağlamakta ve hepatositleri immun aracılı hasara uygun hale getirmekte

Niro&Smedile. *Curr Infect Dis Rep* 2012;14:9-14  
Govindajaran et al. *Am J Pathol* 1986;122:315-22  
Cole et al. *Hepatology* 1991;13:845-51  
Wu et al. *Hepatology* 1992;16:1120-7

# HDV ilişkili faktörler

## ❖ Genotiplerin rolü

- ❖ Tayvan'da, HDV genotip I ve HBV genotip C'nin, genotip II'den daha düşük remisyon oranına ve ciddi sonuçlara sahip olduğu ve
- ❖ HBV viremisinin düşük sağkalımla ilişkisi gösterilmiştir
- ❖ Güney Amerika'da HDV genotip III ve HBV genotip F birlikteliği fulminan hepatit ile ilişkilendirilmiştir

Weldemeyer H et al. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010;7:31-40  
Su CW et al. *Gastroenterology* 2006;130:1625-35.  
Casey JL et al. *J Infect Dis* 1996;174:920-6

# Konak ilişkili faktörler

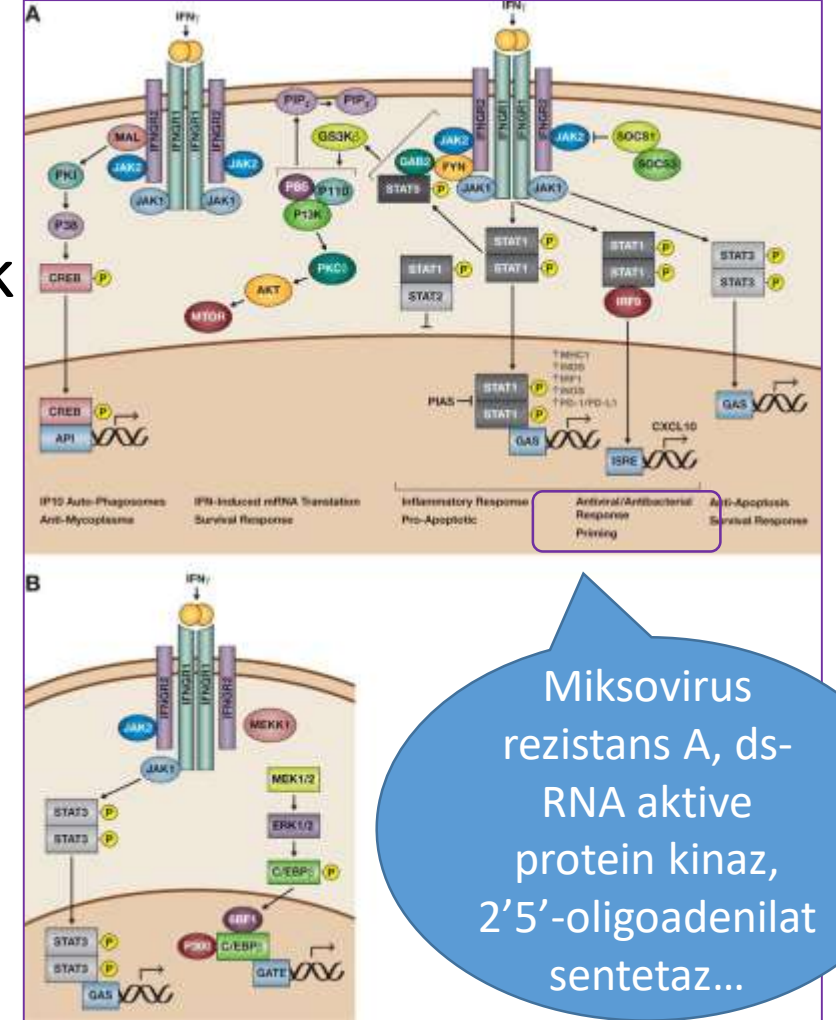
## ❖ IFN-a sinyal yolağı

❖ IFN-a sinyal yolağı virus eradikasyonunda ilk defans mekanizması

❖ IFN-a---JAK aktivasyonu---STAT fosforilasyonu---JAK/STAT sinyal yolağı aktivasyonu---IFN ile indüklenen gen ekspresyonu---antiviral proteinlerin kodlanması

❖ IFN-a sinyal yolağı HDV infeksiyonunda inhibe olmakta

Pugnale et al. *Hepatology* 2009;49:398-406  
Hartwig et al. *J Viral Hepat* 2006;13:150-7





# Konak ilişkili faktörler

## ❖ T hücre yanıtı

- ❖ HDV ile infekte kişilerde HDAg'ye spesifik CD4<sup>+</sup> yanıtı gösterilmiştir
- ❖ Bu durum hücresel immun yanıtın rolünü göstermekte
- ❖ Virus hepatosite girdikten sonra ER'da antijeni işlenir ve MHC-I ile hücre yüzeyine sunulur. CD8<sup>+</sup> hücreleri antijeni tanır ve infekte hücreyi iki farklı mekanizmayla öldürür;
  - i. Perforin ve granzim enzimleri aracılığıyla
  - ii. FAS reseptör-ligand etkileşimi
- ❖ Sonuçta DNA parçalanması ve apoptoz gerçekleşir
- ❖ HDV infeksiyonunda perforin eksprese eden T hücre oranı HBV monoinfeksiyonundan daha fazla bulunmuştur

Nisini et al. *J Virol* 1997;71:2241-51  
Kuhla et al. *Am J Physiol* 2009;296:1069-76  
Aslan et al. *J Viral Hepatol* 2006;13:505-14

# Konak ilişkili faktörler

## ❖ Sitokinler

- ❖ Spesifik CD4 hücrelerin aktivasyonu ile IL-2 salınımına yol açar
- ❖ IL-2, IFN- $\gamma$  ve IL-10 gibi sitokinlerin salınımı uyarır
- ❖ IL-2; CD4 ve CD8 hücre çoğalmasını indükler
- ❖ IFN- $\gamma$ ; fagositozu stimüle eder, viral replikasyonu direkt/indirekt inhibe eder, IFN- $\gamma$  aracılı protein-10 (CXCL-10) üretimini stimüle eder
- ❖ CXCL-10; NK hücreleri, T-hücreleri, makrofajları ve dentritik hücreleri ortama çağırır
- ❖ IL-10; antiviral tedaviye yanıt vermeyenlerde düzeyi yüksek bulunmuştur

Magrin et al. *J Hepatol* 1989;8:358-66  
Aslan et al. *J Virol Hepatol* 2006;13:505-14  
Babiker et al. *J Med Mikrobiol* 2012;61:1780-3  
Wedemeyer et al. *J Hepatol* 2007;46:13-14

# Konak ilişkili faktörler

## ❖ Hücresel proteinlerin rolü

- ❖ HDV replikasyon aşamasında hücresel enzimleri kullanır
- ❖ Hücresel RNA polimerazlar, helikaz, RNA bağlayan proteinler, heterojen ribonükleoproteinler (hnRBPs), transkripsiyonel ve birleştirici faktörler...
- ❖ HDAG ile etkileşime geçen doku transkripsiyonel faktörleri hücresel gen ekspresyonunu değiştirebilir → sitokin büyüme faktörleri, enflamatuar enzimler, anti-apoptotik proteinler → nekroinflamasyon, kc hasarı...

# HBV ilişkili faktörler

## ❖ HBV-HDV etkileşimi

- ❖ Yüksek HBsAg düzeyi HDV viremisini artırır
- ❖ HDV replikasyonu ile birlikte HBV replikasyonunun baskılandığı gösterilmiştir
- ❖ L-HDAg, HBV replikasyonunu baskılayan IFN ile indüklenebilir antiviral yanıt medyatörü miksovirus direnç-A transkripsiyonunu artırır → HBV/HDV süper infeksiyonu ilişkili kc hasarının HDV'ye bağlı olduğu düşünülmekte...
- ❖ Kronik HDV infeksiyonunda, kronik HBV monoinfeksiyonuna kıyasla kc hasarı daha ciddi → erken siroza gidiş, hızlı dekompanseasyon, HCC gelişme riskinde artış, 5 yıllık sağkalımda azalma...
- ❖ Nadiren de HDV varlığı, HBsAg'nin ortadan kaybolmasına ve anti-HBs oluşumuna yol açabilmekte...

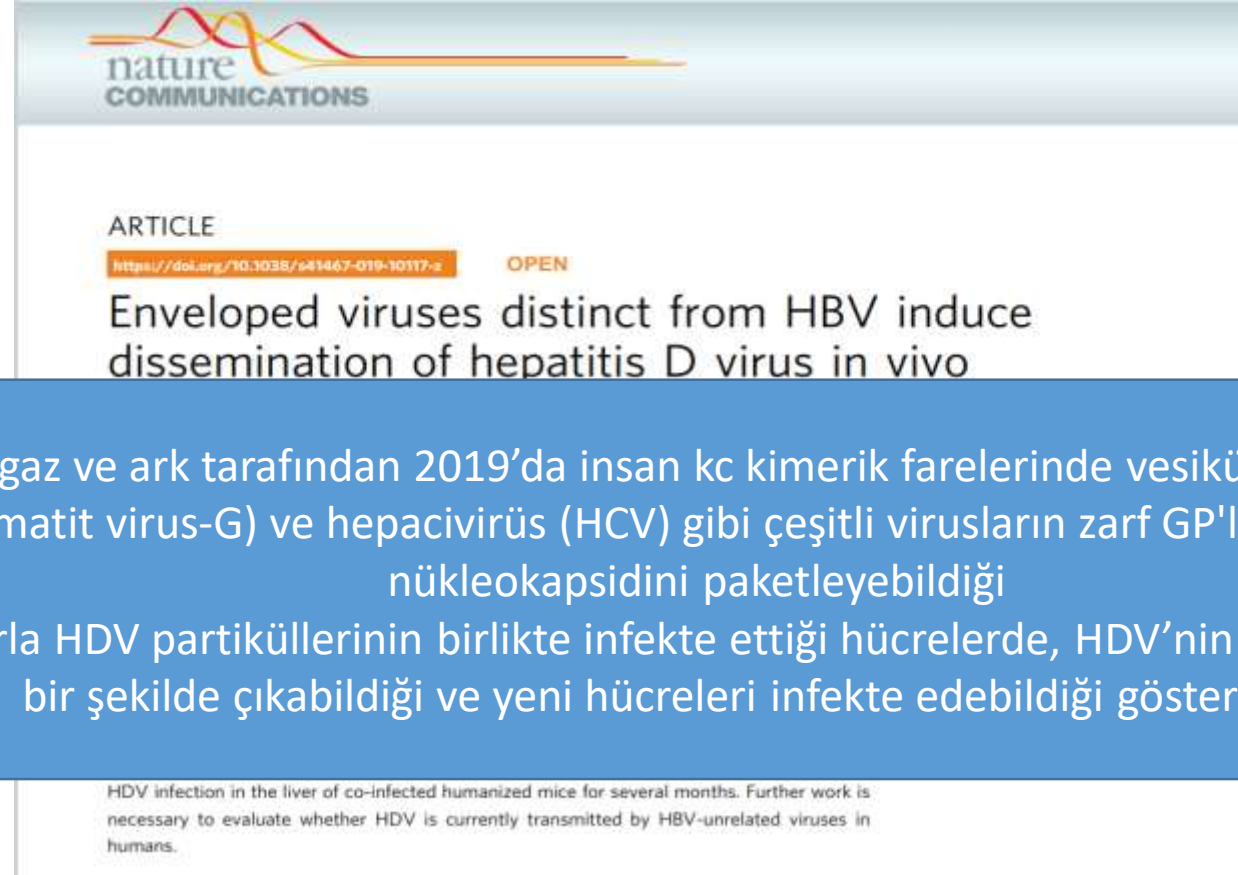
Hourieux C et al. *J Gen Virol* 1998;79:1115-9  
Williams V et al. *J Gen Virol* 2009;90:2759-67  
Romeo R et al. *Gastroenterology* 2009;136:1629-38

# HDV ve HCC ilişkisi

- ❖ Oksidatif stres yolağı üzerinden aktive olan **nükleer faktör kappa B (NFkB)** aktivasyonu inflamasyon ve kanser ile iliřkilidir
- ❖ L-HDAg'nin bu yolağı indüklediđi gösterilmiř
- ❖ Klusterin, oksidatif stresin arttığı durumlarla ilgili olan tümör gelişimine katkı sağlayan bir glikoproteindir
- ❖ S ve L-HDAg'nin klusterin gen ekspresyonunu artırdığı gösterilmiş
- ❖ HDV infeksiyonunda HCC' ye gidiřin bu iki mekanizma ile ilişkili olabileceđi düřünülmüřtür

Surh YJ et al. *Mutat Res* 2001;480-481  
Williams V et al. *J Viral Hepat* 2012;19:744-53  
Abbas Z et al. *World J Hepatol* 2015;7:777-86

# HDV infeksiyonu için HBV varlığı şart mı??



Perez Vargaz ve ark tarafından 2019'da insan kc kimerik farelerinde vesikülovirüs (veziküler stomatit virus-G) ve hepacivirüs (HCV) gibi çeşitli virusların zarf GP'lerinin, HDV nükleokapsidini paketleyebildiği  
Bu viruslarla HDV partiküllerinin birlikte infekte ettiği hücrelerde, HDV'nin hücre dışına etkin bir şekilde çıkabildiği ve yeni hücreleri infekte edebildiği gösterilmiştir

# HDV infe

Received: 26 April 202

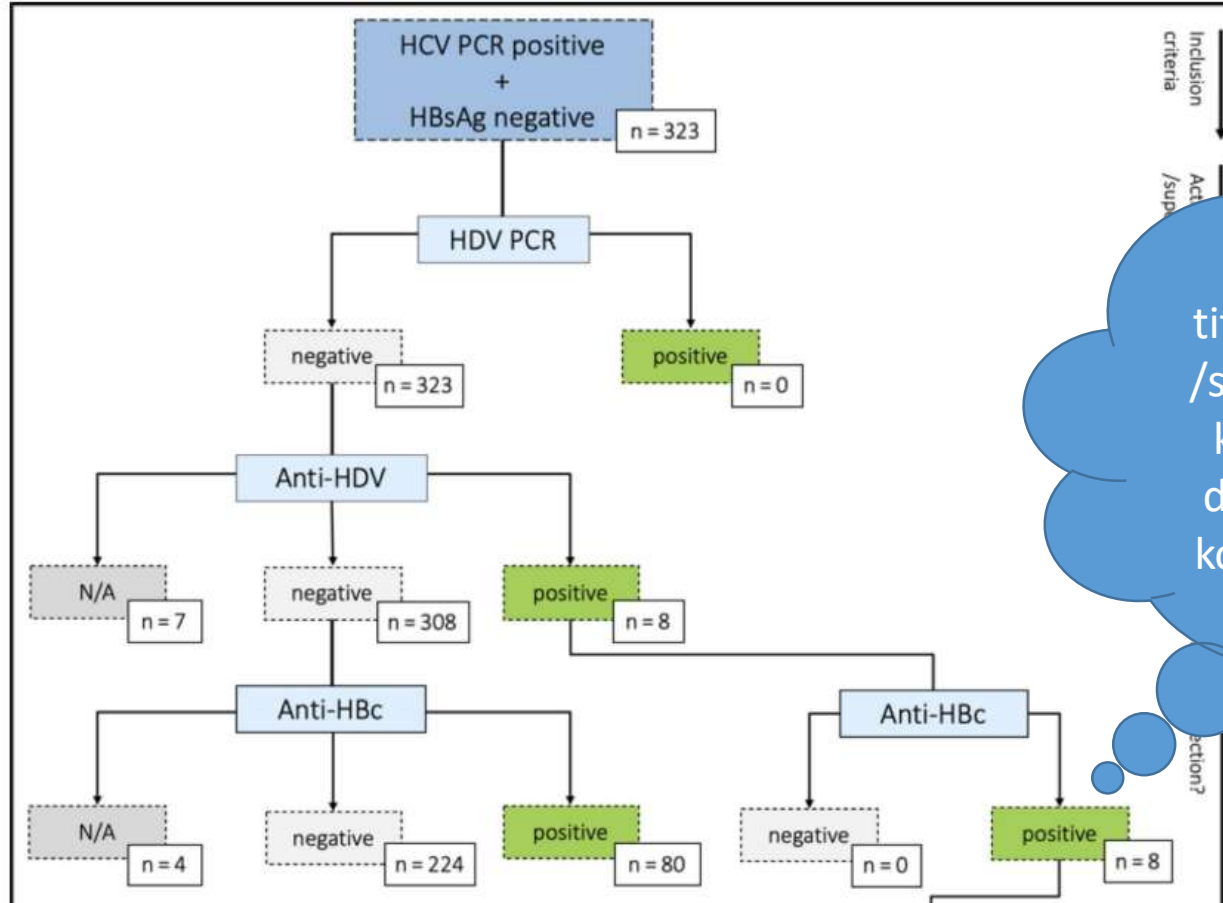
DOI: 10.1111/jvh.1338

SHORT COMMUNICATION

Hepatitis  
Scientific

Lisa Sophie P

Marc



Art mı??

8 hastanın anti-HDV titrasyonu, 38 HBV/HDV ko-/süperenfeksiyonlu hastayla karşılaştırılmış. Titre daha düşük bulunmuş. (medyan konsantrasyon 3,25 & 8,53)

ce?

- ❖ HDV/HCV birlikteliğinde geçici bir HDV çoğalması inkar edilemez...
- ❖ Ancak HCV ile infekte bireylerde artmış HDV infeksiyon riskinin olduğunu söylemek pek mümkün değil...
- ❖ HDV ve HCV'nin endemik olduğu bölgelerde yapılacak ek çalışmalara ihtiyaç var...

HBsAg, hepatitis B surface antigen; HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus; HDV, hepatitis D virus; N/A, no data available; PCR, polymerase chain reaction

Article

# Hepatitis C Virus as a Possible Helper Virus in Human Hepatitis Delta Virus Infection

Maria Grazia Crobu <sup>1,2,†</sup>, Paolo Ravanini <sup>1,†</sup>, Clotilde Impaloni <sup>1</sup>, Claudia Martello <sup>1</sup>, Olivia Bargiacchi <sup>3</sup>, Christian Di Domenico <sup>1</sup>, Giulia Faolotto <sup>1</sup>, Paola Macaluso <sup>1</sup>, Alessio Mercandino <sup>1</sup>, Miriam Riggi <sup>1</sup>, Vittorio Quaglia <sup>1</sup>, Stefano Andreoni <sup>1</sup>, Mario Pirisi <sup>4</sup> and Carlo Smirne <sup>4,\*</sup>

<sup>1</sup> Laboratory of Molecular Virology, Maggiore della Carità Hospital, 28100 Novara, Italy; mcrobu@cittadellasalute.to.it (M.G.C.); paolo.ravanini@gmail.com (P.R.); clotildeimpaloni@gmail.com (C.I.); claudiamartello14@gmail.com (C.M.); christian.didomenico@maggioreosp.novara.it (C.D.D.); giulia.faolotto@maggioreosp.novara.it (G.F.); paola.macaluso@maggioreosp.novara.it (P.M.); alessio.mercandino@maggioreosp.novara.it (A.M.); miriam.riggi@maggioreosp.novara.it (M.R.); vittorio.quaglia@maggioreosp.novara.it (V.Q.); stefano.andreoni@maggioreosp.novara.it (S.A.)

<sup>2</sup> Clinical Biochemistry Laboratory, Department of Laboratory Medicine, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino, 10126 Turin, Italy

<sup>3</sup> Unit of Infectious Diseases, Maggiore della Carità Hospital, 28100 Novara, Italy; olivia.bargiacchi@maggioreosp.novara.it

<sup>4</sup> Internal Medicine Unit, Department of Translational Medicine, University of Piemonte Orientale, 28100 Novara, Italy; mario.pirisi@med.uniupo.it

\* Correspondence: carlo.smirne@med.uniupo.it

† These authors contributed equally to this work.



Citation: Crobu, M.G.; Ravanini, P.; Impaloni, C.; Martello, C.; Bargiacchi, O.; Di Domenico, C.; Faolotto, G.; Macaluso, P.; Mercandino, A.; Riggi, M.; et al.

**Abstract:** Previous studies reported that the hepatitis C virus (HCV) could help disseminate the hepatitis D virus (HDV) in vivo through hepatitis B virus (HBV)-unrelated ways, but with essentially inconclusive results. To try to shed light on this still-debated topic, 146 anti-HCV-positive subjects (of

146 anti HCV pozitif, 91'i HIV ile koinfekte HBsAg/HBeAg/HBcAb/HBeAb/HBV-DNA pozitifler çalışmaya alınmamış. 1 hasta anti HDV+ HDV RNA-

... for anti-HDV ... ologic marker ... tested highly ... s a HCV/HIV ... ough review of ... history of both ... g the possible ... ting that in the ... onclusion, this ... rovided some ... mmunodeficiency virus; ... nfection

**Table 2.** Main laboratory findings of the anti-HDV positive subject (a) and of her husband (b). Local laboratory normal ranges are reported in (c); values outside those ranges are reported in bold.

	(a)	(b)	(c)
HCV RNA, IU/mL	Negative <sup>1</sup>	Negative <sup>2</sup>	negative
HIV RNA, copies/mL	<20	negative	negative
HBV DNA, IU/mL	negative	negative	negative
HDV RNA, copies/mL	negative	N/A	negative
HCV-Ab	positive	positive	negative
HIV-Ab	positive	positive	negative
HBsAg/HBsAb/HBcAb IgG/HBcAb IgM/HBeAg/HBeAb	neg/neg/neg/neg/neg/neg	<0.0 IU/mL <sup>3</sup> /73 IU/mL/pos/neg/neg/weakly pos <sup>4</sup>	all negative
anti-HDV IgG	positive	N/A	negative
Liver stiffness at Fibroscan, Kpa	<b>6.5</b> <sup>5</sup>	<b>15.6</b> <sup>5</sup>	<5.0
Liver steatosis at Fibroscan (CAP), db/sq m	<b>277</b> <sup>5</sup>	211 <sup>5</sup>	<214
White blood cells, n × 10 <sup>9</sup> /L	5.20	6.01	4.50–11.00
Neutrophil/lymphocyte count, n × 10 <sup>9</sup> /L	2.82/1.90	3.73/1.56	1.80–7.70/1.00–4.50
CD4+ T lymphocytes, n × 10 <sup>6</sup> /L	0.72	<b>0.44</b>	0.49–1.70
Hemoglobin, g/L	123	137	117–157
Platelets, n × 10 <sup>9</sup> /L	215	264	150–450
AST, IU/L	19	19	0–40
ALT, IU/L	12	30	0–40
GGT, IU/L	13	164	0–50
ALP, IU/L			
Total bilir			

HDV, HBV dışındaki virüsler yoluyla nadir de olsa bulaşabilir  
HIV pozitifliği bu olasılığı artırabilir.  
Ancak, HCV infekte hastalara HDV için tarama önerilmeden önce büyük prospektif doğrulayıcı çalışmalara ihtiyaç var



Teşekkürler....