



Proiect cofinanțat din Programul Operațional Capital Uman 2014-2020

Axa prioritară: Incluziunea social și combaterea sărăciei

Operațiunea: Îmbunătățirea nivelului de competențe al profesioniștilor din sectorul medical

Titlu: „Optimizarea prevenției și tratamentului Hepatitelor cronice B și C prin creșterea competențelor personalului medical din România”

Contract: POCU 91/4/8/106781

SA 1.3 Modul on-line

Noiembrie 2019

- **PATOGENIA HEPATITELOR VIRALE B SI C**

- Autor: **VIOLETA TINCUȚA BRICIU**

Printre virusurile care infectează ficatul uman, virusul hepatitei B (VHB) și virusul hepatitei C (VHC) sunt unice datorită capacității lor de a provoca infecții persistente, ciroză și cancer hepatic.

VHB și VHC sunt virusuri necitopatice iar evenimentele mediate imunologic joacă un rol important în patogeneza acestor infecții.

1. Patogenia hepatitei virale B

- Pătrunderea VHB în organism pe cale parenterală
- Principalul organ țintă este ficatul, întrucât hepatocitele au cea mai mare densitate de receptori pe care se fixează VHB și cea mai mică densitate de HLA (antigen leucocitar uman).
- Hepatocitele găzduiesc cea mai ridicată cantitate de VHB, cu cea mai redusă posibilitate de eliminare imunologică a virusului.
- După intrarea în celula hepatică, virusul își pierde capsida de înveliș.
- ADN-ul viral intră în nucleu unde este transformat în ADNccc (AND covalently closed circular - circular închis covalent).
- ARN-ul pregenomic este transcris din acest ADN viral și eliberat în citoplasmă unde servește ca matrice pentru sinteza ADN-ului negativ.



- Polimeraza virală inițiază formarea lanțului de ADN pozitiv.
- nucleocapsidă se assemblează cu proteinele sintetizate în reticulul endoplasmatic.
- virionii compleți sunt eliberați în circulație.
- De asemenea, AND-ul dublu catenar este introdus în nucleu unde va genera alte copii de ADNccc.
- Replicarea hepatocitară nu are efect citopatogen.
- Mecanismul leziunilor hepatice este imunologic.

Răspuns imun descries este de patru tipuri:

- **Răspuns puternic:**
 - eliminarea virusurilor circulante și a hepatocitelor infectate
 - Hepatită acută sau supraacută (hepatită fulminantă: 1% din cazuri)
- **Răspuns slab și adaptat:**
 - Infecție asimptomatică, evoluție spre vindecare.
- **Răspuns slab și inadecvat:**
 - replicare persistentă și leziuni hepatice cronice: hepatită cronică
- **Răspuns absent:**
 - Infecție cronică asimptomatică cu replicare virală.
- Infecția cu VHB nu poate fi eradicată complet datorită prezenței ADN-ului circular închis covalent (cccDNA) în nucleul hepatocitelor infectate.
- În nucleu, VHB codifică și arhivează informația genetică și, independent de procesul de arhivare, pătrunde în genomul celulei gazdă, pe care îl dezorganizează, uneori cu efecte oncogene.
- În afara ficatului, și alte organe precum splina și intestinul subțire, sunt considerate ținte și devin sanctuare extrahepatice unde virusul se fixează și se replică.
- celulele infectate secundar reprezintă rezervorul VHB, explicând:
 - persistența infecției după vindecarea serologică
 - reinfectarea după transplant hepatic
 - manifestările extrahepatice (5-20%)

2. Patogenia hepatitei virale C

- Pătrunderea VHB în organism pe cale parenterală
- Replicarea VHC are loc în:
 - hepatocite
 - Intracitoplasmatic
 - nu se integrează în genomul celulei gazdă
 - mononucleare periferice, limfocite T și limfocite B
- Replicarea hepatocitară nu are efect citopatogen
- Mecanismul leziunilor hepatice este imunologic:
 - imunitatea celulară (prin limfocitele CD4+ și CD8+)
 - implicată în clearance-ul spontan
 - imunitatea umorală
 - previne diseminarea VHC
 - tardivă
- în majoritatea cazurilor (70-85%) se constată progresiunea leziunilor hepatice, datorită persistenței VHC.
- Diversitatea genetică a VHC și apariția mutațiilor genomice îi permit acestuia să scape răspunsului imun.
- Infecția cronică cu VHC duce la inflamație hepatică, care stimulează fibroza hepatică.
- Inflamația este un proces fiziopatologic protectiv, dar persistența inflamației duce la afectarea hepatică severă prin fibroză, ciroză și hepatocarcinom.
- Fibroza hepatică este caracterizată de acumularea excesivă de proteine ale matricei extracelulare, precum colagenul secretat de celulele stelate hepatice.
- Un rol important în activarea celulelor hepatice stelate se datorează citokinelor proinflamatorii și chemochinelor eliberate de hepatocitele infectate cu VHC și macrofagele hepatice.
- Progresia bolii este influențată de factori precum:



- vârsta și sexul: achiziția infecției după vârsta de 40 ani și sexul masculin se asociază cu o progresie mai rapidă a bolii
- rasa: evoluție mai lentă a bolii la afro-americieni
- consumul de alcool: crește replicarea virală și accelerează injuria hepatică
- factori genetici: polimorfismul anumitor gene influențează rata de progresie a fibrozei
- coinfecții virale: infecția cu VIH accelerează evoluția bolii.

Bibliografie

Dustin LB, Bartolini B, Capobianchi MR, Pistello M. Hepatitis C virus: life cycle in cells, infection and host response, and analysis of molecular markers influencing the outcome of infection and response to therapy. *Clin Microbiol Infect.* 2016 Oct;22(10):826-832.

EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection, *Journal of Hepatology* 2017 vol. 67 j 370–398

E. Pilly, *Maladies Infectieuses et Tropicales*, 2018

Khatun M, Ray RB. Mechanisms Underlying Hepatitis C Virus-Associated Hepatic Fibrosis. *Cells.* 2019 Oct 14;8(10)

Nassal M. HBV cccDNA: viral persistence reservoir and key obstacle for a cure of chronic hepatitis B. *Gut* 2015; 64: 1972-84.