



## HEPATİT B VİRÜSÜ: YAPI VE PATOGENEZ

Milat ARAZ<sup>1\*</sup>, Emin Ümit BAĞRIAÇIK<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Gazi University, Faculty of Medicine, Department of Immunology, 06570, Ankara, Türkiye

**Özet:** Hepatit B virüsü, hepadnaviridae ailesinin bir üyesidir. Bu virüs kronik ve akut hepatit hastalıklarına neden olmaktadır. Hepatit B taşıyıcılarının %17 den fazlası karaciğer kanseri ve siroz açısından yüksek risk taşıyan kronik hastalardır. Çeşitli aşılardan mevcut olmasına rağmen, HBV hala dünya genelinde önemli bir sağlık problemidir. Anormal konakçı immün yanıtlarının HBV kalıcılığına katkıda bulunan bir faktör olduğuna ve konakçıdaki persistan viral popülasyonlardaki farklılıkların, çeşitli terapötiklerin yanı sıra antiviral immün yanıtlara karşı duyarlılıkla veya dirençle bağlantılı olabileceğine işaret etmektedir ve bu da HBV tedavisini zorlaştırmaktadır. Hepatit B virüsünün tamamının üretilmesi pratik olarak mümkün olmadığından antijenik yapılar, rekombinant DNA teknolojisi ile elde edilmektedir. Aşı geliştirme söz konusu olduğunda, çeşitli popülasyonlara özgü çeşitli viral alt tiplere atfedilen yerel özellikleri hedefleyen aşılardan geliştirme çabalarına yönelik araştırmalara yönelmek akıllıca olacaktır. HBV alt tipinin ana sınıflandırması 4 serotipe (adr, adw, ayr, and ayw) ayrılır. Türkiye'de en yaygın ve tahminen 3,3 milyon Hepatit B vakası bulunan, ayw serotipidir. Aşı geliştirmeye faydalı olabilecek hedefleri göstermek amacıyla, hepatit B virüsünü ve virüsün patojenitezinde bağışıklık sisteminin rolünü tartışacağız.

**Anahtar kelimeler:** Hepatit B, Aşılardan, Enfeksiyon

### Hepatitis B Virus: Structure and Pathogenesis

**Abstract:** The hepatitis B virus is a member of the hepadnaviridae family. This virus causes chronic and acute hepatitis diseases. More than 17% of hepatitis B carriers are chronic patients at high risk for liver cancer and cirrhosis. Although various vaccines are available, HBV is still a major health problem worldwide. It points out that abnormal host immune responses are a contributing factor to HBV persistence and that differences in persistent viral populations in the host may be associated with susceptibility or resistance to antiviral immune responses as well as various therapeutics, complicating HBV treatment. Since it is practically not possible to produce the whole hepatitis B virus, antigenic structures are obtained by recombinant DNA technology. When it comes to vaccine development, it would be wise to focus research on efforts to develop vaccines that target local traits attributed to various viral subtypes unique to various populations. The main classification of the HBV subtype is divided into 4 serotypes (adr, adw, ayr, and ayw). The ayw serotype is the most common in Türkiye, with an estimated 3.3 million cases of hepatitis B. We will discuss the hepatitis B virus and the immune system's part in the pathogenesis of viruse, to illustrate targets that could be beneficial for vaccine development.

**Keywords:** Hepatitis B, Vaccines, infection

\*Sorumlu yazar (Corresponding author): Gazi University, Faculty of Medicine, Department of Immunology, 06570, Ankara, Türkiye

E mail: milad.abbasi@gazi.edu.tr (M. ARAZ)

Milat ARAZ <https://orcid.org/0000-0002-2349-4766>

Emin Ümit BAĞRIAÇIK <https://orcid.org/0000-0002-8066-5816>

**Gönderi:** 15 Nisan 2023

**Received:** April 15, 2023

**Kabul:** 26 Nisan 2023

**Accepted:** April 26, 2023

**Yayınlanma:** 01 Temmuz 2023

**Published:** July 01, 2023

**Cite as:** Araz M, Bağrıaçık EU. 2023. Hepatitis B virus: Structure and pathogenesis. BSJ Health Sci, 6(3): 511-515.

### 1. Giriş

Dünya sağlık örgütünün raporuna göre 2015 yılında hepatit B virüsü (HBV) enfeksiyonları, genel popülasyonda %3,5 küresel prevalansı ve dünya çapında 250 milyonun üzerinde kronik olarak enfekte birey ile dünya genelinde önemli bir halk sağlığı yükü oluşturmaktadır. Kalıcı ve kronik HBV enfeksiyonları, yılda yaklaşık 900.000 ölümden sorumlu olan karaciğer fibrozu, siroz ve hepatoselüler karsinom (HCC) dahil olmak üzere ciddi karaciğer hastalıklarına neden olabilir (WHO, 2017). Dünya Sağlık Örgütü'nün 2021 raporuna göre bu sayılar dünya çapında 296 milyona yükselmiştir. DSÖ, 2019 yılında kronik viral hepatitin neden olduğu, karaciğer kanseri, siroz ve diğer hastalıklar dahil olmak üzere bu enfeksiyonlar ve bunların etkileri nedeniyle 1,1 milyon ölümün meydana geldiğini tahmin etmektedir. (GPR, 2021).

Anti-HBs antikor analizleri, hepatit B aşılama oranını ve

HBV ile enfekte hastaların nekahat ve iyileşme sürecini izlemek için kullanılan en iyi yöntemlerden biridir. Bu nedenle, HBV'nin yüzey antijeni, HBV enfeksiyonuna karşı tanı reaktifinin ve aşılardan birincil bileşenidir. Aşı ile bağışıklama, viral hepatit B'yi önlemenin en etkili yoludur. Ancak, aşılardan etki oranını yükseltmek için, çeşitli popülasyonlara özgü çeşitli viral alt tiplere atfedilen yerel özellikleri hedefleyen aşılardan geliştirmesi gerekmektedir (Ottone ve ark., 2007).

Farklı HBV suşlarından türetilen hepatit B yüzey antijeni (HBsAg), serolojik olarak tanımlanmış özgü antijenik belirleyiciler taşır. HBV suşları orijinal olarak dört HBsAg serotipe (adr, adw, ayw ve ayr) ve dört serotip ile ilişkili olan sekiz genotipe (A-H) gruplandırılmıştır (Taraftar ve ark., 2021). Yapılan araştırmalara göre serotip olarak ayw alt tipi ve genotip olarak D tipi Türkiye'de kronik hastalarda en sık görülen HBV gruplarıdır (Bozdayı ve ark., 2004).



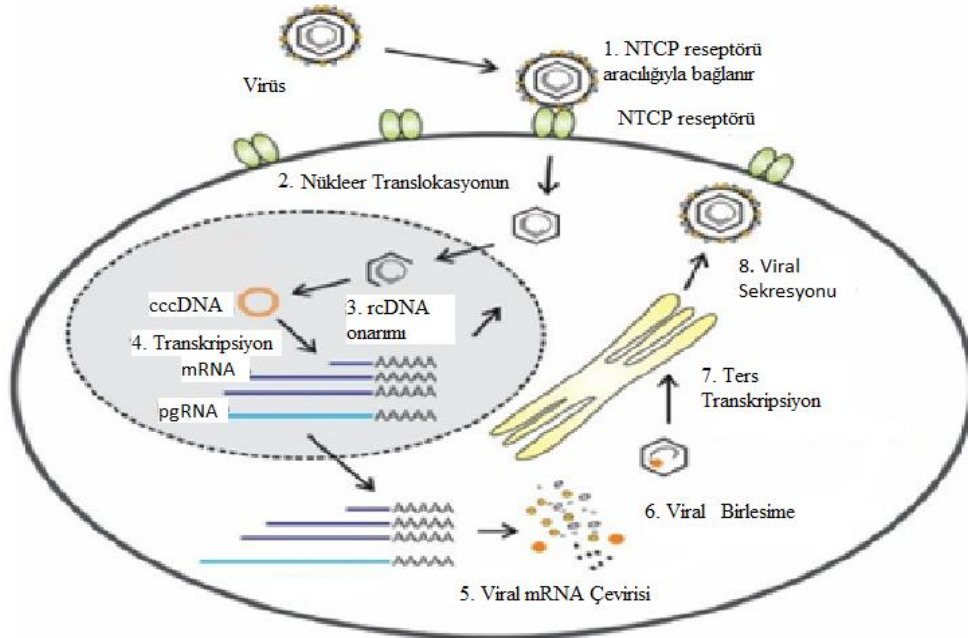
## 2. Viral Replikasyon Döngüsü

HBV, enfeksiyöz formu olan Dane parçacık aracılığıyla insan hepatositlerini enfekte eder. Burada serumda birçok farklı formda bulunmasına rağmen, hepatositlerde çoğalarak öncelikle karaciğerin işlevlerine müdahale eder. Virion, hepatositlere bağlanma için gerekli alanları içeren büyük (L), orta (M) ve küçük (S) yüzey proteinini olmak üzere üç zarf proteininden oluşmaktadır (Herrscher ve ark., 2020). Hepatit B virüsünün büyük (L) yüzey antijeninin N-terminali, hepatositler üzerindeki Sodyum Taurokolat Ortak Taşıyıcı Polipeptit (NTCP) reseptörüne bağlanır ve hücelere reseptör aracılı endositotik girişi kolaylaştırır (Dansako ve ark., 2016; Li ve ark. 2022) (Şekil 1).

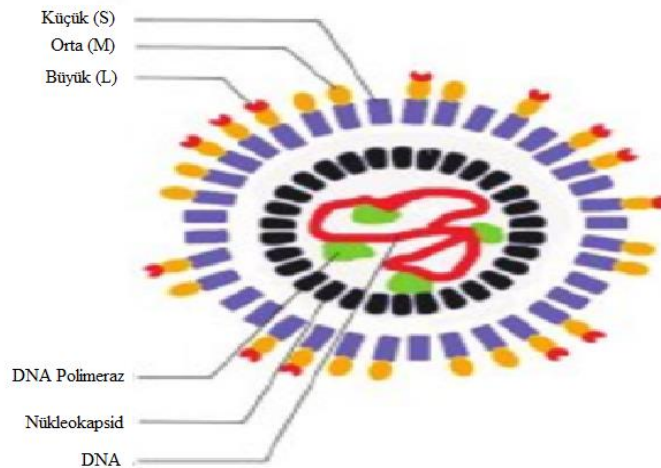
Enfeksiyon, Virüsün Sodyum Taurokolat İçeren Polipeptit Reseptörüne ve muhtemelen diğer reseptörlere bağlanarak başlar (1). Kapsidin kaplamasının açılmasından ve nükleer translokasyonundan sonra, çekirdeğe gevşetilmiş dairesel DNA (rcDNA) sunulur (2);

rcDNA daha sonra kapalı dairesel DNA (cccDNA) oluşturmak üzere kovalent olarak onarılır (3) ve viral RNA'nın transkripsiyonu için şablon olarak kullanılır(4); Viral mRNA çevrilir(5); Pre-genomik RNA (pgRNA) daha sonra viral Pol ile birlikte kapsid içinde birleştirilir (6); pgRNA, nükleokapsitte ters çevrilir(7); Viral partiküller, endoplazmik retikulum yoluyla hücreden dışarı salgılanır (8).

Hepatit B virüsü hücreye girdikten sonra, kapsid, viral nükleik asidin serbest bırakıldığı ve kovalent olarak kapalı dairesel (ccc) DNA'nın oluşturulduğu hücrenin çekirdeğine doğru hareket eder. Oluşturulan kapalı dairesel (ccc) DNA'lar, viral RNA'ların transkripsiyonu için bir şablon olarak görev yapar; cccDNA'dan elde edilen transkriptler, 3,5 kb uzunluğunda pregenomik ve pre-core RNA'lardan oluşmaktadır. Ribozomlar tarafından viral mRNA'lar, yüzey proteinler (S, M ve L) ve X proteinlerine çevrilir (Dansako ve ark., 2016; Wei ve Ploss, 2021) (Şekil 2).



Şekil 1. Hepatit B virüsünün çoğalma döngüsünün şeması (Maepa ve ark., 2015).



Şekil 2. HBV'nin şematik yapısı (Zhang ve ark., 2015).

Büyük (L), Orta (M) ve Küçük (S) olarak adlandırılan üç farklı yüzey proteinden oluşan bir dış zarf, DNA polimeraz ve viral DNA'yı içeren iç nükleokapsidi sarmaktadır.

Hem nükleer hem de viral DNA, polimeraz için bir şablon olarak işlev yapmanın yanı sıra, negatif yüklü iplikli DNA'ya ve ardından bir pozitif iplikliğe dönüşen pregenomik RNA'nın bağlanması ve paketlenmesinde önemli bir rol oynar. Özetle, viral DNA-polimeraz Pregenomik RNA'ya bağlanır ve kapsidi oluşturan çekirdek proteinin paketlenmesini indükler, sonra kapsid, L proteinleri ve çekirdekten gelen yüzey proteinleri ile etkileşime girer ve hücre dışına salınır (Maepa ve ark., 2015).

### 3. Hepatit B'ye Karşı Doğal ve Adaptif İmmün Cevaplar

Bağışıklık sistemi, adaptif ve doğal immün sistemi olmak üzere iki esas gruba ayrılmaktadır. doğal immün sistemi, sürekli olarak işleyen ve patojenik ajanlara karşı ilk savunma hattını sağlayan çeşitli koruyucu önlemleri içerir (Clem, 2011). HBV virüsü vücuda girdikten sonra karaciğere ulaşır ve hepatositleri enfekte eder. HBV'ye karşı doğal immün sisteminin tepkisi zayıftır, ancak viral temizleme ve karaciğer patolojisine büyük ölçüde adaptif bağışıklık cevabı aracılık eder (Chisari ve ark., 2010). Adaptif bağışıklık cevabı, B-hücreleri/antikorları ve T-hücrelerinden oluşur. Bunlar adaptif bağışıklık sisteminin iki koludur. B hücreleri ve antikolar, humoral bağışıklığı veya antikör aracılı bağışıklığı oluşturur; ve T-hücreleri, hücre aracılı bağışıklığı oluşturur (Goldsby ve ark., 2003). Çalışmalar, HBV'yi hedefleyen etkili CD8 T hücresine özgü bağışıklık tepkisinin uyarılmasının, viral inokulumun boyutu ile düzenlenebilen erken CD4 T hücre aktivasyonuna bağlı olduğunu göstermiştir (Rehermann ve ark., 2005). Anti-HBs antikorları, hepatit B virüsünden immün sistem aracı ile kurtulan veya akut HBV'den iyileşen hastalarda yüksek seviyelerde saptanabilir, ancak kronik hepatit B enfeksiyonu olan hastalarda genellikle tespit edilemez. Bu antikolar serbest viral partiküller ile kompleks oluşturup ve onları dolaşımdan uzaklaştırmakla birlikte hepatositlere bağlanmalarını engelleyerek viral klirenste kritik bir rol oynamaktalar (Moss ve ark., 1984). Doğal immünte, virüsler de dahil olmak üzere mikrobiyal patojenlere karşı ilk savunma hattıdır. Kronik inflamasyon mekanizması, monositler, makrofajlar ve NK hücreleri dahil olmak üzere Doğal immün sisteminin çeşitli hücre tiplerinin işe alınmasını içerir (Karlmark ve ark., 2008). Doğal öldürücü hücreler (NK hücreleri), viral enfeksiyonlara karşı Doğal immün sisteminin yanıtlarında önemli rol oynamaktadır. Doğrudan sitotoksik etki yoluyla veya immün düzenleyici sitokinlerin (TNF-a, İFN- $\gamma$ , İL-10 ve TGF- $\beta$ ) üretimi yoluyla antiviral aktivitesi göstermektedirler. Akım sitometri yöntemi ile CD56'nın ekspresyonu ve CD3 (T hücre markeri) eksikliği ile tanımlanmaktadır. CD56+ NK hücreleri, ayrıca antikora bağlı hücre aracılı sitotoksositeye aracılık etmelerine izin veren Fc $\gamma$ III reseptörü, CD16'yı da eksprese etmektedir

(Gregoire ve ark., 2007). NKT hücreleri, MHC sınıf I-benzeri CD1 molekülleri ile bağlantılı glikolipidleri tanıyan bir T hücresi reseptörü ile birlikte NK hücrelerinin yüzey belirteçlerinin ifadesi ile karakterize edilen bir T hücresi alt popülasyonudur (Seaman, 2000).

İyileşen akut hepatit B hastalarda, CD4 T Hücre Yanıtı güçlü ve multispesifik, ancak kalıcı kronik hepatitli hastalarda çok zayıf yanıt göstermektedir (Rehermann ve ark., 2005). Fakat şempanzelerde HBV enfeksiyonunun zirvesindeki, CD4 T hücrelerin boşaltılması, viral klirens ve karaciğer hastalığı üzerinde bir etkisi olmadığı gözlemlenmiştir. CD4 T hücrelerinin viral klirens ve doku hasarına doğrudan etkilemediği ve muhtemelen virüse özgü (B hücresi) ve CD8 T hücresi yanıtının indüksiyonunu ve korunmasını kolaylaştırarak HBV enfeksiyonunun kontrolüne dolaylı olarak katkıda bulunduğundan düşünülmektedir (Thimme ve ark., 2003).

HBV'ye özgü CD8 T hücre yanıtı, viral klirens ve karaciğer hastalığının patogenezinde temel bir rol oynamaktadır. Akut hepatit B'yi yenen hastalarda güçlü bir poliklonal CD8 T hücre yanıtı saptanabilir. Ancak kronik olarak enfekte hastalarda periferik kanda T hücre Yanıtı zayıftır (Bertoletti ve ark., 1991; Tsui ve ark., 1995; Rehermann ve ark., 1995). Bu hastaların karaciğerleri, hastalık patogenezinde katkıda bulunan, ancak fonksiyonel olarak, enfeksiyonu temizleyemeyen virüse özgü T hücrelerini içermektedir. HBV'ye özgü CD8 T hücrelerinin işlevselliği, hepatit b hastalığını kontrol etmek için T hücrelerinin sayısından daha önemlidir (Maini ve ark., 2000). Şempanzelerde yapılan deneyler, viral klirensin ve karaciğer hastalığının başlangıcının, virüse özgü CD8 T hücrelerinin birikmesi ve karaciğerde IFN $\gamma$  ve IFN $\gamma$  ile indüklenebilir genlerin indüksiyonu ile örtüştüğünü göstermiştir. Vireminin zirvesinde CD8 T hücrelerinin boşaltılması, viral klirensini geciktirir, bu da viral klirensin ve karaciğer hastalığının virüse özgü CD8 T hücrelerinin aracılık ettiğini kanıtlamaktadır (Thimme ve ark., 2003).

### 4. Aşılar: Geçmişte, Günümüzde ve Gelecekte

Birinci nesil hepatit B aşısı, taşıyıcıların plazmasından saflaştırılıyordu (Emine ve ark., 1986), 1980'lerde, HBsAg taşıyıcılarının plazmalarından saflaştırılan HBsAg partikülleri, HBV'ye karşı aşı olarak kullanılmıştır. HBV kalıntıları, HIV partikülleri veya diğer patojenlerden kaynaklanan enfeksiyonları önlemek için kronik taşıyıcıların plazmaları inaktive edilmekteydi. Ancak plazmanın sınırlı kaynağı ve virüsün yayılma riski nedeniyle bu aşı üretim yöntemi bırakıldı. İkinci nesil aşılar, mayada üretilen, rekombinant, glikozile olmayan, küçük (S) HBs yüzey proteinlerinden oluşmaktadır (Hilleman ve ark., 1986; Stephenne, 1988; Inoue ve ark., 2020). Bu aşılar yüksek oranda immünojeniktir ve dünyada pek çok ülkenin aşılama programları için hayati önem taşımaktadır.

Rekombinant DNA teknolojisi tekniği ile, rHBsAg geni,

prokaryot, maya, Çin hamsteri yumurtalığı (CHO), böcekler ve bitkilerin farklı konakçı hücrelerinde eksprese edilmiştir (Stephene, 1990; Lunsdorf ve ark., 2011). Bu konak hücreler arasında, P. pastoris, yüksek düzeyde işlevsel olarak aktif HBsAg'nin üretimi için verimli ve ucuz bir sistem sağlar (Cregg ve ark., 1987; Lunsdorf ve ark., 2011). sAg'nin rekombinant ekspresyonu ve rekombinant sAg partiküllerinin saflaştırılması, rekombinant DNA teknolojisine dayalı ilk aşıya yol açar (Brown ve ark., 1986).

rHBsAg, belirli bir parçacıkta konakçı hücreden türetilmiş lipidler ve rHBsAg moleküllerinin ~100 kopyasını içeren immünojenik küresel parçacıklar halinde kendi kendine birleşen ~226-228 amino asitli ~25-27 kDa'lık bir proteindir. Mayadan türetilen rHBsAg, tercih edilen aşı olarak plazmadan türetilen HBsAg'nin yerini almıştır ve 1986'da insan kullanımı için lisanslanan ilk rekombinant aşı (Merck'ten RECOMBIVAX HB®) haline getirmiştir (Valenzuela ve ark., 1982; Hilleman, 1987).

Üçüncü nesil HBV aşuları ise sadece S proteinini değil, orta (M) ve büyük (L) yüzey proteinlerini de içermektedir. Çin hamsteri yumurtalık hücrelerinde üretilen bu aşuların, S proteininin uyardığı immün yanıtın daha güçlü bir yanıtı neden olduğu gösterilmiştir (Inoue ve ark., 2020).

## 5. Adjuvanlar

"Adjuvan" kelimesi, 'yardım etmek' anlamına gelen Latince "adjuvare" kelimesinden türetilmiştir (Leonard, 1981). Adjuvan terimi, bir antijene karşı hümmoral veya hücrel bağışıklık tepkisini artırabilen herhangi bir malzeme için kullanılmaktadır. Konvansiyonel aşılarda, adjuvanlar erken, yüksek ve kalıcı bir bağışıklık yanıtını indüklemek için kullanılırken, zayıf immünojenler olan yeni geliştirilmiş sentetik aşılarda, bağışıklık tepkilerini arttırmak için adjuvanlara ihtiyaç duyulmaktadır (Vogel ve Powell, 1995; Jones ve ark., 2005). Alüminyum tuzları, mineral yağ ve öldürülmüş mikobakteriler gibi organik ve inorganik bileşikler içeren 100'den fazla formülasyon, farklı etkinlikte adjuvan özelliklerini göstermektedir (Vogel ve Powell, 1995; Gupta ve Siber, 1995).

## 6. Sonuç ve Öneriler

Hepatit B'nin, hastaların genetik çeşitliliği, tıbbi öyküleri, virolojik ve immünojenik durumları gibi sayısız faktör nedeniyle karmaşık bir hastalık haline gelmiştir. Yukarıda bahsedilen tüm özellikler, aşı tasarımının bireylerin doğuştan gelen özelliklerine uygun olana ve HBV suşlarının topluluğa yayılımı ile yakından eşleşene kadar güncellenmesi gereken bir geleceğe işaret etmektedir. Aşıların etkinliğini artırmak için yerel popülasyonlara özgü uyarlanmış üretim yaklaşımlara ihtiyaç vardır. Ayrıca, rekombinant aşı teknolojisi, her ne kadar maliyeti düşük olsada bölgesel popülasyonlara özgü olmadığı muddetçe gerekli korumayı sağlamaya bilir. Ayw serotipi Türkiye ve birçoğu benzer bölgede oldukça yaygındır, ancak bu serotipe özgü aşı üretilmemektedir. Hastalığın tedavisinde maliyetten ve zamandan tasarruf etmek ve

aşıların etkinliğini artırmak için yeni nesil aşuların, Ayw serotipine özgü, üretilmesi önemli bir hedef olarak görülmektedir.

## Katkı Oranı Beyanı

Yazar(lar)ın katkı yüzdesi aşağıda verilmiştir. Tüm yazarlar makaleyi incelemiş ve onaylamıştır.

	M.A.	E.Ü.B.
K	50	50
T	50	50
VTI	70	30
VAY	50	50
KT	80	20
YZ	80	20
KI	20	80
GR	100	

K= kavram, T= tasarım, VTI= veri toplama ve/veya işleme, VAY= veri analizi ve/veya yorumlama, KT= kaynak tarama, YZ= Yazım, KI= kritik inceleme, GR= gönderim ve revizyon.

## Çatışma Beyanı

Yazarlar bu çalışmada hiçbir çıkar ilişkisi olmadığını beyan etmektedirler.

## Kaynaklar

- Bertoletti A, Ferrari C, Fiaccadori F, Penna A, Margolskee R, Schlicht HJ, Fowler P, Guilhot S, Chisari FV. 1991. HLA class I restricted human cytotoxic T cells recognize endogenously synthesized hepatitis B virus nucleocapsid antigen. Proc Natl Acad Sci, 88(23): 10445-10449. DOI: 10.1073/pnas.88.23.10445.
- Bozdayı A, Aslan N, Bozdayı G, Türkyılmaz AR, Sengezer T, Wend U, Erkan Ö, Aydemir F, Zakirhodjaev S, Orucov Ş, Bozkaya H, Gerlich W, Karayalçın S, Yurdaydın C, Uzunalimoğlu Ö. 2004. Molecular epidemiology of hepatitis B, C and D viruses in Turkish patients. Arch Virol, 149: 2115-2129 DOI: 10.1007/s00705-004-0363-2.
- Brown SE, Stanley C, Howard CR, Zuckerman AJ, Steward MW. 1986. Antibody responses to recombinant and plasma derived hepatitis B vaccines. Br Medic J, 292: 159-161.
- Chisari FV, Isogawa M, Wieland SF. 2010. Pathogenesis of hepatitis B virus infection. Pathol Biol, 58: 258-266.
- Clem A.S. 2011. Fundamentals of Vaccine Immunology. J Global Infect Dis, 3(1): 73-78.
- Cregg JM, Tschopp JF, Stillman C, Siegel R, Akong M, Craig WS, Buckholz RG, Madden KR, Kellaris PA, Davis GR, Smiley BL, Cruze J, Torregrossa R, Velicçelebi G, Thill GP. 1987. High-level expression and efficient assembly of hepatitis B surface antigen in the methylotrophic yeast, pichia pastoris. Nat Biotechnol, 5: 479. DOI: 10.1038/nbt0587-479.
- Dansako H, Ueda Y, Okumura N. 2016. The cyclic GMP-AMP synthetase-STING signaling pathway is required for both the innate immune response against HBV and the suppression of HBV assembly. FEBS J, 283(1): 144-156.
- Emeni EA, Ellis RW, Miller WJ, McAleer WJ, Scolnick EM, Gerety RJ. 1986. Production and immunological analysis of recombinant hepatitis B vaccine. J Infect, 13: 3-9. DOI: 10.1016/S0163-4453(86)92563-6.
- Goldsby R, Kindt TJ, Osborne BA, Kuby J. 2003. Chapter 2: Cells and organs of the immune system. W. H. Freeman and Company, New York, US, pp: 24-56.



- GPR. 2021. Global progress report on HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections: Accountability for the global health sector strategies 2016–2021: actions for impact 15 July 2021 Global report. URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/342808/9789240030985-eng.pdf> (erişim tarihi: 17 Ocak 2023).
- Gregoire C, Chasson L, Luci C, Tomasello E, Geissmann F, Vivier E, Walzer T. 2007. The trafficking of natural killer cells. *Immunol Rev*, 220: 169-182.
- Gupta RK, Siber GR. 1995. Adjuvants for human vaccine- current status, problems and feature prospects. *Vaccine*, 13: 1263-1276.
- Herrscher C, Roingard P, Blanchard E. 2020. Hepatitis B virus entry into cells. *Cells*, 9(6): 1486. DOI: 10.3390/cells9061486.
- Hilleman MR, Ellis R. 1986. Vaccines made from recombinant yeast cells. *Vaccine*, 4: 75-76. DOI: 10.1016/0264-410 X (86)90040-X.
- Hilleman MR. 1987. Overview of the pathogenesis, prophylaxis, and therapeusis of viral hepatitis B, with focus on reduction to practical applications. *Vaccine*, 19: 1837-1848.
- Inoue T, Tanaka Y. 2020. Cross-protection of hepatitis B vaccination among different genotypes. *Vaccines*, 8(3): 456.
- Jones LS, Peek LJ, Power J, Markham A, Yazzie B, Middaugh CR. 2005. Effects of adsorption to aluminum salt adjuvants on the structure and stability of model protein antigens. *J Biol Chem*, 280: 13406-13414.
- Karlmark KR, Wasmuth HE, Trautwein C, Tacke F. 2008. Chemokine-directed immune cell infiltration in acute and chronic liver disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2(2): 233-242.
- Leonard J. 1981. The ghost of yellow jack. *Harvard Mag*, 83: 20-27.
- Li Y, Zhou J, Li T. 2022. Regulation of the HBV Entry Receptor NTCP and its Potential in Hepatitis B Treatment. *Front Mol Biosci*, 9: 879817. DOI: 10.3389/fmolb.2022.879817.
- Lunsdorf H, Gurramkonda C, Adnan A, Khanna N, Rinas U. 2011. Virus-like particle production with yeast: Ultrastructural and immunocytochemical insights into pichia pastoris producing high levels of the hepatitis B surface antigen. *Microb Cell Fact*, 10: 48. DOI: 10.1186/1475-2859-10-48.
- Maepa BM, Roelofse I, Ely A, Arbuthnot P. 2015. Progress and prospects of Anti-HBV gene therapy development. *Int J Molec Sci*, 16(8): 17589-17610. DOI: 10.3390/ijms160817589.
- Maini MK, Boni C, Lee CK, Larrubia JR, Reignat S, Ogg GS, King AS, Herberg J, Gilson R, Alisa A, Williams R, Vergani D, Naoumov NV, Ferrari C, Bertoletti A. 2000. The role of virus-specific CD8(+) cells in liver damage and viral control during persistent hepatitis B virus infection. *J Exp Med*, 191: 1269-1280.
- Moss B, Smith GL, Gerin JL, Purcell RH. 1984. Live recombinant vaccinia virus protects chimpanzees against hepatitis B. *Nature*, 311: 67-69.
- Ottone S, Nguyen X, Bazin J, Berard C, Jimenez S, Letourneur O. 2007. Expression of hepatitis B surface antigen major subtypes in pichia pastoris and purification for in vitro diagnosis. *protein expr. Purif*, 56: 177-188. DOI: 10.1016/ j.pep.2007.07.008.
- Rehermann B, Fowler P, Sidney J, Person J, Redeker A, Brown M, Moss B, Sette A, Chisari FV. 1995. The cytotoxic T lymphocyte response to multiple hepatitis B virus polymerase epitopes during and after acute viral hepatitis. *J Exp Med*, 181: 1047-1058.
- Rehermann B, Nascimbeni M. 2005. Immunology of hepatitis B virus and hepatitis C virus infection. *Nat Rev Immunol*, 3: 215-229.
- Romano L, Zanetti A R. 2022. Hepatitis B Vaccination: A Historical Overview with a Focus on the Italian Achievements. *Viruses*, 14: 1515. <https://doi.org/10.3390/v14071515>.
- Seaman WE. 2000. Natural killer cells and natural killer T cells. *Arthritis Rheum*, 43(6): 1204-1217.
- Shouval D, Ilan Y, Adler R, Deepet R, Panet A, Even-Chen Z, Gorecki M, Gerlich W H. 1994. Improved immunogenicity in mice of a mammalian cell-derived recombinant hepatitis B vaccine containing pre-S and pre-S2 antigens as compared with conventional yeast-derived vaccines. *Vaccine*, 12: 1453-1459.
- Stephenne J. 1988. Recombinant versus plasma-derived hepatitis B vaccines: Issues of safety, immunogenicity and cost-effectiveness. *Vaccine*, 6: 299-303. DOI: 10.1016/0264-410X (88)90173-9.
- Stephenne J. 1990. Development and production aspects of a recombinant yeast-derived hepatitis B vaccine. *Vaccine*, 8: S69-S73. DOI: 10.1016/0264-410X (90)90221-7.
- Tarafdar S, Virata ML, Yan H, Zhong L, Deng L, Xu Y, He Y, Struble E, Zhang P. 2021. Multiple epitopes of hepatitis B virus surface antigen targeted by human plasma-derived immunoglobulins coincide with clinically observed escape mutations. *J Med Virol*, 94(2): 649-658. DOI: 10.1002/jmv.27278.
- Thimme R, Wieland S, Steiger C, Ghayeb J, Reimann KA, Purcell RH, Chisari FV. 2003. CD8(+) T cells mediate viral clearance and disease pathogenesis during acute hepatitis B virus infection. *J Virol*, 77: 68-76.
- Tsui LV, Guidotti LG, Ishikawa T, Chisari FV. 1995. Posttranscriptional clearance of hepatitis B virus RNA by cytotoxic T lymphocyte-activated hepatocytes. *Proc Natl Acad Sci*, 92: 12398-123402.
- Valenzuela P, Medina A, Rutter WJ, Hammerer G, Hall BD. 1982. Synthesis and assembly of hepatitis B virus surface antigen particles in yeast. *Nature*, 298: 347-350.
- Vogel R, Powell MF. 1995. A compendium of vaccine adjuvants and excipients. *Pharm Biotechnol*, 6: 141-228.
- Wei L, Ploss A. 2021. Hepatitis B virus cccDNA is formed through distinct repair processes of each strand. *Nat Commun*, 12(1): 1-13.
- WHO. 2017. World Health Organization. Global Hepatitis Report, Geneva, 2017. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241565455> (erişim tarihi: 23 Şubat 2023).
- Zhang Q, Zhang X, Chen T, Wang X, Fu Y, Jin Y, Sun X, Gong T, Zhang Z. 2015. A safe and efficient hepatocyte-selective carrier system based on myristoylated preS1/21-47 domain of hepatitis B virus. *Nanoscale*, 7(20): 9298-9310. DOI: 10.1039/C4NR04730C.