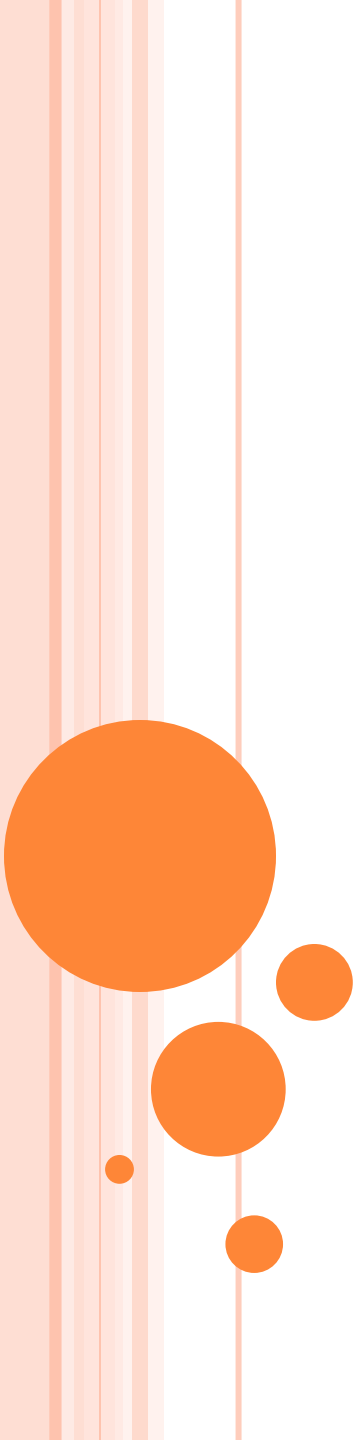




HEPATİT AŞILARINDA SON GELİŞMELER

REŞİT MISTIK

ULUDAĞ Ü TIP FAKÜLTESİ

VIII. Viral Hepatit Simpozyumu

Türk KLİMİK Derneği VHÇG

13.ARALIK 2016 HOLIDAY INN –BURSA

rutin aşı uygulamaları ve etkinliklerinden biraz

- aşı ve uygulamalarındaki yenilikler ile
- aşısı olmayan viral hepatitlerdeki aşı çalışmalarından daha çok bahsedilecek

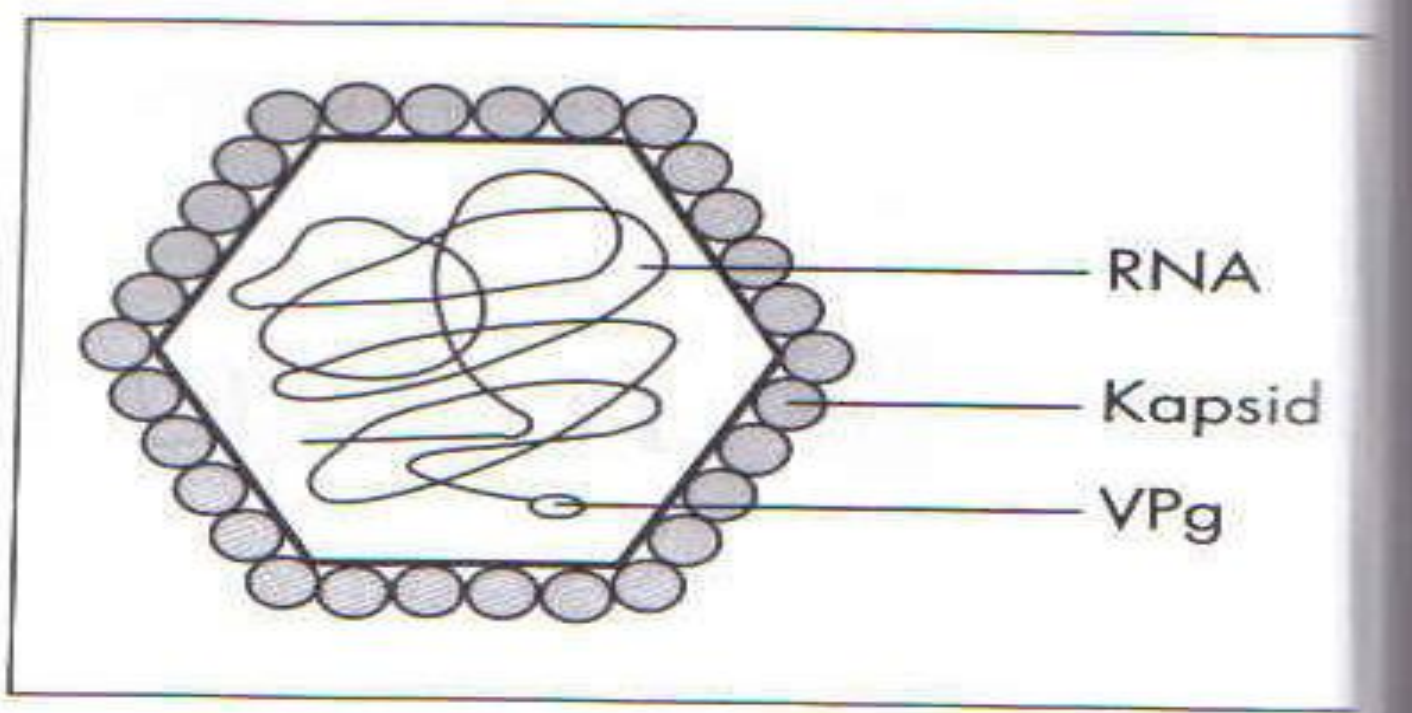


VIRAL HEPATİTLER

- dünyada en yaygın sarılık ve kronik hepatit nedeni ve
- viral hepatitlere bağlı ölümler 8. sırada (HIV 6., tüberküloz 11.)
- aşı ile korunulabilen hepatit A (HA) ve hepatit B (HB) ve hepatit E (HE)?
- henüz rutin aşı programına girmeyen ya da henüz aşı geliştirilemeyen hepatit C (HC) ve hepatit D (HD)







Şekil 1. Hepatit A Virüsünün Şematik Görünümü

- HAV'da major immun dominant nötralizasyon bölgesi VP1 ve VP3'tür.
- HAV'ın fonksiyonel reseptörü olarak görünen insan müsin-benzeri protein homologlarıdır (HuHAVer-1)



HEPATİT A AŞILARINDA SON GELİŞMELER

- hücre kültürlerinde üretilen (MRC-5) ve formalinle inaktive edilen alüminyum adjuvanlı tam virüs aşısı kullanılmakta
- iki doz kas içi (i.m). olarak
- uzun koruyuculuk süresi bulunmakta bu süre 20-30?? yıl kadar (Ott JJ, Irwing G, Wiersma ST. Long term protective effects of hepatitis A vaccine. A sytematic review. Vaccine 2012; 31:3-11)



- tek doz aşı salgınlarda yüksek oranda koruyucu olduğu bildirilmekte ve
- tek doz aşı uygulaması Nikaragua ve Arjantin'de yaygın aşı programı olarak yapılmakta ve salgınlarda etkin olduğu bildirilmekte ([Vizzotti C¹](#), et al . **Single-Dose Universal Hepatitis A Immunization in Argentina: Low Viral Circulation and High Persistence of Protective Antibodies Up to 4 Years.** [J Pediatric Infect Dis Soc.](#) 2015 Dec;4(4):e62-7; Averhoff F, Khudyakovy Y, and Bell PB. Hepatitis A virüs. In Principle and Practice of Infectious Diseases (eds. Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ), Eighth Ed. Vol. 2, Elsevier Saunders, Philadelphia, 2015; p. 2095-2112)
-
- WHO tek doz aşı uygulamasını önermekte; ancak uzun dönem sonuçları???



- Çin'de hücre kültürüne adapte edilmiş HM175 suşundan elde edilmiş atenüe liyofilize aşı
- tek doz olarak deri altı (s.c) ve
- en az 8 yıl süreyle koruyucu antikor oluşturduğu bildirilmekte (Zheng H, et al. Comparising live attenuated and, inactivated hepatitis A virüs vaccine: an immonogenecity study after one single döşe. Vaccine 2011; 29:9908-9913).
-







HEPATİT B AŞILARINDA SON GELİŞMELER

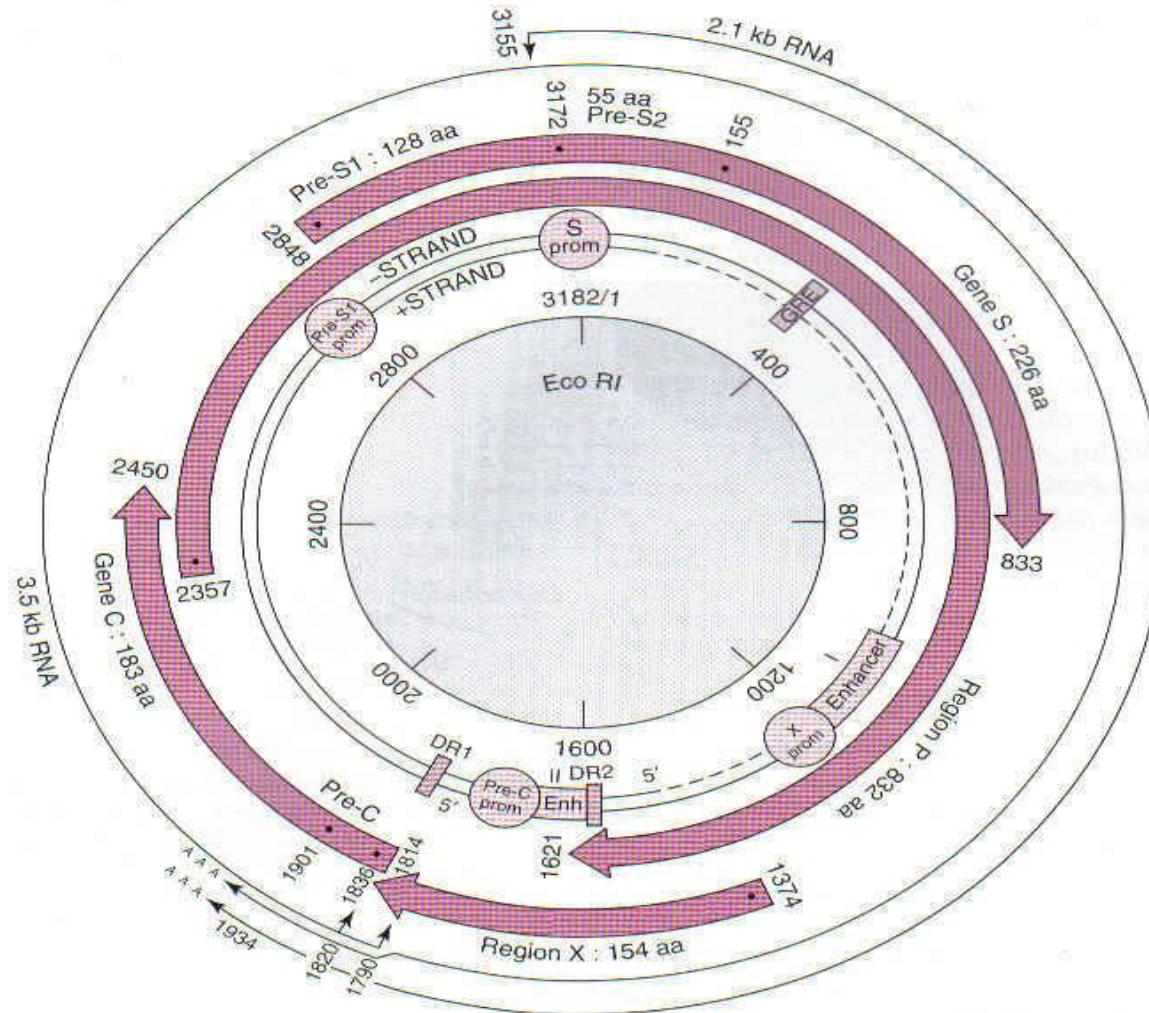
- ilk aşı plazma derivelerinden elde edilmiş ve daha sonra rDNA teknolojileri ile elde edilen HBsAg aşı olarak kullanılmaya başlanmış
- Asya'da özellikle Hindistanda hala plazma derivesi aşılar kullanılmakta
- normal aşı şeması 0, 1 ve 6. aylarda i.m. enjeksiyon şeklinde
- bazı aşılar adolesanlara iki doz önerilmekte (recombivax; 0 ve 4-6 .aylarda)
-



- aşının rutin uygulamalarında %95'in üzerinde koruyucu düzeyde (>10 mİÜ/mL) antikor oluşturduğu bilinmekte
- bazı gruplarda aşı yanıtının yeterli olmadığı bildirilmekte (40 yaş >, obezite, gebelik, uykusuzluk, sigara, hıv ve diğer immünsüpressif durumlar (yanıt %18-71) ve hemodiyaliz olgularında (yanıt %50-60) ([Sina Ogholikhan](#) and [Kathleen B. Schwarz](#). Diane

M. Harper, Academic Editor **Hepatitis Vaccines**. Vaccines (Basel). 2016 Mar; 4(1): 6. ; Thio CL and, Hawkins C. Hepatitis B virüs and, hepatitis C virüs. In Principle and Practice of Infectious Diseases (eds. Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ), Eighth Ed. Vol. 2, Elsevier Saunders, Philadelphia, 2015; p. 1815-1839. ; Thio CL and, Hawkins C. Hepatitis B virüs and, hepatitis C virüs. In Principle and Practice of Infectious Diseases (eds. Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ), Eighth Ed. Vol. 2, Elsevier Saunders, Philadelphia, 2015; p. 1815-1839).





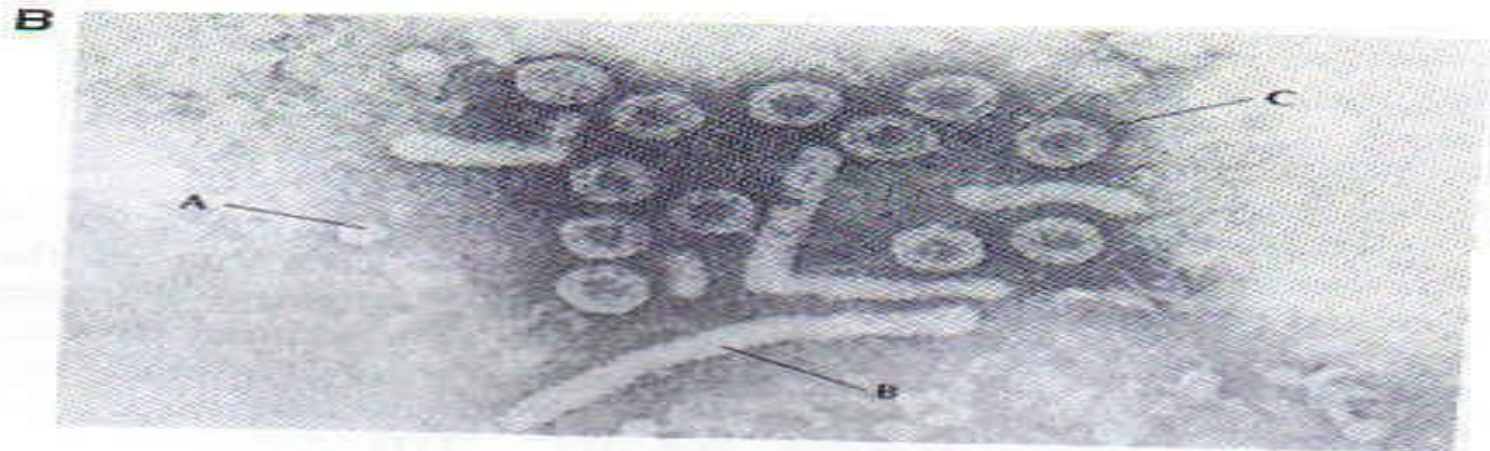
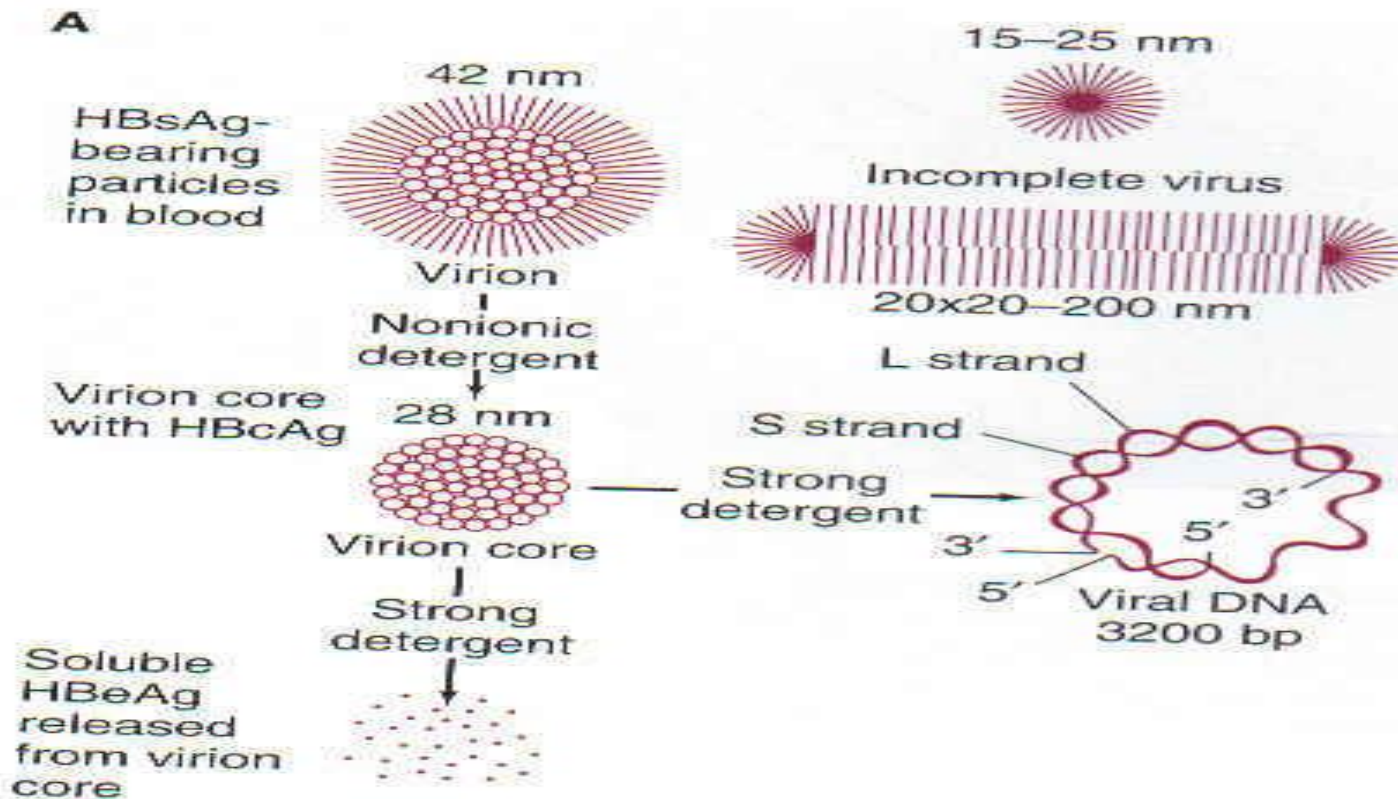


Figure 35–2. Hepatitis B viral and subviral forms. **A:** Schematic representation of three HBsAg-bearing particles in blood.

- iki kür aşı yapılmasına rağmen yanıtı olmayanlar aşısız gibi işlem görmeli
- son aşıdan 1-2 ay sonra anti-HBs ölçülmeli
- hemodiyaliz, HIV taşıyıcılarında ve immünsüpresse ve immünoşüpresse hastalarda her yıl anti-HBs ölçümü yapılmalı



- HB aşısının uygulama yolu: deri içi (i.c.) uygulamanın daha iyi anti-HBs düzeyi oluşturduğu ancak uzun dönemde farklılık olmadığı bildirilmiş ([Sina Ogholikhan](#) and [Kathleen B. Schwarz](#). Diane M. Harper, Academic Editor **Hepatitis Vaccines**. Vaccines (Basel). 2016 Mar; 4(1): 6.; Thio CL and, Hawkins C. Hepatitis B virüs and, hepatitis C virüs. In Principle and Practice of Infectious Diseases (eds. Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ), Eighth Ed. Vol. 2, Elsevier Saunders, Philadelphia, 2015; p. 1815-1839)
- HIV pozitif olgularda yapılan bir çalışmada 40 mcg (çif doz) i.m ve 4 mcg i.c. olarak 0, 4, 8 ve 24. haftalarda yapılmış ve standart 0, 1 ve 6. aylara göre özellikle i.c. yapılanlarda daha iyi yanıt olduğu da bildirilmiş ve bu çalışmada CP79-7909 adlı yeni bir adjuvan da kullanılmış (Launay O, et. al. Safety and immunogenicity of 4 intramuscular doses and 4 intradermal low doses vs standart hepatitis B vaccine regimen in adults with HIV-1: a randomised controlled study. JAMA; 2011; 305(14): 1432-1440)
- hemodiyaliz olgularında i.c. uygulama yanıtı arttırıyorsa da uzun dönemde i.m. uygulamadan farklı olmadığı bildirilmiş



- IL-17 ve IL-22 polimorfizmi araştırılmış ve IL-17 rs4711998 GG genotipinin yanıtızlarda yanıtıllara göre anlamlı düzeyde düşük oranda saptanmış, IL-22 ile aşı yanıtı arasında polimorfizm farklılığı saptanmamış ([Borzooy Z¹](#), [Streinu-Cercel A²](#), et al. . IL-17 and IL-22 genetic polymorphisms in HBV vaccine non- and low-responders among healthcare workers. [Germes](#). 2016 Mar 1;6(1):14-20)
-
- yanıtızlara ve S mutantı olanlara pre S içeren 3. Jenerasyon aşı daha etkin antikor üretebilmesi açısından önemli olduğu ifade edilmekte ve
- nazal HBV aşısı mukozal immüniteyi arttırmak ve cinsel yolla bulaşı azaltmak için geliştirilmeye çalışılmakta ve
- nazal aşılamamanın özgül slgA uyardığı ve hücresele ve humoral Th1/Th2 veya bir Th1 tip immun yanıtı dengelediği ileri sürülmekte ([Almeida MS](#), [Borges O](#). Nasal Vaccines Against Hepatitis B: An Update. [Curr Pharm Biotechnol](#). 2015; 16(10):882-90)
-



- aşı yanıtını arttırmak için i.c. , sitokin veya yeni adjuvanlarla beraber aşı uygulama çalışmaları yapılmakta (Tajiri K¹, Shimizu Y. Unsolved problems and future perspectives of hepatitis B virus vaccination. [World J Gastroenterol](#). 2015 Jun 21;21(23):7074-83)
- daha etkin bir aşı için Engerix B içindeki 3-O-desacyl-4'-monophosphoryl lipid A yerine kullanılan yeni lisans almış olan HBV-ASO4 adjuvanının daha iyi olduğu saptanmış (Thio CL and, Hawkins C. Hepatitis B virüs and, hepatitis C virüs. In Principle and Practice of Infectious Diseases (eds. Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ), Eighth Ed. Vol. 2, Elsevier Saunders, Philadelphia, 2015; p. 1815-1839)
- adjuvan olarak hiyaluridik asit ile birlikte eski ve TLR9'uda içeren yeni adjuvanlar da kullanılmakta (Janssen J.M., Jackson S., Heyward W.L., Janssen R.S. Immunogenicity of an investigational hepatitis B vaccine with a toll-like receptor 9 agonist adjuvant (HBsAg-1018) compared with a licensed hepatitis B vaccine in subpopulations of healthy adults 18–70 years of age. *Vaccine*. 2015;33:3614–3618)
-
-
-
- GMCSF hem adjuvan hem de terapötik aşı gelişimi için kullanılan bir başka biyolojik üründür (Leroux-Roels G. Old and new adjuvants for hepatitis B vaccines. *Med. Microbiol. Immunol*. 2015;204:69–78)



- HBV'nin pre S antijeni core streptavidin ile füsyona uğratılmış (pre S-cSA) ve E coli 'ye eksprese edilmiş.
- preS-cSA kompleksinin DC reseptörü CD205 karşı biotinlenmiş antikor ile DC hücrelere bağlanıp bağlanmayacağı ve
- ayrıca preS-cSA/biotin-alfaCD205 kompleksinin bir özel aşı olarak immun yanıtı araştırılmış
- sonuç olarak bu kompleks DC leri hedeflediği ve HBV'ye karşı yüksek titrede IgG2a, IgG1 ve IgG oluşturduğu ve bu kompleksle aşılamamanın dişi fareleri enfeksiyondan koruduğu gösterilmiş
- ayrıca farelerde terapötik etki de sağladığı görülmüştür ([Jing M¹](#), [Wang J²](#), [Zhu S³](#), et al. [Development of a more efficient hepatitis B virus vaccine by targeting hepatitis B virus preS to dendritic cells. Vaccine. 2016; 34\(4\):516-22](#))
-
-



- bir başka çalışmada toleran fazdaki farelerde toleransı kırmak ve HBsAg 'ye karşı immün yanıtı tesis etmek için monoklonal antikor ile HBsAg bağlandığında;
- farelerde toleransın azaldığı ve arkasından yapılan Engerix-B aşısı ile B ve CD4(+) yanıtı ile birlikte koruyucu IgG oluşturduğu gösterilmiş ve
- serum ve karaciğerden HBV klirensi sağladığı ve bunu HBsAg spesifik CD8(+) indükleyerek bir agonist TLR ekleyerek yaptığı saptanmış ([Zhu D¹, Liu L², Yang D¹, et al.](#) Clearing Persistent Extracellular Antigen of Hepatitis B Virus: An Immunomodulatory Strategy To Reverse Tolerance for an Effective Therapeutic Vaccination. [J Immunol.](#) 2016 ; 196(7):3079-87)



“a” determinantındaki mutasyonların;

- HBsAg’nin saptanmaması,
- aşı kaçak mutantları ve
- immun kaçışa sebep olabildikleri bilinmekte



- İtalya’da ve Gana’da bir grup çocukta aşıya rağmen bir mutasyonla enfeksiyon geliştiği gösterilmiş
- aktif veya pasif immünizasyon yapılanlarda HBsAg de “a” determinantında 145. kodondaki glisin yerine arginin (sD144A) gelmesiyle oluşan mutant suşlar; “aşı kaçak mutantları” olarak isimlendirilir
- anti-HBs’nin HBsAg’ye bağlanma gücünü azaltır
- sonuç “escape iinfection” (“kaçak enfeksiyon”) olabilir, zamanla artabilir ancak klinik ve epidemiyolojik önemi belli değil (Thio CL and, Hawkins C. Hepatitis B virüs and, hepatitis C virüs. In Principle and Practice of Infectious Diseases (eds. Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ), Eighth Ed. Vol. 2, Elsevier Saunders, Philadelphia, 2015; p. 1815-1839 ; Romanò L., et al. Hepatitis B vaccination. Hum. Vaccin. Immunother. 2015;11:53–57)

○

○



- **HBsAg pozitif anneden doğup immunoprofilaksi uygulanan 161 çocuktan 4'ünde HBV enfeksiyonu gelişmiş ve bunlardan 3^ünde HBsAg gen mutasyonu saptanmış** ([Lee le Y](#)^{1,2}, et al. Hepatitis B immunoprophylaxis failure and the presence of hepatitis B surface gene mutants in the affected children. [J Med Virol.](#) 2015 Aug;87(8):1344-50)

- **yedi mutasyon test edilmiş ve 4'ünde (S132P, C138Y, N146D ve C147Y) azalmış HBsAg ekspresyonu saptanmış** ([Powell EA](#)¹, [Boyce CL](#)², [Gededzha MP](#)³, et al. Functional Analysis of "a" Determinant Mutations Associated with Occult HBV in HIV-Positive South Africans. [J Gen Virol.](#) 2016 Mar 31)



etkili universal aşılamaı etkileyen diğeri bir problem anti-viral tedavi sırasında gelişen pol mutasyonudur.

- teorik olarak pol geni S geninin bir kısmını örterek etkiler ve başka bir “aşı kaçak mutanı”na neden olabilir

(Cova L. Advances and challenges in the development of therapeutic DNA vaccines against hepatitis B virus infection. Curr. Gene Ther. 2014;14:149–160)

o

- ancak yine de aşıllı çocuklarda aşısız çocuklara göre okült HB enfeksiyonu çok daha az görülür

(Hsu

H.Y., et al. Universal infant immunization and occult hepatitis B virus infection in children and adolescents: A population-based study. Hepatology. 2015;61:1183–1191)

o



- sonuç daha önce HBV aşısı olmak ve koruyucu anti-HBs bulunması akut hepatit B/okült HB için bir dışlayıcı kriter değil
- nitekim HBsAg negatif, viral yük 4-8000 İÜ/mL, ALT 1800 Ü/L genotip D3, kaçak mutasyon ve HBsAg'nin saptanmasını önleyen immün kompleks bulunmayan okült HB olgusu bildirilmiş ([Powell EA¹](#), [Razeghi S¹](#), [Zucker S¹](#), [Blackard JT¹](#). Occult Hepatitis B Virus Infection in a Previously Vaccinated Injection Drug User. [Hepat Mon.](#) 2016; 16(2):e34758).
- -



aşı içerikleri de değişmiş tiomersol 2001 den beri prezervatif olarak kullanılmamakta

- tiomersol içeren aşılarda geç konuşmaya neden olduğu ileri sürülmüş (Geier D.A., et al. A longitudinal cohort study of the relationship between Thimerosal-containing hepatitis B vaccination and specific delays in development in the United States: Assessment of attributable risk and lifetime care costs. Epidemiol. Glob. Health. 2015 doi: 10.1016/j.jegh.2015.06.002)
- Engerix B (20 mcg/mL) ve Recombivax HB (10 mcg/mL) tiomersal içermeyen aşılardır
- Twinrix HA ve HB için kombine aşı
- Multipl skleroz ile ilişkisi kanıtlanmamış değil
- Plazmadaki düzey <10 mIU/mL olursa enfeksiyon riski 7 kat artar
-



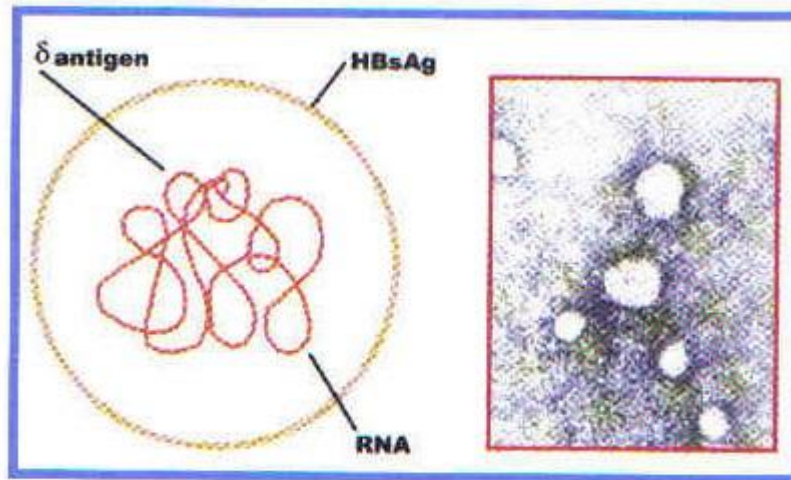
SONUÇ

- HB için adjuvan için yenilikler olabilir
- uygulama yolu değiştirilebilir
- “immun escape” için yeni stratejiler geliştirilebilir









*Resim 44.1.
Hepatit Delta virusu.*



HEPATİT D AŞI GELİŞMELERİ

- hepatit D aşı gelişme çalışmaları başarısızlıkla sonuçlanmış
- enfekte ördeklerde anti-D aşısı güçlü-yeterli bir T hücre yanıtı oluşturamamış
- ancak HIV'e karşı bu durumun tam tersi söz konusu olup bu insanlarda etkin bir aşı yapılabileceği umudunu doğurmuş

(Lin H.H., et al. Changing hepatitis D virus epidemiology in a hepatitis B virus endemic area with a national vaccination program. Hepatology. 2015;61:1870–1879)





HEPATİT C AŞILARINDA SON GELİŞMELER

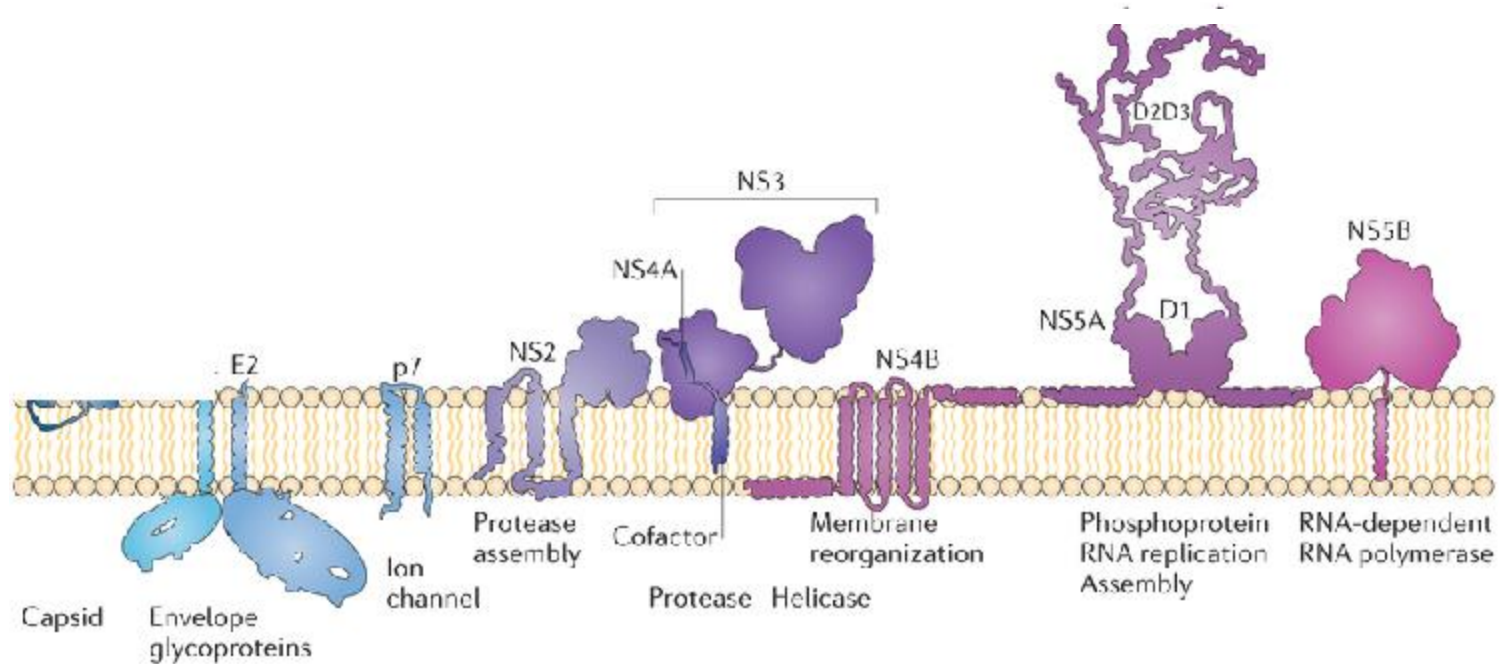
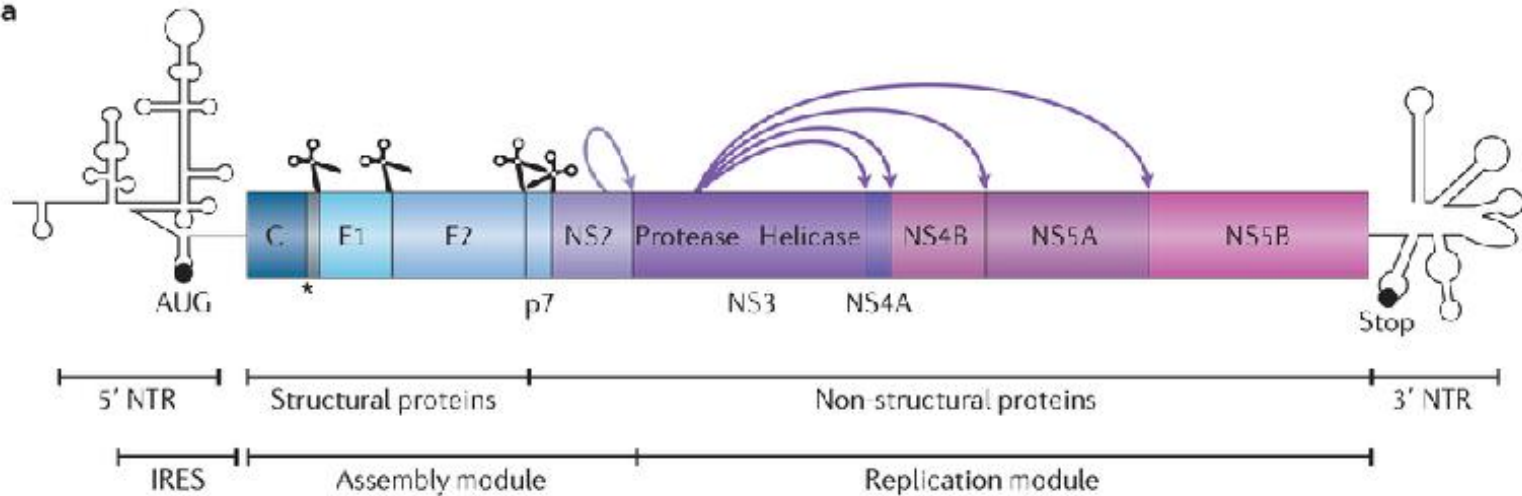
- çalışmalar HCV'nin 1000 yıldan daha önce ortaya çıktığını ve
- 7 genotip ile 100'den fazla subtipi olduğunu göstermiştir (Ray SC, Thomas DL. Hepatitis C virüs. In Principle and Practice of Infectious Diseases (eds. Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ), Eighth Ed. Vol. 2, Elsevier Saunders, Philadelphia, 2015; p. 1904-1927 ; Hussain Z. Genomic Heterogeneity of Hepatitis Viruses (A-E): Role in Clinical Implications and Treatment, Practical Management of Chronic Viral Hepatitis. [(accessed on 4 March 2016)]. Available online: <http://www.intechopen.com/books/practical-management-of-chronic-viral-hepatitis/genomic-heterogeneity-of-hepatitis-viruses-a-e-role-in-clinical-implications-and-treatment>).
-
-
- NS5B RNA bağımlı polimerazın tamir yeteneği olmadığı için 10^{-3} - 10^{-5} oranında her replikasyon siklusunda yanlış bir nükleotid oluşur
- birkaç saatlik yarılanma ömrü ve yüksek replikasyon hızı (10^{10} - 10^{12} viryon/gün) sonucunda genetik farklı birçok türümsü [Ghomraoui F.A., et al. Medical students' awareness of and compliance with the hepatitis B vaccine in a tertiary care academic hospital: An epidemiological study. J. Infect. Public Health. 2015;9:60–65).



- E1 ve E2 glikoproteinler HCV proteinleri içinde en yüksek değişkenliğe sahip olanlar
- HCV HIV'den 10 kat daha değişken
- aşı geliştirmede büyük bir sorun teşkil etmekte



HCV GENOME ORGANIZATION



Bartenschlager R et al. Nature 2013;11:482-496.

- sabit Gen Bölgeleri: 5'-UTR, 3'-UTR?, C, NS5, NS4 ve NS3
- değişken Gen Bölgeleri: E1, E2, NS1, NS2,

(Bukh J et al. Proc Natl Acad Sci, 1992, 89:4942)



HCV'DE GENOTIP

- genom dizi analizi ile virusların belli gruplar içinde toplandığı görülmüş ve bunlar genotip olarak ifade edilmiştir. Ana tipleri, 1,2,3,4,5,6 ve alttipleri a,b,c,.. (1a, 1b, 2a, 4a v.b.)
- genotipler arasında dizi benzerliği %55-72
- alttipler arasında bu oran %75-86



- hepatit C'ye karşı aşı çalışmaları Faz I/II düzeyinde devam etmekte
- zarf proteinlerini kodlayan bölge E1 ve E2 bölgeleri ve virüsün zarf proteinleri hepatositteki başlıca reseptörü CD81'e bağlanır
- E2'de "high variable region-1" 384-410 arasında aa'leri içerir ve
- akut enfeksiyonlardan iyileşmede önemli,
- izolata özgü ve %100 değişkenlik gösterdiği için (mutasyon) aşı geliştirmede **sınırlı bir etkiye sahip** (Abdelwahab KS and Said ZNA. Status of Hepatitis C virus vaccination: recent update. World J Gastroenterol 2016; 22(2): 862-873).

○

○ .



- HCV enfeksiyonuna yanıt veren veya deneysel aşı ile immünize edilen şempanzeler HCV ile enfekte edildiklerinde enfeksiyonun anlamlı olarak atenüe olduğu gösterilmiş
- Lanford bu koruyuculuğun diğer genotip enfeksiyonlarından çapraz olarak koruyabildiğini göstermiş
- benzer olarak önceleri HC'den iyileşen i.v. ilaç bağımlılarında HCV enfeksiyonun viremik seyretme ihtimalinin çok azaldığı gösterilmiş
- bu gözlem ve bulgular aşı oluşturma ihtimalini güçlendirmiştir
(Ray SC, Thomas DL. Hepatitis C virüs. In Principle and Practice of Infectious Diseases (eds. Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ), Eighth Ed. Vol. 2, Elsevier Saunders, Philadelphia, 2015; p. 1904-1927).

○



- ilk proflaktik aşı alüminyum hidrosit adjuvanlı C-terminally recombinant kısa E1 protein olan T2S-918/InnoVac-C olarak isimlendirilen aşı
- sağlıklılarda E1 karşı güçlü antikor oluşturmuş (Leroux-Roels G, et al. A candidate vaccine based on the hepatitis C E1 protein: tolerability and immunogenicity in healthy volunteers. Vaccine. 2004;22:3080–3086)
- ancak kalıcı viremi bırakmış bu nedenle çalışma 2007 de sonlandırılmış



bir başka aşı MF59C adjuvantlı recombinant E1E2 heterodimer aşı

- üç ayrı dozda 60 gönüllüye verilmiş ve
 - tüm olgularda E1 ve E2'ye karşı nötralizan ve T hücre yanıtı oluşturmuş
 - ve hepatositteki HCV'nin majör reseptörünü de (CD81) bloke etmiş,
 - iyi ve güvenli olmasına karşın proteinleri elde edilmesi zor olduğu için ticarileştirilememiş
- [Frey SE, et al. Safety and immunogenicity of HCV E1E2 vaccine adjuvanted with MF59 administered to healthy adults. Vaccine. 2010;28:6367–6373].



- akut HCV enfeksiyonlu hastalarda iyileşme yoğun T hücre infiltrasyonu ile olur ve bu nedenle
- hem CD4 hem de CD8 yanıtını uyaran bir aşıya ihtiyaç var (Mehta S.H., et al. Protection against persistence of hepatitis C. Lancet. 2002;359:1478–1483)
- HCV reenfeksiyonunda beklendiği gibi primer enfeksiyondan çapraz reaksiyon nedeniyle daha hızlı hücresel immun yanıt oluşmakta [Behzadi MA^{1,2}, et al. Immunization with a Recombinant Expression Vector Encoding NS3/NS4A of Hepatitis C Virus Genotype 3a Elicits Cell-Mediated Immune Responses in C57BL/6 Mice. [See comment in PubMed Commons belowViral Immunol.](#) 2016 Apr;29(3):138-47)



bir deneysel fare çalışması; rDNA teknolojisi ile kodlanan genotip 3a NS3/NS4A antijenleri adjuvanlı ve adjuvansız olarak C57BL/6 farelere uygulanmış ve tüm deney hayvanlarında;

- CD8, Th1 ve Th2 yanıtının arttığı görülmüş, adjuvanlı grupta Th1, Th2 ve CD8 hücreleri arasında pozitif korelasyon daha fazla
- Th17'de değişiklik görülmemiş (Behzadi MA^{1,2}, et al. Immunization with a Recombinant Expression Vector Encoding NS3/NS4A of Hepatitis C Virus Genotype 3a Elicits Cell-Mediated Immune Responses in C57BL/6 Mice. [See comment in PubMed Commons belowViral Immunol.](#) 2016 Apr;29(3):138-47).

○



polihidroksibutirat boncuklara rC tek başına veya karma E1, E2 ve NS3 alüminyum hidroksit adjuvanı ile birlikte BALB/c farelere verilmiş,

- rC verilenlerde IFN-gama sekresyonu ve fonksiyonel T hücre yanıtı oluşmuş
- E1 ve E2'ye karşı potent antikor yanıtı, tümüne karşı IFN-gama ve T hücre yanıtı oluşmuş ve
- biopolyster boncukların antijen dağıtımında kullanılabileceği ve immunojenik olabileceği ve
- bu çalışmalardan efektif T ve B hücre determinantlarının tanımlanabileceği ifade edilmiş

(Martínez-Donato G¹, Piniella B², Aguilar D. Protective T Cell and Antibody Immune Responses against Hepatitis C Virus Achieved Using a Biopolyester-Bead-Based Vaccine Delivery System. [Clin Vaccine Immunol](#). 2016 Apr 4;23(4):370-8)



ancak şimdiye kadar sadece bir aşı riskli olgularda fazl/II çalışmasına çıkmış ve bir üst faza geliştirilmesi planlanmış terapötik bir aşı karakterinde

HCV genotype 1b'nin NS3, NS4, NS5A, ve NS5B proteinlerini kodlayan replikatif defectif simian adenovirüs (ChAd3) ve bir modifiye vaccinia Ankara (MVA) virüsleri vektör olarak kullanılmış

ChAd3 HCV-özü T hücre yanıtı optimal düzeyde olurken MVA ile arttığı ve multipl HCV antijenlerine karşı çok yüksek düzeye çıktığı bildirilmiş [Swadling L., et al. A human vaccine strategy based on chimpanzee adenoviral and MVA vectors that primes, boosts, and sustains functional HCV-specific T cell memory. Sci. Transl. Med. 2014 doi: 10.1126/scitranslmed.3009185. 34]

- birçok terapötik aşı başarılı şekilde HCV'ye özgül immun yanıtı oluşturmuş ancak hiçbiri kalıcı viral klirens sağlamamış (Yutani S, et al. Phase I clinical study of a personalized peptide vaccination for patients infected with hepatitis C virus (HCV) 1b who failed to respond to interferon-based therapy. Vaccine. 2007;25:7429–7435; Klade CS., et al. Therapeutic vaccination of chronic hepatitis C nonresponder patients with the peptide vaccine IC41. Gastroenterology. 2008;134:1385–1395; Habersetzer F, et al. A poxvirus vaccine is safe, induces T-cell responses, and decreases viral load in patients with chronic hepatitis C. Gastroenterology. 2011;141:890–899.e1-4)



- son olarak hasta serumlarından elde edilmiş suşların E1E2 kodlayan genlerin tümü PCR ile çoğaltılmış
- ekspresse edildikleri vektörde klonlanmış ve viral psödopartiküller elde edilmiş (HCVpp)
- bu virüslerin enfektiviteleri ve nötralizasyon duyarlılıkları tanımlanmış
- E1E2 nin yaklaşık 900 klonu tanımlanmış ve farklı genotip ve hasta gruplarından 78 fonksiyonel E1E2 paneli tarama ile elde edilmiş ve bunların nötralizan antikorlara duyarlılıklarının farklı olduğuna dikkat çekilmiş ([Urbanowicz RA¹](#), [McClure CP¹](#), et al. A Diverse Panel of Hepatitis C Virus Glycoproteins for Use in Vaccine Research Reveals Extremes of Monoclonal Antibody Neutralization Resistance. [J Virol](#). 2015 Dec 23;90(7):3288-301).

○

○

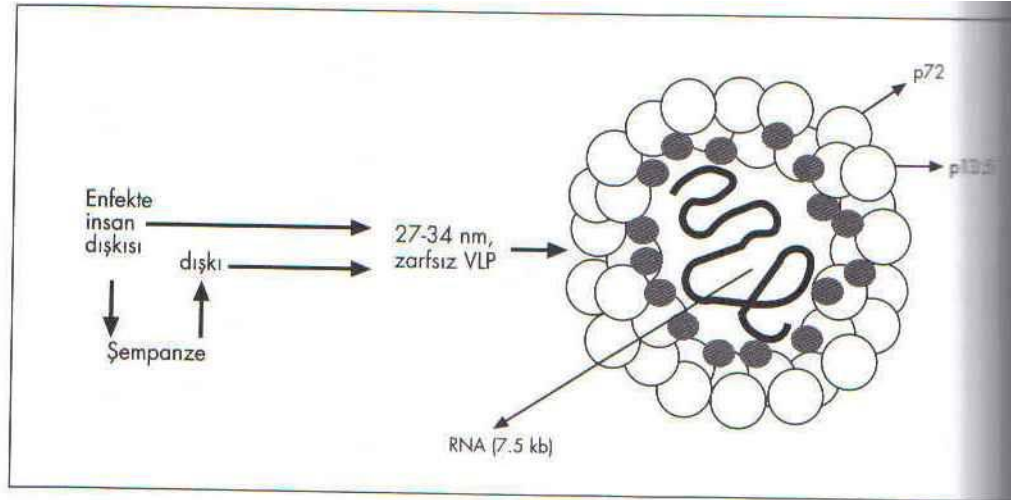


SONUÇ

- HCV'nun heterojinitesi fazla
- immundominan koruyucu epitopların tanımlanması zor
- sadece antijenik uyarı ile oluşabilecek nötralizan antikorlar etkin değil







Şekil 1. HEV (şematik)

* BU BÖLÜM, "VİRAL HEPATİT '98" KİTABINDAKİ YAZININ TIPKIBASIMIDIR.

- dört genotipten ilk ikisi insan, diğerleri hayvan vektörleri ile bulaştığı düşünülürken
- immün süprese, transplant hastalarında fatal seyredebilen kronik enfeksiyona tüm genotiplerin neden olduğu anlaşılmış
- tedavide ribavirin bazen etkili olabilmekte (Kamar N., et al. Hepatitis E virus-related cirrhosis in kidney- and kidney-pancreas-transplant recipients. Am. J. Transplant. 2008;8:1744–1748).



- ORF 1 NS proteinleri kodlar
- ORF 2 ORF 1'in son kodunun alt kısmından başlar ve kapsid proteinlerini kodlar.
- HEV ile enfekte olanlarda buradan derive proteinlere karşı antikorlar oluşur.



- koruyucu monoklonal antikor ve hedef epitopları tanımlanmış
- ORF -2 deki 112-607 veya 610 arasındaki a.a. insekt hücrelerine eksprese edilmiş hayvan çalışmalarında koruyuculuğu gösterilmiş
- ilerideki aktif immünizasyon çalışmalarında kullanılabileceği



HEPATIT E AŞILARINDA SON GĞELİŞMELER

- genom üç ORF'i kodlar ve bunlardan aşı geliştirmek için immun dominant olan proteinler ORF 2 ' lerdir ve
- çalışmaların tümü bununla ilişkili (Gao S., et al. Oral immunization with recombinant hepatitis E virus antigen displayed on the Lactococcus lactis surface enhances ORF2-specific mucosal and systemic immune responses in mice. Int. Immunopharmacol. 2015;24:140–145).
- buradan elde edilen antijenlerle şu ana kadar sadece iki klinik çalışma ortaya çıkmış Nepal'deki faz II çalışmasında aşının oldukça güvenli ve etkin olduğu gösterilmesine rağmen karlılık göstermeyebileceği için ticarileştirilememiş (Shrestha M.P. et al. Safety and efficacy of a recombinant hepatitis E vaccine. N. Engl. J. Med. 2007;356:895–903).



ikincisi sadece Çin'de kullanımı olan Hecolin adlı aşı (Zhu F.C, et al. Efficacy and safety of a recombinant Hepatitis E vaccine in adults: A large scaled, randomized, double blinded placebo controlled, phase 3 trial. Lancet. 2010;376:895–902; Zhang J., et al. Long-term efficacy of a hepatitis E vaccine. N. Engl. J. Med. 2015;372:914–922)

- bir rekombinant HEV 239 aşısı olup 16 yaşından büyüklere önerilmekte
- aşı HEV genotip 1'in ORF2 368-606 aa E coli'de ekspresyonu ile elde edilmekte
- iyi tolere edildiği bildirilmekte ([Li SW](#)¹, et al. The development of a recombinant hepatitis E vaccine HEV 239. [Hum Vaccin Immunother.](#) 2015;11(4):908-14).



WHO'nun Special Advisory Group (SAGE) pre-kalifikasyonu hakkında öneriler yapmış ve

- sub-saharan Afrika ile Güney Doğu Asya'da salgınlarda kullanılmasını zorunluktan önermiş ancak
- yaygın aşı uygulamaları için daha fazla çalışma ve
- gebelikte, çocuklarda, kronik karaciğer hastalarında ve immünsüprese hastalarda güvenlik çalışmasının gerekliliğini vurgulamış



monoklonal antikor ile nötralizan lineer epitop araştırılırken ;

- ORF2'nin 423-437 lokasyonunda yeni bir nötralizan antikoru indükleyen lineer epitop (L2) tanımlanmış ve aşı üretiminde kullanılabileceği fere ve maymun deneyleri ile gösterilmiş
- üstelik bu epitop enfeksiyonun seyri sırasında immundominans göstermemiş ([Tang ZM¹](#), et al. A novel linear neutralizing epitope of hepatitis E virus. [Vaccine](#). 2015 Jul 9;33(30):3504-11).
- subünit aşı olarak üçlü aşı çalışmaları da var (astrovirüs, norovirüs ve HEV) (-[Xia M¹](#), et al. A trivalent vaccine candidate against hepatitis E virus, norovirus, and astrovirus. [Vaccine](#). 2016 Feb 10;34(7):905-13).

○

○



- HE aşısı ile korunulabilir bir hastalık
- yeni epitoplara subünit aşısı çalışmaları için dayanak
- yeni aşısı geliştirilmesi olanaklı





o teşekkürler

