

Viral hepatitlerin dünü, bugünü ve yarını

Prof. Dr. Reşit Mıstık

TÜRK KLİMİK VHÇG HEPATİT AKADEMİSİ

Bursa- 20.Ocak.2017

- tarihin başlangıcı M.Ö. 10.000 yılda ve
- bundan öncesi tarih öncesi
- Şanlıurfa Göbeklitepe kazıları ile tarihi değiştirecek ön bulgulara ulaşıldığı düşünülmekte



Resimlerde, Göbekli Tepe'de bulunan T biçimli taşlar görülmekte. Bazılarının üzerinde aslan figürü bulunmaktadır.



- **Arkeolojik Höyük** Adı:Göbekli Tepe
- il:Şanlıurfa
- İlçe:Haliliye^[1]
- Köy:Örencik
- Türü:Kutsal alan
- Tescil durumu:Tescilli^[2]
- Tescil No:422
- Tescil Derecesi:I. Derece Arkeolojik Sit
- Tescil tarihi:27.09.2005^[2]
- Araştırma yöntemi:Kazı
- Dönem:Çanak Çömleksiz Neolitik A – B
- Tarihlendirme:MÖ 10.000 – 8.000

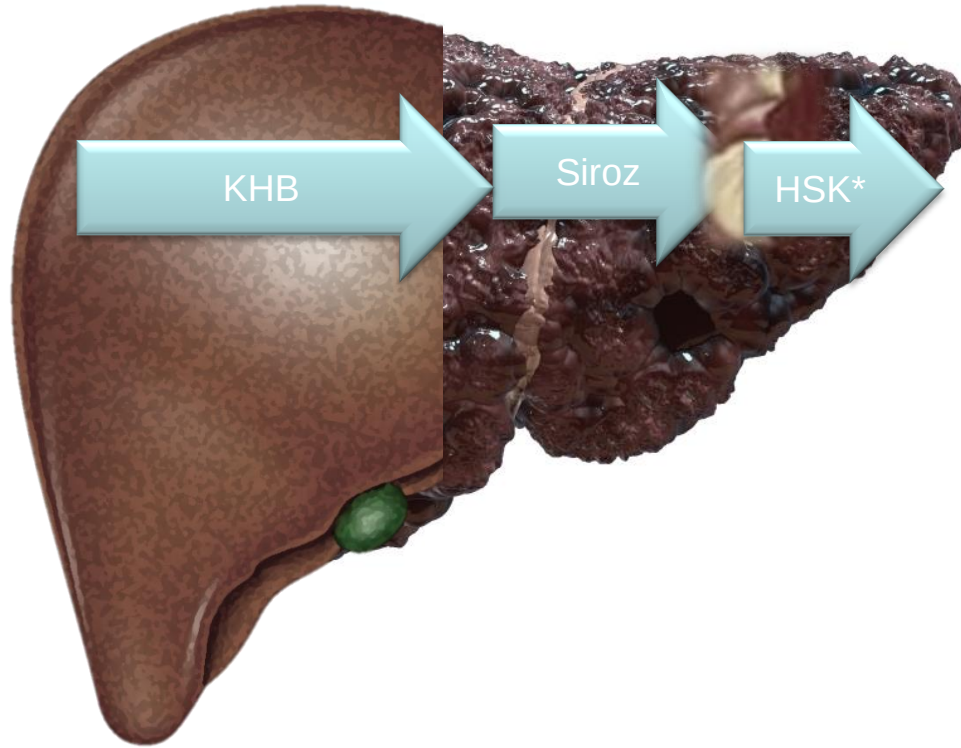


([Kazı Sonuçları Toplantısı, \(2010\) Cilt 2](#) Klaus Schmidt, *Göbekli Tepe Kazısı 2009 Yılı Raporu*, Sh.: 214)



- Göbeklitepe, bir inanç sistemine sahip olan [avcı – toplayıcı](#) gruplar açısından önemli bir kült merkezi
- en erken kullanımının [Çanak Çömleksiz Neolitik Çağ](#)'ın (PPN, Pre-Pottery Neolithic) A evresine (MÖ. 9.600 – 7.300),
- Paleolitik çağa kadar uzanan epipaleolitika dönemine ait (1000-2000 sene daha eski) olduğu da düşünülüyor
- en son kullanım tarihi-terkedilme tarihi M.Ö. 8000
- UNESCO 2011 de Dünya Mirası Adayı

KVH'ler ; Siroz, HSK ve Karaciğer ilişkili ölümlere yol



- Yaklaşık 1 million ölüm/yıl¹
- Hastaların 5–10% 'unda karaciğer transplantasyonu gerekli¹
- KHB'li hastaların %40'ında siroz, karaciğer yetmezliği, veya HSK gelişir²

*Sirozlu hastalar

- M.Ö. 1500 Hindistan bitkisel tedavi-cerrahi pratik (101 cerrahi alet ve 760 tıbbi bitki)
- M.Ö 4yy da Hindistan'da rinoplasti
- M.Ö. 2000 Mezopotamya-Asya'da distilasyonun anlaşılması ve esans üretimi
- M.Ö. 725 I-Hsing tarafından mekanik saatin icadı

- M.Ö. 8. yy dan itibaren Yunan –Roma medeniyeti
- M.Ö. 460-377 HIPPOCRATES

ents, eye infections,
500 substances.



ANCIENT GREECE AND ROME

460-377 Hippocratic Oath. There are many versions, one of which is given below:

I swear by Apollo the physician and by Asklepios, Hygeia and Panacea, and all the gods and goddesses and call them to witness that... I will prescribe treatment to the best of my ability and judgement for the good of the sick, and never for a harmful or illicit purpose. I will give no poisonous drug, even if asked to, nor make any such suggestion and likewise I will give no woman a pessary to cause abortion. I will both live and work in purity and godliness... I will... refrain from all deliberate harm or corruption, especially from sexual relations with women or men, free or slave. Anything I see or hear about people, whether in the course of my practice or outside it, that should not be made public, I will keep to myself and treat as an inviolable secret.

nd Edwin
, referring



Both men

...artificial 'nostrils' open.

Ta'ang Kung began to study medical case histories - the only record in Chinese literature for 1,500 years of stomach, cystitis, urinary paralysis, aneurysm, haemoptysis



Hippocrates



ANCIENT GREECE

500-420 Hippocrates flourished. Earliest Hippocratic Corpus



ANCIENT GREECE

460-377 Hippocratic medical school is regarded as the Western Medical



ANCIENT GREECE AND ROME

550-480 Pythagoras founds school at Croton. Earliest scientific studies of anatomy and physiology.



CHINA

479-300 Nei physiologic descriptions originated from

- tıbbın ilk yazılı sanat ve pratik olarak kaydı Mezopotomya ve Mısır'daki kazılardan elde edilmiş
- M.Ö 500 yılında doğu Akdeniz'de Yunan Medeniyeti ile gerçek bilimsel tıbbın başladığı düşünülür
- tıbbın babası olarak ta Hippocrates (M.Ö.460-377) olarak yazılır ve ilk yazılı sarılık tanımı Hippocrates tarafından yapıldığı bilinir
- sarılığın safra yolu tıkanma sonucu olduğu uzun süre inanılmıştı.
- M.S. VIII yy da Papa Mainz'in sarılık salgınından bahsettiği görülüyor
- ülkemizde XIV. YY yaşamış Hacı Paşa olarak ta bilinen Celalüddin Hızır'da koruyucu hekimlik kitabı Müntahab-ı Şifa'da sarılıktan "yarekan" adıyla bahsetmekte neden ve tedavisi hakkında bilgi vermekte
- 1865 te Patolog Virchow ilk kez bilimsel olarak sarılığı "kataral ikter" olarak tanımlıyor

- daha sonraki gelişmelerle bugünkü etyolojik temelli viral hepatit tanım ve terminolojisi çıkmış

Viral Hepatitlerde Bazı Önemli Gelişmelerin Kronolojisi

- 1865 : Virchow'un "kataral ikter" kavramı
- 1886 : Pioneer'ın kataral ikterin epidemik şekillerinden bahsetmesi
- 1887 : Weil sarılık enfeksiyöz olabilir?
- 1912: Cockayne «enfektif hepatit» teklifi
- 1937 ve 1939 : Findlay ve MacCallum "Enfektif hepatit" terimi (sarı humma aşısı sonrası oluşan sarılık için)
- 1940-1945: II. Dünya Savaşı sırasında sarı humma aşısı yapılanlarda salgın
- 1940: Hastalığın enfeksiyöz ve serum hepatiti olarak ayrılması
- 1942 : Vogt enfektif hepatitin nedeni bir virüs?
- 1943 : Cameron akut dönemde etken kanda bulunur ve İngiltere'de Sağlık Bakanlığı «homolog serum hastalığı» ve sonra «serum hepatiti» terimi
- 1947 : MacCallum Hepatit A ve Hepatit B terimlerini kullanmış

- 1950 : Karaciğer biyopsisinin yaygınlaşması ile patogenezin daha iyi anlaşılması sağlanmış.
- 1955 : Ritis'in karaciğer nekrozunun göstergesi biyokimyasal testleri belirlemesi (Türkiye'de ilk kez Prof. Dr. Kaya Kılıçturgay tarafından çalışıldı).
- 1963: Blumberg'in Australia antijenini keşfi
- 1967 : Willowbrook Eyalet Okulu immünolojik çalışmaları ile Krugman ve ark larının MS-1 ve MS-2 tipleri saptaması ve Deinhardt'ın Chicago'da marmoset maymunlarına viral hepatit bulaştırdıklarını yayınlaması (ilk hayvan modelleri)
- 1970: David Dane'nin «Dane partikülü»
- 1973 : Feinstone'nun HAV'nu göstermesi, CDC de
- 1974 : Prince'in NANBV kavramı
- 1976 : Greenberg ve ark.larının IFN tedavisi ile KHB'de ilk olumlu sonuçlar
- 1977 : Rizetto'nun HDV'yi keşfi ve RIA ile gösterilmesi
- 1979 : Dane'nin HBV viryonunu göstermesi

- 1981 : Plazma derivesi HBV aşısı
- 1983 : HEV'nun Balayan tarafından keşfi
- 1986 : Rekombinant DNA teknolojisi ile HBV aşısı üretimi
- 1985 ve 1987: Bradley ve Alter ile ark. larının NANBV karakteristiklerini tanımlamaları
- 1986 : HAV aşısının Binn ve ark. tarafından geliştirilmesi
- 1989 :Choo ve ark larının HCV'yi klonlaması
- 1989 : Kuo ve ark. larının HCV serolojisi
- 1990 : Reyes ve ark.larının HEV'nu klonlaması
- 1995 : GB-V'nün belirlenmesi
- 1997 : TTV'nun Nishizawa tarafından belirlenmesi
- 2002 : Chemin'in SEN-V'nu bulması
-

- M.Ö. 10.000 Mısır Medeniyeti
- M.Ö. 3494 Çin Medeniyeti imp. Shen Nong Herbal
- M.Ö. 2500 Mısır'da göz, kafa, ağız doktorları
- M.Ö. 1750 Mezopotomya Hamurabi kanunları ilk yazılı pratik tıbbi kurallar

- M.Ö. 7000-2000 AVRUPA'DA NEOLİTİK ÇAĞ
- M.Ö. 4000 YILLARINDA ÇİN TIBBI
- M.Ö. 1500-1000 YILLARINDA HİNT TIBBI
- M.Ö. 2000-1000 AVRUPA'DA BRONZ ÇAĞI
- M.Ö. 1000-500 AVRUPA'DA ERKEN DEMİR ÇAĞI

Diagnosis



ANCIENT EGYPT

Records indicate the pulse was important in assessing patients. Wounds should also be probed.

Treatment



Statuette of Isis with her baby son, Horus



ANCIENT EGYPT

10,000-2000 Herbal medicines used in Mesopotamia.



CHINA

3494 Legend discovers

ANCIENT EGYPT



5000-2500

Treated burns by swabbing with milk from mothers of male babies: called on Isis to help (she used her milk to heal her son's burns).

CHINA



3000

Stone acupuncture needles have been found in Inner Mongolia dating back to this time.

ANCIENT EGYPT



2500

Used raw ox liver for treating night blindness: unwittingly supplying Vitamin A, a lack of which is associated with this problem.

Surgery

ANCIENT INDIA - INDUS VALLEY CIVILISATION



2500-1500

At first magic important element but sorcerers become practitioners and scholars.



Prehistory Trepanning, cutting a small hole in the skull with stones and flints. Skulls with up to 5 holes found. Excised rounds of skull worn as amulets. Still practised for relief of intracranial pressure.

ANCIENT EGYPT



2500

Surgical operations depicted upon tomb of Pharaohs at Saqqarah.

Trepanning, the earliest known surgery

3500 Early medicine recorded on baked clay tablets in cuneiform writing. Highly regulated profession.

Healers and teachers

ANCIENT EGYPT



5000-2500

Magicians uttered spells over patients to attack diseases or their agents. Priestly medicine.



2,800 full

Related skills and sciences

2700 The Chinese used acupuncture to treat pain associated with tooth decay.

CHINA



2900-2700 jaw shock through drain and



Inventions and

5000 The earliest recorded

tanıdaki gelişmeler

- hepatit B virüsü (HBV) ve hepatit C virüs (HCV)' lerinin tam olarak antijenlerinin klonlanması ile tanıda ciddi ilerlemeler kaydedilmiş
- HCV enfeksiyon tanısında önceleri 1. Jenerasyon tanı kitleri ile yanlış pozitiflikler çok yüksek oranda bulunduğu için doğrulama testi rekombinant immunoblot (RIBA) gerekli görülmüş,
- ancak spesifik antijenlerin eklenmesiyle yeni testlerde bu durum oldukça azaltılmış

hepatit virüslerinin tanısındaki testler

- CIE, IHA, RPHA, RIA, EIA (anti-HBs)
- Abbott Laboratuvarları HBV, HAV ve HDV için
- Chiron ve Gene Laboratuvarları HCV ve HEV için oldukça standart testler geliştirdiler (1980-1990)

ve daha sonra viral nükleik asitlerin;

- hibridizasyon ng/mL,
- 1989 Kerry Mullis PCR'ın KEŞFİ
- in-house PCR pozitif-negatif,
- kantitatif PCR kopya/mL, İÜ/mL
- otomatize nükleik asit saptama ve kantitasyon sistemleri
- sekanslama (DNA-RNA dizi analizleri) sistemleri ile hepatit virüslerinin varyantları, genotipleri, mutasyonları ve ilaç direnci saptanabilmekte

- M.S. 5 YY KADAR ROMA-YUNAN MEDENİYETİ
- SONRASINDA AVRUPA ÜLKELERİ devrede
- BU DÖNEMDE AVRUPA'DA ÜNİVERSİTE VE HASTANELERİN KURULUŞ YILLARI başlıyor

tedavide gelişmeler

- tedavide kronik hepatit B, D ve C (sırasıyla KHB, KHD ve KHC) için IFN ile ilgili gelişmeler
- hemen akabinde KHB tedavisinde nükleotid ve nükleozid analoglarının bulunması ve
- tedaviye girmeleri (sırasıyla 1998'de ilk olarak lamivudin daha sonraki yıllarda sırasıyla adefovir, entekavir, tenefovir, telbivudin) bulaş ve sirozu önleyerek yeni bir ufuk
- klasik interferon (IFN) çalışmaları ve daha sonra sentez edilen pegile IFN kullanımını getirmiş haftalık tek enjeksiyonlarla tedavide kısmi bir konfor sağlanmış,
- KHB tedavisinde yeterli bir etki görülmemiş

The Yellow Emperor and Shen Nong



CHINA

2698-2598 Huang-ti, the Yellow Emperor, legendary author of Nei Ching, a medical compendium that was the standard work for thousands of years.



ANCIENT EGYPT

2500 Doctors many and specialised - eye doctors, head doctors, stomach doctors.



The god Anubis embalming the body of a pharaoh



ANCIENT EGYPT

2,800 Imhotep was doctor to the Pharaoh Zoser and given full status as a god in 535 BC. The Greeks adopted him, changing name to Imouthes, and identified him with Asclepius.



CHINA



ANCIENT EGYPT

2700 Anubis was conductor



Egypt

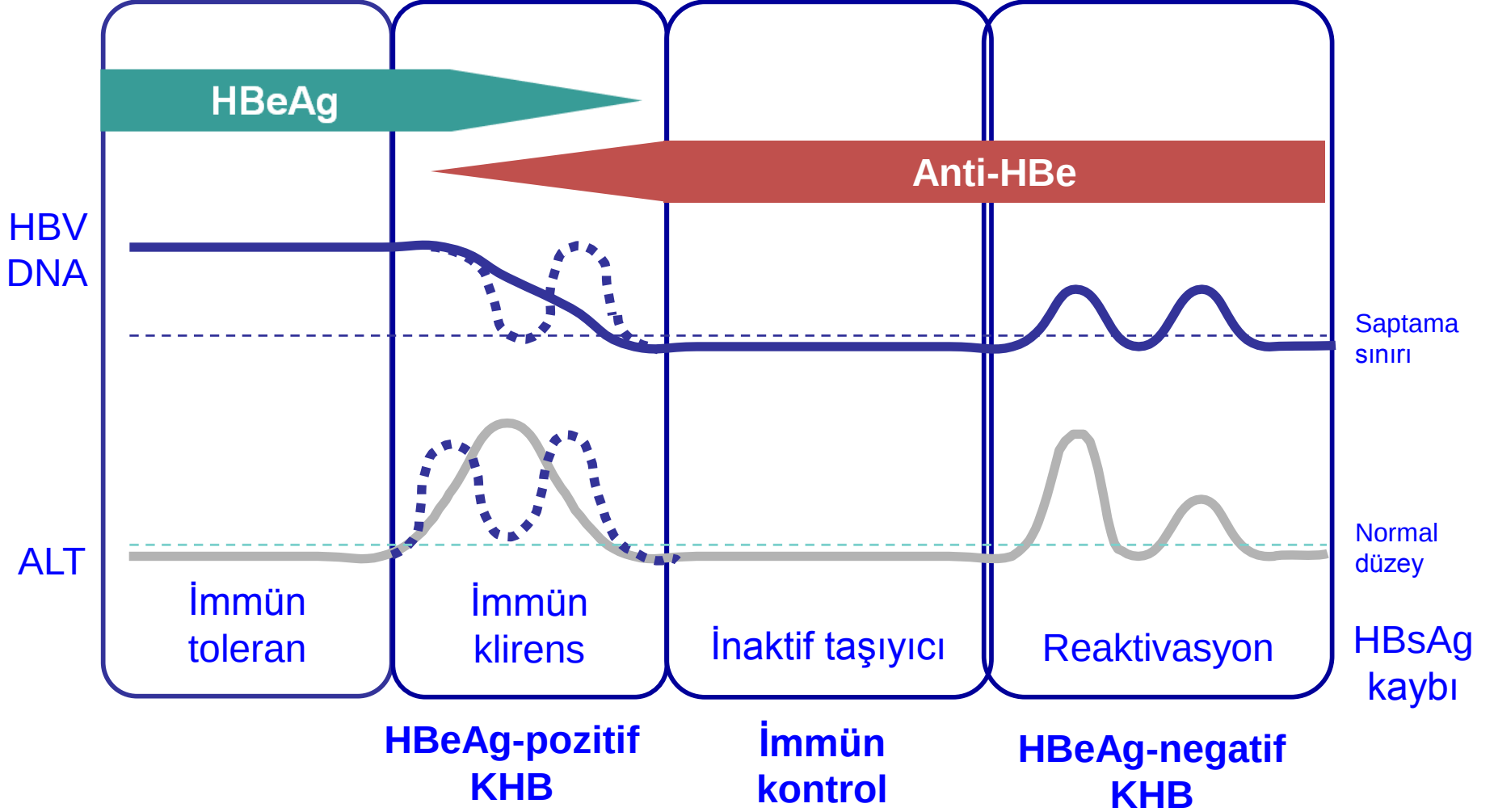
- M.S. 10-13 YY ARTAN SAYIDA ÜNİVERSİTE,
(İTALYA, İSPANYA, İNGİLTERE, ALMANYA, İSVİÇRE
V.B.)

- KHB tedavisinde gelişmeler

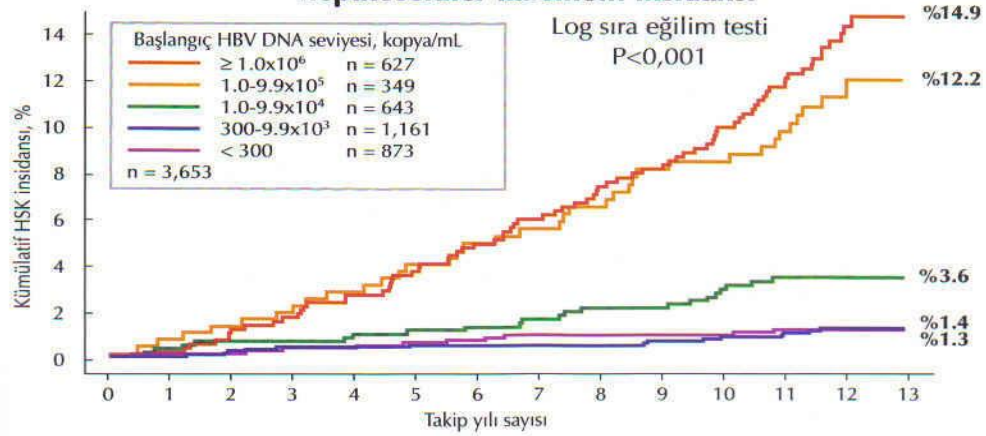
Kronik HBV Enfeksiyonunda Türkiye’de Ruhsatlı Tedaviler

- Konvansiyonel IFN’lar (1992)
- ✓ Lamivudin (1998)
- ✓ Adefovir (2002)
- ✓ Pegile IFN’lar (2006)
- ✓ Entekavir (Şubat 2007)
- ✓ Tenofovir (Eylül 2008)
- ✓ Telbivudin (2009)

KHB'nin evreleri - Doğal seyir

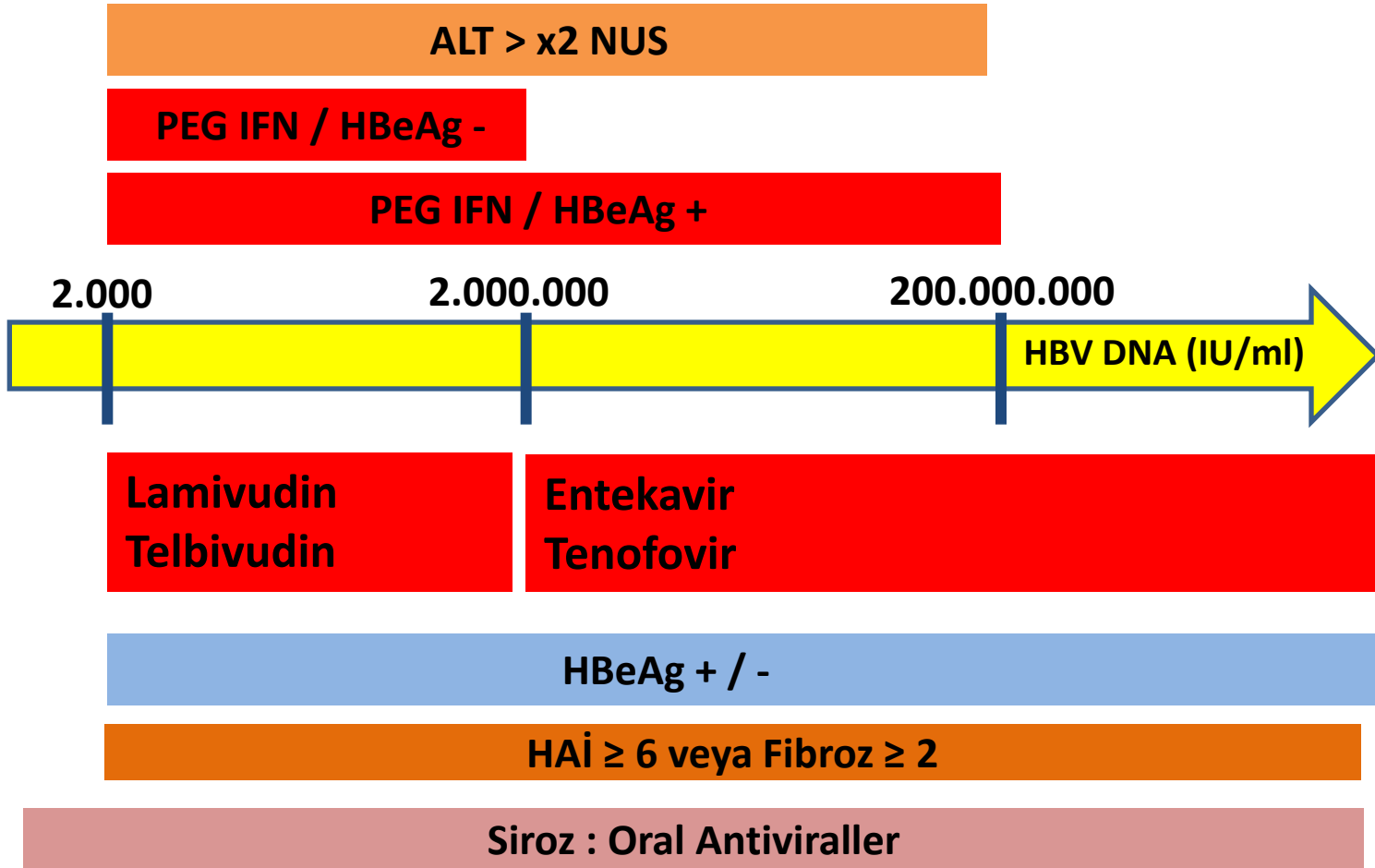


**Çalışma girişindeki serum HBV DNA seviyesi ile kümülatif
hepatoselüler karsinom insidansı¹⁰**



Chen CJ et al. JAMA 2006;295:65-73 makalesinden uyarlanmıştır.

SEÇENEKLER



In vitro çapraz-rezistans ilaç sınıfları içinde sınırlı tedavi etkililiğine işaret edebilir

	In vitro rezistans süstitüsüonu			
	LVD/LdT-rezistan (M204I/V)	ADV-rezistan (N236T)	ADV-rezistan (A181T/V)	ETV-rezistan (L180M+M204V/I ± I169 ± T184 ± S202 ± M250)
Mutasyonun listelenen ilaçlara karşı bir dereceye kadar duyarlılık azalmasına katkısı vardır [†]	- ETV - LdT	TDF	- LVD - LdT - TDF	- LVD - LdT
Tamamen aktif kalan ilaçlara	- ADV - TDF	- ETV - LVD - LdT	ETV	- ADV - TDF

Rezistan Orta Duyarlı

[†]Duyarlılık üzerindeki etki değişkeni; hasta çalışması değil, laboratuvar analizi sonuçlarıdır.

LVD=lamivudine; ADV=adefovir; LdT=telbivudine

yeni moleküller

- tenofovir alafenamide fumarate (TAF) tenefovirin phosphonoamidate prodrogu olup oral etkili
- TAF tenefovire göre daha geniş doku dağılım gösterir ve
- aktif metaboliti olan diphosphate lenfoid hücrelere ve hepatosite girer HIV ve HBV'de daha güvenli, ucuz ancak kür ihtimali daha fazla değil

([Geoffrey Dusheiko](#) *Towards the elimination and eradication of hepatitis B. [J Virus Erad](#). 2015 Jan; 1(1): 4–12)

besifovir (tenefovirin bir türevi) daha yeni bir pro-drug olup ;

- belirgin olarak daha uzun süre kan dolaşımında kalır ve
- plazmadan eliminasyon hızı uzun,
- eğri altında kalan alan geniş [[\(Geoffrey Dusheiko](#) *Towards the elimination and eradication of hepatitis B. [J Virus Erad](#). 2015 Jan; 1(1): 4–12)
-



ANCIENT EGYPT

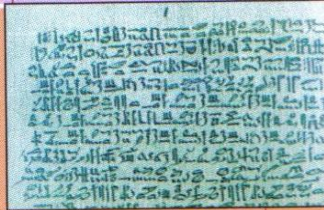
2500 Ptolemaic period raised ban on dissection.



ANCIENT EGYPT

2500 Mummification helped knowledge of anatomy. The Ebers Papyrus and Edwin Smith Papyrus of the first half of the 16th Century BC are important sources, referring to an earlier period. Edwin Smith Papyrus is earliest known surgical text.

Section of Ebers Papyrus



especially from sexual relations with or men, free or slave. Anything I see about people, whether in the course of practice or outside it, that should be made public, I will keep to myself as an inviolable secret.



CHINA

2638-2598 Huang-ti, the Yellow Emperor, legendary author of *Nei Ching*, medical compendium that was the standard work for thousands of years.

The Yellow Emperor and Shen Nong



Both men and women worked as healers in Greece



ANCIENT EGYPT

2500 Doctors many and specialised - eye doctors, head doctors, stomach doctors.



The god Anubis embalming the body of a pharaoh

ANCIENT EGYPT

Imhotep was doctor to the Pharaoh Zoser and given status as a god in 535 BC. The Greeks adopted him, changing name to Imouthes, and identified him with Asclepius.



ANCIENT EGYPT

2500 Anubis was conductor of the dead and patron god of embalmers.

In Egyptian lower jaw holes drilled home, possibly to stressed teeth.



MESOPOTAMIA

1750 Code of Hammurabi. Earliest known regulations of medical practice.



Egyptian doctor Imhotep was later identified with the Greek god, Asclepius

Code of Hammurabi inscribed on a polished stele c. 1792-1790 BC



ANCIENT GREECE AND

A Greek cure for haemorrhoids: cow sweat, ashes of dog's skin of a snake macerated in vinegar and rose honey. Cures warts: ashes of white dog's skin, oil of roses. Believed certain dogs and snakes help effect

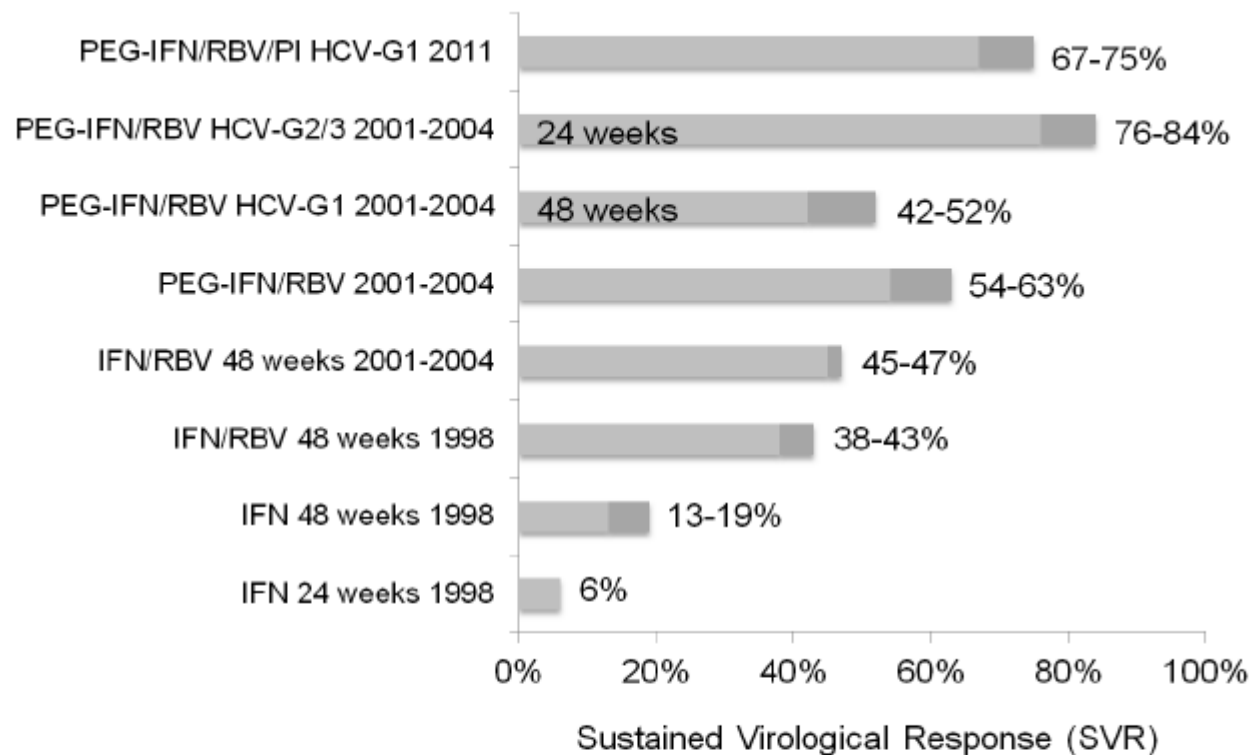
ANCIENT GREECE

630

Thales of Miletos. The first true scientific philosopher. He taught that water was the basic element.

- M.S. 1160 FİLİSTİN ŞAM'DA BÜYÜK İSLAM HASTANESİ
- M.S. 1250 ÜLKEMİZDE İLK İSLAMİ TIP OKULU

- KHC'deki Gelişmeler



IFN trials	PEG-IFN trials	PI trials
USA trial: McHutchison et al., NEJM 1998 Int. trial: Poynard et al., Lancet 1998	PEG-IFN2b: Manns et al., Lancet et al., 2001 PEG-IFN2a: Friedet et al., NEJM 2002 PEG-IFN2a: Hadziyannis et al., Ann Int Med. 2004	Boceprevir: Poordad et al., NEJM 2011 (non-black cohort) Telaprevir: Jacobson et al., NEJM 2011

Figure 1. Development of chronic hepatitis C therapy. The sustained virologic response rates have improved from around 5% with interferon monotherapy in the early 90s to >70% today with triple therapy of PEG-IFN + ribavirin + PI (data for treatment-naïve patients)

- KHC ve akut hepatit C (AHC)'de IFN'a ribavirin eklenmesi klirensi arttırmış ve kiloya ayarlı ribavirin verilmesi ile %40-60 oranında daha yüksek kalıcı HCV klirensi sağlanmış
- bu tedaviye ek olarak I. Jenerasyon proteaz inhibitörleri ile (2010 'da telaprevir, boceprevir) bu oran %80'lere çıkmış, ancak

Table 1. Relevant definitions for HCV treatment

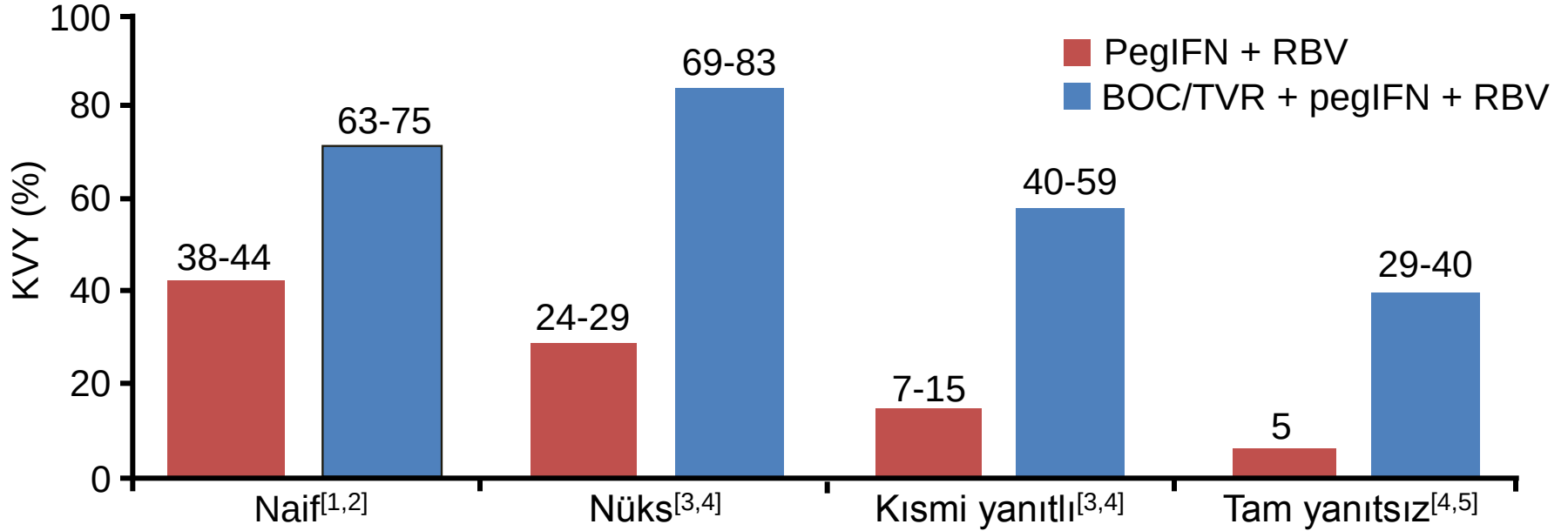
Abbreviation	Term	Description
SVR	Sustained Virological Response	HCV RNA negative 6 months after the end of therapy
SVR-12	Sustained Virological Response	HCV RNA negative 12 weeks after the end of therapy; FDA-accepted endpoint for future trials
RVR	Rapid Virological Response	HCV RNA negative after 4 weeks of therapy
eRVR (BOC)	Extended Rapid Virological Response (for boceprevir)	HCV RNA negative (LLD, not LLQ) between week 8 and week 24 of BOC therapy: RGT criterion for BOC
eRVR (TLV)	Extended Rapid Virological Response (for telaprevir)	HCV RNA negative (LLD, not LLQ) between week 4 and week 12 of TLV therapy: RGT criterion for TLV
EVR	Early Virological Response	HCV RNA decline $\geq 2 \log_{10}$ at week 12
cEVR	Complete Early Virological Response	HCV RNA negative at week 12
NR (BOC)	Non-response (boceprevir)	HCV RNA ≥ 100 IU/mL at week 12; or HCV RNA positive at week 24, futility rule for BOC
NR (TLV)	Non-response (telaprevir)	HCV RNA ≥ 1000 IU/mL at week 4 or week 12; or HCV RNA positive at week 12, futility rule for TLV
BT	Breakthrough	HCV RNA was LLD but increased to ≥ 100 IU/mL or increase of HCV RNA $\geq 1 \log_{10}$ during therapy
RL	Relapse	HCV RNA negative at EOT and recurrence of HCV RNA during the follow-up of 6 months
PR	Partial Response	HCV RNA decline $\geq 2 \log_{10}$ at week 12 but positive at week 24 during PEG-IFN + RBV
NULR	Null response	HCV RNA decline $< 2 \log_{10}$ at week 12 during PEG-IFN + RBV
LI	Lead-In	4 weeks PEG-IFN + RBV before adding a PI

LLD, lower limit of detection (<10 -15 IU/mL; here indicated as negative); LLQ, lower limit of quantification; EOT, end of treatment; RGT, response-guided therapy

son yıllarda ortaya çıkan diğer direkt etkili anti-virüs tedavileri ile interferonsuz tedavi rejimleri;

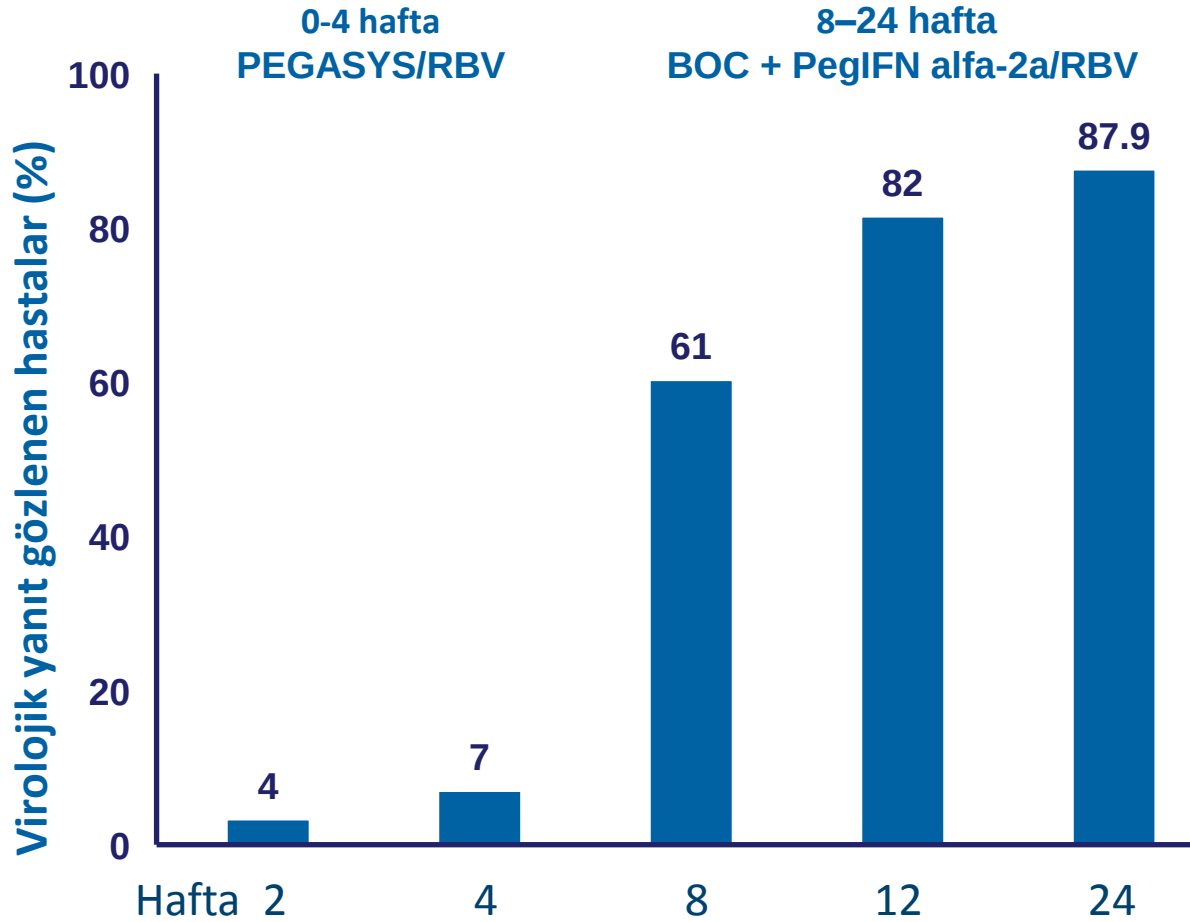
- genotipe bağlı olarak %100'e kadar çıkan kalıcı HCV klirensi sağlamış (sofosbuvir, ledispavir, simeprevir, grazoprevir, elbasvir, asunaprevir, daklatasvir, velpatasvir, ombitasvir, paritaprevir, ritonavir, dasubuvir v.b.) .

G1 hastalarda tedaviye telaprevir veya boseprevir eklenmesi ile KVY anlamlı ölçüde yükselir



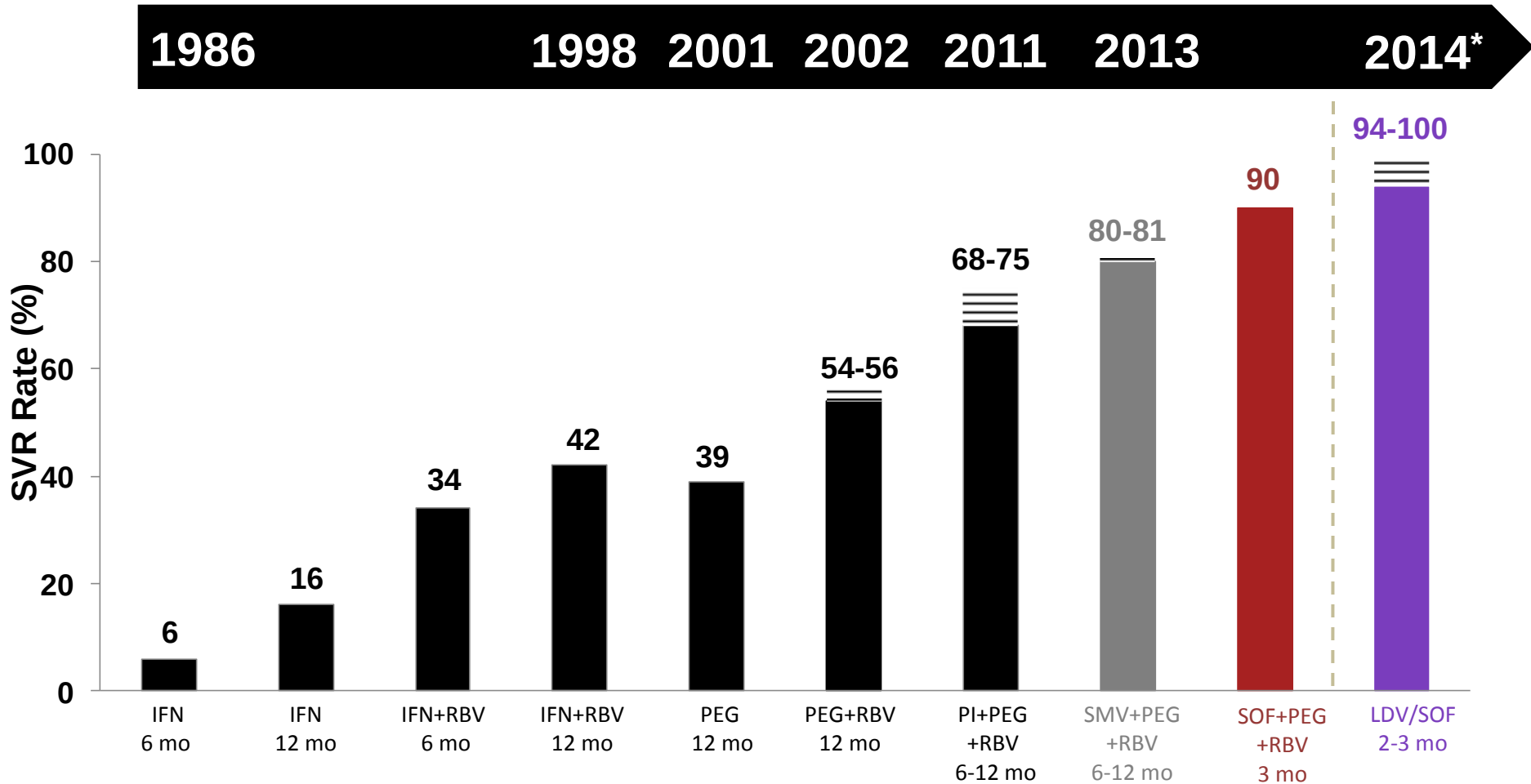
1. Poordad F, et al. N Engl J Med. 2011;364:1195-1206. 2. Jacobson IM, et al. N Engl J Med. 2011;364:2405-2416.
3. Bacon BR, et al. N Engl J Med. 2011;364:1207-1217. 4. Zeuzem S, et al. N Engl J Med. 2011;364:2417-2428.
5. Bronowicki JP, et al. EASL 2012 # 11.

Naif Hastalarda PEGASYS/R+Boseprevir çalışması : Virolojik Yanıt*



**Hastaların %81'inde
4. haftada HCV
RNA'da
 $\geq 1\text{-log}_{10}$ düşme**

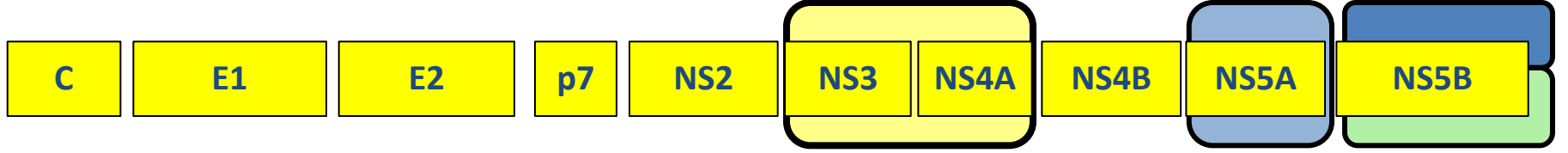
SVR Rates in HCV Genotype 1 Treatment-Naïve Patients



Year of data presentation at EASL 2014 and publication in *NEJM

Adapted from Strader DB, et al. *Hepatology* 2004;39:1147-71. INCIVEK [PI]. Cambridge, MA: Vertex Pharmaceuticals; 2013. VICTRELIS [PI]. Whitehouse Station, NJ: Merck & Co; 2014. Jacobson I, et al. EASL 2013. Amsterdam. The Netherlands. Poster #1425. Manns M, et al. EASL 2013. Amsterdam. The Netherlands. Oral #1413. Lawitz E, et al. APASL 2013. Singapore. Oral #LB-02; Afdhal N, et al. *N Engl J Med* 2014; 2014 Apr 12 [Epub ahead of print]; Kowdley K, et al. *N Engl J Med* 2014; 2014 Apr 11 [Epub ahead of print] Mizokami, AASLD, 2014, Poster #1929

Doğrudan etkili antiviral ajanlar



NS3/4A Proteaz inhibitörleri (Pi)

Yüksek potens
Sınırlı genotipik kapsam
Düşük direnç bariyeri

- Telaprevir
- Boceprevir
- Simeprevir
- Danoprevir
- Faldaprevir
- Asunaprevir
- Paritaprevir
- Grazoprevir
- Vaniprevir
- Sovaprevir

NS5B Nükleoz(t)id inhibitörleri (NI)

Orta ve yüksek potens
Pangenotipik kapsam
Yüksek direnç bariyeri

- Sofosbuvir
- Mercitabine
- IDX-184
- ALS-2200

NS5A inhibitörleri

Yüksek potens
Multigenotipik kapsam
Düşük direnç bariyeri

- Daklatasvir
- Ledipasvir
- Ombitasvir
- Elbasvir
- Samatasvir
- GS-5885
- GS-5816 (Velpatasvir)
- PPI-668 (Ravidasvir)
- GSK2336805
- ACH-3102
- MK-8742

NS5B "Non"- nükleozid inhibitörleri (NNI)

Orta potens
Sınırlı genotipik kapsam
Düşük direnç bariyeri

- ABT-072
- ABT-333
- BI-207127
- BMS-791325
- GS-9669
- Setrobuvir
- Tegobuvir
- Dasabuvir
- Deleobuvir
- PPI-383
- VX222

KRONİK HEPATİT C

✓ Tedavi seçenekleri arttı!

✓ Seçilmiş hastalarda proteaz inhibitörleri dahil DEA + peg-İFN + RBV halen önemli bir tedavi seçeneği!

✓ Oral kullanılan DEA kombinasyonları gündemde!

✓ İkili veya üçlü DEA kombinasyonları ile %90 ve üzerinde başarılı sonuçlar var!

✓ Daha az yan etkiler söz konusu!

✓ Tedavi süreleri kısaldı!

✓ Kullanılan ilaçlar ve virolojik özellikler RBV'nin önemini farklılaştırdı!

✓ Zor hasta gruplarında da peg-İFN/RBV içermeyen DEA kombinasyonlarının başarıları gösterildi!

- tedavide önemli gelişmelerden biri de karaciğer transplantasyonu
- Dünya'da ilk karaciğer naklini gerçekleştiren Pittsburg Üniversitesinden Prof. Dr. Thomas Strazi (1963)
- fulminant hepatit için yapılan transplantasyon prognozu en iyi olarak bilinir

- Prof. Dr. Mehmet Haberal Türkiye’de ilk olarak böbrek naklini 1976 ‘da karaciğer naklini 1988’de Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesinde gerçekleştirmiş
- dünyada ilk kez canlı donörden kısmi böbrek ve karaciğer naklini yapmış önemli bir bilim adamı

changing name
to Imouthes, and
identified him
with Asclepius.

YPT

conductor
atron god



MESOPOTAMIA

1750 Code of
Hammurabi. Earliest
known regulations of
medical practice.



MESO/ASSYRIA

2000 Understood distillation and
made 'essences' of cedar and
volatile oils.

Viral hepatitlerin yarını nasıl şekillenecek?

Yarınını söylemek için sorunların tesbiti ve sorunların çözümü gerekir

-
- Peki hala çözölememiş sorunlar var mı? Aşağıda bu sorunlar başlıklar halinde verilmiştir.
- .
- 1-KHB tedavisinde ömür boyu ilaç kullanım gerekliliğı, yan etki yönetimi , tam bir klirens sağlanamaması
- 2-KHD tedavisi hala sorun
- 3-Kaçak aşı mutantları yaygınlaşacak mı? Pasif (özellikle KHB'ye bağılı siroz hastalarının transplnasyon sonrası) profilaksiyi etkileyecek mi?
- 4-Araştırılmakta olan DNA aşılarının henüz tedavide kullanıma girecek kadar geliştirilememesi.
- 5-Akut hepatit C tanısı, Hepatit C (HC) aşısı için koruyucu nötralizan antikorları indükleyen antijenlerin saptanamamış olması, temas sonrası kemoprofilaksi sorunu ve yine HC için ileride patent süresi dolan ilaçlarla şu anda mahkum olduğumuz kombinasyonlar dışında tedavi kombinasyonları olabilecek mi?
- 6-Hepatit E'de kronisitenin tanısı ve tedavisi
- 7-GB-V, SEN-V ve TTV'nin saptanmasının klinik ve epidemiyolojik anlamı nedir?
- Bu ve buna benzer soruların yanıtı veya sorunların çözümü siz genç araştırmacıları peşinden sürüklemesi gereken konular olarak öne çıkıyor.
-
-

changing name
to Imouthes, and
identified him
with Asclepius.

YPT

conductor
atron god



MESOPOTAMIA

1750 Code of
Hammurabi. Earliest
known regulations of
medical practice.



MESO/ASSYRIA

2000 Understood distillation and
made 'essences' of cedar and
volatile oils.

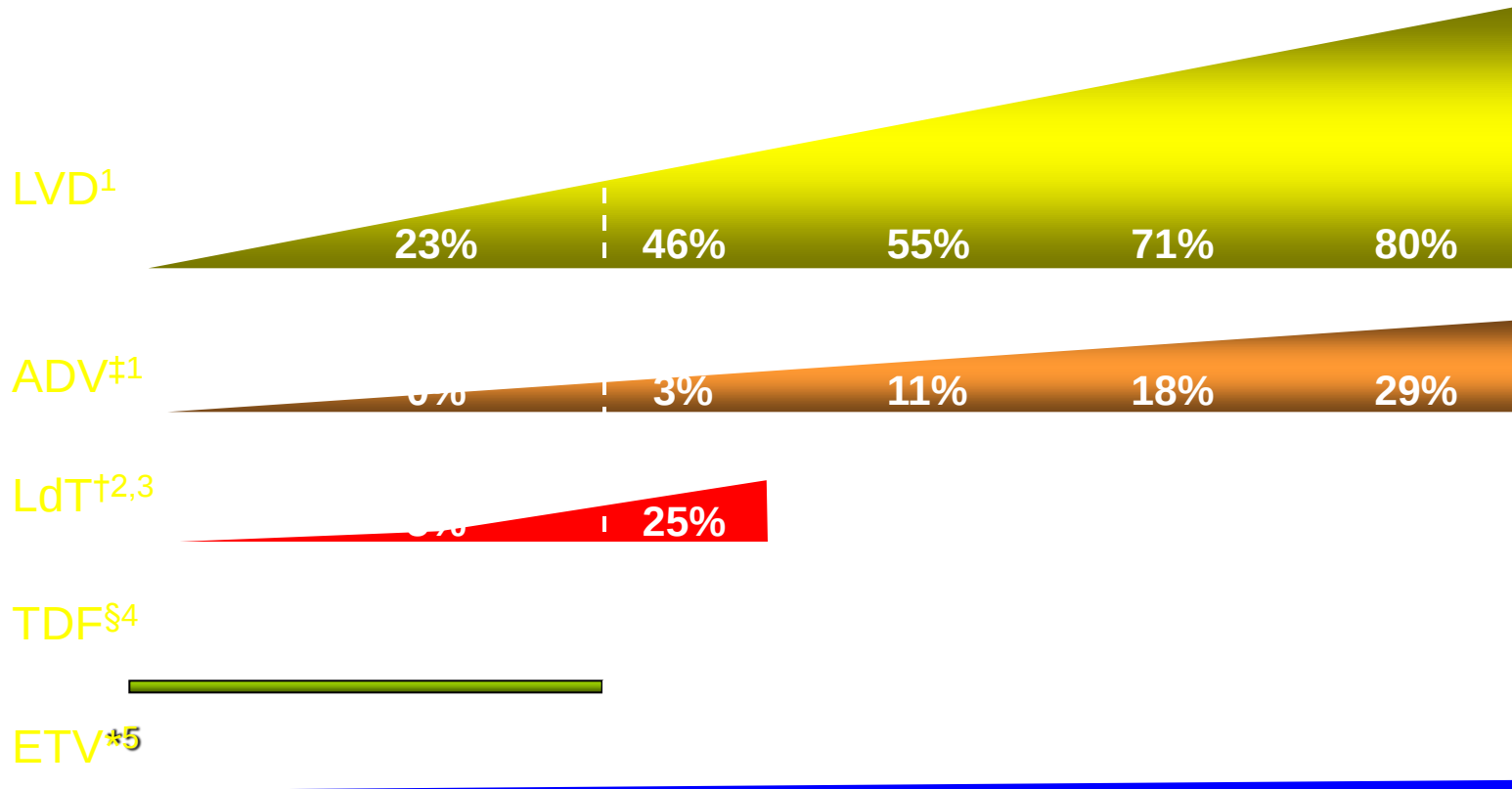
KHB tedavisinde;

- ömür boyu ilaç kullanım gerekliliği,
- yan etki yönetimi ,
- tam bir klirens sağlanamaması,
- aşırıya yanıtızlık,
- direnç gelişimi v.b. sorunlar

KHB'de kür yapabileceği düşünülen ve araştırılmakta olan

- DNA aşılarının henüz tedavide kullanıma girecek kadar geliştirilememesi

NA naif hastalarda 6 yıllık direnç oranları

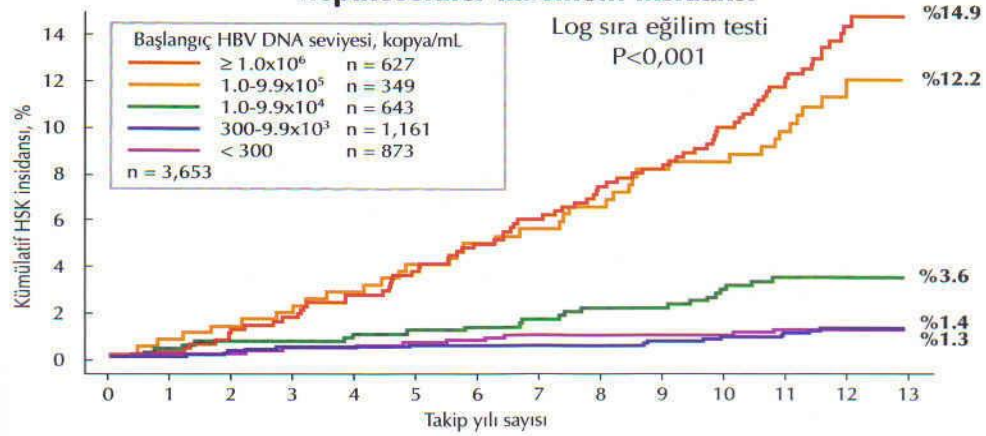


Çapraz direnç analizi

- Laboratuvar analizlerinde, bir çok direnç mutasyonu diğer ilaçlara olan hassasiyeti etkiler
 - Tedavi üzerine etkisi belirgin değildir

	Direnç mutasyonu			
	LVD/LdT-dirençli (L180M +/- M204V/I)	ADV-dirençli (N236T)	ADV-dirençli (A181T/V)	ETV-dirençli
Mutasyon, şu ilaçlara karşı azalmış hassasiyete neden ^{1-2*}	■ Entecavir ■ Telbivudine	■ Tenofovir	■ Lamivudine ■ Tenofovir	■ Lamivudine ■ Telbivudine
Tamamen aktif kalan ilaçlar ^{1,3}	■ Adefovir ■ Tenofovir	■ Entecavir ■ Lamivudine ■ Telbivudine	■ Entecavir	■ Adefovir ■ Tenofovir

**Çalışma girişindeki serum HBV DNA seviyesi ile kümülatif
hepatoselüler karsinom insidansı¹⁰**



Chen CJ et al. JAMA 2006;295:65-73 makalesinden uyarlanmıştır.

yeni tedavi seçenekleri

- insan
- non human primatlar
- diğer deney hayvanları (dağ sıçanı, ördek)
- hücre kültürleri
- kemiriciler 'in

kullanılması ile gelişmeler yaşandı (Thomas E, Liang TJ.

Experimental models of HB and, HC-new insight and, progress. 2016; 13:362-74)

KHB’de yeni tedavi seçenekleri,

- -cccDNA transkripsiyonunu formasyonu/stabilitesini bozan/module eden seçenekler
- virüs giriş inhibitörleri ile replikasyonu önleyen
- viral transkripti önleyen viral RNA interferans teknolojileri (RNAi)
- kapsid olgunlaşmasını bozan
- konak immun savunmasını güçlendiren doğal endojen yanıtını uyaran ve/veya HBV-spesifik T hücre ‘nin mühendislik yoluyla adaptif immüniteyi düzelten
- ribozimler
- anti-sense oligonükleotidler
- gen ekspresyon inhibisyonu ve
- terapötik aşılar gibi negatif regülatörlerin inhibisyonunu sağlayan

çalışmalar tek veya kombine olarak eradikasyonu amaçlamakta (Testani B et al. Liver Int 2017; 37 (suppl 1) :33-39; Coffin CS Lee SS. New paradigm in hepatitis B management: only diamonds are forever. Br Med Bull 2015; 116:79-91))

yeni immünolojik tedaviler;

- HBV-spesifik T hücre yanıtını uyaran terapötik aşılar veya
- bozulmuş immun yanıtı durdurmak/düzeltmek ve
- intrahepatik immün yanıtı tamir etmek

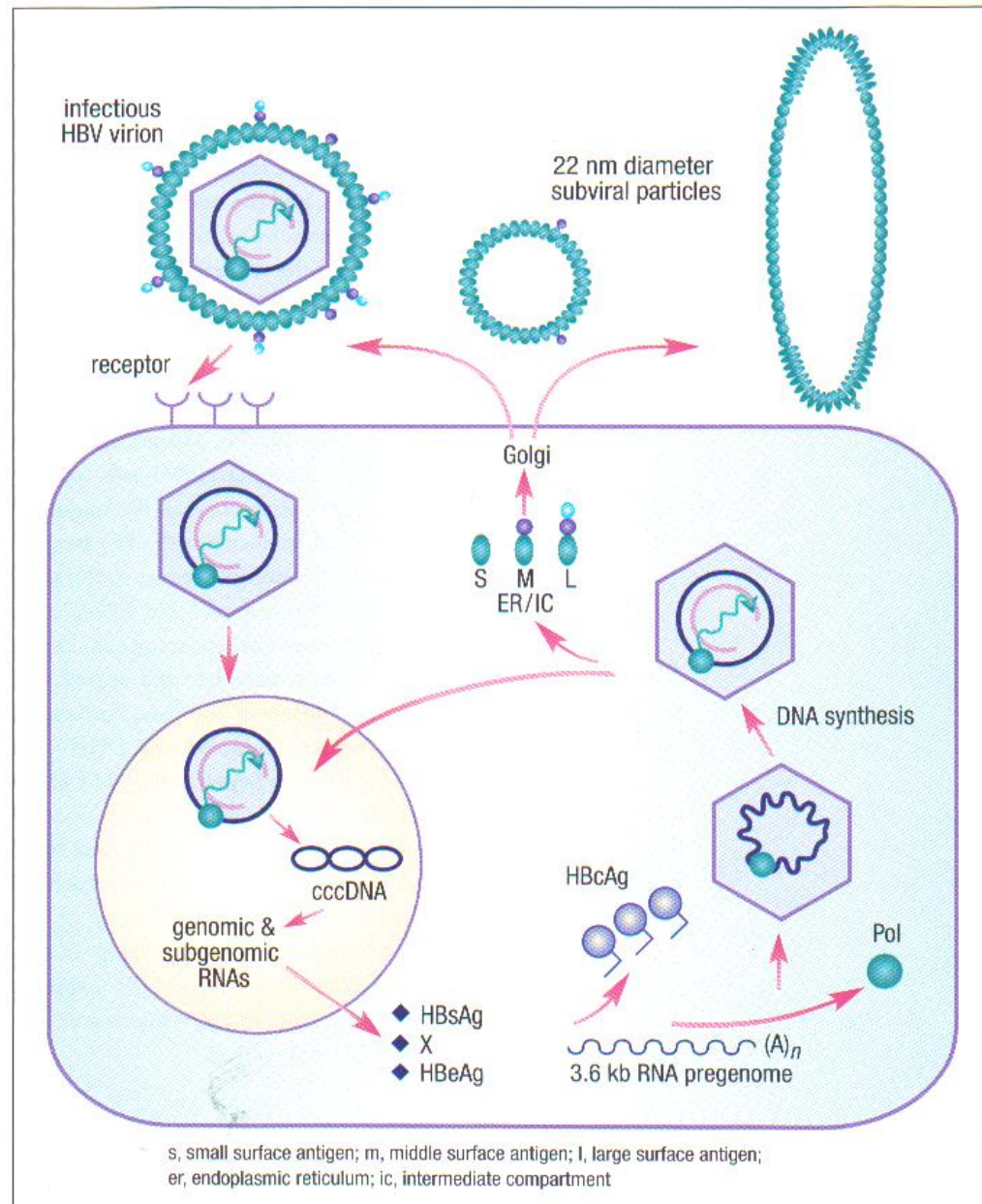
- HBV'nin S proteini Ab yanıtının zayıf olmasında ve toleransta anahtar rol oynar
- T hücre yanıtı ve T hücre yetersizliği kronik enfeksiyona yol açar

kür için;

- HBV replikasyonunun uzun süreli süpresyonunu,
- cccDNA'nın parçalanması veya
- non-replikatif hale gelmesi ve
- tüm immün yanıt parametrelerinin düzeltilmesi gerekli

Figure 4.1 Schematic diagram of the life cycle of the hepadnaviruses

Infectious virions bind via the preS1-domain of LHBs protein to an as yet unknown receptor on target cells. The nucleocapsid is released into the cytoplasm and directs the partially dsDNA genome to the host nucleus where it is converted to cccDNA. The cccDNA serves as a template for transcription of the pregenomic and subgenomic RNAs that are translated in the cytoplasm. Core and Pol proteins interact with the pregenomic RNA, and nucleocapsids are assembled from core protein dimers. The RNA is reverse transcribed, and the mature nucleocapsids either recycle the rcDNA back to the nucleus to form cccDNA, or are exported via interaction with the preS1-domain of LHBs in the preGolgi compartment. Non-infectious subviral particles (spheres and filaments) are secreted in excess compared with virions (adapted from Nassal & Schaller, 1996).



KHB'de major olarak spesifik veya non-spesifik immun defekt veya bozukluk vardır ; bu nedenle ;

- peptid ve protein
- DNA
- hücre
- Ag-Ab temelli terapötik aşı çalışmaları var, klinik araştırmaya başlananlar da var

[\(Wen Y¹, Wang X, Wang B, Yuan Z.](#) Vaccine therapies for chronic hepatitis B: can we go further?)

- cccDNA üretim inhibitörleri gibi hareket eden iki molekül keşfedildi (disubstituted sulphonamides (DSS), CCC-0975 ve CCC-0346, [\[Nassal M. Gut. HBV cccDNA: viral persistence reservoir and key obstacle for a cure of chronic hepatitis B. 2015 Dec;64\(12\):1972-84\]](#))
- epigenetik regulasyon cccDNA'dan transkripsiyonu da sınırlayabilir

- T hücrelerini aktive etmek için; genetik olarak modifiye edilmiş mayalarda HBV antijenlerinin eksprese edilmesiyle elde edilen bir tarmogen (GS4774)
- diğer terapötik aşılarından biri de insanlarda denenilen adenovirus füzyon proteinleri

- KHB'nin; yüksek miktarda HBsAg ve HBeAg ile uzun süre temas etmesi sonucu HBV-spesifik CD8 T hücrelerinin fonksiyonel bozukluğu/ kaybı ile ilişkili olduğu kabul edilmekte ve antijen spesifik hücreler PD-1 gibi inhibitör molekülleri eksprese ederek efektör fonksiyon kaybına yol açabilmekte
- PD-1'in blokajı T hücre fonksiyonlarını geri getirebilir/ düzeltebilir

dağ sıçanları ile yapılan bir çalışmada PD-1 ab ile PD-1 yolağının blokajı, terapötik DNA aşısı ve entekavir ile tedavi sonrası;

- virüs-spesifik T hücre yanıtı artmış ve
- bazı dağ sıçanlarında KHB'nin düzeldiği görülmüş ([Geoffrey Dusheiko](#) *Towards the elimination and eradication of hepatitis B. [J Virus Erad](#). 2015 Jan; 1(1): 4–12)

- HBV replikasyonu deneysel olarak toll-like reseptör agonistleri karaciğerde immün yanıtın aktivasyonu tarafından kontrol edilmekte
- GS-9620 ile (özel bir toll-like reseptörün oral kullanılan aktif küçük bir agonist molekülü) KHB'li 7 şempanzeye haftada 3 gün 4 hafta verilmiş HBV-DNA 2 log düşmüş HBsAg düzeyi değişmemiş ancak IFN-alfa ve bazı sitokinlerin indüksiyonuna neden olmuş ([Geoffrey Dusheiko](#)*Towards the elimination and eradication of hepatitis B. [J Virus Erad](#). 2015 Jan; 1(1): 4–12)
-

myrcludex-B

- myrcludex- B HBV'nun L proteininin preS1 bölgesindeki 2-48 amino asitten derive olmuş bir lipopeptid
- KC'e 5 dk içinde ulaşması yüzünden ilaç ve görüntülemelerde kullanılabileceği düşünülüyor
- HBV-L proteini ve insan sodium taurocholate co-transporting polypeptide (hNTCP) arasındaki bağlanmayı bozarak HBV ve HDV için bir giriş inhibitörü gibi de hareket ediyor (Na taurocholate cotransporting polypeptide ve heperan sulphate glypican 5 virüs adsorbsiyonu için gerekli)
- spesifik olarak hNTCP ilişkili taurocholate transportunu inhibe eder ancak HBV replikasyonunu daha fazla inhibe eder

myrcludex-B in vivo olarak insan hepatositleri ile yapılandırılmış SCID farelerde araştırılmış;

- profilaktik uygulamada tek bir enfekte hepatosit görülmemiş
- enfeksiyondan 6 hafta sonraki terapötik uygulamada az miktarda enfekte hepatosit izole edilmiş
- tedavi kesildikten sonra komşu hepatositler dışında diğer hepatositlere yayılım görülmemiş (Meeting report: 27th International conference on antiviral research, in Raleigh, NC, USA [R. Anthony Vere Hodge](#)'))

- HB için aşıda sorunlar

- kaçak aşı mutantları yaygınlaşacak mı?
- pasif (özellikle KHB'ye bağlı siroz hastalarının transplnasyon sonrası) profilaksiyi etkileyecek mi?

“a” determinantındaki mutasyonların;

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

- IL-17 ve IL-22 polimorfizmi araştırılmış ve IL-17 rs4711998 GG genotipinin yanıtsızlarda düşük yanıtlılara göre anlamlı düzeyde düşük oranda saptanmış, IL-22 ile aşı yanıtı arasında polimorfizm farklılığı saptanmamıştır ([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)
-
- yanıtsızlara ve S mutanları olanlara pre S içeren 3. Jenerasyon aşı daha etkin antikor üretebilmesi açısından önemli olduğu ifade edilmekte ve
- 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)
-
- nazal aşılanmanın özgül mukozal immun yanıtı (slgA) uyardığı ve hücresel 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)
-

H.C, 51 y erkek Plazma Hücreli Lösemi ile takipte

- 22.06.2016 da kemoterapi öncesi Anti-HAV IgG, CMV IgG pozitif
- **Anti-HBs 17.5 İÜ/mL de pozitif**, diğer HC, HB markırları negatif

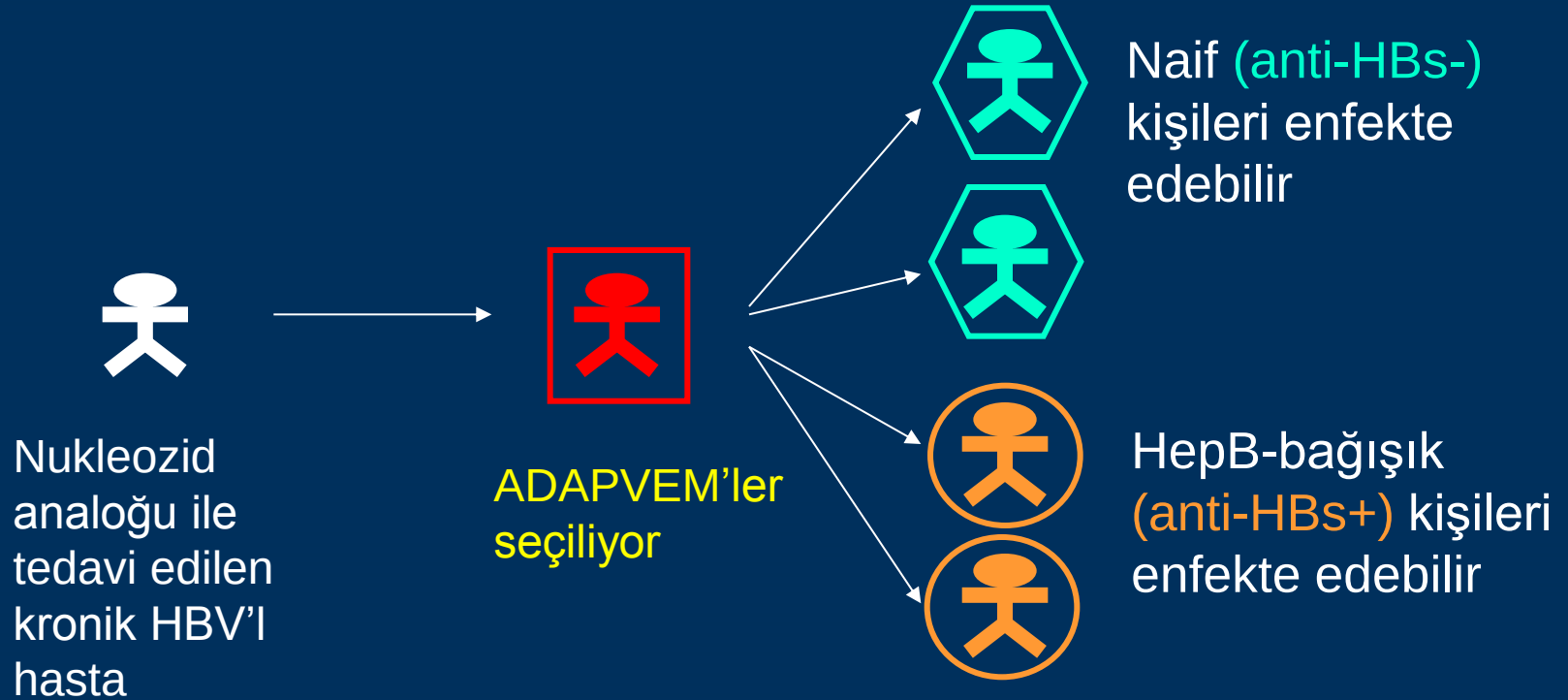
04.01.2017 : ALT 300 Ü/L, AST 250 Ü/L Anikterik Akut Hepatit Tablosu

- **HBsAg, Anti-HBcIgG ve IgM, Anti-HBe ve HBeAg pozitif**,
- anti-D ve anti-HBs negatif (AVHB),
- HBV-DNA 38.000 İÜ/mL

- 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)
-

- 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)
-
-
- ancak yine de aşılı çocuklarda okült HB enfeksiyonu aşısız çocuklara göre 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)
-
- sonuç daha önce HBV aşısı olmak ve koruyucu anti-HBs bulunması akut hepatit B/okült HB için bir dışlayıcı kriter değıl
- nitekim HBsAg negatif, viral yük 4-8000 İÜ/mL, ALT 1800 Ü/L genotip D3, kaçak mutasyon ve HBsAg’nin saptanmasını önleyen immun kompleks bulunmayan okült HB olgusu bildirilmiş ([Powell EA](#)¹, [Razeghi S](#)¹, [Zucker S](#)¹, [Blackard JT](#)¹. Occult Hepatitis B Virus Infection in a Previously Vaccinated Injection Drug User. [Hepat Mon.](#) 2016; 16(2):e34758).
- -

ADAPVEM'lerin halk sağığı açısından önemi



ADAPVEM: antiviral drug associated potential vaccine escape mutant

İlaça dirençli virüsler aşının koruyuculuğundan kaçabilir
İlaç direncinin önlenmesi kritiktir.

- 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 saptanmıştır (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 hiyluridik asit ile birlikte eski ve TLR9'uda içeren yeni adjuvanlar da kullanılmaktadır (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)
- .
- .
- nazal HBV aşısı mukozal immüniteyi arttırmak ve cinsel yolla bulaşı azaltmak için geliştirilmeye çalışılmakta (Almeida M.S., Borges O. Nasal vaccines against Hepatitis B: An update. Curr. Pharm. Biotechnol. 2015;16:882–890)

- 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 aşılanmanın dişi fareleri enfeksiyondan koruduğu gösterilmiş
- ayrıca farelerde terapötik etki de sağladığı görülmüştür ([Jing M](#)¹, [Wang J](#)², [Zhu S](#)³, 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 immun yanıtı tesis etmek için monoklonal anti-HBs 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)
-
-
-

- 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 protein aşıları (başarısız olduğu gösterilmiş) veya immün yanıtı ve viral klirensi arttıran özellikle kronik infekte hayvanlarda immün toleransı kıran DNA aşı çalışmaları da yapılmakta

KHD tedavisi hala sorun

- Cleuvidine (L-FMAU) (Dienstag JL. 2005 In Harrison's eds.Kasper DL et al. p.1844)
- büyük HDAg'in prenilasyonun inhibisyonunu sağlayan maddelerin ilaç haline gelme çalışmaları da var (Glenn JS et al. 1998 J Virol; 72:9303)

pegylated interferon kullanımı ile ilgili
bilgilerde kalıcı yanıt oranının (%17- 43)
arasında olduğu değişik çalışmalarda
bildirilmiş

(Erhardt A, et al. Liver Int 26:805, 2006; Frederic LG, et al. J Clin Microbiol 43:2363, 2005, Castelnau C, et al. Hepatologu 44:536, 2006; Örmeci N. Gut 2004 Supp:A 170; Lindsay KL, Hoofnagle JH. In Cecil eds. Goldman C et al. 2004, p.917; Niro GA et al. Hepatology 44:713,).

- Na taurocolate cotransporting polypeptide ve
- heperan sulphate glypican 5 virüs adsorbsiyonu için gerekli
- HBV pre S1^den derive mynstoyled peptide bir giriş inhibitörü
- s.c verilen 6 olguda düşük yan etki ve kısa sürede etkili olması ile umut verici
- kısa süreli kullanılan oral famesy transferase inhibitörleri tüm hastalarda viral RNA'yı log10 azaltmış, GİS yan etki ve kilo kaybı??
- phosphonotioate nükleik asit isomerleri i.v. verilmiş HBsAg ve HDV-RNA düzeyini düşürmüştü (anti-HBs??) (Abaywhickrama –Samarakoon N et al. Curr Opin Infect Dis; 2016; 29:645-653)

- KHC' de tanı, tedavi ve aşı sorunları

HC'de sorunlar

- akut hepatit C tanısı?
- hepatit C (HC) aşısı için koruyucu nötralizan antikorları indükleyen antijenlerin saptanamamış olması,
- temas sonrası kemoprofilaksi sorunu ve
- yine HC için ileride patent süresi dolan ilaçlarla şu anda mahkum olduğumuz kombinasyonlar dışında tedavi kombinasyonları olabilecek mi? Direnç??

- hepatit C'ye karşı aşı çalışmaları Faz I/II düzeyinde devam etmekte
- genotipler arasında %60-70 oranında düşük kabul edilebilecek genetik homoloji varken türümsüler arasında bu oran %80-85 civarında
- zarf proteinlerini kodlayan bölge E1 ve E2 bölgeleri ve virüsün zarf proteinleri hepatositteki başlıca reseptörü CD81'e reseptöre 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)

bir deneysel fare çalışmasında rekombinant DNA 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}, [Alborzi A](#)¹, [Kalani M](#)¹, [Pouladfar G](#)¹, [Dianatpour M](#)^{3,4}, [Ziyaeyan M](#)¹. 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 aluminyum 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 bu yıl içinde 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-özgü T hücre yanıtı optimal düzeyde olurken MVA ile arttığı ve multipl HCV antijenlerine karşı çok yüksek düzeye çıktığı bildirilmiş

- birçok terapötik aşı başarılı şekilde HCV'ye özgül immun yanıtı oluşturmuş ancak hiçbirisi kalıcı viral klirens sağlamamış

(Swadling L., Capone S., Antrobus R.D., Brown A., Richardson R., Newell E.W., Halliday J., Kelly C., Bowen D., Fergusson J., 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. , Yutani S, Yamada A, Yoshida K, Takao Y, Tamura M, Komatsu N, Ide T, Tanaka M, Sata M, Itoh K. 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. [PubMed] , Klade CS, Wedemeyer H, Berg T, Hinrichsen H, Cholewinska G, Zeuzem S, Blum H, Buschle M, Jelovcan S, Buerger V, et al. Therapeutic vaccination of chronic hepatitis C nonresponder patients with the peptide vaccine IC41. Gastroenterology. 2008;134:1385–1395. [PubMed] , Habersetzer F, Honnet G, Bain C, Maynard-Muet M, Leroy V, Zarski JP, Feray C, Baumert TF, Bronowicki JP, Doffoël M, 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. [PubMed])

- 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 antikörlara duyarlılıklarının farklı olduğuna dikkat çekilmiş ([Urbanowicz RA](#)¹, [McClure CP](#)¹, 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)
-
-

- HE'de gelişmeler

Abstract. Mutations of hepatitis B virus (HBV) genome, including surface (S) gene, and core (C) gene (nt 20–132) is interested about the genome. S gene nt 1242–1247 and C gene nt 1222–1247 are analyzed by the rapid nucleotide BLAST. The results indicated HBV has mutations at nt 1242–1247 and C gene nt 1242–1247 which are investigated with HBV are listed as well. Moreover, the mutation pattern is listed. The RNA basic analysis indicated mutations of the C gene of HBV. The nt 1242–1247 and C gene nt 1242–1247 are listed as well. [DOI:10.1007/s12015-015-9470-1](#)

Keywords: *workplace spirituality, spirituality, spirituality in the workplace, spirituality in organizations, spirituality in the workplace, spirituality in organizations, spirituality in the workplace, spirituality in organizations*

hepatit E'de kronisitenin tanısı ve tedavisi

- adalimumab ve metotreksatla tedavi edilen romatoid artrtritli bir hastada KHE (Von Bijnen ST and Ledaboer M. Rheumatology 2016 Dec. 10. pii:kew388 Epub ahead of print)
- TNF-alfa in vitro HEV replikasyonunununu inhibe ettiği gösterilmiş, bunu kullananlarda HEV alevlenmesi (Behrendt P et al. Joint Bone Spine 2016 Nov 8 pii. S1297-319X (16)30172-5)
- kronik HE enfeksiyonu dahil immünsüprese hastalarda (transplant v.b.) görülebilir ve tedavisiz olgularda hızla siroza ilerler, AVHE'de ribavirin %85 etkili (Dalton HR, Kamar N. Curr Opin Infect Dis 2016 Dec 29(6):639-44)

HE'de aşı gelişmeleri

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 ZM](#)¹, [Tang M](#)², [Zhao M](#)², 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 vardır (astrovirüs, norovirüs ve HEV) ([Xia M](#)¹, [Wei C](#)¹, [Wang L](#)¹, [Cao D](#)², [Meng XJ](#)², [Jiang X](#)³, [Tan M](#)⁴. A trivalent vaccine candidate against hepatitis E virus, norovirus, and astrovirus. [Vaccine](#). 2016 Feb 10;34(7):905-13)
-
-

- GB-V, SEN-V ve TTV'nin saptanmasının klinik ve epidemiyolojik anlamı nedir?

- soruların yanıtı veya sorunların çözümü
- siz genç araştırmacıları peşinden sürüklemesi gereken konular olarak öne çıkıyor

- teşekkürler

- 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 ancak kalıcı viremi bırakmış bu nedenle çalışma 2007 de sonlandırılmıştır (Leroux-Roels G, Depla E, Hulstaert F, Tobback L, Dincq S, Desmet J, Desombere I, Maertens G. A candidate vaccine based on the hepatitis C E1 protein: tolerability and immunogenicity in healthy volunteers. Vaccine. 2004;22:3080–3086. [[PubMed](#)])
-
- bir başka aşı MF59C adjuvantlı recombinant E1E2 heterodimer aşı üç ayrı dozda 60 gönüllüye verilmiş ve tüm olgularda E1 ve E''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, Houghton M, Coates S, Abrignani S, Chien D, Rosa D, Pileri P, Ray R, Di Bisceglie AM, Rinella P, et al. Safety and immunogenicity of HCV E1E2 vaccine adjuvanted with MF59 administered to healthy adults. Vaccine. 2010;28:6367–6373)