



XI. ULUSAL VİRAL HEPATİT SİMPOZYUMU

ÖZEL HASTA GRUPLARINDA HEPATİTLER

14-16 Haziran 2019

NG G ral Afyon Wellness Hotel

AFYONKARAH SAR



Hepatit C Virusu AŞI ÇALIŞMALARI

Doç. Dr. Ayőe Batirel

Sağlık Bilimleri Üniversitesi

Enfeksiyon Hastalıkları AD

Kartal Dr. Lütfi K rdar Eđitim ve Arařtırma Hastanesi

SUNUM PLANI



- **HCV replikasyonu**
- **İmmunopatogenez özeti**
- **İmmun yanıttan kaçış mekanizmaları**
- **Aşı neden gerekli ?**
- **Aşı geliştirilmesindeki zorluklar**
- **Koruyucu aşı adayları**
- **Terapötik aşı adayları**
- **İçeriklerine göre aşılar**

HCV

- Zarflı tek iplikçikli RNA virüsü, 7 genotip, >80 subtip
- HCV replikasyon hızı: 10^{10} - 10^{12} virion /gün, hepatositlerin sitoplazmasında (karaciğer dışında da replike olabilir)
- **Direkt sitopatik etkisi yok**

- **Yüksek viral replikasyon hızı**
- **Viral RNA polimerazın hatalı okunması**
- Viral popülasyonun hızlı farklılaşması

•HCV RNA genomunda mutasyon
•Türümsülerin birikimi

Virüsün hepatositleri infekte etmesi

- **HCV'ye karşı T hücre yanıtı**

İnfeksiyonun seyri

Model structure of HCV

Envelope glycoprotein 1

Envelope glycoprotein 2

Envelope lipid

RNA genome

Capsid proteins

B

Proteins encoded by the HCV genome

HCV RNA

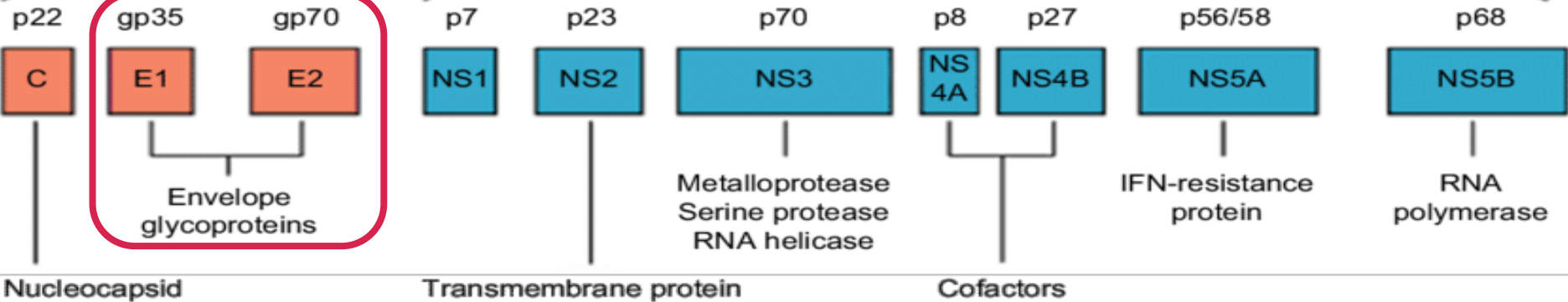
Region encoding polyprotein precursor



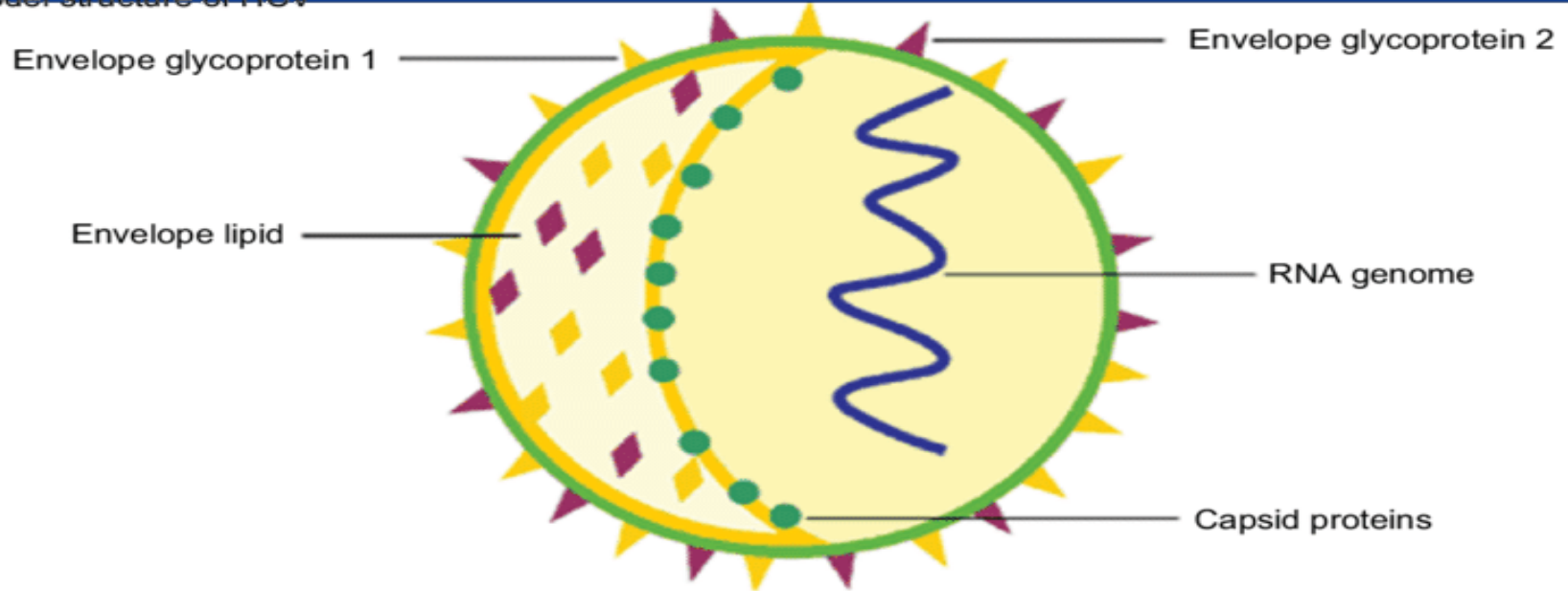
Structural proteins

Nonstructural proteins

Nötralizan antikor yanıtı

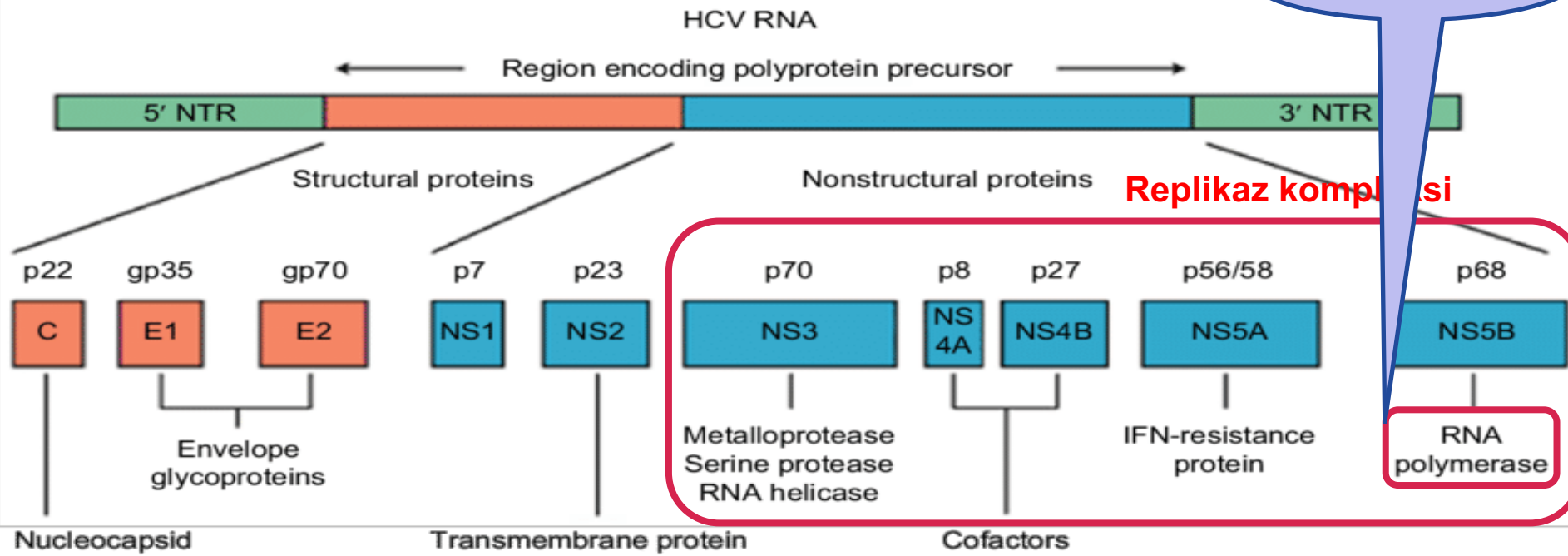


Model structure of HCV



B

Proteins encoded by the HCV genome



Hümmoral immün yanıt

HCV infeksiyonunda hümmoral immün yanıt HBV infeksiyonunda olduğu gibi **koruma sağlamaz**.

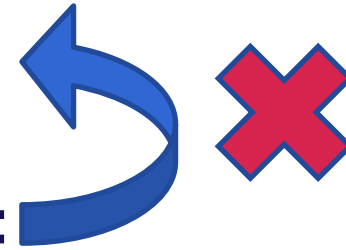
- anti-c33 antikorları; NS3 bölgesini hedef alır
- anti-22c antikorları; “core” bölgesi ve “kapsid”i hedef alır
- NS4 bölgesi proteinlerine karşı oluşan antikorlar
 - nötralizan özellik taşımazlar.
- **anti-E1 ve E2 antikorları**; zarf proteinlerini hedef alır.
 - **Nötralizan** → “**Broadly NAbs**”
 - Spontan HCV klirensi olanların B hücrelerinden izole
 - Persistan infeksiyonlu hastalarda da saptanabilir.

Hücresel immün yanıt

- CD4+ ve CD8+ T hücreleri **HCV infeksiyonunun rezolüsyonunda esansiyel** rol oynar.
- Akut HCV infeksiyonunun kendi kendini sınırlayarak eliminasyonu, karaciğerde IFN gamma salgılayan T hücrelerinin görülmesinden sonra gerçekleşir.
- HCV'na karşı “**poliklonal ve multispesifik**” **CD8+ T hücre yanıtının** sağlanabilmesi infeksiyondan iyileşmek için çok önemlidir.

Kronik Hepatit C Patogenezi

- **KC hasarına yol açan konak immün yanıtı;**
 - ✓ **CD8+ T hücreler**
 - ✓ **CD4+ T hücreler**
 - ✓ **Düzenleyici T hücreleri (Treg):**
- ✓ İntrahepatik CD4+ ve CD8+ T hücreleri HCV yapısal ve yapısal olmayan antijenlerini tanıyabilir.
- ✓ CD4+ ve CD8+ T hücrelerde “programmed death-1” **(PD-1) ekspresyonu** → T hücrelerinin tükenmesini teşvik eder
- **Sitotoksik CD8+ T hücre aracılı öldürme, baskın bir Treg yanıtı ile engellenebilir.**



HCV İMMUNİTESİ

Akut Hepatit C:

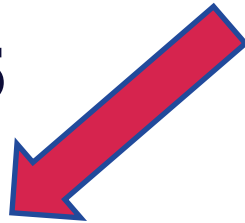
- HCV'ye özgü CD4+ ve CD8+ T hücrelerinin indüksiyonu ile **spontan viral klirens: % 25**
 - Koruyucu bağışıklık gelişmiyor.
- Çok işlevli T hücre yanıtları
- Virüse özgü T hücreleri, bir hafıza T hücresi fenotipi geliştirir

Hücresel immünitenin rolü

**HCV spesifik T lenfosit yanıtının
yoğunluğu ve kalıcılığı**

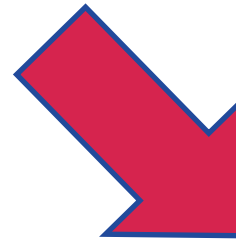
Salgılanan sitokin profili

%15-25



Klirens

%75-85



Kronikleşme

HCV İMMUNİTESİ

Kronik Hepatit C:

- **CD4+ hücre yanıtlarının ani kaybı, CD8+ T hücre fonksiyonunu tehlikeye atar** ve hedeflenen CD8+ T hücre epitoplarında **viral kaçış mutasyonlarının** ortaya çıkmasını kolaylaştırır.
 - Virüse özgü CD4+ ve CD8+ T hücreleri azalır ve cevap sınırlı hale gelir → virüs persistansı
 - Sağlam epitopları tanıyan **CD8 +T hücreleri tükenir** ve tükenme markörlerini (**PD-1***) **eksprese** eder.
 - Mutasyona uğramış epitopları hedef alan CD8+ T hücreleri periferik kanda işlevsel ve saptanabilir kalır ve **CD127 + bellek T hücre** fenotipi kazanır.
- *: Programmed cell-death 1

HCV İMMUNİTESİ

- **Pasif bağışıklık**, enfekte şempanzelerde inkübasyon süresini uzattı ve fare modellerinde bağışıklık veya viral yükte azalma sağladı.
- BNAb'ların kronik olarak enfekte olmuş ve kendiliğinden iyileşmiş bireylerden izolasyonu, bu antikorların fare modellerinde HCV infektivitesini bloke etme kapasitesi → **antikor yanıtının önemli koruyucu etkisi**
- Koruyucu immunité için: **hafıza CD4 ve CD8 T hücreleri gerekli**

Bailey JR, et al. Approaches, Progress, and Challenges to Hepatitis C Vaccine Development, Gastroenterology **2019**;156:418–430

Shoukry NH (2018) Hepatitis C Vaccines, Antibodies, and T Cells. Front. Immunol. 9:1480

Yeniden maruziyet ve re-infeksiyonda koruyucu immunité

- Re-infeksiyonda **spontan klirens: %80**
- **Viremi süresi kısa ve zirve düzeyi düşük**
- Akut Hepatit C'nin spontan rezolüsyonu sonrası 20 yıla kadar tespit edilebilen uzun ömürlü **bellek T hücreleri**, **antikor yanıtları** zamanla azalmakta → T hücre yanıtları, antikorlardan daha dayanıklı koruyucu bağışıklık sağlayabilir

Yeniden maruziyet ve re-infeksiyonda koruyucu immunité

- HCV re-infeksiyonunda hızlı **anamnestik yanıt** ve viral klirens, çapraz koruyucu (“**cross-reactive**”) **geniş NAb yanıtı**
- **Aşı, adaptif immün yanıtı indüklerse kronik infeksiyon gelişimini önler.**
- İnsan ve şempanzelerde uzun süreli koruyucu immunité

İmmun yanıttan kaçış mekanizmaları

1. Zayıf sitotoksik T lenfosit yanıtı

- Periferal tolerans
- T hücre yanıtının tükenmesi
- Enfeksiyonun immünolojik açıdan çok özel bölgelerde olması
- Antijen sunumunun inhibisyonu
- Viral gen üretiminde bozukluk

2. Viral mutasyonlar

3. “Quasispecies / türümsüler”

NAb'lerden kaçış mekanizmaları

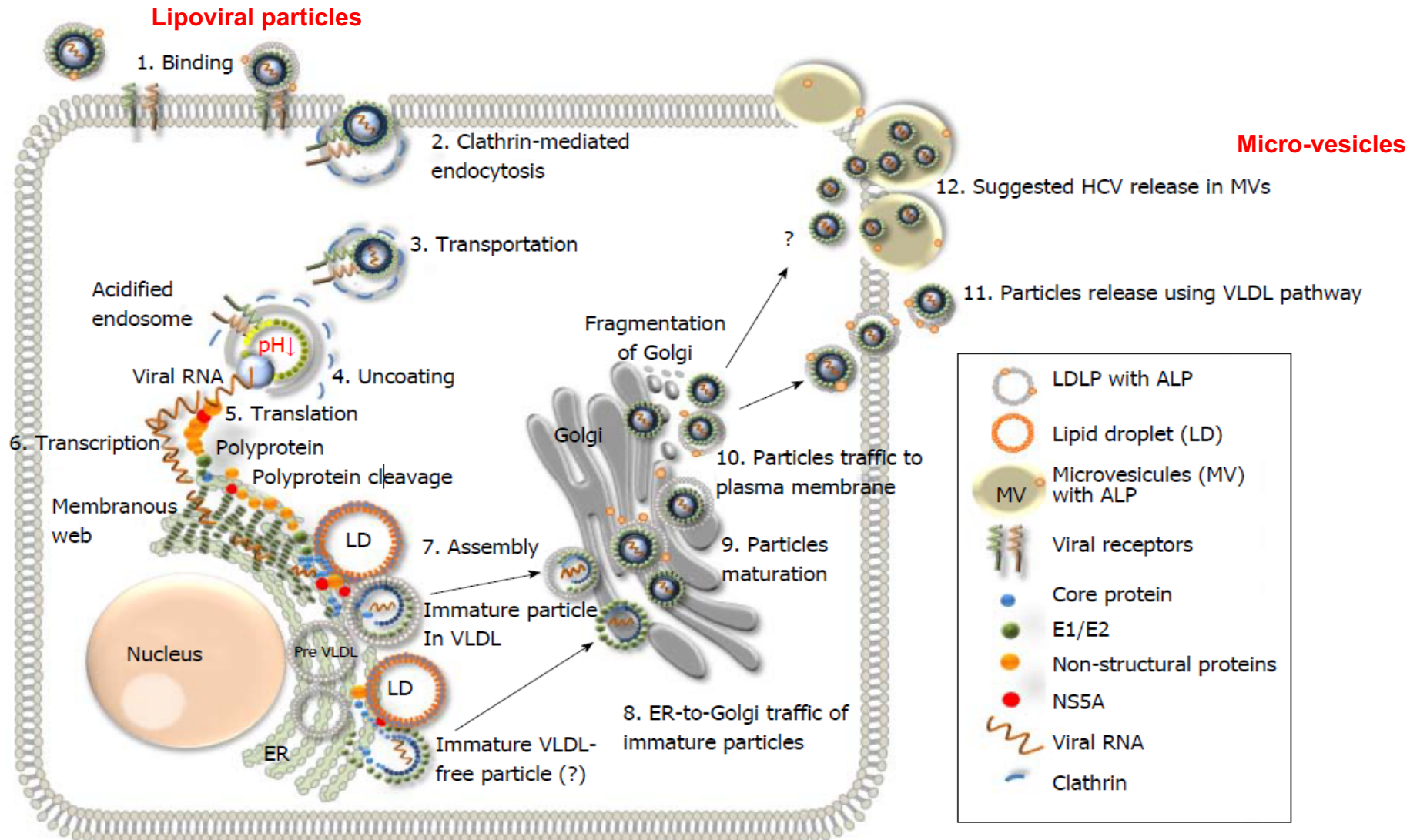
1. Genom çeşitliliği ve epitop koruması

Atikorlar sıklıkla **türe özgü NAb'ler** ve nötralizan değil

2. **Lipoviral partiküller:** Olgun HCV viryonları, serumda HCV'yi NAb'den koruyabilen **lipoproteinlerle** kompleks halinde bulunur.
3. **HCV zarf proteinleri** yüksek oranda **glikosile** edilmiştir bu da korunmuş nötralizan epitopları maskeleyebilir.
4. HCV, **hücreden hücreye bulaşma** yoluyla NAb'ların üstesinden gelebilir.
5. E2'nin N-terminalindeki kritik korunmuş bir nötralizasyon epitopunda farklı konformasyonlar (**Konformasyonel esneklik**)

HCV Replikasyonu

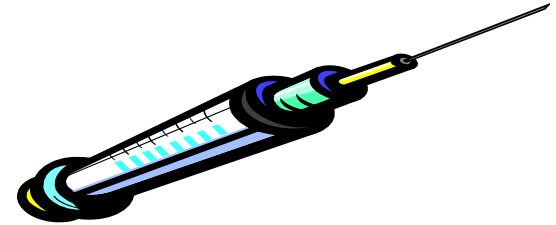
Morozov VA *et al.* HCV: Morphogenesis, infection and therapy



HCV Aşısı ?

Hepatitis C

Is a vaccine the solution?



Bharti Mehta*, Vijay Kumar, Sumit Chawla, Harashish Jindal, and Bhumika Bhatt
Department of Community Medicine; PGIMS; Rohtak, India



NIH Public Access Author Manuscript

Semin Liver Dis. Author manuscript; available in PMC 2014 December 29.

Published in final edited form as:

Semin Liver Dis. 2014 February ; 34(1): 79–88. doi:10.1055/s-0034-1371081.

Will There Be a Vaccine to Prevent HCV Infection?

Jonathan R. Honegger, MD^{1,2}, Yan Zhou, PhD¹, and Christopher M. Walker, PhD^{1,2}

¹The Center for Vaccines and Immunity, Nationwide Children's Hospital, Columbus, Ohio

²Department of Pediatrics, College of Medicine, The Ohio State University, Columbus, Ohio

AŞI NEDEN GEREKLİ ?

- HCV infeksiyonu: Önemli bir halk sağlığı sorunu
- Yeni DAA antiviraller çok pahalı, yaygın kullanımı kısıtlı
 - Yaygın kullanım → ilaca-dirençli mutasyonlar
- Antiviral tedavi, koruyucu immunité oluşturmaz.
- DAA tedavi sonrası etkili bir aşı ikinci bir persistan HCV infeksiyonunu önleyebilir.
- **HCV Eradikasyonu**
 - Risk grubunun aşılınması (sağlık çalışanları, IVDU...)
 - Üniversal aşılama programları

Shoukry NH, Front. Immunol. **2018**, 9:1480

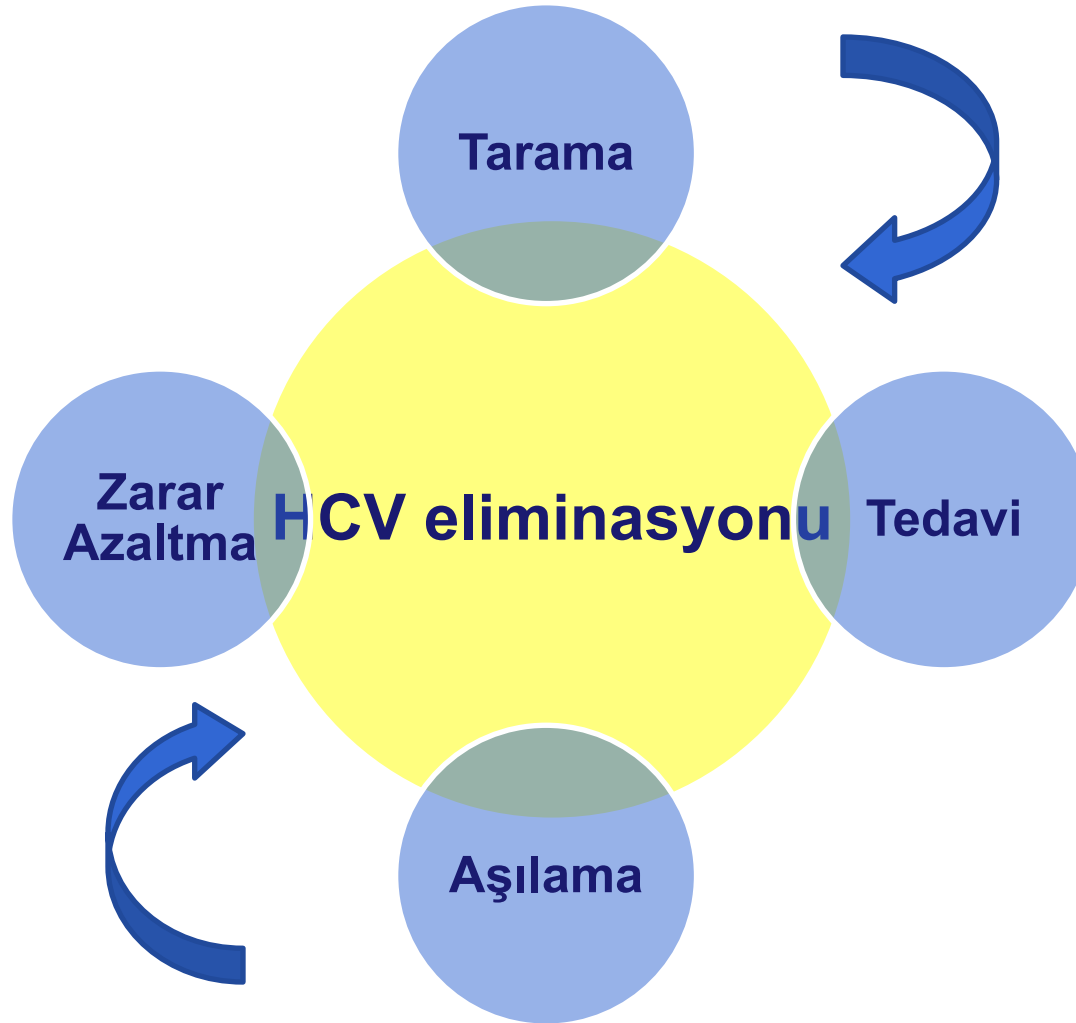
Guo X, et al. Journal of Clinical and Experimental Hepatology, **2018**, 8 (2), 195–204

Li D, et al. National Science Review, **2015**, 2: 285–295

Garcia A, et al. Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov. **2014**; 8(2): 85-91

AŞI NEDEN GEREKLİ ?

- HCV infeksiyonu yıllarca asemptomatik
- Dünya çapında sadece %5'nin tanı aldığı tahmin ediliyor
- **Risk grupları:** IVDU, mahkum, MSM, ... → tarama ve tedavi sıkıntılı
 - Bulaşma ve yeni infeksiyonlarla **epidemi devam ediyor.**
- **DSÖ 2030- HCV eliminasyon hedefi:** Yeni HCV infeksiyonunun %90 azaltılması
- **Aşı:** “herd immunity” sağlayarak viral infeksiyonların bulaşını sınırlayan en güvenilir metod



Immune Responses to Hepatitis C Virus (HCV) Infection and the Prospects for an Effective HCV Vaccine or Immunotherapies

Georg M. Lauer

Gastrointestinal Unit, Massachusetts General Hospital and Harvard Medical School, Boston

- T hücre fonksiyonlarını araştırmada teknolojik gelişmeler
- Akut HCV infeksiyonunda spontan HCV klirensi:
 - erken T hücre yanıtı (CD4+ ve CD8+)
- HCV aşı etkinlik mekanizmaları
 - Yapısal olmayan proteinleri hedef alan **T hücre yanıtı**
 - **E1 ve E2** zarf bölgesini hedef alan **nötralizan antikor yanıtı**
- Devam eden immunojenitesi yüksek T hücre aşı çalışmaları

Why is it so difficult to develop a hepatitis C virus preventive vaccine?

C. Zingaretti, R. De Francesco and S. Abrignani

Istituto Nazionale Genetica Molecolare (INGM), Milano, Italy

Abstract

With an estimated 3% of the world's population chronically infected, hepatitis C virus (HCV) represents a major health problem for which an efficient vaccination strategy would be highly desirable. Indeed, chronic hepatitis C is recognized as one of the major causes of cirrhosis, hepatocarcinoma and liver failure worldwide and it is the most common indication for liver transplantation, accounting for 40–50% of liver transplants. Much progress has been made in the prevention of HCV transmission and in therapeutic intervention. However, even if a new wave of directly acting antivirals promise to overcome the problems of low efficacy and adverse effects observed for the current standard of care, which include interferon- α and ribavirin, an effective vaccine would be the only means to definitively eradicate infection and to diminish the burden of HCV-related diseases at affordable costs. Although there is strong evidence that the goal of a prophylactic vaccine could be achieved, there are huge development issues that have impeded reaching this goal and that still have to be addressed. In this article we address the question of whether an HCV vaccine is needed, whether it will eventually be feasible, and why it is so difficult to produce.

Keywords: Chronic infection, envelope glycoproteins, hepatitis C, hepatitis C virus, vaccine

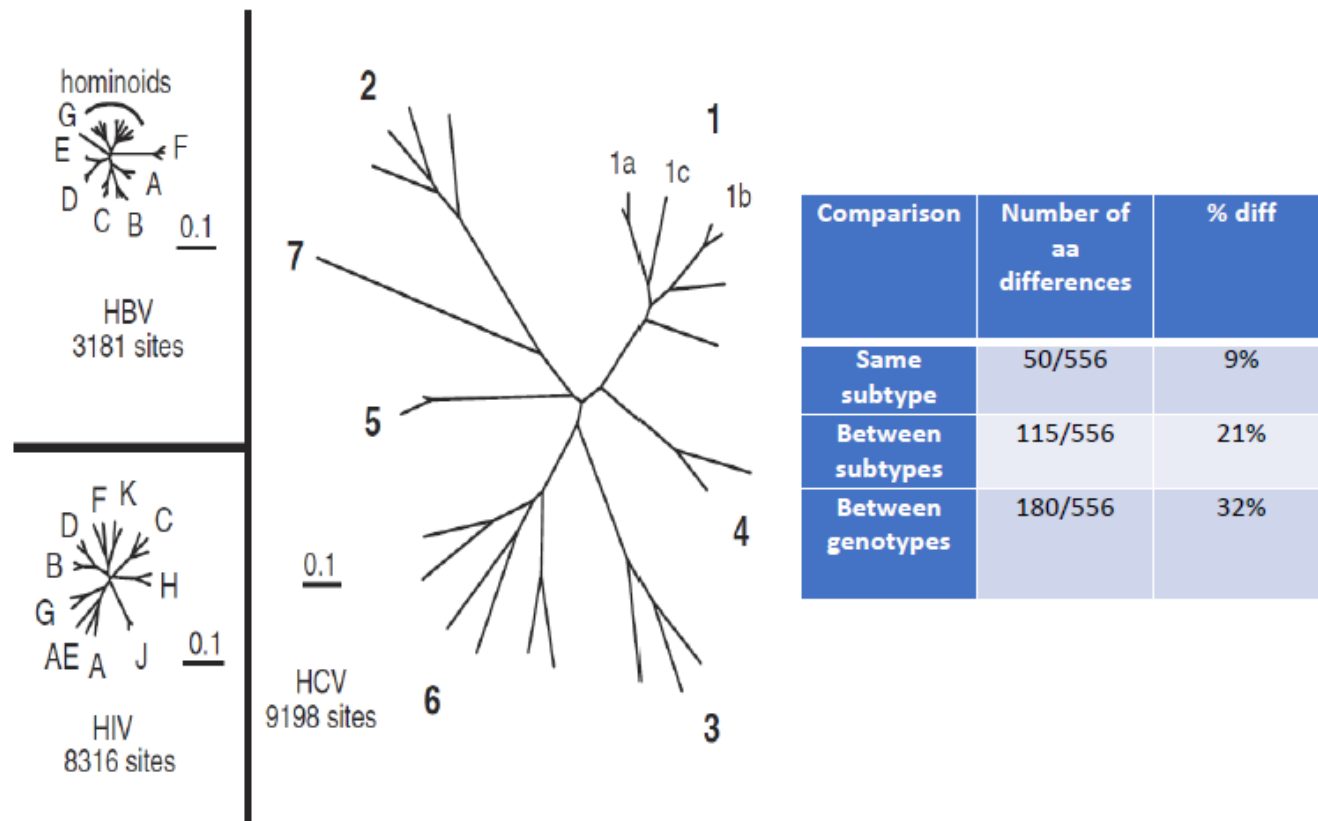
Article published online: 19 December 2013

Clin Microbiol Infect 2014; **20** (Suppl. 5): 103–109

HCV AŞISI – SORUNLAR - 1

- 7 farklı genotip (%70 homoloji) → Pangenotipik aşı?
- HCV'nin konak immun yanıtını atlatma / kurtulma mekanizmaları:
 - Hızlı viral replikasyon (10^{12} virion/gün)
 - Kolay mutasyonla **genetik çeşitlilik**
 - Çok sayıda viral “quasispecies”in viral **kaçış mutantlarının** hızlı seleksiyonuna neden olması
 - Lipoproteinlerle dolaşım, epitopların saklanması
 - Hücreden hücreye direkt geçiş

A challenge for vaccine development: viral diversity



(Ray, Thomas, Mandell 8th ed., 2015)

HCV AŞISI – SORUNLAR - 2

- Potansiyel olarak koruyucu viral epitopların düşük düzeyde üretimi
- HCV infeksiyonunda oluşan antikorların genellikle viral infeksiyonun klirensinde etkisiz olması
- Kısıtlı humoral ve hücresel immun yanıt
- Koruyucu immun yanıtın moleküler mekanizmalarının yeterince anlaşılamamış olması

Bailey JR, et al. Gastroenterology **2019**;156:418–430

Garcia A, et al. An overview of hepatitis C vaccines. 2014;8(2):85-91.

Fauvelle C, et al. Hepatitis C virus vaccines-progress and perspectives. 2013 May;58:66-72..

HCV AŞISI – SORUNLAR - 3

- Uygun küçük hayvan modeli olmaması
- Virüsün kültürde üretilmemesi
 - Canlı atenüe ve inaktif virüs aşılarda üretimi zor
 - ✓ Primat hücre kültüründe virüsün pasajlanması
 - ✓ Virülans faktörlerinin genetik delesyonu / inaktivasyonu
 - ✓ HCV enfeksiyonu gelişme riski !
- Adjuvanların düşük etkinliği
- Risk grubunda aşı çalışmalarının zorluğu (IVDU)

Bailey JR, et al. Approaches, Progress, and Challenges to Hepatitis C Vaccine Development, Gastroenterology **2019**;156:418–430

Garcia A, et al. An overview of hepatitis C vaccines. 2014;8(2):85-91.

Fauvelle C, et al. Hepatitis C virus vaccines- progress and perspectives. 2013 May;58:66-72.

HCV – AŞI ÇALIŞMALARI

1. Hümmoral yanıtı indükleyen aşılar:

- Virüsün infektivitesini nötrale edecek **geniş nötralizan antikorlar (bNAblar)** üretmek

2. Hücresel yanıtı indükleyen aşılar:

- Enfekte hepatositleri ortadan kaldıracı olan güçlü virüse özgü **CD4 ve CD8 T hücreleri** üretmek

HCV – AŞI ÇALIŞMALARI

- **Koruyucu aşılama**
- **Terapötik aşılama**

Aşılar HCV enfeksiyonunu önlemede yetersiz, daha çok kronik ve persistan enfeksiyona ilerlemeyi önleyebilmekte

Approaches, Progress, and Challenges to Hepatitis C Vaccine Development



Justin R. Bailey¹



Eleanor Barnes²



Andrea L. Cox¹

¹Division of Infectious Diseases, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland; and ²Peter Medawar Building for Pathogen Research, Nuffield Department of Medicine and the Oxford NIHR Biomedical Research Centre, Oxford University, UK

Hepatitis C Virus Infection and Vaccine Development



Xuan Guo^{*,†}, Jin-Yi Zhong^{*}, Jun-Wen Li[†]

^{}Research Institute of Chemical Defense, No.1 Huaiyin Road, Beijing 102205, China and [†]Department of Environment and Health, Tianjin Institute of Health and Environmental Medicine, No.1 Dali Road, Tianjin 300050, China*

REVIEW

National Science Review

2: 285–295, 2015

doi: 10.1093/nsr/nwv040

Advance access publication 2 July 2015

MICROBIOLOGY

Special Topic: Infection and Immunity

Hepatitis C virus vaccine development: old challenges and new opportunities

Dapeng Li^{1,2}, Zhong Huang^{1,2} and Jin Zhong^{1,2,*}



Hepatitis C Vaccines, Antibodies, and T Cells

Naglaa H. Shoukry^{1,2*}

¹ Centre de Recherche du Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CRCHUM), Montréal, QC, Canada,

² Département de médecine, Faculté de médecine, Université de Montréal, Montréal, QC, Canada

TABLE 1 | Current hepatitis C virus vaccine development strategies.

Main Target	Stage	Immunogen	Vaccine regimen	Induced immune response	Potential improvements
T cells	Phase 2	NS3–NS5	Chimpanzee adenovirus 3 priming + modified vaccinia Ankara boost	• Polyfunctional CD4 and CD8 T cells • No antibodies (Abs)	• More potent vectors (e.g., CMV) • Invariant chain combination (enhanced Ag presentation) • Combination with recombinant proteins • Combination with immune check point blockade (for direct-acting antiviral-treated subjects)
Antibodies	Phase 1	gpE1/gpE2	Recombinant gpE1/gpE2 + adjuvant (MF59C.1)	• Some CD4 T cells • Broadly neutralizing antibodies	• Better adjuvants • Better CD8 T cell response inducers • Combination with nonstructural proteins

Yeni jenerasyon aşılar muhtemelen her iki stratejiyi de içerecek...

Aday Hepatit C AŞILARI

Ever closer to a prophylactic vaccine for HCV

Table 1. Primate and human studies describing candidate prophylactic HCV vaccines.

Type of vaccine	Investigator	Lead author	Year	Vaccine	Tested in	Adjuvant	Refs.
Recombinant protein	Innogenetics	Leroux-Roels	2004	Recombinant E1 (T2S-918/InnoVac-C)	Human n = 20	Alum	[59]
	Chiron/Novartis	Choo	1994	rE1E2	Chimpanzee n = 7	MF59	[61]
		Frey	2010	rE1E2	Human n = 60	MF59	[63]
	CSL Ltd.	Drane	2009	Recombinant Core	Human n = 30	ISCOMATRIX	[64]
	BPRC, Holland	Verstrepen	2011	Recombinant E1 or E2	Chimpanzee n = 4	Alum	[60]
Peptide	Intercell AG	Firbas	2006	7 HLA-A2 restricted peptides (IC41)	Human n = 128 (HLA-A2)	Poly-L-arginine	[66]
		Firbas	2010	7 HLA-A2 restricted peptides (IC41)	Human n = 54 (HLA-A2)	Poly-L-arginine	[67]
Virally vectored	Transgene Co. Okairos Co.	Rollier	2007	DNA/MVA	Chimpanzee n = 4	-	[73]
		Folgori	2006	Ad6/Ad24 + electroporated DNA	Chimpanzee n = 5	-	[74]
	University of Oxford/Okairos	Fattori	2006	Ad6/Ad6/ChAd32	Rhesus macaque n = 3	-	[75]
		Barnes	2012	Ad6/ChAd3	Human n = 30	-	[76]
	NIH/Okairos Co.	Park	2012	Ad/DNA	Chimpanzee n = 5	-	[77]
	NYC blood center	Youn	2008	Recombinant vaccinia	Chimpanzee n = 4	-	[78]
	NIH	Elmowalid	2007	VLPs	Chimpanzee n = 4	AS01B	[85]

Ad: Adenovirus, numbers indicate type; ChAd: Adenoviruses of Chimpanzee origin; BPRC: Biomedical Primate Research Centre, Holland; DNA: Plasmids containing HCV genetic material; HLA-A2: Human leukocyte antigen serotype A2; n: Number of subjects used in study; rE1 or E2: Chimpanzees were vaccinated either with recombinant E1 protein or with recombinant E2 protein; rE1E2: Recombinant E1E2 heterodimer.

Aday Hepatit C AŞILARI

TABLE 1. Clinical-stage vaccine candidates for hepatitis C virus (HCV)

Investigator	Vaccine type	Immunogen	Stage	Application
Chiron/Novartis [46,62,63]	Recombinant protein	Recombinant gpE1/gpE2 in oil/water adjuvants	Phase I [46,63]	Prophylactic vaccine
Okairos [64]	Adenoviral vector vaccine	Adenovirus vectors expressing HCV NS 3, 4 and 5	Phase 2	Prophylactic/Immunotherapeutic vaccine
Innogenetics/ GenImmune [65]	Recombinant protein	Alum-adjuvanted gpE1 glycoprotein	Phase 2 [66] Programme stopped as no effects on viraemia or fibrosis progression	Immunotherapeutic vaccine
Intercell AG (IC41) [67,68]	Peptide	HCV peptide cocktail with polyarginine	Phase 2 in combination with pegylated interferon [69,70]	Immunotherapeutic vaccine
Globe Immune (GI-5005)	Recombinant yeast cells	Heat-killed yeast expressing Core-NS3 fusion protein [71]	Phase 2 in combination with pegylated interferon [72,73]	Immunotherapeutic vaccine
Tripep (ChronVac-C)	Plasmid DNA	DNA-based vaccination with NS3/4A-expressing plasmid	Phase 1b	Immunotherapeutic vaccine
CIGB-230 [74]	Plasmid DNA and recombinant protein	Mixture of plasmid-expressing HCV structural antigens with a recombinant HCV core protein	Phase 1b [75]	Immunotherapeutic vaccine
Transgene (TG4040)	Adenoviral vector vaccine	Modified vaccinia Ankara virus expressing NS proteins (NS3-NS5B)	Phase I	Immunotherapeutic vaccine

Vaccine candidates against HCV in clinical trials

	Type of vaccine	Antigens	Developer	Clinical trial stages	Reference
Prophylactic vaccine	E1E2/MF59C.1	E1E2	Novartis	Phase I (NCT00500747)	[108–110]
	<u>Ad6-Nsmut/AdCh3-Nsmut</u>	NS3-NS5B	Okairos	Phase I (NCT01070407/EudraCT 2007–004259–12)	[114]
	<u>MVA-NSmut/AdCh3-NSmut</u>	NS3-NS5B	NIAID, NIH	Phase II (NCT01436357)	[115]
Therapeutic vaccine	<u>Ad6-Nsmut/AdCh3-Nsmut</u>	NS3-NS5B	Okairos	Phase I (EudraCT 2008-006127-32)	—
	<u>MVA-NSmut/AdCh3-NSmut</u>	NS3-NS5B	Okairos	Phase I (NCT01436357)	—
	Peptide vaccine IC41	Five synthetic peptides from Core, NS3 and NS4	Intercell AG	Phase II (NCT00602784)	[118]
	MVA vaccine TG4040	NS3, NS4, and NS5B	Transgene	Phase II (NCT01055821)	[116]
	Inactivated <i>Saccharomyces cerevisiae</i> vaccine GI-5005	NS3-Core fusion protein	GlobeImmune	Phase I (NCT00124215)	—
	GI-5005 combined with Peg-IFN α /RBV	NS3-Core fusion protein	GlobeImmune	Phase II (NCT00606086)	—
	Virosome formulated synthetic peptide vaccine	Synthetic peptide from NS3	Pevion Biotech Ltd	Phase I (NCT00445419)	—
	ChronVac-C combined with Peg-IFN α /RBV	NS3/4A	ChronTech Pharma AB	Phase II (NCT01335711)	—

Table 3. Examples for vaccine approaches that have been investigated in preclinical studies in chimpanzees or clinical trials in humans.

Approach	Prophylactic/ therapeutic	Immunogen-adjuvant	Stage of development	Current status	[Ref.]
Peptides/ proteins	Prophylactic	E1E2	Chimpanzees	Published	Choo Q.L. <i>et al.</i> , Proc Natl Acad Sci USA 1994; Meunier J.C. <i>et al.</i> , J Infect Dis 2011
		Core-iscomatrix™	Phase I (30 volunteers)	Published	Drane D. <i>et al.</i> , Hum Vaccines 2009
		E1E2-MF59C.1	Phase I (60 volunteers)	Published	Frey S.E. <i>et al.</i> , Vaccine 2010; Stamataki Z. <i>et al.</i> , J Infect Dis 2011
		E1E2	Phase I (50 volunteers)	Recruiting	NCT01718834
	Therapeutic	IC41- poly-L-arginine	Phase III (128 volunteers/60 patients)	Published	Firbas C. <i>et al.</i> , Vaccine 2006; Klade C.S. <i>et al.</i> , Gastroenterology 2008; Schlaphoff V. <i>et al.</i> , Vaccine 2007
		IC41- imiquimod	Phase II (50 patients)	Published	Klade C.S. <i>et al.</i> , Vaccine 2012
		IC41	Phase II (71 patients)	Completed	NCT00601770
		E1E2 (Cenv3)	Phase II (28 patients)	Published	El-Awady M.K. <i>et al.</i> , Vaccine 2013
HCV-LP	Prophylactic	Core E1E2	Chimpanzees	Published	Elmowalid G.A. <i>et al.</i> , Proc Natl Acad Sci USA 2007
DNA vector	Prophylactic	E2	Chimpanzees	Published	Forns X. <i>et al.</i> , Hepatology 2000
	Therapeutic	Core E1E2 (CIGB-230)	Phase II (15 patients)	Published	Alvarez-Lajonchere L. <i>et al.</i> , J Viral Hepat 2009
		NS3/4A (ChronVac-C)	Phase II	Recruiting	NCT01335711
Viral vector	Prophylactic	Ad6NSmut DNA-NSmut	Chimpanzees	Published	Folgori A. <i>et al.</i> , Nat Med 2006
		Ad6NSmut ChAd3NSmut	Phase I (40 volunteers)	Published	Barnes E. <i>et al.</i> , Sci Transl Med 2012
		AdCh3NSmut MVA-NSmut	Phase III (68 + 276 IDU)	Recruiting	NCT01436357
		AdCh3NSmut MVA-NSmut	Phase I (19 volunteers /14 patients)	Recruiting	NCT01296451
	Therapeutic	TG4040	Phase I (15 patients)	Published	Habersetzer F. <i>et al.</i> , Gastroenterology 2011
		TG4040 + SOC	Phase II (153 patients)	Published	DiBisceglie A.M. <i>et al.</i> , Gastroenterology 2014
		Ad6NSmut ChAd3NSmut	Phase I (32 patients)	Completed	NCT01094873
		Ad6NSmut MVA-NSmut + SOC	Phase I (9 patients)	Completed	NCT01701336

SOC, standard of care; HCV-LP, HCV-like particles.



Biological components	Sponsor or company, clinical ID
HCV E1E2/MF59	NIAID, NCT00500747
Ad6NSmut; AdCh3NSmut	Okairos, NCT01070407
Ad3NSmut; MVA-NSmut	NIAID, NCT01436357

Therapeutic vaccines

Biological components	Sponsor or company, clinical ID
TG4040+peg IFN+ribavirin MVA encoding NS3, 4, 5b	Transgene, NCT01055821
Adch3NSmut and MVA-NSmut	Okairos, NCT01094873
AdCh3NSmut and MVA encoding NS2, 3, 5b	Okairos, NCT01296451
DNA plasmid expressing HCV NS3/4a	Chron Tech Pharma AB, NCT01335711
Virosome formulated CD4/CD8 Synthetic peptide and poly-L-arginine	Pevion Biotech, NCT00445419
IC41 synthetic peptide vaccine (core NS3, 4)	Intercell AG, NCT00602784
GI5005 inactivated Saccharomyces cerevisiae encoding NS3-core fusion protein	Globeimmune, NCT00124215
GI5005+peg IFN+ribavirin	Clobeimmuneme, NCT00606086

HCV – AŞI ÇALIŞMALARI

İnsan preklinik ve klinik çalışmaları devam eden 2 aşı:

1. Nötralizan antikorları ve CD4 T hücrelerini uyarmayı amaçlayan **gpE1 ve gpE2'nin rekombinant formu***
2. Şempanze **Adenovirüsü** ve **Modified Vaccinia Virus Ankara (MVA)** kullanılarak virüsün yapısal olmayan (NS) proteinlerini kodlayan **vektör bazlı aşı (NS3-NS5)**** → Faz II, IVDU
MVA: canlı atenüe poxvirus aşısı, replikasyon eksikliği olan viral vektör. MVA bir veya daha fazla yabancı antijeni kodlayabilir ve bu nedenle multivalent bir aşı olarak işlev görür.

*Law JL, Chen C, Wong J, et al.. PLoS One (2013)

** Swadling L, Capone S, Antrobus RD, et al. Sci Transl Med (2014) 6:261ra153.

Modified Vaccinia Virus Ankara (MVA)

DSÖ'nün Çiçek hastalığı eradikasyon kampanyasının son yıllarında tavuk fibroblast doku kültüründe seri pasaj ile geliştirilmiştir.

Ankara'daki Türk Aşı Enstitüsü'ndeki buzağı ve eşek derilerinde çiçek aşıları üretimi

1953'te Münih'e götürüldü ve Münih Üniversitesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Tropikal Tıp Enstitü'nün koleksiyonuna eklendi.

Herrlich ve Mayr, embriyonlu tavuk yumurtası korioallantois membranlarında virüsü yetiştirdi ve dolayısıyla **“Chorioallantois Vaccinia virus Ankara” (CVA)** olarak adlandırdı.

Modified Vaccinia Virus Ankara (MVA)

Poxvirüsler; çeşitli özellikleri nedeniyle gen aktarımı veya aşılama için verimli vektör sistemleri olarak mükemmel adaylardır:

- Rekombinant DNA için büyük paketleme kapasitesi
- Güçlü bir promotör tarafından düzenlenen kesin rekombinant DNA ifadesi
- Sitoplazmik replikasyonları nedeniyle konakçıda kalıcılık veya genomik entegrasyon olmaması
- Aşı olarak yüksek immünojeniklik
- Vektör ve aşı üretim kolaylığı

HCV – AŞI ÇALIŞMALARI

I. Koruyucu aşılama

II. Terapötik aşılama

Li D, et al. National Science Review 2: 285–295, 2015

Xue J, et al. Infect Genet Evol. 2014 Mar;22:120-9.

Profilaktik / Koruyucu HCV aşı adayları

- **Birincil amaç:** Çeşitli genotiplere karşı **çapraz koruyucu Nabları** ortaya çıkarmak
- HCV virionları yüzeyindeki E1 ve E2: NAbs'nın ana hedefi
 - **E1:** endozomal membranla virüs membranı füzyonu
 - **E2:** SR-BI ve CD81 yüzey reseptörlerine bağlanır
 - Çoğu NAb, E2 üzerindeki reseptör bağlama alanını maskeleyerek HCV enfeksiyonunu nötralize eder
- HCV klirensi ile korelasyon gösteren **çok işlevli CD4 + ve CD8 + T hücreleri** ortaya çıkar

Profilaktik / Koruyucu HCV aşı adayları

- **CHO* hücresinde üretilen E1E2 heterodimerleri ve MF59C.1 adjuvan aşısı**
 - Farelerde ve kobaylarda HCVpp'ye karşı NAb'ler ortaya çıkarır.
 - Faz 1 klinik çalışmalarda güvenli, immunojenik, gönüllülerde geniş spektrumlu HCV genotiplerine karşı NAbs oluşturabilir.

*: Çin hamsteri yumurtalık hücreleri

Profilaktik / Koruyucu HCV aşı adayları

- **Ad6-NSmut/AdCh3-NSmut ve MVA-NSmut/AdCh3-NSmut aşıları**
 - Korunmuş HCV yapısal-olmayan proteini NS3-NS5B'yi eksprese eden viral vektörlü aşılar
 - **Viral vektörler: Adenovirus ve Modified Vaccinia Virus Ankara (MVA):** Ekzojen genlerin transdüksiyonunda oldukça etkilidir ve geniş bir konakçı hücre tropizmine sahip
 - Şempanzeler ve insanlarda güçlü, çapraz reaktif T hücre yanıtını indükler.

Terapötik HCV aşı adayları

- **Amaç:** virüsle infekte karaciğer hücrelerini hedeflemek ve ortadan kaldırmak için HCV'ye özgü **T hücrelerini aktive etmek**
- Yapısal olmayan proteinler nispeten korunmuş olduğundan onları hedefler
 - Viral vektörler
 - İnaktif maya
 - Sentetik peptidler
 - DNA plazmidleri kullanılır.

Terapötik HCV aşı adayları

- Şempanzelerde HCV aşısı etkinliğinin meta-analizi:
 - Yapısal proteinler önemli: Sadece yapısal proteinleri içeren aşılarda viral klirens oranları yapısal olmayan protein aşılarna oranla anlamlı düzeyde daha yüksek
 - Akut fazda virüs replikasyonunun supresyonu, aşı tarafından indüklenen T hücre üretimiyle ilintili
 - İndüklenen T hücre yanıtının düzeyi aşı başarısıyla korele değil
 - Kullanılan antijenler, vektörler, başlangıç ve rapel dozlama zamanları, oluşan immun yanıtı ölçme metodları çalışmalar arasında farklılık göstermekte
 - Çoğu çalışmada HCV persistans oranları azalmıştır.
 - Az sayıda şempanze kullanılmış, sonuçlara insanlara yansıtılabilir mi???

Terapötik HCV aşı adayları

Risk altında olmayan sağlıklı gönüllülerde;

- **HCV kor proteini ve ISCOMATRIX adjuvan aşısı:** iyi tolere edilmiş, CD8 T hücre yanıtı: 2/8(+)
- **NS3, NS4 ve NS5'i kodlayan replikasyon-defektif ChAd vektör aşısı:**
 - **Ad6-NSmut/AdCh3-NSmut ve MVA-NSmut/AdCh3-NSmut aşıları:** hala Faz 1 çalışma aşamasında, risk altındaki kişilerde denenmekte
- **Diğerleri:** güvenli ve immünojenik, spesifik T-hücre yanıtlarını uyarabilir

Drane D, et al. Hum Vaccin 2009; 5:151–157.

Swadling L, et al. Sci Transl Med, 2014; 6:261ra153

Li D, et al. National Science Review 2015; 2: 285–295

Terapötik HCV aşı adayları

ChAd3-NS prime ve MVA-NS rapel stratejisi:

- Faz 1/2 çalışmasında değerlendirilmekte - Baltimore, San Francisco ve New Mexico
- Daha önce sağlıklı gönüllülerde iyi tolere edilen ve immünojenik dozda ChAd3-NS “prime”, ardından 8 hafta sonra MVA-NS ile rapel
- Bu çalışmanın birincil son noktası: yüksek enfeksiyon riski altındaki **HCV-naïve IVDU kişilerde HCV kalıcılığını önlemek**
- Faz 1 Çalışmanın güvenlik ve immünojenite aşaması tamamlandı
- Çalışmanın 2. aşamasına 2013 yılında başlandı. Sonuçlar 2019'da bekleniyor.

([ClinicalTrials.gov NCT01436357](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01436357))

Terapötik HCV aşı adayları

- Aşılanan 5 şempanzeden dördünde viral klirens
- Kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde daha kısa viremi
- 1 aşılanmış şempanzede çalışma süresince düşük HCV RNA seviyeleri korunmuş

Takip çalışmasında;

- HCV maruziyeti sonrasında aşılanan şempanzelerin CD8 + T hücrelerinde erken çoğalma, CD127 bellek öncü molekülünün daha yüksek ekspresyonu,
- PD1 inhibitör molekülünün düşük seviyeleri,
- Primer T hücrelerine kıyasla artmış efektör fonksiyonlar

Terapötik HCV aşı adayları

- Etkinliği arttırmak için **PEG-IFN α /RBV tedavisiyle birlikte** kullanılmış
- **GI-5005/PEG-IFN α /RBV grubu:** Viral yükte% 15 daha fazla azalma ve karaciğer fonksiyonlarında iyileşme sağlamış
 - IL28B T/T SNP (rs12979860) genotip ile infekte hastalarda %60 KVY artışı
- **ChronVac-C:** Elektroporasyon aracılı DNA aşısı
 - **PEG-IFN α /RBV tedavisiyle birlikte viral klirensi hızlandırmış**

HCV Hücre Kültürü Modelleri

- **2003 - Lentivirus/ Retrovirus-bazlı HCV “pseudo-particles” (HCVpp) sistemleri**
 - HCV zarf proteini E1 / E2 eksprese eden plazmid, HCV zarf proteinleri ile psödo-tiplendirilmiş lenti veya retro virüsleri üretmek için insan embriyonik böbrek 293 hücrelerine (HEK293T) yayılır.
 - HCV'ye özgü Nabs incelemek için hepatosit dışında üretilir, lipoproteinlerle ilişkilendirilmez.

HCV Hücre Kültürü Modelleri

- **2005 - HCV JFH-1 strain (genotype 2a) derived from cell culture (HCVcc)**
 - Aşı ve ilaç geliştirme için
 - JFH-1'in yapısal olmayan proteinlerinden (NS2'den NS5B'ye kadar) ve yapısal proteinlerden (çekirdekten NS2'nin ilk transmembran bölgesine kadar) oluşan 7 genotipin hepsinden oluşan kimerik HCVcc

HCV Hücre Kültürü Modelleri

- **2014 - Pan-genotypic chimeric HCVcc:**
 - Aşı adaylarının geniş kapsamlı nötralize edici etkisini değerlendirmek için önemli bir araç sağlar.
 - Aynı NAb veya poliklonal hasta serumuna değişken duyarlılık gösterir
- **Human hepatoma cell line HLCZ01**
 - Hem hücre kültüründen hem de klinik izolatlardan türetilmiş HCV'nin tüm yaşam döngüsü

HCV Hayvan Modelleri ve in vivo testler

- **Şempanzeler – deneysel kullanımı yasaklandı**
 - Sadece %30-40'ında kronik infeksiyon
- **Tupaia belangeri** (“tree shrew”) kemirici olmayan küçük memeli
 - Maliyet yüksek, konak etkileşimini inceleme kısıtlı
- Küçük hayvan modeli: **‘humanizing’ mouse**
 - Fare karaciğerini insan karaciğeriyle değiştirmek için insan karaciğer nakli
 - Nakil öncesinde fare karaciğerinin kendi kendini yok etmesi, insan hepatositlerinin farelerde % 90–95'e kadar çoğaltılması
 - İmmün yanıtları incelemek ve aşıları değerlendirmek için uygun değildir, çünkü immünosupresyon uygulanır → sınırlı immün yanıt

HCV Hayvan Modelleri ve in vivo testler

- **AFC8-huHSC/Hepmouse:** Hem hepatosit progenitör hücreleri hem de CD34 hematopoetik kök hücreleri insan karaciğerini ve bağışıklık hücrelerini yeniden oluşturmak için farelere nakledilmiş
 - Aşıya T hücre yanıtı saptanabilir, antikor yanıtı saptanması zor
- **CD81, SR-B1, CLDN1 ve OCLN dahil olmak üzere dört insan reseptörünün tümünü eksprese eden transgenik C57Bl fareleri**
 - İnsan HCV reseptörleri farelere verilmiş.
 - İnsan reseptörleri CD81 ve OCLN'nin aşırı ekspresyonu, murin hücrelerini HCVpp enfeksiyonuna duyarlı hale getirmiş

HCV Hayvan Modelleri ve in vivo testler

- **Cre-LoxP system:** HCV replikasyonuna yönelik algılama hassasiyetini arttırmak için
 - İnsan reseptörü transgenik ROSA26-Fluc fareleri, lusiferaz ekspresyonunu aktive etmek fare genomundaki LoxP bölgelerini parçalayabilen Cre rekombinaz ifade eden HCV ile enfekte edilir.
- **CD81 ve OCLN (C/OTg) eksprese eden transgenik ICR faresi** – HCVcc ve HCV ile enfekte hastanın serumu ile enfekte olur, kalıcı infeksiyon geliştirir
 - hepatoselüler patoloji insanlardakine benzer

T Hücre fonksiyon testleri

T-hücre-bazlı HCV aşı geliştirilmesi için;

- Lenfosit proliferasyonu,
- Sitokin salgısı için ELISPOT
- Akış sitometrisi bazlı hücre içi sitokin boyama deneyi
 - HCV-spesifik Tcell'lerin floresan molekülü ile etiketlenmesi
- Sitoliz analizi
- CD8 + T hücrelerinin ve Huh7 hepatoma hücrelerinin kültür sistemi

Hepatit C AŞILARI

- **Rekombinan protein / subunit (E1, E2) aşıları**
- **Sentetik peptid aşıları**
- **DNA aşıları**
- **Viral vektör aşıları** (HCV gen ekspresyonu)
- **Virüs benzeri partiküller** (VLP /HCVpp: HCV pseudoparticles)
- **Dendritik hücre-bazlı aşılar**

Shoukry NH, Front. Immunol. **2018**, 9:1480.

Guo X, et al. Journal of Clinical and Experimental Hepatology, **2018**, 8 (2), 195–204

Garcia A, et al. Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov. **2014**; 8(2): 85-91.

Test edilen aşılar

- **Sadece HCV için risk altındaki bireylerde;**
 - Yapısal olmayan proteinleri kodlayan viral vektör aşıları
- **Sağlıklı gönüllülerde;**
 - Adjuvan zarf ve kor proteinleri
 - Yapısal olmayan proteinleri kodlayan viral vektör aşıları

Hepatit C AŞI ADAYLARI

■ Rekombinan protein aşıları:

- HCV'ye özgü viral protein genleri bakteri, maya ve memeli hücrelerine klonlanır, eksprese edilen rekombinan proteinler saflaştırılıp kullanılır.
- E1 ve E2'yi bloke eden Nötralizan Ak yanıtı

■ Peptid aşılar:

- Sentetik HCV peptidleri
- T hücre bağışık yanıtı

■ DNA aşıları:

- Plazmid enjeksiyonu
- Zarf proteinlerinin ekspresyonu

İmmunojeniteyi arttırmak için:

1. Adjuvan eklenmesi
2. EP: in vivo elektroporasyon
3. DNA prime- peptid booster uyg.

Hepatit C AŞI ADAYLARI

■ Vektör-bazlı aşılar*:

- HCV yapısal olmayan proteinleri eksprese eden 2 vektörün kullanıldığı **prime-boost stratejisi**
- **Prime:** Patojen ve replikatif olmayan Adenovirüs, Pox virüs
- **Boost:** MVA (Modified Vaccinia Ankara) vektörü
 - Atenüe Poxvirüs aşısı, Poxvirüs dışı hastalık aşılarında vektör
- T hücre yanıtı
- * en umut vadedici olanı

Garcia A, et al. An overview of hepatitis C vaccines. 2014;8(2):85-91.

Folgori A, et al. Nat Med 2006; 12: 190.

Swadling L, et al. Sci Transl Med 2014; 6:261.

Hepatit C AŞI ADAYLARI

- Hayvan çalışmalarının çok azı insan çalışmalarına ilerleyebilmiştir.
- Çoğunluğu **HCV** infekte hastalarda potansiyel terapötik aşı
- En çok çalışılan bölge **NS3/4A proteinleri** (T hücre yanıtı)
 - **ChronVac-C** aşısı (Inovia Pharmaceuticals) faz 2 klinik çalışması başarıyla tamamlandı.
 - **INO 8000 aşısı** (Inovia Pharmaceuticals) faz I/IIa klinik çalışmalara başlamak üzere
 - **GI-5005**: HCV core ve NS3 proteinlerinin birleşimini içeren T hücre aşısı
 - **TG4040**: HCV proteinleri NS3, NS4, and NS5B'yi eksprese eden rekombinan terapötik poxvirus aşısı

Hepatit C AŞI ADAYLARI

- **VBP (Virüs benzeri partikül) HCVpp bazlı aşılar:**
 - HBV ve HPV infeksiyonunu önlemede başarıyla kullanılmakta
 - HCV-kaynaklı VBP: olgun HCV virionlarına benzeyen immunijenitesi yüksek yapı üzerinde nötralizan antikorların ve “core-specific” T hücre epitoplarının nakledilmesi
 - Doğal virionlara benzer
 - HCV zarf proteinleri eksprese eder
 - Hücre kültüründe güvenli ve kolay üretim
 - Virüs **gpE1 / gpE2** bölgesinin değişkenliğini temsil eden çoklu viral psödoparçacıkları kullanan çalışmalar, NAbs oluşumu ve spontan rezolüsyon arasında bir korelasyon göstermiştir.

Hepatit C AŞI ADAYLARI

- **Dendritik hücre-bazlı aşılar:**
 - HCV antijenleri yüklenmiş dendritik hücrelerin infüzyonu
 - T hücre aracılı immun yanıt
 - HCV Kronik infekte bireylerde viral klirens
 - Devam eden insan çalışması yok

Bowen DG, Walker CM. J Exp Med. 2005;201:1709–1714.
Yu H, Babiuk LA, Hurk LVD. J Viral Hepat. 2008;15:459–470.
Mishra S, Lavelle BJ, Desrosiers J, et al. PLOS ONE. **2014**;9:e104606.

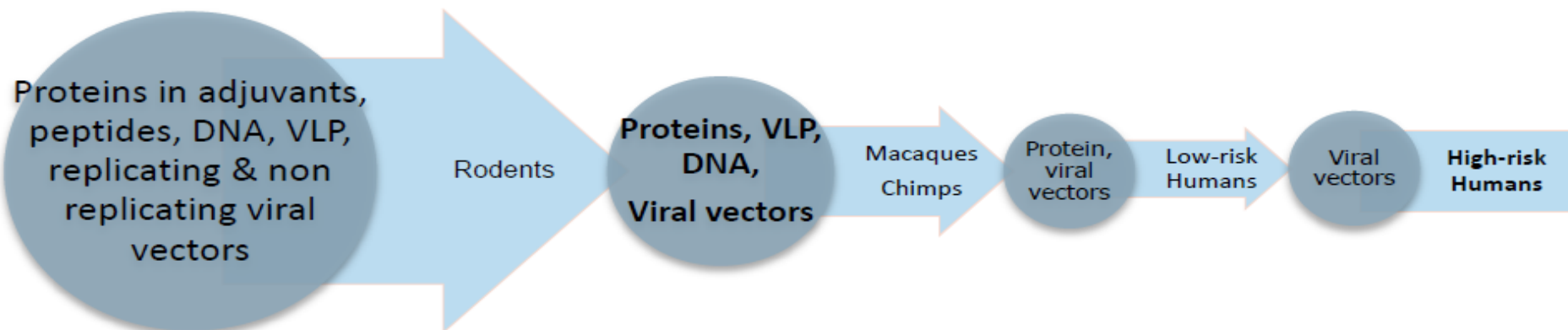
Etkin bir HCV aşısı mümkün mü?

- Akut HCV infeksiyonunun %15-25'inde **doğal immunitéyle klirens** sağlanır.
- İlk HCV infeksiyonunu kendiliğinden temizleyen bireylerde ikincil infeksiyonda viremi seviyeleri ve kronisite oranı düşmektedir → HCV enfeksiyonuna karşı **immün hafıza varlığı**
- **Yüksek titre NAb'lerin hızlı üretimi**, HCV kontrolü ile koreledir. NAb's-bazlı profilaktik aşılar, anti-HCV hafıza B hücrelerinin ortaya çıkması hedefine ulaşmak için kullanılmalıdır.

İdeal bir profilaktik HCV aşısı

- Kolay ölçeklenebilir ve düşük maliyetli
- Dozaj ve bileşimde basit, çeşitli koşullar altında stabil
- Hem genel olarak NAb'ları hem de T-hücre bağışıklığını uyarmada etkili
- Uzun süreli bağışıklık belleği ortaya çıkarabilmeli

Efforts to develop a prophylactic HCV vaccine



Hepatit C aşısı - ÖZET

Journal of Hepatology Update: Hepatitis C



CrossMark

 **EASL** EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER | JOURNAL OF HEPATOLOGY

A prophylactic hepatitis C virus vaccine: A distant peak still worth climbing

Thomas F. Baumert^{1,2,3,4,*}, Catherine Fauvel^{2,3}, Diana Y. Chen¹, Georg M. Lauer^{1,*}

¹Gastrointestinal Unit, Massachusetts General Hospital and Harvard Medical School, USA; ²Inserm Unité 1110, France; ³Institut de Recherche sur les Maladies Virales et Hépatiques, Université de Strasbourg, France; ⁴Institut Hospitalo-Universitaire, Pôle Hépatito-digestif, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France



*Teşekkür
ederim*

ayse.batirel@sbu.edu.tr

HCV Replikasyonu

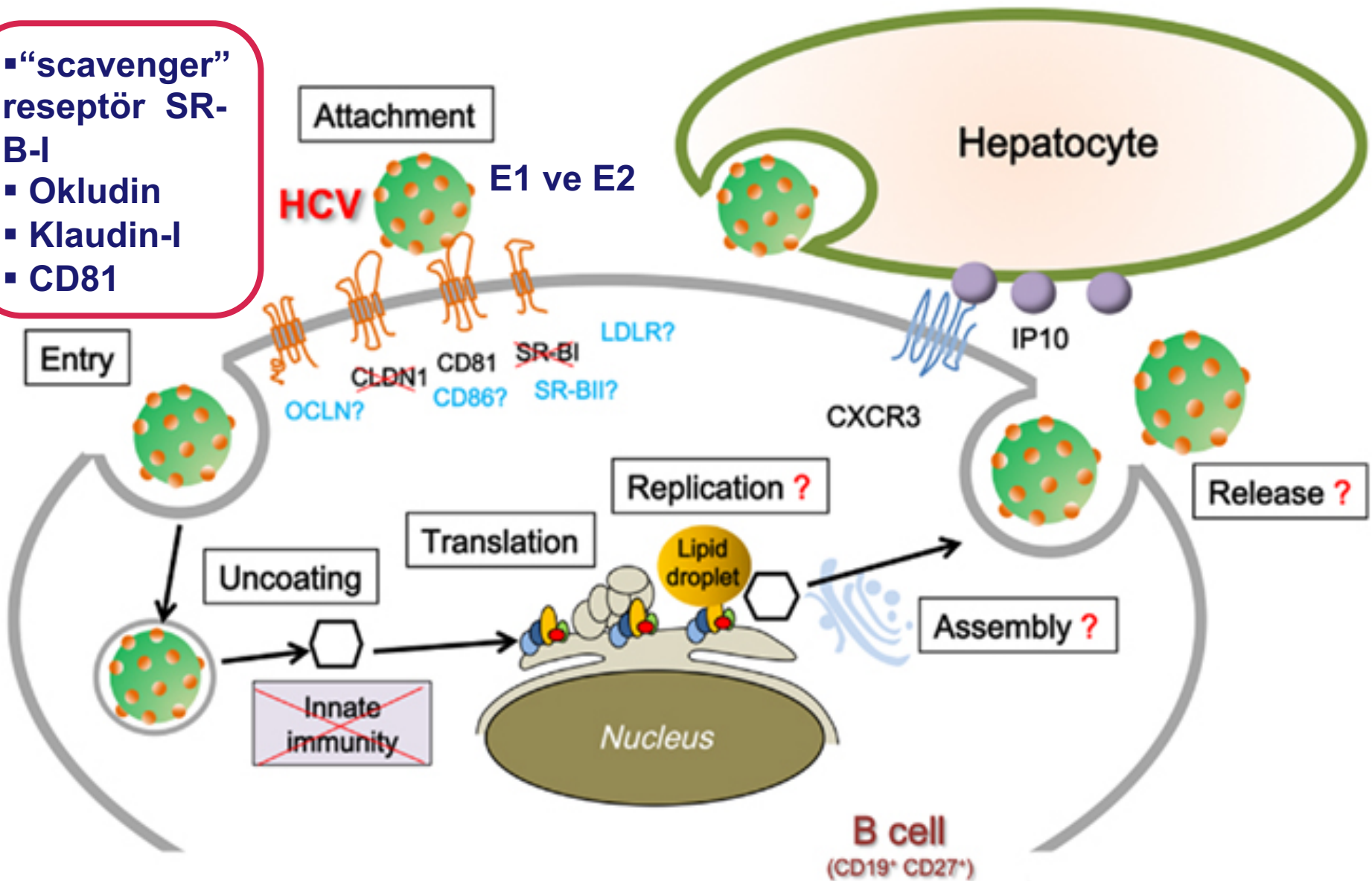
- (1) Lipoviral partiküller (LVP), hepatosit yüzeyindeki giriş faktörlerine ve reseptörlerine bağlanır.
- (2) Virüs, klatrin aracılı endositoz ile hücreye girer.
- (3) Endozomda virüsün taşınır, endozom asitleştirilir, viryon soyunması ve viral korun/ çekirdeğin ayrışması
- (4) Viral RNA'nın salınımı
- (5 ve 6) ER'de viral RNA'nın zar biçimindeki ağ olarak adlandırılan kıvrımlı zar yapısında çevrilip çoğaltılması;
- (7) Protein prekürsörünün hücresel ve viral proteazlarla bölünmesi, çekirdeğin/korun lipid damlacık (LD) yüzeyinde toplanması ve yeni sentezlenen viral RNA'nın oluşum sırasında viral çekirdeğe alınması.

HCV Replikasyonu

- (8) **Viral nükleokapsit**, ER'nin lümen tarafına çıkar, çok düşük yoğunluklu lipoproteinlerle (**VLDL**) **etkileşime girer** ve Golgi'ye translokasyon yapar.
- (9) Golgi'de virüslerin son olgunlaşması
- (10) VLDL ile kompleks olan HCV, VLDL salgı yolu kullanılarak plazma zarına yönlendirilir.
- (11) **Hücreden partiküllerin VLDL ile salınımı**
- (12) Hücreden partiküllerin Mikroveziküller (MV) ile salımı

HCV Replikasyonu

- “scavenger” reseptör SR-B-I
- Okludin
- Klaudin-I
- CD81



Innate Immune Responses (Acute Phase of HCV Infection)

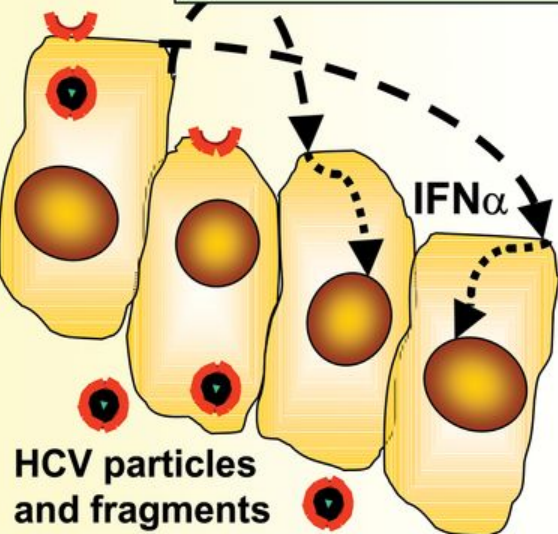
Adaptive Immune Responses (Chronic Unresolved Hepatitis C)

A) Liver

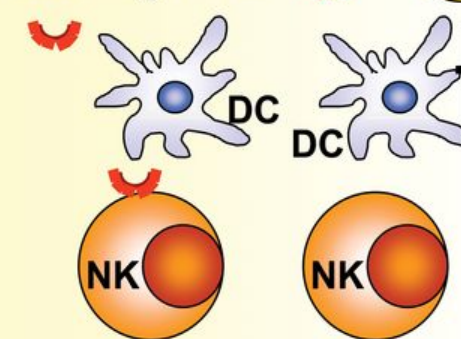
Impaired induction of interferon via TLR3 and RIG-I pathways.

Disturbed IFN signaling.

HCV
PAMPs

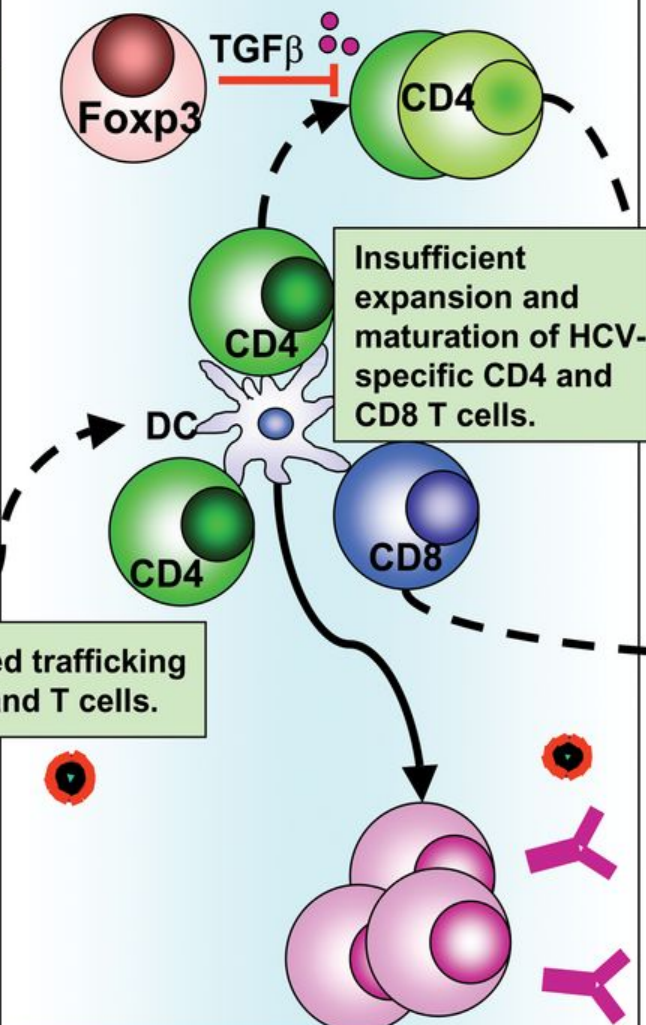


HCV particles and fragments



Inhibition of NK cells owing to binding of HCV-E2 to CD81 and upregulated expression of inhibitory NK receptors.

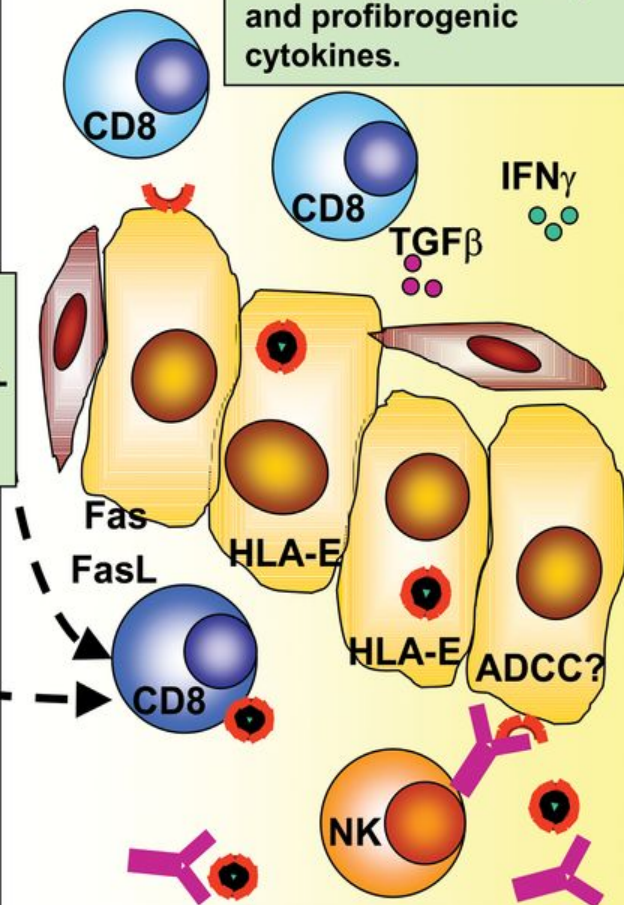
B) Lymphoid Tissue/ Blood



Expansion of HCV-specific B cells.

C) Liver

Activation of myfibroblasts by inflammatory and profibrogenic cytokines.



Bystander damage of hepatocytes owing to Fas/Fas ligand interactions and ADCC of HCV-coated cells. HCV-infected hepatocytes become resistant to cell-mediated cytotoxicity by upregulated HLA-E expression.

Akut Hepatit C Patogenezi

- **Doğal bağışıklık** sistemi, HCV enfeksiyonuna karşı karaciğerde IFN ile uyarılmış genleri indükler.
 - Bu ilk **tip I ve / veya tip III IFN** ile oluşan yanıt, bir dereceye kadar **viral replikasyonu kontrol eder**, ancak **HCV'yi tamamen ortadan kaldıramaz**.
 - Hastaların %15-25'inde viral klirens
- **HCV immün yanıtı atlatabilir**
 - **Hücrel immün yanıt: 1-2 ay,**
 - **Hüморal immün yanıt: 2-3 ay geç** ortaya çıkar.
- Enfeksiyondan 4-8 hafta sonra, HCV'ye özgü T hücreleri karaciğere alınır.

Adaptif immun yanıt: **Hücresel immünitinin rolü**

Erken

Poliklonal

**Çeşitli viral epitoplara
karşı**

**Güçlü CD8 ve CD4 T
lenfosit yanıtı**

• Viral klirens

Adaptif immun yanıt: **Hücresel immünitinin rolü**

Gecikmiş

**Daha az sayıda
viral epitopa karşı**

Kısa süreli

Zayıf immun yanıt

- **HCV infeksiyonunun
kronikleşmesi**