

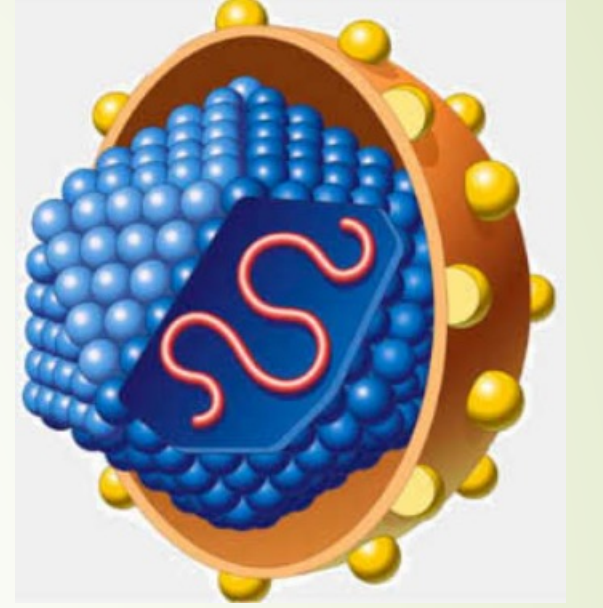
# HCV İnfeksiyonunda Güncel Durum Korunma ve Aşı Çalışmaları

Dr Öğr Üyesi Duru Mıstanoğlu Özatağ

Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji ABD

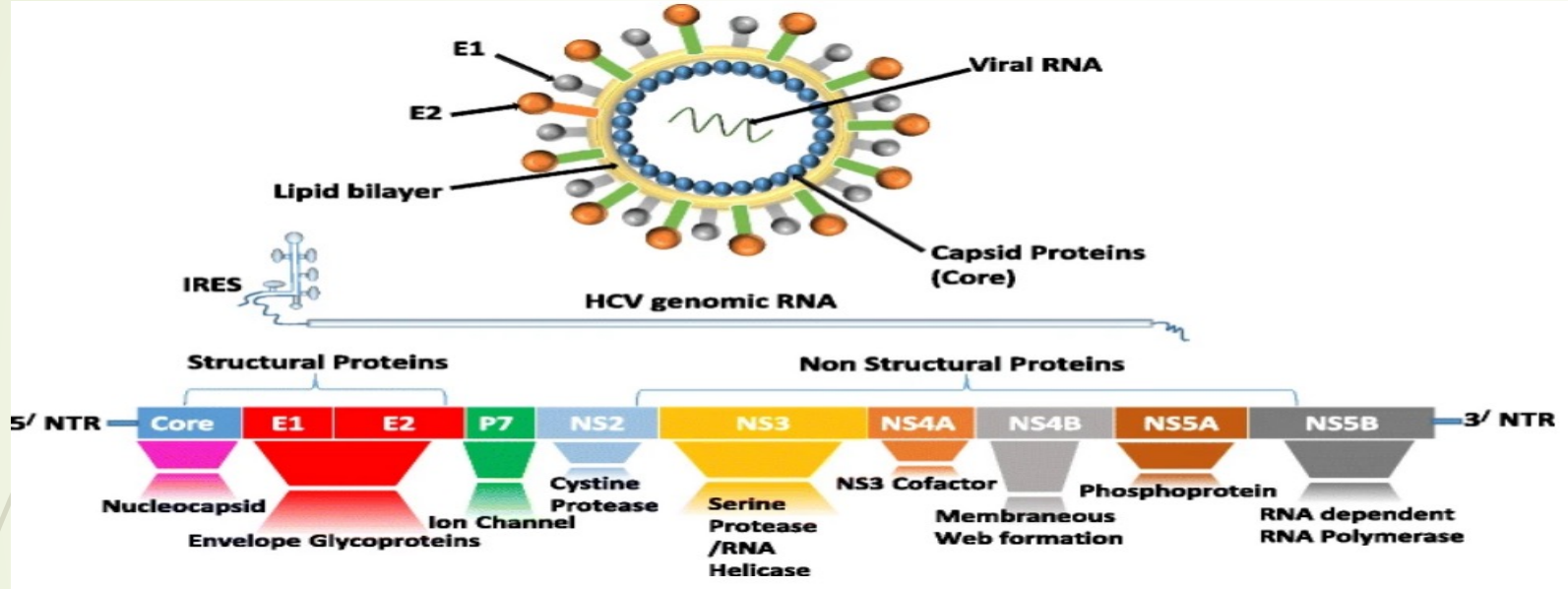
# Hepatit C Virusu(HCV)

- İlk olarak 1989 yılında hepatit etkeni olarak tanımlanmış
- Flaviviridae ailesinden
- Hepacivirus genusunda
- Hepatotropik zarflı bir RNA virüsü
- Tanımlanmış 7 farklı genotip, >100 subtipi var
  - Genotip ve subtipler farklı biyolojik ve klinik özellikler sergiler
  - Genotipler arasında nükleotid düzeyinde %25-35
  - Subtipler %15-25 oranında farklılık gösterir





# HCV Genomu



Virusun genomu 9.6 kb pozitif polariteli tek sarmallı RNA içerir

Genom 3011 aa içeren tek bir polipeptidi kodlar

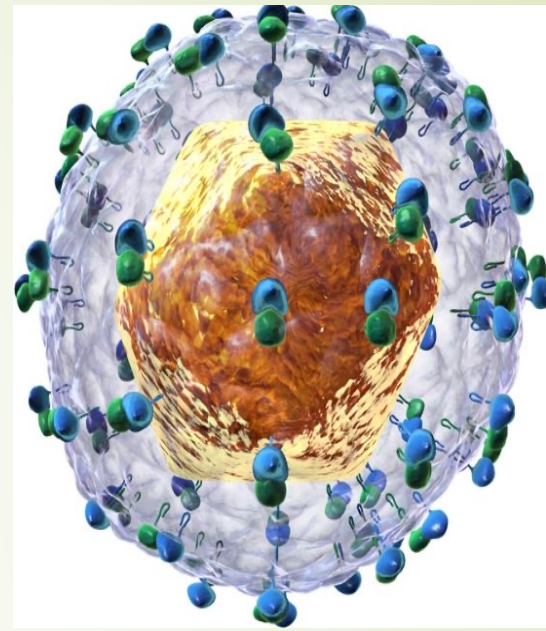
Virus ve konak hücrelerinden gelen proteazlar arafından

-Üç yapısal (Core, E1, E2) ,

-Yedi yapısal olmayan protein (P7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, NS5B) oluşur

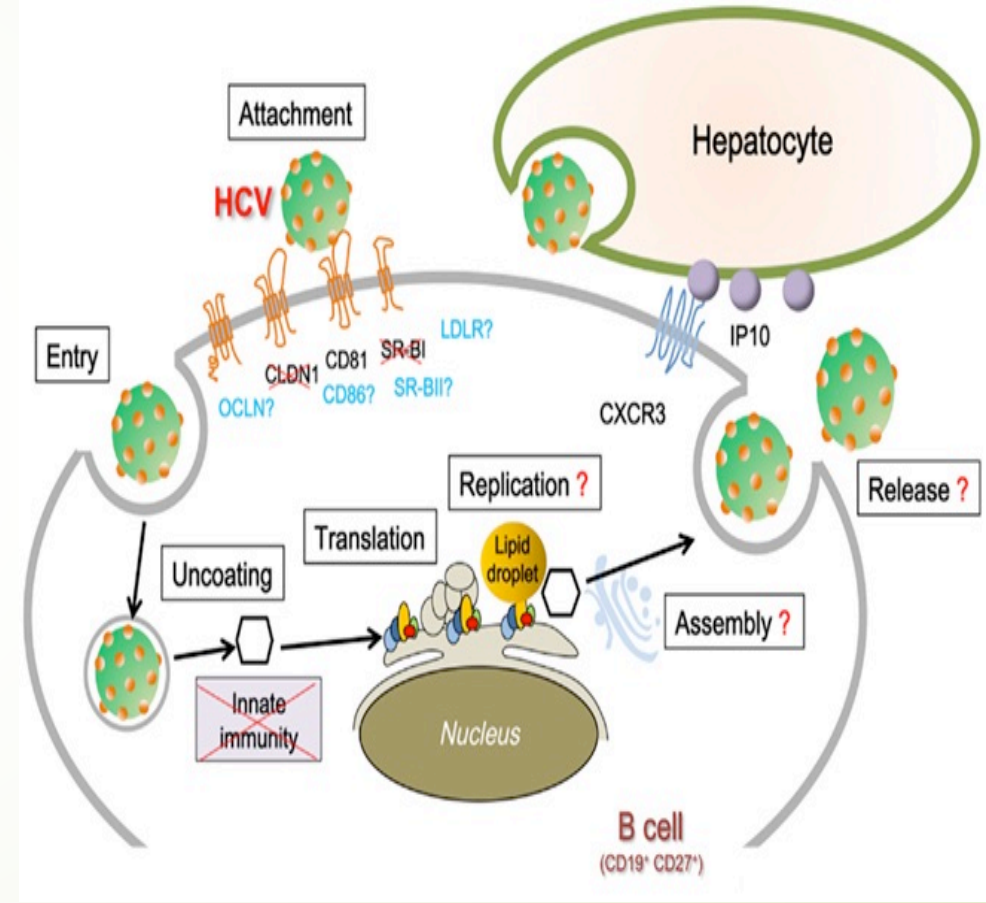
# HCV

- HCV replikasyon hızı,  $10^{10}$ - $10^{12}$ virion/gün,  
Hepatositlerin sitoplazmasında (KC dışında da replike olabilir)
- Direkt sitopatik etkisi yok
- Konağın verdiği immun yanıt sonucunda hasar oluşur
- Yüksek viral replikasyon hızı
  - Viral RNA polimerazın hatalı okunması
  - Viral popülasyonun hızlı farklılaşması
    - HCV RNA genomunda mutasyon
    - Türümsülerin birikimi



# HCV Replikasyonu

- HCV kan dolaşımı sırasında hepatosit membran dış yüzeyi ile etkileşir
- Virus hücre duvarındaki reseptörlere bağlanır ve bir dizi reaksiyon sonucu hücre içine girer
- Replikasyon sitoplazmada gerçekleşir
- Olgunlaşma
- Tomurcuklanma
- Virus salınımı



# HCV Epidemiyoloji

## DSÖ 2019 Küresel Hepatit Raporu'na Göre;

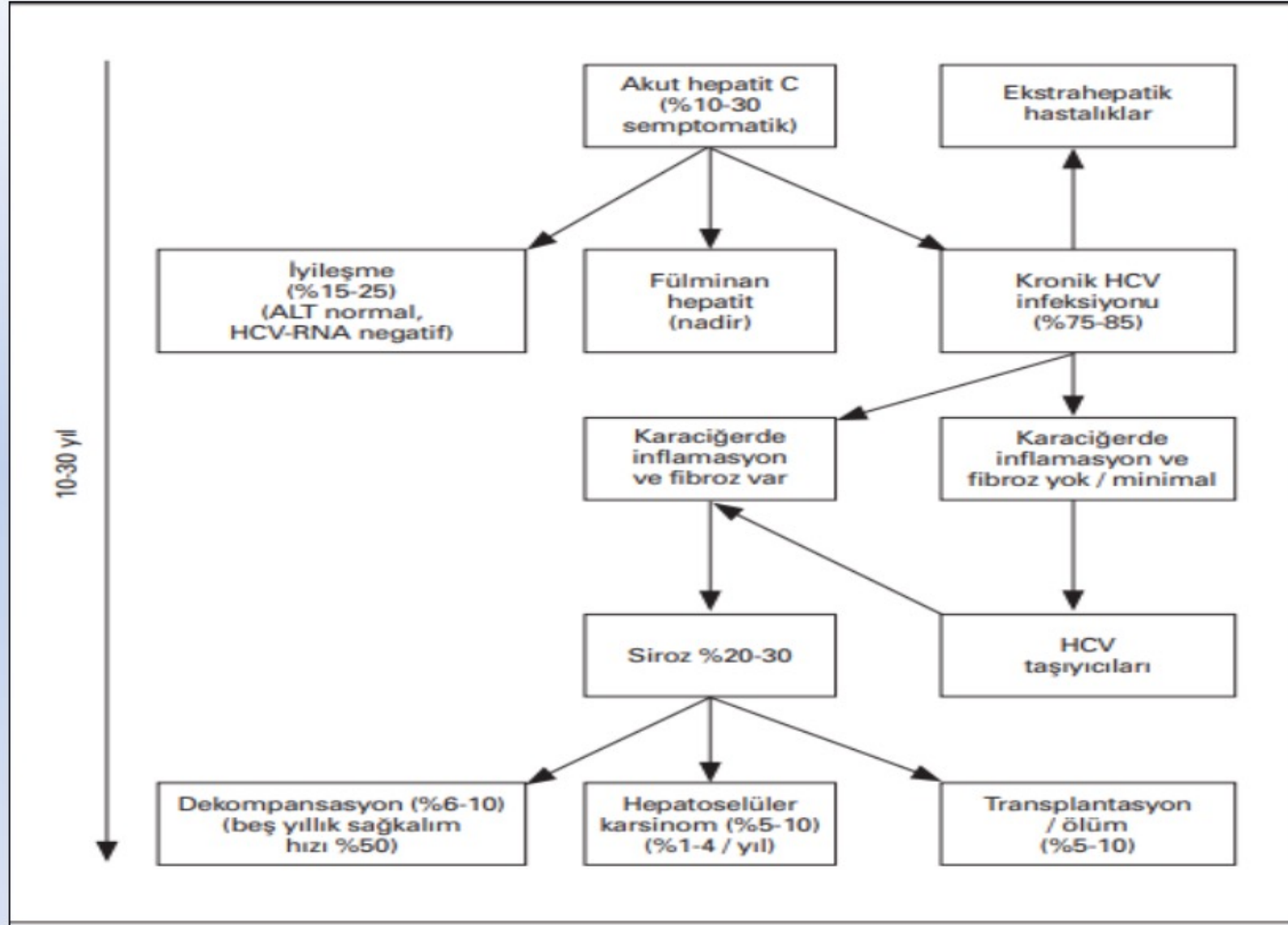
- ▶ Tüm dünyada 58 milyon insanın kronik hepatit C virüsü infeksiyonu olduğu tahmin edilmekte
- ▶ Her yıl yaklaşık 1,5 milyon yeni HCV infeksiyonu meydana gelmektedir.
- ▶ Çoğunluğu siroz ve hepatosellüler karsinom olmak üzere yaklaşık 290.000 kişinin hepatit C'den öldüğünü tahmin etmiştir.
- ▶ Ülkemizdeki prevalansı bölgelere göre %0,5-1,9 arasında değişmekte
- ▶ HCV, ülkemizde karaciğer sirozu ve karaciğer naklinin sık sebeplerinden biri
- ▶ HCV ile infekte hastaların çoğu hastalığının farkında değil
- ▶ HCV infeksiyonu önemli bir halk sağlığı sorunu olarak devam etmektedir.

# HCV İnfeksiyonu- Klinik Seyri

- Hepatit C virüsü (HCV) hem akut hem de kronik infeksiyona neden olur.
- Akut HCV infeksiyonları genellikle asemptomatik olup yaklaşık %15-25 herhangi bir tedavi olmaksızın virüs kendiliğinden temizler.
- %75-85 kronikleşip yıllar içinde siroz, hepatoselüler karsinom, karaciğer yetmezliği gibi ileri dönem ciddi komplikasyonlar gelişebilir



# HCV İnfeksiyonu - Doğal Seyir





# DSÖ Viral Hepatit Eliminasyon Stratejisi 2016

- DSÖ viral hepatitlerin azaltılması için, 2016 yılında 194 ülkenin katılımıyla 2016-2021 yılları arasında uygulanacak olan bir eliminasyon programı başlattı.
- Bu programın hedefi 2030 yılına kadar viral hepatitlere bağlı ölümlerin ve yeni olguların azaltılması olarak belirlendi.
- Global sağlık sektörü stratejisi 2030 itibariyle viral hepatitlerin halk sağlığını tehdit eden bir risk olmaktan çıkarılmasını

Bu programın hedefleri;

-%90 --Tanı

-%80 --Tedavi

-%65 --Mortaliteyi azaltmak

# TÜRKİYE

## VİRAL HEPATİT

### ÖNLEME ve KONTROL PROGRAMI

2018-2023

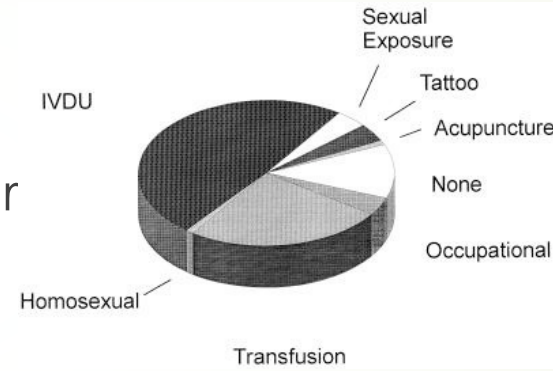
Viral hepatit eliminasyon hedeflerine ulaşabilmek için ülkemizde de Sağlık Bakanlığı tarafından geçtiğimiz yıl, 2018-2023 yılları arasını hedefleyen **“Türkiye Viral Hepatit Önleme ve Kontrol Programı”** yayımlanmıştır.

Bu program çerçevesinde;

- Toplumun viral hepatitlerin bulaş yolları ve korunma konularında bilgilendirilmesi,
- Yüksek riskli grupların tanımlanması ve bu kişilerde viral hepatit taramalarının gerçekleştirilmesi,
- Ülkemizdeki gerçek hasta sayısının belirlenmesi için sürveyansın etkin şekilde yapılması,
- Hastaların tespiti sonrası tedavi için doğru yönlendirilmelerinin sağlanması amaçlanmaktadır.

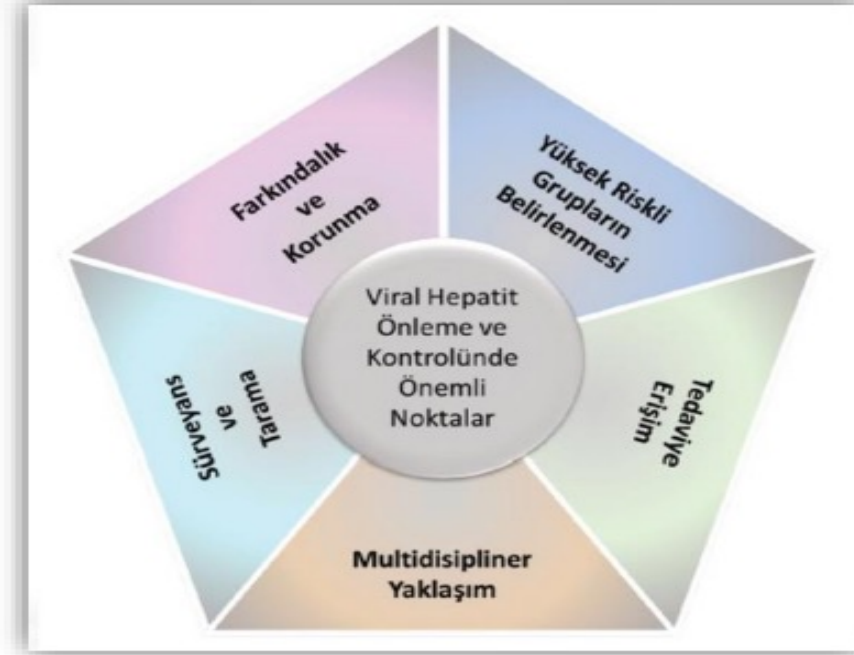
# HCV bulaşma yolları

- Damar içi madde kullanımı
- Kan ve kan ürünlerinin transfüzyonu
- Cerrahi ve diğer girişimsel işlemler
- Cinsel temas
- Riskli temas öyküsü olan sağlık çalışanlar
- Hemodiyaliz
- Dövme, piercing, akupunktur
- Perinatal bulaşma
- Aile içi bulaşma





# Viral Hepatit Önleme ve Kontrolü



# HCV İnfeksiyonu için Risk Grupları

- İV ilaç bağımlıları
- 1996'dan önce (HCV taranmaya başlamadan önceki dönem) kan ve kan ürünü alanlar
- Sık kan ve kan ürünü transfüzyonu öyküsü olanlar
- Riskli cinsel davranış öyküsü olanlar (eşcinsel / biseksüel erkekler, çoklu cinsel partner, seks işçileri)
- Hemodiyaliz hastaları
- Organ nakli alıcısı hastalar
- Açıklanamayan KC hastalığı ve ALT yüksekliği olanlar
- Ortak kapalı alanlarda yaşayanlar (hapishane, kreş, bakımevi, askeri koğuş)
- HCV pozitif kişilerin şu andaki cinsel partnerleri

# HCV İnfeksiyonu için Risk Grupları

- HCV pozitif kanla temas eden sağlık alışanları
- Meslek grupları (berber, kuaför ve güzellik merkezi alışanları)
- Ko-enfeksiyon varlığı (HBV, HIV)
- Diş tedavisi ve tıbbi girişim geçirenler
- Dövme, piercing ve toplu sünnet öyküsü olanlar
- Anti-HCV pozitif annelerin çocukları
- Ortak kişisel hijyenik eşya kullanım öyküsü olanlar



# HCV İnfeksiyonunu Kontrol Önlemler

## ► Primer korunma önlemleri,

Sağlıklı bireylere HCV bulaşmasını önleyerek hastalığın yayılmasına engel olmaktadır.

Risk faktörlerini azaltmayı veya ortadan kaldırmaya yönelik faaliyetler yapılmalıdır.

## ► Sekonder korunma önlemleri,

HCV ile infekte hastaların saptanması ve

Uygun tıbbi değerlendirme sonucu antiviral tedavinin başlatılmasını sağlamaktır

# HCV İnfeksiyonunu Kontrol Önlemler

## **Primer önleme faaliyetleri;**

Kan, plazma, organ vericilerinde tarama testlerinin yapılması

Plazmadan elde edilen ürünlerin virüs inaktivasyonu

Riski azaltmak için danışmanlık hizmetlerinin verilmesi

İnfeksiyon kontrol uygulamalarının başlatılması ve idamesi

## **Sekonder önleme faaliyetleri;**

Risk altındaki kişilerin saptanması, danışmanlık hizmeti verilmesi ve testlerin yapılması

Enfekte kişilerin tıbbi takipleri

Sağlık çalışanları ve toplumun eğitimi

Korunma önlemlerinin etkisini değerlendirmek için sürveyans yapılması ve daha etkili korunma yöntemlerinin geliştirilmesi

SPECIAL REPORT

## Screening and Treatment Program to Eliminate Hepatitis C in Egypt

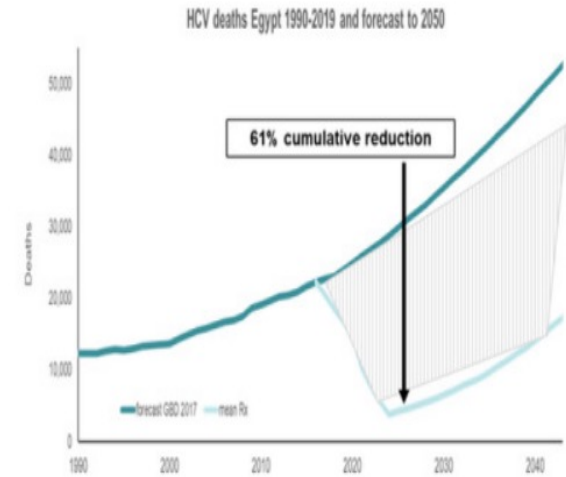
Imam Waked, M.D., Gamal Esmat, M.D., Aisha Elsharkawy, M.D., Magdy El-Serafy, M.D., Wael Abdel-Razek, M.D., Reham Ghalab, M.Sc., Galal Elshishiney, M.Sc., Aysam Salah, B.Sc., Soad Abdel Megid, M.Sc., Khaled Kabil, M.Sc., Manal H. El-Sayed, M.D., Hany Dabbous, M.D.,

N Engl J Med. 2020 Mar 19;382(12):1166-1174. doi: 10.1056/NEJMsr1912628.

Mısır'da bir yıldan kısa bir sürede, HCV eliminasyon programı, Hedef nüfusun %79'u olan 49.6 milyon kişiyi taramış  
Mevcut HCV enfeksiyonu olan yaklaşık 1.15 milyonun %92'sine tedavi başlanmış

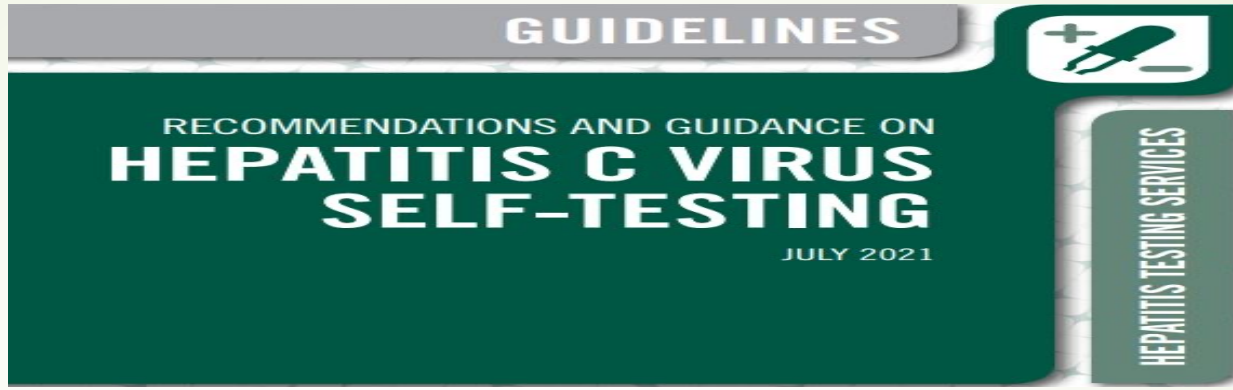
Scale up of Egypt HCV Test and Treat Efforts Projected to Avert >260,000 HCV-related deaths by 2030

Egypt National screening campaign outcome October 1, 2018- April 30, 2019	
Screened for HCV (Adults 18+)	48,345,948
HCV Antibody Positive	2,229,328 (4.6%)
HCV PCR positive	1,148,346
Began treatment as of 9/30/19	91.8%
Completed treatment	82.9%
HCV cure	98.8%



Mısır HCV eliminasyon programında, 2030 yılına kadar HCV ile ilişkili ölümlerde %65 azalma hedeflerine ulaşma yönünde öngörülen ilerleme.





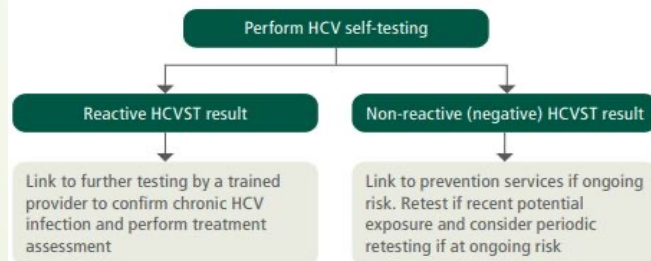
Dünya Sağlık Örgütü (WHO), 2019 yılında dünya genelinde 58 milyon insanın kronik HCV enfeksiyonu olduğunu Bunların yalnızca %21'ine teşhis konulduğunu tahmin ediyor.

2015 ile 2019 arasında, kronik HCV enfeksiyonu teşhisi konanların toplam 9,4 milyonu (%62) doğrudan etkili antiviraller kullanılarak tedavi edilmiş

DSÖ, 2030 yılına kadar HCV eliminasyon hedeflerine doğru ilerlemeyi hızlandırmak için yeni yaklaşımlardan biri **kendi kendini test etme(HCVST)**'dir. Kan veya ağız sıvısından çalışılıyor

Bu kılavuzların birincil hedef kitlesi, viral hepatit testi, önleme, bakım ve tedavi hizmetlerinin, özellikle düşük ve orta gelirli ülkelerdekilerin planlanmasından ve uygulanmasından sorumlu politika yapıcılar, program yöneticileri, uygulayıcılar ve sağlık hizmeti çalışanlarıdır.

Fig. 1. HCVST testing strategy



# HCV İnfeksiyonu ve Aşı Çalışmaları

- HCV'ye karşı bir aşı çalışmaları, virüsün keşfedilmesinden bu yana devam etmiştir
- HCV'nin viral yapısı nedeniyle koruyucu bir aşının geliştirilememiş
- Virüs özelliklerine rağmen, enfeksiyon, virüse maruz kalan kişilerin üçte birine kadar iyileşmekte
- Bu virüse karşı koruyucu bir bağışıklık tepkisinin elde edilebileceğini göstermektedir

# Humoral İmmun Yanıt

- HCV infeksiyonunda humoral immün yanıt HBV infeksiyonunda olduğu gibi koruma sağlamaz.
- anti-E1 ve E2 antikörları; zarf proteinlerini hedef alır.
- E1 ve E2 glikoproteinlere karşı nötrölizan antikör yanıtı oluşur. Oluşan antikörlara geniş nötrölizan antikörlar(“broadly neutralizing antibodies”=bNAb) denir
- Spontan HCV klirensi olanların B hücrelerinden izole
- Kronik infeksiyonlu hastalarda da saptanabilir.



## Hücresel immun yanıt

- CD4+ ve CD8+ T hücreleri HCV infeksiyonunun rezolusyonunda 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.

# Akut Hepatit C İmmünitesi

- Doğal bağışıklık sistemi, HCV enfeksiyonuna karşı karaciğerde IFN ile uyarılmış genleri indükler.
- İlk tip I ve / veya tip III IFN ile oluşan yanıt, bir dereceye kadar viral replikasyonu kontrol eder, ancak HCV'yi tamamen ortadan kaldıramaz.
- HCV'ye özgü CD4+ ve CD8+ T hücrelerinin indüksiyonu ile spontan viral klirens % 15-25 sağlanabilir
- Koruyucu bağışıklık gelişmiyor.
- Çok işlevli T hücre yanıtları,
- HCV spesifik T lenfosit yanıtının yoğunluğu ve kalıcılığı salgılanan sitokin profili klirens ve kronikleşmeyi belirlemekte

# Kronik Hepatit C İmmünitesi

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

# Yeniden Temasta Koruyucu İmmunite

- Re-infeksiyonda spontan klirens: %80
- Viremi süresi kısa ve zirve düzeyi düşük
- Akut Hepatit C'nin spontan rezolusyonu sonrası 20 yıla kadar tespit edilebilen uzun ömürlü bellek T hücreleri, antikor yanıtları zamanla azalmakta →T hücre yanıtları, antikorlardan daha dayanıklı koruyucu bağışıklık sağlayabilir
- HCV re-infeksiyonunda hızlı anamnestic yanıt ve viral klirens, çapraz koruyucu ("cross-reactive") geniş Nab yanıtı
- Aşı, adaptif immün yanıtı indüklerse kronik infeksiyon gelişimini önler.



# İmmun Yanıttan Kaçış Mekanizmaları

## 1. Zayıf sitotoksik T lenfosit yanıtı

Periferal tolerans

T hücre yanıtının tükenmesi

İnfeksiyonun immunolojik açıdan çok özel bölgelerde olması

Antijen sunumunun inhibisyonu

Viral gen üretiminde bozukluk

## 2. Viral mutasyonlar

## 3. "Quasispecies / türümsüler"

# NAb'lerden Kaçış Mekanizmaları

- **Genom çeşitliliği ve epitop koruması**

Antikorlar sıklıkla türe özgü NAb'ler ve nötralizan değil

- **Lipoviral partiküller:** Olgun HCV viryonları, serumda HCV'yi NAb'den koruyabilen **lipoproteinlerle** kompleks halinde bulunur.

- **HCV zarf proteinleri** yüksek oranda glikosile edilmiştir, bu da korunmuş nötralizan epitopları maskeleyebilir.

- HCV, **hücreden hücreye bulaşma** yoluyla NAb'ların üstesinden gelebilir.

- E2'nin N-terminalindeki kritik korunmuş bir nötralizasyon epitopunda farklı konformasyonlar (Konformasyonel esneklik)

# HCV Aşı Çalışmaları Gerekliliği

- HCV infeksiyonu önemli bir halk sağlığı sorunu
- Yeni DAA antiviraller çok pahalı, yaygın kullanımını kısıtlı
- Yaygın kullanım → ilaca dirençli mutasyonlar
- Antiviral tedavi, koruyucu immunitte oluşturmamakta
- 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

# HCV Aşı Çalışmaları Gerekliliği

- 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 immunité” (sürü bağışıklığı) sağlayarak viral infeksiyonların bulaşını sınırlayan en güvenilir metod

Shoukry NH (2018) Hepatitis C Vaccines, Antibodies, and T Cells. Front. Immunol. 9:1480.  
Guo X, et al. Hepatitis C Virus Infection and Vaccine Development, Journal of Clinical and Experimental  
Hepatology , June 2018 | Vol. 8 | No. 2 | 195–204



# HCV Aşı Çalışmalarındaki Sorunlar

- 7 farklı genotip (%70 homoloji) → Pangenotipik aşı?
- HCV'nin konak immün yanıtını atlama / 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, epitoplara saklanması
  - Hücreden hücreye direkt geçiş

# HCV Aşı Çalışmalarındaki Sorunlar

- 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 anlaşılammış 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 Aşı Çalışmalarındaki Sorunlar

► **Uygun küçük hayvan modeli olmaması**

► **Virüsün kültürde üretilmemesi**

Canlı atenuve ve inaktif virus aşılarda üretimi zor

Primat hücre kültüründe virusun pasajlanması

Virulans 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 Aşı Etki Mekanizmaları

## ► Hücresel yanıtı indükleyen aşılar:

Enfekte hepatositleri ortadan kaldırabilen virüse özgü CD4 ve CD8 T hücreleri üretmek amaçlanır.

Yapısal olmayan proteinleri hedef alınır.

## ► Hümorale yanıtı indükleyen aşılar:

Virüsün infektivitesini nütrolize edecek geniş nütrolizan antikor(bNAb) üretmek hedeflenir.

E1 ve E2 zarf bölgesini hedef alınır.

► Bu iki ana aşı stratejisi, hücresel veya humoral immün yanıtı hedef alan insan denemeleri ile ilerlemektedir

# Hepatit C Aşılmasının Amacı

- **Proflaktik(koruyucu) aşılama;** HCV'ye maruz kalan bireylerde koruyucu immun yanıt oluşturarak kronik enfeksiyonu önlemek
- **Terapotik aşılama;** konakçı bağışık yanıtı arttırarak enfekte olmuş bireyde kronik enfeksiyonun temizlenmesine yardımcı olmak  
Güçlü bir T hücre yanıtının uyarılmasıdır
- HCV gibi sessiz ve kronik seyirli enfeksiyonlarda kronik seyirin önlenmesi birincil hedef olmuştur



# Klinik Çalışmalarda HCV'ye Karşı Aşı Adayları

**Table 1.** 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]
	Ad6-Nsmut/AdCh3-Nsmut	NS3-NS5B	Okairos	Phase I (NCT01070407/EudraCT 2007–004259–12)	[114]
	MVA-Nsmut/AdCh3-Nsmut	NS3-NS5B	NIAID, NIH	Phase II (NCT01436357)	[115]
Therapeutic vaccine	Ad6-Nsmut/AdCh3-Nsmut	NS3-NS5B	Okairos	Phase I (EudraCT 2008-006127-32)	–
	MVA-Nsmut/AdCh3-Nsmut	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 $\alpha$ /RBV	NS3-Core fusion protein	GlobeImmune	Phase II (NCT00606086)	–
	Virosome formulated synthetic peptide vaccine ChronVac-C combined with Peg-IFN $\alpha$ /RBV	Synthetic peptide from NS3 NS3/4A	Pevion Biotech Ltd ChronTech Pharma AB	Phase I (NCT00445419) Phase II (NCT01335711)	–

## Profilaktik / Koruyucu HCV Aşı Adayları

- **Birincil amaç:** Çeşitli genotiplere karşı **çapraz koruyucu Nabları** ortaya çıkarmak
- HCV virionları yüzeyindeki E1 ve E2 NAb's'nın ana hedefi
  - **E1:** endozomal membranla virus 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 çıkarması

## Profilaktik / Koruyucu HCV aşı adayları

- **CHO\* hücrelerinde 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 NAb's oluşturabilir.
- \*: Çin hamsteri yumurtalık hücreleri

## Profilaktik / Koruyucu HCV Aşı Adayları

- ▶ **Ad6-NSmut/AdCh3-NSmut ve MVANSmut/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.

# 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 aşılı üretilimi
- 1953'te Münih'e götürölüp Münih Üniversitesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Tropikal Tıp Enstitü'nün koleksiyonuna eklenmiş
- Herrlich ve Mayr, embriyonlu tavuk yumurtası korioallantois membranlarında virüsü yetiştirdi ve dolayısıyla "Chorioallantois Vaccinia virus Ankara" (CVA) olarak adlandırdı.



# Randomized Trial of a Vaccine Regimen to Prevent Chronic HCV Infection

Kimberly Page, Ph.D., M.P.H., Michael T. Melia, M.D., Rebecca T. Veenhuis, Ph.D., Matthew Winter, D.D.S., Kimberly E. Rousseau, B.S., Guido Massaccesi, B.S., William O. Osburn, Ph.D., Michael Forman, B.S., Elaine Thomas, M.D., Karla Thornton, M.D., M.P.H., Katherine Wagner, M.I.P.H., Ventzislav Vassilev, Ph.D., et al.

N Engl J Med 2021; 384:541-549

DOI: 10.1056/NEJMoa2023345

- N Engl Med 2021'de yayınlanan , faz 2 çalışması tamamlanan MVANSmu/AdCh3-NSmu aşılaması sonuçları sunuldu.
- Çalışma 2012-2018 yılları arasında yapılmış
- Bu çalışma HCV naif olan HCV enfeksiyonu riski yüksek olan IVDU kullanan kişilerde randomize kontrollü çalışma yapılmış. Her grupta 274 toplamda 548 kişi katılmış.
- ChAd3-NS prime ve ardından 8 hafta sonra MVA-NS rapel aşılaması değerlendiriliyor.
- Her iki grupta da aynı oranda kronik HCV enfeksiyonu gelişmiş.
- Kronik HCV enfeksiyonu önlemediği görülmüş.
- Aşı grubunda HCV RNA'nın zirve seviyesi 5.5 kat daha düştüğü ve katılımcıların %78'inde HCV'ye T-hücre yanıtları tespit edilmiş

## Terapotik 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 vektorler
  - . İnaktif maya
  - . Sentetik peptidler
  - . DNA plazmidleri kullanılır

# Terapotik 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 vektor aşısı:**  
**Ad6-NSmut/AdCh3-NSmut ve MVA-NSmut/AdCh3-NSmut aşıları:** Faz 2 çalışma tamamlanmış, risk altındaki kişilerde denenmiş ve kronik enfeksiyonu önlemede etkili olmadığı görülmüş
- Diğerleri, güvenli ve immunojenik, spesifik T-hücre yanıtlarını uyarabilir

# Terapotik HCV Aşı Adayları

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

# Yapılarına Göre HCV Aşıları

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



# HCV Aşı Adayları

## ► 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

## ► Dendritik hücre-bazlı aşılar:

- HCV antijenleri yüklenmiş dendritik hücrelerin infuzyonu
- T hücre aracılı immun yanıt
- HCV kronik infekte bireylerde viral klirens
- Devam eden insan çalışması yok

# HCV Aşı Adayları

## ➤ Vektor-bazlı aşılar:

. HCV yapısal olmayan proteinleri eksprese eden 2 vektörün kullanıldığı **prime-boost stratejisi**

. **Prime**: Patojen ve replikatif olmayan Adenovirus, Pox virus

. **Boost**: MVA (Modified Vaccinia Ankara) vektörü

## ➤ Atenué Poxvirus aşısı, Poxvirus dışı hastalık aşılarında vektor

. T hücre yanıtı

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.

# HCV Aşı Adayları

## ► VBP (Virus benzeri partikül) HCVpp bazlı aşılar:

- HBV ve HPV infeksiyonunu önlemede başarıyla kullanılmakta
- HCV-kaynaklı VBP, olgun HCV virionlarına benzeyen immunijenitesi yüksek yapı üzerinde nötralizan antikörlerin ve “core-specific” T hücre epitoplalarının nakledilmesi
- Doğal virionlara benzer
- HCV zarf proteinleri eksprese eder
- Hücre kültüründe güvenli ve kolay üretim
- Virus **gpE1 / gpE2** bölgesinin değişkenliğini temsil eden çoklu viral psödoparcacıkları kullanan çalışmalar, NAbs oluşumu ve spontan rezolusyon arasında bir korelasyon göstermiştir.

## Hepatit C virüsü aşı adayları

Vaccine Type	HCV Target	HCV Strain	Tested Species	Antibody Response *	CD4+ T Cell Response †	CD8+ T Cell Response †
<b>Subunit</b>						
HCV-1 rE1E2	E1E2	Gt1a HCV-1	humans	homologous and heterologous	yes	N.D
H77 sE2 $\Delta$ 123	E2core	Gt1a H77	guinea pigs	homologous and heterologous	N.D	N.D
<b>Virus-Like particles</b>						
core, E1, E2 from Gt1a, 1b, 2a and 3a	core, E1, E2	Gt1a H77, Gt1b BK, Gt2a JFH1, Gt3a	mice, pigs	homologous neutralising antibodies	yes	yes
HBV/HCV-LPs	E1, E2	Gt1a H77	rabbit	homologous, heterologous activity towards Gt1a and 1b, reduced activity towards Gt2a and 3a isolates.	N.D	N.D
HBV/HCV-LPs	linear E1 and E2 epitopes	not stated	mice	heterologous towards Gt1a, 1b and 2a	N.D	N.D
murine leukaemia VLP-HCVE1E2	E1, E2	Gt1a H77	mice, macaques	homologous, heterologous towards Gt1b, 2a, 2b and 4c	yes	N.D
<b>Viral vector</b>						
ChAd3/MVA-Nsmut	NS3, NS4a, NS4b, NS5a, NS5b	Gt1a BK	humans	N/A	yes	yes
<b>Peptide</b>						
p7	p7	Gt1b J4	mice	N/A	yes	yes
HCVp6-MAP	E1, E2, NS4b, NS5a, NS5b	Gt4a ED43	mice	homologous, heterologous towards JFH1	yes	yes
<b>DNA</b>						
pVax-sE1E2-IMX313P	E1, E2	Gt1b	mice	homologous, heterologous towards Gt1a, 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5, 6	yes	N.D
DREP-HCV/MVA-HCV	core, E1, E1, p7, NS2, NS3	Gt1a H77	mice	non-neutralising IgG	yes	yes
pVax-N3-NS5b	NS3, NS4, NS5b	Gt1b, Gt3a	mice	N/A	yes	yes

\* N/A (not applicable) for vaccine candidates that are not designed to elicit HCV-specific B cell responses. † N.D (not determined) in the study.



## HEPATITIS C VIRUS VACCINE APPROACHES

### In vitro evaluation only



#### A. Live attenuated



JFH-1 based recombinants  
Mutated IRES

#### B. mRNA-based



IRES-dependent construct  
coding for HCV core

### Pre-clinical studies



#### C. Whole inactivated



JFH-1 based recombinants  
UV-inactivation

#### D. Virus-like particles



Directed at genotypes 1a,  
1b, 2a and 3a.

### Clinical Trials



#### E. Recombinant viral vectors expressing HCV NS3 to NS5B



Adenovirus:  
hAd6 + AdCh3

→ NCT01094873 (Phase I)  
NCT01070407 (Phase II)



Modified  
Virus of  
Ankara (MVA)

+ hAd6 → NCT01701336 (Phase I)

+ AdCh3 → NCT01296451 (Phase I)  
NCT01436357 (Phase I/II)  
NCT03688061 (Phase I)



Lentivirus

→ NCT04318379 (Phase I)

#### H. Synthetic peptides from HCV core, E1, E2, NS3 & NS4



5 peptides of genotype 1  
(core, NS3, NS4) → NCT00501770 (Phase II)  
NCT00502784 (Phase II)

3 peptides (E1, E2,  
conserved among  
genotypes) → NCT01718834 (Phase I/II)

#### F. DNA (expressing HCV NS3/4A, NS4B, NS5A)

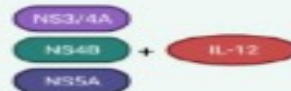


NS3/4A

NCT00563173 (Phase I/IIa)  
NCT01335711 (Phase II)



NCT02027116 (Phase I)  
NCT03674125 (Phase I)



NCT02772003 (Phase I)

#### G. Dendritic Cells as vaccine delivery system



Core + NS3  
recombinant proteins

→ NCT03119025  
(Phase I/II)

NS3-expressing  
Adenovirus

→ NCT02309086  
(Phase I/II)

#### I. Recombinant subunits: HCV E1E2



Genotype 1a expressed in CHO cells.  
Adjuvant: MF59

↓  
NCT00500747 (Phase I)



# Covid 19 ve HCV Aşı Çalışmaları

- Koronavirüs hastalığı 19 (COVID-19) pandemisi, şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs-2 (SARS-CoV-2) virüsüne karşı geliştirilen ve kullanılan yeni aşı çalışmaları
- HCV aşı çalışmalarında da;
  - Nükleik asit bazlı(mRNA vb)
  - Rekombinant viral vektör bazlı aşı yöntemlere ilgiyi arttırmıştır

# Sonuç

- HCV'de viral çeşitlilik ve değişkenlik HCV'e koruyucu aşının geliştirmesini zorlaşmaya devam etmekte
- HCV infeksiyonuna maruz kalanların %25'inde viral klirens gelişmesi nedeniyle aşı çalışmalarına devam edilmesi
- İdeal bir aşı hem genel olarak NAb'ları hem de T-hücre bağışıklığını uyarmada etkili olup uzun dönem belleği de ortaya çıkarabilmesi
- Viral hepatitte başarılı bir mücadele stratejisinin ana unsurları; korunma önlemleri, zamanında ve doğru tanıya imkan sağlayan uygun tarama ve sürveyans uygulamaları ve tedavisinin yapılmasıdır.
- "Viral hepatit etkenlerinin bulaşmasının durduğu ve herkesin güvenli, uygun maliyetli, etkili tedavive bakım hizmetlerine eriştiği bir dünya"



**Sabrınız için teşekkür ederim**

