مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد
دوره بیست و ششم، شماره چهار، تیر ۱۳۹۷
تاریخ دریافت:۱۳۹۶/۹/۸
تاریخ پذیرش:۱۳۹۶/۱۱/۲۱

رویکردهای توسعه واکسن های پیشگیری کننده و درمانی علیه ویروس هپاتیت C

لیلا پیشرفت ثابت[۱]

مقاله مروری

حدود ۳٪ جمعیت جهانی به طور مزمن به عفونت هپاتیت C (HCV) مبتلا هستند و این بیماری از عوامل اصلی ابتلا به سیروز و کارسینوم هپاتوسلولار می باشد. علیرغم موفقیت های چشم گیر در مسیر دست یابی به داروهای ضد ویروسی با عملکرد مستقیم (DAA) جدید برای درمان عفونت های مزمن هپاتیت C ، کنترل این بیماری هم چنان یک چالش جهانی محسوب می شود. دلایل مختلفی از جمله وجود ناقلین مزمن بدون علامت، قیمت بالای دارو و عدم امکان دسترسی تمام جوامع به داروهای جدید از جمله دلایل محدودیت های کارآیی این درمان می باشد. از این رو، توسعه یک واکسن پیشگیری‌کننده که به تواند احتمال انتقال بیماری را کاهش دهد و یا یک واکسن درمانی که در بهبود موارد مزمن بیماری و یا جلوگیری از مزمن و پایدار شدن عفونت HCV موثر واقع شود، می تواند راه کار مناسبی برای کنترل این همه‌گیری باشد .

مطالعات متعددی در راستای تولید واکسن‌های درمانی و پیشگیری کننده انجام شده است که برخی از آن ها در فازهای I و II کارآزمایی‌های بالینی بررسی شده‌اند. در این مقاله مروری علل نیاز به یک واکسن برای HCV، چالش های پیش رو در توسعه واکسن برای HCV، جنبه های مختلف توسعه واکسن برای این بیماری و خلاصه‌ای از رویکردهای توسعه واکسن‌های مورد مطالعه بحث و بررسی قرار می گیرد.

واژه های کلیدی: HCV، واکسن، پیشگیری‌کننده، درمانی

ارجاع: پیشرفت ثابت لیلا. **رویکردهای توسعه واکسن های پیشگیری کننده و درمانی علیه ویروس هپاتیت C**. مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد ۱۳۹۷؛ ۲۶ (۴): ۵۴-۳۳۸.

مؤسسه تحقیقات واکسن و سرم سازی رازی، سازمان تحقیقات، آموزش و ترویج کشاورزی، کرج
*(نویسنده مسئول)؛تلفن:۴۵-۰۲۶۳۴۷۰۰۳۸، پست الکترونیکی:l.sabet@rvsri.ac.ir کدپستی: ۳۱۹۷۶۱۹۷۵۱

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2024-04-26]

مقدمه

اولین بار ویروس هپاتیت C (HCV) در سال ۱۹۸۹ با استفاده از تکنیک‌های مولکولی پس از آزمایش‌های گسترده بر روی سرم شامپانزه آلوده شده به صورت آزمایشگاهی مورد شناسایی قرار گرفت. در حال حاضر، عفونت هپاتیت C یک مشکل مهم بهداشتی در دنیا محسوب می‌شود. بیش از ۱۵۰ میلیون نفر در دنیا با ویروس هپاتیت C آلوده شده‌اند. بعد از عفونت اولیه معمولاً بدون علامت، حدود ۸۵-۷۵٪ از افراد دچار عفونت مزمن می‌شوند که متعاقباً در حداقل ۲۰٪ از افراد آلوده به‌صورت مزمن، عفونت به سمت سیروز و کارسینوم هپاتوسلولار (HCC) پیشرفت می‌کند که مهم ترین عامل پیوند کبدی می‌باشد (۱،۲). هر ساله ۴-۳ میلیون موارد جدید به این عامل عفونی ایجاد می شود، و بیش از ۳۰۰۰۰۰ موارد مرگ و میر در اثر مراحل آخر بیماری کبدی رخ می‌دهد (۳). قبل از پالایش محصولات خونی، HCV مهم ترین عامل انتقال هپاتیت غیر A، غیر B از راه انتقال خون محسوب می‌شد. هم اکنون استفاده از داروهای درون‌رگی مهم ترین عامل انتقال ویروس می‌باشد.

بیش از بیست و پنج سال بعد از کشف HCV، توسعه یک واکسن پیش گیری کننده یا درمانی برای این بیماری هنوز از مهم ترین چالش‌های محققین می‌باشد. میزان بالای جهش در ویروس و استراتژی‌های زیادی که ویروس برای فرار از پاسخ‌های ایمنی بکار می‌برد، از مهم ترین دلایل این امر می‌باشد. جنبه های بیولوژی مولکولی ویروس هپاتیت **C** از نظر ساختاری، ذرات عفونی ویروس حدود ۸۰-۳۰ نانومتر قطر دارند.

ویریون کروی شکل است و توسط غشا لیپیدی حاوی دو گلیکوپروتئین ساختمانی E1 و E2 احاطه می‌شود. ژنوم ویروس RNA تک رشته‌ای با قطبیت مثبت است. ژنوم پروتوتیپ HCV از ۹۶۰۰ نوکلئوتید تشکیل شده است و حاوی نواحی غیرکدکننده (NTR یا UTR) در دو انتهای '۳ و '۵ و یک ناحیه کدکننده در قسمت مرکزی می‌باشد. از نواحی کدکننده پروتئین‌های ساختاری و غیرساختاری سنتز می‌شوند (۴).

نواحی کدکننده ژنوم، از یک قالب خواندن تشکیل شده است که در روشی مشابه سایر اعضای خانواده فلاوی‌ویریده ترجمه می‌شود. این قالب خواندن بزرگ یک پلی‌پروتئین حاوی ۳۰۱۰-۳۰۳۳ اسیدآمینه (بسته به ژنوتیپ) کد می‌کند که پلی‌پروتئین پیش‌ساز، همزمان یا بعد از ترجمه توسط پروتئازهای ویروسی و سلولی به پروتئین‌های ساختمانی E2، E1 و C و پروتئین های غیرساختمانی p7، NS2، NS3، NS4A، NS4B، NS5A و NS5B پردازش می‌شود. نواحی غیرکدکننده دو انتهای ژنوم ویروس ساختارهای ثانویه‌ای دارند که برای ترجمه و تکثیر RNA ویروس ضروری هستند (۵).

ناحیه 5'UTR دارای یک IRES (Internal ribosomal entry site) است که در آغاز ترجمه ژنوم ویروس به پلی‌پروتئین نقش دارد. پروتئازهای کدشده توسط ویروس و سلول، پلی‌پروتئین ساخته شده را به ده پروتئین پردازش می‌کنند. سیگنال پپتیداز (۶) و سیگنال پپتید پپتیداز (۷) محل اتصال پروتئین‌های ساختاری از پروتئین‌های غیرساختاری را برش می‌دهد. پروتئازهای ویروسی به صورت سیس و ترانس پروتئین‌های غیر ساختاری را پردازش می‌کند. NS2 در اتصال با دومین انتهای آمین NS3، اتصال NS2/NS3 را می برد. NS3 برش NS4A از خودش و NS4B را میانجی‌گری می‌کند. سپس NS4A به انتهای آمین NS3 متصل شده و کمپلکس پروتئاز NS3/4A بدست آمده و برش اتصالات NS4B/5A و NS5B را تسهیل می‌کند.

پروتئین‌های HCV پس از ترجمه به غشاء شبکه اندوپلاسمیک (ER) متصل می‌شود. NS5B ماشین رپلیکاسیون ویروس را تشکیل می‌دهد که زنجیره مثبت RNA ویروسی را از زنجیره RNA منفی حدواسط تکثیر می‌کند. RNA ژنومی تازه ساخته شده برای ترجمه پروتئین‌های جدید ویروسی استفاده می‌شود، به عنوان الگو برای تولید و تکثیر RNA بکار می‌رود و یا به شکل ویریون‌های عفونی سرهم بندی می‌شود. کمپلکس تکثیر HCV در زیر غشاء در محل‌هایی به نام شبکه‌های غشایی قرار گرفته است. این شبکه‌ها محل تجمع وزیکول‌های غشایی گرفته شده از ER و قطرات کوچک لیپیدی هستند و احتمالاً توسط NS4B و NS5A القاء می‌شود (۵). NS5A در انتقال بین

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2024-04-26]

رپلیکاسیون و سرهم بندی ویروس نقش مرکزی دارد. پروتئین-های p7, NS2 نیز در مورفوژنز HCV ضروری هستند (۸). NS2 با E2، E1 و p7 میانکنش می‌دهد و این مجموعه پروتئین‌ها با هم به محل سرهم بندی ویروس حرکت می‌کنند (۹).

پاسخ‌های ایمنی ضد ویروسی میزبان

در طی دهه اخیر، مطالعات زیادی برای درک بهتر شاخص-های ایمونولوژیکی مهم در حذف یا پایداری HCV با هدف طراحی واکسن انجام شده است (۱۱, ۱۰). پاکسازی خودبخودی در ۲۰ درصد بیماران نشان می‌دهد که توسعه واکسن مؤثر امکان‌پذیر خواهد بود (۱۲). مطالعات در معتادان تزریقی با خطر بالای انتقال عفونت HCV و نیز ابتلا به عفونت مجدد نشان داده است بیمارانی که سابقه حذف عفونت را دارند نسبت به افرادی که سابقه تماس با ویروس نداشته‌اند، احتمال کمتری دارد عفونت در آنها مزمن شود. شواهد نشان می‌دهد علیرغم درصد بالای عفونت مزمن، پاسخ ایمنی مؤثر قادر به پاکسازی ویروس و حفاظت از عفونت مجدد می‌باشد (۱۳).

سلول‌های کبدی آلوده به HCV پاسخ ایمنی سلولی ذاتی را برمی‌انگیزد. متعاقباً سلول‌های کبدی آلوده به HCV و همچنین سلول‌های دندریتیک (DC) نابالغ شروع به ترشح انواع انترفرون تیپ یک (IFN-α,-β) می‌کنند (۱۴). انترفرون تیپ یک حالت ضدویروسی ایجاد می‌کنند که از تکثیر ویروس در سلول‌های آلوده و همچنین سلول‌های غیرآلوده مجاور جلوگیری می‌کنند (۱۵). سلول‌های DC از طریق تولید مقادیر زیادی سیتوکین و نیز آماده‌سازی پاسخ ایمنی اکتسابی عمل می‌کند. به‌علاوه انترفرون‌های تیپ یک و سیتوکین‌های التهابی در تحریک سلول‌های کشنده طبیعی که سلول‌های عمل‌کننده در دفاع ذاتی هستند، شرکت می‌کنند (۱۶).

مطالعات نشان داده‌اند که در پاکسازی HCV پاسخ ایمنی اکتسابی اختصاصی علیه ویروس که هر دو پاسخ ایمنی هومورال و سلولی را درگیر می‌کنند، نقش دارند. اما پاسخ سلول‌های T اختصاصی HCV نقش مهمی در ایمنی موفق دارند (۱۷). درطی فاز حاد عفونت، پاکسازی خودبخودی ویروس با پاسخ سلول‌های T-CD4+ اختصاصی قدرتمند، وسیع و پایدار مرتبط است و پاسخ سلول T ضعیف با اختصاصیت جزئی در بیمارانی با عفونت مزمن مشاهده می‌شود. نگهداری و حفظ پاسخ سلول T اختصاصی ویروس در کنترل طولانی مدت عفونت HCV مؤثر است (۱۸). سلول‌های T-CD8+ در کنترل HCV و همکاری پاسخ لنفوسیت‌های CD4+ T و CD8+ در پاکسازی ویروس پس از درمان یا در موارد بهبود خودبخودی بیماری نقش مهمی دارند (۲۰, ۱۹). درباره نقش ایمنی هومورال در پیامد عفونت HCV نظرهای ضد و نقیضی وجود دارد اگرچه بر اساس شواهد اطلاعات بالینی و آزمایشگاهی آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده (nAb) در پاکسازی عفونت و همچنین در حفاظت از عفونت مجدد نقش مهمی ایفا می‌کنند. این آنتی‌بادی‌ها به‌طور ویژه علیه گلیکوپروتئین‌های E1, E2 غشاء ظاهر می‌شوند و قادرند از ورود ویروس به سلول ممانعت به‌عمل بیاورند (۲۱).

مشاهده پاسخ‌های ایمنی اکتسابی و ذاتی که در طی عفونت طبیعی HCV رخ می‌دهد، به وضوح می‌تواند در تولید واکسن برای HCV مؤثر باشند. اما مشکل اساسی برای توسعه واکسن توانایی فرار ویروس از سیستم ایمنی میزبان است. HCV از چندین استراتژی برای فرار از شناسایی توسط سیستم ایمنی استفاده می‌کند (۱۹, ۱۶, ۱۵). قبل از آغاز ترجمه اولیه، پروتئین‌های HCV از طریق اختلال در پاسخ سلول‌های NK, DC و به وسیله کاهش القاء انترفرون تیپ یک بر دفاع ذاتی سلولی میزبان غلبه می‌کند. این مقابله‌کننده‌های سیستم ایمنی ذاتی القاء یک پاسخ ایمنی اکتسابی موفق را به تأخیر می‌اندازد (۱۴).

فرار ویروس از سیستم ایمنی اکتسابی براساس فاکتورهای اختصاصی میزبان و ویروس است (۲۲, ۱۷). میزان بالای ایجاد واریانت‌های جدید ویروسی که در طی عفونت HCV گردش می‌کنند، به ویروس اجازه می‌دهد که به‌طور مدارم از پاسخ ایمنی سلول‌های T-CD8+ و آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده فرار کنند (۲۳). به علاوه چندین مطالعه نشان داده اند که سلول-های T-CD8+ اختصاصی HCV که درطی عفونت مزمن از نظر فعالیت دچار خستگی مفرط شده‌اند، منجر به کاهش

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2024-04-26]

توانایی ترشح سیتوکین‌های ضدویروسی (از جمله IFN-γ) و نیز تکثیر در نتیجه پاسخ به تحریک آنتی‌بادی می‌شود (۲۲). به‌علاوه، اگرچه HCV قادر است که nAb علیه گلیکوپروتئین‌های E1, E2 غشاء در بیماران با عفونت مزمن HCV تحریک کنند، تغییرپذیری بالای ویروس به ویژه در دو ناحیه بسیار متغیر اجازه می‌دهد که ویروس مدام از پاسخ‌های هومورال فرار کند (۲۳). در حقیقت جهش‌های نقطه‌ای، تغییر محل گلیکوزیلاسیون، تغییرات ساختار فضایی درطی تکامل گلیکوپروتئین‌های HCV رخ داده، و اجازه می‌دهند که ویروس با فشار ایمنی هومورال سازش پیدا کند. به‌علاوه ویروس استراتژی‌های مختلفی استفاده می‌کند تا از ایمنی هومورال فرار کند از جمله انتقال سلول به سلول که ویروس با دور ماندن از فشار خارج سلولی، به nAb علیه گلیکوپروتئین مقاومت نشان دهد (۲۴).

اثربخشی استراتژی‌های فرار ویروس از سیستم ایمنی باعث می شود که تعداد معدودی از بیماران بتوانند عفونت را با موفقیت پاک کنند و همچنین دلیلی است برای اینکه چرا توسعه واکسن مؤثر برای HCV هنوز با چالش‌های فراوانی مواجه است.

درمان عفونت HCV

سال ۲۰۱۳ تحول عظیمی در امر درمان هپاتیت C ایجاد شد. داروهای جدید چندین بخش مختلف را مورد هدف قرار می‌دهند از جمله ممانعت‌کننده پروتئاز NS3، ممانعت‌کننده‌های غیرنوکلئوزیدی از جمله ممانعت‌کننده‌های پلیمراز وابسته به RNA و ممانعت‌کننده NS5A. برخی از این داروها مثل Sofosbovir و Simeprevir ، در سال ۲۰۱۳ و برخی مثل Delclatasvir در سال ۲۰۱۴ مورد تأیید FDA و یا EMA قرار گرفتند و این روند برای چند سال آینده همچنان ادامه خواهد داشت. همه این داروهای جدید اثربخشی فوق‌العاده ای با SVR ۱۰۰-۹۰٪ دارند، بی‌خطر هستند، به خوبی تحمل می‌شوند، همه آنها خوراکی هستند و استفاده آنها به صورت ترکیبی می‌تواند عفونت HCV را درمان و یا حتی ریشه‌کن کند (۲۵). اما مشکل اصلی در این مورد قیمت بسیار بالای این داروها می باشد و این سوال را بوجود می‌آورد که آیا تمام اقشار جامعه استطاعت مالی لازم برای برخورداری از این دارو را دارند؟!

نیاز برای یک واکسن HCV

با وجود رژیم درمانی مؤثری که تقریباً همه موارد عفونی مزمن را درمان می‌کند، نیاز برای یک واکسن جای بحث دارد. اقدام‌های مستقیم ضدویروسی (direct-acting antivirals (DAAs)) که به تازگی تصویب شده است، تا حدود زیادی وضعیت درمان بیماران مبتلا را بهبود بخشیده است (۲۶). علیرغم اثربخشی کارآمد DAA، یکی از محدودیت‌های آن قیمت بالای دستیابی به این درمان می‌باشد. هزینه اخیر این درمان تا هزاران دلار هم می‌رسد. درحالی‌که بیش از نیمی از این بیماران از نظر درآمد قشر متوسط تا ضعیف جامعه را تشکیل می‌دهند. همچنین با وجود تولید عمومی (ژنریک) این داروها، امکان دسترسی کل جمعیت درگیر به این دارو جای شک و شبهه وجود دارد (۲۷).

تشخیص و درمان موارد عفونت مزمن HCV با درمان‌های ضد ویروسی DAA شاید بتواند جایگزین واکسیناسیون برای HCV به‌عنوان راهکاری برای جلوگیری از انتقال و احتمالاً حذف HCV از جمعیت انسانی باشد. اما این رویکرد چالش‌ها و محدودیت‌هایی دارد که روند آن را دچار مشکل می‌کند. در کشورهای درحال توسعه و توسعه یافته، ۹۵٪ موارد عفونت در مراحل ابتدایی بیماری تشخیص داده نمی‌شود. همچنین با توجه به عدم وجود سیستم غربالگری این بیماری، بسیاری از افراد مبتلا به‌طور مزمن نیز از این موضوع مطلع نیستند که درصدد درمان بیماری باشند، در نتیجه به‌طور بالقوه امکان انتقال بیماری وجود دارد (۲۸). به‌علاوه DAA در افرادی که در مراحل تاخیری بیماری تشخیص داده می‌شوند، از جمله نارسایی کبدی یا پیوند کبد، اثربخشی کمتری دارد (30, 29). حتی اگر DAA قادر به درمان کامل بیماری باشد، قادر نیست که افراد را از ابتلای مجدد به بیماری حفاظت کند و احتمال عفونت مجدد به‌دنبال درمان HCV همچنان وجود دارد (۳۱). این محدودیت‌ها تأکیدی بر نیاز به واکسن حفاظت‌بخشی است

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2024-04-26]

که بتواند در راستای درمان‌های جدید بکار گرفته شود. همچنین با توجه به هزینه بالای درمان با داروهای اخیر، دستیابی به روشی که بتواند این هزینه را کاهش دهد از جمله واکسن‌های درمانی مؤثر می‌تواند به جامعه پزشکی در درمان افراد مبتلا کمک بزرگی نماید. یک واکسن پیشگیری‌کننده از دو جنبه دارای اهمیت است: از افرادی که قبلاً در معرض ویروس قرار نداشته‌اند پیشگیری می‌کند. از طرف دیگر، می‌تواند از عفونت مجدد افراد بهبود یافته از بیماری مزمن پیشگیری کنند. این جنبه دوم از نظر بالینی برای توسعه درمان افرادی که در معرض خطر تماس با HCV قرار دارند، دارای اهمیت است. به نظر می رسد که در صورت ترکیب درمان ضد ویروسی و واکسیناسیون پیشگیری‌کننده کنترل عفونت مؤثرتر خواهد بود. بدین طریق، توسعه یک واکسن پیشگیری‌کننده و یا حتی واکسن درمانی مؤثر برای مقابله با این عفونت یک نیاز محسوب می‌شود.

چالش‌های توسعه واکسن برای HCV

موانع عملی در مسیر توسعه واکسن‌های درمانی و پیشگیری‌کننده HCV وجود دارد که کار را با مشکلاتی مواجه می‌سازد. کار با HCV بسیار سخت است و مدل حیوانی قابل دستیابی ندارد. تاکنون تنها مدل حیوانی مستعد برای بررسی عفونت HCV شامپانزه است. اما محدودیت استفاده از شامپانزه به‌عنوان مدل حیوانی گران بودن آن است که تعداد کمی از آن می‌تواند در مطالعات HCV استفاده شود. در طراحی و ساخت واکسن ایده آل برای HCV باید تنوع ژنتیکی بالای ویروس درنظر گرفته شود. به علت میزان بالای تولید ویروس و چرخه زندگی کوتاه HCV و همچنین قابلیت اصلاح کم NS5B که RNAپلیمراز وابسته به RNA ویروسی (RdRp) است، تقریباً در هر چرخه تکثیر HCV یک موتاسیون رخ می‌دهد. این میزان موتاسیون بالای ویروس منجر به واریانت‌های بسیار نزدیک HCV به هم که از همدیگر متفاوتند، در یک فرد آلوده می‌شود (quasispicies). این امر یکی از مهم ترین چالش‌های پیش روی توسعه واکسن مؤثر می‌باشد. بدین طریق انتخاب ایمونوژن مناسب HCV برای پیش‌بینی و پیش‌گیری فرار ویروسی از سیستم ایمنی از اهمیت بالایی برخوردار است.

ورود HCV فرآیندی چندمرحله‌ای از میانکنش بین گلیکوپروتئین‌های E1/E2 غشاء ویروس با فاکتورهای سلول میزبان است. آنتی‌بادی خنثی‌کننده می‌تواند از ورود ویروس به سلول میزبان جلوگیری کند. گلیکوپروتئین‌های غشاء HCV که در آغاز عفونت هپاتوسیت‌ها نقش مهمی ایفا می‌کند، اهداف اصلی آنتی‌بادی خنثی‌کننده هستند. اما بیشترین تغییرات در ژن‌های گلیکوپروتئین های E1 و E2 رخ می‌دهد. بنابراین ناحیه غشاء منجر به مشکلاتی در حفاظت بخشی متقاطع واکسن برای القاء آنتی‌بادی خنثی‌کننده می‌شود. چندین کاندید واکسن بر پایه القا پاسخ ایمنی هومورال با استفاده از پروتئین‌های غشاء به‌عنوان ایمونوژن در مرحله کارآزمایی بالینی مورد ارزیابی قرار گرفته‌اند. فاز یک کارآزمایی بالینی واکسن E1E2MF59C از HCV نشان داد که پروتئین نوترکیب خالص شده E1/E2 بی‌ضرر است و پاسخ‌های لنفوپرولیفراتیو و آنتی‌بادی ارزشمندی را القا می‌کند (۳۲). بکارگیری اپی‌توپ‌های بسیار حفاظت شده برای غلبه بر مشکل تغییرپذیری و پیشگیری از فرار ویروس از پاسخ ایمنی یک جنبه کلیدی است که مورد توجه قرار گرفته است. همچنین درنظرگرفتن اپی‌توپ‌های فضایی بسیار حفاظت شده که بتواند مشخص‌کننده اپی‌توپ‌هایی باشد که توسط انسان آلوده مورد شناسایی قرار می‌گیرند، از اهمیت خاصی برخوردار است (۳۴, ۳۳). در القاء ایمنی مؤثر علیه HCV، پاسخ ایمنی سلولی T قدرتمند، وسیع و کارآمد به همراه پاسخ ایمنی هومورال لازم خواهد بود. استراتژی‌های اخیر بر القاء پاسخ سلول T علیه آنتی‌ژن‌های غیرساختاری HCV نیز متمرکز شده است که این پروتئین‌ها از نظر ژنتیکی در مقایسه با غشاء ویروس حفاظت شده‌اند و چندین اپی‌توپ سلول CD4+ T و CD8+ دارند. پروتئین Core حفاظت شده‌ترین ناحیه ژنوم HCV در بین ژنوتیپ‌ها و نیز درون ژنوتیپ‌ها است که به نظر می‌رسد کاندید خوبی برای واکسن درمانی برانگیزنده سلول T می‌باشد (۳۵).

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2024-04-26]

از چالش‌های دیگر پیش‌رو می‌توان به تعداد کم اپی‌توپ های ایجادکننده ایمنی در یک آنتی‌ژن (۳۶) و عملکرد برخی از اپی‌توپ های موجود در آنتی‌ژن در تضعیف سیستم ایمنی که در مورد برخی از آنتی‌ژن‌های ویروس مانند Core, E1, E2, NS3 مشاهده شده است، نام برد. این اپی‌توپ‌های سرکوب-کننده سیستم ایمنی نه تنها از ایجاد پاسخ ایمنی مناسب جلوگیری می‌کنند بلکه می‌توانند پس از تزریق واکسن، پاسخ-های نامناسبی ایجاد نمایند (۳۸,۳۷) به‌منظور رفع مشکلات فوق، استفاده از واکسن‌های چنداپی‌توپی مطرح شده است. در این رویکرد، اپی‌توپ‌های حفاظت شده از پروتئین‌های آنتی-ژنیک مختلف ویروس که پاسخ آنتی‌بادی خنثی‌کننده و سلول-های +T-CD4 و +T-CD8 محافظت‌کننده را القاء می‌کنند، به صورت ترکیبی مورد استفاده قرار می‌گیرد.

طراحی مطالعات بالینی در انسان برای ارزیابی یک واکسن پیش‌گیری‌کننده نیز چالش برانگیز است. چون شیوع عفونت HCV در کشورهای توسعه یافته نسبتاً پایین است (۳۹). ارزیابی کارآیی واکسن پیش‌گیری‌کننده HCV نیاز به تعداد زیادی از بیماران و همچنین ردیابی دقیق آنها دارد. اما عفونت حاد اغلب بدون علامت است. به‌علاوه، یک واکسن پیش‌گیری-کننده اغلب قادر به ایجاد ایمنی پاک‌کننده نمی‌باشد. اما واکسنی که منجر به تخفیف حدت عفونت حاد شود، می‌تواند برای جلوگیری از عفونت مزمن مؤثر باشد که در مدل شامپانزه بررسی شده است (۴۰). به‌علاوه، به‌هنگام ارزیابی کارآیی واکسن، زمان درمان با انترفرون نیز باید مورد توجه قرار گیرد. از لحاظ تئوری، استفاده از واکسن به‌دنبال درمان با دارو می-تواند پاکسازی ویروس را تسهیل نماید.

رویکردهای توسعه واکسن برای ویروس هپاتیت C

استراتژی‌هایی که در مطالعات مختلف برای توسعه واکسن علیه HCV مورد بررسی قرار گرفته‌اند عبارتند از واکسن‌های پروتئینی نوترکیب، واکسن‌های با پایه سلول‌های دندریتیک (DC)، واکسن‌های پپتیدی، واکسن‌های DNA از جمله واکسن‌های چنداپی‌توپی و واکسن‌های وکتوری. مزیت ها و محدودیت‌های هر کدام از رویکردها به همراه خلاصه‌ای از مطالعات انجام شده در زمینه توسعه واکسن در بخش‌های بعدی آمده است.

واکسن‌های پروتئینی نوترکیب

استفاده از پروتئین‌های نوترکیب به عنوان کاندیدای بالقوه واکسن به این معنی است که القاء پاسخ‌های ایمنی علیه تعدادی از اپی‌توپ‌های ویروسی برای توسعه ایمنی کارآمد علیه ویروس کافی به نظر می‌رسد. درحالی‌که پروتئین‌های نوترکیب برای برانگیختن پاسخ‌های ایمنی قدرتمند لازم هستند، استفاده از ادجوانت‌ها به منظور تقویت پاسخ سلول‌های T و آنتی‌بادی از ملزومات دیگر در توسعه این نوع واکسن‌ها مطرح می‌باشد.

مزیت استفاده از واکسن‌های پروتئینی این است که فاقد پاتوژن یا مواد ژنتیکی می‌باشد و به کشت ارگانیسم نیازی ندارد (۴۱). پروتئین‌های نوترکیبی که برای توسعه واکسن برای HCV استفاده می‌شود شامل پروتئین‌های غشاء، پروتئین Core و یا پروتئین‌های غیرساختاری با یا بدون ادجوانت می باشد (۱۰).

غشاء HCV که هدف اصلی آنتی‌بادی‌های ضدویروسی است، تنوع ژنتیکی زیادی دارد و استفاده از آن برای واکسن چالش-برانگیز است. نکته قابل توجه این است که حضور آنتی‌بادی‌های از پیش موجود برای پروتئین غشاء HCV با پاسخ بهتر به درمان Peg-IFN همراه است و آنتی‌بادی‌های ضد غشاء منجر به تخفیف مرحله اولیه عفونت می‌شود (۴۲). این حقیقت منجر به مطالعه واکسن‌های درمانی و پیشگیری‌کننده می‌شود که هدف القاء آنتی‌بادی‌های ضد غشاء می‌باشد.

واکسن پیشگیری‌کننده‌ای که در فاز کارآزمایی بالینی وارد شده است، هتروداپمر E1/E2 با ادجوانت MF59C می‌باشد. در فاز یک این مطالعه، واکسن به خوبی تحمل شد و در افراد سالم تحت آزمایش آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده و پاسخ تکثیر لنفوسیت T به پروتئین‌های E1/E2 نشان داده شد (۳۲). تحقیق دیگری نشان داد که این واکسن آنتی‌بادی‌هایی علیه اپی‌توپ‌های خنثی‌کننده را برمی‌انگیزد و این سرم از واکسن انتخاب شده در شرایط آزمایشگاهی از عفونت ژنوتیپ‌های 1a و 2a ممانعت می‌کند (۴۳). در سال ۲۰۱۳ فعالیت خنثی‌سازی

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2024-04-26]

متقاطع علیه نماینده هفت ژنوتیپ اصلی HCV ارزیابی شد. فعالیت خنثی‌کنندگی متقاطع وسیعی مشاهده گردید. اما همه ژنوتیپ‌ها به‌طور مشابه خنثی نشدند (۳۲). این یافته‌ها مشوق تحقیق بیشتر درباره این کاندید واکسن و موارد مشابه می‌باشد.

اولین کاندید واکسن درمانی برای HCV در سال ۲۰۰۳ به انسان تلقیح شد. این واکسن از پروتئین E1 ویروس در ادجوانت آلوم (Alum) تشکیل شد که آنتی‌بادی‌های اختصاصی علیه HCV و پاسخ سلول T را در گروه‌های بیمار برانگیخت. در بیماران مزمن تغییری در میزان RNA ویروسی ایجاد نکرد. اما در بعضی موارد بهبود بافت کبد مشاهده شد. در کارآزمایی بالینی دیگر، پاسخ ایمنی سلولی و هومورال نسبت به پروتئین E1 القاء شد اما واکسیناسیون از پیشرفت هیستولوژیکی بیماری جلوگیری نکرد. در سال ۲۰۰۸ این برنامه متوقف شد (۴۵, ۴۴).

ISCOMATRIX یک کاندید واکسن نوترکیب از پروتئین Core است که در سیستم مخمر تولید شد. این پروتئین با یک ادجوانت قدرتمند تحریک‌کننده سلول T تلقیح شد. فاز یک ارزیابی بالینی در ۳۰ فرد سالم داوطلب ارزیابی شد. همه این واکسن‌ها آنتی‌بادی‌های القا شده علیه پروتئین HCV Core را نشان دادند (۴۶). استفاده از مخمر نوترکیب کشته شده با حرارت که بیان‌کننده ایمونوژن مورد نظر است (tarmogen) نیز ارزیابی شده است. واکسن ایمونوتراپی GI-5005 به‌وسیله شرکت GlobeImmune توسعه یافت. این واکسن حاوی مخمر ساکارومیسس سرویزیه بیان‌کننده پروتئین فیوژن NS3-Core از HCV می‌باشد که برای برانگیختن پاسخ‌های ایمنی سلول T CD8+ و CD4+ طراحی و ساخته شده است (۴۷). در فاز II ارزیابی بالینی با در نظر گرفتن اصول استاندارد برای درمان، در ۶۶ بیمار مزمن مبتلا به HCV-1 استفاده شد. میزان افزایش یافته‌ای از SVR در بیماران هموزیگوت برای الل خطر IFN-λ3 گزارش شد (۴۸).

واکسن‌های با پایه سلول‌های دندریتیک

واکسیناسیون سلول‌های دندریتیک می‌تواند نقش مرکزی در شروع واکنش‌های ایمنی ایفا کند. چندین واکسن با پایه DC مراحل اولیه برای درمان و یا پیش‌گیری عفونت HCV را طی می‌کنند. برخی از آنها تا مرحله آزمایشگاهی توسعه پیدا کرده‌اند. درحالی‌که برخی دیگر تا آزمون‌های بالینی پیش‌رفته‌اند. یکی از واکسن‌های با پایه DC علیه عفونت HCV توسط Zabaleta و همکاران در سال ۲۰۰۸ طراحی گردید. آنها نشان دادند ایمن‌سازی با DCهای ترانسفکت شده با پروتئین NS3 از HCV، پاسخ‌های ایمنی سلولی T-CD8+ و سلول‌های T کمکی CD4+ علیه چندین اپی‌توپ را برمی‌انگیزند (۴۹).

واکسن‌های پپتیدی

واکسن‌های پپتیدی و اپی‌توپی ابزارهای جذابی برای برانگیختن ایمنی سلول T در هر دو رویکرد واکسن‌های درمانی و پیشگیری‌کننده علیه HCV هستند. اپی‌توپ‌ها یا آنتی‌ژن‌هایی با ۱۰-۸ اسیدآمینه (اپی‌توپ‌های CTL) از طریق اتصال به مولکول MHC-I و عرضه مستقیم پپتید واکسن به رسپتور سلول T منجر به القاء ایمنی اختصاصی می‌شود. محدودیت این واکسن‌ها این است اختصاصی HLA خاصی هستند و پوشش آن محدود به یک رده جمعیت خاصی می‌باشد. واکسن‌های پپتیدی HCV تعداد محدودی پپتید را در برمی‌گیرد و وسعت پاسخ‌های سلول T القاء شده ممکن است برای کنترل عفونت کارآمد نباشد. به‌علاوه بعضی از پپتیدها به‌طوربالقوه در سلول‌های افکتور تولرانس ایجاد می‌کنند یا سلول‌های Treg را بیشتر تحریک می‌کنند (۵۰).

اولین مرحله توسعه واکسن با پایه‌های اپی‌توپ، انتخاب اپی‌توپ‌های سلول T با افینیتی قدرتمند اتصال به مولکول‌های HLA است که با استفاده از الگوریتم‌های خاصی شناسایی می‌شوند. جزئیاتی از الگوریتم انتخاب اپی‌توپ‌های تحریک‌کننده سلول T از پروتئین‌های Core، E1، E2 و NS3 از HCV بیان شده است (۵۲, ۵۱). پس از شناسایی پپتیدهای متصل شونده به HLA، این پپتیدها ساخته شده و توانایی آنها برای اتصال به HLA مورد آزمایش قرار می‌گیرد. توانایی این پپتیدها در برانگیختن پاسخ سلول T با آزمون‌هایی از جمله ELISPOT قابل ارزیابی است (۵۳). بااستفاده از پپتیدهای اپی‌توپ T-helper، توانایی این ساختارها در تحریک فعالیت سلول‌های

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2024-04-26]

CTL تقویت می‌شود (۵۴). گاهی استفاده از یک اپی‌توپ عمومی سلول T کمکی به نام PADRE (PanDR) به‌عنوان ابزاری معمولی در تقویت پاسخ سلول T-CD8+ بکار می‌رود. براین اساس استفاده از پپتیدهای محدود به HLA کلاس I و II از پروتئین‌های ساختمانی و غیرساختمانی HCV به‌ویژه اپی-توپ‌های پروتئین Core مورد توجه قرار گرفت. این یافته‌ها کاربرد این پپتیدها به صورت تکی و یا در ترکیب با اپی‌توپ-های دیگر با یا بدون اتصال‌دهنده (به صورت یک پلی اپی‌توپ) شرح داده شده‌اند (۵۱).

واکسن‌های با پایه پپتیدی همانند واکسن‌های پروتئینی نوترکیب به خوبی تحمل می‌شوند و قادر هستند که پاسخ‌های سلول‌های T و هومورال اختصاصی پپتید را برانگیزند. اما کارآیی آنها محدود است و نیاز به بهینه سازی دارد که با استفاده از ادجوانت‌ها می‌توان پاسخ‌های ایمنی القاء شده را تقویت نمود. به‌منظور تقویت پاسخ ایمنی اختصاصی آنتی‌ژن و همچنین پایداری طولانی مدت پاسخ‌های ایجاد شده، ادجوانت-ها در فرمولاسیون واکسن‌ها مورد استفاده قرار می‌گیرند. به-عنوان مثال محققین متعدی گزارش کرده‌اند که اجوانت مونتاناید ISA720 منجر به القاء پاسخ‌های ایمنی قدرتمند با ترشح مقادیر بالایی IFN-γ، IgG2a و CTL های CD8+ با طول عمر بالا می‌گردد (۵۵،۵۲). اثرات CpG و PLGA نیز در تقویت پاسخ‌های ایمنی واکسن‌های HCV نشان داده شده‌اند (۵۶،۵۵).

واکسن های DNA

واکسیناسیون DNA حوزه روبه‌رشد در صنعت واکسن است که از اوایل دهه ۱۹۹۰ آغاز شد که تلقیح پلاسمید با ژن موردنظر است. واکسن‌های DNA به‌طور مؤثر هردو مسیر MHC-I و MHC-II را برمی‌انگیزند. اجازه می‌دهند که هردو سلول‌های T +CD4و CD8+ برانگیخته شوند.

تحقیق‌های متعددی برای توسعه واکسن DNA کارآمد برای HCV انجام گرفت (۵۷). اولین واکسن با پایه DNA که در کوبا به کارآزمایی بالینی برای HCV رسید، واکسن CIGGB-230 بود که ترکیبی از پلاسمید بیان‌کننده آنتی‌ژن‌های ساختمانی Core/E1/E2 به‌همراه پروتئین نوترکیب Core بود (۵۸). ۱۵ بیمار آلوده به ژنوتیپ HCV I که قبلاً به درمان با ریباویرین/PEG-IFN جواب نداده بودند، شش ماه به صورت درون عضلانی آن را دریافت کردند. واکسن به خوبی تحمل شد. یک ماه بعد از آخرین تزریق، پاسخ سلول T به اجزاء واکسن با استفاده از ELISPOT و آزمون پرولیفراسیون اندازه‌گیری شد. شش بیمار پاسخ آنتی‌بادی خنثی‌کننده ضعیفی را علیه سودوپارتیکل ویروسی هترولوگ نشان دادند. فقط یک بیمار بیش از یک log کاهش ویروس داشت. به‌علاوه، بهبود هیستولوژی نیز گزارش شد. اما عدم وجود گروه کنترل تفسیر نتایج را مشکل ساخت. واکسن DNA دیگر برای HCV واکسنChronVac-c, Tripep بود که در فاز کارآزمایی بالینی برای افزایش ایمنی‌زایی، از الکتروپوریشن برای تلقیح درون عضلانی پلاسمید بیان‌کننده NS3/4A استفاده کردند. نتایج اولیه این کارآزمایی در سال ۲۰۰۹ گزارش شد. ۶۷٪ از بیماران (۴ تا از ۶ بیمار) که بالاترین دوز را دریافت کرده بودند بیش از نیم log کاهش عیار ویروس داشتند که دوتا از آنها بیش از ۱۰ هفته پایدار باقی ماند. نتایج نشان داد با فعال شدن پاسخ سلول T در نیمی از بیماران واکنش جانبی مشاهده نشد. نتایج اولیه از این کارآزمایی در سال ۲۰۰۹ گزارش شد (۵۹).

INO-8000 یک واکسن DNA است که حاوی پلاسمید کدکننده چندآنتی‌ژن NS3، NS4A، NS4B و NS5A ویروس و به‌همراه یک تعدیل کننده ایمنی با فعالیت پیش‌گیری‌کننده از سرطان است. این واکسن در فاز I/IIa ارزیابی بالینی در حال بررسی است (۶۰). نتایج برجسته مطالعه توسط Kuhs و همکاران (۶۱) نشان داد این واکسن می‌تواند پاسخ‌های قوی-T cell را در خون و مهمتر از همه در کبد به عنوان عضو شناخته شده برای سرکوب فعالیت های T-cell، تولید کند.

واکسن‌های چنداپی‌توپی

روند پیشرفت و تکامل استراتژی‌های واکسن از ارگانیسم کامل به پروتئین‌های نوترکیب و بیشتر به سمت کوچک‌ترین اندازه یعنی اپی‌توپ‌ها تغییر کرد. رویکردهای با پایه اپی‌توپ به سکانس‌های ایمونولوژیکی مرتبط و نسبتاً کوچک است که

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2024-04-26]

منجر به القاء پاسخ ایمنی حفاظت‌بخش علیه یک پاتوژن کمپلکس و بزرگ می‌شود. استراتژی چنداپی‌توپی یا پلی‌توپ (Polytope) در طراحی واکسن‌هایی علیه بیماری‌های HCV، HIV, EBV و سرطان می‌تواند کاربرد داشته باشد (۶۳, ۶۲, ۵۲).

هدف اصلی ایمونوژیست‌ها در استفاده از واکسن‌های با پایه اپی‌توپی، توانایی ایمن‌سازی با یک ساختار حداقل از یک آنتی-ژن شناخته شده می باشد. چنین واکسنی که شامل اپی‌توپ-های مناسب باشد، پاسخ ایمنی اختصاصی مؤثری را برمی-انگیزد. در حالی‌که اثرات نامطلوب هم نخواهد داشت. برای مثال توالی‌های ایمونوساپرس‌کننده یک آنتی‌ژن و یا نواحیی که پاسخ ایمنی علیه آنتی‌ژن خودی را برمی‌انگیزد را می‌توان در چنین واکسن‌هایی حذف نمود و در نتیجه واکسن ایمن‌تری را فراهم کرد (۶۴). در سال‌های اخیر مطالعاتی در جهت طراحی واکسن‌های چنداپی‌توپی برای عوامل عفونی از جمله ویروس هپاتیت C انجام شده است. این مطالعات توانایی این نوع واکسن‌ها را در ایجاد ایمنی برای هپاتیت C نشان داده‌اند (۶۵،۶۶).

واکسن‌های چنداپی‌توپی دربرگیرنده اپی‌توپ‌های حفاظت شده سلول‌های B و T، رویکرد امیدبخشی برای توسعه واکسن علیه عفونت HCV می‌باشند. بدین‌ترتیب نه تنها محدودیت‌های مطرح شده برطرف می‌شوند بلکه با تحریک همزمان و متمرکز پاسخ ایمنی بر روی اپی‌توپ‌های انتخاب شده کارایی پاسخ ایمنی توسط واکسن تقویت می‌شود. واکسن‌های DNA پلی-توپی که از نواحی ایمونودومینانت و حفاظت‌شده آنتی‌ژن‌های ویروس هپاتیت C انتخاب شده‌اند، استراتژی مناسبی برای تحریک هر دو پاسخ ایمنی سلولی و هومورال به‌طور همزمان هستند (۶۷). مطالعاتی در جهت تولید واکسن‌های چنداپی-توپی بر پایه پپتیدی و یا DNA برای عفونت HCV انجام شده است. نشان داده‌اند که این واکسن‌ها می‌توانند پاسخ‌های ایمنی قدرتمندی را در مدل موشی برانگیزند. در یک بررسی، واکسن چنداپی‌توپی دربرگیرنده چند اپی‌توپ محدود به MHC کلاس یک و دو، از چهار ناحیه از پروتئین‌های NS3، NS4 و NS5B به‌صورت کلون شده در وکتور آدنوویروسی را در مدل موشی ارزیابی کردند. نتیجه مطالعه آنها نشان داد که این واکسن می تواند پاسخ ایمنی توانمندی را در موش های HLA-A2 برانگیزد (۶۸). Xiao و همکارانش واکسن چنداپی‌توپی پپتیدی از پروتئین‌های Core، NS5B و NS5A را طراحی کردند. نتایج آنها نشان داد که این واکسن می‌تواند پاسخ‌های ایمنی سلولی قدرتمندی را در موش‌های HHD-2 برانگیزد (۶۵). همچنین ارزیابی واکسن DNA حاوی چنداپی‌توپ حفاظت شده سلول T-CD8+ و T-CD4+ از پروتئین‌های Core و NS3 و اپی‌توپ-های شاخص (دومینانت) خنثی‌کننده پروتئین E1 در موش BALB/c نشان داد که این واکسن می‌تواند پاسخ‌های ایمنی سلولی و هومورال اختصاصی قدرتمندی را القاء نماید (۶۹).

مشکل استفاده از واکسن‌های چنداپی‌توپی، ایمنی‌زایی ضعیف آنها در مقایسه با واکسن‌های مرسوم می‌باشد. واکسن-های پپتیدی چنداپی‌توپی اغلب ایمنی‌زایی محدودی دارند و در غیاب یک ادجوانت مناسب پاسخ ایمنی را بیشتر به سمت ایمنی Th2 سوق می‌دهند. در نتیجه استفاده از راهکارهایی برای افزایش القاء پاسخ‌های ایمنی این نوع واکسن‌ها ضروری به نظر می‌رسد. بدین‌طریق، به‌منظور تقویت ایمنی‌زایی واکسن-های چنداپی‌توپی با ساختار DNA یا پپتید، استراتژی‌های متعددی از جمله استفاده از یک ادجوانت مناسب (۶۷, ۶۲) ، بهبود تحویل DNA به سلول‌ها مانند الکتروپوریشن، رژیم‌های واکسیناسیون متعدد (۵۲)، ایجاد ساختارهای VLP (۷۰) توسعه یافته است. نقش مثبت هر کدام از این راهکارها در تقویت پاسخ ایمنی نشان داده شد.

واکسن‌های با پایه وکتورهای ویروسی

استفاده از تکنولوژی وکتورهای ویروسی (رتروویروس ها، آدنوویروس ها، ویروس های مرتبط با آدنو ویروس ها، لنتی ویروس ها، هرپس ویروس ها، پاکس ویروس ها و آلفاویروس ها) برای تحویل ایمونوژن ها، یک مرحله رو به جلو با توانایی توسعه سطح بالایی از سلول‌های T در داوطلبان سالم بوده است. برنامه‌های واکسن HIV شرکت Merck و مالاریای آکسفورد از وکتورهای آدنوویروس دچار نقص در تکثیر به منظور آماده سازی پاسخ سلول های T استفاده کردند. اما از محدودیت های این تکنیک وجود ایمنی از پیش موجود علیه

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2024-04-26]

آدنوویروس در افراد است که ممکن است میزان پاسخ ایمنی را تحت تأثیر قرار دهد. اما استفاده از آدنوویروس شامپانزه که انسان قبلاً در معرض آن قرار نگرفته است، می تواند این مشکل را برطرف کند. در یک مطالعه در سال ۲۰۱۴، Swadling و همکاران، یک واکسن با پایه آدنوویروس Simian با نقص در تکثیر و وکتور واکسینیای Ankara کدکننده NS3، NS4، NS5A و NS5B از ژنوتیپ 1b پایه گذاری کردند و استراتژی واکسیناسیون prime-boost را ارزیابی کردند. آنها استراتژی واکسن HCV را با پاسخ‌های سلولهای T، با دوام، وسیع، پایدار و متعادل که مشخصه کنترل ویروسی است، راه اندازی کردند و مطالعه در راستای اثربخشی واکسن پیشگیری کننده HCV را پایه‌گذاری کردند (۷۱). در یک آزمایش بالینی در بالتیمور در جمعیت وسیعی از مصرف کنندگان مواد مخدر در معرض خطر ابتلا به عفونت HCV در حال ارزیابی می باشد (۷۲).

چشم انداز آینده توسعه واکسن برای HCV

باتوجه به شیوع جهانی و عوارض طولانی مدت عفونت مزمن HCV و درنظرگرفتن این موضوع که این بیماری یکی از مهم ترین عوامل سرطان کبدی می‌باشد، کنترل این بیماری از بزرگترین چالش‌های سلامت انسان در این دهه است. پیشرفت-های زیادی در زمینه درمان ضدویروسی برای عفونت HCV مزمن صورت گرفته است. استفاده همه جانبه از داروهای ضدویروسی ازنظر هزینه و تدارکات می‌تواند مشکلاتی به‌همراه داشته باشد و شاید دردسترس بودن واکسن‌های درمانی و پیشگیرانه بتواند جایگزین‌های مقرون به صرفه‌تری باشند. به دلایل مختلف توسعه واکسیناسیون علیه HCV امیدوارکننده است. اولاً ریشه‌کن شدن خودبه‌خود ویروس در مواردی از عفونت‌های حاد رخ می‌دهد که نشان‌دهنده پاسخ‌های ایمنی اختصاصی ویروس است. دیگر اینکه، شواهد نشان می‌دهد که علیرغم درصد بالایی از عفونت مزمن HCV، سیستم ایمنی قادر به القا پاسخ‌هایی است که منجر به پاکسازی HCV و محافظت در برابر عفونت مجدد می‌شود. تلاش‌های متعدد برای شناسایی و توسعه کاندیدهای واکسنی است که بتواند پاسخ-های ایمنی مشابه را القا کنند. برخی از این واکسن‌ها نتایج امیدوارکننده‌ای در مدل شامپانزه داده‌اند و پس از آن به آزمایش‌های بالینی منتقل شدند. با این وجود، هنوز مسائل بسیاری وجود دارد که قبل از استفاده به‌عنوان واکسن باید برطرف شوند. شناسایی جمعیت مناسب در معرض‌خطر برای ارزیابی کارآیی آزمایش‌های بالینی یک واکسن پیشگیری-کننده برای HCV دشوار است. اگر این موانع برداشته شود، چشم‌انداز دستیابی به چنین واکسنی برای آینده نزدیک واقعی به نظر می‌رسد.

پیشرفت‌های قابل توجهی در مسیر توسعه واکسن درمانی HCV صورت گرفته است. چنین واکسنی میزان پاک شدن بیماران مبتلا به عفونت را افزایش می‌دهد. تا به امروز چندین کاندید واکسن تا آزمایش‌های مرحله I/II ارزیابی‌های بالینی پیش‌رفته‌اند، اما داده‌های منتشر شده در مورد اثربخشی آنها محدود است و هیچکدام به مرحله III کارآزمایی بالینی نرسیده‌اند. واکسن‌های سلول T مبتنی بر پپتید/پروتئین تنها می‌توانند پاسخ‌های ضعیف سلول‌های T را تحریک کنند. این رویکرد منجر به توسعه و پیشرفت در مسیر استفاده از ادجوانت‌های جدیدی است که پاسخ ایمنی مورد نظر را افزایش دهند و اثرات جانبی شدیدی ایجاد نکنند. واکسن‌های DNA منجر به القا پاسخ‌های ایمنی هومورال و سلولی می‌شوند اما این روش نیازمند تکنیک‌های بیشتری برای افزایش سیستم تحویل و ایمنی‌زایی می‌باشد. واکسن‌های با پایه وکتور ویروسی با مشکل ایمنی از پیش‌موجود علیه ویروس‌ها مواجه هستند. همچنین به‌دست آوردن سلول‌های دندریتیک عملکردی از بیماران باتوجه به واکسن‌های مبتنی بر DC ها به‌سختی بدست می‌آید. ذرات شبه ویروس (VLP) که دارای بسیاری از خصوصیت‌های ایمونولوژیک مطلوب است، به عنوان کاندید واکسن امیدوارکننده‌ای برای HCV درنظرگرفته شده است. استراتژی‌های دیگر شامل مولکول‌هایی که پاسخ‌های ایمنی ذاتی را تحریک می‌کند و یا درمان ترکیبی با PEG-IFN و ریباویرین و درمان‌های جدید DAA توسعه یافته می‌باشد.

توسعه واکسن یک فرآیند پیچیده و زمانبر است که گاهی ده‌ها سال به طول می‌انجامد که شامل زمان لازم برای مطالعات

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2024-04-26]

اولیه به منظور دستیابی به تکنولوژی ساخت واکسن و پس از آن گرفتن مجوز تولید در مقیاس بالا می‌باشد. کاندیدهای واکسن HCV در حال حاضر در ابتدای این فرآیند قرار دارند. با این حال، نتایج امیدوار کننده برای چندین نوع واکسیناسیون HCV در آزمایش‌های بالینی نشان می‌دهد که توسعه واکسن علیه HCV در آینده نزدیک ممکن خواهد بود.

تعارض در منافع: وجود ندارد.

References:

1-Muhlberger N, Schwarzer R, Lettmeier B, Sroczynski G, Zeuzem S, Siebert U. ***HCV-related burden of disease in Europe: a systematic assessment of incidence, prevalence, morbidity, and mortality***. BMC Public Health 2009; 9: 34.

2-Seeff LB. ***Natural history of chronic hepatitis C***. Hepatology 2002; 36: S35-46.

3-Davis GL, Alter MJ, El-Serag H, Poynard T, Jennings LW. ***Aging of hepatitis C virus (HCV)-infected persons in the United States: a multiple cohort model of HCV prevalence and disease progression***. Gastroenterology 2010; 138(2): 513-21.

4-Choo QL, Richman KH, Han JH, Berger K, Lee C, Dong C, et al. ***Genetic organization and diversity of the hepatitis C virus***. Proc Natl Acad Sci U S A 1991; 88(6): 2451-55.

5-Bartenschlager R, Cosset FL, Lohmann V. ***Hepatitis C virus replication cycle***. J Hepatol 2010; 53(3): 583-5.

6-Santolini E, Migliaccio G, La Monica N. ***Biosynthesis and biochemical properties of the hepatitis C virus core protein.*** J Virol 1994; 68(6): 3631-41.

7-Pene V, Hernandez C, Vauloup-Fellous C, Garaud-Aunis J, Rosenberg AR. ***Sequential processing of hepatitis C virus core protein by host cell signal peptidase and signal peptide peptidase: a reassessment***. J Viral Hepatitis 2009; 16(10): 705-15.

8-Jones CT, Murray CL, Eastman DK, Tassello J, Rice CM. ***Hepatitis C virus p7 and NS2 proteins are essential for production of infectious virus***. J Virol 2007; 81(16): 8374-83.

9-Popescu CI, Rouille Y, Dubuisson J. ***Hepatitis C virus assembly imaging***. Viruses 2011; 3(11): 2238-54.

10- Feinstone SM, Hu DJ, Major ME. ***Prospects for prophylactic and therapeutic vaccines against hepatitis C virus.*** Clinical Infectious Diseases 2012; 55: S25-S32.

11- Halliday J, Klenerman P, Barnes E. ***Vaccination for hepatitis C virus: closing in on an evasive target.*** Expert Rev Vaccines 2011; 10(5): 659-72.

12- Thimme R, Oldach D, Chang J, Steiger C, Ray SC, Chisari FV. ***Determinants of Viral Clearance and Persistence during Acute Hepatitis C Virus Infection.*** J Exp Med 2001; 194(10): 1395-406.

13- Grebely J, Conway B, Raffa JD, Lai C, Krajden M, Tyndall MW. ***Hepatitis C virus***

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2024-04-26]

reinfection in injection drug users. Hepatology 2006; 44(5): 1139-45.

14- Dustin LB, Rice CM. ***Flying under the radar: the immunobiology of hepatitis C***. Annu Rev Immunol 2007; 25: 71-99.

15- Gale Jr M, Foy EM. ***Evasion of intracellular host defence by hepatitis C virus.*** Insight 2005; 436(7053): 939-45.

16- Lambotin M, Raghuraman S, Stoll-Keller F, Baumert TF, Barth H. ***A look behind closed doors: interaction of persistent viruses with dendritic cells.*** Nat Rev Microbiol 2010; 8(5): 350-60.

17- Rehermann B. ***Hepatitis C virus versus innate and adaptive immune responses: a tale of coevolution and coexistence***. J Clin Invest 2009; 119(7): 1745-54.

18- Gerlach JT, Diepolder HM, Jung MC, Gruener NH, Schraut WW, Zachoval R, et al. ***Recurrence of hepatitis C virus after loss of virus-specific CD4(+) T-cell response in acute hepatitis C***. Gastroenterology 1999; 117(4): 933-41.

19- Thimme R, Bukh J, Spangenberg HC, Wieland S, Pemberton J, Steiger C, et al***. Viral and immunological determinants of hepatitis C virus clearance, persistence, and disease.*** Proc Natl Acad Sci U S A 2002; 99(24): 15661-8.

20- Smyk-Pearson S, Tester IA, Lezotte D, Sasaki AW, Lewinsohn DM, Rosen HR. ***Differential antigenic hierarchy associated with spontaneous recovery from hepatitis C virus infection: implications for vaccine design***. J Infect Dis 2006; 194(4): 454-63.

21- Fafi-Kremer S, Fauvelle C, Felmlee DJ, Zeisel MB, Lepiller Q, Fofana I, et al. ***Neutralizing antibodies and pathogenesis of hepatitis C virus infection***. Viruses 2012; 4(10): 2016-30.

22- Thimme R, Binder M, Bartenschlager R. ***Failure of innate and adaptive immune responses in controlling hepatitis C virus infection.*** FEMS Microbiol Rev 2012; 36(3): 663-83.

23- von Hahn T, Yoon JC, Alter H, Rice CM, Rehermann B, Balfe P, et al. ***Hepatitis C virus continuously escapes from neutralizing antibody and T-cell responses during chronic infection in vivo.*** Gastroenterol 2007; 132(2): 667-78.

24- Fofana I, Fafi-Kremer S, Carolla P, Fauvelle C, Zahid MN, Turek M, et al. ***Mutations that alter use of hepatitis C virus cell entry factors mediate escape from neutralizing antibodies***. Gastroenterol 2012; 143(1): 223-33.

25- Stanciu C, Trifan A. ***Hepatitis C Virus Treatment Revolution: Eastern European Story***. Hepatitis Mon 2015; 15(7):e28969.

26- Chung RT, Baumert TF. ***Curing chronic hepatitis C—the arc of a medical triumph***. N Engl J Med 2014; 370: 1576-78.

27- Callaway E. ***Hepatitis C drugs not reaching poor: treatment guidelines for virus highlight challenge of paying for expensive drugs in low-income countries***. Nature 2014; 508(7496): 295-7.

28- Cox AL. ***Global control of hepatitis C virus***. Sci 2015; 349(6250): 790-91.

29- Liang TJ, Ghany MG. ***Therapy of hepatitis C—back to the future***. N Engl J Med 2014; 370(21): 2043-7.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2024-04-26]

30- Manns M, Samuel D, Gane EJ, Mutimer D, McCaughan G, Buti M, et al. ***Ledipasvir and sofosbuvir plus ribavirin in patients with genotype 1 or 4 hepatitis C virus infection and advanced liver disease: a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial***. Lancet Infect Dis 2016; 16(6): 685-97.

31- Midgard H, Bjøro B, Mæland A, Konopski Z, Kileng H, Damås JK, et al. ***Hepatitis C reinfection after sustained virological response***. J Hepatol 2016; 64(5): 1020-6.

32- Frey SE, Houghton M, Coates S, Abrignani S, Chien D, Rosa D, et al. ***Safety and immunogenicity of HCV E1E2 vaccine adjuvanted with MF59 administered to healthy adults***. Vaccine 2010; 28(38): 6367-73.

33- Ndongo N, Berthillon P, Pradat P, Vieux C, Bordes I, Berby F, et al***. Association of anti- E1E2 antibodies with spontaneous recovery or sustained viral response to therapy in patients infected with hepatitis C virus***. Hepatology 2010; 52(5): 1531-42.

34- Petit MA, Jolivet-Reynaud C, Peronnet E, Michal Y, Trépo C. ***Mapping of a conformational epitope shared between E1 and E2 on the serum-derived human hepatitis C virus envelope***. J. Biol. Chem 2003; 278(45): 44385-92.

35- Large MK, Kittlesen DJ, Hahn YS. ***Suppression of host immune response by the core protein of hepatitis C virus: possible implications for hepatitis C virus persistence***. J Immunol 1999; 162(2): 931-8.

36- Li X, Yang X, Jiang Y, Liu J. ***A novel HBV DNA vaccine based on T cell epitopes and its potential therapeutic effect in HBV transgenic mice***. Int Immunol 2005; 17(10): 1293-302.

37- Crotta S, Stilla A, Wack A, D'Andrea A, Nuti S, D'Oro U, et al. ***Inhibition of natural killer cells through engagement of CD81 by the major hepatitis C virus envelope protein***. J Exp Med 2002; 195(1): 35-41.

38- Dolganiuc A, Kodys K, Kopasz A, Marshall C, Do T, Romics L, Jr, et al. ***Hepatitis C virus core and nonstructural protein 3 proteins induce pro- and anti-inflammatory cytokines and inhibit dendritic cell differentiation.*** J Immunol 2003; 170(11): 5615-24.

39- Maher L, White B, Hellard M, Madden A, Prins M, Kerr T, et al. ***Candidate hepatitis C vaccine trials and people who inject drugs: challenges and opportunities.*** Vaccine 2010; 28(45): 7273-8.

40- Folgori A, Capone S, Ruggeri L, Meola A, Sporeno E, Ercole BB, et al. ***A T-cell HCV vaccine eliciting effective immunity against heterologous virus challenge in chimpanzees***. Nature Med 2006; 12(2): 190-7.

41- Swadling L, Klenerman P, Barnes E. ***Ever closer to a prophylactic vaccine for HCV***. Expert Opin Biol Ther 2013; 13(8): 1109-24.

42- Choo QL, Kuo G, Ralston R, Weiner A, Chien D, Van Nest G, et al. ***Vaccination of chimpanzees against infection by the hepatitis C virus.*** Proc Natl Acad Sci USA 1994; 91(4): 1294-8.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2024-04-26]

43- Stamataki Z, Coates S, Abrignani S, Houghton M, McKeating JA. ***Immunization of human volunteers with hepatitis C virus envelope glycoproteins elicits antibodies that cross-neutralize heterologous virus strains.*** J Infect Dis 2011; 204(5): 811-3.

44- Frey SE, Houghton M, Coates S, Abrignani S, Chien D, Rosa D, et al. ***Safety and immunogenicity of HCV E1E2 vaccine adjuvanted with MF59 administered to healthy adults***. Vaccine 2010; 28(38): 6367-73.

45- Nevens F, Roskams T, Van Vlierberghe H, Horsmans Y, Sprengers D, Elewaut A, et al. ***A pilot study of therapeutic vaccination with envelope protein E1 in 35 patients with chronic hepatitis C***. Hepatology 2003; 38(5): 1289-96.

46- Drane D, Maraskovsky E, Gibson R, Mitchell S, Barnden M, Moskwa A, et al. ***Priming of CD4+ and CD8+ T cell responses using a HCV core ISCOMATRIX™ vaccine: A phase I study in healthy volunteers***. Human Vaccines 2009; 5(3): 151-7.

47- Habersetzer F, Baumert^{oo} TF, Stoll-Keller F. ***Gl-5OO5, a yeast vector vaccine expressing an NS3-core fusion protein.*** Curr Opin Mol Ther 2009; 11(4): 456-62.

48- Pockros P, Jacobson I, Boyer TD, Schiff ER, Everson GT, Lee WM, et al. ***GI-5005 therapeutic vaccine plus pegIFN/ribavirin improves sustained virologic response versus pegIFN/ribavirin in prior non-responders with genotype 1 chronic HCV infection***. Hepatology 2010; 52(Suppl 1):LB6

49- Zabaleta A, Llopiz D, Arribillaga L, Silva L, Riezu-Boj JI, Lasarte JJ, et al. ***Vaccination against hepatitis C virus with dendritic cells transduced with an adenovirus encoding NS3 protein***. Molecular Ther 2008; 16(1): 210-7.

50- Roohvand F, Kossari N. ***Advances in hepatitis C virus vaccines, part two: advances in hepatitis C virus vaccine formulations and modalities***. Expert Opin Ther Pat 2012; 22(4): 391-415.

51- Leroux-Roels G, Deleys R, Maertens G. ***Immunodominant Human T-Cell Epitopes of Hepatitis C Virus.*** Google Patents: WO1995012677A3; 2003.

52- Pishraft-Sabet L, Taheri T, Memarnejadian A, Azad TM, Asgari F, Rahimnia R, et al. ***Immunogenicity of multi-epitope DNA and peptide vaccine candidates based on core, E2, NS3 and NS5B HCV epitopes in BALB/c mice***. Hep Mon 2014; 14(10): e22215. [Persian]

53- Corp C. ***HLA-A2.1 and HLA Binding Peptides and Their Uses***. Google Patents: WO9420127; 1994.

54- Vitiello M, Chesnut R, Sette A, Celis E, Grey H. ***Compositions and methods for eliciting CTL immunity***. Google Patents: US20030099634A1; 2003.

55- Roohvand F, Aghasadeghi MR, Sadat SM, Budkowska A, Khabiri AR. ***HCV core protein immunization with Montanide/CpG elicits strong Th1/Th2 and long-lived CTL responses***. Biochem Biophys Res Commun 2007; 354(3): 641-9.[Persian]

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2024-04-26]

56- Roopngam P, Liu K, Mei L, Zheng Y, Zhu X, Tsai H-I, et al. ***Hepatitis C virus E2 protein encapsulation into poly d, l-lactic-co-glycolide microspheres could induce mice cytotoxic T-cell response***. Int J Nanomedicine 2016; 11: 5361.

57- Boyer JD, Robinson TM, Kutzler MA, Parkinson R, Calarota SA, Sidhu MK, et al. ***SIV DNA vaccine co-administered with IL-12 expression plasmid enhances CD8 SIV cellular immune responses in cynomolgus macaques***. J Med Primatol 2005; 34(5-6): 262-70.

58- Alvarez-Lajonchere L, Shoukry NH, Gra B, Amador-Canizares Y, Helle F, Bedard N, et al. ***Immunogenicity of CIGB-230, a therapeutic DNA vaccine preparation, in HCV-chronically infected individuals in a Phase I clinical trial.*** J Viral Hepat 2009; 16(3): 156-67.

59- Sallberg M, Frelin L, Weiland O. ***DNA vaccine therapy for chronic hepatitis C virus (HCV) infection: immune control of a moving target***. Expert Opin Biol Ther 2009; 9(7): 805-15.

60- National Cancer Institute (NCI). ***DNA Vaccine Therapy in Treating Patients With Chronic Hepatitis C Virus Infection***. 2016; Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02772003 .

61- Kuhs KAL, Toporovski R, Ginsberg AA, Shedlock DJ, Weiner DB. ***Induction of intrahepatic HCV NS4B, NS5A and NS5B-specific cellular immune responses following peripheral immunization***. PLoS One 2012; 7(12): e52165.

62- Pishraft-Sabet L, Samimi-Rad K, Bolhasani A, Ahangar-Oskouee M. ***Designing and Construction of a Multiepitope-Based DNA Vaccine to Induce Protective Immunity against Hepatitis C Virus.*** Arak Medical University J (AMUJ) 2016; 19(106): 12-22.[Persian]

63- Suhrbier A. ***Polytope vaccines for the codelivery of multiple CD8 T-cell epitopes***. Expert Rev Vaccines 2002; 1(2): 207-13.

64- Rappuoli R, Bagnoli F. ***Vaccine design: innovative approaches and novel strategies.*** Expert Rev Vaccines 2011; 10(10): 1385–87.

65- Huang XJ, Lu X, Lei YF, Yang J, Yao M, Lan HY, et al. ***Cellular immunogenicity of a multi-epitope peptide vaccine candidate based on hepatitis C virus NS5A, NS4B and core proteins in HHD-2 mice***. J Virol Methods 2013; 189(1): 47-52.

66- Yang Y, Kuang Y, Liu Y, Li W, Jiang Z, Xiao L, et al. ***Immunogenicity of multiple-epitope antigen gene of HCV carried by novel biodegradable polymers***. Comp Immunol Microbiol Infect Dis 2011; 34(1): 65-72.

67- Pishraft-Sabet L, Kosinska AD, Rafati S, Bolhassani A, Taheri T, Memarnejadian A, et al. ***Enhancement of HCV polytope DNA vaccine efficacy by fusion to an N-terminal fragment of heat shock protein gp96***. Arch Virol 2015; 160(1): 141-52. [Persian]

68- Martin P, Simon B, Lone YC, Chatel L, Barry R, Inchauspe G, et al. ***A vector-based minigene vaccine approach results in strong induction of T-cell responses specific of hepatitis C virus***. Vaccine 2008; 26(20): 2471-81.

69- Zeng R, Li G, Ling S, Zhang H, Yao Z, Xiu B, et al. ***A novel combined vaccine candidate***

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2024-04-26]

containing epitopes of HCV NS3, core and E1 proteins induces multi-specific immune responses in BALB/c mice. Antiviral Res 2009; 84(1): 23-30.

70- Memarnejadian A, Roohvand F. ***Fusion of HBsAg and prime/boosting augment Th1 and CTL responses to HCV polytope DNA vaccine***. Cell Immunol 2010; 261(2): 93-8.

71- Swadling L, Capone S, Antrobus R, Brown A, Richardson R, Newell E, 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; 6(261): 261ra153.

72- National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID). ***Staged Phase I/II Hepatitis C Prophylactic Vaccine***.2011; Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01436357

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2024-04-26]

Journal of Shahid Sadoughi University of Medical Sciences
Vol 26| NO 4 | Jul 2018

Received: 17 July 2017
Accepted: 2 Nov 2017

Challenges on the development of preventive and therapeutic vaccines against hepatitis C virus

Leila Pishraft Sabet[1]

Original Article

Introdution: An estimated 3% of the world population is chronically infected with hepatitis C virus (HCV), and it is a major health problem that causes cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Despite the new directly acting antivirals (DAAs) for curing chronic hepatitis C virus (HCV) infection, the control of the disease has remained a global challenge. Several reasons, including presence of asymptomatic chronic carriers, very high drug prices, and inability of all communities to access to new medications have limited the efficacy of the treatment. Therefore, developing a preventive vaccine that can reduce the likelihood of transmission, as well as a vaccine that can help improve chronic disease or prevent the progression of HCV infection to chronic and persistent infection may be a realistic goal to control the global epidemic.

Several studies have been conducted to develop the therapeutic and preventive vaccines, some of which have been investigated in phases I and II of clinical trials. This review discusses the importance of the need to a vaccine for HCV, challenges ahead, various aspects of vaccine development for HCV and summarizes some prospective vaccine approaches.

Keywords: HCV, Vaccine, Preventive, Therapeutic

Citation: Pishraft Sabet l.**Challenges on the development of preventive and therapeutic vaccines against hepatitis C virus.** J Shahid Sadoughi Uni Med Sci 2018; 26(4): 338-54

Razi Vaccine and Serum Research Institute, Agricultural Research, Education and Extension Organization (AREEO), Karaj, Iran
***Corresponding author: Tel:** 02634570038-45, **email:** l.sabet@rvsri.ac.ir

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2024-04-26]