

Kihívás a hepatitis C-vírus-elimináció korában: miért van szükség a HCV elleni vakcinációra?*

Pár Alajos dr.

Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Klinikai Központ,
II. Belgyógyászati Klinika és Nephrológiai, Diabetológiai Centrum, Pécs

Az *Orvosi Hetilap* alapítója, Markusovszky Lajos halálának 130. évében
a *Szerkesztőség* felkérésére készített tanulmány.

A hepatitis C-vírus (HCV) az egyik leggyakoribb oka a krónikus májbetegségnek, amely cirrhosishoz, hepatocelluláris carcinomához, májtranszplantációhoz vezethet. A nagy hatékonyságú, direkt ható antivirális szerek bevezetése és sikere a HCV terápiájában optimizmust keltett a vírus globális eradikációjának lehetőségét tekintve. Az Egészségügyi Világszervezet célul tűzte ki az új vírushepatitis-esetek számának 90%-os csökkentését 2030-ra. Kiderült azonban, hogy a HCV-fertőzöttek nagy száma, a szűrések elégtelensége és a kezelésekhez való hozzáférés problémái miatt ez a cél egyedül az antivirális terápiával nem érhető el, csak ha az vakcinációval társul. A dolgozat áttekinti a HCV-infekció virológiai és immunológiai jellemzőit mint a vakcináció alapját és lehetőségét. Tárgyaljuk a potenciális vakcinák típusait és a hatékonyság értékelésére szolgáló eljárásokat. Az egészséges önkénteseken kipróbált kontrollált humán infekció modell HCV-infekcióban a direkt ható antivirális szereknek köszönhetően alkalmazható. Az újabb kutatási eredmények alapján várható, hogy az évtized végére megoldódhat a HCV-elimináció korának kihívása, a vakcináció. *Orv Hetil.* 2023; 164(9): 322–331.

Kulcsszavak: hepatitis C-vírus, direkt ható antivirális szerek (DAA), HCV-vakcináció, vakcinák, kontrollált humán infekció modell

The challenge of the age of hepatitis C virus elimination: why is HCV vaccination necessary?

Hepatitis C virus is a common cause of chronic liver disease, that may lead to cirrhosis, hepatocellular cancer and liver transplanation. The advent of highly efficacious direct-acting antivirals and their success in the treatment of hepatitis C virus infection, generated soon an optimism. Thus, the World Health Organization has adopted a global strategy of reducing the incidence of new hepatitis B and C virus infection by 90 % by 2030. However, it turned out, that this goal is not achievable by drug treatment alone without a vaccination, because of the high number of infected persons, low rate of screening and poor access to treatment in several countries, and even the cost of the therapy. The paper discusses the virological and imunological feaures of the HCV infection, and the possibility of an effective vaccination against hepatitis C virus. In addition, we overview the types of potential vaccines and the models for the assessment of vaccine efficacy. The controlled human infection model using healthy volunteers, became a real possibility, due to the availability of direct-acting antiviral treatment for hepatitis C. On the ground of the newest results of vaccine researches, we are confident to achive the goal of eliminating hepatitis C virus in the near future.

Keywords: hepatitis C virus, direct-acting antivirals (DAA), HCV vaccination, vaccines, controlled human infection model

Pár A. [The challenge of the age of hepatitis C virus elimination: why is HCV vaccination necessary?] *Orv Hetil.* 2023; 164(9): 322–331.

(Beérkezett: 2022. december 27.; elfogadva: 2023. január 11.)

*A Dr. Telegdy László-életműdíj átadásakor, a Hepatológia 2022 Konferencián 2022. szeptember 10-én, Visegrádon elhangzott előadás alapján készült tanulmány.

Rövidítések

CD = (cluster of differentiation) differenciálódási klaszter; ChAd3 = csimpánzadenovírus-3; CMV = cytomegalovírus; COVID-19 = (coronavirus disease 2019) koronavírus-betegség 2019; CTLA-4 = (cytotoxic T lymphocyte antigen-4) citotoxikus T-lymphocytá-társult antigén-4; DAA = (direct-acting antiviral) direkt ható antivirális szer; DC = (dendritic cell) dendritikus sejt; DNS = deoxiribonukleinsav; FDA = (U. S. Food and Drug Administration) az Amerikai Egyesült Államok Élelmiszer-biztonsági és Gyógyszerészeti Hivatala; HBV = hepatitis B-vírus; HCC = hepatocellularis carcinoma; HCV = hepatitis C-vírus; HCVcc = (HCV cell culture) sejtkultúrából származó HCV; HIV = humán immunodeficientia-vírus; HuAd6 = humán adenovírus-6; IFN = interferon; IgG = immunoglobulin-G; IL = interleukin; kb = kilobázis; LDL = (low density lipoprotein) kis sűrűségű lipoprotein; MVA = (modified vaccinia Ankara) módosított Ankara vaccinia; NK = (natural killer) természetes ölősejt; NS = nem strukturális; PD1 = (programmed cell death 1); programozott sejthalál-1; RNS = ribonukleinsav; SARS-CoV-2 = (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) súlyos akut légúti tünetegyüttest okozó koronavírus-2; SR-B1 = scavenger receptor-B1; TIM = T-sejt-immunoglobulin és mucin; TNF = tumornekrozis-faktor; VLDL = (very low density lipoprotein) nagyon kis sűrűségű lipoprotein; VLP = (virus-like particle) víruszerű particulum

A hepatitis C-vírus (HCV) az egyik leggyakoribb oka a krónikus májbetegségnek, amelynek cirrhosis, hepatocellularis carcinoma (HCC) vagy transzplantáció lehet a következménye. Az akut HCV-infekció 75%-ban idültté válik, ez vezet a megnövekedett morbiditáshoz és mortalitáshoz. A 2014 óta ismert direkt ható antivirális szerek (DAA) új fejezetet jelentettek a HCV-fertőzés terápiájában: 8–12 hetes interferonmentes kezeléssel 98%-ban lehetővé vált a HCV eliminációja (tartós virológiai válasz) [1, 2]. Ez utóbbi nagy optimizmusra adott okot a HCV globális eradikációját illetően, megkérdőjelezve még a HCV elleni vakcina szükségességét is. Az Egészségügyi Világszervezet (WHO) 2016-ban célul tűzte ki az új HBV + HCV esetek számának 90%-os és a vírushepatitisek okozta halálozás 65%-os csökkenését 2030-ra [1]. Hamarosan kiderült, hogy az eradikációs cél nem lesz elérhető HCV-vakcina nélkül egyedül DAA-kezelés révén [3–6]. Bár a HCV-vakcina kifejlesztésére szolgáló kutatások már három évtizede folytak, azok sem elég figyelmet, sem megfelelő támogatást nem kaptak [4, 7]. Mostanra e téren biztató haladás történt, amihez hozzájárulhatott a COVID-19-vakcinák sikere is [7].

Dolgozatunkban áttekintjük a HCV-vakcina-kutatás jelenlegi helyzetét, a lehetőségeket és a korlátokat, és megválaszoljuk a kérdést: miért van szükség HCV-vakcinára?

A HCV-infekció patofiziológiája

Virológia

A HCV 9,6 kilobázis (kb) hosszú, pozitív polarizációjú, egyfonalú RNS-vírus, 40–80 nm átmérőjű, lipidburokkal fedett *Hepacivirus* a *Flaviviridae* családban [8].

A HCV-nek 8 genotípusa és 100 altípusa ismert, az egyes genotípusok között 30%, az altípusok között 15% a különbség a nukleotid- és aminosav-szekvenciában. A HCV nagy fokú genetikai diverzitása a vírus és az ember közötti hosszú evolúciós társulásra utal [9, 10].

A HCV a vérben különböző genomok keverékeként is kering, ezek a *kvázispecie*sek. Képződésük a HCV gyors replikációjával, az RNS-polimeráz hibás (error-prone) működésével és a HCV nagy mutációs rátájával kapcsolatos [10].

A vírusparticulumban a HCV-RNS a *nukleokapszid*ba (core-protein) beágyazva található. Ezt kettős rétegű *lipidburok* veszi körül, amelyben az *E1* és *E2 glikoproteinek* vannak lehorgonyozva, ezek a vírus sejtbe lépésében játszanak szerepet.

A HCV a gazdasejtek felszíni receptoraihoz kötődve klatrin mediálta *endocytosis*sal lép be a hepatocytába. A sejtkapcsoló (tight-junction) fehérjék (klaudin-1, okkludin), a scavenger receptor-B1 (SR-B1), az LDL-receptor és a CD81-molekula képviselik a gazdasejt receptorait. A citoplazmában előbb a nukleoprotein, majd az RNS kiszabadulása után az RNS átíródása és replikációja következik be. Az endoplazmatikus reticulumban az RNS-ről 3000 aminosavból álló *polipeptid* képződik, ezt celluláris és virális proteázok 3 strukturális és 7 nem strukturális (NS) proteinre hasítják le.

Strukturális proteinek: HCV-core (nukleokapszid), E1 és E2 burok-glikoprotein; *NS-proteinek:* p7-viroporin, NS2-cisztein-autoproteáz, NS3-helikáz, NS3-4A-szerinproteáz, NS4B integrált membránprotein, NS5A replikációs komplex protein és NS5B RNS-dependens RNS-polimeráz.

Az endoplazmatikus reticulumból származó lipid-membránnal borított HCV lipovirion particula formájában a VLDL szekretoros útja révén jut ki a sejtéből. A HCV a hepatocyták és a mononukleáris sejtek citoplazmájában replikálódik, fertőzött sejtenként naponta 50, összesen mintegy 10^7 virion képződik [8–11].

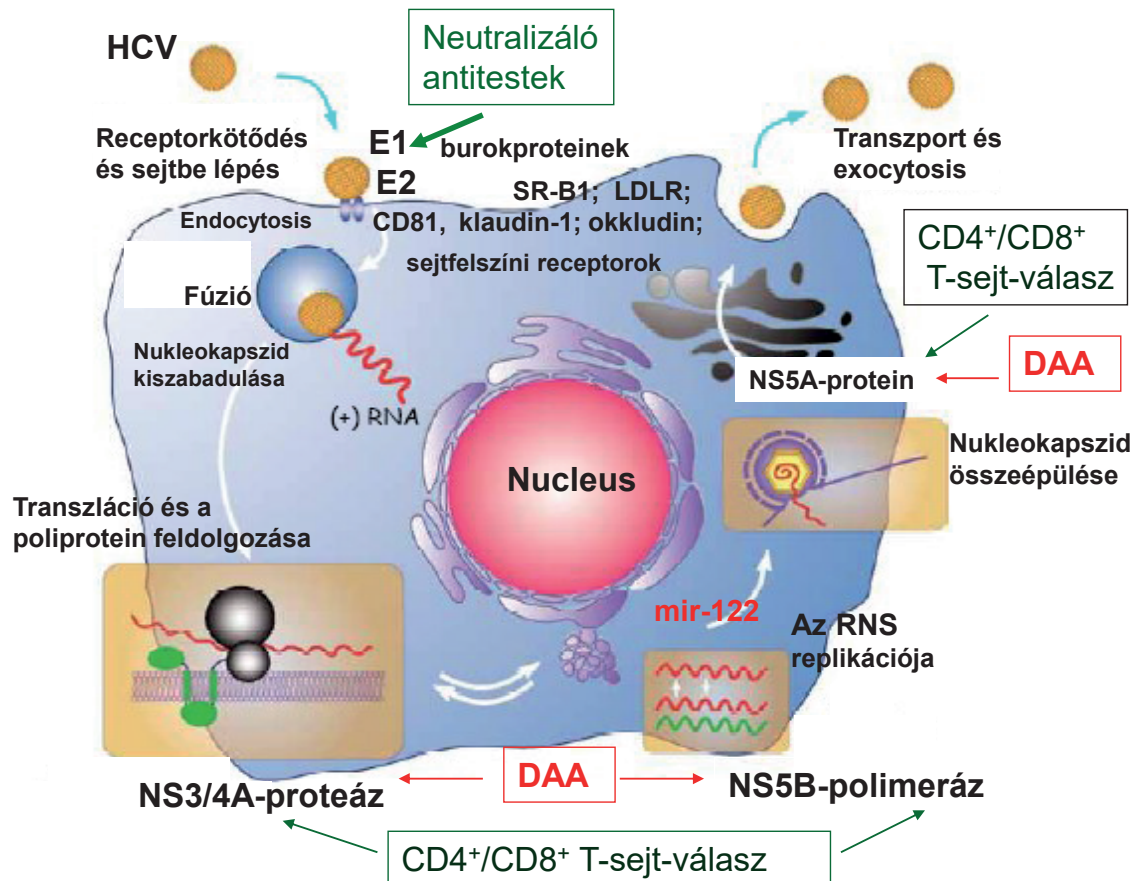
A HCV elleni vakcinák fő célpontjai a vírusburok E1 és E2 glikoproteinjei, az E2-CD81 kötődési pont, valamint az NS3, NS4, NS5A, NS5B proteinek.

Az 1. ábra a HCV életciklusát, a DAA-k és a potenciális HCV-vakcinák támadáspontjait szemlélteti.

Immunológia

A *spontán gyógyuló akut* HCV-fertőzésben a természetes (innate) immunválasz aktiválódása, a citotoxikus és antivirális hatású citokinek (interferon, IFN; tumornekrozis-faktor, TNF) képződése, majd az adaptív válaszban a korai CD4⁺ helper T-sejt és a CD8⁺ citotoxikus T-sejt reakciója, a CD127⁺ memóriasejtek megsaporodása és a vírusburok E1 és E2 epitópokkal szemben képződő neutralizáló antitestek a fertőzött hepatocyták és a vírus eliminálásához vezetnek [2, 6, 11, 12].

A HCV-infekció idültté válásában a CD4⁺ helper T-sejt funkciójának hiánya, az IFN γ -képzés elégtelensége, a



1. ábra

A HCV életciklusa, a DAA-kezelés és a HCV-vakcinák támadáspontjai

DAA = direkt ható antivirális szer; HCV = hepatitis C-vírus; LDHR = laktátdehidrogenáz-receptor; RNA = ribonukleinsav; SR-B1 = scavenger receptor-B1

CD8⁺ T-sejtek károsodott proliferációja és kimerülése (*exhaustiója*) a meghatározó. A CD4⁺ T-sejt-válasz korai elvesztése az infekció krónikussá válásának prediktora [11].

A vírus adaptálódik a gazdaszervezethez: gátolja a természetes immunválaszt, a természetes ölösejt (NK) aktivitását, az intracelluláris IFN-jelátvitelt, a dendritikus sejt (DC) és a CD8⁺ T-sejt effektor funkcióját. Megnövekszik a CD8⁺ T-sejteken a gátló immuncheckpoint-receptorok, a citotoxikus T-lymphocytá-társult antigén-4 (CTLA4), a T-sejt-immunglobulin és mucin (TIM) és a programozott sejthalál-1 (PD1-) receptorok kifejeződése, csökken a CD127-receptor expressziója. A HCV hatására a DC-kben az IL12-képzés csökkenését és az IL10 fokozott képzését is leírták. A HCV-E2-protein és az NK CD81 keresztkötevése gátolja az NK-funkciót (IFN-képzést, TNF α -szekréciót) [11, 12].

A HCV diverzitása, a hipervariábilis E1, E2 burokproteinek (escape mutációk) és a kvázispecifikus, valamint a vírus direkt sejt-sejt transzfere révén a HCV elmenekül a T-sejt-felismerés elől [11, 12].

A HCV által elindított necroinflammatio a citokinek és az apoptózis révén a hepaticus csillag (stellatum)-sejtek aktiválódásához, fibrogenézishez, cirrrosishoz,

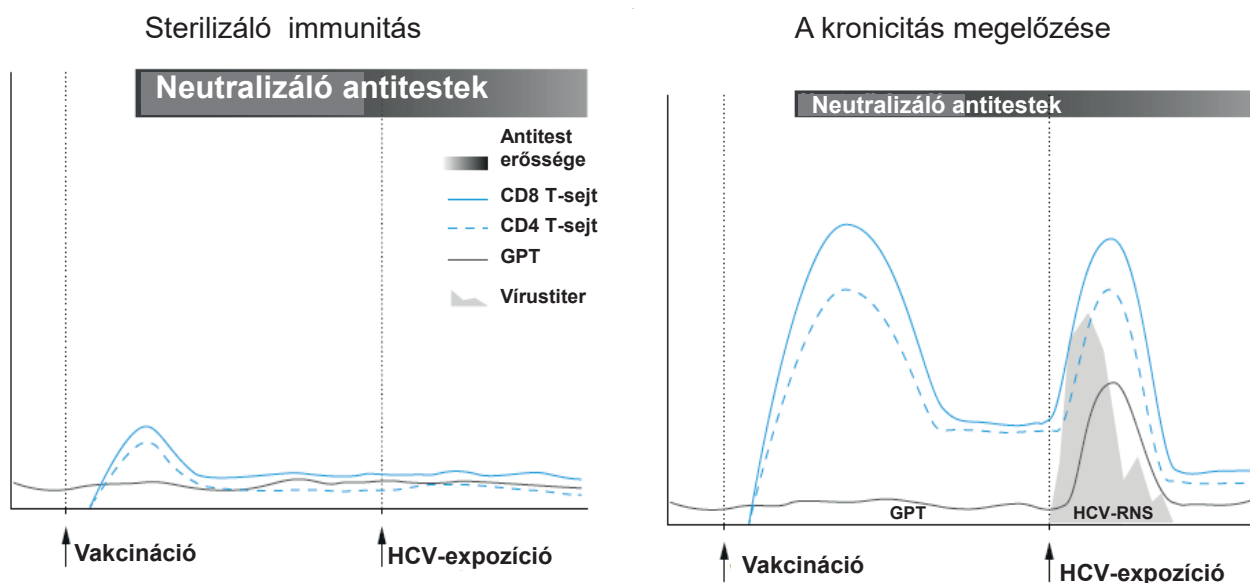
DNS-laciókhoz, sejtproliferációhoz, dysplasiához, végül HCC kialakulásához vezethet.

Összegezve, a HCV-infekció virológiai és immunológiai sajátosságai alapján lehetséges a HCV elleni vakcináció. Erre utal az is, hogy az akut C-hepatitis 25%-ban spontán gyógyulhat, és ilyen esetben az ismételt HCV-expozícióra a reinfekció 80%-os gyakorisággal víruseliminációhoz vezet, gyors adaptív válasszal, rövidebb idejű, alacsonyabb viraemiával [13].

A HCV-vakcina hatékonyságának feltétele a strukturális (core, E1, E2) és az NS3–5 proteinek elleni hatékony CD4⁺ helper és CD8⁺ citotoxikus T-sejt-válasz és az E1, E2 epitópok konzervatív régiói, a CD81 kötőhely és az E1E2 heterodimer elleni neutralizáló antitest képzése.

A HCV-vakcina által kiváltott immunitás „sterilizáló”, ha megelőzi a HCV-expozíció okozta hepatitist, és „nem sterilizáló”, ha nem véd meg ugyan az akut HCV-infekciótól, de a HCV-hepatitis spontán gyógyul, nem válik krónikussá. Ez utóbbi önmagában is nagy jelentőségű a HCV okozta morbiditás csökkentése szempontjából [14].

A 2. ábra a HCV-vakcináció két lehetséges kimenetelét illusztrálja.



2. ábra

A HCV-vakcina által kiváltott immunitás két típusa [14]

„Sterilizáló immunitás” esetén a vakcináció *teljesen kivédi* a HCV-expozíciót követő hepatitist, ez magas titerű, keresztreagáló neutralizáló E1, E2 elleni antitesteket igényel. A „nem sterilizáló immunitás” nem védi ki az akut C-hepatitist, az infekció azonban spontán gyógyul, *nem alakul ki krónikus betegség*

GPT = glutaminsav-piroszölősav-transzamináz; HCV-RNS = hepatitis C-vírus-ribonukleinsav

Miért van szükség a HCV-vakcinációra?

1) Világszerte magas (58 millió) a krónikus HCV-hordozók száma, ami egyes országokban különösen nagy: Pakisztánban, Kínában 10-10 millió, Indiában 6 millió, Oroszországban 5 millió. Globálisan évi 1,5 millió az új eset, és 290 000 a HCV okozta halálozás [3, 4, 7].

2) A HCV-járvány még folyamatosan nő, főleg az iv. szerhasználók nagy fokú (~50%) fertőzöttségének következményeként. A HCV-hordozók 50–80%-a nem tud a fertőzésről, ugyanakkor a szűrés elégtelen, és sok helyen a diagnosztizáltaknak csak kis része jut kezeléshez [4, 7].

A HCV globális kontrolljához évente több gyógyulás lenne szükséges, mint az új esetek száma. A DAA-terápia önmagában nem biztosítja ezt, 2016-ban 91 vizsgált ország 60%-ában több volt az új eset, mint a gyógyult [15]. A WHO céljának eléréséhez évente 7%-kal kellene csökkennie a fertőzöttek számának, ez 2016-ban globálisan 0,4% volt [4, 7].

2018-ban 45, magas jövedelmű ország közül csak 11-ben látszott esély az új HCV-esetek olyan mértékű csökkenésére, hogy elérjék a WHO által kitűzött célt [16]. Foreman és mtsai szerint vakcináció nélkül 2040-re a HCV több életet követel, mint a tuberkulózis, a HIV és a malária együttvéve [17]. A COVID-19-pandémia gátolta vagy megállította a HCV-eliminációs programokat. Az ezzel kapcsolatos modellvizsgálat szerint minden egyes év késés a HCV-diagnózisban és -terápiában 2030-ig további 44 800 HCC-esethez és 72 000 HCV-eredetű halálozáshoz vezet [18].

A szűrés és a kezelés kiterjesztése révén a gyógyultak számának növelése mellett fontos tehát az új HCV-esetek számának csökkentése, s ez utóbbit csak a vakcináció biztosíthatja.

3) A DAA-val elért HCV-elimináció nem zárja ki a reinfekciót. A nagy kockázatú csoportokban (szerhasználókban, homoszexuális férfiakban) vagy a vérrel történő expozíciónak kitett egészségügyi dolgozóknak és politranszfundáltakban HCV-vel újr fertőződés következhet be. Iv. szerhasználókban ez az arány 2–5 év után 15–17% [3, 4]. Reinfekcióval a fejlődő országokban a nem biztonságos orvosi beavatkozások (újrahasznált tűk, fecskendők) és a közösségben szerzett fertőzések kapcsán is számolni lehet [3, 4–7].

Modellvizsgálatok szerint a kockázati magatartású csoportokban az ártalomcsökkentő („harm reduction”) intervenciók, tű- és fecskendőcsere-programok, valamint a szubsztitúciós terápia mellett a profilaktikus vakcina akkor is mérsékli a HCV-átvitel kockázatát, ha az csak részlegesen (30%-ban) hatékony [19].

4) A DAA-kezelésre bekövetkezett tartós virológiai válasz után a krónikus HCV-fertőzés késői következményei nem eliminálódnak teljesen. A fibrosis csak lassan regrediál, és csökken, de nem szűnik meg teljesen a HCC kockázata (évi 1%). Sokáig megmaradnak azok az epigenetikai módosulások, amelyek hajlamossá tehetnek a HCC kialakulására, és ez különösen a cirrhotikus betegekben lényeges [4, 7].

5) A DAA-készítmények magas ára (25 000 USD/beteg) is sok országban korlátot jelent. Szerencsére a generikus formák költsége már alacsony, például Egyiptom-

ban betegenként 109 USD, Pakisztánban 60 USD [4, 20].

6) *A DAA-rezisztens variánsok terjedése is problémát jelent.* A vírusterjedés nem áll meg a határoknál: a migráció Afrikából, Ázsiából már rezisztens törzsek behozatalával járt [4, 20, 21].

7) *Reális célnak tekinthető a legalább részlegesen hatékony profilaktikus HCV-vakcina.* Különösen ígéretesnek látszik a kombinált HBV + HCV burokprotein-kiméra, amely egyszerre szolgálhatna mindkét hepatitisvírus ellen a megelőzést [4, 22].

8) *Eddig egyetlen humán fertőző betegséget lehetett eradikálni – a himlőt –, és ez a vakcinának köszönhető.*

A HCV-vakcina: az érem két oldala

Ígéretetek

A vakcina – még részleges hatásosság esetén is – *kockázattól függetlenül megelőzi* az akut HCV-infekció *idültté* *válását*: csökken a fertőzés idején a vírusszint, rövidül a viraemia időtartama, csökken az átvitel kockázata és a krónikus betegség okozta morbiditás. A szerhasználókban a kockázati magatartás előtt alkalmazott *univerzális vakcináció hatékonyabb, mint a „kezelés mint prevenció”* stratégia.

Az infekció profilaxisa csökkenti a HCV okozta betegségterhet és a fertőzésátvitelt, jobban, mint a kezelés [19, 23].

Milyen populációk számára lesz különösen hasznos a vakcináció?

A nagy kockázati csoportok (szerhasználók, homoszexuális férfiak), a vérrel gyakran kontaktusba kerülő egészségügyi dolgozók, a HCV-pozitív anyák újszülöttjei és a magas HCV-incidenciájú országok lakói számára lenne fontos az immunprofilaxis [19, 23].

Problémák

A vakcina fejlesztésébe történt *befektetés korlátozottan tértül meg*, ha a vakcinációban csak a kockázati csoportok részesülnek.

A szerhasználók *fertőzés előtti vakcinációja* csak egy *szűk ablakperiódusban* lehetséges.

A HCV *genetikai variabilitása* nehezíti a keresztreaktív védelmet kiváltó vakcina előállítását [6, 23, 24].

A HCV-vakcinák típusai

Preklinikai modellekben és humán elsőfázis-vizsgálatokban számos vakcinát próbáltak: teljes vírusproteint, vírusszerű particulumokat (VLP), DNS-vakcinát, rekombináns E1-, E2-proteint, humán adenovírus-6 (HuAd6-), csimpánzadenovírus-3 (ChAd3-) és módosított Ankara

vaccinia (MVA-) vírusvektor-alapú stratégiákat [5–7, 23–28].

– *Sejtkultúra-HCV (HCVcc)*: humán eredetű sejtkultúrából származó HCV-particulum, amely immunválaszt képes indukálni [5, 6, 29, 30].

– *DNS- és peptidalapú* vakcinák adjuvánssal: egérmellben CD4⁺ és CD8⁺ T-sejt-választ váltottak ki [5, 7, 23].

– *Rekombinánsalegység-vakcinák*: E1, E2 proteinek, csimpánzban és emberben keresztreaktívó neutralizáló antitesteket, CD4⁺ T-sejt-választ indukáltak [5, 7, 23]. Az *MF29-adjuvánssal* kombinált 1-es genotípusú HCV-izolátumból származó *rekombináns E1, E2, a Chiron (Novartis)* első antitestalapú vakcinája CD4⁺ T-sejt-választ, „nem sterilizáló immunitást” váltott ki, enyhe lefolyású infekcióval [28].

– *Vírusszerű részecskék (VLP)* HCV-core, E1, E2 proteinstruktúrával: nem replikálódnak, HCV-specifikus IgG-képzést, CD4⁺ és CD8⁺ T-sejt-választ képesek indukálni [23, 31].

– *Vírusvektor-vakcinák*

A *ChAd3* és *MVA vírusvektorok* HCV-proteineket kódolnak, együtt ún. „primer/booster” vakcinák.

Az *Okairos (GlaxoSmithKline)* T-sejt-alapú vakcinációjában a primer az NS3–5 proteineket kódoló *ChAd3-vektor*, míg az emlékeztető (booster) az *MVA-vektor* által kódolt NS3–5-vakcina. Az utóbbit 8 hetes különbséggel alkalmazzák. *Swadling és mtsai* 1-es fázis vizsgálatában ez a modell az NS3–5 proteinekkel szemben tartós CD4⁺ és CD8⁺ T-sejt- és memóriasejt-választ eredményezett, az akut fázisban a viraemia csökkenésével [32]. Ennek alapján tervezték meg a kombinációval az első 2-es fázis vizsgálatot (lásd később) [33].

– A jövőben *komputer által generált szekvenciájú* HCV-antigének várhatóan széles hatású, keresztreaktívó T-sejt-választ képesek kiváltani [23, 24].

Módszerek a HCV-vakcina hatékonyságának vizsgálatára

In vitro modellek

– Fulmináns HCV2 genotípusú hepatitiszes (JFH1) egyénből nyert HCV-izolátumból Hu7.5-sejtsoron virulens ún. sejtkultúra-HCV-t (*HCV cell culture, HCVcc*) állítottak elő. Ez humanizált egerekben keresztreaktívó neutralizálóantitest-képződést és a HCV-vel szemben védelmet okozott. A passzív immunitás is kivédte a modellben a homológ infekciót [29, 30].

– HCV-pozitív egyénből származó HCV E1, E2 szekvenciákat expresszáló *HCV-pseudoparticulumokat* főleg az antitestek hatékonyságának és a vírus sejtbe lépési mechanizmusának vizsgálatára használtak. Csimpánzban HCV-pseudoparticulum-expozícióra IgG- és IFN γ -szekréciót, CD4⁺ és CD8⁺ T-sejt-választ és csökkent viraemiát észleltek [8, 23, 31].

In vivo modellek

Csimpánzkísérletek

A HCV-vakcina-kutatás korai eredményei csimpánzkísérleteken alapultak. Már 5 évvel a HCV felfedezése után megjelent az első, HCV-vakcinával kapcsolatos közlés [34]. A 3. ábrán a csimpánz-HCV-vakcinációról szóló első közlemény fejléce látható. Ebben a vizsgálatban *vacinia-vírusvektor* által fertőzött HeLa-sejtekben expresszált HCV E1 és E2 proteinekkel immunizáltak 7 csimpánzt: közülük 5-ben erős immunválaszt és a homológ HCV-vel szemben teljes védelmet igazoltak [34].

Csimpánzokat a továbbiakban adjuvánssal adott *rekombinánsprotein*-vakcinákkal is oltottak: HCV-proteinek kódoló géneket izoláltak és klónoztak, majd a bakteriumokban, élesztősejtekben termelt E1 és E2 burokproteinrel vagy E1E2 heterodimer vakcinákkal váltottak ki neutralizálóantitest-képzést. Nem *replikáló vírusvektorral* CD4⁺ és CD8⁺ T-sejt-választ indukáltak. A HCVIb-antigént kódoló adenovírusvektor-vakcina gátolta az infekció krónikussá válását, és csökkentette a viraemia időtartamát [25, 28, 35]. Később a csimpánzkísérleteket betiltották, ez hátráltatta a HCV-vakcina-kutatókat is.

Kisállatmodellek

A csimpánzok helyettesítése céljából a *kisállatmodellek* felé fordult a figyelem, bár az utóbbiak hasznossága a főemlősmodellekhez képest korlátozott volt.

- 2001-től több, HCV-vel fertőzhető *humanizált egér-kimérát* állítottak elő, amelyek emberi májsejteket, a hepatocytákon HCV-belépési receptorokat és immunsejteket is tartalmaztak. A modell hátránya, hogy az egerben a HCV nem okoz cirrhosist és májrákot. Az egerekben rekombináns E1, E2 proteinek antitestválaszt váltottak ki. HCV-beteg plazmájából izolált immunoglobulin kivédte a HCV-fertőzést [36, 37].
- A 2014-ben felfedezett *Rodent Hepacivirussal* (RHV) a *norvég patkány* fertőzhető, de a vírus nem perzisztál, és genetikailag jelentősen eltér a HCV-től [38].

A *kisállatmodellek* hasznosak lehetnek a *humán vizsgálatok* előtti immunogenitási és biztonságossági vizsgálatokra, de kérdés, hogy a nem emlősökön és rágcsálókön nyert adatok, immunológiai változások mennyiben tükrözik a HCV-vakcinák hatását az emberben.

Humán vizsgálatok

- *Elsőfázis-vizsgálatokat* főleg adjuvánssal kombinált E1, E2 *proteinekkel* végeztek egészséges önkénteseken [39, 40]. Előrelépést jelentett *Swadling és mtsai* már említett ChAd3 és MVA vírusvektorokkal kódolt NS-vakcinációja [32], amely az alábbiakban részletezett, mind ez ideig egyetlen 2-es fázis vizsgálat alapját képezte.
- *Nagy kockázatú magatartású (szerhasználó) csoport HCV-infekció előtti vakcinációja*

A 2013-ban elkezdett kettős vak tanulmányba 548 olyan, iv. szert használó önkéntest vontak be, aki a vizsgálatok idejéig még nem fertőződött meg HCV-vel [33]. Felvilágosítás után a résztvevőket randomizálták: 274 egyén placebót, 274 vakcinát kapott. Primerként NS3, NS4, NS5A, NS5B proteinek kódoló *ChAd3-vektort*, majd 8 hét után a 'booster' oltásra *MVA-vektorral* kódolt NS3–5 vakcinákat használtak.

A résztvevőknek felhívták a figyelmét a HCV-ártalom-csökkentés módszereire, bevonták őket rehabilitációs, tű- és fecskendőcsere-programokba, és szorosan követték a HCV-infekció előfordulását.

A preventív intervenció mérsékelte a HCV-infekciók gyakoriságát: csak 6 év után gyűlt össze annyi HCV-fertőzés-eset, hogy statisztikailag értékelni lehetett a két csoport eltéréseit. Módosított „intention-to-treat” elemzés szerint a vakcináltak között 19, a placebo-csoportban 17 esetben lépett fel HCV-hepatitis. Bár a vakcináció nem védte ki a fertőzést, az NS-proteinek ellen *T-sejt-választ* az oltottak 78%-ában, a kontrollcsoportban 3%-ban igazoltak. A *HCV-RNS geometriai csúcsának* szintje a vakcináltakban szignifikánsan alacsonyabb volt, mint a kontrollokban ($152,5 \times 10^3$ IU/ml vs. $1804,3 \times 10^3$ IU/ml). A szerzők szerint a klinikai védő-

Proc. Natl. Acad. Sci. USA
Vol. 91, pp. 1294–1298, February 1994
Medical Sciences

Vaccination of chimpanzees against infection by the hepatitis C virus

(immunization)

Q.-L. CHOO*, G. KUO*, R. RALSTON*, A. WEINER*, D. CHIEN*, G. VAN NEST*, J. HAN*, K. BERGER*, K. THUDUM*, C. KUO*, J. KANSOPON*, J. MCFARLAND*, A. TABRIZI*, K. CHING*, B. MOSS†, L. B. CUMMINS‡, M. HOUGHTON*§, AND E. MUCHMORE¶

*Chiron Corporation, 4560 Horton Street, Emeryville, CA 94608; †Laboratory for Experimental Medicine and Surgery in Primates, New York University Medical Center, Tuxedo, NY 10987; ‡White Sands Research Center, 1300 LaVelle Road, Alamogordo, NM 88310; and §National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, MD 20892

Communicated by Rudi Schmid, November 2, 1993

3. ábra

Az első csimpánz-HCV-vakcinációról szóló közlemény [34]

A szerzők között részben ugyanazok a kutatók szerepeltek, akik a HCV felfedezésében is részt vettek (lásd a jelölést). Közülük Houghton (Alter és Rice munkatársával) megosztva) 2020-ban orvosi Nobel-díjat kapott, 2021-ben pedig II. Erzsébet angol királynő lovagává avatta

hatás elmaradásában szerepet játszhatott, hogy a vakcina nem tartalmazott E1, E2 epitóp komponenseket, amelyek az alapvető fontosságú *neutralizálóantitest-válasz* kiváltására lehetnek volna alkalmasak.

A modell problémája, hogy a beválasztható szerhasználó önkéntesek gyakran HIV-pozitívak, és általában szűk az „ablakperiódus” a vizsgálat megkezdésétől a HCV-fertőzésig [23].

Kontrollált humán infekció modell

A már sok évtizede ismert módszerben a vakcina hatékonyságának vizsgálatára *egészséges önkénteseket – előkísérletben hatásosnak és biztonságosnak bizonyult – vakcinával oltanak, majd tudatosan fertőznek az adott kórokozóval* [7, 41–44].

Az eljárás a 18. századig vezethető vissza, amikor *Edward Jenner* angol orvos igazolta, hogy a tehénhimlővel (cowpox) való fertőződés megelőzi a halálos fekete himlő (smallpox) kialakulását. Tehénhimlős fejőnők kezén lévő elváltozásból nyert váladékkal oltotta be a kertész 8 éves *James Phipps* nevű gyermekét, akit utána többször is megfertőzött himlővel, de a fiú nem betegedett meg. Ezt követően *Jenner* még további 6000 – többségében fekete himlőnek kitett – személyt vakcinált. 200 évvel később a vakcinációnak köszönhetően a himlő vírusa eradikálható lett a Földön.

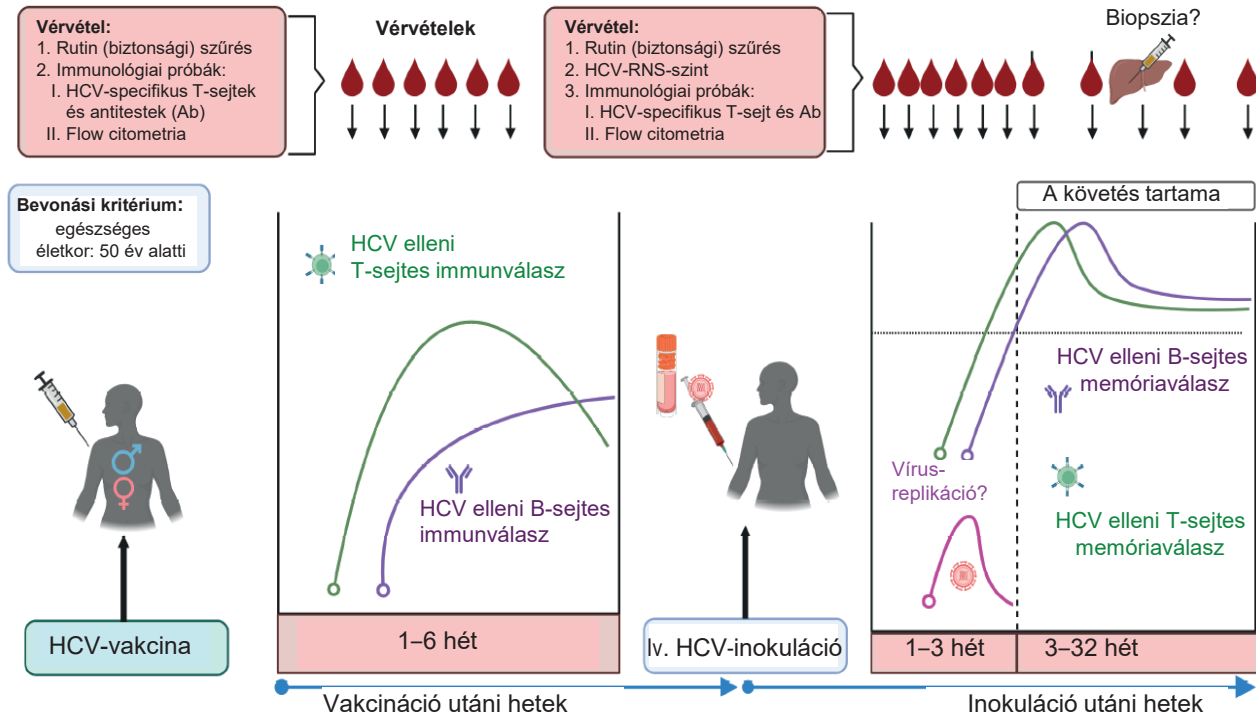
Az emberek tudatos fertőzése („intentional infection”) terén a 20. század elején *Wagner-Jauregg* osztrák pszichiáter jelentett áttörést: *maláriás* emberek vérével okozott lázat a neurosyphilis gyógyítására; felfedezéséért 1927-ben orvosi Nobel-díjat kapott.

A 20. század második felében számos kutatócsoport végzett önkénteseken *giardiasissal, tifusszal, maláriával, influenzával, tuberkulózissal, Shigella-, norovírus-, dengue-, Escherichia coli- és Campylobacter-fertőzéssel* kapcsolatos vakcinációkat [7, 41–44].

Először a Chicagói Egyetemen, majd az USA hadseregében 400 illinois-i elítélten végeztek *malária* elleni gyógyszerek kifejlesztéséhez tudatos fertőzéssel járó inokulációkat. *Levin és mtsai* 1973-ban marylandi börtönlakókat *Shigellával és Salmonellával* oltottak. 1976-ban betiltották az elítélteken végzett etikátlan kísérleteket. 1974-ben a Marylandi Egyetemen folytattak *influenza, kolera*, majd később *Salmonella, E. coli és rotavírus* elleni vakcinációkat.

1985-ben *Ballou és mtsai* a GlaxoSmithKline kutatócsoportjában *Plasmodium falciparummal* önkísérletet is végeztek a maláriavakcina-vizsgálatokhoz [41].

2013-ban az FDA *dengue* vakcina-vizsgálatokat hagyott jóvá önkénteseken egy olyan, természetes enyge vírusvariánssal, amelyet laboratóriumban még tovább gyengítettek. Az eredményekről *Kirkpatrick és mtsai* 2016-ban számoltak be: 21 vakcinált egyén közül egy



4. ábra

A kontrollált humán infekció modell fő lépései [7]

Az előkísérletekben hatékonyak és biztonságosnak bizonyult HCVIGT-vakcinával 50 év alatti egészséges önkénteseket oltanak. Néhány héttel később történik a *HCV-inokuláció* a vakcinának megfelelő, jól definiált HCV1 genotípusú törzsszel. Ezt követően folyamatosan ellenőrzik az oltottak májpróbat, immunológiai státuszát, a HCV elleni T-sejtes és B-sejtes választ és a vírus RNS-szintjét. Az önkéntesek a vizsgálatok ideje alatt normális életet folytathatnak és dolgozhatnak, azonban a HCV szexuális úton való átvitelének megelőzésére kettős fogamzásgátlást kell alkalmazniuk. Ab = antitest; HCV = hepatitis C-vírus; RNS = ribonukleinsav

sem fertőződött meg, míg a 20 kontroll mindegyikének vérében kimutatható volt a vírus, és 16-nak lett kiütése [43]. Ezt követően Brazíliában a denguevakcina hatékonyságát 17 000 személy bevonásával kezdték vizsgálni [41]. A modell alkalmazhatósága újabban a SARS-CoV-2 vakcinák hatékonyságvizsgálatával kapcsolatban is felvetődött [44].

A HCV-vakcina-kutatásokban a modell használatát a HCV-infekció közel 100%-os hatékonyságú DAA-kezelése teszi lehetővé [45–47]. De ezt támogatja az tény is, hogy elfogadott a HCV-pozitív donorok szerveinek *transzplantációja* HCV-negatív recipiensekbe [48, 49], ami szintén a HCV eliminálására képes DAA-terápiának köszönhető.

A HCV-vel kapcsolatos „kontrollált infekció” vizsgálatokhoz optimálisan DAA-érzékeny HCV1 genotípusú donor használata ajánlott. Az inokulációra használt HCV donoraikat szűrik egyéb hepatitisvírusokra, HBV-DNS-re, HIV-RNS-re, syphilisre, parvovírusra, CMV-re, metagenom újgenerációs szekvenálással baktériumfertőzésre, továbbá meghatározzák az inokulum vírustartalmát, patogenitását és DAA-érzékenységét. A HCV-donort a plazmalevétele után második generációs DAA-val kezelik; a HCV-tartalmú plazmát az inokulációra csak azt követően használják fel, ha a donor tartósan vírusmentes lett. (Ez bizonyítja a fertőzésre használt HCV DAA-érzékenységét.) Az inokulációt kis HCV-dózissal kezdik (2–3 recipiensben), és lépésenként emelik további önkéntesekben. A 4. ábra a modell sémáját mutatja [7].

A HCV-fertőzött recipiensben a HCV-RNS 2–21 napon belül kimutatható, és 5–12 héten belül az esetek 25%-ában jelentkezik tünet. Ha az oltottban HCV-infekció igazolódik, azonnal 8 hetes kezelést indítanak második generációjú (közel 100%-os hatékonyságú)

DAA-kombinációkkal [45–47]. Az akut HCV-fertőzés rövid lefolyású, epigenetikai változások kialakulása nem valószínű, nincs hosszan tartó gyulladás, nincs fibrosis. A HCV nem épül be a májsejtbe, sikeres elimináció után nem fordul elő reaktiváció [4, 5, 7].

A HCV-vakcinációs „kontrollált infekció” vizsgálatok ígéretes lehetőséget képviselnek, bevezetésük előtt azonban a betegek, az önkéntesek, az etikusok, a klinikusok és a kutatók közös fórumán való meggyezésre van szükség [7].

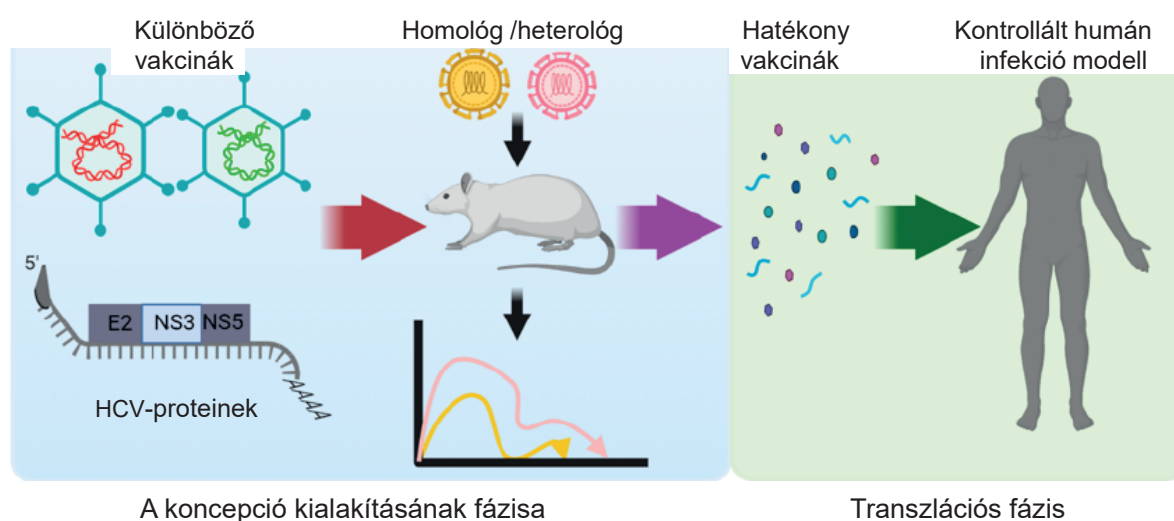
Az 5. ábra a HCV-vakcina-fejlesztés fázisait szemlélteti [5].

A közeljövő?

A ma is aktív Nobel-díjas virológus, Sir Houghton 2021 júliusában Bécsben a Klinikai Mikrobiológia és Fertőző Betegségek Európai Kongresszusán (European Congress of Microbiology and Infectious Disease, ECMID) arról szólt, hogy a HCV elleni vakcináció feltehetően 5 éven belül elérhető lesz [20]. Hangsúlyozta, hogy a DAA-k nagy fégyvert jelentenek ugyan a HCV-pandémia leküzdésében, de nem kétséges, hogy a vakcina szükséges a WHO célkitűzéseinek megvalósításához. (A DAA-terápiával sikert elért országok példája Egyiptom, ahol 2014-től 7 év alatt 50 millió egyént szűrtek le, és 4 milliót kezeltek generikus készítményekkel; egy kezelés ára betegenként 109 USD volt.)

A COVID-19-vakcinák esetén használt új mikro-RNS-technológiától és az adenovírusvektor-alapú vakcináktól HCV-ben is siker remélhető.

Jelenleg Houghton intézetében széles hatású, neutralizáló antitesteket kiváltó rekombináns adjuváns HCV-vakcina fejlesztése folyik. 2023 és 2026 között 2-es fázisú tanulmányt terveznek szerhasználókon vagy



5. ábra

A HCV-vakcina-fejlesztés stratégiája [5]

A koncepciókialakítás fázisában HCV-proteinekkel különböző potenciális vakcinákat vizsgálnak kisállatmodellekben. A transzlációs fázisban az alapvető eredményeket, a hatékonyság bizonyult vakcinát a kontrollált humán infekció modellben alkalmazzák
HCV = hepatitis C-vírus

egészséges önkénteseken. Ha a vakcina biztonságosnak és hatékonynak bizonyul, kiterjedt vizsgálatok következnek nagy kockázatú csoportokban 2026–2027-ben, majd a 3-as fázis után 2029-től világszerte más populációkban is, egészségügyi dolgozóknak és HCV-pozitív anyák újszülöttjeiben.

A HCV-vakcinával elérhető megtakarítás nagyságára jellemző, hogy Kanadában egy évtized alatt a szerhasználók DAA-kezelésének gyógyszerköltsége 1 milliárd USD, míg ugyanezen populáció profilaktikus vakcinálásának költségét 20 millió USD-re becsülik [20].

A COVID-19-pandémia kapcsán a SARS-CoV-2 felfedezését követő 12 hónapon belül sikerült a hatékony vakcinák kifejlesztése, beleértve az új mikro-RNS-alapú oltásokat. Most a COVID-19-vakcinákkal kapcsolatos kedvező tapasztalatok mintha meggyorsították volna a három évtizede felfedezett, HCV elleni vakcina fejlesztését, és a kutatástámogatás terén is haladás történt [20]. Bár még jellemző, hogy míg 2019-ben a világon 39 HIV-vakcina-vizsgálat folyt, addig HCV-vakcinával min-dössze kettő [50].

A Karikó Katalin és mtsai általunk is várt és remélhető Nobel-díja mellett a HCV elleni vakcináció sikeres meg-oldása Houghton és mtsai második Nobel-díját is megalapozhatná (már volt ilyenre példa). Ez lenne a második globális víruseradikáció, amely vakcinációnak köszönhető.

Következtetések

A HCV-infekció és következményei a DAA-k korában is komoly problémát jelentenek. A széles körű szűrés, a terápiához való hozzájutás és a korai kezelésbe vétel kulcsfontosságú, a kockázati csoportokban az ártalomcsökkentő intervencióknak is nagy szerepük van. A WHO hepatitisvírus-eliminációs célkitűzése azonban a HCV-vakcináció nélkül nem érhető el. Az utolsó évtized kutatásai alapján nyilvánvaló, hogy a HCV-antigének elleni széles körű, neutralizáló antitesteket és erős T-sejt-választ kiváltó vakcina sikeres stratégia lehet e téren. A HCV-vakcina hatékonyságának vizsgálatára a kisállatmodellek mellett az egészséges önkéntesek bevonásával folytatott modell ígéretes kihívás. Az újabb kísérleti eredmények és a HCV-vakcina-kutatások támogatásának javulása alapján reálisnak tartható a feltételezés, hogy a nem távoli jövőben a vakcináció révén megvalósulhat a HCV globális eradikációja.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása anyagi támogatásban nem részesült.

A szerző a cikk végleges változatát elolvasta és jóváhagyta.

Érdekeltségek: A szerzőnek nincsenek érdekeltségei.

Irodalom

- [1] World Health Organization. Global Hepatitis Report, 2017. Geneva, 2017. Available from: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255016/9789241565455-eng.pdf?sequence=41> [accessed: May 28, 2017].
- [2] Pár A, Pár G. Three decades of the hepatitis C virus from the discovery to the potential global elimination: the success of translational researches. [A hepatitis C-vírus (HCV) három évtizede a felfedezéstől a globális elimináció lehetőségéig: a transzlációs kutatás sikere.] Orv Hetil. 2018; 169: 455–465. [Hungarian]
- [3] Bailey JR, Barnes E, Cox AL. Approaches, progress and challenges to hepatitis C vaccine development. Gastroenterology 2019; 156: 418–430.
- [4] Roingard P, Beaumont E. Hepatitis C vaccine: 10 good reasons for continuing. Hepatology 2020; 71: 1845–1850.
- [5] Hartlage AS, Kapoor A. Hepatitis C virus vaccine research: time to put up or shut up. Viruses 2021; 13: 1596.
- [6] Manne V, Ryan J, Wong J, et al. Hepatitis C vaccination: where we are and where we need to be. Pathogens 2021; 10: 1619.
- [7] Barnes E, Cooke GS, Lauer GM, et al. Implementation of a controlled human infection model for evaluation of HCV vaccine candidates. Hepatology 2022 July 18. DOI: 10.1002/hep.32632.
- [8] Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, et al. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. Science 1989; 244: 359–362.
- [9] Bukh J. The history of hepatitis C virus (HCV): basic research reveals unique features in phylogeny, evolution and the viral life cycle with new perspectives for epidemic control. J Hepatol. 2016; 65(S1): S2–S21.
- [10] Polaris Observatory HCV Collaborators. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2017; 2: 161–176.
- [11] Heim MH, Bochud PY, George J. Host–hepatitis C viral interactions: the role of genetics. J Hepatol. 2016; 65(1 Suppl): S22–S32.
- [12] Pár A, Pár G. Immune response and oxidative stress in hepatitis C virus infection. [Immunválasz és oxidatív stressz hepatitis C-vírus-infekcióban.] Orv Hetil. 2015; 156: 1898–1903. [Hungarian]
- [13] Sacks-Davis R, Grebely J, Dore GJ, et al. Hepatitis C virus reinfection and spontaneous clearance of reinfection – the InC3 study. J Infect Dis. 2015; 212: 1407–1419.
- [14] Baumert TF, Fauvel C, Chen DY, et al. A prophylactic hepatitis C virus vaccine: a distant peak still worth climbing. J Hepatol. 2014; 61(1 Suppl): S34–S44.
- [15] Hill AM, Nath S, Simmons B. The road to elimination of hepatitis C: analysis of cures versus new infections in 91 countries. J Virus Erad. 2017; 3: 117–123.
- [16] Razavi H, Sanchez Gonzales Y, Yuen C, et al. Global timing of hepatitis C virus elimination in high-income countries. Liver Int. 2020; 40: 522–529.
- [17] Foreman KJ, Marquez N, Dolgert A, et al. Forecasting life expectancy, years of life lost, and all-cause and cause-specific mortality for 250 causes of death: reference and alternative scenarios for 2016–40 for 195 countries and territories. Lancet 2018; 392: 2052–2090.
- [18] Blach S, Kondili LA, Aghemo A, et al. Impact of COVID-19 on global HCV elimination efforts. J Hepatol. 2021; 74: 31–36.
- [19] Stone J, Martin NK, Hickman M, et al. The potential impact of a hepatitis C vaccine for people who inject drugs: is a vaccine needed in the age of direct-acting antivirals? PLoS ONE 2016; 11: e0156213.

- [20] Brown M. Hepatitis C vaccine could be available within five years, says U of A Nobel laureate Michael Houghton. *Folio* 2021 July 12.
- [21] Childs K, Davis C, Cannon M, et al. Suboptimal SVR rates in African patients with atypical genotype 1 subtypes: implications for global elimination of hepatitis C. *J Hepatol.* 2019; 71: 1099–1105.
- [22] Beaumont E, Patient R, Hourieux C, et al. Chimeric hepatitis B virus/hepatitis C virus envelope proteins elicit broadly neutralizing antibodies and constitute a potential bivalent prophylactic vaccine. *Hepatology* 2013; 57: 1303–1313.
- [23] Cox AL. Challenges and promises of a hepatitis C virus vaccine. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2020; 10: a036947.
- [24] Burke KP, Munshaw S, Osburn WO, et al. Immunogenicity and cross-reactivity of a representative ancestral sequence in hepatitis C virus infection. *J Immunol.* 2012; 188: 5177–5188.
- [25] Farci P, Alter HJ, Wong DC, et al. Prevention of hepatitis C virus infection in chimpanzees after antibody-mediated *in vitro* neutralization. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 7792–7796.
- [26] Major ME, Mihalik K, Puig M, et al. Previously infected and recovered chimpanzees exhibit rapid responses that control hepatitis C virus replication upon rechallenge. *J Virol.* 2002; 76: 6586–6595.
- [27] Folgori S, Capone L, Ruggeri L, et al. A T-cell HCV vaccine eliciting effective immunity against heterologous virus challenge in chimpanzees. *Nat Med.* 2006; 12: 190–197.
- [28] Houghton M. Prospects for prophylactic and therapeutic vaccines against the hepatitis C viruses. *Immunol Rev.* 2011; 239: 99–108.
- [29] Wakita T. Cell culture systems of HCV using JFH-1 and other strains. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2019; 9: a036806.
- [30] Akazawa D, Moriyama M, Yokokawa H, et al. Neutralizing antibodies induced by cell-culture-derived hepatitis C virus protect against infection in mice. *Gastroenterology* 2013; 145: 447–455.e1–4.
- [31] Torresi J. The rationale for a preventive HCV virus-like particle (VLP) vaccine. *Front Microbiol.* 2017; 8: 2163.
- [32] Swadling L, Capone S, Antrobus RD, 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: 261ra153.
- [33] Page K, Melia MT, Veenhuis RT, et al. Randomized trial of a vaccine regimen to prevent chronic HCV infection. *N Engl J Med.* 2021; 384: 541–549.
- [34] Choo QL, Kuo G, Ralston R, et al. Vaccination of chimpanzees against infection by the hepatitis C virus. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 1294–1298.
- [35] Youn JW, Hu YW, Tricoche N, et al. Evidence for protection against chronic hepatitis C virus infection in chimpanzees by immunization with replicating recombinant vaccinia virus. *J Virol.* 2008; 82: 10896–10905.
- [36] Barth H, Robinet ER, Liang TJ, et al. Mouse models for the study of HCV infection and virus–host interactions. *J Hepatol.* 2008; 49: 134–142.
- [37] Yong KS, Her Z, Chen Q. Humanized mouse models for the study of hepatitis C and host interactions. *Cells* 2019; 8, 604.
- [38] Atcheson E, Li W, Bliss CM, et al. Use of an outbred rat *Hepacivirus* challenge model for design and evaluation of efficacy of different immunization strategies for hepatitis C virus. *Hepatology* 2020; 71: 794–807.
- [39] Frey SE, Houghton M, Coates S, et al. Safety and immunogenicity of HCV E1E2 vaccine adjuvanted with MF59 administered to healthy adults. *Vaccine* 2010; 28: 6367–6373.
- [40] Law JL, Chen C, Wong J, et al. A hepatitis C virus (HCV) vaccine comprising envelope glycoproteins gpE1/gpE2 derived from a single isolate elicits broad cross-genotype neutralizing antibodies in humans. *PLoS ONE* 2013; 8: e59776.
- [41] Cohen J. The truest test. Studies that intentionally infect people with pathogens have a checkered past but they are seeing resurgence. *Science* 2016; 352: 882–885.
- [42] Kirkpatrick BD, Whitehead SS, Pierce SS, et al. The live attenuated dengue vaccine TV003 elicits complete protection against dengue in a human challenge model. *Sci Transl Med.* 2016; 8(330): 330ra36.
- [43] Controlled human infection model studies. Summary of a workshop held on 6 February 2018. Academy of Medical Sciences, London, 2018.
- [44] Rapeport G, Smith E, Gilbert A, et al. SARS-CoV-2 human challenge studies – establishing the model during an evolving pandemic. *N Engl J Med.* 2021; 385: 961–964.
- [45] Zeuzem S, Foster GR, Wang S, et al. Glecaprevir-pibrentasvir for 8 or 12 weeks in HCV genotype 1 or 3 infection. *N Engl J Med.* 2018; 378: 354–369.
- [46] Bourlière M, Gordon SC, Flamm SL, et al. Sofosbuvir, velpatasvir, and voxilaprevir for previously treated HCV infection. *N Engl J Med.* 2017; 376: 2134–2146.
- [47] European Association for the Study of the Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C virus. Final update of the series. *J Hepatol.* 2020; 73: 1170–1218. Erratum: *J Hepatol.* 2022 Dec 1. PMID: 32956768.
- [48] Feld JJ, Cypel M, Kumar D, et al. Short-course, direct-acting antivirals and ezetimibe to prevent HCV infection in recipients of organs from HCV-infected donors: a phase 3, single-centre, open-label study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020; 5: 649–657. Erratum: *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020; 5(7): e6.
- [49] Bethea ED, Gaj K, Gustafson JL, et al. Pre-emptive pangenotypic direct acting antiviral therapy in donor HCV-positive to recipient HCV-negative heart transplantation: an open-label study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2019; 4: 771–780.
- [50] The Lancet Gastroenterology Hepatology. The hunt for a vaccine for hepatitis C virus continues. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2021; 6: 253.

(Pár Alajos dr.,
Pécs, Pacsirta u. 1., 7624
e-mail: par.alajos@pte.hu)