

Herpes Simpleks Virüsleri ve Aşı Çalışmaları: Geleneksel Derleme

Herpes Simplex Viruses and Vaccine Studies: A Traditional Review

¹Deniz Arca ÇAKIR^{a,b}, ²Terken BAYDAR^c, ³Pınar ERKEKOĞLU^{b,c}

^aHacettepe Üniversitesi Aşı Enstitüsü, Aşı Çalışmaları ABD, Ankara, Türkiye

^bHacettepe Üniversitesi Aşı Enstitüsü, Aşı Teknolojisi ABD, Ankara, Türkiye

^cHacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji ABD, Ankara, Türkiye

ÖZET Herpes simpleks virüsleri (HSV), 2500 yıldan uzun süredir hayatımızda olan ve her yıl 23 milyondan fazla yeni vaka ile dünya çapında en sık rastlanılan viral enfeksiyonlara neden olmaktadır. Herpes virüslerinin ayırt edici özelliği, tekrarlayan enfeksiyonlar üretme yetenekleridir. Bu virüslerin neden olduğu enfeksiyonlar, dünya çapında en yaygın viral enfeksiyonlardandır ve yaşam boyu belirli aralıklarla enfeksiyona yol açabilirler. HSV-1 enfeksiyonları, öncelikle dudak ve ağız içi kabarcıklar ve inflamasyon dâhil olmak üzere hafif semptomlarla ilişkilidir. Ancak bazı durumlarda körlük, işitme bozukluğu ve ölümcül ensefalit gibi daha ciddi hastalıklara neden olabilmektedir. HSV-1 nöronal enfeksiyonunun Alzheimer hastalığının patogenezinde rol oynayabileceğine dair artan kanıtlar da bulunmaktadır. Benzer şekilde, HSV-2 enfeksiyonları hafif genital lezyonlara neden olabilmektedir. Ayrıca insan immün yetmezlik virüsü enfeksiyonlarını edinme ve iletme riskini artırabilmektedir. HSV enfeksiyonları, hem doğal hem de adaptif bağışıklığı tetikler. Bu enfeksiyonların spesifik bir tedavisi yoktur. Hafif komplikasyonlar arasında olan yaralar genellikle tedaviye ihtiyaç duyulmaksızın geçmektedir. HSV, dünya çapında yaygın bir enfeksiyon olması, ciddi klinik sonuçları olan yaşam boyu enfeksiyonlara neden olması nedeniyle bu virüse karşı profilaktik ve terapötik aşı geliştirme çalışmaları devam etmektedir. Bugüne kadar alt ünite, canlı zayıflatılmış, replikasyon kusurlu virüs bazlı, nükleik asit temelli birçok aşı geliştirilmiş olmasına rağmen geliştirilen hiçbir aşı beklenen oranda koruma sağlayamamıştır. Bu geleneksel derlemede, HSV hakkında genel bilgiler verilerek mevcut aşı çalışmaları değerlendirilmiştir.

ABSTRACT Herpes simplex virus (HSV) have been in our lives for more than 2500 years. It causes the most common viral infections worldwide, with more than 23 million new cases each year. A distinctive feature of herpes viruses is their ability to produce recurrent infections. Infections caused by these viruses are among the most common viral infections worldwide and can lead to infection at certain intervals throughout life. HSV-1 infections are primarily associated with mild symptoms, including blisters and inflammation of the mouth and lips, but in some cases can cause more serious diseases such as blindness, hearing impairment and fatal encephalitis. There is also increasing evidence that HSV-1 neuronal infection may play a role in the pathogenesis of Alzheimer's disease. Similarly, HSV-2 infections can cause mild genital lesions. It may also increase the risk of acquiring and transmitting human immunodeficiency virus infections. HSV infections trigger both innate and adaptive immunity. There is no specific treatment for these infections. Wounds with mild complications usually heal without the need for treatment. As HSV is a common infection worldwide and has serious clinical consequences and causes lifelong infections, prophylactic and therapeutic vaccine development studies are ongoing against this virus. Although many subunit, live attenuated, replication-defective virus-based and nucleic acid-based vaccines have been developed to date, none of the vaccines developed have been able to provide protection at the expected level. In this traditional review, current vaccine studies were evaluated by giving general information about HSV.

Anahtar Kelimeler: Herpes simpleks virüsü-1;
Herpes simpleks virüsü-2; viral enfeksiyon;
aşı; aşı geliştirme

Keywords: Herpes simplex virus-1;
herpes simplex virus-2; viral infection;
vaccine; vaccine development

Herpes simpleks virüsü (HSV) enfeksiyonları, antik Yunan çağlarında rapor edilmeye başlanmıştır.¹ İki bin beş yüz yıldan daha uzun bir süre önce Hipokrat, yayılan cilt lezyonlarını tanımlamak için "sürünme" anlamına gelen Yunanca "herpes" terimini

kullanmıştır.² HSV, 120-200 nm boyutlarında küresel bir virüs grubu olan *Herpesviridae* ailesine aittir.³ İnsanları enfekte ettiği bilinen *Herpesviridae* ailesinin 8 üyesi vardır. Bunlar; alfa, beta ve gama olmak üzere 3 alt gruba ayrılır (Tablo 1).

Correspondence: Pınar ERKEKOĞLU

Hacettepe Üniversitesi Aşı Enstitüsü, Aşı Teknolojisi ABD, Ankara, Türkiye

E-mail: erkekp@yahoo.com

Peer review under responsibility of Journal of Literature Pharmacy Sciences.

Received: 21 Mar 2022

Received in revised form: 02 Jun 2022

Accepted: 07 Aug 2022

Available online: 18 Aug 2022

2630-5569 / Copyright © 2022 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



TABLO 1: *Herpesviridae* ailesinin alt aileleri.

Üyeler	İsimleri
Alfa	Herpes simpleks virüsü 1
	Herpes simpleks virüsü 2
	Varisella zoster virüsü
Beta	Sitomegalovirüsü
	Roseola virüsü
Gama	Epstein-Barr virüsü
	Kaposi sarkomu ilişkili herpes virüs

Bu ailede yer alan tüm virüsler DNA virüsleridir.⁴ Çeşitli herpes hastalıklarının pandemilerinden sorumlusu olan virüsler HSV-1 ve HSV-2, alfa alt ailesine aittir.⁵ HSV-1 ve HSV-2 arasında protein kodlayan bölgelerin yaklaşık %83 sekans homolojisi vardır.⁶ Bu nedenle HSV-1 ve HSV-2 sayısız biyolojik benzerlikler sergiler. Her iki virüsün neden olduğu enfeksiyonlar dünya çapında en yaygın viral enfeksiyonlardandır ve yaşam boyu belirli aralıklarla enfeksiyona yol açabilirler.⁷ HSV-1 ve HSV-2 glikoprotein G genleri arasında dikkate değer bir fark vardır. Bu fark, bir kişinin HSV-1, HSV-2 veya her ikisi ile enfekte olup olmadığını doğru bir şekilde ayırt etmek için kullanılan, mevcut tipe özgü serolojik testlerin temelini oluşturur.⁸

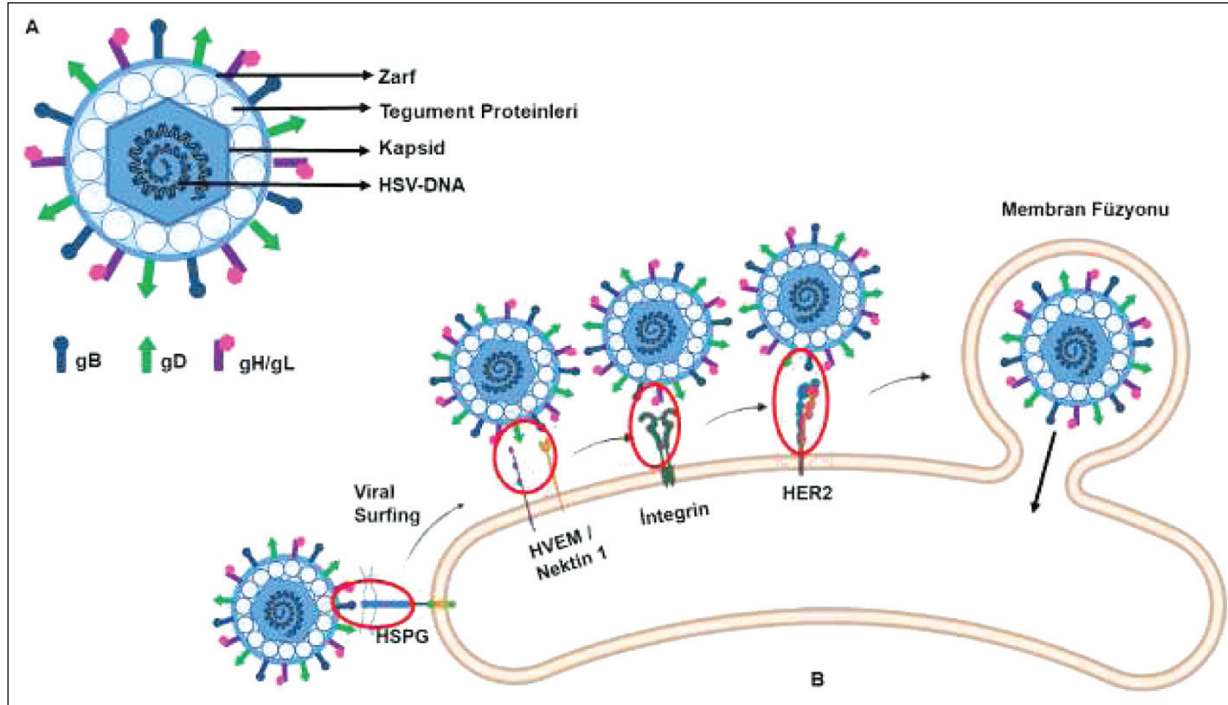
Bu derleme kapsamında, HSV, virüslerin moleküler yapıları, yaşam döngüleri, virüslere karşı bağışıklık tepkileri, HSV enfeksiyonlarının epidemiyolojisi, klinik belirtileri, komplikasyonları ve tedavi yaklaşımlarından ve HSV'ye karşı aşı çalışmaları ve aşı geliştirme taktiklerinden söz edilecektir.

HSV'NİN MOLEKÜLER YAPISI

HSV, en az 84 proteini kodlayan yaklaşık 152 kilobazlık çift sarmallı bir DNA genomu içerir. Viral genom, en az 12 viral glikoprotein içeren bir lipid çift tabakasından oluşan, bir dış zarfla çevrelenen bir ikosaedeltahedral kapsid içinde bulunur.⁹ HSV-1 ve HSV-2, benzer bir genetik bileşime, genom organizasyonuna ve kapsamlı DNA ve protein homolojisine sahiptir. Bu glikoproteinler gB, gC, gD, gE, gG, gH, gI, gJ, gK, gL, gM ve gN'dir. Bazıları heterodimerler (gH/gL ve gE/gI), çoğu ise monomerler hâlinde bulunur. Uygun bir konakçı tarafından alındıktan sonra viral glikoproteinler, konakçı hücre yüzeyi re-

septörlerine bağlanır. Buna "viral bağlanma" denir. Daha sonra glikoproteinler birbirleriyle etkileşime girer ve viral zarfı konak hücre zarfı ile kaynaştırır. Böylece viral içerik konakçı hücreye iletilir. Dört glikoprotein (gB, gD, gH ve gL) ve bu glikoproteinlere ait konak hücre reseptörlerinin varlığının, viral içeriği konak hücreye iletmek için yeterli olduğu bildirilmiştir.¹⁰ HSV enfeksiyonu sırasında virüs, zarfını füzojenlerin yardımıyla konak hücre zarfı ile kaynaştırır. Füzojenler, genellikle viral zarfın yüzeyi üzerinde bulunan viral kodlanmış transmembran füzyon proteinleridir. HSV enfeksiyonunda, gB viral bir füzojen görevi görür. gB, gD, gH/gL ve bu glikoproteinlere ait reseptörleri içeren çok proteinli bir kompleks birlikte füzyon reaksiyonunu gerçekleştirir. gD, reseptörü olan herpes virüsü giriş aracı [herpes virus entry mediator (HVEM)], nektin-1, nektin-2 veya 3-O-sülfatlanmış heparan sülfattan (3-OS HS) herhangi biri ile bağlandıktan sonra konformasyonel değişikliğe uğrar ve sinyali gH/gL dimerine iletir.¹¹ Bu sinyalleri aldıktan sonra gH'nin inhibitörü olan gL, kompleksten ayrılır. Bu, gH'nin reseptörü ile bağlanmasına ve gB'yi aktive etmesine izin verir.¹² Füzyon reaksiyonu gerçekleştiğinde viral nükleokapsid ve tegument proteinleri konakçı hücreye iletilir (Şekil 1).¹³⁻¹⁵

Bu veriler, HSV'nin hücrelere giriş için çoğu virüsten daha sistematik bir strateji kullandığını göstermektedir. Bu süreç, virüsün hücrelere girişini engellemeye yönelik temel fikrin, birkaç antikör yerine çoklu nötralizan antikörlerin bir kombinasyonunu gerektirdiğini düşündürmüştür.¹⁶ Zarf glikoproteinleri, humoral bağışıklık için ana hedeflerdir. gB, gC, gD ve gH/gL antikörleri, HSV'nin emilimini engeller veya in vitro olarak nötralize eder. gB veya gD'ye karşı antikörler, bir hücre kültürü sisteminde nörondan keratinositlere yayılımı engellemiştir. CD4 ve CD8 T hücresel tepkileri, glikoproteinler (gB, gC, gD, gE ve gH), yapısal tegument proteinleri (UL 7, UL21, UL25, UL26, UL29 gen ürünleri, UL47, UL48, UL49), kapsid proteinleri (VP5, VP11/12, VP13/14, VP16, VP22 ve ICP8 proteinleri) ve yapısal olmayan proteinler [insan herpes virüsü enfekte hücre polipeptidi 0 (ICP0), HSV majör transkripsiyonel regülatör proteini tip 1 proteinleri olan ICP4 ve ICP27 ve deoksiüridin 5'-trifosfat nükleotidohidro-



ŞEKİL 1: Herpes simpleks virüsü ve hücreye giriş mekanizması.

A) HSV virüs yapısı: HSV, hücre girişinde işlev gördüğü bilinen glikoproteinler, gD, gB ve gH/gL dâhil olmak üzere lipid zarfında birkaç glikoproteine sahiptir. gB ve gD, herpes virüsüne karşı aşı geliştirilmesinde en çok hedeflenen moleküllerdir. gB, CD4 T hücresi aktivasyonu için hedeflenir ve gD, CD8 T hücresi aktivasyonu için hedeflenir.

B) HSV hücre girişi: İlk olarak, gD, HVEM/nektin1'e bağlanır ve bu bağlanma, gL'nin gH'den ayrılmasını işaret eder. gH-integrin etkileşimi daha sonra gB-HER2 bağlanmasına yol açar. Bu seri bağlanma etkileşimleri, konak hücreye HSV girişine yol açar. Figürler BioRender.com yardımı ile oluşturulmuştur.

HSV: Herpes simpleks virüsü; gB: Glikoprotein B; gD: Glikoprotein D; gH: Glikoprotein H; gL: Glikoprotein L; HSPG: Heparan sülfat-proteoglikan; HVEM: Herpes virüsü giriş aracı; HER2: İnsan epidermal büyüme hormonu 2.

lazın (UL50) gen ürünü)] dâhil olmak üzere geniş bir dizi HSV proteini tarafından indüklenebilir.¹⁷

HSV'NİN YAŞAM DÖNGÜSÜ

HSV'nin yaşam döngüsü, litik ve latent faz olarak 2'ye ayrılabilir. Hücreye viral girişin ardından, replikasyon için gerekli genleri içeren HSV viral DNA'sı, konak hücre çekirdeğine transfer edilir.¹⁸ Uygun sayıda viryon oluştuğunda, konak hücrenin ölmesine neden olacak şekilde konak hücreyi terk eder. Salınan viryonlar komşu epitel hücrelerini enfekte eder ve aksonun mikrotübülleri boyunca nöronal hücre gövdesine retrograd taşıma yoluyla sinir sistemini istila eder.¹⁹ HSV nöronal hücre gövdesine ulaştığında, viral DNA çekirdeğe aktarılır ve bir epizom olarak korunur.²⁰ Nöronda, HSV yalnızca gecikmeyle ilişkili transkript üretir ve kendi kendini kopyalama aktivitesi ve yeniden aktivasyonu güneş ışığı, psikolojik

stres, cerrahi rezeksiyon, ateş ve hormon gibi belirli bir dış çevresel sinyal tarafından tetiklenene kadar en düşük düzeydedir. Yeniden etkinleştirildiğinde, HSV hücre lizisine yol açan epitel hücrelerini yeniden enfekte etmek için anterograd taşımadan geçer. Normalde genital herpes, ilk enfeksiyondan sonra daha şiddetlidir.²¹

HSV'YE BAĞIŞIKLIK TEPKİSİ

Güçlü bir bağışıklık tepkisine sahip etkili bir aşı geliştirmek için doğal enfeksiyon sırasındaki bağışıklık tepkisini anlamak gerekir. Bağışıklık elemanları, viral replikasyona müdahale ederek enfeksiyöz viral partiküller üretmeden ve enfeksiyon semptomları göstermeden virüsü uzun süre latent hâlde tutarak HSV-1 enfeksiyonuna karşı koruma sağlamada çok önemli bir rol oynar. HSV enfeksiyonları, hem doğal hem de adaptif bağışıklık sistemini tetikler.²²

Doğuştan gelen bağışıklık sistemi, viral replikasyonu sınırlayarak HSV-1 enfeksiyonuna karşı ilk savunma hattını sağlar. Tip 1 interferon (IFN) sinyal yolağı, doğuştan gelen bağışıklığın önemli bir bileşenidir. IFN yolağı, spesifik nükleik asit, DNA ve RNA sensörlerine sahip bir dizi model tanıma reseptörüne [pattern recognition receptor (PRR)] bağlıdır.²³ PRR'ler, patojenle ilişkili moleküler modelleri tespit eder ve konakçıya enfeksiyonun varlığını işaret ederek antiviral (IFN- α/β) ve proinflatuar sitokin [interlökin-1 β (IL-1 β), IL-6, IL-18 ve tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α)] üretimi dâhil olmak üzere konak savunmasını aktive eder. Ek olarak, PRR'ler sıklıkla enfekte olmuş hücrelerde apoptozu indükler.²⁴ Bu PRR'ler Toll benzeri reseptörler, sitozolik DNA ve retinoik asit ile indüklenebilir gen-I benzeri reseptörler ve sitoplazmik DNA ve RNA yapılarını tespit edebilen diğer bazı DNA ve RNA sensörleri de dâhil olmak üzere birçok reseptörü içerir.²⁵ Etkili bir antiviral bağışıklık tepkisi oluşturmak için hücrenin virüsü tanıması ve nükleer faktör kappa B, IFN düzenleyici faktörler ve mitojenle aktifleştirilmiş protein kinaz yolları dâhil olmak üzere bir dizi sinyal yolağını etkinleştirmesi gerekmektedir.²⁴

Doğuştan gelen bağışıklık sisteminin önemli bileşenlerinden nötrofiller, viral enfekte epitel hücrelerinin hücre lizisi ve apoptozunda rol oynayan kaspaz 8'e bağlı yolağı aktive eden TNF- α salgılanmasını sağlar. Ek olarak, nötrofiller apoptotik ve nekrotik epitel hücrelerinin fagositozuna da yardımcı olur. Enfeksiyon bölgesine toplanan monositler, enfektif viral partikülleri ve apoptotik hücreleri fagosite eder ve ayrıca doku makrofajlarına farklılaşır. Makrofajlar, sitokin salgılar ve adaptif bağışıklık hücrelerinin etkisi için viral partikülü sunan ve işleyen antijen sunan hücreler olarak hareket eder. Makrofajlar tarafından salgılanan önemli proinflatuar sitokinler arasında TNF- α , kemokin ligandı 5 (RANTES, CCL5), IL-6, tip 1 IFN (IFN-1) ve nitrik oksit bulunur.²⁴

Dendritik hücreler [dendritic cells (DC)], farklı tipte antiviral sitokinlerin salgılanmasını ve ayrıca HSV gen ekspresyonununun erken bloke edilmesi gibi etkili antiviral aktiviteler ortaya koyan IFN- α/β 'nin salınmasını teşvik eder. Bu da viryonların enfekte hücrelerden boşaltılmasına engel olur. Bunlarla birlikte DC'ler, periferik dokulardan sinir sistemine en-

feksiyon yayılmasını da sınırlar. Doğal öldürücü hücreler, doğuştan gelen bağışıklık sisteminin bir parçası olarak, virüs bulaşmış hücrelerin tanınmasında ve nihayetinde hızla uzaklaştırılmasında önemli bir rol oynar.²⁴ Benzer şekilde, adaptif bağışıklık tepkileri de hastalık tekrarında, latent fazda ve viral çoğalmanın kontrolünde rol oynamak için önemlidir. CD8⁺ T hücreleri bu konuda önemlidir. CD8⁺ T hücrelerinin yokluğunda CD4⁺ T hücreleri, virüsü hem mukozadan hem de nöral konumlardan temizlemek için yeterlidir. CD4⁺ T hücresi bağışıklığı, Fas veya perforin aktivitesini içermez ve virüsün kontrolü için litik olmayan bir mekanizma gösterir. CD4⁺ T hücreleri yüksek seviyelerde IFN- γ salarlar ve bu etkileri sitokinlerin HSV-1 enfeksiyonuna karşı önemini kanıtlamaktadır.^{17,24}

HSV'DE KLİNİK BELİRTİLER VE KOMPLİKASYONLAR

İnsan herpes virüslerinin ayırt edici özelliği, tekrarlayan enfeksiyon üretme yetenekleridir.²⁶ HSV-1 ve HSV-2 virüsleri vücuda ilk girdiklerinde 3 hafta içinde ilk komplikasyonlar görülür ve 7-10 gün içinde iyileşme süreci başlar. Ancak bu virüsler, nöronların hücre sistemindeki immün sistemden saklanarak latent fazda beklerler ve uygun şartlar oluştuğunda tekrarlayıcı ataklar yapar.

HSV enfeksiyonu ile ilişkili sayısız komplikasyon vardır. HSV-1 enfeksiyonları, öncelikle ağız ve ağız içi kabarcıklar ve inflamasyon dâhil olmak üzere hafif semptomlarla ilişkilidir. Ancak oküler HSV enfeksiyonları körlüğe yol açabilir. Ayrıca HSV enfeksiyonları iştih bozukluğu ve ölüme dek gidebilen ensefalit gibi daha ciddi patolojilere neden olabilmektedir.^{27,28} Diğer taraftan, HSV ensefalitinden kurtulan hastalarda körlük, sağırılık, serebral palsi ve derin zekâ geriliği gibi ciddi nörolojik sekeller kalabilir. Bağışıklığı baskılanmış hastalarda, bağışıklık sistemi gelişmemiş hastalarda ve cilt bozuklukları olanlarda enfeksiyonlardan kaynaklı ölümler görülebilir.⁹ Benzer şekilde, HSV-2 enfeksiyonları hafif genital lezyonlara neden olabilir. Ancak insan immün yetmezlik virüsü enfeksiyonlarını edinme ve iletme riskini artırabilir.²⁹ Hem HSV-1 hem de HSV-2, oral veya genital bölgeleri dönüşümlü olarak enfekte edebilir.³⁰ HSV enfeksiyonlarının bir başka ciddi yol aç-

tığı durum, virüsün enfekte olmuş bir anne tarafından yenidoğana bulaşmasıdır. Yenidoğan enfeksiyonu, uzun süreli sekellere ve hatta ölüme neden olabilir.³¹ Akut genital herpes enfeksiyonu, ürolojik ve nörolojik komplikasyonlarla ilişkili olabilir ve tekrarlayan genital herpes, aralıklı ve kalıcı nörolojik belirti ve semptomlara, önemli psikolojik morbiditeye neden olabilir.³² HSV nöronal enfeksiyonunun Alzheimer hastalığının patogeneğinde rol oynayabileceğine dair artan kanıtlar da vardır.³³ HSV-1'in Alzheimer hastalığının patogeneğinde yer alan amiloid-β'nin hücre içi birikimine neden olduğunu gösteren bir araştırma mevcuttur.³⁴ Ek olarak, HSV-1'e karşı immüno globulin M (IgM) veya yüksek IgG titreleri olan apolipoprotein E taşıyıcısı olan hastalarda Alzheimer hastalığı riski daha yüksektir.³⁵

HERPES SİMPEKS ENFEKSİYONLARININ EPİDEMİYOLOJİSİ

Herpes simpleks, yılda 23 milyondan fazla yeni vaka ile dünya çapında en sık rastlanılan viral enfeksiyonlardan biridir. Ancak insidans verileri sınırlı olduğundan ve çoğu HSV enfeksiyonu asemptomatik olduğundan, HSV enfeksiyonlarının yaygınlığının yeterince bilinmediği düşünülmektedir.³⁶ 2017 yılında Looker ve ark.nın yaptığı bir metaanalizin sonuçlarına göre 2016 yılında tahminen 491,5 milyon insan HSV-2 enfeksiyonu ile yaşamıştır ki bu da 15-49 yaş arası dünya nüfusunun %13,2'sine eş değerdir. Aynı yıl içinde tahminen 3,7 milyar insanın HSV-1 taşıdığı öngörülmüştür ki bu da 0-49 yaş arası dünya nüfusunun yaklaşık %66,6'sına eş değerdir. Herpes, yaşam boyu süren bir enfeksiyon olduğundan, tahmini prevalans yaşla birlikte artmaktadır.²⁹

HSV-1, esas olarak ağız içinde veya çevresinde enfeksiyona "oral uçuk" adı verilen bir duruma neden olur ve ağızdan ağıza temas yoluyla bulaşır. Bununla birlikte, HSV-1 ayrıca oral-genital temas yoluyla genital bölgeye bulaşarak genital herpes neden olabilir. HSV-1 seroprevalansı, Avrupalı 10 yaşındaki çocukların %50'sinin ve Amerikalı 10 yaşındaki çocukların %70'inin seropozitif olmasıyla yaşamın ilk 10 yılında hızla yükselmektedir.³⁷ Altmış-70 yaşlarındaki erişkin Amerikalıların ve Avrupalıların %70 ila %80'i HSV-1 seropozitifdir. Gelişmekte olan ülkelerde HSV-1 seroprevalansı ile ilgili veriler sınırlı

olsa da çalışmalar, Afrika ve Asya'daki erişkinlerin %90'ından fazlasının HSV-1 seropozitif olduğunu göstermektedir.³⁸

HSV-2, neredeyse tamamen cinsel yolla bulaştığı için seroprevalansı yaşamın ilk 10 yılında esasen 0'dır; ergenlik döneminde cinsel aktivitenin başlamasıyla keskin bir şekilde yükselir. HSV-2 seroprevalans oranları, Avrupalılar ve Amerikalılar arasında 30-40'lı yaşlarda istikrarlı bir şekilde artma eğilimindedir. Genellikle düşük riskli popülasyonlar arasında dahi Avrupa'da yaklaşık %20 ve Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) %30'a ulaşır. Avrupa ve ABD'deki yüksek riskli popülasyonlar arasında sırasıyla yaklaşık %45 ve %60 seropozitiflik oranları görülmektedir.³⁷ Genel olarak Orta ve Güney Amerika, ABD ve Avrupa'ya benzer HSV-2 seroprevalans oranlarına sahipken, Afrika'nın bazı kısımları çok daha yüksek oranlara sahiptir. HSV seropozitiflik Asya'da daha düşük olma eğilimindedir. Ancak ülkelerin farklı coğrafi bölgelerinde de HSV-2 seroprevalans oranlarında büyük farklılıklar olabilir.³⁸

HERPES SİMPEKS ENFEKSİYONLARI İÇİN TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

HSV'nin spesifik bir tedavisi yoktur. Yaralar genellikle tedaviye ihtiyaç duyulmaksızın geçmektedir. Ancak zamanla oluşan farkındalık sayesinde birçok kişi, semptomları hafifletmek ve salgını kısıtlamak amacıyla tedaviye başvurmaktadır. Tedavide çoğunlukla asiklovir, famsiklovir ve valasiklovir gibi antiviral ilaçlar kullanılmaktadır. Bu ilaçlar yanma, kaşıntı veya karıncalanma gibi semptomların şiddetini ve sıklığını azaltmaya yardımcı olabilmektedir. Ayrıca ilaç kullanımı ile enfekte olmuş kişilerin virüsü yayması önenebilir. Ancak bu ilaçlar enfeksiyonu tedavi etmemektedir.

HSV'YE KARŞI AŞI ÇALIŞMALARI

Dünya çapında güçlü bir yayılma eğilimi olan, ciddi klinik sonuçlar doğuran ve yaşam boyu enfeksiyonlara yol açan HSV'ye karşı profilaktik ve terapötik aşı geliştirme çalışmaları sürdürülmektedir.³⁹ HSV terapötik aşılarının amacı; semptomların şiddetini azaltmak, lezyonların iyileşmesini hızlandırmak, virüs bulaşmasını ve diğer bireylere bulaşmayı azaltmaktır. Profilaktik aşıların amacı, virüsün neden ol-

duğu hastalık semptomlarını ve virüs bulaşmasını azaltmak veya önlemektir. Aşılama ile kadınlarda doğum sırasında yeni doğanlara bulaşma, genel popülasyonda tekrarlayan oküler hastalık ve cinsel yolla bulaşmanın azalacağı düşünülmektedir.⁴⁰ Bugüne kadar alt birim, canlı zayıflatılmış, replikasyon kursurlu virüs bazlı birçok aşı geliştirilmiş olmasına rağmen HSV-1 veya HSV-2 için ne tedavi edici ne de önleyici bir aşı insanlarda kullanım için lisanslanmamıştır (Tablo 2).⁴¹⁻⁴⁵

Aynı viral ailede yakından ilişkili bir virüs olan Varisella zoster virüsüne karşı aşının başarılı bir şekilde geliştirilmesi ve kullanılmasının ardından, son zamanlarda HSV'ye karşı aşı geliştirmeye ilgi artmıştır.³⁹ HSV enfeksiyonu ve hastalığı sırasında, koruma ve hastalık kontrolü için sağlam bir T hücresi yanıtı önemlidir. Birçok aşı, güçlü bir T hücresi tepkisi oluşturmaya odaklanmıştır.²¹ Şimdiye kadar araştırılan tüm aşılarda, virüse özgü bağışıklık tepkilerini uyarmasına ve hayvanlarda ölüm oranını, virüs bulaşmasını azaltmasına rağmen insan denemelerinde istenilen sonuçları vermemiştir.⁴⁶ HSV'ye karşı aşı geliştirmedeki en büyük sorunlardan birinin, bağışıklık tepkisi ile virüs arasında var olan karmaşık etkileşimler olduğuna inanılmaktadır.³⁹

Aşı geliştirmedeki bu zorluklar 2 yeni yöntem ile çözülmeye çalışılmıştır:

1. Bu yöntemlerden ilki, bazı viral proteinlerin ortadan kaldırılmasıdır; böylelikle viral replikasyon imkânsız hâle gelir veya bir döngü ile sınırlanır.

2. Diğer yöntem, HSV'ye karşı bağışıklık tepkilerini indükleyen hedefleri seçerek bir alt birim aşı oluşturmaktır.²¹ İnsan klinik deneylerinde HSV aşılırları için en yaygın olarak kullanılan ürün, glikoprotein alt birim aşılırları olmuştur.⁴⁷ Bu aşılardaki en yaygın glikoprotein gD'dir. gB, gC, gE, gK gibi diğer glikoproteinler de aşılarda kullanılmıştır.⁴⁸⁻⁵¹ gD, viral yüzeyde eksprese edilir ve nötralizan antikor aktivitesinden sorumludur. Bu nedenle aşılama için mantıklı bir hedeftir.⁵²

1980'li yıllarda Chiron (Emeryville, CA), adjuvan MF59 ile kesilmiş HSV-2 glikoproteinleri gD2 ve gB2'den oluşan profilaktik bir HSV-2 aşısı geliştirmiş ve test etmiştir. Aşının nonklinik deneylerde

yüksek düzeyde immünojenik olduğu bulunsa da sonrasında yapılan 2 randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmada etkisiz olduğu gösterilmiştir.⁴⁸ Adjuvanlı alt birim aşının yüksek titrelere HSV-2'ye özgü antikor indüklemesine rağmen başarısız olmasının nedenleri ve kadınlarda geçici korumanın açıklanması belirsizdir.⁹

Chiron'un HSV aşı programına paralel olarak, GlaxoSmithKline Biologicals (Brentford, Birleşik Krallık), alum ve güçlü bir adjuvan olan 3-de-0-asillenmiş monofosforil lipid A (MPL) ile birleştirilmiş bir Çin hamsteri over (CHO) hücresinden türetilmiş kesilmiş gD2 antijeni içeren Herpevac adında bir alt birim aşı geliştirmiştir. Faz 1 değerlendirmesinde, aşının iyi tolere edildiği ve tek başına gD2 ve alumdan daha üstün humoral ve hücresele bağışıklık tepkilerini indükleyebildiği gösterilmiştir.⁵³ Yapılan klinik çalışmalar sonucunda, gD2-alum-MPL aşısının, HSV-1 ve HSV-2'ye karşı önceden antikor olmayan kadınlarda genital HSV-2 hastalığına karşı önemli koruma (%73-74 aşı etkinliği) sağladığı belirlenmiştir. Faz 3 denemelerinde aşının güvenli olduğu ve genellikle iyi tolere edildiği ve gD'ye özgü nötralizan antikorları ve T-helper-1 (Th1) hücre aracılı bağışıklık profilini indüklediği belirtilmiştir.⁹ Daha sonra genişletilmiş klinik çalışmalar sonucunda, aşı, HSV-2 hastalığına karşı beklenen etkinlik sağlayamamış olsa da genital HSV-1 hastalığını önlediği bulunmuştur (aşı etkinliği %58, %95 güven aralığında %12-80) ve bu sonuç HSV aşısı alanında önemli bir gelişmedir. Ek olarak, gD2 antikor konsantrasyonlarının HSV-1 enfeksiyonuna karşı koruma ile ilişkili olduğunun belirlenmesi, koruyucu mukozal bağışıklığın aşılama yoluyla uyarılabileceği kavramının kanıtını sağlar.⁵⁴ Ancak bunun mekanik bir korelasyon olup olmadığı açık değildir.⁵⁵

Chiron ve GlaxoSmith-Kline aşı programlarının sonuçlarını karşılaştırıldığında, 2 aşı arasındaki önemli fark kullanılan adjuvandır. Chiron aşısı MF59 içerirken, GlaxoSmithKline aşısı alum ve MPL içermektedir. Chiron glikoprotein aşısının başarısızlığına kıyasla bu glikoprotein aşısının kısmi etkinliği, adjuvanın önemli koruyucu bağışıklık tepkilerinin indüklenmesini kolaylaştırmada kritik olabileceğini düşündürmektedir.⁵⁶

TABLO 2: Herpes simpleks virüsüne karşı geliştirilmiş aşı türleri.⁴¹⁻⁴⁵

Aşı türü	Aşı adı	Antijenler	Adjuvanlar	Faz denemeleri	Şirket/enstitü
Alt birim aşı	gD2	gD2	Alum	Faz 2 sonrasında durdurulmuş	Chiron (Emeryville, CA)
	gD2 ve gB2	gD2 ve gB2	MF59	Faz 2 sonrasında durdurulmuş	Chiron (Emeryville, CA)
	GEN-003	gD2, ICP4	Matrix-M2	Faz 2	Genocoe Biosciences (Cambridge, MA)
	Tnvalent aşı	gC2, gD2, gE2	CpG ve alum	Klinik faz	Harvey M (Friedman Penn İmmünoloji Enstitüsü, Pennsylvania Üniversitesi)
	Simplirix/herpexac	gD2	AS04, MPL ve alum	Faz 3	Glaxo-SmithKline (GSK) (Brentford, Bireşik Krallık)
	HerpV	32 HSV-2 peptidi	QS-21	Faz 2 tamamlanmış	Agenus (Lexington, MA)
	G103	gD, UL19, UL25	GLA	Pre-klinik faz	Immune-Design (Sanofi) (Paris, Fransa)
	RR2	RR2 protein	CpG ve alum	Pre-klinik faz	-
	gB1s-NISV	Rekombinant HSV-1 gB içeren intranasal iyonik olmayan yüzey aktif madde vezikülleri	CpG ve alum	Pre-klinik faz	-
	Canlı zayıflatılmış	HSV529 (ACAM 529)	Replikasyon kusurlu d-15-29 dan türetilmiş	-	Faz 1
d15-29		ICP6'yi kodlayan UL39 geninde mutasyon olan canlı zayıflatılmış virüs	-	Pre-klinik faz	David J. David (University of Kansas, USA) and Lynda Annemanson (St. Louis University, USA)
KOS-NA		Replikasyon kusurlu, gD2 ekspresyon eden	-	Pre-klinik faz	Department of Surgery and the Department of Medicine Brigham Hospital and Women Hospital and Harvard Medical School, Boston
HSV-2 C.02-gD2		gK ve UL20 genlerinde mutasyonlar barndran canlı zayıflatılmış virüs	-	Pre-klinik faz	Louisiana State University
VC2		ICP0-canlı zayıflatılmış HSV-2	-	Faz 1	Rational Vaccines Inc. (RVs) (Woburn, MA)
HSV-2 ΔNLS		gE'si silinmiş mutant canlı zayıflatılmış virüs	CpG ve alum	Pre-klinik faz	-
gE2		Canlı zayıflatılmış	-	Pre-klinik faz	-
VRΔ41		Formalin ile inaktive edilmiş	MPL/alum	Pre-klinik faz	-
MPL/alum inaktive edilmiş		HSV-2	-	-	-
DNA aşıları		COR-1	HSV-2 DNA	Vaxfectin	Faz 1/2a
	VLΔHB01	gD, VP11/12, VP13/14	Vaxfectin	Faz 2	Vical (San Diego, CA)
	Kodon optimize	gD	Ad5 plazmitte kodlanmış	Faz 2	Admedus İsansı ile (adı Anteris olarak değiştirilmiştir) (Eagan, MA)
	polinükleotid aşı				

HSV: Herpes simpleks virüs; gB: Glikoprotein B; gD: Glikoprotein D; gE: Glikoprotein E; gK: Glikoprotein K; ICP0: Enfekte hücre polipeptidi 0; ICP4: Enfekte hücre proteini 4; ICP6: Enfekte hücre proteini 6; UL19: Ana kapsid proteini VP5; UL25: Kapsid tepe bileşeni 2; UL39: Ribonükleotid reduktaz alt birimi 1; RR2: Ribonükleotid reduktaz 2; VP11/12 ve VP13/14: Viral tegument proteinleri; Alum: Alüminyum içeren adjuvanlar; MF59: Skualen yağının su içinde yağ emülsiyonu olan adjuvan; M2: Matrix protein 2 adjuvanı; CpG: Sitozin-fosforitiyoat-guanin oligodeoksinükleotitleri; MPL: Monofoforil lipid A; QS-21: Quillaia saponaria ağaçından elde edilen adjuvan; GLA: Glikopiranozil lipid adjuvanı; Ad5: Adenovirüs tip 5.

Bir başka alt birim aşı, Pennsylvania Üniversitesi'ne bağlı Friedman Penn İmmünoloji Enstitüsü tarafından geliştirilen, virüs girişini bloke etmek için antikorları indükleyen bir gD antijenine ek olarak, antikor ve komplemandan immün kaçışını bloke eden antikorları indükleyen gE ve gC antijenlerini içeren 3 değerlikli bir aşıdır.^{42,57} HSV-2 immün kaçışa karşı üretilen antikorların, gC2'nin bu glikoprotein üzerindeki immün kaçınma alanlarını bloke edip etmediği ve immünizasyonun, immün kaçınma ile ilgili bölgeleri bağlayan ve bloke eden antikorların üretilmesinde enfeksiyondan daha etkili olup olmadığının değerlendirildiği bir çalışma yürütülmüştür. Kompleman kaskadında en bol bulunan protein olan kompleman proteini C3, C3b'ye bölünür ve C3b, HSV'yi nötralize etmeye yardımcı olur. HSV gC'nin C3b'ye bağlanması, bu nötralizasyonu engellediği düşünülmektedir. Sonuçlar, gC2 üzerindeki immün kaçınma bölgelerinin zayıf bir şekilde immünojen olduğunu, ancak gC2 adjuvanlarla (CpG ve alum) birleştirildiğinde, immünize edilmiş kobaylarda immün kaçınma bölgelerini bağlayan ve bloke eden antikorların üretiltiğini göstermektedir. Bu sonuçlar, alt birim antijenlerinin, seçilen antijene karşı doğal enfeksiyondan sonra edinilen bağışıklıktan veya zayıflatılmış canlı virüs aşılı tarafından sağlanan aşının neden olduğu bağışıklıktan daha iyi koruma sağlayabileceğinin önemli bir örneğini temsil etmektedir.²⁶

Preklinik fazda birkaç canlı zayıflatılmış ve replikasyon kusurlu virüs aşılı adayları da vardır. Replikasyon kusurlu bir HSV-2 aşısı (HSV529), hem önleyici hem de tedavi edici endikasyonlar için Faz 1 denemelerine girmiştir. gD2'si silinen canlı-zayıflatılmış bir virüs, fare modelinde deri, nöral ve vajinal hastalıkları önlemiştir ve ayrıca dorsal kök ganglionlarında gecikme oluşumunu ortadan kaldırmıştır.⁵⁸ Yabani tip virüs ile rekombinasyon ve korunan patojenik potansiyel (özellikle santral sinir sistemi istilasası ile ilgili olarak) hakkındaki endişeler, canlı zayıflatılmış aday ürünlerle ilgili araştırmaları sınırlamıştır.⁵⁹

Başka bir grup araştırmacı, sadece nöronlara girişi engelleyen, gK ve UL20 delesyonu olan HSV içeren canlı zayıflatılmış VC2 aşısını geliştirmiştir.^{60,61} VC2 aşısı, akut ve tekrarlayan HSV-2 hastalığını, viral saçılımı ve nöronlarda tespit edilen virüs mikta-

rını azaltmıştır. Bununla birlikte, VC2 aşısı nöral enfeksiyon için spesifiktir ve bu nedenle koruyucu aşı olarak daha uygundur.⁴¹ Ayrıca gD ve diğer antijenlerin hedeflendiği birçok nükleik asit bazlı aşı çalışmaları yapılmıştır. gD, esas olarak CD4⁺ T hücresi ile ilgili tepkiler ürettiğinden, CD8⁺ T hücresine özgü epitoplara içeren UL25 ve gB proteinleri, sitotoksik T lenfositleri yanıtını artırmak için ek hedefler olarak seçilmiştir.^{62,63} Ek olarak, insan herpes virüsü enfekte hücre polipeptidi 0 (ICP0), HHV enfekte hücre polipeptidi 4 (ICP4) ve ribonükleosit-difosfat redüktaz büyük alt birimi (UL39) gibi erken litik fazda eksprese edilen moleküllerin genel T hücre yanıtını yükseltmesi hedeflenmiştir.⁶² DNA aşılarının düşük immünojenikliği nedeniyle sitokinler de aşı formülasyonlarında kullanılmıştır. Fare modellerinde, hücrel ve humoral tepkileri artırdığı bilinen IL-28B içeren bir DNA aşısı, bir kobay modelinde genital uçuklara karşı önleyici bir etki göstermiştir.⁶³ IL-12, IL-21 ve makrofaj inflamatuvar protein-1 alfa içeren bir DNA aşısı, vajinal dokuda virüse özgü bir T hücresi tepkisini indüklemiştir ve virüsü oldukça iyi bir şekilde ortadan kaldırmıştır. Bu da bir fare modelinde birincil enfeksiyona karşı önleyici bir etkiye sahip olduğunu göstermektedir.⁶²

Benzer antijenleri hedefleyen başka bir aşı, rekombinant adenovirüs tip 5 (Ad5) vektör platformunun kullanılmasıyla oluşturulmuştur. Ad5'in, sağlam bir antikor reaksiyonunu ve eklenen genlere T hücresi tepkisini indüklediği bilinmektedir. Ad5'e gD ve UL25 genlerinin eklenmesiyle uygun CD4⁺ T hücresi ve CD8⁺ T hücresi tepkilerinin indüklenmesi beklenilmiştir.⁶⁴ Bu aşı, farelerin kaslarına enjekte edilmiş ve T hücreleri tarafından IFN- γ üretimini indükleyerek genital herpesi etkili bir şekilde önlemiştir.⁶⁵

HSV AŞISI GELİŞTİRME TAKTİKLERİ

HSV, bağışıklık sisteminden kaçmak, kendini latent fazda tutmak için otofaji ve apoptoz indüksiyonunun inhibisyonu dâhil olmak üzere çeşitli stratejiler geliştirdiğinden ve bir anatomik bölgedeki HSV enfeksiyonu, en iyi ihtimalle 2. bir bölgedeki HSV enfeksiyonuna karşı sınırlı koruma sağladığından; enfeksiyona karşı konak yanıtlarının değerlendirilmesi, koruyucu bağışıklık tepkileri tanımlama için

yararlı bir strateji olmayabilir.^{66,67} Hayvan çalışmaları, koruyucu aşılama için nötralizan antikorun gerekli olduğunu ortaya koyarken, yakın tarihli bir hayvan çalışması, mukozal T hücrelerinin deneysel genital herpes karşı korunmadaki önemini vurgulamıştır. Klinik çalışmaların sonuçları, etkili profilaksi ve etkili bağışıklık tepkilerinin uyarılmasının doğuştan gelen ve uyarılabilir tepkiler arasında bir miktar denge ile oluşabileceğini düşündürmektedir.⁶⁸⁻⁷⁰ Profilaktik HSV aşılı için koruma korelasyonlarının hem nötralizan antikor hem de T hücresi yanıtları açısından enfekte bireylerde görülenlerden daha büyük olması muhtemeldir. Bu noktada, enfeksiyona karşı koruma sağlamada CD4⁺ T veya CD8⁺ T hücrelerinin daha önemli olup olmayacağı belirsizdir. Terapötik aşılarla ilgili olarak, antikorun koruma ile bir korelasyonu olmadığı açıktır ve çoğu kanıt şu anda HSV'ye özgü CD8⁺ T-hücresi yanıtlarının korumanın anahtarı olacağını göstermektedir.⁷¹

SONUÇ VE TARTIŞMA

HSV, dünya çapında ciddi oranda yayılma eğilimi gösteren, 4 milyardan fazla insanı etkisi altına almış viral enfeksiyonlardan biridir. Spesifik bir tedavisinin olmaması ve birçok komplikasyona neden olması dolayısıyla aşı geliştirilmesi önem kazanmıştır. Bugüne kadar alt ünite, canlı zayıflatılmış, replikasyon kusurlu virüs bazlı, nükleik asit temelli birçok aşı geliştirilmiş olmasına rağmen HSV-1 veya HSV-2 için ne tedavi edici ne de önleyici bir aşı insanlarda kullanım için lisanslanamamıştır. Ancak umut verici aşı çalışmaları mevcuttur. HSV aşılarının geliştirilmesi için konaktaki bağışıklık tepkilerinin daha detaylı incelenmesi ve aşı çalışmalarında bu verilerin kullanılmasının yararlı olacağı düşünülmektedir. Diğer

tarafından, yeni tip aşılarla (örneğin mRNA aşıları) ve yeni adjuvanlarla (örneğin farklı CpG'lerle) çalışmaların hızlandırılması HSV aşısının geliştirilmesi için umut olacaktır. HSV'nin neden olduğu morbidite ve mortalite düşünüldüğünde aşı geliştiren firmaların ve araştırmacıların bu konuya daha çok eğilmeleri gerektiği görülmektedir. Tüm dünyayı etkisi altına alan koronavirüs hastalığı-2019 salgınının önlenmesi adına hızlanan aşı çalışmalarıyla birlikte, aşı geliştirilmesine olan ilgi artmıştır. Aşı çalışmalarına artan bu ilgi sayesinde HSV enfeksiyonuna karşı aşı geliştirmeye olan ilginin de artması beklenmektedir.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Deniz Arca Çakır, Pınar Erkekoğlu, Terken Baydar; **Tasarım:** Deniz Arca Çakır, Pınar Erkekoğlu, Terken Baydar; **Denetleme/Danışmanlık:** Pınar Erkekoğlu, Terken Baydar; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Deniz Arca Çakır, Pınar Erkekoğlu; **Analiz ve/veya Yorum:** Deniz Arca Çakır, Pınar Erkekoğlu, Terken Baydar; **Kaynak Taraması:** Deniz Arca Çakır, Pınar Erkekoğlu; **Makalenin Yazımı:** Deniz Arca Çakır, Pınar Erkekoğlu; **Eleştirel İnceleme:** Pınar Erkekoğlu, Terken Baydar.

KAYNAKLAR

1. Roizman B, Knipe D, Whitley R. Herpes simplex viruses. In: Knipe D, Howley P, eds. *Fields Virology*. 1st ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2013. p.1823-97.
2. Beswick TS. The origin and the use of the word herpes. *Med Hist*. 1962;6(3):214-32. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
3. Bradley H, Markowitz LE, Gibson T, McQuillan GM. Seroprevalence of herpes simplex virus types 1 and 2--United States, 1999-2010. *J Infect Dis*. 2014;209(3):325-33. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
4. Reske A. The innate immune response to HSV-1: glycoprotein mediated activation of dendritic cells. [Doctoral thesis]. London: University College London, Department of Immunology; 2009. Erişim tarihi: 20 Mart 2022. Erişim linki: [[Link](#)]
5. Lan K, Luo MH. Herpesviruses: epidemiology, pathogenesis, and interventions. *Virol Sin*. 2017;32(5):347-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
6. Liu F, Zhou ZH. Comparative virion structures of human herpesviruses. In: Arvin A, Campadelli-Fiume G, Mocarski E, Moore PS, Roizman B, Whitley R, et al, eds. Chapter 3. *Human Herpesviruses: Biology, Therapy, and Immunoprophylaxis*. Cambridge: Cambridge University Press; 2007.
7. Farooq AV, Shukla D. Herpes simplex epithelial and stromal keratitis: an epidemiologic update. *Surv Ophthalmol*. 2012;57(5):448-62. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
8. Ashley RL. Sorting out the new HSV type specific antibody tests. *Sex Transm Infect*. 2001;77(4):232-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
9. Plotkin SA, Orestein WA, Offit PA, Edwards KM. 7th ed. *Plotkin's Vaccines*. Chapter 28. Amsterdam: Elsevier; 2017.
10. Karasneh GA, Shukla D. Herpes simplex virus infects most cell types in vitro: clues to its success. *Virol J*. 2011;8:481. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
11. Cooper RS, Georgieva ER, Borbat PP, Freed JH, Heldwein EE. Structural basis for membrane anchoring and fusion regulation of the herpes simplex virus fusogen gB. *Nat Struct Mol Biol*. 2018;25(5):416-24. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
12. Gianni T, Salvioli S, Chesnokova LS, Hutt-Fletcher LM, Campadelli-Fiume G. $\alpha v\beta 6$ - and $\alpha v\beta 8$ -integrins serve as interchangeable receptors for HSV gH/gL to promote endocytosis and activation of membrane fusion. *PLoS Pathog*. 2013;9(12):e1003806. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
13. Eisenberg RJ, Atanasiu D, Cairns TM, Gallagher JR, Krummenacher C, Cohen GH. Herpes virus fusion and entry: a story with many characters. *Viruses*. 2012;4(5):800-32. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
14. Fontana J, Atanasiu D, Saw WT, Gallagher JR, Cox RG, Whitbeck JC, et al. The fusion loops of the initial prefusion conformation of herpes simplex virus 1 fusion protein point toward the membrane. *mBio*. 2017;8(4):e01268-17. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
15. Weed DJ, Nicola AV. Herpes simplex virus membrane fusion. *Adv Anat Embryol Cell Biol*. 2017;223:29-47. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
16. Xu X, Zhang Y, Li Q. Characteristics of herpes simplex virus infection and pathogenesis suggest a strategy for vaccine development. *Rev Med Virol*. 2019;29(4):e2054. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
17. Koelle DM. Immunobiology and host response. In: Arvin A, Campadelli-Fiume G, Mocarski E, Moore PS, Roizman B, Whitley R, et al., eds. *Human Herpesviruses: Biology, Therapy, and Immunoprophylaxis*. Cambridge: Cambridge University Press; 2007.
18. Campadelli-Fiume G, Menotti L, Avitabile E, Gianni T. Viral and cellular contributions to herpes simplex virus entry into the cell. *Curr Opin Virol*. 2012;2(1):28-36. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
19. Knipe DM, Cliffe A. Chromatin control of herpes simplex virus lytic and latent infection. *Nat Rev Microbiol*. 2008;6(3):211-21. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
20. Smith G. Herpesvirus transport to the nervous system and back again. *Annu Rev Microbiol*. 2012;66:153-76. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
21. Kim HC, Lee HK. Vaccines against genital herpes: where are we? *Vaccines (Basel)*. 2020;8(3):420. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
22. Amin I, Younas S, Afzal S, Shahid M, Idrees M. Herpes simplex virus type 1 and host antiviral immune responses: an update. *Viral Immunol*. 2019;32(10):424-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
23. Fitzgerald KA, McWhirter SM, Faia KL, Rowe DC, Latz E, Golenbock DT, et al. IKKepsilon and TBK1 are essential components of the IRF3 signaling pathway. *Nat Immunol*. 2003;4(5):491-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
24. Melchjorsen J, Matikainen S, Paludan SR. Activation and evasion of innate antiviral immunity by herpes simplex virus. *Viruses*. 2009;1(3):737-59. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
25. Wu J, Chen ZJ. Innate immune sensing and signaling of cytosolic nucleic acids. *Annu Rev Immunol*. 2014;32:461-88. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
26. Hook LM, Awasthi S, Dubin J, Flechtner J, Long D, Friedman HM. A trivalent gC2/gD2/gE2 vaccine for herpes simplex virus generates antibody responses that block immune evasion domains on gC2 better than natural infection. *Vaccine*. 2019;37(4):664-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
27. Koujah L, Suryawanshi RK, Shukla D. Pathological processes activated by herpes simplex virus-1 (HSV-1) infection in the cornea. *Cell Mol Life Sci*. 2019;76(3):405-19. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
28. Lobo AM, Agelidis AM, Shukla D. Pathogenesis of herpes simplex keratitis: the host cell response and ocular surface sequelae to infection and inflammation. *Ocul Surf*. 2019;17(1):40-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
29. Looker KJ, Elmes JAR, Gottlieb SL, Schiffer JT, Vickerman P, Turner KME, et al Effect of HSV-2 infection on subsequent HIV acquisition: an updated systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2017;17(12):1303-16. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
30. Agelidis AM, Shukla D. Cell entry mechanisms of HSV: what we have learned in recent years. *Future Virol*. 2015;10(10):1145-54. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
31. Bruno E, Pillus D, Cheng D, Vilke G, Pokrajac N. During the emergency department evaluation of a well-appearing neonate with fever, should empiric acyclovir be initiated? *J Emerg Med*. 2018;54(2):261-5. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
32. Green J. Psychosocial issues in genital herpes management. *Herpes*. 2004;11(3):60-2. [[PubMed](#)]
33. Lövheim H, Gilthorpe J, Johansson A, Eriksson S, Hallmans G, Elgh F. Herpes simplex infection and the risk of Alzheimer's disease: a nested case-control study. *Alzheimers Dement*. 2015;11(6):587-92. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
34. Li Puma DD, Piacentini R, Leone L, Gironi K, Marcocci ME, De Chiara G, et al. Herpes Simplex virus type-1 infection impairs adult hippocampal neurogenesis via amyloid- β protein accumulation. *Stem Cells*. 2019;37(11):1467-80. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
35. Linard M, Letenneur L, Garrigue I, Doize A, Dartigues JF, Helmer C. Interaction between APOE4 and herpes simplex virus type 1 in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2020;16(1):200-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
36. Johnston C, Morrow RA, Stanberry LR. Human herpesviruses: herpes simplex viruses types 1 and 2. In: Kaslow RA, Stanberry LR, LeDuc JW, eds. *Viral Infections of Humans: Epidemiology and Control*. 5th ed. New York, NY: Springer; 2014. p.829-54. [[Crossref](#)]

37. Looker KJ, Garnett GP. A systematic review of the epidemiology and interaction of herpes simplex virus types 1 and 2. *Sex Transm Infect.* 2005;81(2):103-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
38. Smith JS, Robinson NJ. Age-specific prevalence of infection with herpes simplex virus types 2 and 1: a global review. *J Infect Dis.* 2002;186 Suppl 1:S3-28. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
39. Ike AC, Onu CJ, Ononugbo CM, Reward EE, Muo SO. Immune response to herpes simplex virus infection and vaccine development. *Vaccines (Basel).* 2020;8(2):302. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
40. Rafferty E, McDonald W, Qian W, Osgood ND, Doroshenko A. Evaluation of the effect of chickenpox vaccination on shingles epidemiology using agent-based modeling. *PeerJ.* 2018;6:e5012. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
41. Bernstein DI, Flechtner JB, McNeil LK, Heineman T, Oliphant T, Tasker S, et al; Genocea study group. Therapeutic HSV-2 vaccine decreases recurrent virus shedding and recurrent genital herpes disease. *Vaccine.* 2019;37(26):3443-50. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
42. Awasthi S, Hook LM, Shaw CE, Friedman HM. A trivalent subunit antigen glycoprotein vaccine as immunotherapy for genital herpes in the guinea pig genital infection model. *Hum Vaccin Immunother.* 2017;13(12):2785-93. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
43. Khodai T, Chappell D, Christy C, Cockle P, Eyles J, Hammond D, et al. Single and combination herpes simplex virus type 2 glycoprotein vaccines adjuvanted with CpG oligodeoxynucleotides or monophosphoryl lipid A exhibit differential immunity that is not correlated to protection in animal models. *Clin Vaccine Immunol.* 2011;18(10):1702-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
44. Mundle ST, Hernandez H, Hamberger J, Catalan J, Zhou C, Stegalkina S, et al. High-purity preparation of HSV-2 vaccine candidate ACAM529 is immunogenic and efficacious in vivo. *PLoS One.* 2013;8(2):e57224. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
45. Srivastava R, Roy S, Coulon PG, Vahed H, Prakash S, Dhanushkodi N, et al. Therapeutic mucosal vaccination of herpes simplex virus 2-infected guinea pigs with ribonucleotide reductase 2 (RR2) protein boosts antiviral neutralizing antibodies and local tissue-resident CD4+ and CD8+ TRM cells associated with protection against recurrent genital herpes. *J Virol.* 2019;93(9):e02309-18. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
46. Whitley R, Baines J. Clinical management of herpes simplex virus infections: past, present, and future. *F1000Res.* 2018;7:F1000 Faculty Rev-1726. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
47. Johnston C, Gottlieb SL, Wald A. Status of vaccine research and development of vaccines for herpes simplex virus. *Vaccine.* 2016;34(26):2948-52. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
48. Corey L, Langenberg AG, Ashley R, Sekulovich RE, Izu AE, Douglas JM Jr, et al. Recombinant glycoprotein vaccine for the prevention of genital HSV-2 infection: two randomized controlled trials. Chiron HSV Vaccine Study Group. *JAMA.* 1999;282(4):331-40. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
49. Stanfield BA, Stahl J, Chouljenko VN, Subramanian R, Charles AS, Saied AA, et al. A single intramuscular vaccination of mice with the HSV-1 VC2 virus with mutations in the glycoprotein K and the membrane protein UL20 confers full protection against lethal intravaginal challenge with virulent HSV-1 and HSV-2 strains. *PLoS One.* 2014;9(10):e109890. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
50. Awasthi S, Hook LM, Shaw CE, Pahar B, Stagraj JA, Liu D, et al. An HSV-2 trivalent vaccine is immunogenic in rhesus macaques and highly efficacious in guinea pigs. *PLoS Pathog.* 2017;13(1):e1006141. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
51. Egan KP, Hook LM, Naughton A, Pardi N, Awasthi S, Cohen GH, et al. An HSV-2 nucleoside-modified mRNA genital herpes vaccine containing glycoproteins gC, gD, and gE protects mice against HSV-1 genital lesions and latent infection. *PLoS Pathog.* 2020;16(7):e1008795. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
52. Cairns TM, Huang ZY, Whitbeck JC, Ponce de Leon M, Lou H, Wald A, et al. Dissection of the antibody response against herpes simplex virus glycoproteins in naturally infected humans. *J Virol.* 2014;88(21):12612-22. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
53. LeRoux-Roels G, Moreau E, Desombere I. Persistence of humoral and cellular immune response and booster effect following vaccination with herpes simplex 9gD2t) candidate vaccine with MPL. 34th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; Orlando USA; 4-7 October; 1994.
54. Belshe RB, Leone PA, Bernstein DI, Wald A, Levin MJ, Stapleton JT, et al; Herpevac trial for women. Efficacy results of a trial of a herpes simplex vaccine. *N Engl J Med.* 2012;366(1):34-43. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
55. Plotkin SA, Gilbert PB. Nomenclature for immune correlates of protection after vaccination. *Clin Infect Dis.* 2012;54(11):1615-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
56. Stanberry LR, Cunningham AL, Mindel A, Scott LL, Spruance SL, Aoki FY, et al. Prospects for control of herpes simplex virus disease through immunization. *Clin Infect Dis.* 2000;30(3):549-66. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
57. Awasthi S, Huang J, Shaw C, Friedman HM. Blocking herpes simplex virus 2 glycoprotein E immune evasion as an approach to enhance efficacy of a trivalent subunit antigen vaccine for genital herpes. *J Virol.* 2014;88(15):8421-32. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
58. Petro C, González PA, Cheshenko N, Jandl T, Khajouejinejad N, Bénard A, et al. Herpes simplex type 2 virus deleted in glycoprotein D protects against vaginal, skin and neural disease. *Elife.* 2015;4:e06054. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
59. Aurelian L. Herpes simplex virus type 2 vaccines: new ground for optimism? *Clin Diagn Lab Immunol.* 2004;11(3):437-45. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
60. Iyer AV, Pahar B, Chouljenko VN, Walker JD, Stanfield B, Kousoulas KG. Single dose of glycoprotein K (gK)-deleted HSV-1 live-attenuated virus protects mice against lethal vaginal challenge with HSV-1 and HSV-2 and induces lasting T cell memory immune responses. *Virol J.* 2013;10:317. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
61. Stanfield BA, Rider PJF, Caskey J, Del Piero F, Kousoulas KG. Intramuscular vaccination of guinea pigs with the live-attenuated human herpes simplex vaccine VC2 stimulates a transcriptional profile of vaginal Th17 and regulatory Tr1 responses. *Vaccine.* 2018;36(20):2842-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
62. Kim HC, Oh DS, Park JH, Kim HJ, Seo YB, Yoo HJ, et al. Multivalent DNA vaccine protects against genital herpes by T-cell immune induction in vaginal mucosa. *Antiviral Res.* 2020;177:104755. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
63. Zhou Y, Wang Z, Xu Y, Zhang Z, Hua R, Liu W, et al. Optimized DNA vaccine enhanced by adjuvant IL28B induces protective immune responses against herpes simplex virus type 2 in mice. *Viral Immunol.* 2017;30(8):601-14. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
64. Ogasawara M, Suzutani T, Yoshida I, Azuma M. Role of the UL25 gene product in packaging DNA into the herpes simplex virus capsid: location of UL25 product in the capsid and demonstration that it binds DNA. *J Virol.* 2001;75(3):1427-36. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
65. Liu W, Zhou Y, Wang Z, Zhang Z, Wang Q, Su W, et al. Evaluation of recombinant adenovirus vaccines based on glycoprotein D and truncated UL25 against herpes simplex virus type 2 in mice. *Microbiol Immunol.* 2017;61(5):176-84. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
66. Cunningham AL, Mikloska Z. The Holy Grail: immune control of human herpes simplex virus infection and disease. *Herpes.* 2001;8 Suppl 1:6A-10A. [[PubMed](#)]

67. Blank H, Haines HG. Experimental human reinfection with herpes simplex virus. *J Invest Dermatol.* 1973;61(4):223-5. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
68. Koelle DM, Corey L. Recent progress in herpes simplex virus immunobiology and vaccine research. *Clin Microbiol Rev.* 2003;16(1):96-113. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
69. Shin H, Iwasaki A. A vaccine strategy that protects against genital herpes by establishing local memory T cells. *Nature.* 2012;491(7424):463-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
70. Morello CS, Levinson MS, Kraynyak KA, Spector DH. Immunization with herpes simplex virus 2 (HSV-2) genes plus inactivated HSV-2 is highly protective against acute and recurrent HSV-2 disease. *J Virol.* 2011;85(7):3461-72. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
71. Allen SJ, Hamrah P, Gate D, Mott KR, Mantopoulos D, Zheng L, et al. The role of LAT in increased CD8+ T cell exhaustion in trigeminal ganglia of mice latently infected with herpes simplex virus 1. *J Virol.* 2011;85(9):4184-97. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]