



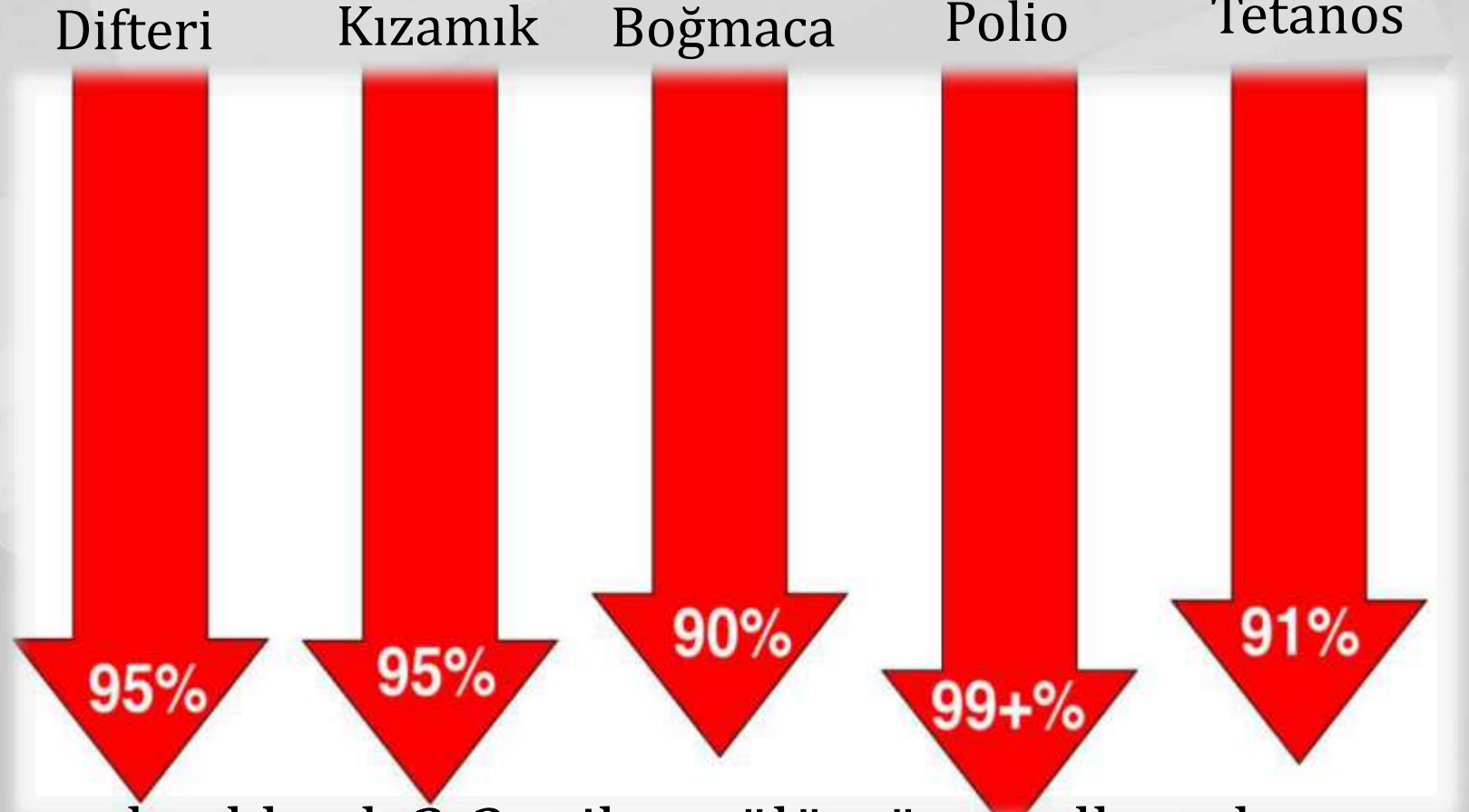
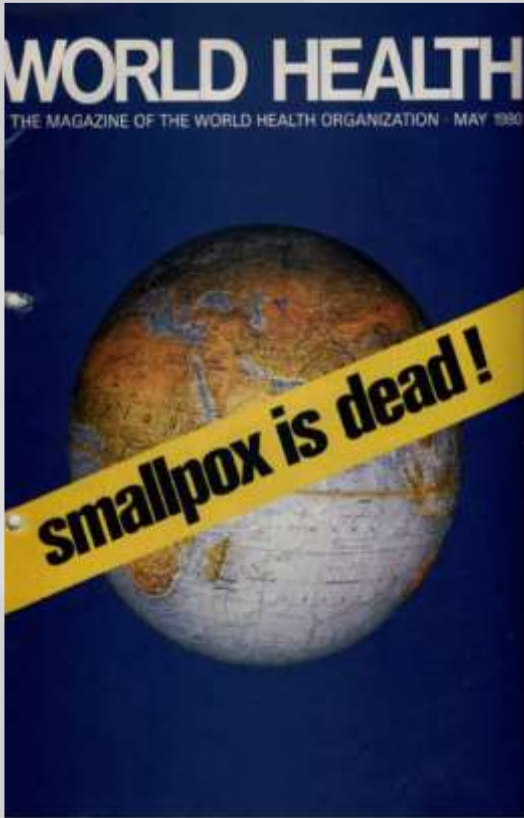
ATILIM
ÜNİVERSİTESİ

AŞI TEKNOLOJİLERİ ve COVID-19 AŞILARINDA GÜNCEL DURUM

Prof. Dr. Necla TÜLEK
TIP FAKÜLTESİ
7 Ekim 2020



Aşılar tıbbın en büyük başarısıdır.



DSÖ: Aşılar her yıl yaklaşık 2-3 milyon ölümü engellemekte.

Aşılar; biyolojik ürünler

İmmunolojik vektör;

patojenik mikroorganizmanın zayıflatılmış ya da inaktive formu,

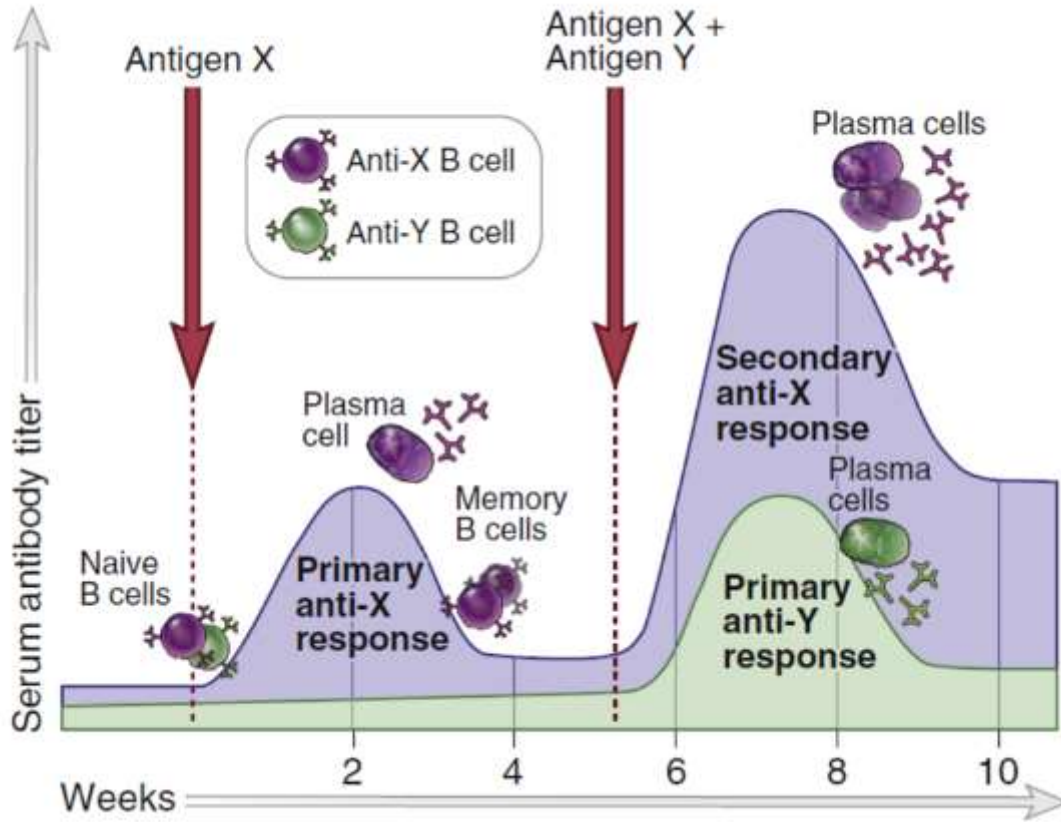
mikroorganizmanın bir parçası,
mikrobiyal DNA,

ya da mikrobiyal ürünleri taklit eden bileşikler olabilir

Primer amaç; infeksiyon hastalıklarına karşı korumak

Günümüzde kanser, tip I diyabet gibi hastalıklarda da denenmektedir
(terapötik aşılar)

Aşı etkisi: Primer ve sekonder immün yanıt



Antikor yanıtı 10–14 gün sonra
Tepe (Pik) düzey ~ 4 hafta.

Etkileyen faktörler:

Antijenin özelliği

Doz

Veriliş yolu

Kişinin B/T hücre repertuarı

(genetik etmenler)

Antijen sunan hücrelerin aktivasyon durumu

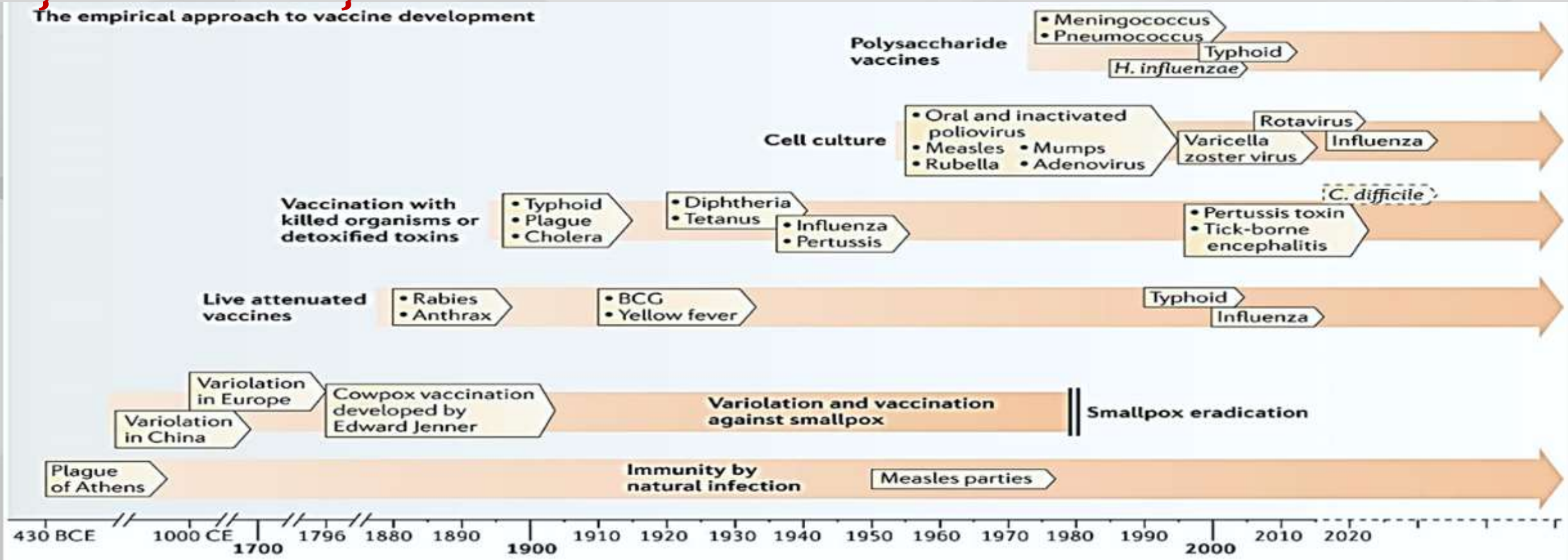
Adjuvanlar

Fizyolojik durumu



Aşıların tarihçesi

The empirical approach to vaccine development





1796; Edward Jenner çiçek hastalığı için ilk aşıyı uyguladı.



1885;L. Pasteur tavşanda attenuue edilmiş kuduz virüsünü Joseph Meister'e uyguladı.



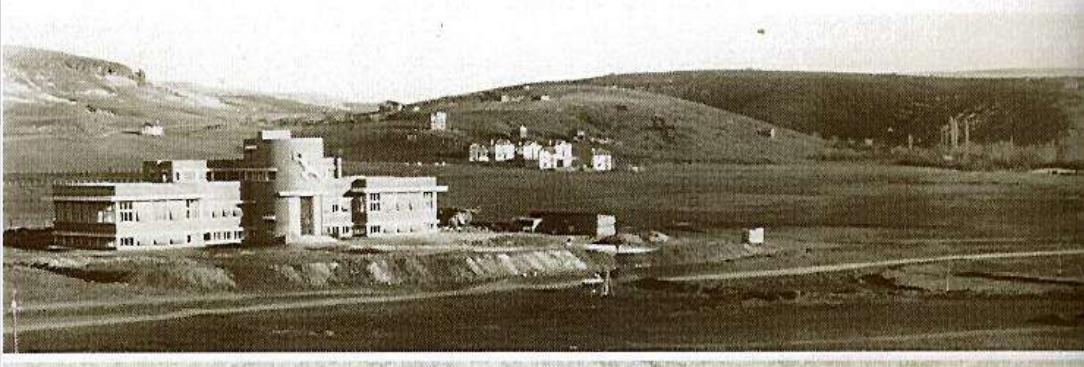
Mirliva Alexander Zoeros, Dr. Hüseyin Remzi
ve Veteriner Hüseyin Hüsnü beyler; 1886



İstanbul Dârûl Kelb Ameliyathanesi;
1887 kuduz aşısı üretimi

Cumhuriyet Dönemi Aşılar

Hıfzıssıhha Müessesesi, 1928



Ülkemizde Üretilen Aşılar -1953-

Tifo	Stafilokok	Brucella
Dizanteri	Nezle	Lekli Humma
Kolera	Kızıl	Çiçek
Veba	Difteri	Alüminyum Presipiteli Karma Aşılar
Meningokok	Tetanoz	BCG (Ağız ve Deri İçi)
Boğmaca	Kuduz	Tüberkülin

Ülkemizde aşı üretimi 1996'da DBT ve kuduz aşısı, 1997'de BCG aşı üretiminin kesilmesi ile sona ermiştir



Klasik Aşılar- I. Kuşak Aşılar

Tüm hücre aşıları

Canlı

Attenué (zayıflatılmış)

Toksoid aşılar

İzole et, inaktive et, enjekte et

Doğal infeksiyonu taklit  Patojenle indüklenen doğal immünitinin benzeri immün yanıt

Aşı Üretiminin Zaman Çizelgesi



Faz 1: Az sayıda kişide

Faz 2: 100'lerce kişide

Faz 3: 1000'lerce kişide (30 bin+)

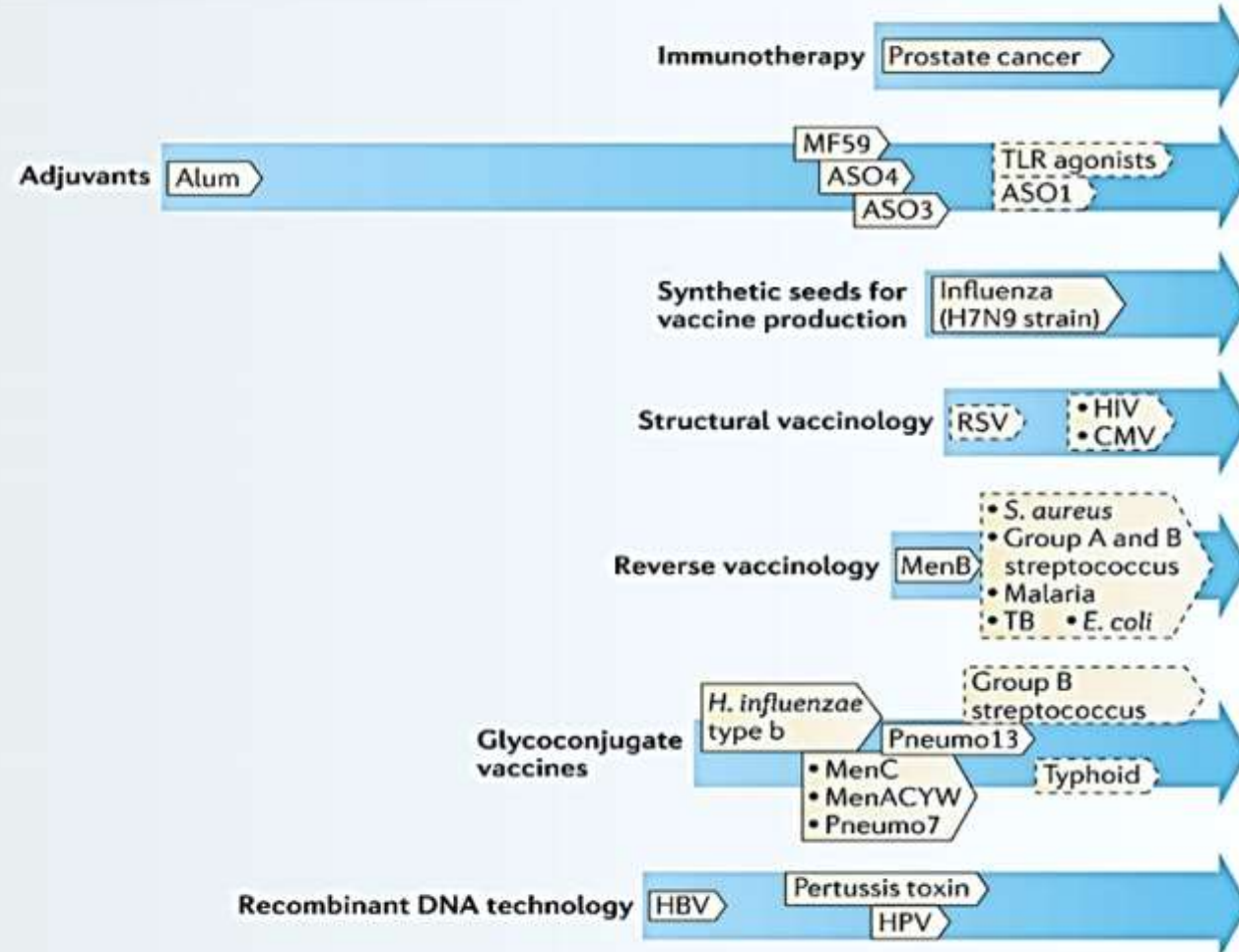


Yeni Aşı Gereksinimleri

1. Birçok hastalık için henüz aşı yok
2. Yetersiz doğal immünite (HIV, sıtma)
3. **Yeni ve yeniden sorun oluşturan infeksiyonlar (acil gereksinim)**
4. Antijenik varyasyon
5. Daha **etkili** aşı üretebilme
6. Daha **güvenli** aşılar
7. Aşı üretim sorunları
8. Dağıtım ve kullanımda sorunlar
9. Özel koşullarda uygulayabilme
10. Maliyet



The modern approach to vaccine development





Aşılamada Yeni Teknolojiler

Yeni stabil, etkin antijen
üretimi

Yeni antijen sunumu

Yeni adjuvanlar

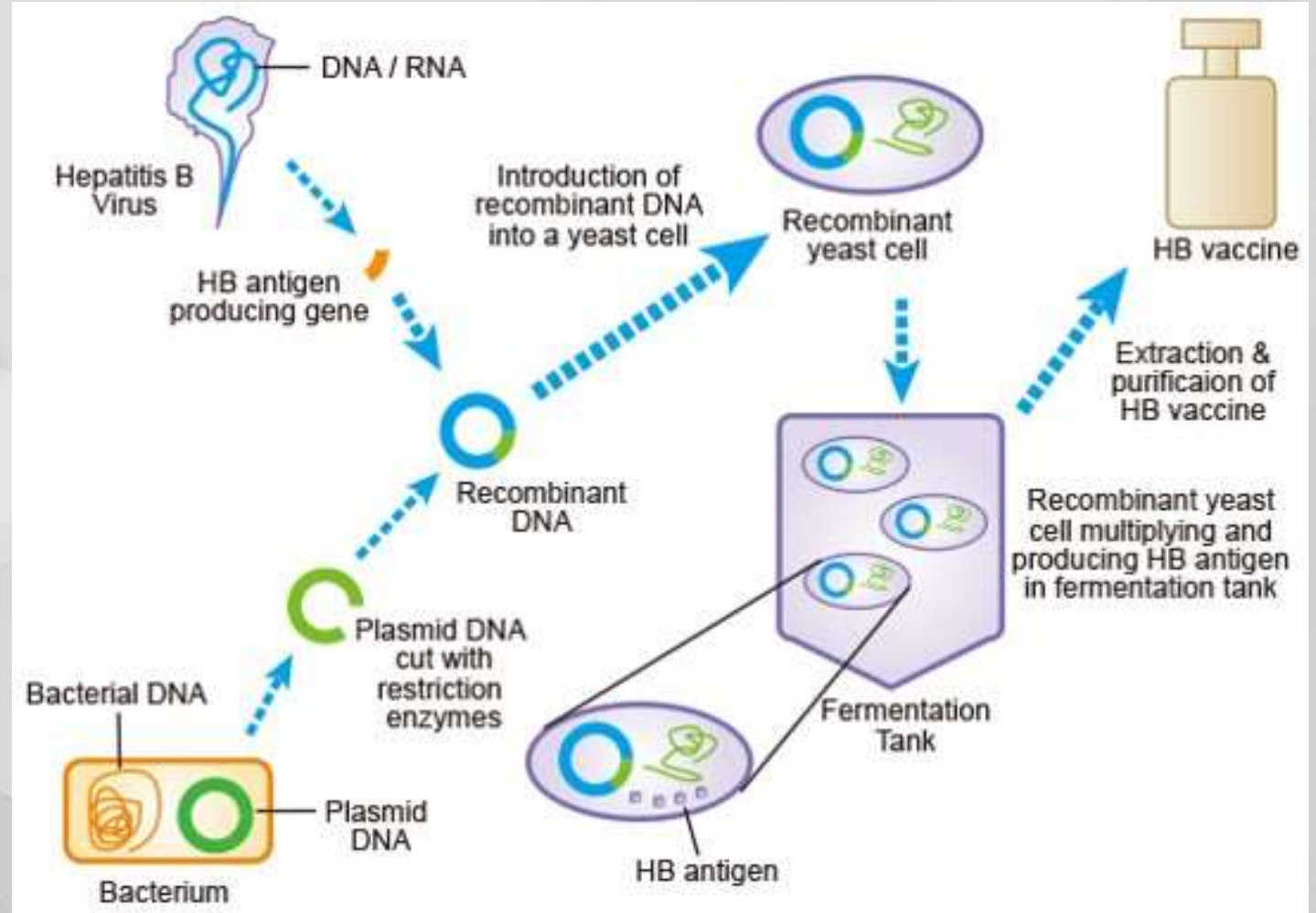
Yeni veriliş yolları

Subunit –Rekombinan Aşılar

- Patojenite riski yok
- Çok miktarda üretilebilir
- Yan etki az
- Aselüler boğmaca aşısı
- HBV aşısı
- HPV aşıları

İnfluenza, RSV, norovirus, parvovirus aşılarında erken faz çalışmaları

Dezavantajlar:
Çoklu doz gerekli
Adjuvan gerekli

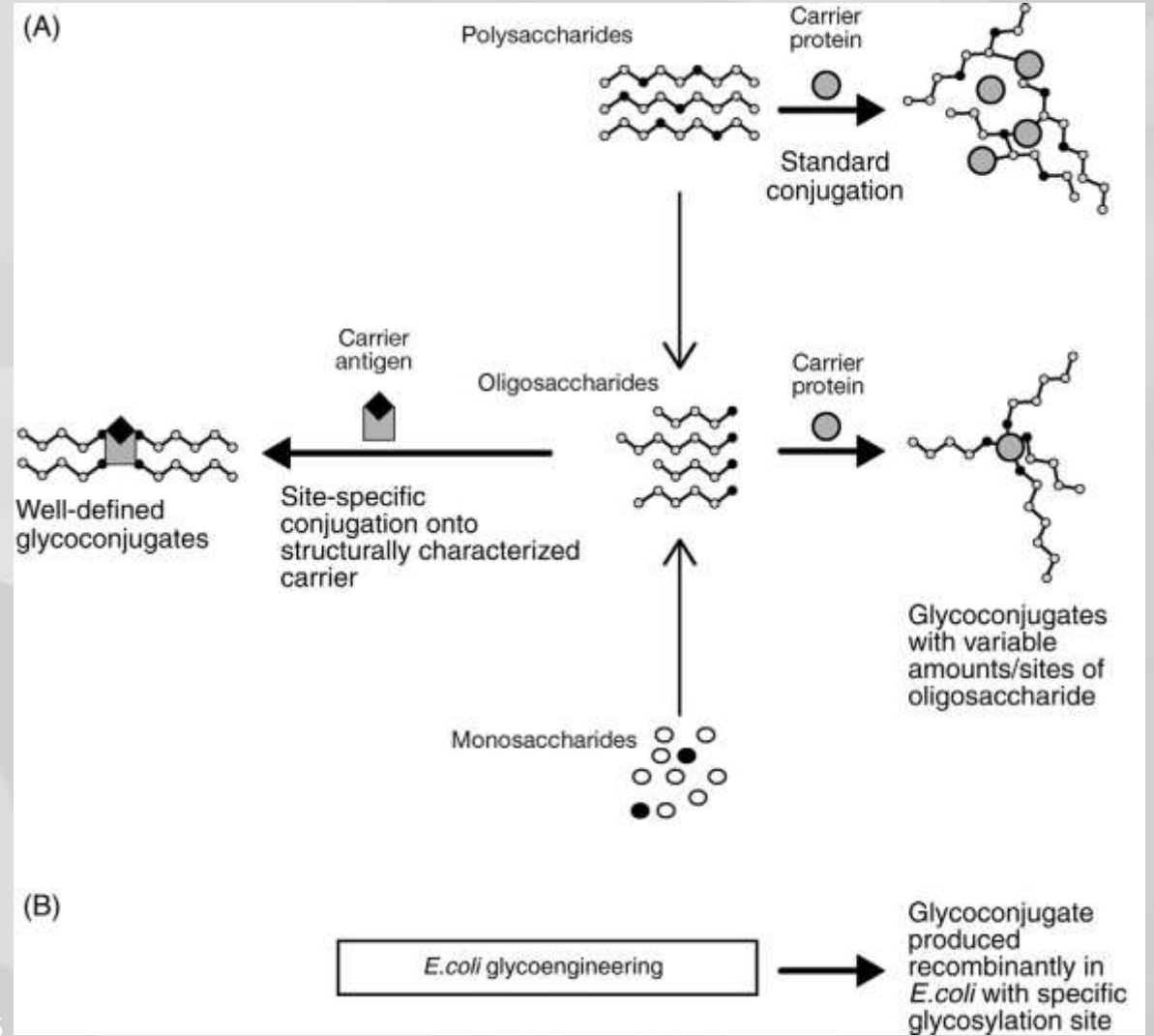


Bio-glikokonjugasyon

Haemophilus influenzae tip b
Streptococcus pneumoniae
Neisseria meningitidis

Staphylococcus aureus
Shigella dysenteriae
Clostridium difficile
Men X
Grup B streptokok
Salmonella typhi

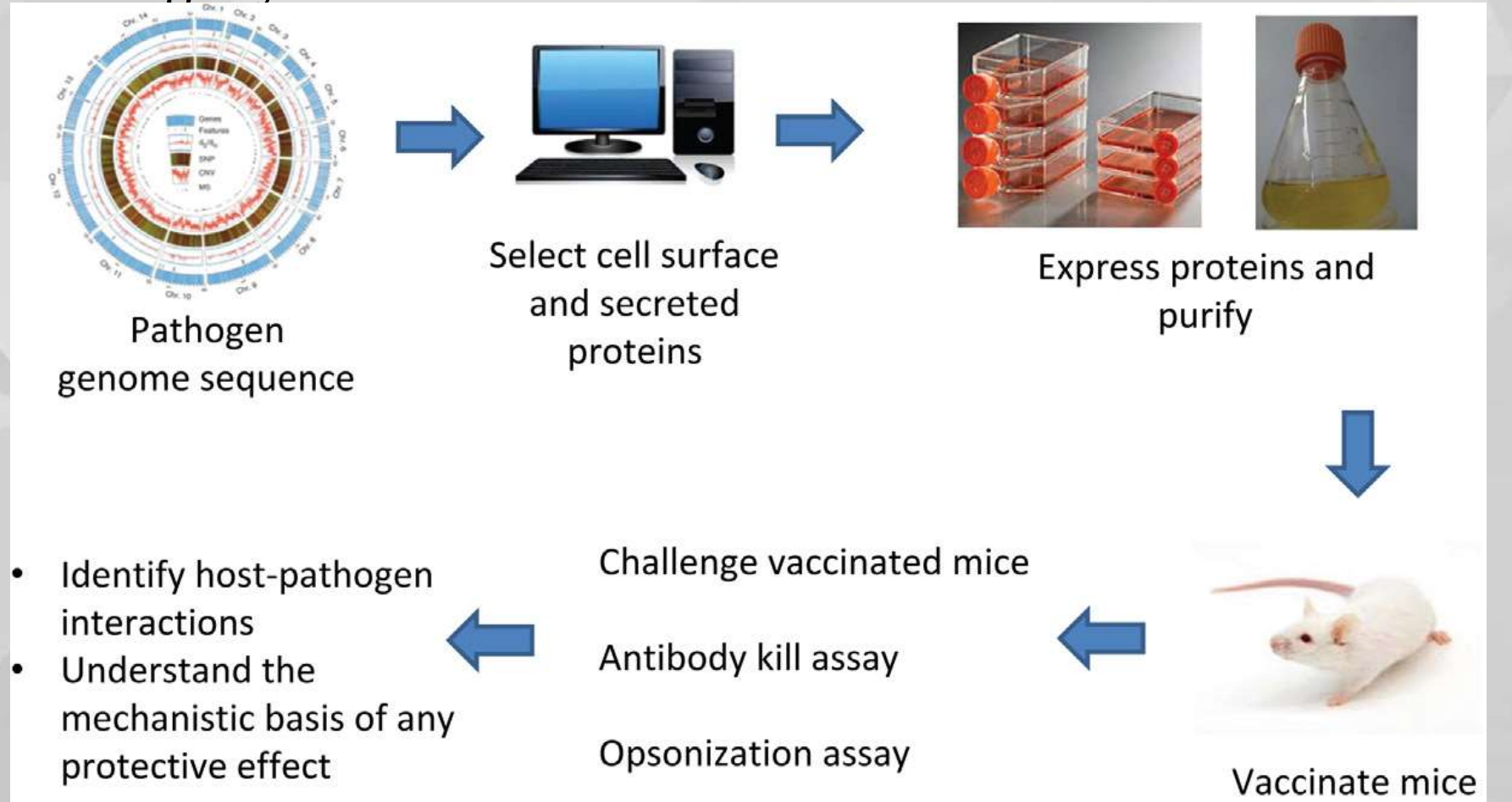
Preklinik aşama



Yeni Aşı Antijeni Tasarımları

Hızlı genom sekanslama ve bilgisayar analizleri

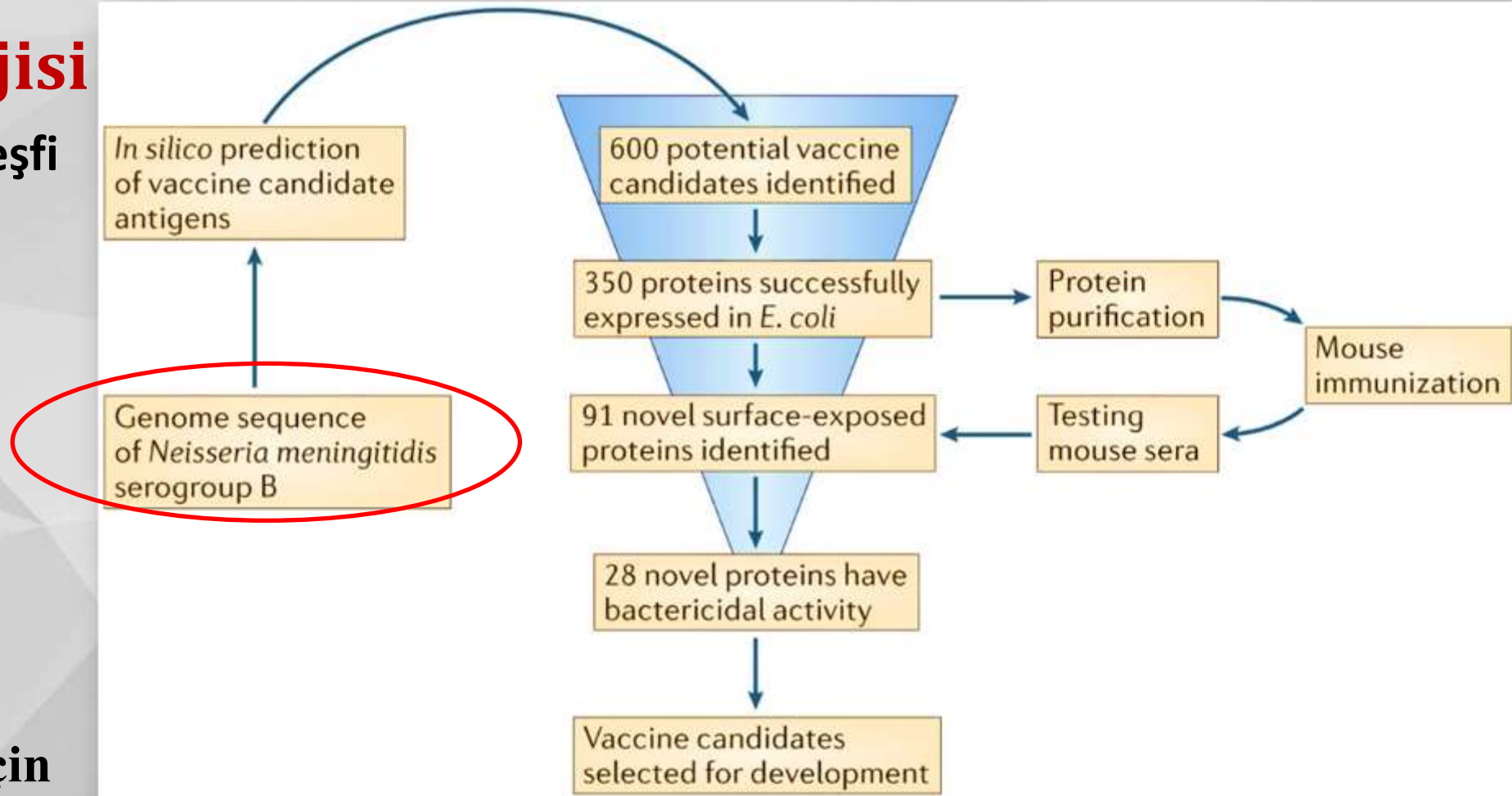
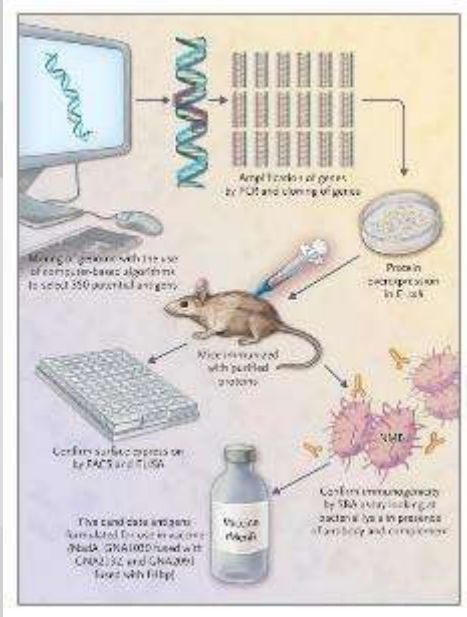
Biyoinformasyon





Ters Aşı Teknolojisi

Genom temelli antijen keşfi



Polisakkarit antijenler için

2013'te onay

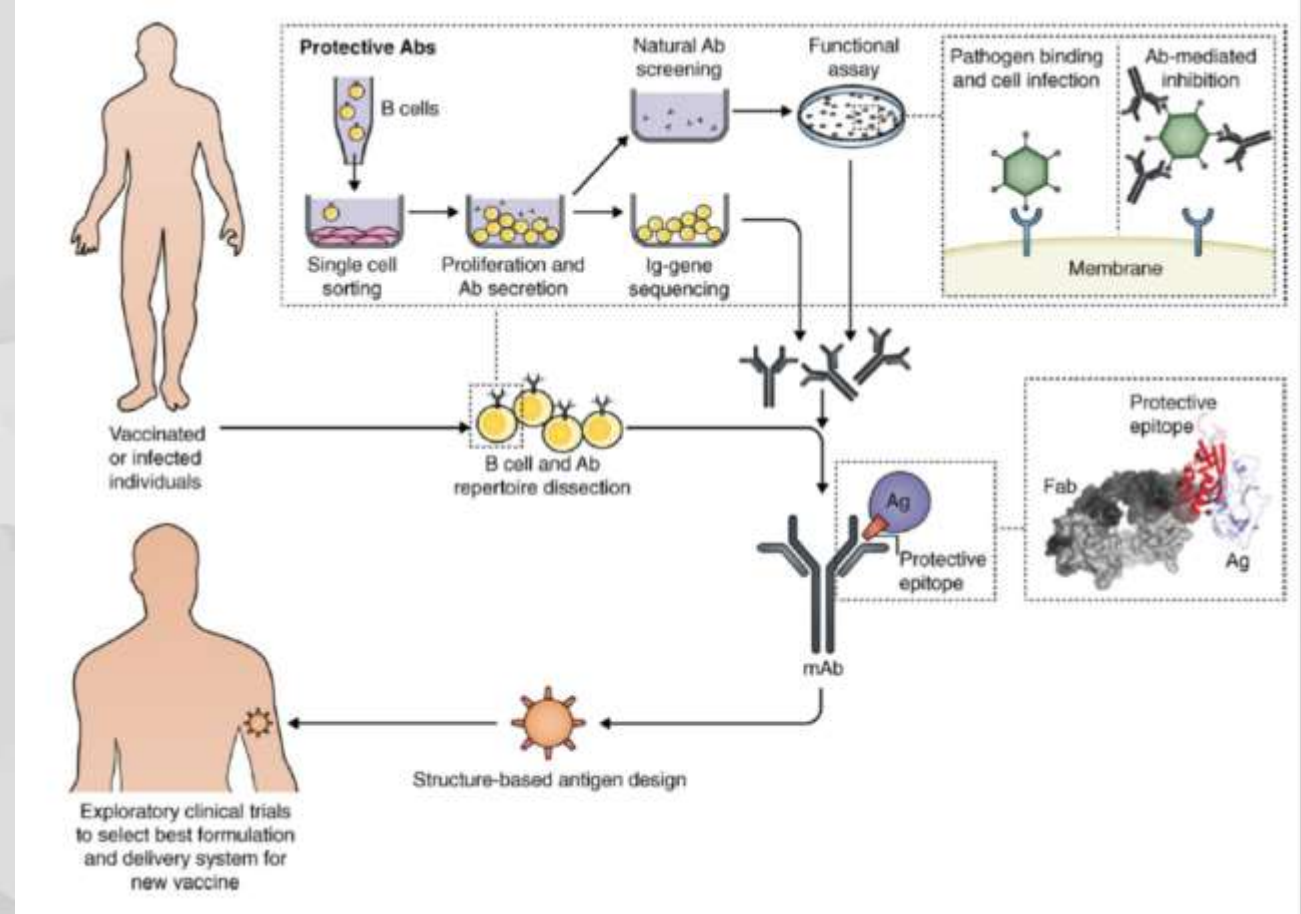
Yapılandırılmış Aşı Teknolojisi

Multidipliner yaklaşım

Yapısal stabilizasyon
Özgül epitopların hedeflenmesi
Antikor kullanarak epitop haritalama

Daha etkin aşı adaylarının şekillendirilmesi

x-ışınları kristallografi, NMR spektroskopisi,
Elektronkriyomikroskopisi v.b. çalışmaları
ile proteinlerin 3 boyutlu yapı analizi
Antijen ve epitopları hakkında
atomik düzeyde bilgi

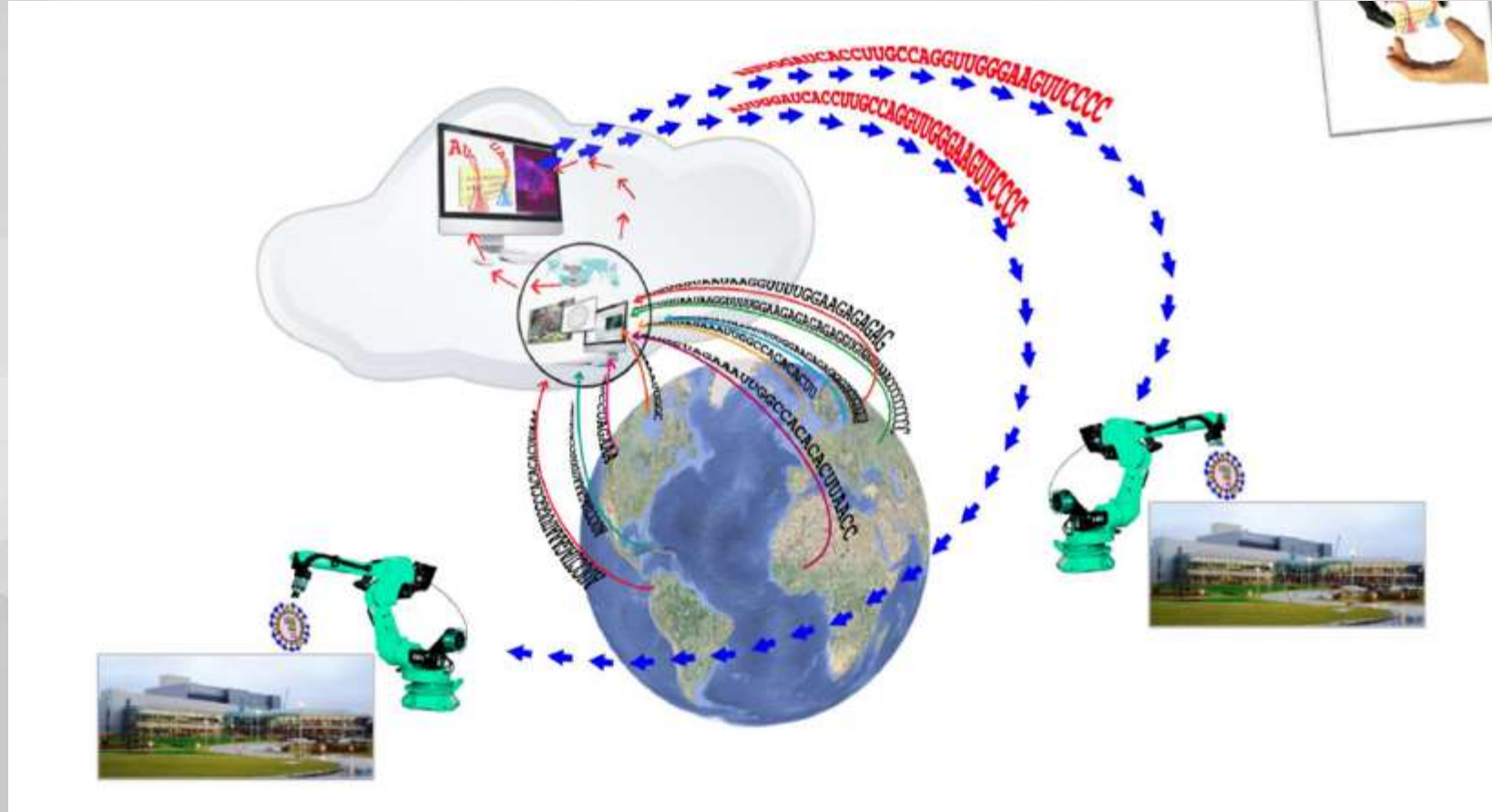


Sentetik Virüs Tanecikleri/Aşı Üretimi

Sentetik genom oluşturma
Hücre olmadan gen montaj
teknikleri

İnfluenza virüsünde
hemaglutinin (HA) ve
nöraminidaz gen sentezi ve
öbür viral genleri sentezleyen
plazmid DNA'lar

Madin-Darby köpek
böbrek hücrelerinde
transfeksiyon, çoğaltma
Hızlı aşı üretimi



İnfluenza aşıları (5 günde ulaşım)



Aşılarda Antijen Sunumu

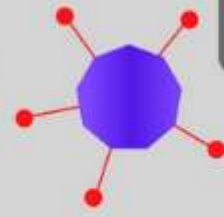
Viral vektör aşıları
Bakteriyel vektör aşıları
DNA aşıları
RNA aşıları
Dendritik hücre aşıları

Viral Vektör Aşıları

Chimpanzee adenovirus

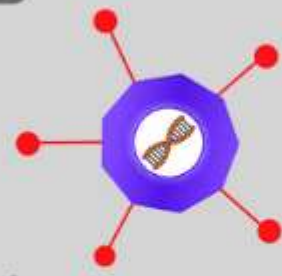


Modified



Unable to cause disease

ChAdOx1 viral vector

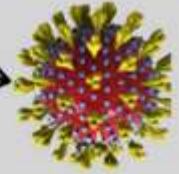


GENE SEQUENCING

Genes coding spike protein

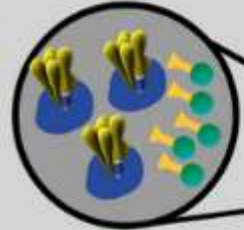
Spike protein

SARS-CoV-2



Cells express spike protein

Body produces antibodies against spike proteins



ChAdOx1 nCoV-19 vaccine



If infected, immune system attacks SARS-CoV-2

COVID-19 Oxford Aşı Adayı

Viral vektör aşıları

Avantaj



- Manipülasyonu kolay
- Viral genom kolayca herhangi bir antijeni ifade (eksprese) etmek için kullanılabilir
- İmmunojenik
- Hedef hücrelerde doğal enfeksiyona benzer güçlü bağışık (immün) yanıt
- Yüksek kapasitede üretim
 - pandemilerde avantaj

Dezavantaj



- Genellikle viral vektörler genetiği modifiye edilmiş organizmalar (GMO)
- İnsan sağlığına potansiyel risk?
- Çevreye risk?
- İnsanlarda konak genomuna integrasyon? (iyi değerlendirilmeli)
- Yüksek kalıcı replikasyon? Üretim sırasında istenmeyen rekombinasyonlar
- İnsanları infekte edebilen bir virüs ise daha önceki immünite varlığı



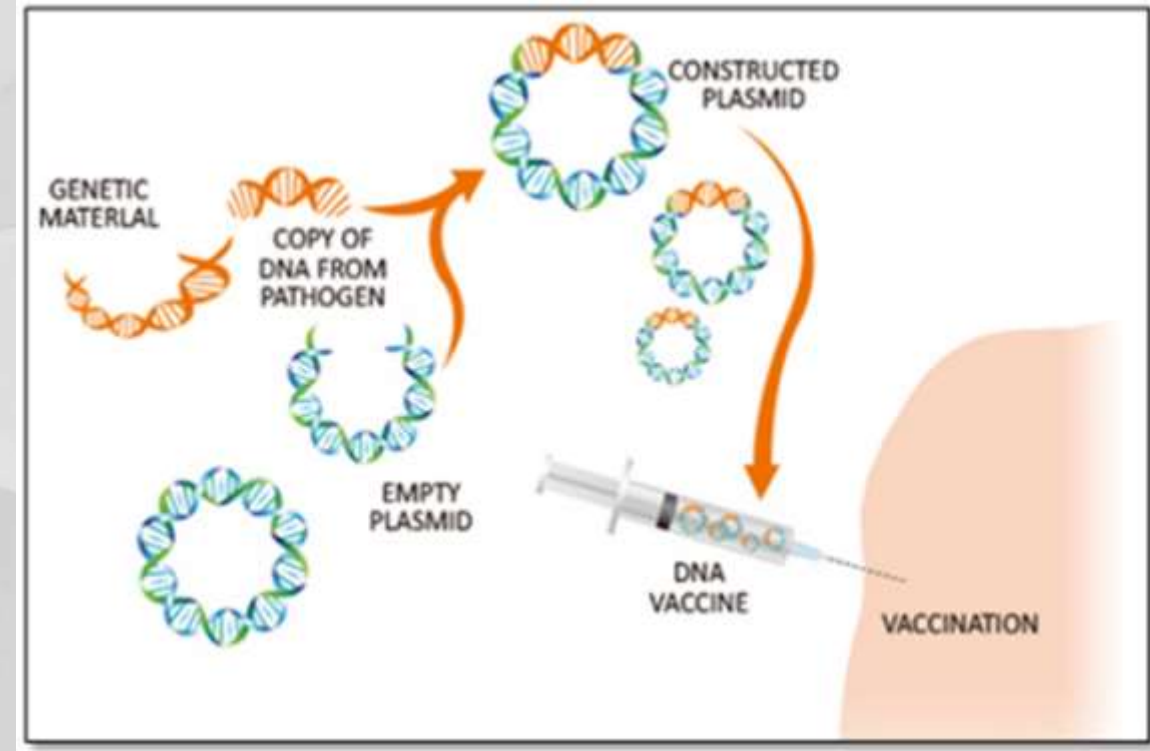
Nükleik Asit Temelli Aşılar

DNA-temelli sistemler
RNA-temelli sistemler

DNA Aşıları

Bağışıklık yanıtı oluşturan **antijeni kodlayan DNA dizisini içeren** genetik olarak tasarlanmış plazmidin verilmesi,

Hücreler doğrudan antijeni üretir ve koruyucu bir immünolojik tepkiye neden olur



Viral vektör aşıları (DNA)

Avantaj



- Doğal viral epitoplara benzer antijen ekspresyonunun indüklenmesi
- Tek doz kullanım
- Uzun süreli antikor yanıtı
- T hücre yanıtı

- Hızlı ve çok miktarda üretim
- Maliyet daha düşük
- Isı değişiminde kararlı (stabil)
- Taşınması kolay

Dezavantaj



- Polisakkarit kapsidli bakteriler için uygun değil
- DNA plazmidlerinin persistan kalma olasılığı
- İntegrasyon çalışmaları öneriliyor
– (FDA, DSÖ)

İnsanlarda onay almış aşı yok

RNA Temelli Aşılar

mRNA, endojen protein üretimi için genetik bilgiyi taşır.

Replike olmayan veya kendi amplifiye olan mRNA'lar kullanılabilir.

Patojenin antijenine çok benzer antijen kodlar.

- Doğal immün yanıtı da uyardığı için adjuvan özelliği var.
 - RNA genoma integre olmaz
 - Antijen ekspresyonu
 - Daha güçlü bağışık (immün) yanıt

Üzerinde çok çalışma yapılmış değil

COVID-19 Aşı Çalışmaları

Classical platforms

Whole-inactivated virus
Example: Polio vaccine
COVID-19:
PICoVacc in phase 1
clinical trials



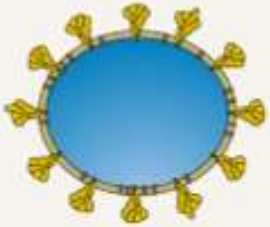
Live-attenuated virus
Example: MMR vaccine
COVID-19:
in preclinical stage



Protein subunit
Example: Seasonal
influenza vaccine
COVID-19:
NVX-CoV2373 in
phase 1/2 clinical trials



Virus-like particle
Example: Human
papillomavirus vaccine
COVID-19:
in preclinical stage



Next-generation platforms

Viral vector
Example:
VSV-Ebola vaccine
COVID-19:
AZD1222: Ad5-nCoV
in phase 1/2/3 clinical trials



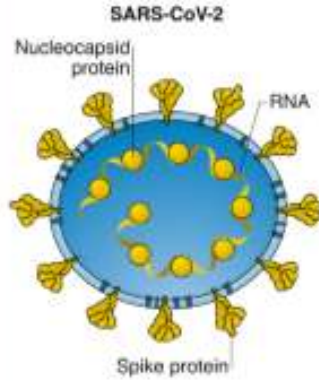
DNA
Example:
Not currently licensed
COVID-19:
INO-4800 in phase 1
clinical trials



RNA
Example:
Not currently licensed
COVID-19:
mRNA-1273, BNT162
in phase 1/2 clinical trials



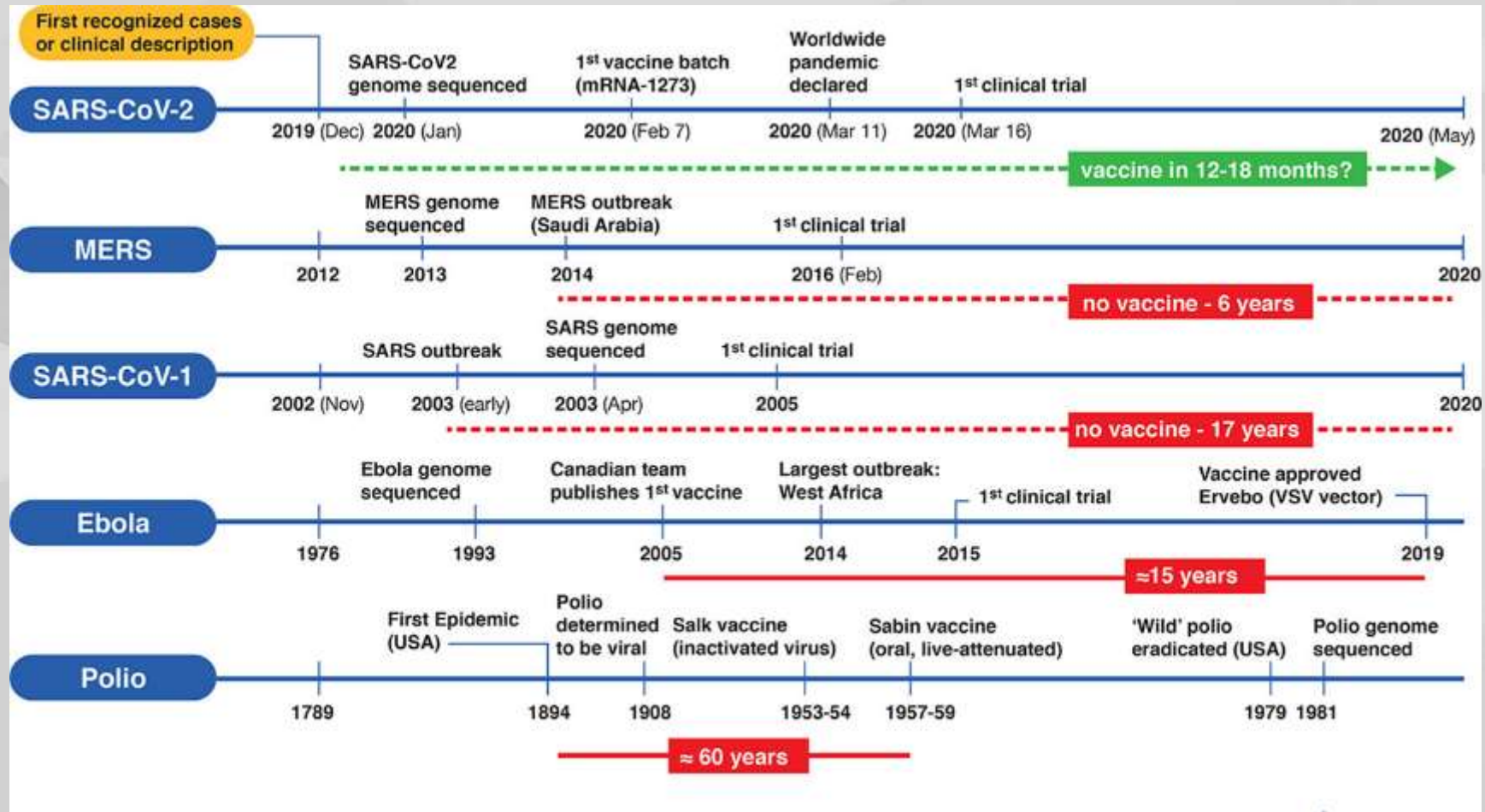
Antigen-presenting cells
Example:
Not currently licensed
COVID-19:
LV-SMENP-DC,
COVID-19/aAPC
in phase 1/2 clinical trials



42 aşı adayı klinik deneme
aşamasında
151 aşı pre-klinik aşamada
(2 Ekim 2020, DSÖ)



Aşı Geliştirme Süreleri




DRAFT landscape of COVID-19 candidate vaccines – 2nd October 2020

	Sayı	Faz I	Faz II	Faz III	Ülke-Firma	Doz	Olası tarih
İnaktive aşılar	7	1	3	3	Çin(5),* Kazakistan, Hindistan	2, İM	
Synovac (CoronaVac)	8800 kişi 18-60 Y->60 yaş			+	Çin	2, IM (0-14)	Ekim 2021
					* Sinovac: Türkiye’de 25 merkezde deneme		
Wuhan Institute of Biological Products/ Sinopharm Beijing Institute of Biological Products/ Sinopharm	5000 kişi >18 Y)			+	Çin	2, IM (0-21)	15.07.2021


DRAFT landscape of COVID-19 candidate vaccines – 2 October 2020

Viral vektör aşıları (replike olmayan)	Sayı	Faz I	Faz II	Faz III	Ülke-Firma	Doz	Olası tarih
ChAdOx1-S	50 000 >18 yaş (HIV+dahil)			+	Oxford/Astra Zeneca, (Britain, Brazil, India and South Africa, ABD) 2 nörolojik yan etki?	2, IM (4 hafta ara ile)	Primer: 2 Aralık 2020 Çalışma bitişi 5 Ekim 2022
Adenovirus Type 5 Vector	40 000 >18 yaş			+	CanSino Biological Inc./ Beijing Institute of Biotechnology	1, IM	Primer sonlanım: 30 Aralık 2021
Adeno-based (rAd26-S+rAd5-S)	40 000 >18 yaş			+	Gamaleya Research Institute Sputnik (Rusya)	2, IM (0-21)	1 Mayıs 2021
Ad26.COV2-S	60 000 >18 yaş			+	Janssen (ABD) ABD, Güney Amerika, Güney Afrika, Ukrayna	1, IM	10 Mart 2023
GRAd-COV2		1			ReiThera/LEUKOCARE/Univercells	2, IM	31 Temmuz 2021

	Aşı Tipi	Çalışma grubu	Doz	Olası tarih
Protein subünit aşılar				
Novavax SARS-CoV-2 rS/Matrix-M1 Adjuvant	Full length recombinant SARS CoV-2 glycoprotein nanoparticle vaccine adjuvanted with Matrix M	6750 18-64 yaş 2250 >65	2 doz, IM (0-21)	-
RNA aşıları				
Moderna/NIAID	LNP (Lipid nanopartikül) encapsulated mRNA	30000 (800 faz II)	2 doz, IM 0-28 gün	27 Ekim 2022
BioNTech/Fosun Pharma/Pfizer	3 LNP-mRNAs	43998 3 yaş grubu (Faz 1: 18-55 Y, 65 - 85 yaş ; Phase 2/3: ≥16 yaş	2 doz, IM 0-21 gün	Primer tamamlama 13 haziran 2021 Sekonder: 11 Aralık 2022

151 Aşı adayı pre-klinik aşamada

Türkiye'deki Merkezler	Aşı Adayı Tipi	Aşama
Ege Üniversitesi	DNA aşısı	Preklinik
Selçuk Üniversitesi	İnaktive aşı, mRNA aşısı	Preklinik
Erciyes Üniversitesi	İnaktive aşı	Preklinik
Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi / Acıbadem Labmed Health Services A.S.	Kodon de-optimized canlı attenüe aşı	Preklinik
Ankara Üniversitesi	Adenovirüs bazlı (non-replikating viral vektör)	Preklinik
Erciyes Üniversitesi	Adenovirüs 5 bazlı (nonreplikating viral vektör)	Preklinik
Izmir Biomedicine and Genome Center	Protein Subünit (Rekombinant S protein)	Preklinik
Boğaziçi Üniversitesi	Protein Subünit (Peptide + novel adjuvant)	Preklinik



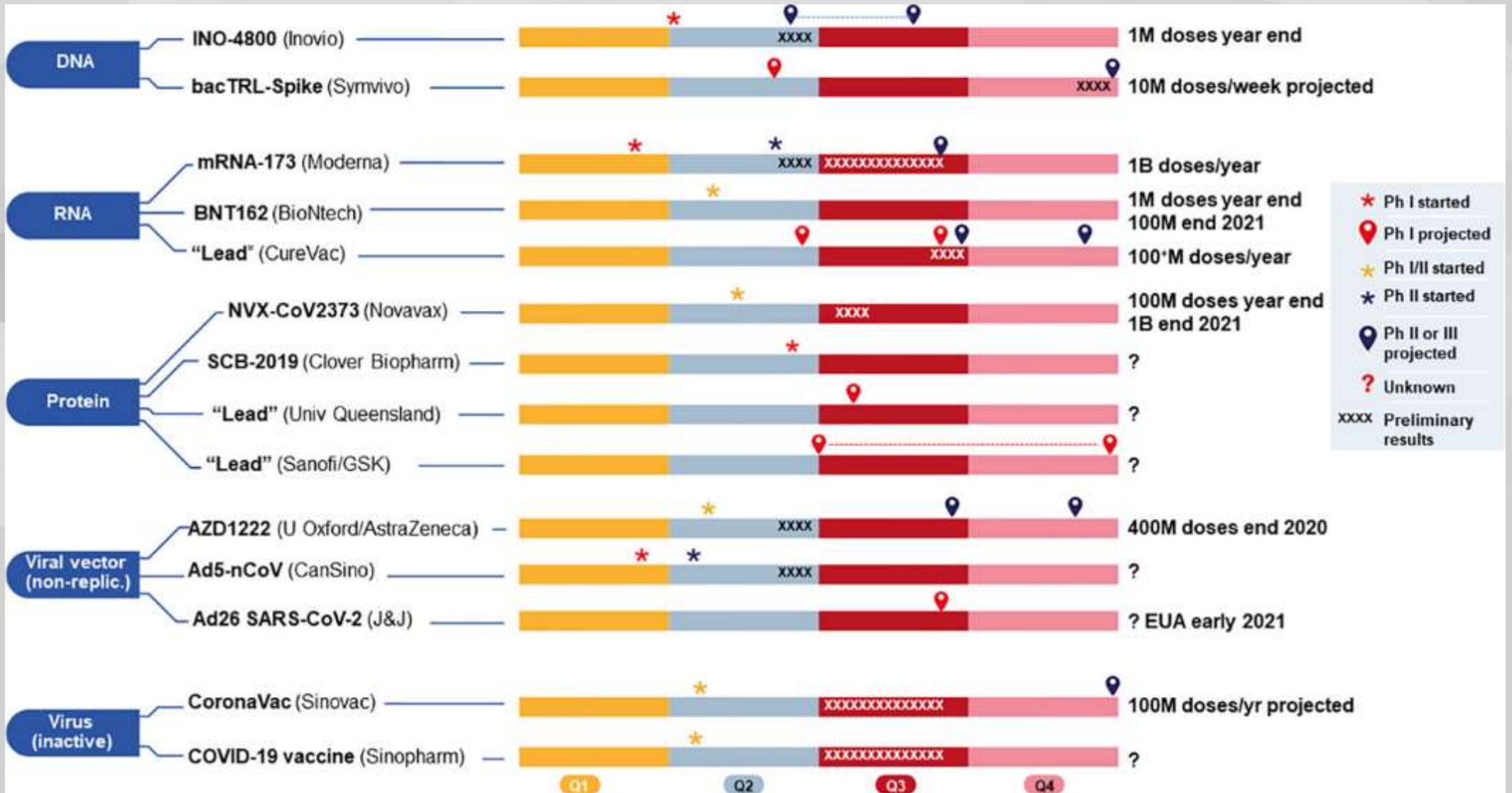
COVID-19 Aşı Çalışmalarında Ölçütler

- Spike proteine karşı IgG antikor yanıtı
- T hücre yanıtı
- COVID-19 insidensi (plasebo grubu ile karşılaştırma)
 - (İlk 1 yılda)
- Ağır COVID-19 insidensi (plasebo grubu ile karşılaştırma)
 - (İlk 1 yılda)
- Yan etki (1. hafta- 28. gün)



COVID-19 aşılarından beklenti

- Güvenli ve etkin olması
- İnfeksiyonu alınca hastalığı olumsuz etkilememesi
- Tüm aşılananların ağır hastalığa karşı korunması
- Toplumsal bağışıklığı oluşturabilmesi (%67)
- Uzun süreli koruma
- **Aşı herkese sağlanabilecek mi?**





TEŞEKKÜRLER