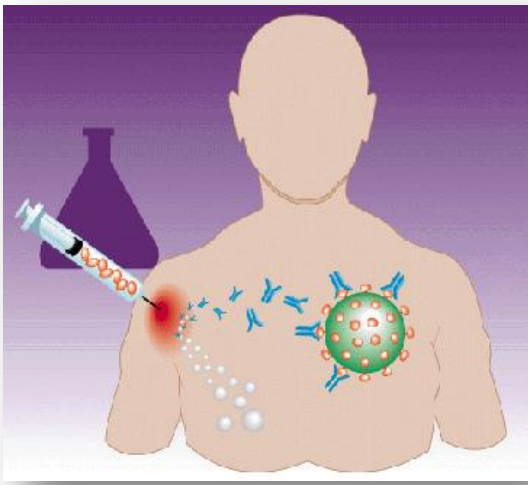




Ajuvanlar, katkı maddeleri ve sanayi atıkları

Dr.Funda Timurkaynak

Başkent ÜTF

İstanbul Hastanesi

6.12.2014

Sunum planı

- Tanım
- Tarihçe
- Etki mekanizması
- Klinik kullanımda olan adjuvanlar
- Yeni geliştirilen ajuvanlar
- Aşıda yer alan katkı maddeleri

Ajuvanlar

- Aşıda yer alan antijenin etkinliğini arttıran maddeler
- İnaktif aşılar için gerekli
 - İnaktivasyon-saflaştırma sırasında immünojen kaybı



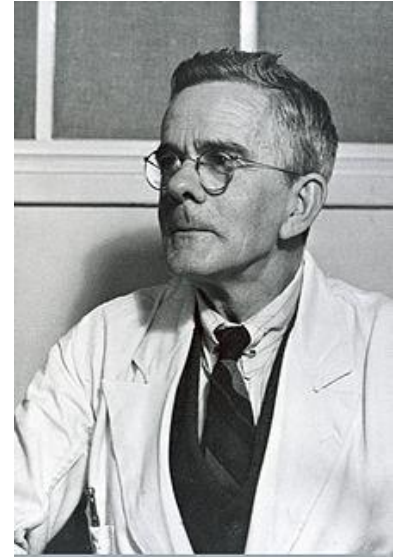
Tarihçe

- 1920'li yıllar; Gaston Ramon
 - Difteri ve tetanoz toksoidi ile çalışırken absesi olan atlarda antikor artışını saptıyor
 - Nişanta içeren maddelerin antikoru arttırdığını gözlemliyor
 - Ajuvan adını veriyor
 - "*Adjuvare*" = yardım etmek



Tarihçe

- 1926; Alexander Glenny
 - Atlarda alüminyum tuzları ile difteri toksoidine antikor yanıtının arttığını gösteriyor
- 1930'lu yıllar; Jules Freund
 - Su- yağ emülsiyonu ve mikobakteri
 - Güçlü immün yanıt sağlıyor
 - Ciddi reaksiyon nedeniyle insanda kullanılamıyor



Bugün

- Aluminium salt
- Virosome
- MF59
- AS04
- RC-529
- AS03
- ISA 51
- Thermo-reversible oil-in-water emulsion

- Pandemic influenza (Subunit)
- Pandemic influenza (Subunit)
- Non-small-cell lung cancer (Protein)
- Pandemic influenza (Subunit)

- Hepatitis B (Protein)
- HPV (DNA recombinant)
- HPV (DNA recombinant)
- Hepatitis B (DNA recombinant)

- Invasive pneumococcal disease

- Influenza (Subunit)

- Influenza (Subunit)

- Invasive meningococcal disease

- Hepatitis A (Inactivated)

- Hepatitis A (Inactivated)

- Hepatitis B (DNA recombinant)

- Pertussis (Subunit)

- Polio (Inactivated)

- Diphtheria (Toxoid)

- Tetanus (Toxoid)

- Pertussis (Inactivated)

Thermo-reversible oil-in-water emulsion ➤

ISA 51 ➤

AS03 ➤

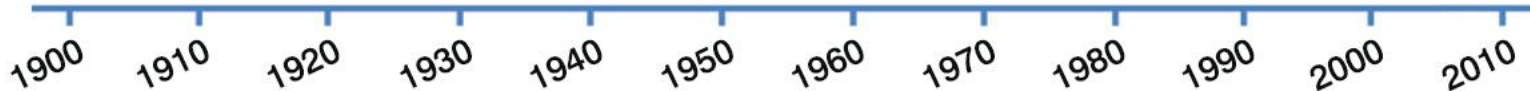
RC-529 ➤

AS04 ➤

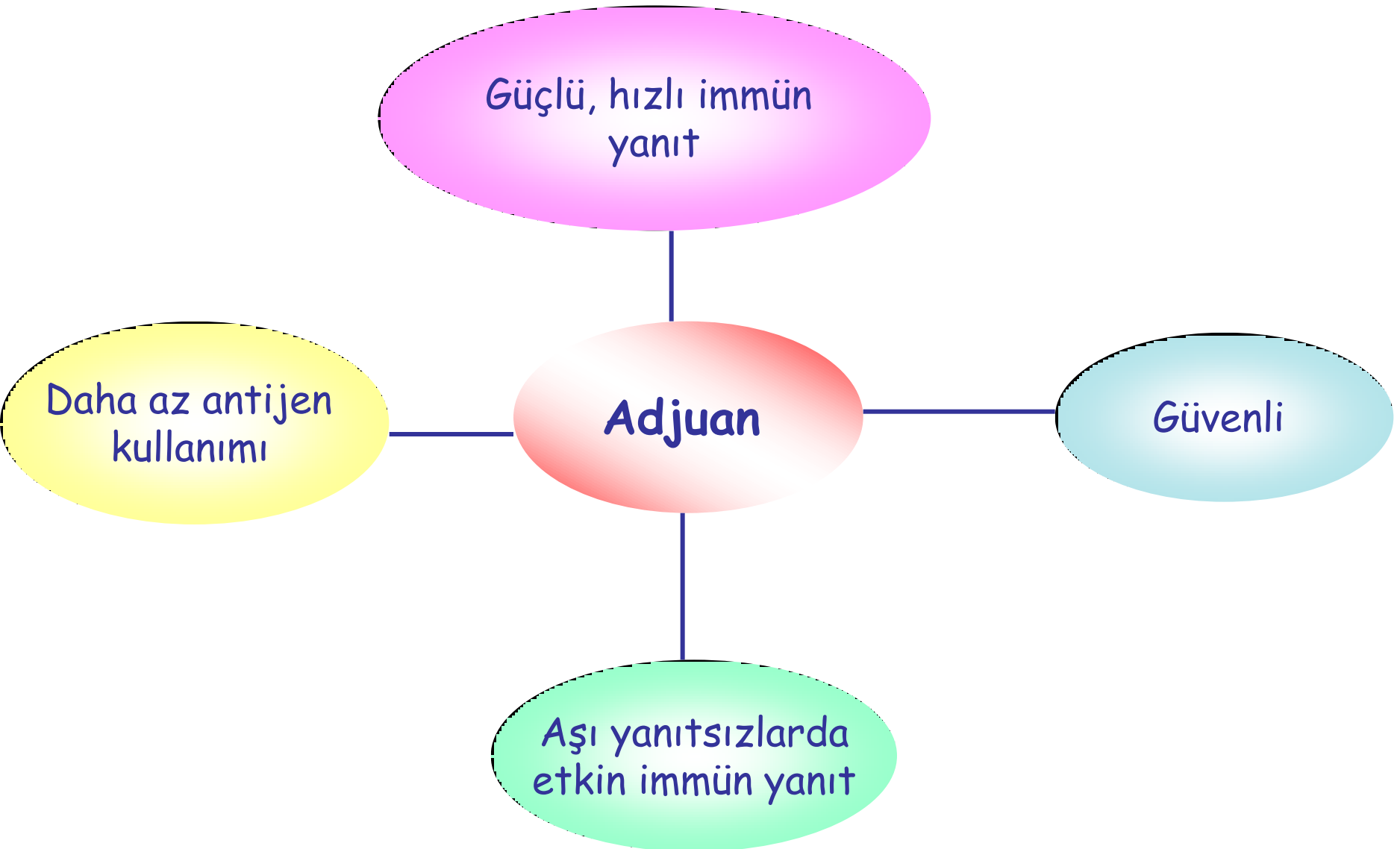
MF59 ➤

Virosome ➤

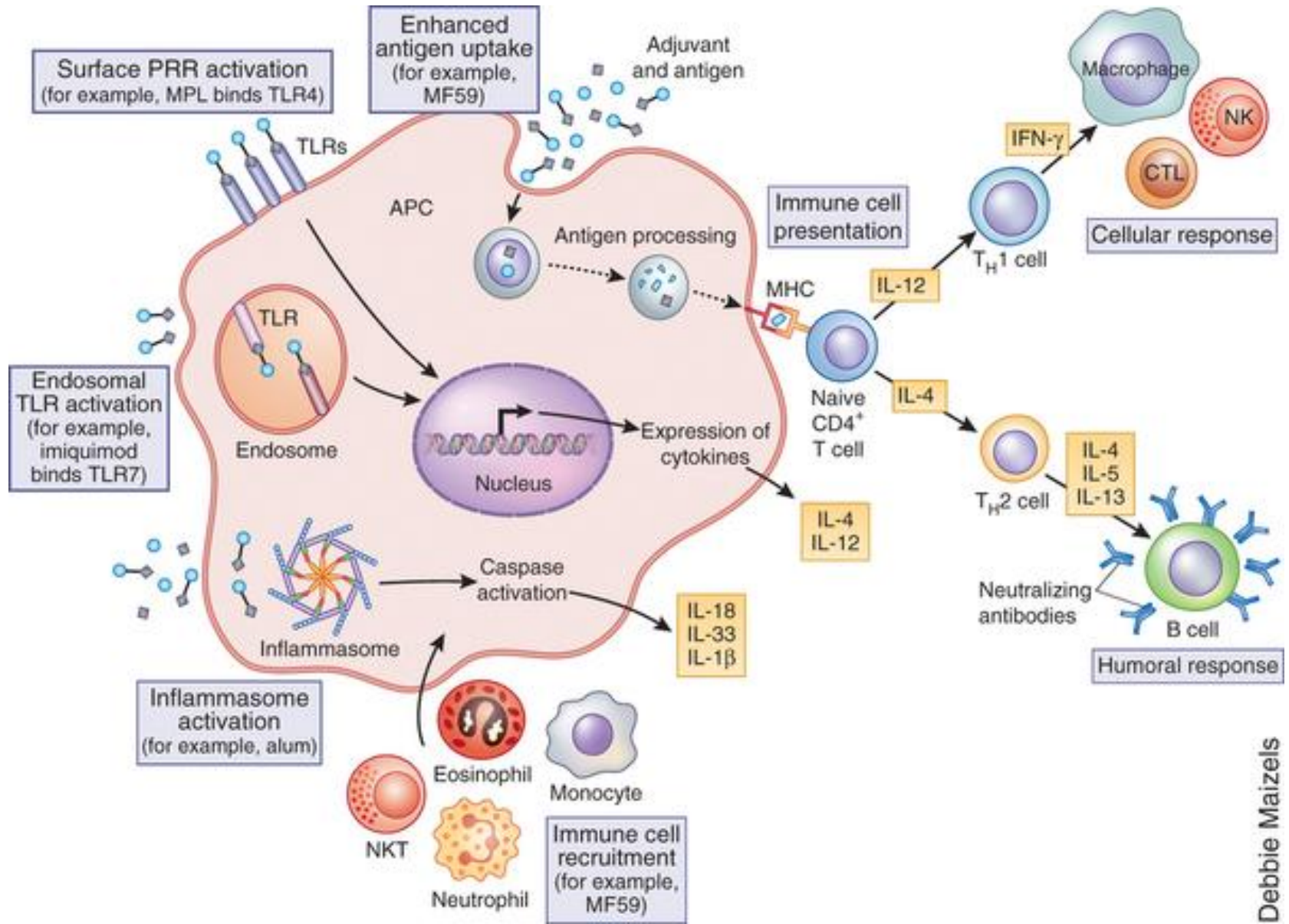
Aluminium salts ➤



İdeal ajuvan nasıl olmalı?

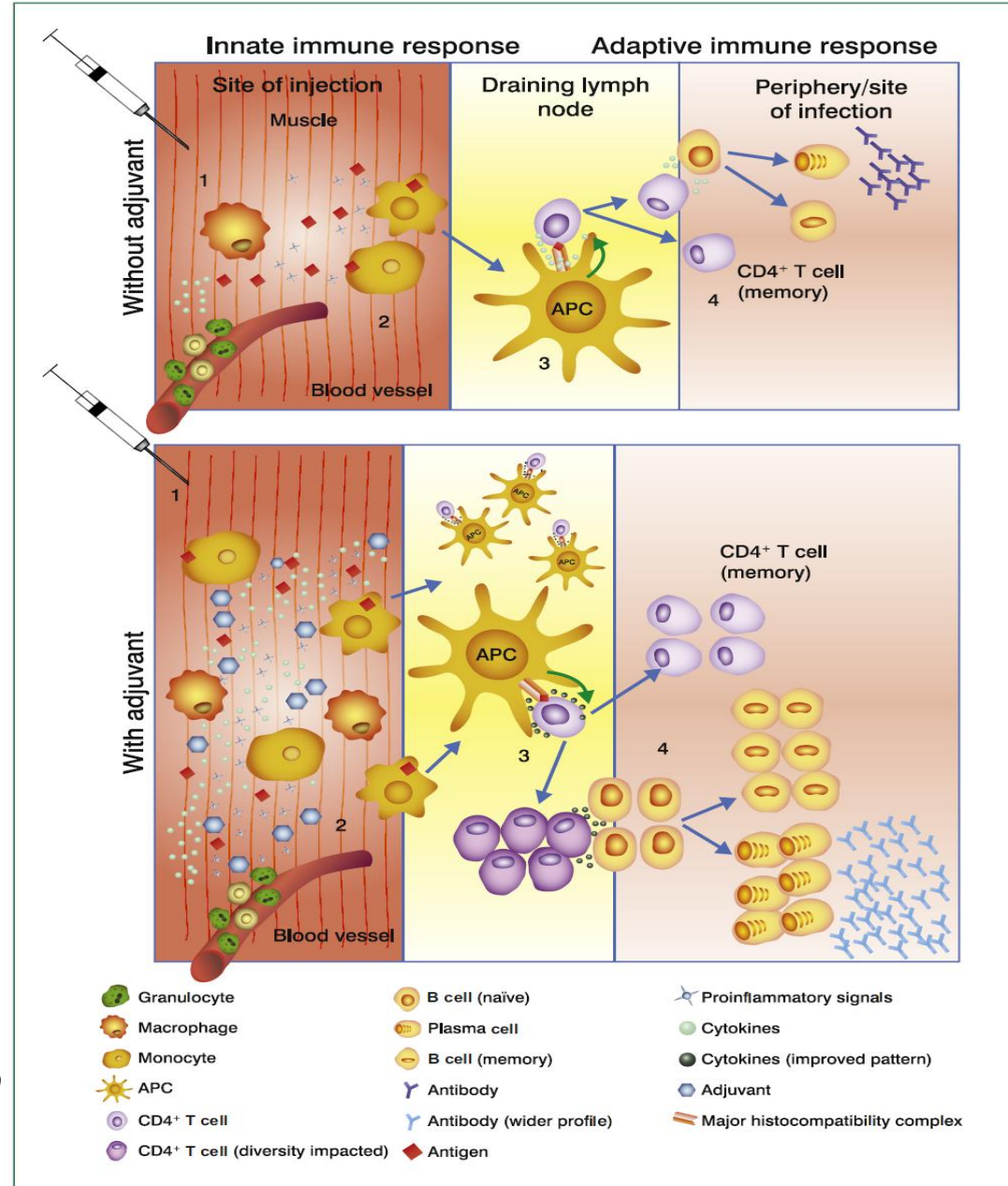


Ajuvanlar nasıl çalışır?



Ajuvanlar nasıl çalışır?

- Monosit, makrofaj, dentritik hücrelerin bölgeye toplanmasında artış
- Lokal sitokin yanıtında artış
- Antijen sunan hücre (APC) sayısında artış
- CD₄ T hücrelerinde artış
- Antikor üretiminde artış



Hangi ajuvanlar?

- **Klinik kullanımda olanlar**
 - Alüminyum tuzları
 - Emülsiyonlar
 - Virozomlar
 - Virüs benzeri partiküller

Hangi ajuvanlar?

- **Yeni geliştirilenler**
 - Toll-like reseptör agonistleri
 - Monofosforil lipid A, immün stimülatör sekanslar (CpG), imidazokunolinler, poliinosinik asit
 - Saponinler (Q21)
 - İmmün stimülan kompleksler (ISCOMs)
 - Sitokinler
 - Taşıyıcı sistemler
 - Polimerik mikrosferler, nano tanecikler
 -

Alüminyum tuzları

- Hidroksit, fosfat, potasyum-sülfat (Alum)
 - Antijen, AL tuzuna hidrofobik ve elektrostatik ilişkilerle adsorbe edilir
 - Her tuzun antijene bağlanma şekli farklı
- Etki mekanizması
 - Başlangıçta antijenin dokuda bulunma süresini uzattığı kabul ediliyor (*Depo etkisi*)
 - Hücresel immünite üzerine etkisi yok



Endolizozom rüptürü
Ürik asitin açığa çıkışı



Nod-benzeri reseptör ailesi
(NLRP3) ve Kaspaz-1'in aktivasyonu



IL1, IL18 ve IL33 salınımı



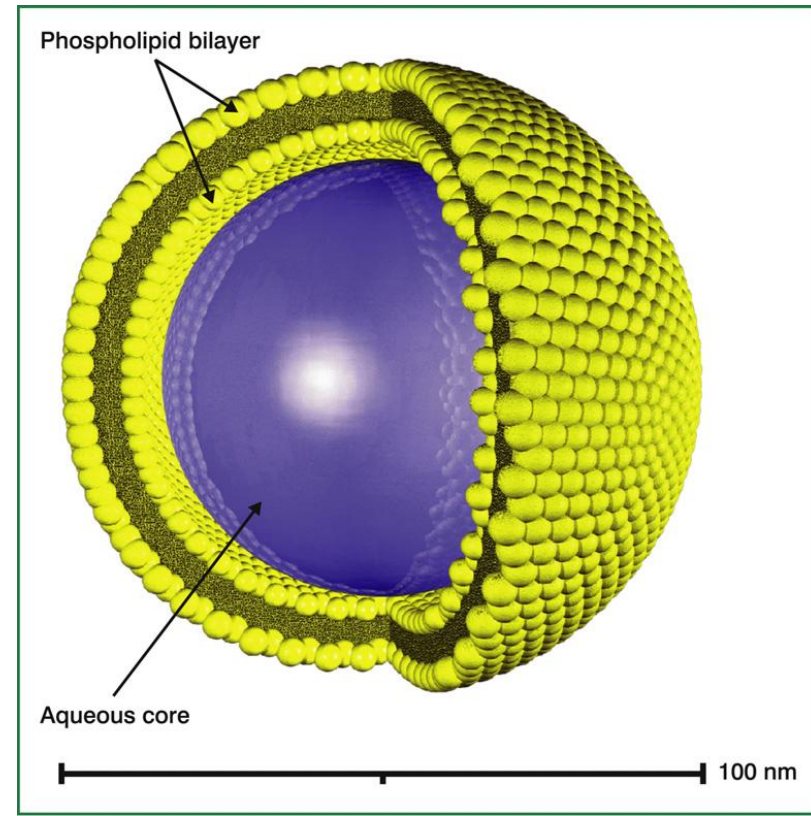
Doğal immün hücrelerin toplanması
APC tarafından daha etkin antijen alımı

Alüminyum tuzları

Adjuvan	Aşı (Piyasada bulunan ürün)
AL hidroksit AL fosfat	Boğmaca,difteri,tetanoz,polio (Pediarix, Pentacel, Boostrix) HBV (Engerix, Recombivax) HAV (Vaqta,Havrix) Pnömonokok (Prevenar) İnfluenza (Fluval, Panflu)
AL hidroksi fosfat sülfat	HPV(Gardasil)

Lipozom

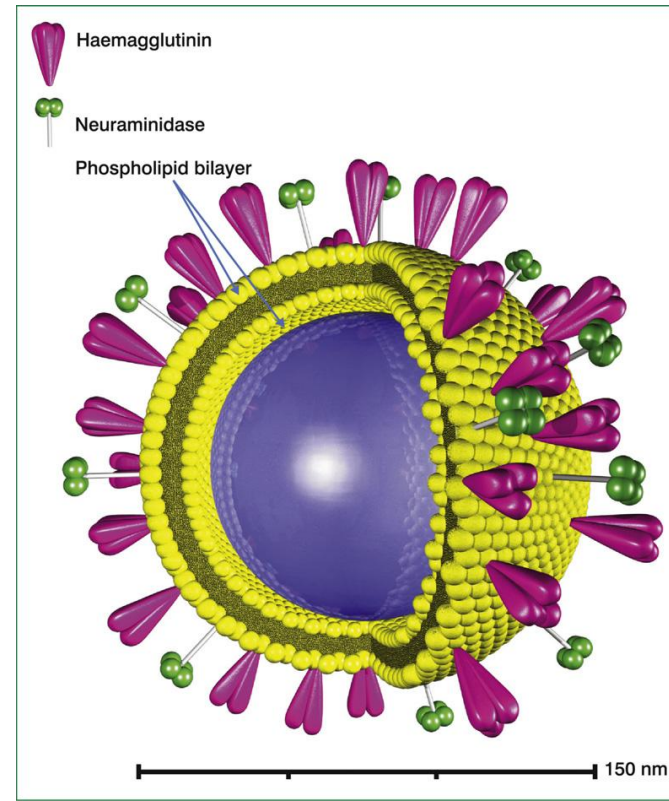
- Fosfolipid tabaka içinde su molekülü
 - Antijen taşıyan aracı moleküller



Virozom

Lipozom + viral glikoprotein

- Viral genom içermez
- Antijen taşıma araçlarıdır
- APC'in antijen alımını hızlandırır
 - İnfluenza virus HA antijeni APC tarafından endositozla alınır, proteoliz sonrası antijenler T hücrelerine sunulur

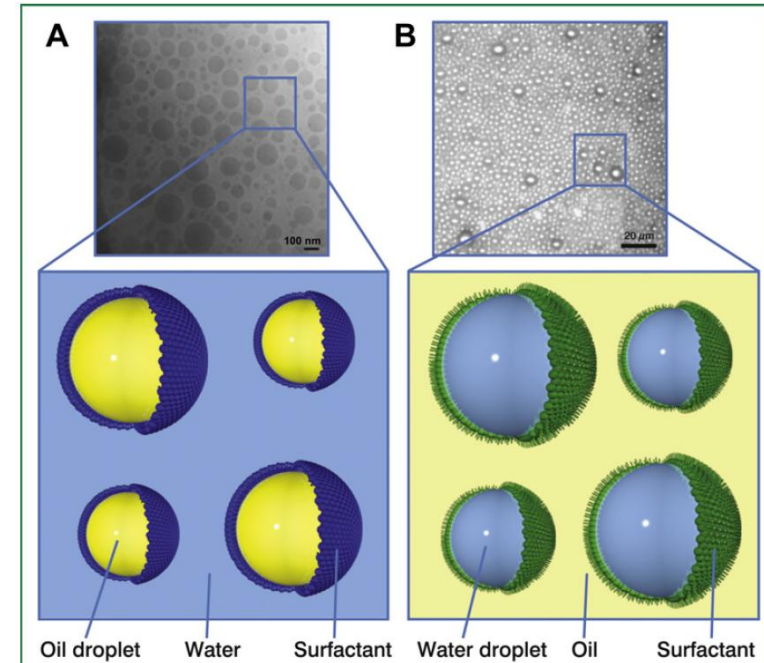


Virozom

Ajuvan	Aşı	Piyasada bulunan ürün
Virozom	Hepatit A İnfluenza (mevsimsel)	Epaxal Inflexal

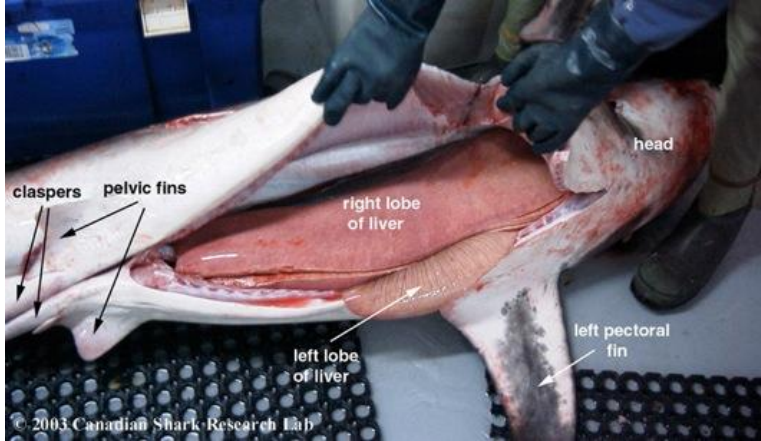
Emülsiyonlar

- Birbiri içinde çözünemeyen iki bileşik içerir; Su ve yağ
 - En sık su-yağ emülsiyonu kullanılır
 - Surfaktanlarla stabilize edilirler
 - Tween 80 ya da Span 85



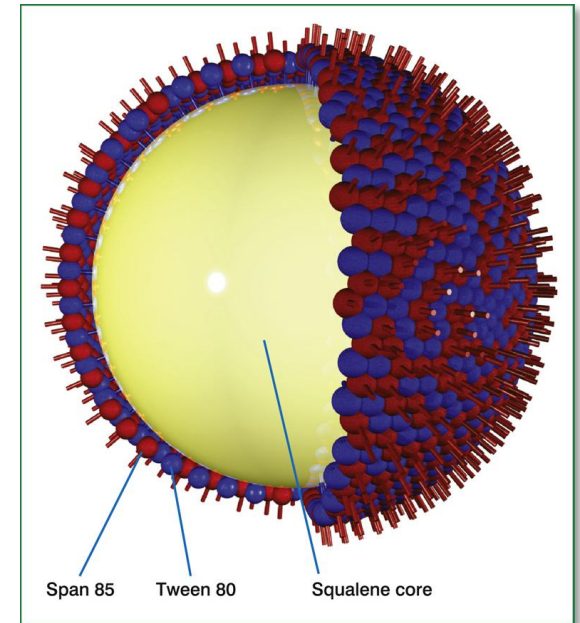
Su-yağ emülsiyonunda **Skualen** kullanılır

- Birçok steroid hormon, vit D ve kolesterolün öncülü



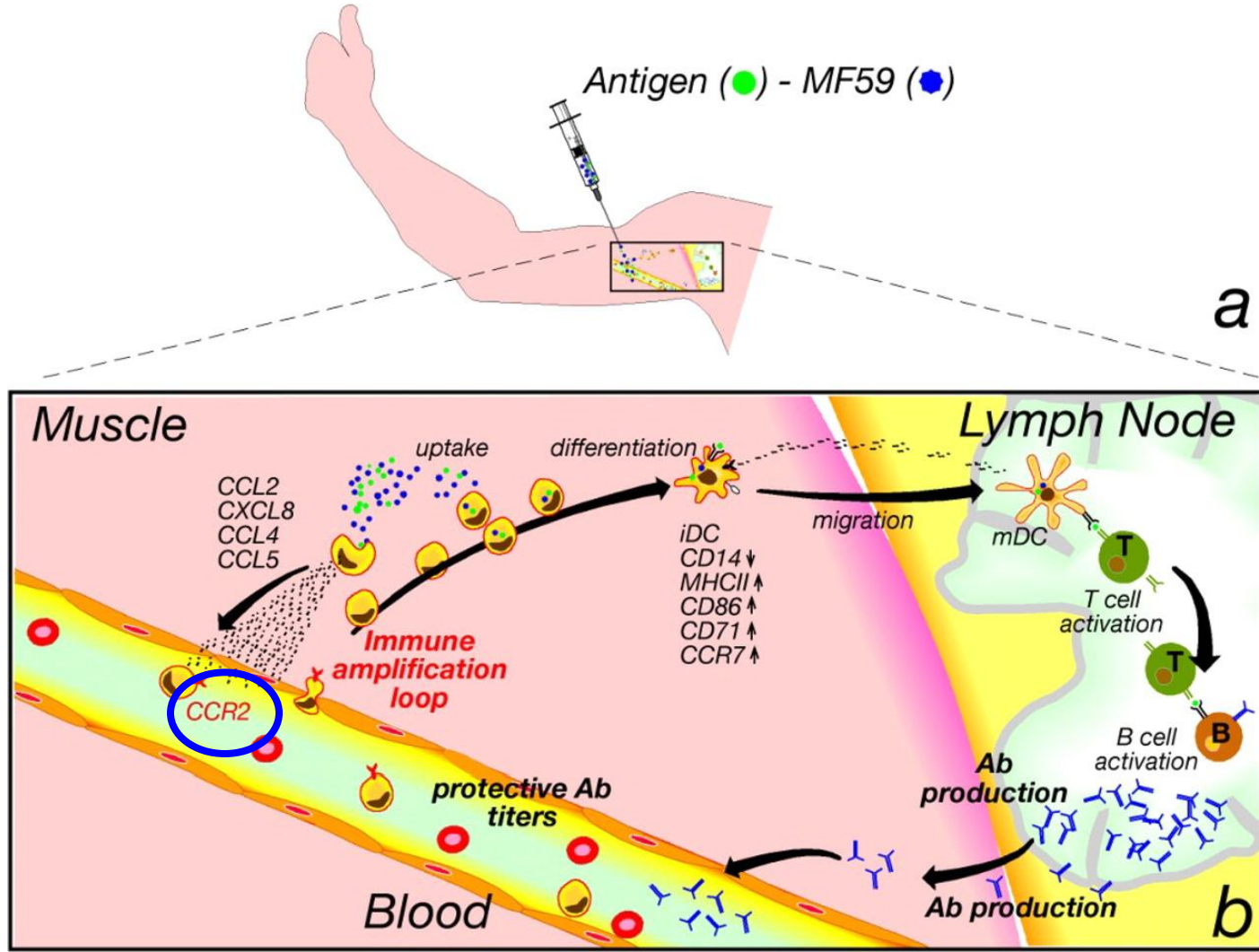
MF59

- Skualen içeren su- yağ emülsiyonu
 - Sürfaktan olarak Tween 80 ve Span 85 içerir



Lokal kemokin artışıyla kandan aşı bölgesine hücre geçişini sağlar

Doğal immün hücrelerin antijen alımını ve matür forma dönüşünü arttırır



MF59

- AL tuzlarına göre daha yüksek antikor ve T hücre yanıtına neden olur
- Yaşlılarda ve altta yatan hastalığı olanlarda daha iyi immün yanıt
- İnfluenza virusları için aşı içeriğinde olmayan varyant suşlara çapraz immüniteyi uyardığı gösterilmiş

Adjuvan	Aşı	Piyasada bulunan ürün
Su- Yag Emülsiyonu MF-59	Influenza (H5N1)	Fluad, Focetria
	Influenza (H1N1)	
	Influenza (mevsimsel)	

Yeni geliştirilenler



Kombine ajuvanlar

Amaç; uzun süreli, potent hücresel ve hümmoral immünite sağlamak

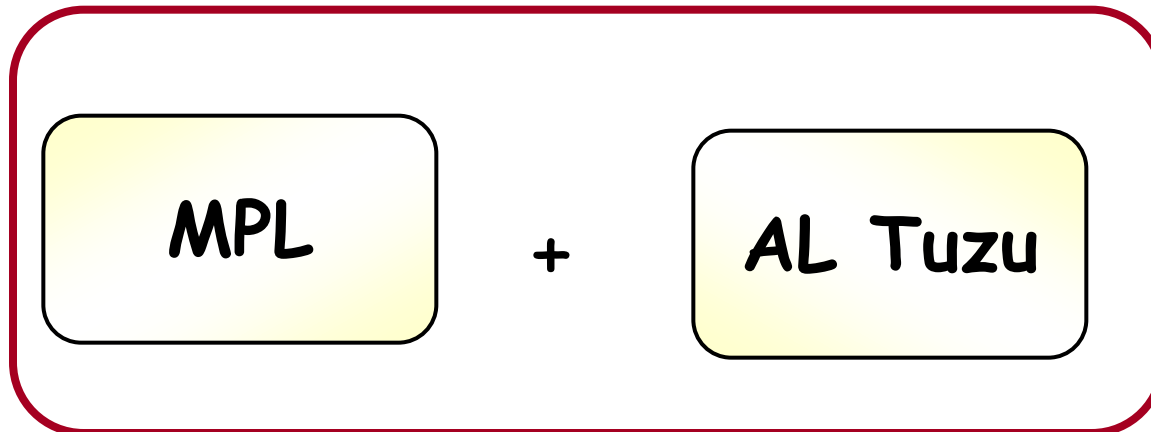
- Aduan sistem(AS)04, 03,01

*Coming Together is a Beginning.
Keeping Together is Progress.
Working Together is Success.
-Henry Ford*



AS04

- Monofosforil lipid A (MPL) ve AL tuzları (hidroksit/ fosfat) içerir
 - MPL, *Salmonella minnesota* izolatının LPS'nin hidroliz ve saflaştırılması ile elde edilir
- İmmün stimülan etki LPS benzer
 - LPS'den daha az reaktif

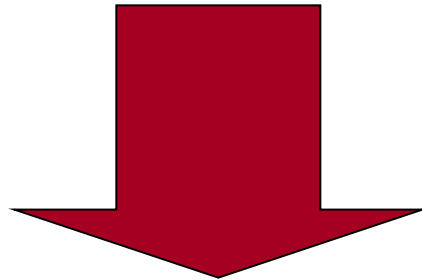


AS04

TLR4 uyarımı

APC'in matürasyonu

Th hücrelerin matürasyonu ile sitokin
ekspresyonunun indüklenmesi



Hücresel ve humoral immün yanıtta artış

AS04

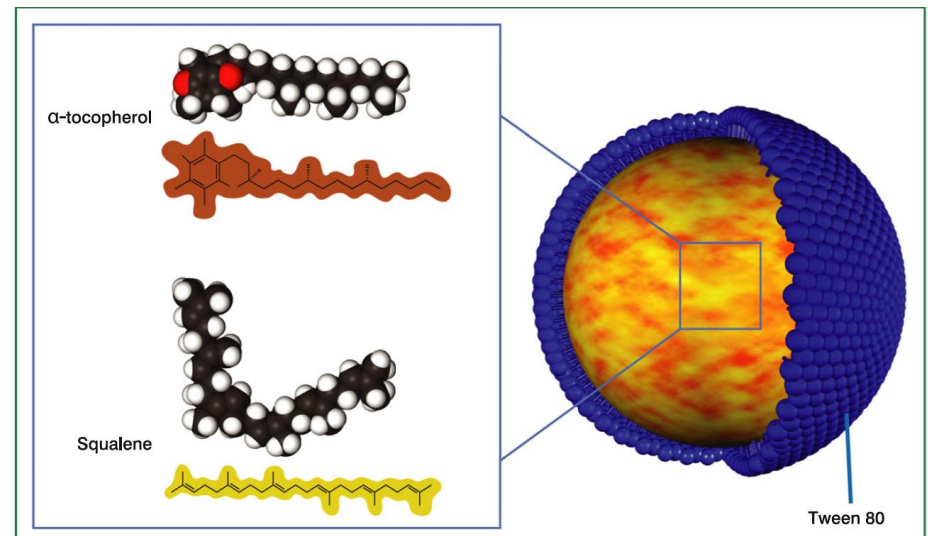
- HBV aşısı (FENDrix)
 - HD hasta grubunda daha hızlı, yüksek ve uzun süreli antikor yanıtı
- HPV aşısı (Cervarix)
 - Daha yüksek antikor düzeyi
 - Aşıda yer almayan yüksek riskli serotiplere çapraz immünite

AS03

A-tokoferol
(Vit E)

+

Skualen



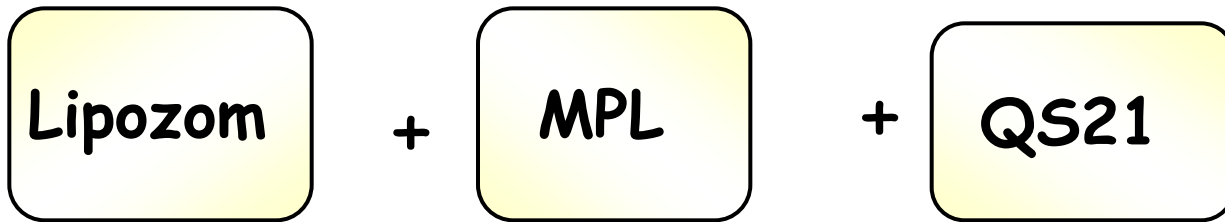
AS03

- Makrofaj ve monositlerden lokal sitokin ve kemokin salınımını artırır
- Lenf noduna hücre toplanmasını artırır
- Aşı yanıtları iyi
- Pandemik influenza (Pandemrix) aşısında daha az antijen kullanımına olanak sağlamış
 - Aşılanan çocuklarda narkolepsi yan etkisi bildirilmiş



Leroux-Roels I, et al. Lancet 2007;370:580
Roman F, et al. Vaccine 2010;28:1740

AS01



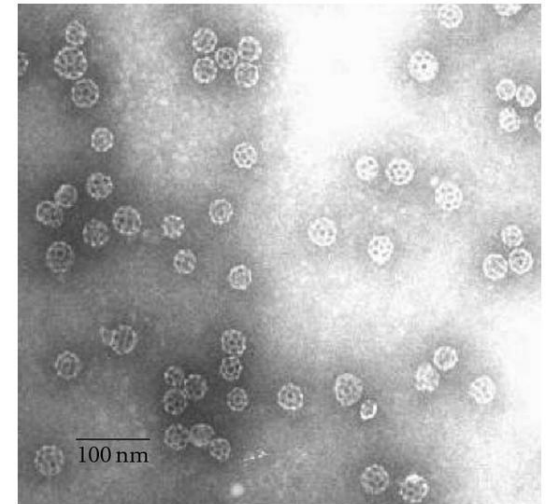
- Saponin derivatives (QS21)
 - APC'e antijen sunumunu artırır, CTL üretimini uyarır
 - HIV, sıtma ve tüberküloz aşılarında denleniyor

Montanid

- Yağ-su emülsiyonu + epidermal büyüme faktörü
- Mannid-mono-oleat emülsifer olarak yer alır
- Faz III çalışmaları sürüyor
- Kanseri aşısında deneniıyor

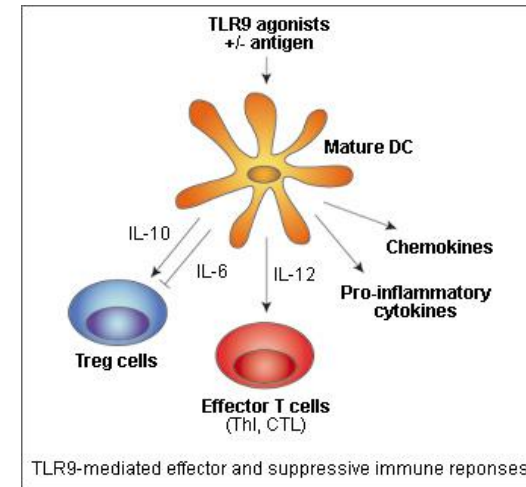
İmmün stimüle eden kompleksler

- ISCOM
 - Lipid+kolestrol+ QS21+antijen
- ISCOMATRIX
 - Lipid+kolestrol+ QS21
- APC tarafından hızlı alım
- Yüksek antikor titreleri
- İyi Th ve CTL yanıtları
- HCV, influenza ve kanser aşılarında denleniyor



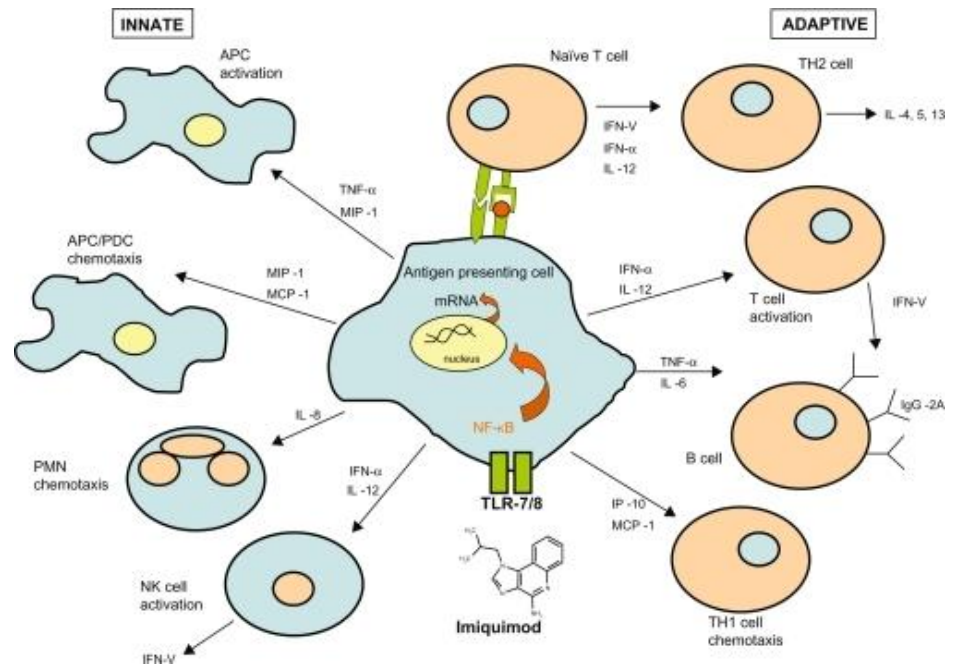
Mikrobiyal DNA immün stimulator sekanslar (ISS)

- TLR9 agonisti
- Proinflamatuvar sitokin salınımına indükler
- Hücresel ve humoral immüniteyi artırır
- **CpG**
 - Bakteriyel DNA'dan elde edilir
 - Hayvanlarda Th1 ve sitotoksik T lenfosit yanıtlarını arttırdığı gösterilmiş
 - HBV aşısı için faz III çalışmalar sürüyor
 - Sıtma, HPV, HIV ve kanser aşıları için aday



İmidazokunolinler

- Sentetik organik maddeler
 - İmikumod, resikumod
- TLR7 ve TLR8 agonisti
- Doğal ve hücreSEL immün yanıtı uyarır



Ajuvanların yan etkileri

- Lokal yan etkiler
 - Aşı yerinde ağrı, şişme, granülom, ülser (emülsiyonlarla sık)
- Sistemik
 - Ateş
 - Bulantı
 - Böbrek yetmezlikli hastada AL birikmesine bağlı
 - Demans, fatal nörolojik sendrom

Katkı maddeleri



İçerik türü	Örnek	Amacı
Koruyucu	Tiomerosal, fenol, fenoksietanol	Kontaminasyonu önlemek
Stabilizatörler	Şekerler, jelatin, MSG, glisin, insan kaynaklı albumin	Aşının etkinliğini korumak
Hücre kültür artıkları	Yumurta, mantar proteini	Aşı mikroorg. üretildiği ortam
İnaktive edici madde artıkları	Formaldehit, propiolakton, glutraldehit	Üretim aşamasında virüs inhb., toksinlerin inaktivasyonu
Antibiyotik	Neomisin	Üretim aşamasında bakteriyel kontaminasyonu önlemek

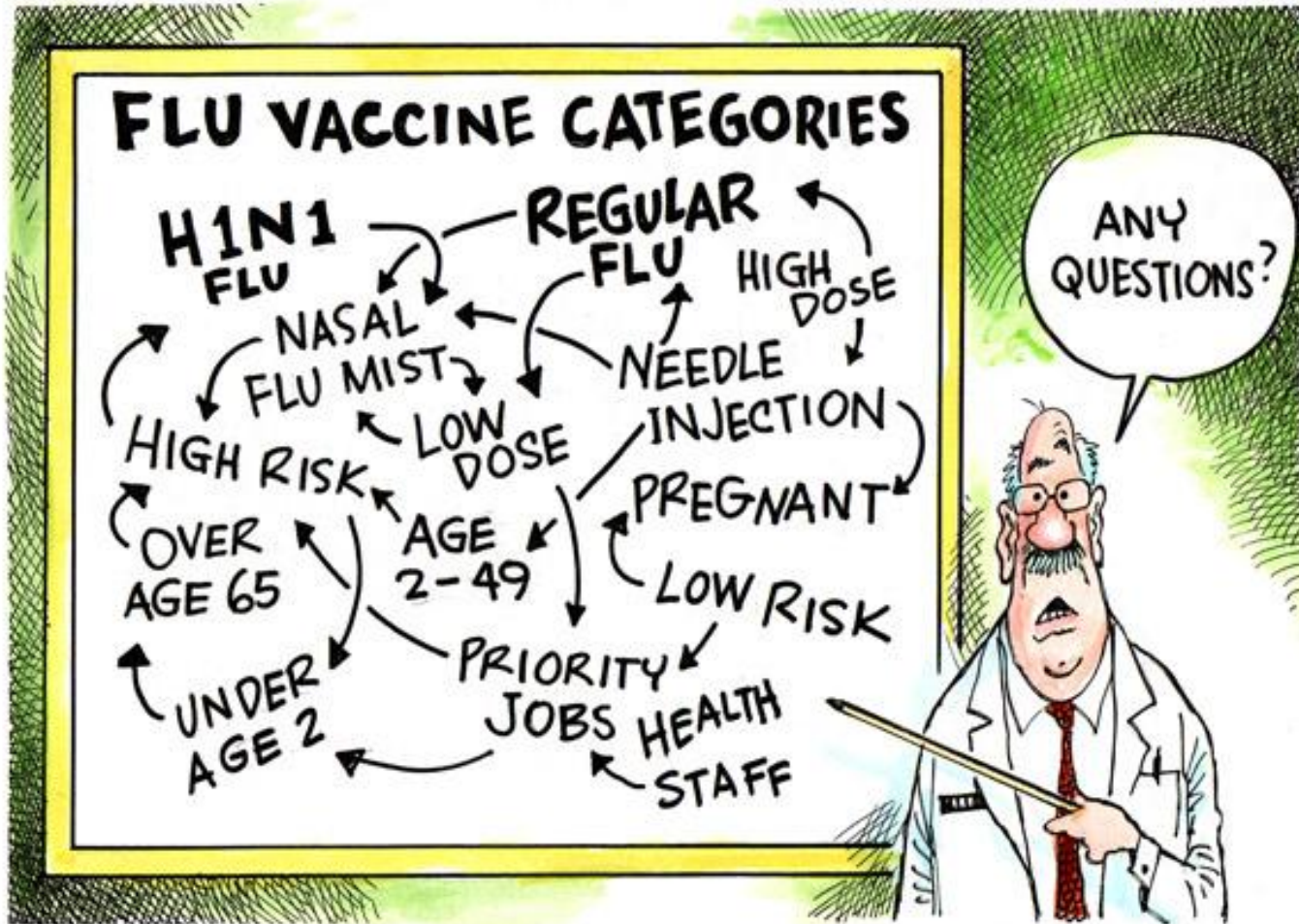
Tiomerosal

- Metaboliti
 - Tiosalisilik asit ve etil civa (%49)
- Yarı ömrü 7 gün
- ABD'de 2001 yılından itibaren aşı içeriğinden çıkarılmış
 - Çoklu doz grip aşısı hariç
 - DTaP ve DTaP-Hib üretim sürecinin başında var sonra uzaklaştırılıyor
- Otizm ya da nörolojik diğer yan etkiler ile ilişki gösterilmemiş

Bisiacchi P et al. Pediatrics, 2009; 123:475-82
Price C et al. Pediatrics 2010; 126:656-64



Teşekkürler



ANY QUESTIONS?

Aşı olmak
ya da olmamak
bütün mesele bu

