

# Adjuvanlar ve katkı maddeleri

**Dr.Funda Timurkaynak**

Başkent ÜTF

İstanbul Hastanesi

30.05.2015

# Sunum planı

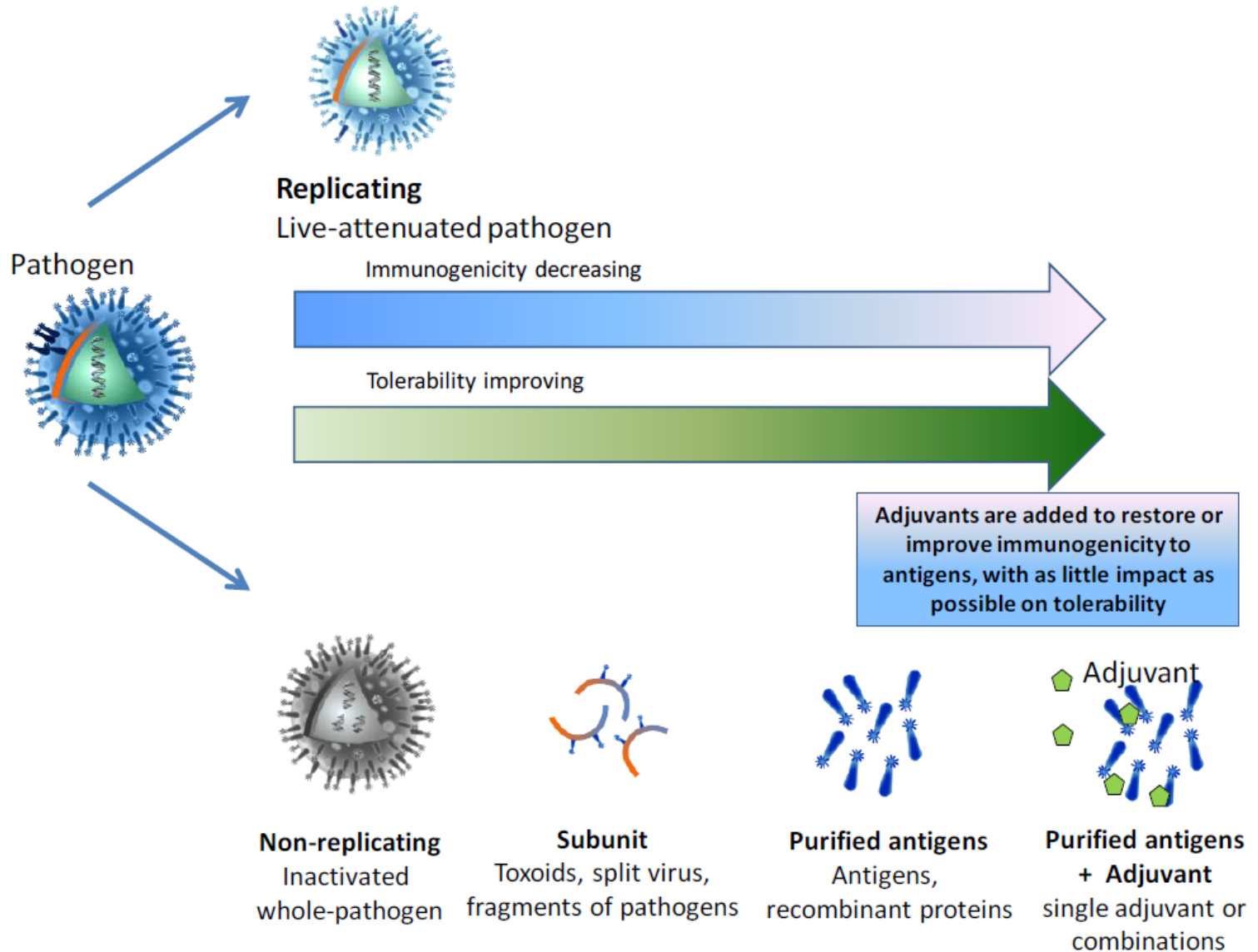
- Tanım
- Tarihçe
- Etki mekanizması
- Klinik kullanımda olan adjuvanlar
- Yeni geliştirilen adjuvanlar
- Aşıda yer alan katkı maddeleri

# Adjuvanlar

- Aşıda yer alan, antijenin etkinliğini arttıran maddeler



# Inaktif aşular için önemli



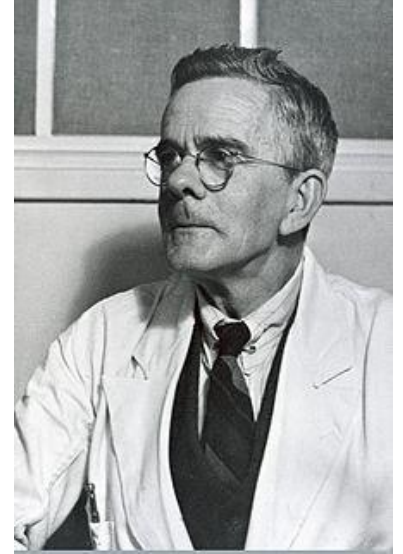
# Tarihçe

- 1920'li yıllar; Gaston Ramon
  - Difteri ve tetanoz toksoidi ile çalışırken absesi olan atlarda antikor artışını saptıyor
  - Nişasta içeren maddelerle aseptik abse yaratarak antikor artışı sağlıyor
  - Adjuvan adını veriyor
    - "*Adjuvare*" = yardım etmek

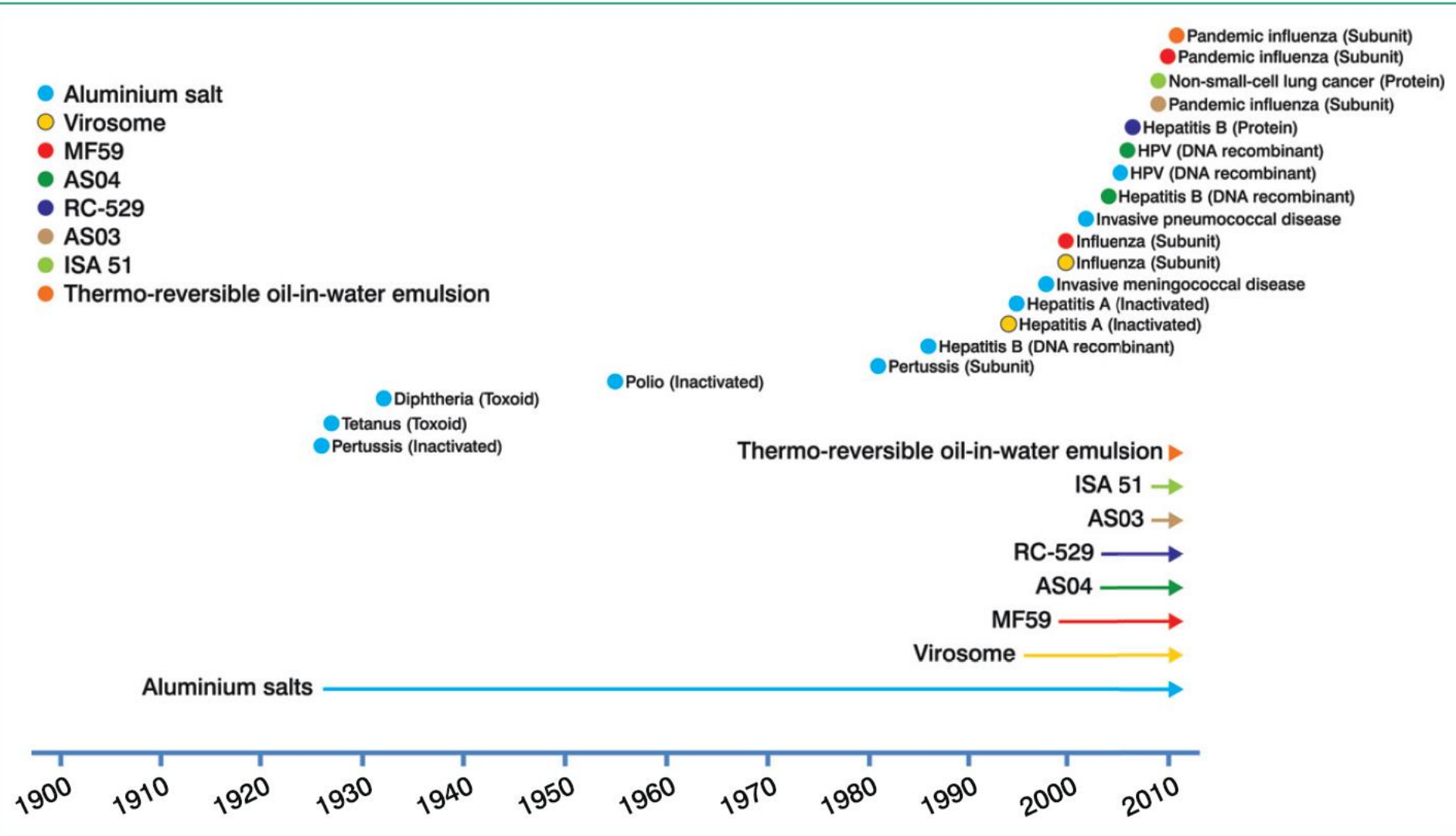


# Tarihçe

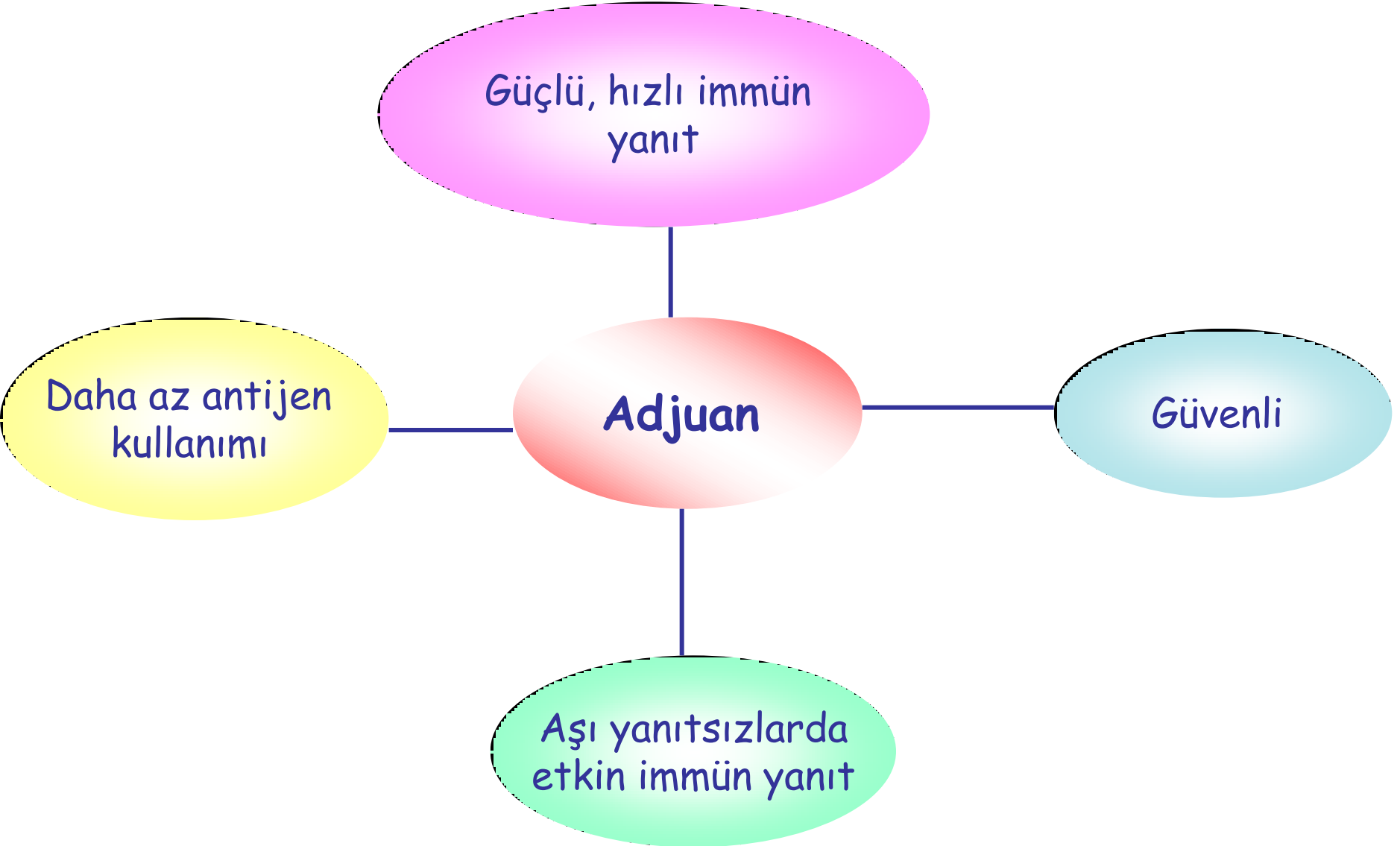
- 1926; Alexander Glenny
  - Atlarda alüminyum tuzları ile difteri toksoidine antikor yanıtının arttığını gösteriyor
- 1930'lu yıllar; Jules Freund
  - Su- yağ emülsiyonu ve mikobakteri
  - Güçlü immün yanıt sağlıyor
  - Ciddi reaksiyon nedeniyle insanda kullanılamıyor



# Bugün

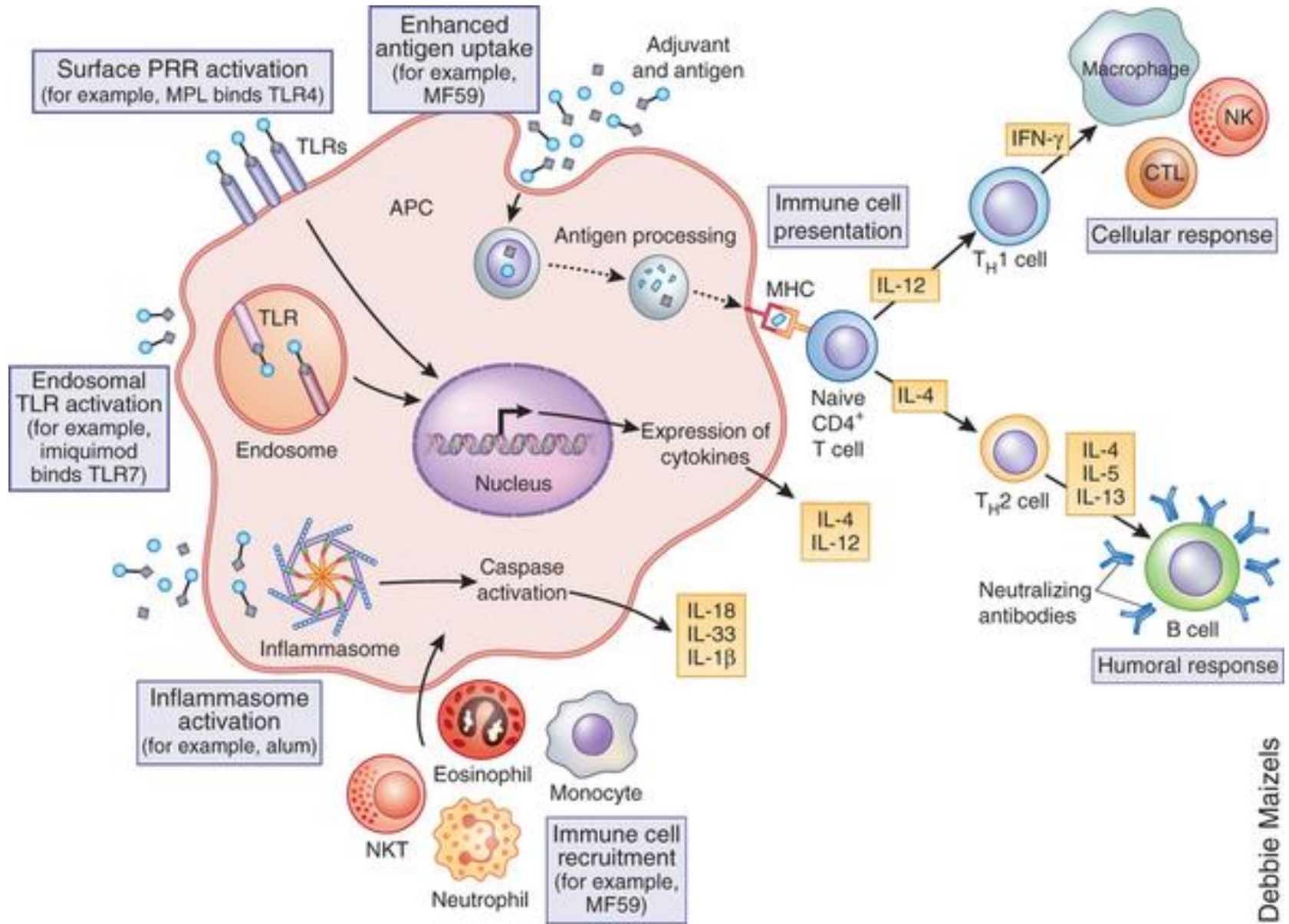


# İdeal adjuvan nasıl olmalı?



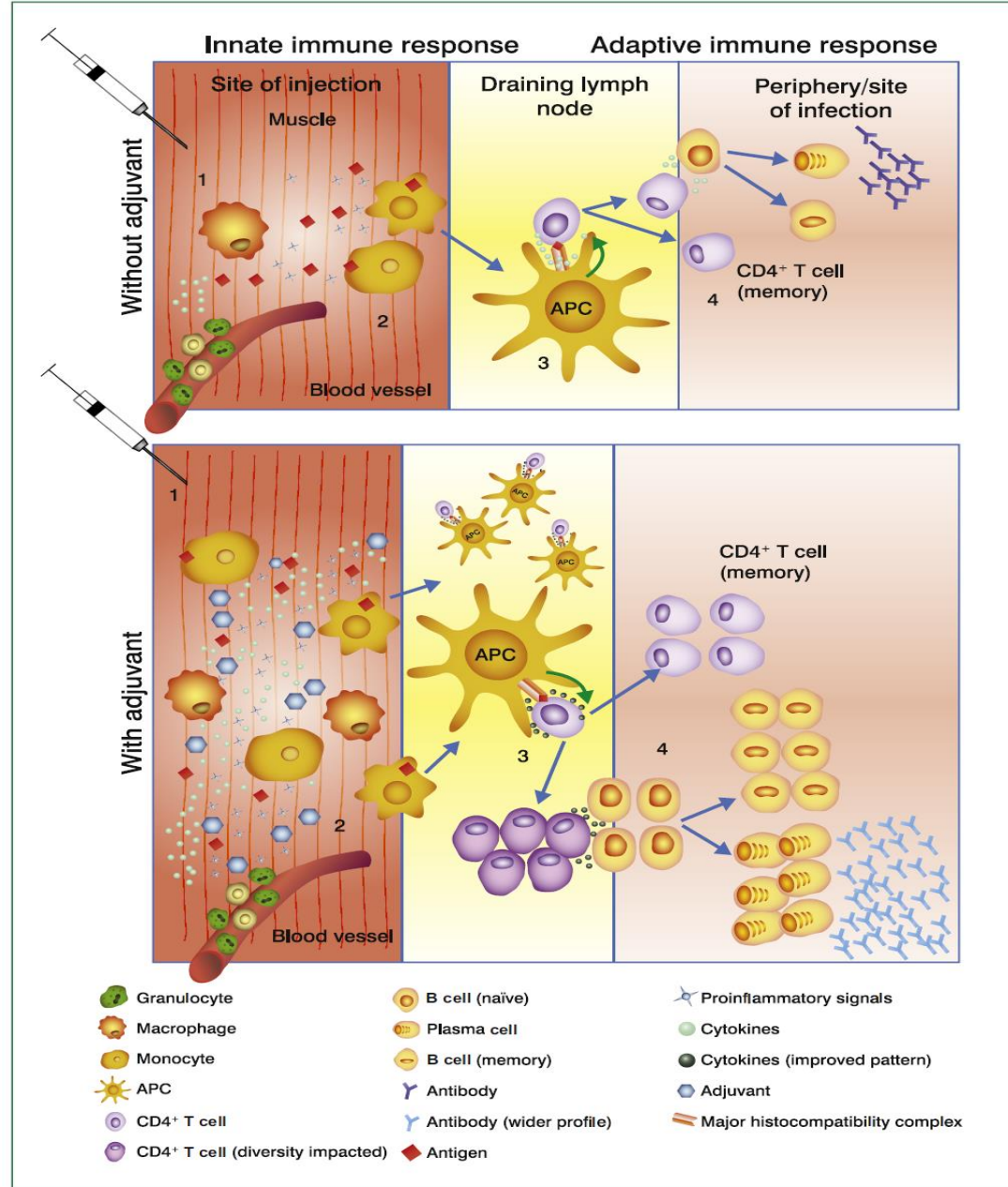


# Adjuvanlar nasıl çalışır?



# Adjuvanlar nasıl çalışır?

- Monosit, makrofaj, dentritik hücrelerin bölgeye toplanmasında artış
- Lokal sitokin yanıtında artış
- Antijen sunan hücre (APC) sayısında artış
- CD<sub>4</sub> T hücresinde artış
- Antikor üretiminde artış



# Hangi adjuvanlar?

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

# Hangi adjuvanlar?

- **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

Lambrecht BN, et al. Curr Opin Immunol 2009;21:23  
Seubert A et al. J Immunol. 2008;180:5402



Endolizozom rüptürü  
Ürik asitin açığa çıkışı



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



IL1,IL18 ve IL33 salınımı



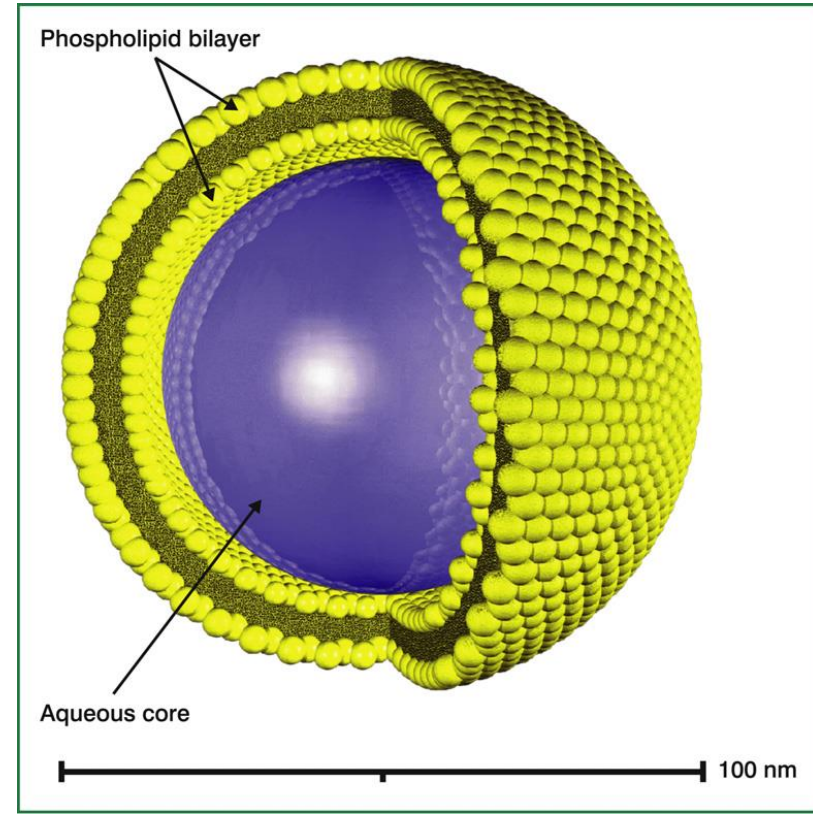
Doğal immün hücrelerin toplanması  
APC tarafından daha etkin antijen alımı

# 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

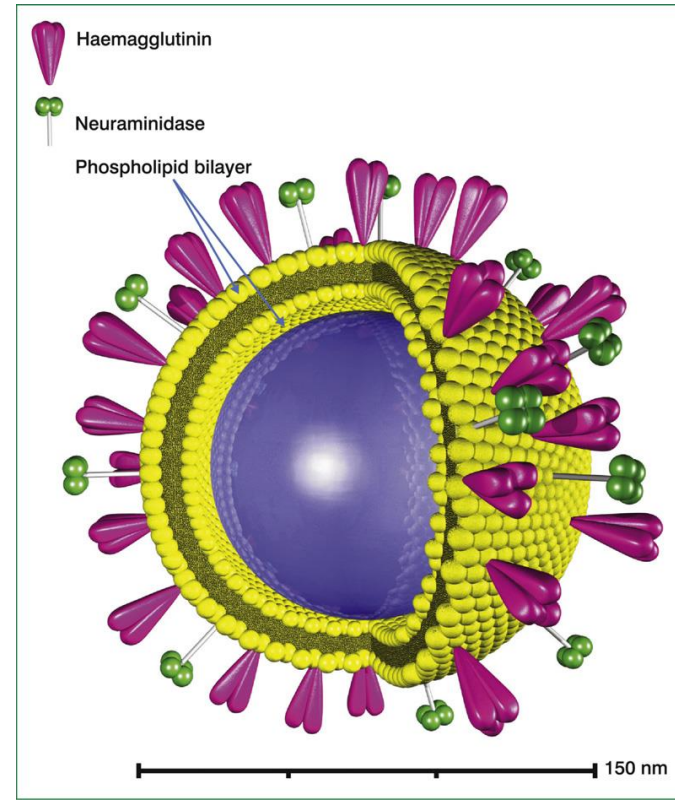




# Virozom

## Lipozom + viral glikoprotein

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

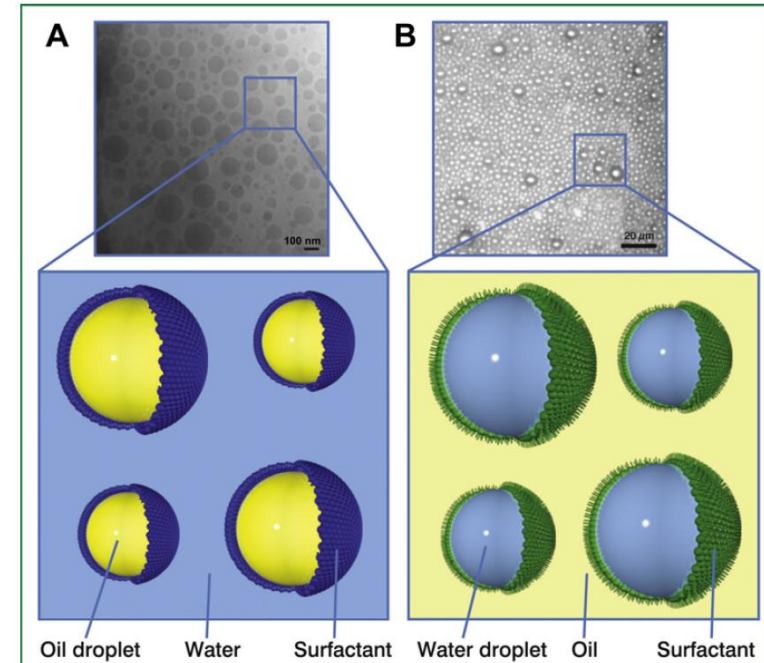


# Virozom

Adjuvan	Aşı	Piyasada bulunan ürün
Virozom	Hepatit A  İnfluenza (mevsimsel)	Epaxal  İnflexal

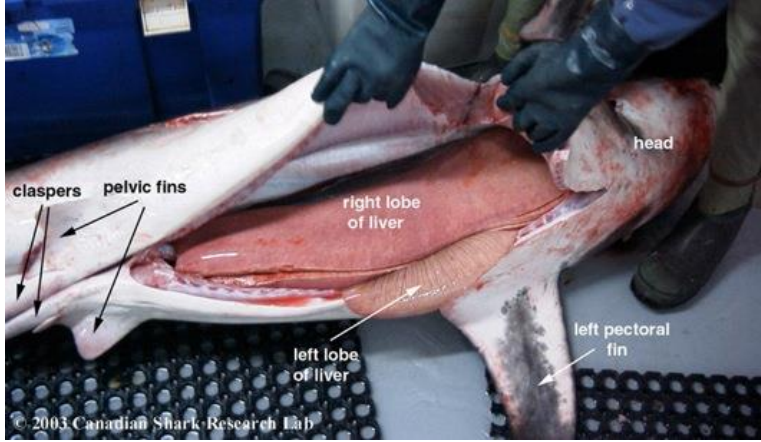
# Emülsiyonlar

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



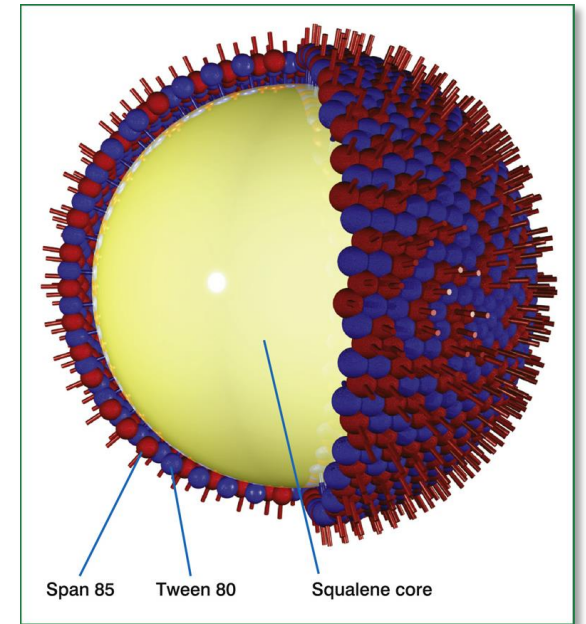
# Su-yağ emülsiyonunda **Skualen** kullanılır

- Bir çok steroid hormon, vit D ve kolestrolün öncülü



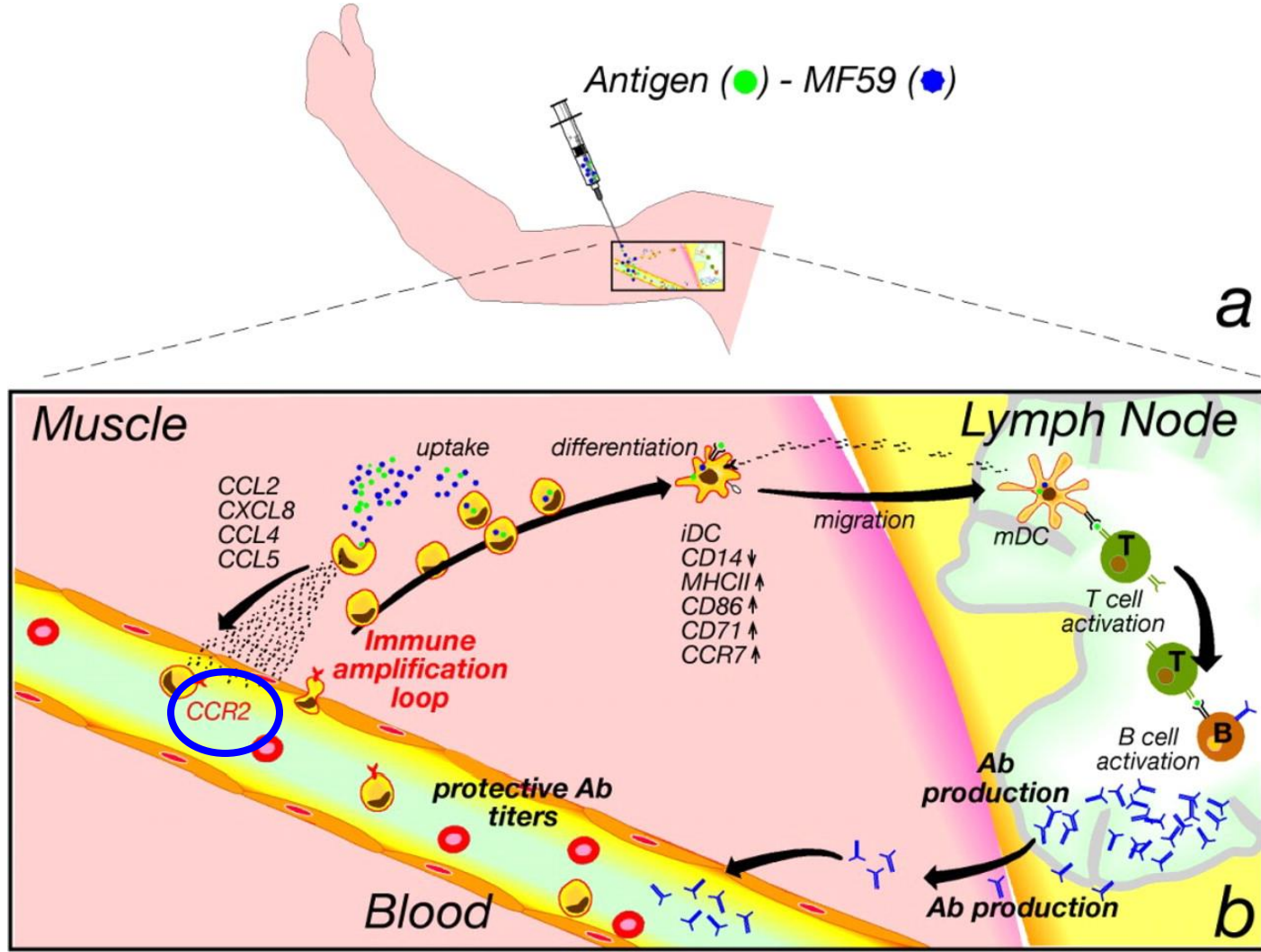
# MF59®

- Skualen içeren su- yağ emülsiyonu
  - Surfaktan 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 artırır



# MF59®

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

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



# Yeni geliştirilenler



# Kombine adjuvanlar

Amaç; uzun süreli, potent hücresel ve hümmoral immünite sağlamak

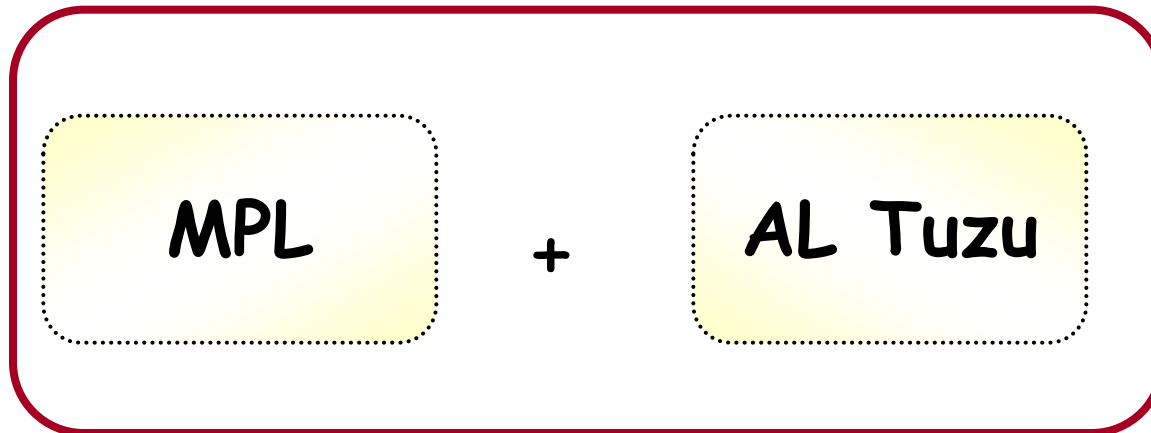
- Adjuvan sistem(AS) 04, 03,01

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



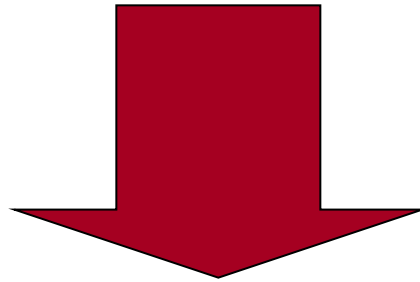
# AS04

- Monofosforil lipid A (MPL) ve AL tuzları (hidroksit/ fosfat) içerir
  - MPL, *Salmonella minnesota* izolatının LPS'nin hidroliz ve saflaştırılması ile elde edilir
- İmmün stimulan 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

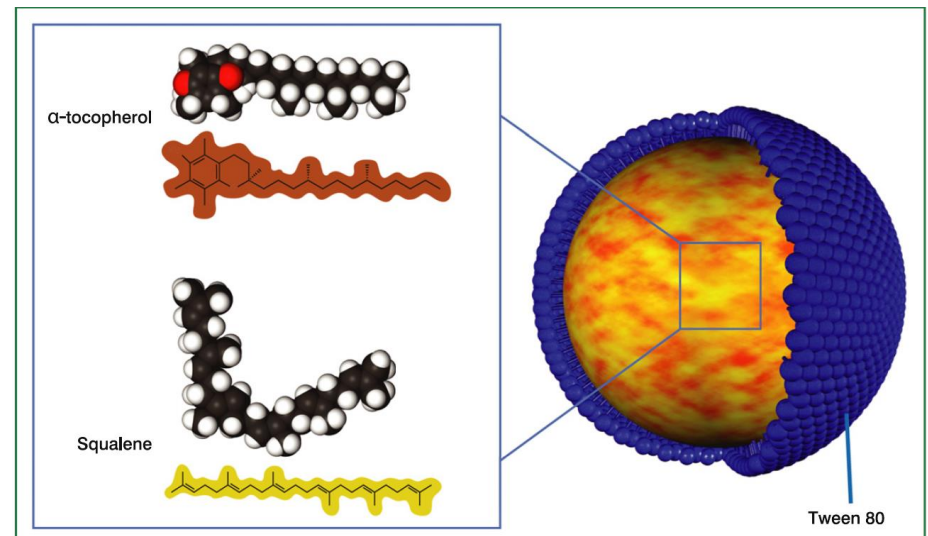
- HBV aşısı (FENDrix)
  - HD hasta grubunda daha hızlı, yüksek ve uzun süreli antikor yanıtı
- HPV aşısı (Cervarix)
  - Daha yüksek antikor düzeyi
  - Aşıda yer almayan yüksek riskli serotiplere çapraz immünite

# AS03

A-tokoferol  
(Vit E)

+

Skualen



# AS03

- Doğal immün hücrelerin toplanmasını artırır
- Makrofaj ve monositlerden lokal sitokin ve kemokin salınımını artırır
- Pandemik influenza (Pandemrix) aşısında daha az antijen kullanımına olanak sağlamış

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

# AS03

- Aşılanan çocuklarda narkolepsi yan etkisi bildirilmiş
  - Finlandiya, İngiltere, İsveç, Fransa
  - Nedeni ? oto-immün?
    - HLA-DQB1\*06:02 ile ilişki gösterilmiş

Lind A et al. J Autoimmun. 2014;50:99





# AS01

- Doğal saponin Quil A'nın saf derivesi QS21 (*Quillaja saponaria*) içerir



# AS01

Lipozom

+

MPL

+

QS21

APC'e antijen sunumunu arttırır, CTL üretimini uyarır

- HIV, sıtma, tüberküloz ve herpes zoster aşılarında deneniyor

# AS01

- Sıtma aşılarında (RTS,S/AS01) faz III alışma sonuçları olumlu



# AS01



## KLİMİK BÜLTENİ

Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği Yayın Organıdır

< 26 >  
Mayıs  
2015



### Herpes Zoster İçin Yeni Aşı

Rekombinan teknolojiyle hazırlanan, VZV'nin E glikoproteinini ve AS01 içeren yeni subunit herpes zoster aşısının 18 ülkeyi kapsayan faz III çalışma (ZOE-50) sonuçlarına göre, birer ay arayla iki doz uygulanan aşı, plaseboya göre herpes zoster'i önlemede etkili (%97.2) bulunmuş, immün yanıt bakımından yaş grupları arasında fark olmadığı ve injeksiyon yerinde ağrı ve myalji gibi yan etkilerin aşı grubunda daha fazla olduğu saptanmış.

Lal H, Cunningham AL, Godeaux O, et al. Efficacy of an adjuvanted herpes zoster subunit vaccine in older adults. N Engl J Med. 28 Nisan 2015.

Makale için Tıklayınız



### ESKİ SAYILAR

### BÜLTEN ÜYELİĞİ

### ÖNEMLİ TARİHLER

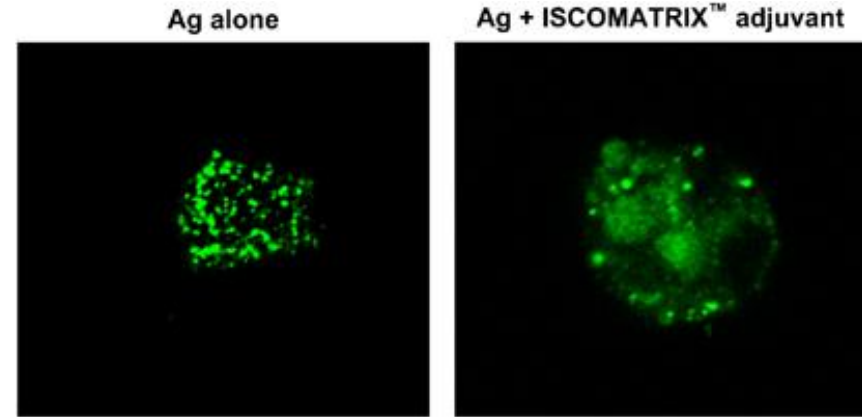
25 Mart 2015  
XVII. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve  
İnfeksiyon Hastalıkları  
Kongresi(KlİMİK 2015)

# Montanid

- Yağ-su emülsiyonu + epidermal büyüme faktörü (antijen)
- Emülsifer olarak mannid-mono-oleat yer alır
- Kanseri aşısında deneniıyor
  - Faz III çalışmaları sürüyor

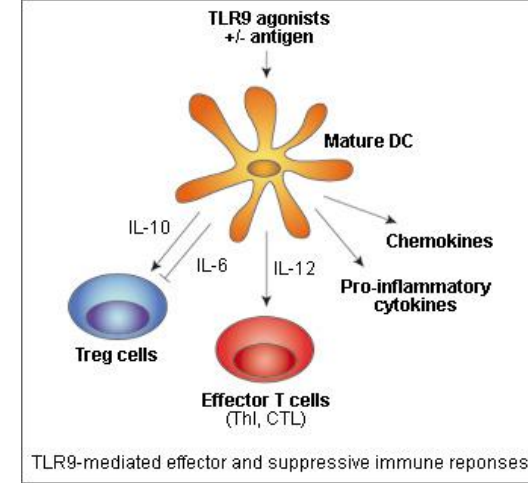
# İmmün stimülan kompleksler

- 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 deneniyor



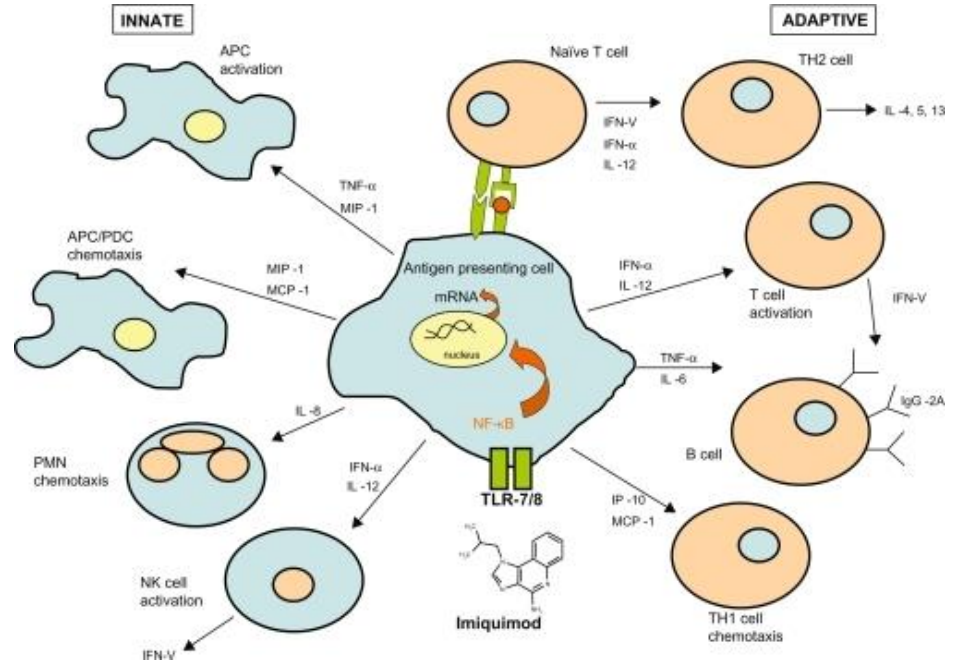
# Mikrobiyal DNA immün stimulator sekanslar (ISS)

- TLR9 agonisti
- Proinflamatuvar sitokin salınımına indükler
- Hücresel ve humoral immüniteyi arttırır
- **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 hücreyel immün yanıtı uyarır





# Adjuvanların 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



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

