



Yeni Aşılar

Dr. Resul Karakuş
Gazi Üniversitesi
İmmünoloji AD

Yeni Aşılar – Giriş

...

(Mikrobiyol Bült, 26: 82-89, 1992)

YENİ AŞILAR

NEW VACCINES

Ayfer ÖZİŞİK*, **Şemsettin USTAÇELEBİ****



Yeni Aşılar

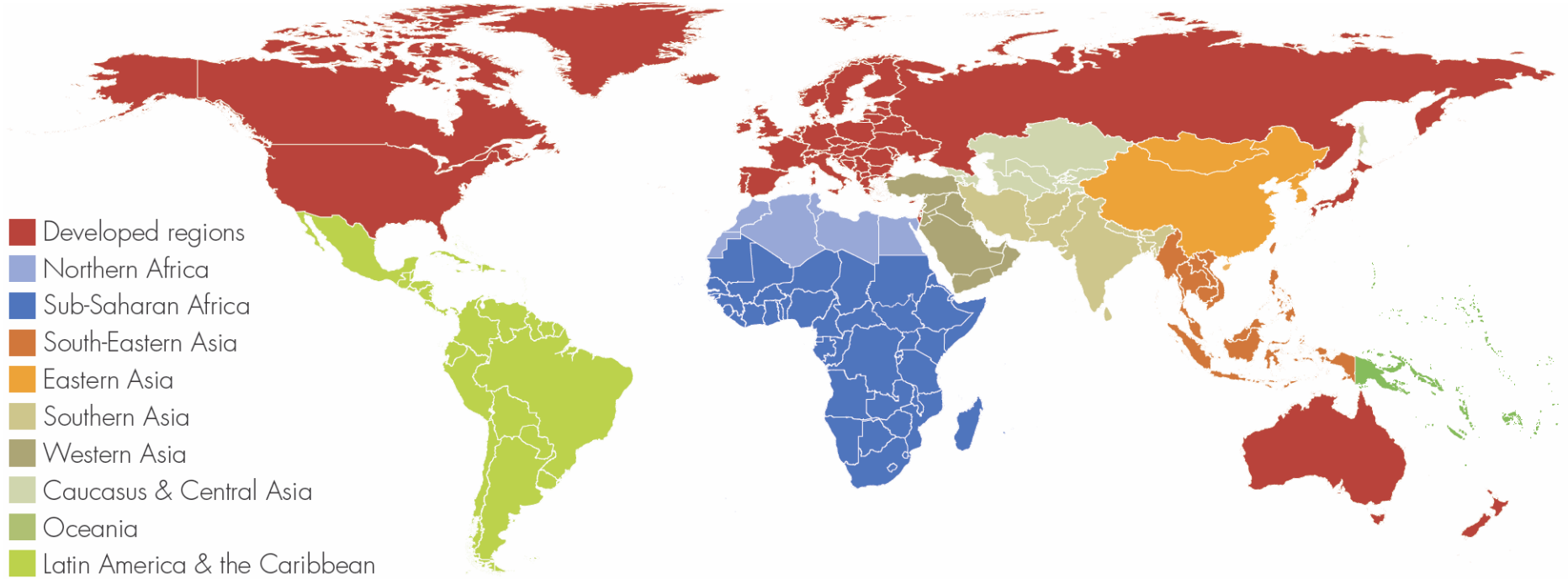
'eski' aşılar



“Vaccination cottage” near the home of Edward Jenner in Berkeley, England, where he administered smallpox vaccine to thousands of the rural poor.

(Photo by Stanley A. Plotkin.)

Yeni Aşılar – Giriş



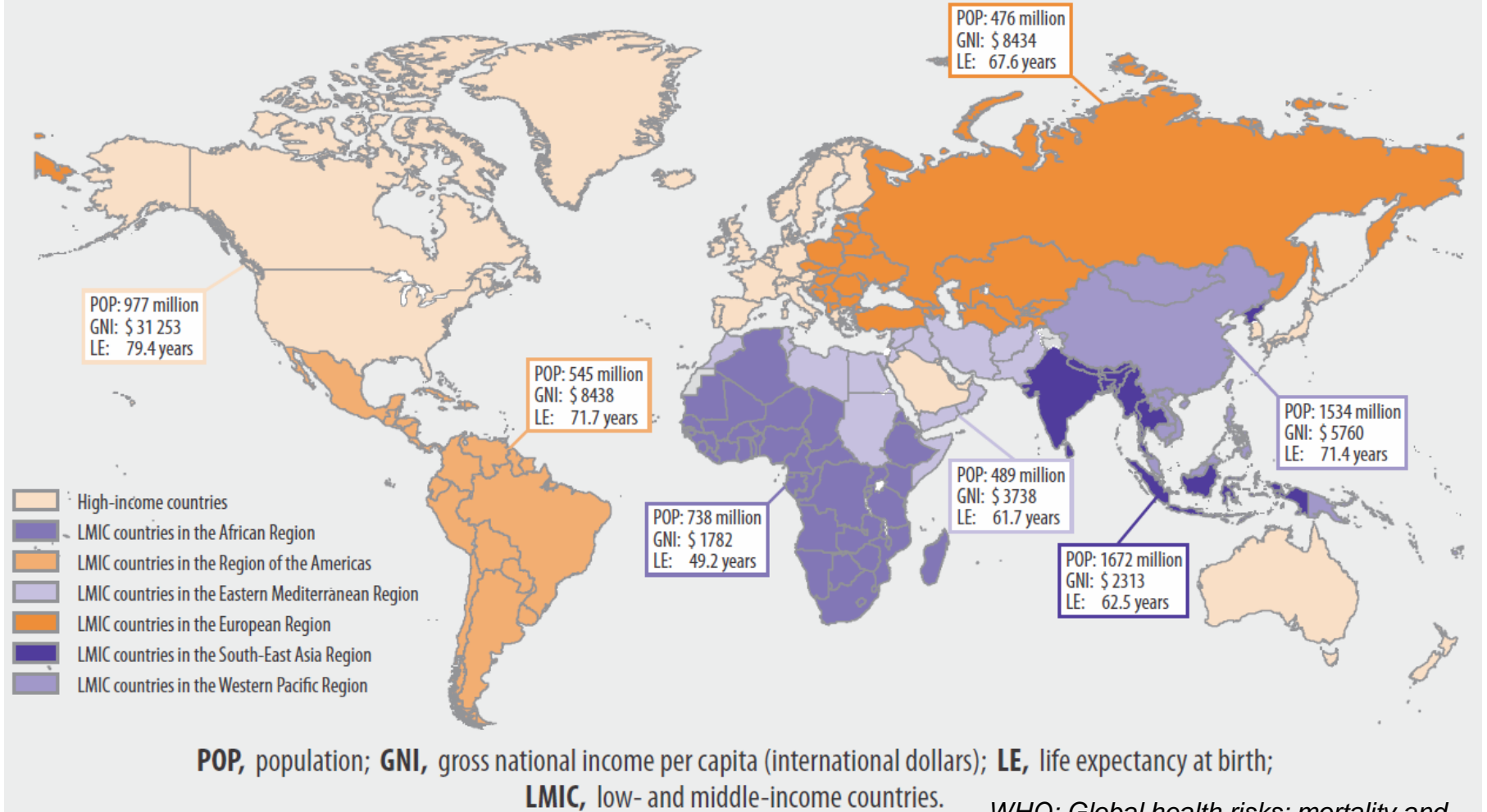
* Since there is no established convention for the designation of “developed” and “developing” countries or areas in the United Nations system, this distinction is made for the purposes of statistical analysis only.

UN; The Millennium Development Goals Report, 2012.

Yeni Aşılar – Giriş

Figure 5: Low- and middle-income countries grouped by WHO region, 2004. Refer to Table A5 (Annex A) for a list of countries and definitions of categories.

'eski' aşılar



WHO; Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks, 2009.

Under-five mortality rate, 1990 and 2010 (Deaths per 1,000 live births)

Yeni Aşılar – Giriş

TARGET

Reduce by two thirds, between 1990 and 2015, the under-five mortality rate

Goal 4

Reduce child mortality

Child mortality falls by more than one third, but progress is still too slow to reach the target

Sub-Saharan Africa



Southern Asia



Oceania



Caucasus & Central Asia



South-Eastern Asia



Western Asia



Northern Africa



Latin America & the Caribbean



Eastern Asia



Developed regions



Developing regions



1990 2010 2015 target

Yeni Aşılar – Giriş

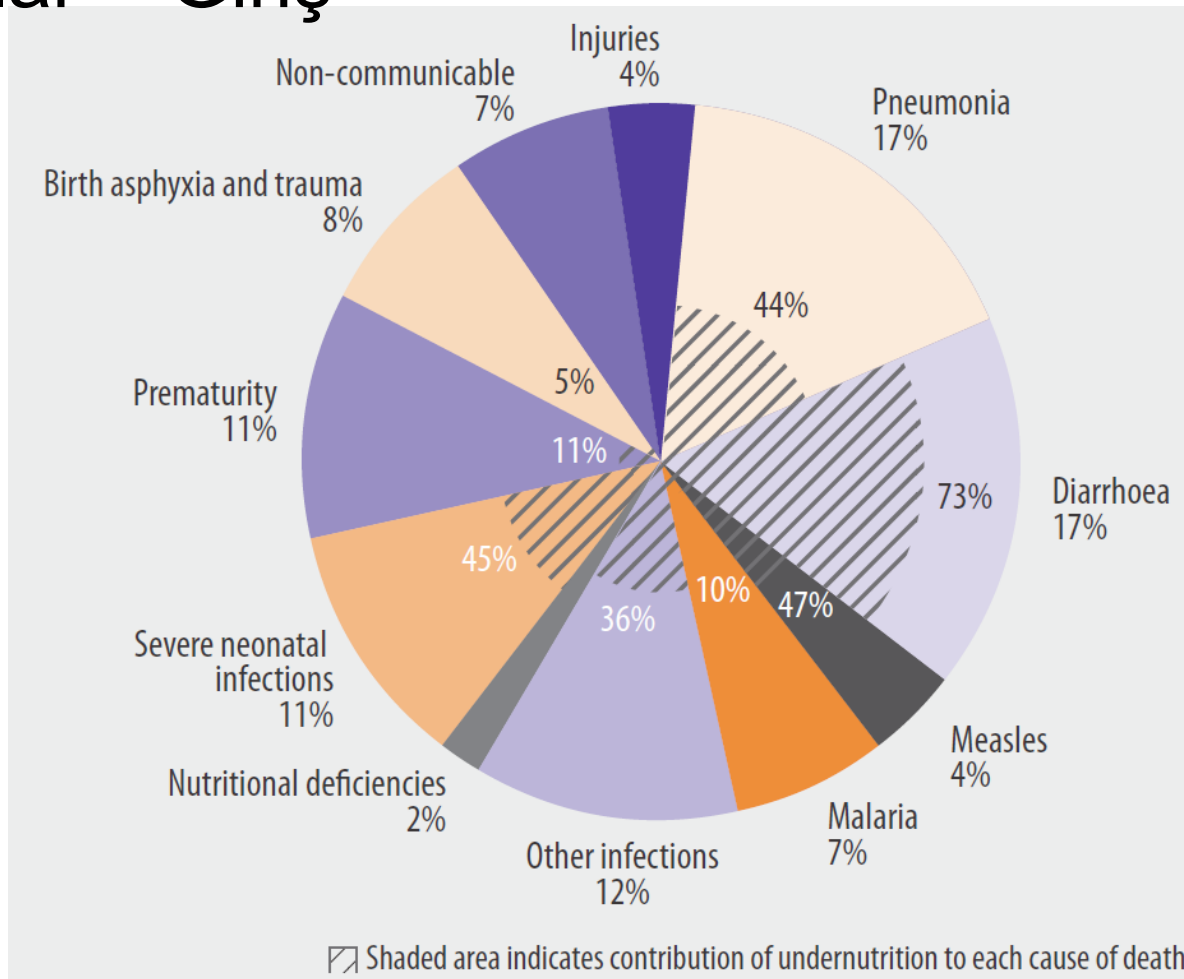


Figure 8: Major causes of death in children under 5 years old with disease-specific contribution of undernutrition, 2004.

WHO; Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks, 2009.

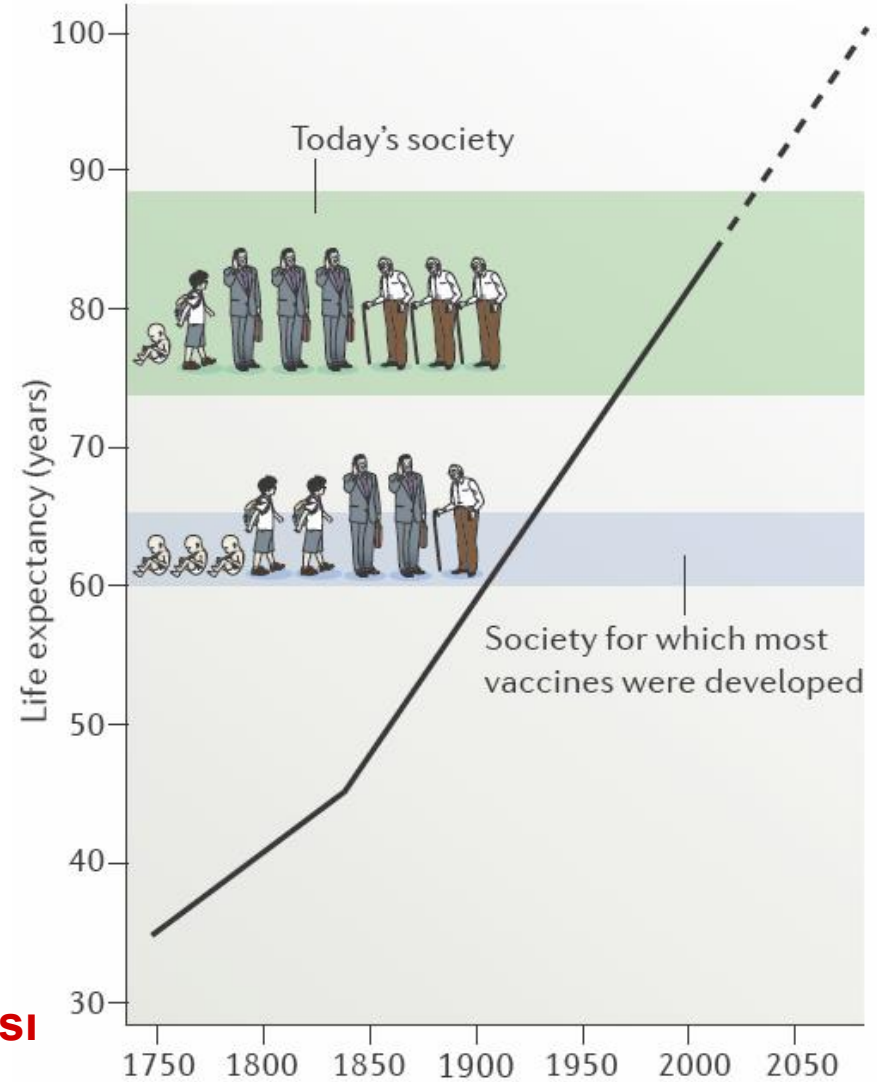
Yeni Aşılar

gelişmiş ülkeler :

- daha **yaşlı bir toplum**
 - immün-yaşlanma
 - **kronik hastalıkların** süresi ↑
 - **kanser** insidansı ↑
 - **otoimmün hastalık** insidansı ↑
- **yeni / yeniden** ortaya çıkan **infeksiyonlar**
- düşük çocuk sayısı, artan **yaşlı nüfus**

düşük-gelir grubu ülkeler:

- **yoksulluk**
 - yüksek **çocuk nüfusu**
 - **yeni / yeniden** ortaya çıkan **infeksiyonlar**
- gerekli, yeni aşılar için **paradigma kayması**



Rappuoli, Nat Rev Immunol, 2011;11:865

Yeni Aşılar

- yeni aşı çalışmaları **endüstri için cazibesini yitirmiştir**
- ABD'de aşı üreten şirket sayısı **37** → **10** (1967-2002)
- özellikle **yoksul ülkeler için** olmak üzere **farklı oluşumlar** söz konusu
 - * **International Vaccine Institute** (1997)
(WHO, UNDP; Asya; Afrika ve Latin Amerika)
 - * **Novartis Vaccines Institute for Global Health** (2008)
(Novartis Foundation; pazarı olmayan aşılar;
enterik patojenler)
 - * **Sabin Vaccine Institute** (1993)
(anti-paraziter aşılar)

Yeni Aşılar

- özellikle yoksul ülkeler için olmak üzere farklı oluşumlar söz konusu

...

- * **Hilleman Laboratories**

(2009; Merck & Wellcome Trust)

- * **Meningitis Vaccine Project**

(2001; PATH, WHO;

serogroup A *N. meningitidis*, **MenAfriVac**, **PsA-TT-konjuge**

→ Burkina Faso, Mali and Nijer : ~**55 milyon kişiye** uygulandı

→ **2016**'ya kadar **hedef** sahara-altı menenjit kuşağı;

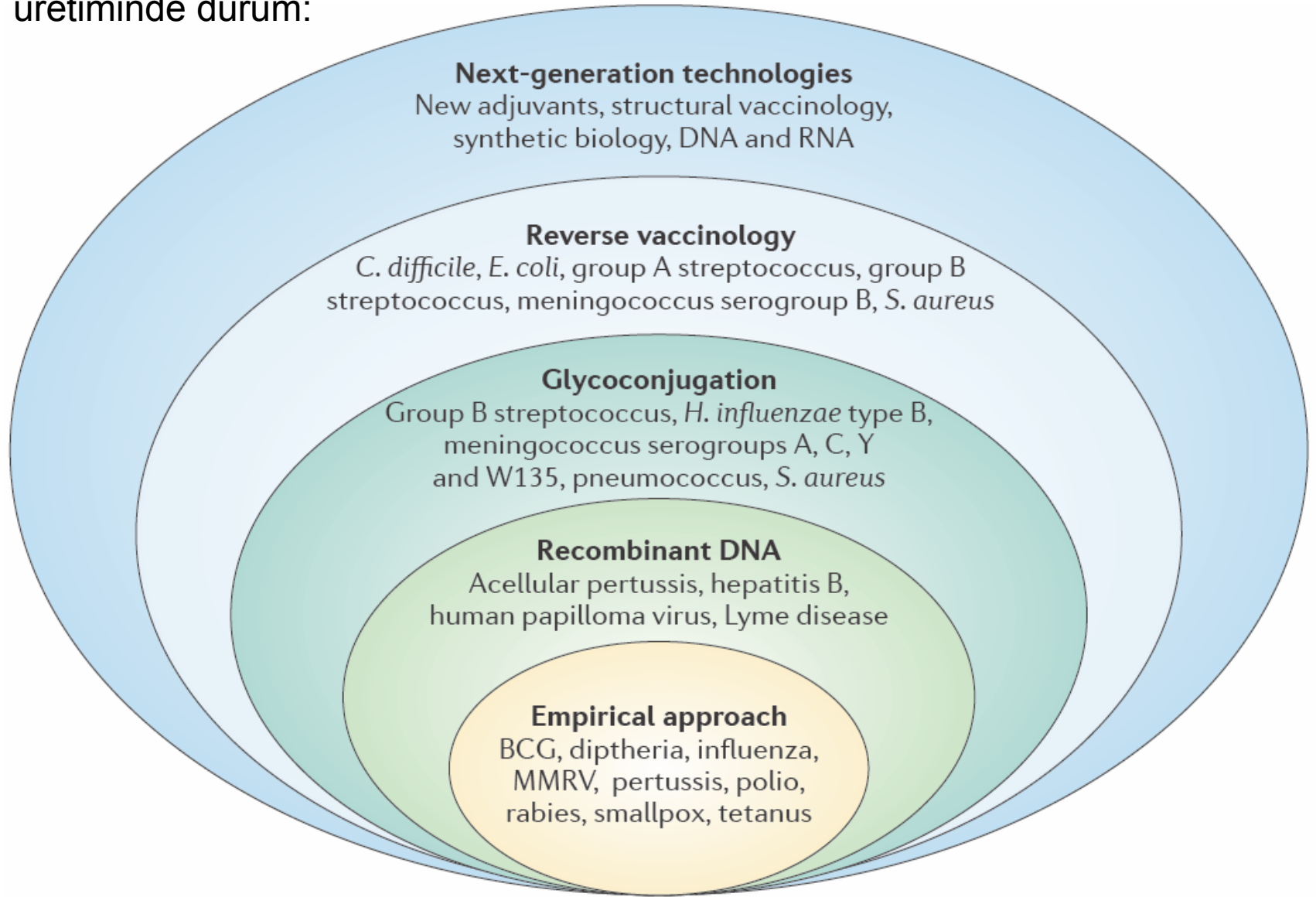
26 ülke, ~450 milyon kişi

- * **GAVI** – Glob. Alliance for Vacc. & Immunization (2000)

→ bu tür iş birliklerinin **devletler tarafından desteklenmesi**

Yeni Aşılar – teknoloji : belirleyen dinamik

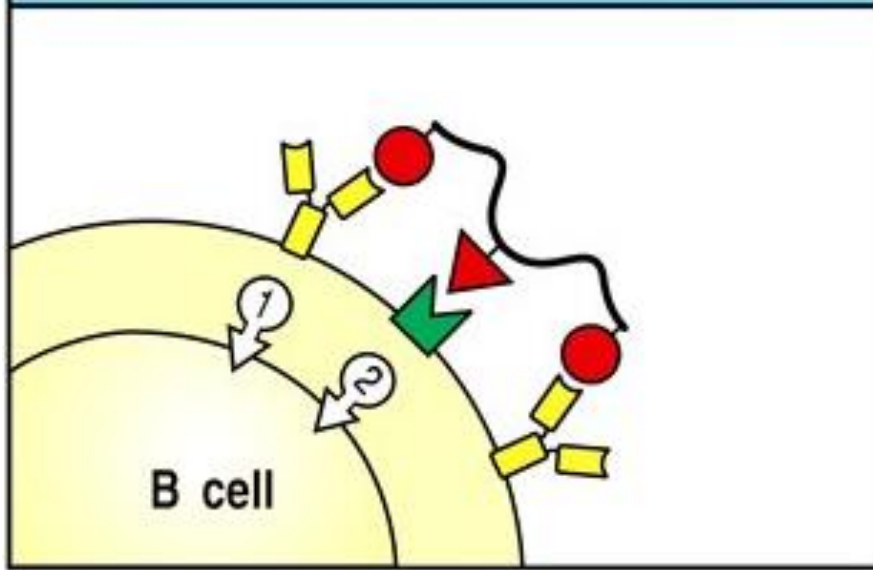
Aşı üretiminde durum:



Yeni Aşılar – teknoloji

Aşı üretiminde mevcut teknoloji –
gliko-konjugasyon devrimi :

* Antijen **natürü** & '**algısı**'



genellikle:

- 2° immün yanıt indükleyemezler
- immün bellek sorunlu
- Ab izotipi IgM'dir

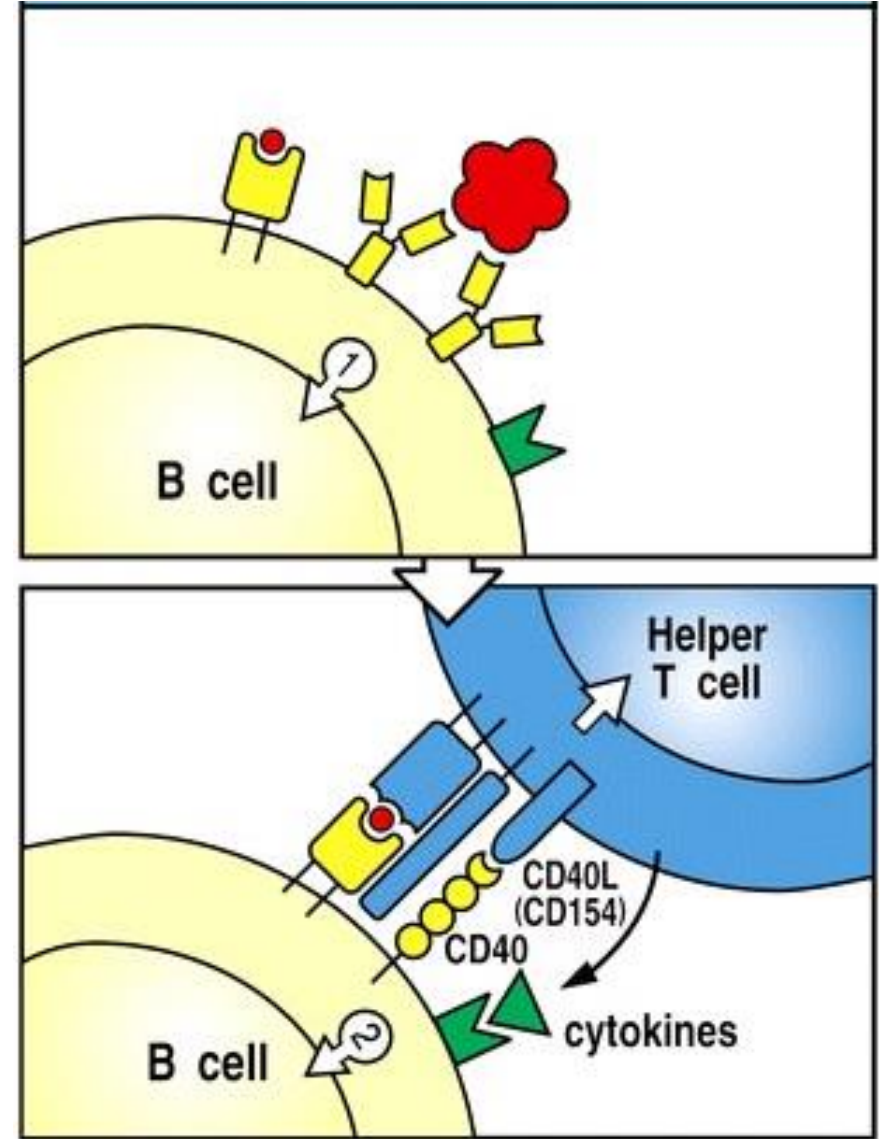


Figure 9-2 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

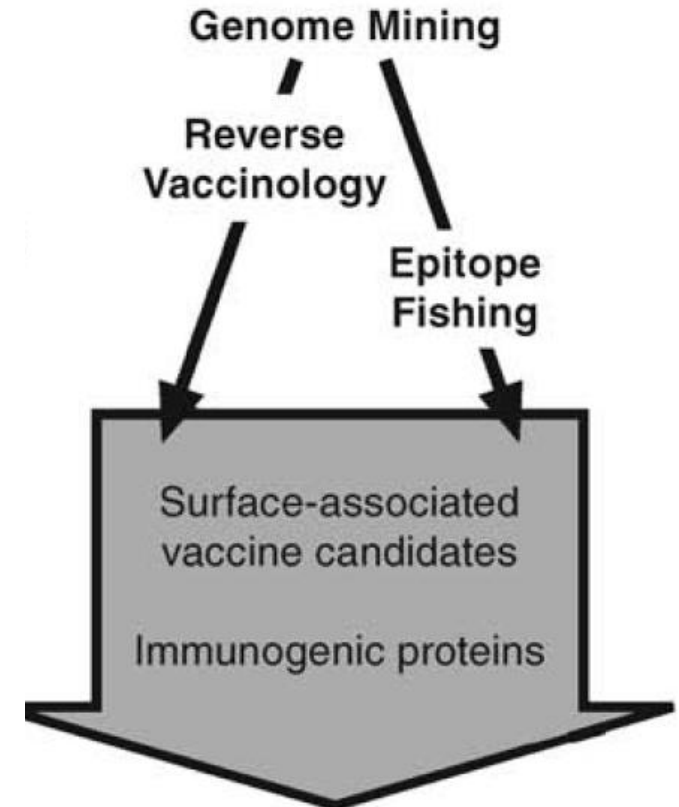
Yeni Aşılar – teknoloji

Aşı üretiminde **mevcut teknoloji** –
"**reverse vaccinology**"nin önemi:

= **gen bilgisinden hareketle,**
olası aşı adaylarının belirlenmesi
(insan proteinleri ile **homologlar dışlanır**
→ **olası otoimmünite için**)

sekans belirlendikten sonra,
in vitro **sentezlenir** &
immünojenitesi test edilir

Complete Genome Sequence



New generation vaccines, 4th ed, 2010.

Yeni Aşılar – teknoloji

"reverse vaccinology":

ilk başarılı örneği:

"4CMenB, 4 components against Men B"
Bexsero^R (Novartis)

bileşimi:

NHBA-GNA1030, **NadA**, **GNA2091-fHBP**; (her biri 50µg)
+ "OMV-based vaccine MeNZB, PorA serosubtype P1.4" (25µg)

onay:

Kasım 2012: **EMA**, Committee for Medicinal Products for Human Use

Ocak 2013: **Avrupa Komisyonu** onayı

Yeni Aşılar

Bexsero dosing schedule

Age Group	Primary Immunisation	Interval between doses	Booster
Infants 2 to 5 months	Three doses each of 0.5 ml	Not less than 1 month	One dose between 12 and 23 months
Infants 6 to 11 months	Two doses each of 0.5 ml	Not less than 2 months	One dose in the 2nd year of life (at least 2 months after primary series)
Children 12 to 23 months	Two doses each of 0.5 ml	Not less than 2 months	One dose (12 to 23 months after primary series)
Children 2 to 10 years	Two doses each of 0.5 ml	Not less than 2 months	Need not established
Adolescents (from 11 years) and adults	Two doses each of 0.5 ml	Not less than 1 month	Need not established

Yeni Aşılar – teknoloji

"**structural vaccinology**" :

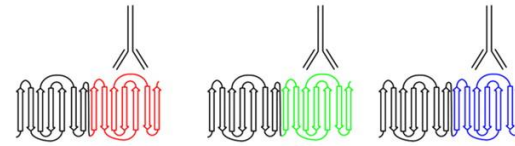
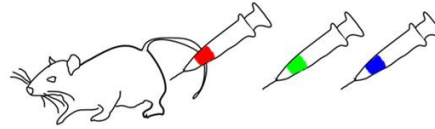
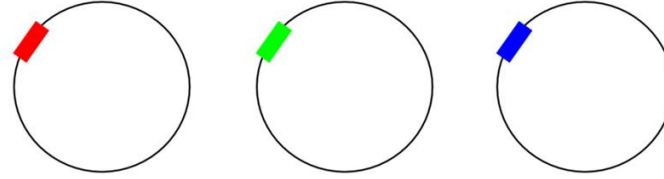
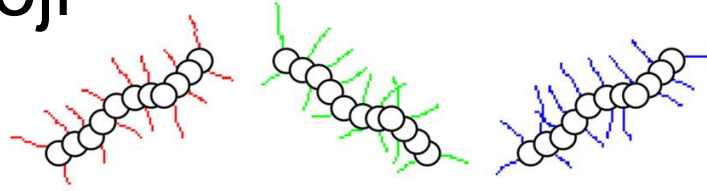
Ag üzerinde,
"epitope-mapping" yapılıyor
-"domain mapping of protective epitopes"-

Ag'in katlanma şekli saptanıyor

immünojenik olan başka epitoplar,

ilgili antijen yapısına ekleniyor

(dizayn edilen epitoplar,
konformasyonel determinantlara dönüşüyor)



Microbes with variant surface antigens



Protective antigen variants in genome sequences



Reverse vaccinology



Structural vaccinology



Hybrid vaccine antigen

Yeni Aşılar – dinamikler

- mo'lara dair genom bilgilerinin artışı / **epitop seçimi**:

mo'nın çeşitli proteinlerindeki **korunmuş bölgelerin** seçimi
artmış **güvenlik**

yalnızca konak savunması için önemli olan

veya immün sistemi,

istenen efektör mekanizmaya yönlendirecek epitopun seçimi

multipl epitopu **tek bir aşıya** dahil etmek

Yeni Aşılar – dinamikler

- immün sistem açısından:

"Patern Tanıma Reseptörleri"

"inflamazomlar"ın tanımlanması

"**Dendritik Hücre**" biyolojisi, alt grupları

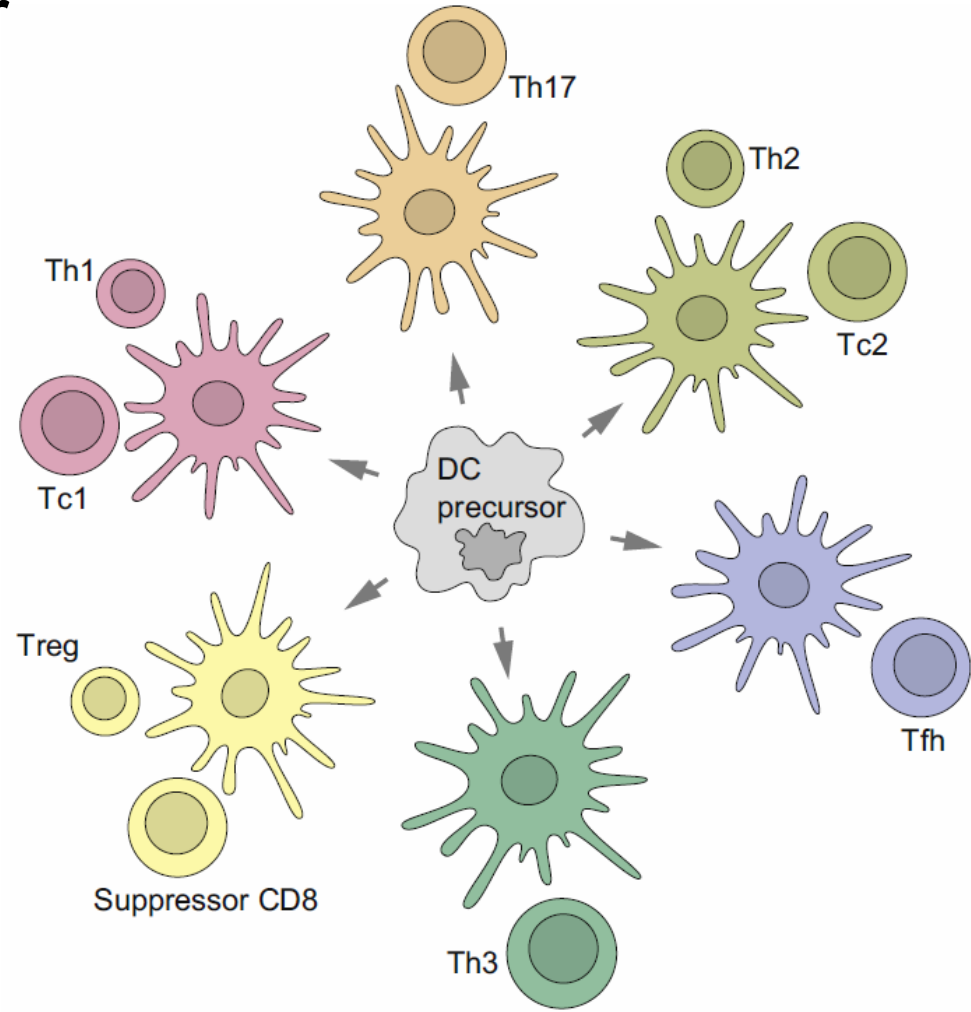
"Kostimulasyon" mekanizmaları

"İmmün bellek" – "Immunosenescence"

Yeni Aşılar – dinamikler

* Dendritik Hücreler

- immün yanıtta **pivot rolü +**
- **terapötik aşı çalışmalarında önemli**
(HIV, HCV)
kanser aşıları
“otolog hücresel immünterapi”
FDA, 2009, **Provence**
- **özgün reseptörleri üzerinden,**
istenilen **Ag aktarılabilmekte**

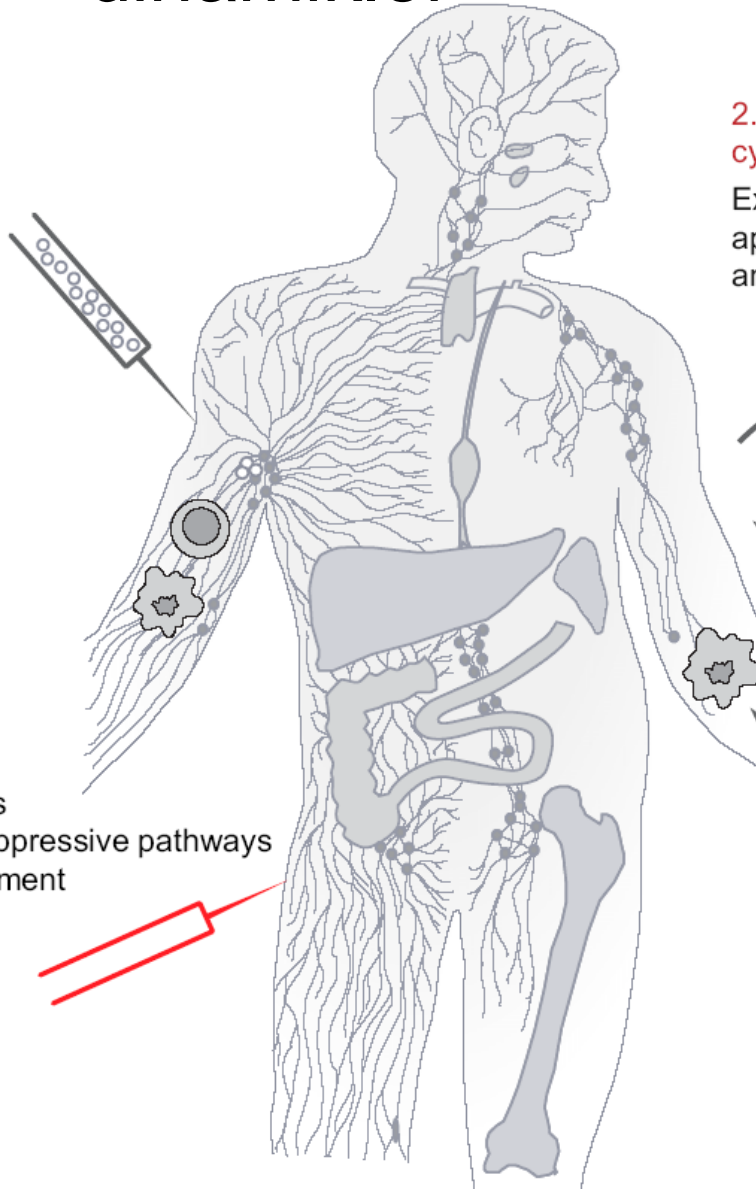


Palucka, Immunity, 2010

Yeni Aşılar – dinamikler

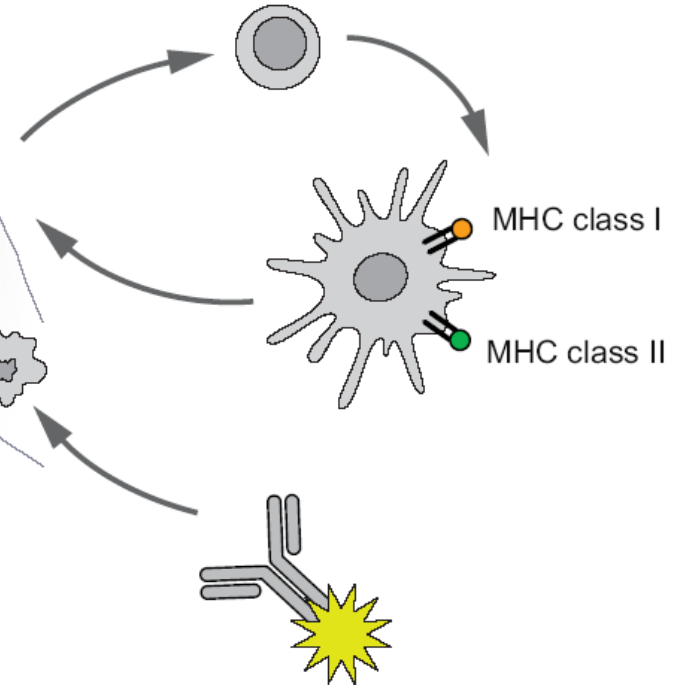
1. Random DC targeting

Peptides with adjuvants
Viral vectors
DNA vaccines
Transduced tumor cells



2. Ex vivo generated cytokine-driven DCs

Ex vivo instruction to generate appropriate cytotoxic effectors and helper T cells



4. Therapeutic vaccines

- Optimized DC-based vaccines
- Blockade of regulatory or suppressive pathways
- Breakdown of tumor environment

3. Targeting specific DC subsets in vivo

Anti-DC antibody fused to pathogen and/or cancer antigens and DC activators

Yeni Aşılar

Adjuvanlar :

- immün sistemi **amaçlanan biçimde** uyarmak

- Ag miktarını **düşük tutmak**

- klasik & güvenilir örnek:

Alum tuzları (kristalize aluminum oxyhydroxide (AlOOH))

yeni tanımlanan etki mekanizmaları:

inflamazomun indüksiyonu

membran lipitlerine etki → hücre aktivasyonu

Yeni Aşılar

Mekanizma	Komponent	Adjuvan adı, bileşenler	Üretici	Alan	Faz
TLR3+ MDA5+?	Poly-ICLC	Hiltonol	Oncovir	Kanser	1
TLR4	MPL	AS04 (Alum)	GSK		HPV, HBV
TLR4	MPL	AS02 (emülsiyon, QS21)	GSK	Kanser	2
TLR4	MPL	AS01 (lipozom, QS21)	GSK	Sıtma, Zoster	3
TLR4	MPL	AS15 (lipozom, QS21, CpG)	GSK	Kanser	3
TLR4	GLA	SE-GLA (emülsiyon)	IDRI	İnfluenza	1
TLR5	Flajellin	HA ile füzyon	Vaxinnate	İnfluenza	1
TLR7	Imiquimod	Montanide ISA51 (emülsiyon)	Muhtelif	Kanser	1, 2
TLR9	CpG	CpG 7909 (Alum)	NIAID	Sıtma	1

Yeni Aşılar – yenilenen aşı takvimi

* **Su çiçeği:**

VZV primer infeksiyon şekli

<10yaş, %90 geçirilir

erişkinlerde daha **ağır** infeksiyon,

25x daha **fazla komplikasyon** (interstisyel pnömoni)

ACIP **iki doz** aşı önermekte (2006)

Aşı:

uzun yıllardır uygulanmakta, güvenilir

yüksek oranda koruyucu

Türkiye'de **Varilrix** (GSK) & **Okavax** (Sanofi-Pasteur) +

ÇEHAD önermekte (**iki doz** olarak, 2009)

1. doz 12.ayda, 2. doz ilk öğretim 1. sınıf (4-6 yaş)

Yeni Aşılar

* VZV - Zoster:

su çiçeği : yüksek Ab & Hücresele immünite +

VZV-spesifik bellek hücreleri +

VZV'yi latenside tutan da **hücresele immün bellek** tir; Ab'lar tartışmalıdır (pasif immünizasyon işe yaramaz)

immünkompromizasyon durumlarında **zona** gelişir

- yaşlı kişilerde canlı VZV aşısı

latent enfeksiyonun **reaktivasyonunu önlemek için**

Oka/Merck suşunu kullanır (14 kat daha potent)

ABD & EU onaylı, >60 yaş için (2006) **Zostavax** – Merck&Co.

Herpes Zoster, PHN insidansını azaltıyor (~%50'ler oranında)

etkisi **yaşa bağlı olarak değişken** – daha yaşlılarda (≥70y) kısa etkili

2011'de önerilen yaş aralığı **50-59** (ABD)

Yeni Aşılar – yenilenen aşı takvimi

* **Rotavirus aşısı:**

çocukluk çağı gastroenteritlerinin **en sık nedenlerinden**
ÇEHAD önermektedir

ilk aşı:

2 aşı uygulamasında 2. ay, 3. ayda

3 aşı uygulamasında 2., 3., ve 4. aylarda

oral çözelti

Rotateq (MSD), pentavalan

Rotarix (GSK) monovalan, RIX4414 suşu

Yeni Aşılar – yenilenen aşı takvimi

* **HPV aşısı:**

FDA onaylı (2006; 9-26 yaş, 9 yaştan önce önerilmez);
Türkiye'ye giriş 2007'de

TR: epidemiyolojik veri ?

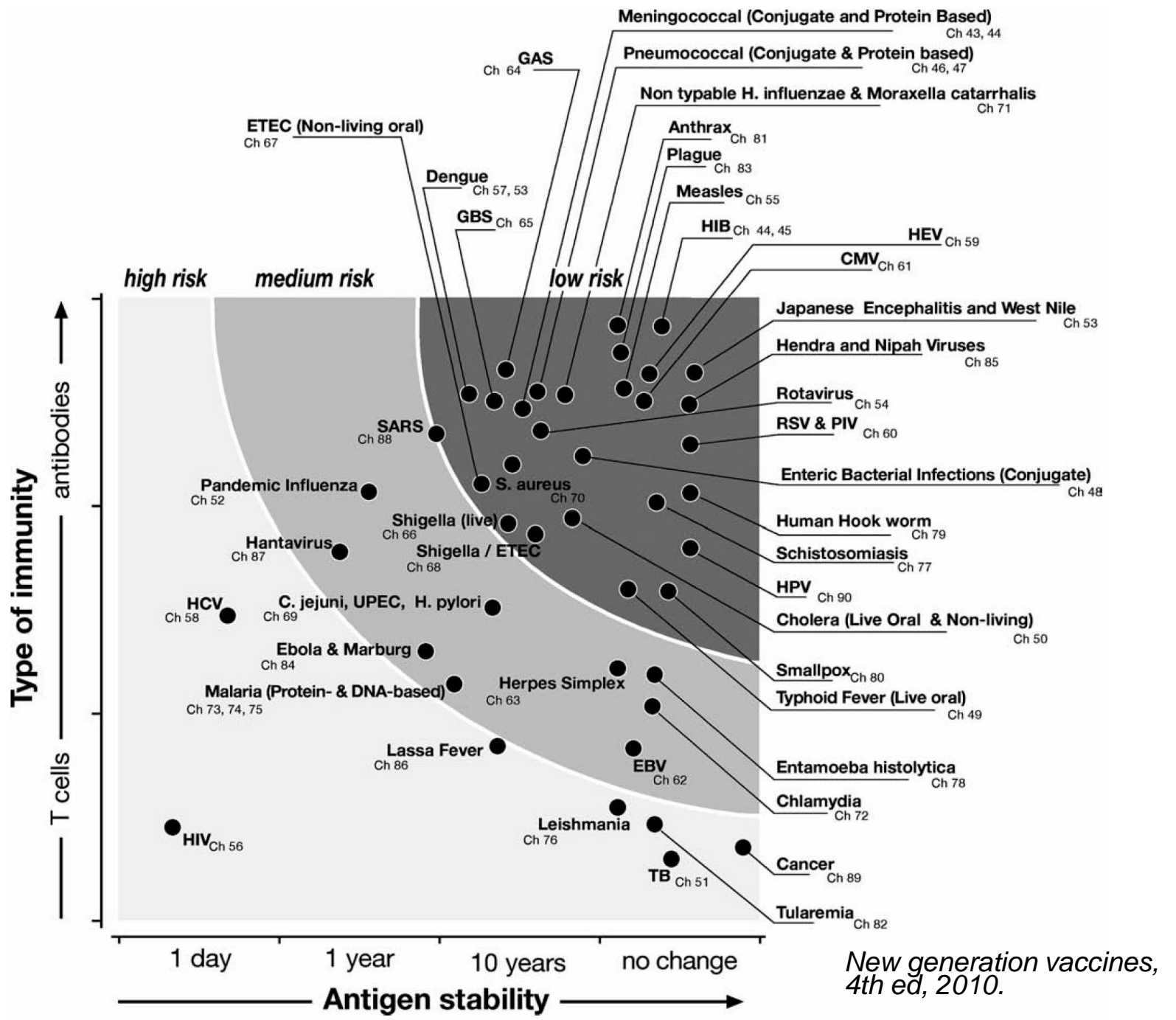
serviks Ca önlemeye yönelik

en sık sorumlu tutulan tipler **HPV Tip 16 & 18**

Cervarix (GSK) bivalan (Tip 16 & 18) (0, 1., 6.ay)

Gardasil (Merck) quadrivalan (Tip 6, 11, 16 & 18) (0, 2., 6.ay)

her iki aşı da **yüksek Ab titreleri** oluşturmaktadır



New generation vaccines, 4th ed, 2010.



Prof. Dr. Kazım Kurtar'a saygı ile...