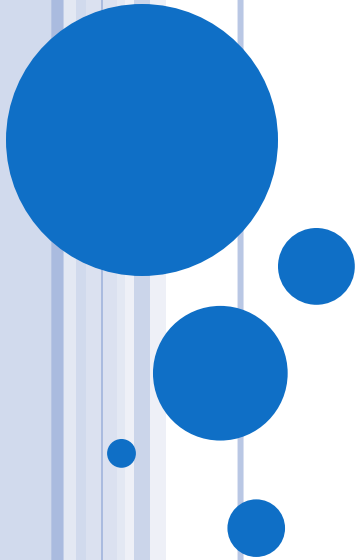


# TERAPÖTİK AŞILAR

Dr Sabahat Çeken



- Aşılar, bir hastalığı önlemek için sağlıklı bireylere uygulanmaları anlamında profilaktiktir.
- Bununla birlikte, mevcut hastalıkları hafifletmek veya tedavi etmek amacıyla aşılarda kullanılmasına yönelik artan bir eğilim vardır.
- Terapötik aşılarda temel amacı, bağışıklık sistemini güçlendirmek ve var olan bir hastalıkla savaşmasına yardımcı olmaktır.



- Profilaktik aşılar
  - Nötralize edici antikorların uyarılması
- Terapötik aşılar
  - Hücresel bağışıklığın uyarılması
- Terapötik aşılar, karşılanmamış tıbbi ihtiyaçların önemli olduğu terapötik alanları ele alma potansiyeline sahiptir



- **Terapötik aşı çalışmalarının yapıldığı hastalıklar**
- Kanser
- Otoimmün Hastalıklar
- Enfeksiyon Hastalıkları
- Allerji
- Kognitif hastalıklar
- Alzheimer Hastalığı
- Organ transplantasyonu



## FDA tarafından onaylanmış terapötik aşılar

### **Bacillus Calmette- Guelin (BCG);**

- Tüberkülozu önlemek için geliştirilmiş
- Ürotelyal tümör hücrelerinde antijen sunumunu ve lokal immün yanıtı artırarak, kasa invaziv olmayan mesane kanserinin progresyonunu

### **Sipuleucel-T (Provenge®)**

- Prostatik asit fosfatazın füzyon proteini ve GMCSF yüklenmiş otolog dendrik hücreler
- Prostat kanseri tedavisinde onaylı

### **Talimogene laherparepvec (T-VEC, Imlygic**

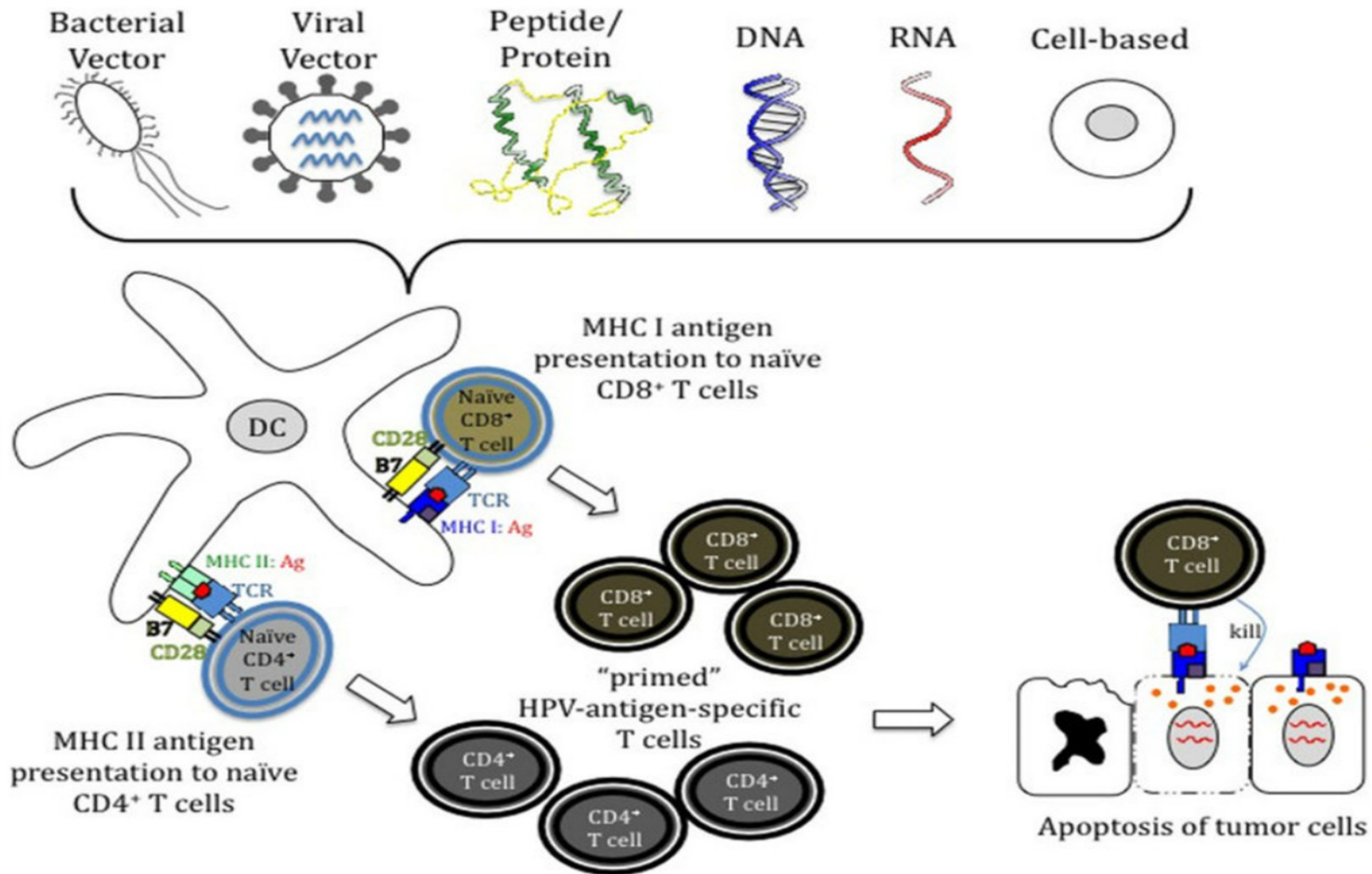
- Genetiği değiştirilmiş bir onkolitik viral tedavi (HSV-1)
- HSV-1, nörovirulans genlerinin delesyonu ile atenüe edilmiş, ICP47 geninin delesyonu ile immunojenisitesi güçlendirilmiş
- İlerlemiş melanomu tedavi etmek için T-hücre fonksiyonunu arttırmak hedeflenmiş



- **İnfeksiyon Hastalarında Terapötik Aşı Gereksinimi**
- Bazı hastalıkların etkin antimikrobiyal tedavisi mümkün değil
- İnfeksiyon etkeni hostun hücrelerine entegre olduğundan tedavisi zor olabilir
- Hastalığın tedavisi ömür boyu, çoklu ilaçla yapılması gerekebilir, yan etkileri olabilir
- Tedavi pahalı olduğundan, imkanların kısıtlı olduğu bölgelere ulaşması zor olabilir
- Tedavi sırasında kullanılan ilaçlara direnç gelişebilir
- Etkin, kısa süreli ve az dozda uygulanan terapötik aşılar kronik infeksiyon hastalıklarının tedavisinde iyi bir alternatif olabilir

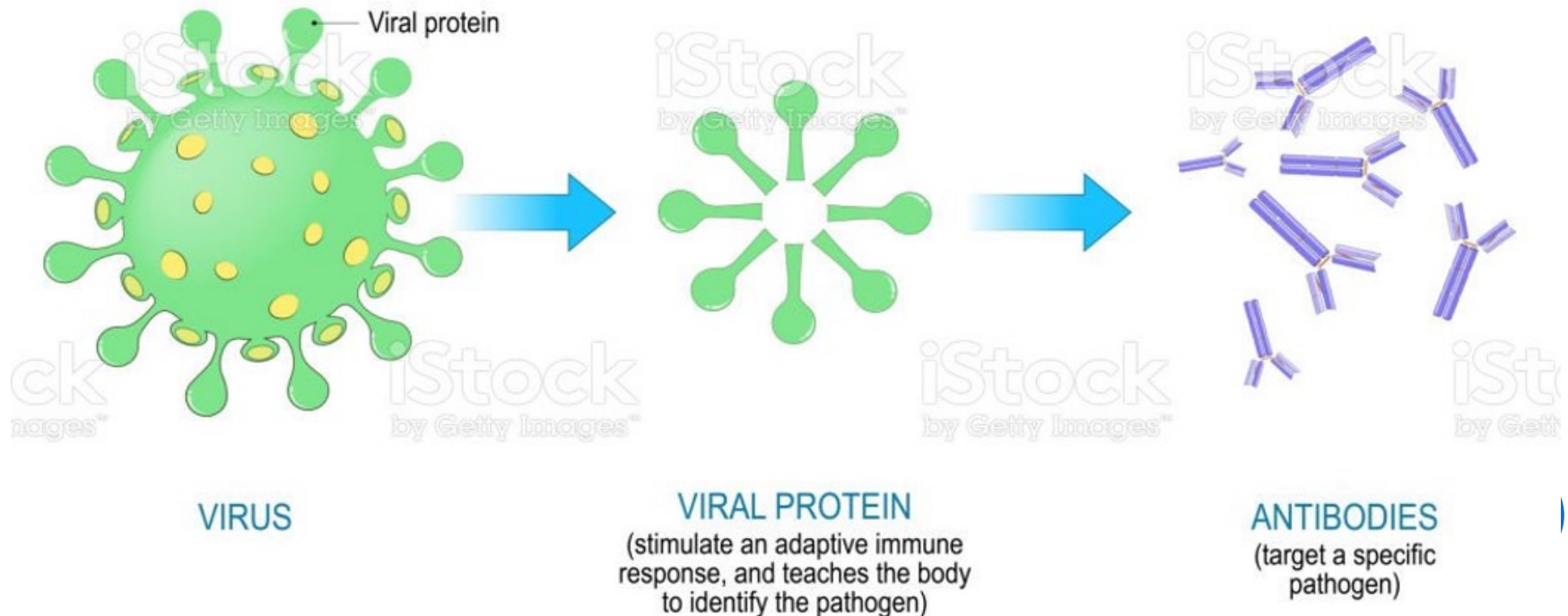


# Terapötik Aşı Geliştirmede Kullanılan Teknolojiler



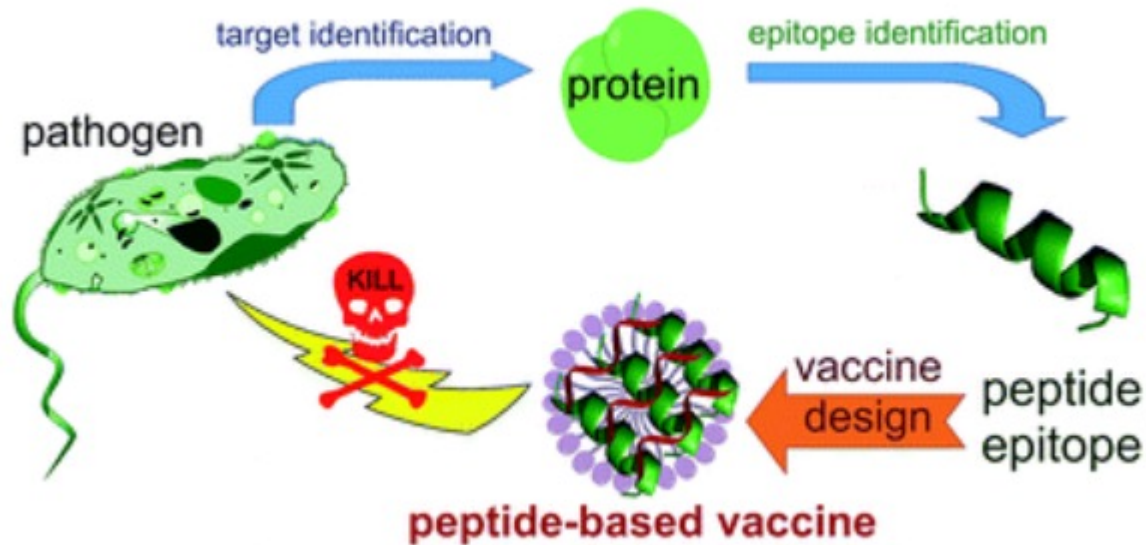
- **Protein aşılar**

- Bir bakteri veya virüsten belli bir proteinin saflaştırılması veya bir vektörde (virüs, bakteri, maya) rekombinan olarak elde edilmesidir



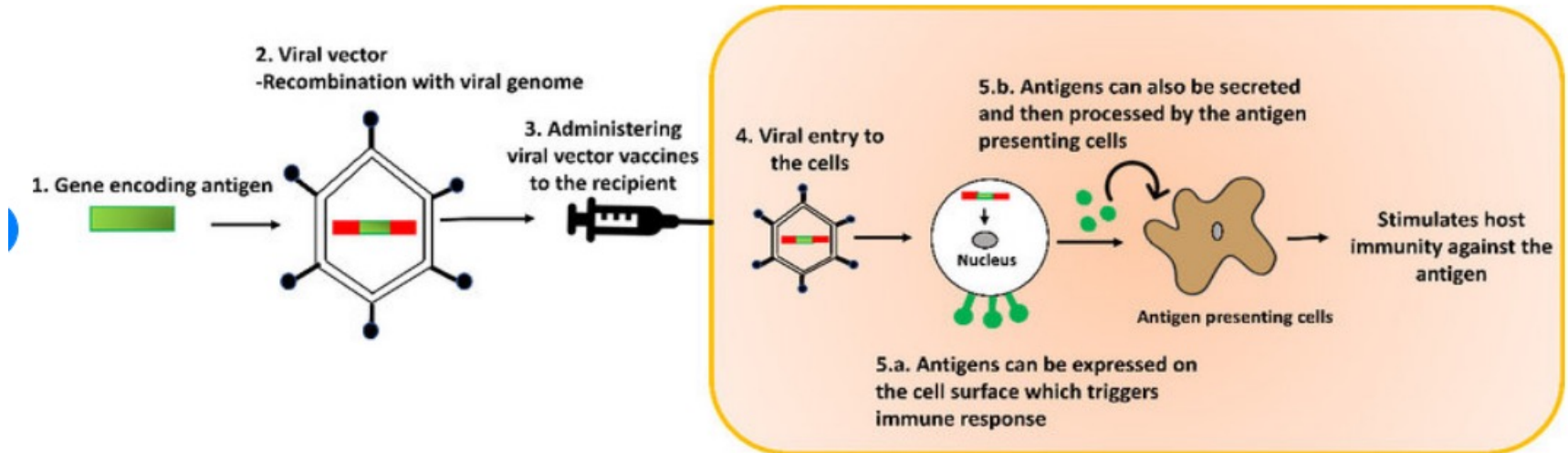
## ○ Peptid Aşılar

- Peptid aşıları stabil, güvenli ve üretilmesi kolay
- Aynı aşıda birden fazla peptid kullanılabilir
- Zayıf immünojenisiteye sahiptirler adjuvanlar ile uygulanmaları gerekir.



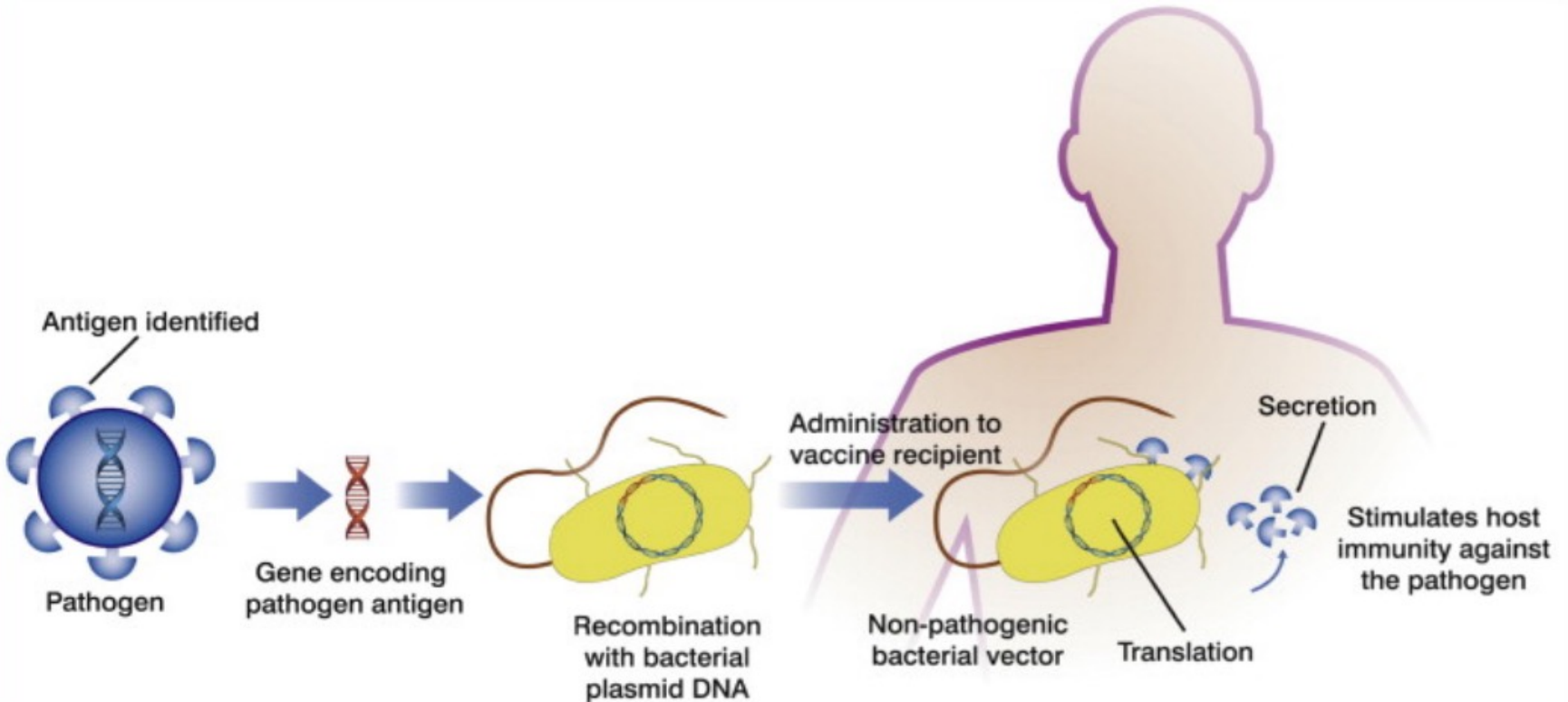
## ○ Vektör aşıları

- Aşı olarak kullanılacak immünojenin bir taşıyıcı aracığı ile kişiye verilmesi
- Aşılanan kişide istenen immünojene karşı immün yanıt oluşturulması
- Aşı vektörü olarak virüsler veya bakteriler kullanılabilir
- **Viral vektörler;**
  - Poksvirüsler, Adenovirüsler, Alphavirus, Veziküler Stomatit Virüsü, Lentivirüsler

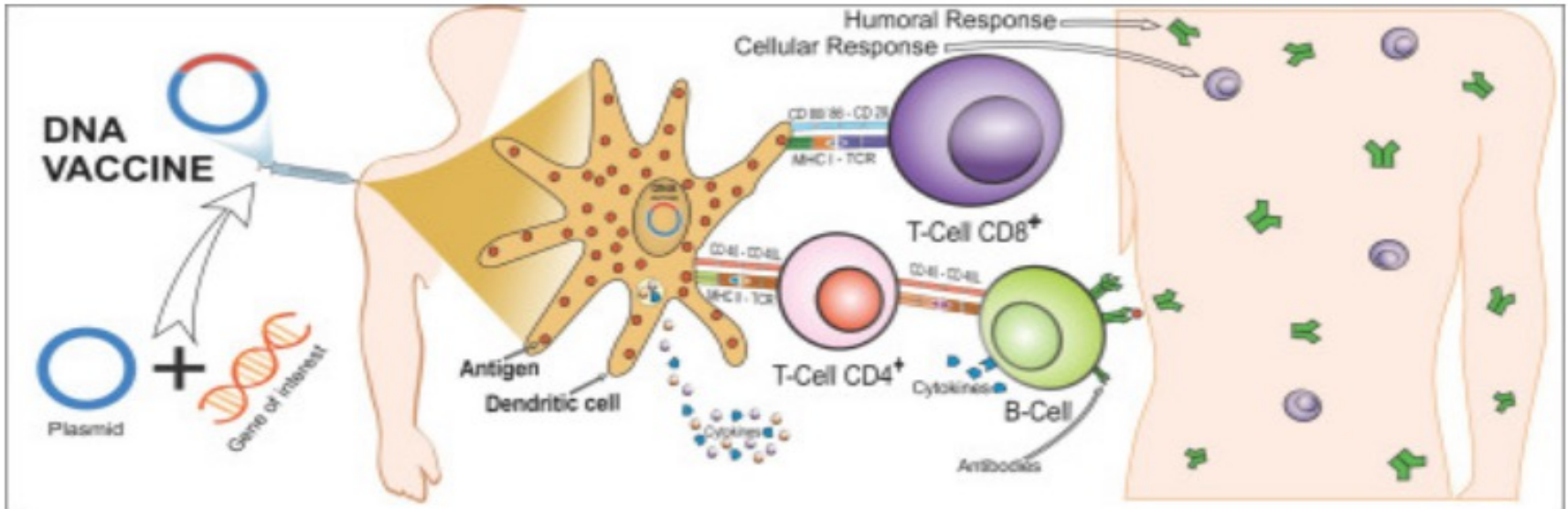


## ○ Bakteriyel Vektörler;

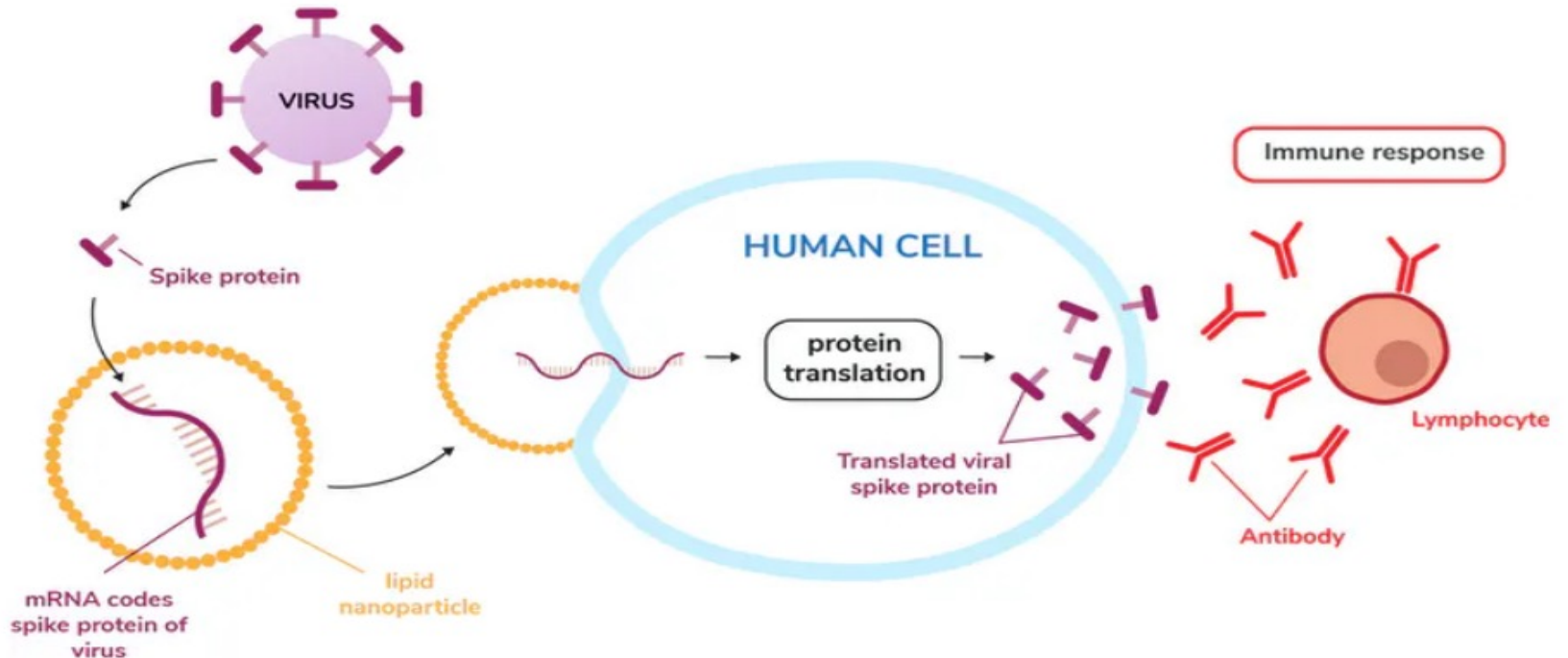
- Bakteriler yabancı antijeni eksprese edecek biçimde tasarlanabildiği gibi aşı antijenini kodlayan plazmid için taşıyıcı olarak da kullanılabilmektedir.
- *Listeria monocytogenes*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus lactis* ve *Salmonella spp.*
- Enterik bakteriyel vektörlerin oral yoldan verilebilmeleri ve mukozal bağışıklığı uyarmaları önemli avantajlarıdır.



- **DNA aşılıarı**
- Hedef proteini kodlayan bir DNA dizisini içeren plazmidin uygun dokulara doğrudan verilmesini ve hedef antijenin yerinde üretimine dayanır.
- Bu yaklaşım, hem B- hem de T-hücre yanıtlarını uyarır,
- Güvenilir, üretimi kolay ve ucuz, nötralizan antikor oluşturmadağı için tekrarlanabilir
- DNA plazmidi kas içi ya da deri içi yollardan elektroporasyon, gen tabancaları, mikroenjeksiyon gibi yöntemlerle uygulanıyor
- DNA, konakçı genomuna entegre olarak o hücrenin genomunu bozabileceğı ile ilgili endişeler mevcut



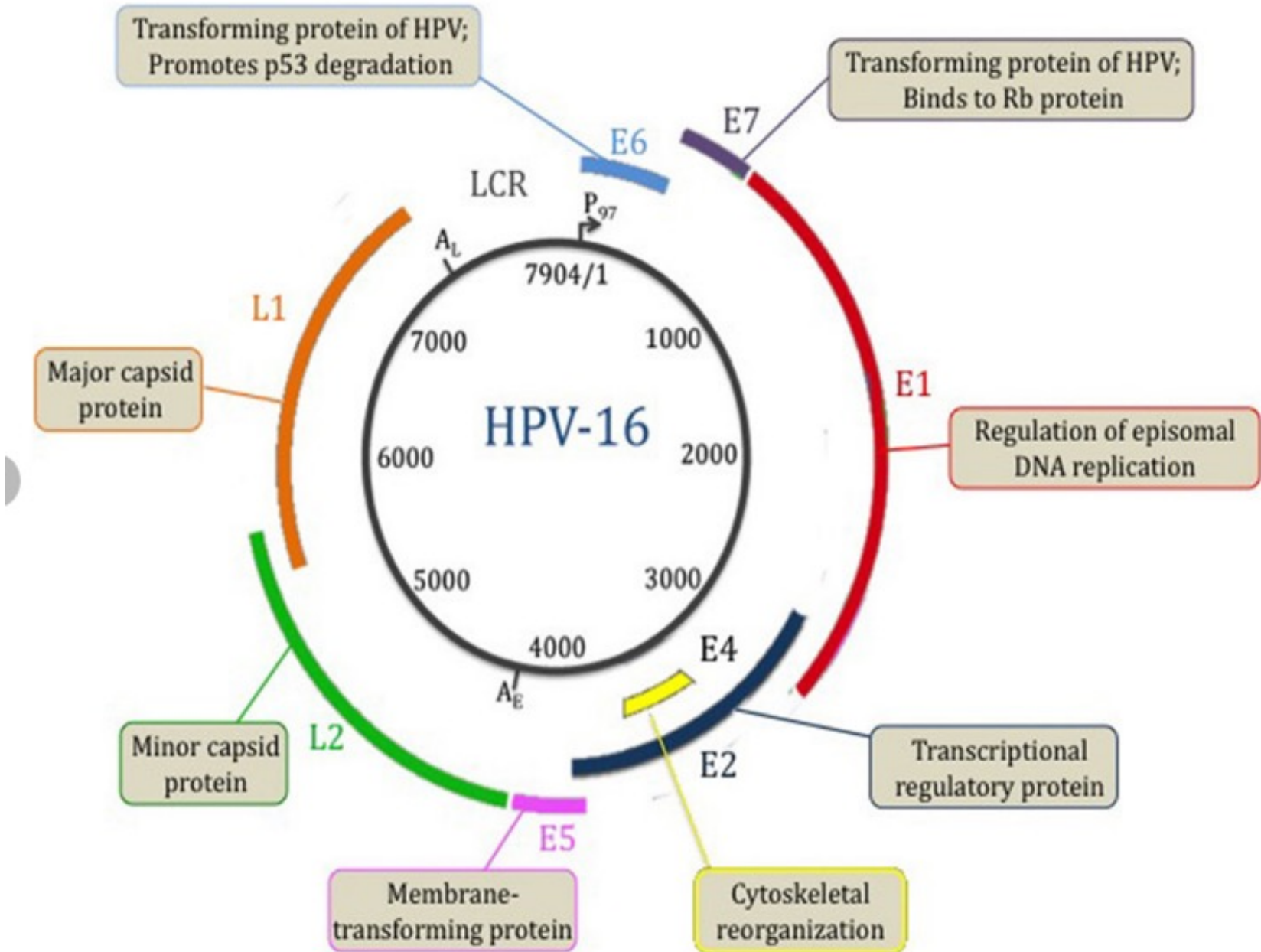
- **RNA Aşıları**
- Antijenin uygun konformasyonda hücre içi üretimini sağlamaktadır.
- RNA'nın direkt olarak hücre sitoplazmasına sokulması önemli bir üstünlük sağlamaktadır.
- Antijen ekspresyonu hızlı ve yıkımı hızlı
- RNA stabilitesi düşük
- RNA genoma entegre olmaz



# İnsan Papilloma Virüsü (HPV)

- Zarfsız, çift sarmallı DNA virüsü
- Papillomaviridae ailesinden
- HPV genomu altı erken proteini (E1, 2, 4, 5, 6, 7) ve iki geç proteini (L1 ve L2) kodlar.
- Erken genler viral DNA replikasyonu, transkripsiyon ve onkojenik transformasyondan sorumlu proteinleri kodlar
- Geç genler epitelin bazal tabakasının ilk enfeksiyonu için gerekli olan viral kapsid proteinlerini kodlar.





- HPV infeksiyonu
  - Serviks kanserlerinin çoğu
  - Bazı baş ve boyun kanserleri (squamöz hücreli)
  - Penil, anal ve vulvar kanserler
- Etkinliği yüksek profilaktik HPV aşısına rağmen,
  - 2018 yılında HPV ile ilişkili 690000 yeni kanser tanısı konulmuş
  - HPV ile ilişkili serviks kanserinden 300000 ölüm bildirilmiş
- Kadınlarda kanserden ölümlerde 4.sırada



- HPV infeksiyonu ile mücadelede güncel yaklaşım
  - profilaktik aşı
  - servikal infeksiyon ve malignite taraması
- Profilaktik aşılar
  - Yeni infeksiyondan korunmada etkili fakat kanıtlanmış bir tedavi edici etkileri yok
  - Özellikle düşük ve orta gelirli ülkelerde mevcut aşılarla erişim sınırlı,
  - Aşı dışındaki türlere karşı korumaz
  - Pahalı ve soğuk zincir gereksinimi var
  - Prekanseroz lezyonların uzun sürede gelişmesinden dolayı yaygın HPV aşılması sonrası kanser insidansına etkisi uzun yıllar içinde görünür olabilecektir



- HPV infeksiyonlarının spontan temizlenmesinin veya yavaş ilerlemesinin, başlıca Th1 hücreleri ve sitotoksik T hücrelerini içeren güçlü hücre aracılı bağışıklık tepkisi ile ilişkili olduğu gösterilmiş
- E1 (viral helikaz) ve E2 proteinleri, virionun hücre içine girmesini takiben, viral replikasyonu başlatır ve sürdürür.
- Hastalığın erken evrelerini tedavi etmeyi amaçlayan aşılar için potansiyel hedeflerdir.



- HPV E6 ve E7 onkoproteinleri, malignitenin başlaması ve sürdürülmesi için gereklidir,
- Ayrıca yapısal olarak ve yüksek seviyelerde ifade edilirler ve bu nedenle, ortaya çıkan HPV enfeksiyonlarına ve lezyonlarına karşı terapötik aşılarda geliştirilmesi için ideale yakın hedefleri temsil ederler.



# The first clinical use of a live-attenuated *Listeria monocytogenes* vaccine: A Phase I safety study of *Lm*-LLO-E7 in patients with advanced carcinoma of the cervix

- Metastatik veya ileri serviks Ca' lı 15 hastada yapılan Faz -1 çalışma
- E7 bazlı canlı atenüe Lm aşısı (*Lm*-LLO-E7), 3 hafta arayla 2 doz iv infüzyon
- Bütün hastalarda grip benzeri semptom, 6 hastada ciddi yan etki
- 3 hastada E7-specifik IFN $\gamma$ + T hücrelerinde artış ve 4 hastada tümör çapının küçüldüğü gösterildi



# VİRAL VEKTÖR AŞILAR

- Rekombinan MVA'nın kullanıldığı HPV16 veya 18'in E6 veya E7 genlerini eksprese eden faz I/II aşı çalışmalarında
  - İleri evre serviks Ca'lı hastalarda HPV spesifik T sitotoksik hücre yanıtı (%28)
  - İleri evre vulvar veya vajinal intraepiteltal neoplazisi olan hastaların % 83'ünde lezyonların %40 azaldığı gösterilmiş

Borysiewicz, et al, Lancet 347 (9014) (1996)

Baldwin et al, Clin. Cancer Res. 9 (14) (2003)



## Regression of Human Papillomavirus Intraepithelial Lesions Is Induced by MVA E2 Therapeutic Vaccine

Ricardo Rosales,<sup>1</sup> Mario López-Contreras,<sup>2</sup> Carlos Rosales,<sup>3</sup> Jose-Roberto Magallanes-Molina,<sup>4</sup>

- Faz III
- İntraepitelyal lezyonları olan 1176 kadın ve 180 erkek hasta
- HPV-16 E2 bazlı aş1 (MVA E2) hastaların uterus, üretra, vulva veya anüsüne enjekte edilmiş
  - Hastalar kolposkopi ve sitoloji ile takip edilmiş
  - İmmün yanıt antikor titresi ve HPV DNA'sı taşıyan kanser hücrelerine karşı sitotoksik aktivitenin analiz ile değerlendirilmiş
  - Papillomavirüs, «Hybrid Capture» yöntemi veya PCR analizi ile belirlendi.



## ○ Bulgular

- Histoloji ile kadın hastaların %89.3'ünde lezyonlar tamamen kaybolmuş,
  - Erkeklerde bütün lezyonlar kaybolmuş
  - Bütün hastalarda antikor yanıtı ve özgün sitotoksik yanıt elde edilmiş
  - Hastaların %83'ünde HPV DNAsı tespit edilmemiş .
- MVA E2 aşısının İmmün yanıt oluşturmada ve intraepitel lezyonların regresyonunda etkili olduğu görülmüş



## Phase II trial of imiquimod and HPV therapeutic vaccination in patients with vulval intraepithelial neoplasia

S Daayana<sup>1,2</sup>, E Elkord<sup>2</sup>, U Winters<sup>1,2</sup>, M Pawlita<sup>3</sup>, R Roden<sup>4</sup>, PL Stern<sup>\*,2</sup> and HC Kitchener<sup>\*,1</sup>

- Vulvar intraepitelyal neoplazi 2/3 tedavisinde, HPV-16 L2, E6 ve E7 füzyon proteininden oluşan TA-CIN subunit aşısının etkinliğinin araştırıldığı bir Faz II çalışma
  - Topikal immunomodulator, imiquimod, 8 hafta kullanıldıktan sonra;10.,14. ve 18. haftalarda
  - Hastaların %63'ünde lezyonlarda komplet remisyon görülmüş
  - Aşılamadan sonra sadece lezyonlarda düzelme olanlarda CD4+ ve CD8+ T hücrelerde artış görülmüş



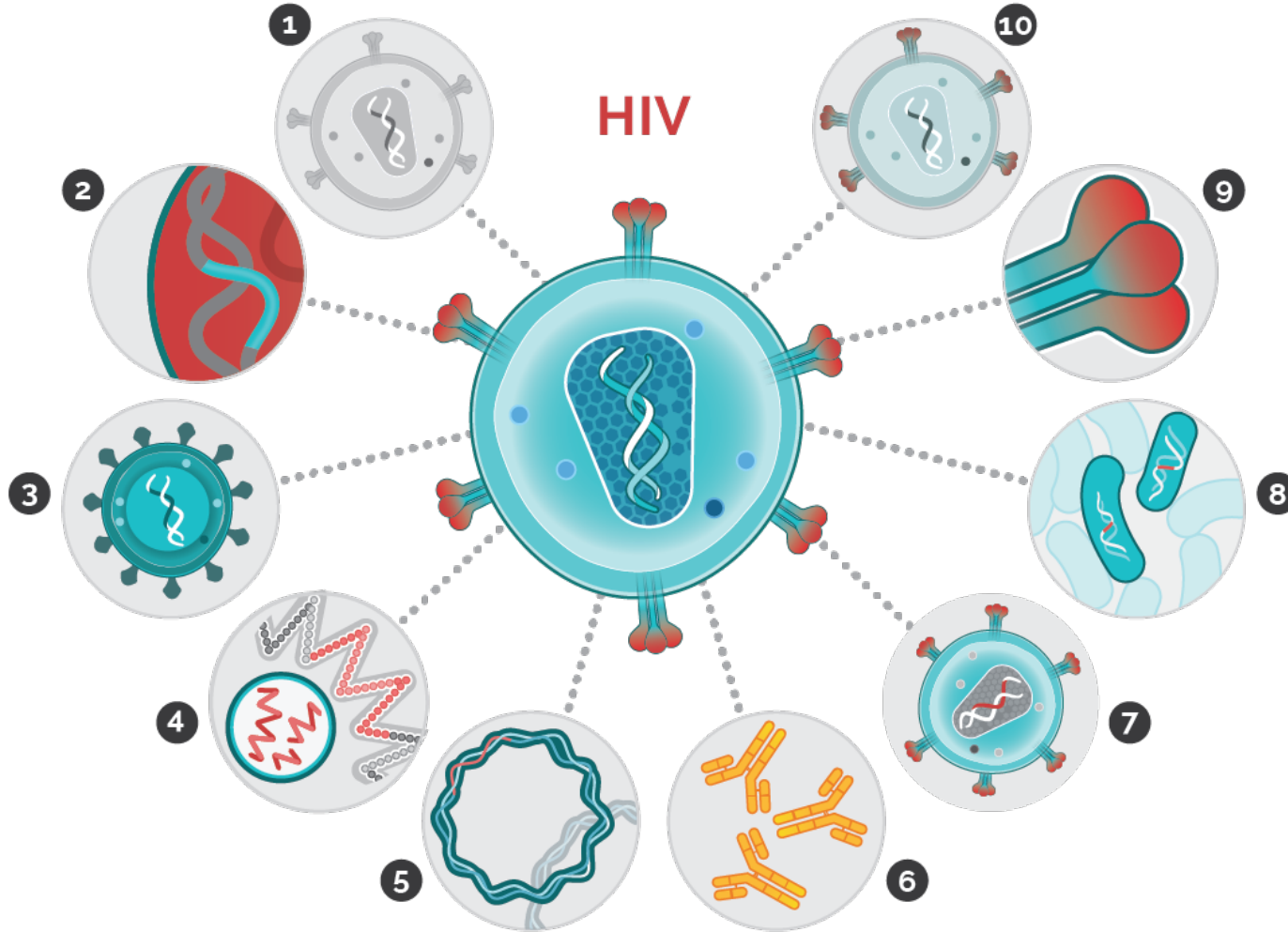
# Safety, efficacy, and immunogenicity of VGX-3100, a therapeutic synthetic DNA vaccine targeting human papillomavirus 16 and 18 E6 and E7 proteins for cervical intraepithelial neoplasia 2/3: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2b trial

Cornelia L Trimble, Matthew P Morrow, Kimberly A Kraynyak, Xuefei Shen, Michael Dallas, Jian Yan, Lance Edwards, R Lamar Parker, Lynette Denny, Mary Giffear, Ami Shah Brown, Kathleen Marcozzi-Pierce, Divya Shah, Anna M Slager, Albert J Sylvester, Amir Khan, Kate E Broderick, Robert I Iuba, Timothy A Herrina, Ilean Bover, Jessica Lee, Niranian Y Sardesai, David B Weiner, Mark L Baarazzi

- Çift kör, Faz IIb RKC
- VGX-3100, HPV-16 ve HPV-18 E6 ve E7 proteinlerini hedefleyen sentetik DNA aşısı
- HPV-16 ve HPV-18 ile ilişkili CIN2/3'lü 167 kadın
  - Aşı grubu (n= 125); 0.,4. ve 12. haftalarda 6 mg VGX-3100 im
  - Plasebo (n=42)
- Sponsor, sağlık personeli, katılımcılar ve patologlar tedavi kolunu bilmiyormuş
- Primer sonlanım noktası: İlk dozdan 36 hafta sonra lezyonun CIN1'e dönmesi veya normal patoloji
- Aşı grubunda %49.5, plasebo grubunda %30.6 histopatolojik iyileşme (p=0.034)
- VGX-3100 aşısının CIN2/3 tedavisinde cerrahi dışı bir alternatif olabileceği bildirildi



# İNSAN İMMÜN YETMEZLİK VIRÜSÜ (HIV)



# HIV

- Dünya genelinde yaklaşık 38 milyon kişi HIV ile birlikte yaşamaktadır
- Anti-retroviral tedavinin (ART)
  - HIV replikasyonunu sınırlamada,
  - bulaşma oranlarını düşürmede,
  - AIDS'e bağlı morbiditeleri azaltmada ve
  - HIV ile infekte bireyler için yaşam kalitesini iyileştirmedeki başarısına rağmen uzun süreli ART virüsü tamamen ortadan kaldırmaz
- HIV uzun ömürlü CD4+ hafıza T hücrelerinin genomuna entegre olduğu ve burada replike olabildiği için kür mümkün değildir



- ART kesilirse, virüs tekrar çoğalmaya başlar ve hastalık ilerleyebilir
- Sonuç olarak, HIV ile yaşayan insanlar, uzun vadeli yan etkiler ve yüksek maliyetle yaşam boyu tedaviyi sürdürmek zorunda kalmaktadır.
- Ayrıca, yalnızca tahmini 23,3 milyon HIV pozitif kişinin ART'ye erişimi vardır ve özellikle kaynak kısıtlı ortamlarda, ART'ye ulaşım genellikle sınırlıdır.
- Bu nedenle HIV enfeksiyonunu ortadan kaldırmak veya en azından bir viral kontrol ve ilaçsız remisyon durumunu indüklemek için alternatif stratejilere ihtiyaç vardır



- Kür olamamasının bir nedeni de latent infekte olmuş hücreler, aktif viral replikasyon eksikliğinden dolayı, immün sistem tarafından görülemezler
- Bu hücreler gizli viral rezervuar olarak kalır
- İnfeksiyonun doğal seyri sırasında, HIV ile infekte bireylerin küçük bir kısmı (elit kontrolörler) ART'nin yokluğunda HIV replikasyonunu spontan olarak saptanamayan seviyelere kadar kontrol edebilir
- Elit kontrolörlerin HIV-1 infeksiyonunun fonksiyonel bir kürü olabileceğinin ispatı olduğunu düşünen bir grup mevcut
- Elit kontrolörlerdeki ortak bir özellik, bu bireylerde genellikle güçlü T-hücresi yanıtı bulunur
- Diğer kişilerde de benzer immün yanıt oluşturulması bir seçenek olabilir



- Terapötik HIV aşıları, infekte olmuş hücreleri ortadan kaldırmak ve antiretroviral tedavinin yokluğunda uzun vadeli viral kontrolü kolaylaştırmak için
  - anti-HIV T-hücre yanıtlarının büyüklüğünü
  - antijen spesifikliklerini ve işlevselliğini artırması gerekir.
- HIV-1'e karşı bağışıklık yanıtı için önemli bir zorluk, infekte olmuş her bireyde bile muazzam viral sekans çeşitliliği ve aktif replikasyon sırasında virüsün hızlı evrimidir.
- Bu, virüsün bağışıklık yanıtından kalıcı olarak kaçmasına olanak tanır.
- Bunun bir sonucu olarak viral kaçış mutasyonları erken dönemde birikir ve latent konakta arşivlenir.



- HIV öncelikle CD4+ T hücrelerini infekte ettiğinden, progresif CD4+ T hücresi tükenmesi ve müteakip immün fonksiyon bozukluğu olur
- Kontrolsüz antijenemi varlığında ve T-helper hücre yardımının eksikliğiyle birlikte, immün yanıtın azalması hastalığın baskın bir özelliği haline gelir.



- İlk terapötik aşı çalışmalarında
- HIV ile infekte bireylerde bağışıklığı artırmak için; zarfsız, inaktive edilmiş HIV-1 IIIB'nin rekombinant zarf glikoproteinini içeren subunit aşılar kullanılmıştır
- Daha sonra
  - viral vektör aşıları
  - RNA aşıları ve
  - dendritik hücrelerin kullanıldığı aşılar geliştirilmeye çalışılmıştır.



- Aşı geliştirilirken HIV'e özgü T hücre yanıtlarının arttırılması yanında
  - T hücre yanıtlarının özgül olması,
  - T hücrelerin sayısını yeterli tutulması,
  - Viral replikasyonu önleyecek polifonksiyonel sitotoksik T hücrelerinin arttırması
  - İmmun yanıtın bütün hücrelerde etkili olması gerekir
  - HIV enfeksiyonu uzun süre latent kalbildiği için, T-hücre yanıtının uzun ömürlü olması gereklidir.



# Impact of Therapeutic Immunization on HIV-1 Viremia after Discontinuation of Antiretroviral Therapy Initiated during Acute Infection

Sabine Kinloch-de Loes, Bruno Hoen, Don E. Smith, Brigitte Autran, Fiona C. Lampe, Andrew N. Phillips, Li-Ean Goh, Jan Andersson, Christos Tsoukas, Anders Sonnerborg, Giuseppe Tambussi, Pierre-Marie Girard, Mark Bloch, Manuel Battegay, Nick Carter, Raphaelle El Habib, Georgia Theofan, David A. Cooper, and Luc Perrin, for the QUEST Study Group\*

JID 2005;192 (15 August) • Kinloch-de Loes et al.

- Akut HIV infeksiyonu geçiren 78 kişi, RKÇ
- 3 grup; ART+
  - ALVAC-HIV (vCP1452) (modifiye rekombinan canarypox virüsü, HIV-1 env, gag gen ürünleri )
  - ALVAC-HIV ve Remune (inaktive aşı)
  - Plasebo
- Aşı gruplarındaki kişilerde HIV-1'e özgü IFN- $\gamma$ + CD8+ ve CD4+ T hücre yanıtlarını önemli ölçüde artırmıştı
- ART'nin kesilmesinden 24 hafta sonra, aşı veya tek başına ART grupları arasında HIV-1 RNA'nın 1000 kopya/mL 'nin üzerinde saptanması açısından fark yoktu.



## PROTOCOL OPEN

# HIV therapeutic vaccine enhances non-exhausted CD4<sup>+</sup> T cells in a randomised phase 2 trial

Vincent Vieillard<sup>1</sup>, Béhazine Combadière<sup>1</sup>, Roland Tubiana<sup>2,3</sup>, Odile Launay<sup>4</sup>, Gilles Pialoux<sup>5</sup>, Laurent Cotte<sup>6</sup>, Pierre-Marie Girard<sup>7</sup>, Anne Simon<sup>2,3</sup>, Yasmine Dudoit<sup>2</sup>, Jacques Reynes<sup>8,9</sup>, Jürgen Rockstroh<sup>10</sup>, Felipe Garcia<sup>11</sup>, Jose Gatell<sup>12</sup>, Alain Devidas<sup>13</sup>, Yazdan Yazdanpanah<sup>14</sup>, Laurence Weiss<sup>15,16</sup>, Gerd Fätkenheuer<sup>17,18</sup>, Brigitte Autran<sup>1,2</sup>, Delphine Joyeux<sup>19</sup>, Shahin Gharakhanian<sup>20</sup>, Patrice Debré<sup>1,2</sup> and Christine Katlama<sup>2,3</sup>

• 1725

- Çok merkezli, Faz II, çift kör RKÇ
- VAC-3S (HIV-gp41 + CRM197 taşıyıcı protein)
- Faz 1 çalışmasında aşı güvenli bulunmuş ve yüksek seviyelerde anti-3S antikorlarının CD4<sup>+</sup> T-hücresi sağ kalımının arttırdığı görülmüş
- ART alan ve plazma HIV RNA < 50 kopya/mL ve CD4 sayısı 200 - 500 hücre/μL olan 86 kişi
- 16, 32 veya 64 μg dozlarda VAC-3S aşısı plasebo ile karşılaştırıldı



- Birincil sonuç, 12. haftada anti-3S Abs düzeylerinin değerlendirilmesi
- İkincil sonuçlar;
  - başlangıçtan 48. haftaya kadar advers olayları
  - plazma HIV RNA düzeyinin seyrini,
  - CD4 sayısını,
  - CD4/CD8 oranını içeriyordu
- Aşılama, ciddi yan etkiler olmaksızın iyi tolere edildi ve plaseboya kıyasla aşılı hastalarda anti-3S Ab yanıtında önemli bir artışa neden oldu ( $p < 0.0001$ )
- Yüksek yanıt verenlerde, CD4 sayısındaki güçlü artış olmuş
- HIV RNA düzeyi açısından fark bulunamamış



# Antiretroviral therapy alone versus antiretroviral therapy with a kick and kill approach, on measures of the HIV reservoir in participants with recent HIV infection (the RIVER trial): a phase 2, randomised trial



Sarah Fidler, Wolfgang Stöhr, Matt Pace, Lucy Darrell, Andrew Lever, Sarah Pett, Sabine Kinloch-de Laes, Julie Fox, Amanda [www.thelancet.com](http://www.thelancet.com) Published online February 18, 2020  
John Thornhill, Maryam Khan, Axel Fun, Mikaila Bandara, Damian Kelly, Jakub Kopycinski, Tomáš Hanke, Hongbing Yang, Karen Bennett, Margaret Johnson, Bonnie Howell, Richard Barnard, Guoxin Wu, Steve Kaye, Mark Willis, Abdel Babiker, John Frater, on behalf of the RIVER trial study group

- Faz II, açık etiketli, çok merkezli RKÇ
- 18-60 yaş arası, en fazla 6 aydır HIV pozitif olan ve ART tedavi alan
- Aşı grubu: ART+ vorinostat (histon deasetilaz inhibitörü) + (ChAdV63.HIVconsv-prime )+ 8 hafta sonra (MVA. HIVconsv-boost)
- Kontrol : ART
- 60 HIV pozitif erkek 1:1 randomize edildi
- Primer sonlanım noktası :16 ve 18. haftalarda periferik kandaki CD4+ T hücrelerinden izole edilen HIV DNA düzeyi
- İki grup arasında anlamlı fark bulunmadı. ( $p=0.26$ )



Article

## Therapeutic Vaccine in Chronically HIV-1-Infected Patients: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase IIa Trial with HTI-TriMix <sup>†</sup>

Wesley de Jong <sup>1</sup> , Lorna Leal <sup>2,3</sup>, Jozefien Buyze <sup>4</sup> , Pieter Pannus <sup>5</sup>, Alberto Guardo <sup>3</sup>,

- Çift kör, Faz II, RKC
- Adjuvan molekülerle kombine edilmiş bir mRNA aşısı
- ART alan stabil hastalar 0.-2.-4. haftalarda inguinal bir lenf nodundan aşı yapılmış
- Altıncı haftada ART kesilmiş
- Aşı güvenli ve iyi tolere edilmiş
- ELISpot ile aşı ve kontrol grubunda T hücre yanıtı açısından fark bulunmamış,
- ART kesildikten sonraki viral yük de benzermiş



## Hepatit B Virüsü (HBV)

- Dünya çapında 250 milyondan fazla insan HBV ile kronik olarak enfektidir (KHB)
- Her yıl yarım milyondan fazla insan siroz ve hepatosellüler karsinom gibi KHB ile ilişkili karaciğer komplikasyonları nedeniyle ölmektedir.
- Dünya nüfusunun nerdeyse yarısı HBV'nin yüksek endemik olduğu Afrika ve Asya Pasifik bölgesinde yaşar
- Hastalığın etkin bir aşısı olmasına rağmen HBV taşıyıcıları hala virüsü yaymaya devam etmektedir
- Antiviral tedaviler HBV replikasyonunu kontrol eder ancak virüsle enfekte hepatositleri ortadan kaldırmaz.



- Terapötik aşılarda, HBV'ye özgü T-hücresi yanıtını arttırması amaçlanır
- İlk yapılan çalışmalarda HBs Agi hedef olarak alınmıştı
- Mayadan türetilen HBsAg immün kompleks (YIC) aşısı; HBsAg ve insan anti-HBs immünoglobulinlerini (HBIG) +alum
  - Faz I ve II çalışmalarda güvenli bulundu
  - Çift kör, plasebo kontrollü, faz IIb çalışmasında KHB hastalarında terapötik etkinlik bildirmiştir

Xu DZ et al., PLoS ONE 2008;3(7): e2565.



- Faz III çalışmasında; 450 KHB hastası randomize edildi
- 12 doz aşı alan grup plasebo ile karşılaştırıldı
- Hastalar 24 hafta takip edildi.
- Birincil sonlanım noktası;
  - Hbe Ag serokonversiyonu Faz II çalışmasından düşük bulundu, 12 doz aşı yapmanın immün tükenme nedeniyle etkinliği azalttığı görüldü
- İkincil sonlanım noktaları;
  - Viral yükte azalma, karaciğer fonksiyonunda iyileşme ve histolojiydi
  - Bu açılardan İki grup arasında anlamlı bir fark bulunmadı

Xu DZ et al., J Hepatol 2013;59:450–6



## RESEARCH ARTICLE

# Treatment of chronic hepatitis B naïve patients with a therapeutic vaccine containing HBs and HBc antigens (a randomized, open and treatment controlled phase III clinical trial)

Mamun Al Mahtab<sup>1</sup>, Sheikh Mohammad Fazle Akbar<sup>2</sup>\*, Julio Cesar Aguilar<sup>3</sup>, Gerardo Guillen<sup>3</sup>, Euduardo Penton<sup>3</sup>, Angela Tuero<sup>3</sup>, Osamu Yoshida<sup>4</sup>, Yoichi Hiasa<sup>4</sup>, Morikazu Onji<sup>5</sup>

**1** Department of Hepatology, Bangabandhu Sheikh Mujib Medical University, Dhaka, Bangladesh, **2** Department of Medical Sciences, Toshiba General Hospital, Tokyo, Japan, **3** Department of Biomedical Research, Center for Genetic Engineering and Biotechnology, Havana, Cuba, **4** Department of



- Faz III, RKÇ
- 160 naïve KHB hastası
- Aşı grubu HBsAg (100 µg) 1ve HBcAg (100 µg) içeren aşı 5 dozluk 2 siklus şeklinde nazal ve sc yolla
- Kontrol; pegile interferon alfa 2b 48 sc enjeksiyon/hafta
- Kalıcı viral yanıt, HBeAg kaybı aşı grubunda daha iyi
- Siroza gidiş aşı grubunda daha az



## Clinical Trials Study

**Phase II b trial of *in vivo* electroporation mediated dual-plasmid hepatitis B virus DNA vaccine in chronic hepatitis B patients under lamivudine therapy**

Fu-Qiang Yang, Gui-Rong Rao, Gui-Qiang Wang, Yue-Qi Li, Yao Xie, Zhan-Qing Zhang, Cun-Liang Deng, Qing Mao, Jun Li, Wei Zhao, Mao-Rong Wang, Tao Han, Shi-Jun Chen, Chen Pan, De-Ming Tan, Jia Shang, Ming-Xiang Zhang, Yue-Xin Zhang, Ji-Ming Yang, Guang-Ming Chen

- Faz IIb, RKÇ
- Aşı Grubu: Çift plazmid HBV aşısı+lam
- Kontrol: plasebo+lam
- Primer sonlanım noktası: HBV DNA'nın saptanmayacak düzeye gelmesi veya HBeAg serokonversiyonu
- Primer sonlanım noktasına ulaşılammış



# TÜBERKÜLOZ

- *Mycobacterium tuberculosis*'in (Mtb) neden olduğu tüberküloz (TB) yılda 1,3 milyon ölümle, dünya çapında muazzam bir bulaşıcı tehdit olmaya devam etmekte
- Kombine tedavisi ile hastalığa karşı savaş kazanılmış gibi görünse de çoklu ilaç dirençli (ÇİD) TB nedeniyle hastalıkla savaş devam etmektedir
- Dünya çapında tahmini 630.000 ÇİD TB vakası mevcut
- Yeni terapötik ajanların azlığı, ÇİD TB tedavisinde önemli bir sorundur



- 16. yüzyılda, Çin'de hemoptizi tedavisinde toz haline getirilmiş balgam kullanılması TB tedavisinde immünoterapiye ait ilk kayıttır
- Robert Koch, TB hastalarını, terapötik aşı olarak, Mtb'nin yarı saflaştırılmış kültür süpernatantları (eski tüberkülin) ile aşılayan ilk kişiydi.
- 50 yıldan fazla bir süre önce, Güney Afrikalı araştırmacılar tüberkülin ile birlikte anti-TB ilaçları kullandıkları çalışmalarda 6 aylık sürede balgam kültürü negatifliğinin immünoterapi grubunda daha iyi olduğu ve major bir yan etki saptanmadığı bildirilmiş

Howells CH, Tubercle 1957;38:1–15.

- Mevcut TB immünoterapisi, bağışıklığı düzenlemeyi, T-helper (Th)-2 ve Th-1 arasındaki dengeyi Th-1 yanıtına çevirmeyi planlar veya dormant, persistan ve yavaş çoğalan Mtb basillerini hedef alır



- **RUTI aşısı**
- Stres koşulları altında üretilmiş Mtb basilinin hücre duvarı fragmanlarını içerir
- Replike olmayan Mtb basillerini öldürerek antibiyotik tedavisini kısaltmak ve tedavinin etkinliğini artırmak
- Önce kısa bir antibiyotik tedavisi ile basiller replike olmayan faza sokulur ve sayısı azalır
- HIV pozitif ve negatif latent tüberkülozlu 90 kişide yapılan faz II çalışmada;
  - 1 aylık INH tedavisinden sonra 28 gün arayla 2 doz aşı yapılmış kişilerde poliantijenik hücresel yanıt gösterilmiştir ve yan etki açısından tolere edilebilir bulunmuş
  - 25 µg'lık tek dozda istenilen immün yanıt elde edilmiş
- Faz IIb çalışması devam ediyor



## ○ H56

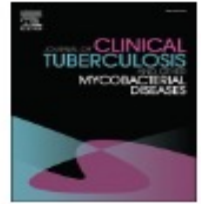
- Replike olan MTb basilinden salınan ve ESAT-6 ve Ag85B antijenlerinin epitoplarını içeren bir füzyon proteini ile replike olmayan basilin Rv2660c antijenini içerir
- Hayvan deneylerinde kemoterapi ile birlikte bakterisidal etki gösterdiği görüldü
- RUTI aşısı ile benzer koruma sağlar
- Makaklarda yapılan bir çalışmada anti-TNF antikollarının uygulanmasıyla latent enfeksiyondan aktif TB'ye geçişi engellediği gösterildi

Lin et al., 2012 *J.Clin.Invest.* 122,303–314

- Faz I çalışmasında güçlü bir merkezi hafıza fenotipi olan Th1yanıtı göstermiş
- Yirmibeş gönüllüden dokuzunda kardiyovasküler yan etkiler görülse de ciddi advers olay raporlanmamış

Luabeya et al., 2015. *Vaccine* 33,4130–4140.)





Phase III, placebo-controlled, randomized, double-blind trial of tableted, therapeutic TB vaccine (V7) containing heat-killed *M. vaccae* administered daily for one month



Aldar S. Bourinbaiair<sup>a,\*</sup>, Uyanga Batbold<sup>b</sup>, Yuri Efremenko<sup>c</sup>, Munkhburam Sanjagdorj<sup>b</sup>,

- Isı ile öldürülmüş *M. vaccae* aşısının oral formu (V7)+TB tedavisi
  - Bir tablette 10 µg hidrolize *M. vaccae* (NCTC 11659)
- Daha önceki çalışmalarda tek doz parenteral, sonuçlar net değil
- Oral formunun faz II çalışmasında güvenli ve etkin bulunmuş
- Ukraynalı ve Moğol TB hastaları (balgam pozitif),
- Bir aylık tedaviden sonra aşı grubunda balgamdan basilin negatifleşmesi %68, plasebo grubunda %23.1
- Aşı grubundakiler daha fazla kilo almıştı, (2.4 kg vs 0.3kg),
- Hemoglobin, ESR, Lökosit sayıları aşı grubunda kontrollerden daha iyiydi
- Yan etki görülmedi

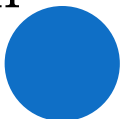


- Diğer terapötik aşı çalışmaları

- Isı ile öldürülmüş *M. Manresensis*
- *Farklı antijenleri içeren DNA aşı çalışmaları*
- *Füzyon proteinlerini içeren aşılar*

- Sonuç olarak;

- Özellikle latent TB'li kişiler için terapötik aşılar acilen ihtiyaç bulunmakta
- Uzun süreli, çoklu ilaçla tedavi uyumu zorlaştırmakta ve toksisiteyi arttırmakta
- ÇİD TB tedavisi de önemli bir sorun
- Bu nedenle tedaviyi kısaltmak ve relapsları önlemek için terapötik aşılar ihtiyaç var



- Sonuç olarak
- Yapılan pek çok çalışmaya rağmen henüz infeksiyon hastalıklarının tedavisinde etkin bir aşı kullanıma sunulamadı
- Teknolojinin de yardımı ile önümüzdeki on yıl içerisinde bu çabaların bazılarının başarıyla taçlandırılacağı umut ediliyor





TEŞEKKÜRLER...