



Polisakkarit Aşı Teknolojileri

Dr. İrem Akdemir-Kalkan

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Şubat, 2022

KLİMİK EBÇG-VII. Sempozyum

Sunum planı

Polisakkarit aşılar hangi aşı grubu içindedir?

Bu aşılar neden ihtiyaç duyulmuştur?

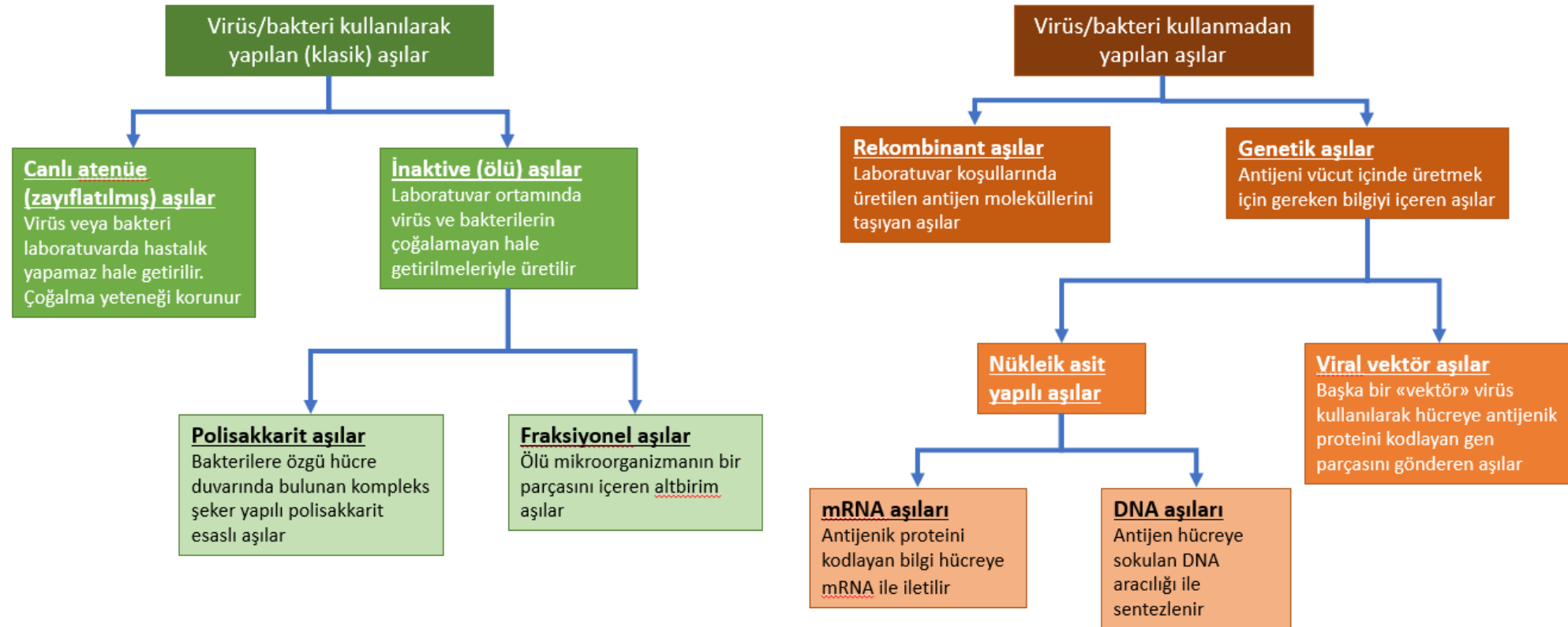
Bu aşılar tarihsel olarak nasıl bulunmuş ve geliştirilmiştir?

Gündemde ne var? Ufukta ne var?

Avantaj ve dezavantajları nelerdir?

Polisakkarit moleküller COVID-19 bağlamında bize katkı sağlayabilir mi?

Polisakkarit aşılar, sınıflamada nerede yer alır?



Başka bir sınıflamayla bakacak olursak

1. Modifiye
canlı aşılar

2. Ölü aşılar

3. Subünit
aşıları

4. Toksoid
Aşılar

5. Polisakkarit
Aşılar

6. Polisakkarit
Konjuge Aşılar

7. Virüs
benzeri
partikül aşıları

8. mRNA aşıları

- İçerdiği antijene göre DSÖ tarafından önerilen aşılar 4 eşıttir;
- Canlı aşılar (zayıflatılmış); tüberküloz (BCG), oral polio, kızamık, rotavirüs, sarı humma
- l aşılar (inaktif); tam hücreli boğmaca aşısı, inaktif polio
- Subunit aşılar (alt birimli); aselüler boğmaca aşısı, **hemofilus influenzae tip b aşısı, pnömokok aşıları (PCV-7, PCV-10, PCV-13)** ve hepatit B
- Toksoid aşılar (inaktif toksinler); Tetanoz toksoidi (TT) ve difteri toksoid

Genel olarak aşı içeriğinde neler vardır?

- Aşı içeriğinde etken madde olan – Antijen (Genel olarak aşığı böyle adlandırıyoruz)
- İmmunojenik etkiyi artırmak üzere – Adjuvan (Sık tartışılardan 😊)
- Antijeni stabilize etmek ve aşıda etkenin çoğalarak patojen hale gelmesini önlemek amacı ile Tiyomersal (Yine sık tartışılardan 😊)
- Jelatin -Balık, tavuk gibi hayvanların kıkırdaklarından sağlanmaktadır.
- Neomisin, streptomisin gibi antibiyotikler de bazı aşılarda kullanılabilir.

Polisakkarit Aşılar

Polisakkarit Aşılar---
Antijeni polisakkaritlerdir.

Polisakkarit Konjuge Aşılar---
Antijeni **proteine konjuge edilmiş**
polisakkaritlerdir.

Bu aşılar ihtiyaç neden ortaya çıkmıştır?

- Aşıların keşfi ve hastalıkları engellemedeki başarısı sürekli yeni aşı arayışlarını da beraberinde getirmiştir.
- Bazı bakteriyel hastalıkların duyarlı mikroorganizmalar ile gelişmesi ve etkin tedavisine rağmen mortalite ile seyredilmesi önemli bir sorun olmuştur.
- Yine bu özelliklere sahip bazı mikroorganizmalar salgın yapabilmektedir.
- Bu faktörler mikroroganizma alt ünitelerine karşı aşı geliştirilmesi teknolojileri ile birlikte değerlendirdiğinde polisakkarit aşılar bulunmuş ve giderek geliştirilerek yoğun şekilde kullanılmaya başlamıştır.

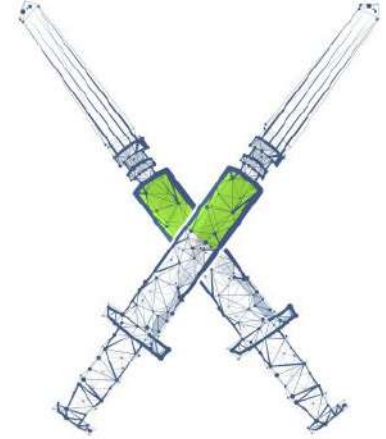


Genel hatları ile aşı geliştirme teknolojilerinin 3 ana komponenti vardır.

Antijen geliştirilmesi: (Upstream)
Bakteri, Virüs, Rekombinant Protein
(Bakteri, mantar, hücre kültürü her nereden çoğaltılacaksa)

**Antijenin Ayrıştırılması
(Downstream)**
Kromatografi, ultrafiltrasyon,
presipitasyon

Formülasyon
Tüm aşı komponentlerinin bir araya getirilmesi aşamasıdır.
Moleükilde stabilizasyon sağlanması, adjuvan ve çeşitli prezervatifler ile gerçekleştirilir.



Bu üretim basamakları polisakkarit aşular için nasıl gerçekleşir?

Bakteri

Kültürde üretme

Üreyen mikroorganizmaları toplama

Isı ya da fenol ile inaktive hale getirme

İnaktive halde gelmiş bakteri komponentleri

Tarihlerle polisakkarit aşılar

1970'li yıllar meningokok ve pnömokoklara karşı polisakkarit aşılar keşfedildi ve uygulamalar başladı. Ama bu aşılar hastalıkların asıl sorun oluşturduğu infant ve çocuk hasta grubunda istenilen bağışıklık düzeyini sağlayamadı.

1980'li yıllar Bu problem nasıl aşılanabilir?

John Robbins

Naitonal Instiduse Health in Bethesta

Rachel Schnerrson

David Smith

Rochester, New York

Peter Anderson

Hib ile ilgili çalışmalarıyla...

- Bu araştışıcılar bakteriyel polisakkaritlerin taşıyıcı bir proteine kovalen olarak bağlanabileceklerini ve böylece daha immünojen hale gelebileceklerini vurgulamış ve göstermişlerdir.

1996 Albert Lasker Clinical Medical Research Award



**Porter Warren Anderson,
Jr.**
University of Rochester



David H. Smith
David H. Smith Foundation



John B. Robbins
National Institutes of Health



Rachel Schneerson
National Institutes of Health

Bu keşiflerden sonra hızlı gelişmeler ile

Hib için ;konjuge polisakkarit kavramıyla geliştirilen bir aşı için çalışmalar sonuç verdi ve 1990 yılında bu aşı ABD'de ruhsat aldı.

Meningokok için geliştirilen aşı 1999 yılında İngiltere'de ruhsat aldı.

Konjuge polisakkarit pnömokok aşısı ise 2000 yılında Amerika'da ruhsat aldı.

Polisakkarit aşıların avantajları:

- İnaktive alt birim aşılarının tümü gibi konakta replike olmadıkları için güvenlidirler. Enfeksiyon yapıcı bir riskleri yok.
- Zaman içerisinde teknolojileri daha da ileri bir hale geldiğinden hem geliştirilmeleri hem de üretilmeleri giderek daha kolay hale gelmiştir bu da çokça üretim yapılarak aşı temininin kolaylaşmasına aracılık edebilmektedir.
- Toplumsal immüniteye katkı sağlarlar.

Polisakkarti aşıların dezavantajları:

İmmünojenleri düşüktür.

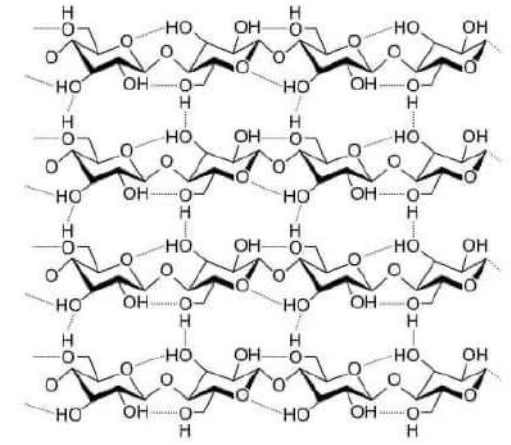
Belirli yaş gruplarında çok daha düşük olan bu kısıtlı immünojenite nedeniyle kullanımı yaşlara göre değişiklik gösterir.

Genel olarak bu aşilar 2 yaş altında immünojen değiller.

Yine bu nedenle daha büyük çocuklar ve erişikilerde de (bellekli bağışık yanıt oluşmadığı için)rapel dozlar çoğunlukla gereklidir.

Ya da , daha farklı teknolojiler ile de birleştirilerek konjuge polisakkarti aşı olarak üretilir ve uygulanırlar, bu şekilde erken çocukluk döneminde dahi uygulanabilirler.

Polisakkaritler



Kompleks karbonhidratlardır.

Monosakkaritlerin glikosidik yapılar ile bağlanması ile oluşan büyük yapılardır/makromoleküllerdir.

Bakteriyel polisakkaritler nelerdir?

Peptidoglikanlar

Lipopolisakkaritler

Kapsüller

Eksopolisakkaritler

Yapısal hücre duvarı componentleridir.

Konjuge Polisakkarit Aşılar:

- Polisakkarit aşılar ile yeterli düzeyde bağışıklık belleği oluşmamaktadır. Bu sorunun aşılması için polisakkaritler, tetanos veya difteri toksoidi gibi bir taşıyıcı protein ile birleştirilerek immünojeniteleri önemli ölçüde artırılmaktadır.
- “Konjugasyon” adı verilen bu kovalent bağlanma işlemi ile bu işlem ile polisakkarit antijeninin T hücrelerine tanıtılmalarını sağlanarak uzun süreli koruma elde edilir.

Konjügasyonun bilimsel zemini

Polisakkarid aşı ^{1,2}	Konjüge aşı ^{1,2}
<ul style="list-style-type: none">Polisakkarid antijenler ihtiva eder.	<ul style="list-style-type: none">Taşıyıcı bir protein ile kovalent olarak bağlı polisakkarid antijenler ihtiva eder.
<ul style="list-style-type: none">Antikor üretimi için B hücrelerini uyarır.	<ul style="list-style-type: none">B hücrelerinin antikor üretmesi için T hücrelerini uyarır ve immün bellek üretir.
<ul style="list-style-type: none">T hücreden bağımsız immün yanıt sağlar.	<ul style="list-style-type: none">T hücre <i>bağlı immün yanıt</i> sağlar.

Bellek B hücre üretimi, erişkinlerde KPA13 ile çalışılmamıştır.

KPA13, 13 valanlı konjüge pnömokok aşısı.

1. Siegrist CA. In: Plotkin, et al., eds. Vaccines, 5th edn. 2008:17–36. 2. Pollard AJ, et al. Nat Rev Immunol 2009;9:213–20.

Pnömonok Aşuları Arasındaki Farklar

Temel Özellikler	Aşının Tipi	13 Valanlı Konjuge Pnömonok Aşısı (KPA13)	23 Valanlı Polisakkarid Pnömonok Aşısı (PPA23)
Serotipler		1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F ¹	1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33F ²
Aşı başlangıç yaşı		6 hafta ¹	2 yaş ²
Bağışıklık Yanıtı		T lenfosit bağımlı ^{1,3}	T lenfosit bağımsız ^{3,4}
OPA Düzeyi		Yüksek OPA düzeyi ⁵	Düşük OPA düzeyi ⁶
İmmün yanıt		Uzun dönemli ³	Kısa dönemli ³
Nazofarengeal taşıyıcılık (uzun dönemde azalma)		Evet ^{7,8}	Hayır ⁹

OPA: Oponofagositik Aktivite

1. 13 valanlı Konjuge Pnömonok Aşısı Kısa Ürün Bilgisi 2. 23 valanlı polisakkarit pnömonok aşısı kısa ürün bilgisi 3. Blanchard-Rohner G, Pollard AJ. Expert Rev Vaccines. 2011;10(5):673-84. 4. Goldblatt D. Clin Exp Immunol. 2000;119(1):1-3.5. Jackson L et al. Vaccine. 2013; 31: 3594-3602. 6. Schenkein J et al. Vaccine. 2008;26(43):5521-5526.7. Egere U et al. P LOS ONE. 2012;7(11):e49143. 8. Desai AP et al. Pediatr Infect Dis J. 2015;34(11):1168-74. 9. Boelsen L et al. Vaccine. 2015; 33(42): 5708-5714.

Bakteriyel polisakkaritler
önemli virülans faktörleridir.

- **Streptococcus pneumoniae**
 - **Neisseria meningitidis**
 - **Haemophilus influenzae**
 - Nam-ı diğer 3 silahşörler☺
-



Aşılar denilince...

Available vaccines

- Cholera
- COVID-19 (corona virus)
- Dengue
- Diphtheria
- Hepatitis
- *Haemophilus influenzae* type b (Hib) ★
- Human papillomavirus (HPV) ★
- Influenza
- Japanese encephalitis
- Malaria
- Measles
- Meningococcal meningitis
- Mumps ★
- Pertussis
- Pneumococcal disease
- Poliomyelitis ★
- Rabies
- Rotavirus
- Rubella
- Tetanus
- Tick-borne encephalitis
- Tuberculosis
- Typhoid ★
- Varicella
- Yellow Fever

Pipeline vaccines

- Enterotoxigenic *Escherichia coli*
- Group B *Streptococcus* (GBS) ★
- Herpes Simplex Virus
- HIV-1
- Malaria
- *Neisseria gonorrhoeae*
- Nontyphoidal *Salmonella* Disease
- Norovirus
- Paratyphoid fever
- Respiratory Syncytial Virus (RSV)
- Schistosomiasis Disease
- *Shigella*
- Group A *Streptococcus* (GAS) ★
- Tuberculosis
- Improved Influenza Vaccines

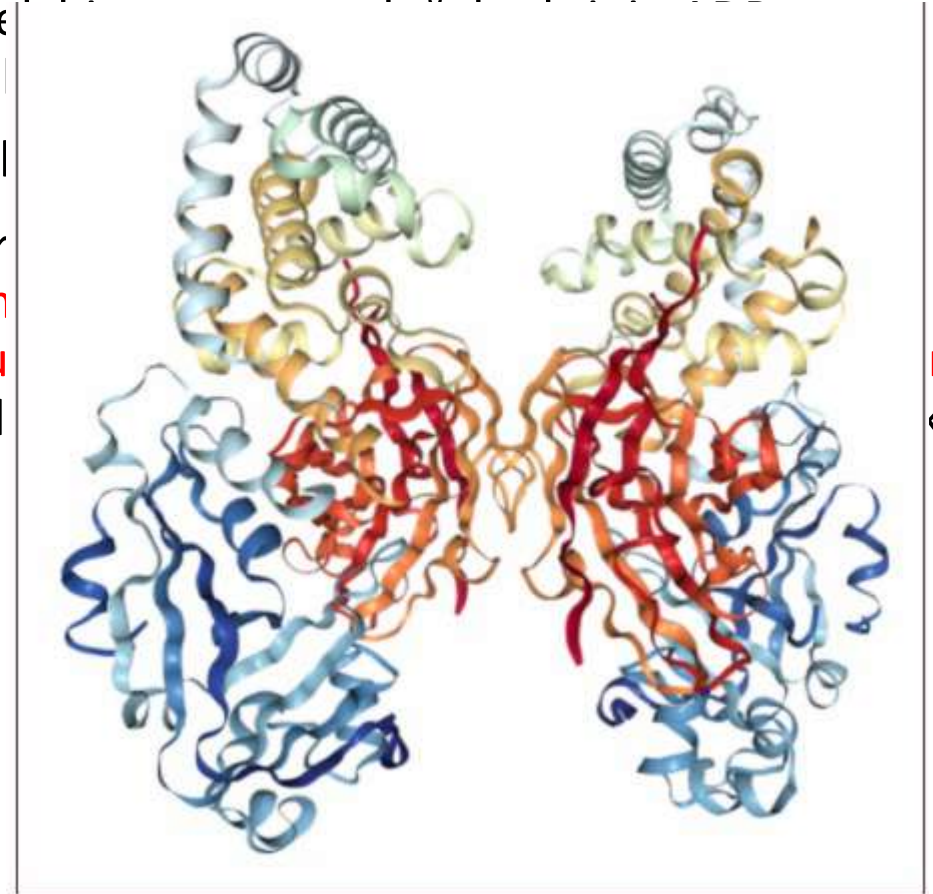
<https://www.who.int/teams/immunization-vaccines-and-biologicals/diseases>

Modern (Konjuge) Polisakkarit Aşılar ve Taşıyıcı Proteinler

- Polisakkarit anijenler hangi komponentler ile komine edilebilirler?
- 1.Non toksik non reaktojoneik taşıyıcı protein
- 2.Tetanos toksodi
- 3. CRM 197 proteini; Difteri basilinden nokta mutasyon ile veya E.coli /Pseudomonas izolatlarından ekspresse edilen 68 KD bir protein

CRM197

- CRM197, difteri toksininin genetik olarak detoksifiye edilmiş bir formudur.
- 52. pozisyonda glutamik asidi glisin ile ikame eden te ribosiltransferaz aktivitesinin kaybolmasına neden o
- CRM197, konjuge aşılar için bir taşıyıcı protein olarak
- CRM197'nin toksoidli proteinlere göre potansiyel bir **edildiğinden, konjugasyon için tam lizin amin tamam toksoidi ile karşılaştırıldığında daha immünojen oldu** CRM197, difteri toksini gibi, iki alt birimden (disülfid (58.4 kD) tek bir polipeptit zinciridir.



Hangi taşıyıcı protein neye göre seçilir?

- Ulaşılabilirlik
 - Fiyat
 - Olası adjuvan etkileri
 - Molekülün stabilitesini nasıl etkilediği
-
- Diğer taşıyıcı proteinler:
 - PspA
 - Protein D
 - NT (nontypeable)
 - DT (Diphtheria toksoid)

En yeni...

U.S. FDA Approves PREVNAR 20™, Pfizer's Pneumococcal 20-valent Conjugate Vaccine for Adults Ages 18 Years or Older

Tuesday, June 08, 2021 - 07:12pm

PREVNAR 20 includes capsular polysaccharide conjugates for the 13 serotypes (1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F and 23F) already included in Prevnar 13® (Pneumococcal 13-valent Conjugate Vaccine [Diphtheria CRM₁₉₇ Protein]). The vaccine also contains capsular polysaccharide conjugates for seven additional serotypes (8, 10A, 11A, 12F, 15B, 22F and 33F) that cause invasive pneumococcal disease (IPD),^{8,9,10,11,12} and have been associated with high case-fatality rates,^{13,14,15,16} antibiotic resistance,^{4,17,18} and/or meningitis.^{19,20}

[https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/us-fda-approves-prevnar-20tm-pfizers-pneumococcal-20-valent#:~:text=\(NYSE%3APFE\)%20announced%20today,ages%2018%20years%20and%20older.](https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/us-fda-approves-prevnar-20tm-pfizers-pneumococcal-20-valent#:~:text=(NYSE%3APFE)%20announced%20today,ages%2018%20years%20and%20older.)

En yakında ufukta...

RESEARCH PAPER

Human Vaccines & Immunotherapeutics 10:10, 2864–2874; October 2014; © 2014 Taylor & Francis Group, LLC

A universal polysaccharide conjugated vaccine against O111 *E. coli*

Group B Streptococcus Vaccine: full value vaccine assessment

2 November 2021 | Global strategy



Overview

Group B streptococcus (GBS) is an important cause of disease burden in every region worldwide, contributing to neonatal/ infant infection, deaths, disability, stillbirths and maternal infection. The World Health Organization (WHO) identified the development of GBS vaccines suitable for maternal immunization in pregnancy and use in low- and middle-income countries (LMICs) as a priority in 2015.

The purpose of this report, WHO Full value of vaccines assessment of Group B streptococcus vaccines is to describe the global public health rationale for developing vaccines against disease caused by GBS for maternal immunization, to inform decision making across the continuum of vaccine development and uptake with a line of sight to sustainable public health impact.

COVID-19 bağlamında polisakkaritler

Aşılama pandemi yönetiminde kilit noktalardan.

Ama son 20 yılda 3 tane çok ciddi sonuçları olan Coronavirüs salgınları yaşandı ve yaşanıyor .

Bir sonrakine hazır mıyız?

Polisakkarit aşı teknolojisini hep bakterilerde konuşuyoruz ama

Pandemi sürecinde kullanılacak bir aşının polisakkarit bir adjuvanı olabilir mi? Ve eğer olursa bu aşıya neler katabilir?



Polisakkarit bir adjuvan pandemi sürecinde uygulanacak bir aşıya nelere katabilir?

Spesifik ve de spesifik olmayan immüniteyi uyarabilir.

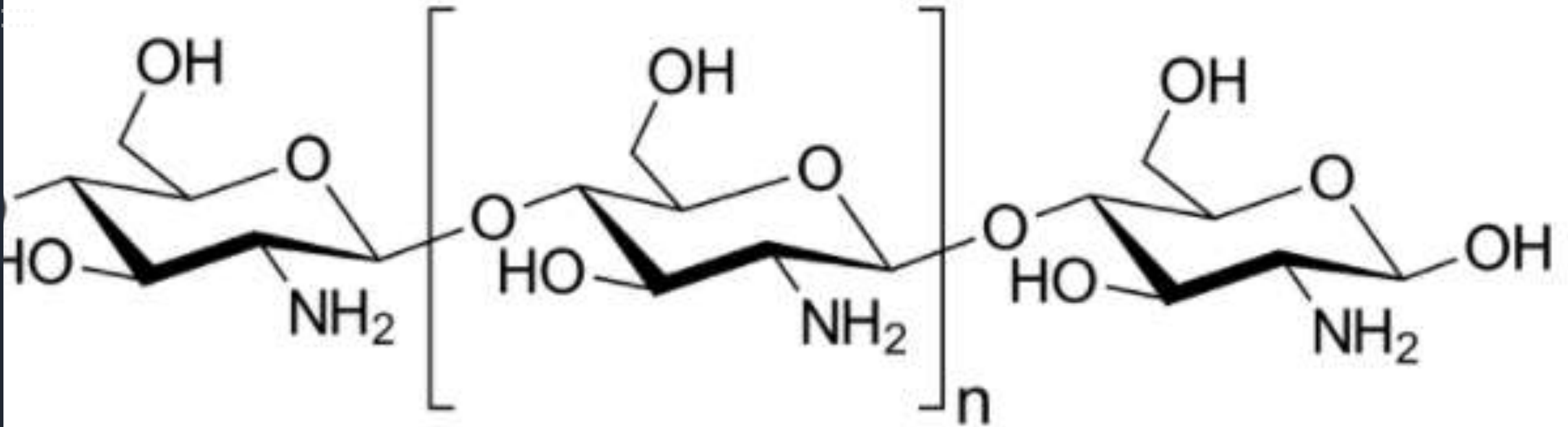
Hücreyel immüniteyi uyarabilir.

Humoral immüniteyi uyarabilir.

Mukozaal immüniteyi uyarabilir.

Böyle adjuvan adayı molekül/moleküller var mı?

- Chitosan/Kitosan: deasetilasyonu ile elde edilen lineer bir aminopolisakkarittir.
- Kitin ise, kabuklu deniz hayvanlarının kabuklarında çok miktarda mevcut olan ve yeryüzünde selülozdan sonra en fazla bulunan doğal bir biyopolimerdir.



Kitosan

- İlaç sanayisinde çok yaygın bir kullanımı olan bir molekül.
- Şu ana kadarki veriler içinde oldukça güvenli görünmekte.
- Humoral ve hücrel immüniteyi birlikte ve etkin şekilde uyarabilen(Bu konuda hem hayvan deneyleri hem de insan çalışmaları olan) bir molekül olarak görünmekte.
- Adjuvan olarak kitosan içeren bir aşıda bu aşı splenik mononükleer hücrelerin propliferatif ve sitotoksik aktivitelerini artırır.
- 4°C 'de adjuvan özelliğini muhafaza eder ve en az 8 ay adjuvan özelliğini korur.



Literatürde neler var?

REVIEW ARTICLE |  Free Access

A review of the antiviral applications and its potential

Nisrein Jaber, Mayyas Al-Remawi, Faisal Collier 



International Journal of Biological
Macromolecules

Volume 164, 1 December 2020, Pages 331-343



First published: 04 July 2021 | <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2021.116888>

Review

Application prospect of polysaccharides in the development of anti-novel coronavirus drugs and

Product Review

Chitosan

A promising safe and immune-enhancing adjuvant for intranasal vaccines

Alan Smith , Michael Perelman & Michael Hinchcliffe

Pages 797-807 | Received 10 Oct 2013, Accepted 06 Dec 2013, Published online: 17 Dec 2013

 Download citation | <https://doi.org/10.4161/hv.27449>



[nature](#) > [scientific reports](#) > [articles](#) > article

Article | [Open Access](#) | [Published: 17 August 2017](#)

Delta inulin-based adjuvants promote the generation of polyfunctional CD4⁺ T cell responses and protection against *Mycobacterium tuberculosis* infection

[Claudio Counoupas](#), [Rachel Pinto](#), [Gayathri Nagalingam](#), [Warwick J. Britton](#), [Nikolai Petrovsky](#) & [James A.](#)

[Triccas](#) 

Son olarak bazı sayılar...



2020 yılı itibarıyla aşılar dünyada yıllık 3 milyon ölümlü önüyorlar. Polisakkarit aşıların yılda en az 1 milyon ölümlü önlediği düşünölmekte.



Bu sayı COVID-19 aşu uygulamalarının artık rutin hale gelmesiyle çok daha artacak.



Aşu eşitliğı olması çok önemli, eğer bu uygulamalar dünya genelinde homojen olabilseydi en az 1,5 milyon hayat daha kurtulabilir. Yine polisakkarit aşılar penceresinden bakıldığında Afrika başta olmak üzere menenjit ve pnömoni insadansı hala çok yüksek ve aşu eşitsizliğı belirgin.



26 hastalığı karşınl etkin aşılama yapılabilmekte!

Teşekkürler...

