

25. TÜRK KLİNİK MİKROBİYOLOJİ VE
İNFEKSİYON HASTALIKLARI KONGRESİ

Yeni Nesil Aşılar ve Gelecek Perspektifleri

Doç. Dr. Çiğdem EROL

Salgınlar dünyayı değiştirir....

The Spanish Flu Was Deadlier Than World War I

In 1918 the Spanish Flu killed at least 50 million people around the world and was the second deadliest plague in history—after, well, the plague in the 1300s. But how exactly did...



Dünya nüfusu
yaklaşık 1,5 milyar



COVID-19 CORONAVIRUS PANDEMIC

Last updated: April 13, 2024, 01:00 GMT

[Weekly Trends](#) - [Graphs](#) - [Countries](#) - [News](#)

Deaths:
7,010,681

Dünya nüfusu
8 milyar





- COVID-19***
- PANDEMİ....
- Yeni arayışlar...



COVID-19 PANDEMIC TIMELINE

Dec. 31
2019

March 1
2024

DEC 31, 2019

The World Health Organization (WHO) office in China is notified about a mysterious pneumonia-like illness that originated in Wuhan and has been spreading.

MARCH 11, 2020

The WHO classifies COVID-19 as a pandemic.

MAY 28, 2020

The U.S. surpasses 100,000 COVID-19 deaths.

DEC. 11, 2020

FDA grants Pfizer-BioNTech the first emergency use authorization (EUA) for a COVID-19 vaccine for those aged 16 and older. EUA will be given to Moderna's vaccine one week later for those aged 18 and older.

OCT. 6, 2021

WHO publishes a clinical case definition of "post COVID-19 condition" or long COVID.

OCT. 29, 2021

The FDA authorizes emergency use of Pfizer-BioNTech's COVID-19 vaccine for children ages 5 to 11.

JAN. 19, 2022

The White House launches a program to mail at-home COVID-19 tests directly to Americans' homes with a new website.

MAY 12, 2022

The U.S. surpasses 1 million COVID deaths.

JUNE 17, 2022

The FDA grants EUA for Pfizer-BioNTech's COVID-19 vaccine for children ages 6 months to 5 years and for Moderna's COVID-19 vaccine for children ages 6 months to 6 years.

MAY 5, 2023

The WHO downgrades COVID-19 from being a global health emergency but continues to classify it as a pandemic.

MAY 11, 2023

The public health emergency for COVID-19 expires in the U.S.

MARCH 1, 2024

People with COVID-19 no longer need to remain isolated for five days after symptoms, according to new CDC guidance.

SOURCE: CDC AND WHO

NEWS

COVID-19 CORONAVIRUS PANDEMIC

Last updated: April 13, 2024, 01:00 GMT

[Weekly Trends](#) - [Graphs](#) - [Countries](#) - [News](#)

Coronavirus Cases:
704,753,890

[view by country](#)

Deaths:

7,010,681

Recovered:

675,619,811

Tüm dünyada aşılama çalışmaları...

Öne çıkan **mRNA aşıları***



- Moderna, Inc. ...**hedef antijenin** nükleotid dizisini elde ettikten sonra 42 gün gibi şaşırtıcı bir sürede SARS-CoV-2 insan denemeleri için bir mRNA aşısı (mRNA-1273) oluşturmayı ve üretmeyi başardı!
- Moderna ve Pfizer/BioNTech tarafından SARS-CoV-2 için geliştirilen mRNA aşıları,
 - basit tasarım ve üretim
 - faz III klinik çalışmalarında ve daha geniş popülasyonda ≤ 6 aylık izleme süresi içinde yaklaşık %90 etkinlik *

BİZE ÇİP Mİ TAKTILAR ?



NowThis Impact @nowth... · 24 Tem 21
No, there aren't **microchips** in the COVID-19 **vaccine**. Concerned about other rumors? The surgeon general is here to put those myths to rest



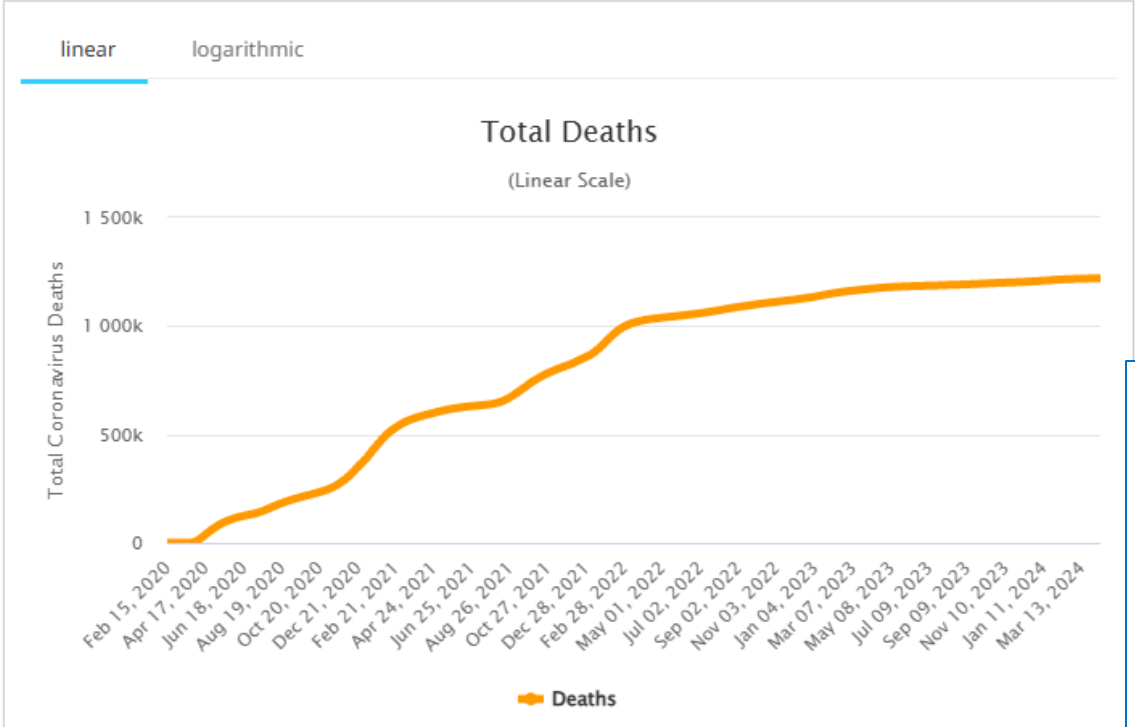
Dr. Dave Stukus @AllergyKi... · 24 Mar 21
Vaccines are an amazing way to help our robust immune systems build protective antibodies!

#COVID vaccines use mRNA blueprints (Pfizer/Moderna) or non-infectious viral vectors (J&J).

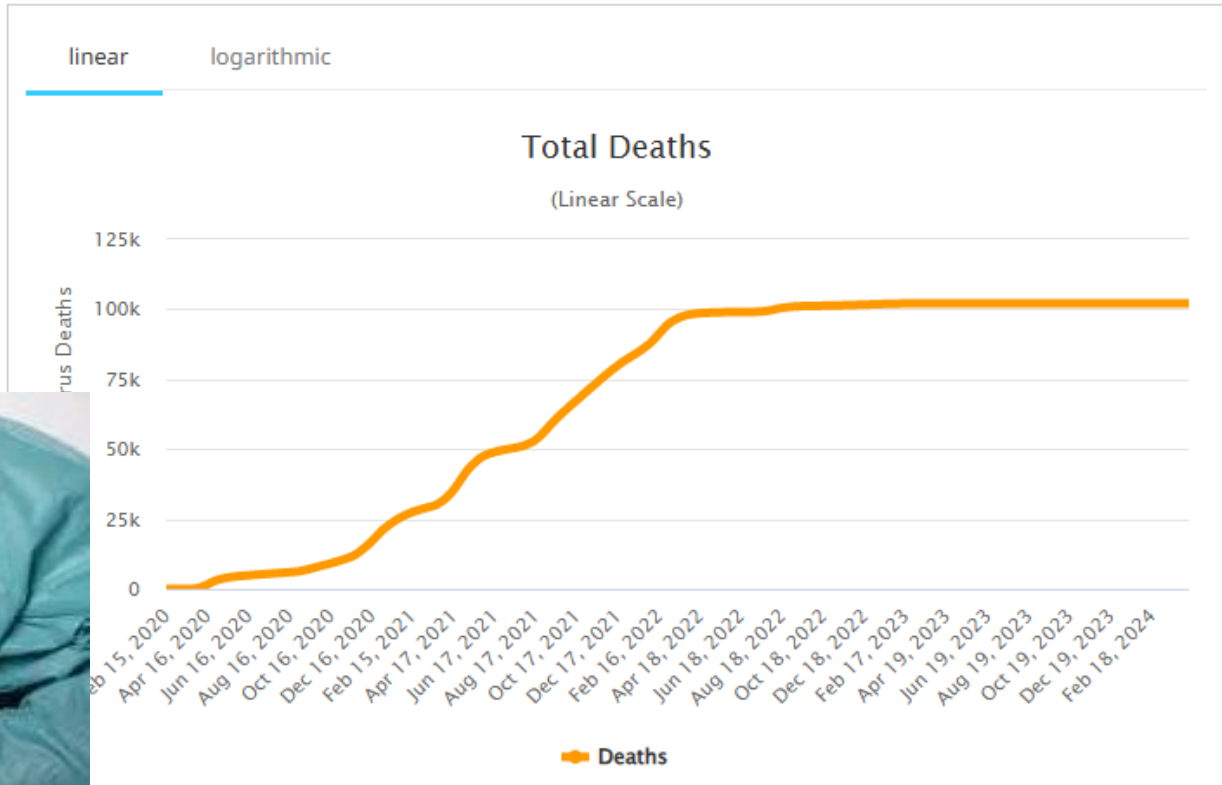
And no - they don't contain **microchips**, 'rearrange' our DNA or cause infection.



Total Coronavirus Deaths in the United States



Total Coronavirus Deaths in Turkey



Türkiye’de COVID-19 aşılarının temini

Ocak
2021



Nisan
2021



Turkey's coronavirus figures May 12, 2021



	Today	Yesterday	TOTAL
Tests	228,192	Tests 226,452	Tests 50,058,648
Cases	13,029	Cases 14,497	Patients 5,072,462
Patients	1,496	Patients 1,582	Deaths 43,821
Deaths	232	Deaths 278	Patients in critical condition 2,827
Patients recovered	35,167	Patients recovered 22,253	Patients recovered 4,801,291



Turkey's COVID-19 and vaccine figures July 26, 2021



	Today	Yesterday	NUMBER OF VACCINES ADMINISTERED	
Test	224,198	Test 223,837	Total Doses	67,466,786
Cases	16,809	Cases 14,230	1st Dose	39,726,015
Death	63	Death 55	2nd Dose	23,714,368
Patients recovered	5,585	Patients recovered 5,211	3rd Dose	4,026,403



- Yeni ve yeniden ortaya çıkan/ değişen mikroorganizmalar*
- Pandeminin yıkıcı etkileri....
 - Can kayıpları
 - Ekonomik yıkım
 - Sosyal ve kültürel yıkım

SALGINLARA HIZLI YANIT VERMEK ÖNEMLİ!!!!!!

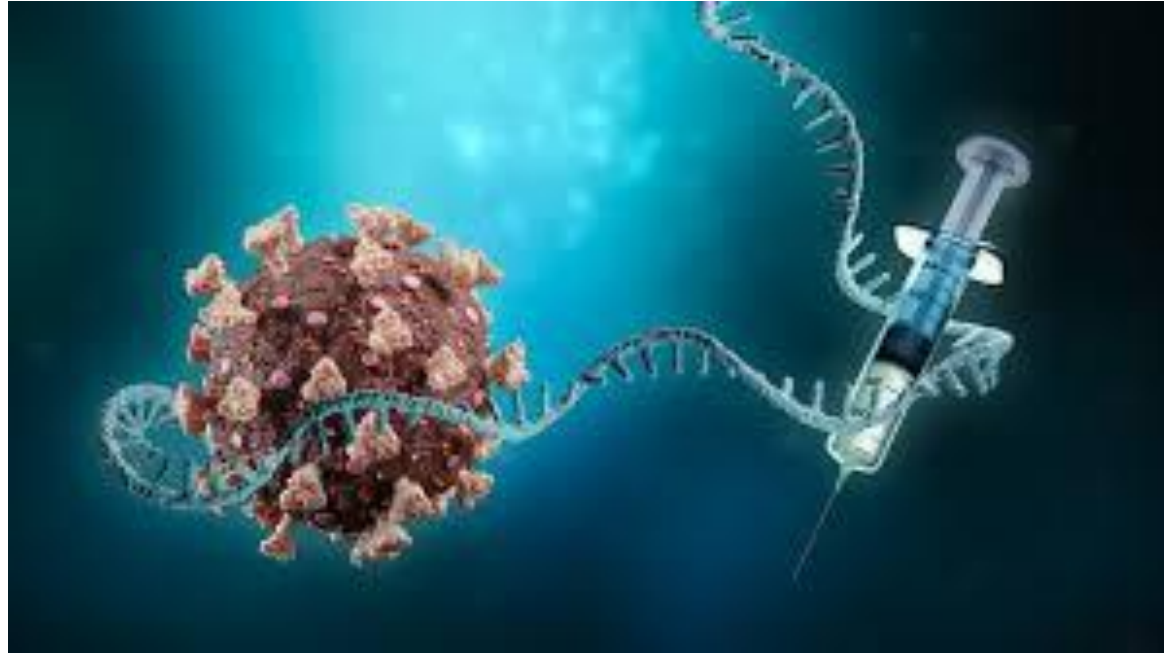
- Salgınlara hızla yanıt vermek için hızlandırılmış aşı araştırma ve onay süreçlerine ACİL İHTİYAÇ VAR!!!

SONUÇ;

- YENİ
- HIZLI ÜRETİLEN
- HIZLI ÇOĞALTILAN
- GENİŞ KİTLELERE ULAŞTIRILABİLECEK
- GÜVENLİ
-
- UCUZ !!!!!

.....AŞILARA İHTİYACIMIZ VAR

YENİ AŞI TEKNOLOJİLERİ



Neden yeni teknolojilere ihtiyaç duyuyoruz?

Bağıışıklık yanıtı herkes için aynı değıil!!!

- Cinsiyet,
- Yaş (çocukluk çağı.....geriatrik populasyon)
- Komorbid durumlar- immunosupresif hastalıklar ve tedaviler
- Genetik varyasyonlar
- Yaşam tarzı

Her yaş grubunda ve her koşulda etkili olabilecek aşılara ihtiyacımız var !!!!

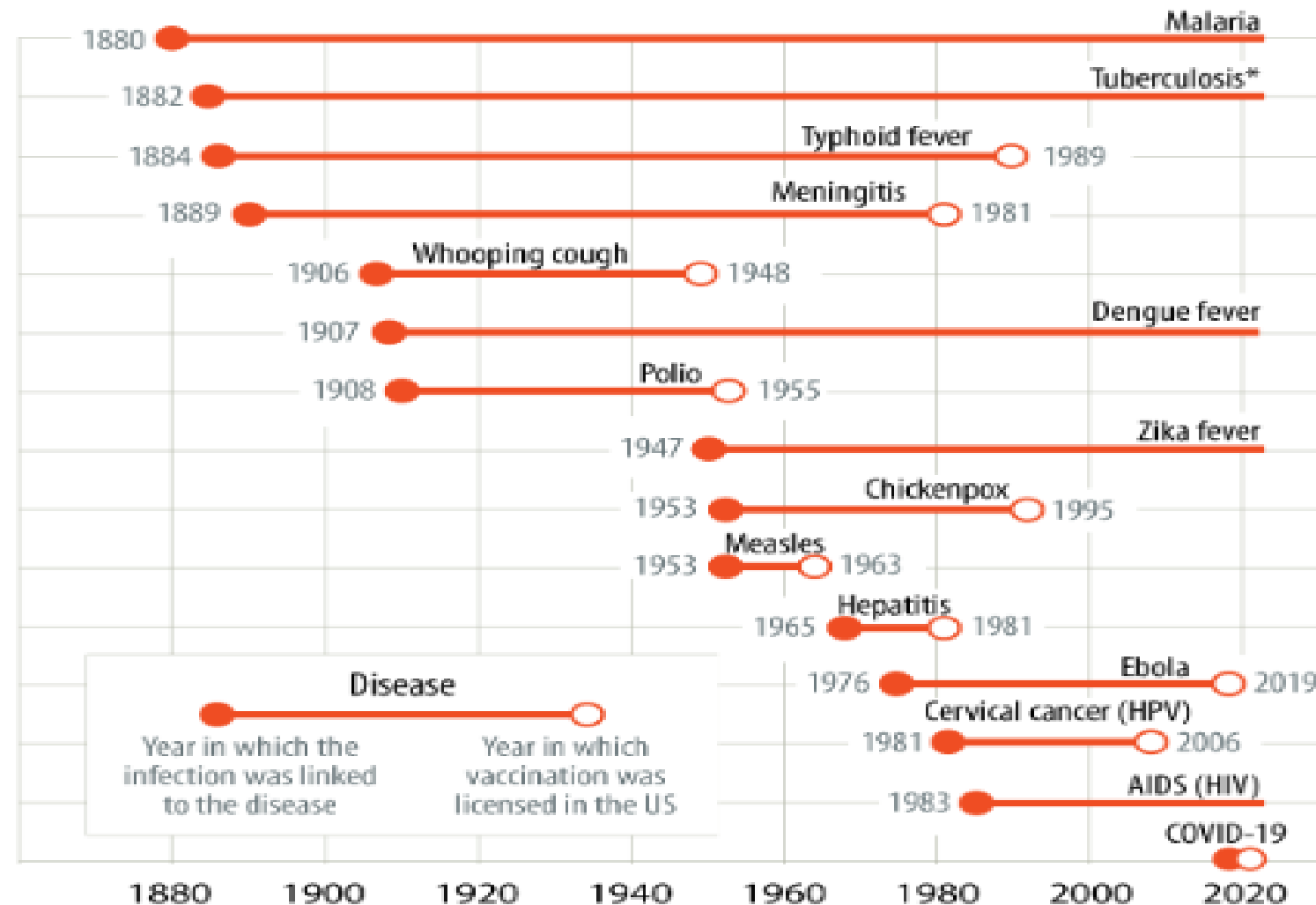
* Hızlı değiştirilebilir ve geliştirilebilir olmalı !!!

- mRNA aşıları varyant virüs için güncellenebildi

* Geleneksel aşılar (inaktive veya zayıflatılmış aşılar)için nispeten uzun süreli üretim aşamaları ve özel gruplarda tartışmalı etkinlik**

From lab to job

COVID-19 vaccines were developed at a speed never seen before in history.

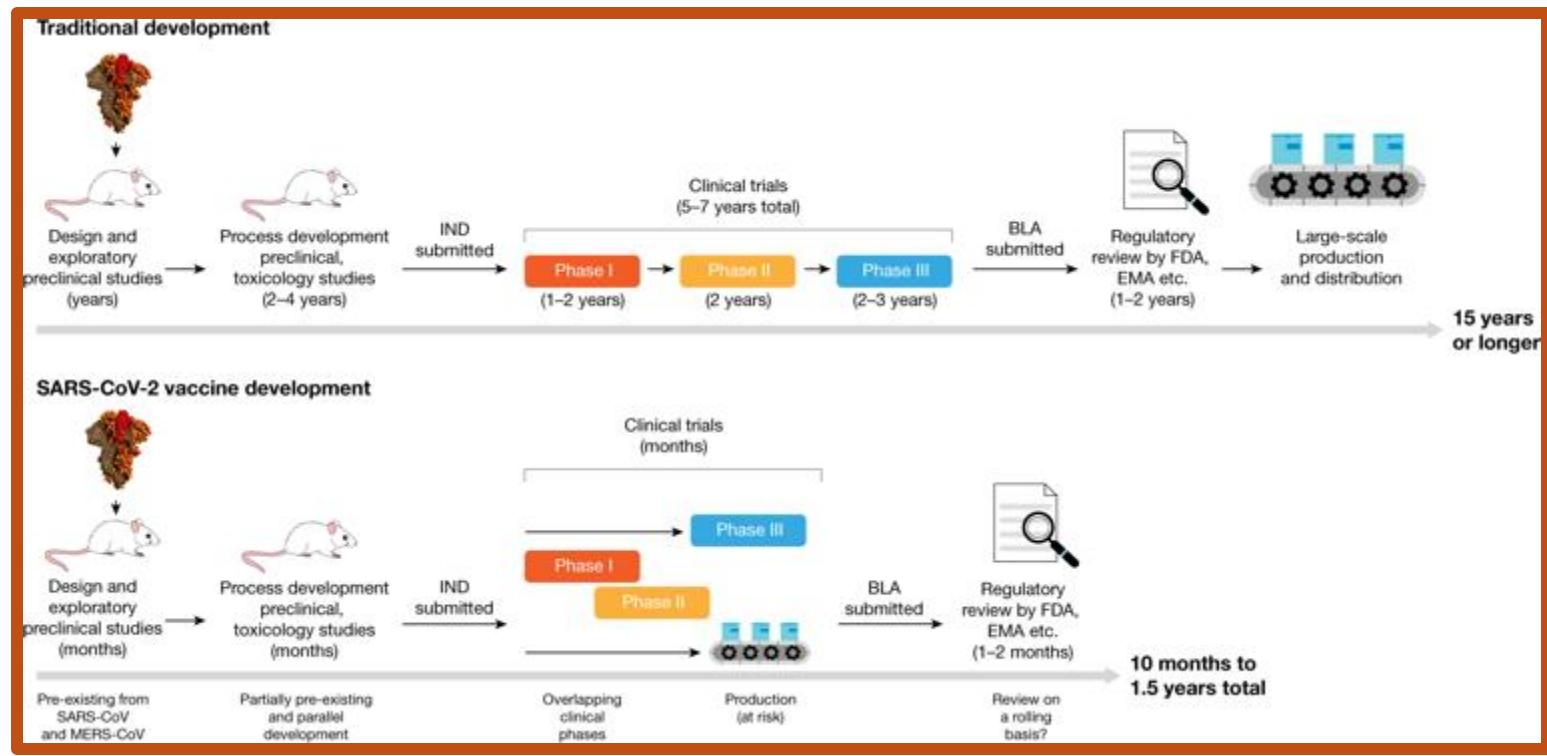


Sources: Our World in Data; and IMF staff analysis.

Note: *The only vaccine against tuberculosis is bacillus Calmette-Guérin (BCG), but there is no effective vaccine to prevent tuberculosis in adults. There is a partially effective vaccine against Dengue virus (CYD-TDV). Not all cervical cancers are caused by the HPV virus, but the HPV vaccine does protect against other cancers caused by the HPV virus. The hepatitis vaccine in the chart is for hepatitis B.

HIZZZ.....





Geleneksel aşı geliştirme çalışmaları.....15 yıl veya daha fazla

SARS-CoV-2 için aşı geliştirme sürecihızlandırılmış bir zaman çizelgesi

- SARS-CoV ve MERS-CoV için aşılarda ilk geliştirilmesinden elde edilen bilgiler nedeniyle keşif aşaması atlanmıştır.
- Faz I/II çalışmaları içiçe
- Faz III denemeleri, faz I/II sonuçlarının ara analizinden sonra
- Faz III çalışmaları sırasında aşı üretimi başlanıp ACİL ONAY***(örneğin, ilk acil kullanım izni yoluyla)

Non-viral aşı teknolojilerindeki ilerlemeler

- Vektör aşıları
- DNA aşıları
- mRNA aşıları
- VLP (virüs benzeri partikül) ve nanopartikül aşılar
- Füzyon proteinleri/ rekombinant aşılar
- Rasyonel aşı geliştirme (!)

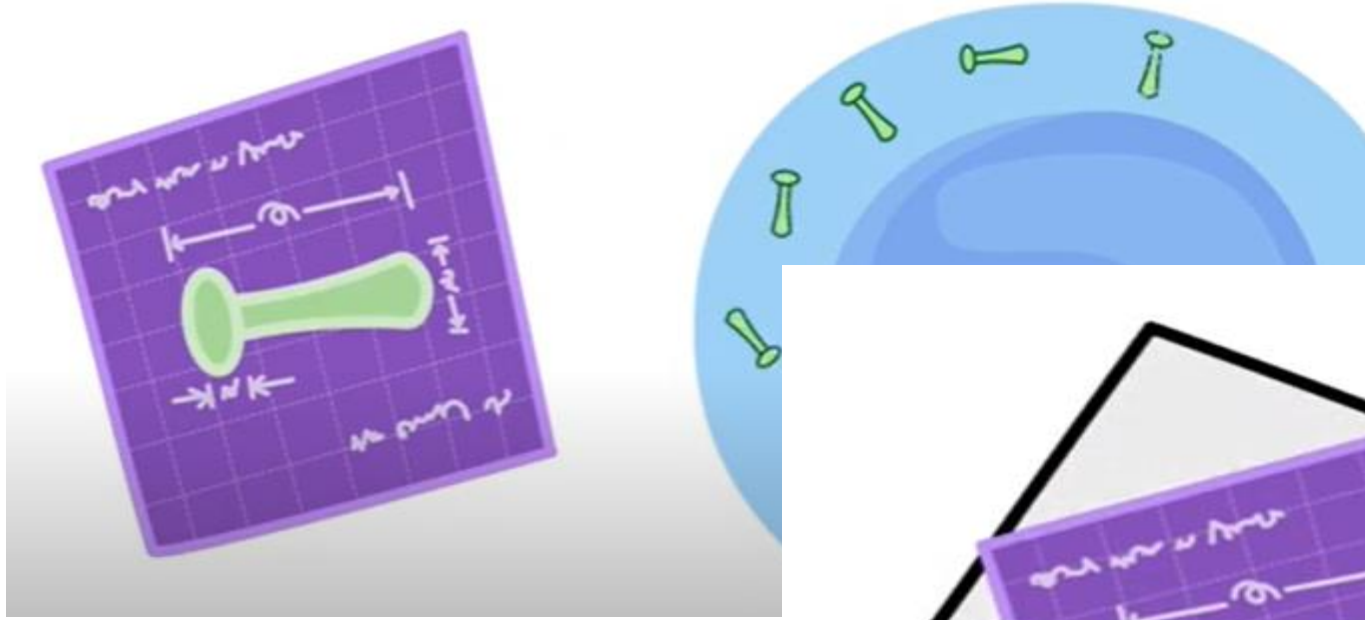
Viral vektör aşıları

- * Antijenler için taşıyıcı olarak çoğalmayan-enfektif olmayan virus
 - Taşıyıcı virüs (vektör virüs)
 - Heterolog antijenleri kodlayacak genetik materyali konakçı hücreye taşır
 - Antijen (protein) sentezlenir ve hücre yüzeyinde sunulur
 - Hedef patojene karşı bağışıklık yanıtı oluşur

Vektör olarak en sık kullanılan viruslar;

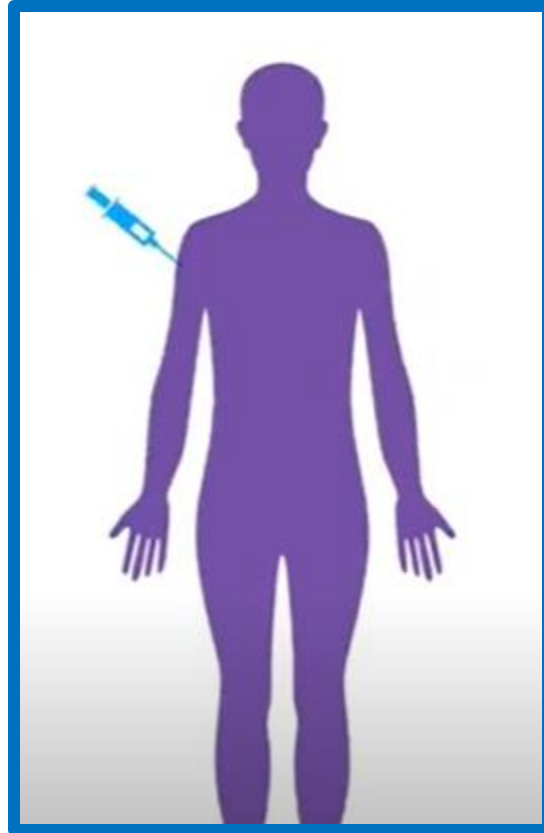
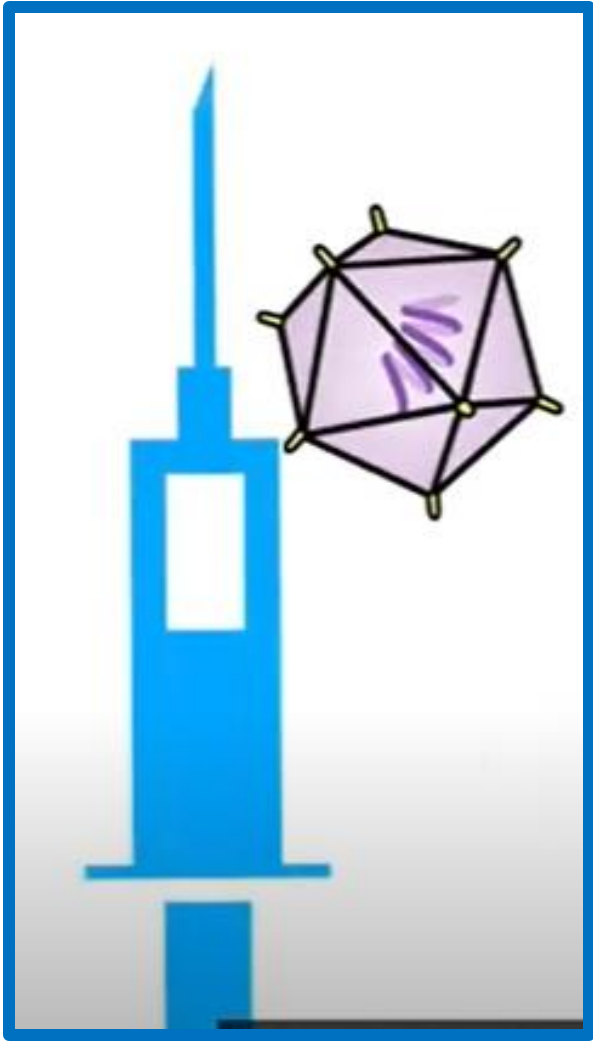
Table 1. Advantages and disadvantages of major viral vectors ^[1]

Virus	Advantages	Disadvantages
Retrovirus	Long-term gene expression	Generation of replication-competent virus potential for tumorigenesis Infects dividing cells only
Lentivirus	Long-term gene expression Infects non-dividing and dividing cells	Generation of replication-competent virus potential for tumorigenesis
Vaccinia virus	High immunogenicity Safety: used as a smallpox vaccine High titer production	Pre-existing immunity
Adenovirus	High immunogenicity Safety: used in many clinic trials High titer production	Pre-existing immunity
Adeno-associated virus	Long-term gene expression Non-pathogenic virus	Low titer production
Cytomegalovirus	Induces a unique CTL response Protects against SIV infection in an animal model	Pre-existing immunity Risk of pathogenesis in specific individuals
Sendai virus	High immunogenicity	Pre-existing immunity

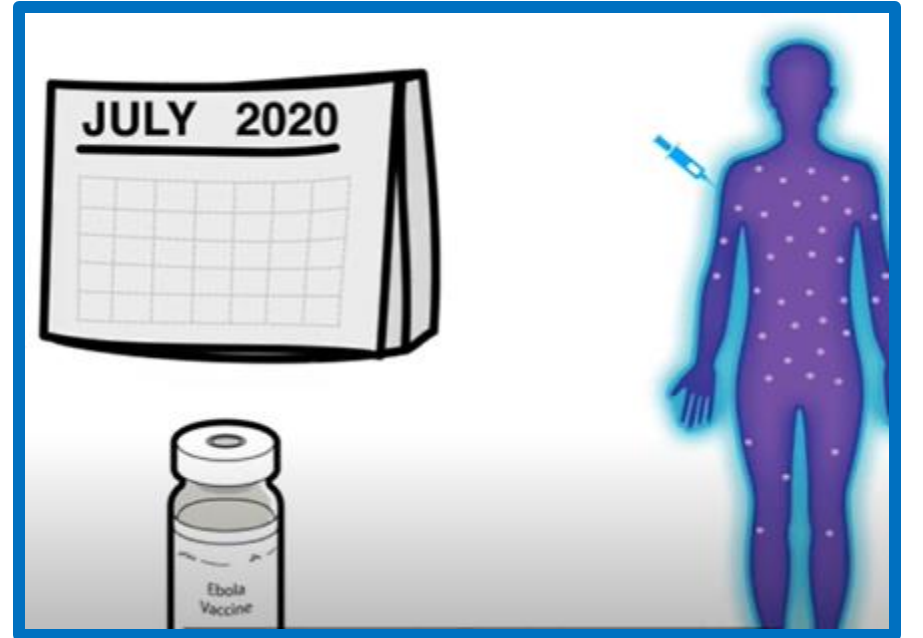


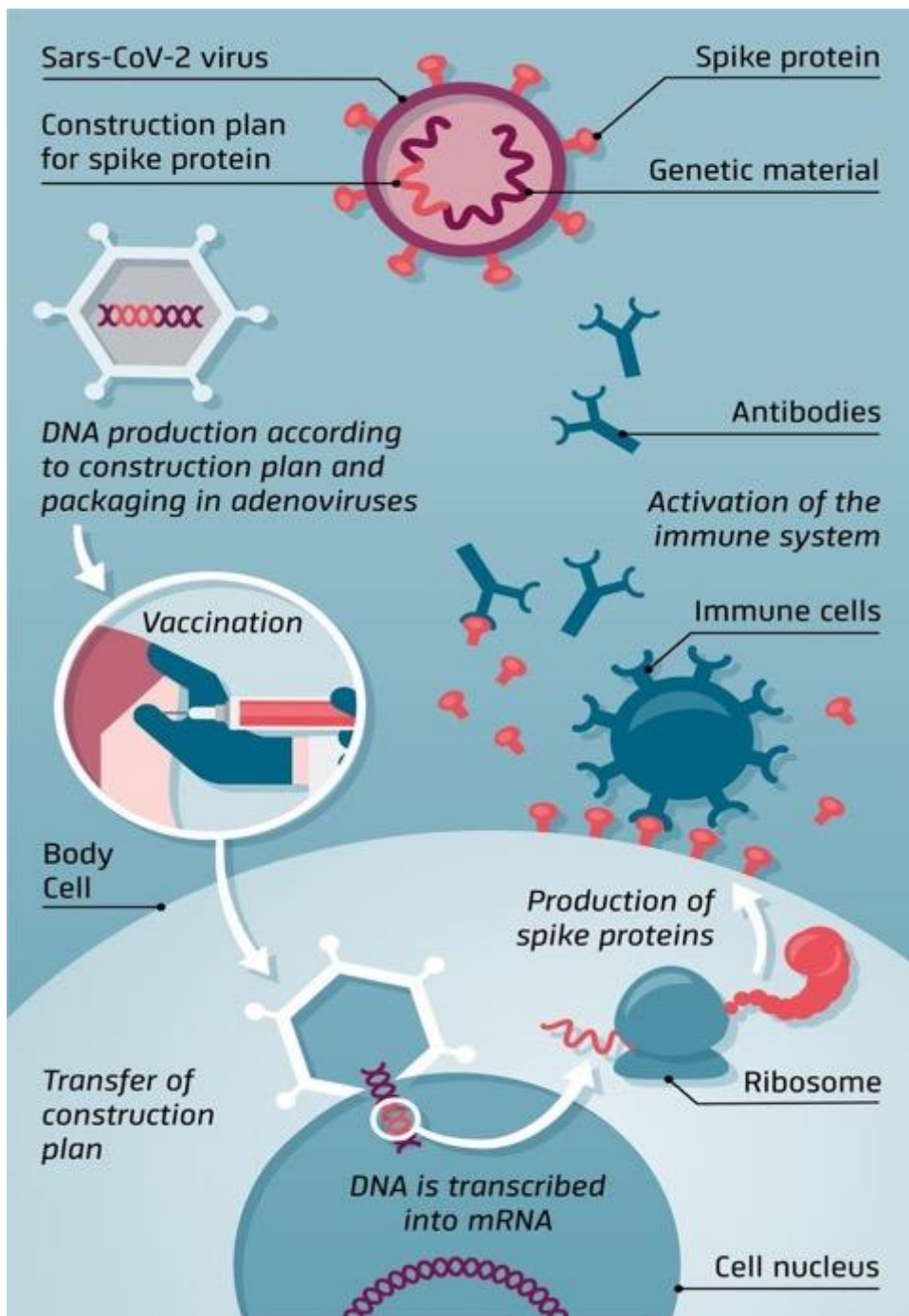
**İmmün yanıt
oluşturacak antijeni
kodlayacak genetik
materyal-DNA (!!!!)
paketlenerek vektör
virüs içersine
yerleştirilir**





İlk onaylanan EBOLA aşısı!!!





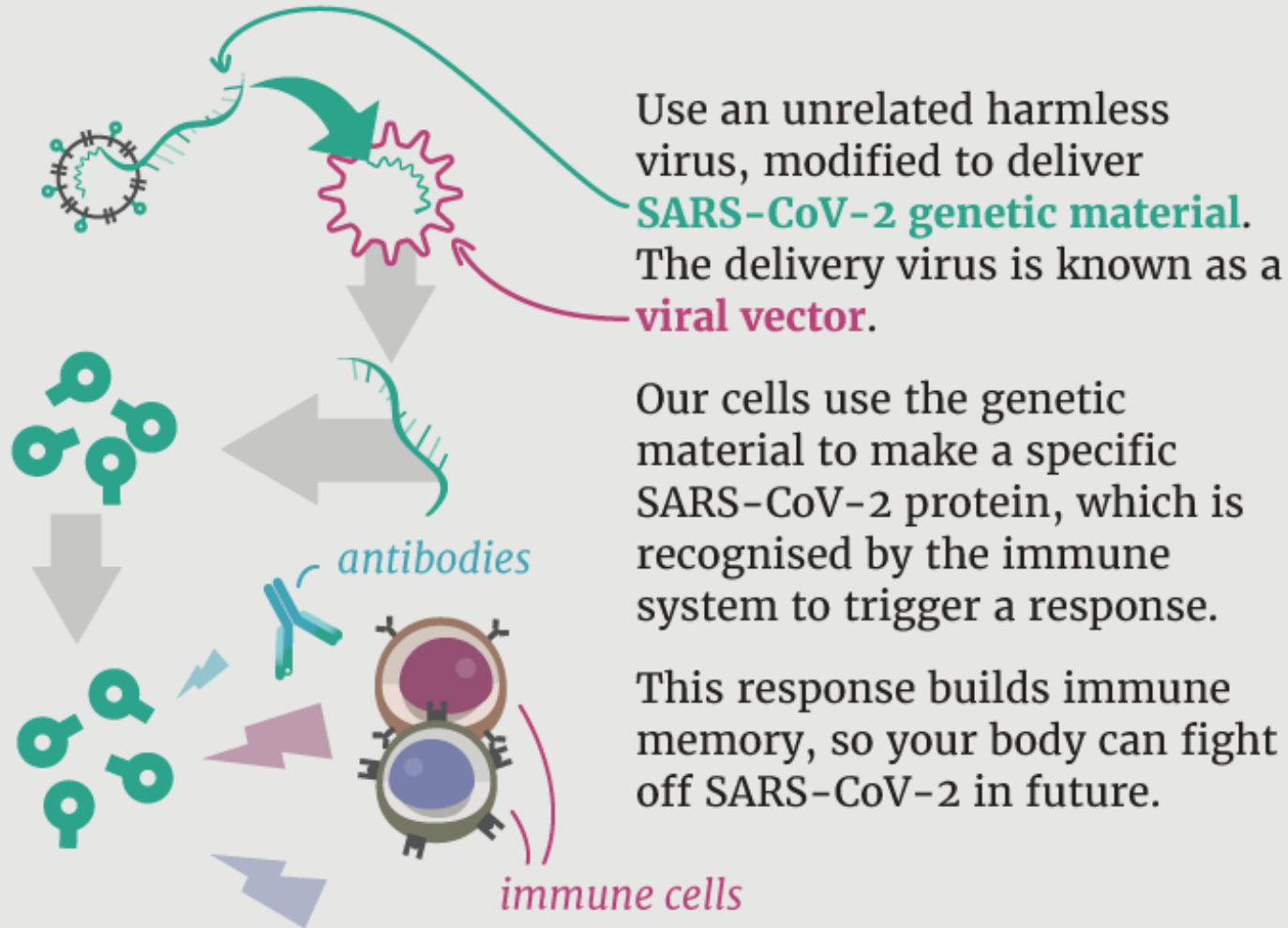
- Taşıyıcı vektör virüs....
Adenovirus benzeri virüs (şempanze adenovirüs)
- S-protein kodlayan genetik materyal taşır
- Hücre çekirdeğine giriş
- DNA'dan mRNA sentezi
- Hücre içinde S-proteini sentezi
- Antijen sunumu****
- ...
- İmmün yanıt oluşumu

Types of SARS-CoV-2 vaccines for COVID-19

Viral vector vaccines

British Society for
immunology

www.immunology.org



Considerations

Generate strong immune response.

May need to be stored at specific low temperatures.



Examples in human use for other diseases

Ebola vaccine

Approved in the UK for COVID-19

AstraZeneca/Oxford, Janssen

Used elsewhere in the world for COVID-19

Janssen, CanSino, Gamaleya



Review

Viral Vector Vaccine Development and Application during the COVID-19 Pandemic

Shaofeng Deng ^{1,2,†}, Hui Liang ^{3,†}, Pin Chen ^{4,5,†}, Yuwan Li ^{3,6}, Zhaoyao Li ^{3,6}, Shuangqi Fan ^{3,6}, Keke Wu ^{3,6}, Xiaowen Li ^{3,6}, Wenxian Chen ^{3,6}, Yuwei Qin ^{3,6}, Lin Yi ^{3,6,*} and Jinding Chen ^{3,6,*}

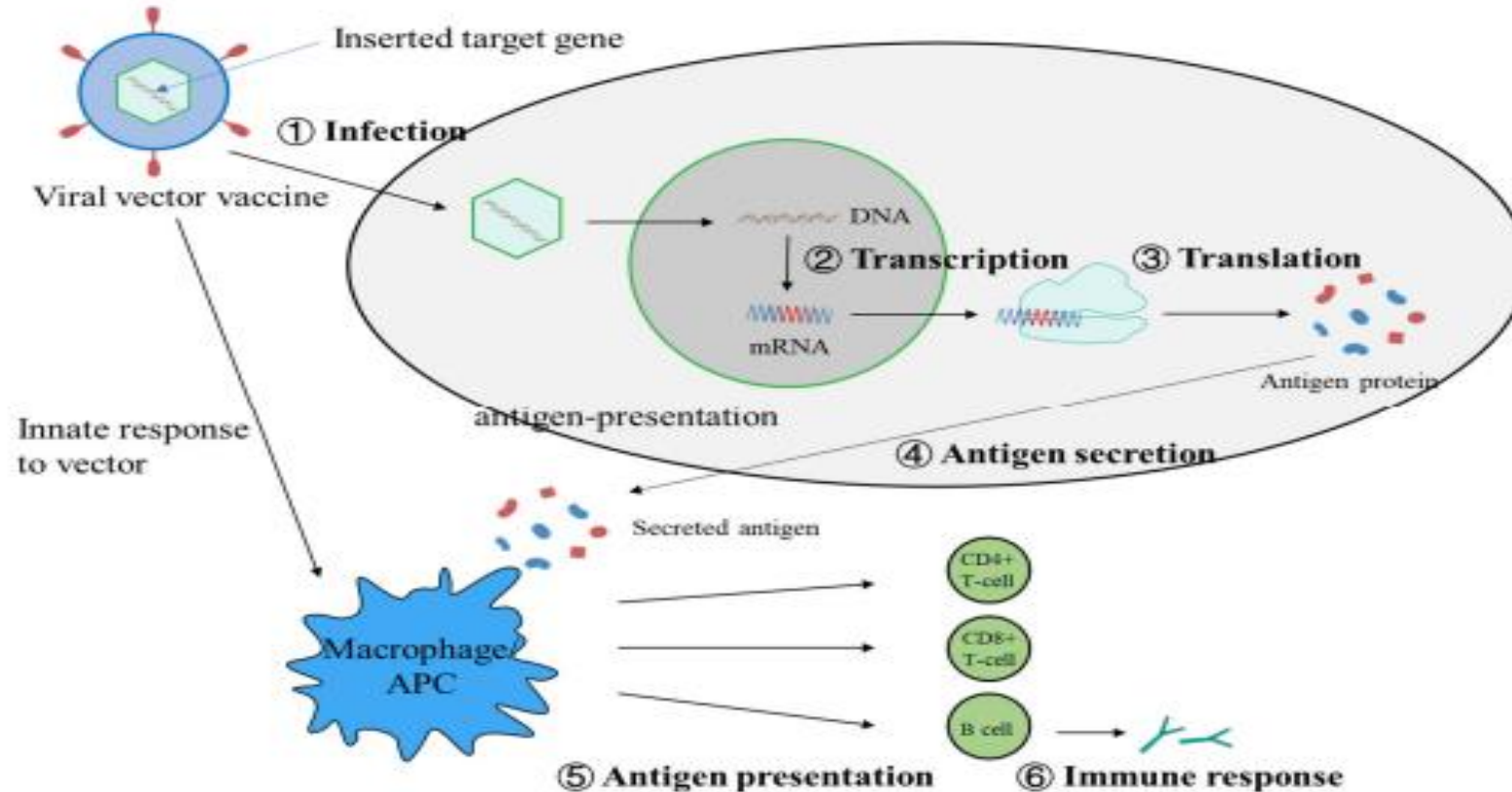


Figure 2. Mechanism of viral vector vaccines induce specific cellular and antibody responses.



Table 1 - Viral vector-based COVID-19 vaccine characteristics.

COVID-19 Vaccine	Dosage and administration	Storage	Variant efficacy
JANSSEN (JNJ-78436735 or Ad26.COVS.2.S)	Single dose of 0.5 ml administered intramuscular injection	Up to three months at 36-46°F (2-8°C) and up to 2 yrs at -20°C	B.1.1.7 variant, B.1.351 variant and P.2 variant
ASTRAZENECA (AZD-1222 or ChAdOx1 nCoV-19)	Two doses of vaccine administered intramuscular injection	Can be stored and shipped at -20° C	B.1.1.7 variant, B.1.351 variant, and effective in preventing symptomatic COVID-19 infection caused by non-B.1.1.7 strains
SPUTNIK V (Gam-COVID-Vac)	Two doses of vaccine Intramuscular injection	Two formulations (frozen [Gam-COVID-Vac] (storage temperature is -18 °C (0 °F)) and lyophilised [Gam- COVID-Vac-Lyo] (storage temperature is 2-8 °C (36-46 °F))	B.1.1.7 variant. However, there is marked reduction in neutralizing antibodies against B.1.351, P.1, and B.1.1.28 variants
SPUTNIK LIGHT	Single dose of 0.5ml intramuscular injection	Stored at a normal refrigerator temperature of 2-8° C	As per Gamaleya center, this vaccine is effective against all new variants
CONVIDECIA (Ad5-nCoV)	Single dose of 0.5ml intramuscular injection	Stored at a normal refrigerator temperature of 2-8° C	No clear data yet on variant efficacy



Avantajları:

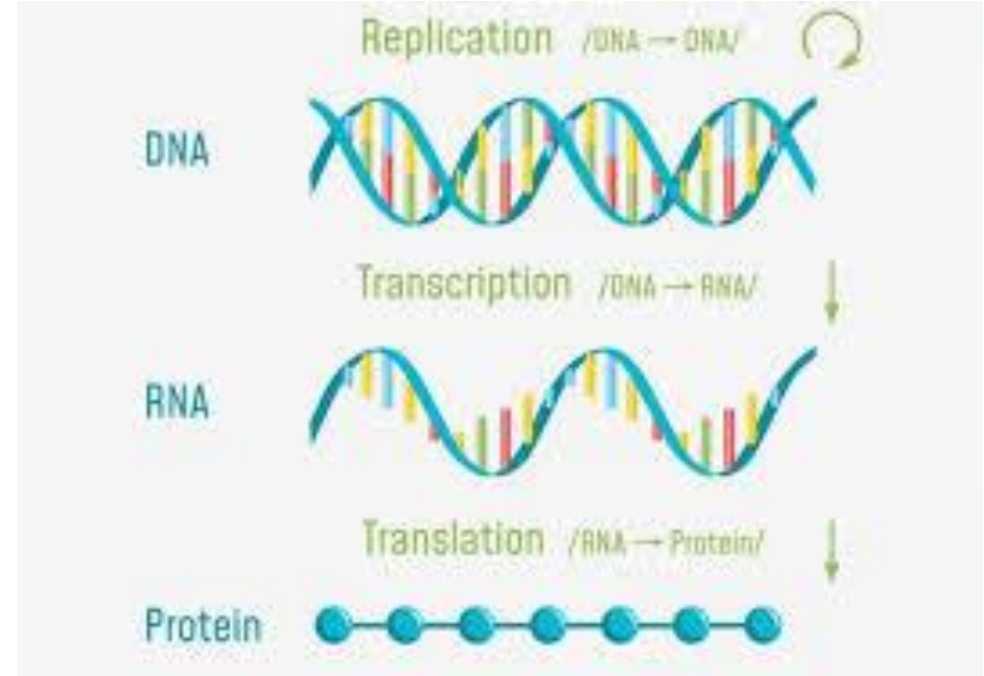
- Yüksek verimli gen iletimi
- Genlerin hedef hücrelere yüksek oranda özgül olarak teslimi
- Hem humoral hem de hücre aracılı bağışıklık yanıtlarının indüklenmesi
- Geliştirilmiş etkinlik ve güvenlik
- Azaltılmış uygulama dozu
- Büyük ölçekli üretime olanak sağlama
- Kanserlerden çok sayıda bulaşıcı hastalığa kadar geniş bir hedef yelpazesi

Dezavantajları:

- Konakçı genomuna entegre olma ve başka hastalıklara yol açma riski
- Virüse önceki maruziyetten kaynaklanan vektöre karşı önceden var olan bağışıklık ve nötralize edici antikörlerin üretimi aşı etkinliğini azaltabilir.

Nükleik asit tabanlı aşılar (DNA ve RNA aşıları)

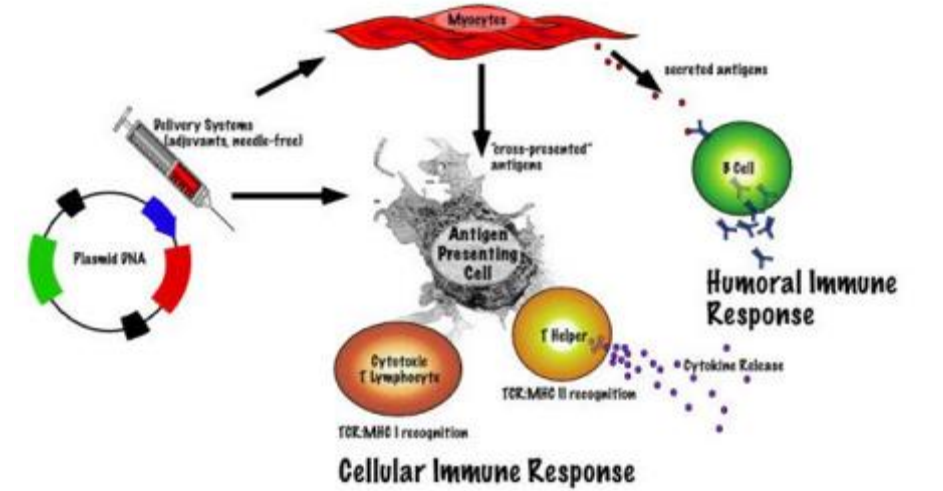
- maliyet etkinliđi,
- basit üretim,
- uygun biyolojik güvenlik  zellikleri
- Kararlılık ( zellikle DNA aşılarında belirgin)
- yeni ortaya çıkan bulaşıcı hastalıklara karşı hızla aşı geliştirme yeteneği ***



DNA aşıları

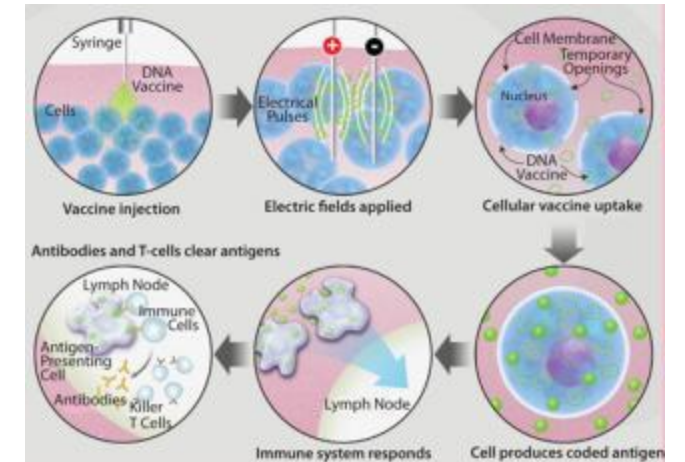
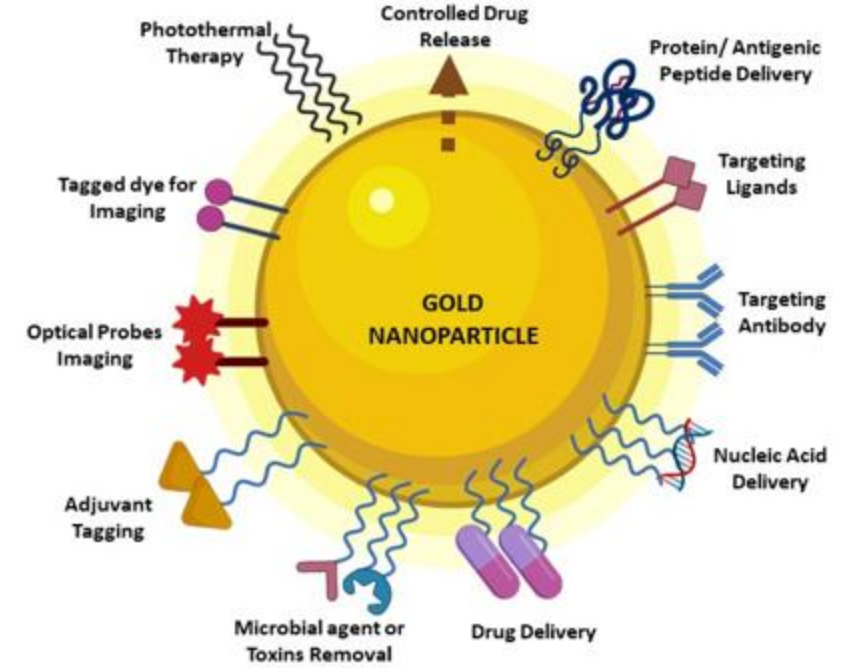
- DNA aşıları hem insan hem de hayvan modellerinde sınırlı immünojenisite !
- ?? DNA aşılarının intramüsküler uygulamasının öncelikle hücre aracılı bağışıklık yanıtlarını tetiklemesi ???
- Kaslarda daha düşük antijen sunan hücre (APC) popülasyonlarının bulunması ve majör histokompatibilite kompleksi sınıf I'in (MHC I) antijen sunumunda baskın bir rol oynamasına bağlı

Mechanisms of Action of DNA Vaccines

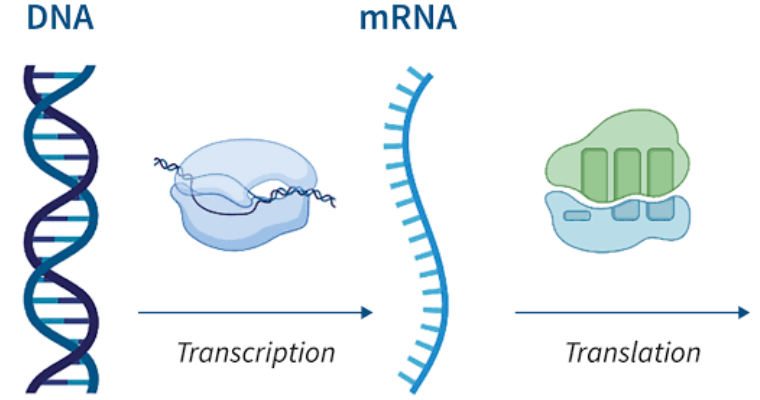


Alternatif yöntemler;

- Altın nanopartiküllerle kaplanmış DNA aşılarını deriye vermek için bir gen tabancası kullanılması, hümoral reaksiyonları artırdığına dair erken belirtiler göstermiştir.
- In vivo elektroporasyon (HIV aşıları !!!)



RNA aşıları



- mRNA, aşılanan kişide endojen protein üretimi için şablon olarak kullanılan genetik bilginin ara taşıyıcısı
- Aşı üretiminde iki ana RNA türü kullanılmıştır:
 1. Çoğalmayan mRNA
 2. Kendini çoğaltan mRNA

Konvansiyonel non-replikatif mRNA,

- E. coli'de üretilen **plazmid DNA (pDNA)** 'dan
- Rekombinant faj DNA'ya bağımlı **RNA polimerazi** (tipik olarak T7 veya T3 veya Sp6 fajından elde edilir) ve nükleosit trifosfatları (NTP'ler) içeren bir karışımda **in vitro olarak mRNA'ya transkripsiyon**
- **Saflaştırma**nın ardındantek mRNA ürünü
- saflaştırılmış mRNA ile transfekte edilmiş primer insan DC'lerinde saflaştırılmamış mRNA'ya kıyasla **1000 kata kadar artan protein üretimi**

Avantaj ve dezavantajları



- RNA'yı katalitik olarak hidrolize eden ekstrasellüler ribonükleazların her yerde bulunur..... Çıplak mRNA dayanıksız
- **LNP(lipid nanopartiküller)..** LNP - mRNA'nın kompleksi
 - mRNA'yı ribonükleazlardan korur ve in vivo uygulamayı takiben güçlü humoral ve hücrel bağışıklık yanıtlarının oluşmasına yol açan seçilen antijenin uzun süreli in vivo ekspresyonuna izin verir *

mRNA vaccine

Advantages

- Non-infectious
- Long term stability
- Rapid, reproducible, easily engineered
- Large scalable production
- US legislation
- Cytosolic delivery
- Induction of T and B cell responses
- Rapid protein synthesis with shorter half-life
- Egg and cell free
- Dose not interact with genome
- FDA does not consider nonreplicating mRNA vaccine gene therapies

Disadvantages

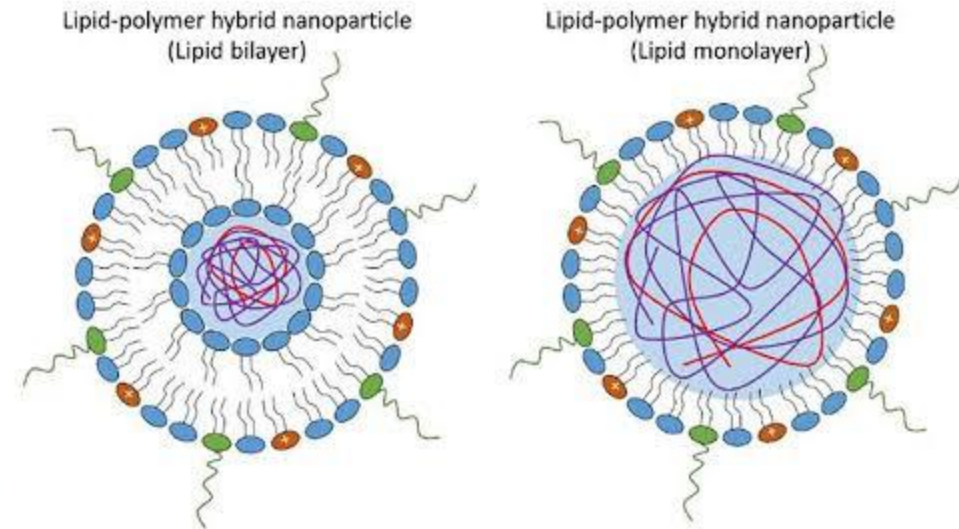
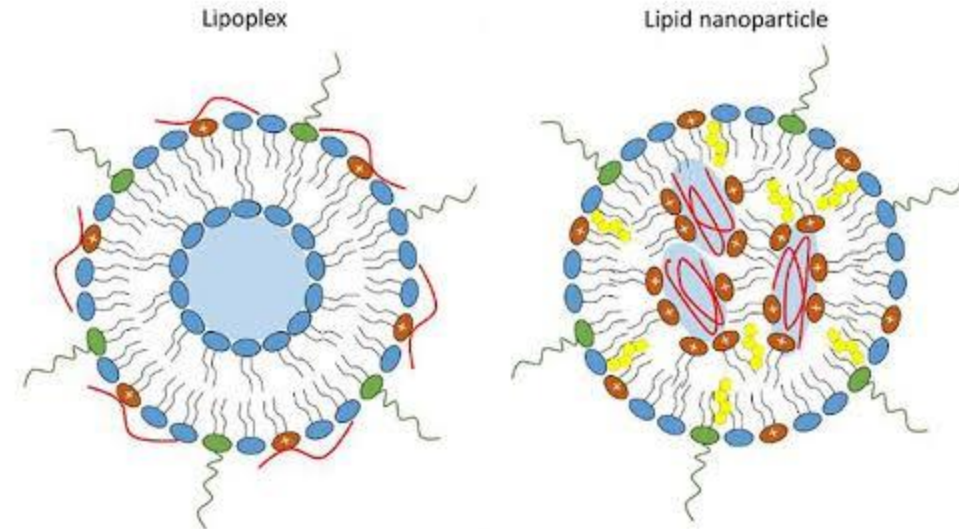
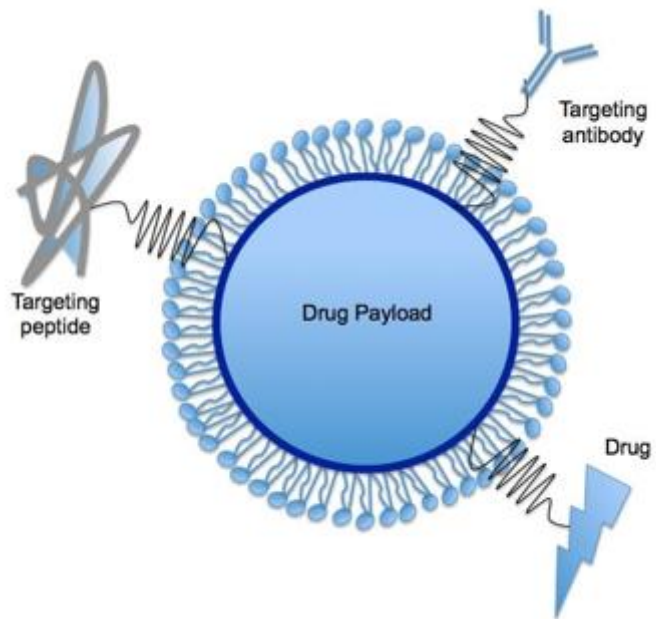
- Few efficacy reports and no long-term safety profile including
- Activation of cellular immune sensors
- Rapid degradation of naked, unmodified RNA by extra – and intracellular RNAses
- Extracellular barriers and inefficient endosomal escape , delivery vehicles needed
- Small-molecule drugs could impact mRNA metabolism

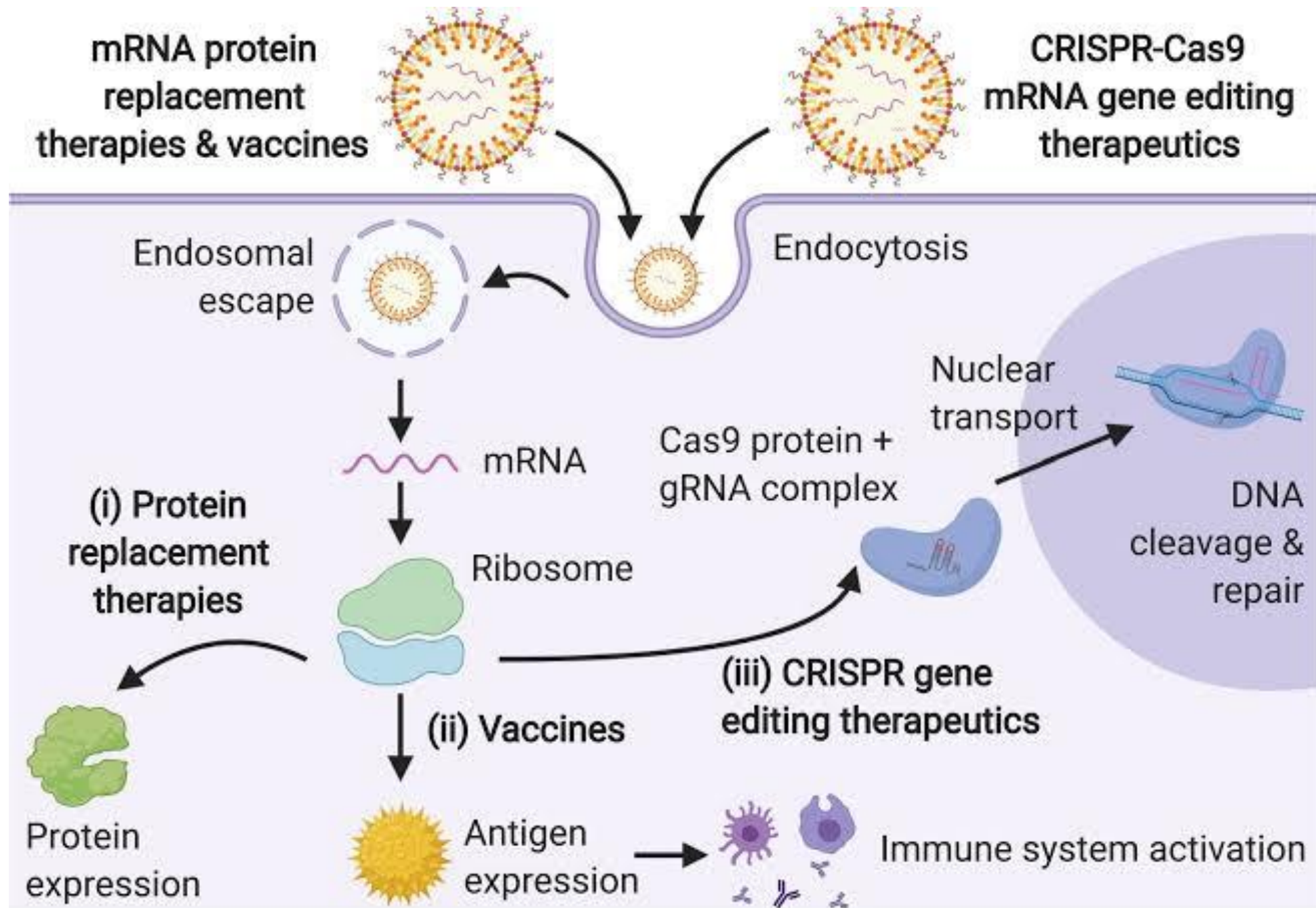
- Noninfeksiyöz
- Uzun dönemde stabilite+
- Hızlı, tekrarlanabilir, uyarlanabilir
- Büyük miktarlarda üretilebilir
- T ve B h. yanıtı+
- Daha kısa ömürlü protein sentezi
- Yumurta antj-ek antj içermez
- Genomik etkileşim yok

- Uzun vadeli güvenlik verileri yok
- Hücresel immünite sensörlerinin aktivasyonu
- Çıplak mRNA dayanıksız- h.içi ve dışı RNAZ lar tarafından hızla degradasyon
- Hücre içi bariyerler- endozomal kaçış???
- Küçük moleküllu ilaçlardan etkilenebilir



Prof. Peter Cullis- Lipid NP Teknolojisi





mRNA aşıları,

- DNA aşıları gibi hem humoral hem de hücresel bağışıklık yanıtlarını indükleyebilir,
- istenen herhangi bir antijeni kodlayabilir ve yüksek derecede uyarlanabilirlik sağlar
- mRNA'nın üretim süreci in vitro sistemlere dayandığı ve bakteri veya hücre kültürlerinde amplifikasyon gerektirmediği için, mRNA aşılarının üretimi nispeten kısa ve izlenmesi basit bir süreç

- mRNA aşıları konakçı hücre DNA'sı ile etkileşime girmediğinden, DNA bazlı aşıların oluşturduğu genomik entegrasyon potansiyel riskini ortadan kaldırır
- Anti-vektör bağışıklığını (daha önce virüs maruziyetine bağlı) indüklemez, birden çok defa uygulanabilir
- mRNA aşıları hızlı geri dönüş süresiyle esnek, her amaca uygun, büyük ölçekli, hızlı ve maliyet etkin bir üretim süreci sunar
- PANDEMİ KOŞULLARINDA BÜYÜK AVANTAJ***



New Vaccine Technologies to Combat Outbreak Situations

Susanne Rauch*, Edith Jasny, Kim E. Schmidt and Benjamin Petsch

CureVac AG, Tuebingen, Germany

	Viral-vektör	DNA	RNA
Platform çok yönlülüğü	+	+	+
Hücresel ve humoral bağışıklık yanıtlarının indüksiyonu	+	+	+
Tamamen sentetik aşı üretimi	-	+	+
Minimal aşı yapısı (sadelik) olarak üretim	-	±	+
Tekrarlanan aşı uygulamaları mümkün	±	+	+
Aşı güvenliği	±	+	++
Klinik çalışmalarda gösterilmiş immünojenisite	+	±	±



Article

Comparison of Immunogenicity and Safety of Inactivated, Adenovirus-Vectored, and Heterologous Adenovirus-Vectored/mRNA Vaccines in Patients with Systemic Lupus Erythematosus and Rheumatoid Arthritis: A Prospective Cohort Study

Theerada Assawasaksakul ^{1,†}, Tan
Preeyaporn Vichaiwattana ⁴, Nasa
Nawaporn Assawasaksakul ⁶, Sup

PLOS ONE

RESEARCH ARTICLE

A comparative study of the COVID-19 vaccine efficacy among cancer patients: mRNA versus non

Andhik
Nadia
Dimas

1 Division
General
Pathology
General



Brief Report

BNT162b2 or CoronaVac as the Third Dose against Omicron: Neutralizing Antibody Responses among Transplant Recipients Who Had Received Two Doses of CoronaVac

Çiğdem Erol ¹, Zeynep Ece Kuloğlu ^{2,3}, Bircan Kayaaslan ⁴, Gülen Esken ², Adalet Altunsoy ⁴, Tayfun Barlas ², Güle Çınar ⁵, İmran Hasanoğlu ⁴, Ebru Oruç ⁶, Said İncir ⁷, Alpay Azap ⁵, Gülten Korkmaz ⁸, Dilara Turan Gökçe ⁹, Onur Elvan Kırımker ¹⁰, Ezgi Coşkun Yenigün ¹¹, Erkan Ölçücüoğlu ¹², Ebru Ayvazoğlu Soy ¹³, Süleyman Çetinkünar ¹⁴, Özlem Kurt Azap ¹, Füsun Can ^{2,15,*} and Mehmet Haberal ¹³

Özel gruplarda
mRNA aşıları
daha etkili !!!!!

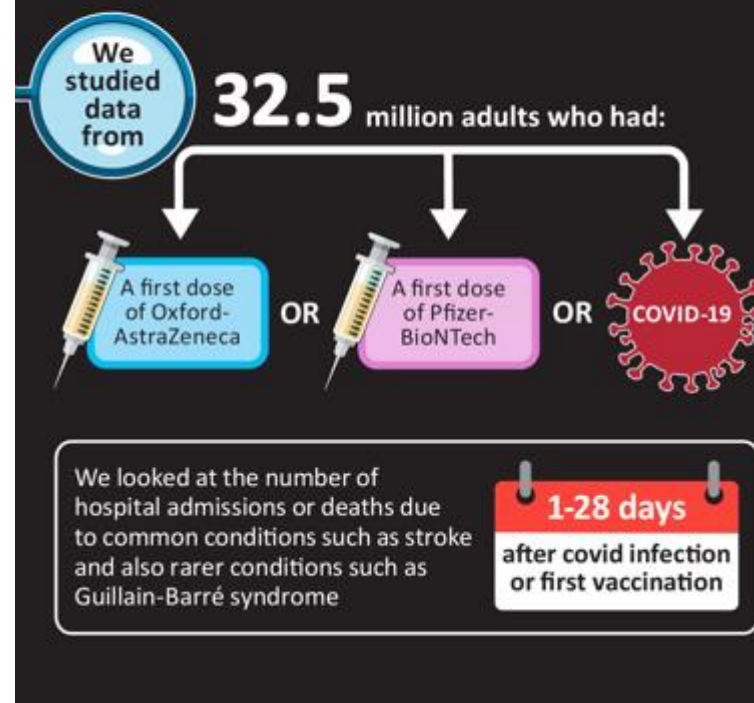


OPEN

Neurological complications after first dose of COVID-19 vaccines and SARS-CoV-2 infection

Martina Patone^{1,16}, Lahiru Handunnetthi^{2,3,16}, Defne Saatci¹, Jiafeng Pan⁴, Srinivasa Vittal Katikireddi⁵, Saif Razvi⁶, David Hunt⁷, Xue W. Mei¹, Sharon Dixon¹, Francesco Zaccardi⁸, Kamlesh Khunti⁸, Peter Watkinson^{2,9}, Carol A. C. Coupland^{1,10}, James Doidge¹¹, Rommel Ramanan¹³, Aziz Sheikh^{12,14}, Chris Robertson^{4,15} and

Do COVID-19 infection or vaccination increase the risk of developing certain nervous system conditions?



We found:

Oxford-AstraZeneca
Guillain-Barré syndrome
38 extra cases
Per 10 million vaccinated

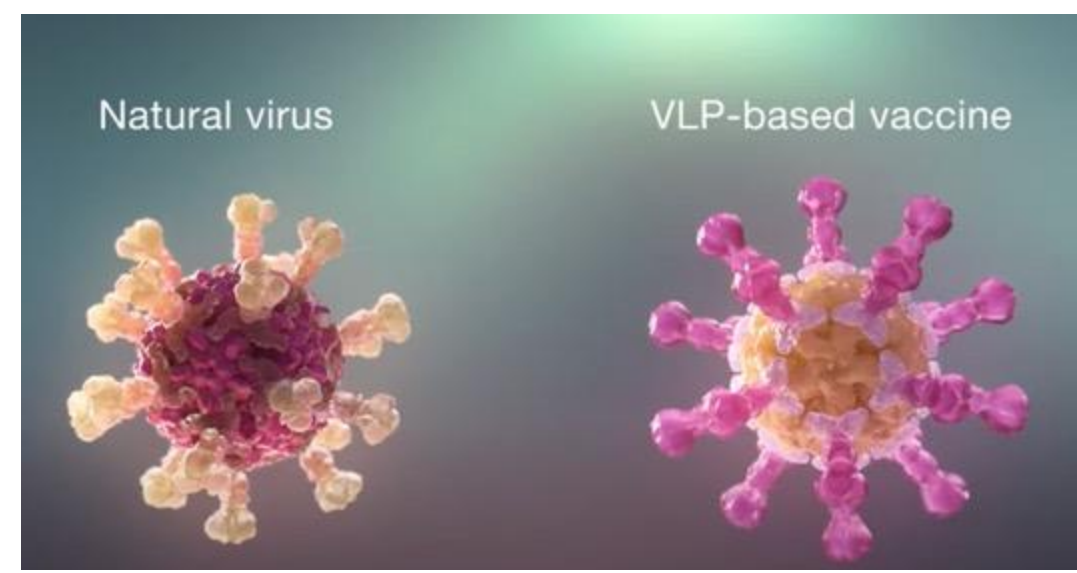
Pfizer-BioNTech
Haemorrhagic stroke
60 extra cases
Per 10 million vaccinated

COVID-19
Encephalitis meningitis and myelitis
123 extra cases
Guillain-Barré syndrome
145 extra cases
Myasthenic disorder
163 extra cases
Per 10 million infected

**VLP (virüs benzeri partikül)
ve
nanopartikül aşılar**

SUBUNIT AŞILAR

VLP (virüs benzeri partikül) Aşılar

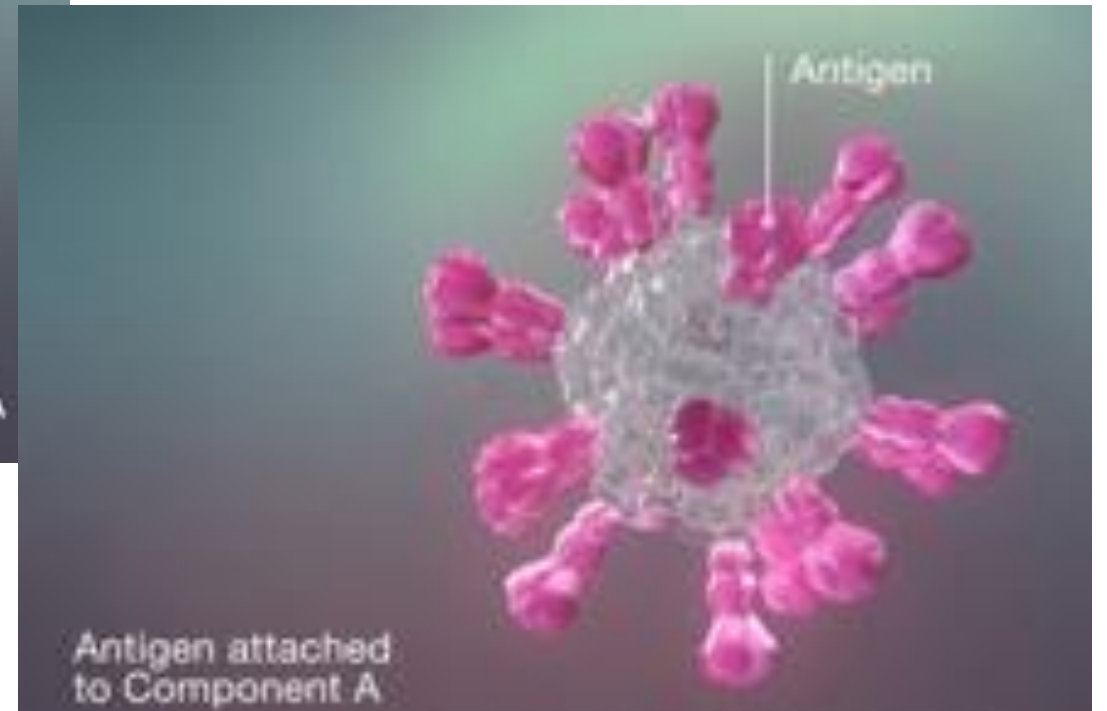
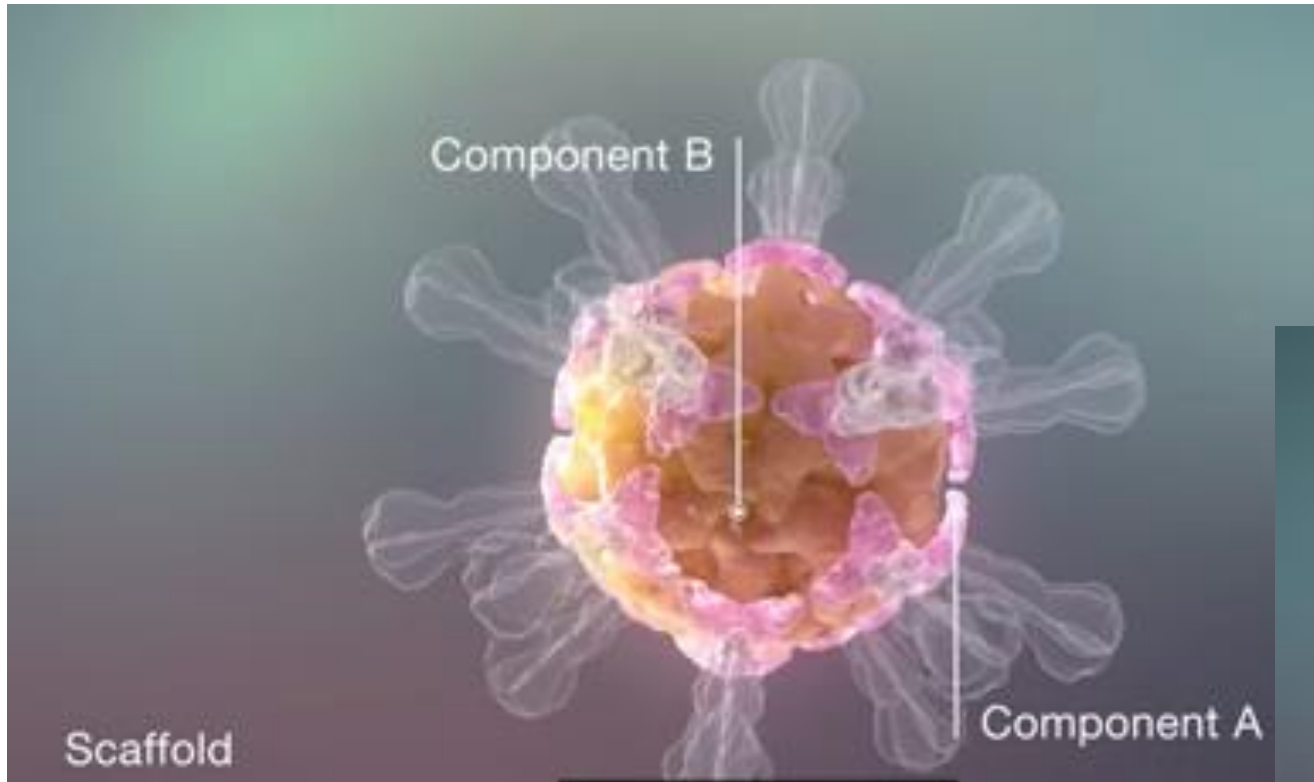


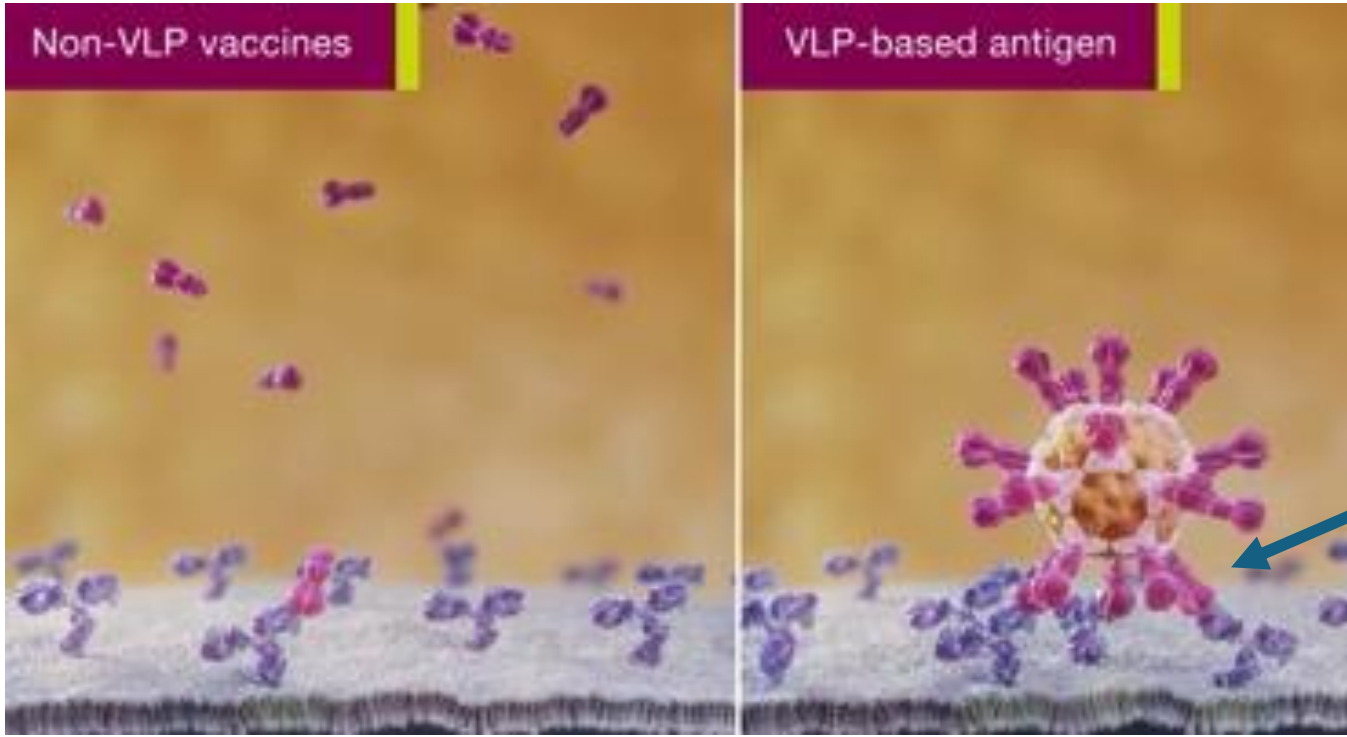
- VLP aşıları bir tür rekombinant aşıdır, ancak zayıflatılmış canlı aşıların etkinliğini sunar
- Rekombinant aşılar, bağışıklık sisteminin özellikle hedef aldığı m.o.nın belirli bir parçasını kullanır.
- Virus yapısını taklit eder

*** İnfeksiyöz değil, hastalığa neden olamaz**

- Viral bir genom içermedikleri ve hücre içinde çoğalamadıkları için canlı viral aşılarla kıyasla daha yüksek güvenlik sağlar

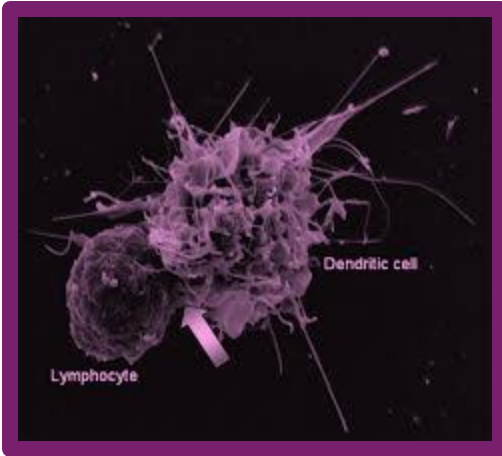
Icosavax- Astazeneca (VLP)





Cross-linking

- Daha iyi bağlanma
- Daha güçlü uyarı
- Daha güçlü immün yanıt



Interaction Between Virus-Like Particles (VLPs) and Pattern Recognition Receptors (PRRs) From Dendritic Cells (DCs): Toward Better Engineering of VLPs

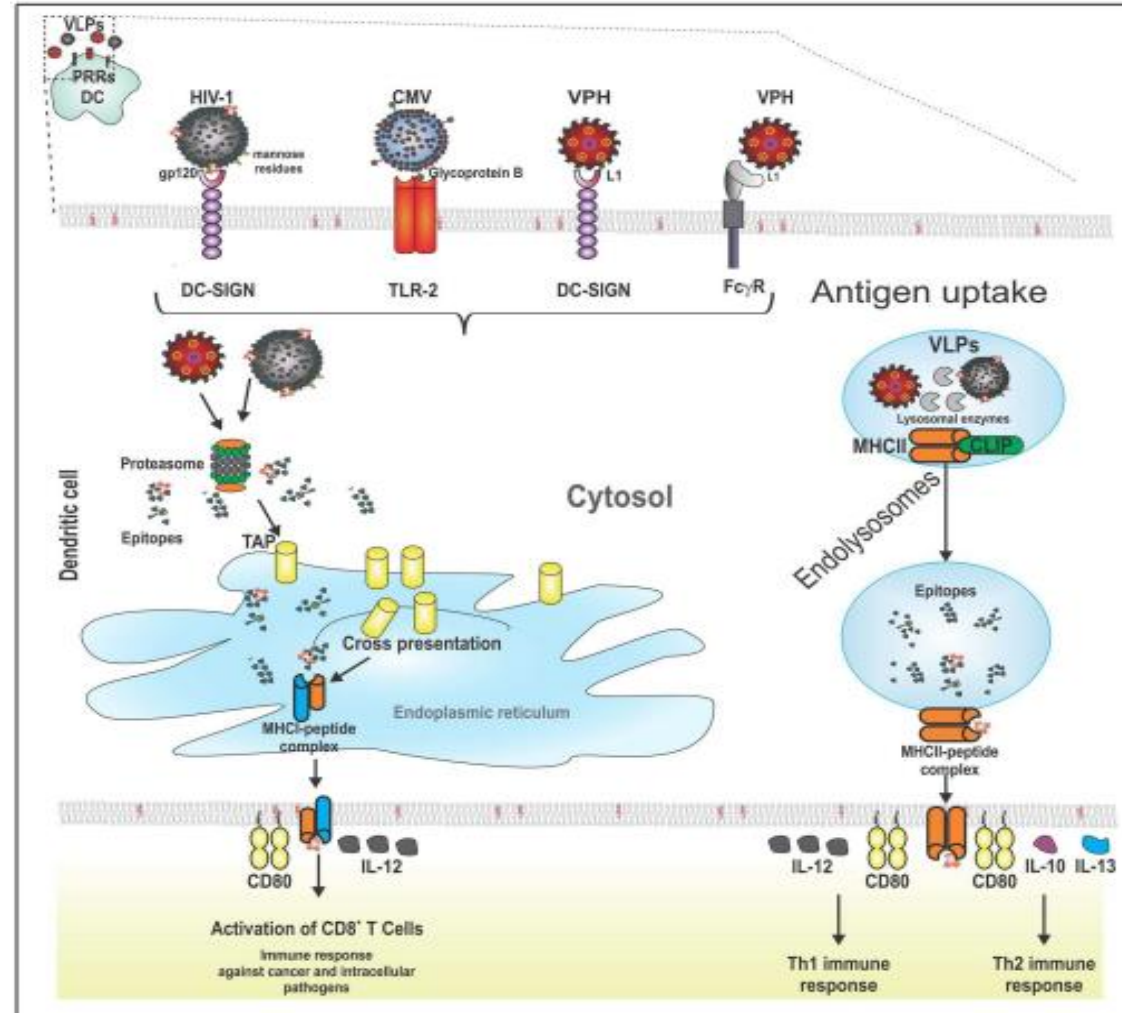
Jesús Zepeda-Cervantes¹, Josué Orlando Ramírez-Jarquín² and Luis Vaca^{1,3*}

¹ Departamento de Biología Celular y del Desarrollo, Instituto de Fisiología Celular, Universidad Nacional Autónoma de México, Mexico City, Mexico, ² Departamento de Neuropatología Molecular, Instituto de Fisiología Celular, Universidad Nacional Autónoma de México, Mexico City, Mexico, ³ Department of Physiology and Biophysics, University of Washington School of Medicine, Seattle, WA, United States



- Dendritik hücreler, VLP aşılarında önemli bir işleve sahip
 - DC'ler en güçlü antijen sunan hücreler(APC)....Güçlü bağışıklık yanıtları oluşturma potansiyeline sahip***
 - DCs..... Antijenik epitopları yakalar, parçalar ve ardından MHC sınıf I ve II molekülleri üzerinde sergiler
 - Bu süreç, spesifik patojenleri tanımlayıp hedefleyebilen uyarlanabilir bir bağışıklık yanıtını başlatır.
- ** Bu aşılar, antijenik epitopların sık sunumu nedeniyle oldukça immünojenik olarak kabul edilir ve bu da güçlü hücresel ve humoral bağışıklık yanıtlarına yol açar

- VLP'lerin DC'lerin yüzeyindeki patern tanıma reseptörlerine (PRR'ler)bağlanır
- VLP internalizasyonu (reseptör aracılı endositoz) gerçekleşir
- VLP'ler, epitoplarının çapraz sunum (MHC-I yoluyla) veya MHCII yoluyla sunumu için işlenir.
- MHC-I aracılığı ile CD8+T lenf ve MHC-II aracılığı ile CD4+T lenf uyarmak üzere hücre yüzeyine taşınırlar



**MHC-I üzerinden
sitotoksik T hücre
yanıtı *****

**MHC-II üzerinden
yardımcı T hücre
(Th1 ve Th2)
yanıtı *****

HPV aşısı- VLP teknolojisi

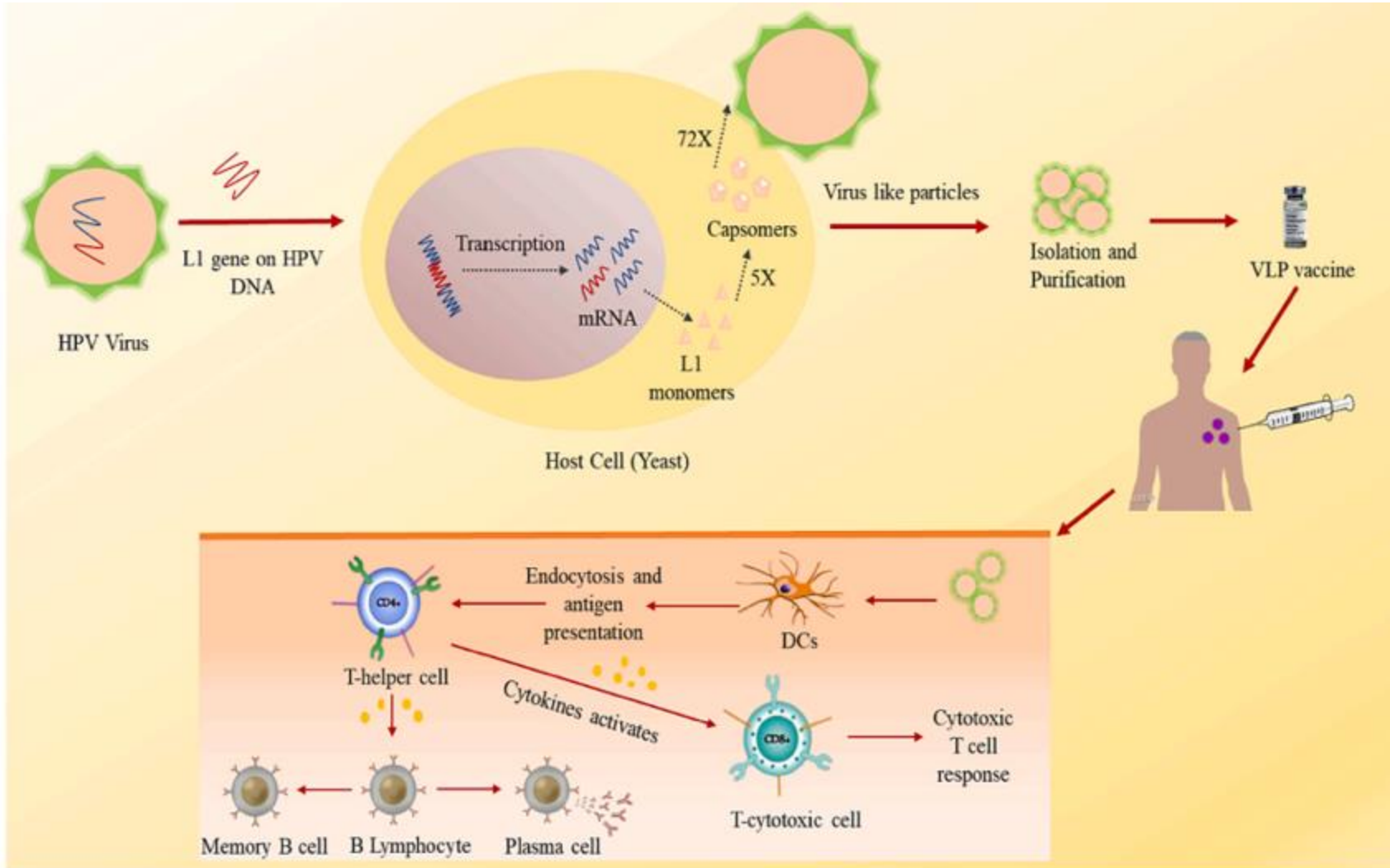


Fig. 1. Schematic diagram illustrating the VLP-based vaccine design for human papillomavirus (HPV) and the corresponding immune response.

NP (nanopartikül) aşı teknolojileri

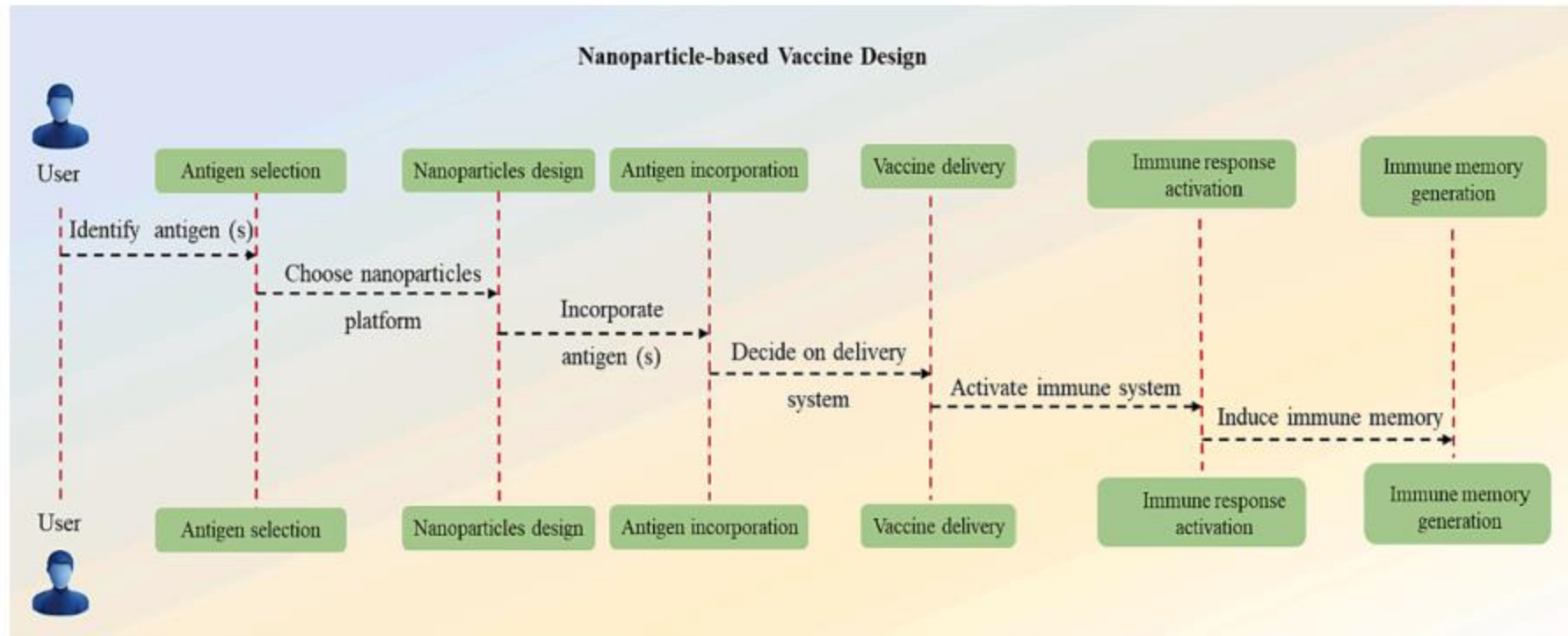


Fig. 2. Steps involved in designing nanoparticles-based vaccines.

- NP aşıları, protein antijenlerini taşıyıcı moleküllerle birleştirerek immünojenisiteyi artırmak ve antijen degradasyonunu önlemek için kimyasal çapraz bağlanmayı kullanır
- Bu taşıyıcılar inorganik (polimerik veya metal bazlı) veya organik (lipit bazlı) olabilir
- Protein oligomerlerinin kendiliğinden birleşmesiyle oluşan nanopartiküller, hem taşıyıcı hem de taşıyıcı olarak işlev görme yeteneğini göstermiştir
- NP'ler ve VLP'ler her ikisi de oldukça kararlı olmasına rağmen, NP'lerin doğal bağışıklık yanıtını uyarma yeteneği sınırlıdır.

- NP aşılarının VLP aşılarına göre azaltılmış immünojenisitesini gidermek için, boyutlar, yüzey yükü, morfoloji ve hidrofobik özellikler gibi faktörler dikkate alınarak taşıyıcı spesifik antijene göre uyarlanabilir
- Ayrıca, NP'ler taşıyıcılar kullanılarak doğrudan bağışıklık hücrelerini hedefleyebilir ve bu da antijen sunan hücrelerden (APC'ler) diğer hücrelere antijenlerin iletimini kolaylaştırır

Rasyonel olarak tasarlanmış aşılar

- Koruyucu bir bağışıklık yanıtını etkili bir şekilde başlatabilen antijenlerin tanımlanması
- En önemli nokta.....**Antijen tanımlama ve tasarımı**
- Reverse vaccinology*** (tersine aşı bilimi)

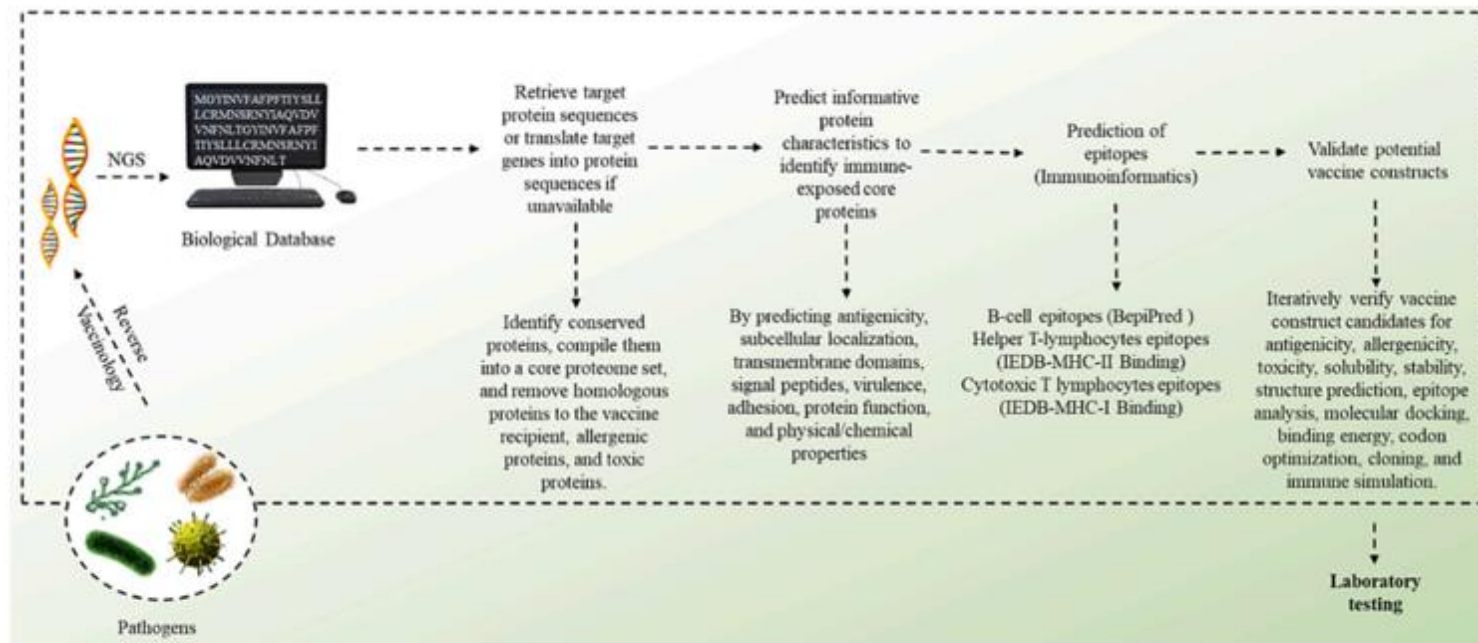


Fig. 3. Schematic overview of the Reverse Vaccinology approach: Identification and selection of potential vaccine candidates through computational analysis, genome mining, and immunoinformatics.

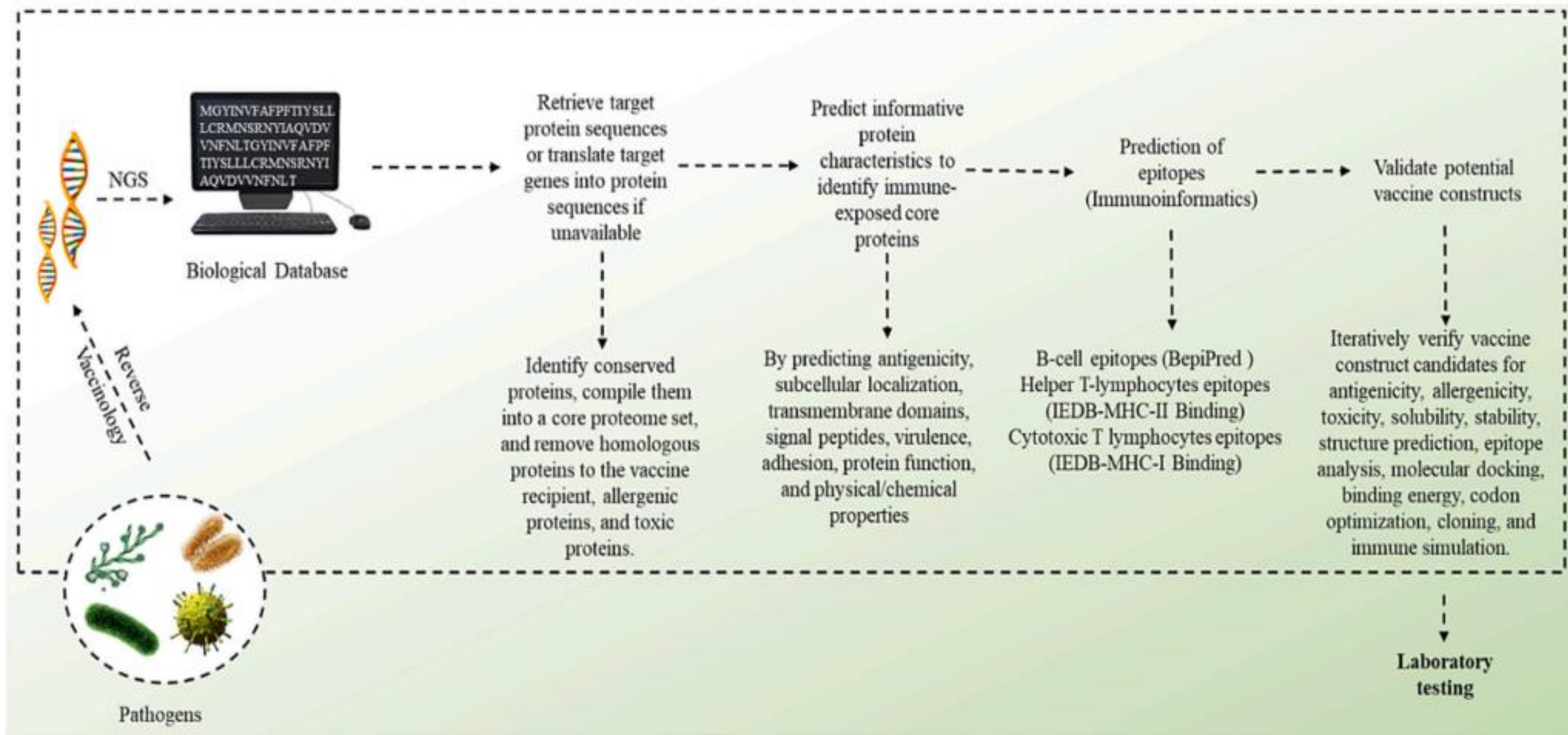
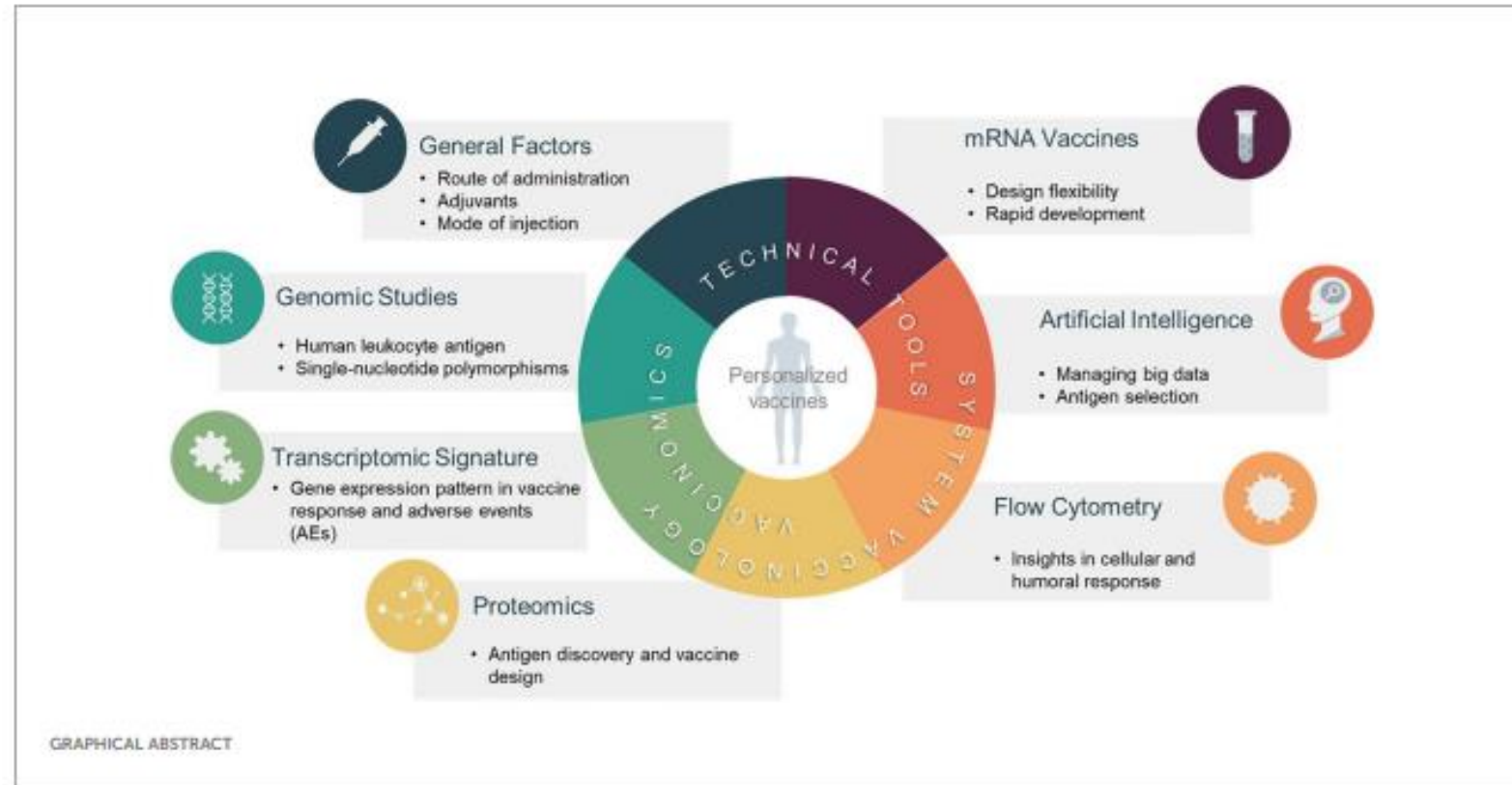


Fig. 3. Schematic overview of the Reverse Vaccinology approach: Identification and selection of potential vaccine candidates through computational analysis, genome mining, and immunoinformatics.

GELECEK.....Bireyselleştirilmiş aşılar !

Montin et al.

10.3389/fimmu.2024.1436108



- Vaksinomi ve sistem vaksinolojisinin ortaya çıkışı ile immünizasyon stratejilerinde dönüştürücü bir değişim
 - bireysel genetik ve immünolojik profillere göre uyarlanmış kişiselleştirilmiş aşılar *
- Genomik, transkriptomik, proteomik ve immünolojiden elde edilen bilgileri entegre eden kişiselleştirilmiş aşılar, vaksinoloji alanında devrim yaratarak gelişmiş etkinlik ve güvenlik vaat etmektedir.
- Yapay zeka teknolojisi !!!

- Zorluklar;
 - teknik, etik, ekonomik ve düzenleyici hususlar dahil olmak üzere çok yönlü zorluklar ... Güvenlik !!!
- Ancak UMUT VADEDİCİ !

A microscopic image showing various cells, including large, textured, light blue-green cells and smaller, reddish-pink cells. A semi-transparent red banner is overlaid in the center, containing the text '25. TÜRK KLİNİK MİKROBİYOLOJİ VE İNFEKSİYON HASTALIKLARI KONGRESİ' in white.

**25. TÜRK KLİNİK MİKROBİYOLOJİ VE
İNFEKSİYON HASTALIKLARI KONGRESİ**

[illegible]