

İmmünoloji 7. Ders

Aşılar

Doç.Dr. Emrah Şefik Abamor

Aşı nedir?

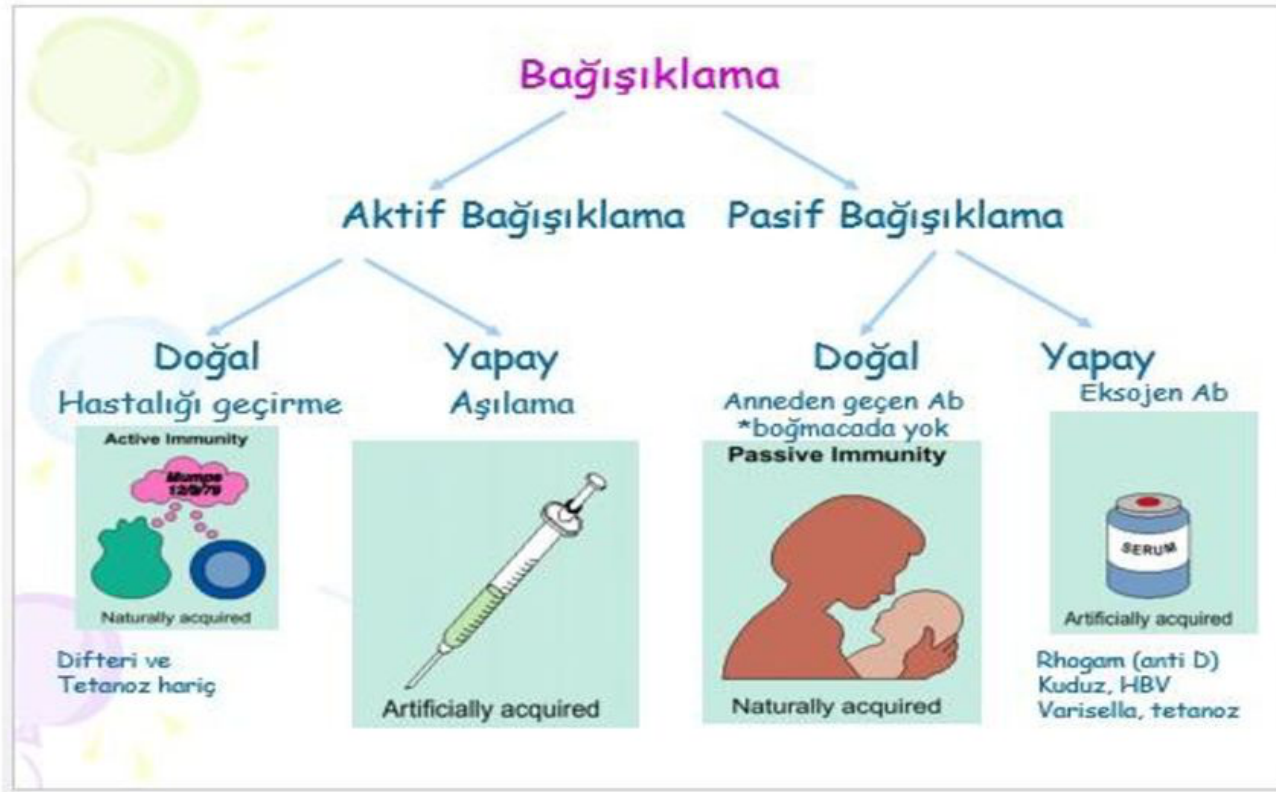
Verildikleri canlıda **immun sistemi** **uyararak** vucudu hastalıklara karşı **aktif bağışık** hale getiren maddelerdir.

Kişileri hastalıklardan ve onun kötü sonuçlarından koruyabilmek için sağlam ve risk altındaki kişilere (bebekler, hamile kadınlar, sağlık personeli vs) uygulanan biyolojik maddeleri içerir

İnsanda bağışıklık, doğal bağışıklık ve kazanılmış bağışıklık olmak üzere iki şekilde kazanılır.



BAĞIŞIKLIK TİPLERİ NELERDİR?



Birincil Bağışıklık

- Antijenler vücuda girdiği zaman T ve B lenfositler çoğalırlar. **Bunlardan bir kısmı antijenle savaşan kısa ömürlü hücrelere, bir kısmı da antijeni tanıyan hafıza (bellek) hücrelerine dönüşür.**
- Bu olaya **birincil bağışıklık** denir.

İkincil Bağışıklık

- Aynı hastalık etkeni ikinci kez vücuda girdiğinde, daha önceden hafıza hücreleri tarafından tanımlandığı için tepki çok kısa sürede ve güçlü gerçekleşir.
- Buna da ikincil bağışıklık denir.

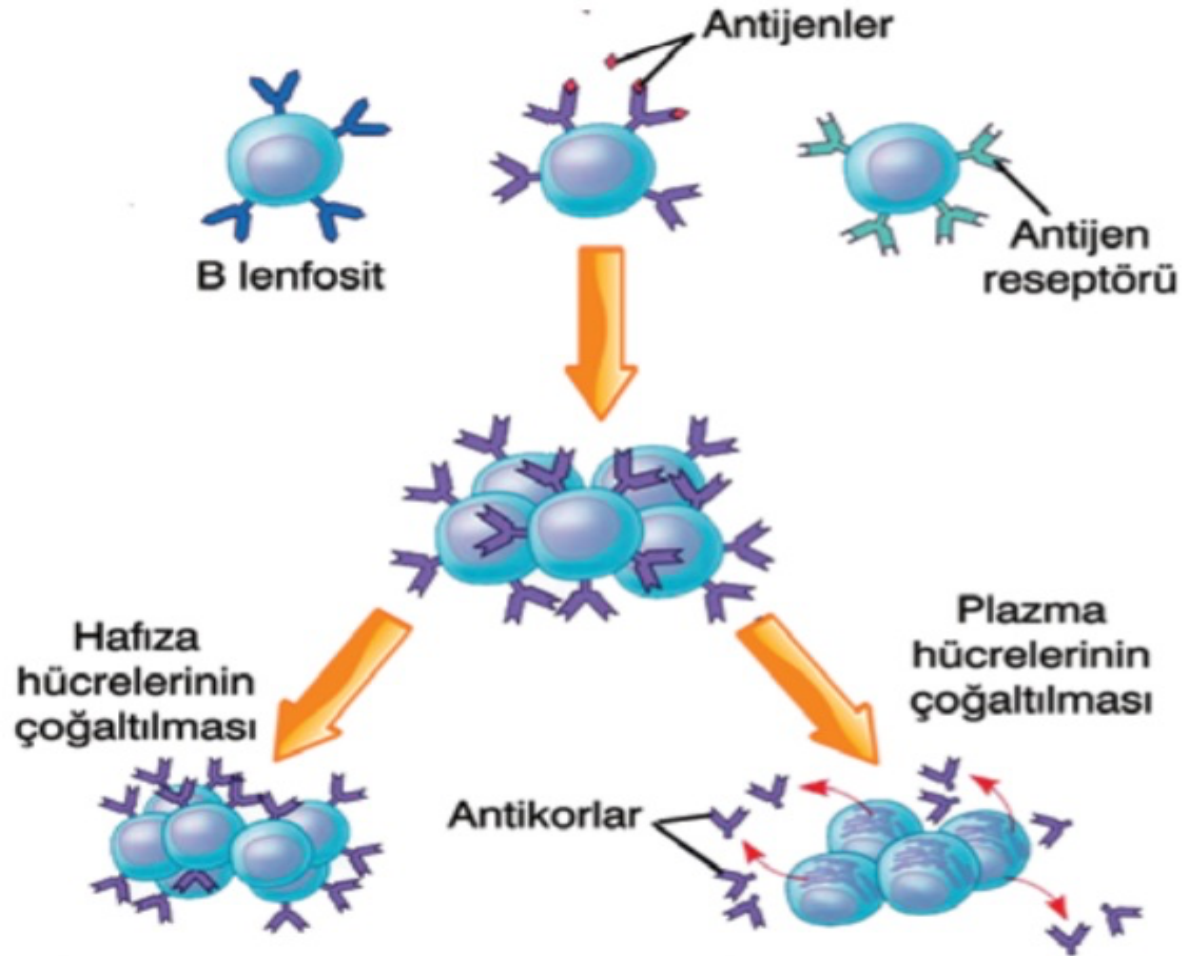


Humoral Bağışıklık

- **B lenfositleri ve antikorlarla yapılan bağışıklıktır.**

Antijenin vücuda girmesi sonucunda B lenfositlerin bir kısmı **hafıza hücrelerine** dönüşürken, bir kısmı da **plazma hücrelerine** dönüşerek antikor üretir.

- Üretildikten sonra kan ve lenfe verilen antikorlar, enfeksiyon bölgesine giderek antijenleri etkisiz hale getirir.

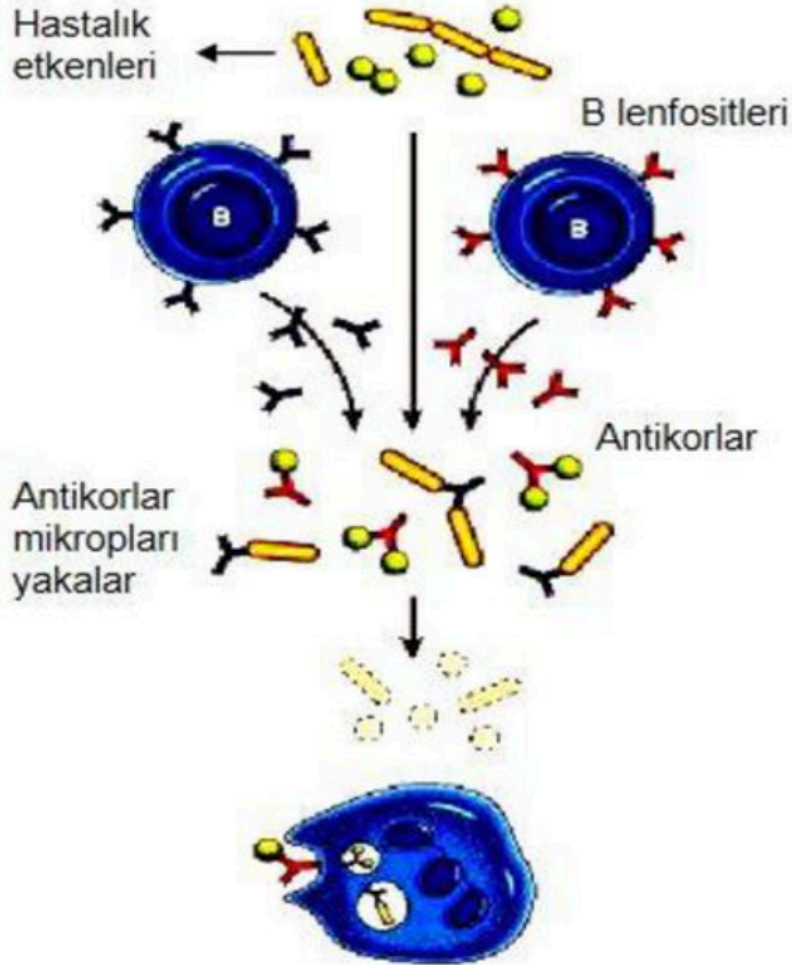


B lenfositler bağışıklığın sağlanmasında hafıza hücrelerini oluşturarak ve antikor üreterek etkili olur.

Hücresel Bağışıklık

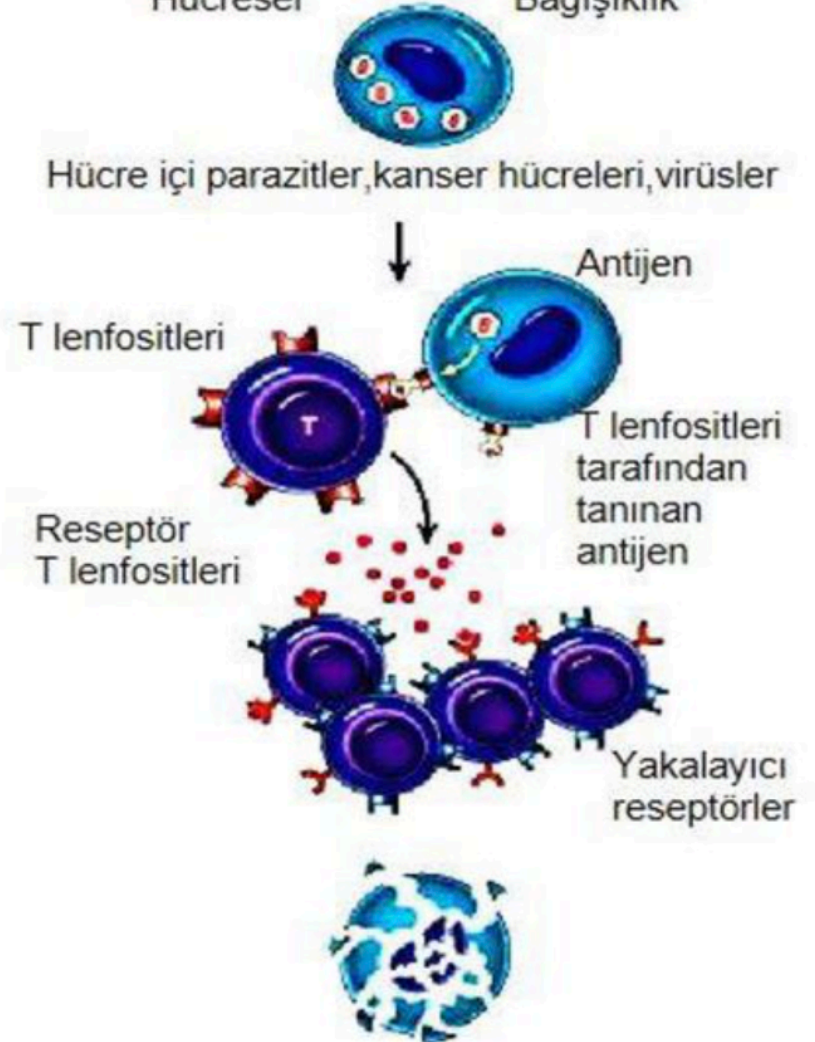
- Antijen vücuda girdiğinde, antijene özgü olmayan T lenfositleri hızla çoğalır antijeni yok etmeye çalışır. T lenfositler antijenle doğrudan temas ettiği için hücresel bağışıklık denir.
- Hücresel bağışıklık **kanserli hücreler, parazitler, mantarlar, doku nakli, bakteri ve virüsle enfekte olmuş hücreler üzerinde etkilidir.**

Humoral (sıvısal) Bağışıklık



Hastalık etkeni fagosit edilerek lizozom enzimleri ile sindirilerek yok edilir.

Hücresel Bağışıklık

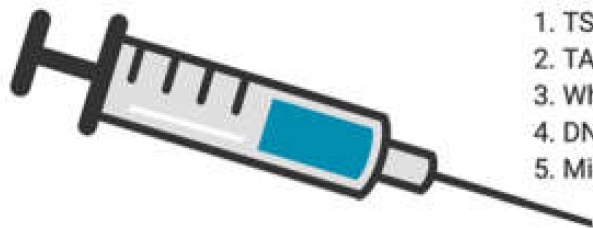


Hastalıklı hücreler parçalanarak etkisiz hale getirilir.

Prophylactic and therapeutic vaccines



- **Prophylactic vaccines** – the vaccine is used to prevent the effects of a future infection by any natural or wild pathogen. e.g. anti-rabies vaccine.
- **Therapeutic vaccines** – the vaccines are devised to harness the immune response to treat diseases ranging from cancer to multiple sclerosis. E.g. cancer vaccine.



1. TSA Peptide Vaccine
2. TAA Peptide Vaccine
3. Whole Cell Vaccine
4. DNA/RNA Based Vaccine
5. Microenvironment Antigen Vaccine

Breast Cancer Vaccine Strategies

TME Targets/ Adjuvants

CAF Targeting

Angiogenesis
Targeting

Oncolytic
Viruses

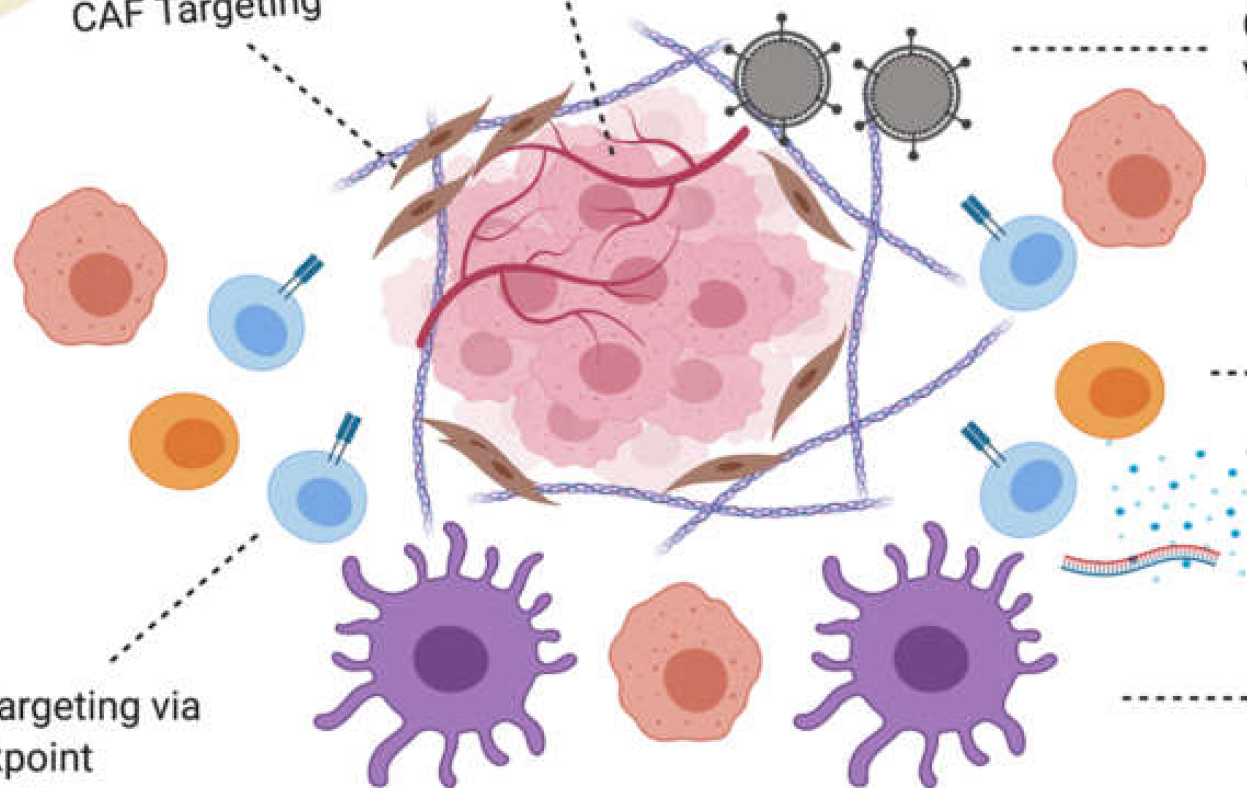
Macrophage
Targeting

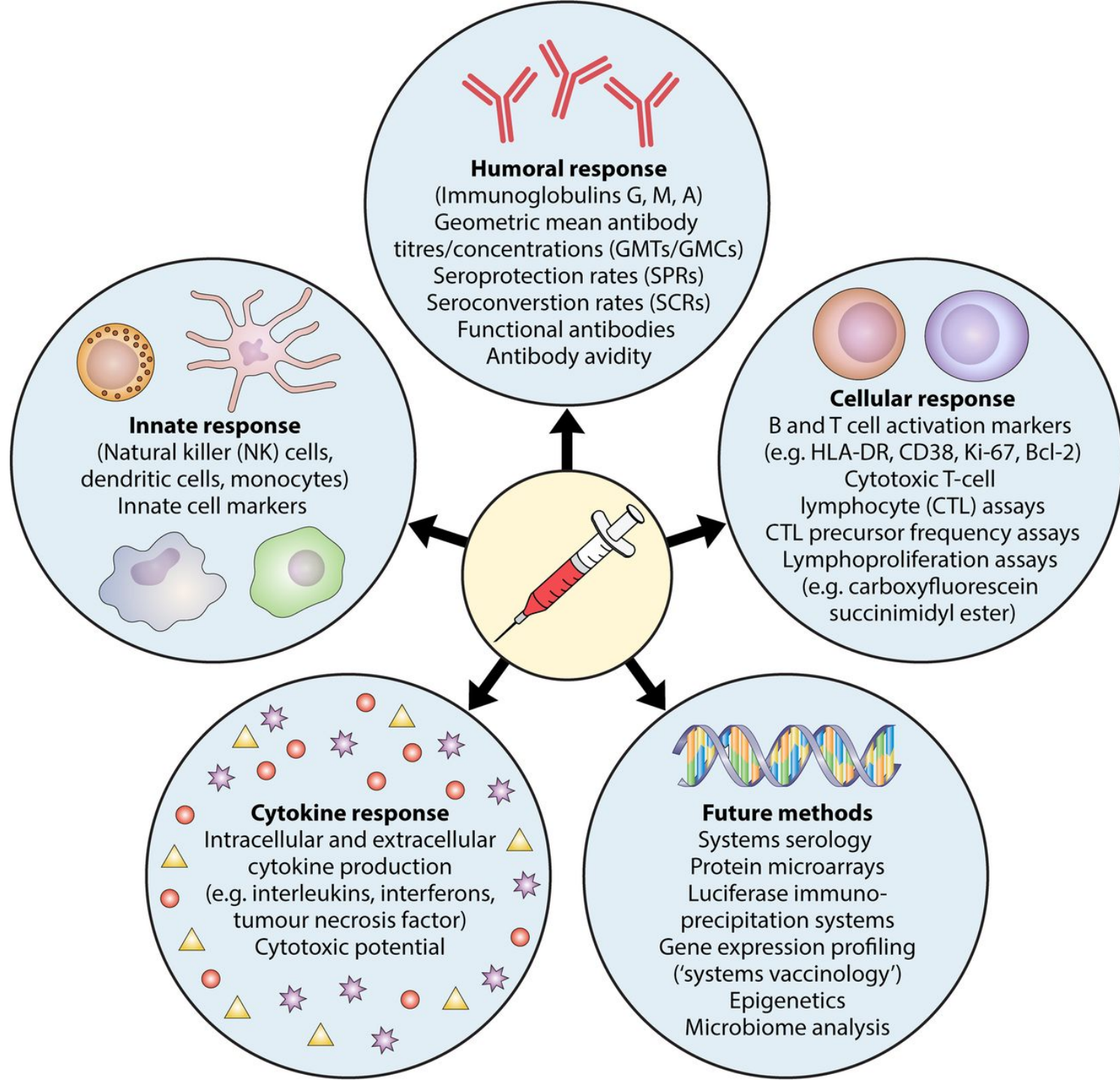
Treg
Depletion

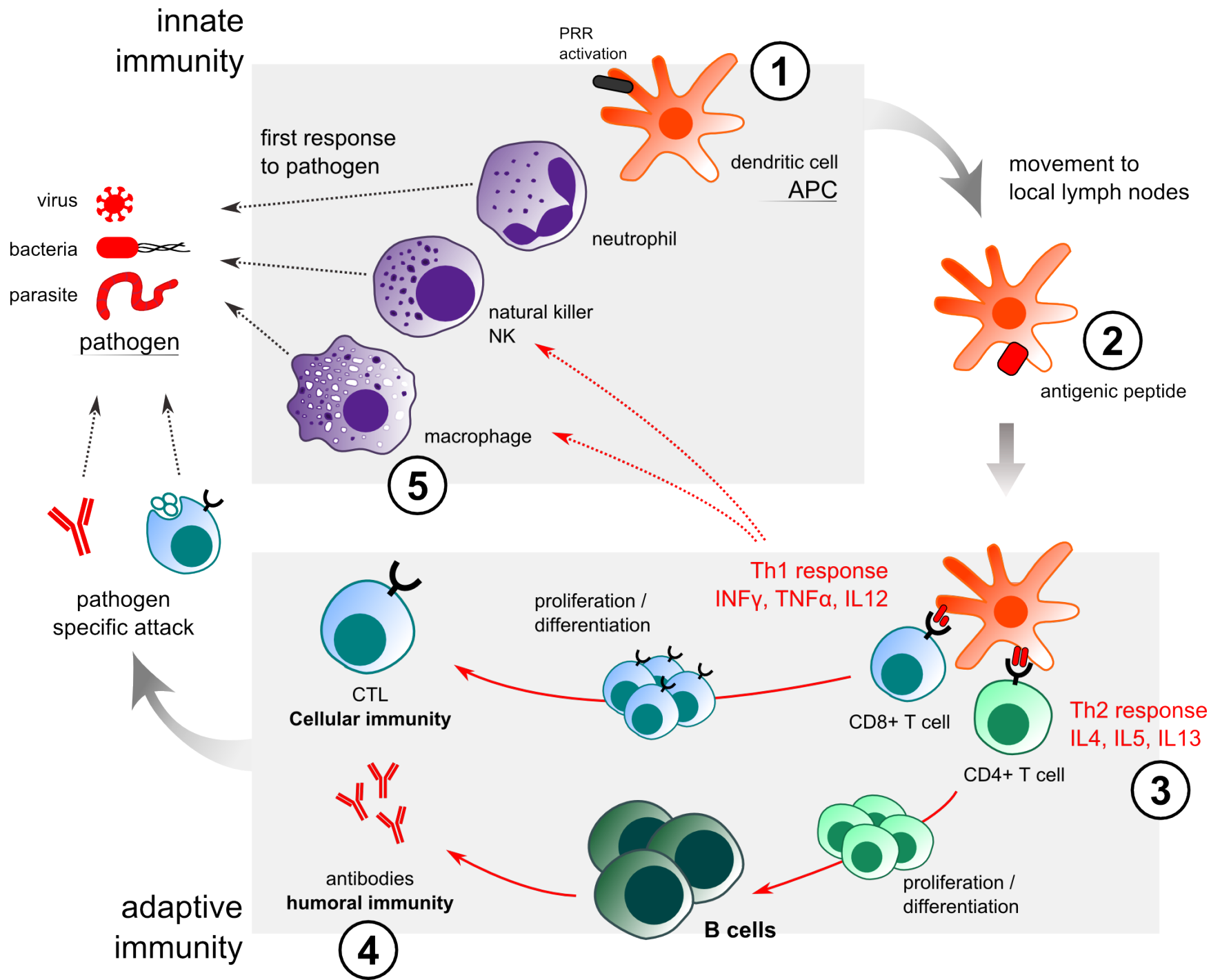
Cytokines/
TLR Agonists

Dendritic Cell *ex vivo* and *in situ*
Activation

CTL Targeting via
Checkpoint
Blockade







AŞILAR:

- BCG (Verem)
- Polio (Çocuk Felci)
- Difteri
- Boğmaca
- Tetanoz
- Hib (Menenjit)
- KPA (Zatürre)
- Hepatit A
- Hepatit B
- KKK (Kızamık, Kızamıkçık, Kabakulak)
- Su Çiçeği
- Td (Erişkin tipi tetanoz difteri)

T.C. Sağlık Bakanlığı Çocukluk Dönemi Aşı Takvimi

Aşilar	Doğumda	1. ayın sonu	2. ayın sonu	4. ayın sonu	6. ayın sonu	12. ayın sonu	18. ayın sonu	24. ayın sonu	İlköğretim 1. sınıf	İlköğretim 8. sınıf
Hepatit B	I	II			III					
BCG (Verem)			I							
DaBT - İPA - Hib			I	II	III		R			
KPA			I	II	III	R				
KKK						I			R	
DaBT - İPA									R	
OPA					I		II			
Td										R
Hepatit A							I	II		
Suçiçeği						I				

DaBT-İPA-Hib: Difteri, Aselüler Boğmaca, Tetanoz, İnaktif Polio, Hemofilus Influenza Tip b Aşısı (Beşli Karma Aşı)

KPA: Konjuge Pnömonokok Aşısı

KKK: Kızamık, Kızamıkçık, Kabakulak Aşısı

DaBT-İPA: Difteri, Aselüler Boğmaca, Tetanoz, İnaktif Polio Aşısı (Dörtlü Karma Aşı)

OPA: Oral Polio Aşısı (Çocuk Felci Aşısı)

Td: Erişkin Tipi Difteri-Tetanoz Aşısı

R: Rapel (Pekiştirme)

Aşı takvimindeki tüm aşilar ücretsizdir.

BCG Aşısı

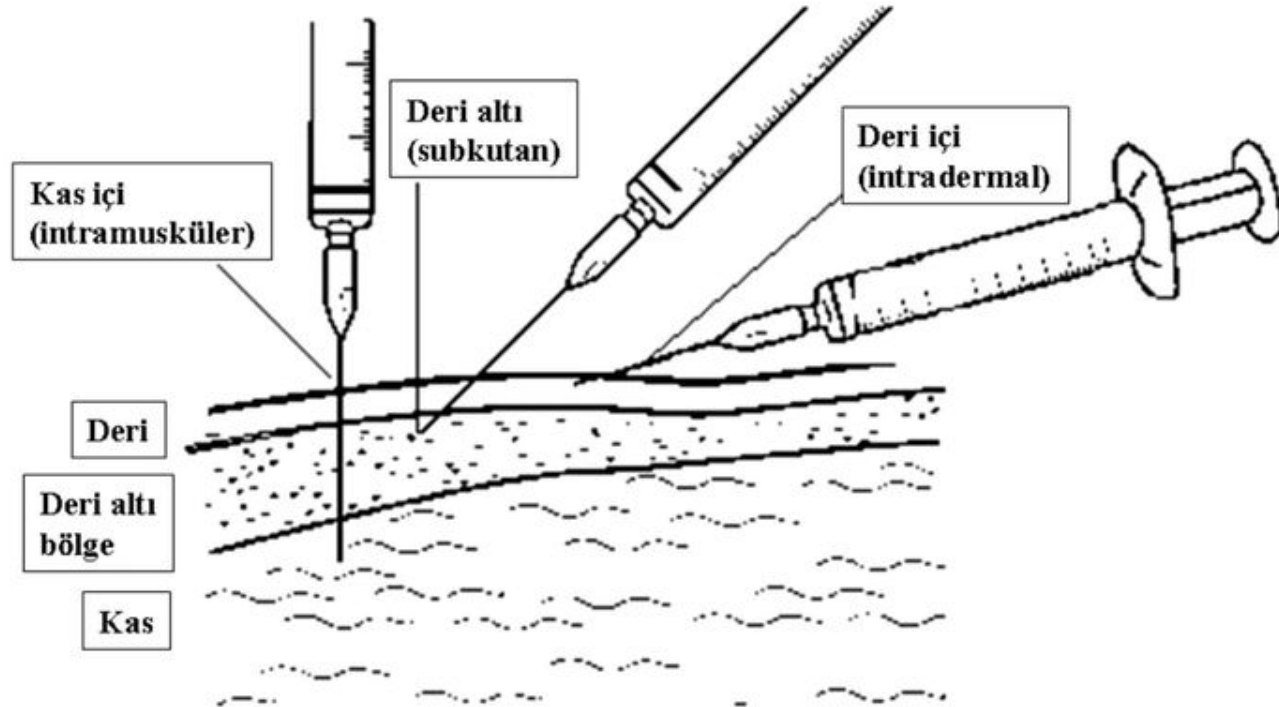
- BCG aşısı, vereme karşı bir miktar koruma sağlayan aktif bir aşıdır. BCG aşısı, verem bakterisine (*Mycobacterium tuberculosis*) maruz kalırsanız size mikrop bulaşmasını önlemez, ancak, yaşamınızı tehdit eden çok etkileyici bir hastalık yerine ılımlı ve belirli bir yerle sınırlı bir enfeksiyon kapmanızı olanaklı kılar.
- BCG aşısının, bağışıklık etkisini (korumayı) doğurması 6-12 hafta alabilir.

BCG Aşısı



Aşı Uygulama Yolları

- Intramuskuler
- Intradermal
- Subkutan
- Oral



Konvansiyonel Aşılar

- Halen en çok kullanılan aşılar

- Aşılar klasik yöntemlerle hazırlanır ve bağışıklık olağan mekanizmalarla sağlanır

1. Canlı Aşılar

2. İnaktif Aşılar

3. Toksoid Aşılar

4. Subunit Aşılar

Canlı (Attenüe) Aşılar

- Canlı aşılar hastalığa neden olan yaban virüsün ya da bakterinin laboratuvar koşullarında zayıflatılmasıyla üretilir.
- Bu şekilde elde edilen aşıdaki mikroorganizma çoğalma ve bağışıklık yanıtı oluşturma yeteneğine sahiptir.
- Hastalık yapıcı özellikleri ise zayıflatılmıştır.
- Canlı aşılar, bağışıklık sistemi zayıflamış ya da baskılanmış kişilere uygulanmamalıdır.
- Ülkemizde kullanılan canlı aşılar BCG, OPA, KKK ve suçiçeği aşılarıdır.

Canlı Aşılar

- “Canlı mikroorganizmalar içerir, öz. Viruslar”
- “**sitotoksik T lenfositlerinin** baskın olduğu **hücrel immun yanıtı** uyarırlar”
- “**intrasellüler patojenlere** karşı en etkili savunma şeklidir”.
- “Canlı m.o.lar vücutta çoğalabildiklerinden immun yanıtı uzun süre uyarabilirler---bağışıklık uzun sürer!!!”
- “Aynı etkenler inaktive edilerek vücuda verilirse **yardımcı T lenfositleri** vasıtasıyla **humoral immun yanıtı** uyarırlar”.
- “Aşı hazırlanacak patojenlerin yaşama güçleri ve immunojeniteleri korunurken, virulensleri hastalık yapmayacak düzeye indirilir---**attenuasyon** (zayıflatma)”

İnaktif aşılar (ölü aşılar)

- Fiziksel veya kimyasal yöntemlerle öldürülmüş m.o.ları içeren aşılardır
- Hangi tip m.o. olursa olsun **ekzojen** antijen şeklinde algılanırlar.

Antijen sunan hücreler tarafından işlenip yardımcı T lenfositlerine sunulurlar ve **humoral immun yanıt** oluştururlar".

- Hücre dışı bakterilerin neden olduğu infeksiyonlarda etkilidirler
- Canlı aşılarla kıyasla bağışıklık süresi kısadır

Toksoid Aşılar

- Toksinlerin inaktive edilmesi ile toksoid aşılar hazırlanır.
- Formaldehid gibi kimyasallar kullanılır
- Toksoid aşılar sadece humoral immun yanıtı uyarır ve oluşan antikorlar bakteriler tarafından salgılanan toksinleri nötralize ederek koruma sağlarlar.

Subunit Aşılar

- İnfeksiyonların patogeneğinde rol oynayan **proteinler, lipoproteinler, karbohidratlar** kullanılarak da aşılar hazırlanabilir---**subunit (alt ünite) aşıları"**
- Bu proteinlerin tek başlarına toksik etkileri olmadığı için, bunların inaktivasyonuna gerek yoktur
- Subunit aşıda kullanılacak molekülleri saf olarak elde etmek yeterlidir

Canlı ve inaktif aşıların farkları

1. Bağışıklık süresi yönünden karşılaştırıldıklarında canlı aşılar ölü aşılarla göre **daha uzun süreli bağışıklık** verir.
2. Bağışıklık verme gücü yönünden, canlı aşılar ölülere göre genellikle **daha iyi bağışıklık** kazandırır.
3. **İnaktif aşıların** etkili bir bağışıklık kazandırması için genellikle **adjuvanlarla birlikte** verilmeleri gerekir.
4. Canlı aşıların immun yanıtı uyaran **dozları** genellikle **daha düşüktür**.

Canlı ve inaktif aşıların farkları

5. Canlı aşıların genellikle tek doz uygulaması yeterli iken, inaktif aşıların bağışıklığı uyarması için **belli aralıklarla iki doz** uygulanması gerekmektedir.
6. Canlı aşıların aşırı duyarlılık ve enjeksiyon yerinde lokal reaksiyon oluşturma riski ölü aşılarla göre daha yüksektir
7. Ölü aşıların aşısındaki patojenden dolayı enfeksiyon oluşturma riski yoktur. Ancak canlı aşılardaki **attenuated m.o.ların patojen hale geçme riski** her zaman bulunmaktadır.

Canlı ve inaktif aşıların farkları

- 8. Ölü aşıların başka patojenlerle kontamine olma riski genellikle yoktur. Ancak, canlı aşıların doku kültürlerinde ve başka hayvanlarda hazırlanışı sırasında, aşının diğer patojenlerle kontamine olma riski yüksektir.
- 9. Ölü aşıların hazırlanışı daha kolaydır ve buna bağlı maliyeti daha düşüktür. Canlı aşıların hazırlanışı daha komplike işlemler gerektirir, bu da maliyeti artırır.
- 10. Ölü aşıların dayanıklılığı daha fazladır ve hazırlandıktan sonra daha uzun süre bozulmadan kalabilirler. Canlı aşılar ise dayanıksızdır, uygun koşullarda saklanmaları halinde bile daha kısa sürede tüketilmeleri gerekmektedir.



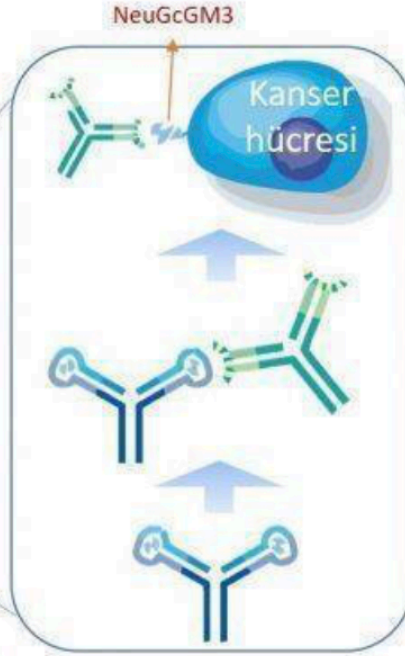
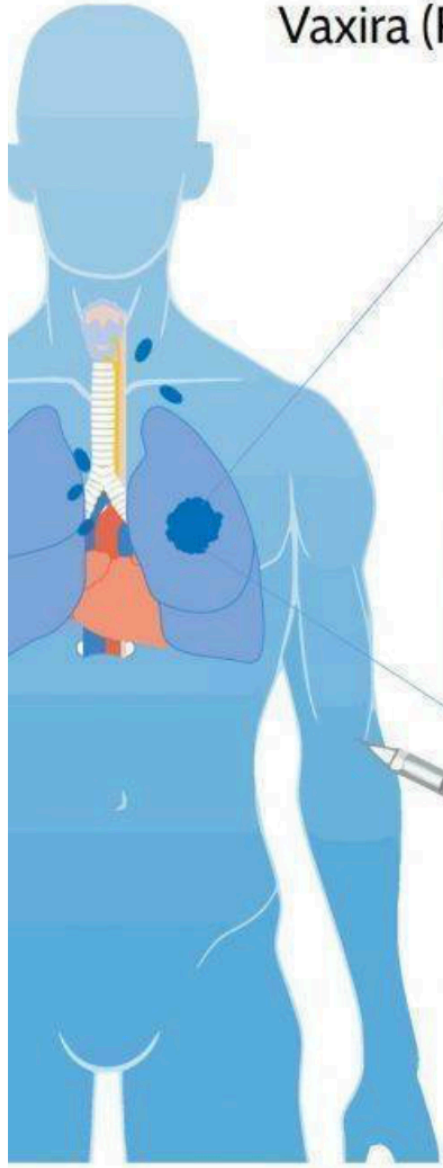
Biyoteknolojik Aşılar

- Anti-idiotipik antikor aşıları
- Peptid aşıları
- Rekombinant Protein Aşıları
- mRNA aşıları

ANTIİDİOTİP ANTİKOR AŞILARI

- Bir antijene karşı oluşan antikorların (idiotip antikor) başka bir deneme hayvanı için antijen olarak kullanılması sonucu elde edilen antikorların (anti idiotip antikor-Ab2) aşı olarak kullanımı esasına dayanır.
- **Anti-idiotip antikorlar, belli bir antijeni taklit etmesi için üretilmiş antikorlardır.**
- Bu aşılar bağışıklık sistemini aktive ederek, vücudun kanser hücrelerine karşı antikor üretimini sağlar.

Vaxira (Racotumomab) 2. Küba Aşısının Etki Mekanizması



4. Bu antikorlar tümör hücrelerindeki gangliozidleri tanır

3. Bağışıklık sistemi hücreleri tarafından antikorlar üretilir (yeşil)

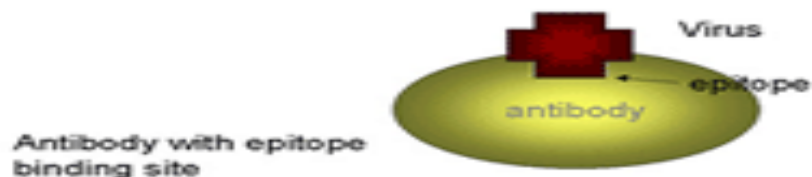
2. Racotumomab ile bağışıklık yanıt oluşur
Bu anti-idiotipik antikor, NeuGcGM3 antijenlerini taklit eder

1. Akciğer kanseri hücrelerinde yoğun olarak bulunan, fakat normal hücrelerimizde bulunmayan bir hücre zarı elemanı gangliozid **NeuGcGM3**'e karşı geliştirilen antikor **Racotumomab** hastaya enjekte edilir.

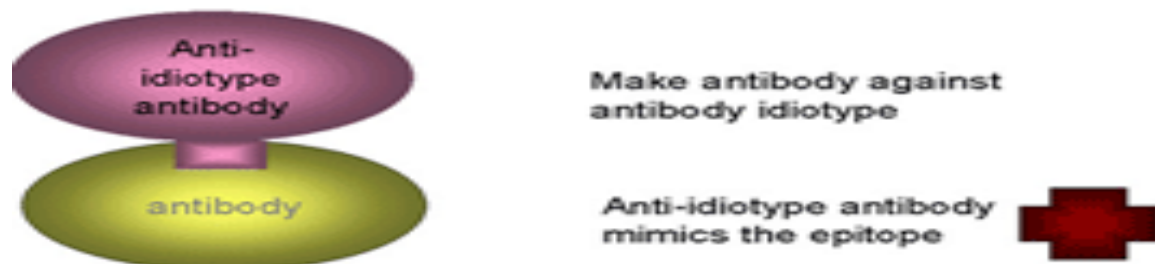
Ayrıca aşıya immün adjuvant **alüminyum hidrosit (AH)** daha güçlü bağışıklık yanıt oluşturmaları için eklenir.

Anti-Idiotypic Vaccines

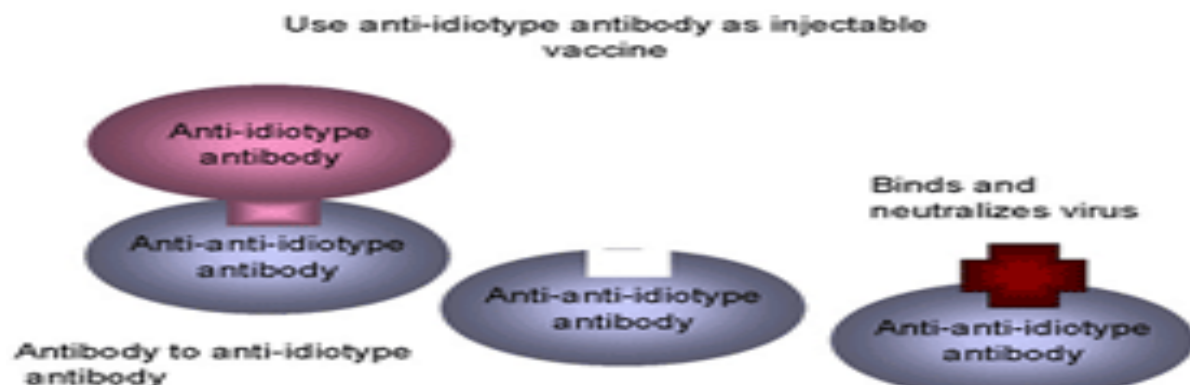
1.

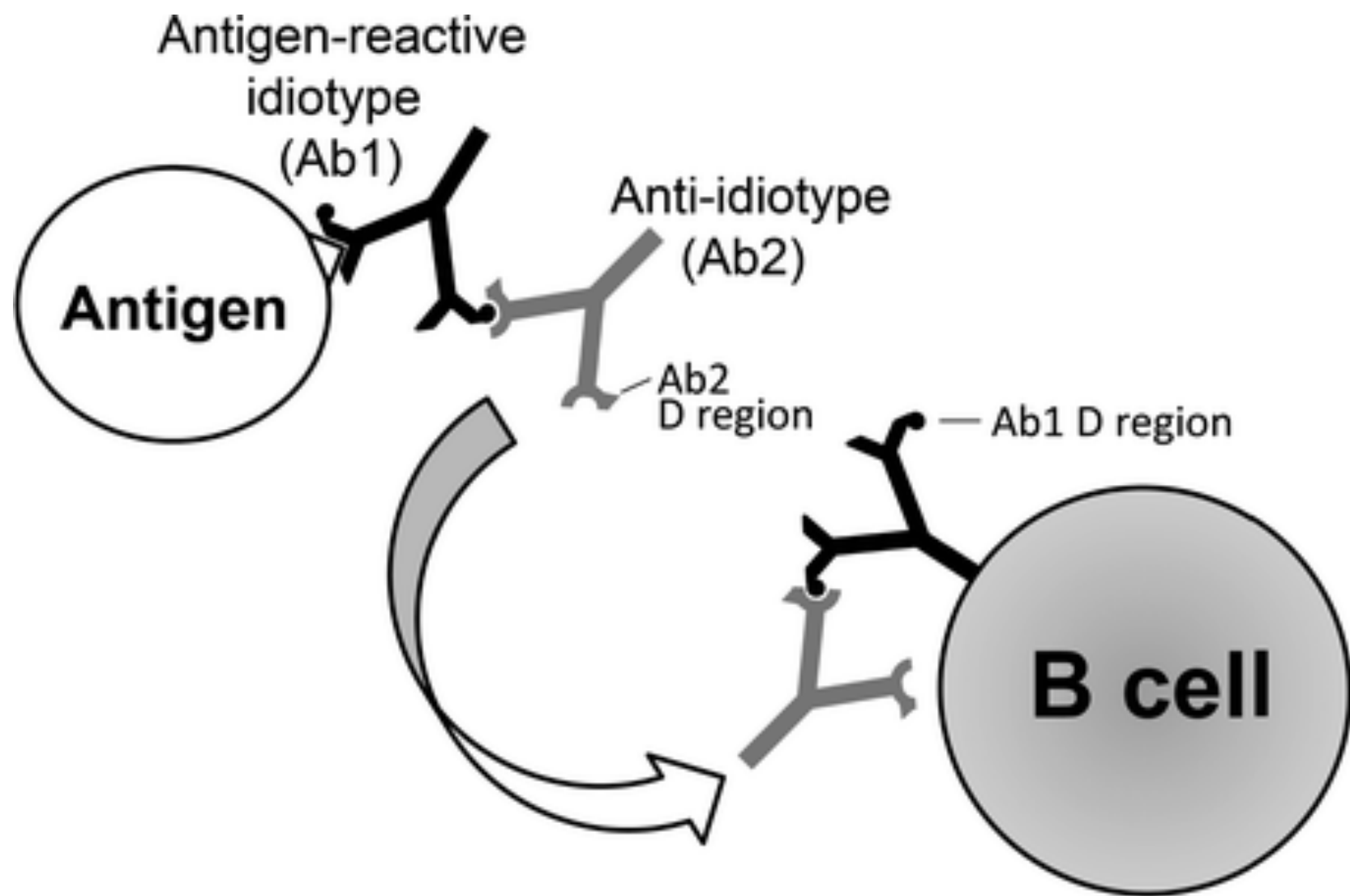


2.



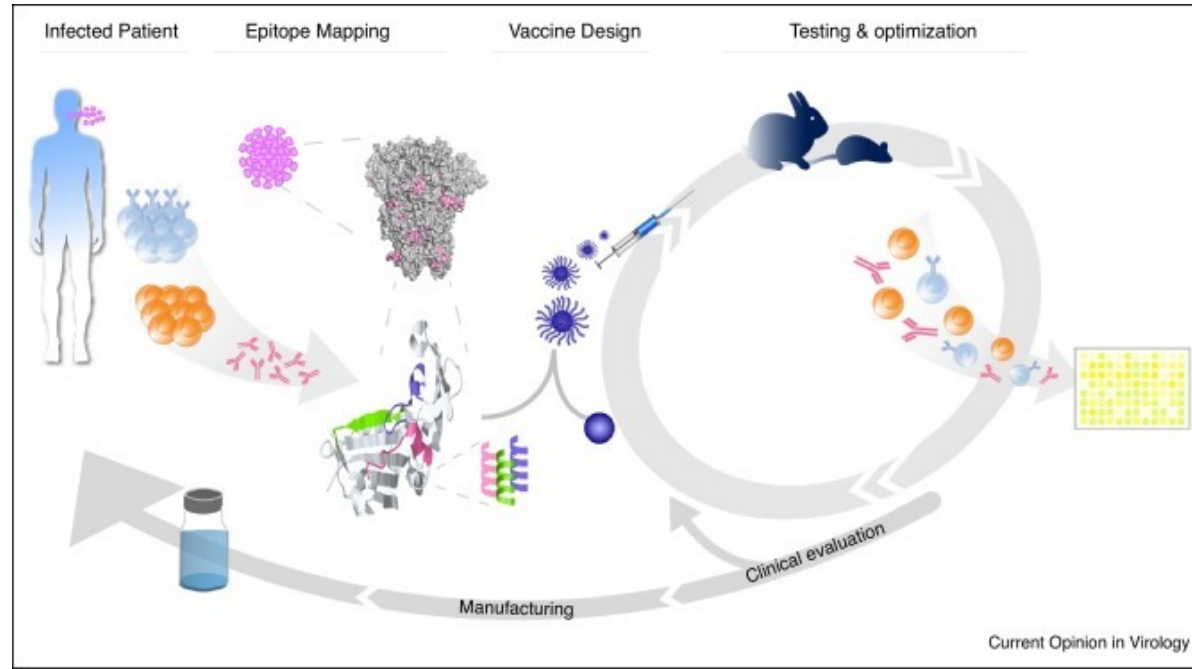
3.





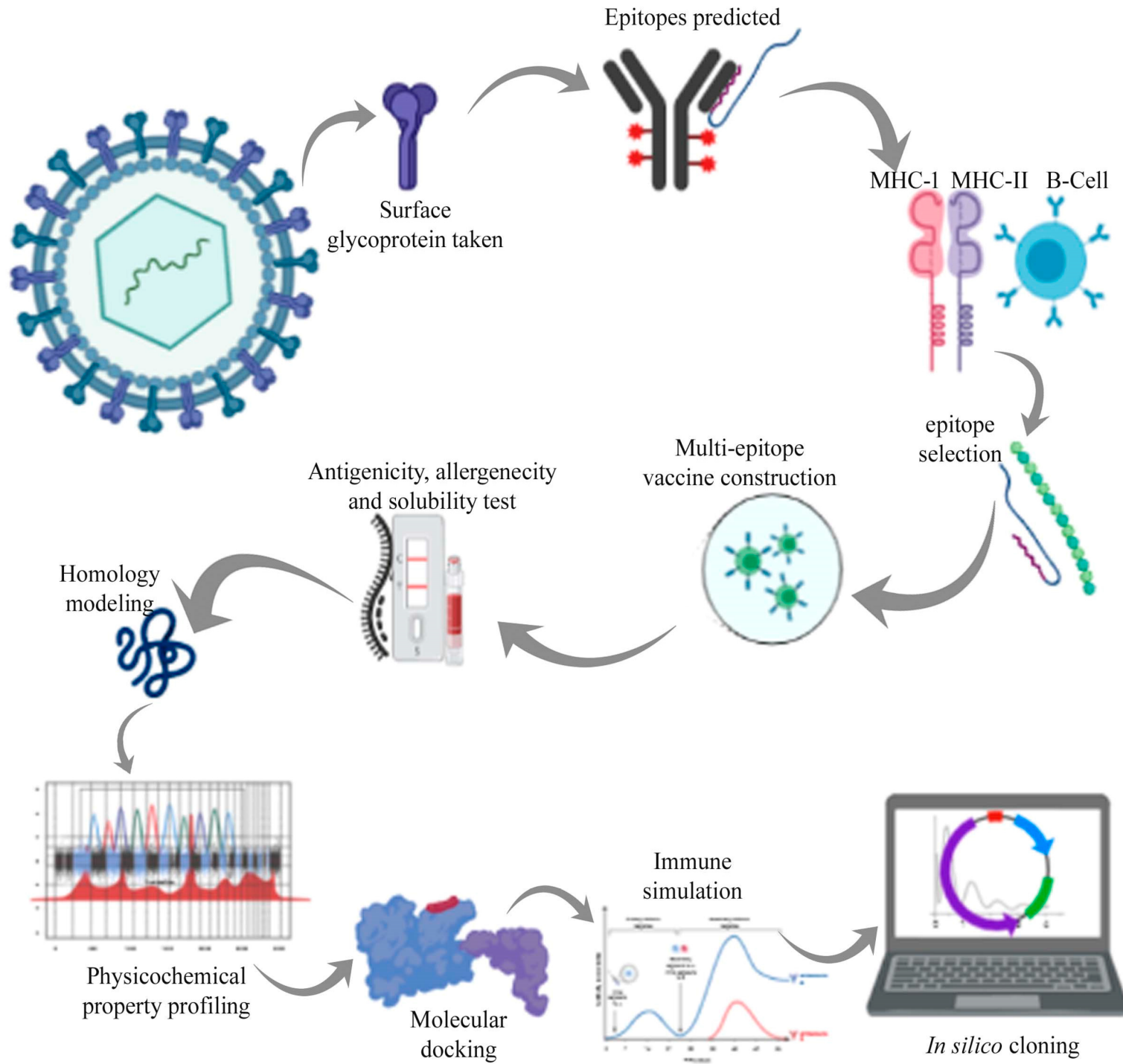
SENTETİK PEPTİD AŞILAR

- Enfeksiyon etkeninin immunojen componentlerinin protein yapılarının belirlenerek in vitro koşullarda sentezlenmesi ve peptitlerin aşı olarak kullanımı esası ile hazırlanır.



Sentetik peptit aşıların avantajları

- Bu aşılar da etkenin vücutta üremesi, yayılması, enfeksiyon oluşturmaları mümkün değildir.
- Yüksek dozda uygulanmaları bir sorun oluşturmaz.
- Muhafazaları kolaydır.



Sentetik peptit aşı dezavantajları

- Sentezlenecek antijenik determinantın iyi belirlenmesi gerekir.
- Etkin korunma için birden fazla sayıdaki antijenik determinant için hazırlanmış (multikompetent) aşı kullanımı gerekebilir.

Fully-defined
composition

Large scale
production affordable
(SPPS)

Water-soluble
Stable in storage
Freeze dryable

No biological
contamination

Minimal allergic
and autoimmune
responses

Customable
Multipurpose
Therapeutic

Benefits

PEPTIDE-BASED SYNTHETIC VACCINES

Weaknesses

Poor immunogenicity
Need toxic adjuvant

Peptide are unstable
in vivo

Loss of native
conformation

Effective for limited
population (pathogen/human)
Pathogen escape

Solutions

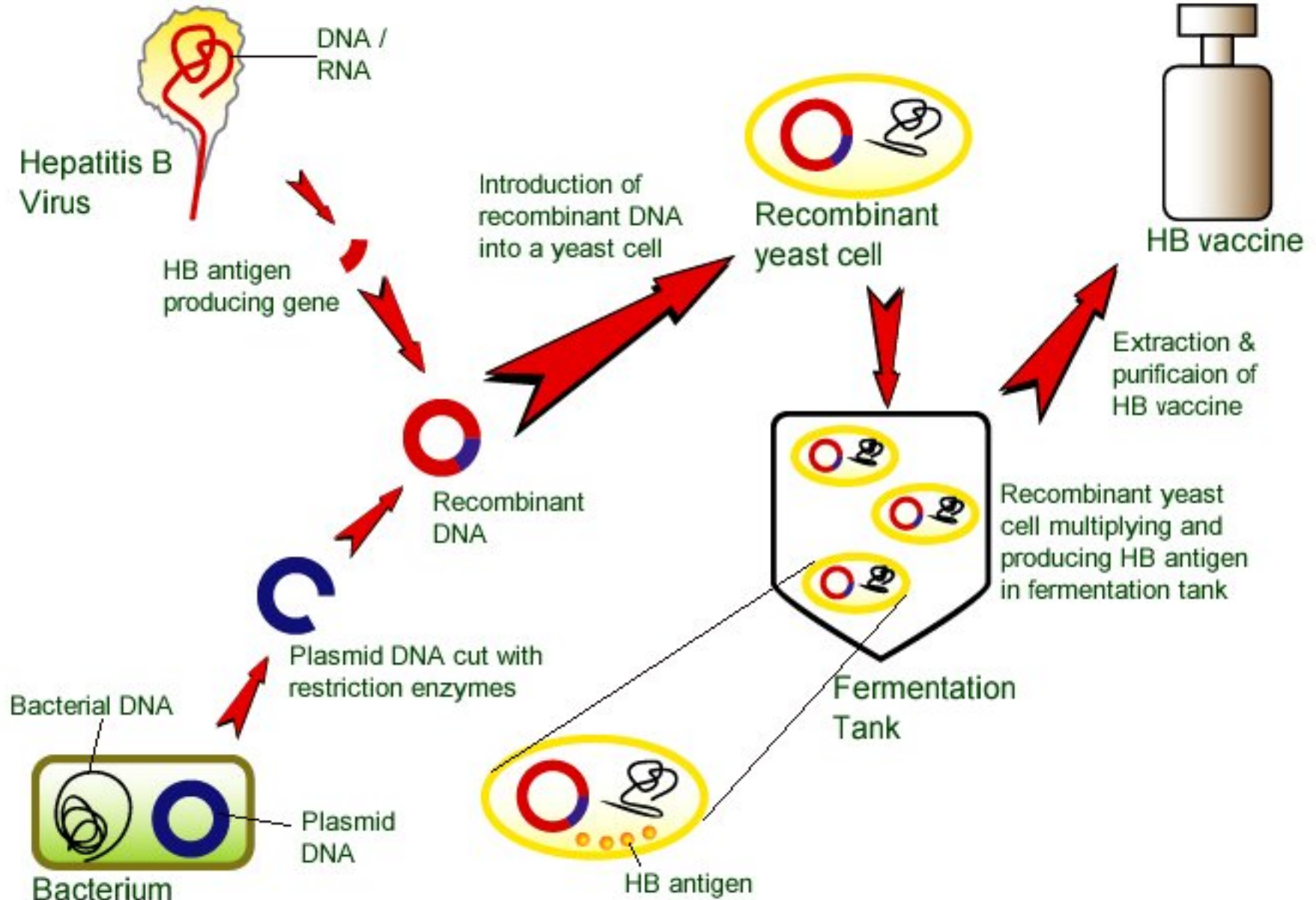
New adjuvants and
delivery systems
Targeting APCs

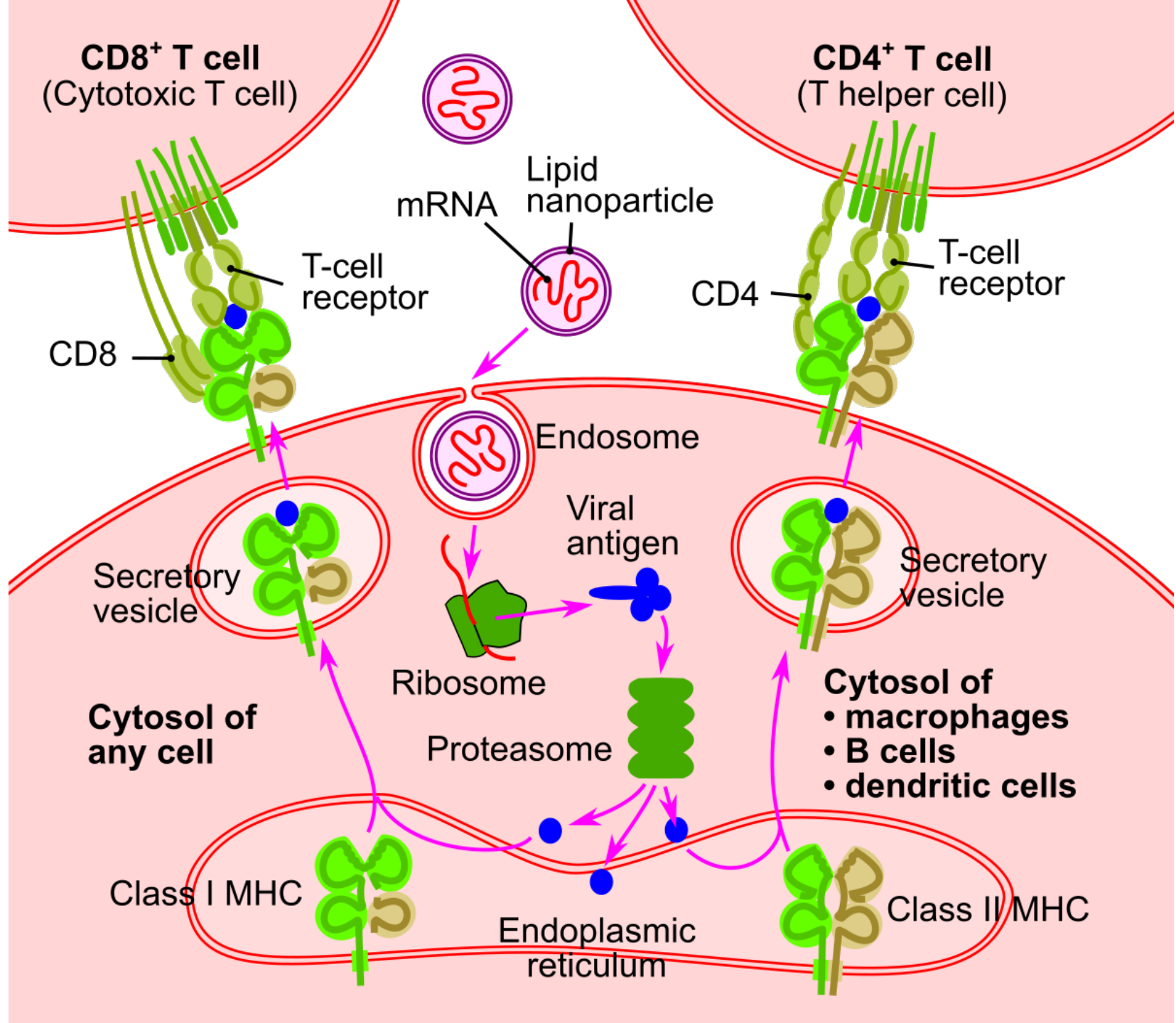
Nano and
microparticles

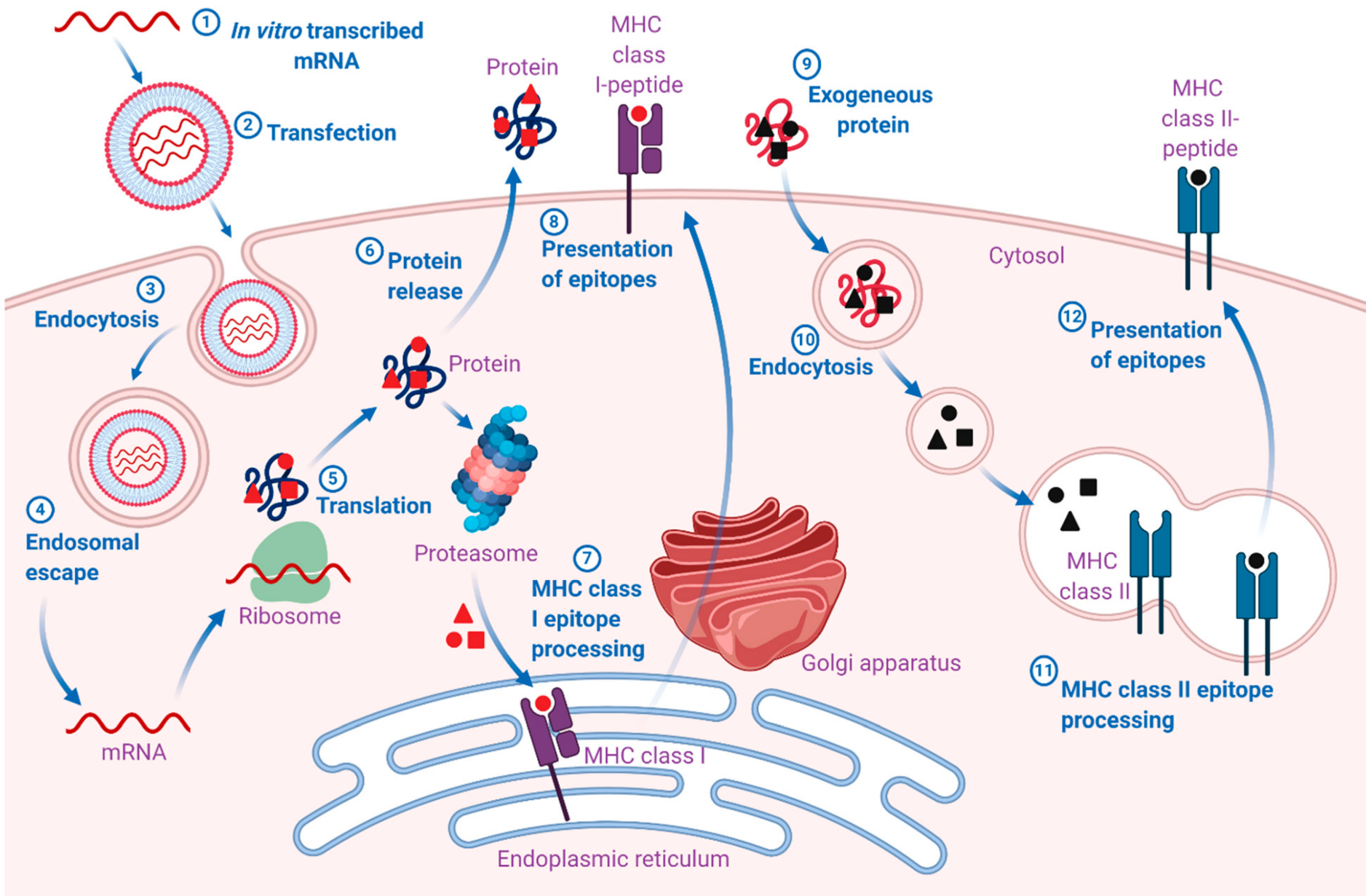
Flanking sequences,
cyclization, stapling,
etc.

T-Helper, multi-epitope,
chemical conjugation

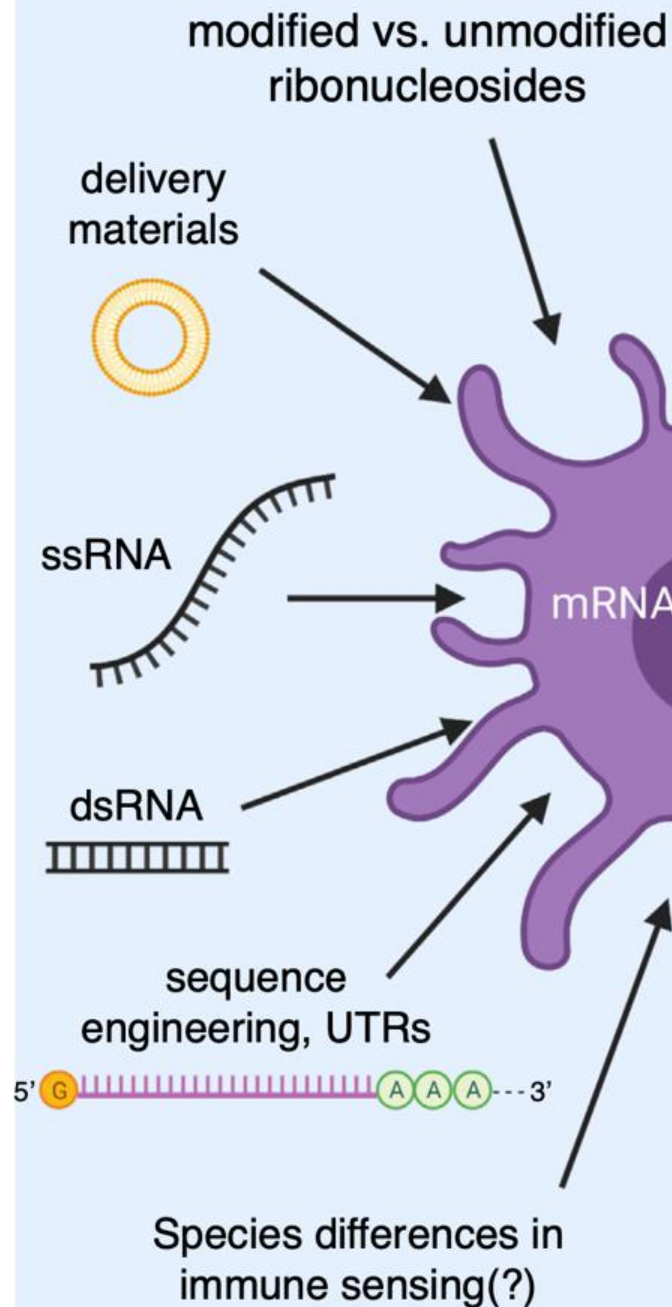
Production of Recombinant HB Vaccine



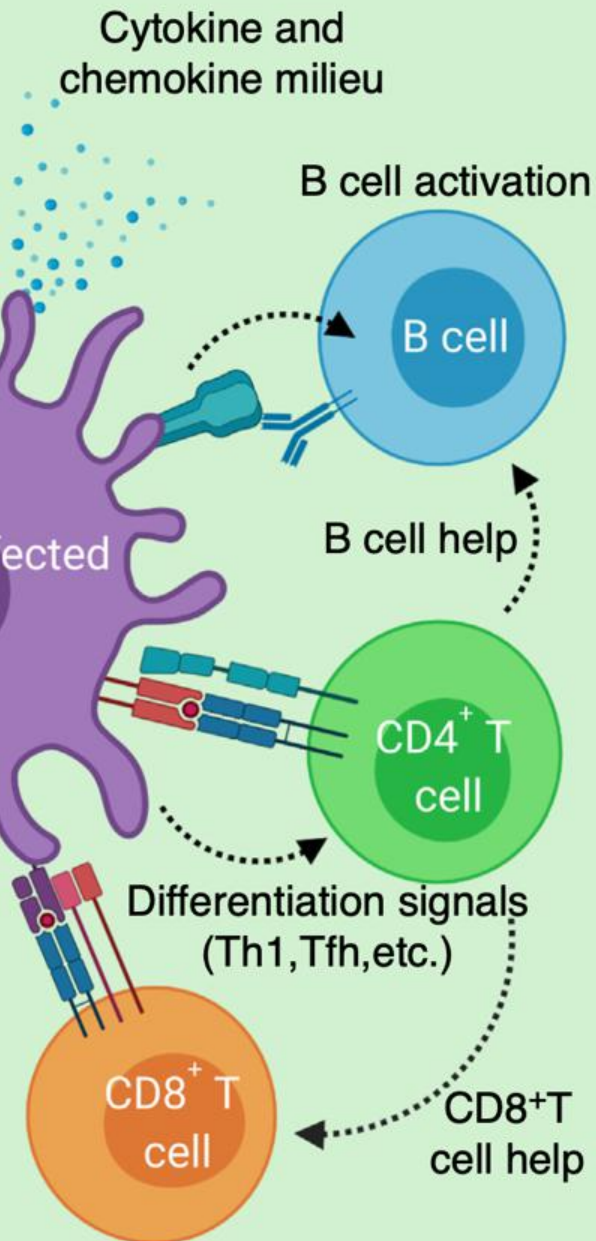




(a) Input variables



(b) Output variables



Adjuvan

- Adjuvanlar antijenlerle birlikte kullanılan ve immün sistemi non-spesifik olarak harekete geçiren biyolojik ya da kimyasal bileşenlerdir.

Adjuvan

- Adjuvanların hücresel ve moleküler düzeyde farklı etki mekanizmaları vardır. Bunlar;
- antijenin yavaş salımı için depo etki,
- antijen ifade edici hücrelere (APCs) hedefleme,
- bu hücrelerin (APCs) **aktivasyonu**,
- **sitokinlerin** uyarılması, **antijen moleküllerinin** konformasyonel değişikliklere uğratılması veya
- moleküllerin net polar yüklerinin değiştirilmesi şeklinde olmaktadır.

İdeal bir Adjuvan nasıl olmalıdır?

- ideal bir adjuvan hücresel veya hümmoral ne tür bir korunma isteniyorsa istenilen immünitenin oluşmasını sağlamalı
- İmmün hafıza yani uzun süreli immünite oluşturmali
- Güvenli ve yan etkisi az olmalı (ruhsat öncesi 5000- 25000 vakada etkin ve güvenli olduğu gösterilmeli)
- Otoimmüniteyi uyarıcı etkisi olmamalı
- Mutajenik, karsinojenik, teratojenik olmamalı
- Biyolojik olarak parçalanabilir olmalı
- Ucuz ve raf ömrü uzun olmalıdır.

Adjuvanlar

Alüminyum tuzları (alum),

Saponinler

Sitokinler

Yağ emisyonları

Bakteriyal türevleri

Karbohidratlar

Lipozomlar

Alum

- Alüminyum tuzları antijenin enjeksiyon yerinde depolanmasına yol açarak yavaş ve sürekli salım sağlar ve antikor yapımını stimüle eder.
- Alüminyum tuzları enjeksiyon yerinde yüksek konsantrasyonda antijen olmasına ve böylece antijenin Antijen Sunan Hücreler (APC) tarafından alımının artmasına yol açmaktadır.
- Ayrıca alüminyum bileşikleri doğrudan veya dolaylı yollarla dendritik hücrelerin (DH) stimülasyonunu, kompleman aktivasyonunu ya da kemokin salımını uyararak da etki etmektedir.

Alum

- Antijenler/Proteinler alüminyum adjuvanlara temelde iki mekanizmayla tutunur.
 - En sık kullanılan mekanizma **elektrostatik etkiye** dayanır. Proteinler elektrostatik etki ile alüminyum hidroksite adsorbe olurlar.
 - İkinci mekanizma **“ligand değişimi”** dir. Protein ile alüminyum tuzları arasında hidroksil ve fosfat grupları değişerek moleküler bağlanma gerçekleşir.

Alum

Alüminyum temelli bileşenler aşı çalışmalarında en sık kullanılan adjuvanlardır.

Ancak bazı önemli dezavantajları bulunur:

Peptid aşılarında düşük immünite

Th1 yolağını aktive edememe

Enjeksiyon bölgesinde ciddi alerjik reaksiyonların gelişimi

Yağ Emülsiyonları

Yağ emülsiyonları da iyi adjuvan etki göstermektedir.

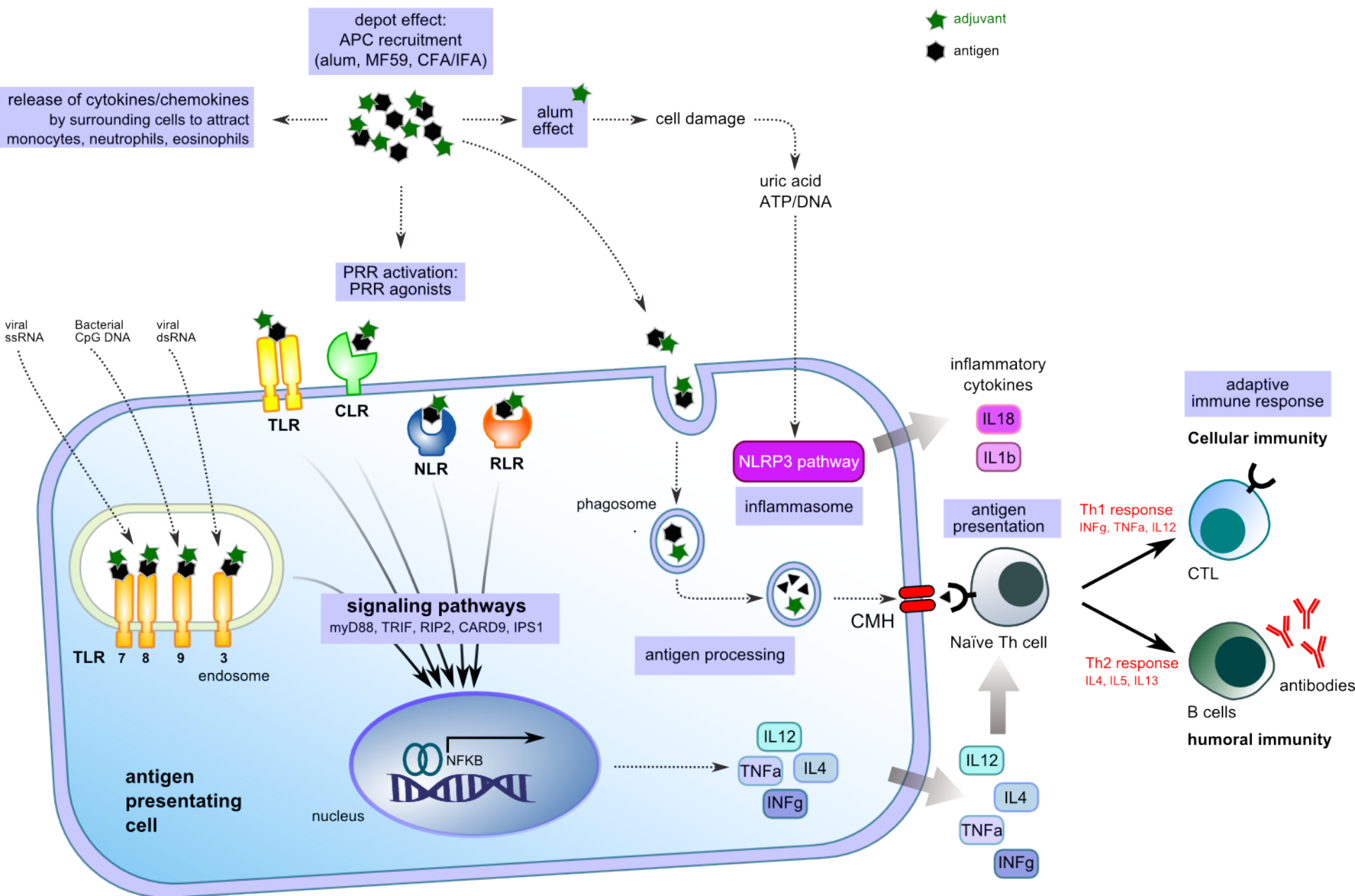
Buna en eski örnek Freund's adjuvanı olup sürfaktan olarak Arlacel A, yağ fazı olarak da mineral yağ içeren bir emülsiyondur.

IFA (Incomplete Freund's Adjuvant) ve CFA (Complete Freund's Adjuvant) olarak iki şekilde bulunur.

CFA hem humaral hem hücrel bağışık yanıt ar- hırnakta ve inaktive edilmiş mikobakteri içermektedir

Freund adjuvanı

- Freund adjuvanı Su/Yağ emülsiyonudur.
- *Tamamlanmış Freund adjuvanı (Freund's Complete Adjuvant, FCA)*
- mineral yağı (marco 52),
Arlacel A (Dianhidromannitol monooleat) ve
500 µg/ml ölü *Mycobacterium tuberculosis* içerir.
- *Tamamlanmamış Freund adjuvanı (Freund's Incomplete Adjuvant, FIA)*
- *Mycobacterium tuberculosis* içermez.



Saponinler

- Bitkilerde, deniz canlılarında ve bakterilerde bulunan steroid ya da triterpenoid glikozidlerdir.
- Hem hücresel hem de humoral immüniteyi stimüle ederler.
- Adjuvan etki için düşük dozları yeterlidir.
- CD8(+) sitotoksik lenfosit cevabını artırır, mukozal antijenlere karşı oluşan immün yanıtı güçlendirir.
- Yüzey etkin madde oldukları için hemolize neden olabilirler.

Saponinler

- *Quillaja saponaria*
- Quillaja saponaria Molina'nın kabuğundan elde edilir.
- İmmün hücre proliferasyonunu ve antikor oluşumunu artırır.
- Quillaja saponinleri mitojenik etkiye sahiptir ve bu yolla T ve B hücre proliferasyonuna neden olurlar.

Saponinler

Quil A

- Quillaja saponaria'dan elde edilir
- 23 den fazla saponin içerir
- Veteriner hekimlikte kullanılmaktadır
- İnsanlar için oldukça toksik bir maddedir. Granülom oluşturmalarının yanı sıra eritrosit membranındaki kolesterolere etki ederek ağır hemolize yol açar.

Saponinler

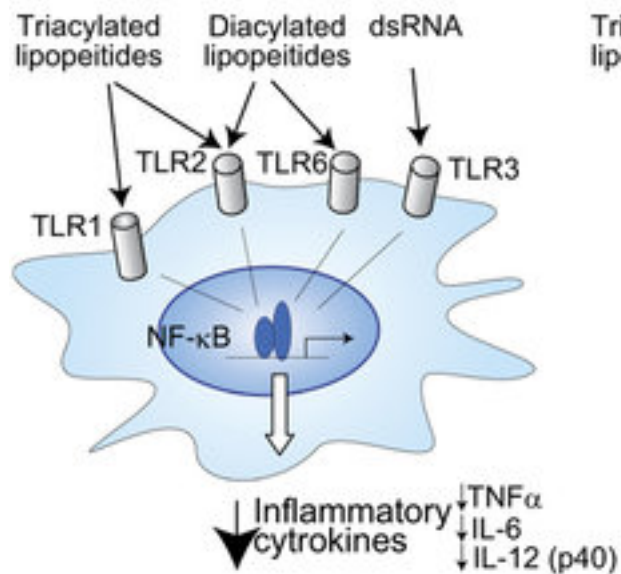
QS-21

- Quil A'dan ters faz kromatografi yöntemi ile elde edilir.
- Güçlü sellüler yanıt oluşturur. Th1 sitokinlerini (IL-2, IFN- γ) ve IgG2a antikorlarını stimüle eder.
- Hem mukozal hem de sistemik immünite oluşturur.

Mikroorganizma bazlı adjuvanlar

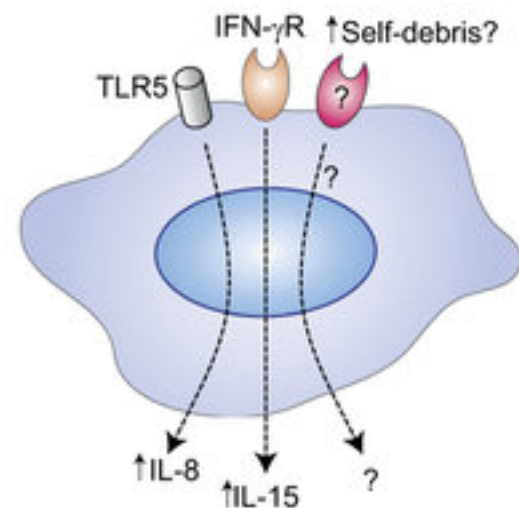
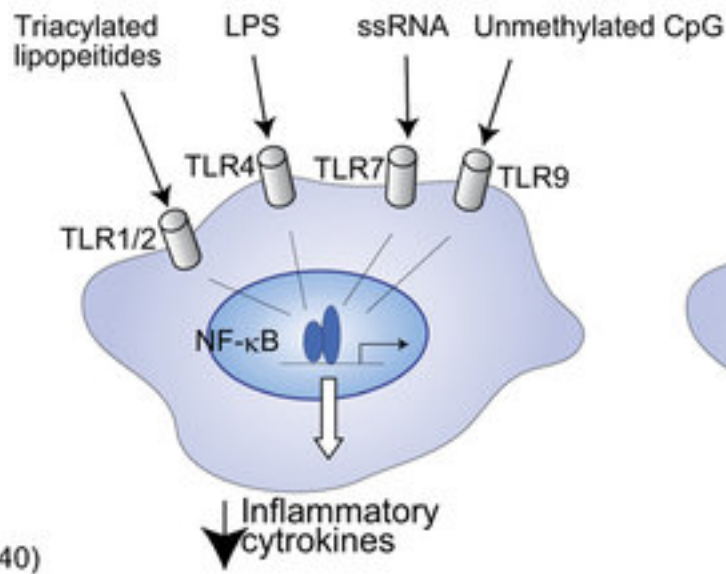
- Bakteri hücre duvarı ve lipopolisakkaritler (LPS) antijen olarak güçlü immünojen olmamalarına rağmen immün cevabı güçlendirir ve adjuvan etki gösterir.
- Adjuvan etkilerini Antijen Sunan Hücreler üzerinde bulunan “Toll-benzeri reseptör”leri aktive ederek gerçekleştirirler.

Dendritic cell



Impaired immune response to pathogens

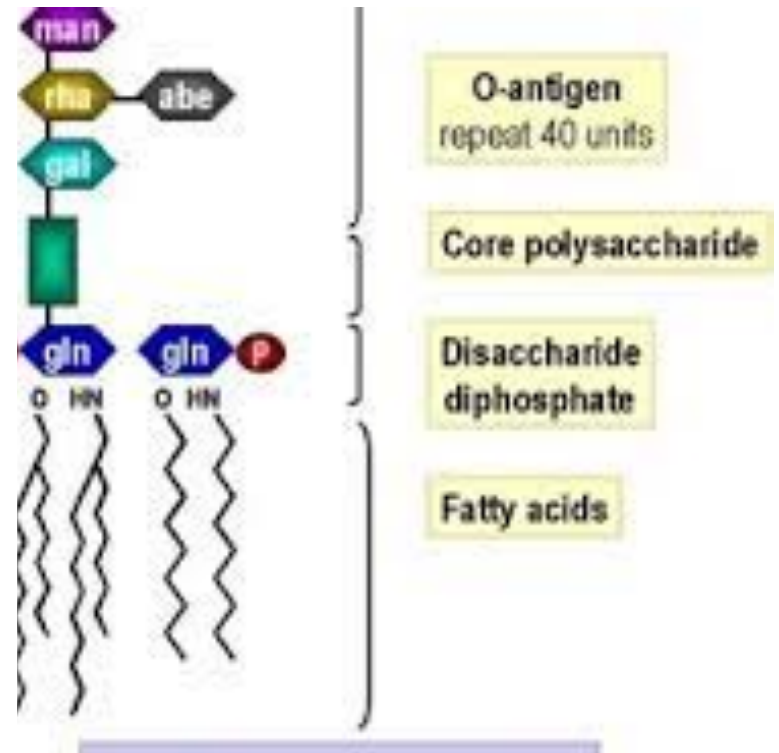
Monocyte/Macrophage



Enhanced cytokine expression

Lipopolisakkaritler

- Gram negatif bakteri hücre duvarından elde edilir.
- Lipid A, adjuvan etkiden sorumlu kısımdır.
- Yüksek pH da lipid A hidrolize olur ve monofosforil lipid A (MPL) oluşur.
- Hücrel immün cevabı uyarır ancak toksiktir.

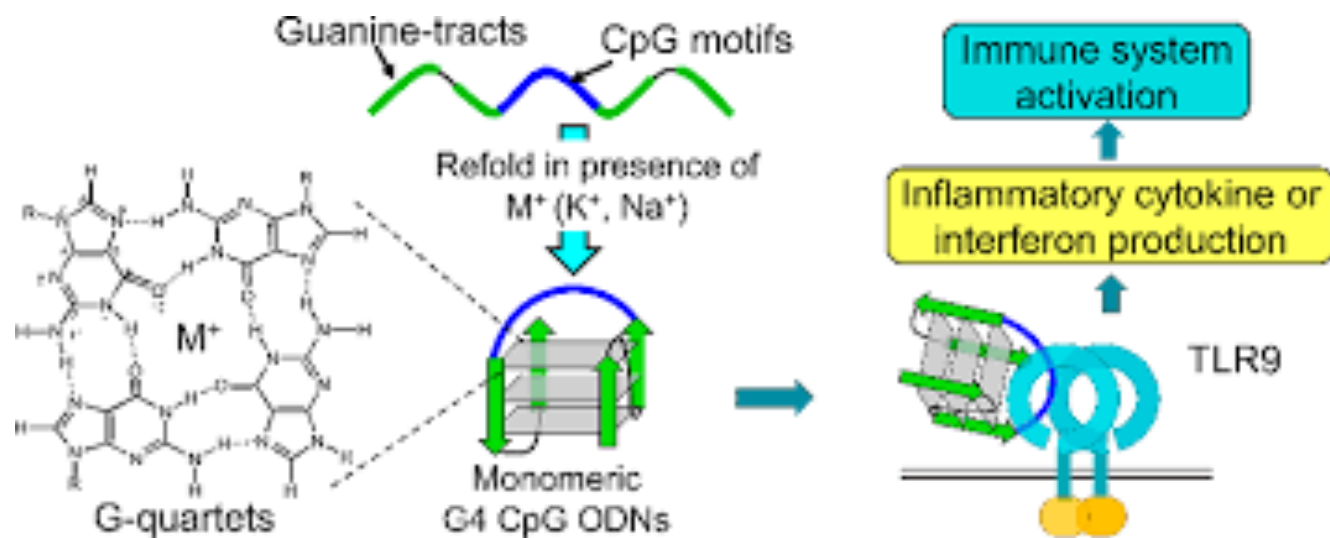


Monofosforil lipid A (MPL)

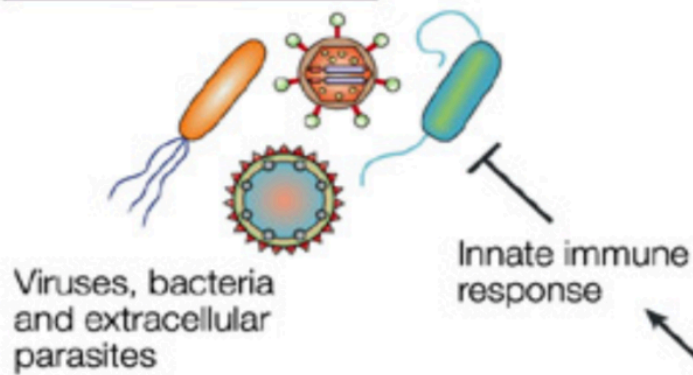
- *Salmonella minnesota* bakterisinin lipopolisakkaritinden elde edilir.
- MPL, lipid A kadar etkili ancak ondan daha az toksik bir adjuvandır.
- IL-2 ve IFN- γ sentezini ve salımını artırarak hücresel immün cevabı uyarır.
- MPL genellikle lipozomlar, emülsiyonlar, alüminyum veya QS21 ile birlikte formüle edilmiştir.

CpG Motifleri

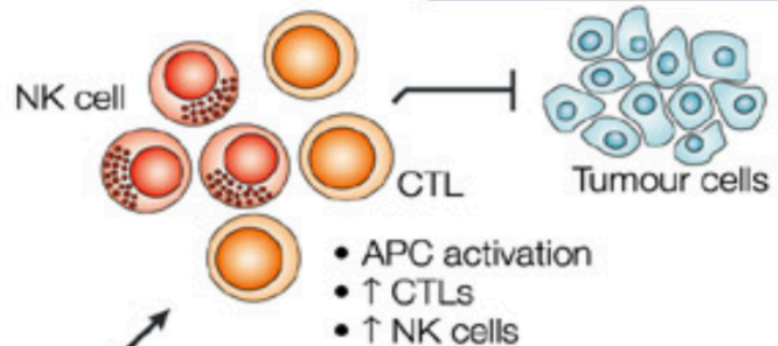
- Ortasında CpG dinükleotidi bulunan altı deoksinükleotid uzunluğunda DNA molekülü bir CpG motifi olarak adlandırılır.
- Bakteri hücrelerindeki bu sık tekrarlı CpG motifi memeli hücrelerindeki TLR'ler tarafından (innate immünite) yabancı ve tehlikeli olarak hemen tanınır ve immün sistem hücreleri tarafından interferonlar (α ve β) ve IL- 12 salgılanır.
- Böylece hücresel immün yanıt uyarılırken allerjik cevap da baskılanır. Bu durum CpG motifi içeren DNA moleküllerinin terapötik uygulamalarda ve aşılarla adjuvan olarak kullanılabileceğini bir göstermektedir.



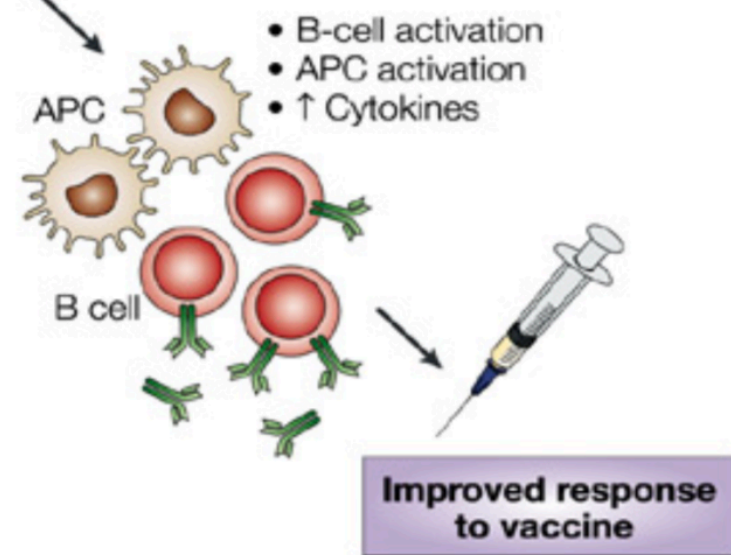
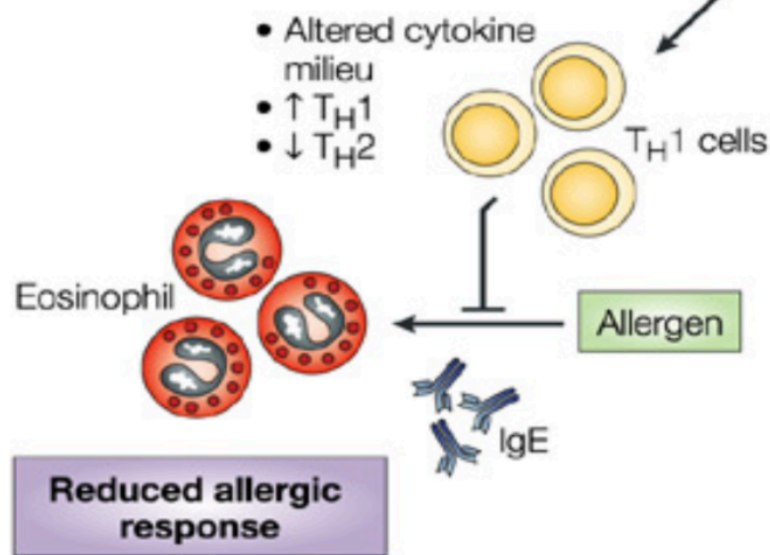
Protective immunity



Cancer therapy



CpG ODN

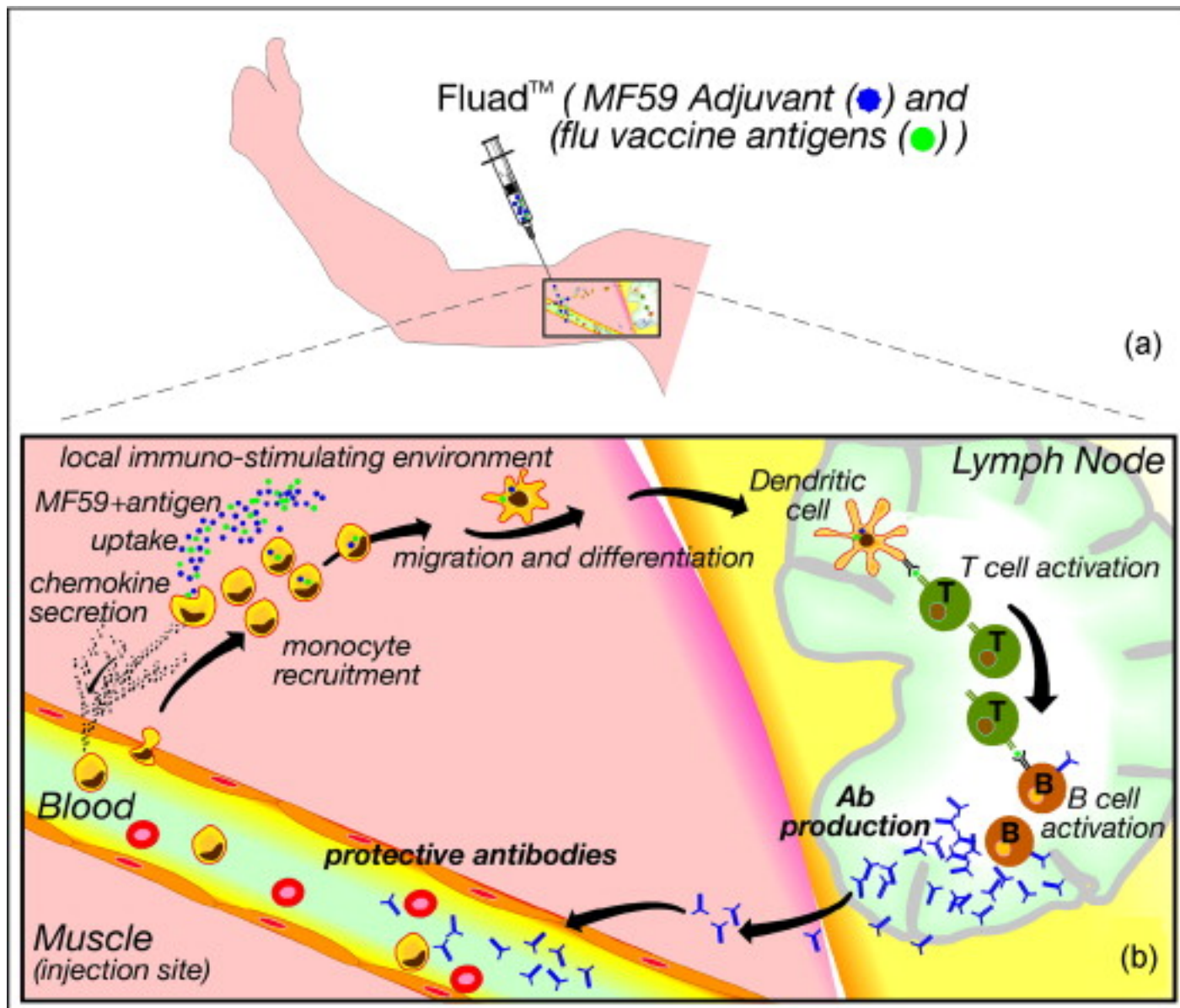


Emülsiyonlar

- *MF59 O/W (Skualen)*
- Bitkiler tarafından üretilen ve çoğu yiyecekte bulunan bir triterpenoid hidrokarbondur (C₃₀H₅₀).
- İnsan vücudunda doğal olarak bulunması ve biyoparçalanabilir olması nedeniyle adjuvanların çoğunun yapısında vardır.

MF59 O/W (Squalen)

- Toksisitesi düşük olan MF59, küçük hayvan modellerinde influenza aşısının etkinliğini arttırmıştır. MF59 adjuvanlı influenza aşısı, diğer aşılar göre, pandemi yapan influenza suşlarına karşı daha etkili bulunmuştur.
- MF59 adjuvanlı hepatit B aşısı, alüminyum adjuvanlı aşılarla oranla 100 kat daha etkili bulunmuştur.
- Yenidoğanlarda yapılan HIV aşı çalışmasında MF59 güvenilir ve iyi tolere edilebilir bulunmuştur.
- MF59, insanlarda iyi tolere edilebilen, güvenilir ve etkin bir aşı adjuvanı gibi görülmektedir.



Nano- aşılar

Aşı çalışmalarında nanopartiküller iki amaçla kullanılır:

1. Antijenlerin aktif ve pasif olarak taşınmasını sağlayan araçlar

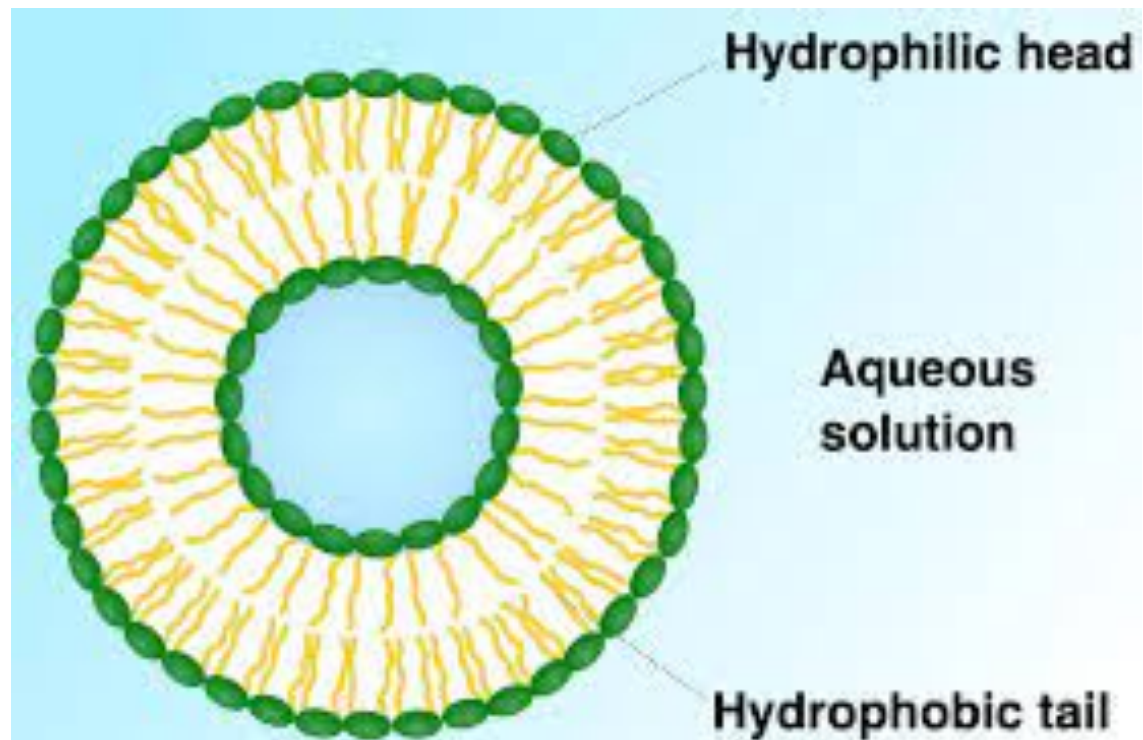
2. Antijenik özellik göstererek immün sistemi tetikleyebilecek adjuvanlar

Nanoaşıların Sub-unit aşılarla göre avantajları

1. Antijenlerin nanotaşıyıcıların içerisine enkapsülasyonu antijenik degradasyonu önler ve antijen stabilitesini arttırır
2. Antijenlerin ve adjuvanların eş zamanlı enkapsülasyonu sağlanabilir
3. Nanopartiküller ASH'lar tarafından yüksek düzeyde alınabilir ve antijenler işlenebilir
4. Çapraz reaksiyonu mümkün kılar ve böylece sitotoksik T hücreleri aktive eder.
5. Yüzeyleri modifiye edilerek lenfoid organlara yönlendirilebilirler.

Lipozomlar

- İki tabakalı lipidlerin oluşturduğu bir dış kabuk ve hidrofilik iç kompartmanı olan küresel yapılardır.
- Yapısal özelliği sayesinde enkapsüle ettiği antijeni hızlı ekstrasellüler yıkımdan korur.
- Lipozomlar, DNA ve protein ile birlikte “co-delivery” sistemi olarak kullanılabilir. DNA sayesinde MHC tip 1, protein sayesinde MHC tip 2 sunumu olur ve hem CD8(+) hem de CD4(+) hücreleri aktive olur.



Virüs Benzeri Partiküller

VBP'ler yapısal olarak virüslere benzerler

Enfeksiyöz değildirler çünkü genetik materyal içermezler

In vitro ortamda ekspresyonu sağlanan viral yapısal proteinlerin kendi kendine kompleks oluşturmasıyla sentezlenirler.

Hem B hem de T hücre epitoplarını içerebilecek virüs benzeri partiküller daha uzun süreli ve daha güçlü bir koruma sağlayabilirler.

Virüs Benzeri Partiküller

Oldukça güvenlidirler

Konak hücre ve dokularından kolaylıkla penetre olabilirler

Hem hücresel hem de humoral immün yanıtı tetikleyebilirler

Rotavirüs ve HPV'e karşı lisanslı ürün

Virüs Benzeri Partiküller

20-800 nm arasında değişen VLP'ler birçok virüsten farklı mekanizmalarla üretilbilirler.

Bilinen en sentez yöntemi; kapsid proteinlerinin konak hücre içerisinde eksprese edilmesi ve kendi kendilerine birleşmelerinin ardından saflaştırma işleminin gerçekleştirilmesidir.

Bu partiküllerin kontaminasyona uğramaması oldukça önemlidir.

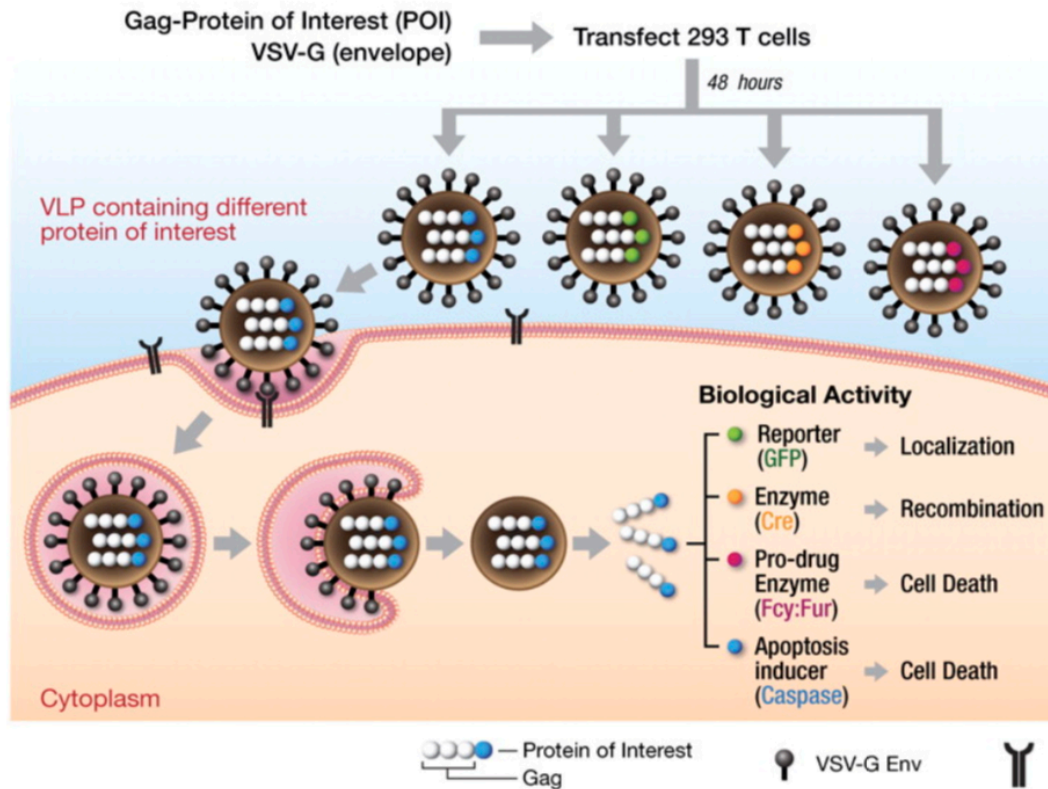
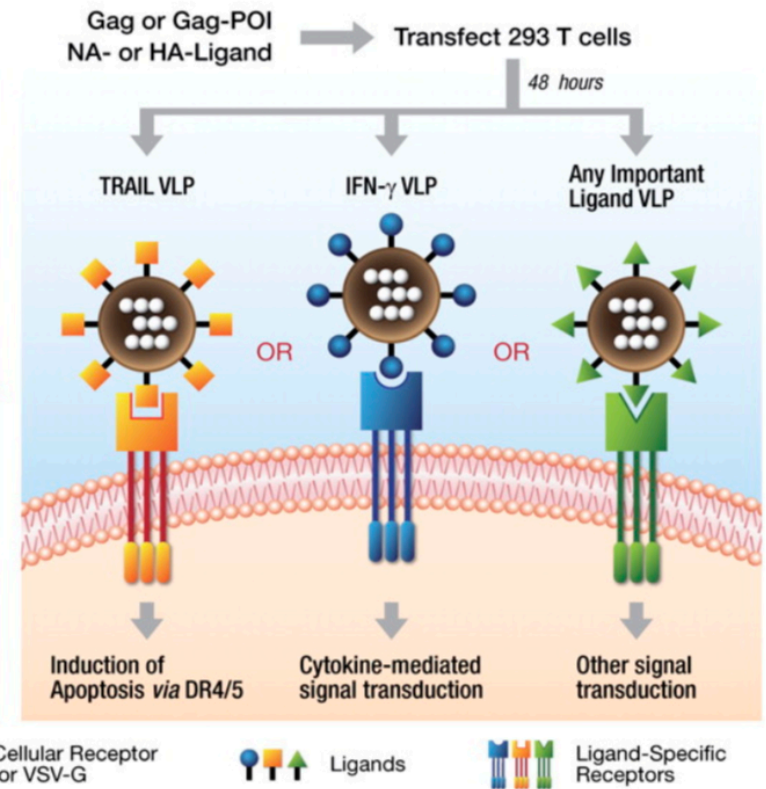
A**Intracellular Protein Delivery****B****Receptor/Ligand-Mediated Delivery**

Figure 2. Schematics of the generation of functional virus-like particle (VLP) and (A) the delivery of proteins of interest intracellularly, and (B) by receptor/ligand-mediated protein delivery. Reproduced with permission from Ref. [57]; Copyright © 2011, National Academy of Sciences.

Virozomlar

Lipozomların viral zarf proteinleri ile kombinasyonuyla oluşturulan komplekslerdir.

Virozomlar replike olmazlar

İçerdikleri viral proteinler immün sistem hücreleri içerisinde uzun süre kalmalarını sağlar. Bu durum virozomların aktif taşıyıcı sistemler olarak kullanılmasına yardımcı olur.

Virozomlar

İstenen antijen virozomların içerisine enkapsüle edilebilir ya da virozomların dışına hidrofobik etkileşimlerle bağlanabilir.

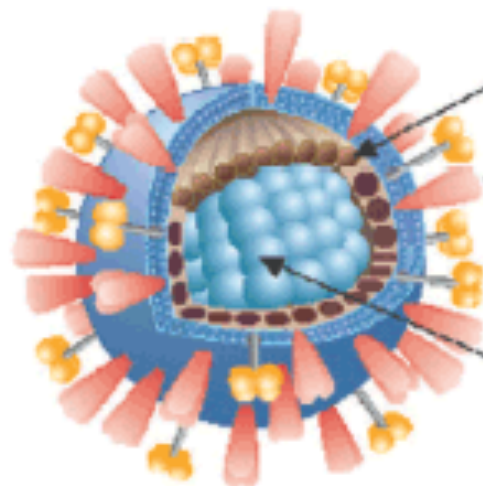
Böylece immün sistemin tetiklenmesinde hem bir taşıyıcı hem de bir adjuvan rolü üstlenirler.

Virozomlar

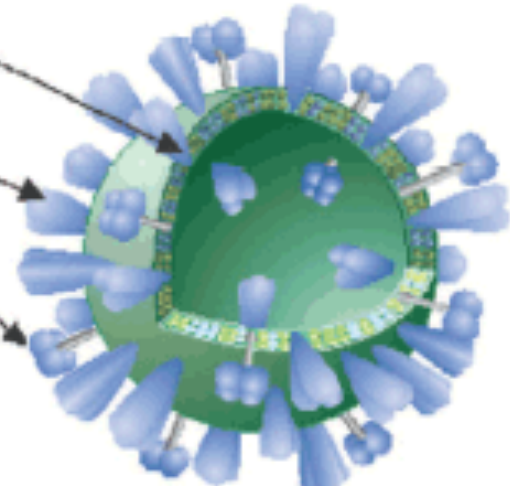
Ayrıca endozomlardaki düşük pH virozomların hücre membranlarıyla füzyonunu sağlar. Bu sayede virozomlar içerdikleri antijenleri kolaylıkla hücre içerisine salabilirler

Hepatit, influenza ve herpes virüslerine ait pek çok antijenin virozomlar tarafından taşındığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır.

Influenza virus



Influenza virosome



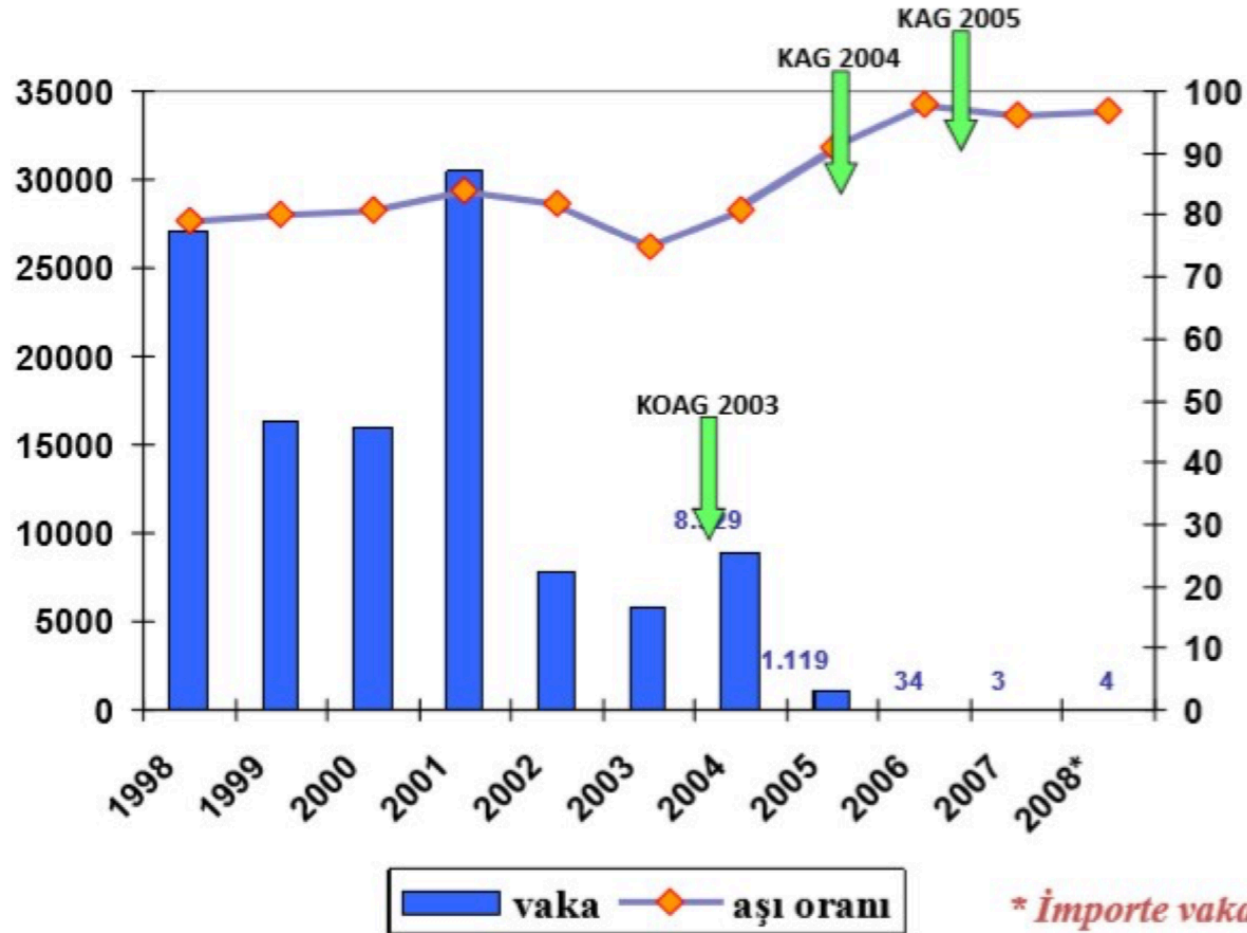
Lipid bilayer:
phospholipids

Haemagglutinin

Neuraminidase

Viral RNA and
viral nucleocapsid protein

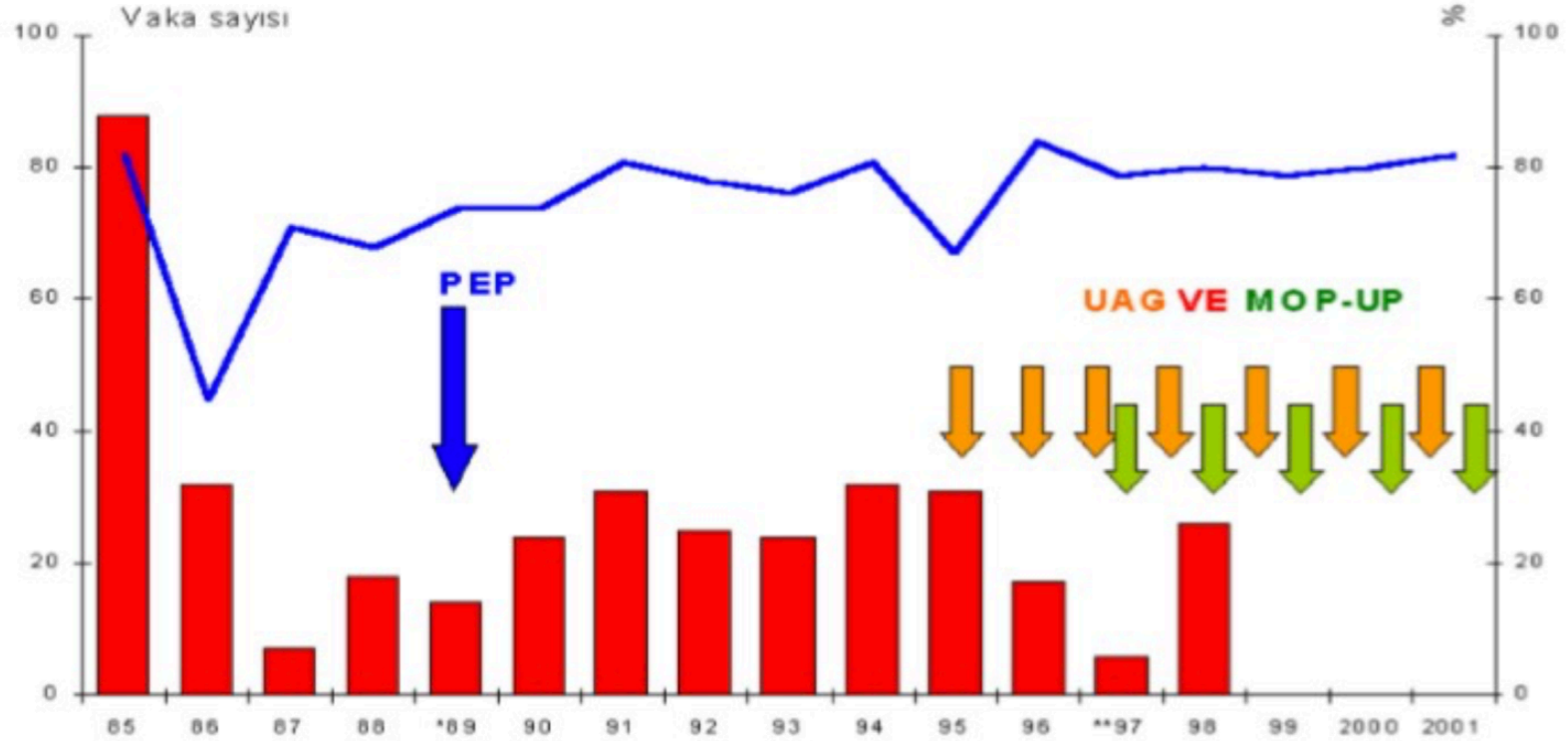
Kızamık Vaka Sayılarının ve Aşılama Hızlarının Yıllara Göre Dağılımı (Türkiye, 1998-2008).



Polio Eradikasyon Programı

Polio vakaları ve OPV3 aşılama oranları

Türkiye, 1985-2001



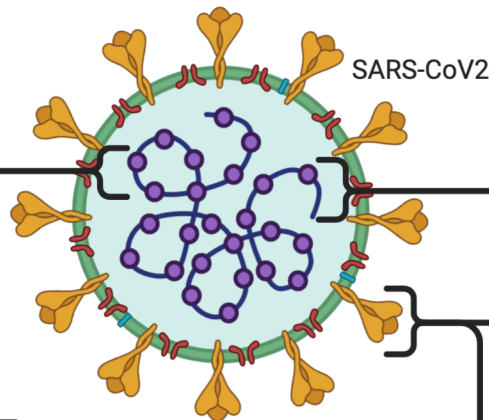
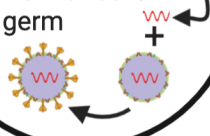
* Klinik sınıflandırma **Virolojik sınıflandırma

Types of COVID-19 Vaccines

Adjuvants are molecules that are paired with a germ in a vaccine to cause greater immune responses. They are useful in vaccines that have small concentrations, amounts, or immunogenicity.



RNA from one germ is engineered to create a piece from another germ

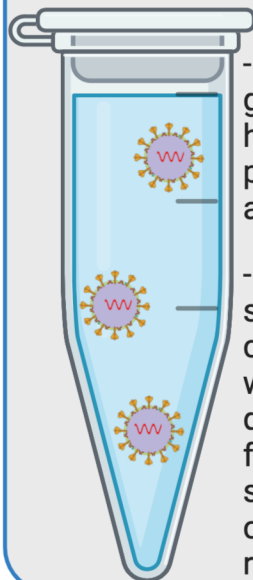


RNA is engineered from germ genome

DNA is engineered from germ genome

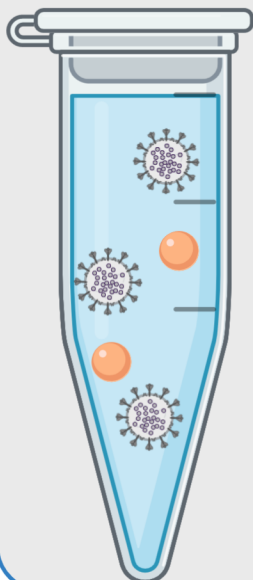
A particle with no genetic material (VLP) is attached to a subunit

Live-Attenuated



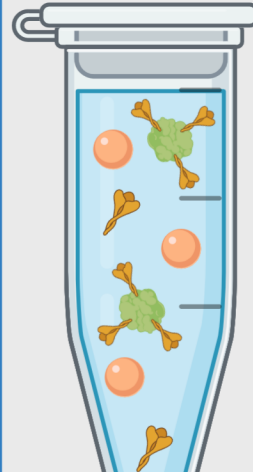
- A harmless germ is told how to make pieces from another germ
- The germ is still alive and can replicate, which will draw attention from immune system and create response

Inactivated



- Germ that cannot replicate (dead) is used
- Booster shots are more likely to be needed
- Adjuvants may be included

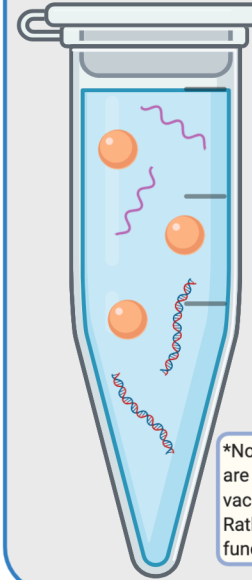
Subunit



- A piece of the germ that causes strongest response can be used
- A piece might be included on a particle
- Adjuvants may be included

*Note that VLPs and lone subunits are not used in the same vaccine, as pictured here.

DNA/RNA



- Instructions for the body to make the antigen itself are used
- Adjuvants may be included

*Note that RNA and DNA are not used in the same vaccine, as pictured here. Rather, their principle functions are similar.