

HIV AŞILARI



Doç.Dr.Özgür DAĞLI

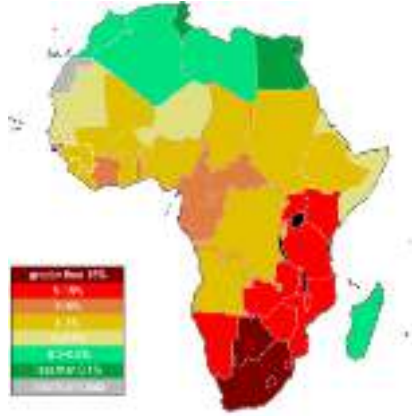
SBÜ Bursa Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji A.D

□ HIV, keşfinin üstünden 30 yılı aşkın bir süre geçmesine rağmen kesin tedavisi olmayan bir enfeksiyonla sonuçlanır

□ Bu nedenle, HIV aşı çalışmaları yoğun bir araştırma alanı olmaya devam etmektedir



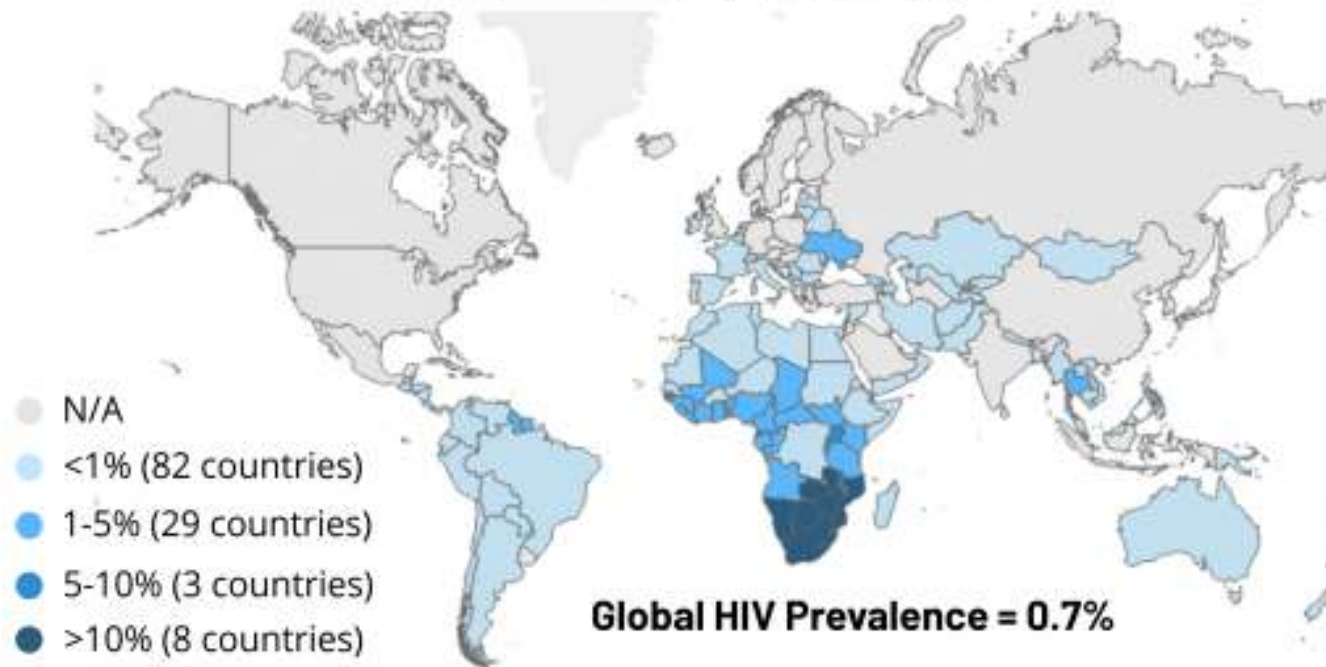
□2019 itibariyle, dünya genelinde 1.7 milyonu yeni enfeksiyon olmak üzere 38 milyon insan HIV ile yaşamakta ve devam eden HIV salgını Sahra altı Afrika'yı ağır bir şekilde etkilemektedir



Global H.I.V. & AIDS statistics — 2020 fact sheet | UNAIDS, (n.d.). <https://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet> (accessed December 18, 2020).

The Global HIV/AIDS Epidemic

Adult HIV Prevalence, 2019



□ Halk eğitimi, antiretroviral tedaviye (ART) erişilebilirlik, ve maruziyet öncesi profilaksi (PrEP), özellikle gelişmiş ülkelerde virüsün yayılmasını azaltmıştır ancak

HIV hala tam bir tedaviden yoksundur

HIV, aşı araştırmacılarına meydan okumaktadır

HIV salgınının kontrolü

30'dan fazla antiretroviral ilaç geliştirilmesine karşın

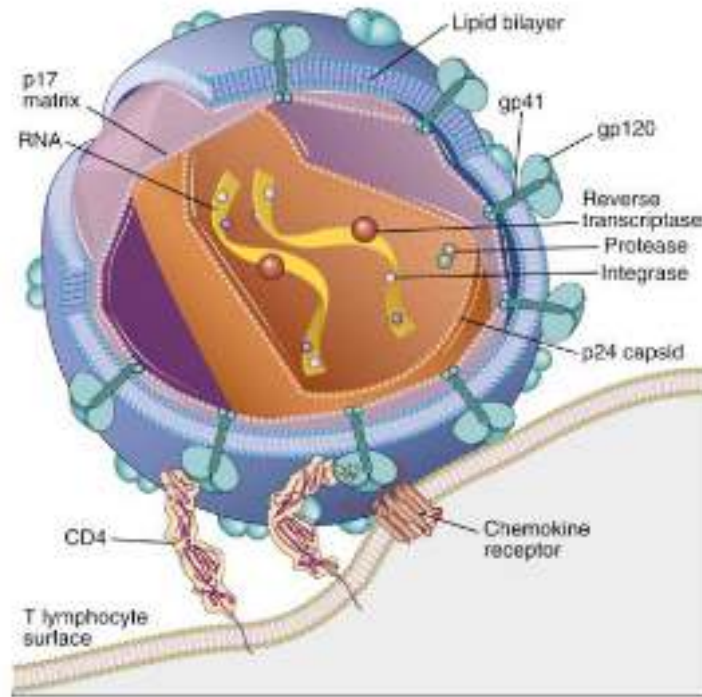
- Antiretroviral ilaçlara ulaşılabilirlik
 - Etkili yönetim, günlük uyumda sorunlar
 - Toksikite, direnç problemi
 - İlaç kullanmaya direnç
 - HIV pozitif olan kişilerin neredeyse yarısı durumlarından habersiz
-

- Etkin bir HIV aşısının geliştirilmesi HIV salgınını kontrol etmek için gereklidir

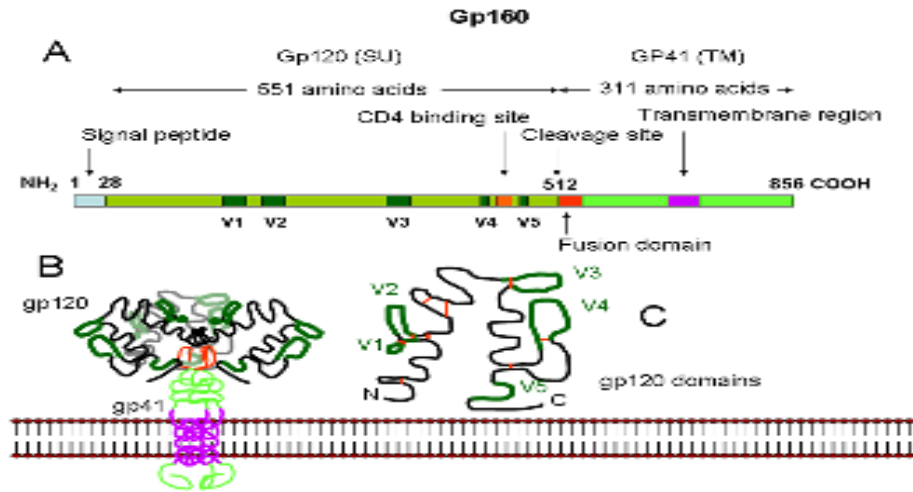
 - Son yıllarda HIV aşı araştırmaları alanında gelişmeler sayesinde önemli dönüm noktalarına ulaşılmıştır

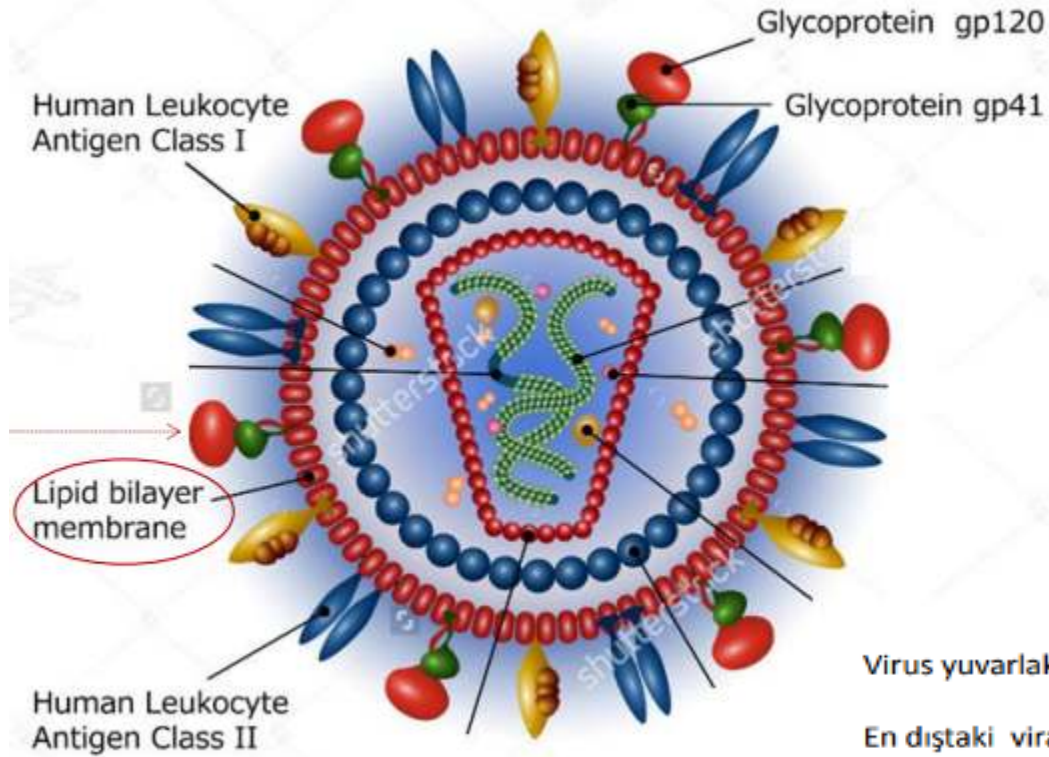
 - Yine de etkin bir aşı halen mevcut değil
-

□ HIV yüzeyinde füzyon mekanizmasından sorumlu, zarf trimerik viral spike proteini olan yalnızca bir antijenik hedef vardır



□ Bu bölge gp 160 polipeptidinin posttranslasyonel bölünmesinin ardından oluşan gp120 ve gp41 alt birimlerinden oluşur

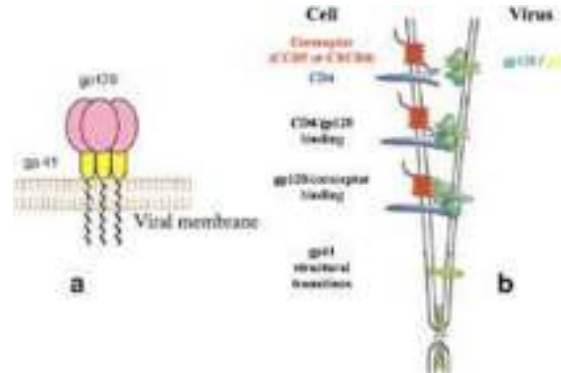




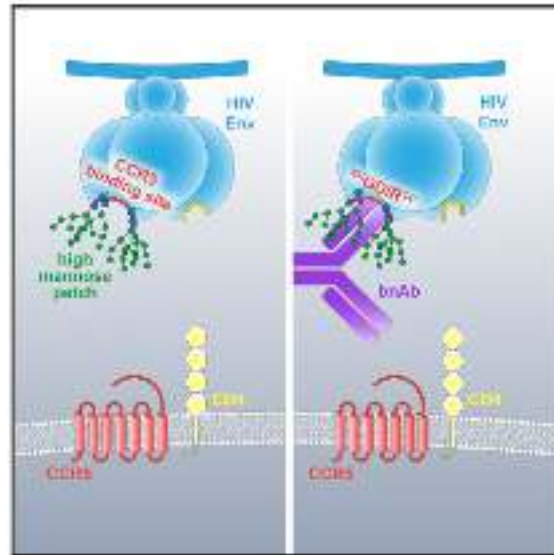
Virus yuvarlak 100-200 nm, orta boyuttadır

En dıştaki viral yapı zarfdır. İki katmanlı lipid temelli bu zarf içine gömülü iki bileşenli viral yapısal glikoproteinler uç vermiştir. Dışarıda **gp120** ve ona bağlı sap şeklinde zarfa gömülü **gp41**

- Antikor bazlı HIV aşı araştırmaları, doğal enfeksiyon sırasında nötralizan antikorların tek viral protein hedefi olan HIV zarf glikoproteinine odaklanmıştır



- Zarf glikoproteininin yüzeyi, bir glikan kalkan ile geniş ölçüde kaplanmıştır
- HIV aşı tasarımının birincil üretim hedefi olan nötralize edici antikorlar bu glikan kalkanı aşmak zorundadır



□ HIV'in yüksek mutasyon oranı ve zarf glikoproteininin glikan ile örtülmesi hümmoral bağışıklık sisteminin dolaşımdaki çok çeşitli HIV suşlarını nötralize edebilen antikorlar üretmesini son derece zorlaştırmaktadır

□ Glikan katmanının immünojenik doğası ve nötralizan antikor yanıtındaki rolü aday HIV aşı tasarımlarında önemli rol oynar ve önceki aşı denemelerinde yeterince dikkate alınmamıştır

HIV-1 bağışık sistemden nasıl kaçıyor?

Oluşan antikorlar virüsü neden nötralize edemiyor?

Özellikler	Fonksiyon
Dendritik hücreler, makrofajlar, ve CD4 T yardımcı hücrelerin infekte olması	Bağışık sistemi aktive ve kontrol eden işleyiş bozuluyor
gp 120'nin(mutasyonla) antijenik drifti	Antikor tespitinden kurtulma
gp 120'nin aşırı glikozilasyonu	
Sinsityum oluşumu ve hücreden hücreye direkt geçiş	

□ HIV enfekte bireylerde dolaşımdaki HIV suşlarına etkili potent nötralizan antikorların identifikasyonu ile ilgili literatürde ilerlemeler sağlanmıştır

American Society for Microbiology
Journal of Virology
Volume 84, Issue 7, 1 April 2010, Pages 3376-3385
<https://doi.org/10.1128/JVI.00622-09>

Pathogenesis and Immunity

Rapid Escape from Preserved Cross-Reactive Neutralizing Humoral Immunity without Loss of Viral Fitness in HIV-1-Infected Progressors and Long-Term Nonprogressors

Marit J. van Gils¹, Evelien M. Bunnik¹, Judith A. Burger¹, Yodit Jacob¹, Becky Schweighardt², Terri Wrin², and Hanneke Schuitemaker^{1,4}

¹Department of Experimental Immunology, Sanquin Research, Landsteiner Laboratory, and Center for Infection and Immunity, Academic Medical Center at the University of Amsterdam, Amsterdam, The Netherlands

²Monogram Biosciences, South San Francisco, California

- Bu tür geniş ölçüde nötralize edici antikörlerin insan olmayan primatlara pasif transferi, düşük antikör konsantrasyonlarında bile viral tehditlere karşı koruma sağladığı tespit edilmiştir

 - Dolayısıyla bu nötralizan antikörlerin aşılama ile indüklenirlerse HIV enfeksiyonunu önleyeceğini düşündürmektedir
-

- Birçok çalışma, virüs ve nötralizan antikorların birlikte evrimini araştırmıştır
- Antikor gelişen HIV ile enfekte hastalarda, erken güçlü nötralize edici yanıt, virüs antikorlardan kaçarken artan viral çeşitlilikle eş zamanlı olarak genişler

Published: 12 October 2015

Viral variants that initiate and drive maturation of V1V2-directed HIV-1 broadly neutralizing antibodies

Jinal N Bhiman, Colin Anthony, Nicole A Doria-Rose, Owen Karimanzira, Chaim A Schramm, Thandeka Khoza, Dale Kitchin, Gordon Botha, Jason Gorman, Nigel J Garrett, Salim S Abdool Karim, Lawrence Shapiro, Carolyn Williamson, Peter D Kwong, John R Mascola, Lynn Morris & Penny L Moore 

Nature Medicine **21**, 1332–1336 (2015)

- Antikor yanıtından kaçış sıklıkla glikanların eklenmesiyle ilişkilidir

American Society for Microbiology
Journal of Virology
Volume 82, Issue 16, 15 August 2008, Pages 7932-7941
<https://doi.org/10.1128/JVI.00757-08>

Pathogenesis and Immunity



Autologous Neutralizing Humoral Immunity and Evolution of the Viral Envelope in the Course of Subtype B Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infection

Evelien M. Bunnik, Linnida Pisas, Ad C. van Nuenen, and Hanneke Schuitemaker^{*}

Department of Experimental Immunology, Sanquin Research, Landsteiner Laboratory and Center for Infection and Immunity Amsterdam (CINIMA), Academic Medical Center, University of Amsterdam, Meibergdreef 9, 1105 AZ Amsterdam, The Netherlands

□ Diğer patojenlere oranla HIV+ bireylerde gelişen nötralizan antikorlar nadirdir, daha uzun sürede, düşük oranlarda oluşur ve devamlı mutasyona uğrar

Recent progress in broadly neutralizing antibodies to HIV

Devin Sok ^{1,2,3,4*} and Dennis R. Burton ^{1,2,3,5*}

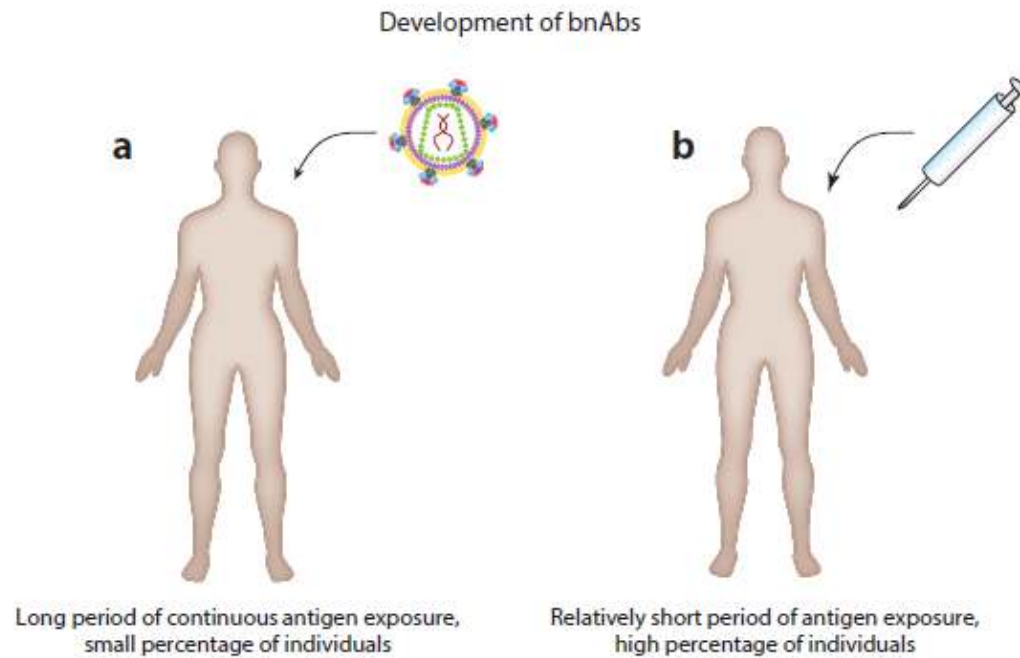


Figure 1

The essence of the problem of bnAbs in HIV vaccine design. (a) Potent bnAb responses develop in a small proportion of HIV-infected individuals, but this occurs over a long period (years) during which the individual is exposed to multiple viral strains. (b) A vaccine should induce such responses in the majority of individuals in a much shorter period with a manageable number of immunogens.

□ Viral suşların çoğunu nötralize edebilen **geniş nötralize edici spektruma sahip antikorlar (bnAb)** HIV aşı çalışmaları ve dizaynında önemli rol oynamaktadır

Broadly Neutralizing Antibodies to HIV and Their Role in Vaccine Design

Dennis R. Burton^{1,2,3,4} and Lars Hangartner^{1,3}

¹Department of Immunology and Microbial Science, The Scripps Research Institute, La Jolla, California 92037; email: burton@scripps.edu, lhangart@scripps.edu

²Neutralizing Antibody Center, International AIDS Vaccine Initiative, The Scripps Research Institute, La Jolla, California 92037

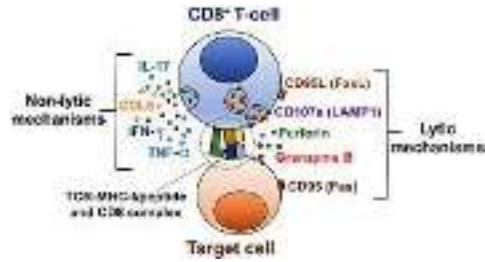
³Center for HIV/AIDS Vaccine Immunology and Immunogen Discovery, The Scripps Research Institute, La Jolla, California 92037

⁴Ragon Institute of Massachusetts General Hospital, Massachusetts Institute of Technology and Harvard University; Boston, Massachusetts 02142

Annu. Rev. Immunol. 2016. 34:635–59

Anahtar mekanizmalar

- Nötralizan antikörlerin tek hedefi olan zarf trimer yapısının açıklanması
 - Etkili antikor yanıtı geliştiren az sayıdaki bireyde antikor-virüs birlikte evriminin seyrinin belirlenmesi
 - Yapısal anlayışa dayalı gelecek vaat eden immünojenlerin tasarımı
 - İmmünojenlerin insan antikor sistemi ile nasıl etkileşime girdiği konusunda bilgi edinmek için hayvan modellerinin geliştirilmesi
-



- Birçok aday HIV aşısı aynı zamanda güçlü T hücre aracılı bağışıklığının sağlanmasına odaklanır
- CD8⁺ T hücre aracılı bir bağışıklık oluşturmak, hücre aracılı bağışıklık oluşturmak için tasarlanmış aşuların geliştirilmesi için anahtar noktadır
- CD8⁺ T hücreleri sitoliz ve sitokin üretiminde de rol alır

HIV nonprogressors preferentially maintain highly functional HIV-specific CD8⁺ T cells

Michael R. Betts, Martha C. Nason, Sadie M. West, Stephen C. De Rosa, Stephen A. Migueles, Jonathan Abraham, Michael M. Lederman, Jose M. Benito, Paul A. Goepfert, Mark Connors, Mario Roederer, and Richard A. Koup

- HIV pozitif bireylerin küçük bir yüzdesi herhangi bir antiviral tedavi olmaksızın semptomsuz kalır ve yüksek CD4+ T hücre sayısını korur
- 10 yıllık bir süre boyunca CD4+ T hücre sayısı 500/ mm³' ün üzerinde seyreden bu bireyler LTNP (long term non progressör) olarak adlandırılır ve kohortların %5'inden azını temsil eder

Even Individuals Considered as Long-Term Nonprogressors Show Biological Signs of Progression After 10 Years of Human Immunodeficiency Virus Infection

By Jean-Jacques Lefrère, Laurence Morand-Joubert, Martine Mariotti, Hubertus Bludau, Béatrice Burghoffer, Jean-Claude Petit, and Françoise Roudot-Thoraval

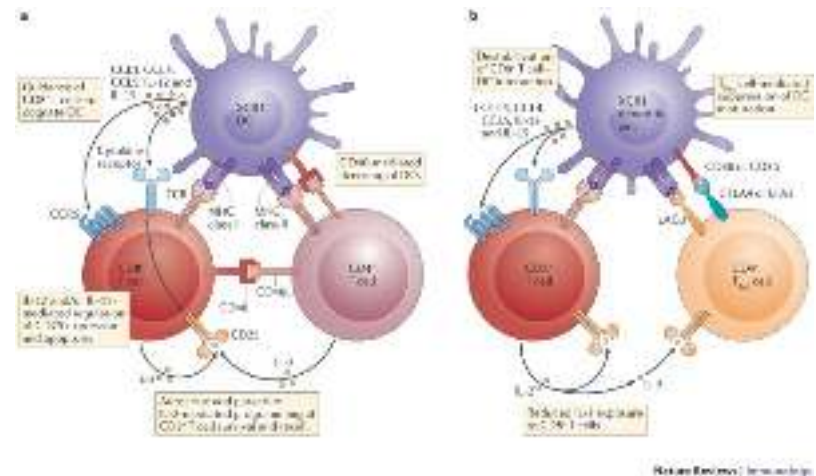
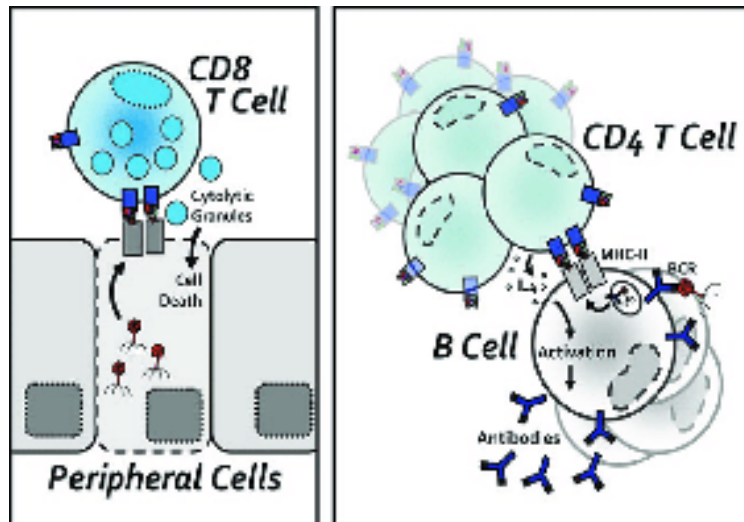
- HIV kontrolör (elit kontrolör) hasta ise antiviral tedavi almayan 10 yıldan uzun süredir takip edilen, ve plazma HIV RNA düzeyleri ölçümlerin en az %90'ında tespit sınırının altında olan hastalardır
- Bu tanımda CD4+ T hücre sayısı yer almaz

HIV Controllers: A Homogeneous Group of HIV-1–Infected Patients with Spontaneous Control of Viral Replication

Olivier Lambotte,^{1,3} Farouly Boufassa,² Yoann Madec,² Ahn Nguyen,³ Cécile Goujard,³ Laurence Meyer,² Christine Rouzioux,⁴ Alain Venet,¹ Jean-François Delfraissy,^{1,3} and the SEROCO-HEMOCO Study Group

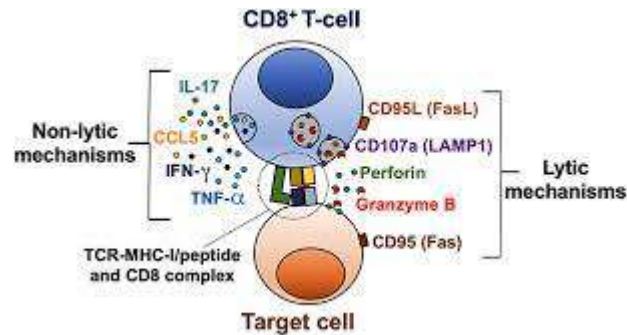
¹INSERM E-0109 and ²INSERM/INED, U569, Faculté de Médecine Paris-Sud, Université Paris XI, Service de Santé Publique, and ³Service de Médecine Interne et Maladies Infectieuses, Assistance Publique–Hôpitaux de Paris, Hôpital de Bicêtre, Bicêtre, and ⁴Université Paris-Descartes EA3620, Faculté de Médecine Centre Hospitalo–Universitaire Necker, Paris, France

□ Az sayıda nonprogressör ve HIV kontrolör hastaların analizi enfeksiyonunun patogenezi ve aşı geliştirme açısından bir fırsat oluşturabilir



□ HIV ile enfekte olan nonprogrese grup hastalarda, progrese hastalara oranla yüksek düzeyde işlevsel HIV spesifik CD8+ T hücreleri mevcuttur

□ Etkin CD8+ T hücre yanıtı sayesinde ART almadan düşük viral replikasyon ve yeterli CD4+ T hücre sayısı korunarak HIV enfeksiyonu kontrol edilmektedir



-
- CD8+ T hücre sayısı viral yük ile korelasyon göstermez
 - Yüksek işlevselliğe sahip HIV spesifik T hücresi yanıt oranı viral yük ile ters orantılıdır
 - Bu nedenle CD8+ T hücresi fonksiyonel yanıtının kalitesi, HIV enfeksiyonunu kontrol altına almak ve HIV aşı çalışmaları açısından önem taşır
-

□ Maymun sitomegalovirüs (CMV) bazlı CD8+ T hücre aşısı kullanılarak, insan dışı primatların ~%50'sinde, simian immün yetmezlik virüsü (SIV) enfeksiyonunda etkin viremik kontrol gösterilmiştir

RESEARCH ARTICLE | HIV

A live-attenuated RhCMV/SIV vaccine shows long-term efficacy against heterologous SIV challenge

© Scott G. Hansen¹, © Emily E. Marshall^{1,*}, © Daniel Malouli¹, Abigail B. Ventura¹, Colette M. Hughes¹, © Emily Ainslie¹, ...

+ See all authors and affiliations

Science Translational Medicine 17 Jul 2019:
Vol. 11, Issue 501, eaaw2607
DOI: 10.1126/scitranslmed.aaw2607

-
- HIV/AIDS insan aşısı olarak adaptasyonu umut vadetmektedir

 - Bu CMV aşısı (VIR-1111) yakın zamanda bir insan faz 1 klinik çalışması aşamasındadır
-

T hücre aşıları

- T hücresi aşıları ile ilgili çalışmalar mevcut ve geniş çapta immün yanıt ortaya çıkarmada daha etkili olabilir
 - CD8+ T hücreleri enfekte hücreleri hedef aldığından, profilaktik aşıların yanı sıra prospektif terapötik aşı potansiyeli yüksek
-

□ Hem bnAb hem de CD8+ T hücre aşı modalitelerini birleştiren yaklaşımlar umut vericidir


T cell-inducing vaccine durably prevents mucosal SHIV infection even with lower neutralizing antibody titers

Prabhu S. Arunachalam, Tysheena P. Charles, [...]Bali Pulendran 

Nature Medicine **26**, 932–940 (2020)

-
- HIV aşı çalışmalarının uzun geçmişinde, 7 aday aşının etkinlik değerlendirmelerini tamamlamıştır
 - İlk çalışmalar nötralize edici antikor yanıtını hedefleyen rekombinant gp120 tabanlı AIDSVAX denemeleri, VAX003 ve VAX004 tür
-

□ VAX003, Tayland'daki i.v madde kullanıcıları arasında kan yoluyla bulaşı önlemede aşı etkinliği açısından test edilmiştir

**Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled
Efficacy Trial of a Bivalent Recombinant
Glycoprotein 120 HIV-1 Vaccine among Injection
Drug Users in Bangkok, Thailand** 

Punnee Pitisuttithum, Peter Gilbert, Marc Gurwith, William Heyward, Michael Martin,
Fritz van Griensven, Dale Hu, Jordan W. Tappero, Bangkok Vaccine Evaluation Group

The Journal of Infectious Diseases, Volume 194, Issue 12, 15 December 2006, Pages 1661-
1671, <https://doi.org/10.1086/508748>

Published: 15 December 2006 **Article history** ▼

□ VAX004, özellikle erkeklerle seks yapan erkekler ve Kuzey Amerika ve Hollanda'daki bazı heteroseksüel kadınlar arasında cinsel yolla bulaşan HIV'in önlenmesindeki etkinliği belirlemek için tasarlanmıştır

Placebo-Controlled Phase 3 Trial of a Recombinant Glycoprotein 120 Vaccine to Prevent HIV-1 Infection



The rgp120 HIV Vaccine Study Group

The Journal of Infectious Diseases, Volume 191, Issue 5, 1 March 2005, Pages 654–665,

<https://doi.org/10.1096/428404>

Published: 01 March 2005 **Article history** ▾

- Her iki AIDS VAX® aşısı, alüminyum hidroksit ile adjuvanlanmış bir rekombinant gp120 aşısıydı
- Her iki çalışmada da alıcılar antikor yanıtları üretmiş, ancak daha geniş nötralizasyon edici antikorlardan ve bulaş azaltmada etkinlikten yoksun olduğu tespit edilmiştir



-
- T hücresi aracılı hücre sel bağışıklığı hedef alan birkaç HIV aşısı denemesi mevcuttur
 - STEP (HVTN 502) ve Phambili-Güney Afrika (HVTN503), üç değerlikli aşığı test eden faz 2b klinik çalışmalarıydı
 - Bu, Gag, Pol ve Nef genlerinden oluşan, replikasyondan yoksun adenovirüs serotip 5 (Ad5) vektörlü bir aşıydı

HVTN: HIV Vaccine Trials Network

□STEP verilerin ara analizi, plasebo alanlara göre aşılana grubun HIV enfeksiyonuna karşı artan duyarlılığı gösterildiğinde erken sonlandırılmış ve bu da Phambili çalışmasının da eş zamanlı durdurulmasına yol açmıştır

THE LANCET

Volume 372, Issue 9653, 29 November–5 December 2008, Pages 1881-1893

Efficacy assessment of a cell-mediated immunity HIV-1 vaccine (the Step Study): a double-blind, randomised, placebo-controlled, test-of-concept trial

Susan P Buchbinder, MD,  - Dewan V Mehrotra, PhD - Ann Duen, MD - Daniel W Fitzgerald, MD - Robin Mogg, MS - David Li, PhD - et al. [Show all authors](#) - [Show footnotes](#)

- Hem STEP hem de Phambili katılımcılarının uzun süreli takibi de, aşılananlar arasında HIV enfeksiyonu insidansının arttığını doğrulamıştır
- Bunun, HIV hedefleri haline gelen mukozal bölgelerdeki adenovirüse özgü CD4+ T hücrelerinin artmasıyla ilişkili olduğu düşünülmüştür

Extended Follow-up Confirms Early Vaccine-Enhanced Risk of HIV Acquisition and Demonstrates Waning Effect Over Time Among Participants in a Randomized Trial of Recombinant Adenovirus HIV Vaccine (Step Study) FREE

Ann Duerr ✉, Yunda Huang, Susan Buchbinder, Robert W. Coombs, Jorge Sanchez, Carlos del Rio, Martin Casapia, Steven Santiago, Peter Gilbert, Lawrence Corey ... Show

The Journal of Infectious Diseases, Volume 206, Issue 2, 15 July 2012, Pages 258–266,

<https://doi.org/10.1093/infdis/jis342>

□ HVTN 505, Amerika Birleşik Devletleri'nde gerçekleştirilen ve altı DNA plazmidi içeren bir primerden oluşan bir HIV aşısı adayının etkinliğini değerlendiren bir faz 2b çok merkezli bir çalışmaydı

□ Aşı, katılımcıların ~%66'sında aşısındaki en az bir antijene CD4+ ve CD8+ T hücre ve antikor yanıtı sağladı ancak, ara analizler yine koruyucu etkinliğin düşük olduğunu gösterdi ve çalışma erken sonlandırıldı



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

Efficacy Trial of a DNA/rAd5 HIV-1 Preventive Vaccine

Scott M. Hammer, M.D., Magdalena E. Sobieszczyk, M.D., M.P.H., Holly Janes, Ph.D., Shelly T. Karuna, M.D., Mark J. Mulligan, M.D., Doug Grove, M.S., Beryl A. Koblin, Ph.D., Susan P. Buchbinder, M.D., Michael C. Keefer, M.D., Georgia D. Tomaras, Ph.D., Nicole Frahm, Ph.D., John Hural, Ph.D., et al., for the HVTN 505 Study Team*

- Tayland'da gerçekleştirilen ve AIDSVAX ve STEP/Phambili faz çalışmaları arasında RV144 aşı çalışması başlatıldı
- ALVAC vektör ve VAX004 rekombinant gp120 protein aşısı, kombinasyonu kullanıldı



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Vaccination with ALVAC and AIDSVAX to Prevent HIV-1 Infection in Thailand

Supachai Rerks-Ngarm, M.D., Punnee Pitisuttithum, M.D., D.T.M.H., Sorachai Nitayaphan, M.D., Ph.D., Jaranit Kaewkungwal, Ph.D., Joseph Chiu, M.D., Robert Paris, M.D., Nakorn Prem Sri, M.D., Chawetsan Namwat, M.D., Mark de Souza, Ph.D., Elizabeth Adams, M.D., Michael Benenson, M.D., Sanjay Gurunathan, M.D., *et al.*, for the MOPH-TAVEG Investigators[†]

December 3, 2009
N Engl J Med 2009; 361:2209-2220
DOI: 10.1056/NEJMoa0908492

- Aşı %31'lik mütevazı bir etkinlik sağladı
- HIV enfekte katılımcılar arasında, aşının viral yük veya CD4+ T hücre sayıları üzerinde hiçbir etkisi olmadı

Statistical Interpretation of the RV144 HIV Vaccine Efficacy Trial in Thailand: A Case Study for Statistical Issues in Efficacy Trials FREE

Peter B. Gilbert, James O. Berger, Donald Stablein, Stephen Becker, Max Essex, Scott M. Hammer, Jerome H. Kim, Victor G. DeGruttola [Author Notes](#)

The Journal of Infectious Diseases, Volume 203, Issue 7, 1 April 2011, Pages 969–975,
<https://doi.org/10.1093/infdis/jiq152>

□ Bu çalışmadaki antikor yanıtı ve CD4+ T hücreleri üzerinde yapılan çalışmalar daha yakın tarihli HVTN 702 denemesinin temelini oluşturdu

Article

Dissecting Polyclonal Vaccine-Induced Humoral Immunity against HIV Using Systems Serology

Amy W. Chung^{1, 2, 12}, Manu P. Kumar^{3, 12}, Kelly B. Arnold^{3, 12}, Wen Han Yu^{1, 3, 12}, Matthew K. Schoen¹, Laura J. Dunphy³, Todd J. Suscovich¹, Nicole Frahm⁴, Caitlyn Linde¹, Alison E. Mahan¹, Michelle Hoffner¹, Hendrik Streeck^{5, 6}, Margaret E. Ackerman⁷, M. Juliana McElrath⁴, Hanneke Schuitemaker⁸, Maria G. Pau⁸, Lindsey R. Baden^{1, 9}, Jerome H. Kim^{5, 10} ... Galit Alter¹  

Güncel ve devam eden aşı çalışmaları

- Yedinci faz çalışması, Güney Afrika'da yürütülen Uhambo olarak da bilinen faz 2b/3 çalışması HVTN 702 idi
 - HVTN702, RV144 çalışmasının bir devamıydı ve ALVAC-HIV primerleri ve Güney Afrika'da dolaşımda olan HIV alt tiplerine özgü modifiye rekombinant gp120 protein içermekte idi
-

□ Ek olarak, RV144 denemesinde orijinal olarak kullanılan adjuvan, daha güçlü immün yanıt açısından çözünürlüğü yüksek MF59 adjuvanı ile değiştirildi

Adjuvan faz çalışmaları

□ Alum ile MF59'u ve MF59'u AS01B ile adjuvan olarak karşılaştıran, birbiriyle ilişkili iki faz 1/2a çalışması,

HVTN107

HVTN120

2019'un sonlarında ve 2020'nin ortalarında tamamlandı

Recent efficacy trials and their related phase 1/2a trials.

Immunogen	NCT Trial number	Other names	Phase	Adjuvant	Completion Date*
Vector: ALVAC-HIV (vCP2438), Protein: bivalent subtype C gp120	NCT03284710	HVTN107	1/2a	Alum vs. MF59	Dec 2019
Vector: ALVAC-HIV (vCP2438), Protein: bivalent subtype C gp120	NCT03122223	HVTN120	1/2a	MF59 vs. AS01 _B	Jul 2020
Vector: ALVAC-HIV (vCP2438), Protein: bivalent subtype C gp120	NCT02968849	HVTN702/Uhambo	2b/3	MF59	Aug 2021; prematurely terminated
Vector: Ad26.Mos4.HIV, Protein: subtype C gp140 and/or mosaic gp140	NCT02935686	ASCENT/HVTN110/HPX2003	1/2a	Alum	Jan 2022
Vector: Ad26.Mos4.HIV, Protein: subtype C gp140	NCT03060629	HVTN705/Imbokodo	2	Alum	Jul 2022
Vector: Ad26.Mos4.HIV, Protein: bivalent subtype C gp140 and mosaic gp140	NCT03964415	HVTN706/Mosaico	3	Alum	Mar 2024

□ HVTN 702'den önce faz 1/2 HVTN100 çalışması yapıldı. Sonuçlar RV144 çalışması ile karşılaştırıldı

COMPASS identifies T-cell subsets correlated with clinical outcomes

Lin Lin, Greg Finak, Kevin Ushey, Chetan Seshadri, Thomas R Hawn, Nicole Frahm, Thomas J Scriba, Hassan Mahomed, Willem Hanekom, Pierre-Alexandre Bart, Giuseppe Pantaleo, Georgia D Tomaras, Supachai Rerks-Ngarm, Jaranit Kaewkungwal, Sorachai Nitayaphan, Punnee Pitisuttithum, Nelson L Michael, Jerome H Kim, Merlin L Robb, Robert J O'Connell, Nicos Karasavvas, Peter Gilbert, Stephen C De Rosa, M Juliana McElrath & Raphael Gottardo 

Nature Biotechnology **33**, 610–616 (2015)

- RV144 katılımcılarına kıyasla antikor titrelerinde >3 kat artış tespit edilmiştir
- Ne yazık ki, ara analizler, aşı ve plasebo alıcılarının eşdeğer bir oranının HIV ile enfekte olduğunu gösterdi
- Aşının etkin olmadığı kabul edildi ve çalışma Şubat 2020'nin başlarında sonlandırıldı

Experimental HIV Vaccine Regimen Ineffective in Preventing HIV

No Safety Concerns Found; NIH and Partners Discontinue Vaccinations


Yakın zamanlı aşı çalışmaları

- HVTN 705/Imbokodo ve HVTN 706/Mosaico
 - Imbokodo, Sahra Altı Afrika'da 2017'de başlatılan heteroseksüel kadın katılımcılar arasında faz 2b aşı çalışmasıdır
 - Mosaico ise daha yakın zamanda başlatılan ABD dahil sekiz ülke merkezli çalışmadır
 - Her iki çalışma adenovirüs vektör aşı adayıdır
-

-
- Virüs vektörlü aşuların önemli bir avantajı, hem CD8+ T hücre aracılı hem de hüneral bağışıklığı uyarabilmeleridir
 - Daha iyi viral vektör yapılarının geliştirilmesine odaklanılmıştır
 - HVTN 702, HVTN 705 ve HVTN 706 çalışmaları bu stratejinin örnekleridir
-

- Mozaik antijenler, yapay HIV protein dizi çeşitliliği içerir
- Tek doğal antijenik yapılara oranla daha etkin T hücre yanıtı ortaya çıkarmak için tasarlanmıştır

Polyvalent vaccines for optimal coverage of potential T-cell epitopes in global HIV-1 variants

Will Fischer, Simon Perkins, James Theiler, Tanmoy Bhattacharya, Karina Yusim, Robert Funkhouser, Carla Kuiken, Barton Haynes, Norman L Letvin, Bruce D Walker, Beatrice H Hahn & Bette T Korber 

Nature Medicine **13**, 100–106 (2007)

-
- Hayvan modellerinde ortaya çıkan immün yanıt insanlarda görülmeyebilir

 - Mozaik aşı adaylarının insanlarda güçlü T hücre yanıtı ortaya çıkarıp çıkarmayacağı ancak insan çalışmalarıyla yanıtlanabilir
-

Günümüzde faz çalışmalarında olan virüs vektör aşıları

□ Şempanze adenovirüsünün (ChAdOx1) vektör olarak kullanıldığı bir çok HIV aşı çalışması bu yıl başlamıştır

A Novel Chimpanzee Adenovirus Vector with Low Human Seroprevalence: Improved Systems for Vector Derivation and Comparative Immunogenicity

Matthew D. J. Dicks¹, Alexandra J. Spencer¹, Nick J. Edwards¹, Göran Wadell², Kalifa Bojang³, Sarah C. Gilbert¹, Adrian V. S. Hill¹, Matthew G. Cottingham^{1*}

¹The Jenner Institute, University of Oxford, Oxford, United Kingdom, ²Department of Clinical Microbiology, University of Umeå, Umeå, Sweden, ³Medical Research Council Laboratories, Fajara, The Gambia

□ HIV'e özgü T hücre yanıtlarını ortaya çıkarmak için tasarlanmış bir ChAdOx1/MVA (modifiye aşı virüsü Ankara) vektörlü aşı kombinasyon rejimini kullanan üç klinik çalışma sürmektedir

- MVA sadece çiçek hastalığıyla ilgili olarak değil, sıtma, SARS ve AIDS gibi hastalıklardan korunmada geliştirilen aşı çalışmalarında da başarıyla kullanılan bir “vektör virüs” olma özelliğine sahiptir
- Ülkemizde üretilip yaygınlaştırılan çiçek aşı virüs suşuna da “Ankara” ismi verilerek başkentimizin ismi uluslararası bilim dünyasında kalıcı bir onur kazanmıştır

EDİTÖRE MEKTUP

“MODIFIED VİRUS ANKARA”

İnfeksiyon Dergisi (*Turkish Journal of Infection*) 2006; 20 (2): 153-154

□ Yakın zamanda geliştirilen ChAdOx1 vektörlü bir SARS-CoV-2 aşısı iyi tolere edilerek COVID-19'a karşı ~%70 etkinlik gösterdi

THE LANCET

Volume 396, Issue 10249, 15–21 August 2020, Pages 467–478

Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial

Pedro M Folegatti MSc^{a, *†}, Katie J Ewer PhD^{a, *†}, Parvinder K Aley PhD^{d, *}, Brian Angus MD^{e, *}, Prof Stephan Becker PhD^f, Sandra Belij-Rammerstorfer PhD^{a, e}, Duncan Bellamy MSc^{a, e}, Sagida Bibi PhD^{d, e}, Mustapha Bittaye PhD^{a, *}, Elizabeth A Clutterbuck PhD^{d, *}, Christina Dold PhD^{d, *}, Prof Saul N Faust FRCPCH^g, Prof Adam Finn PhD^h, Amy L Flaxman DPhil^{a, e}, Bassam Hallis PhDⁱ, Prof Paul Heath FRCPCH^j, Daniel Jenkin MRCP^{a, *}, Rajeka Lazarus DPhil^k ... Yasmine Yau

Table 2
List of recent DNA and viral vectored vaccine clinical trials.

Immunogen	NCT Trial number	Other names	Phase	Adjuvant	Completion Date*
Vector: Ad4-Env CNS4, MVA-CNS4 Protein: CNS4 gp140 p24CE1/2 DNA, p55 ^{gag} DNA	NCT03400262	Ad4.HIV	1	MPLA	Feb 2020
	NCT03181789	HVTN119	1	IL-12 via DNA	Apr 2020
Vector: Polyvalent DNA with subtype A/B/C/AE gp120 + Gag, Protein: Trivalent gp120 protein from subtypes A/B/C/AE ChAdOx1.HIVconsv1, MVA.HIVconsv3, MVA.HIVconsv4	NCT03400276	HVTN124	1	GLA-SE	Nov 2020
	NCT04506673	HIV-CORE0052	1		Oct 2021
ChAdOx1.HTI and MVA.HTI	NCT04563377	HIV-CORE0051	1/2a		Oct 2021
ChAdOx1.HIVconsv1, MVA.HIVconsv3, MVA.HIVconsv4	NCT04553016	HIV-CORE006	1		Jun 2022
Vector: Ad4 Env145NPL or Ad4 Env150KN, Protein: 1571 gp140 trimer HCMV vectors expressing Gag, Rev/Tat/Net, Pol, Env	NCT03878121	1910009	1	Alum	Apr 2024
	NCT04725877	VIR-1111-2001	1a		Dec 2024

* Actual or predicted completion date.

Table 3

Ongoing and planned clinical trials to assess soluble Env trimer protein based vaccines.

Immunogen	NCT Trial Number	Other Trial names	Phase	Adjuvant	Completion Date*
C.6980 gp145 trimer	NCT03382418	HVTN122	1	Alum	Sep 2019
BG505 SOSIP.664 gp140 trimer	NCT03699241	IAVI W001	1	AS01 _B	May 2020
4571 gp140 Trimer	NCT03783130	19-I-0031	1	Alum	Aug 2020
BG505 SOSIP.664 gp140 trimer	NCT04177355	HVTN137	1	Comparison of 3M-052-AF, CpG 1080, GLA-LSQ, and Alum	May 2022
ConM SOSIP.v7 gp140 trimer	NCT03961438	ACTHIVE-001	1	MPLA Liposome	Nov 2022

* Actual or predicted completion date.

- RNA aşılıarı yeni HIV aşılıarı ağısından oldukça umut vericidir
- Potansiyelinin bir kanıtı olarak SARS-CoV-2 de hem Moderna mRNA-1273 hem de Pfizer BNT162b2 SARS-CoV-2 aşılıarı ~ %95 etkinlik sergiledi



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine

Lindsey R. Baden, M.D., Hana M. El Sahly, M.D., Brandon Essink, M.D., Karen Kotloff, M.D., Sharon Frey, M.D., Rick Novak, M.D., David Diemert, M.D., Stephen

A Spector M.D., Nadine Rouhshael, M.D., C. Buddy Creech, M.D., John McGettigan, M.D., Shishir Khetan, M.D., et al., for the COVE Study Group*
N Engl J Med 2021; 384:403-416

DOI: 10.1056/NEJMoa2035389

□ DNA ve viral vektörlü aşılardan farklı olarak RNA bazlı HIV aşılardan antikor yanıtına ek olarak hücresel yanıt avantajına sahiptir

Efficient Induction of T Cells against Conserved HIV-1 Regions by Mosaic Vaccines Delivered as Self-Amplifying mRNA

Nathifa Moyo,¹ Annette B. Vogel,² Søren Buus,³ Stephanie Erbar,² Edmund G. Wee,¹ Ugur Sahin,² and Tomáš Hanke^{1,4}

Molecular Therapy
Methods & Clinical Development
Original Article

-
- HIV alanındaki RNA aşılı ile ilgili yeni araştırmalar planlanmakta

Potent Immune Responses in Rhesus Macaques Induced by Nonviral Delivery of a Self-amplifying RNA Vaccine Expressing HIV Type 1 Envelope With a Cationic Nanoemulsion FREE

Willy M. Bogers ✉, Herman Oostermeijer, Petra Mooij, Gerrit Koopman, Ernst J. Verschoor, David Davis, Jeffrey B. Ulmer, Luis A. Brito, Yen Cu, Kaustuv Banerjee

--

□ Özellikle yeni immünojen tasarımı ve adjuvan formülasyonları kullanılarak çeşitli aşı adayları oluşturulmaya ve değerlendirilmeye devam ediyor

Original Article

Immunogenicity of RNA Replicons Encoding HIV Env Immunogens Designed for Self-Assembly into Nanoparticles

Mariane Melo ^{1, 2, 6}, Ely Porter ³, Yuan Zhang ¹, Murillo Silva ^{1, 2}, Na Li ^{1, 2}, Brian Dobosh ³, Alessia Liguori ^{2, 5}, Pat Skog ^{2, 5}, Elise Landais ^{2, 4, 5}, Sergey Menis ^{2, 4, 5}, Devin Sok ^{2, 4, 5}, David Nemazee ^{2, 5}, William R. Schief ^{2, 4, 5, 6}, Ron Weiss ^{1, 3, 7}, Darrell J. Irvine ^{1, 2, 6, 7, 8, 9} ✉

Molecular Therapy

Volume 27, Issue 12, 4 December 2019, Pages 2080-2090

-
- 2021 yılı bu alanda büyük ilerleme kaydedileceği bir yıl
 - COVID-19 aşılarında elde edilen bilgi ve tecrübelerin etkin bir HIV aşısına ulaşma olasılığını gerçeğe dönüştürmesi umut edilmekte
-

Moderna set to start human trials of experimental mRNA HIV vaccine

By Kezia Parkins | 18 Aug 2021 (Last Updated August 18th, 2021 17:50)

Moderna could start a Phase I trial of its mRNA HIV vaccine as early as this week, according to a clinicaltrials.gov update.

Moderna is looking to enrol 56 healthy adults without HIV to test the safety of the vaccine mRNA-1644 and basic immune response.

The vaccine is a collaboration between Moderna, the International AIDS Vaccine Initiative (IAVI) and the Bill and Melinda Gates Foundation (BMGF).

The candidate, mRNA-1644, is based on the same mRNA platform as Moderna's highly effective [Covid-19 jab](#), which is one of two of the only mRNA vaccines to be authorised anywhere in the world. The other is [Pfizer-BioNTech's Covid-19 vaccine](#).

“The uniquely challenging year of 2020 for all of society proved to be an extraordinary proof-of-concept period for Moderna,” said Moderna's CEO Stéphane Bancel in a January 2021 update about the firm's vaccine programmes.

Targeting B-cell responses

mRNA-1644 is designed to stimulate B cells of the immune system to generate broadly neutralizing antibodies (bnAbs) against the virus.

□ HIV aşısı farkındalık günü, aşı olmadan AIDS'siz bir neslin elde edilmesinin pek mümkün olmadığına bir hatırlatıcısı olmaya devam etmektedir



□ Bu günde, etkili bir HIV aşısı bulma arayışında bilim insanlarıyla birlikte bu kilometreleri yürüten birçok insan saygıyla anılmaktadır

