

SORULARLA AŞI TEKNOLOJİLERİ

Prof. Dr. Necla TÜLEK- Doç. Dr. Esra KAYA KILIÇ

EKMUD ANKARA TOPLANTILARI

9 Kasım 2022





Sevgi ve rahmetle...

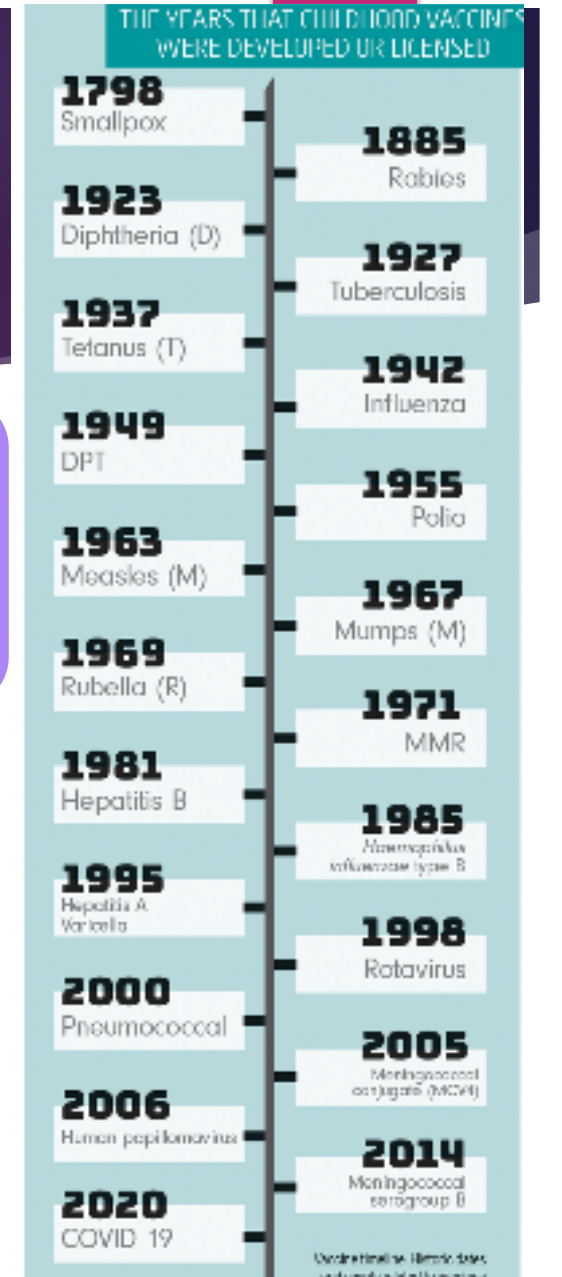
Aşıların Öyküsü

Jenner'den
önce

Jenner
sonrası

COVID-19
sonrası

“variolation”
“inoculation”



A HISTORY OF VACCINES



200BC

Chinese doctors use **dried cowpox scabs** to provide immunity to smallpox but, 1-3% died during the process

1796

Over 1000 years later, the **smallpox vaccine** was developed by Edward Jenner, using **horses, mules, goats, and rabbits**

1884

Louis Pasteur created the first **rabies vaccine** and proved that it worked in **dogs**

1914

Diphtheria antitoxin first tested on **guinea pigs, rabbits, dogs and cats**

1921

First human tests of the **BCG vaccine** for tuberculosis, previously tested on **guinea pigs**

1981

A human-blood-derived **hepatitis B vaccine** is developed using **chimpanzees**

1971

The combined **measles, mumps and rubella (MMR) vaccine** is created using **monkeys, pigs, sheep, and horses**

1952

Salk begins testing a **polio vaccine** on children following tests in **monkeys**

1936

Max Theiler tests his **Yellow fever vaccine** using tissue cultures prepared from **chicken eggs**

1924

The **tetanus toxoid vaccine** was developed using **horses and guinea pigs**

2006

HPV vaccine for cervical cancer licensed for use in the USA, developed using **rabbits, mice, and monkeys**

2015

Malaria vaccine is approved for use after tests in **mice, rats, and humans**

2019

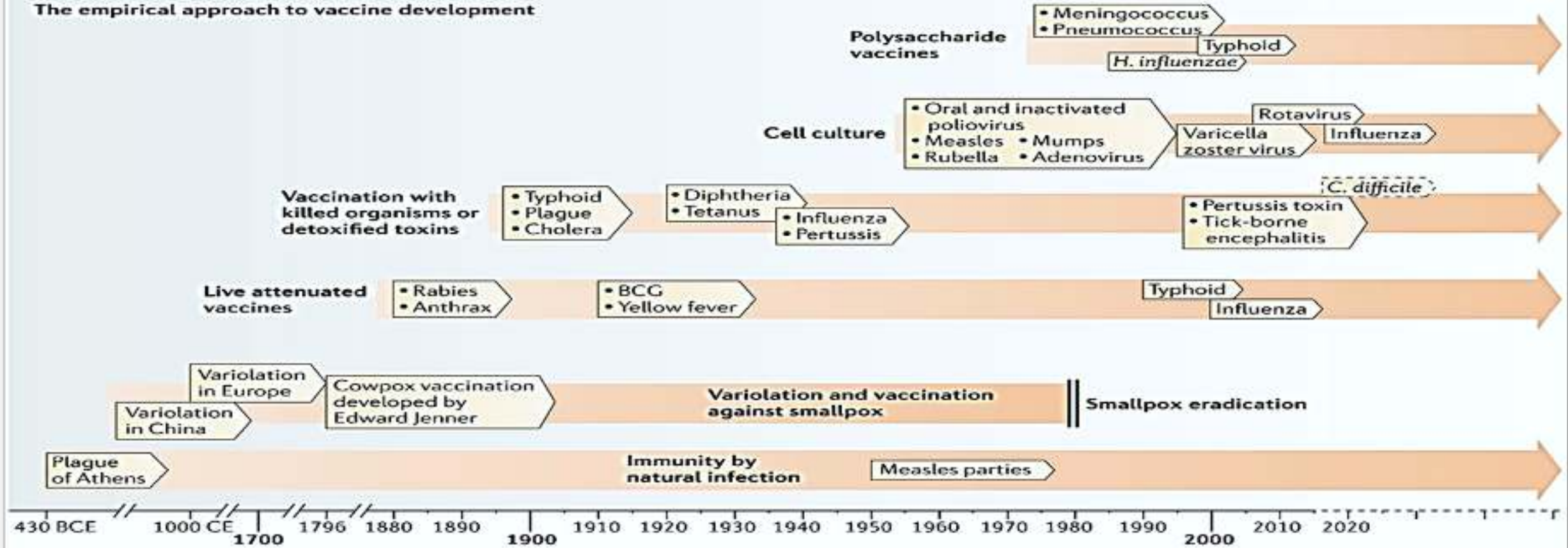
Ebola vaccine for humans and monkeys gains FDA approval following tests in **monkeys, guinea pigs, and baboons**

2020

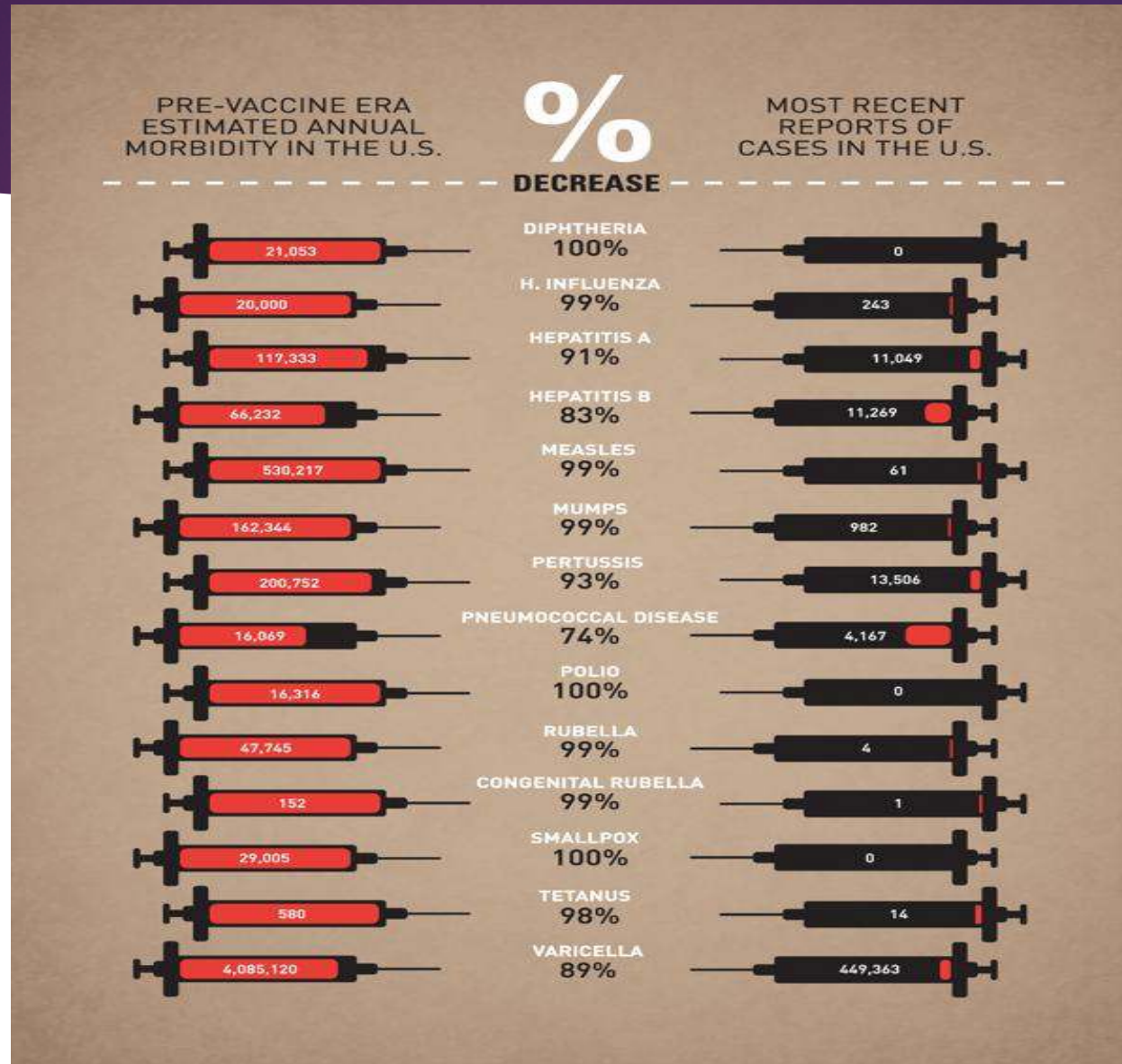
Covid-19 vaccines produced rapidly in response to a global pandemic, using **mice, monkeys, pigs, and ferrets**



The empirical approach to vaccine development



Aşı Etkinliği



CDC data



Birey özellikle çocuk aynı anda birden fazla aşı alırsa, çocuğun bağışıklık sisteminin "aşırı yüklenmiş" olabileceği yanılgısı

Çok da sık görülmeyen hastalıklara karşı aşılama gerekliliği (polio, kızamık gibi)

Aşı Olanlar Aşısızlardan Daha Fazla Hastalanıyor Yanılgısı

"Hastalık Oranlarının Düşüşünden Aşı Değil Hijyen ve Daha İyi Beslenme Sorumludur" Yanılgısı

"Doğal Bağışıklık Aşıyla Kazanılan Bağışıklıktan Daha İyidir" Yanılgısı

► <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/immunization-coverage>

Global immunization coverage 2021

Haemophilus influenzae type b (Hib)	71% Eastern Mediterranean Region %82 South-East Asia Region %29
Hepatitis B	%80 African Region %17
Human papillomavirus (HPV)	%15
Meningitis A	350 million people in 24 out of the 26 countries in the meningitis belt had been vaccinated with MenAfriVac through campaigns
Measles	%71 (çift doz)
Pneumococcal diseases	%51
Polio	%79
Rotaviruses	%49
Rubella	&66
Tetanus	
Yellow fever	%47



- ▶ Aşı tipleri nelerdir ve her mikroorganizma için farklı aşı mı geliştirilir?

Klasik Aşılar- I. Kuşak Aşılar

Tüm hücre aşıları

Canlı

Attenue

Toksoid aşılar

İzole et

İnaktive
et

İnoküle
et

Doğal infeksiyonu taklit
yanıt



Doğal immünite benzeri



- Attenuasyon
- Bugün için yöntem geçerli değil

Canlı Attenüe Aşılar

► Patojen (klinik izolat)

Attenuasyon

Canlı, attenuue

Kültür

Pasajlama

Poliovirus
Rotavirus
Kızamık virusu
Kabakulak virusu
Suçiçeği virusu
Sarı humma virusu

Isıyla seçilmiş mutantlar

Rubella virüs, Influenza virus

Reassorted genom

Influenza virus

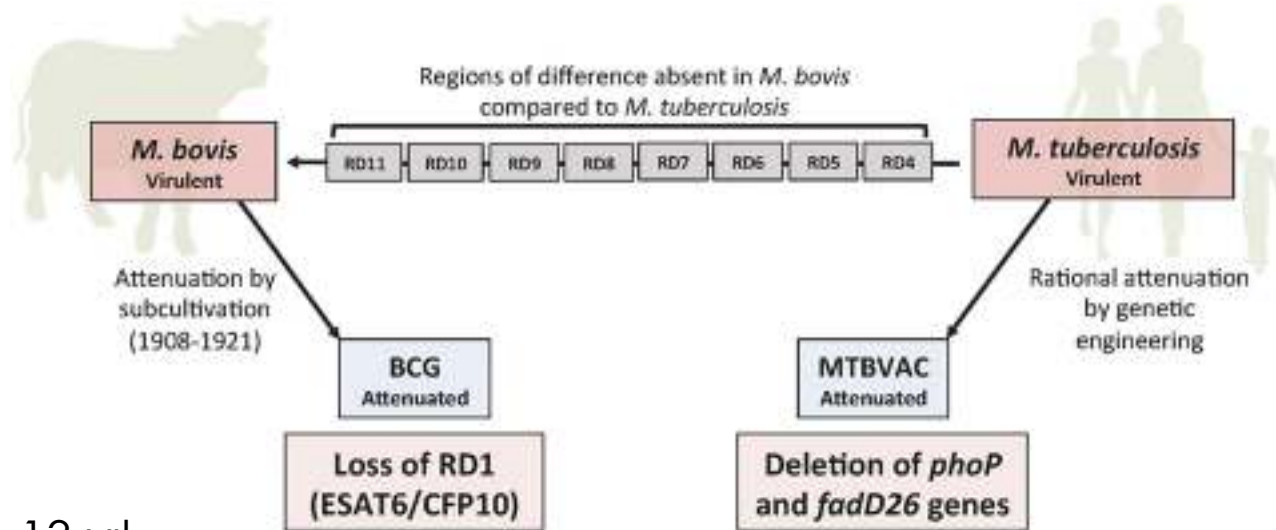
Diğer türlerden varyantlar

Çiçek aşısı

Aşı

BCG

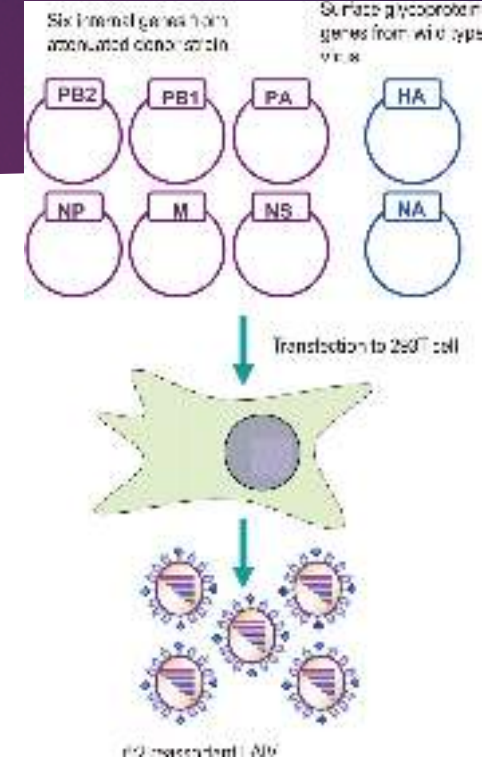
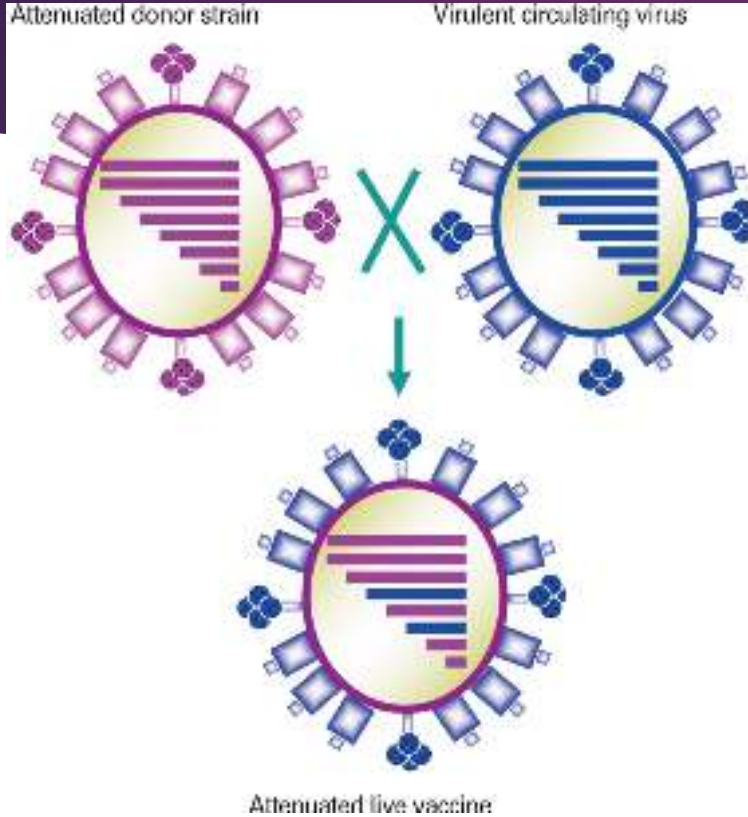
adenovirus aşısı (askeri personel için ABD), tifo aşısı (Ty21a)



230 subkültür, 13 yıl.

Reassortant Canlı Attenue Influenza Virüs

AŞISI



Canlı aşı virüsü 6 internal geni attenue donör suşundan, yüzey genleri HA ve NA'ı dolaşımdaki suştan alır. Aşı böylece attenüe fenotip ve istenilen antijen özelliklerini taşır.

Jang, Seong, *Clinical and Experimental Vaccine Research*, 2012

Nogales, Martinez-Sobrido, *Int J Mol Sci*, 2010

Canlı Attenüe Aşılar

Güçlü immün yanıt

Tek doz uzun süreli immün yanıt oluşturabilir.

B ve T hücre yanıtı oluşur.

Adjuvan gerekmez.

Replikasyonun oluşması ile antijen sentezi fazla, bu nedenle daha az miktarda aşı-antijen (maliyet etkin)

Temas immünitesi

Oral yoldan kullanılabilir

Bakterilerde zor

- ▶ Mikroorganizma canlı
- ▶ Hastalık oluşturma riski
- ▶ Kültür sırasında kontaminasyon riski
- ▶ Geçici immunosupresyon?
- ▶ Soğuk zincir gerekliliği

Attenüe aşılar orijinal viral izolat, hücre kültür pasajı sayısı, ısı, kullanılan hücreler açısından farklılık gösterebilir.

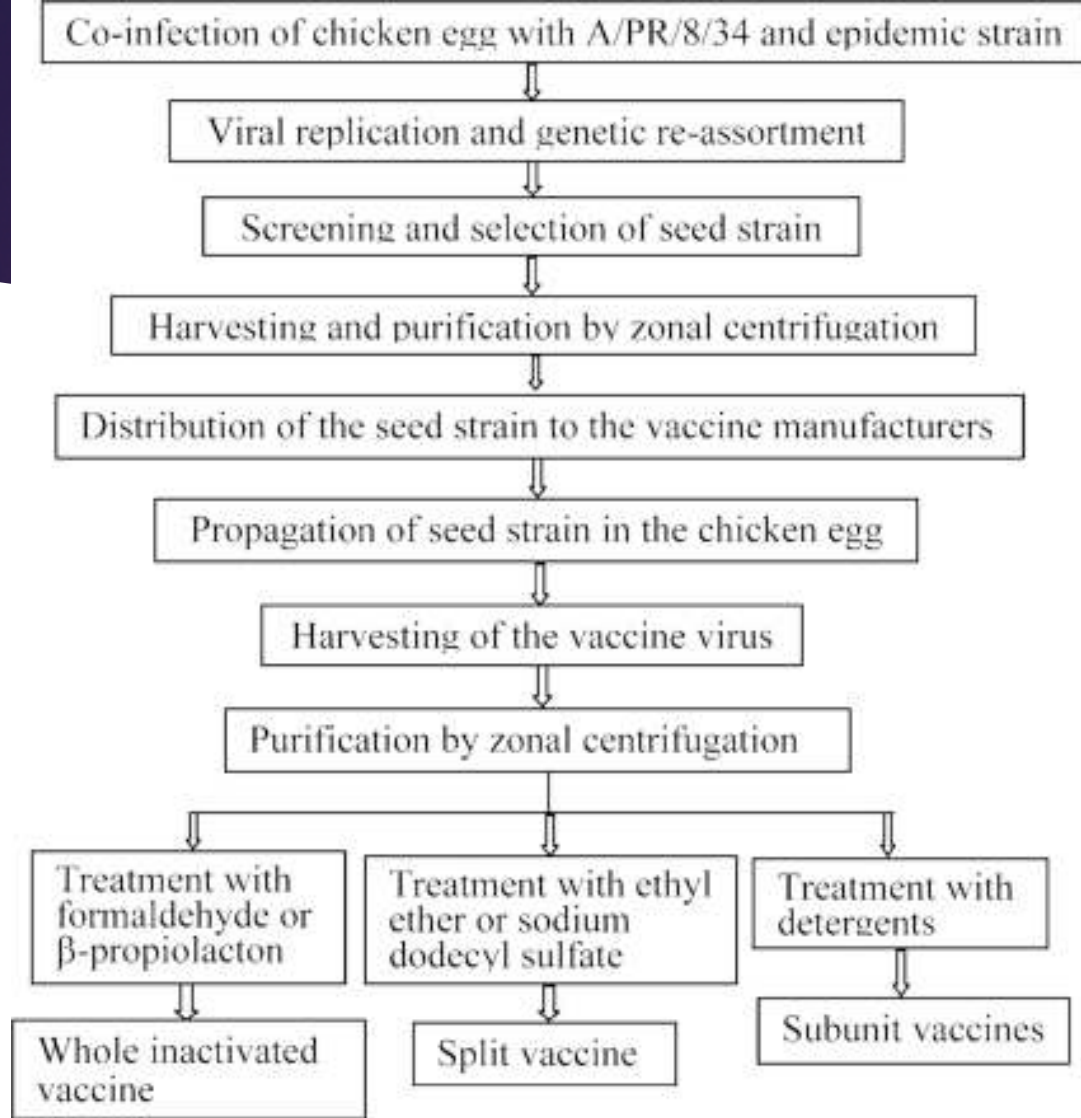
İnaktive Aşılar

İlk uygulananlar; tifo, veba, kolera

► Patojen (klinik izolat)



İnaktivasyon virülan virüsün kimyasal ve fiziksel ajanlarla muamelesi ile infektivitenin kaldırılması, immunojenitenin korunması



Formalin; birçok viral antijende dönüşümsüz hasar

β -propiolaktan; kuduz aşılarında antijen hasarını engeller.

Non-iyonik deterjanlar (polioksilen eterler); zarflı virüslerde virionları solubilize etmek ve glikoprotein peplomerler ve diğer zarf proteinlerinin salınımı için kullanılır.


Farklı sentrifügasyon ve ultrafiltrasyon; solubilize glikoproteinlerin yarı saflaştırılmasında.

Yumurta bazlı influenza aşı üretim süreci

İnaktive Aşılar

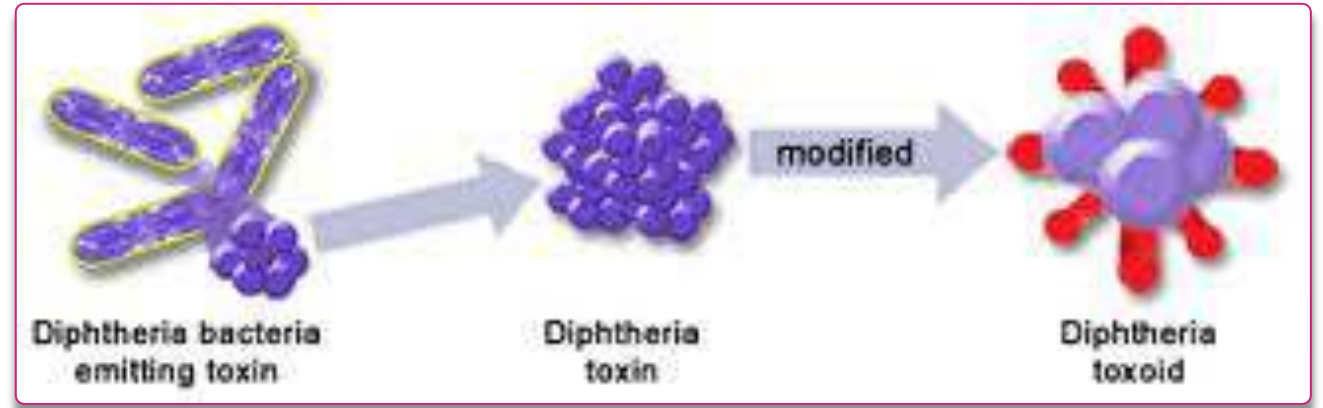


- ▶ Yan etki daha az
- ▶ İyi bilinen bir teknoloji
- ▶ Bağışıklığı baskın hastalarda kullanılabilir
- ▶ Canlı komponent yok, aşıya bağlı hastalık oluşturmaz
- ▶ Üretimi daha kolay
- ▶ Daha stabil

- 
- ▶ Kimyasal ve fiziksel işlem antijenik özelliği azaltabilir
 - ▶ Sadece antikor aracılı immün yanıt, zayıf T hücre ve mukozal immün yanıtı
 - ▶ Daha zayıf immün yanıt ve uzun süreli değil
 - ▶ Adjuvan gereksinimi
 - ▶ Çoklu doz ve pekiştirme doz gereksinimi

Toksoid Aşılar

- ▶ İmmüneyi aktive etmek için kimyasal ya da termal modifiye edilmiş toksinler kullanılır
- ▶ Bazı bakteriyel hastalıklarda
 - ▶ (difteri, tetanoz)
- ▶ Antikor aracılı immüneyi stimüle eder
- ▶ Az sayıda antijenik determinant içerdiği için çoklu doz uygulamalarına gerek vardır.



Polisakkarit Temelli Aşılar

- ▶ *Haemophilus influenzae* tip *b* (Hib)
- ▶ Meningococcal meningitis (*N. meningitidis*, serogrup *A,C,W,Y*)
- ▶ Pneumococcal 23 valan
- ▶ *S. Typhi*
- ▶ Immunojenite düşük
- ▶ Kısa süreli etki
- ▶ Bellek yanıt yetersiz

Subunit Vaccines

Pure polysaccharide



T-cell
independent
(humoral)

Mainly IgM

Pure polysaccharide
+
Conjugated carrier
protein

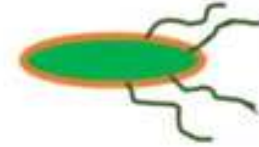


T-cell
dependent
(humoral and
cell-mediated)

IgM and IgG

Whole Cell Vaccines

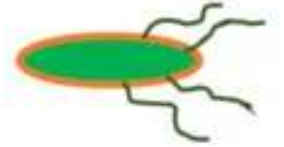
Live attenuated



T-cell
dependent
(humoral and
cell-mediated)

Predominantly
IgG

Inactivated whole cells



T-cell
dependent
(humoral and
cell-mediated)

Predominantly
IgG

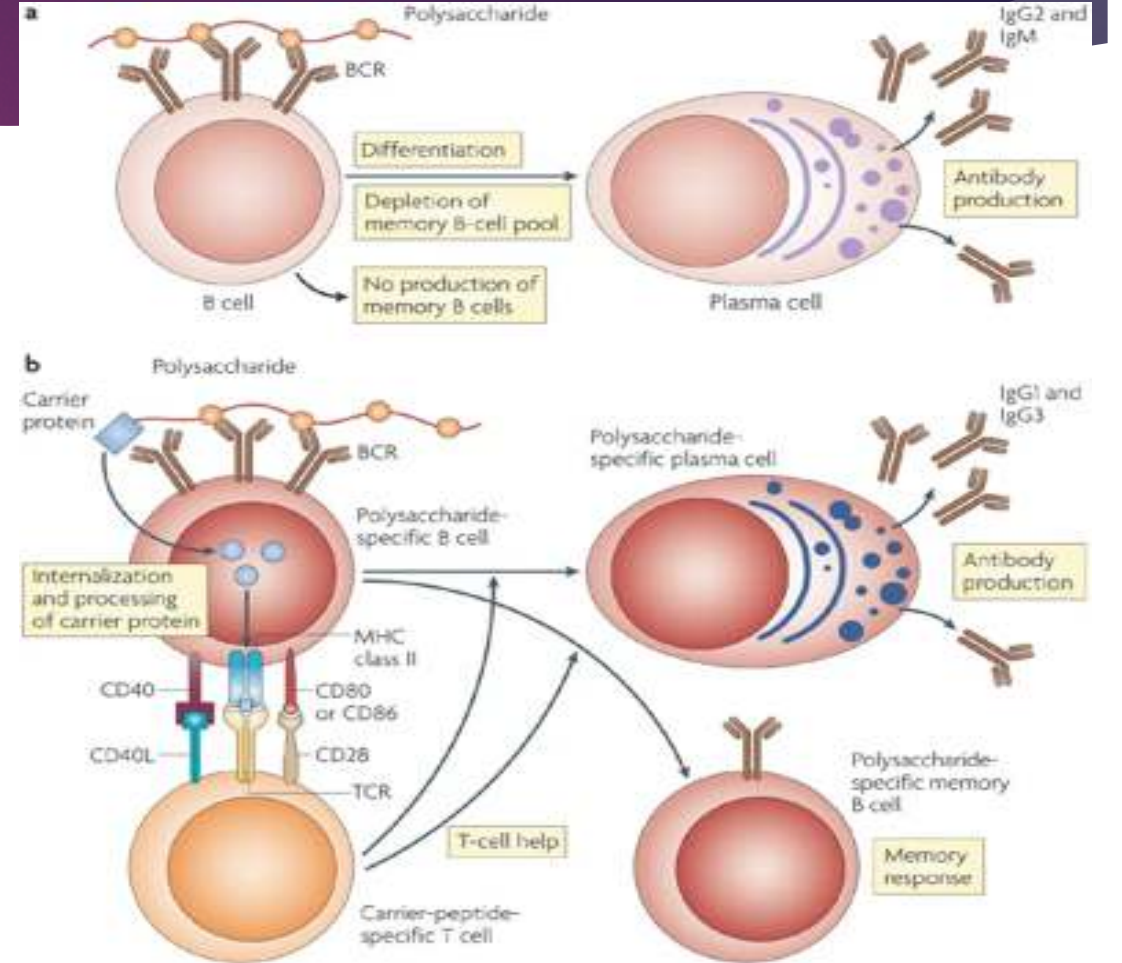
Konjuge Polisakkarit Aşılar

Polisakkaritlerin bir protein taşıyıcıya konjuge edilmesi polisakkarit aşıların immunojenitesini artırır.

Konjuge aşılar bir çeşit subunit aşı

- ▶ Hib aşısı
- ▶ Pnömonokok aşısı
- ▶ Meningokok aşıları
- ▶ Tifo aşısı (DSÖ, 2018)
 - ▶ Vi polysaccharide-tetanus toxoid (Vi-TT) conjugate vaccine (Typbar TCV; Bharat Biotech India, Hyderabad, India)

Grup B streptokok aşısı klinik çalışmada



Konjuge Polisakkarit Aşılar

- ▶ Zayıf antijene güçlü yanıt
- ▶ Bellek yanıt oluşması
- ▶ Uzun süreli immün yanıt
- ▶ Asemptomatik taşıyıcılığın azalması- toplumsal bağışıklık
- ▶ Güvenli
- ▶ Yan etki çok az
- ▶ Bebeklerde kullanılabilir

- ▶ 2021 'de konjuge COVID-19 aşısı Küba'da üretildi.
- ▶ Küba ve İran'da acil kullanım olayı
- ▶ SARS-CoV-2 spike protein tetanos toksoidi ile konjuge edilmiş.



Valdes-Balbin et al. SARS-CoV-2 RBD-Tetanus Toxoid Conjugate Vaccine Induces a Strong Neutralizing Immunity in Preclinical Studies. ACS Chem Biol. 2021 Jul 16;16(7):1223-1233.

Protein Temelli/ Subunit Aşılar

► Plotkin's Vaccines, 7th
ed, 2018

Type of Vaccine ^b	Status of Development ^a			Example ^f
	Preclinical Evaluation ^c	Clinical Evaluation ^d	Licensed Product ^e	
Protein-Based/Subunit				
Viral/bacterial			xx xx	Hepatitis B virus (HBV) Pertussis
Tumor cells		x		Cancer
Chemically inactivated			xx xx	Tetanus (<i>Clostridium tetani</i>) Diphtheria (<i>Corynebacterium diphtheriae</i>)
Genetically inactivated			x	Pertussis
Recombinant polypeptide			xx x ^g x xx	HBV Lyme disease (<i>Borrelia burgdorferi</i>) Cholera Human papillomavirus
		xx xx		HIV HSV
			x	Meningococcal meningitis (<i>Neisseria meningitidis</i> , serogroup B)
		xx		Varicella zoster virus
Fusion proteins		x x	xx	Pneumococcal (<i>Streptococcus pneumoniae</i>) Group A strep (<i>Streptococcus pyogenes</i>) Meningococcal meningitis (<i>N. meningitidis</i> , serogroup B)
		x x x		RSV Allergy Diabetes

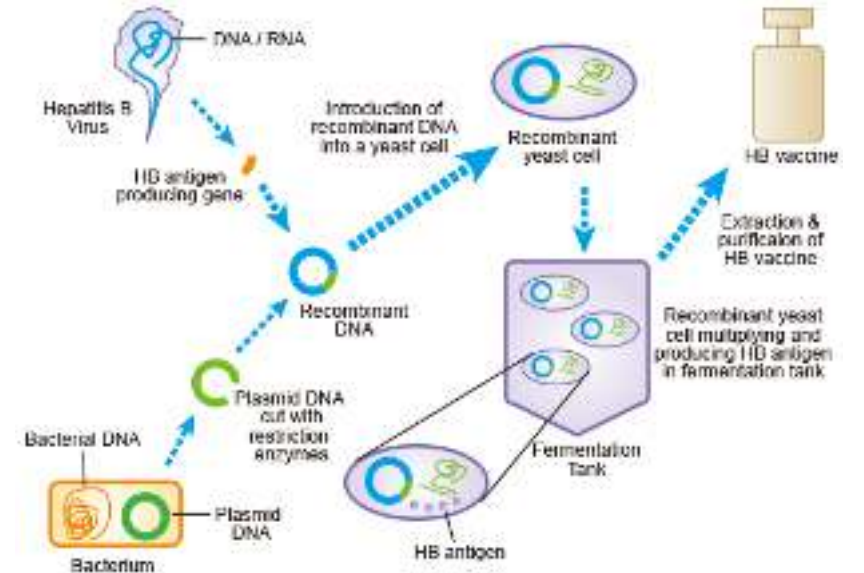
Protein Temelli/ Subunit Aşılar

Avantajları

- ▶ Patojenite riski yok
- ▶ Çok miktarda üretilebilir
- ▶ Yan etki az
- ▶ Aselüler boğmaca aşısı (genetik inaktive)
- ▶ Rekombinant aşılar
 - ▶ HBV aşısı
 - ▶ HPV aşıları
 - ▶ Meningokok B aşısı
 - ▶ HEV aşısı

Dezavantajları

- ▶ Çoklu doz gerekli
- ▶ Adjuvan gerekli
- ▶ Maliyet yüksek





- ▶ Geçmişten günümüze aşının geliştirilmesi ortalama 29 yıl
- ▶ Günümüzde 5-10 yıl
 - ▶ Laboratuvar çalışmaları: 2,4 yıl
 - ▶ Faz 1: 2 yıl
 - ▶ Faz 2: 1,8 yıl
 - ▶ Faz 3: 1,4 yıl
 - ▶ Tescil öncesi çalışmalar: 1,1 yıl
 - ▶ Tescil çalışmaları: 1,3 yıl



Peki ben nasıl güvенеceğim, şirket sahipleri bile güvenlik testi yapmadan aşiyı piyasaya sürdük dedikten sonra?

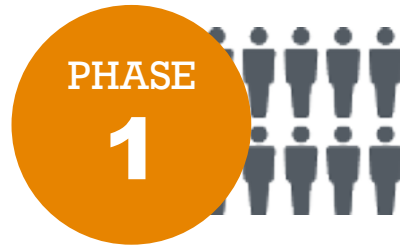
Ya da

Aşı kısır yapar mı? Kalp krizine neden olur mu? Otizme neden olur mu?

Aşı geliştirme süreci



Aşı Faz Çalışmaları



**20-100
HEALTHY
VOLUNTEERS**

Is this vaccine safe?

Does this vaccine seem to work?

Are there serious side effects?

How is dose related to side effects?



**SEVERAL
HUNDRED
VOLUNTEERS**

What are the most common short-term side effects?

How are the volunteers' immune systems responding to the vaccine?



**HUNDREDS OF
THOUSANDS OF
VOLUNTEERS**

How do people who get the vaccine and people who do not compare?

Is the vaccine safe?

Is the vaccine effective?

Klasik Aşılar

- ▶ Her mikroorganizma kültürde üremez
- ▶ Her mikroorganizma için uygulanamaz
- ▶ Laboratuvar güvenliği
- ▶ Pahalı
- ▶ Yeterli attenuasyon?
- ▶ Soğuk zincir gerekliliği

Pandemi koşullarında hızlı aşı üretimine uygun değil.

Çok fazla miktar virüs üretilmesi ve yüksek biyogüvenlik düzeyi gerekir.

İnaktive aşıların güvenliği için geniş çalışma gerekir.

Virüs benzeri partiküller için birçok rekombinant virüs proteinlerinin üretilmesi gerekir.



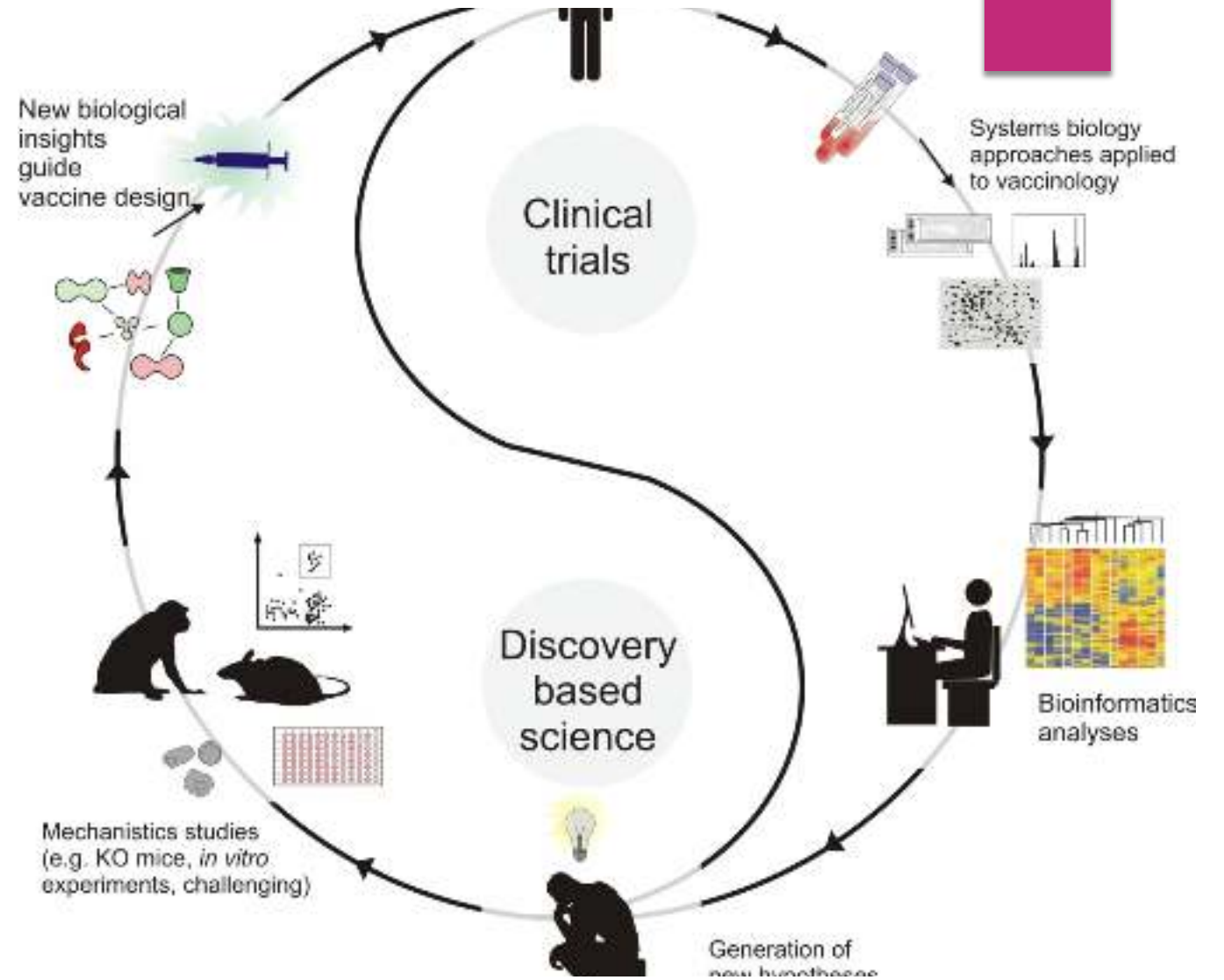
Neden bazı hastalıkların
hala aşısı yok?

Neden tüm aşılar aynı
teknoloji ile üretilmiyor?

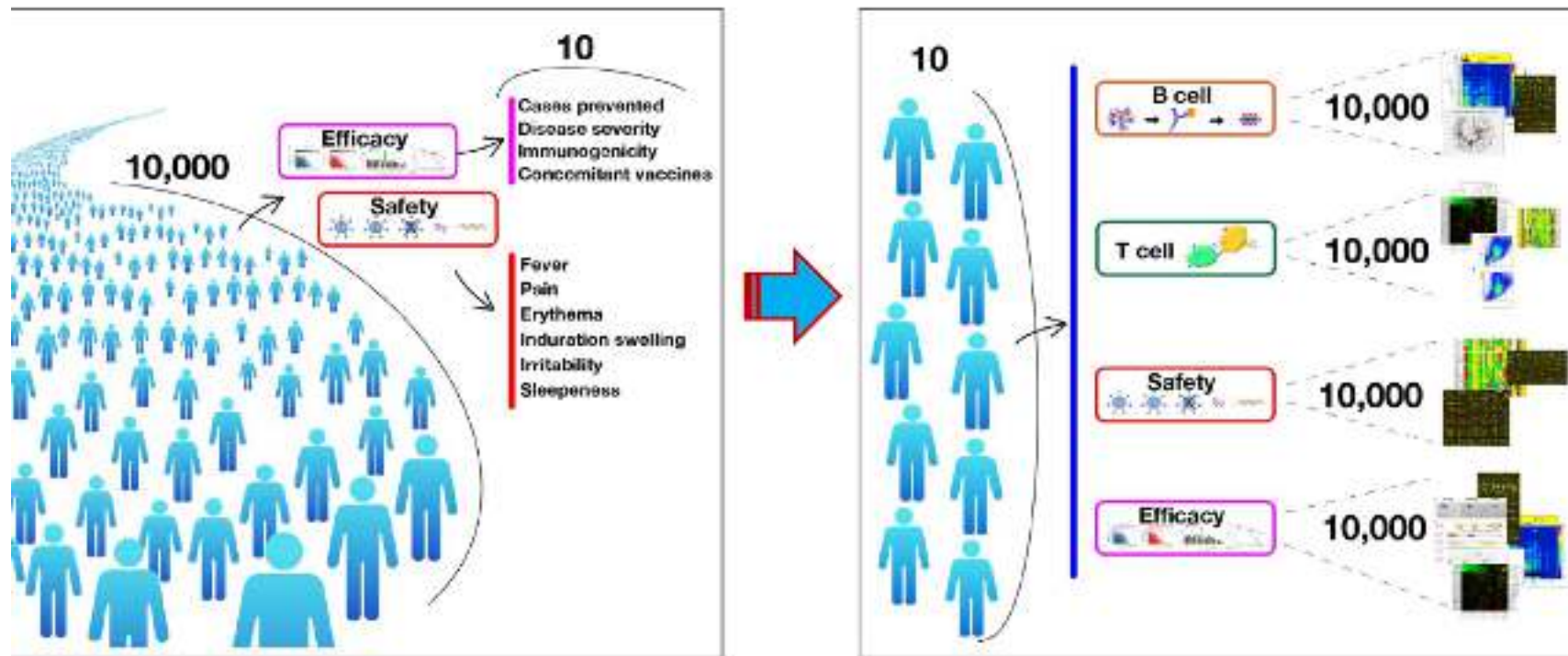
Yeni aşı teknolojilerine
neden ihtiyaç var?

Aşılamada Yeni Kavramlar

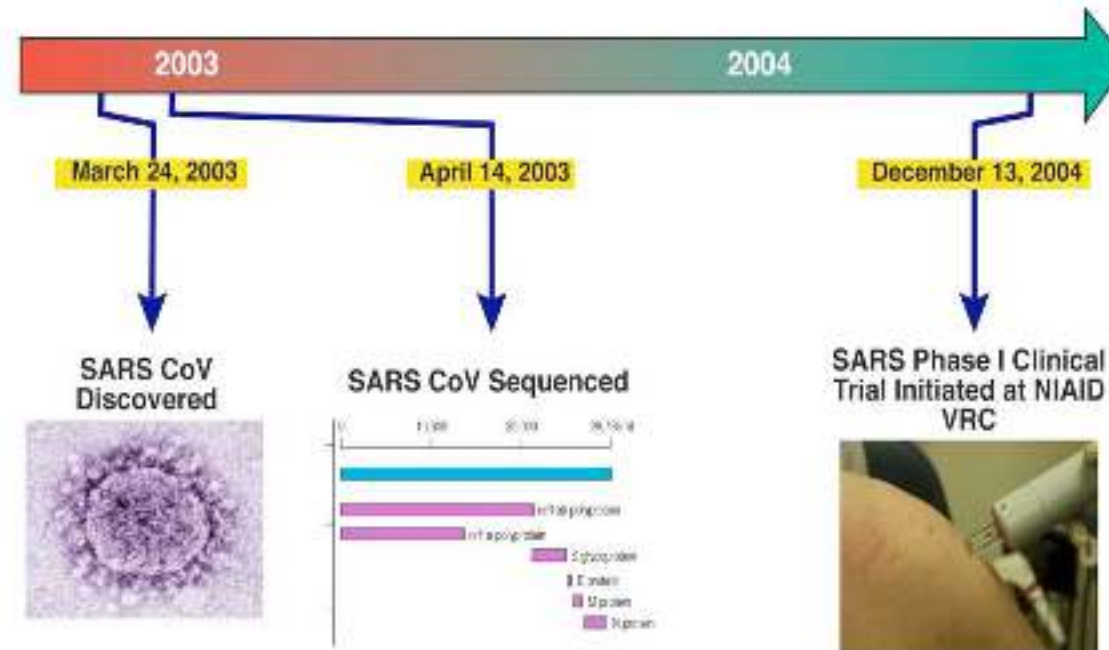
- ▶ Sistem aşı bilimi ; interdisipliner bir yaklaşım
- ▶ Sistemlerin bütün düşünülmesi (gen, protein, hücreler) , ağlar ve öngörülen modeller.
- ▶ .



Sistem Biyolojisi ile 10000 kişiden 10 veri yerine 10 kişiden 10000 veri

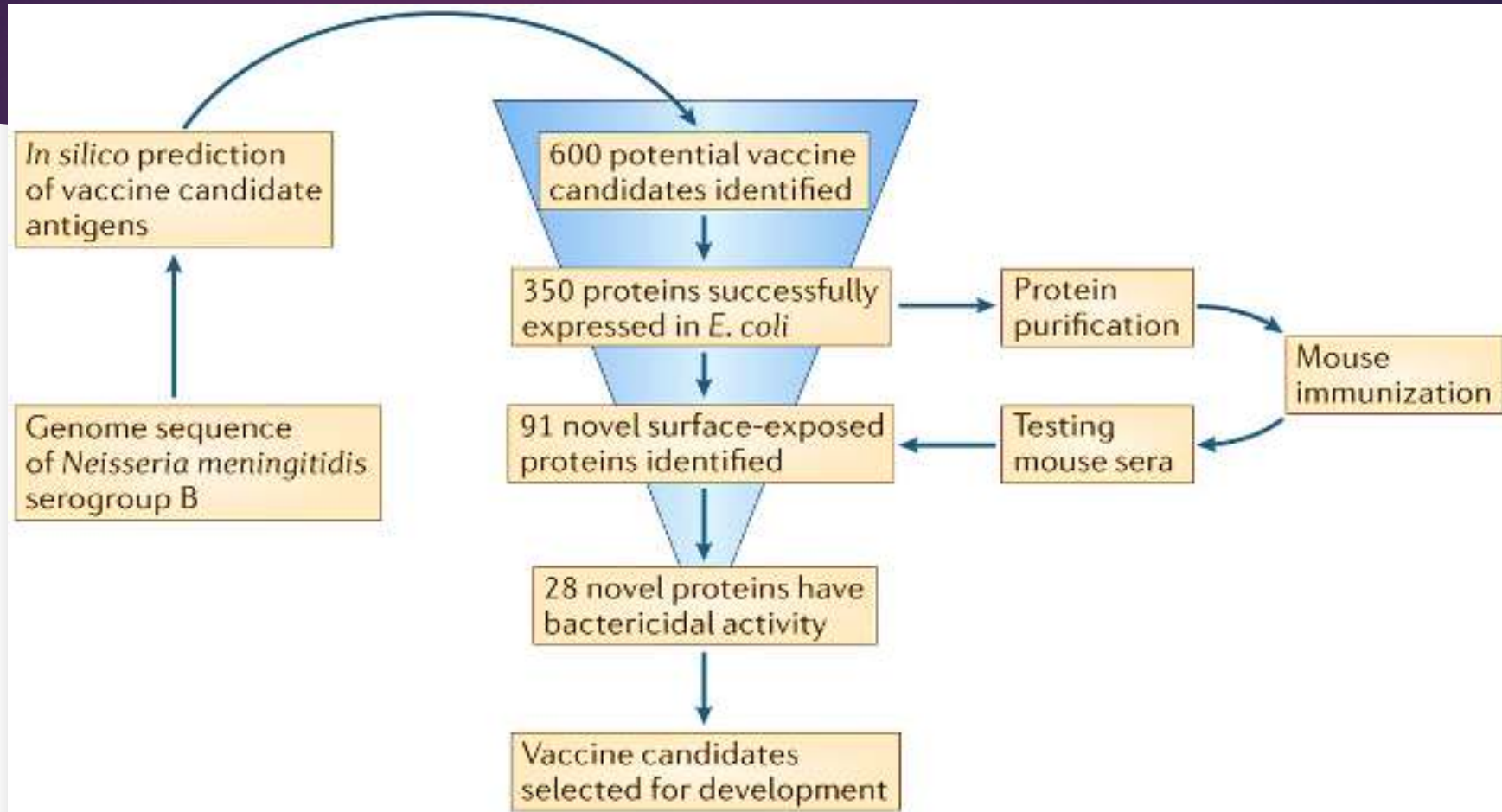


Hızlı Genom Sekanslama: SARS

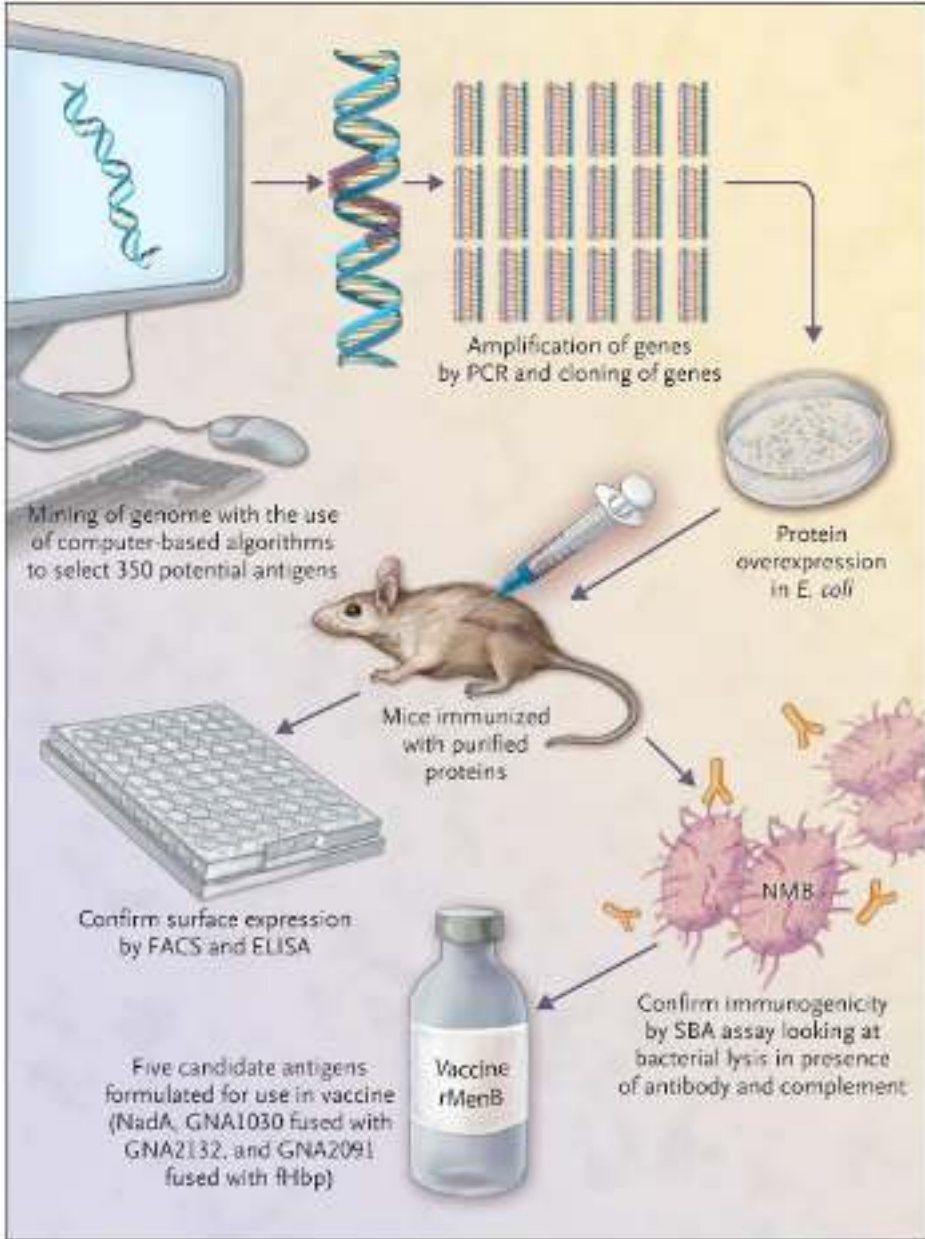


Ters Aşı Teknolojisi

Genom bazlı antijen keşfi



Ters Aşı Teknolojisi



Yeni çalışmalar

Grup B streptokok

Ekstraintestinal patojenik *E. coli*,

S. aureus

Chlamydia pneumoniae

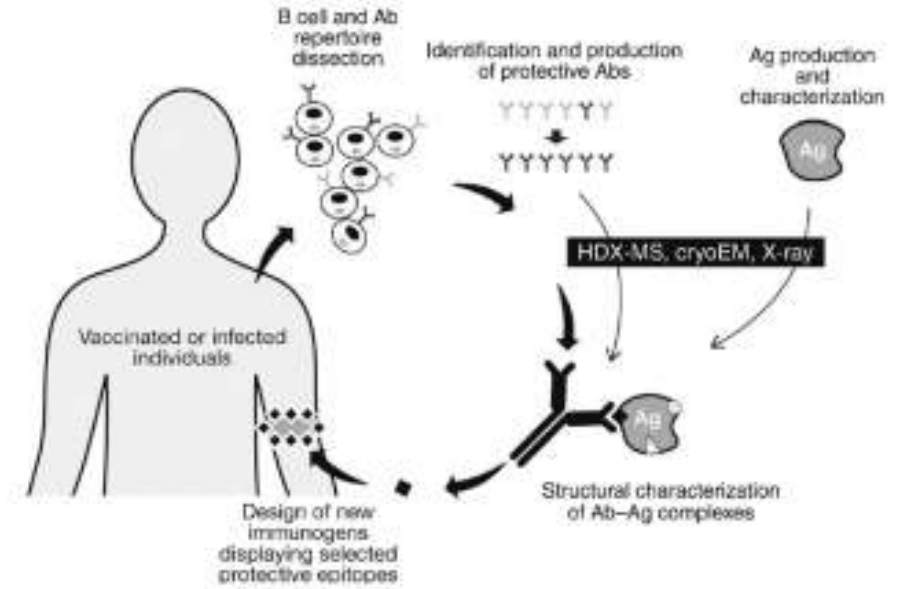
Mycobacterium tuberculosis

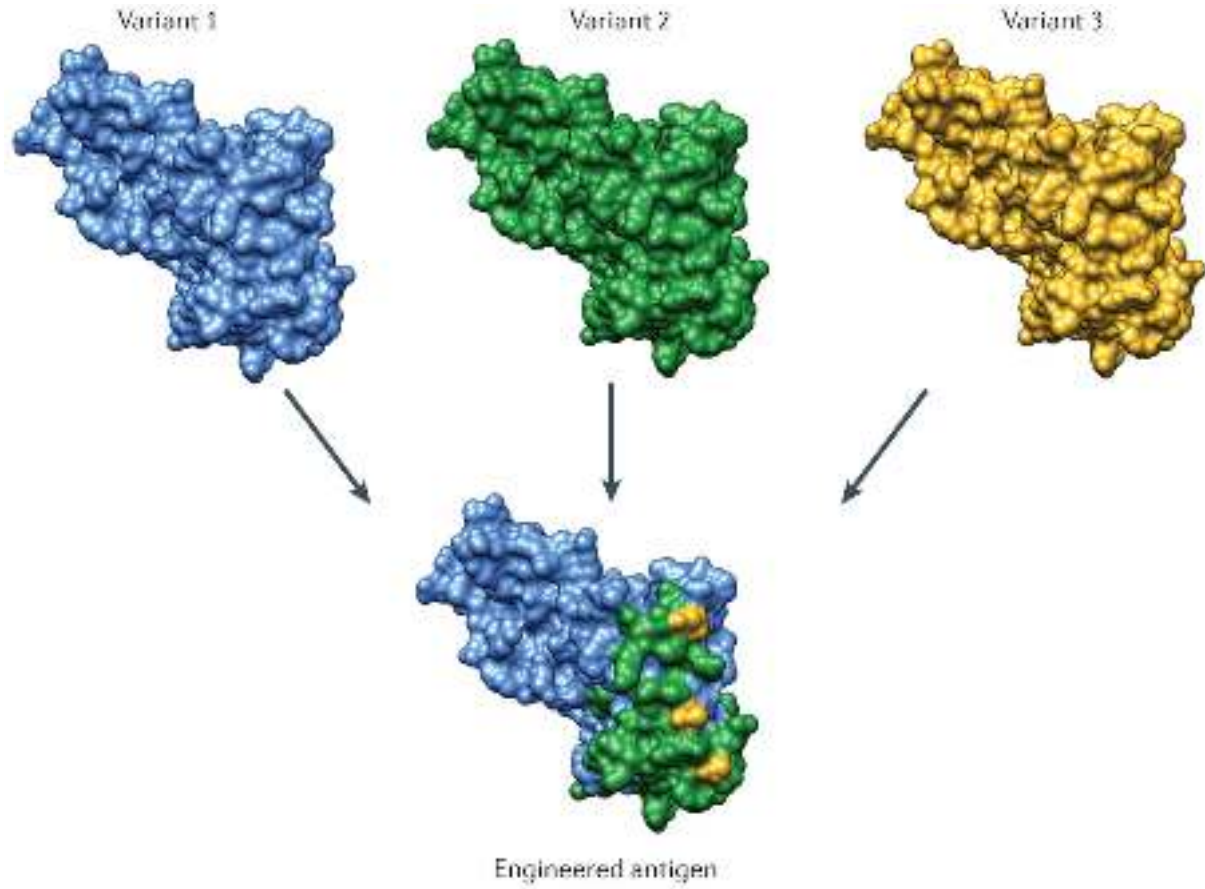
Polisakkarit antijenler

HIV, RSV için uygun değil

Yapılandırılmış Aşı Teknolojisi

- Yapısal stabilizasyon
 - Spesifik epitopların hedeflenmesi
- ↓
- Yeni aşı adaylarının şekillendirilmesi



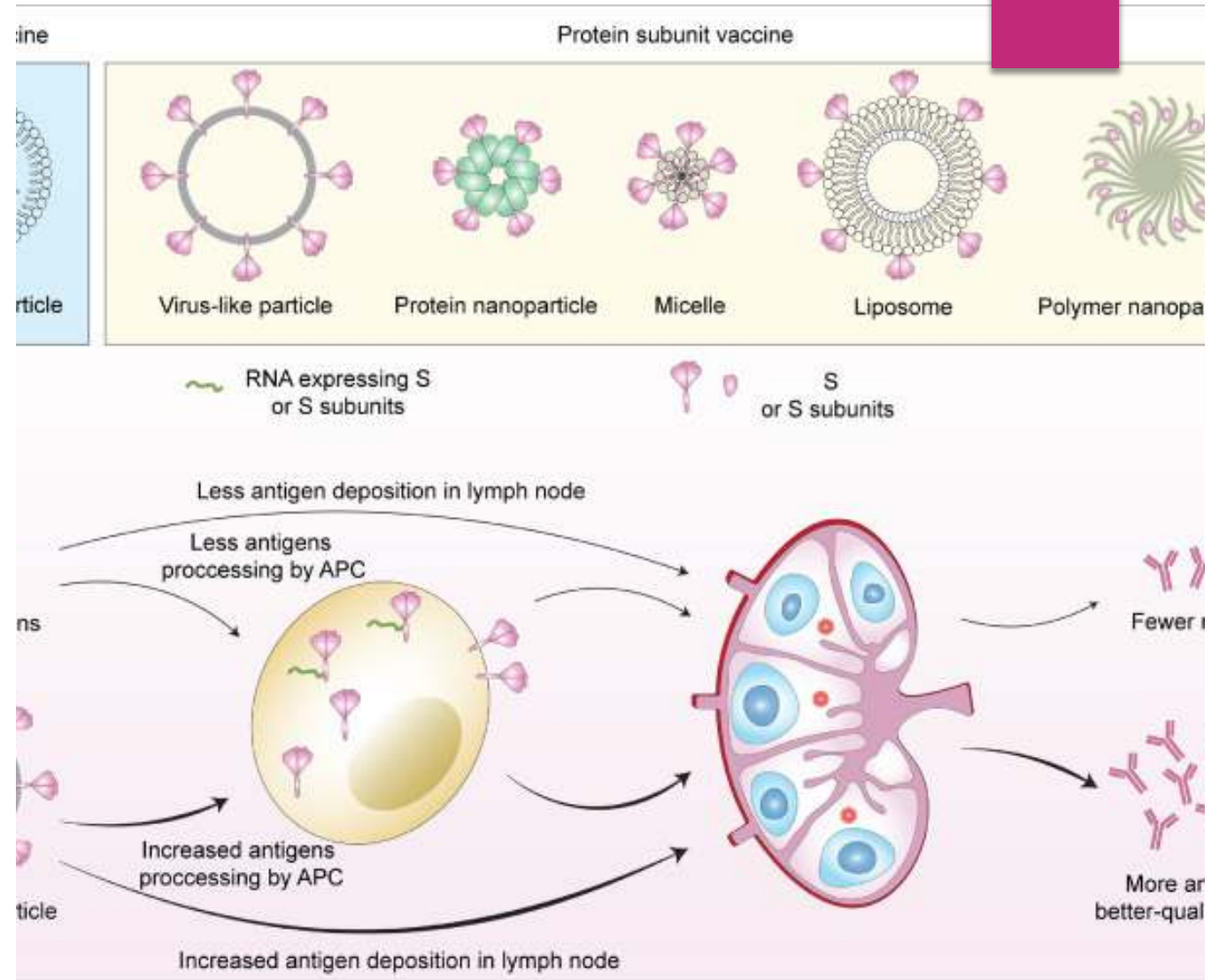


Nature Reviews | Microbiology

Varyantlardaki farklı epitoplarn tek bir antijende toplanılması

Nanopartikül Aşılar

- ▶ Nano taşıyıcı bazlı sistemlerde adjuvant niteliği artmış
- ▶ Biyolojik yıkım az, daha stabil
- ▶ APC'lere antijen sunumunun artırılması
- ▶ Aşılarda kullanılan bazı nanopartiküller:
 - ▶ İnorganik ve organik nanopartiküller
 - ▶ Virüs-benzeri partiküller
 - ▶ Lipozomlar
 - ▶ Altın, karbon, silika



Approaches to HIV vaccine design

1990

Dani P. Bolognesi

vate the expression of viral genes. For HIV, these signals may be other viruses, but can also be host factors, including elements that regulate immune function (for review see Ref. 4). From this alone, one can glean how intimately virus and target cell

1387

1993

Safety and Immunogenicity of a Fully Glycosylated Recombinant gp160 Human Immunodeficiency Virus Type 1 Vaccine in Subjects at Low Risk of Infection

Robert B. Baruch, M.D.,
Barney S. Graham,
David S. Lawrence,
Thomas J. Fereshtel,
Wayne K....

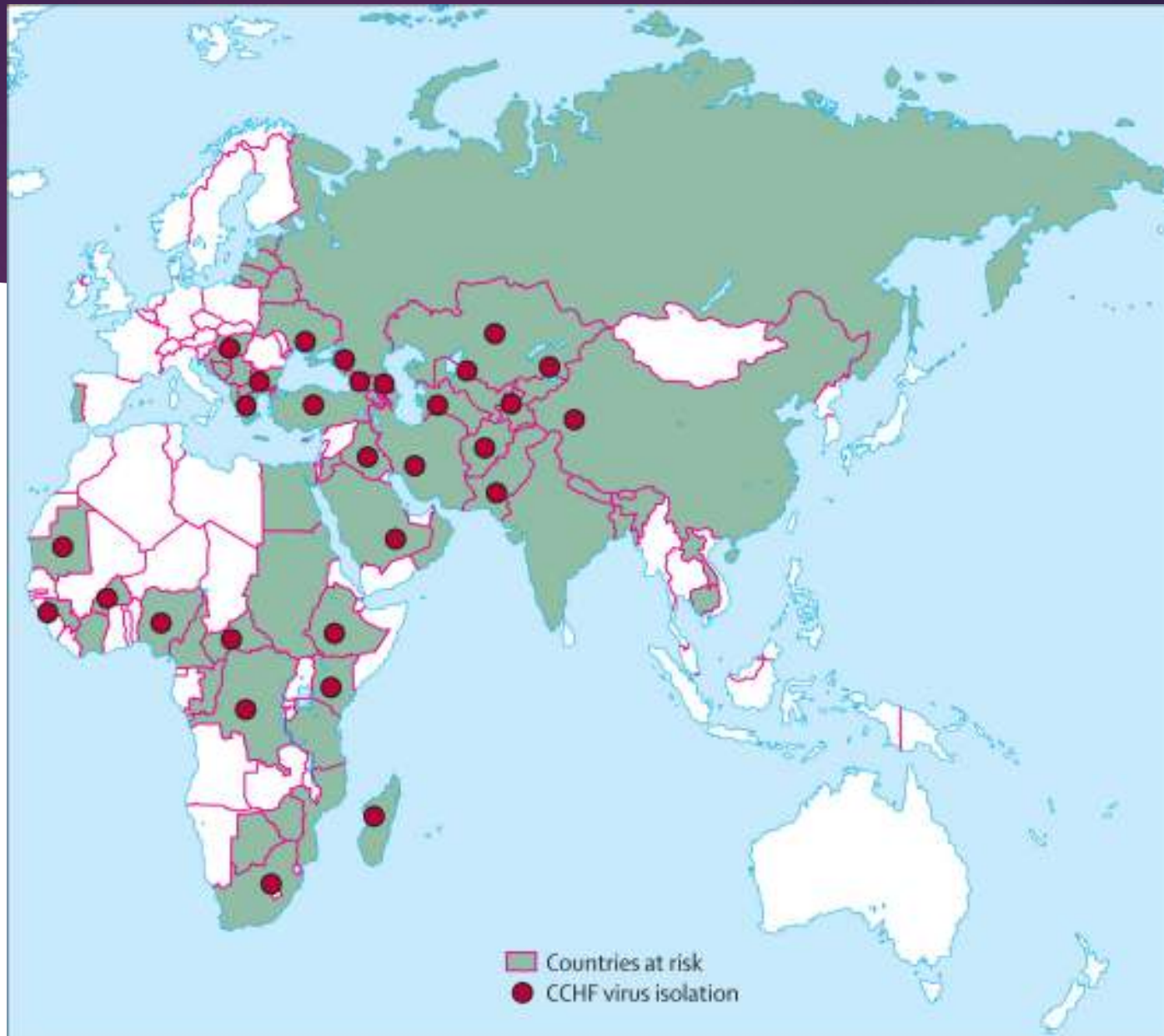
The screenshot shows the ClinicalTrials.gov website with search results for HIV vaccine trials. The search criteria include 'Study ID' and 'Study ID'. The results table is as follows:

Study ID	Study Title	Conditions	Terminations	Locations
NCT00000001	Study Title	Conditions	Terminations	Locations
NCT00000002	Study Title	Conditions	Terminations	Locations

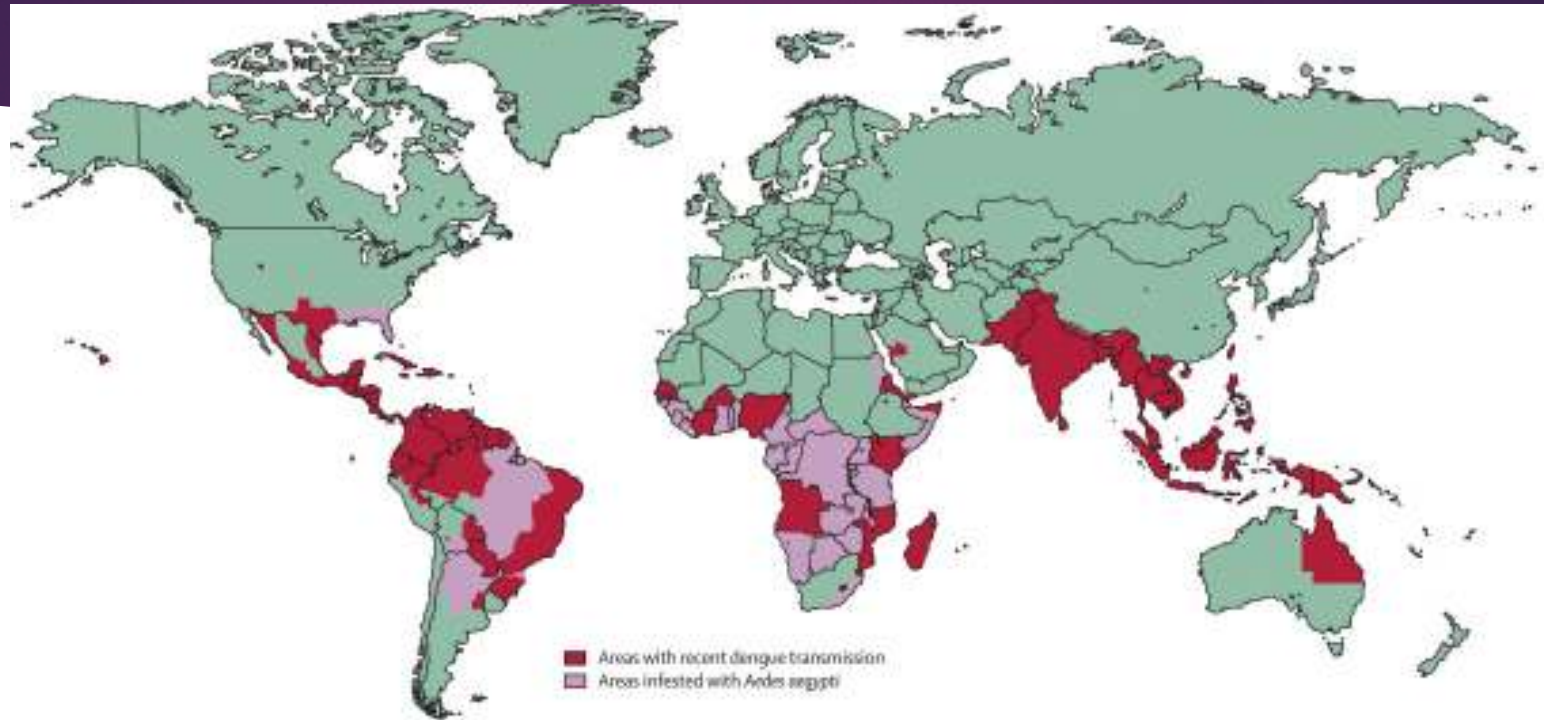
ssouri; Johns
of Medicine,
onal Institute
es of Health,
Medicine and
ity School of
rham, North
nna, Austria

glin.

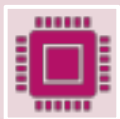
nleştir
nemele trim Anaslele's m



Crimean-Congo haemorrhagic fever. Önder Ergönül. Lancet Infect Dis 2006; 6: 203-



Dengue : a continuing global threat. Scott B Halstead
Lancet 2007; 370:1644–52



Elimizde yeni ne var??



Yeni pek çok teknik varken neden hala bazı hastalıklar için aşı geliştiremiyoruz?



Neden tüm aşılar bu yeni teknolojiler ile üretilmiyor?

Yeni Aşı Platformları

- ▶ **Rekombinant vektör aşıları**
- ▶ **Nükleik asit temelli aşılar**
- ▶ Rekombinant virüs
- ▶ Rekombinant bakteri
- ▶ Peptit temelli aşılar : B ve T hücre epitoplari
- ▶ Dendritik hücre aşıları

- Teknolojik anlamda **platform**, diğer bir çok süreç, uygulama veya teknoloji geliştirmek için temel olarak kullanılan herhangi bir donanım veya yazılım ortamıdır.
- **Aşı platformları** birçok başka aşı geliştirilmesinde kullanılabilinecek mekanizma, dağıtım, hücre serisi gibi temel teknolojilerdir.

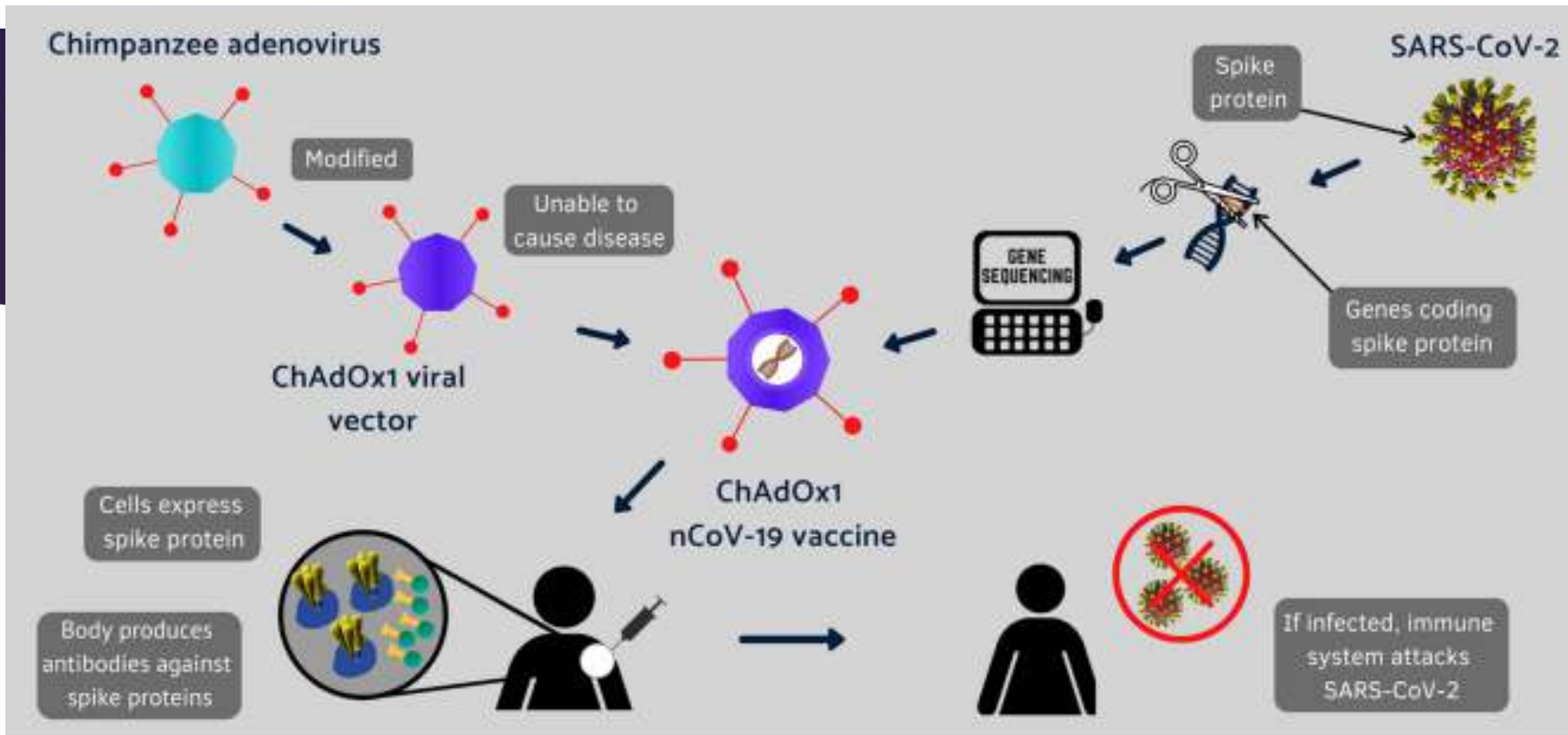
Viral Vektör Aşıları

- ▶ Temel ilke zararsız bir virüsün işlenerek hedef antijen genini kodlaması ve bu geni insan hücrelerine taşıması
- ▶ Viral vektörler replike olan ya da olmayan virüsler olabilir.
 - ▶ Alphavirus, poxvirus, lentivirus, modifiye Vaccinia Virus Ankara (MVA), Canarypoxvirus, Adenovirus
- ▶ İnsan hücreleri aşı antijenini genetik koddan üretir.

Viral vektör aşıları



- ▶ Manipülasyonu kolay
- ▶ Viral genom kolayca herhangi bir antijeni eksprese etmek için kullanılabilir
- ▶ İmmunojenik
- ▶ Hedef hücrelerde doğal infeksiyona benzer güçlü immün yanıt
 - ▶ Hücresel ve humoral immün yanıt
- ▶ Yüksek kapasitede üretim
 - ▶ (pandemilerde avantaj)
- ▶ Genellikle viral vektörler genetiği modifiye edilmiş organizmalar
- ▶ İnsan sağlığına potansiyel risk?
- ▶ Çevreye risk?
- ▶ Vektör üretim gerekliliği, üretimi zor
- ▶ İnsanlarda konak genomuna integrasyon?
- ▶ Yüksek kalıcı replikasyon? Üretim esnasında istenmeyen rekombinasyonlar?
- ▶ Virüsün yeterli attenué olmama riski
- ▶ Fazla attenuasyon-immünite kaybı
- ▶ İnsanları infekte edebilen bir virüse daha önceki immünite varlığı
- ▶ Vektöre bağlı persistan veya latent inf riski



Ebola aşıları: rVSV-ZEBOV vaccine
Ad26.ZEBOV and MVA-BN-Filo

NDV-HXP-S, an investigational **SARS-CoV-2** vaccine, given via nasal spray on July 13, 2022. NDV-HXP-S uses **Newcastle disease virus (NDV)**, an avian **avulavirus**, as its viral vector.

DNA aşıları

- ▶ Hedef antijeni kodlayan DNA, genellikle hücre içine **bir plazmid** aracılığı ile verilir.
- ▶ İnsan hücreleri aşı antijenini genetik kodlama ile üretir.

▶ Avantajları

- ▶ Hızlı üretim
- ▶ İnfeksiyöz değil
- ▶ Aşı tasarımı kolay
- ▶ Ucuz

▶ Bilinmeyenleri çok

- ▶ Güvenlik
- ▶ Yan etki
- ▶ Etkinlik

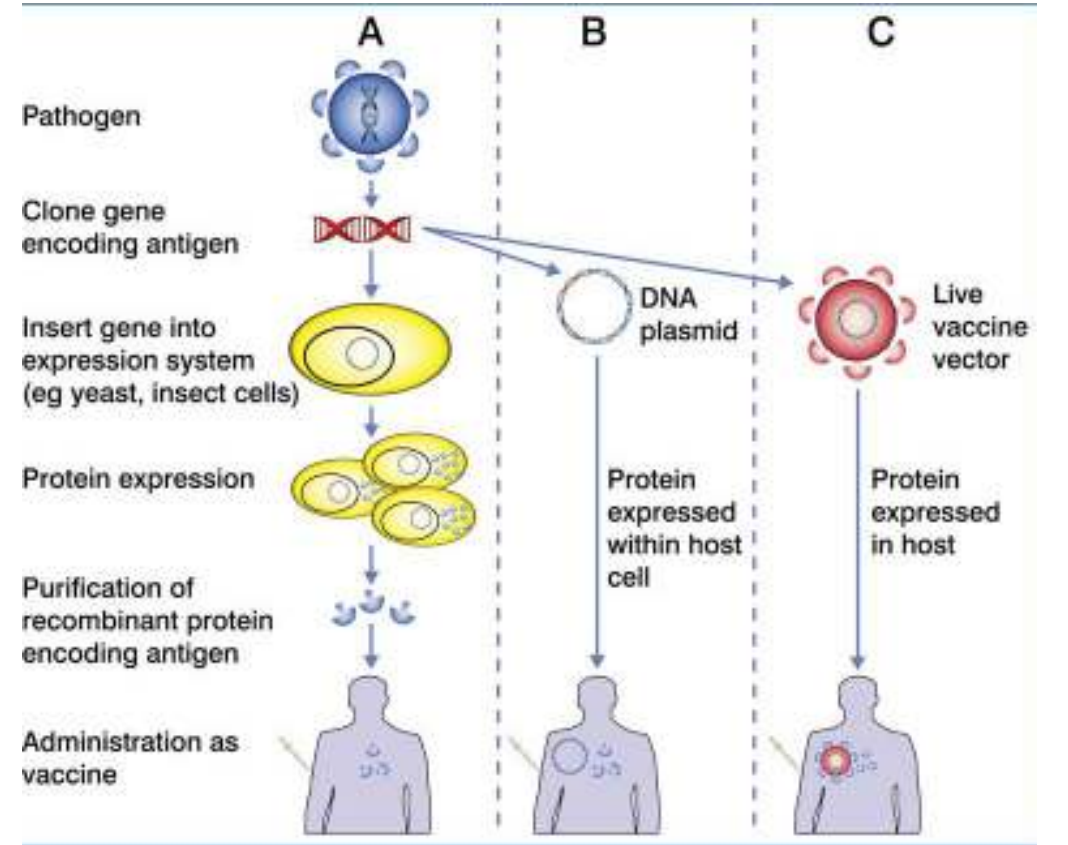
Dezavantajları

- İnsanda zayıf immünite
- Konak genomuna entegrasyon riski
 - Adjuvant?
 - Özel uygulama ekipmanı gerekliliği.

•Khobragade A , et al.. **Efficacy, safety, and immunogenicity of the DNA SARS-CoV-2 vaccine (ZyCoV-D): the interim efficacy results of a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled study in India.** *Lancet.* 2022; **399**: 1313-1321

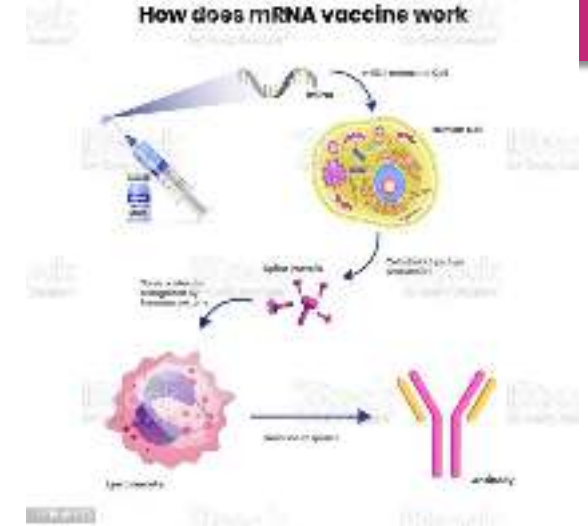
DNA Aşıları

- ▶ ZyCoV-D, (Zydus Cadila) insanda onaylanan ilk DNA aşısı
 - ▶ E. coli'de üretilen plazmid aşısı
- ▶ 12 yaş ve üzerine Hindistan'da acil kullanım onayı aldı.
- ▶ 12 yaş ve üstüne 3 doz 28 gün ara ile %67 ağır hastalık önlemede etkili
- ▶ FDA: Batı Nil Virüsü ve melanoma için hayvanlarda iki aşıya kullanım onayı verdi (2021)



mRNA Aşıları

- ▶ mRNA protein kodlayan DNA çevrimi ve sitoplazmada ribozomlardan proteinlerin üretimi sürecinde ara basamak.
- ▶ Hedef geni kodlayan mRNA içerir
- ▶ Alış sonrası mRNA hedef proteine çevrilir o da immün yanıt oluşturur
- ▶ mRNA hücre stoplazmasında kalır, nukleusa girmez , konak DNA' sına integre olmaz veya etkileşmez.



Nanoteknoloji ile lipid nanopartiküller mRNA'nın hücre içine girişini sağladı.

mRNA Aşıları

Diğer aşılarla karşı üstünlüğü

- ▶ mRNA noninfeksiyöz, integre olmaz
- ▶ İnfeksiyon ve mutagenез riski yok
- ▶ Hızla eksprese olabilir
- ▶ mRNA normal hücre süreçleri içinde yıkılır
- ▶ Yarılanma ömrü modifiye edilebilir
- ▶ mRNA daha stabil hale getirilebilir
- ▶ Taşıyıcı moleküllerle hızla hücre içine alınımı sağlanabilir
- ▶ Tekrarlanarak alınabilir
- ▶ Hızla , ucuz üretim
- ▶ Güçlü immunojenik yanıt

RNA stabilitesi düşük

mRNA aşılarının immunojenitesi ve etkililiğini test etmek için COVID-19'dan önce de çalışmalar yapılıyordu

Table 1 | mRNA vaccine complexing strategies for *in vivo* use

Delivery system type	Route of delivery	Species	Target
Commercial transfection reagent	i.n.	Mouse	OVA ¹⁴⁵
Protamine	i.d.	Mouse, ferret, pig and human	Influenza virus ^{18,52} , melanoma ¹⁵⁰ , non-small-cell lung cancer ²⁰⁰ , prostate cancer ^{36,52,151} , rabies virus ⁵⁶ , OVA ^{36,52,155} and Lewis lung cancer ¹⁵⁵
Protamine liposome	i.v.	Mouse	Lung cancer ²⁰¹
Polysaccharide particle	s.c.	Mouse and rabbit	Influenza virus ⁵⁸
Cationic nanoemulsion	i.m.	Mouse, rabbit, ferret and rhesus macaque	Influenza virus ⁵⁶ , RSV ⁵⁰ , HIV-1 (REFS 50,97), HCMV ⁵⁰ , Streptococcus spp. ¹⁰⁹ , HCV and rabies virus ⁵⁷
Cationic polymer	s.c. and i.n.	Mouse	Influenza virus ⁵⁹ , and HIV-1 (REFS 110,111)
Cationic polymer liposome	i.v.	Mouse	Melanoma ^{202,203} , pancreatic cancer ²⁰⁴
Cationic lipid nanoparticle	i.d., i.v. and s.c.	Mouse	HIV-1 (REF. 109) and OVA ¹⁵²
Cationic lipid, cholesterol nanoparticle	i.v., s.c. and i.s.	Mouse	Influenza virus ^{56,108} , melanoma ^{58,141} , Moloney murine leukaemia virus, OVA, HPV and colon cancer ⁵⁹
Cationic lipid, cholesterol, PEG nanoparticle	i.d., i.m. and s.c.	Mouse, cotton rat and rhesus macaque	Zika virus ^{20,25,112} , influenza virus ^{22,94,95,205} , RSV ¹⁹ , HCMV, rabies virus ³⁷ and melanoma ¹⁵³
Dendrimer nanoparticle	i.m.	Mouse	Influenza virus, Ebola virus, <i>Toxoplasma gondii</i> ⁶⁰ and Zika virus ⁵⁸

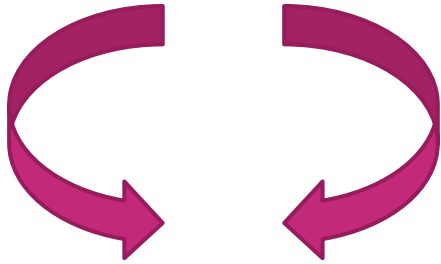
HCMV, human cytomegalovirus; HCV, hepatitis C virus; HPV, human papillomavirus; i.d., intradermal; i.m., intramuscular; i.n., intranasal; i.s., intrasplenic; i.v., intravenous; OVA, ovalbumin-expressing cancer models; PEG, polyethylene glycol; RSV, respiratory syncytial virus; s.c., subcutaneous.

Table 2 | Clinical trials with mRNA vaccines against infectious diseases

Sponsoring institution	Vaccine type (route of administration)	Targets	Trial numbers (phase)	Status
Argos Therapeutics	DC EP with autologous viral Ag and CD40L mRNAs (i.d.)	HIV-1	<ul style="list-style-type: none"> • NCT00672191 (II) • NCT01069809 (II) • NCT02042248 (I) 	<ul style="list-style-type: none"> • Completed¹⁰⁵ • Completed; results NA • Completed; results NA
CureVac AG	RNActive viral Ag mRNA (i.m., i.d.)	Rabies virus	NCT02241135 (I)	Active ^{56,91}
Erasmus Medical Center	DC loaded with viral Ag mRNA with TriMix (i.nod.)	HIV-1	NCT02888756 (II)	Recruiting
Fundació Clínic per la Recerca Biomèdica	Viral Ag mRNA with TriMix (NA)	HIV-1	NCT02413645 (I)	Active
Massachusetts General Hospital	DC loaded with viral Ag mRNA (i.d.)	HIV-1	NCT00833781 (II)	Completed ¹⁰⁴
McGill University Health Centre	DC EP with autologous viral Ag and CD40L mRNAs (i.d.)	HIV-1	NCT00381212 (I/II)	Completed ¹⁰²
Moderna Therapeutics	Nucleoside-modified viral Ag mRNA (i.m.)	Zika virus	NCT03014089 (I/II)	Recruiting ⁸⁵
		Influenza virus	NCT03076385 (I)	Ongoing ²²

The table summarizes the clinical trials registered at ClinicalTrials.gov as of 5 May 2017. Ag, antigen; CD40L, CD40 ligand; DC, dendritic cell; EP, electroporated; i.d., intradermal; i.m., intramuscular; i.nod., intranodal; NA, not available.

- ▶ Çin'in Ocak 2020'de SARS-CoV-2 genomunu paylaşmasından sonra 11 ay içinde Pfizer/BioNTech ve Moderna FDA ve EMA'dan acil kullanım onayı aldı.
- ▶ Bilinen en hızlı onay
- ▶ Örneği görülmemiş bir fon desteği
- ▶ İlaç endüstrisi daha önceki daha önceki çalışmalardan yararlandı
- ▶ Adenovirus temelli aşılar ve diğerleri



Yeni aşı platformlarının yararı: HIZ

Yeni platformlarla aşı gelişiminin hız sınırlayan elementleri azaltılabilir.
Platform aşılara özel düzenlemeler yapılabilir.

Yeni sorun oluşturan infeksiyonlarda COVID-19'a kadar yaklaşım

- ▶ Bir mikroorganizma, bir ilaç
- ▶ Yeni sorun oluşturan infeksiyonlarda aşının geliştirilmesi ve onaylanması zaman alıcı, bazen kısıtlı pazar
- ▶ Son yıllarda platform teknolojisi tek bir sistemden bir çok aşıyı hızla üretilmesine olanak sağlıyor.

Vaccines: past, present and future

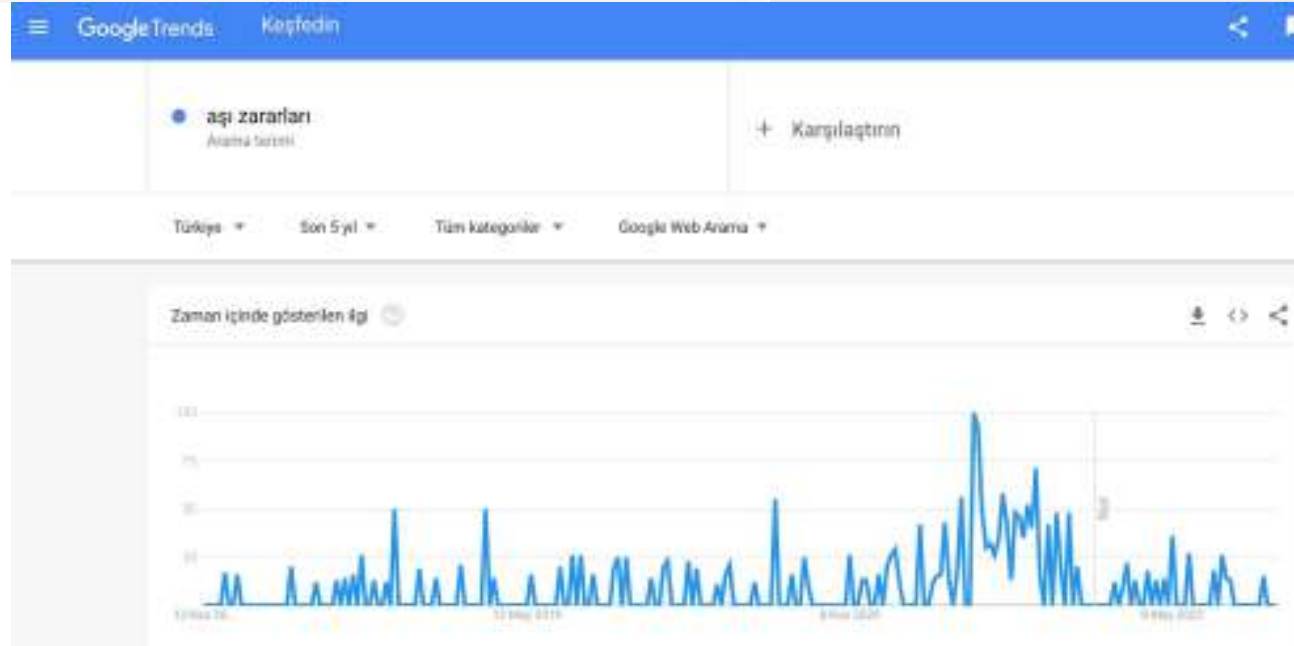
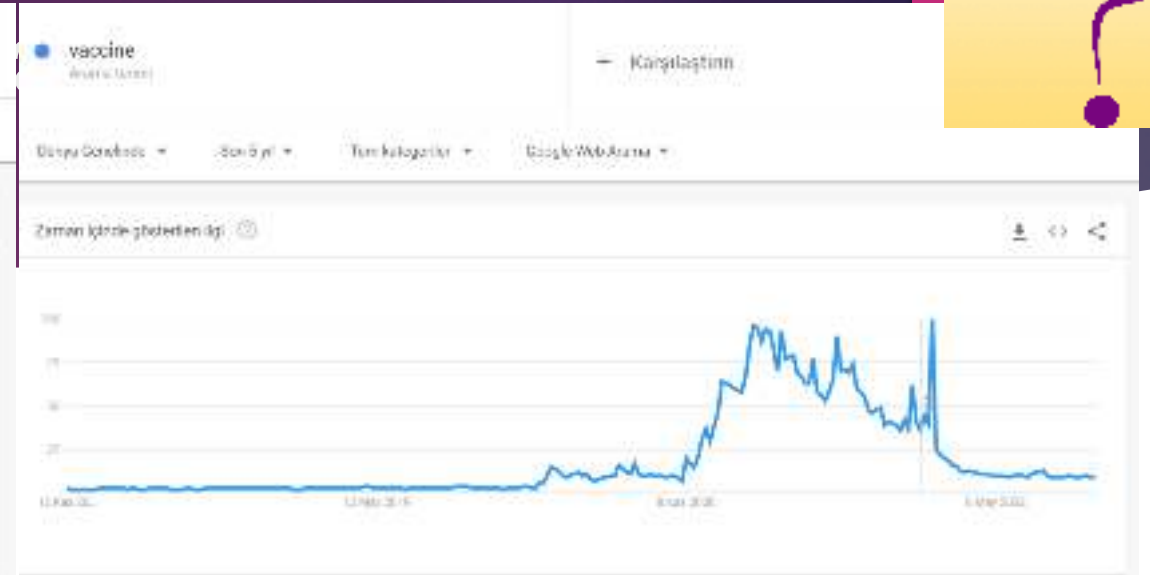
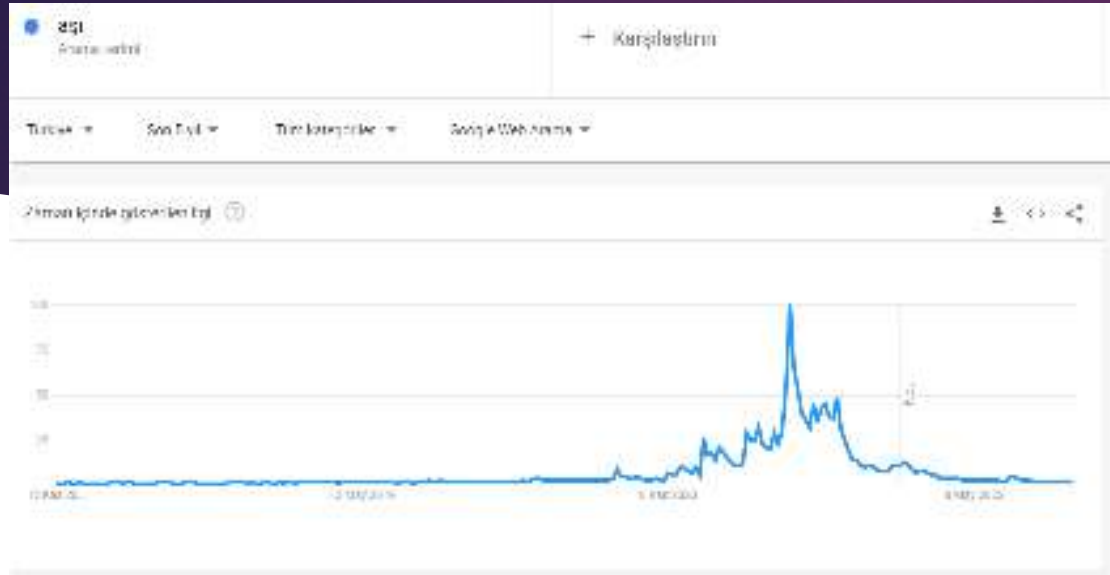
Stanley A Plotkin

The vaccines developed over the first two hundred years since Jenner's lifetime have accomplished striking reductions of infection and disease wherever applied. Pasteur's early approaches to vaccine development, attenuation and inactivation, are even now the two poles of vaccine technology. Today, purification of microbial elements, genetic engineering and improved knowledge of immune protection allow direct creation of attenuated mutants, expression of vaccine proteins in live vectors, purification and even synthesis of microbial antigens, and induction of a variety of immune responses through manipulation of DNA, RNA, proteins and polysaccharides. Both noninfectious and infectious diseases are now within the realm of vaccinology. The profusion of new vaccines enables new populations to be targeted for vaccination, and requires the development of routes of administration additional to injection. With all this come new problems in the production, regulation and distribution of vaccines.

Yeni sorunlar.....

- Endüstri ve tedarik problemleri
- Aşıların maliyeti de artık bir sorun çünkü yeni aşılar geliştirmek için 300 ila 800 milyon dolar ve araştırma yapan şirketler ve geliştirme maliyetleri karşılamalıdır. aşı uygulanacaksa genel olarak dünya çapında, çeşitli koşullar korunmalıdır
- Aşı karşıtı gruplarda aşı güvenliğinin artması talebi







Contents lists available at ScienceDirect

Vaccine

journal homepage: www.elsevier.com/locate/vaccine

Conspiracy theories and misinformation about COVID-19 in Nigeria: Implications for vaccine demand generation communications



Chizoba Wonodi^{a,1}, Chisom Obi-Jeff^{b,1,*}, Funmilayo Adewumi^b, Somto Chloe Keluo-Udeke^c,
Rachel Gur-Arie^d, Carleigh Krubiner^d, Elana Felice Jaffe^e, Tobi Bamiduro^b, Ruth Karron^a, Ruth Faden^a

^a Johns Hopkins University Bloomberg School of Public Health, Baltimore, MD, United States

^b Direct Consulting and Logistics Limited Abuja, Federal Capital Territory, Nigeria

^c Women Advocates for Vaccine Access Abuja, Federal Capital Territory, Nigeria

^d Berman Institute of Bioethics, Johns Hopkins University, Baltimore, MD, United States

^e University of North Carolina, School of Medicine, Chapel Hill, NC, United States

ARTICLE INFO

Article history:

Received 31 October 2021

Received in revised form 2

Accepted 1 February 2022

Available online 7 February

Keywords:

Conspiracy theory

Misinformation

COVID-19 vaccines

Risk communication

Demand generation commu-

Nigeria

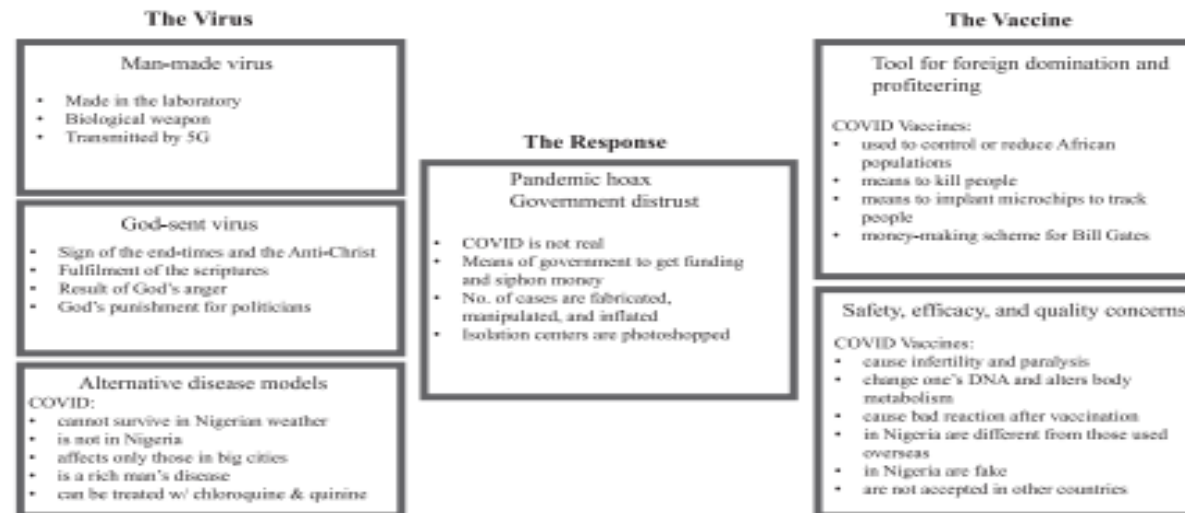
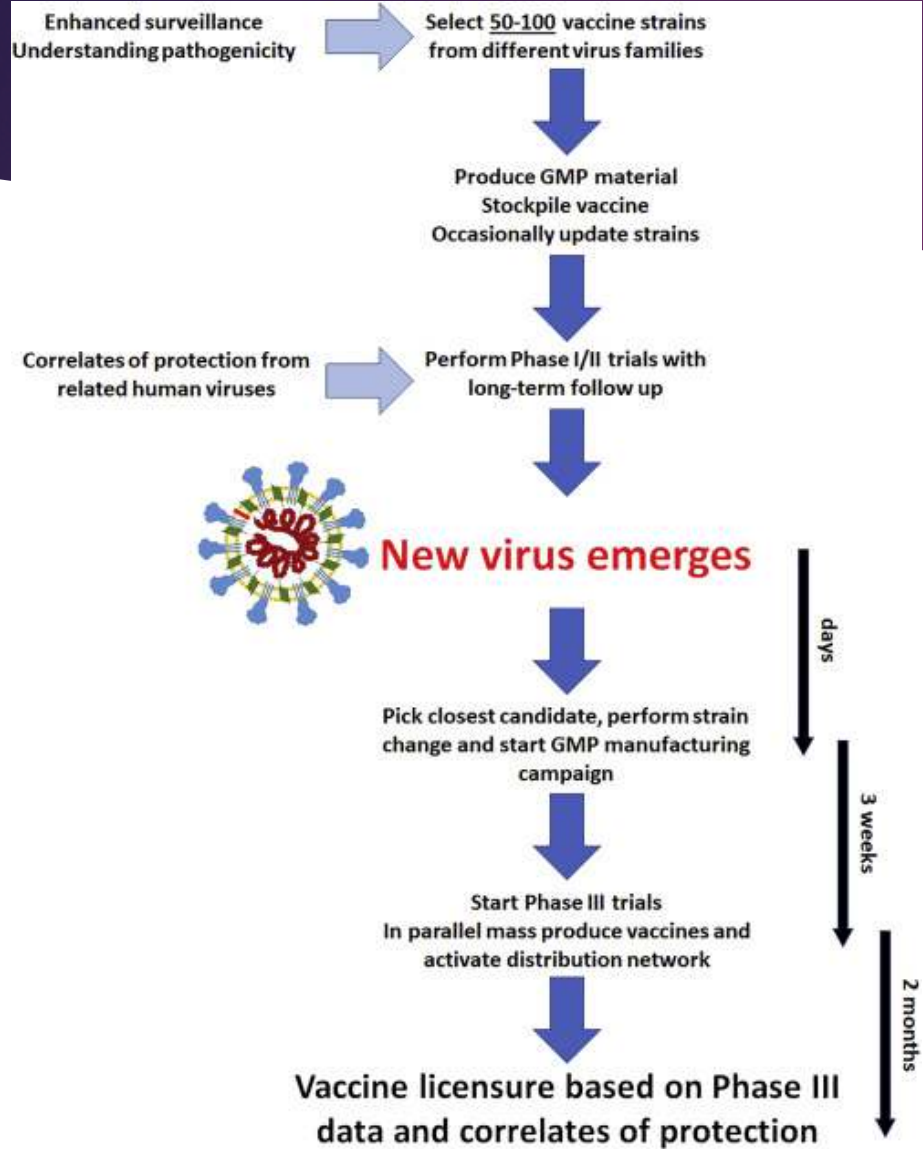


Fig. 1. Conspiracy theories and misinformation about COVID-19 and the vaccines in Nigeria.

Pandemilere hazırlık

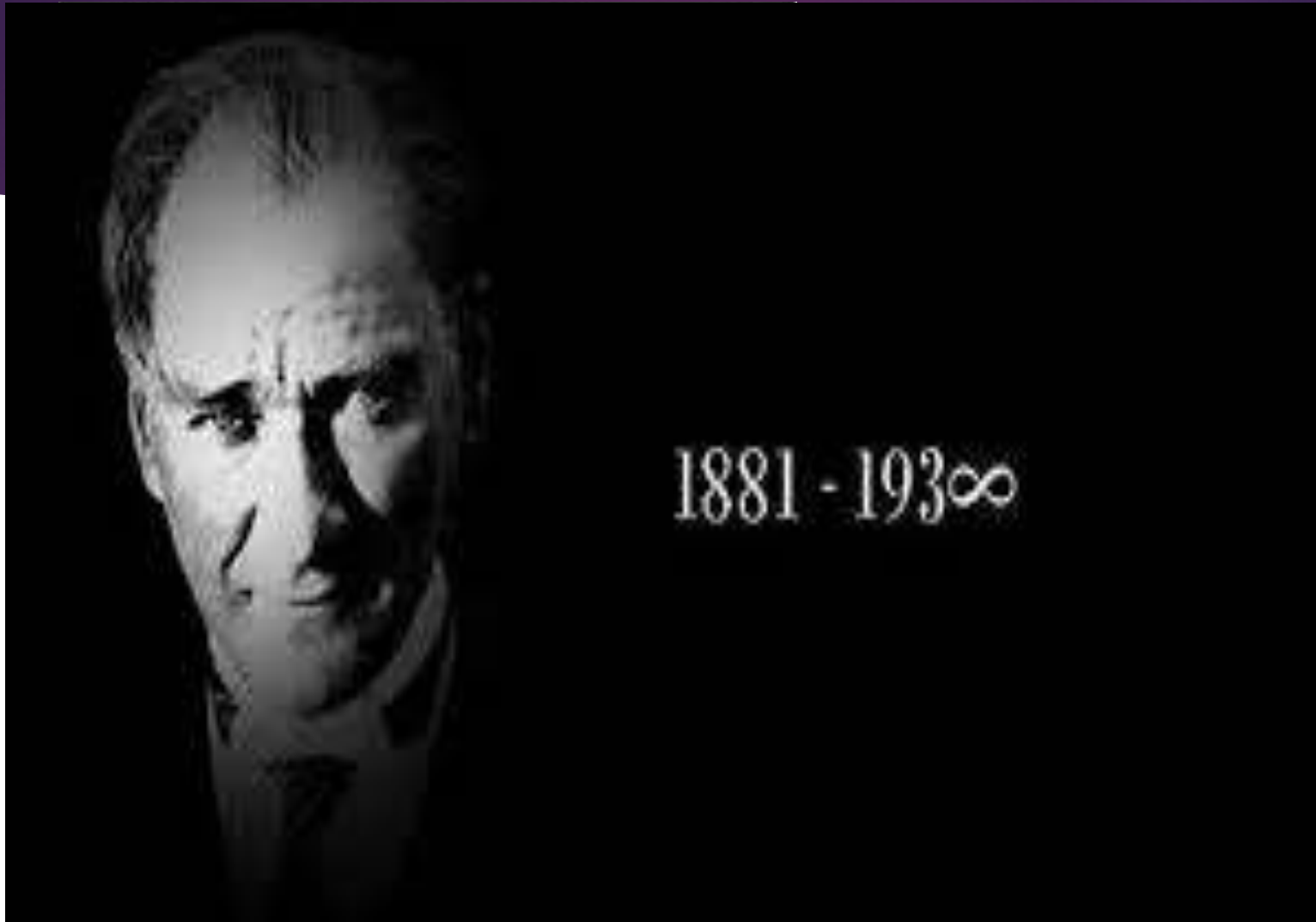


Olası virüsler seçilir

Aşı farklı platformlarda üretilebilir.
Faz I ve faz II çalışmaları yapılır.

Yeni ya da sorun oluşturan virüse
teknoloji adapte edilir.

Pre-emptif ve reaktif aşı tasarımı,
geliştirme ve üretme aşamaları
ne kadar planlanırsa
pandemilerde daha hızla yanıt
verilebilir.



1881 - 193∞



Teşekkürlerimle.