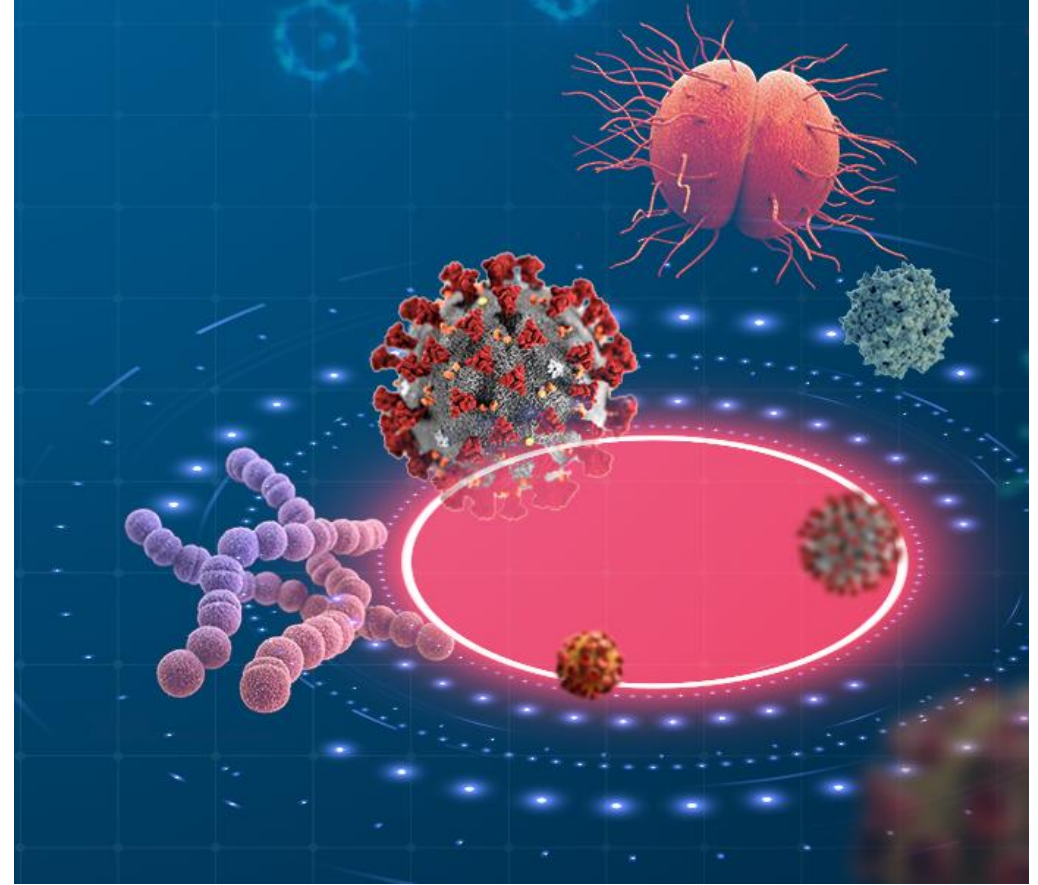


# Geliştirilmekte olan COVID-19 Aşıları

Selim BADUR, PhD  
Scientific Affairs & Public Health Director for Emerging Market  
GSK-Vaccine



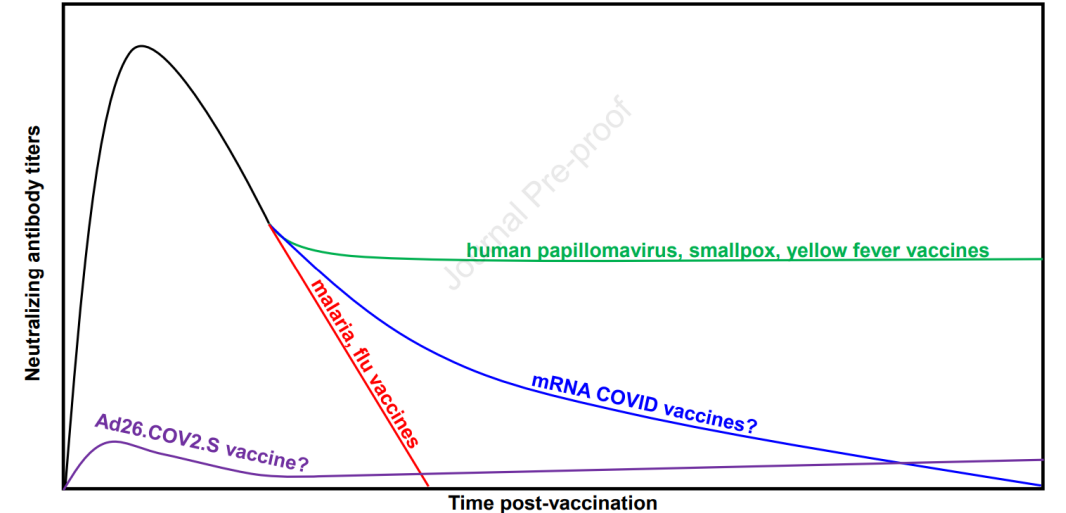
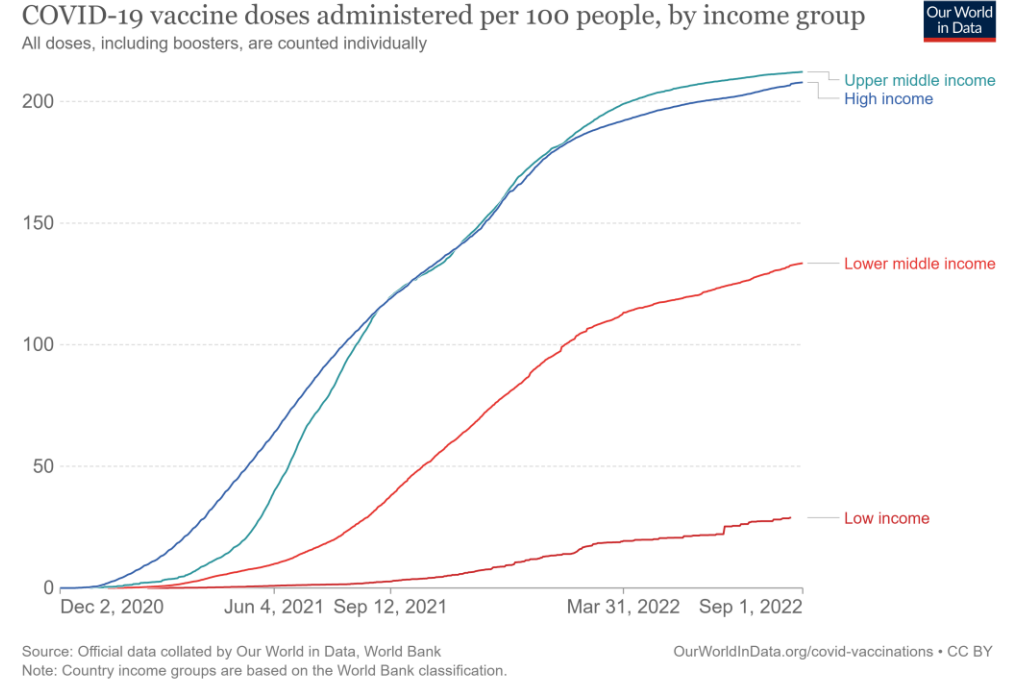


### COVID-19 Aşılması:

- Dünyadaki insanların %67,9'u en az bir doz aşı ile bağışıklandı;
- Küresel boyutta 12,69 milyar doz aşı uygulandı; her gün 3,87 milyon doz aşı uygulanmakta;
- Gelişmekte olan (LIC) ülkelerde insanların %22,3'ü tek doz aşıya erişmiş bulunuyor.

# Aşılamada gelinen nokta

- Pandemi ile mücadelede en etkili yol
- Ancak sorunlar var:
  - Eşitsiz dağılım (ülkeler arası, aynı ülke içinde)
  - Aşı-karşıtları
  - Etkililik tartışmalı !
- Aşılanmanın yetersiz kaldığı durumlar
- Toplumsal bağışıklık mümkün mü?
- Sorun aşılarda mı? yoksa enfeksiyonun özelliğinde mi?



# Global impact of the first year of COVID-19 vaccination: a mathematical modelling study

Oliver J Watson\*, Gregory Barnsley\*, Jaspreet Toor, Alexandra B Hogan, Peter Winskill, Azra C Ghani

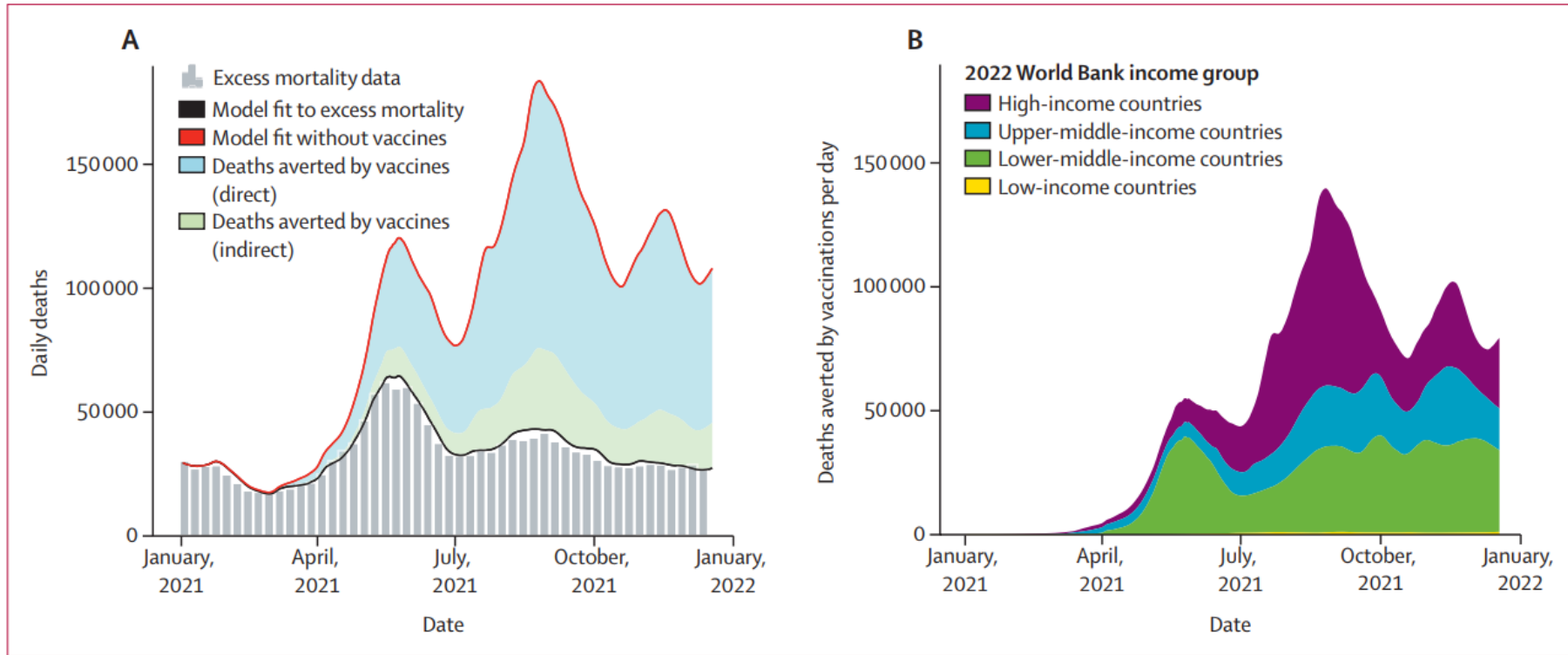


Figure 1: Global COVID-19 deaths averted due to vaccination based on excess mortality

**COVID-19 aşılması > 10 M ölümü engellemiştir.**

# Aşılılarda gözlenen enfeksiyonlar (*Breakthrough infections*): “Aşıya rağmen hastalanma”

➔ Tam aşıli bireylerde gözlenen SARS-CoV-2 enfeksiyonu\*

## «Breakthrough infections»:

\* zamanla azalan bağışıklık

İsrail Sağlık Bakanlığı, 2. dozdan 4-6 ay sonra semptomatik enfeksiyonlara karşı aşı etkililiğini %40 olarak bildirmiştir: önemli düşüş<sup>3</sup>

\* varyant enfeksiyonu

Ortaya çıkan VOCs'lara karşı azalmış aşı etkinliği sonucu «aşıya rağmen hastalanma» gözlenebilir; bunun sonucu yeni aşılamalara gerek vardır<sup>1</sup>

\* baskılanmış immünite & aşıya yetersiz yanıt

İmmün sistemlerinde sorun olan kişiler tam aşılanırsalar bile, bu tip sorunu olmayanlara kıyasla, COVID-19 geliştirme riski taşırlar<sup>2</sup>

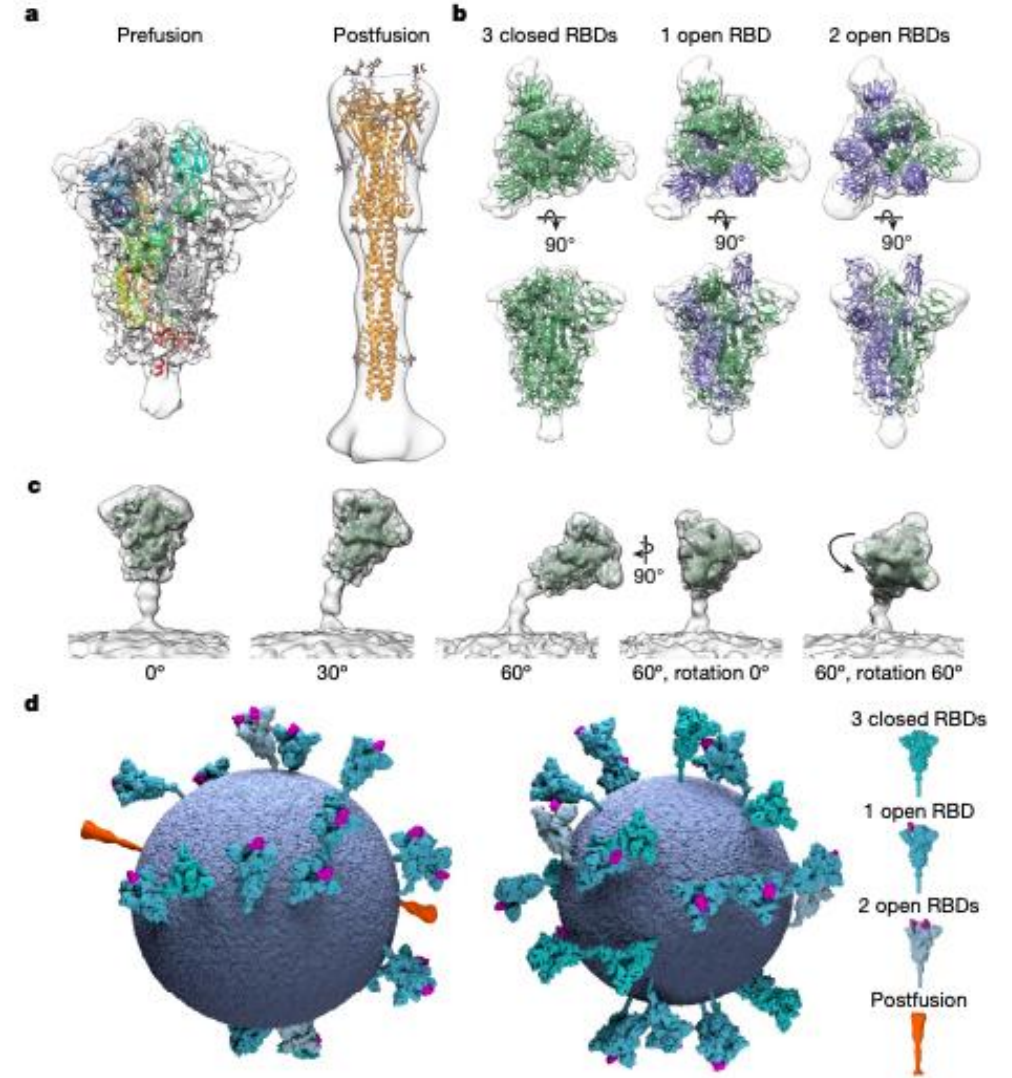
### \* Özellikleri:

- Onaylanmış / kullanım izini olan aşılarda önerilen dozlarda uygulanmasından 14 gün sonra gözlenen enfeksiyonlar
- Genelde **hafif, asemptomatik enfeksiyonlar**, IgG düzeyi anlamlı derecede yükselir ve süratle azalır; **viral atılım süreci** kısadır<sup>1</sup>
- Viral Aşılanarlarda gözlenen enfeksiyonlarda, aşısızlara kıyasla, **viral yük** yüksektir ancak aşıllılarda süratle azalır; attıkları virüs miktarı, aşısızlarda gözlenenlere kıyasla düşüktür<sup>2</sup>

# Aşılarında ana hedef spike proteindir

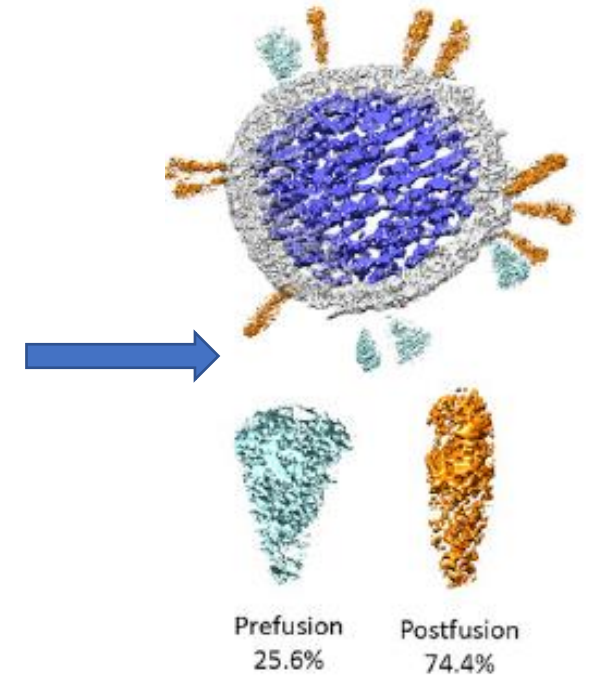
## Spike form ve konformasyonları

- Viriyon başına  $24 \pm 9$  Spike trimeri
- %97 prefüzyon - %3 postfüzyon formunda
- Prefüzyon trimerlerinin konformasyonları
  - Tam kapalı %31
  - Tek RBD açık %55
  - İki RBD açık %14
- **İnaktivasyon ve saflaştırma işlemleri trimer form ve konformasyonunu etkiliyor**
- **Spike proteini glikozillenmiştir; oranı immün uyarıyı etkiler**



# İnaktif Aşılar da üretim süreçleri ve S proteini

- Saflaştırma işlemleri çeşitli; **saflık oranları tam bilinmiyor**
- Üretimde kullanılan **hücre kültüründen gelen proteinler !**
- İçerdiği S proteininin özellikleri konusunda fazla bilgi yok
  - **Beta-propiyolakton** ile inaktivasyon ve saflaştırma aşamaları “post-füzyon” S proteini sentezine ve S1 ayrışmasına neden olur
  - **Formalin** ile inaktivasyon ise pre-füzyon konfirmasyonunun korunmasına yol açar
- **Adjuvan kullanımı:**
  - Alum kullanımı söz konusu (Th1 / Th2 yönlenmesi)
  - Alum + TLR 7/8 agonisti; Alum + CpG..
- **Tüm virüs partikülü kullanımı nedeni ile S proteini dışındaki M, N, E proteinlerinin varlığı...: Adjuvan etki ve daha kapsayıcı koruma...**



## Immunoinformatic identification of B cell and T cell epitopes in the SARS-CoV-2 proteome

Stephen N. Crooke, Inna G. Ovsyannikova, Richard B. Kennedy & Gregory A. Poland<sup>✉</sup>

## Bioinformatic prediction of potential T cell epitopes for SARS-Cov-2

Kazuma Kiyotani<sup>1</sup> · Yujiro Toyoshima<sup>1</sup> · Kensaku Nemoto<sup>1</sup> · Yusuke Nakamura<sup>1</sup>

- **SARS-CoV-2 Wuhan suşlarında:**
  - \* S proteininde: 444 epitop
  - \* E proteininde: 29 epitop
  - \* M proteininde: 132 epitop
  - \* N proteininde: 106 epitop
- **SARS-CoV-2 varyantlarında ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$  ve  $\lambda$ ):**
  - \* S proteininde %14 epitop kaybı
  - \* E proteininde % 2 epitop kaybı
  - \* M proteininde %3 epitop kaybı
  - \* N proteininde %14 epitop kaybı olmakta

### E ve M proteinlerinde aa dizileri korunmakta

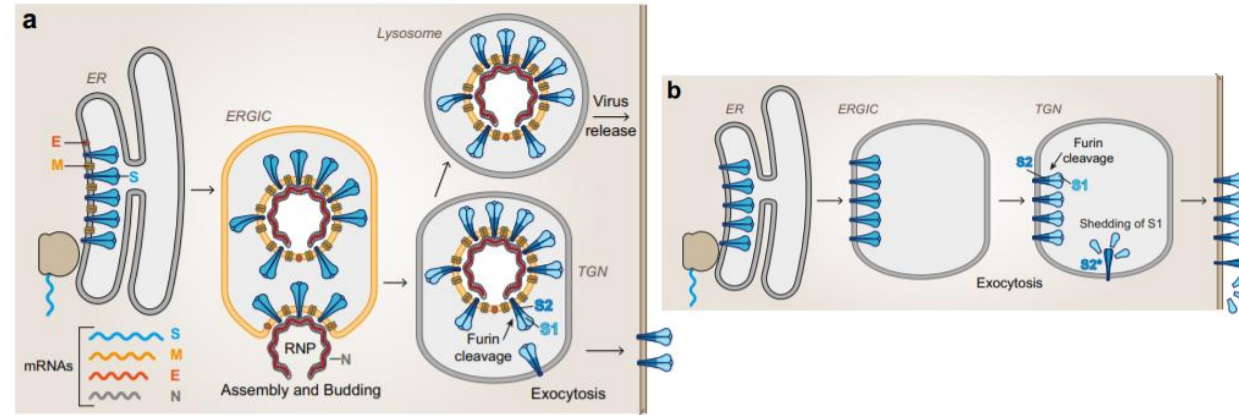
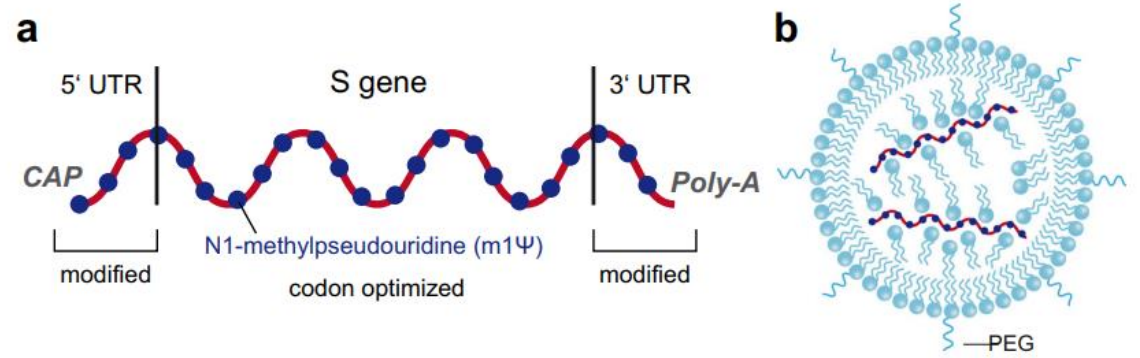
- **Yapısı korunan bu proteinler sayesinde İNAKTİF aşılar için B ve T hücrelerinin sağladığı bağışıklık korunmakta ...**

- **Bu aşıların mutasyonlardan daha az etkilenmesi doğal !**



# mRNA Aşılarında üretim süreçleri ve S proteini

- Transkripsiyon sonrasında mRNA'nın saflaştırılması: **dsRNA'nın uzaklaştırılması**, abartılı doğal bağışık yanıtı ve reaktogeniteyi engellemek için
- **5' ve 3' UTR bölgelerinde farklılaşmaya** gidilerek mRNA'yı stabil kılmak ve translasyonu arttırma sağlanır
- Tüm **ÜRİDİN** molekülleri yerine **N1 metilpsödoüridin (m1Ψ)** yerleştirilerek RNA stabilitesi arttırılır
- **Doğal enfeksiyondakinden farklı biçimde hücre içinde sadece S proteini sentezlenir**

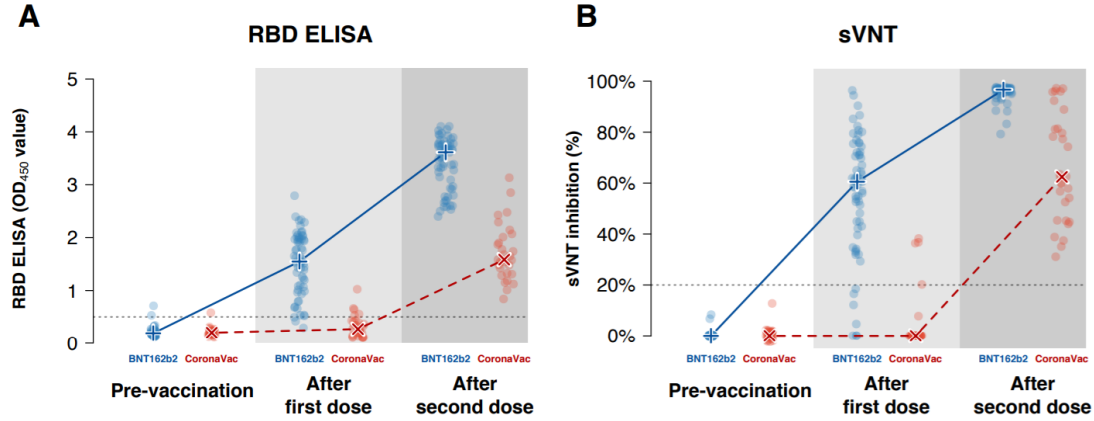


## Yanıt Bekleyen Sorular

- mRNA'nın protein sentezi hangi HÜCREDE oluyor?
- mRNA'nın kalıcılığı ve ekspresyon süresi? (10 gün kadar !)

# İnaktif ve mRNA Aşılarında Antikor yanıtı.....

## BioNTech produces 10 times more antibodies than China's Sinovac: study



*What level of neutralising antibody protects from COVID-19?*

David S Khoury<sup>1\*</sup>, Deborah Cromer<sup>1\*</sup>, Arnold Reynaldi<sup>1</sup>, Timothy E Schlub<sup>1,2</sup>, Adam K Wheatley<sup>3</sup>, Jennifer A Juno<sup>3</sup>, Kanta Subbarao<sup>3, 4</sup>, Stephen J Kent<sup>3, 5, 6</sup>, James A Triccas<sup>7\*</sup>, Miles P Davenport<sup>1\*#</sup>.

**YÜKSEK ANTİKOR DÜZEYİ İYİ ve ÖNEMLİ BİR «ŞEY» mi???**

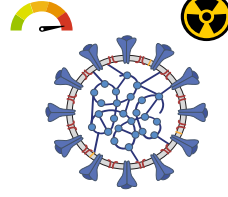
## Gelecekte Kullanıma Girecek Aşılar



- Elimizdeki aşilar ile koruyuculuk 5-6 ayda düşüyor; ve bu durum tüm aşilar için söz konusu
- *Booster* doz gerekli...ancak sorunu çözüyor mu?
- Ne yapılabilir? Yapılabilir mi?
- Yeni aşilar: kime, ne için kullanılacak?

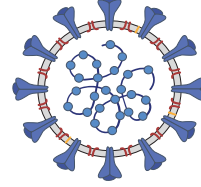
# COVID-19 İçin Kullanılan Aşı Üretim Teknikleri

## İnaktif aşı



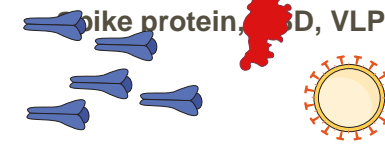
Examples: Sinovac,  
Sinopharm

## Canlı-atenüe aşı



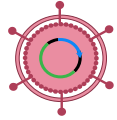
Examples: Codagenix,  
Ankara

## Rekombinan protein



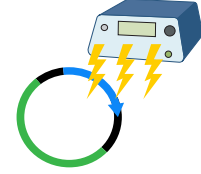
Examples: Novavax,  
Vaxine

## İnaktif viral vektör



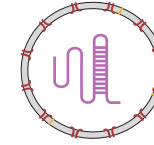
Examples: Oxford,  
CanSino

## DNA



Examples: Inovio, Zydus  
Cadila

## mRNA



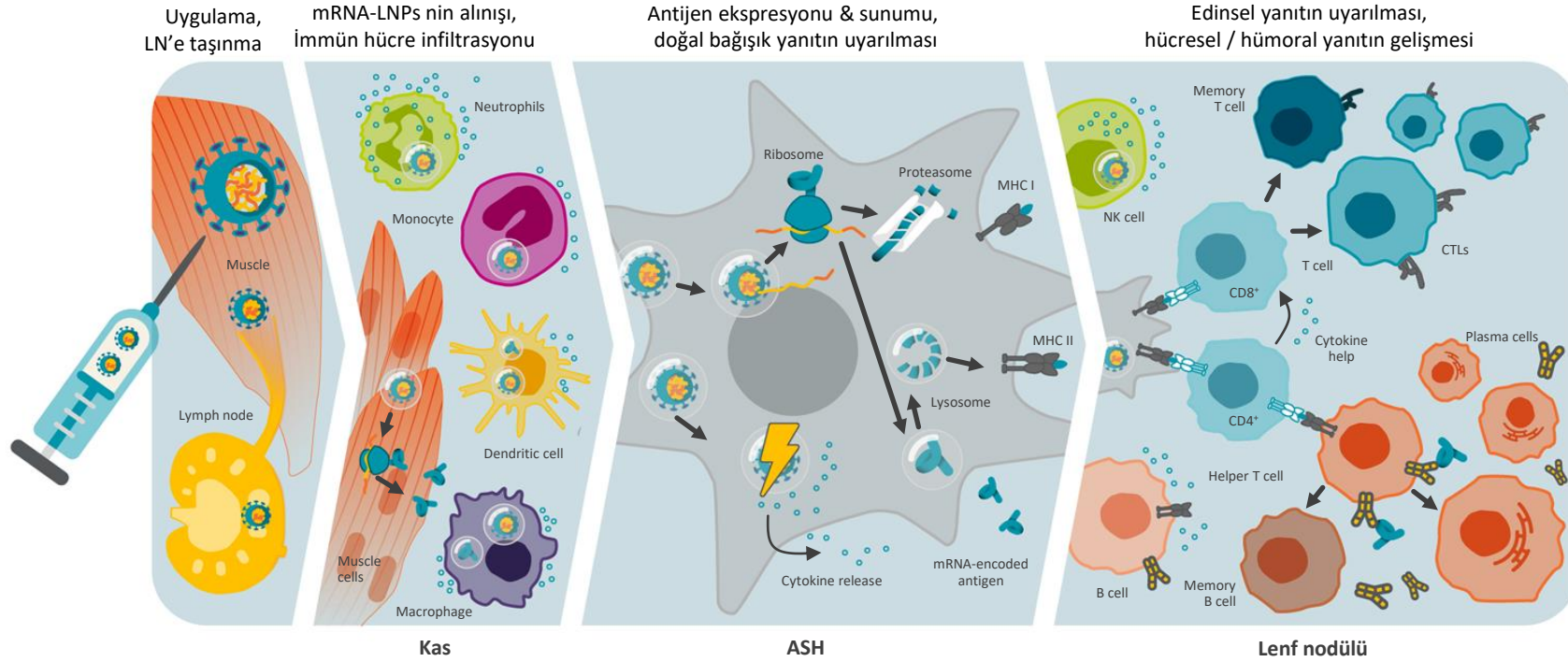
Examples: Moderna,  
BioNTech

**Bunlar arasında, en önemli gelişmelerin olacağı varsayılan: mRNA aşıları**

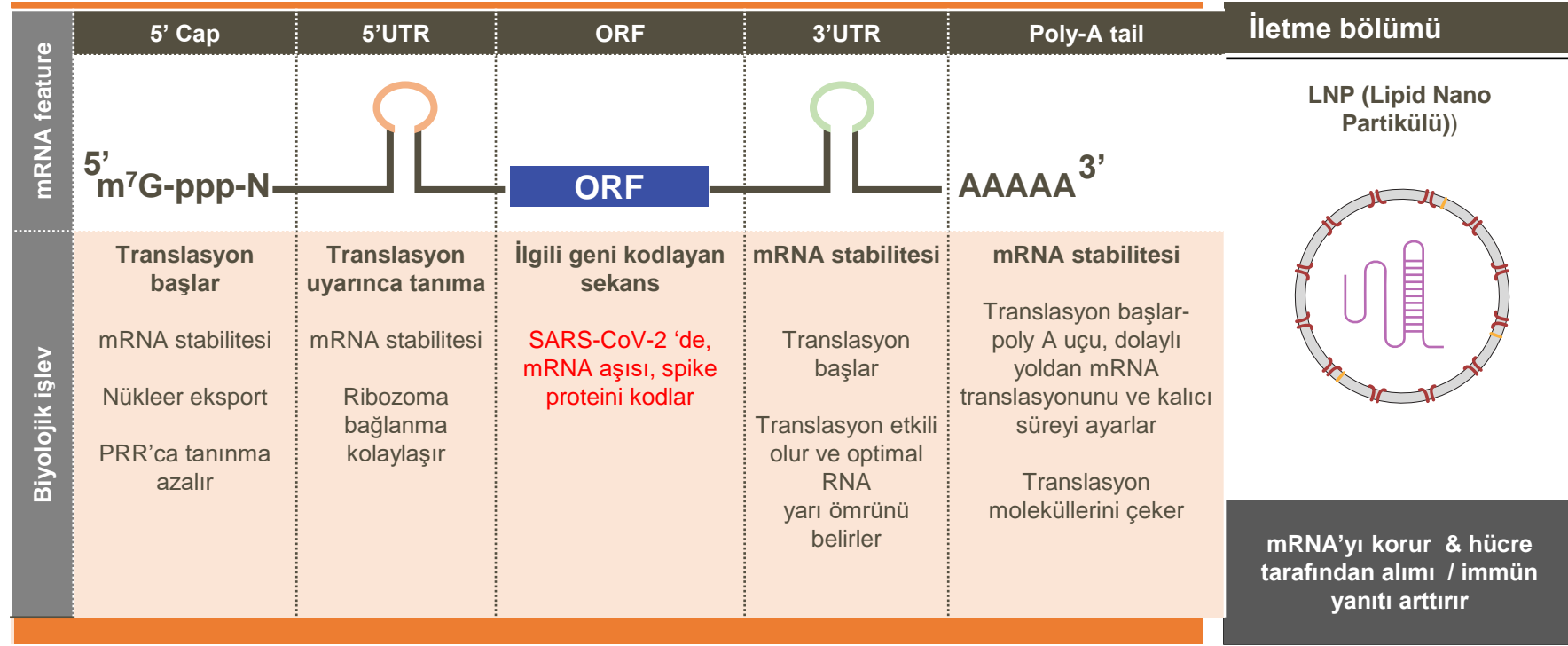
Gelmekte olan aşılar:

- mRNA (SAM): CUREVAC
- Adjuvanlı aşılar: Sanofi, Medicago, SK Bioscience...
- IN aşılar

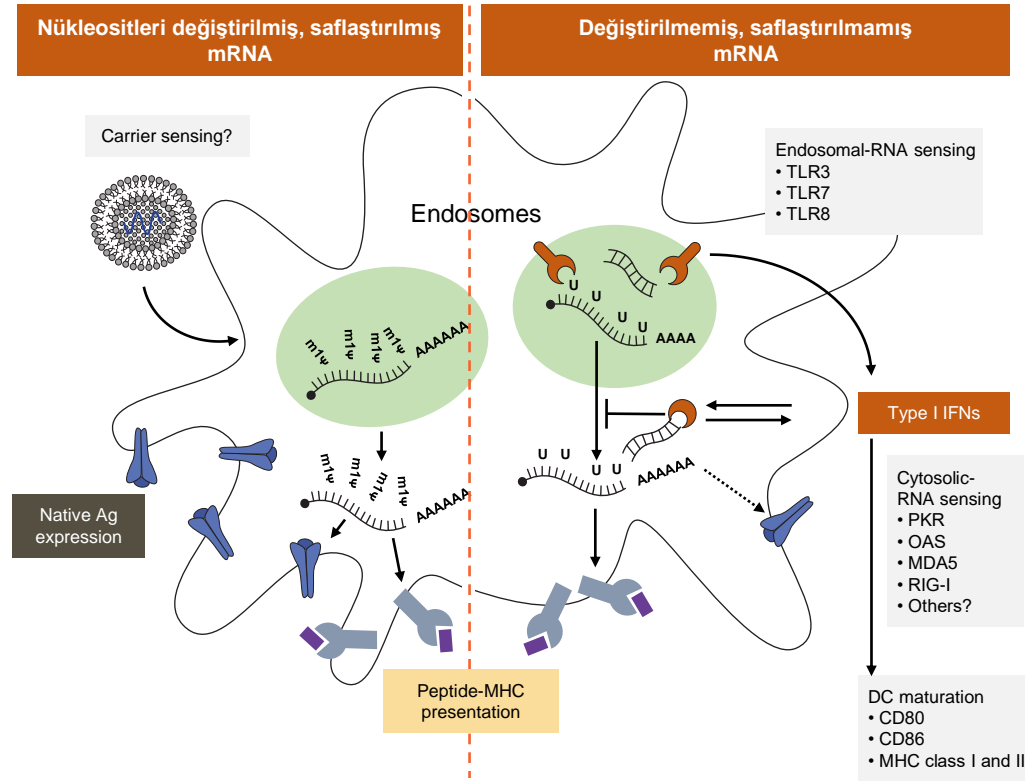
# mRNA aşıları, vücutta antijen sentezlenmesini sağlayarak, doğal bağışıklığı uyarır<sup>1,2</sup>



# 1)-mRNA aşılıarı: mRNA + vücuda iletme bölümlerinden (LNP) oluşur



# Ekzojen mRNA'nın immünomodülatör özelliğinin arttırılması: doğru dengenin sağlanması



- Tip I IFNs**
- + Yanıt indüksiyonuna katkı
  - Kodlanacak protein ekspresyonuna etki
  - Yan etki oluşumu

## mRNA optimasyon teknikleri

mRNA stabilitesini ve kodlayacağı proteininin ekspresyonunun arttırma	İmmünojenite ve tolerabilitenin değiştirilmesi
<ul style="list-style-type: none"> <li>Sentetik CAP analogları</li> <li>5' cap ve 3' Poly(A) uç- kısımlarının eklenmesi</li> <li>5'-UTR veya 3'-UTR seçimi</li> <li>Translasyonu arttırmak için sekans / kodon optimasyonu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Modifiye nükleositler kullanarak doğal bağışıklık uyarısını azaltmak, translasyonu arttırmak</li> <li>dsRNA uzaklaştırılması için saflaştırma</li> </ul>

Ag, antigen; CD, cluster of differentiation; DC, dendritic cells; dsRNA, double-stranded RNA; IFN, interferon; MDA-5, melanoma differentiation-associated protein 5; MHC, major histocompatibility complex; mRNA, messenger RNA; OAS, 2'-5'-oligoadenylate synthetase; PKR, protein kinase R; RIG-I, retinoic acid-inducible gene I; RNA, ribonucleic acid; TLR, toll-like receptor; UTR, untranslated region

# Replike olmayan SARS-CoV-2 mRNA aşısı

(1) mRNA, LNP içinde verilir . mRNA'nın süratle yıkımı önlenir; hücre içine giriş kolaylaşır

(2) Endositoz uyarınca hücre içine giriş

(3) Sitoplazma içinde mRNA açığa çıkar

(4) mRNA, ribozomlar içinde translasyona uğrar ve S proteini üretilir

(5) S proteini proteazomlarca parçalanır, ortaya çıkan peptidler, MHC içinde hücre yüzeyine çıkarlar

(6) Ayrıca S proteini salgılanması olur ve antijen olarak yüzeyden dışarı çıkar

(7) Doğal ve edinsel bağışıklık hücreleri S proteini ya da parçalarının uyarılır; immün yanıt oluşur

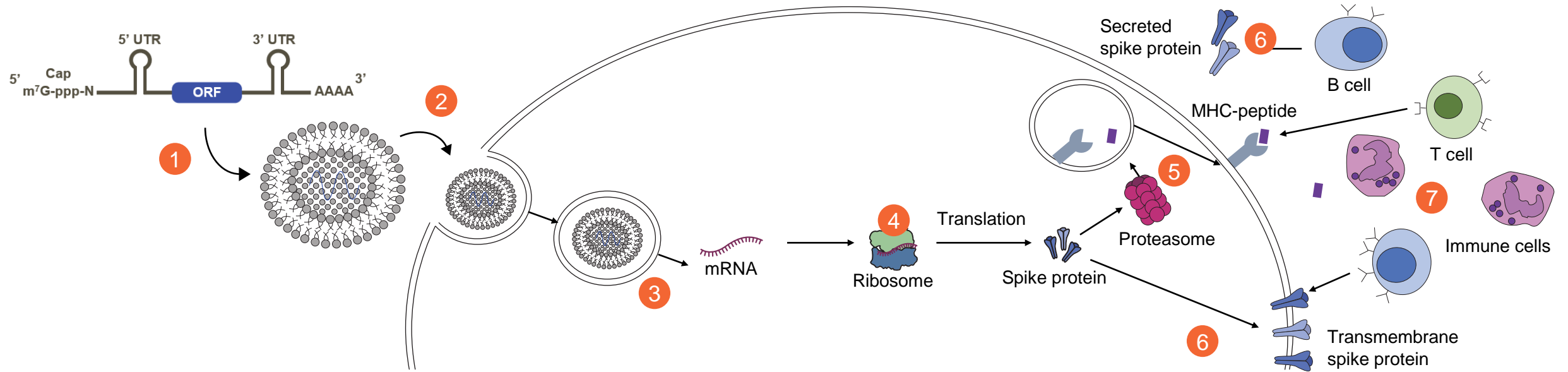


Figure adapted from Jackson et al. *npj Vaccines*. 2020;5:11 and Nance & Meier. *ACS Cent Sci*. 2021;7:748–756. This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons CC BY license, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

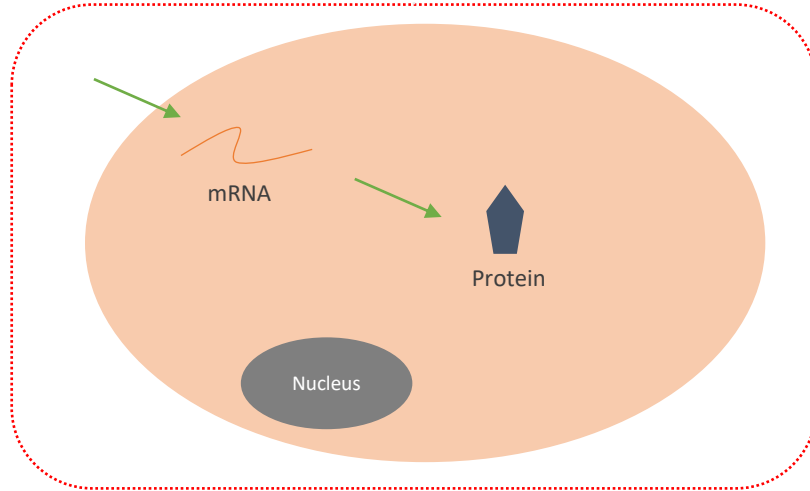
CoV, coronavirus; LNP, lipid nanoparticle; MHC, major histocompatibility complex; mRNA, messenger ribonucleic acid; ORF, open reading frame; SARS, severe acute respiratory syndrome; UTR, untranslated region



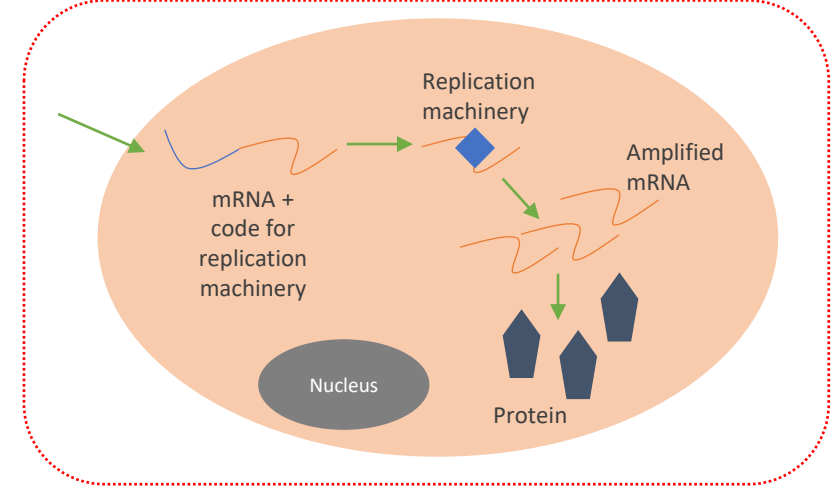
# Replike olmayan (NRM) ve olan (SAM) mRNA aşıları ile protein sentezi



- NRM'ler sadece istenen proteini (örnek: viral proteini) kodlar<sup>1,2</sup>
- Sentezlenen protein miktarı, hücreye verilen NRM miktarı ile orantılıdır<sup>3</sup>



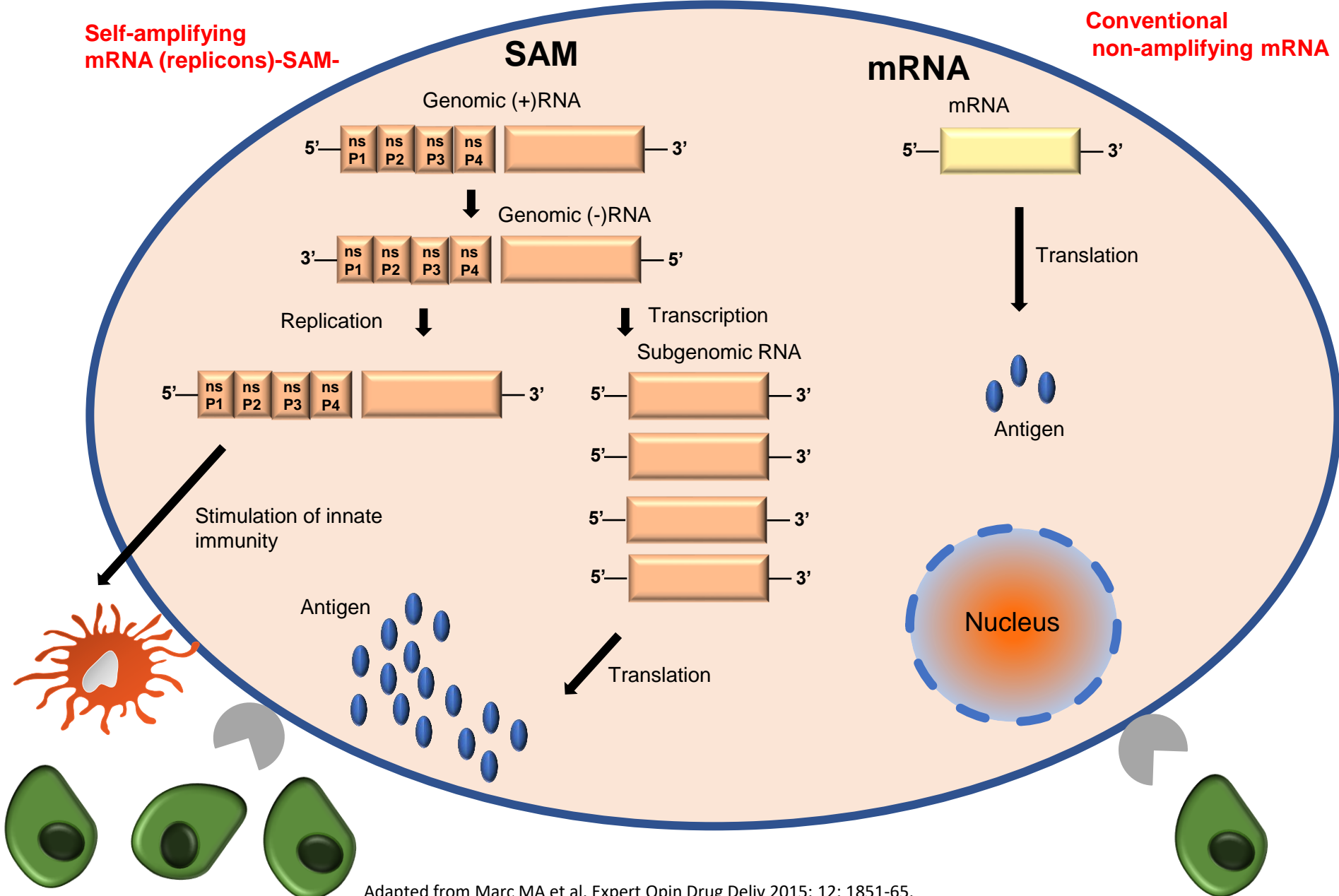
- SAM 'ler ilgili proteini ve viral replikasyon mekanizmasını kodlar<sup>1,2</sup>
- mRNA, hücreye verildikten sonra çoğalır<sup>2</sup>
- Sentezlenen protein miktarı ilk aşamada uygulanan SAM miktarından fazladır<sup>2</sup>



# mRNA aşularının tipleri

Self-amplifying mRNA (replicons)-SAM-

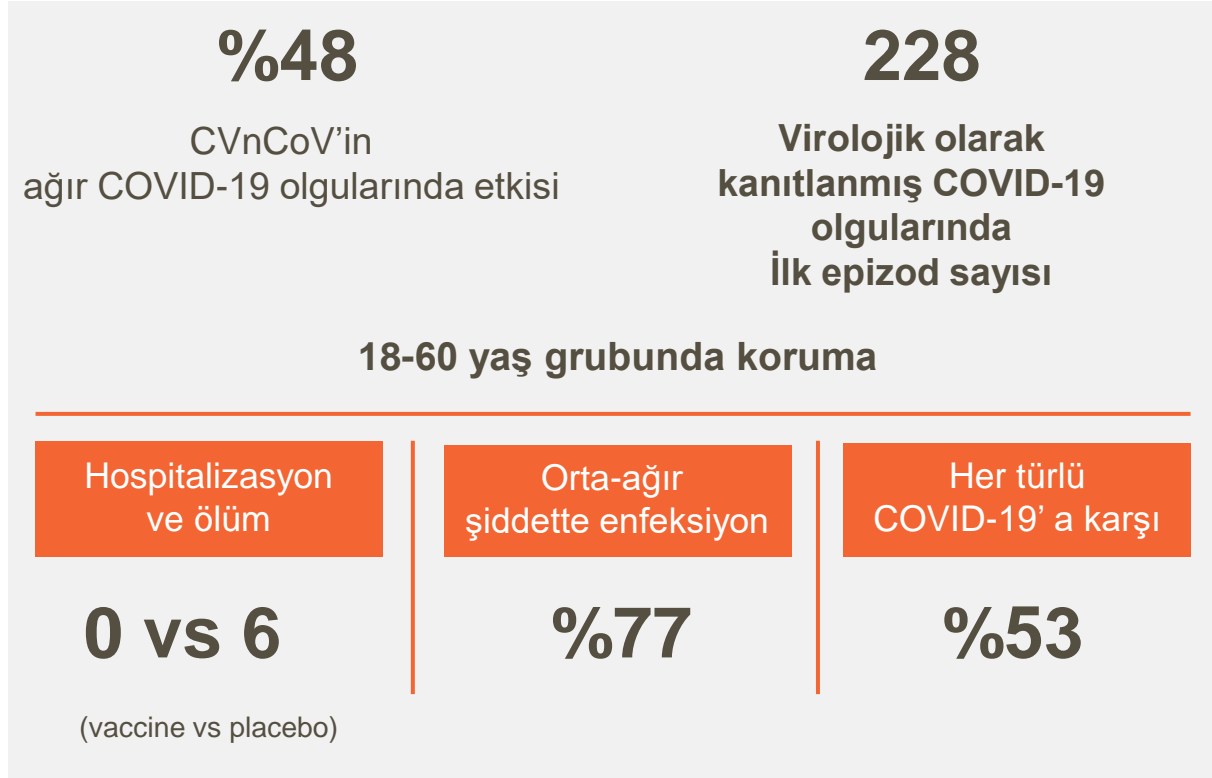
Conventional non-amplifying mRNA



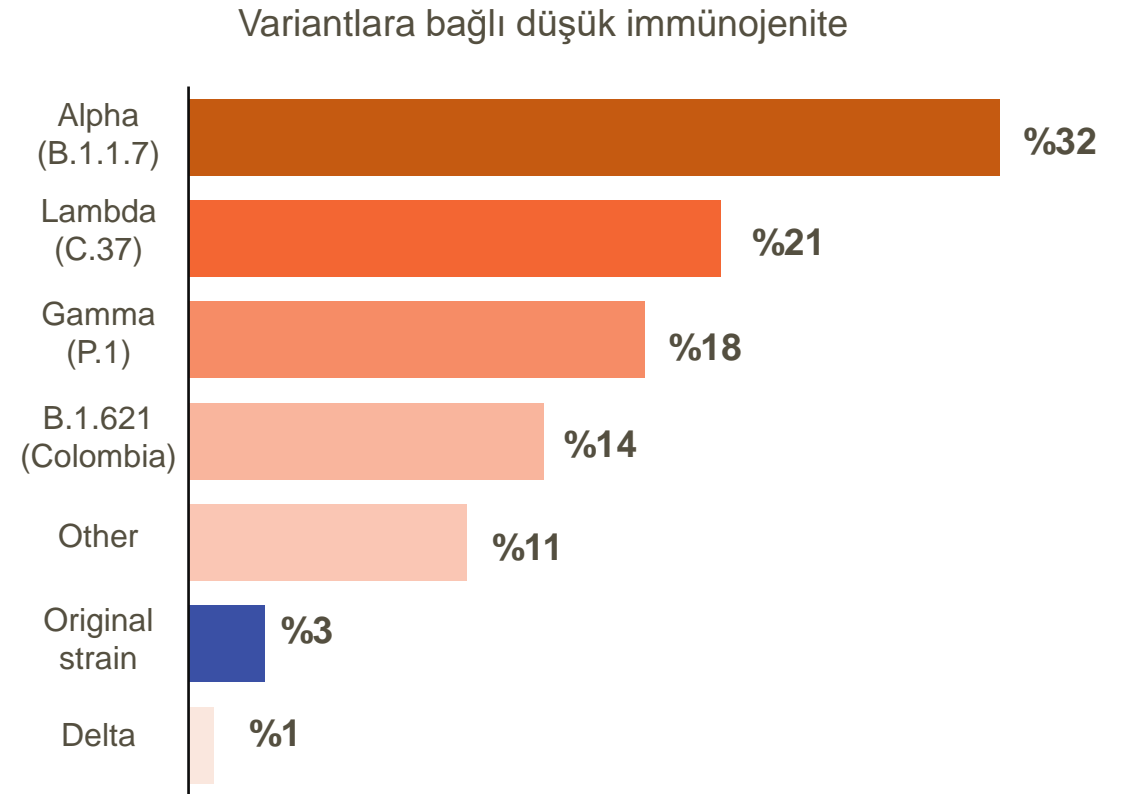
Adapted from Marc MA et al. Expert Opin Drug Deliv 2015; 12: 1851-65,

# CureVac 1. jenerasyon SARS-CoV-2 mRNA aşıları ile (CVnCoV) yapılan Faz 2b/3 çalışma sonuçları, etkinliğin düşük olduğunu gösterdi

> 39,000 gönüllüde gerçekleştirilen Faz 2b ve Faz 3 sonuçları:



In participants >60 years old, the available data did not enable a statistically significant determination of efficacy.  
The data confirmed a favourable safety profile in all groups.



# CureVac-2 (CV2CoV) aşısı ile, arttırılmış protein ekspresyonu ve immünojenite sağlanır

- Her 2 aşıda:<sup>1</sup>
  - Aynı **CAP**
  - Kodlanan aynı **Spike Protein**
  - **LNP** partikülü aynı
- CV2CoV'de farklı olarak: optimize edilmiş «non-coding elements» 'ları bulunur: antijen ekspresyonunu arttırır<sup>1</sup>:
  - **5' UTR**: insan «hydroxysteroid 17-312 beta dehydrogenase 4 gene» (HSD17B4)
  - **3' UTR**: insan «proteasome 20S subunit» (PSMB3)
  - **Poly A** sekansı
- 1. jenerasyona kıyasla, 2. jenerasyonda antijen ekspresyonu fazla<sup>2,3</sup>
- Pre-klinik hayvan deneyleri, immünojenitenin arttığını göstermiştir<sup>3</sup>

1<sup>st</sup> generation: CVnCoV



2<sup>nd</sup> generation: CV2CoV



# Primatlarda CV2CoV aşısı ile elde edilen immünojenite ve etkinlik sonuçları-1

- CVnCoV, CV2CoV kıyaslandığında:
- **Nt Abs sentezi daha hızlı ve güçlü:**
  - Yüksek antikor titresi
  - **Güçlü B ve T bellek yanıtı**

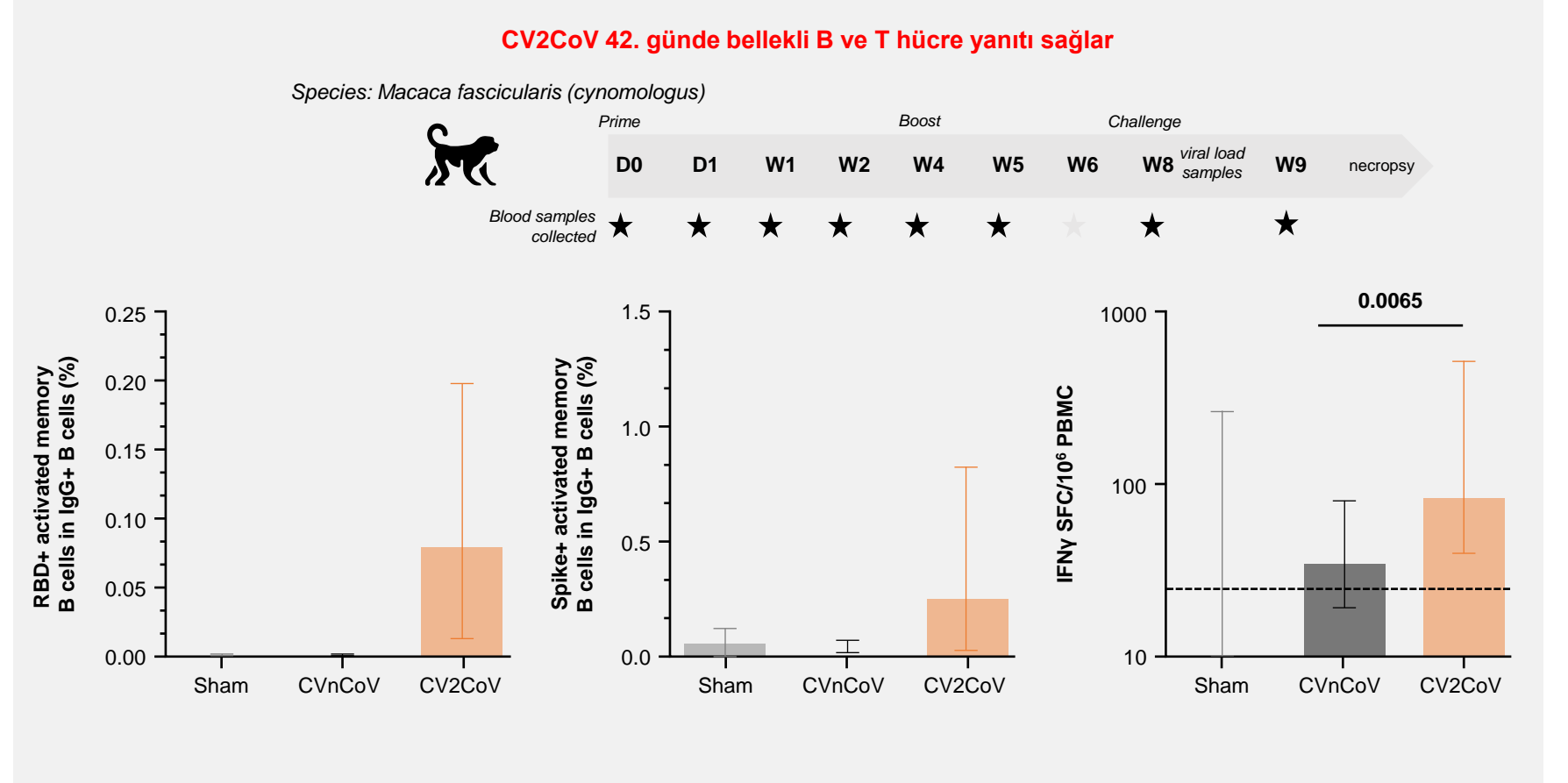


Figure adapted from Gebre MS, et al. Nature 2021:doi.org/10.1038/s41586-021-04231-6 (see slide notes for more information). Columns represent the median with bars denoting the range. Dotted line shows limit of detection  
Gebre MS, et al. Nature 2021:doi.org/10.1038/s41586-021-04231-6.  
CV2CoV, CureVac Covid-19 Vaccine; D, day; IFN $\gamma$ , interferon gamma; IgG, immunoglobulin G; PBMC, peripheral blood mononuclear cell; RBD, receptor-binding domain; SFC, spot-forming cells; W, week.

# Primatlarda CV2CoV aşısı ile elde edilen immünojenite ve etkinlik sonuçları-2

- CVnCoV, CV2CoV kıyaslandığında:
- **Test edilen tüm varyantlara karşı yüksek titrede Nt Abs**

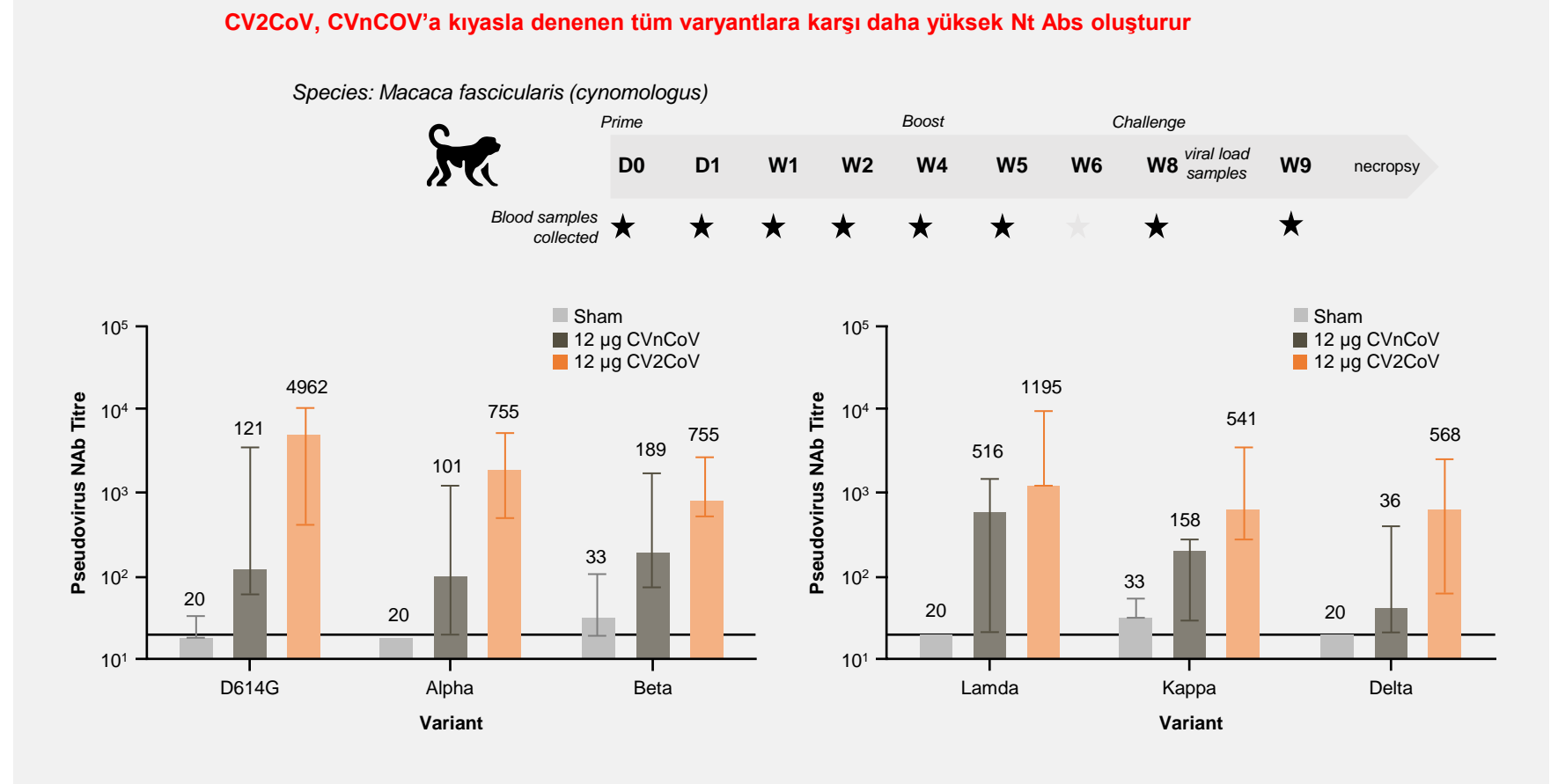


Figure adapted from Gebre MS, et al. Nature 2021:doi.org/10.1038/s41586-021-04231-6 (see slide notes for more information). Columns represent the median with bars denoting the range.  
 Gebre MS, et al. Nature 2021:doi.org/10.1038/s41586-021-04231-6.  
 Alpha=B.1.1.7; beta=B.1.351; lambda = C.37; kappa= B.1.617.1; delta =B.1.617.2  
 CV2CoV, CureVac Covid-19 Vaccine; D, day; NAb, neutralising antibody; W, week; WT, wild-type.

## 2)- Adjuvanlı aşılar

AS03 pandemi aşılarında başarısı kanıtlanmış bir adjuvan kompleksidir



AS03, Adjuvant System 03

1. Garçon N et al. *Expert Rev Vaccines* 2012;11:349–366; 2. GSK. Our response to COVID-19. <https://www.gsk.com/en-gb/media/resource-centre/our-contribution-to-the-fight-against-2019-ncov/#tab-1-1> (accessed February 2021); 3. Leroux-Roels I et al. *Lancet* 2007;370:580–589; 4. Moris P et al. *J Clin Immunol* 2011;31:443–454; 5. Leroux-Roels I et al. *PLoS One* 2008;3:e1665; 6. Cohet C et al. *Vaccine* 2019;37:3006–3021

# Farklı Aşı üreticileri / Aşı tipleri ile, COVID-19 aşıları konusunda işbirliği<sup>1,2</sup>

Adjuvan Sistemi AS03  
(Antijene karşı oluşacak yanıtı artırır)

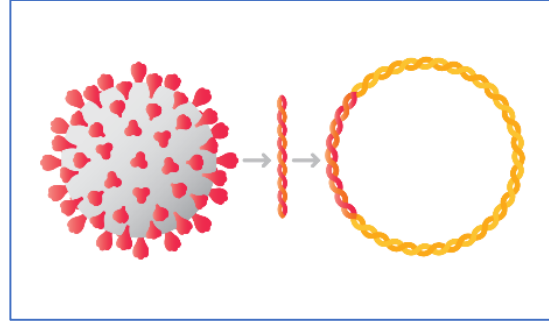


Üç örnek	S-proteini üretiminde kullanılan yöntem	Değerlendirmede gelinen nokta*
<b>Sanofi</b> <sup>2-6</sup>	Rekombinan DNA teknolojisi uyarınca stabilize, prefüzyon, S proteininden türeyen antijen	PC   I   II   III Phase III (NCT04904549) <sup>7</sup>
<b>Medicago</b> <sup>2,8-12</sup>	Bitki temelli, kendiliğinden bir araya gelen VLP'lerden oluşan, trimerler şeklindeki S proteini	PC   I   II   III Phase III <b>tamamlandı</b> (NCT04636697) <sup>11</sup>
<b>SK Bioscience</b> <sup>13-17</sup>	Rekombinan protein ve kendiliğinden bir araya gelen nanopartikül teknolojisi	PC   I   II   III Phase III (NCT05007951) <sup>17</sup>

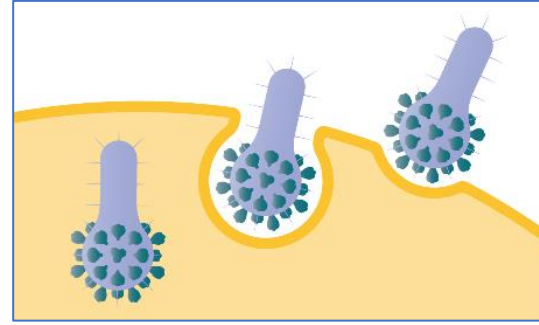
\*As of December 2021. DNA, deoxyribonucleic acid; S-protein, spike protein; VLP, virus-like particle  
See slide notes for references



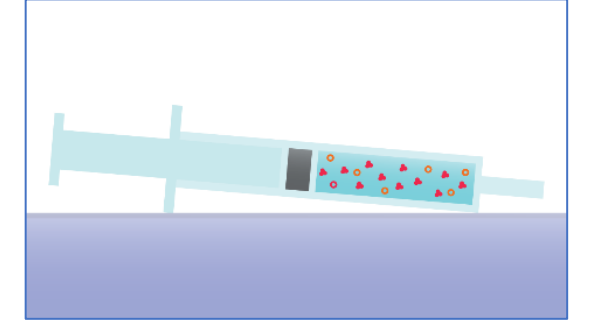
# Örnek: Sanofi-Rekombinan DNA teknolojisi ile hazırlanan S proteini türevi COVID-19 antijeni



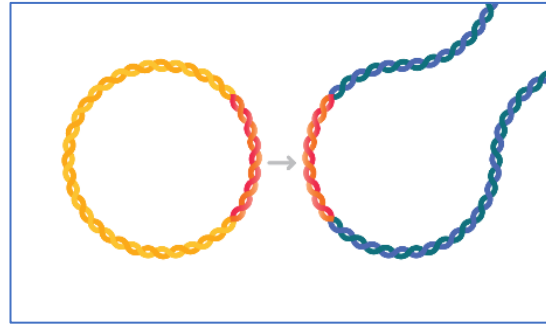
COVID-19 S-proteininden türetilen antijen, DNA sekansına transkripte edilip plazmide yerleştirilir<sup>1,2</sup>



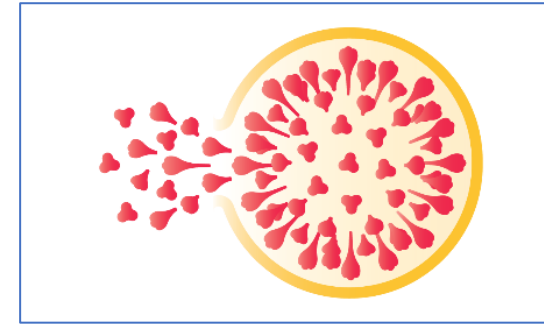
Rekombinant Baculovirüslerin sekansı, kültürü yapılan böcek hücrelerine aktarılır<sup>2-4</sup>



Antijenler ayrılır, saflaştırılır ve aşı olarak formülasyona gidilir<sup>1,2</sup>



Plazmiddeki DNA sekansı, Baculovirus DNA'sı ile birleştirilir<sup>2</sup>



Konak hücreler kısa sürede bol miktarda antijen üretirler<sup>2</sup>

# Sanofi Faz III booster çalışmasında, tek doz bir booster uygulaması sonucu, bu aşı adayının çok güçlü yanıt oluşturduğu saptanmıştır

Primer aşılama farklı tekniklerle hazırlanan aşılarından sonra uygulanan booster doz ile elde edilen sonuçlara göre

Primer aşılama\*  
(N=565)

4-10  
ay

5µg booster doz  
(D614/AS03)  
(N=430)

Preliminer  
bulgular

5µg booster doz  
(B.1.351/AS03)  
(D614+B.1.351)/AS03

( Devam ediyor)

Nt Abs düzeyi **9-43** misli artar

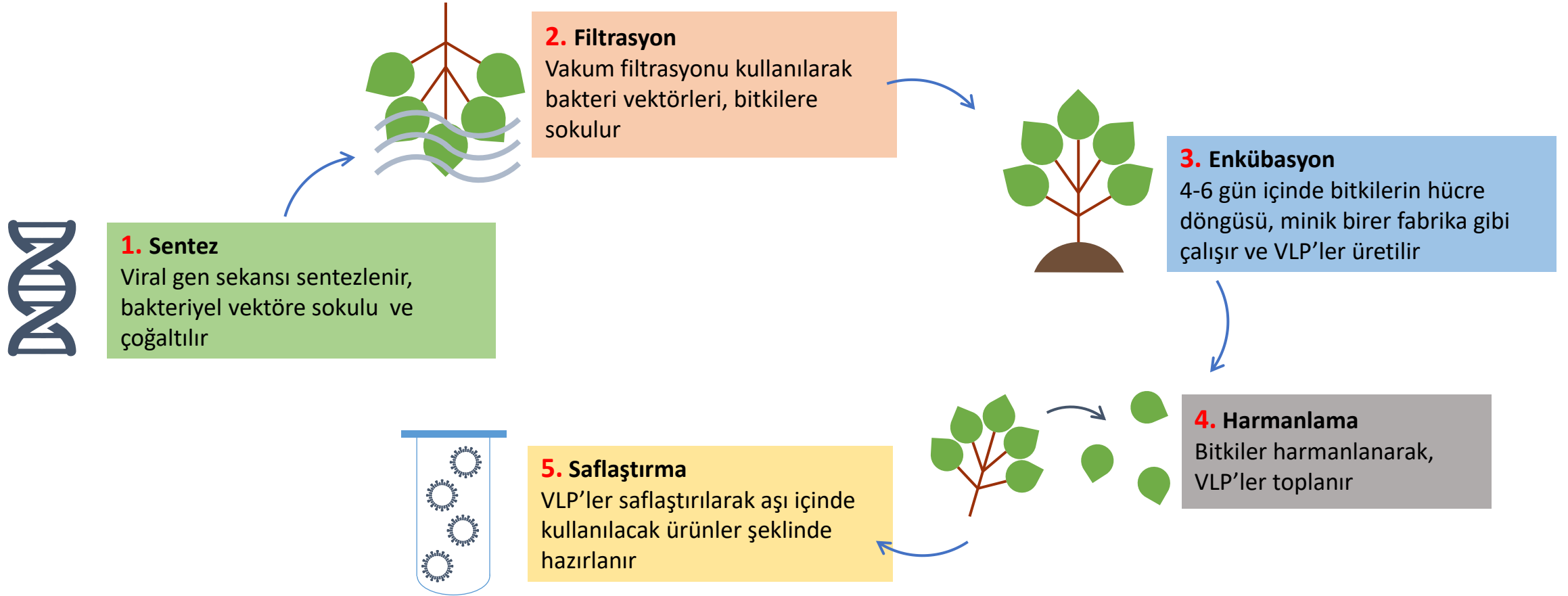
Homolog **booster aşılama** da elde edilen yanıtın kapsamına benzer yanıt

Booster dozun iyi tolere edildiği, mevcut COVID-19 aşılarında bildirilene benzer güvenlik profili olduğu belirlenmiştir

\*With an authorised COVID-19 mRNA vaccine (Moderna, Pfizer/BioNTech) or adenovirus vector vaccine (AstraZeneca, Johnson & Johnson)

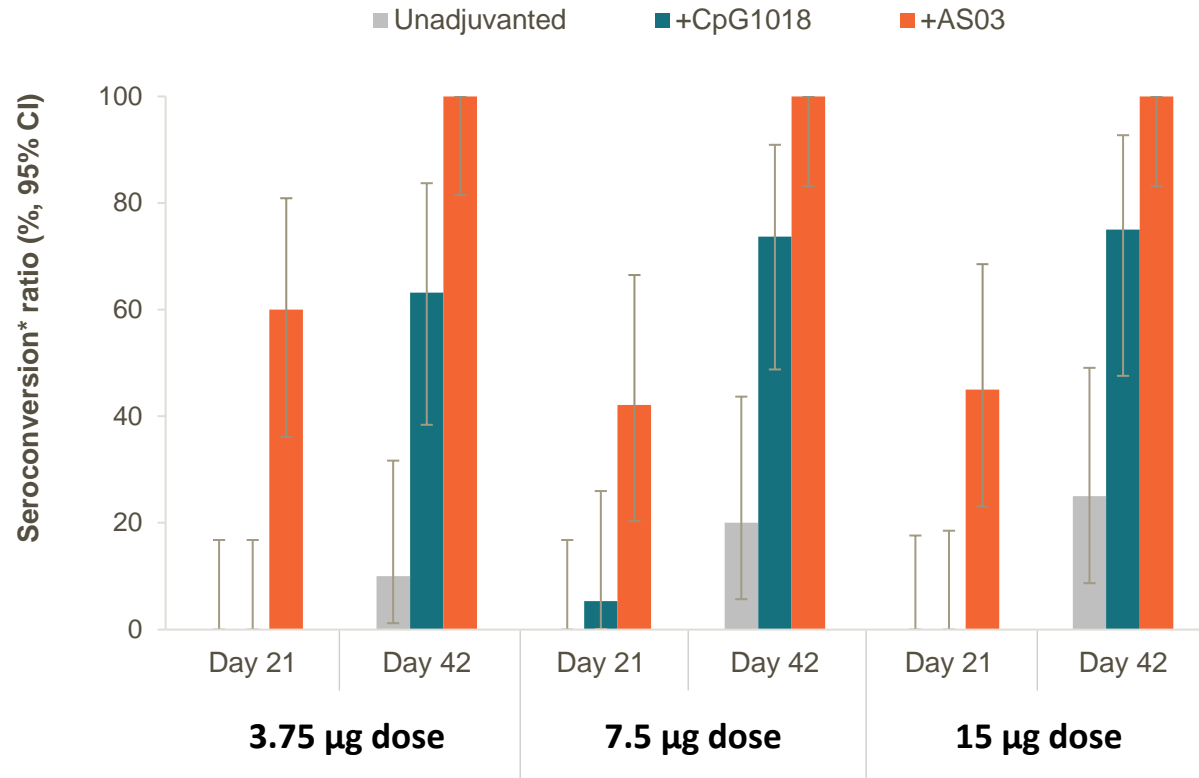
GSK press release, December 2021. [GSK and Sanofi announce positive preliminary booster data for their COVID-19 vaccine candidate and continuation of phase III trial per independent Monitoring Board recommendation | GSK](#)

# Örnek: Medicago-VLP aşısı (CoVLP) : bitki yapraklarının platform olarak kullanımı<sup>1,2</sup>



SARS-CoV-2, severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; VLP, virus-like particle

# CoVLP+AS03, Faz I çalışmalarında güçlü hümoral ve hücresel yanıt sağlamış, güvenlik bulguları uygun bulunmuştur



CoVLP + AS03 immünojeniktir:

- Doz farkı olmaksızın, konvalesan seruma kıyasla **~10x yüksek titrede Nt Abs sağlar**
- IFN- $\gamma$  ve IL-4 yanıtı dengeli ve süreklidir

Her iki adjuvan ile AE sıklığı artmıştır, ancak bu durum **hafif ve kısa süreli** ortaya çıkmaktadır



**3.75 µg CoVLP + AS03**  
gelecekteki çalışmalar için  
seçilmiş formüldür

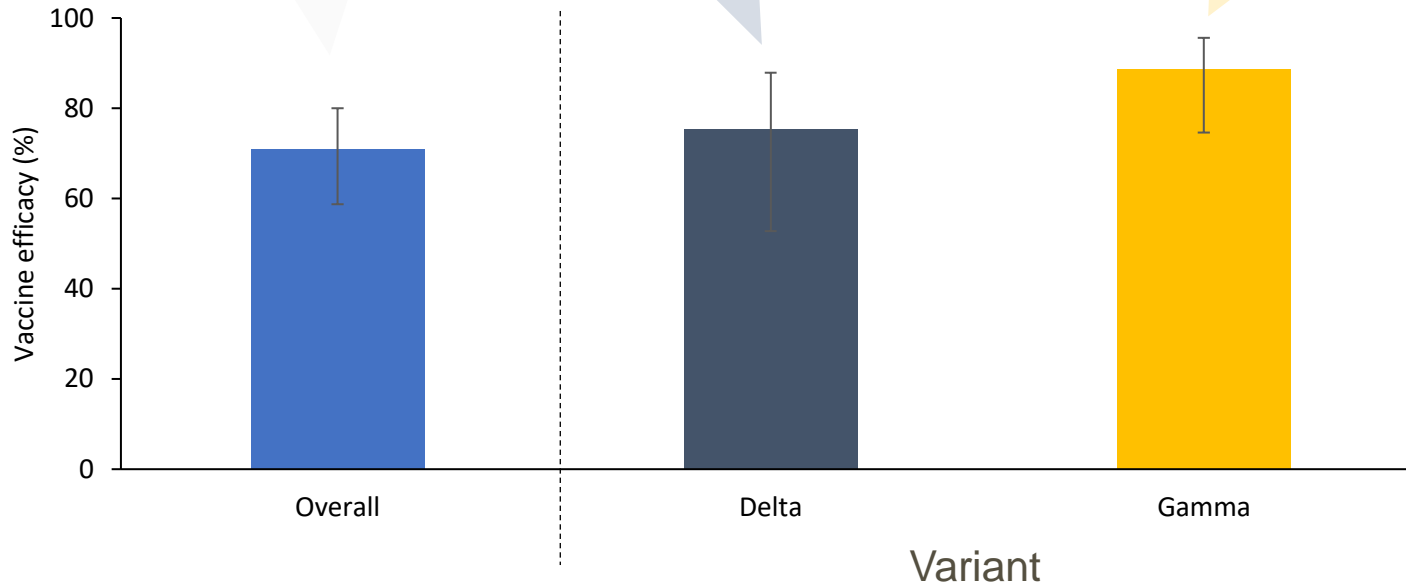
\*% of participants with  $\geq 4$ -fold rise in neutralising antibodies in each group. N=180. AE, adverse event; AS03, Adjuvant System 03; CI, confidence interval; CoVLP, Coronavirus-like particles; IFN, interferon; IL, interleukin. The same results were first published in Ward, 2020. The artwork has been independently created by GSK from the original data

# CoVLP+AS03 aşısının semptomatik SARS-CoV-2 enfeksiyonuna karşı etkinlik sonuçları: varyantlar kapsamı geniş

Genel VE= %**71.0**  
(95% CI: 58.6, 80.0)

VE (Delta)= %**75.3**  
(95% CI: 52.8, 87.9)

VE (Gamma)= %**88.6**  
(95% CI: 74.6, 95.6)



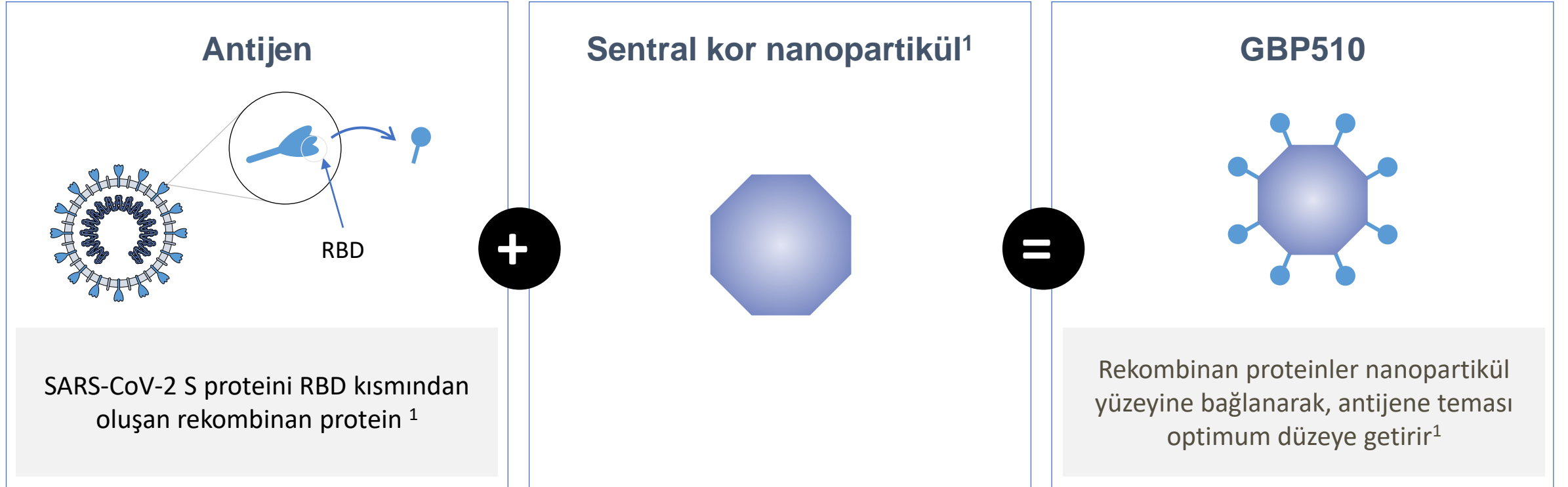
Seronegatif gönüllülerde:  
VE = %**75.6** (95% CI: 64.2, 83.7)

**Aşılı grupta** Alpha, Lambda ve Mu varyantları ile enfeksiyon görülmezken, plasebo grubunda 12 olgu saptanmıştır

CoVLP+AS03 aşısının kabul edilebilir düzeyde güvenlik profili bulunmaktadır

CI, confidence interval; PP, per protocol; VE, vaccine efficacy

# Örnek: SK Bioscience-Rekombinan protein aşısı (GBP510): iki komponentli nanopartikül platformu



GBP510 aşısı, **AS03 eşliğinde** daha güçlü yanıt eldesi ve etkililiği arttırmak için hazırlanmıştır<sup>2,3</sup>

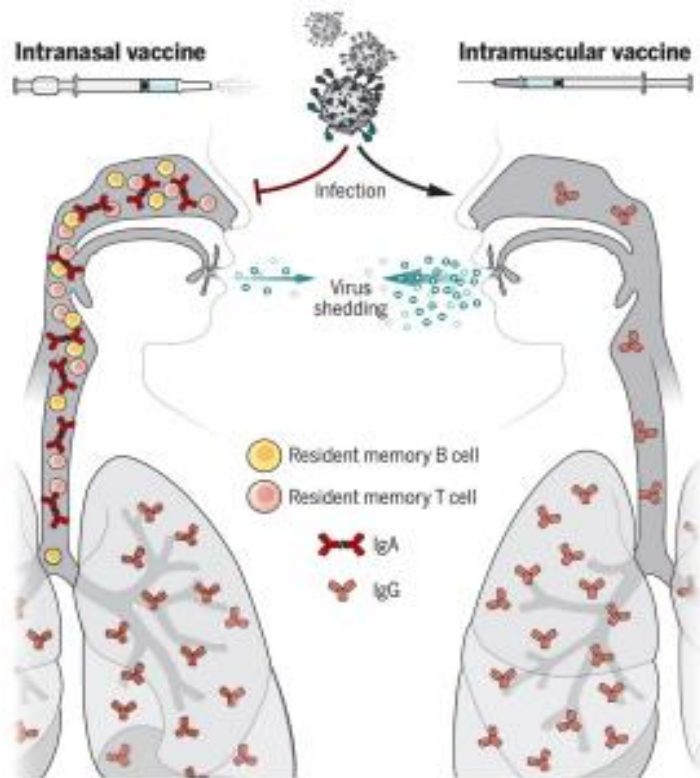
AS03, Adjuvant System 03; S-protein, spike protein; SARS-CoV-2, severe acute respiratory syndrome coronavirus 2

# Intranasal (IN) COVID-19 aşılarının üstünlükleri

IN aşılar daha etkili ve lojistik üstünlüğe sahiptirler

## Günümüzde toplam 12 IN aşı ile çalışmalar devam etmektedir:

- Bharat Biotech, Codagenix ve Beijing Wantal Biological kuruluşları rekombinant S proteini, RBD veya canlı-atenüe
- Razi Vaccine ve Serum Research Institute ise protein subünit aşısı kullanmaktadır



## Üstünlükleri:

- İğne kullanımı yok (lojistik üstünlük vb..)
- Mukozal yanıt oluşumu (hem Nt Abs, hem bellekli B ve T'ler)
- Enfeksiyona karşı artmış etkililik

Ancak, henüz IM / IN kıyaslamalı çalışma yok

# Onay almış IN aşuların durumu

Most intranasal vaccine trials should reach completion between now and Q4 2023

There are four ongoing phase III trials of intranasal candidates. Of these, the BBV154 trial (Bharat) is behind schedule (having intended to reach primary completion in April 2022) but the trials of Ad5-nCoV-IH (CanSino) and DelNS1 (Beijing Wantai Biological) should conclude by the end of the year. Most trials measure mucosal immunity. This type of immune response is thought to convey better protection against initial infection.

### Limitations:

- Publicly available information only.
- Completion dates are estimates.

Clinical Trial Timelines for top eight ranked Phase III COVID-19 Vaccines												
	Q1 2022	Q2 2022	Q3 2022	Q4 2022	Q1 2023	Q2 2023	Q3 2023	Q4 2023				
	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Initiation</li> <li>● Primary Completion</li> <li>● Completion*</li> </ul>								ID	Phase	Target Enrolment	Endpoints (Primary in bold)
Ad5-nCoV-IH (CanSino)									<a href="#">NCT05124561</a>	III	13000	<b>Safety and efficacy against PCR confirmed infection</b>
DelNS1 (Beijing Wantai Biological)									<a href="#">ChiCTR2100051391</a>	III	20000	<b>Safety and efficacy against PCR confirmed infection</b>
BBV154 (Bharat)	Timeline is unclear (the trial appears to be behind schedule)								<a href="#">CTRI/2022/02/040065</a>	III	3160	<b>Safety and GMTs of Serum neutralising antibodies compared with COVAXIN as well as GMTs of salivary IgA, Serum IgA and IgG binding antibody titers</b>
Razi Cov Pars (Razi Vaccine and Serum Research Institute)	Timeline is unclear (estimated completion dates have not been disclosed)								<a href="#">IRCT20201214049709N3</a>	III	41128	<b>Safety, efficacy against PCR confirmed infection and titers of serum and mucosal IgA.</b>
CIGB-669 (Centre for Genetic Engineering and Biotechnology)	Timeline is unclear (the trial appears to be behind schedule)								<a href="#">RPCEC00000398</a>	II	1500-5000	<b>Safety and fold increase in GMTs of anti-RBD IgG antibodies in serum as well as IgA antibody response in serum and nasal discharge</b>
AVX/COVID-12 (Laboratorio Avimex)									<a href="#">NCT05205746</a>	II	396	<b>Serum IgG and neutralising antibody titers, T-cell response and titers of mucosal IgA</b>
CDX-005 (Codagenix)									<a href="#">NCT05233826</a>	I	30	<b>Neutralising and IgG binding antibody titers</b>
MV-014-212 (Meissa)									<a href="#">NCT04798001</a>	I	130	<b>Safety and change in geometric mean titres (GMTs) of Serum neutralising antibodies</b>
Inhaled AZD1222 (University of Oxford/AstraZeneca)									<a href="#">NCT05007275</a>	I	30	<b>Safety, GMTs of Serum neutralising antibodies, IFN-γ ELISpot responses to SARS-CoV-2 spike in bronchoalveolar lavage and seroconversion in respiratory lining fluid/saliva</b>

\*Estimated Study Completion Date: The date on which the last participant in a clinical study was examined or received an intervention/treatment to collect final data for the primary



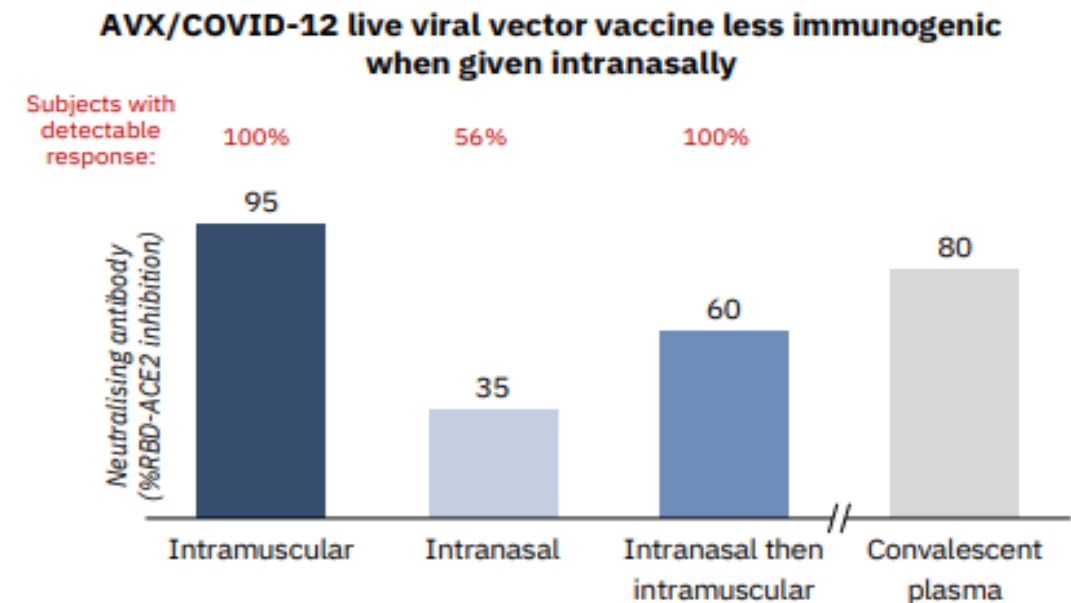
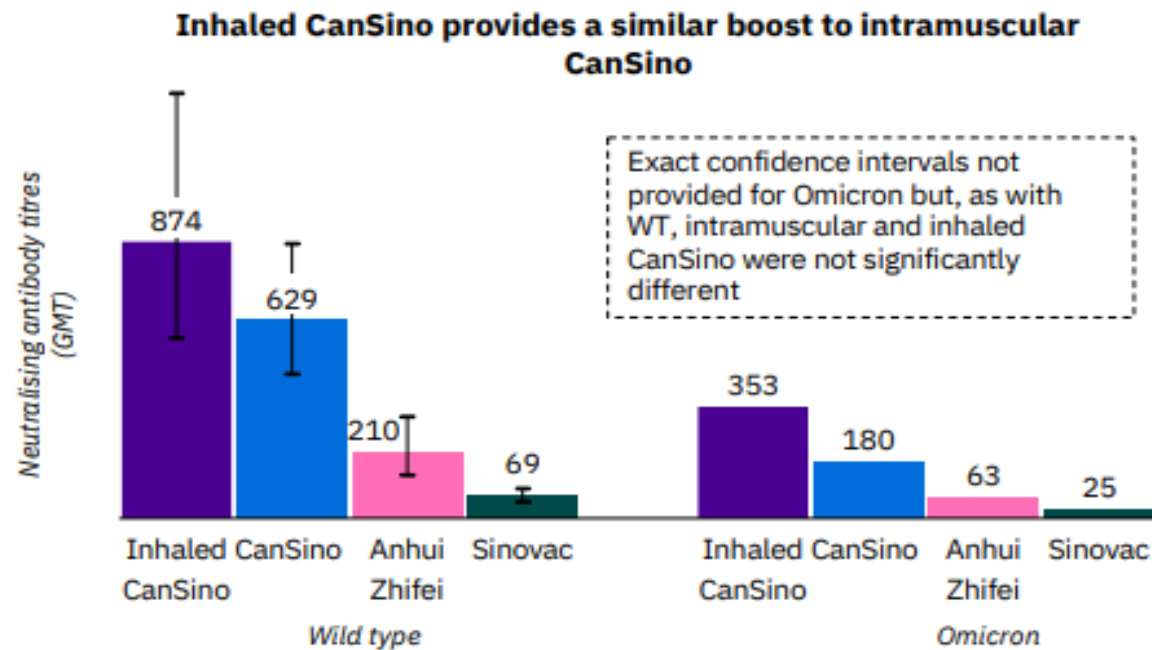
# IN / inhalasyon şeklindeki aşuların immünojenitesi

Mixed results for intranasal vaccines but more promising when given as a booster

So far, clinical data for intranasal/inhaled vaccines is mixed, with a CanSino study suggesting their inhaled vaccine is at least equivalent to intramuscular, as a booster, while a study of AVX/COVID-12 found it was less immunogenic when given intranasally, as a primary series. Neither study investigated mucosal immunity, the component that could potentially give inhaled/intranasal vaccines increased effectiveness, although data from Codagenix (New York) on their intranasal candidate suggests a strong mucosal response isn't a given, with only 40% of participants generating IgA antibodies. Nevertheless, intranasal vaccines still offer promise, especially as a booster following intramuscular vaccination as seen with CanSino.

### Limitations:

- AVX/COVID-12 study neutralisation estimated to nearest 5%.
- Lack of data for mucosal immunity.



## SARS-CoV 2; Possible alternative virus receptors and pathophysiological determinants

Leo Pruumboom <sup>a,b</sup>

← Alternatif reseptör kullanarak yayılım !

### **SARS-CoV-2 Spreads through Cell-to-Cell Transmission**

Cong Zeng<sup>1,2</sup>, John P. Evans<sup>1,2,3</sup>, Tiffany King<sup>4,5</sup>, Yi-Min Zheng<sup>1,2</sup>, Eugene M. Oltz<sup>6</sup>, Sean P. J. Whelan<sup>7</sup>, Linda Saif<sup>8, 9,10</sup>, Mark E. Peeples<sup>4,5,10</sup>, and Shan-Lu Liu<sup>1,2,6, 10 \*</sup>

**SARS-CoV-2 cell-to-cell spread occurs rapidly and is insensitive to antibody neutralization**

Laurelle Jackson<sup>1</sup>, Hylton Rodel<sup>1,2</sup>, Shi-Hsia Hwa<sup>1,2</sup>, Sandile Cele<sup>1,3</sup>, Yashica Ganga<sup>1</sup>, Houriiyah Tegally<sup>4</sup>, Mallory Bernstein<sup>1</sup>, Jennifer Giandhari<sup>4</sup>, COMMIT-KZN Team<sup>5</sup>, Bernadett I. Gosnell<sup>5</sup>, Khadija Khan<sup>1,3</sup>, Willem Hanekom<sup>1,2</sup>, Farina Karim<sup>1,3</sup>, Tulio de Oliveira<sup>4,6,7</sup>, Mahomed-Yunus S. Moosa<sup>5</sup>, Alex Sigal<sup>1,2,8\*</sup>

← Reseptör kullanmadan yayılım !

## Geldiğimiz noktada...

- Pandemi kısa sürede sonlanmayacak !
- Elimizdeki aşular, 1. jenerasyon aşular, daha “iyileri” geliyor..
- Kullanılan aşular “inaktif aşı” etkisinde: hepsi için, 4-6 ay sonrası rapel doz gerekli: 4. doz?, 5. doz?...
- Aşular konusunda “eşit / adil” dağıtım sorun: patent vs...
- Önlemlerin kaldırılması, daha çok ekonomik kaygılardan kaynaklanmakta
- Şu an için tek önlem / korunma yolu **AŞILAR**; ancak maske-mesafe konularının yadsınmaz önemi var...

## Unutmayalım:



WEAR YOUR  
MASK PROPERLY



WASH YOUR  
HANDS REGULARLY




USE AN ALCOHOL  
BASED HAND  
SANITIZER



AVOID CROWDED  
PLACES



PRACTICE PHYSICAL  
DISTANCING



Bilimin güzel tarafı, ona inansanız da inanmasanız da  
gerçek olmasıdır.

Neil deGrasse Tyson

**İlginize teşekkürler**

Neil deGrasse Tyson, 5 Ekim 1958'de New York'ta doğdu ve o şu anda astrofizik ve bilimin halka ulaştırılması alanlarında çalışıyor. Hayden Gözlemevi'nin yöneticisi ve Amerikan Doğa Tarihi Müzesi'nde Astrofizik Bölümü'nde araştırmacı olarak görev yapıyor.