

HIV AŞISI ÇALIŞMALARI

Dr.Hüsnü PULLUKÇU

Ege ÜTF Enfeksiyon Hastalıkları ve
Klinik Mikrobiyoloji AD, İzmir

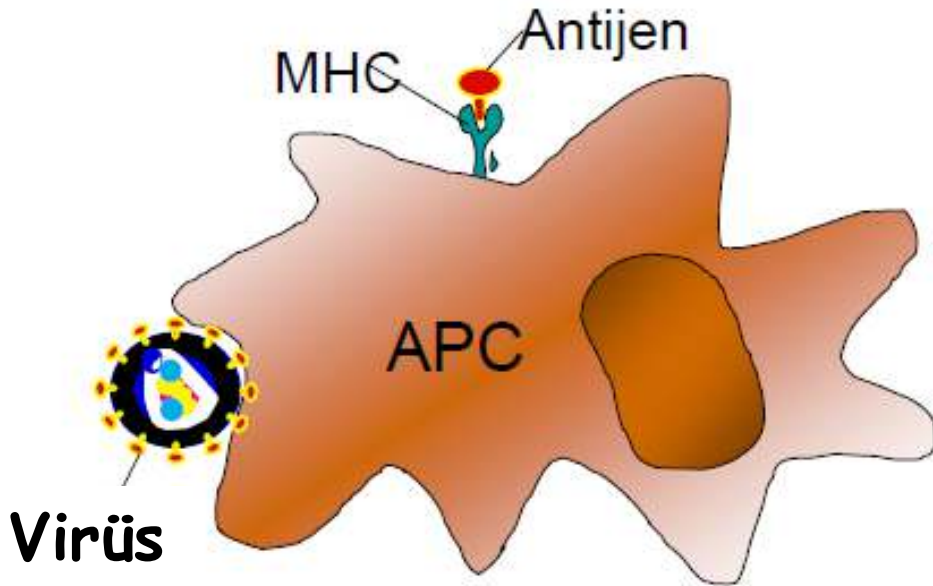
HIV aşısı neden gereklidir?

- HIV' in dünya çapında yayılımının durdurulması için en iyi yöntem
- Tedavi ile HIV eradike edilemiyor. (Pahalı, yaşam boyu, toksik)
- Birçok insan enfekte olduklarının farkında değil
- Korunma önlemleri başarılı, ancak enfeksiyonlar devam ediyor

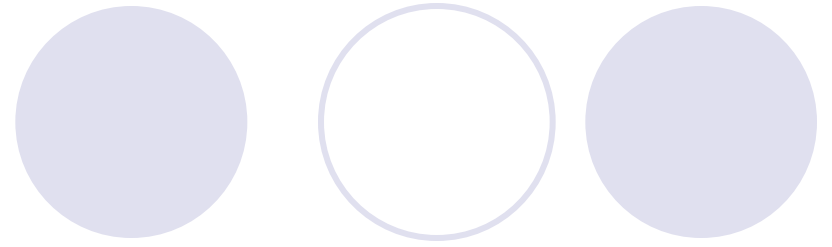
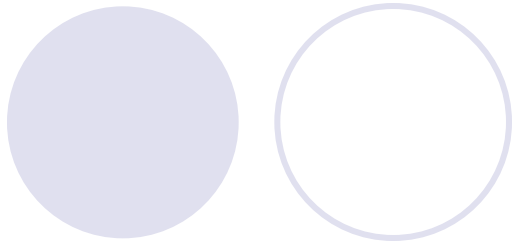


- HIV aşısının amacı enfeksiyonu önlemek ya da enfeksiyonu takiben viral yükü azaltmak ve hastalık ilerleyişini yavaşlatmaktır
- Ancak 25 yıldan uzun süredir yapılan aşı çalışmaları pek de başarılı sonuçlanmamıştır

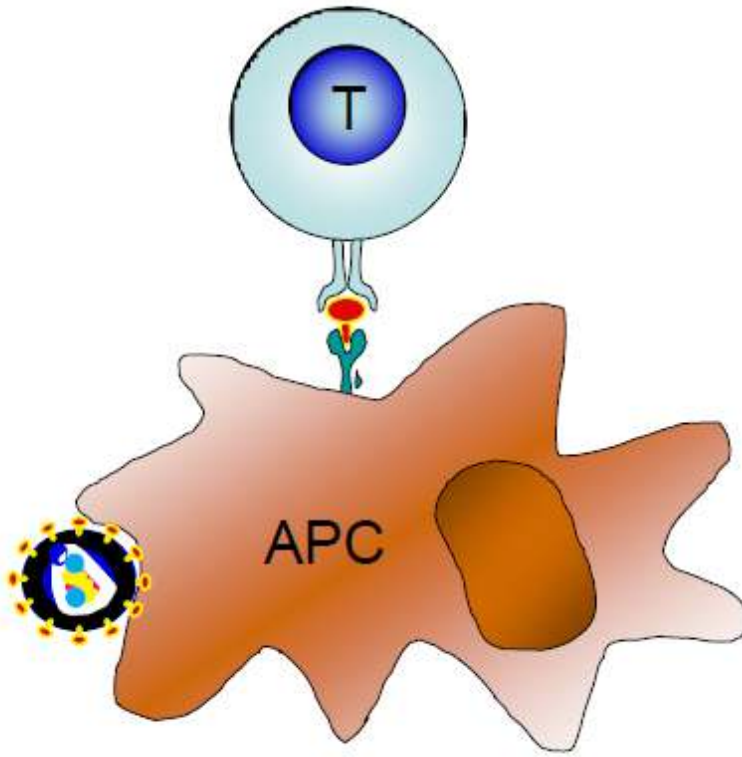
Enfeksiyon ve İmmün Sistem



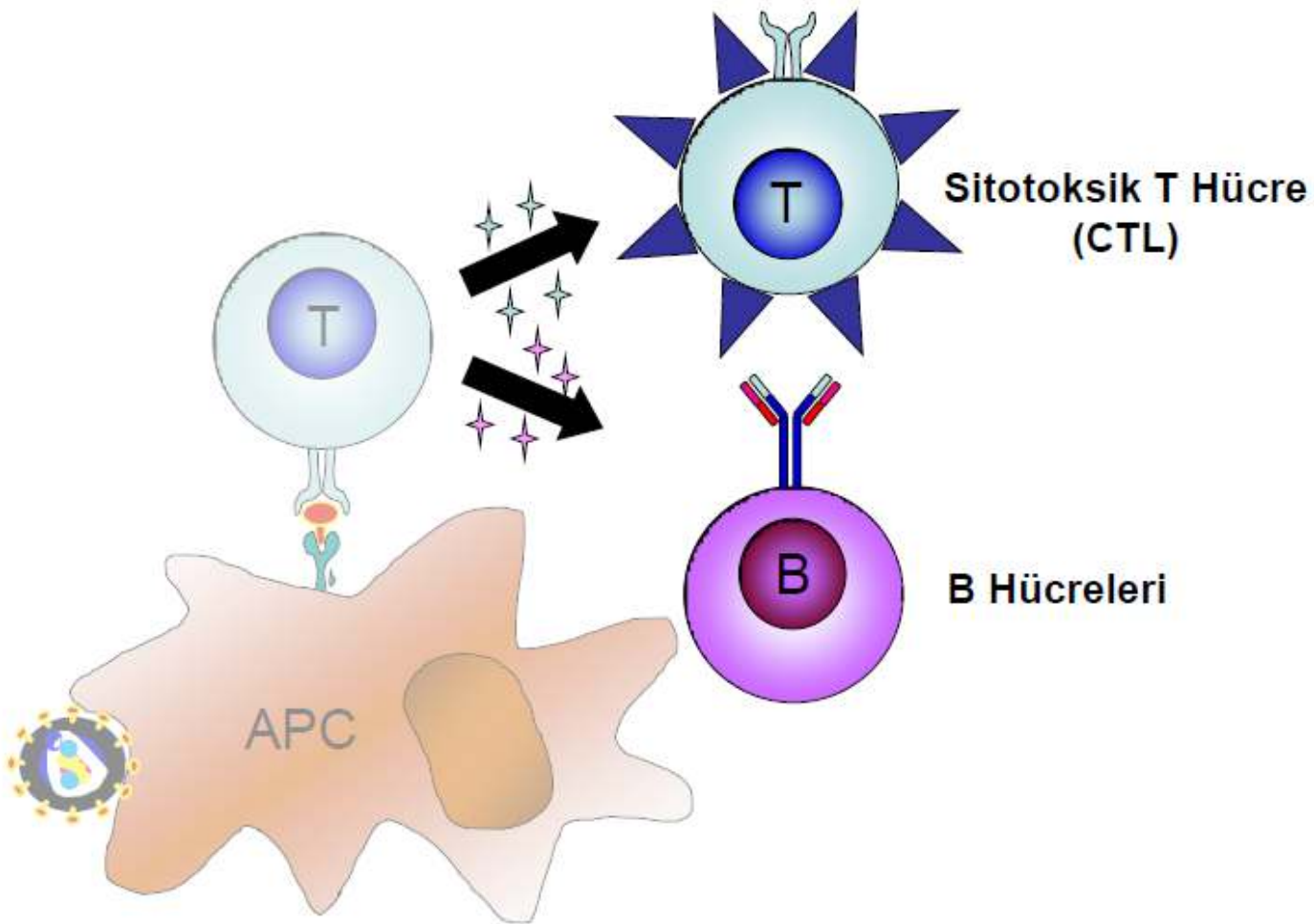
**Antijen Sunucu Hücreler
(makrofajlar)**

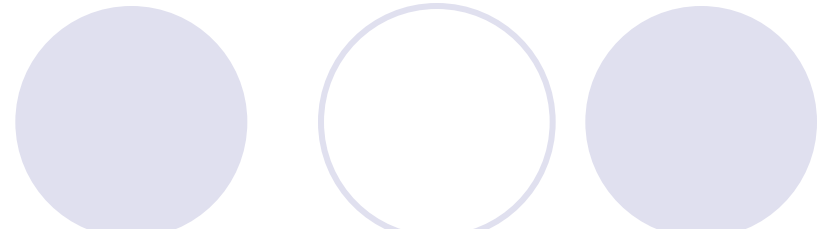
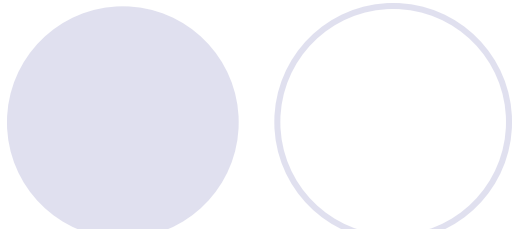


Helper T Hücreleri

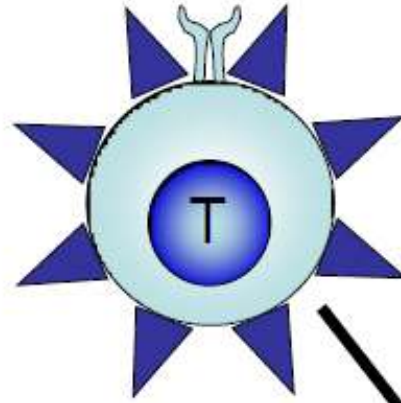
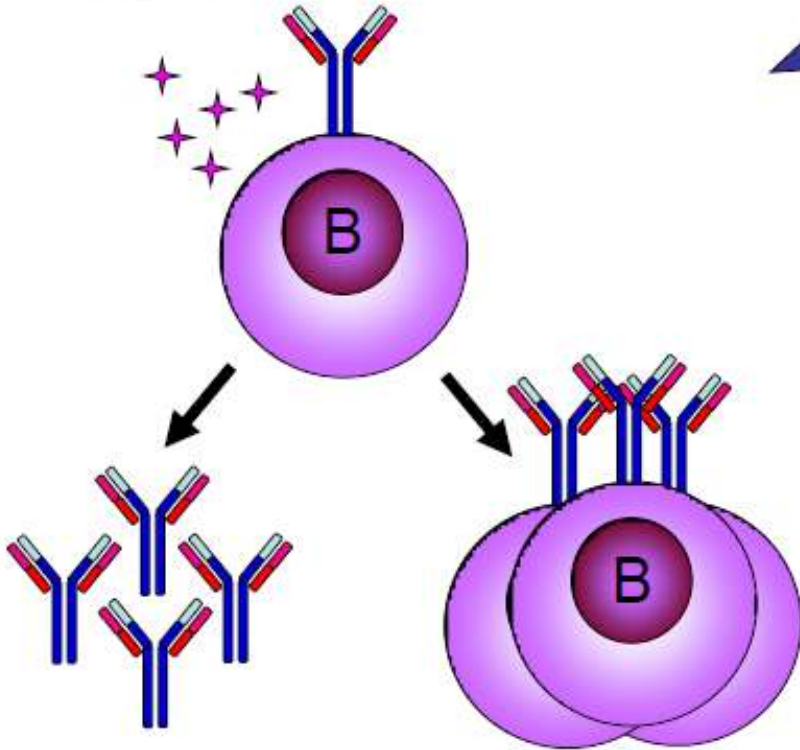


**Antijen Sunucu Hücreler
(makrofajlar)**

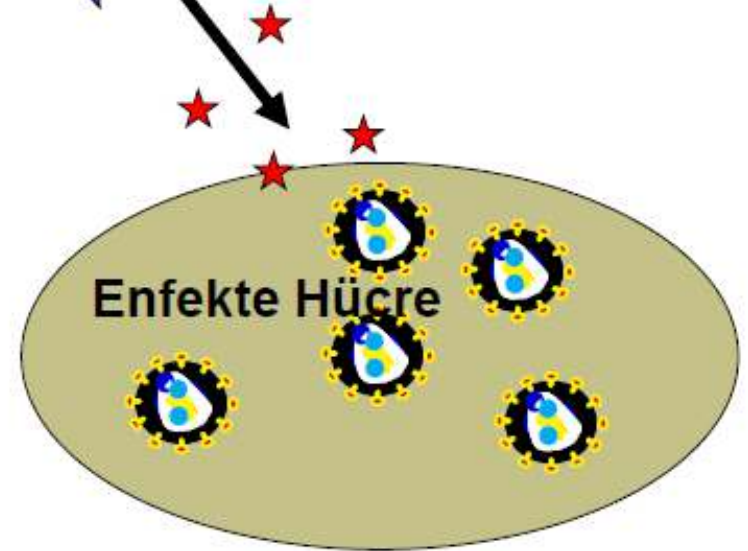


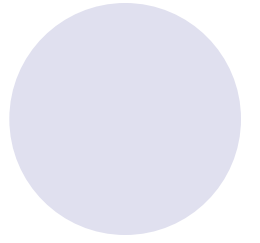
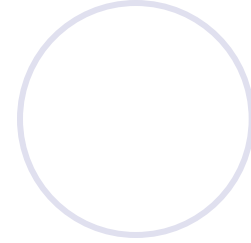
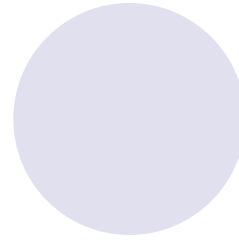
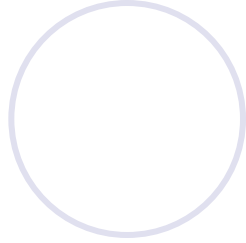
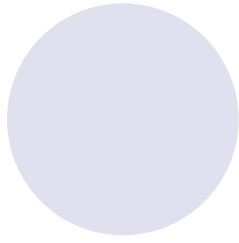


Helper T hücreleri aracılığı ile B hücreleri aktive olur. Antikor yapımı ve daha fazla B hücresi oluşumu



Sitotoksik T hücreleri sitokin salgılar ve enfekte hücre ölümüne neden olur





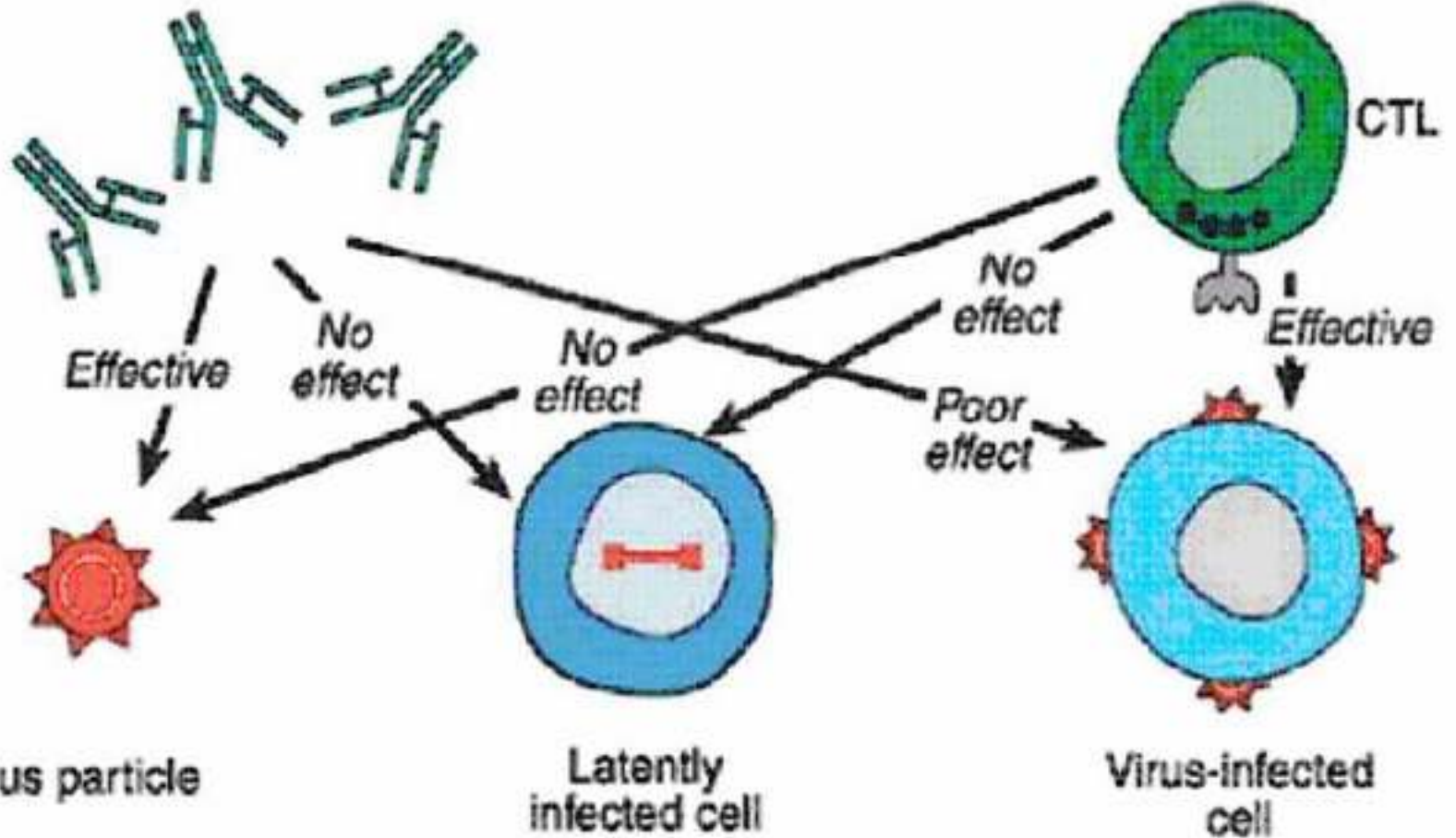
NEDEN AŞI ÇALIŞMALARI BAŞARILI OLAMIYOR?



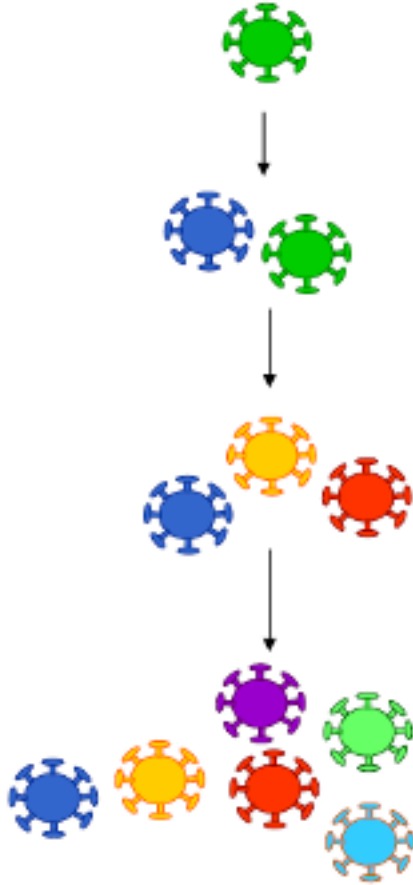
HIV için aşı geliştirmek zor!!!

Virus-Specific Ab

Virus-Specific CTL



HATA YAPAN TERS TRANSKRİPTAZ



Homojen yeni enfeksiyon

~ 24 saatte replikasyon

10^{10} yeni virion üretimi (günde)

Replike genom başına 1 mutasyon

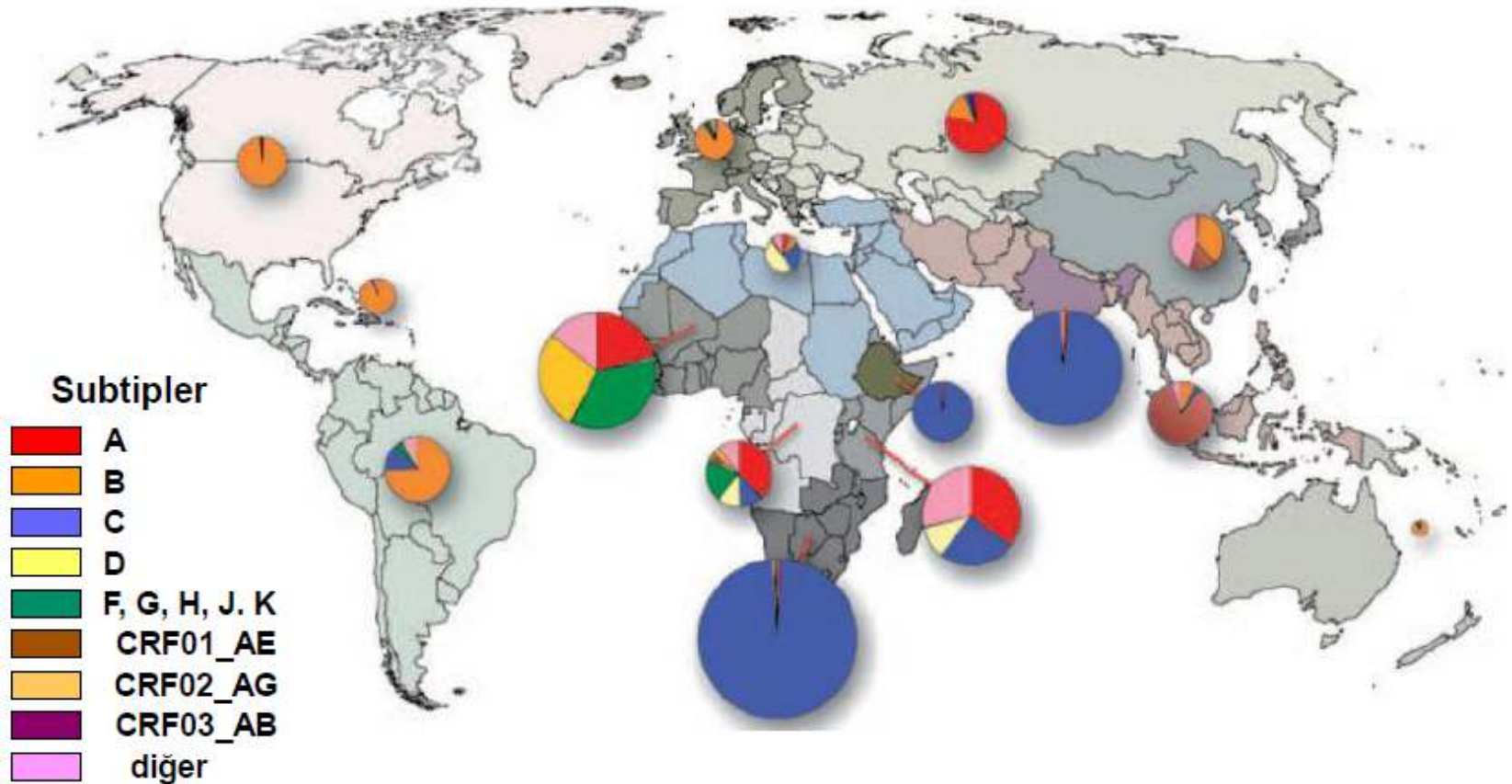
Hızla gelişen farklı tipte viruslar

Dünyada HIV-1 Değişkenliği

HIV-1 grup M:

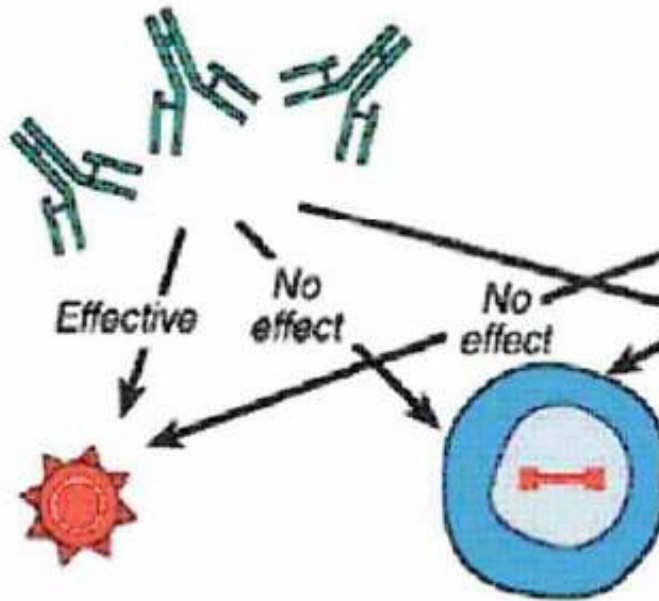
-9 subtip (>%30 farklılık)

-dolaşımdaki birçok rekombinan form



HEMEN OLUŞAN LATENT HÜCRE HAVUZU

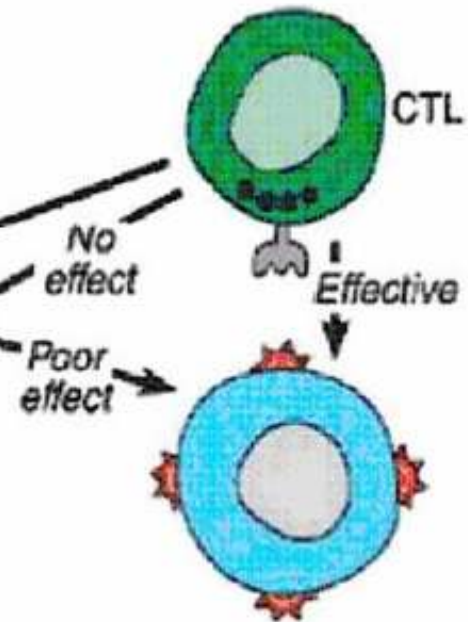
Virus-Specific Ab



Virus particle

Latently
infected cell

Virus-Specific CTL



Virus-infected
cell

AŞI GELIŐTİRME ÇALIŞMALARI



**Canlı-Atenuue
Aşılar**

İnaktif Aşılar

**Alışılmış aşı
Teknikleri**

**Sentetik Peptid
Aşıları**

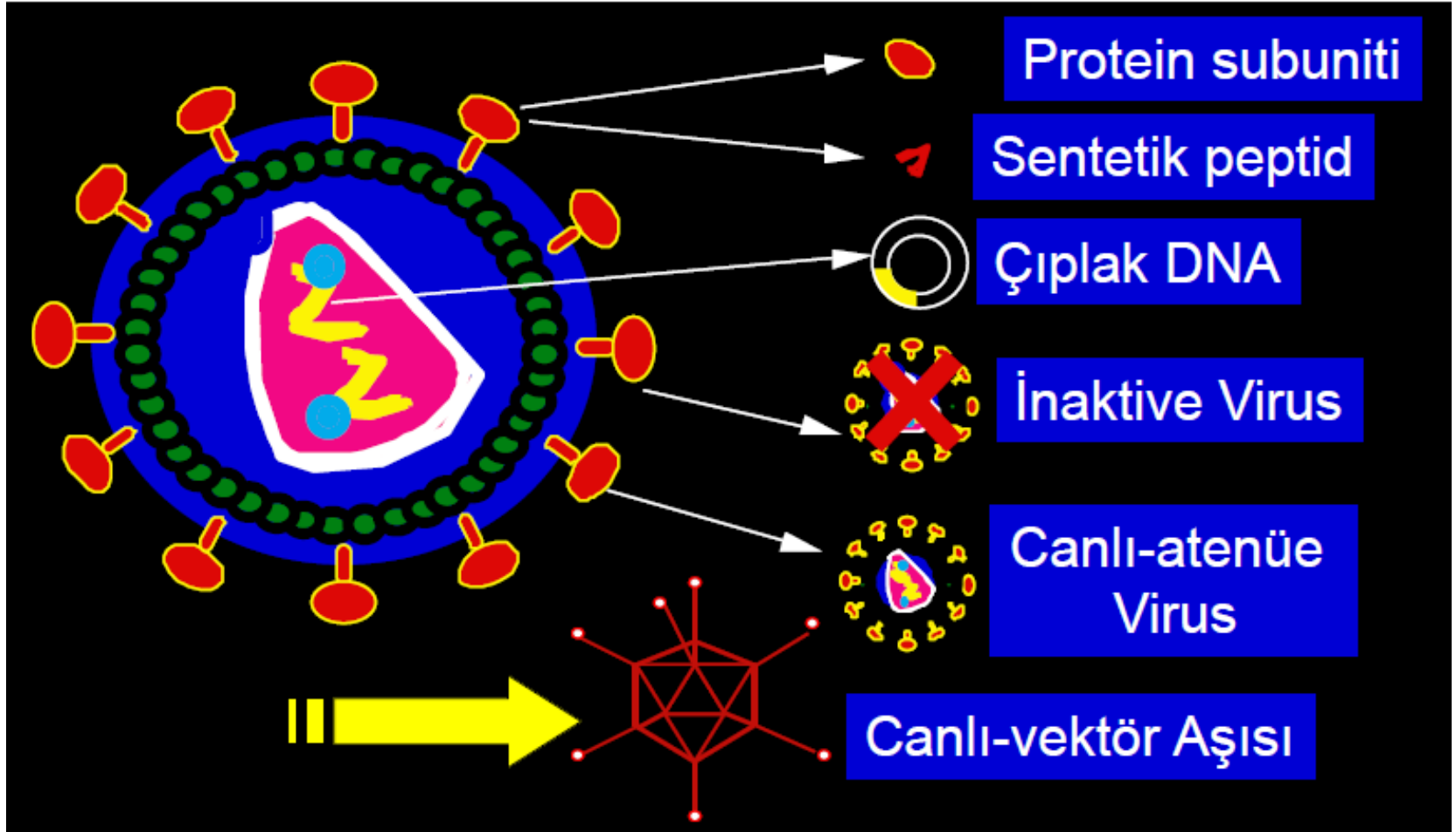
**Rekombinant protein
aşıları**

**Yeni Aşı Geliştirme
Teknikleri**

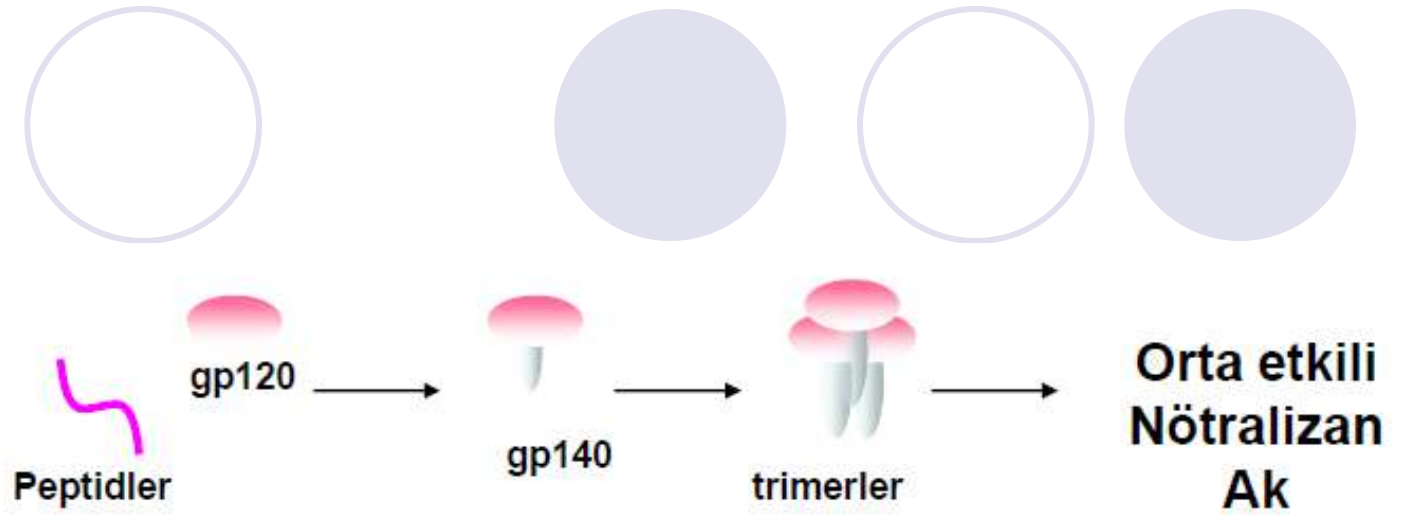
Vektör Aşıları

DNA Aşıları

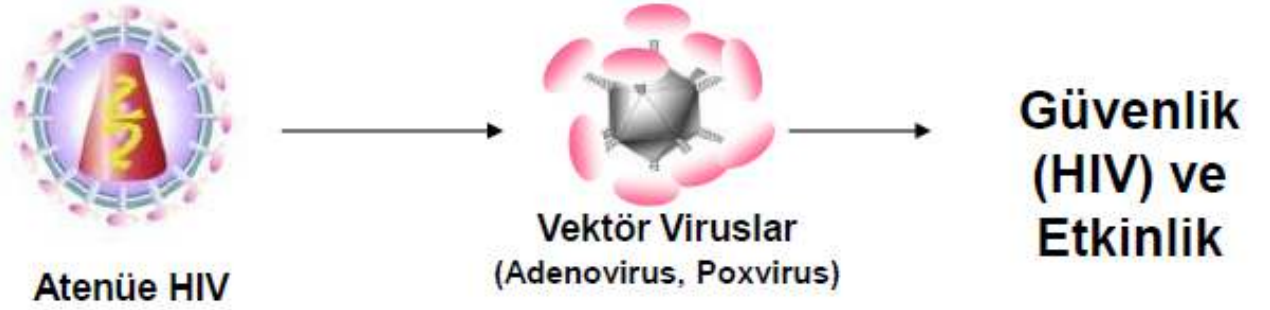
HIV AŞISI İÇİN YÖNTEMLER



Rekombinan Proteinler



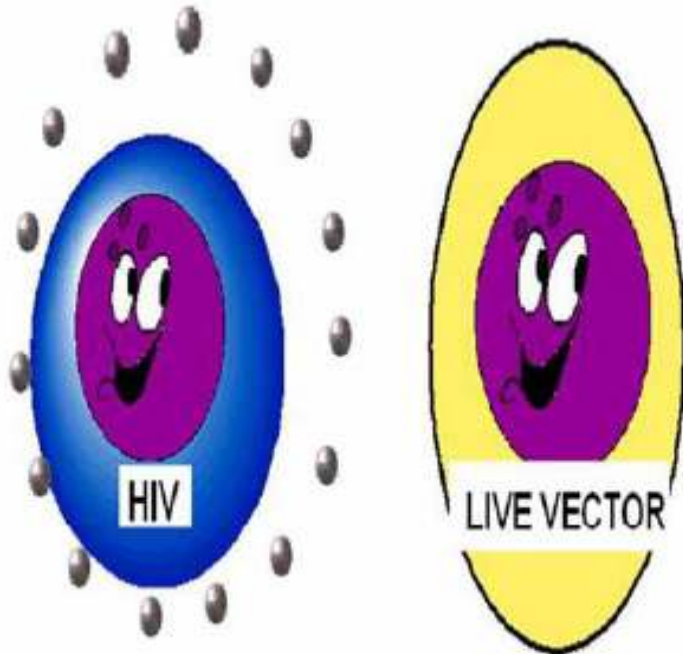
Canlı Enfeksiyon



Diğer Yöntemler



Viral Vektör Aşıları



Etkene ait genetik bilgiyi konak hücrelerine taşıyacak zararsız bir virüs vektör olarak kullanılır.

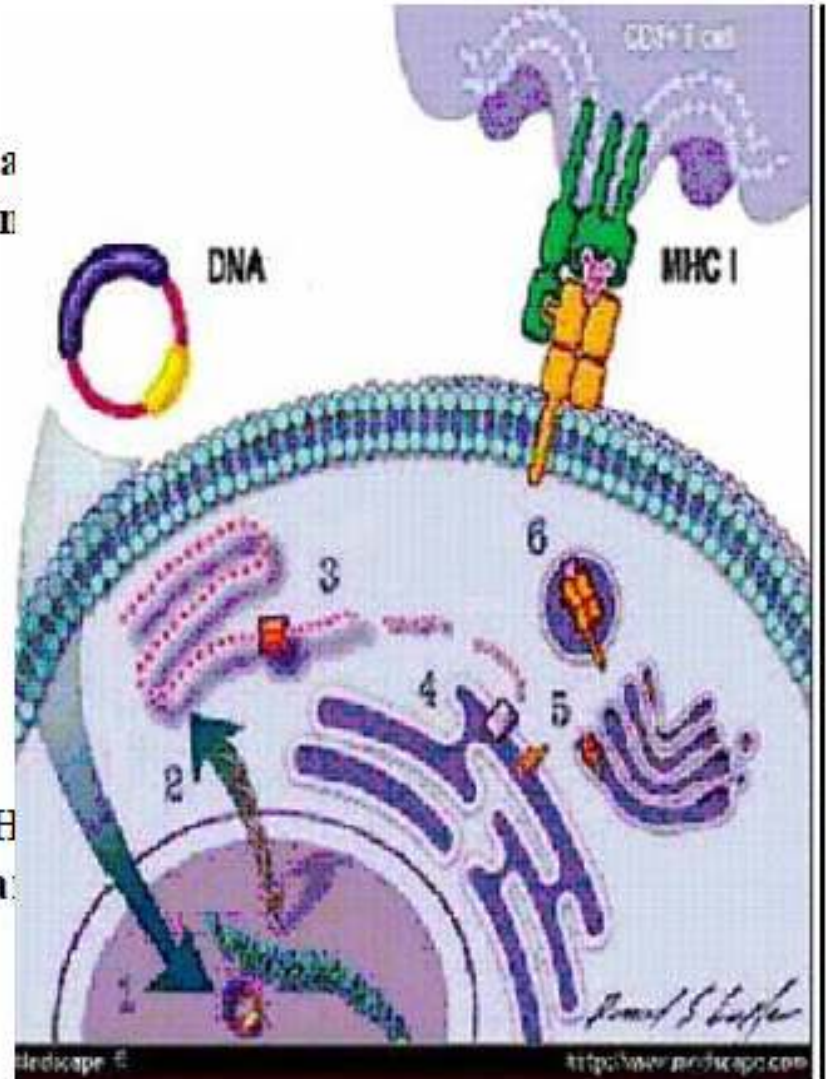
Bu vektör konak hücrede çoğalırken patojenin gen ürününü de ifade ederek immün yanıtı uyarmaktadır.

Canlı-atenüe aşı etkinliğine benzer bir etkinlik gösterebilme potansiyeline sahip daha güvenilir aşılardır.

Adenovirus 5 (Ad5)
Modifiye vaccinia virüsü Ankara (MVA)
Canarypox

DNA Aşıları

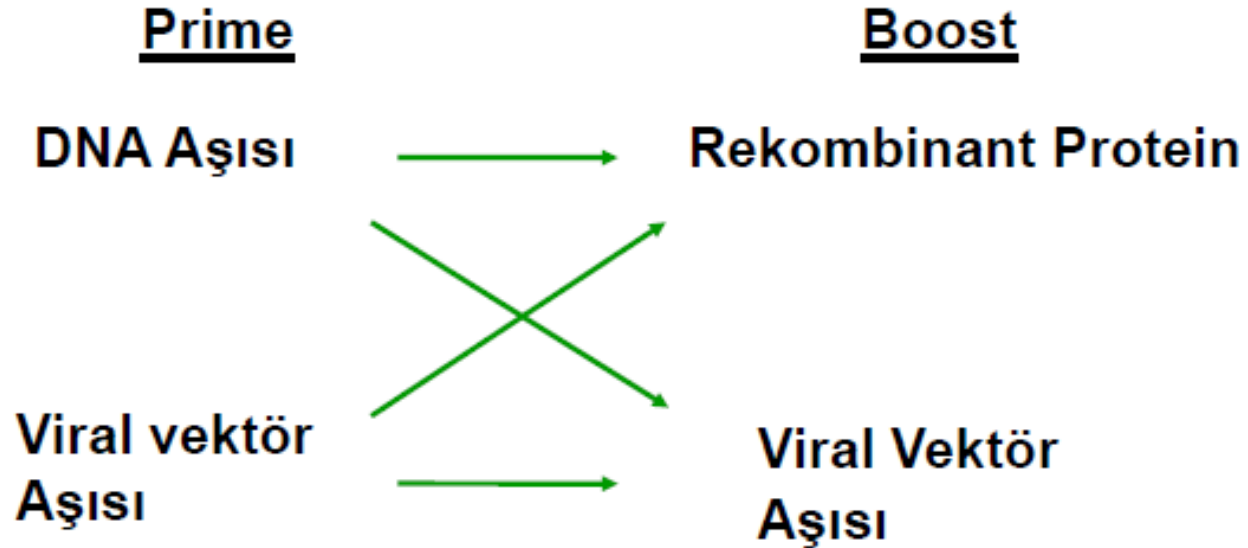
- DNA aşıları oluşturulması ve uygulama oldukça basit en yeni aşı tekniklerinden biridir.
- Genetik bilgiyi taşıyan plazmid DNA verilir.
- Antijenin konak hücresinde yeniden sentezi söz konusudur.
- Konak hücrede sentezlenen antijen MHC sınıf I sunumu ile sitotoksik T hücre ya oluşturur.





Aşı Kombinasyonları (Prime-Boost Strateji)

Son yıllarda ise etkinliğin artırılması için iki ayrı aşı tipinin ardışık olarak uygulanması (prime-boost strateji) gündeme gelmiştir.



HIV AŞI ÇALIŞMALARINDA DEĞİŞKENLER

<u>Aşı Modeli</u>	<u>Gen</u>	<u>Hayvan Modeli</u>	<u>Virus</u>
Tam, ölü	<i>env</i>	Fare	SHIV _{SF162}
Atenüe	<i>gag</i>	Tavşan	SHIV _{89.6/P}
DNA	<i>pol</i>	Guinea Pig	SIVmac239/251
Rekombinan Protein	<i>nef</i>	Ferret	SIV E660
Peptidler	<i>tat</i>	Maymun	SIV mne
Virus-like partikül	<i>rev</i>	<i>Macaca nemestrina</i>	
Mimetoplar	<i>vif</i>	<i>Macaca fascicularis</i>	
<u>Vektörler:</u>	<i>vpr</i>	<i>Macaca mulatta</i>	
Vaccinia	<i>vpu</i>		
Modified Vaccinia Ankara (MVA)			
Fowlpox			
Canarypox			
Adenovirus (Ad5)			
Herpes simplex virus			
Rabies virus			
Vesicular Stomatitis Virus			
Semiliki Forest Virus			
Adeno-associated virus (AAV)			
OPV			
Salmonella			
Moloney Leukemia virus			
Hepatitis B virus			
Listeria monocytogenes			

<u>Adjuvan</u>	<u>Uygulama</u>
Alum	Doz
Sitokinler	Yol
Pulsed DC Zamanlama	
Ko-sitimülötör	
QS-21	
CpG oligos	

NELER YAPILDI? YAPILYOR?

- Aşı araştırmaları için yılda 682 milyon \$
- 50 nin üzerinde alıřma
- On binlerce gönüllü



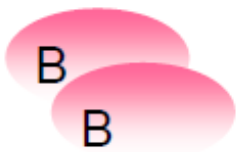
NELER YAPILDI? YAPILYOR?

- **Rekombinan Protein Aşıları**

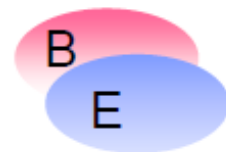
- 1980' li yıllar; Zarf (Env) glikoproteinleri olan gp120 veya gp160' a karşı nötralizan antikor gelişimi
- Sorun: HIV-1 zarf glikoproteinlerinin genetik değişkenliği ve yapısal kompleksitesi
- Nötralizan antikor etkinliğinin zayıf ve zarf-spesifik sitotoksik T lenfositik (CTL) yanıtları gelişmiyor

Rekombinan Subunit HIV Aşıları

Firma	Antijen	Adjuvan	Yöntem
MicroGeneSys	gp160-LAI	Alum	Baculo-insect
Immuno-AG	gp160-LAI	Alum+deoksikolat	Vaccinia/vero
Immuno-AG	gp160-MN	Alum+deoksikolat	Vaccinia/vero
Aventis-Pasteur	gp140-MN/LAI	IFA veya Alum	Vaccinia/BHK21
Aventis-Pasteur	gp140 THO23	Alum	Vaccinia/BHK21
Chiron	Env2-3 SF2	MF59+MTPPE	CHO
Chiron	gp120 SF2	Farklı Adjuvanlar	CHO
Chiron	p24	MF59	Maya
Chiron	gp120 CM235+SF2	MF59	CHO
Chiron	Oligomerik gp140	MF59	CHO
Genentech/VaxGen	gp120 LAI	Alum	CHO
Genentech/VaxGen	gp120 MN	Alum	CHO
Genentech/VaxGen	gp120 MN	QS-21	CHO
VaxGen	gp120 MN+GNE8	Alum	CHO
VaxGen	gp120 MN+A244	Alum	CHO
ABL	gp120	QS21	CHO
GSK	gp120 w61D	3D MPL	CHO
GSK	gag+nef-tat	3D MPL	CHO
British Biotech	Ty p17/p24 LAI-VLP	Alum	Maya
Italy/B.Ensoli	Tat-LAI	Yok	E.coli
Ivanovsky Inst.	p24+gp41		



AIDSVAX: gp120



Dünyadaki İlk Faz III AIDS Aşı Çalışması

N=5,400 ABD, Kanada, Hollanda ve N=2,500 Tayland

Çalışma:

AIDSVAX, gp120

Aşılama @ 0, 1, 6, 12, 18, 24 & 30 aylarda

3 yıl izlem (1998-2001)

Sonlanım:

HIV Enfeksiyonunu Önleme

Viral Yükte Azalma

CD4+ T hücrelerin sabit kalması

**Koruyucu Etkinlik %30'dan
az (veya saptanamadı)
Ancak, aşı güvenilir ve
çalışmada çok başarılı**

Sentetik Peptid HIV Aşıları

Firma	Antijen	Adjuvan	Yöntem
United Biomedical	V3-octameric MN	Alum	Kimyasal sentez
United Biomedical	Gag-lipopeptid	Lipid conjugatı	Kimyasal sentez+ lipid konjugasyon
United Biomedical	V3-octameric MN	PLG mikropartiküller	Kimyasal sentez+ PLG formülasyonu
United Biomedical	V3-octameric 15 suş	Alum	Kimyasal sentez
Swiss Serum Vaccines	V3-MN	PPD	Kimyasal sentez
Wyeth	C4-V3-4 suş	IFA	Kimyasal sentez
Cel-Sci	HGP-30-LAI	KLH	Kimyasal sentez
Sanofi-Pasteur/ANRS	LIPO-5 veya LIPO-6T	Lipid konjugat+/- tetanoz toks	Kimyasal sentez+lipid konjugasyon
	Gag-pol-nef-lipopeptid		
ANRS*	Gag-pol-nef-env lipopeptidler	Lipid konjugat+/- QS21	
Sanofi-Pasteur/ANRS	V3 peptid MN	+ Alum	Kimyasal sentez
Sanofi-Pasteur/ANRS	CTLB-36; V3-p24 peptid	+ Alum veya QS21	Kimyasal sentez
CIGB/Cuba	V3 multiB peptid		Kimyasal sentez
Wyeth	Multipl epitop		Kimyasal sentez

DNA Aşıları

- Tüm organizma yerine virusun genetik materyali kullanılmıştır!

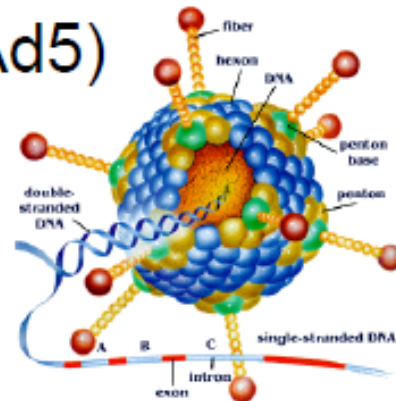


HIV DNA Aşıları

Firma	Antijen	Formülasyon
Apollon/Wyeth	Env-rev (B)	Bupivakain
Apollon/Wyeth	Gag-pol (B)	Bupivakain
Wyeth	Gag-pol (B)	Bupivakain, IL-12, IL-15
IAVI-MRC-UK-U.Nairobi-Cobra	Gag+minigenes (A)	pTHr plazmid
IAVI-ADARC	Gag-pol-env-nef-tat (C)	Çıplak DNA
Epimmune	Minigenes (B)	Çıplak DNA
FIT Biotech	Multiple (B)	Nüklear anchor
GeoVax	Multiple (B)	Çıplak DNA
NIH-VRC* (Faz II)	Gag-pol-nef-env (A,B,C)	Çıplak DNA
ANRS*	Gag-pol-nef-env lipopeptidler	Lipid konjugat+/- QS21
Chiron	Gag-env (B)	Mikropartikül
U Mass	Gag, multipl env	Çıplak
John Hopkins	Gag-pol-env (C)	Çıplak
Eurovac	Gag-pol-env-nef ©	Çıplak

Canlı Vektör Aşıları (Canlı Rekombinan)

- **Aşılama Yöntemi:** Geliştirilen viral vektör sistemi ile HIV antijeni (leri) APC hücrelerine sunulur ve güçlü immün yanıtlar ve daha uzun süreli immünite ve bellek sağlanır
- **Viral Vektörler**
 - Poxviruslar
 - HSV-bazlı Amplikon Vektörü
 - Rekombinan Adenovirus Tip 5 Vektörü (Ad5)
 - Bakteriyofaj Lambda Vektörü
 - Modifiye Vaccinia virus Ankara (MVA)...



Rekombinan HIV Vektör Aşı Çalışmaları-1

Firma	Antijen	Vektör
Bristol Myers Squibb	Env-LAI	Rekombinan Vaccinia
Therion	Env-pol-gag-LAI	Rekombinan Vaccinia
St.Jude Hospital	Env-multi clade	Rekombinan Vaccinia
Aventis Pasteur	Env-MN, ALVAC-HIV (v-CP-125)	ALVAC-Canarypox
Sanofi-Pasteur	Env-gag-pr-MN/LAI ALVAC HIV (vCP-205)	ALVAC-Canarypox
Sanofi-Pasteur	Env-gag-pr, pol epitoplari, nef ALVAC-HIV (vCP300)	ALVAC-Canarypox
Sanofi-Pasteur	Env-gag-pr, pol epitoplari, nef ALVAC-HIV (vCP1433)	ALVAC-Canarypox
Sanofi-Pasteur	Env-gag-pr, nef-pol epitoplari, vaccinia kökenli E3L ve K3L genleri ALVAC-HIV (vCP1452)	ALVAC-Canarypox
Sanofi-Pasteur	Env-E-gag-pr (B/LAI) ALVAC-HIV (vCP1521)	ALVAC-Canarypox
IAVI-MRK-UK-U, Nairobi-IDT	Gag + minigenes (A)	Rekombinan MVA
IAVI-ADARC	Gag-pol-env-nef-tat (C)	Rekombinan MVA
IAVI-Therion-ICMR	Gag-pol-env-rev-nef-tat (C)	Rekombinan MVA

Rekombinan HIV Vektör Aşı Çalışmaları-2

Firma	Antijen	Vektör
GeoVax	Gag-pol-env (B)	Rekombinan MVA
WRAIR	Gag-pol-env (A/E)	Rekombinan MVA
Therion	Gag-pol-env-rev-nef-tat-vif (B)	Rekombinan MVA
Therion	Gag-pol-env-rev-nef-tat-vif (B)	Fowlpox
Avustralya Konsorsiyumu	Gag-env (B)	Fowlpox
EuroVac-Sanofi-Pasteur	Gag-pol-env-nef (C)	NYVAC-atenüe vaccinia
Merck	Gag (B)	Replikasyon defektif adenovirus tip 5
Merck (Faz II)	Gag-pol-nef (B)	Replikasyon defektif adenovirus tip 5
Merck	Gag-pol-nef (B) + env A, B, C	Replikasyon defektif adenovirus tip 5
AlphaVax	Gag-pr (C)	Venezuela At Ensefaliti (VEE)
IAVI-Targeted Genetics-Philadelphia Children's Hospital	Gag-pr (C)	Adenoassociated subtip 2
NIH-Vaccine Research Center	Env A	Replikasyon defektif adenovirus tip 5

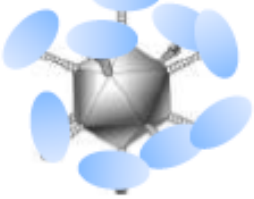
V520: STEP & Phambili Çalışması

- N = 3,000 gönüllü(STEP, 2004' de başladı); 801 (Phambili).
- Sponsorlar:HIV Vaccine Trials Network (HVTN) & Merck
- Çalışma Planı:
Ad5 replikasyon-defektifadenovirus
3 doz Ad5-gag, Ad5-pol & Ad5-nef
0, 1 ve6 aylarda
Hedef hücreselel immün yanıt
Alanlar: Kuzey veGüney Amerika, Avustralya (STEP);
Güney Afrika((Phambili)

NE OLDU?



- Aşı enfeksiyondan korumuyor.
- Aşı viral “setpoint”de azalma yapmıyor.
- Aşılanan grupta enfeksiyon oranı plasebodan daha fazla
- Bu eğilim yüksek Ad5 titreleri gösteren aşılılarda daha belirgin

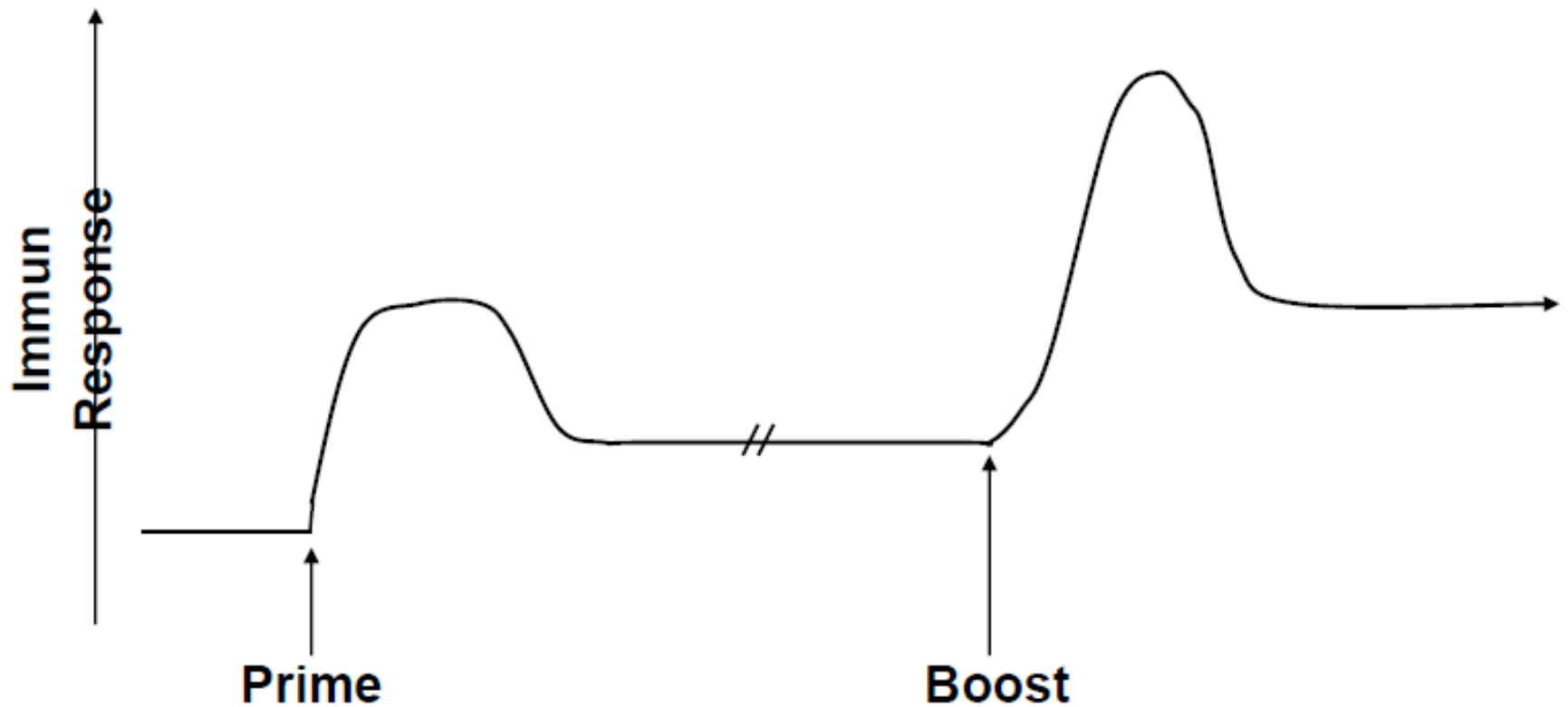


STEP ÇALIŞMASI- YORUMLAR

1. Antijen mi başarısız?
2. Vektör (Ad5) mü başarısız?
3. T-hücre bazlı teknik mi başarısız?

HIV aşı çalışmasının bundan sonraki aşaması
PAVE-DNA/Ad5 aşısı

Prime- Boost Stratejisi



Prime-Boost HIV Aşısı Çalışmaları

Prime	Boost
Vaccinia-gp160-LAI	gp160-; gp120, V3
ALVAC-gp160-MN (vCP125)	Gp140;gp120
ALVAC-env-gag-pr (vCP205)	CLTB-36, gp120, gp160ip24,lipopeptidler, DNA
ALVAC-env-gag-pr-nef/pol epitopları (vCP300)	Gp120, lipopeptidler
ALVAC-env-gag-pr-nef-pol (vCP1433)	Gp160
ALVAC-env-gag-pr-nef-pol E3L/K3L (vCP1452)	Gp160, gp120, lipopeptidler
ALVAC-env-gag-pr (E/B) (vCP1521)	Gp120*** (FAZIII Tayland)
Replikasyon defektif Ad5-gag	ALVAC vCP 205
Fowlpox (Multigene)	MVA (Multigene)
MVA (Multigene)	Fowlpox (Multigene)
<i>Salmonella typhi-gp120</i>	gp120
DNA gag-pol	vCP205; vCP1452
DNA env-rev	vCP205
DNA gag +minigenes (A)	MVA gag + minigenes
DNA gag (B) naked, alum veya CRL1005	Replikasyon defektif adeno-gag (B)
DNA multigene (B)	MVA-env-pol-gag (B)
DNA gag-pol-env-nef (A,B,C)	Replikasyon defektif Ad5
DNA gag-env (Multiclade)	Gp120 multiclade
DNA multigene	MVA-env-pol-gag (A/E)
IDNA gag-pol-env-nef (C)	NYVAC gag-pol-env-nef (C)
DNA IL-12	Peptide boost

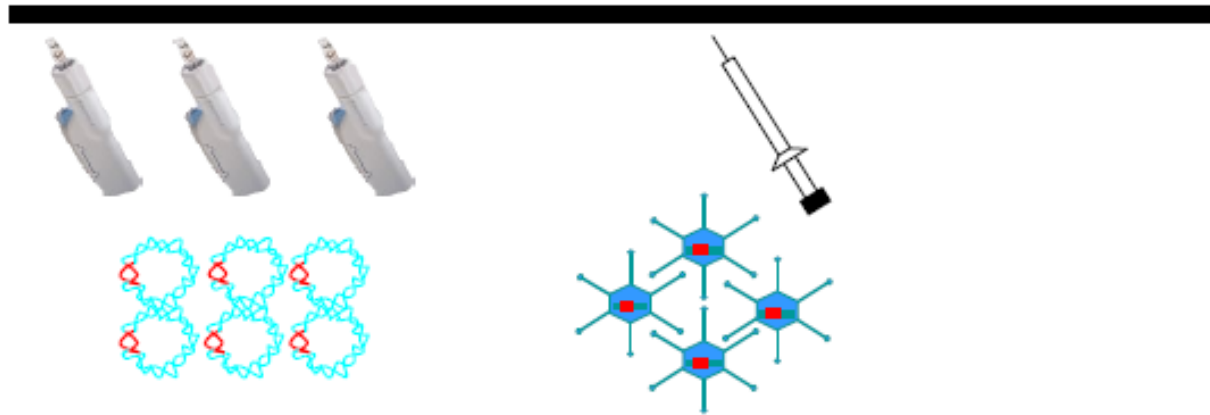
The **NEW ENGLAND**
JOURNAL *of* **MEDICINE**

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

- canarypox ALVAC vektörü (HIV-1 E gp120, B Gag ve proteaz) - 0,1,3 & 6 ay. ve AIDSVAX B/E 3 & 6 ay. iteleme
- n: 16402 (18-30 y, E & K)
- Aşı etkinliği: % 31.2
- Hastaların çoğu - heteroseksüel, yüksek riskli guruplarda değil
- Etkinliğin çoğu ilk yıl içinde görülüyor
- Halk sağlığına yönelik fayda beklenmiyor

PAVE 100: VRC Aday HIV Aşısı (HVTN 505)

Aylar 0 1 2 3 6 9 12



CMV-R promoter

Env A

Env B

Env C

gag B

pol B

nef B

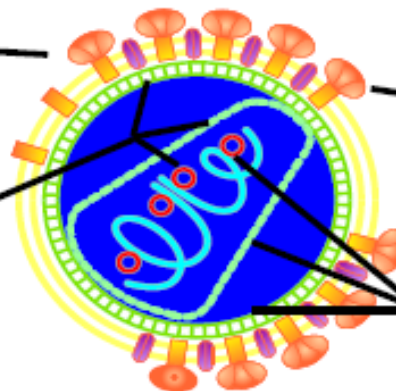
rAd5

Env A

Env B

Env C

gag/pol B





NIH Public Access

Author Manuscript

Curr Opin HIV AIDS. Author manuscript; available in PMC 2011 September 1.

Published in final edited form as:

Curr Opin HIV AIDS. 2010 September ; 5(5): 362–367. doi:10.1097/COH.0b013e32833d2e90.

Is developing an HIV-1 vaccine possible?

Barton F. Haynes^{a,b,c}, Hua-Xin Liao^{a,b}, and Georgia D. Tomaras^{a,c,d,e}

^aDuke Human Vaccine Institute, Duke University School of Medicine, Durham, North Carolina, USA

^bDepartment of Medicine, Duke University School of Medicine, Durham, North Carolina, USA

^cDepartment of Immunology, Duke University School of Medicine, Durham, North Carolina, USA

^dDepartment of Surgery, Duke University School of Medicine, Durham, North Carolina, USA

^eDepartment of Molecular Genetics and Microbiology, Duke University School of Medicine, Durham, North Carolina, USA

DAHA AŐILMASI GEREKEN ENGELLER VAR



TEŐEKKÜRLER

