

# Gelecekteki Aşılar

Necdet KUYUCU

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Mersin

Hem gelişmekte hem de gelişmiş ülkelerde çocukların aşılanması çok önemli ve maliyet-etkin halk sağlığı girişimlerinden birisi olmuştur.<sup>1,2</sup> Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) "Genişletilmiş Bağışıklama Programı'nı (GBP)" 1974'de başlattığından bu yana ulusal bağışıklama programları ile milyonlarca **çocuk ölümü** önlenmiştir.<sup>3</sup> Çiçek hastalığı 1979'da eradike edilmiş,<sup>4</sup> poliomiyelit eradike edilmeye yakındır<sup>5</sup> ve gelişmekte olan ülkelerin 2/3'ü yenidoğan tetanozunu (NT) elimine etmiştir. Difteri-tetanoz-boğmaca (DTB) aşısının üç dozunun (DTB3) yapılma oranı ile ölçülen Global aşılama oranı tüm dünyada 1980'de %20 iken, 2005'de %78 e **yükselmiştir**.<sup>6</sup> 2004'ün sonlarında 192 DSÖ üye ülkelerinin 153'ünde hepatit B (Hep B) aşısı, 92 ülkede Hemofilus influenzae tip b (Hib) **aşısı rutin aşı şemasına girmiştir**. 2003'de **çocukluk çağı aşılaması ile önlenebilir tahmini ölüm sayısı (kızamık, boğmaca ve NT'dan)** 2 milyondan fazladır.<sup>7</sup> Bununla birlikte 2002 verilerine göre hala dünya çocuklarının %20'den fazlası mevcut aşılarla ulaşamamakta ve bu yüzden 5 yaş altında, özellikle gelişmekte olan **ülkelerde** 2.5 milyon **çocuk ölümü** gerçekleştiği tahmin edilmektedir.<sup>8</sup> "Milenyum Kalkınma Hedefleri"nden biri olan 2015'de < 5 yaş mortalitesinde 2/3 azalma beklentisine bağışıklama programları **önemli ölçüde katkıda bulunmaktadır**.<sup>9</sup>

Enfeksiyon hastalıklarının patogenezinin ve immüno-lojisinin daha iyi anlaşılması ve biyoteknolojideki **hızlı gelişmelerle** eldeki aday aşı antijenlerinin sayısını artırmıştır. Bunların birçoğu için güvenilirlik, immünojenite ve neticede etkinlik açısından test edilmek üzere klinik faz çalışmaları başlamıştır.

Yeni aşılar çok uzun (lisans alınca kadar 12-15 yıl) ve çok pahalı (her bir aşı için 500 milyon \$ veya daha fazla) araştırmalardan ve geliştirme fazından sonra onaylanır. Başlangıçta yüksek fiyatlar yeni aşıların kullanımı için bir engeldir. Seri üretim ve patent koruma hakkı ile geliştirme maliyeti telafi edilir ve kara geçilir. Aşı üreticisinin özel hakları ilk 20 yıllık sürede patentle korunmalıdır. Ondan sonra diğer üreticiler telif ücreti ödemediği sürece aşıyı üretmeye başlayabilir, bu şekilde aşının fiyatı ucuzlar.

Sarı humma, Hib, influenza, pnömokok, kızamıkçık gibi kolayca ulaşılabilen, ancak dünya genelinde yeterince kullanılmayan birçok aşılar eskiden beri varken, rotavirus, konjuge pnömokok, meningokok ve human papilloma virüs (HPV) gibi yeni aşılar son zamanlarda lisans alan ve gelişmiş ülkelerin bazılarında kullanılmaya başlayan yeni aşılardır. Sıtma, HIV/AIDS, TB ve pandemik influenza, leishmania ve kancalı kurt enfestasyonları

gibi bazı enfeksiyon hastalıklarına karşı aşılar ise henüz araştırma safhasındadır (Tablo.1).<sup>10</sup>

## Geliştirilmekte Olan Diğer Yeni Aşılar

Gelişimin farklı prelinik ve klinik fazında olan, eğer başarılı olursa sonuçta ulusal programlara girecek ve küresel halk sağlığı üzerine önemli etkileri olabilecek birden fazla yeni aşı vardır. Bu yeni aşılar sıtma, HIV, tüberküloz (TB), deng ateşi, şistosoma, farklı enterik patojenler, Streptokok A ve diğerlerini içerir. Günümüzde çok acil olarak üç aşıya ihtiyaç vardır: HIV/AIDS, sıtma ve TB. Bu üç enfeksiyon hastalığı her yıl tüm dünyada 5 milyondan fazla ölüme sebep olmaktadır. HIV/AIDS ve sıtmaya karşı etkili bir aşı yok iken, TB karşı mevcut olan aşı (BCG) kişileri yeterince korumamaktadır.<sup>10</sup>

## Yeni Tüberküloz Aşıları

M. tuberculosis'in genleri ve antijenlerinin tanımlanmasındaki gelişmeler, farklı mikobakteriyel türlerinin genom sekanslarının yardımı ile birlikte tüberküloz basiliinin anlaşılmasına ışık tutmuştur. Ek olarak, mikobakteriyel genetikteki gelişmeler, seçilmiş genlerin inaktivasyonunu mümkün kılarak M. tuberculosis'in rasyonel attenüasyonuna izin vermiştir. Böylece tüberküloza karşı BCG'den daha etkili ve güvenilir aşıların geliştirilmesi mümkün olmuştur. 200'den fazla tüberküloz aşı adayını prelinik testlerde aşamalı olarak fare, kobay ve insan dışı primat modellerinde değerlendirildikten sonra klinik çalışmalarda kullanılmaya başlanmıştır.<sup>11,12</sup>

Yeni tüberküloz aşısı geliştirme çabaları iki farklı stratejiye dayanır. İlk strateji BCG'nin yerine primer aşı olarak kullanılacak tam mikobakteri aşısı, ikinci strateji ise BCG korumasını kuvvetlendirme yeteneği olan rapel aşılarıdır. Primer aşılar canlı aşılar iken, rapel aşılar canlı olmayan aşılar iken.

## Sub-Ünit Tüberküloz Aşıları

### Rekombinant Proteinler

Güvenlik nedenleriyle insan çalışmalarında ilk olarak canlı olmayan sub-ünit aşılarının kullanımı düşünülmüştür. Potansiyel tüberküloz sub-ünit aşılarında immüno-lojik olarak baskın tüberküloz antijenleri kullanılmıştır. M. tuberculosis proteinleri ESAT-6, Ag85B, HSP60 (heat shock protein), ESAT-6 ve Ag85B'nin bir birleşmesi olan hibrid bir protein (Hibrid 1) en göze çarpan aşı antijen

adaylarından bazılarıdır. Hayvan modellerinde doza bağlı kuvvetli bir immün yanıt elde edilmiş ve yarattığı koruyuculukla karşılaştırılabilir bir koruyuculuk sağlanmış M. tuberculosis'in Mtb32 ve Mtb39 antijenlerini içeren bir birleşme proteini veya bir 72 kDa lipoproteinden ibaret olan bir aşı adayı (Mtb72F) fare ve kobay modellerinde koruyucu kapasite göstermiştir. Bu aşı insanlarda denenen ilk rekombinant tüberküloz aşısı olarak 2004 yılında klinik çalışmalara girmiştir.<sup>12</sup>

## Viral-Vektör Aşıları

Çoğalmayan rekombinant vaccinia virüs veya rekombinant Salmonella gibi canlı vektörler M. tuberculosis'in immünolojik olarak baskın genlerini taşımak üzere hazırlanarak aşı adayları haline getirilmiştir. Bu aşı adaylarının bazıları hayvan modellerinde iyi koruma sağlamıştır. Ag85A eksprese eden rekombinant vaccinia virüs (MVA85A) farklı aşılama stratejileri ile (homolog veya heterolog prime-boost) çalışılmış ve bir faz I klinik çalışmaya girmiştir.<sup>12</sup>

## Dna Aşıları

Mycolyl-transferase ailesi (Ag85 kompleks) ve sıcak şok proteinleri 60, 65, 70 (HSP 60, 65, 70) gibi mikobakteriyel antijenleri kodlayan plazmidleri kapsayan DNA aşılarının tüberküloza karşı etkinliği laboratuvar hayvan

modellerinde geniş olarak çalışılmıştır. Bu aşıların etkinliğini artırmak için ayrıca sitokinlerle birlikte verilmesine ya da katyonik lipidler veya diğer tip adjuvanlar eklenerek kullanılmasına yönelik çalışmalar yapılmıştır. DNA aşıları hem TH 1 T hücreleri, hem de CD8+ T hücre-araçlı sitotoksisiteyi uyarırlar. Ancak DNA aşılarının sağlam bir koruma sağlaması için proteinin kuvvetlendirilmesine gereksinimleri vardır.<sup>12</sup>

## Canlı Tüberküloz Aşıları

### Rekombinant BCG Aşıları

BCG'nin etkinliğini iyileştirmek için, mevcut genlerinin kopyalarını eklemek veya uzun in-vitro attenuasyon sürecinde kaybolmuş olan genlerinin bazılarını yeniden dahil etmek gibi yolları kullanarak pek çok çalışma yapılmıştır. Stratejilerden biri, fazla miktarda otolog koruyucu antijen üreten rekombinant BCG yaratılmasına dayanır. Bu tamamlayıcı antijenler, BCG genlerinin ekspresyonunu artırarak, diğer BCG antijenlerine karşı immüniteyi artırmak için tasarlanmıştır. M. tuberculosis'in majör sekretuar proteini olan 30 kDa'yı ([alfa]-antijen ve Ag85B olarak da bilinir) "overexpresse" eden bir rekombinant BCG (rBCG30 veya rBCG-85B) hayvan modellerinde iyi koruma göstermiştir. rBCG30 ile bir faz I klinik çalışma 2004 yılında başlatılmıştır. Alternatif olarak BCG'de kay-

**Tablo 1:** Mevcut ve gelecekteki aşılar

Mevcut Aşılar	2015 kadar çıkması beklenen yeni veya yeniden yapılandırılmış aşılar
<ul style="list-style-type: none"> <li>BCG<sup>a</sup></li> <li>Kolera (inaktive ve canlı)<sup>b</sup></li> <li>DTB ve DTB bazlı kombinasyonlar<sup>a</sup></li> <li>Haemophilus influenzae tip b<sup>a</sup></li> <li>Hepatit A<sup>a</sup></li> <li>Hepatit B<sup>a</sup></li> <li>Human papiloma virus<sup>a</sup></li> <li>İnfluenza<sup>a</sup></li> <li>Japon ensefaliti (inaktive ve canlı)<sup>b</sup></li> <li>Kızamık<sup>a</sup></li> <li>Meningokok (polisakkarit ve konjuge)<sup>a</sup></li> <li>Kabakulak<sup>a</sup></li> <li>Pnömonokok (polisakkarit ve konjuge)<sup>a</sup></li> <li>Polio (OPV ve IPV)<sup>a</sup></li> <li>Pseudomonas<sup>b</sup></li> <li>Kuduz<sup>b</sup></li> <li>Rift vadisi ateşi<sup>b</sup></li> <li>Kızamıkçık<sup>a</sup></li> <li>Tetanoz toksoid<sup>a</sup></li> <li>Kene ile bulaşan ensefalit<sup>b</sup></li> <li>Tifo<sup>b</sup></li> <li>Rotavirus<sup>a</sup></li> <li>Suçiçeği<sup>a</sup></li> <li>Sarı humma<sup>a</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Deng<sup>d</sup></li> <li>DTaB (iki P antijenli)<sup>d</sup></li> <li>Enterotoksijenik E coli<sup>d</sup></li> <li>Grup A streptokok<sup>d</sup></li> <li>Pandemik influenza<sup>a</sup></li> <li>Japon ensefaliti<sup>c</sup></li> <li>Sıtma<sup>d</sup></li> <li>Kızamık (aerosol)<sup>c</sup></li> <li>Meningokok A(multi-serotip konjuge)<sup>c</sup></li> <li>Var olan aşıların yeni kombinasyonları<sup>d</sup></li> <li>Pnömonokok (geliştirilmiş konjuge veya protein bazlı)<sup>c</sup></li> <li>Polio (Sabin suşunu baz alan inaktive aşı)<sup>c</sup></li> <li>RSV<sup>d</sup></li> <li>SARS<sup>d</sup></li> <li>Şigella<sup>d</sup></li> <li>Tifo (konjuge)<sup>d</sup></li> <li>Batı Nil Ateşi<sup>d</sup></li> </ul>

<sup>a</sup>Rutin bağışıklamada kullanım için mevcut

<sup>b</sup>Özel bölgeler ve şartlar için mevcut

<sup>c</sup>Geliştirilmesinin son dönemlerinde

<sup>d</sup>2010-2015'de lisans alması bekleniyor

bolmuş olan ESAT- 6 ile birleştirilmiş BCG aşısı ile farede daha iyi koruma elde edilmiştir. İkinci strateji BCG'nin rölatif olarak düşük intrensek CD8+ T hücre indüklemeye yeteneğinin artırılmasıdır. Bu tip rekombinan BCG'nin özellikle, konak hücrelerinde fagozomların membranlarının geçirgenliğini artırıp artırmadığı değerlendirilmiştir. Bu amaçla biyolojik olarak aktif listeriolsin salgılayan rBCG oluşturulmuştur (rBCG: DureC-hly+). Bu aşı bir üreaz-eksik mutant olduğu için, üreaz eksikliğine bağlı olarak fagozom matürasyonunu durduramaz ve daha az virülandır. Bu nedenle AIDS (acquired immunodeficiency syndrome) hastalarında ve BCG asısına bağlı dissemine BCG enfeksiyonu vakalarının olduğu bölgelerde kullanılabilirliği düşünülmüştür. Hayvan modellerinde listeriolsin molekülünün veya sitokin salgılayan rekombinan BCG'lerin etkinliği gösterilmiştir.<sup>12</sup>

### Canlı Mikobakteriyel Aşılar

Canlı *M. vaccae* ve *M. microti* aşı adayları olarak düşünülmüş, fakat hayvan deneylerinde koruyucu etkinliklerinin istenilen düzeyde olmadığı gösterilmiştir. *M. tuberculosis*'in attenüe mutantları potansiyel aşı adayları olarak düşünülmüştür. Tek gen kesilerek oluşturulmuş olan bir *M. tuberculosis* *phoP* mutant suş, muhtemelen *M. tuberculosis*'in virülansı ile ilişkili olan kompleks mikro-bakteriyel lipidlerin düzenlenmesinden sorumludur. Çift gen kesilerek yaratılan mutantlar da (double auxotrophic mutant) tanımlanmıştır. Son zamanlarda mikobakteriyel lipidlerinde defekt olan (*Mtb* *drnC*) bir mutant *M. tuberculosis* suşunun farelerde BCG'den daha koruyucu olduğu gösterilmiştir. Bu ve diğer *M. tuberculosis*-attenüe mutantların SCID'lı (severe combined immunodeficient) farelerde bile güvenilir olduğunun gösterilmesine karşın, bunların virülans kazanmayacağından emin olunması için daha çok araştırmaya gereksinim vardır.<sup>12</sup>

### Sıtma Aşıları

Mevcut çok kanıt insanlar için sıtma aşısının mümkün olduğunu düşündürmektedir. Sporozoitlerin radyasyonla zayıflatılması ile insanların aşılama daha sonra sıtma maruz kalan naive volenterlerde %90 steril koruma sağlar. Ancak bu model her bir volenterin birkaç aylık süre boyunca yüzlerce sivrisinek tarafından ısırılmasını gerektirir. Bu aşılama stratejisi için pratik bir yöntem değildir, ancak immün cevabın araştırılmasında yararlı bir yöntemdir.<sup>13</sup>

Sıtma parazitlerinin yaşam siklusları karmaşık olduğundan, bu siklusla ilgili birden fazla immünolojik farklılıklar vardır. Siklus dönemlerine spesifik yaklaşımla oluşturulacak immün cevap parazitlerin hastalık yapmalarını engelleyebilir. Bu yüzden plasmodial yaşam siklusunun farklı dönemlerine ait birden fazla antijenin tek bir aşı içerisinde bulunması gereklidir. Günümüzde parazit yaşam döngüsünün farklı dönemlerinde immünolojik olarak aktif antijenlerin birçoğu belirlenmiştir.<sup>14</sup>

### Pre-Eritrositik Aşılar

Sporozoitleri hedef alan aşı stratejileri, sporozoitleri nötralize eden humoral immün cevabın oluşumunu amaç edin-

miştir. Bu şekilde hepatositlerin invazyonu engellenebilir. Sporozitlere spesifik antikorların pasif transferinin mürin ortholog model sistemlerde koruyucu olduğu gösterilmiştir. Bu modeller aşılama için güvenilirdir ve konuyla ilgili plasmodial türlere (*P. yoelii* and *P. Berghei*) karşı fareleri korur. Sporozoit kısmen immünolojik olarak korunan hepatositin içine bir kez girdiğinde geliştirilen aşı stratejisi ile hücrel immünite harekete geçirilir. CD4, CD8, natürel killer T ve  $\gamma\delta$  T hücreleri intrahepatik parazitlerin inhibisyonunda rol alır. Bu tip bir aşı turist aşısı olarak idealdir, çünkü klinik hastalığı önleyebilir.<sup>14</sup>

### Kan-Dönemi Aşılar

Hepatositlerin patlamasından sonra merozoitler kan akımına karışır. Saniyeler içinde eritrositleri invaze eder ve MHC moleülleri ekspresyona olmadan hücreler içinde olgunlaşır. Bu nedenle aşı stratejisi klasik olarak antikor bağımlı olarak düşünülmüştür, çünkü merozoitler ya ekstraselüler mesafede yayıldıktan kısa süre içinde inaktive edilmeli ya da antikor bağımlı selüler inhibisyonla (veya kompleman lizisi ile) eritrosit yüzeyindeki malarjal antijenleri hedef almalıdır. CD4, nitrik oksit ve  $\gamma\delta$  T hücreleri kan dönemindeki parazitleri kontrol etmede rol alır. Bu döneme yönelik geliştirilecek aşı hastalık yükünü azaltan bir aşı olarak hizmet eder.<sup>14</sup>

### Sivrisinek-Dönemi Aşılar

Sivrisinek dönemi aşılar, sivrisineğin kan emmesi sırasında içtikleri hem antikor hem de kompleman aracılığı ile etkilidir. Sivrisinek içinde antijenler parazit olgunlaşması sırasında antikorlara maruz kalır ve böylece seksüel dönemde nötralizasyon gerçekleşir. Bu tip bir aşı, aşılama bireylerde hastalığı veya enfeksiyonu önlemez, ancak aşılama bireylerden kan emen sivrisinekler aracılığıyla hastalığın daha da fazla yayılmasını önler. Bu tip aşılar özellikle düşük endemite bölgelerinde yararlı olur.<sup>14</sup>

### Klinik Deneyimler

Hali hazırda lisans almış bir sıtma aşısı yoktur. Ancak birden fazla sıtma aşısı adayı klinik çalışmalarda test edilmektedir ve bu aşıların değişen güvenlik ve immünjeniteye sahip olduğu gösterilmiştir. Çeşitli plasmodium türlerinin pürifiye proteinlerden elde edilen antijenleri içerdiklerinden ve bu aşılarla gerek hayvanlarda gerek insanlarda immün cevap araştırıldığından bu aşıların güvenilir aşılar olması beklenmektedir.

Pre-eritrositik aşılar büyük oranda sporozoitin önemli yüzey proteini olan circumsporozoit protein (CSP) üzerinde yoğunlaşmıştır. Thrombospondin-ilişkili adhesive protein (TRAP) sporozoit üzerinde ve karaciğer içinde ekpoze olan diğer bir antijendir. Karaciğer-dönemi antijeni (LSA1) ve Exported protein (EXP1), kan döneminde de ortaya çıkmasına rağmen her ikisi de karaciğer içinde ekspresyona edilir.<sup>14</sup>

Kan-dönemi aşılarında, Merozoit Surface Protein 1 (MSP1) ve Merozoit Surface Protein 2 (MSP2) adlı merozoit yüzeyinde identifiye edilen iki protein üzerinde

yoğunlaşmıştır. Kan dönemi antijenler merozoit yüzeyi ile ilişkili değildir. Bunların dışında AMA1, RESA ve SERA gibi parazitin değişik gelişim basamaklarına ait antijenlerde bu dönem için araştırılmaktadır.<sup>14</sup>

Sivrisineğin dönemlerine ait antijenlerle yapılan klinik deneyimler faz 1 testleri ile kısıtlıdır. Bu antijenleri kullanan çeşitli aşı adayları yapay (artifisiyel) sıtma karşılaştırma çalışmalarında (faz 2a) ve endemik saha çalışmalarında (faz 2b) umut verici gözükmemektedir. Sentetik multiepitop olan SPf66 aşı adayı faz 3 çalışmalarında binlerce insanda test edilmiştir, ancak devam eden gelişmelere karşın kullanımı için yeterli değildir.

RTS, S aşı adayı *P. Falciparum*'un pre-eritrositik dönemini hedef alan hepatit B yüzey antijeni bazında şimerik virüs-like partiküldür. Geliştirilmesinde çok önemli ilerlemeler kayıt edilmiştir. Erişkinlerde artifisiyel sporozoitle karşılaşmalara karşı %30-80 koruyucu etkinliği gösterilmiştir. Ancak etkinliğinin hızla zayıfladığı gösterilmiştir.<sup>14,15</sup>

Kombinasyon B, üç kan dönemi antijenin (MSP1, MSP2 ve RESA) rekombinan protein karışımıdır. Küçük bir faz 2b çalışmasında antimalaryal ilaçlarla daha önce tedavi edilmemiş çocukların %62'inde aşının parazit yoğunluğunu azalttığı saptanmıştır.<sup>16</sup>

## HIV/AIDS Aşları

HIV aşısının amacı ya enfeksiyonu önlemek, ya da enfeksiyonla oluşan viral yükü azaltmak ve klinik hastalık ilerleyişini yavaşlatmaktır. Etkin bir aşının henüz geliştirilememiş olmasındaki önemli faktörler, günümüzde HIV-1'e karşı korunmanın immun mekanizmalarının henüz tam olarak anlaşılmamış olması ve dünya çapında var olan virüslerde görülen çok büyük genetik farklılıklardır.<sup>1</sup> HIV-1 M grup 9 farklı dal ve çok sayıda dolaşan rekombinant formlar içermektedir.<sup>17</sup>

Doğal yoldan enfeksiyonu tamamen yenmek söz konusu olmadığından, daha önce diğer etkenlerde başarılı olmuş doğayı taklid eden aşı yaklaşımları HIV için başarılı olmamaktadır. Aşı geliştirilmesini zorlaştıran diğer faktörler virusun humoral ve hücresele adaptif immun cevaptan kolaylıkla kaçabilmesi ve latent viral rezervuarların erkenden gelişmesidir.<sup>17,18</sup> Günümüze dek kullanılan immunojenler laboratuvarada adapte edilmiş suşlara karşı nötralizan antikorlar oluşmasını sağlasa da, primer izolatlarla karşı geniş bir reaktif antikor bulunmasını sağlamamıştır. Zarf glikoproteini, N-bağlı glikolizasyon içeren bir trimer olup, bu yapı suşlar arasında değişiklik göstermeyen, korunmuş epitopların antikorlar tarafından tanınmasını engelleyen bir kalkan olarak işlev görmektedir. Bu korunmuş epitoplar (kemokin reseptör bağlanma bölgesi gibi) bazen yalnızca zarf yapıları CD4'e bağlandığı zaman ortaya çıkmaktadır. Çalışmalar, çok farklı şekillerde daha etkin zarf immunojenlerinin bulunmasına yönelik olarak sürmektedir. Hücresele immun cevap oluşturmayı hedefleyen T-hücresele dayalı aşuların insan-dışı primat modellerinde kısmi başarı sağlanmasına karşın belirgin klinik fayda sağlayabilecek bir aşı henüz geliştirilememiştir. Virus çok hızlı bir şekilde

latent rezervuarlar oluşturduğundan aşuya bağlı T-hücre cevaplarının enfeksiyonun alınmasına yönelik bir koruma sağlaması beklenmemektedir. Elliden fazla aşı adayı 1987'den beri sağlıklı gönüllülerde denenmiş, ama kulnana yakın bir aşı henüz geliştirilememiştir.<sup>17,18</sup>

## I. Geleneksel Aşı Stratejileri<sup>17</sup>

A. *Canlı zayıflatılmış aşular*: Önemli güvenlik sorunları nedeni ile insanlarda kullanımı pek mümkün görülmemektedir.

B. *Ölü tam aşular*: Farklı suşlara etkili olabilecek geniş spektrumlu reaktif nötralizan antikor ve CD8+ lenfosit cevabı oluşturma kapasiteleri çok sınırlıdır.

C. *Protein subünit aşular*: Laboratuvara adapte edilmiş HIV-1 suşlarından oluşturulan rekombine proteinler birçok değişik sistemde üretilmiş, ancak bunların doğal olarak oluşan analoglarıyla önemli farklılıklar gösterdiği ortaya çıkmıştır. Zarf glikoproteinleri gp160 ve gp120 çok farklı şekillerde denenmiştir. İki aday aşı Faz III çalışmalarda kullanılmıştır: iki farklı B dalı izolatından alınan rgp120 içeren AIDSVAX B/B, ve B ve E dalı izolatından türetilen AIDSVAX B/E aşuları.<sup>17</sup> Üç yılın sonunda bu iki monomerik zarf glikoproteini içeren aşular yaygın reaksiyon verebilecek nötralizan antikorların oluşmasını sağlayamamış ve HIV-1 enfeksiyonundan korunma yönünde bir delil üretilmemiştir.

## II. Yeni Aşı Stratejileri<sup>1</sup>

Plasmid DNA ve canlı rekombinant vektörler gibi yeni gen aktarım teknolojileri HIV aşısı geliştirmelerinde kullanılan yeni yöntemler arasındadır.<sup>17</sup> DNA aşuları kodlanan antijene karşı hem humoral, hem de hücresele cevaplar oluşturmaktadır. Plasmid DNA aşuları ümit vaat etse de, yüksek dozlarda çok sayıda enjeksiyon gerektirmektedir. Birçok araştırma DNA aşuları için adjuvanlar geliştirmeye ve in-vivo elek-troporasyon gibi gelişmiş aktarım teknolojilerine odaklanmıştır. En sık çalışılan rekombinant vektörler, zayıflatılmış veya çoğalma özelliği olmayan adenovirüsler ve poxvirüsler olmuştur. Birçok yeni vektör de bu amaçla değerlendirilmektedir.

Yeni yöntemlerin denendiği iki aşı adayı ile Faz IIb ve Faz III çalışmalar gerçekleştirilmiştir.

A. *Rekombinant Adenovirus5 (rAd5) aşuları*:<sup>17</sup> Bu yöntemi kullanan klinik öncesi çalışmalar önce SIV Gag yapan rAD5 vektörünün rhesus maymunlarına verilmesi ve korunmanın kimerik simian-insan immun yetmezlik virüsü (SHIV 89.6P) ile test edilmesi ile gerçekleştirilmiştir. Bu yaklaşım SHIV viral yüklerinde önemli azalmaya yol açsa da, SIVmac239 veriminden sonra bu virusun viral yük seviyesinde bir düşüş gözlenmemiştir. Çalışmalar SIV denemesinin SHIV denemesinden daha zorlu olduğunu göstermiştir. Yine hayvan modellerinde DNA aşısı ile başlayıp, rAd5 SIV Gag ile rapel yapılan çalışmalar MHC Klas I molekülü Mamu-A\*1 pozitif rhesus maymunlarında kısmi başarı sağlasa da, Mamu-A\*1 negatif olanlarda viral yük seviyesinde bir düşüş sağlamamıştır.

**Klinik çalışmalar**: Merck'in (MSD) HIV-1 B dalının gag, pol ve nef genlerini eksprese eden rAd5 aşı adayı iki Faz



Iİb 'kavramın test edilmesi' çalışmasında kullanılmıştır. Klinik öncesi çalışmaların da gösterdiği gibi toplumda daha önce adenovirusa karşı var olan nötralizan antikolar aşı etkinliğini azaltmaktadır. Toplumda Ad5 spesifik antikolar ABD ve Batı Avrupa'da %30-40, Sahra-altı Afrika'da ise %80-90 oranında tespit edilmiştir.<sup>17</sup>

STEP (HVTN 502) Amerika, Karayipler ve Avustralya'da, Phambili (HVTN 503) ise Güney Afrika'da gerçekleştirilmiştir.<sup>17</sup> Bu çalışmalarda aşı 0, 1 ve 6. aylarda uygulanmıştır. STEP çalışması, ilk planlanan ara analizde sonuca ulaşamayacağını anlaşılmaması üzerine Eylül 2007'de erken sonlandırılmıştır.<sup>17</sup> Bunun ötesinde daha önceden Ad5 nötralizan antikor taşıyan kişilerde, özellikle de sünnetsiz olanlarda, aşı ile daha fazla HIV-1 enfeksiyonu görülmesi tam bir sürpriz olmuştur.<sup>17</sup> Bu gözlemin biyolojik temelleri henüz anlaşılammış olmakla birlikte HIV-1 hedeflerinin artmış olabileceği, opsonize olan vektörlerin farklı bir tropizm veya inflamatuvar cevaba yol açmış olabileceği veya bu antikoların başka faktörleri gizleyen bir işaret olduğu gibi çeşitli olasılıklar üzerinde durulmaktadır.<sup>17</sup> Bu sonuçların alınması üzerine aynı vektörü kullanan Phambili çalışması da sonlandırılmıştır.<sup>17,19</sup> Toplumda daha seyrek görülen ve hazır antikoların seyrek olduğu yeni adenovirus vektörleri ile başlatılan yeni çalışmalar sürdürülmektedir.

*B. DNA ile başlayıp, poxviruslar (vaccinia, canarypox ve zayıflatılmış vaccinia) ile devam eden aşılama rejimleri:* MVA (modifiye vaccinia Ankara) ve NYVAC (canarypox) vektörleri ile denenmektedir.<sup>17,18</sup> Bu vektörlere HIV-1 env, gag, pol ve düzenleyici genlerin değişik kombinasyonları sokulabilmektedir. Her ikisi de devam etmeyen, tek bir siklus içeren enfeksiyona neden olmaktadır. Ancak vaccinia vektörleri immunsuprese kişilerde ve ekzamatöz cilt hastalığı olanlarda ciddi hastalığa yol açabilmektedir.

Yakın süre önce canarypox ALVAC vektörü vCP1521 (HIV-1 virusu E dalından gp120, B dalından gag ve proteaz) içeren ve 0, 1, 3 ve 6. aylarda uygulanan ve AIDS/VAX B/E ile 3. ve 6. ayda rapel yapılan bir aşılama rejimi Tayland'da tamamlanmıştır.<sup>17,20</sup> Çalışmaya 18-30 yaş arası 16402 erkek ve kadın kaydedilmiştir. Üç yıllık takip sonunda aşı etkinliği %26.2 olarak saptanmış, başlangıçta HIV-1 enfeksiyonu olduğu daha sonra anlaşılan 7 kişi çıkarıldığında ise aşı koruyuculuğu %31.2 olarak belirlenmiştir.<sup>17,20</sup> Buna karşılık aşı, enfekte olan kişilerde viremi düzeyini ve CD4 sayılarını etkilememiştir. Bu çalışmaya kaydedilenlerin çoğunluğunu düşük ve orta riskli kişiler oluşturmaktadır. Aşının erkek erkeğe ilişkide bulunanlar ve damar içi ilaç bağımlıları gibi yüksek riskli gruplarda etkinliğini sürdürüp sürdüremeyeceği bilinmemektedir. Aşı en fazla korumayı ilk yıl içinde yapmıştır. Bu çalışma orta düzeyde bir koruyuculuk ortaya çıkarmasına rağmen sonuçlar halk sağlığı yönünden belirgin bir fark yaratacak düzeyde bulunmamıştır.

Günümüze dek alınan sonuçlar, virusa karşı etkin bir aşı geliştirilebilmesi için temel araştırmalara daha fazla yönelmesi ve sıra dışı yaklaşımlar geliştirilmesini işaret etmektedir.<sup>17</sup> Bu arada nadir adenoviruslar, daha geniş reaktif nötralizan antikorlar oluşturabilecek gelişmiş zarf

immunojenleri, mukozal bağışıklığa yönelik çalışmalar ve doğal immun sistem araştırmaları yoğun şekilde devam etmektedir.<sup>17</sup> Daha geliştirilmiş T-hücre temelli ve antikor temelli aşı stratejilerinin paralel sürdürülmesi de gerekli gözükmektedir.

## Bilgi

Bu makaledeki TB aşuları 12 nolu, HIV/AIDS aşısı 17 nolu kaynaktan alınmıştır.

## Kaynaklar

1. Miller MA, Hinman AR (2004) Economic analysis of vaccine policies. In: SA Plotkin, WA Orenstein (eds): Vaccines, 4th edn. Elsevier Inc., Philadelphia, PA, 1463-1490.
2. Bloom DE, Canning D, Weston M (2005) The value of vaccination. World Economics 6: 15-39.
3. Keja K, Chan C, Hayden G, Henderson RH (1988) Expanded programme on immunization. World Health Stat Q 41:59-63.
4. Fenner F, Henderson DA, Arita I, Jezek A, Ladnyi ID (1988) Smallpox and its eradication. World Health Organization, Geneva.
5. Expanded Programme on Immunisation (2006) Progress towards the global eradication of poliomyelitis, 2005. Wkly Epidemiol Rec 81:164-172.
6. World Health Organization (2005) WHO vaccine-preventable diseases: monitoring system 2005 summary. WHO IVB/2005, Geneva.
7. World Health Organization and United Nations Children's Fund (2003) State of the World's Vaccines and Immunization. World Health Organization, Geneva.
8. Murray CJL, Lopez AD, Mathers CD, Stein C (2001) The Global Burden of Disease 2000 Project: Aims, Methods, and Data Sources (Global Programme on Evidence for Health Policy Discussion Paper No 36). World Health Organization, Geneva.
9. UNICEF. A world fit for children: Millennium Development Goals (2003) Special session on children documents: the convention on the rights of the child. July 2002. Accessed on June 30, 2006 at www.unicef.org/publications/index\_4445.html.
10. Tangermann RH, Nohynek H, Eggers R. Global control of infectious diseases by vaccination programs In: Schroten H, Wirth S (eds) Pediatric Infectious Diseases Revisited. Birkhäuser Verlag, Basel 2007, 1-41.
11. Wiker HG, Mustafa T, Malen H, Riise AM. Vaccine approaches to prevent tuberculosis. Scand J Immunol 2006;64:243-250.
12. Tanır G. Tüberküloz aşuları. Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci 2007;3:15-22.
13. Clyde D: Immunity to falciparum and vivax malaria induced by irradiated sporozoites: a review of the University of Maryland studies, 1971-1975. Bull World Health Organ 1990;68(Suppl):9-12.
14. Dubovsky F, Malkin E. Malaria vaccines In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA (eds). Vaccines. Elsevier Inc. China 2008;1267-1274.
15. Kester KE, McKinney DA, Tornieporth N, et al: Efficacy of recombinant circumsporozoite protein vaccine regimens against experimental Plasmodium falciparum malaria. J Infect Dis 2001; 183:640-647.
16. Genton B, Betuela I, Felger I, et al: A recombinant blood-stage malaria vaccine reduces Plasmodium falciparum density and exerts selective pressure on parasite populations in a phase 1-2b trial in Papua New Guinea. J Infect Dis 2002; 185:820-827.
17. Korten V. HIV/VZV aşuları. Ankem Derg 2010;24(Ek 2):46-50.
18. Barouch DH: Challenges in the development of an HIV-1 vaccine, Nature 2008;455:613-619.
19. Girard MP, Bansal GP: HIV/AIDS vaccines: A need for new concepts? Int Rev Immunol 2008;27:447-471.
20. Rerks-Ngarm S, Pitisuttithum P, Nitayaphan S et al: Vaccination with ALVAC and AIDSVAX to prevent HIV-1 infection in Thailand, N Engl J Med 2009;361:2209-2220.