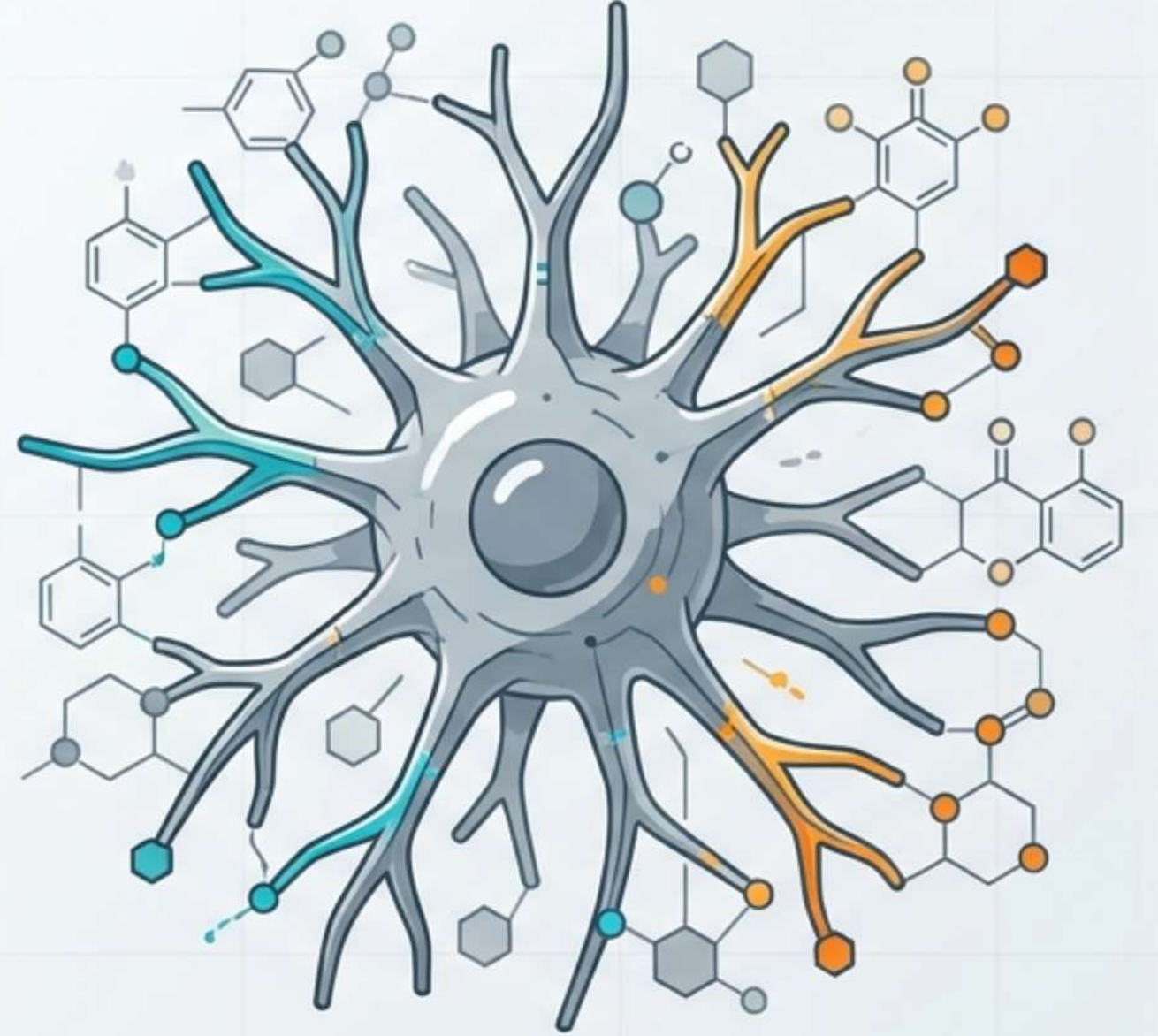


AŞININ MOTORU: ADJUVANLAR

Tarihçe, Etki Mekanizmaları ve
Modern Aşı Biyoteknolojisinde
Klinik Uygulamalar

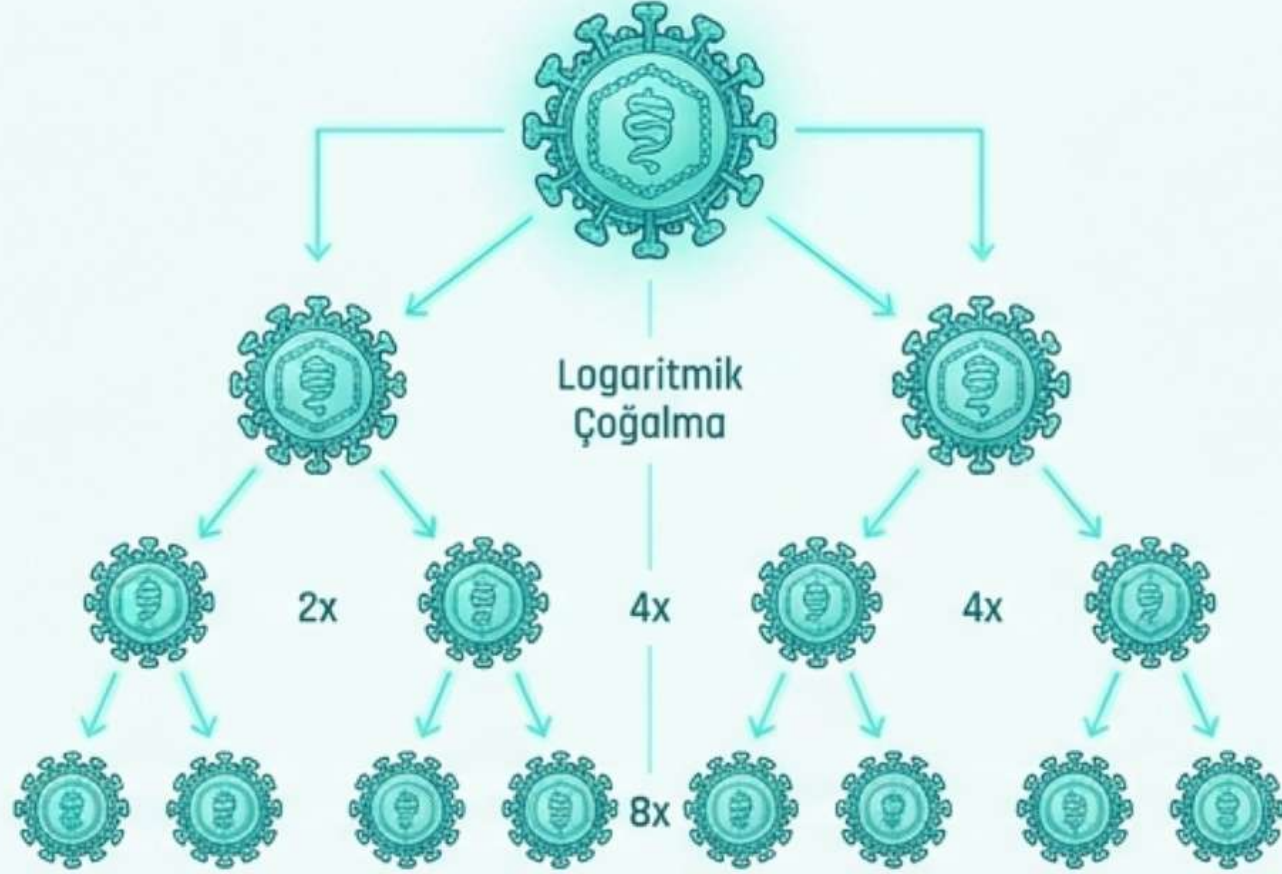
Kapsamlı Başvuru Rehberi (Masterclass Reference Deck)



CANLI AŞILAR

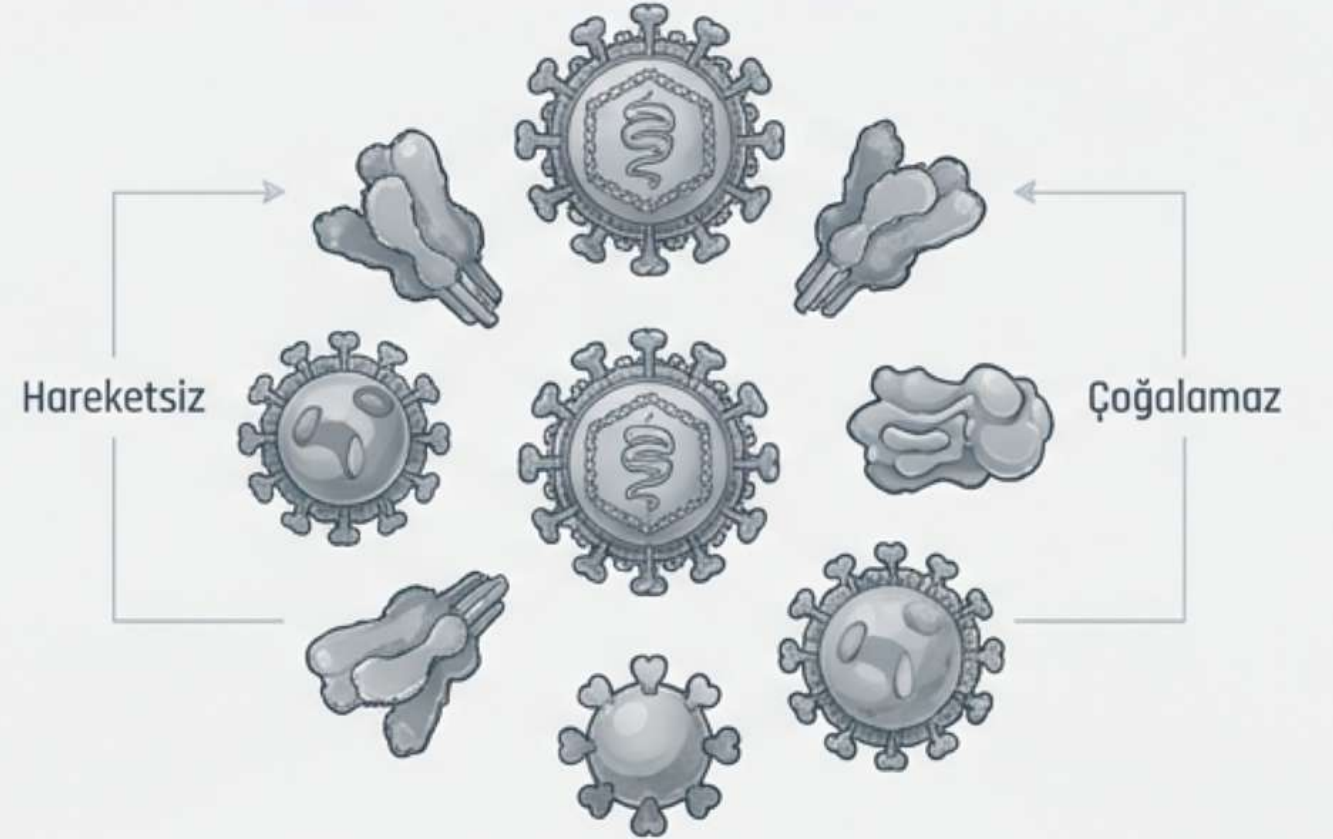
Adjuvare (Latince): Yardım etmek, güçlendirmek. Aşı antijenlerinin bağışıklık sistemi tarafından tanınabilirliğini ve verilen savunma cevabını artıran biyolojik motorlar.

İNAKTİF / ALT BİRİM AŞILAR



Canlı (Atenüe) Aşı

- ✓ Doğal enfeksiyona yakın yanıt.
- ✓ Tek dozda güçlü bağışıklık.
- ✓ Logaritmik çoğalma kapasitesi.
- ✓ Ek desteğe ihtiyaç duymaz.



İnaktif Aşı

- ⚠ Vücutta çoğalamaz ve hareket edemez.
- ⚠ Başlangıçta düşük ve zayıf immünojenik yanıt.
- ⚠ Güçlendirilmek için ikinci/üçüncü dozlara ihtiyaç duyar.
- ⚠ Dışarıdan bir katalizöre (adjuvan) ihtiyaç duyar.

Adjuvan Kullanımının 5 Temel Sütunu



Titre Artışı

Daha Yüksek Antikor Titresi

Aşılanan bireylerde serokonversiyon oranlarını ve koruyuculuk düzeyini maksimize etmek.



Risk Grubunu Koruma

Dezavantajlı Gruplarda Yanıt

Bebekler, yaşlılar veya bağışıklığı baskılanmış kişilerde zayıf immün yanıtı telafi etmek.



Doz Tasarrufu (Antigen Sparing)

Düşük Antijenle Yüksek Etki

Pandemi gibi acil durumlarda daha az antijen kullanarak çok daha fazla doz aşı üretebilmek.



Doz Tasarrufu (Antigen Sparing)

Düşük Antijenle Yüksek Etki

Pandemi gibi acil durumlarda daha az antijen kullanarak çok daha fazla doz aşı üretebilmek.



Takvim Optimizasyonu

Daha Az Rapel Doz

İstenilen bağışıklık cevabına ulaşmak için gereken tekrar (hatırlatma) dozu sayısını azaltmak.



Hücresel Hafıza

T Hücre Hafızası

Aşının koruyuculuğunun sadece antikorla sınırlı kalmayıp, uzun süreli hücresel bellek oluşturmasını sağlamak.

1885'ten Günümüze Adjuvan Teknolojisinin Evrimi

1926



Alüminyum Tuzları

İlk keşif (Glenny). Difteri ve Tetanoz için altın standart.

1997



MF59 (Skualen Emülsiyonu)

İnfluenza aşılarında ilk devrim. Yaşlılarda immün yaşlanmayı aşma hedefi.

2004



AS04 (MPL + Alum)

HPV aşısında (Cervarix) kombine adjuvan sistemlerinin (AS) doğuşu.

Geleneksel
Adjuvanlar

Yenilikçi / Sentetik
Adjuvanlar

2017



AS01B

Rekombinant Zona ve Sıtma aşılarında hücresel yanıt (TLR4 + Saponin).

2021



Lipid Nanopartiküller (LNP)

mRNA aşılarında hem taşıyıcı hem de immün uyarıcı sistem (COVID-19).

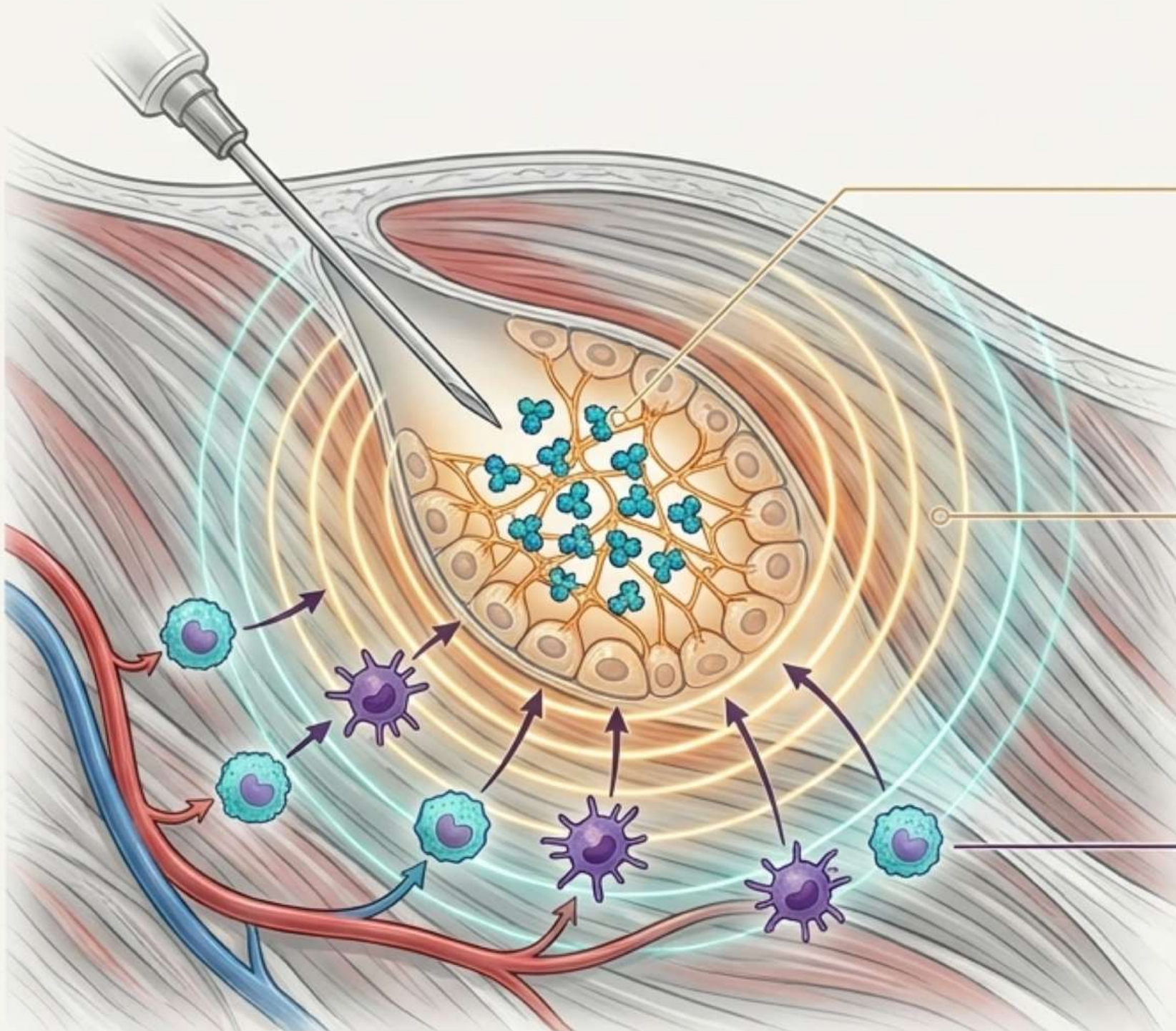
2024



cGAMP (STING Agonistleri)

Yeni nesil mukozal ve sistemik adjuvanlar; güçlü Tip I IFN uyarımı.

MASTERCLASS: Hücresel Düzeyde Adjuvan Etkisi (Bölüm 1: Lokal Yanıt)



Adım 1 (Depo Etkisi)

Enjeksiyon bölgesinde antijenin yavaş salınımı. Bağışıklık sisteminin antijenle uzun süreli (uzatılmış) karşılaşması sağlanır.

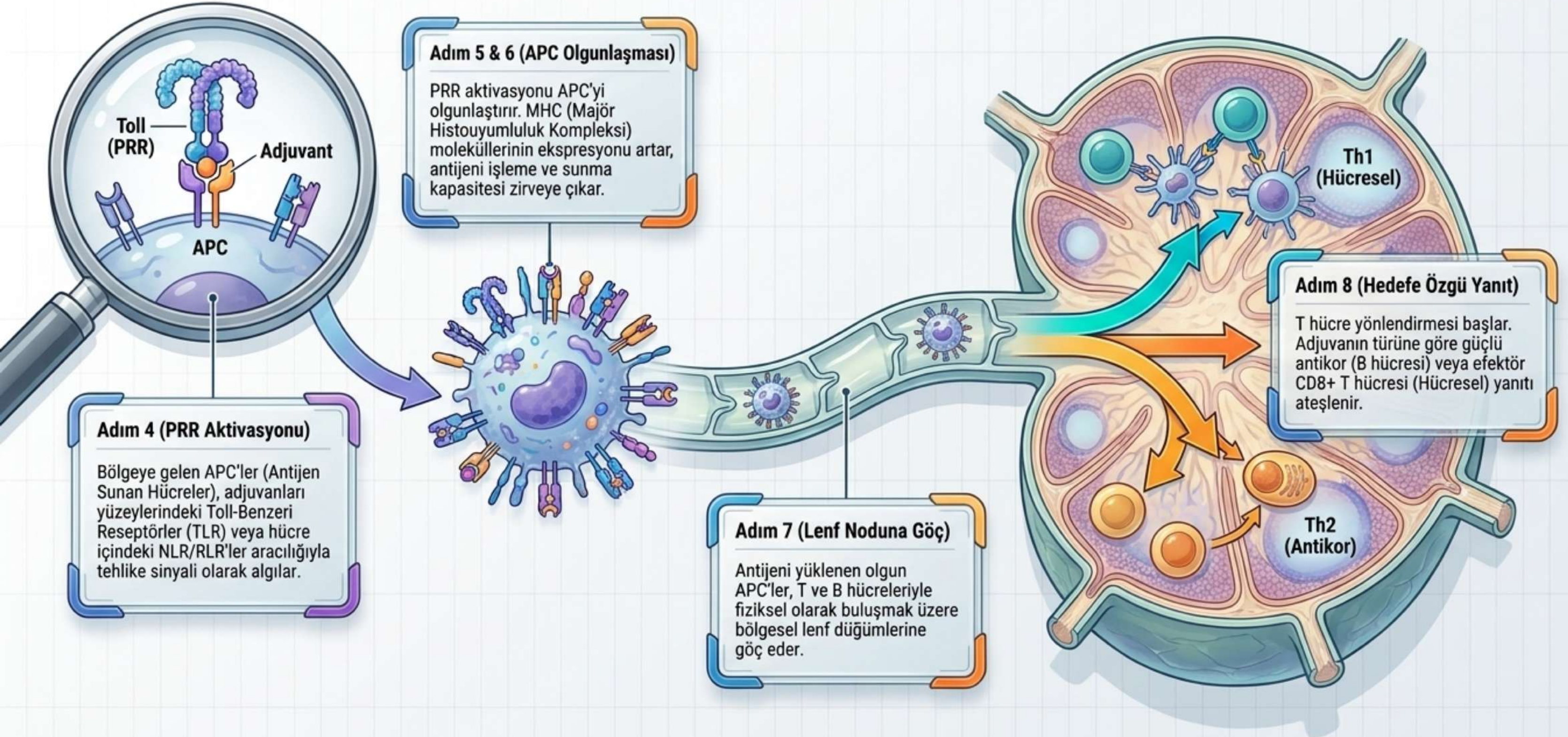
Adım 2 (Sitokin Salınımı)

Adjuvanın varlığı, lokal hücrelerde hafif bir stres veya sinyal yaratarak sitokin ve kemokinlerin geçici olarak salgılanmasını tetikler.

Adım 3 (Hücre Göçü)

Salgılanan kemokinler, dolaşımdaki bağışıklık hücrelerini (özellikle makrofajlar ve dendritik hücreler) doğrudan enjeksiyon bölgesine (immün yetkin ortama) çeker.

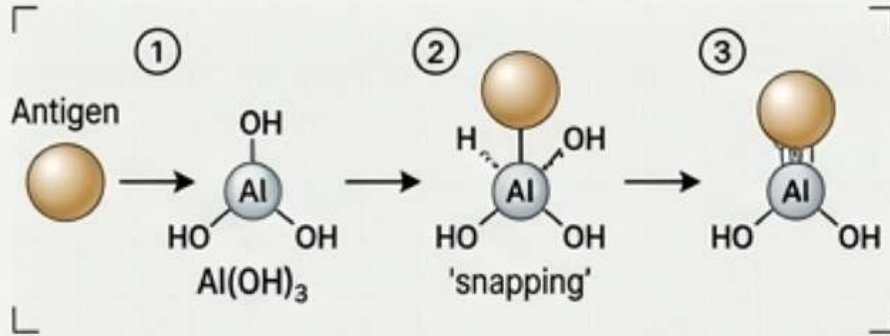
MASTERCLASS: Sistemik Uyanış (Bölüm 2: Adaptif Yanıt)



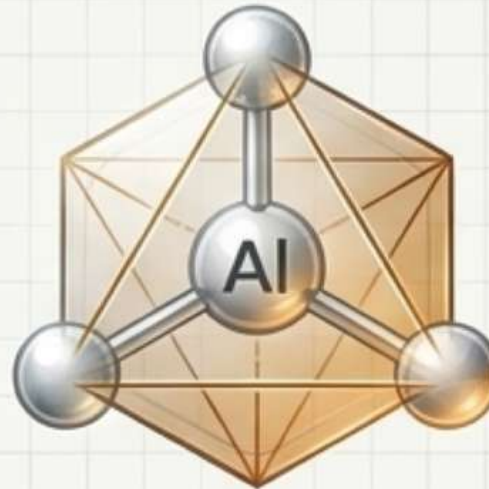
Alüminyum Tuzları: 100 Yıllık Altın Standart

i Bir insanın yaşam boyu rutin aşılarla aldığı toplam alüminyum miktarı sadece ~4.25 mg'dır (Güvenli DSÖ sınırları içinde).

Fiziksel Depo: Antijeni hapseder, yavaş salınım sağlar.



Bağlanma Kimyası (Ligand Exchange): Antijenler alüminyuma elektrostatik olarak veya hidroksil/fosfat gruplarının değişimi yoluyla bağlanır. Dondurulmamalıdır, aksi takdirde bu kompleks kimyasal bağ bozulur.



Th2

Fagositoz Kolaylığı: Çözünür antijeni partiküllü forma dönüştürerek makrofajlarca yutulmasını kolaylaştırır.

Th2

Th2

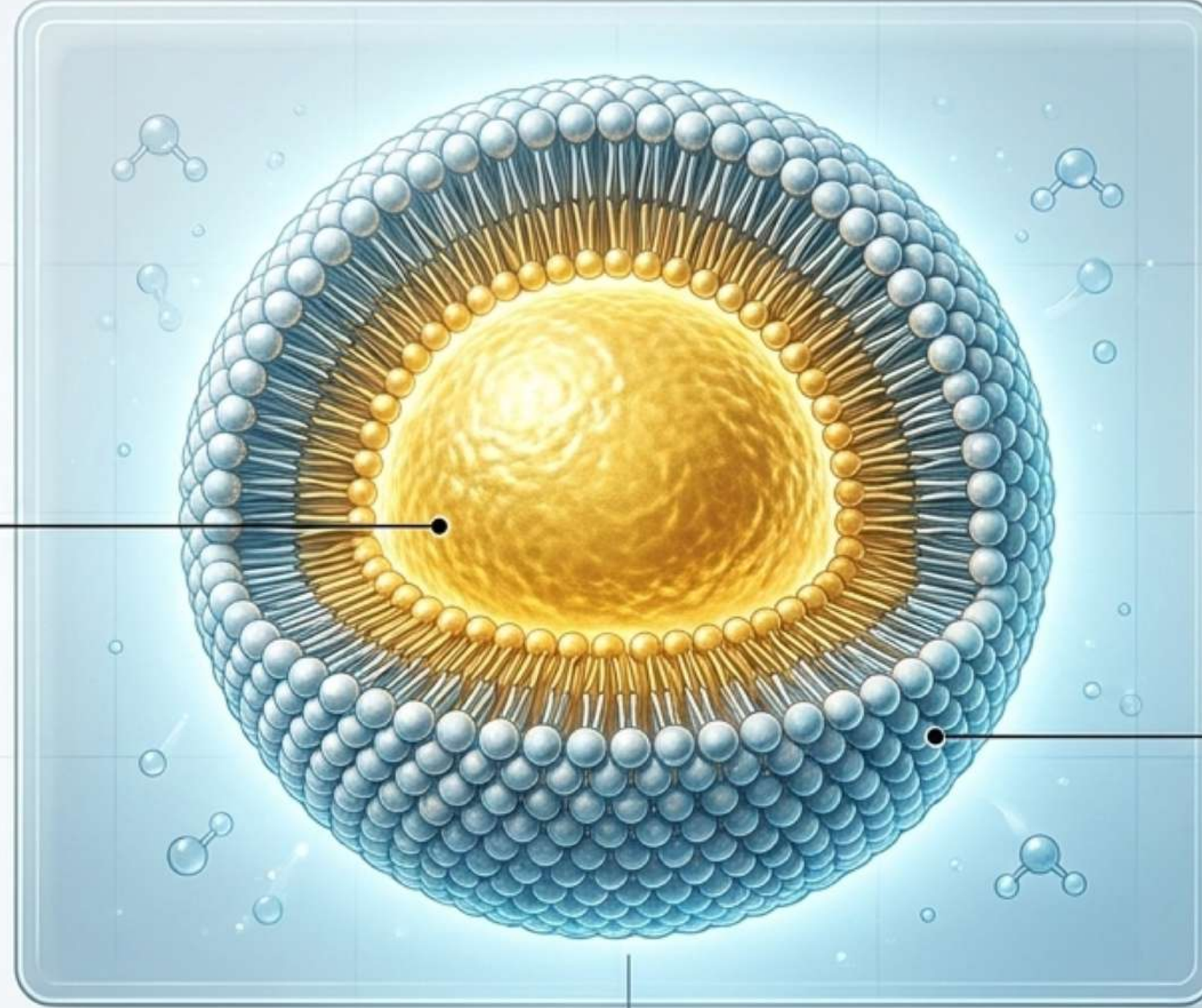
İnflamozom (NLRP3): Lokal inflamasyon yaratarak immün hücreleri çeker.

Yanıt Profili

- Güçlü IgG üretimi (Th2 ağırlıklı yanıt).
- DTaP, HPV, HepB ve Sinovac aşılarında temel yapı taşıdır.

Emülsiyonlar: Yağ ve Suyun İmmünolojik Sinerjisi

Çekirdek: Skualen
(Yağ bazı - köpekbalığı karaciğeri veya sentetik fermente maya kaynaklı)



Mineralden Biyouyumluya Geçiş

İlk denemelerde kullanılan mineral yağlar (Freund adjuvanı) metabolize edilemediği için toksik granülomlara yol açtı.

Modern biyoteknoloji, karaciğerde doğal olarak sentezlenen ve tamamen parçalanabilen biyouyumlu **Skualen (O/W)** teknolojisine geçmiştir.

Yüzey Aktif Maddeler (Sümfaktanlar):
Polisorbat 80 (Hidrofilik) ve Sorbitan Trioleat (Lipofilik)

Sümfaktanların Görevi

Yağ ve su arasındaki **yüzey gerilimini düşürerek damlacıkların birleşmesini (faz ayrışmasını) engeller**. Enjeksiyon bölgesinde yarattıkları hafif hücresel stres (apoptoz) ile **bağışıklık hücrelerini uyaran tehlike sinyalleri (DAMPs)** üretirler.

Emülsiyon Kardeşler: MF59 vs. AS03

MF59

Yıl & Onay: 1997

Formülasyon: Skualen + Polisorbat 80 + Sorbitan Trioleat + Sitrat Tamponu



Klinik Hedef: Yaşlılarda immün yaşlanmayı aşmak (Grip / Fluad aşısı).

Yanıt: Dengeli Th1/Th2, güçlü antikor, lokal sitokin uyarısı.



AS03

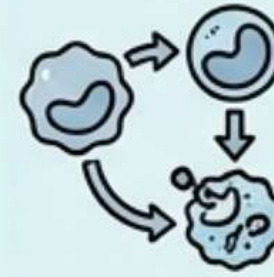
Yıl & Onay: 2009 / 2013 (Pandemi onayları)

Formülasyon: Skualen + Polisorbat 80 + **DL- α - tokoferol (E Vitamini)**



Klinik Hedef: Doz tasarrufu (Antigen-sparing). Kuş gribi (H5N1) ve COVID-19 (Vidprevtyn Beta).

Fark Yaratan Mekanizma

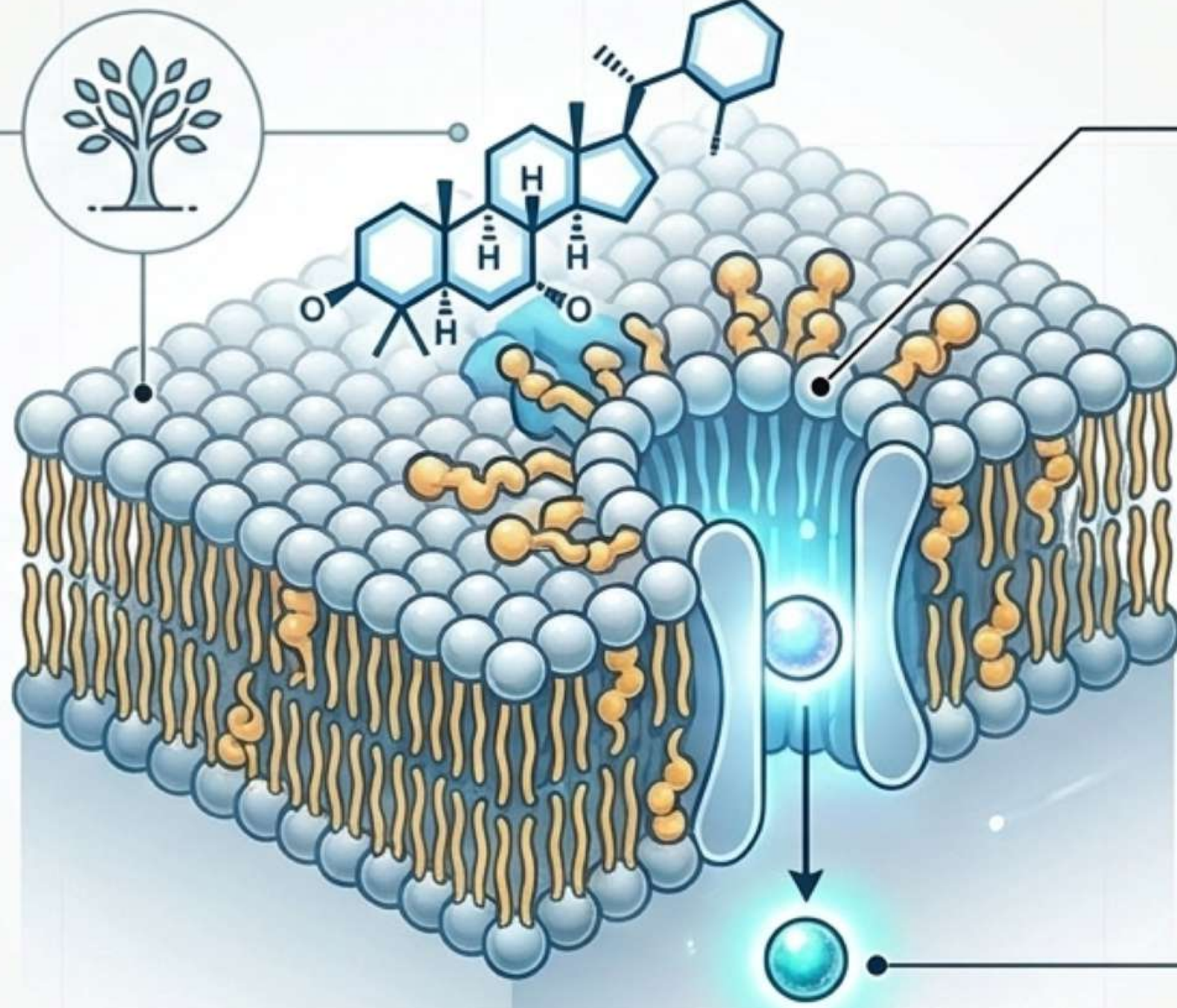


Tokoferol, monositlerin enjeksiyon alanına çekilmesini hızlandırır, antijenin monositler tarafından yüklenmesini (antigen loading) artırır ve spesifik bir lokal transkripsiyonel imza bırakarak **güçlü Th1 yanıtı** tetikler.

Saponinler (QS-21): Doğadan Gelen Hücre İçi Geçiş

Köken

Quillaja saponaria (Panama ağacı) kabuğundan izole edilen amfipatik (hem suyu hem yağı seven) glikozit bileşikler.



Membran Permeabilizasyonu

Saponinler hücre zarındaki kolesterolle kompleks oluşturarak geçici gözenekler (pores) açar.

⚠ Klinik Kullanım

Günümüzde tek başına değil, lipozomlarla kombine edilerek AS01 adjuvan sisteminin (Shingrix Zona, RTS,S Sıtma) ve Matrix-M'in (Novavax) temel yapı taşı olarak kullanılır.

Intravenöz verilmesi hemoliz riski taşıdığından sadece kas içi uygulanır.

Çapraz Sunum (Cross-Presentation) Mucizesi

Bu gözenekler sayesinde antijen, endozomdan kaçıp doğrudan sitozole geçer. Bu durum, antijenin hücresel savunma olan CD8+ T (CTL) hücrelerine MHC-I üzerinden tanıtılmasını (Çapraz Sunum) sağlar.

Mikrobiyal ve Deneysel Adjuvanlar: Tehlike Sinyalleri

LPS ve MPL



Gram-negatif bakteri duvarı (Endotoksin).
TLR4 reseptörünü uyararak şiddetli tehlike sinyali verir.

Tam LPS septik şok yapabilir; bu yüzden laboratuvarı toksisitesi azaltılarak **MPL** (Monofosforil lipid A) türevine dönüştürülmüştür.

Sitokinler (IL-12, IL-15)



Bağışıklığın iletişim molekülleridir.

Ancak serbest sitokinlerin ömrü çok kısadır (IL-15 için ~30 dk). Yüksek dozlar vasküler sızıntı ve toksisite yapar.

Çözüm: Lipozomal taşıyıcılarla kanser immünoterapisinde hedeflenmiş sunum.



Nükleik Asitler



Doğrudan genetik ulaştırılma (mRNA/DNA).

Güçlü T ve B hücre yanıtı verir ancak stabiliteyi düşüktür.

İmmün Yanıt
(Etkinlik)



Toksisite & Şok

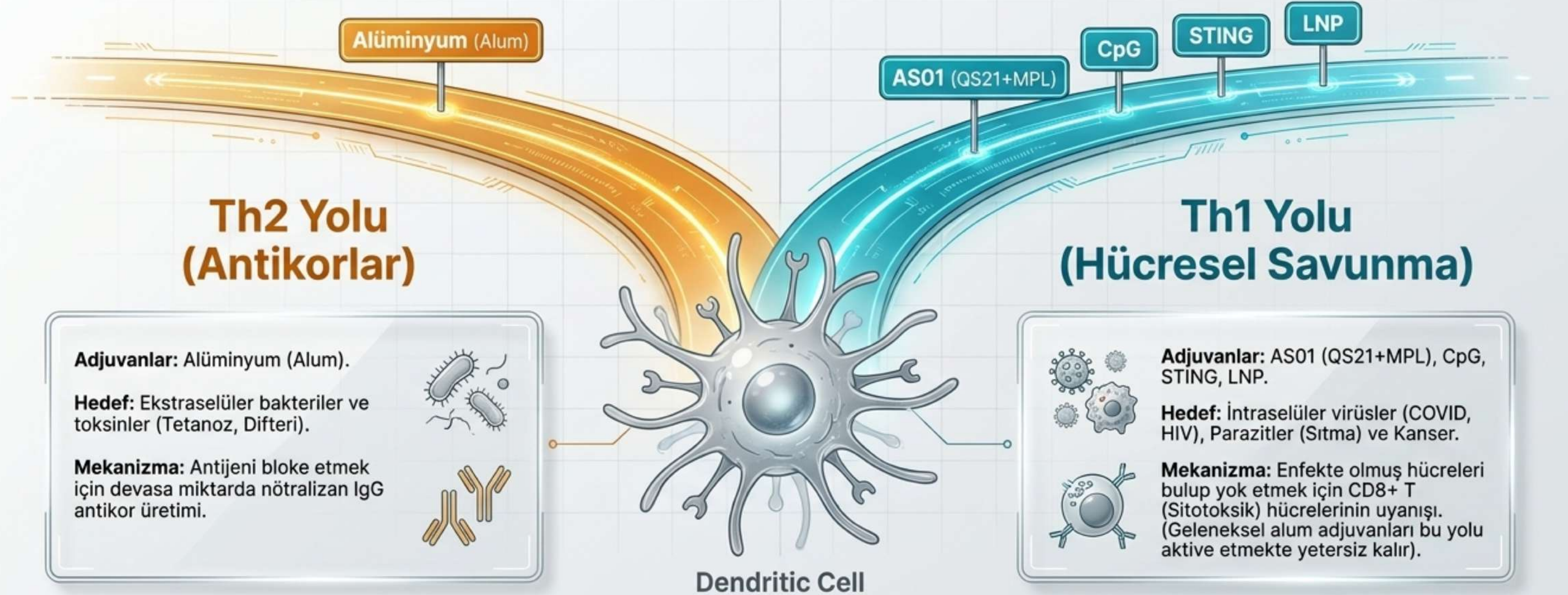


Tehlike sinyallerinin dozu, terapötik başarı ile istenmeyen otoimmün/inflamatuar toksisite arasındaki ince çizgiyi belirler.

Adjuvan Seçiminin Biyolojisi: İmmün Yanıtı Yönlendirmek

Th2 Yolu (Antikorlar)

Th1 Yolu (Hücresel Savunma)



Klinik Karar ve Yanıt Matrisi (The Adjuvant Dashboard)

Adjuvan İsmi	Hedef Hücre	Yanıt Profili	Aşı Örneği
Alüminyum (Alum)	Makrofaj	Th2	Hep B, DTaP, Sinovac
MF59	Monosit/DC	Th1/Th2 Dengeli	Fluad
AS03	DC	Th1	Pandemrix
AS01	DC/Makrofaj	Th1 + CD8+	Shingrix, RTS,S
CpG ODN	Plazmasitoid DC, B hücresi	Güçlü Th1	Heplisav-B
Beta-glukanlar	DC	Th17 / Mukozal	Deneyisel Mantar/Grip
STING Agonistleri	CD11c+ DC	Th1 + IFN	Deneyisel Kanser/mRNA

Modern Aşıların Sırrı: Kombine Sistemler (Adjuvant Systems - AS)

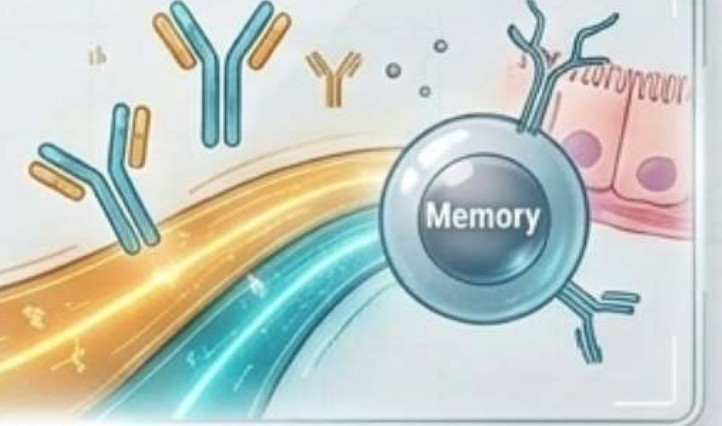
Sinerji Konsepti: Yeni nesil aşıların başarısı, tek bir molekülden değil, farklı hücresel yolları (depo + inflamasyon + PRR) eşzamanlı vuran kombinasyonlardan doğar.

Vaka 1: AS04 - HPV Aşısı



Sonuç:

Sadece antikor değil, kalıcı hücresel mukozal hafıza (Cervarix).

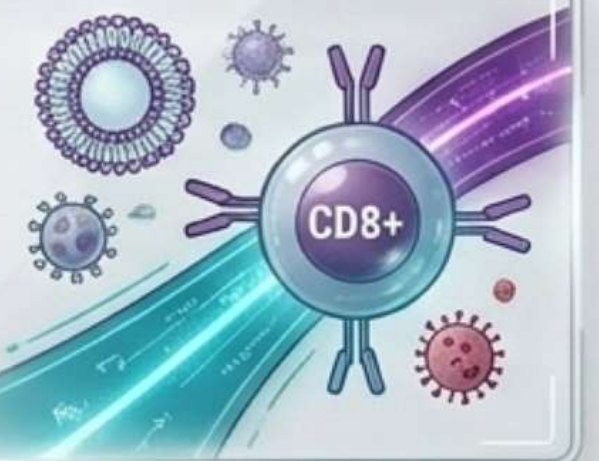


Vaka 2: AS01 - Zona & Sıtma Aşısı



Sonuç:

Dünyanın ilk etkili Sıtma (RTS,S) ve %90+ korumalı Zona (Shingrix) aşılarının arkasındaki benzersiz CD8+ T hücre motoru.



Sentez: Adjuvan Seçimi Aşının Kaderini Nasıl Belirler?

Güvenlik & Pediatri

Klasik, kanıtlanmış güvenlik mi gerekiyor?

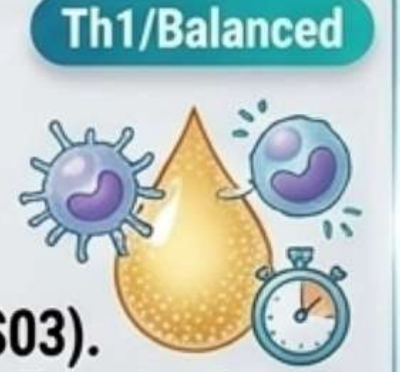
↳ **Alüminyum Tuzları.**
Düşük reaktijenite, 100 yıllık veri.



Doz Tasarrufu & Pandemi

Hızlı üretim ve immün yaşlanmayı aşmak mı gerekiyor?

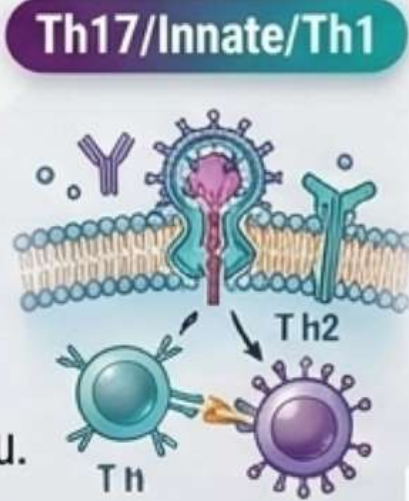
↳ **Emülsiyonlar (MF59, AS03).**
Yüksek serokonversiyon, düşük antijen ihtiyacı.



Intraselüler Patojenler

Hücresel yıkım ve çapraz sunum mu şart?

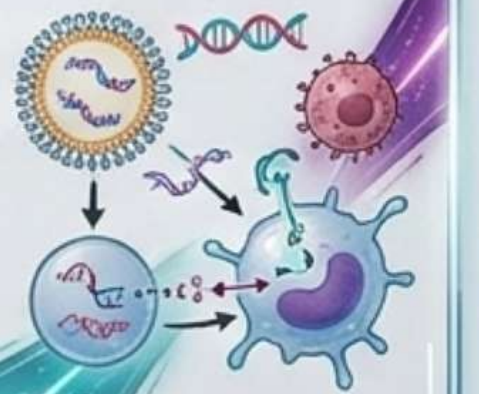
↳ **Saponin Sistemleri (AS01).**
Güçlü T hücre aktivasyonu.



Gelecek & Onkoloji

Terapötik kanser veya mukozal savunma mı hedefleniyor?

↳ **TLR/STING Agonistleri & LNP'ler.**
Spesifik Tip 1 IFN uyarımı.



Antigen