



International
Society for
VACCINES

24-26 Mayıs 2018

Ege Üniversitesi, Biyomühendislik Bölümü Konferans Salonu, İzmir
Ege University, Faculty of Engineering, Department of Bioengineering Conference Center, Izmir/Turkey

BİLDİRİ KİTABI



www.2018abk.com

➤ **2. Uluslararası
Aşı Bilimi Kongresi & ISV Destekli
DNA Aşısı Çalıştayı**

➤ **2nd International
Vaccinology Congress
& DNA Vaccine Workshop
supported by ISV**



2. Uluslararası Aşı Bilimi Kongresi & ISV Destekli DNA Aşısı Çalıştayı
24-26 Mayıs 2018, Ege Üniversitesi Biyomühendislik Bölümü
Konferans Salonu, İzmir



Değerli Meslektaşlarım,

Aşı Bilimi Derneği Yönetim Kurulu'nun 24.10.2017 tarihli toplantısında, **2. Uluslararası Aşı Bilimi Kongresi**'ni 24-26 Mayıs 2018'de, İzmir'de Ege Üniversitesi Biyomühendislik Bölümü Konferans Salonu'nda yapılmasına karar verilmiştir. Ayrıca, Kongre öncesinde Uluslararası Aşı Derneği (International Society for Vaccines; <https://www.isv-online.org/>) desteği ile bir günlük **"DNA Aşıları Çalıştayı"** yapılacaktır. Bu kapsamda öncelikle, gerek ülkemizde gerekse yurtdışında bu konu üzerinde çalışan önemli bilim insanlarının davet edilmesi ile son gelişmelerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Bunun yanında, genç bilim insanları için işbirliği olanakları ve yeni projelerin görüşülebileceği bir ortam oluşturulması amaçlanmaktadır. Ayrıca, genç bilim insanlarına yaptıkları bilimsel sunumlar için ödül verilmesi ve burs desteği sağlanması planlanmıştır. Kongremize bütün üyelerimizin yanı sıra yurtiçinde aşı bilimi ile ilgilenen tüm bilim insanlarının katılımının yurtiçinde aşı biliminin değerini arttıracığına inanıyoruz.

Değerli katılımınızla **2. Uluslararası Aşı Bilimi Kongresi**'nin ülkemiz ve dünyada aşı bilimi alanında yaşanan büyük gelişmelere ve yeniliklere katkı sağlayacağına yürekten inanmaktayız. Kongremizde sizlerle bir arada olmaktan büyük mutluluk duyuyoruz.

Saygılarımızla,

YEREL KONGRE BAŞKANI

S.İsmet DELİLOĞLU GÜRHAN

KONGRE BAŞKANI

Adnan Yüksel GÜRÜZ

KURULLAR

KONGRE DÜZENLEME KURULU BAŞKANLARI

Adnan Yüksel GÜRÜZ
S. İsmet DELİLOĞLU GÜRHAN

KONGRE DÜZENLEME KURULU

Asya BİNGÖL
Aysu DEĞİRMECİ DÖŞKAYA
Aytül GÜL
Esra ATALAY ŞAHAR
Ferda DEMİR
Gizem ÖRS
İlgin KİMİZ
Hüseyin CAN
Mert DÖŞKAYA
Muhammet KARAKAVUK
Pelin SAĞLAM METİNER
Sultan GÜLÇE İZ
Umut ŞAHAR

KONGRE BİLİMSEL SEKRETERLİĞİ

Sultan GÜLÇE İZ



KONGRE BİLİM KURULU (ULUSAL)

- Adnan Yüksel GÜRÜZ**, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Parazitoloji Anabilim Dalı
Ali Osman KILIÇ, TÜSEB, Türkiye Biyoteknoloji Enstitüsü Başkanı
Aykut ÖZDARENDELİ, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
Aykut ÖZKUL, Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Viroloji Anabilim Dalı; Biyoteknoloji Enstitüsü Müdürü
Aysu DEĞİRMENCİ DÖŞKAYA, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Parazitoloji Anabilim Dalı
Aziz ÇAYLI, FloraBio A.Ş.
Cemal ÜN, Ege Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü
Emin TURAN, Sanofi Pasteur
Ercüment KARASULU, Ege Üniversitesi, İlaç Geliştirme ve Farmakokinetik Araştırma-Uygulama Merkezi (ARGEFAR), Müdürü
E. Esin HAMEŞ, Ege Üniversitesi Mühendislik Fakültesi, Biyomühendislik Bölümü
Fazilet VARDAR SUKAN, Sabancı Üniversitesi Nanoteknoloji Araştırma ve Uygulama Merkezi
Fahrettin KELEŞTEMUR, TÜSEB Başkanı (Türkiye Sağlık Enstitüleri Başkanlığı)
Gülnur ÜNVER KALAYCI, Bornova Veteriner Araştırma Enstitüsü
Hüseyin CAN, Ege Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü
Hüsnü PULLUKÇU, Ege Üniversitesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
Levent YENİAY, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı
Mehmet Kürşat DERİCİ, Hitit Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı
Meltem TAŞBAKAN, Ege Üniversitesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
Mert DÖŞKAYA, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Parazitoloji Anabilim Dalı, Aşı Ar-Ge Lab
Mestan ÖZYER, Ata Fen Veteriner Malzemeleri Hayvancılık Paz. San. ve Tic. A.Ş.
Nilay ÜNAL, Dollvet Veteriner Aşı İlaç Biyolojik Madde Üretimi San. ve Tic. A.Ş.
Osman TOPAÇ, T.C. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Aşı ile Önlenebilir Hastalıklar Daire Başkanı
Rüçhan SERTÖZ, Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
Rüçhan USLU, Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Saim İsmet GÜRHAN, Ege Üniversitesi Mühendislik Fakültesi, Biyomühendislik Bölümü
Selim BADUR, Gelişmekte olan Ülkeler Aşı Bilimsel Danışmanı. GSK- Aşı Bölümü
Sevda ŞENEL, Hacettepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı
Sultan GÜLÇE İZ, Ege Üniversitesi Mühendislik Fakültesi, Biyomühendislik Bölümü
Zafer KURUGÖL, Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı

KONGRE BİLİM KURULU (ULUSLARARASI)

- Adrian HILL**, Oxford Üniversitesi, İngiltere
Dennis CHRISTENSEN, Statens Serum Enstitüsü, Danimarka
Fernando RODRIGUEZ GONZALEZ, Scientific Director of CReSA Animal Health Program, IRTA (Institute of Agrifood Research & Technology), Barselona, İspanya
Koen MAADEN, Leiden Üniversitesi, Hollanda
Patrick LECINE, Bioaster, Fransa
Philip Louis FELGNER, University of California, Irvine, Amerika Birleşik Devletleri
Pieter J. VOS, Mylife Technologies, Hollanda
Shan LU, UMASS Tıp Fakültesi, Amerika Birleşik Devletleri



SPONSORLARIMIZ

SANOFI PASTEUR 

 **sartorius stedim**
biotech  **sartonet**


Dollvet


DATEKS


Keymen


Ata Fen


KARYON
biyoteknoloji

24 Mayıs 2018 - ISV Destekli DNA Aşısı Çalıştayı

09:00-09:30 **Kayıt**

09:30-10:15 **Açılış Konuşmaları**

Prof. Dr. Adnan Yüksel GÜRÜZ,

Aşı Bilimi Derneği Başkanı

Prof. Dr. S.İsmet DELİLOĞLU GÜRHAN,

Yerel Kongre Başkanı

Prof. Dr. Nuri AZBAR,

Ege Üniversitesi Biomühendislik Bölüm Başkanı

Doç. Dr. Özlem YEŞİL-ÇELİKTAŞ,

Biyomedikal Teknolojiler Anabilim Dalı Başkanı

Prof. Dr. Süheyda ATALAY,

Ege Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Dekanı

Prof. Dr. Ali Osman KILIÇ,

TÜSEB, Türkiye Biyoteknoloji Enstitüsü Başkanı

Prof. Dr. Necdet BUDAK,

Ege Üniversitesi Rektörü

10:15-10:45 **Kahve Molası**

10:45-12:15 **Oturum Başkanı: Prof. Dr. Ali Osman KILIÇ**

10:45-11:15 **DNA Aşılarının Tarihçesi**

Doç. Dr. Mert DÖŞKAYA

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi,

Tıbbi Parazitoloji Anabilim Dalı, Aşı Ar-Ge Lab

11:15-12:15 **İnsanlarda Kullanım için DNA Aşısı Etkinliğinin**

Geliştirilmesine Yönelik Stratejiler

Prof. Dr. Shan LU

UMASS Medical School, Boston, Massachusetts,

Amerika Birleşik Devletleri

12:15-13:30 **Öğle Yemeği**

24 Mayıs 2018 - ISV Destekli DNA Aşısı Çalıştayı

- 13:30-15:15 Oturum Başkanları: Prof. Dr. Adnan Yüksel GÜRÜZ,
Prof. Dr. S. İsmet DELİLOĞLU-GÜRHAN
- 13:30-14:30 Veteriner Uygulamalarda DNA Aşıları
Dr. Fernando RODRIGUEZ
*CReSA Enstitüsü Bilim Direktörü, IRTA (Institute of Agrifood
Research & Technology), Barselona, İspanya*
- 14:30-15:15 DNA Aşıları & İmmunoterapi Yaklaşımları
Dr. Öğretim Üyesi Sultan GÜLÇE-İZ
*Ege Üniversitesi Mühendislik Fakültesi,
Biyomühendislik Bölümü*
- 15:15-15:45 Kahve Molası
- 15:45-17:15 Oturum Başkanları: Prof. Dr. Ercüment KARASULU,
Doç. Dr. Mert DÖŞKAYA
- 15:45-16:30 Aşı Üretiminde Potens ve Güvenlik Testleri
Prof. Dr. S. İsmet DELİLOĞLU GÜRHAN, Emekli Öğretim Üyesi
Ege Üniversitesi Mühendislik Fakültesi, Biyomühendislik Bölümü
- 16:30-17:15 DNA Aşı Geliştirilmesinde Klinik Araştırmalar
Prof. Dr. Ercüment KARASULU
*Ege Üniversitesi, İlaç Geliştirme ve Farmakokinetik
Araştırma-Uygulama Merkezi (ARGEFAR), Müdürü*

25 Mayıs 2018, Kongre

09:00-09:30 **Kayıt**

09:30-10:15 **Oturum Başkanı: Dr. Osman TOPAÇ**

09:30-10:15 **KKKA Aşısı Geliştirilmesi - Klinik Öncesi ve FAZ 1 Çalışmaları**

Prof. Dr. Aykut ÖZDARENDELİ

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi,

Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

10:15-10:45 **Kahve Molası**

10:45-12:15 **Oturum Başkanı: Prof. Dr. Aykut ÖZDARENDELİ**

10:45-11:30 **Aşı Adjuvanları: Güncel Durum ve Gelecekteki Beklentiler**

Prof. Dr. Sevda ŞENEL

Hacettepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi,

Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı

11:30-12:15 **Yenilikçi Aşı Araştırmalarında Alternatif Vektör ve**

Genetik Adjuvan Sistemleri

Prof. Dr. Aykut ÖZKUL

Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi,

Viroloji Anabilim Dalı; Biyoteknoloji Enstitüsü Müdürü

12:15-13:00 **Öğle Yemeği**

13:00-15:00 **Oturum Başkanı: Prof. Dr. Sevda ŞENEL**

13:00-13:30 **Ülkemizde Aşılama Hizmetlerinin Dünü, Bugünü, Yarını**

Dr. Osman TOPAÇ

T.C. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Aşı ile

Önlenebilir Hastalıklar Daire Başkanı

13:30-14:00 **Aşı Üretim ve Kalite Süreçleri - Sanofi Pasteur Tecrübesi**

Dr. Tamer PEHLİVAN

Sanofi Pasteur Afrika-Ortadoğu ve Avrasya Medikal Direktörü

14:00-14:30 **Leishmaniasise Karşı Polimerlere ve Nanopartiküllere Dayalı**

Aşı Adaylarının Geliştirilmesi

Prof. Dr. Adil M. ALLAHVERDİYEV

Yıldız Teknik Üniversitesi, Biyomühendislik Bölümü,

Hücre Kültürü ve Doku Mühendisliği Laboratuvarı

25 Mayıs 2018, Kongre

- 14:30-15:00 **Aşı Tasarımında Biyoinformatik Analizlerin Rolü**
Prof. Dr. Cemal ÜN
Ege Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü
- 15:00-15:30 **Kahve Molası & Poster Oturumu**
- 15:30-17:30 **Oturum Başkanları: Prof. Dr. Aykut ÖZKUL,**
Doç. Dr. Levent YENİAY
- 15:30-16:00 **Aşı Üretiminde Esnek Üretim Alanları & Esnek Üretim Platformları**
Cem ERDEM
Sartonet Sep. Tek. A.Ş.
- 16:00-16:15 **SS-1 Mannheimia Haemolytica Lökotoksin Üretimi ve Ürün Karakterizasyonu için Yeni Besiyeri Tasarımı**
Hajir, B.M. AHMED, Ege Üniversitesi
- 16:15-16:30 **SS-2 Yüksek Katyonik Özellikli Nanoteknolojik Adjuvan Sistemlerinin Geliştirilmesi ve Etkinliğinin HER2 Meme Kanseri DNA Aşısı Modelinde Gösterilmesi**
Pelin SAĞLAM METİNER, Ege Üniversitesi
- 16:30-16:45 **SS-3 Nanoparçacık Temelli Aşı Taşıma Sistemi: Altın Nanokafesler**
Dr. Emine YAVUZ, Selçuk Üniversitesi
- 16:45-17:00 **SS-4 Meme Kanseri Aşısı İçin Yeni Bir Adjuvan Olarak SA-4-1BBL**
Güneş DİNÇ - AKBULUT, Ahi Evran Üniversitesi
- 17:00-17:15 **SS-5 Doku Yerleşik Bellek T-hücresi Kavramı, Deride Oluşum Mekanizmalarının HSV modeli ile Araştırılması, Bağışık Yanıt ve Aşı Çalışmalarındaki Rolü**
Hasan AKBABA, Ege Üniversitesi
- 17:15-17:30 **SS-6 Japon Balıkları (Carassius auratus, L.1758)' nda Aeromonas Hydrophila Enfeksiyonuna Karşı Aşılama Stratejilerinin Geliştirilmesi**
Ayşegül KUBİLAY, Süleyman Demirel Üniversitesi

26 Mayıs 2018, Kongre

- 09:00-09:30 **Kayıt**
- 09:30-10:15 **Oturum Başkanı: Dr. Vet. Hek. Nilay ÜNAL**
- 09:30-10:15 **Türkiye’de Veteriner Aşıları;
Özel Sektör Olarak Atafen Deneyimi**
Dr. Vet. Hek. Mestan ÖZYER, Teknik Müdür
Ata Fen Veteriner Malzemeleri Hayvancılık Paz. San. ve Tic. A.Ş
- 10:15-10:45 **Kahve Molası & Poster Oturumu**
- 10:45-12:15 **Oturum Başkanı: Prof. Dr. S. İsmet DELİLOĞLU GÜRHAN**
- 10:45-11:30 **Sığırların Nodüler Ekzantemi (Lumpy Skin Disease)
Hastalığına Karşı Aşı Geliştirilmesi ve Üretilmesi**
Dr. Vet. Hek. Nilay ÜNAL, Kalite Güvence Müdürü
Dollvet Veteriner Aşı İlaç Biyolojik Madde Üretimi San. ve Tic. A.Ş.
- 11:30-12:15 **BHK-21, HEK293, MRC5 ve Vero Hücrelerinin Kullanıldığı
Modern Aşı Üretim Teknolojileri**
Dr. Aziz ÇAYLI, Genel Müdür
FloraBio A.Ş.
- 12:15-13:00 **Öğle Yemeği**
- 13:00-13:15 **Oturum Başkanı: Prof. Dr. S. İsmet DELİLOĞLU GÜRHAN**
- 13:00-13:15 **Bilimsel Görselleştirme: Medikal illüstrasyon,
Animasyon ve Güncel Uygulamalar**
Merve EVREN
Visuluma Bilimsel Görselleştirme, Teknopark
- 13:15-14:00 **Oturum Başkanları: Prof. Dr. Meltem TAŞBAKAN,
Prof. Dr. Hüsnü PULLUKÇU**
- 13:15-13:45 **Doğruları - Yanlışlarıyla Erişkin Bağışıklamasında Son Durum**
Prof. Dr. Meltem TAŞBAKAN, Prof. Dr. Hüsnü PULLUKÇU
*Ege Üniversitesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve
Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı*

26 Mayıs 2018, Kongre

- 13:45-14:00 **SS-7 Toxoplasma gondii'ye Karşı Adjuvante 6-Valantlı Rekombinant Protein Aşısının Geliştirilmesi ve Lethal Toksoplazmozise Karşı Oluşturduğu Koruyucu İmmun Yanıtın Belirlenmesi**
Esra ATALAY ŞAHAR, Ege Üniversitesi
- 14:00-15:00 **Oturum Başkanı: Dr. Öğr. Üyesi Sultan GÜLÇE - İZ**
- 14:00-14:10 **SS-8 Leishmaniasis'e Karşı Gp63 DNA Aşı Adayının Geliştirilmesi ve Antijenik Fragmanların Belirlenmesi**
Prof. Dr. Özlem MİMAN, Dokuz Eylül Üniversitesi
- 14:10-14:20 **SS-9 HER2 + Meme Kanserine Karşı DNA Aşısı Tabanlı İmmünoterapi Modelinin Geliştirilmesi**
Aytül GÜL, Ege Üniversitesi
- 14:20-14:30 **SS-10 Toxoplasma gondii Aşı Adayı GRA8 Antijeninin Rekombinant Protein Üretimine Yönelik Yenilikçi Tasarımı, Büyük Ölçekli Üretimi ve Saflaştırılması**
Vet. Hek. Muhammet KARAKAVUK, Ege Üniversitesi
- 14:30-14:40 **SS-11 Polimerik Adjuvanların Leishmania Yüzey Antijenleri ile Kombine edilerek In Vitro İmmüностimülatör Etkilerinin Değerlendirilmesi**
Dr. Emrah Şefik ABAMOR, Yıldız Teknik Üniversitesi
- 14:40-14:50 **SS-12 Akademik Personelin Çocukluk Çağı Aşılara Yönelik Tutumlarının Sağlık İnanç Modeline Göre Değerlendirilmesi**
Kübra Sultan CANBOLAT, Selçuk Üniversitesi
- 14:50-15:00 **SS-13 Köyde Yaşayan Bireylerin Çocukluk Çağı Aşılara Yönelik Tutumlarının Sağlık İnanç Modeline Göre Değerlendirilmesi**
Zeynep BÜYÜKKARAKURT, Selçuk Üniversitesi
- 15:00-15:10 **SS-14 DNA Aşı Üretim Prosesinin Superpro Designer® Simülasyon ve Planlama Programı ile Tasarımı**
Muhammet Ali UYGUT, Fırat Üniversitesi
- 15:10-15:40 **Ödül Töreni ve Kapanış**

SÖZEL BİLDİRİ LİSTESİ

SS-1 - Mannheimia Haemolytica Lökotoksin Üretimi ve Ürün Karakterizasyonu için Yeni Besiyeri Tasarımı

Hajir Ahmed - E.Esin Hameş

SS-2 - Yüksek Katyonik Özellikli Nanoteknolojik Adjuvan Sistemlerinin Geliştirilmesi ve Etkinliğinin HER2 Meme Kanseri DNA Aşısı Modelinde Gösterilmesi

Pelin Sağlam Metiner - Aytul Gul - Sinan Akgol - Rukan Genc Alturk - Mert Döşkaya - Sultan Gulce Iz

SS-3 - Yenilikçi Aşı Modelleri, Vektör, Adjuvant ve İmmunomodülatörler

Emine Yavuz - Emin Ümit Bağrıaçık

SS-4 - Meme Kanseri Aşısı İçin Yeni Bir Adjuvan Olarak SA-4-1BBL

Güneş Dinç-Akbulut - Esmâ Shirwan Yolcu - Haval Shirwan

SS-5 - Doku Yerleşik Bellek T-hücresi Kavramı, Deride Oluşum Mekanizmalarının HSV modeli ile Araştırılması, Bağışık Yanıt ve Aşı Çalışmalarındaki Rolü

Hasan Akbaba - Shannon Bromley

SS-6 - Japon Balıkları (Carassius auratus, L.1758)' nda Aeromonas Hydrophila Enfeksiyonuna Karşı Aşılama Stratejilerinin Geliştirilmesi

Ayşegül Kubilay - Alican Demir

SS-7 - Toxoplasma gondii'ye Karşı Adjuvante 6-Valantlı Rekombinant Protein Aşısının Geliştirilmesi ve Lethal Toksoplazmozise Karşı Oluşturduğu Koruyucu İmmün Yanıtın Belirlenmesi

Esra Atalay Şahar - Hüseyin Can - Sultan Gülçe İz - Aysu Değirmenci Döşkaya - Mina Kalantari-Dehaghi - Remziye Devci - A. Yüksel Gürüz - Mert Döşkaya

SS-8 - Leishmaniasis'e Karşı Gp63 DNA Aşı Adayının Geliştirilmesi ve Antijenik Fragmanların Belirlenmesi

Arzu Charyyeva - Ülfet Çetinkaya - Eda Sivcan - Emrah Erdoğan - Özlem Miman

SS-9 - HER2 + Meme Kanseri Karşı DNA Aşısı Tabanlı İmmünoterapi Modelinin Geliştirilmesi

Aytül Gül - Pelin Sağlam Metiner - Sultan Gülçe İz - Müge Anıl İnevi - Esra Atalay Şahar - Hüseyin Can - Osman Zekioglu - Mert Döşkaya - Levent Yeniay

SS-10 - Toxoplasma gondii Aşı Adayı GRA8 Antijeninin Rekombinant Protein Üretimine Yönelik Yenilikçi Tasarımı, Büyük Ölçekli Üretimi ve Saflaştırılması

Muhammet Karakavuk - Hüseyin Can - Esra Atalay Şahar - Aysu Değirmenci Döşkaya - Yüksel Gürüz - Mert Döşkaya

SS-11 - Polimerik Adjuvanların Leishmania YüzeY Antijenleri ile Kombine edilerek In Vitro İmmünostimülatör Etkilerinin Değerlendirilmesi
Emrah Şefik ABAMOR

SS-12 - Akademik Personelin Çocukluk Çağı Aşlarına Yönelik Tutumlarının Sağlık İnanç Modeline Göre Değerlendirilmesi
Kübra Sultan Canbolat - Deniz Tanyer

SS-13 - Köyde Yaşayan BireYlerin Çocukluk Çağı Aşlarına Yönelik Tutumlarının Sağlık İnanç Modeline Göre Değerlendirilmesi
Zeynep Büyükkarakurt - Deniz Tanyer

SS-14 - DNA Aşı Üretim Prosesinin Superpro Designer® Simülasyon ve Planlama Programı ile Tasarımı
Muhammet Ali Uygut

POSTER LİSTESİ

P-01 - TETANOZ AŞI ÜRETİMİNDE KALİTE KONTROL TESTLERİ

Simge Ufacık Çelenk - Sultan Gülçe İz - Tunay Kılıç - Ercüment Karasulu

P-02 - IN VITRO INVESTIGATION OF THE IMMUNOSTIMULATORY EFFECTS OF BREAST CANCER CELL LYSATE AND DIFFERENT ADJUVANTS ON THE MACROPHAGE CELLS

Gamze Tarı - Sahar Dınparvar - Melahat Bagirova - Emrah Sefik Abamor - Adil M. Allahverdiyev

P-03 - BÜYÜK ÖLÇEKLİ DNA AŞI ÜRETİM PROSESİNE GENEL BAKIŞ VE KÜRESEL PAZARDAKİ SON GELİŞMELER

Muhammet Ali Uygut

P-04 - GÖKKUŞAĞI ALABALIKLARI (ONCORHYNCHUS MYKISS W, 1792) İÇİN HAREKETLİ AEROMONAD SEPTİSEMİ ENFEKSİYONUNA KARŞI AŞI ÜRETİMİ

Ayşegül Kubilay - Sercan Çiftçi - Tamer Demirkan - Haluk Hamamcı

P-05 - AŞIYA İLİŞKİN TUTUMLARIN SAĞLIK İNANÇ MODELİNE GÖRE İNCELENMESİ

Zeynep Büyükkarakurt - Kübra Sultan Canbolat - Deniz Tanyer

P-06 - LACTOCOCCUS GARVIEAE PATOJENİNE KARŞI AŞILANMIŞ GÖKKUŞAĞI ALABALIKLARINDA (ONCORHYNCHUS MYKISS) HYPERICUM SP. İLE BESLEMENİN YAŞAMA ORANI ÜZERİNE ETKİSİ

Kamil Atsatan - Abdullah Diler - Öznur Diler - Öznur Görmez

P-07 - CANCER VACCINES AND IMMUNOTHERAPY APPROACHES

Ilgin Kimiz - Sultan Gulce-Iz

P-08 - YAŞLILARDA AŞILAMA

Ayşegül Kurt - Zübeyde Denizci Zirek - Akgül Kuru Oktay

P-09 - IMMUNOSTIMULATORS AND IMMUNOMODULATOR MIRNAS IN THE DEVELOPMENT OF VACCINE MODELS

Gizem Ors - Sultan Gulce-Iz

P-10 - DNA VACCINES FOR MELANOMA

Asya Nur Bingöl

P-11 - ÇOK TARTIŞILAN BİR KONU: AŞI KARŞITLIĞI

Akgül Kuru Oktay - Zübeyde Denizci Zirek - Seliha Dünder - Nevin Açık - Feruze Aldemir

P-12 - REKOMBİNANT MEZENKİMAL KÖK HÜCRELERİN İMMÜNİZASYON AMAÇLI KULLANILMASINA YÖNELİK BİR ÖN ÇALIŞMA

Göktuğ Dinçer - Esra Candar

P-13 - PERSONALIZED IMMUNOTHERAPY WITH MULTIEPITOPE NEOANTIGEN DNA VACCINES

Aytül Gül - Sultan Gülçe İz



P-14 - ALZHEİMER VE PARKİNSON HASTALIĞI TEDAVİSİNDE AŞI ÇALIŞMALARININ DENEYSEL TASARIM AÇISINDAN İNCELENMESİ

Esra Candar - Göktuğ Dinçer

P-15 - DETERMINATION OF THE CELLULAR UPTAKE OF DNA VACCINES FOR IN VITRO 2D-3D CULTURE SYSTEMS AND IN VIVO STUDIES

Pelin Sağlam Metiner - Sultan Gulce Iz

P-16 - GEBELİKTE GÜVENLİ BAĞIŞIKLAMADA EBELERİN ETKİNLİĞİ

Zübeyde Denizci Zirek - Ayeşegül Kurt - Akgül Kuru Oktay

P-17 - SAĞLIKLI ERİŞKİNLERE YAPILMASI GEREKEN AŞILAR

Akgül Kuru Oktay - Zübeyde Denizci Zirek - Ayşegül Kurt - Seliha Dünder - Nevin Açık

P-18 - REKOMBİNANT PROTEİN AŞISI ÜRETİMİNDE KULLANILAN EKSPRESYON SİSTEMLERİ VE UYGUN EKSPRESYON SİSTEMİNİN SEÇİMİ

Hüseyin Can - Cemal Ün - Muhammet Karakavuk - Esra Atalay Şahar - Şengül Can - Aysu Değirmenci Döşkaya - Adnan Yüksel Gürüz - Mert Döşkaya

P-19 - BÖBREK NAKLİNDEN 11 YIL SONRA EDİNİLEN SUÇİÇEĞİ OLGUSU

Deniz Akyol - Hüsnü Pullukçu - Aygül Çeltik - Gülşen Mermut - Meltem Işıkgöz Taşbakan

P-20 - GRANÜLOMATÖZ AMOEBİK ENSEFALİTE KARŞI AŞI GELİŞTİRMEDE KULLANILABİLECEK MULTI-EPİTOP PROTEİNİN BİYOİNFORMATİK YÖNTEMLERLE TASARLANMASI

Mehmet Aykur - Muhammet Karakavuk - Hande Dağcı - Adnan Yüksel Gürüz - Mert Döşkaya

P-21 - SENTETİK BİYOLOJİ VE BİYOMOLEKÜLER MÜHENDİSLİK İLE AŞI GELİŞTİRMEDE YENİ SÜRECİ

Umut Şahar - Savaş İzzetoğlu

P-22 - YENİ NESİL KANSER İLAÇLARININ VE AŞILARININ GELİŞTİRİLMESİNDE SİALOGLİKANLAR

Umut Şahar - Savaş İzzetoğlu



KONUŞMA ÖZETLERİ





DNA Aşılarının Tarihçesi

Mert DÖŞKAYA

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Parazitoloji Anabilim Dalı, Bornova/İzmir, 35100, Türkiye

E-mail: mert.doskaya@ege.edu.tr

DNA aşılarının bilimsel ilgiyi uyandırması 1990'lı yıllara dayanmaktadır. Ulmer ve ark., (1993) influenza virüs proteinini eksprese eden DNA aşısı ile pre-klinik çalışmada koruyucu immün yanıtı uyardıklarını göstermeleri en önemli başlangıç taşıdır. Daha sonra DNA aşılarının etkinliği ve immünolojik mekanizmaları bulaşıcı hastalıklar yanında kanser, otoimmünite ve allerjiler gibi birçok hastalığın pre-klinik modellerinde gösterilmiştir. DNA aşılarının çıktığı ilk yıllarda pre-klinik çalışmalarda başarılı klinik çalışmaların önünü açmıştır. Bu kapsamda 20-25 yıl kadar önce yapılan ilk faz I klinik çalışmalar arasında HIV-1 için geliştirilen DNA aşısı bulunmaktadır. Sonrasında influenza, HPV, hepatit ve sıtma içinde denemeler yapılmıştır. Bu çalışmaların sonucunda DNA aşısı ile uyarılan immün yanıtın kuvveti açısından hayal kırıklığı yaratsa da faz çalışmaları DNA aşılarının güvenliliği hakkında önemli katkılar sağlamıştır. Örneğin, DNA aşılarının canlı olmayıp replike olmamaları aşılardan bireyde enfeksiyon riskini ortadan kaldırıyor. Ayrıca klinik çalışmalar için kolaylıkla üretilebilmesi ve oda sıcaklığına dayanıklılığı yüksek olması önemli avantajları olarak ön plana çıkardı. DNA aşıları için yapılan iki önemli eleştiri ise plazmid DNA'nın genomik DNA'ya entegrasyonu ve anti-DNA immün yanıtın (otoimmünite) gelişme riskidir. Yapılan çeşitli klinik çalışmalarda, genomik DNA'ya entegrasyonun getirdiği mutasyon riskinin normal mutasyon riskinden daha az olduğu ve bunun yanında otoimmün yanıt riskinin artmadığı gösterilmiştir. Sonuçta DNA aşıları son derece güvenli ve iyi tolere edildiği gösterilmiştir.

DNA aşılarının uyardığı immün yanıtın yetersiz olmasının başlıca sebebi olarak plazmitin hedef hücreler tarafından yetersiz alınmasına bağlanmıştır. Hücrenin DNA plazmitini daha etkin hücre içine alabilmesi için yapılan çalışmalar ile ikinci kuşak DNA aşıları gelişmiştir. Bu çalışmaların özünü hücreye teslimat (=delivery) yaklaşımları, gelişmiş formülasyon ve moleküler adjuvantlar yanında yenilikçi antijen tasarımları oluşturmaktadır.

Hücreye teslimat için partikül bombardımanı, yüksek basınçlı teslimat, dermal patch (=yama), elektroporasyon gibi fiziksel yöntemler yanında atenuye patojenler de kullanılmaktadır. Bunların içinde en iyi sonuç veren elektroporasyon yöntemi olup DNA aşısı uygulanacak dokuya kısa elektriksel akımlar uygulanmasına dayanmaktadır. Elektroporasyon ile hücre içine alınan DNA plazmiti miktarının dramatik olarak arttığı ve uyarılan immün yanıtın da belirgin şekilde arttığı saptanmıştır. Atenuye patojenler vektör olarak DNA aşısını hedef hücre içine taşımaktadırlar. Bunlar içinde en sık Adenovirüsler, *Listeria monocytogenes* ve Modifiye Vaccinia Ankara virüsü kullanılmaktadır. Bu patojenlerin en önemli dezavantajı immün sistem yetmezliği olan bireylerde güvenlik sorunu ortaya çıkarması veya hayvanlarda görülen onkojenisitedir. Bu sebeplerle profilaktik olmaktan ziyade daha çok kanser tedavisi için kullanılmaları uygun bulunmuştur.

DNA aşılarının mikropartikül veya lipozomlar içinde formüle edilmesinin hücre içine alımda artışa sebep olduğu ve immün yanıtı arttırdığı belirlenmiştir. DNA aşılarının etkinliğinin artırılmasının bir başka yolu da IL-12 (interlökin 12), IL-2, IL-15, IL-28B, CD40L, Flagellin ve GM-CSF (Granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktör) gibi moleküler adjuvantları kodlayan gen bölgesini DNA plazmidi içine veya ayrı bir plazmide ekleyerek DNA aşısı ile birlikte uygulanmasıdır. Aşı antijen tasarımı da DNA aşısının farklı patojenlere karşı etkinliğini arttırmaktadır. Yaratılan sentetik gen bölgesi en immunojenik kısımları (mozaik antijen), konsensüs immunojenleri, genetik ağacın merkezindeki (center of tree) antijenler veya ankestral antijenleri içerebilir. Bunun yanında kodon optimizasyonu ile vahşi tip genler memeli hücrelere optimize edilebilir.



DNA aşıları birçok hastalık için geliştirilmektedir. Clinicaltrials.gov veri tabanına göre şu anda 592 farklı klinik çalışmada DNA aşıları test edilmiştir ve 56 tanesi aktif olarak devam etmektedir. Bunların içinde en fazla DNA aşısı geliştirilen hastalık etkeni 24,83 % ile HIV'dir. Bunun yanında birçok kanser türü, otoimmün hastalık ve enfeksiyöz ajana karşı DNA aşıları geliştirilmektedir.

DNA aşılarının geliştirilmeye başlandığı ilk günlerden bu yana epeyce yol kat edilmiştir. Köpeklerde görülen melanoma, Batı Nil virüsü, balık hematopoetik nekroz virüsü gibi veteriner hastalıklara karşı geliştirilen DNA aşılarının veteriner amaçlı kullanım izni alınmıştır. DNA aşılarının etkinliğini arttırmaya yönelik çalışmalar ve devam eden klinik çalışmaların sonuçları DNA aşılarının gelişimine önemli bir katkı sağlayacaktır.

Kaynakça

- 1) Ferraro B, Morrow MP, Hutnick NA, Shin TH, Lucke CE, Weiner DB. Clinical applications of DNA vaccines: current progress. Clin Infect Dis. 2011 Aug 1;53(3):296-302. doi: 10.1093/cid/cir334.
- 2) Liu MA. DNA vaccines: an historical perspective and view to the future. Immunol Rev. 2011 Jan;239(1):62-84. doi: 10.1111/j.1600-065X.2010.00980.x.
- 3) Liu MA, Wahren B, Karlsson Hedestam GB. DNA vaccines: recent developments and future possibilities. Hum Gene Ther. 2006 Nov;17(11):1051-61.

DNA Immunization: Current Status of Its Development as a Human Vaccination Technology Shan LU

University of Massachusetts Medical School, USA

E-mail: Shan.Lu@umassmed.edu

The discovery of DNA immunization in early 1990s was truly a landmark in the history of vaccinology. In the next 10 years, the main scientific interest was on the demonstration of DNA immunization in various animal models against a long list of pathogens. However, in the second decade there was a prevailing pessimism on the applicability of DNA vaccines in humans as most of clinical trials with various DNA vaccines in that period failed to elicit impressive human immune responses. On the other hand, our work in that period demonstrated that the DNA immunization as a priming approach is highly powerful and may fundamentally reshape our understanding and the design of future vaccines.

In my presentation, a historic review and the key breakthroughs along the course of development of human DNA vaccines will be reviewed ranging from the basic immunologic mechanisms to the design of optimized DNA vaccines (both vector and inserts). Major milestones including the data from human studies using DNA vaccines developed from different research groups will be discussed.



DNA Vaccines for Veterinary Applications

Fernando RODRIGUEZ

Scientific Director of CReSA Animal Health Program
IRTA (Institute of Agrifood Research & Technology), Barcelona, Spain

E-mail: fernando.rodriquez@irta.cat

I will start my presentation by introducing the activities performed in our Institution: The Institute of Agrifood Research and technology (IRTA), and its Animal Health Program (CReSA). Next, I will briefly summarize the history of vaccinology up to today, focusing in the particularities of veterinarian vaccines; and finally, I will concentrate my talk in DNA vaccination from a very personal point of view. DNA immunization have demonstrated to be not only an alternative to obtain future commercial vaccines, but in our hands, it has become a fantastic tool to: understand the immunological mechanisms involved in protection for a given pathogen, to discover the protective determinants involved in such protection and in many occasions, to unmask key aspects of the immunopathology of infections.

From the many lessons learned, there is one that we may have always present before starting any project on vaccine Research: The absolute need of spending time and resources trying to understand as much as possible the particular pathogen to be fought and about the mechanisms involved in pathogenesis and immune protection. In our experience, a particular vaccine strategy that could be effective against one pathogen might be even prejudicial for another one.



DNA Vaccines and Cancer Immunotherapy

Sultan GULCE-IZ^{1,2,3}

¹Ege University, Faculty of Engineering, Department of Bioengineering,
Biotherapeutics&Biodiagnostics Lab, Bornova/Izmir, 35100, Turkey

²Ege University, Institute of Natural & Applied Sciences, Bioengineering Graduate Programme,
Bornova, Izmir, Turkey.

³Ege University, Institute of Natural & Applied Sciences, Biomedical Technologies Graduate
Programme, Bornova, Izmir, Turkey

E-mail: sultangulce@gmail.com

DNA vaccines are gaining importance as promising therapeutics against infectious diseases, cancer, autoimmune disorders and allergy for the past two decades. Cancer immunotherapy is to use the patients' immune system and its components to elicit an anti-tumor response. Passive immunotherapy includes tumor-specific monoclonal antibodies, cytokines and adoptive cellular whereas active immunotherapy includes cancer vaccines, control point inhibitors and oncolytic viruses. Immunotherapy along with DNA vaccination is also gaining importance as an active immunotherapy strategy in cancer treatment (Papaioannou et al., 2016).

DNA vaccines can elicit both cellular and humoral immune responses very specific to the desired antigen in a very safe and cost-effective manner compared to classical vaccines. For the infectious diseases the desired immune response is usually a potent prophylactic response. However, for the active immunotherapy approaches, the desired immune response is a therapeutic response with an anti-tumor activity to clear the disease.

In cancer immunotherapy, the antigens used in DNA vaccination consists of immunogenic epitopes from tumor specific or tumor-associated antigens (TSAs or TAAs) with a potential to induce the desired immune effector response, and an inducer of T-cell help for induction of durable immune memory through efficient antigen expression and presentation while at the same time evading immunosuppression. There are three main critical steps in DNA vaccination to reach a desired immune response, critical plasmid design, efficient delivery, and specific post-vaccine immune-monitoring tests related to immune correlates of protection (Amara and Tiriveedhi, 2017).

Currently there are 488 DNA vaccines related trials in www.clinicaltrials.gov (April, 2018) against numerous types of cancer, including melanoma, colorectal, breast, head/neck, bladder, and prostate. However, there are several gaps in translation of preclinical DNA vaccines to clinical practice. Because several rate-limiting steps are involved, the major ones are selection of the immunogenic antigens; TSAs, TAAs or neoantigens, the DNA vaccine plasmid backbone could also trigger an immune response, the selection of immunization technique; using intramuscular injection, microneedle injection or electroporation all comes with the induction of different antigen presentation pathways, the induction of CD8⁺ T cell, CD4⁺ T cell responses. In addition to all of these tackles the immune evasive tumor microenvironment is the most important rate limiting steps for a therapeutic anti-cancer DNA vaccine design.

In this presentation, the current studies related to DNA vaccine immunotherapy, potential strengths and weaknesses, future challenges will be discussed to develop a successful immunotherapy.

References:





Papaioannou NE, Beniata OV, Vitsos P, Tsitsilonis O, Samara P. Harnessing the immune system to improve cancer therapy. *Ann Transl Med* 2016;4(14):261. doi: 10.21037/atm.2016.04.01

Amara S and Tiriveedhi V, The Five Immune Forces Impacting DNA-Based Cancer Immunotherapeutic Strategy, *Int. J. Mol. Sci.* 2017, 18, 650; doi:10.3390/ijms18030650.



Potency & Safety Assays during Vaccine Production

S. İsmet DELİLOĞLU GÜRHAN

Emeritus Prof. of Ege University Bioengineering Department

E-mail: ismetgurhan@gmail.com

Vaccines remain one of the most effective and economical prevention measures available and the only medical procedure recommended repeatedly for all children and some adults as well as animals. In its original concept, vaccination aims to mimic the development of naturally acquired immunity by inoculation of nonpathogenic but still immunogenic components of the pathogen in question, or closely related organisms.

Vaccine development is difficult, complex, highly risky, and costly. It includes clinical development, process development, and assay development. In most cases, vaccines are considered “not well-characterized” biologicals by regulatory agencies. The release assays initially involve functional potency assays such as animal immunogenicity prior to acceptance of more robust and precise *in vitro* assays that correlate with these functional potency assays. In addition to the active immunogen a final vaccine contains some materials such as stabilizers, adjuvants and residual materials from the manufacturing process which must be safe, innocuous for the target organism.

Vaccines are tested during both the pre- and the postlicensure phases. Testing procedures are developed with the goals of controlling and minimizing the potential for product related adverse events. For live vaccines, attenuation must be stable both to avoid reversion to virulence and to avoid the vaccine becoming over attenuated and, as a consequence, less potent. Inactivated vaccines are considered being completely free of infective materials such as DNA and RNA of the microorganism. Vaccines should also be free of extraneous agents.

Although there are some differences between the quality control regulations for human and veterinary vaccines, main requirements can be summarised as safety and efficacy.

The primary responsibility of national regulatory organisations is to ensure the quality, safety, and effectiveness of vaccines which are applied in the country.

The important steps in human and veterinary vaccine QC strategy is the main topic of this talk.

References:

Gifford, et al. Veterinary vaccine post-licensing safety testing: overview of current regulatory requirements and accepted alternatives. *Procedia in Vaccinology*, 5 (2011) 236–247. doi:10.1016/j.provac.2011.10.001 10.1016/j.provac.2011.10.025

Guideline on requirements for the production and control of immunological veterinary medicinal products. Committee for Medicinal Products for Veterinary Use (CVMP), EMA/CVMP/IWP/206555/2010-Rev.1, 8 December 2016

Hendriksen C, et al. The consistency approach for the quality control of vaccines. *Biologicals* 36 (2008) 73-77.

Meeting Report, WHO/Health Canada Consultation on Vaccine Lot Release, Ottawa, Canada, 28 Feb - 1 March 2007.

Shin, J. et al., on behalf of the WHO Informal Consultation Group. Report, WHO Informational Consultation on the Application of Molecular Methods to Assure The Quality, Safety and Efficacy of Vaccines.

Walter A. Orenstein; Paul A. Offit, Kathryn M. Edwards; Stanley A. Plotkin; *Vaccines 7th ed.*, Philadelphia, PA : Elsevier, [2018]





Aşı üretiminde Etkinlik ve Güvenlik Testleri

S. İsmet DELİLOĞLU GÜRHAN

E.Ü. Biyomühendislik Bölümü Emekli Öğretim Üyesi

E-mail: ismetgurhan@gmail.com

Aşılar bilinen en etkili ve ekonomik önlemler olup, aynı zamanda tüm çocuklar, bazı yetişkinler ve hayvanlar için önerilen tek medikal uygulamadır. Aşılama, sorun olan patojenin ya da ona çok yakın niteliklerdeki organizmaların patojenik olmayan fakat immunijenitesini koruyan komponentlerinin inokulasyonu ile doğal edinilmiş bağışıklığa benzer etki oluşturmayı amaçlar.

Aşı geliştirme işlemi zor, karmaşık, oldukça riskli ve maliyetlidir. Klinik, süreç ve yöntem geliştirmeyi içerir. Çoğu kez, düzenleyici kuruluşlarca aşılarda iyi karakterize edilmemiş biyolojik materyaller olduğu kabul edilir. Piyasaya sunum öncesi uygulanacak *in vitro* yöntemler ile hayvan immunojenite denemelerinin uyumlu sonuçlar vermesi beklenir. Aşılar, etkin immunojen (antijen) içeriğinin yanında stabilizörler, adjuvantlar ve üretim sürecinde oluşan bazı kalıntıları da içerebilirler ki, bunların hedef kitle için güvenli, zararsız olması beklenir.

Aşılar lisanslama öncesi ve sonrasında olası istenmeyen etkileri tamamen ortadan kaldırmak ya da hedef kitleye zarar vermeyecek düzeye indirmek amacıyla test edilirler. Canlı aşılar da atenüasyonun virülansın geri dönmesini engelleyecek düzeyde kalıcı olması ve aynı zamanda bağışıklık verme gücünün (etkinlik) korunmuş olması beklenir. İnaktif aşılar ise ilgili mikroorganizmanın DNA ve/veya RNA'sını içermelidir. Aşılar aynı zamanda, diğer yabancı mikroorganizmaları da içermemelidir.

Her ne kadar, insan ve veteriner aşılarının yönetmelikleri arasında bazı farklılıklar var ise de, güvenlik ve etkinlik temel gereksinimlerdir. Ulusal düzenleyici organizasyonların öncelikli sorumluluğu ülkede uygulanan aşıların kalite, güvenlik ve etkinliğini güvence altına almaktır.

Bu sunumun esas konusu insan ve hayvanlara uygulanan aşıların kalite kontrol stratejileri olacaktır.

Kaynaklar:

Gifford, et al. Veterinary vaccine post-licensing safety testing: overview of current regulatory requirements and accepted alternatives. *Procedia in Vaccinology*, 5 (2011) 236–247. doi:10.1016/j.provac.2011.10.001 10.1016/j.provac.2011.10.025

Guideline on requirements for the production and control of immunological veterinary medicinal products. Committee for Medicinal Products for Veterinary Use (CVMP), EMA/CVMP/IWP/206555/2010-Rev.1, 8 December 2016

Hendriksen C, et al. The consistency approach for the quality control of vaccines. *Biologicals* 36 (2008) 73-77.

Meeting Report, WHO/Health Canada Consultation on Vaccine Lot Release, Ottawa, Canada, 28 Feb - 1 March 2007.

Shin, J. et al., on behalf of the WHO Informal Consultation Group. Report, WHO Informational Consultation on the Application of Molecular Methods to Assure The Quality, Safety and Efficacy of Vaccines.

Walter A. Orenstein; Paul A. Offit, Kathryn M. Edwards; Stanley A. Plotkin; *Vaccines* 7th ed., Philadelphia, PA: Elsevier, [2018]



Ercüment KARASULU





KKKA AŞISI GELİŞTİRİLMESİ – KLİNİK ÖNCESİ VE FAZ 1 ÇALIŞMALARI

Aykut ÖZDARENDELİ

Erciyes Üniversitesi Aşı Araştırma Geliştirme Uygulama ve Araştırma Merkezi (ERAGEM)

E-mail: aozdarendeli@erciyes.edu.tr

Bu çalışmada KKKAH karşı hücre kültürü temelli inaktif bir aşı geliştirilmiştir. Aşılardan IFNAR farelerinde yüksek seviyede nötralizan antikör titresi tespit edilmiştir. Aşılardan farelerde virus ile epruvasyon yapıldığında %80 düzeyinde koruma olduğu belirlenmiştir.

Klinik öncesi çalışmalar başarıyla tamamlandıktan sonra gönüllü insanlarda Faz 1 çalışması dizayn edilmiştir. KKA-VAX adı verilen bu aşı tamamıyla Erciyes Üniversitesi'ne bağlı Aşı Araştırma ve Geliştirme Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde bulunan BSL-3, ABSL-3 Aşı laboratuvarında üretilip, formüle edilerek GMP sertifikasına sahip tesislerde dolmu gerçekleştirilerek hazırlanmıştır. Uygun steril koşullar altında dolmu yapılan bu aşılardan Hakan Çetinsaya İyi Klinik Uygulama ve Araştırma Merkezi (İKUM)'nde sağlıklı erkek/kadın gönüllüler üzerinde subkutan ve intramusküler olmak üzere iki farklı yolla, uzman doktorlar tarafından uygulanması ve gözetimi yapılarak test edildi. Çalışma randomize, çift kör, plasebo kontrollü ve bir yıl süreli dizayn edilmiş olup Faz-I aşı çalışması olarak gerçekleştirildi. Toplam 100 gönüllü çalışma için taranmış ve 60 kişinin çalışmaya dahil edilebileceği belirlendikten sonra çalışma sonunda 52'si çalışmaya devam etmişti. Faz-I aşı çalışmasına katılıp çalışmaya devam eden bütün gönüllülere 0. gün ilk doz olarak başlanmış olup 7. gün ve 28. günlerde ikinci ve üçüncü dozlar olmak üzere üç kez aynı aşı dozu (5µg/10µg) ve uygulama yolu (IM/SC) ile devam edilerek üç kez aşılama yapıldı. Aşılardan her bir gönüllüden test edilmek üzere 0. gün, 7., 28., 43., 60., 120., 180., 240., 300. ve 365. günlerde olmak üzere bir yıl boyunca toplamda 10 kez serum örneği alındı. Çalışma sonunda monitör firma tarafından belirlenen gönüllülere ait tedavi kodları ve bunların aşı/doz gruplarını gösteren randomizasyon şeması planlanmıştır. Çalışma tamamlandıktan sonra aşılara bağlı gelişen advers etkiler ve gönüllülere ait immünolojik sonuçlar monitör firma tarafından açıklanarak çalışmanın körlüğü bozulmuştur. Faz 1 çalışmasının en önemli ayaklarından birisi uygulanan aşının gönüllülerde yan etki (advers etki) gösterip göstermediğidir. Aşılama sonrası yaklaşık 1 yıl takip edilen gönüllülerde herhangi bir ciddi advers olay tespit edilmemiştir. En sık rastlanan advers olaylar, aşının uygulandığı bölgede, enjeksiyon ile ilgili kızarıklık, ağrı, şişlik gibi olaylar olmuştur. Advers olaylar uygulama yerine göre değerlendirildiğinde ise, s.c. yol ile aşı uygulanan gönüllülerde i.m. yolla aşı uygulanan gönüllülere göre daha sık advers olay yaşandığı saptanmıştır. Uygulanan aşının immün yanıtını uyarak spesifik antikörler oluşturması ELISA, IFA ve FRNT metotlarıyla test edilmiştir. Bütün doz gruplarında aşı uygulamasına bağlı spesifik antikörler tespit edilmiştir. Spesifik antikör titreleri tespiti 28. günde başlamış 43. ve 60. günlerde en yüksek seviyeye çıkmıştır. 6. aydan itibaren antikör titrelerinin tedrici olarak düştüğü görülmektedir. 365. günde doz gruplarına göre değişmekle birlikte antikör negatif gönüllüler tespit edilmiştir. IFA testi sonuçları ELISA ve FRNT sonuçlarıyla karşılaştırıldığında daha az hassas olduğu söylenilebilir. Nötralizasyon titreleri genel olarak 43. günde belirlenmiş ve 60. günde artarak devam etmiştir. 60.günden sonra tedrici olarak azalmaya başlamıştır. 365. günde doz gruplarına göre değişmekle birlikte antikör negatif gönüllüler tespit edilmiştir.

KKA-VAX aşısının hücresel immün yanıtı uyarıp uyarmadığı ELISPOT deneyi ile test edilmesi çalışmaları devam etmektedir. Kısmi olarak bitirilen aşılama sonrası 60. gün sonuçları aşılardan gönüllülerin kontrol grupları ile karşılaştırıldığında interferon gama yanıtını uyardığı yönünde ilk veriler elde edilmiş olup çalışmalar devam etmektedir.

2. Uluslararası Aşı Bilimi Kongresi & ISV Destekli DNA Aşısı Çalıştayı

24-26 Mayıs 2018, Ege Üniversitesi Biyomühendislik Bölümü

Konferans Salonu, İzmir



Gönüllülerde herhangi bir ciddi advers etki oluşturmadığı ve bütün doz gruplarında spesifik antikor yanıtını uyardığını ortaya koymuştur. Doz grupları ve veriliş yolları göz önüne alındığında küçük farklılıklar olmakla birlikte bütün gruplarda 43. ve 60. günlerde spesifik antikor titrelerinin en yüksek seviyede olduğu belirlenmiştir. Antikor titrelerinin 60. günden itibaren tedrici olarak azalmaya başladığı ve 1. yıl sonunda bazı gönüllülerde antikor negatifliklerinin olduğu tespit edilmiştir. Bu veriler 0,7 ve 28. günlerde yapılan 3 doza ilave olarak 1. yıl sonunda boost dozunun da verilmesinin gerekli olduğunu göstermektedir. Sonuç olarak, hücre kültür temelli inaktif KKA-VAX klinik öncesi ve Faz 1 çalışmaları başarı ile tamamlanmıştır.

Aşı adjuvanları: Güncel durum ve gelecekteki beklentiler

Sevda ŞENEL

Hacettepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı, 06100-Ankara

E-mail: ssenel@hacettepe.edu.tr

Bazı aşı antijenlerine karşı istenilen spesifik yanıtı artırmak, hızlandırmak veya uzatmak amacıyla aşı formülasyonlarına adjuvan eklenmesi gerekmektedir. Adjuvanın aktivitesi çoklu faktörlerin sonucuyla olup, bir antijen için elde edilen artırılmış immün yanıt başka bir antijen için ekstrapole edilmesi mümkün olmamaktadır. Her bir antijen fiziksel, biyolojik ve immünojenik özellikleri bakımından farklılık göstermektedir ve bu nedenle her bir antijen için aynı adjuvanın etkisi farklı şekilde olmaktadır. Adjuvanlar istenilen immün yanıtın tipine göre seçilmelidir ve antijenle en optimal immün yanıt alınacak ve en düşük yan etki görülecek şekilde formüle edilmelidir. Adjuvanlar elde edildikleri kaynağa (doğal, sentetik veya endojen), etki mekanizmasına ya da fiziksel /kimyasal özelliklerine göre sınıflandırılır. Genel olarak adsorbanlar ve partiküler adjuvanlar antijenin immün sisteme sunulmasını sağlarken, mikrobiyal, sentetik ve endojen adjuvanlar immün sistemi doğrudan uyararak ya da değiştirerek etki gösterirler. Emülsiyon tipi adjuvanların antijenleri immün sisteme sunma görevlerinin yanı sıra antijen salımını yavaşlatma ve hızlı elimasyonu engelleme fonksiyonları da bulunmaktadır. Uzun yıllardır aşı adjuvanları üzerinde çok sayıda çalışma yapılmakta olmasına karşın, halen günümüzde adjuvan olarak onaylı tek madde alüminyum olup, piyasada mevcut aşı formülasyonlarının içinde bulunan ve sayısı son derece kısıtlı olan diğer adjuvanların onayı ise ürünle birlikte verilmiştir. Bunun başlıca nedeni aşı adjuvanlarının güvenliliği hususudur. Adjuvanlar geliştirilmesinde temel immünoloji bilgisi çok değerlidir. Ayrıca yeni geliştirilen adjuvanların değerlendirilmesi ve standartlaştırılmış yöntemlerle karşılaştırılması çok önemlidir. Preklinik çalışmalarda insandaki durumu doğru yansıtabilecek bir hayvan modelinin seçilmesi gereklidir. Yeni adjuvanlar üzerinde temel çalışmalar son derece ileri düzeyde olmasına karşın, günümüzde klinik çalışmalar halen yetersiz kalmaktadır.

Bu konuşmada, aşı adjuvanları ile ilgili resmi tanımlar ve gereksinimler (kalite, etkinlik ve güvenlilik) vurgulandıktan sonra, adjuvanlarla ilgili günümüzde mevcut durum ve devam etmekte yeni aşı adjuvanı geliştirme çalışmalarından ve laboratuvarımızda yapılan adjuvan/taşıyıcı sistemlerle ilgili araştırmalardan bahsedilecektir. En son olarak, adjuvanlarla ilgili yakın gelecekteki beklentilerin neler olduğu tartışılacaktır.



Yenilikçi Aşı Araştırmalarında Alternatif Vektör ve Genetik Adjuvan Sistemleri

Aykut ÖZKUL^{1,2}

¹ Ankara Üniversitesi, Biyoteknoloji Enstitüsü,

² Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Viroloji Anabilim Dalı

E-mail: aykut.ozkul@ankara.edu.tr

Enfeksiyöz hastalıkların korunma ve mücadelesinde en önemli uygulamaların başında şüphesiz aşılama gelir. Tarihsel gelişimi içinde konvansiyonel ve yeni nesil aşılarda etkin kullanımı ile birçok canlı türü için ciddi sağlık kazanımları elde edilmiş, bazı hastalıkların eradikasyonu gerçekleştirilmiştir. Ancak biyolojinin değişmez kuralı “DEĞİŞİM” sonucunda her yeni gün mutant veya yeni patojenlerin neden olduğu sağlık problemleri ile yüz yüze gelmekteyiz. Bu bağlamda da aşılama etkinliğinin artırılması ve üretim basamaklarındaki risk faktörlerinin en aza indirgenebileceği protokollerin araştırılmasına yönelik araştırmalar artarak devam etmektedir. Ankara Üniversitesi çatısı altında bir araya gelen araştırma grubu ile yeni viral vektör ve genetik adjuvan tasarımı çalışmalarına yoğunlaşmıştır. Bu bağlamda, geliştirilen bir transgenik gama-herpesvirus fare modelinde aynı antijeni taşıyan rekombinant Adenovirus ile karşılaştırılması yapılmıştır. Diğer taraftan son yıllarda yine oldukça güncel bir şekilde üzerlerinde durulan DNA aşılama etkinliklerinin artırılmasına yönelik olarak CD24 temelli genetik adjuvan geliştirilmiş ve in vitro karakterizasyonu tamamlanmıştır. Her iki çalışma kapsamında, aşılama farelerde hücresel ve humoral bağışık yanıtta görev alan sitokinlerin geniş bir panelde değerlendirilmesi yapılmıştır. Ayrıca aşılama bireylerdeki Ig alt tipleri ve nötralizan etkileri de sorgulanmıştır.

Vektör virüs geliştirilmesini takiben ortaya konulan aşı yapısı, özellikle sitokin ve immüoglobülinlerde varyasyonlara rağmen Th1 ve Th2 yolları aracılığıyla önemli hücresel ve humoral tepkileri ortaya çıkarma potansiyeli göstermiştir. Viruslara spesifik koruyucu bağışıklık yanıtının doğası göz önünde bulundurulduğunda, bu yeni aşı uygulama sistemleri umut verici olup, epruvasyon çalışmaları takiben daha fazla değerlendirme yapılabilecektir.

Genetik adjuvan olarak CD24'ün kullanıldığı çalışmalar sonunda;

- İki farklı platformda DNA bazlı bir virüs aşı yapısı başarıyla geliştirildi
- Bu ürünler ile bağışıklanmış farelerde önemli hücresel ve humoral yanıtlar tespit edildi
- CD24'ün birlikte verilmesi pVAX temelli aşıda ile ölçülebilir bir adjuvan etki yarattığı tespit edildi.



Ülkemizde Aşılamaya Hizmetlerinin Dünü, Bugünü, Yarını

Osman TOPAÇ

Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Aşı ile Önlenebilir Hastalıklar Dairesi

E-mail: topacosman@gmail.com

AŞI NEDİR?

- Aşının pek çok tanımı var olmakla birlikte en yaygın kullanılan tanımı; ölü veya zayıflatılmış mikroorganizma içeren (bakteri veya virüs) ve enfeksiyon hastalıklarının tedavi ve korunmasında kullanılan biyolojik ürünlerdir.
- Bağışıklama insan sağlığı açısından günümüzde en etkili ve ucuz halk sağlığı müdahalelerinden biridir.

AŞININ TARİHÇESİ

Ülkemizde ilk aşı çalışmalarının 1700'lü yıllara dayandığı bilinmektedir. Edirne'de çiçek hastalığına yakalanmış kişilerin döküntülerindeki irinin, aşıcı kadınlar tarafından ceviz kabukları ya da incir yapraklarıyla toplanıp, çiçek çıkarmamış çocukların derisini çizerek aktarıldıktan sonra yaranın gül yapraklarıyla kapatmaları ile yaptıkları bildirilmiştir. O dönemde bu şekilde, variolasyon ile aşılanan kişilerde ölüm oranı % 1 iken, aşısızlarda bu oran % 17 olmuştur.

1721 tarihinde, İngiltere Büyükelçisi'nin eşi olan Lady Mary Montagu ülkesine yazdığı bir mektupta "İstanbul'da çiçek hastalığına karşı "aşı denilen bir şey" (variolasyon metodu) yapıldığını hayretle bildirmektedir. Bu mektup aşı yapımına ilişkin en eski belgedir.

1796 yılında, bir İngiliz hekim olan Edward Jenner, daha sonra kendi adıyla anılacak olan "vaksinasyon" metodunu geliştirmiştir 1798 yılında Edward Jenner tarafından çiçek hastalığına karşı yapılan uygulama ise sistematik aşılamaya için bir başlangıçtır.

Pasteur, 1885 Temmuz ayında Pasteur Enstitüsü'nde daha önce köpeklerde etkinliğini kanıtladığı kuduz aşısını, bir köpek tarafından ısırılmış olan kişiye uygulamıştır. Bu uygulama insan bağışıklamasındaki en önemli adımdır.

19.yy tüm dünyada olduğu gibi İstanbul'da da büyük salgınların olduğu 1831'de ise binlerce kişinin hayatını kaybettiği kolera salgını başlamıştı. Bu salgınlar sonrası bakteriyolojik çalışmalarda hızlı gelişmeler olmuştur. Sultan Abdülhamit dönemi Osmanlı topraklarında sağlık koşullarının düzeltilmesine yönelik koruyucu hekimliğin temelini atıldığı ve tıp kurumları kurulmaya başladığı dönemdir.

1886 Haziran ayında: Mekteb-i Tıbbiye-i Askeriye-i Şâhâne, (askerî tıp mektebi) dâhiliye kliniği şefi Mirliya Alexander Zoeros, Dr Hüseyin Remzi ve Veteriner Hüseyin Hüsnü beylerden meydana gelen ekip Louis Pasteur'un yanına eğitime gönderilmeleri Osmanlı Döneminde bakteriyolojik çalışmaların başlamasında önemli bir gelişme olmuştur.

Padişahın verdiği bir irade ile, 1887 Ocak ayı sonunda, Askerî Tıp Mektebi bahçesinde bulunan bir binada "İstanbul Dârûl Kelb Ameliyathanesi" ismi ile ilk enstitü kurularak, kuduz aşısı üretilmeye ve kullanımına başlanmıştır.

1892 yılında ilk kez aşı üretimi yapılan Bakteriyolojihane kurulmasının ardından. Bakteriyolojihane Veteriner Hekim Mustafa ADİL tarafından (1871-1904)

- 1896'da difteri
- 1897'de sığır vebası
- 1903'de kızıl serumları üretilmiştir.

1911 yılında tifo, 1913 yılında kolera, dizanteri ve veba aşısı Türkiye'de ilk kez hazırlanmıştır. Çanakkale Savaşı sırasında İstanbul'un işgali tehlikesi belirince Bakteriyolojihane-i Baytari'nin Müdürü Ahmet Şefik Bey ve yardımcısı Nikolaki Mavriadis Bey Aşıhaneyi Eskişehir Sıcaksular yöresine taşır ve



bir anda hayvan aşısı ve serumları üretmeye başlarlar. Yunanlılar Eskişehir'e yaklaşıncaya, Aşıhaneyi Kırşehir'e taşınır. Aynı dönemde Şerefeddin Mustafa Afyon'da çiçek aşısı üretmektedir.

1920 yılında İstanbul'un işgali sonrası Zekai Muammer Bey İstanbul'dan gemiyle bol miktarda aşısı, serum ve deney hayvanlarıyla birlikte önce İnebolu'ya gelir. Sonra Kastamonu'ya geçer ve 4 yıl boyunca Kastamonu'da aşısı ve serum üretir.1920'de veba salgını sürmekte iken Mustafa Hilmi Bey Gedikpaşa Hamamı'nda boza şişeleri içinde veba aşısı üretir.1920-1921 yıllarında Fransız, İngiliz ve Amerikalılara çiçek aşısı ihraç edilmiştir.

Kurtuluş Savaşı sırasında sayısız özverili hekim ve veteriner hekim (Ahmet Refik, Kemal Muhtar, Şerefeddin Mustafa, Mustafa Hilmi, Ahmet Şefik, Nikolaki Mavriadis, Zekai Muammer, Reşat Rıza, Muzaffer, Nikolaki Zuhri, Tefvik Salim) hem İstanbul'da hem de Anadolu'nun çeşitli yerlerinde ürettikleri aşısı ve serumları Anadolu'ya nakletmiştir.

27 Mayıs 1928'de Hıfzısıhha Müessesesi kurulmuş, 1930 yılında 1539 sayılı Umumi Hıfzısıhha Kanunu çıkarılarak aşısı-serum üretimi ve dış alımının denetlenmesi kurallara bağlanmıştır.

1953 yılına gelindiğinde tifo, dizanteri, kolera, veba, meningokok, stafilokok, boğmaca, brucella, nezle, BCG (ağız ve deri içi olmak üzere), difteri, tetanoz, kızıl, alüminyum presipiteli karma aşısı, lekeli humma, kuduz, çiçek olmak üzere 18 farklı tip aşısı üretilip, ülke yararına sunulmaktaydı. Ayrıca pek çok antijenin yanında tüberkülin de üretilmekteydi.

1953 yılında, BCG ve İnfluenza aşısı üretim laboratuvarları, WHO tarafından kabul edilerek örnek iki kuruluş olarak gösterilmiştir.

1965'te ilk kez kuru çiçek aşısı üretilmiştir,

1971'de Kan ürünleri üretmek üzere kurulan tesisin, ilk ürünlerinin pirojen olması nedeniyle, üretimi durduruldu.

1981'de ilk kez Genişletilmiş Bağışıklama Programı başlatılmıştır.

1983'te kuru BCG aşısı üretimine geçilmiştir.

1985 Türkiye Aşısı Kampanyası başlatılmış o dönemde yapılan kamu spotları ile aşılama oranlarında çok iyi bir ivme yakalanmıştır.

1995 Polio Ulusal Aşısı Günleri düzenlenmiştir,

1995'te tetanoz aşısı üretiminde fermentasyon teknolojisine geçiş amacıyla modernizasyon çalışmaları başlatıldı. Eski metotla üretime son verildi. Yeni metotla üretim 1999 yılında gerçekleştirildi. Ancak, GMP'e uygunluk sağlanamadığından henüz ülke insanının kullanımına sunulamadı.

1996 Kızamık Hızlandırma Kampanyası yapılmış, yine aynı yıl sample tip kuduz aşısı üretimine son verilmiştir,

1997 Polio Mop-up'ı yapılmıştır,

- 1998 Hepatit-B Aşılması başlatılmış aynı yıl BCG üretimine teknolojinin eski olması ve ekonomik olmaması nedeniyle son verilmiştir. 1998 aynı zamanda son Polio vakasının görüldüğü yıldır.
- 1999'da yeni metotla tetanoz aşısı üretilmiştir,
- 2003 yılında Kızamık Okul Aşısı Günleri ve 2005 yılında da Kızamık Aşısı Günleri yapılmış 2006 yılında KKK aşısı programa eklenmiştir. Aynı yıl (2006) Hib aşılması da başlatılmıştır.
- 2008 Pentavalan aşısı (asellüler boğmaca, parenteral polio eklenerek) kullanıma girmiştir
- 2005-2008 İlköğretim kohortu Hepatit B aşılması yapılmıştır,
- 2006-2008 İlköğretim kohortu Kızamıkçık aşılması yapılmıştır,
- 2008-2009 Orta öğretim Hepatit B ve Kızamıkçık aşılması yapılmıştır,
- Temmuz-Eylül 2009 33 ilde 18-35 yaş kadınların Kızamıkçık aşılması yapılmıştır,
- Konjuge Pnömonokok Aşısının uygulanmasına, 10 Kasım 2008'de başlanmış, Nisan 2011 tarihinden itibaren 13 valanlı olarak devam edilmiştir başlamıştır,
- Tetraxim (DBT-İPA)'e Aralık 2010'da geçilmiştir,
- Hepatit A aşısı uygulamasına 2012 yılı sonu ve Su Çiçeği Aşısına ise 2013 yılından itibaren başlamıştır,
- 2015 yılı itibarıyla de Sanayi İşbirliği Programı (SİP) kapsamında aşısı alımlarının gerçekleştirilmesi ve yerli aşısı üretimi (Hepatit A) ile ilgili ihaleye çıkılmış olup, 2018 yılı içerisinde ihaleye çıkılmak



üzere Suçiçeği, Hepatit B, Kuduz aşısı ile beşli karma aşının ülkemizde üretimi için çalışmalar başlatılmıştır.

GENİŞLETİLMİŞ BAĞIŞIKLAMA PROGRAMI (GBP)

Amaç:

Hassas yaş gruplarına enfeksiyona yakalanmalarından önce ulaşım, Boğmaca, Difteri, Tetanoz, Kızamık, Kızamıkçık, Kabakulak, Tüberküloz, Poliomyelit, Hepatit B, Hepatit A, Suçiçeği ve Hemofilus influenza tip b'ye bağlı hastalıklar ile Streptokokus pnömoniya'ya bağlı invaziv pnömokokal hastalıklara karşı bağışıklamalarını sağlamak, hastalık, sakatlık ve ölümlerini önlemektir (13.03.2009 Tarih ve 7941 Sayılı Daimi Genelge ve Ek Genelgeler).

GBP 2017 Yılı Hedeflerimiz

- Her bir antijen için ülke genelinde %97 aşılama hızının devamlılığını sağlamak,
- 13–24 aylık bebeklerin %90'ını tam aşıli hale getirmek,
- 5 yaş altı (0–59 aylık) aşısız ya da eksik aşıli çocukları tespit edip aşılamak,
- Okul çağı çocuk aşılamalarında her bir antijende %95 aşılama hızına ulaşmak,
- Tespit edilen tüm gebelere uygun tetanoz difteri aşısı dozunu uygulamak,
- Ülkenin poliomyelitten arındırılmış durumunu sürdürmek,
- Maternal ve neonatal tetanozun eliminasyonunu sürdürmek,
- 20.. yılına kadar kızamık ve kızamıkçık eliminasyonunu ve konjenital rubella sendromunun kontrolünü sağlamak,
- Diğer aşı ile önlenebilir hastalıkları kontrol altına almak,
- Aşı güvenliğini sürdürmek,
- Kayıt bildirim sistemini güçlendirmek,
- Toplumun katılımını sürdürmek.

GBP'de Yer Alan Hastalık Kontrol Programları

- Polio Eradikasyon Programı
- Kızamık ve Kızamıkçığın Eliminasyonu ve Konjenital Rubella Sendromunun Kontrolü Programı
- Maternal ve Neonatal Tetanoz Eliminasyon Programı
- Hepatit, Difteri, Boğmaca, Tüberküloz, Kabakulak, İnvaziv Bakteriyel Hastalıklar, Hepatit A, Suçiçeği Kontrol Programı
- Aşı Sonrası İstenmeyen Etki (ASİE) İzleme Sistemi

Genişletilmiş Bağışıklama Programı kapsamında yer alan bütün eliminasyon, eradikasyon ve hastalık kontrol programları ile aşı takvimi ve uygulamaları Sağlık Bakanlığı'nın ilgili birimlerinin temsilcileri ve akademisyenlerden oluşan ve yılda ortalama 2 kez toplanan Bağışıklama Danışma Kurulu (BDK)'un aldığı teknik ve bilimsel tavsiye kararları ile desteklenir.

Genişletilmiş Bağışıklama Programı kapsamında çocukluk çağında 13 antijene karşı toplam 21 doz aşı uygulanmaktadır. Erişkinlere yönelik aşı uygulamalarımız da sürdürülmektedir. HPV, Rota ve Meningokokosik Menenjit Aşısı ile ilgili sürveyans çalışmaları devam etmektedir.

Aşı ile Önlenebilir Hastalıklarda Son Durum

- Ülkemizde Polio Eradikasyon Programı 1989 Yılında Başlamış. 1998 Yılında son vaka görülmüş ve 2002 yılında da DSÖ Avrupa Bölgesi olarak "Poliodan Arındırılmış Bölge" Sertifikası verilmiştir. 1998 yılından sonra vakamız bulunmamaktadır.
- 2002 yılında başlayan Kızamık Eliminasyon Programına 2006 yılında Kızamıkçık Eliminasyon Programı eklenmiştir. 2017 yılında 84 olan vaka sayısı Nisan 2018 itibarıyla 84 olarak gerçekleşmiştir.





- 1994 yılında başlatılan Maternal Neonatal Tetanoz Eliminasyon Programıyla 24 Nisan 2009 tarihinde MNT'nin ülkemizde elimine edildiği DSÖ tarafından duyurulmuş olup son vakamız 2014 yılında görülmüştür.
- Difteri'de son vakamız 2011 yılında olup daha sonrasında vaka görülmemiştir.
- 1998 yılında başladığımız Hepatit B aşısı ve uygulanan Hepatit B Kontrol Programı sonrasında 2006 yılı itibariyle vaka sayısı 1550 olarak gerçekleşmiş ve ana hedef olan 5 yaş altı akut hepatit B insidansının yüzbinde birin altına düşürülmesi hedefine 2009 yılında ulaşılmıştır. 2017 yılında 5 yaş altı akut hepatit B insidansı bu rakam yüzbinde 0,1 olmuştur.
- 2012 yılı sonunda başlayan hepatit A aşılması sonrasında 2017 yılı vaka sayısı 471 olarak gerçekleşmiştir.
- 2017 yılı bildirimlerine göre boğmaca vaka sayısı 85'dir.
- Aşı Sonrası İstenmeyen Etki Bildirim Sistemine 2016 yılında toplam 443 vaka bildirimini yapılmıştır.

Aşı ve Antiserum Soğuk Zincir ve Stok Takip Sistemi

ATS (aşı antiserum soğuk zincir ve stok takip sistemi) ile aşı uygulaması öncesinde aşının kullanılabilirliği ve aşı uygulanacak kişinin aşı takvimi sorgusu yapıldıktan sonra aşının yapılması ile anlık bir şekilde kullanılabilir niteliklere sahip aşının stok düşümü ve aşının uygulamanın yapıldığı kişi ile eşleştirilmesi yapılabilmektedir.

Bakanlığımız tarafından aşı uygulanan bütün birimlere (yaklaşık 12.500 birime) "Aşı ve Antiserum Soğuk Zincir ve Stok Takip Sistemi" kurulmuştur. Bu sayede aşı uygulaması öncesi anlık sorgu yapılarak aşının uygun olup olmadığı tespit edilmekte ve daha sonra uygulama yapılmaktadır.

Aşı Üretim ve Kalite Süreçleri – Sanofi Pasteur Tecrübesi

Dr.Tamer Pehlivan

Sanofi Pasteur

E-mail: Tamer.Pehlivan@sanofi.com

Aşı üretiminde kalite ve sürdürülebilirliğin sağlanması, yüksek miktarlarda ve tekrarlanan yatırımlar, aynı zamanda ileri düzeyde üretim ve kalite kontrol tecrübesi gerektirmektedir. Bu doğrultuda üretim tesislerinde, sadece yeni kapasite oluşturmak için değil; aynı kapasite düzeyinde yüksek kaliteli üretimin sürdürülebilmesi için yüksek yatırım maliyetleri ortaya çıkmaktadır. Bunun da ötesinde, üretim ve kalite kontrol süreçlerinin geliştirilmesi için de ciddi düzeyde ek maliyetlere katılması gerekmektedir. Ayrıca, üretim ve kalite konularında eldeki know-how'ı işleyip geliştirecek yeterli insan kaynağı ihtiyacı, bu süreçlerin geliştirilmesinde gerekli olan ve dünya genelinde kısıtlı mevcudiyete sahip temel kaynakların başında gelir. Günümüzde mevcut aşı üretim kapasitesi, artan küresel aşı ihtiyacını zaman zaman karşılayamamakta, dolayısıyla, kapasite artırımı ve üretim veriminin iyileştirilmesi konuları önem kazanmaktadır. Mevcut kalifiye insan kaynağı, söz konusu problemin çözülmesinde rol alan unsurların en önemlisi olduğundan, yatırım yapılmadığı takdirde mevcut kalifiye iş gücü, yetkinlik ve nitelik bağlamında istenen desteği vermek konusunda yetersiz kalacaktır.

Küresel öneme sahip hastalıklara karşı üretilen aşılar da zaman zaman yaşanabilen üretim kapasitesi yetersizliği ve yerel pazarda yeterince erken öngörülemeden tedarik taleplerine kısıtlı zamanda cevap verme zorunluluğu **aşı tedarikinde karşılaşılan temel problemleri** oluşturmaktadır. Bu bağlamda arz/talep dengesizliği, çok uluslu firmaların ellerindeki kısıtlı miktarda bulunan ürünleri ülkelere dağıtma/paylaşma zorunluluğunu beraberinde getirirken, talep planlamadaki öngörü hataları ise miat problemlerine ya da bir ürünün farklı ülke regülasyonuna göre paketlenmiş formu mevcutken bazı ülkelerin talebine cevap verememe gibi sıkıntılara sebep olmaktadır. Söz konusu arbitraj uygulamaları ve raf ömrü problemlerinin ülke otoritelerine doğru bir şekilde aktarılması, bu tür durumlarda ortak hareket edilmesinin önünü açacaktır.

Aşı üretimi, %70'ini **kalite kontrol süreçlerinin** oluşturduğu, 36 aya varabilen uzun soluklu bir süreçtir. Bir takım kalite kontrol ve seri serbest bırakma testlerinin farklı noktalarda mükerrer uygulamaları, ürünün son dağıtım aşamasına ulaşmasının daha da gecikmesine sebep olmakta, dahası ek maliyetler ortaya çıkarmaktadır. Ayrıca, ülkelerin yerel onay sistem ve süreçleri birbirinden farklı olduğundan, bir aşıya 100'den fazla kalite onayı almak gerekebilmektedir. Her bir değişiklik (varyasyon) 5 yılı bulan süreç uzamalarına sebep olabilmekte ve bu durum tedarik sıkıntılarının yanında zaman zaman teknolojik inovasyonların önünde yavaşlatıcı bir engel de olabilmektedir. Azaltılmış sayıda kalite kontrol testleri ile aşı kalitesinin güvence altına alınabilmesinin yollarını bulmak, yeni test teknolojilerine yatırım yapmak ve onay süreçlerinde konsolide olmak açısından yine üretici firmalar ve karar verici mercilerin ortak hareket etmesi bu konuya çözüm bulma şansını artıracaktır.

İçinde bulunduğumuz dönemde, Türkiye'nin de aralarında bulunduğu birçok ülke, aşığı stratejik öncelik olarak görmekte olup ülkelerinin **Ulusal Aşı Kapasitesi**'nin geliştirilmesini bir politik öncelik olarak değerlendirerek, buna yönelik politikalar uygulamaktadır. Ulusal Aşı Kapasitesi (UAK), bir ülkede aşılar ile ilgili Ar-Ge, Üretim, Stoklama ve Dağıtım konusunda yerel yeterlilik düzeyi olarak tanımlanabilir. Ulusal Aşı Kapasitesi'ni geliştirmek isteyen birçok ülke, bu konuda know-how sahibi aşı üreticilerinden teknoloji transferi talebinde bulunmaktadır. Ancak aşı üreticilerinin tüm aşılar için her ülkeye teknoloji transferi yapması, gerek insan kaynağı, gerek ölçekli üretimin sürdürülebilirliği, gerekse finansal ve teknik fizibilite açısından her zaman mümkün olamamaktadır. Kısıtlı kaynaklar nedeni ile bir aşı üreticisinin herhangi bir ülkenin teknoloji transferi talebine olumsuz ya da kısıtlı cevabı sorun yaratabilmektedir.



Development of Vaccine Formulations Against Leishmaniasis Based on Polymers and Nano Carrier Systems

Adil M. Allahverdiyev

Yıldız Technical University, Department of Bioengineering, Esenler, Istanbul

E-mail: adilmoglu@gmail.com

Leishmaniasis, one of the most important public health problems in the world, is a tropical disease caused by *Leishmania* parasites. There are three different clinical forms of the disease: cutaneous, mucocutaneous and visceral. The visceral form of the disease is clinically heavier and results in deaths if not treated. Despite the fight against leishmaniasis for many years, the treatment of the disease is not possible and the parasites and vectors have developed resistance to the medicines and insecticides used, respectively. Moreover, by now, it has not been possible to develop an effective vaccine against Leishmaniasis.

In recent years, it has been reported that polymer-based vaccine formulations have more *in vivo* immunogenic effects than soluble antigens. Polymers have been found to further enhance the immunogenicity of antigenic molecules. It is also known that a good adjuvant makes the weakest immunogen molecule a strong immunogen. There are studies in the literature about the use of polymers such as Polyacrylic acid (PAA), Polyethylene glycol (PEG) and Polyoxidonium (POX) in vaccine development against infectious diseases. Recently, the use of polymers as carrier systems in the development of vaccines has also been increasing. Such systems can serve as a depot, preventing the antigens they contain from becoming degraded in the biological system, providing controlled, long-term and effective release and facilitating targeted transport through active or passive guidance. On the other hand, studies on the use of these polymers as vaccines against Leishmaniasis as conjugates or nano-carrier systems are scarce and inadequate.

Accordingly, within the scope of our studies to date, the efficacy of vaccine formulations prepared by forming conjugates of such immunogens with different immunogen molecules isolated from *Leishmania* parasites or by encapsulating these antigens into polymeric nanoparticles has been investigated. The activities of these polymers as adjuvant and nano-carriers have also been investigated in TUBITAK projects entitled as; “A new polymer-based approach to vaccination against leishmaniasis; LPG - polymer conjugation (no 108S170, 1001 project)” and “Development of Nanoparticle-Based Vaccine Formulations Against Visceral Leishmaniasis Caused by *L. infantum* and Determination of Protective Effects (no 213S148, 1003 project)”.

The results obtained in the first project showed that the highest immunoreaction was achieved by LPG-PAA conjugation compared to the control group according to all parameters examined. It has been found that approximately 75% protection was provided in experimental animals immunized with this conjugate. These results are published in international journals. In the study conducted within the scope of the other project; *in vivo* protective activities of the formulations obtained by encapsulating LPG, gp63, autoclaved *Leishmania* antigens isolated from *Leishmania* parasites, and freeze-thawed *Leishmania* antigens into PLGA nanoparticles were investigated. According to the results; it has been found that the protection ratio in mice immunized with formulations in which immunogenic molecules are loaded alone or in combinations into nanoparticles is two folds higher than antigen challenge alone. According to the calculations made, it was determined that the obtained vaccine formulations provide approximately 83% protection.

2. Uluslararası Aşı Bilimi Kongresi & ISV Destekli DNA Aşısı Çalıştayı

24-26 Mayıs 2018, Ege Üniversitesi Biyomühendislik Bölümü

Konferans Salonu, İzmir



As a result, new vaccine formulations based on polymer and nano carrier systems have been developed for the first time in the world and our country in our efforts to develop vaccines against Leishmaniasis within the scope of TUBITAK. The resulting formulations need to be produced on a larger scale in order to be transformed into a national vaccine soon. In addition, if the efficacy of these formulations is investigated on dogs prior to clinical phase studies, and effective results are obtained, such as in mouse models, products can be commercialized and exported to regional countries at international level. Vaccine formulations based on polymer and nanostructure systems containing LPG and gp63 molecules isolated in few laboratories in the world and obtained for the first time in our country are thought to have a great potential to make a great contribution to the country's economy due to the low external competition.

Acknowledgements; On behalf of our team, because of financial support of these project (numbered 108S170 and 213S148), I would like to thank The Scientific and Technological Research Council of Turkey (TUBITAK).





Aşı Tasarımında Biyoinformatik Analizlerin Rolü

Cemal ÜN¹, Hüseyin CAN¹, Mert DÖŞKAYA²

¹Ege Üniversitesi Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü Moleküler Biyoloji Anabilim Dalı, Bornova/İzmir, 35040, Türkiye

²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Parazitoloji Anabilim Dalı, Bornova/İzmir, 35100, Türkiye

E-mail: cemaluen@gmail.com

Aşı temel olarak bir ilaç ürünüdür ve ilaç ürünlerine piyasaya sürülünceye kadar olan süreçte verilen emek, harcanan zaman ve maliyet oldukça yüksektir. Aşı üretimi için harcanan zamanın kısaltılması ve maliyetin düşürülmesinde seçilen antijen ya da antijenik yapının, taşıyıcıların ve adjuvanların isabetli seçimi kritik bir rol oynar. Bu seçimler sırasında yapılacak küçük bir hata uzun yılların ve yüksek maliyetlerin kaybı anlamına gelebilir. Son 20 yılda büyük bir ivmeyle gelişen biyoinformatik yöntemlerin aşı tasarımı ve antijen seçiminde kullanılması, isabetli antijen, taşıyıcı ve adjuvanların seçimini geliştirecek, harcanan zaman ve maliyeti düşürecektir. Genom projelerinin başlangıcından bu yana hızlı bir şekilde artan DNA, RNA ve protein veri bankalarındaki bilgilerin biyoinformatik araçlar kullanılarak analiz edilmesi ve bu bilgilerin aşı tasarımı ve üretiminde kullanılması biyoinformatik biliminin aşı tasarımı ve üretiminin temelini oluşturmaktadır. Reverse aşı teknolojisi alanında biyoinformatik araçlarla aşı için seçilecek antijenin özelliklerinin araştırılması antijenin değişik özellikleri üzerinden yapılır. Bu özellikler şu şekilde sıralanabilir: molekülün sekonder yapısının alfa heliks ya da beta yaprak içeriğinin araştırılması. İkinci olarak ilgili molekülün hücrenin neresinde yerleşeceğinin ya da görev yapacağına saptanması gerekmektedir. Parazit molekülünün konak hücresiyle oluşturduğu enfeksiyon işlemi adhesinler aracılığıyla olur, dolayısıyla molekülün adhesin özelliğinin de biyoinformatik olarak analiz edilmesi gerekir. Amino asitlerin fizikokimyasal özellikleri üzerinden proteinlerin antijenite potansiyelleri analiz edilebilmektedir. Öte yandan kullanılacak proteinin korunması amaçlanan organizmanın proteinleriyle benzerliğinin mümkün olduğunca az olması gerekir. Bunun için benzerlik analizleri uygulanabilir. Aşı adayının ekspresyonunun yaptırılacağı hücrenin kodon kullanım eğiliminin de bilinmesi gerekir. Bu analiz sonucu tercih edilen kodon değiştirilebilir. Bu analizler için kullanılan veri tabanları ve programlardan bazıları şu şekilde sıralanabilir: LOCATE, LocDB, eSLDB, VIOLIN ve MycobacRV. Sonuç olarak, yaklaşık 15 yıldır Reverse aşı teknolojisi adı altında biyoinformatik veri tabanları ve analiz araçları aşı üretimi alanında kullanılmaktadır. Biyoinformatik birçok yaşam bilimleri alanları gibi aşı tasarımı alanında da yapılacak işlemin daha sağlıklı ve kaliteli yapılmasına önemli katkılarda bulunmaktadır. Veri bankalarındaki bilgiler sürekli artmaktadır. Bu artışla birlikte moleküller daha iyi karakterize edilmekte dolayısıyla biyoinformatik araçlar kullanılarak yapılan analizler giderek gerçek sonuçlara daha uygun hale gelmektedir.

Kaynakça:

1. Eenennaam AL. Genome report: Identification and validation of antigenic proteins from Pajaroellobacter abortibovis using de novo genome sequence assembly and reverse vaccinology. G3 (Bethesda). 2017; 7(2):321-331.
2. Goodswen SJ, Kennedy PJ, Ellis JT. A guide to in silico vaccine discovery for eukaryotic pathogens. Briefings in Bioinformatics. 2013;14(6):753-774.
3. He Y, Rappuoli R, De Groot AS, Chen RT. Emerging vaccine informatics. Journal of Biomedicine and Biotechnology. 2010; 2010:218590.
4. Rappuoli R. Reverse vaccinology. Current Opinion in Microbiology. 2000; 3(5):445-450
5. Welly BT, Miller MR, Stott JL, Blanchard MT, Islas-Trejo AD, O'Rourke SM, Young AE, Medrano JF, Van Eenennaam AL. Genome Report: Identification and Validation of Antigenic Proteins from



Pajaroellobacter abortibovis Using De Novo Genome Sequence Assembly and Reverse Vaccinology. G3 (Bethesda). 2017; 7(2):321-331.

Flexible Facilities & Flexible Processes at Vaccine Manufacturing - Aşı üretiminde Esnek üretim alanları & Esnek üretim platformları
Cem ERDEM

Sartonet Sep. Tek. A.Ş.

E-mail: cem.erdem@sartonet.com

Aşı ve Biyofarmasötik ürünlerin üretim süreçleri birçok farklı değişkene bağlı olması sebebi ile çok zor ve meşakkatli süreçlerdir. Biyofarmasötik ve Aşı üreticileri yapacakları büyük yatırımları hem bu zor üretim koşullarına uygun şartları sağlamacak şekilde ve aynı zamanda yatırımlarının en hızlı şekilde kazanç sağlayacak şekilde dizayn etmelidir. Bu amaçla günümüz üretim prosesleri birden fazla ürünü üretebilecek şekilde dizayn edilmeli, üreticiye mümkün olan bütün esnekliği sağlamalıdır.

TÜRKİYE'DE VETERİNER AŞILARININ ÜRETİMİ VE ATAFEN DENEYİMİ

Mestan Özyer

Ata Fen Aşı Üretim

E-mail: mestanozyer@atafen.com.tr

ÖZET

Veteriner aşı ve serumlarının üretimi 1900'lü yılların başından başlayarak günümüze kadar aralıksız olarak sürdürülmüştür. Uzun yıllar sadece kamu kurumlarınca sürdürülen aşı üretimi, 1990'lı yıllardan sonra özel sektör firmalarının kurulmasıyla her iki alanda devam etmektedir. Halen 3 kamu kurumu ve 4 özel sektör firması Veteriner aşıları üretmektedir.

Kamuda aşı üretimi yapan Pendik Veteriner Kontrol Enstitüsü 1901 yılında kurulmuştur. Enstitü Koyun Keçi Çiçek, Ektima, Brucella abortus ve melitensis aşıları, Enterotoksemi, Botulismus, Enfeksiyöz Nekrotik Hepatitis, Hemorajik sepsitsemi, E.coli, S. abortus ovis, Theileria, Keçi-ciğer ağrısı, Ektima, Agalaksi aşıları ve Buzağı Septisemi serumu üretmiştir.

Ankara Etlik Merkez Araştırma Enstitüsü (1921) Mavidil, Kuduz, Sığır Vebası, PPR, Kısırak Virüsü abortus, Antraks, Vibrio fetus aşıları ile Mallein ve Tüberkülin üretimlerini yapmıştır.

Şap Enstitüsü güncellenen suşlar ile Şap aşılarını üretmeyi sürdürmektedir.

Adana, Konya, Elazığ ve Samsun'da bulunan Veteriner Kontrol Enstitüleri Enterotoksemi, E. Nekrotik hepatitis, ve Yanıkara aşılarını üretmişlerdir.

Manisa Tavuk Aşıları Üretim Enstitüsü 1982 yılında kurulmuş, uzun yıllar kanatlı aşısı üretimini sürdürmüş, ancak 2004 yılında Bakanlığın emri ile kapatılmıştır.

Bornova Veteriner Kontrol Enstitüsü ulusal aşı kontrol laboratuvarı olarak çalışmalarını sürdürmektedir.

1990'lı yıllardan başlayarak biyoteknolojinin hızla gelişmesi ve Ar-Ge çalışmalarına verilen destekler sonucunda gelişmiş ülkelerde aşı üretim alanında hızlı gelişmeler olmuştur. ve yeni ve kombine aşılar üretilmeye başlanmıştır. Türkiye'de kamuda yer aşı üretim yerleri teknolojik olarak bu gelişmelerin gerisinde kalmışlardır. Sonuçta Türkiye'de 2000'li yılların başında aşı ithalatına izin verilmiş ve kısa sürede Türkiye uluslararası aşı firmalarının pazarı durumuna gelmiştir.

Türkiye'de Veteriner aşılarının üretimi "Veteriner Tıbbi Ürünler Hakkında Yönetmelik, 2011" ile düzenlenmektedir. Yönetmeliğe göre, aşı üretim firmalarının 3 yıl içinde GMP almaları zorunluluğu getirilmiş ve bu sürenin sonunda GMP belgesini alamayan firmaların üretimlerinin durdurulacağı bildirilmiştir. Daha sonra süre uzatılarak 31.10.2015 tarihi itibarıyla GMP belgesini alamayan kamu ve özel sektöre ait üretim yerlerinde aşı üretimleri durdurulmuştur.

Yönetmeliğe göre Stratejik önemi olan Şap, Brusella, Koyun ve Keçi Vebası, Koyun ve Keçi Çiçek, Antraks, Mavi Dil, Sığırların Nodüler Ekzantemi ve Üç Gün Hastalığı aşıları, Tüberkülin ve Mallein test antijenleri ile otovaksinlerin üretim yerlerine bu ürünlerin üretimi için 24.12.2019 tarihine kadar GMP muafiyeti sağlanmıştır. Halen kamuda bulunan aşı üretim yerleri bu aşıların üretimine devam etmektedir, ancak verilen süre içinde GMP için gerekli çalışmaları yapmaları zor görünmektedir.

2. Uluslararası Aşı Bilimi Kongresi & ISV Destekli DNA Aşısı Çalıştayı

24-26 Mayıs 2018, Ege Üniversitesi Biyomühendislik Bölümü

Konferans Salonu, İzmir



Türkiye’de ilk özel sektör aşı üretim firması olarak Vetel A.Ş., 1991 yılında Adıyaman’da aşı üretimine başlamıştır. Daha sonraki yıllarda Bio-Vet 2000 yılında Sivas’ta, Dollvet 2003 yılında Şanlıurfa’da, Akuakim 2006 yılında Manisa’da (balık aşıları) ve Atafen 2007 yılında İzmir’de aşı üretim çalışmalarına başlamışlardır. Dollvet, Atafen ve Vetel GMP belgelerini almışlar ve üretimlerine devam etmektedirler. Akuakim faaliyetini otovaksin üretimiyle sürdürmektedir.

İzmir’de 2007 yılında kurulan Atafen aşı üretim firması, ağırlıklı olarak bakteriyel aşılar ve immun serumlar üretimi yapmaktadır. Firma 2016 yılında kapsamında GMP belgesini almıştır. Aşı skalası farklı kombinasyonlarda Clostridial aşılar ve immun serumlardan oluşmaktadır. Türkiye’de ilk kez Clostridial ve E.coli suşlarını içeren 7 ve 9 komponentli kombine aşıları üretmeyi başarmıştır. Atafen aynı zamanda Mastitis, Kazeöz Lenfadenitis, Pasteurellaozis gibi bakteriyel hastalıklara karşı otovaksin üretimleri yapmaktadır.

Veteriner aşıları üretimi, Türkiye için stratejik bir konu olarak kabul edilmeli, dışa bağımlılığın azaltılması ve hastalıkların kontrolü için ulusal aşı üretimi desteklenmelidir.



Sığırların Nodüler Ekzantemi (*Lumpy Skin Disease*) Hastalığına Karşı Aşı Üretilmesi

Nilay ÜNAL, Yaser WASER, İsmail DUMAN

Dollvet Veteriner Aşı İlaç Biyolojik Madde Üretimi San. ve Tic. A.Ş.

E-mail: nilayunal@gmail.com

Sığırların nodüler ekzantemi, *Lumpy skin disease* (LSD), Poxviridae ailesi, capripoxvirus genusu içinde yer alan ve Neethling olarak da bilinen virüsün neden olduğu sığırların akut viral bir enfeksiyondur. Klinik bulgular, ateş, deri, mukoz membranlar ve iç organlarda ortaya çıkan nodüller, lenf yumrularında büyüme, deride ödem ve bazen de ölüm ile karakterizedir (OIE Manual, 2016).

Hastalıkla mücadele vektörlerin kontrolü, karantina önlemlerinin alınması ve aşılama ile gerçekleştirilmektedir. Endemik bölgelerde LSD kontrolünde en etkili süreç, karantina bölgesinde düzenli yapılan aşılama, hasta ve hastalığa açık hale gelen hayvanların hemen kesimi, kontamine materyallerin uzaklaştırılması ve dezenfeksiyonun uygulanmasıdır. (EFSA.2017).

Koyun çiçek, keçi çiçek ve LSD virusları arasındaki antijenik yakınlık ve çapraz korumadan dolayı, bu viruslardan herhangi biri, LSD'e karşı hayvanların korunması amaçlı kullanılabilir (Tuppurainen, E. ve ark, 2017).

Ülkemizde de hastalığın görülmeye başlamasından sonra salgın oluşan yerlere yakın yüksek riskli bölgelerde sığırlara zorunlu aşı uygulamaları önerilmiş, bu aşılama kampanyasında sığırlara hastalık etkeninin aynı virus cinsi (capripox) içerisinde bulunması ve antijenik yakınlığı dikkate alınarak Bakırköy suşu içeren koyun keçi çiçek aşısı 1-5 koyun dozu şeklinde uygulanmıştır.

Firmamız da 2007 yılından beri koyun keçi çiçek hastalığına karşı attenüe Bakırköy koyun keçi çiçek suşu kullanarak liyofilize koyun keçi çiçek aşısı üretmektedir ve sahada da başarılı şekilde uygulanmaktadır. Ancak hastalığın yayılmasıyla birlikte yapılan uluslararası toplantılarda ve yayınlarda ciddi ekonomik kayıplara neden olan *lumpy skin disease* ile mücadelede en etkili yolunun aşılama olması ve viral hastalıklara karşı en etkin bağışıklığın canlı ve homolog aşılarla yapılması önerildiğinden (EFSA,2017) firmamız sığırların nodüler ekzantemine karşı homolog Neethling suşu içeren ($10^{3.5}$ TCID₅₀ /doz titrede) LSD-NDOLL ticari isimli aşı geliştirmiş ve ihracat amaçlı olarak pazarlama izni almıştır.

Bu çalışmanın amacı;

- sığırların nodüler ekzantemine karşı homolog suşla (Neethling suşu) aşı geliştirilmesi ve üretimi,
- bu aşının ülkemizde hem koyun keçi çiçek hastalığı, hem de sığırların nodüler ekzantemine karşı mücadele amacıyla kullanılan mevcut heterolog aşı (Bakırköy koyun keçi çiçek aşısı) ile homolog (Neethling sığırların nodüler ekzantemi aşısı) aşının karşılaştırılmasıdır.

Kaynaklar:

- 1- OIE Terrestrial Manual 2016, Lumpy Skin Disease
- 2- European Food Safety Authority (EFSA). Lumpy skin disease: I. Data collection and analysis. doi: 10.2903/j.efsa.2017.4773
- 3- Tuppurainen, E., Alexandrov, T. & Beltrán-Alcrudo, D. 2017. Lumpy skin disease field manual – A manual for veterinarians. FAO Animal Production and Health Manual No. 20. Rome. Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO)

State of the art vaccine production technologies based on BHK21, HEK293, MRC5, Vero cell lines

Aziz ÇAYLI

FloraBio A.Ş.

E-mail: acayli@florabio.com.tr

Many cell lines used for vaccine production grow adherently in serum containing media. Adherent cell growth behavior make it difficult to design a scalable production process. In addition, pressure increases from health authorities to use serum free culture media. Further, the culture media shall not only be serum free but also animal component free to reduce contamination risk with adventitious contaminants.

Florabio has developed multiple cell lines, culture media and fermentation processes for cost effective and scalable vaccine production processes. The talk will focus to introduce BHK21, HEK293, Vero and MRC5 cell lines, their culture media and fermentation processes.

Bilimsel Görselleştirme: Medikal illüstrasyon, Animasyon ve Güncel Uygulamalar

Merve Evren

Visuluma Bilimsel Görselleştirme

E-mail: merveulu@gmail.com

Günümüzde eğitimin görsel ve işitsel araçlarla desteklenmesinin önemi giderek daha iyi anlaşılakta ve buna yönelik materyallerin sayısı hızla artmaktadır.

Tıp eğitiminin gelişmesiyle eğitim kalitesinin artırılması amacıyla görsel materyallere gereksinim duyulmaya başlanmıştır ve bu gereklilik medikal iletişim adı verilen bilim dalının ortaya çıkmasını sağlamıştır.

Medikal iletişime ait örnekler geçmişten günümüze medikal illüstrasyon, animasyon ve etkileşimli uygulamalara kadar geniş bir yelpazeyi kapsamaktadır.

Bilimsel görsel materyalin üretiminde yüz yıllardır illüstrasyon, son 10 yıldır da grafik animasyon örneklerine sıkça rastlanmakta iken; günümüzde teknolojinin de hızla gelişmesi ile birlikte hasta-hekim, öğrenci-öğretici etkileşimli uygulamalardan da söz etmek mümkündür.

İllüstrasyon, özetle tanımlamak gerekirse bir konuyu anlatan görsel materyaldir. Tıbbi illüstrasyon ise canlılarla ilgili her türlü bilginin görsel hale getirilmesi ile ilgili yapılan çalışmalara denir. Hedef sanat yapmaktan ziyade konunun anlatılmasına yardımcı olmaktır. Yani bilimin aktarılması için sanattan bir araç olarak yararlanılmaktadır. Tıpta dijital illüstrasyon ile yapılan çalışmalar ise çok yakın bir geçmişe dayanır.

İki boyutlu çalışmalarda 3 boyutlu morfolojik yapıların 2 boyuta aktarılması, bağlantıların izlenmesi, yapı ve işlevlerin şematize edilmesi gibi problemler rönesans anatomistlerinden günümüze kadar gelmiştir. Basılı yayınlarda günümüzde yalnız iki boyutlu görsellerin kullanılması mümkün olsa da, özellikle cerrahi alanlarda yeni bir uygulamanın tanıtılması, eğitimci ve araştırmacılara aktarılması konusunda 2 boyutlu uygulamalar yetersiz kalmaktadır. Hem 2 boyutlu çalışmaların sebep olduğu kısıtlamaları ortadan kaldırmak hem de teknoloji ve bilgi çağı olan günümüzde, eğitim ve araştırma alanlarında daha modern, daha etkili ve daha ekonomik metodları geliştirmek üzere 3 boyutlu bilgisayar grafik çalışmalarının desteklenmesinin önemi açıktır.

1980'li yıllardan itibaren bilgisayar teknolojisinin gelişmesiyle sanal ortamda tıp bilgisinin aktarımı üzerine çalışmalar yapılmaya başlanmıştır. VRML (virtual reality modeling language) ortaya çıkmasıyla üretilen görsel tıbbi materyallerin üç boyutlu etkileşimli bilgisayar grafiklerine dönüştürülmesi ve internet üzerinden ulaşılması ile ilgili çalışmalar hızlanmıştır.

İnteraktivite(etkileşim), sanal sistemler ile insan beyninin etkileşiminin sağlandığı bir iletişim türüdür.

Sanal gerçeklik çok yeni bir interaktif teknoloji olup ortaya çıktığı ilk yıllarda yalnız video oyunlarını kapsayan bir konu olarak düşünülse de günümüzde sanayiden sağlığa pek çok alanda yararlanılabilme potansiyeline sahiptir. Sağlık sektöründe sanal gerçeklik uygulamalarının kullanılmasıyla, hekimlerin hasta ve kadavra üzerindeki deneyimlerine ilaveten, sanal ortamda da tıbbi becerilerini geliştirmeleri ve yeni beceriler kazanmaları mümkün hale gelmiştir.

Bu sunumda bilimsel görselleştirme metodları süreç ve sonuçları ile birlikte izleyiciye aktarılmaya çalışılacaktır.





Doğruları - Yanlışlarıyla Erişkin Bağışıklamasında Son Durum

Hüsnü Pullukçu, Meltem Işıkgöz Taşbakan

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı

E-mail: husnup@yahoo.com; tasbakan@yahoo.com

Bağışıklama; enfeksiyon hastalıklarından korunmada en etkili ve en önemli yoldur. Tarihi çok eski yüzyıllara dayanmakla birlikte günümüze kadar sadece çocuklara yönelik olarak algılanmıştır. Ancak son yıllarda özellikle risk altındaki hasta gruplarının artışına paralel olarak erişkinlerin de bağışıklanmasına verilen önem artmaya başlamıştır. Ancak bu konuda yapılan çalışmalara rağmen halen istenilen düzeye erişilememiştir. Erişkinlerde bağışıklama programları, erişkin aşılama bilinci ve aşıya erişebilirlik oldukça düşük düzeydedir.

Tüm dünyada yaşam süresinin uzaması yaşlı nüfusun artmasına neden olmuştur. Ayrıca tıptaki gelişmeler sayesinde daha önceleri mortal seyreden birçok hastalık günümüzde şifa ile sonuçlanmaktadır. Transplantasyonlar, medikal cihaz uygulamaları, kanserlerin tedavi edilebilir hastalıklar haline alması erişkin aşılaması için özel hasta gruplarının meydana gelmesine neden olmuştur. Toplumdaki bütün bu değişiklikler bağışıklamada erişkin popülasyonunun ne kadar önemli bir hedef kitle olduğunu desteklemektedir. Ayrıca, günümüzde çeşitli nedenlerle dünyanın farklı yerlerine yapılan seyahatlerin ve göçlerin artış göstermesi seyahat aşılamasını gündeme getirmiştir.

Erişkin bağışıklaması birkaç grupta incelenebilir. Bütün erişkinlerin düzenli olarak aşılanması gereken durumlar: Bunun en güzel örneği difteri tetanoz aşısıdır. Primer aşı şemasını tamamlamış kişilerin her 10 yılda rapel yaptırılması gereklidir. Tüm erişkinlere önerilen diğer bir aşıda influenza aşısıdır. Çünkü influenza'nın alta yatan risk faktörü olmayan kişilerde dahi mortalite ile sonlanabilecek kliniklere yol açabileceği bilinmektedir. Bu nedenle DSÖ bu sene risk durumuna bakılmaksızın tüm erişkinlere influenza aşısını önermektedir.

Gebelik döneminde yapılacak olan aşılarından difteri tetanoz genel olarak kabul görmüş ve rutinde uygulanan bir aşı iken ne yazık ki influenza aşısının gebelere öncelikli olarak önerilmesine rağmen uygulama oranı çok düşüktür. Yaşlılık döneminde yapılması gereken başlıca aşılar influenza, pnömokok ve zoster aşısıdır.

İmmun sistemi baskılanmış hastalıklar veya immün sistemi baskılayan tedavi alan hastalarda ise uygulanması gereken pek çok aşı bulunmaktadır. Romatolojik, hematolojik hastalıklar, solid organ ve kemik iliği nakilleri, HIV enfeksiyonu gibi hastalıklarda uygulanması gereken başlıca aşılar tetanoz, difteri, influenza, hepatit A, hepatit B, pnömokok, meningokok vs. dir. Bu aşıların uygulama doz ve süreleri alta yatan hastalığın durumuna göre değişmektedir.

Erişkinler için önemli bir durumda seyahat aşılamalarıdır. Seyahat aşılamalarında özellikle endemik bölgelere gidecek olanlar yapılması gereken özel aşılar Hudutlar ve Sahiller birliği tarafından sağlanmaktadır.

Erişkin bağışıklaması çok yönlü bir konudur. Bağışıklamanın başarılı olması için pek çok branştan hekimin, idari otoritenin, medyanın bir arada multidisipliner çalışması gereklidir. Halen bu konu uzmanlık alanı olmayan kişilerin yanlış bilgilendirmeleri nedeniyle medyada sıkıntılı dönemler yaşanmaktadır. Aşıların koruyuculuğu ve içerikleri ile ilgili yanlış-terafli demeçler olduğu görülmektedir. Bizlere düşen görev bu hasta gruplarının korunmasının yanı sıra bilgilendirme çalışmaları yapmaktır.

2. Uluslararası Aşı Bilimi Kongresi & ISV Destekli DNA Aşısı Çalıştayı

24-26 Mayıs 2018, Ege Üniversitesi Biyomühendislik Bölümü

Konferans Salonu, İzmir



Kaynaklar

1-Erişkin Bağışıklama Rehberi. EKMUD derneği 2016

2-CDC. Advisory Committee on Immunization Practices Recommended Immunization Schedule for Adults Aged 19 Years or Older. MMWR 2016;65(4):88–90. 15.

3- CDC. Use of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine and 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine Among Adults Aged ≥ 65 Years: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. MMWR 2014;63(37);822-825.

4- Durusu Tanrıover M, Soyler C, Ascioğlu S, Cankurtaran M, Unal S. Low seroprevalance of diphtheria, tetanus and pertussis in ambulatory adult patients: the need for lifelong vaccination. Eur J Intern Med, 2014;25:528– 532





SÖZEL BİLDİRİLER





SS-1

Design of new medium for the production of *Mannheimia haemolytica* leukotoxin and product characterization

Hajir B.M. AHMED¹, E. Esin HAMEŞ²

¹Ege University, Graduate School of Natural and Applied Sciences, Department of Biotechnology
Bornova/İzmir,35100,Turkey

²Ege University, Faculty of Engineering, Department of Bioengineering, Bornova/İzmir, 35100, Turkey

E-mail: hajirbadawi@yahoo.com

INTRODUCTION AND AIM: Leukotoxin is considered the most important virulence factor in the pathogenesis of pneumonic pasteurellosis which is caused by *M. haemolytica*. This exotoxin has a toxic activity against ruminant leukocytes and also plays a central role in the disease progression. The immune response developed in the animal's body against leukotoxin is effective in protecting against the disease. Expensive and ready-to-use complex media developed for animal cell culture such as RPMI 1640 containing components with adverse effects on leukotoxin production are used for leukotoxin production. So, this study was aimed to develop a semi defined media (SDM) for *M. haemolytica* leukotoxin and antigenic characterization of the obtained leukotoxin.

MATERIALS AND METHODS: Statistical design was used to evaluate the effect of 24 components in leukotoxin production which are 15 amino acids, 3 vitamins, 3 inorganic salts and 2 other components. Two-stage of Plackett-Burman Design (PBD) using Design Expert program was conducted to determine the components with low, positive or negative contribution on leukotoxin production. Components with low contribution on leukotoxin production were eliminated and second stage of PBD was carried out to identify the most important components on leukotoxin production. The optimal concentrations of these components were determined using Central Composite Design (CCD). Bacterial growth was measured spectrophotometrically and the amount of leukotoxin was measured by ELISA using monoclonal antibody.

RESULT: In the first stage of PBD components with low contribution in leukotoxin production, L-proline, L-threonine, L-valine, L-glutamine and NH₄SO₄ were eliminated from the model. In the second stage of PBD, L-arginine, L-isoleucine, L-glutamic acid and phenylalanine were identified as components with highly positive or negative effect in leukotoxin production. The optimal concentrations of these components were determined using CCD as following: L-arginine, 0.69 g / L; L-isoleucine, 1.4 g / L; L-glutamic acid, 3.59 g / L and phenylalanine, 0.058 g / L. The validation experiments were carried out also to confirm the CCD model.

DISCUSSION: This is the first study using statistical optimization for *M. haemolytica* leukotoxin production. Additionally, it is the first report on the effect of many components in leukotoxin production.

ACKNOWLEDGMENT: This project was supported by TUBITAK (Project no 117Z562) and EBILTEM BAP (2018 / BIL009).



SS-2

Development of high cationic nanotechnological adjuvant systems and demonstration of their efficiency in HER2 breast cancer DNA vaccine model

Pelin Saglam-Metiner^{1,2}, Aytul Gul^{1,2}, Sinan Akgol³, Rukan Genc-Alturk⁴, Mert Doskaya⁵, Sultan Gulceliz^{1,2,6}

¹ Ege University, Institute of Natural & Applied Sciences, Bioengineering Graduate Programme, Bornova/Izmir, 35100, Turkey

² Ege University, Faculty of Engineering, Department of Bioengineering, Bornova/Izmir, 35100, Turkey

³ Ege University, Faculty of Science, Department of Biochemistry, Bornova/Izmir, 35100, Turkey

⁴ Mersin University, Faculty of Engineering, Department of Chemical Engineering, Yenisehir/Mersin, 33343, Turkey

⁵ Ege University, Faculty of Medicine, Department of Parasitology, Bornova/Izmir, 35100, Turkey

⁶ Ege University, Institute of Natural & Applied Sciences, Biomedical Technologies Graduate Programme, Bornova/Izmir, 35100, Turkey

E-mail: pepin.metiner@gmail.com

INTRODUCTION and AIM: DNA vaccines are promising tools for cancer immunotherapy as they stimulate a reliable and identifiable immune response. However, when DNA vaccines are used alone, they can be rapidly degraded by serum nucleases and cannot stimulate a desired level of immune response. Cationic lipid and polymer-based djuvants formed by nanotechnological approaches are used for the transportation of DNA into cells which can postpone the degradation of DNA vaccine constructs. pHEMA, DOTAP, PEI, chitosan and PEG are very suitable nanoadjuvant systems that can be easily and cheaply used in transfection studies which are cheaper compared to their competitors in market.

MATERIALS and METHODS: In this study, pHEMA-His/PEG, pHEMA-PEI/PEG, pHEMA-DOTAP/PEG and pHEMA-Chitosan/PEG particles were developed characterization studies included shape-dimensional analysis, zeta potential-particle size measurement and DNA loading capacity measurement. The cytotoxic effects of the adjuvants on CHO-K1, MCF-7 and TUBO cells were defined and the *in vitro* transfection concentrations were determined. Finally, transfection efficiencies of the pDNA/adjuvant formulations on naked DNA and commercial agents control were measured using pIRES2EGFP vector and pIRES2-EGFP/DEC205ScFvMEHer2 DNA vaccine which was developed against HER2 positive breast cancer, by fluorescent microscopy and flow cytometry analyzes.

RESULTS: All pHEMA-based adjuvants, produced in nano-sizes and desired properties, have increased transfection efficiency compared to naked DNA at different ratios ($p < 0.001$). In comparison with, Lipofectamine 2000 agent (Invitrogen), a 2:4 ratio of pDNA/pHEMA-PEI polyplex for CHO-K1 and MCF-7 cells and a 2:6 ratio of pDNA/pHEMA-DOTAP complex for TUBO cells provided more efficient transfection ($p < 0.001$). In addition, using pIRES2-EGFP/DEC205ScFvMEHER2 DNA vaccine vector increased activity in MCF-7 and TUBO cells positive for HER2 and DEC205 receptors while not making a difference in CHO-K1 cells.

DISCUSSION: pHEMA-PEI and pHEMA-DOTAP adjuvant formulations are promising candidates for gene transfection agents both for *in vitro* large scale and *in vivo* studies.

ACKNOWLEDGMENTS: This study was supported by Ege University Scientific Research Projects Protocol (BAP Protocol No: 2016MUH018).





SS-3

Gold Nanocages for the delivery of vaccines *in vitro*

Emine YAVUZ¹, Emin ÜMİT BAĞRIAÇIK²

¹ Selçuk Üniversitesi İleri Teknoloji Araştırma ve Uygulama Merkezi, Selçuklu/Konya, 42130, Türkiye

² Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İmmünoloji Anabilim Dalı, Beşevler/Ankara, 06500, Türkiye

E-mail: emineyavuz2010@yahoo.com

INTRODUCTION: In order to increase the efficiency of vaccines different adjuvant systems have been studied. Biocompatible gold nanoparticles have been commonly used as potential delivery vehicles. It has also been shown that of Au nanoparticles with different structural properties may lead to different immunological responses. Recently, gold nanocages (AuNCs), a special design with ultra thin porous walls and hollow interiors, have shown a promising potential in the fields of image-guided delivery of antigens. In this project our aim is to use the AuNCs for the delivery of Hepatitis B surface antigen (HBsAg) *in vitro*.

MATERIAL AND METHODS: Freshly synthesized Au nanocages (via galvanic replacement reaction between Ag nanocubes and HAuCl₄) were used. The protein adsorption capacity, *in vitro* antigen release profile of AuNCs and the changes in structural and functional properties of AuNC associated recombinant HBsAg protein (Cell Sciences, MA, USA) were investigated. The effects of AuNCs on RAW 264.7 macrophage cell proliferation and metabolic activity were analyzed by real time cell analysis system (xCELLigence, ACEA, USA), and cell proliferation kit (XTT-based, Biological Industries, Israel), respectively. Following the loading of HBsAg on nanoconstructs immune responses of RAW 264.7 macrophages (i.e. antigen presentation, activation and cytokine secretion) were assessed by flow cytometry and ELISA. The *in vitro* tracking of nanovaccine was performed by confocal microscopy imaging. The results were also compared with alum which is the adjuvant of many Hepatitis B vaccines. Kruskal Wallis and Mann Whitney U tests were used for the statistical analysis by SPSS program (version 21.0). The value of $p < 0.05$ was considered statistically significant.

RESULT: AuNCs; were found highly biocompatible compared to alum ($p < 0,05$); increased the antigen uptake capacity of RAW 264.7 macrophages compared to alum; did not change the antigenicity of HBsAg; were uptaken efficiently into macrophages and accumulated in the cytoplasm and lysosome but not in the nuclei; increased antigen presentation and stimulation ($p < 0,05$).

DISCUSSION: In this study adjuvant properties of AuNCs were studied for the first time in Hepatitis B vaccine model. We believe that construction and characterization of AuNC-based nanovaccines carrying different antigens may highlight its promising potential in nanovaccine research.

ACKNOWLEDGEMENT: This study was supported by grants from the Scientific and Technological Research Council of Turkey (TUBITAK SBAG 214S652).



SS-4

SA-4-1BBL AS A NOVEL ADJUVANT FOR BREAST CANCER VACCINE

Güneş DİNÇ-AKBULUT¹, Esmâ SHİRWAN-YOLCU², Haval SHİRWAN²

¹ Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Kırşehir, 40100, Türkiye

² Louisville Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji-İmmünoloji Anabilim Dalı, KY 40202, A.B.D.

E-mail: gunes.dinc@ahievran.edu.tr

AIM: Nearly 30% of human breast cancers over-express the human epidermal growth factor receptor 2 (Her-2/neu). Therefore, active immunization against Her-2/neu is an alternative approach primarily because of the activation of cytotoxic T cell responses, generation of humoral response and long-term immunological memory to control recurrences. Even though Her-2/neu is an immunogenic molecule, soluble Her-2/neu protein as a recombinant vaccine is not immunogenic. To induce antigen specific immunity with generation of memory responses for recombinant Her-2/neu protein based vaccine and overcome tumor immune evasion and suppression mechanisms, here we used a novel adjuvant system; costimulatory molecule SA-4-1BBL and toll-like receptor 4 agonist MPL targeting both innate and adaptive arms of the immunity.

METHOD: Extracellular domain (ECD) of the rat Her-2/neu cDNA was subcloned and expressed in Drosophila Schneider (S2) cells. BALB/c mice were challenged with live A2L2 cells. For therapy, mice were vaccinated on days 5 and 10 post-tumor challenge with various vaccine formulations. 5 days after booster vaccination, animals were sacrificed, dLNs were harvested, single cell suspensions were prepared. To determine antigen specific anti-tumor response, lymphocytes were stimulated with Her-2 p66 peptide, stained intracellularly and acquired using multiparameter flow cytometer.

RESULT: A prime-boost vaccination with both adjuvants and rat Her-2/neu ECD protein resulted in eradication of 30% of established A2L2 tumors while SA-4-1BBL monotherapy eradicated 10%, and MPL monotherapy failed to do so. Moreover, combined adjuvant therapies had a prolonged survival compared to MPL only, SA-4-1BBL only and control groups. The therapeutic efficacy of the SA-4-1BBL monotherapy and combined adjuvant system was correlated with enhanced cytokine productions in both CD4⁺ and CD8⁺ T cells.

CONCLUSION: Although SA-4-1BBL+MPL therapy's anticancer mechanism should be studied further, this adjuvant system serves as a novel vaccine unit for the development of therapeutic rat Her-2/neu-based subunit cancer vaccines.



SS-5

Doku Yerleşik Bellek T-hücresi Kavramı, Deride oluşum mekanizmalarının HSV modeli ile araştırılması, Bağışık Yanıt ve Aşı Çalışmalarındaki Rolü

Hasan AKBABA^{1,2}, Shannon BROMLEY²

¹ Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Biyoteknoloji Anabilim Dalı, Bornova/İzmir, 35100

² Harvard Üniversitesi Tıp Fakültesi, İmmünoloji ve İnflamatuar Hastalıklar Merkezi, MA 02129, A.B.D.

E-mail: hasan.akbaba@ege.edu.tr

GİRİŞ ve AMAÇ: Doku yerleşik bellek T hücresi (Tissue-Resident-Memory TCell - T_{RM}) son yıllarda tanımlanmış dolaşıma katılmayan ve patojenler ile karşılaştığında hızlı ve etkili bir şekilde öncül korumayı sağlayan transkripsiyonel, fonksiyonel ve fenotipik olarak diğer bellek hücrelerinden ayrılan yeni tip bir T lenfositidir. T_{RM}'ler genellikle organizmanın dış çevre ile temas eden bölgelerinde (mukozal dokular, genital ve sindirim kanalı) ve deride bulunurlar(1). Klinik denemelerde viral enfeksiyonlara, infeksiyöz ajanlara ve kansere karşı araştırılan bellek T hücresi aşılarının istenilen etkinlikte bağışıklık yanıtı oluşturabilmesinde TRM hücrelerinin etkisi oldukça önemlidir(2,3).

MATERYAL ve METOD: Çalışma kapsamında, derideki T_{RM} lokasyonunun belirlenmesi için farelerde kutanöz HSV infeksiyon modeli uygulanmıştır(4). T_{RM} oluşumu 10. ve 14. günlerde fare derisinin alınması sonrası dermis-epidermis ayrımı enzimatik olarak gerçekleştirildikten sonra T_{RM} belirteçleri olarak CD8, CD103, CD69, CD8, CD49a kullanılarak akım sitometrisi yöntemi ile analiz edilmiştir. CD49a'nın T_{RM} oluşumundaki rolünün incelenmesi için CD49a-Knockout(KO) farelerden dalak, lenf nodu ve derideki CD8+ T hücreleri izole edilerek doğal fenotip(WT) fare değerleri ile karşılaştırılmıştır. In vitro T_{RM} oluşumunda yer alan genlerin tespiti için naif T hücrelerinin dalaktan izolasyonu ve sitokinler ile indüksiyonunu takiben CD103+ T hücrelerinin oluşumu incelenmiş, qPCR tekniği ile upregülasyona uğrayan yerleşke proteinleri belirlenmiştir.

SONUÇ: Akış sitometrisi ve immünohistokimyasal boyama sonuçlarına göre T_{RM} hücrelerinin epidermiste lokalize olabildiği ortaya konmuştur. WT ve CD49a-KO farelerde dalak, lenf nodları ve deride yapılan incelemede WT farelerde daha yüksek oranda T_{RM} oluşumu gözlenmiş (p<0,05), CD49a'nın T_{RM} hücrelerinin dokuda lokalizasyonunda önemli bir yere sahip olduğu ortaya konmuştur. Son olarak Itga1(integrin α 1), Itgae(integrin α E), IL4Ra, TGFBR11 genlerinde upregülasyon kantitatif olarak belirlenmiştir.

TARTIŞMA: Bu çalışmada T_{RM} hücrelerinin derideki lokalizasyonu belirlenmiş T_{RM} oluşumunda görev alan genler ve bunu indükleyen sitokinler analiz edilmiştir. Bağışık yanıtın organizmanın patojen ile ilk karşılaştığı dokuda hızlı bir şekilde aktivasyonu etkin bir aşı yaklaşımı geliştirilmesinde elzemdir. Bu nedenle T_{RM} hücreleri yeni aşı geliştirme stratejilerinde (Prime&Pull) önemli rollere sahiptir.

TEŞEKKÜRLER: Bu proje NIH tarafından desteklenmiştir(NIH-R01-AI121546-01A1).

KAYNAKLAR:

- [1] Mueller SN, Mackay LK. Tissue-resident memory T cells: Local specialists in immune defence. Nat Rev Immunol. 2016;16(2):79-89.
- [2] Shin H, Iwasaki A. A vaccine strategy that protects against genital herpes by establishing local memory T cells. Nature. 2012;491(7424):463-467.
- [3] Nizard M, Roussel H, Diniz MO, et al. Induction of resident memory T cells enhances the efficacy of cancer vaccine. Nat Commun. 2017;8:15221
- [4] Rosato PC, Beura LK, Masopust D. Tissue resident memory T cells and viral immunity. Curr Opin Virol. 2017;22:44-50.



SS-6

Japon balıkları (*Carassius auratus*, L.1758)' nda *Aeromonas hydrophila* enfeksiyonuna karşı aşılama stratejilerinin geliştirilmesi

Ayşegül KUBİLAY¹, -Alican DEMİR¹,

¹Süleyman Demirel Üniversitesi, Eğirdir Su Ürünleri Fakültesi, Su Ürünleri Yetiştiriciliği Bölümü, Isparta, 32260, Türkiye

E-mail: aykub@yahoo.com

GİRİŞ ve AMAÇ: Akvaryum balıkları üretimi ve pazarlaması çok hızlı gelişen bir sektör haline gelmiştir. Bu nedenle başarılı bir akvaryum balığı yetiştiriciliği ve üretiminde hastalıklar büyük bir tehlike oluşturur. Japon balıklarının hızlı adaptasyon yeteneği, dayanıklı yapısı ve su sıcaklığı değişimine toleranslı olması gibi nedenlerle akvaryum sektöründe önemli ve popüler bir yeri olan türdür. Japon balıklarının başlıca problemlerinden biri *A. hydrophila*'nın sebep olduğu hareketli aeromonas septisemi hastalığıdır. Bu çalışmada, *A. hydrophila* karşı hazırlanan aşılarda Japon balığında (*Carassius auratus*, L.1758) oluşturduğu koruyucu etki araştırılmıştır.

MATERYAL ve METOD: Bu çalışmada *A. hydrophila* aşılarda formaldehit ile inaktive edilerek hazırlanmıştır. Japon balıkları monovalan aşı (*A. hydrophila*, AHS) immersiyon (im), intraperitoneal (ip) enjeksiyon; polivalan (*A. hydrophila* AHS, AHJ, AH1) aşı ip enjeksiyon ve monovalan aşı - glukoz (100 µg/ml) ip enjeksiyon, monovalan aşı - Freund's complete adjuvant (FCA) (1:1) ip enjeksiyon yöntemi ile aşılanmıştır. Adjuvantsız aşılarda aşılanan balıklarda 30. günde aşı tekrarı yapılmıştır. *A. hydrophila* karşı aşılamadan sonra 50. günde aşılanan gruplara ve kontrol grubuna LD70 doz (1 x 10⁵ cfu / ml) *A. hydrophila* ip enjeksiyonla verilerek epruvasyon uygulanmıştır.

SONUÇ: Aşılanan deneme grubu balıklarda 50. günde RPS değerleri polivalanla (%100), monovalan - FCA'la (%78.6), monovalan - glukozla (%67.9) ve monovalanla (%32) olarak tespit edilmiştir. Japon balığında en fazla virülense sahip olan 3 suştan hazırlanan karma aşının balıklarda çok iyi bir koruma sağladığı gözlenmiştir. *A. hydrophila* bakterisi kullanılarak farklı yöntemlerle immunize edilen balıklarda mikroaglutinasyon testinde antikor titresi; monovalan - FCA 1/32, polivalan 1/8, Monovalan ve Monovalan - glukoz uygulanan gruplarda 1/4 dilüsyonunda aglutinasyon olduğu tespit edilmiştir.

TARTIŞMA: Japon balıklarında, bölgesel olarak izole edilen *A. hydrophila* suşlarından başarılı aşılarda yapılması mümkün olduğu çalışmamızla tespit edilmiştir. Özellikle Japon balığı üretimi yapan işletmelerde balıkların aşılanması işletmenin ekonomisi açısından çok faydalı olacaktır.

TEŞEKKÜRLER: Bu proje Süleyman Demirel Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir (Proje no: 3904-YL1-14).



SS-7

Toxoplasma gondii'ye Karşı Adjuvante 6-Valantlı Rekombinant Protein Aşısının Geliştirilmesi ve Lethal Toksoplazmozise Karşı Oluşturduğu Koruyucu İmmün Yanıtın Belirlenmesi

Esra ATALAY ŞAHAR^{1,4}, Hüseyin CAN², Sultan GÜLÇE İZ³, Aysu DEĞİRMENCI DÖŞKAYA⁴, Mina KALANTARI-DEHAGHI⁵, Remziye DEVECI², A. Yüksel GÜRÜZ⁴, Mert DÖŞKAYA⁴

¹Ege Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoteknoloji Anabilim Dalı, Bornova/İzmir, 35100, Türkiye

² Ege Üniversitesi Fen Fakültesi, Moleküler Biyoloji Bölümü, Bornova/İzmir, 35100, Türkiye

³Ege Üniversitesi Mühendislik Fakültesi, Biyomühendislik Bölümü Bornova/İzmir, 35100, Türkiye

⁴ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Parazitoloji Anabilim Dalı, Bornova/İzmir, 35100, Türkiye

⁵ California Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, CA 92617, A.B.D.

E-mail: esra.atalay.sahar@gmail.com

GİRİŞ ve AMAÇ: *Toxoplasma gondii*, sıcakkanlı hayvanları, kuş türlerini ve insanları enfekte ederek toksoplazmozise neden olan hücre içi parazittir. Toksoplazmozis, immün sistemi sağlam kişilerde asemptomatik seyrederken, immün sistemi baskılanmış ya da immün yetmezliği olan kişilerde ölüme neden olabilmektedir. Hamilelik sırasında parazit fetüse geçerek konjenital anomalilere, düşüklere veya ölü doğumlara neden olabilmektedir. Bu sebeplerden dolayı *T. gondii*'ye karşı geliştirilecek aşı, enfeksiyondan korunmak için çok büyük önem taşımaktadır. Bu çalışmada *T. gondii*'ye karşı adjuvante multivalan rekombinant protein aşısı geliştirilmesi amaçlanmıştır.

MATERYAL ve METOD: Bu amaçla daha önce çalışma grubumuz tarafından protein mikroarray taramasıyla belirlenen *T. gondii*'ye ait 2705 ekson protein arasından 49 tane aşı adayı antijenik protein; biyoinformatik yöntemler, ufak ölçekli ekspresyon ve saflaştırılma özelliklerine göre analiz edilmiştir. Biyoinformatik analizlerle 49 proteinin Sitotoksik T hücrelerinin bağlanacağı MHC-I bölgeleri, B hücre epitop bölgeleri ve ayrıca N- ve O- bağlı glikolizasyon bölgeleri belirlenmiştir. Tüm bu analizler sonucunda 49 aşı adayı protein arasından 6 protein seçilmiş ve ilk kez 6-Valantlı adjuvante rekombinant protein aşı formülasyonu geliştirilmiştir [6-Valant (+) Montanide]. Fareler üç hafta arayla iki kez aşılanmış ve daha sonra uyarılan humoral immün yanıt Western blot ve Rec-ELISA ile hücresel immün yanıt ise flow sitometri ve sitokin ELISA ile belirlenmiştir. Aşılanan fareler *T. gondii* Ankara suşu takizoiti ile intraperitoneal yoldan letal dozda enfekte edilerek oluşturulan korunma belirlenmiştir.

SONUÇ: Aşılama sonrası 6-Valant (+) Montanide aşısı kontrollere göre kuvvetli total IgG yanıtı uyarmıştır ($P<0,0001$). IgG1 ve IgG2a yanıtı incelendiğinde polarizasyonun belirgin şekilde TH1 yönüne doğru olduğu belirlenmiştir ($P<0,001$). IFN- γ salgılayan CD4 T helper ve IFN- γ salgılayan CD8 T-sitotoksik lenfosit oranlarının kontrollere göre sırasıyla 1,45-2 ve 1,6-2 kat arasında arttığı saptanmıştır. Ayrıca lenfositlerin hücre dışına salgıladığı IFN- γ miktarları incelendiğinde 6-Valant (+) Montanide aşısının kontrollere göre belirgin şekilde daha fazla olduğu ($P<0,001$) saptanmıştır. Humoral ve hücresel immün yanıt sonuçları 6-Valant (+) Montanide aşısının güçlü TH1 immün yanıt oluşturduğunu göstermektedir. Aşılanan farelerin *T. gondii* Ankara suşu ile karşılaştırılmaları sonrası yaşam süresinin $8,38\pm 2,13$ güne çıkartıldığı ve kontrollere göre (Ortalama yaşam süresi PBS ve Montanide uygulanan kontrol gruplarında sırasıyla $5,5 \pm 0,53$ ve $5,38\pm 0,52$ gün olarak saptanmıştır.) belirgin şekilde yüksek olduğu saptanmıştır ($P<0,01$).

TARTIŞMA: Bu çalışmada ilk kez toksoplazmozise karşı 49 tane aşı adayı antijenik protein arasından seçilerek formüle edilen Montanide ile adjuvante 6-valantlı rekombinant protein aşısı geliştirilmiştir. Aşının kuvvetli humoral ve hücresel immün yanıtı uyarılabildiği ve letal toksoplazmozise karşı kısmi korunma sağlayarak farelerin yaşam sürelerini uzattığı belirlenmiştir.

TEŞEKKÜRLER: Bu proje kısmi olarak TÜBİTAK tarafından desteklenmiştir (Proje no: SBAG 110S200)





SS-8

Construction of Gp63 DNA Vaccine Candidate against Leishmaniasis and Determination of Antigenic Fragments

Arzuv CHARYYEVA¹, Ülfet ÇETINKAYA², Eda SIVCAN³, Emrah ERDOĞAN³, Özlem MIMAN⁴

¹University of Ostrava, Faculty of Science, Department of Biology and Ecology, Ostrava, Czech Republic

²Halil Bayraktar Health Vocational College, Erciyes University, Kayseri, Turkey.

³Department of Parasitology, Faculty of Medicine, Erciyes University, Kayseri, Turkey.

⁴Department of Parasitology, Faculty of Medicine, Dokuz Eylul University, Izmir, Turkey.

E-mail: ozlem.miman@deu.edu.tr

BACKGROUND and AIMS: Leishmaniasis is a vector borne disease caused by *Leishmania* parasites and could be fatal if left untreated. There is no effective vaccine available for human use. Surface glycoprotein 63 is one of the most promising immunogens to induce immune response against infection due to its crucial role in virulence of the parasite and with its presence in all stages of parasites life cycle. The aim of this study was cloning the *L.donovani* Gp63 gene into pcDNA3.1 vector and confirmation of protein expression in eukaryotic cells. Additionally, the determination of putative immunogenic fragments and 3D structure of the protein was also aimed in present study.

MATERIALS and METHODS: The Gp63 gene fragment was amplified by PCR following the genomic DNA extraction from the *L. donovani* promastigotes cultured in RPMI-1640 medium. PCR product was ligated into the vector pcDNA3.1 and correct insertion was confirmed by colony PCR, miniprep-PCR, restriction enzyme digestion, and sequencing.

RESULTS: Recombinant plasmid encoding Gp63 was produced as endotoxin-free. Expression of Gp63 protein in eukaryotic cells was confirmed by transfection of pcDNA3.1+Gp63 plasmid into HEK cells. The 3D structure of the antigen and putative immunogenic fragments were identified.

CONCLUSION: The product obtained in this work can be used for immunization studies not only as a single DNA vaccine, but also combined with other promising antigens. Furthermore, plasmid encoding Gp63 gene has the potential to be used for synthesis of recombinant protein, which can be used for vaccination studies and for diagnostic tests.

ACKNOWLEDGEMENT: This work was supported by Coordination Unit for Scientific Research Projects of Erciyes University (ERU-BAP) (Grant No: TYL-2015-6249).

KEY WORDS: Leishmaniasis, *Leishmania*, Molecular cloning, Gp63, DNA vaccine.



SS-9

Development of DNA Vaccine-Based Immunotherapy Model Against Her2+ Breast Cancer

Aytul GUL¹, Pelin SAĞLAM-METİNER¹, Sultan GULCE-İZ¹, Muge ANİL-İNEVİ^{1,2}, Esra ATALAY-SAHAR^{3,6}, Huseyin CAN⁴, Osman ZEKİOĞLU⁵, Mert DOSKAYA⁶, Levent YENİAY⁷

¹Ege University, Faculty of Engineering, Department of Bioengineering, İzmir, 35100, Turkey

²Izmir Institute of Technology, Department of Biotechnology and Bioengineering, İzmir, 35430, Turkey

³Ege University, Institute of Science, Department of Biotechnology, İzmir, 35100, Turkey

⁴Ege University, Faculty of Science, Department of Biology, Molecular Biology Division, İzmir, 35100, Turkey

⁵Ege University, Faculty of Medicine, Department of Pathology, İzmir, 35100, Turkey

⁶Ege University, Faculty of Medicine, Department of Parasitology, İzmir, 35100, Turkey

⁷Ege University, Faculty of Medicine Department of General Surgery, İzmir, 35100, Turkey

E-mail: aytul.gul.89@gmail.com

INTRODUCTION and AIM: Today, even if the survival rate of HER2 + breast cancer patients treated with combination therapy (chemotherapy, monoclonal antibodies, tyrosine kinase inhibitors) is increased, patients will acquire resistance to HER2 targeted therapies and disease progression will continue. Therefore, the development of new immunotherapy treatment methods is important. The use of full length HER2 protein as a vaccine antigen causes immunological tolerance, thus using different epitope regions of HER2 is a promising approach for DNA vaccination. In this study, in order to increase the immune responses of multiepitope HER2 DNA vaccine, ScFv (single chain variable fragment) of anti-DEC antibody which is a cell surface marker is used to facilitate the antigen uptake rate of targeted dendritic cells.

MATERIAL and METHOD: Multiepitope HER2 (MEHER2) was constructed which is bearing 7 different highly antigenic epitopes having 80 or higher percent similarity in sequence both in human and murine immune systems were synthesized commercially in a pMX cloning vector. That includes short linker sequences between each epitope and anti-DEC 205 ScFv sequence was added to target the translated DNA vaccine antigens to dendritic cells. Respectively only MEHER2, only anti-DEC205 ScFv and MEHER2 and anti-DEC205 gene cloned to pcDNA3.3TOPO vector. The resulting DNA vaccines were analyzed with PCR, restriction enzyme digestion and target genes were confirmed by sequence analysis. In vitro transfection efficiency of the DNA vaccine constructs will be determined using TUBO (originating from a lobular carcinoma) cell line. The therapeutic and prophylactic effect of the DNA vaccine constructs will be determined using subcutaneously injected BALB/c mice in PBS to form the tumor.

CONCLUSION: In the present study, a novel DNA vaccine expressing multi-epitope HER2 in frame with ScFvDEC205 were developed. After the vaccination, the immune responses elicited by the multiepitope HER2 DNA vaccine will be determined through the decrease in the tumor size.

ACKNOWLEDGEMENTS: This study was supported by the grant given by the Scientific Research Projects Branch Directorate of Ege University, Turkey (Grant No: 2016-TIP-082) to L.Y. The authors would like to acknowledge Dr. Federica Cavallo (University of Turin, Turin, Italy) for providing TUBO cells.





SS-10

***Toxoplasma gondii* Aşı Adayı GRA8 Antijeninin Rekombinant Protein Üretimine Yönelik Yenilikçi Tasarımı, Büyük Ölçekli Üretimi ve Saflaştırılması**

Muhammet KARAKAVUK^{1,2}, Hüseyin CAN³, Esra Atalay ŞAHAR¹, Aysu DEĞİRMENCİ DÖŞKAYA¹, Yüksel GÜRÜZ¹, Mert DÖŞKAYA¹

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Parazitoloji Anabilim Dalı, Bornova/İzmir

²Ege Üniversitesi, Ödemiş Meslek Yüksek Okulu, Laborant ve Veteriner Sağlık Programı, Ödemiş/İzmir

³Ege Üniversitesi Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü Moleküler Biyoloji Anabilim Dalı, Bornova/İzmir

E-mail: mkarakavuk@gmail.com

AMAÇ: *Toxoplasma gondii* insan ve hayvanları enfekte ederek toksoplazmozise neden olan bir protozoondur. Hastalık tüm dünyada yaygın olup, immun sistemi sağlam bireylerde asemptomatik seyrederken, immun sistemi baskılanmış hastalarda öldürücü olabilmektedir. Ayrıca hastalık gebelerde transplasental yolla fetüse geçerek konjenital toksoplazmozise neden olmaktadır. Bu durumda fetüste abortus ya da çeşitli anomalilere neden olabilmektedir. Konjenital toksoplazmozis tedavisi için kullanılan ilaçlar teratojeniktir ya da plasentayı geçmediği içi sadece annedeki enfeksiyona etkilidir. Tüm bu nedenlerden dolayı *T. gondii*' ye karşı aşı geliştirmek hayati önem taşımaktadır. Daha önceki çalışmamızda 2870 den fazla exon taranarak 56 tanesinin aşı adayı olabileceği tespit edilmiştir. Bu aşı adayı proteinlerin içinde insan ve fare antikor profillerinde yüksek immunité gösteren GRA8 proteini aşı adayı olarak denenmemiştir. Bu çalışmamın amacı GRA8 geninin immunojenik epitopları biyoinformatik olarak incelenerek budanmış GRA8 proteini tasarlamak ve aşı formülasyonlarında kullanmak üzere büyük ölçekli üretimini yapmaktır.

YÖNTEM: İlk olarak GRA8 proteinini kodlayan genin (GenBank No: AF150729.1) sinyal peptidi, transmembran ve sitoplazmik zincirleri atılmış, daha sonra MHC-I ve B hücre epitopları IEDB ve SVMTriP bioinformatik programları ile tespit edilmiştir. Protein ekspresyonunu kolaylaştırmak amacıyla kozak sekansı eklenmiştir. Tasarlanan primerler ile GRA8 geni PZR ile çoğaltılmıştır. PZR sonrasında bakteriyel ekspresyon amacıyla pET101 vektörüne klonlanarak sekanslanmıştır. Sekans sonucunda pET101-GRA8 plazmidi *E. coli* BL21 Star (DE3) pLysS hücrelerine transfer edilmiştir. Ekspresyonun optimizasyonundan sonra GRA8 proteininin büyük ölçekli üretimi biyoreaktörde (BioFlo 110, NewBrunswick) gerçekleştirilmiştir. Üretilen rekombinant GRA8 proteininin saflaştırılması için microfluidizer'dan geçirilmiş, yüksek devirli santrifüj ve filtrasyon aşamalarından sonra ÄKTA Hızlı Protein Sıvı Kromatografi Cihazı (FPLC: Fast Protein Liquid Chromatography) ve UNICORNTM programı kullanılarak Afinite kolonu ile saflaştırılmıştır (GE Health). Saflaştırılan proteinler SDS-PAGE ve anti-poly HIS antikorunu kullanan WB ile gösterilmiştir.

BULGULAR: Bioinformatik analizler sonucunda CD8+ T lenfositlerini bağlayan MHC-1 epitopları ve B hücre epitoplarını içeren 20.15 kD, ağırlığındaki GRA8 proteini pET101 vektörüne klonlanmıştır. Daha sonra yukarıda anlatıldığı gibi saflaştırılan rekombinant GRA8 proteini SDS-PAGE ve WB yöntemi kullanılarak GRA8 proteinin varlığı gösterilmiştir.

SONUÇ ve TARTIŞMA:

Daha önceki çalışmamızda, *T. gondii* GRA8 proteininin yüksek immunojenik olduğu hayvan modellerinden ve hastalardan elde edilen serumlardan saptanmıştır. Bu çalışmada rekombinant olarak üretilen GRA8 proteinin aşı geliştirme ve tanısal amaçla tek başına ya da diğer proteinlerle birlikte kullanılabileceği düşünülmektedir.

TEŞEKKÜR: Bu çalışma Yüksek Öğretim Kurumu Öğretim Üyesi Yetiştirme Programı Fonu tarafından desteklenmiştir.

ANAHTAR KELİMELELER: *Toxoplasma gondii*, GRA8, pet101, protein





SS-11

Evaluation of *In Vitro* Immunostimulatory Efficacies of Polymeric Adjuvants in Combination with Leishmanial Surface Antigens

Emrah Şefik ABAMOR¹

¹ Yildiz Technical University, Bioengineering Department, Esenler, Istanbul, Turkey

E-mail: esabamor@gmail.com

INTRODUCTION AND AIM: Leishmaniasis is accepted as one of the most serious and life-threatening tropical diseases affecting approximately 98 countries of the world. Visceral Leishmaniasis, the only fatal clinical form of the disease lead to more than 60.000 deaths annually worldwide. Although there are several antileishmanial drugs that are used as first-line treatment options for the cure of the disease, disadvantages such as toxicity, drug resistance and costliness restrict their applications in treatment. In recent years researches have mainly focused on production of vaccine formulations to prevent the distribution of the disease owing to limitations of current antileishmanial drugs. However, despite all efforts, no effective and reliable vaccine has been developed against leishmaniasis, so far. This failure is thought to correlate with several factors including inadequacies of applied adjuvants. The success of polymers in strongly augmentation of immunogenic features of antigens as adjuvants has been recently approved by several studies. Polyoxidonium (POX), which is water soluble, non-toxic, FDA approved polyelectrolyte has been lately initiated to use as adjuvant against several infectious diseases. Nevertheless, the studies investigating efficacies of POX as an adjuvant for development of vaccines against leishmaniasis are lacking. Therefore the main objective of the present study is to investigate *in vitro* immunostimulant activities of POX in combination with leishmanial surface antigens such LPG and gp63 in macrophage culture models.

MATERIALS and METHODS: All experiments were performed in macrophage cell culture model. Macrophage cells were cultured in RPMI 1640 medium containing 10% FBS, 80 ug gentamisin/mL per ml and culture was incubated at 37°C. Then, $2,5 \times 10^4$ cells were transferred into 6-well plates and cells were incubated overnight. Afterwards, cells were treated with free antigens, free adjuvant and antigen-adjuvant combinations at various concentrations. Cells were incubated for 96 hours and then culture supernatants were collected. Amounts of nitric oxide secreted from macrophages were monitored by using Griess reactions, while cytokine levels were evaluated by using commercial ELISA kits for IL-12 and IFN- γ cytokines.

RESULTS: At first, it was observed that the amounts of nitric oxide released by macrophages were significantly increased in contrast to control when free antigen, free adjuvant and antigen-adjuvant combination were applied. Among formulations, antigen-adjuvant combinations demonstrated most effective immunostimulant activities on macrophages. Combination applications enhanced produced nitric oxide amounts nearly 2-2,5 folds when compared with free antigen utilization. Furthermore, it was also determined that IL-12 and IFN- γ cytokine levels were also remarkably enhanced following to combination treatment. Cytokine levels were higher when antigen-adjuvant combination was applied in contrast to use of free antigen and free adjuvant.

DISCUSSION: Consequently, this study indicated that immunostimulatory activities of leishmanial surface antigens were significantly increased when they were used in conjunction with POX polymer. Therefore, it may be discussed that polymer-based adjuvants may be further utilized in vaccine development against leishmaniasis. However, the efficacy of this model should be confirmed by *in vivo* experiments prior to initiating clinical trials.

SS-12

Akademik Personelin Çocukluk Çağı Aşılarına Yönelik Tutumlarının Sağlık İnanç Modeline Göre Değerlendirilmesi

Kübra Sultan CANBOLAT¹, Deniz TANYER²

¹Yüksek Lisans Öğrencisi, Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Selçuklu/Konya, 42130

²Doç.Dr. Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Selçuklu/Konya, 42130, Türkiye

E-mail: kbracnblt@gmail.com

GİRİŞ VE AMAÇ: Bulaşıcı hastalıklar çeşitli yollarla sağlam kişilere ulaşarak bir anda toplumu tehdit eden boyutlara ulaşabilmektedir. Bulaşıcı hastalıklara karşı geliştirilmiş en etkin, ekonomik ve pratik koruma yöntemi olan aşılar, yüzyıllar boyunca milyonlarca insanı öldürmüş veya engelli bırakmış olan bazı hastalıkları yeryüzünden kaldırma düzeyine indirmiştir. Buna rağmen günümüzde aşilar konusunda tartışmaların gündeme daha sık geldiği bir süreç yaşanmakta; aşı yaptırma konusunda “aşı kararsızlığı” ya da “aşı reddi” yaşanmaktadır. Tartışmaların nedeninin ise artan “bilim karşıtlığı” olduğu belirtilmektedir. Bu nedenle çalışma, bilim insanlarının aşıya yönelik tutumlarının incelenmesi amacıyla yapılmıştır.

MATERYAL VE METHOD: Tanımlayıcı türde yapılan araştırma Konya ili Selçuk Üniversitenin kampüsünde sağlık ile ilgili eğitim veren bölümler diğer alanlarda çalışan 147 akademik personel ile yapılmıştır. Veriler aşıya yönelik duyarlılık, engel, yarar, güven ve sağlık sorumluluğu gibi tutumları değerlendiren form ile toplanmıştır.

SONUÇ: Akademisyenlerin yaş ortalaması 37,95±9,719 olup; %72,8’i erkek ve %70,1 i evlidir. Akademisyenlerin %95,9’u çocukluk çağı aşılarının farkındadır ve %49,7’si çocukluk çağı dışında en az bir tane aşı yaptırmıştır. Akademisyenlerin %71,4’ü aşı ile ilgili tartışmaları duymuştur ve %76,2’si ülkemizde aşı hizmetlerinin yürütülmesi konusunda “Aşı uygulamasında yasal zorunluluk olması” gerektiğini düşünmektedir. Katılımcıların %76,2’si aşı yapılmayan çocukların yaşamları boyunca bulaşıcı hastalık riski taşıdığını belirtmekte; %84,4’ü bulaşıcı hastalıkların önlenmesi için bütün çocukların aşılınması gerektiğini düşünmekte; %82,4’ü aşı olmazsa salgınların olabileceğini düşünmektedir. Bireylerin sadece %25’i aşılarla ilgili bilgi sahibi olduğunu düşünürken, %12’si çocuklar düzenli sağlık kontrolünden geçerse aşıya gereksinim olmadığını düşünmekte; yine %14,3’ü bulaşıcı hastalıkların artık bir tehdit olmadığına inanmakta ve %19,7’si hastalığı geçirmenin aşidan daha iyi bağışıklık sağlayacağını söylemektedir. Aşıların güvenli olduğunu düşünenlerin oranı ise %65,2’dir. Akademisyenlerin %17,7’si aşı yaptırma konusunda kararsız ya da yaptırmayı reddetmektedir.

TARTIŞMA: Araştırma sonucunda yapılabilecek en önemli yorum aşı reddinin bilim insanları arasında da bir sorun haline gelmeye başladığıdır. Bu araştırma, “Kentsel Bölge Toplumunun Çocukluk Çağı Aşılarına Yönelik Tutumlarının Sağlık İnanç Modeline Göre Değerlendirilmesi” başlıklı çalışmanın bir parçasıdır ve veri toplama süreci halen devam ettiği için bu kısmı sunulmuştur.

ANAHTAR KELİMELEER: Bulaşıcı hastalık, aşı, çocukluk çağı, sağlık inanç modeli.



SS-13

Köyde Yaşayan Bireylerin Çocukluk Çağı Aşılarına Yönelik Tutumlarının Sağlık İnanç Modeline Göre Değerlendirilmesi

Zeynep BÜYÜKKARAKURT¹, Deniz TANYER²

¹Yüksek Lisans Öğrencisi, Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

²Doç.Dr. Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi

E-mail: zeynep156hagar@gmail.com

GİRİŞ VE AMAÇ: Bulaşıcı hastalıklar toplumda hızla yayılabilmekte, bazen önlemler yetersiz kalabilmekte ve ciddi kayıplara neden olabilmektedir; aşılar ise bu müdahale en etkili, en ucuz ve uygulanması en kolay halk sağlığı girişimlerindedir. Ülkemizde aşılama oranları artmaktaysa da aşı ile ilgili tartışmalar sonucu aşı reddi de artmaktadır. Bu çalışma aşılarla ulaşım engelleri olabilecek kırsal alanda özellikle köylerde yaşayan bireylerin aşıya yönelik tutumlarının incelenmesi amacıyla yapılmıştır.

MATERYAL VE METHOD: Tanımlayıcı türde yapılan araştırma Konya ili Kadınhanı ilçesine bağlı beş ayrı köyde yaşayan 240 birey ile yapılmıştır. Veriler aşıya yönelik duyarlılık, engel, yarar, güven ve sağlık sorumluluğu gibi tutumları değerlendiren bir form ile toplanmıştır.

SONUÇ: Bireylerin yaş ortalaması 37,81±11,829 olup; % 52,1'i kadın ve %81,3 ü evlidir. Bireylerin %88,8'i çocukluk çağı aşılarının farkındadır ve %39,2'si çocukluk çağı dışında en az bir tane aşı yaptırmıştır. Bireylerin %29,2'si aşı ile ilgili tartışmaları duymuştur ve %88,3'ü ülkemizde aşı hizmetlerinin yürütülmesi konusunda "Aşı uygulamasında yasal zorunluluk olması" gerektiğini düşünmektedir. Katılımcıların %92,5'i aşı yapılmayan çocukların yaşamları boyunca bulaşıcı hastalık riski taşıdığını belirtmekte; %93,3'ü bulaşıcı hastalıkların önlenmesi için bütün çocukların aşılama gerektiğini düşünmekte; %84,6'sı aşı olmazsa salgınların olabileceğini düşünmektedir. Sadece %59,2'si aşılarla ilgili bilgi sahibi olduğunu düşünürken, %11,7'si çocuklar düzenli sağlık kontrolünden geçerse aşıya gereksinimi olmadığını düşünmekte; yine % 16,7'si bulaşıcı hastalıkların artık bir tehdit olmadığına inanmaktadır ve %21,7'si hastalığı geçirmenin aşılardan daha iyi bağışıklık sağlayacağını söylemektedir. Aşıların güvenli olduğunu düşünenlerin oranı ise %63,3'dür. Bireylerin %8,4'ü ise aşı yaptırmada konusunda kararsız ya da yaptırmayı reddetmektedir.

TARTIŞMA: Araştırma sonucunda yapılabilecek en önemli yorum kırsal alanda aşının reddinin yaşandığı ancak oranının kentsel alana göre daha az olduğu bulunmuştur. Ayrıca aşıyla ilgili medya da sıklıkla yer alan tartışmanın farkında olma oranları da oldukça düşüktür. Araştırma, "Kırsal Bölge Toplumunun Çocukluk Çağı Aşılarına Yönelik Tutumlarının Sağlık İnanç Modeline Göre Değerlendirilmesi" başlıklı çalışmanın bir parçasıdır ve araştırma süreci ilçeyi kapsayacak şekilde devam etmektedir.

ANAHTAR KELİMELER: aşı, çocukluk çağı, sağlık inanç modeli

SS-14

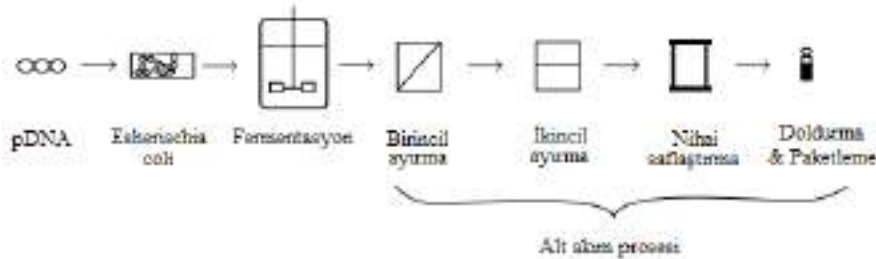
DNA Aşısı Üretim Prosesinin Superpro Designer® Simülasyon ve Planlama Programı ile Tasarımı
Muhammet Ali UYGUT¹

¹ Fırat Üniversitesi Mühendislik Fakültesi, Biyomühendislik Bölümü, Merkez/ELAZIĞ, 23119, Türkiye

E-mail: muygut@firat.edu.tr

GİRİŞ ve AMAÇ: DNA aşısı, hastalığa özgü antijeni eksprese edecek şekilde tasarlanmış bakteriyel plazmid DNA (pDNA)'lardır. pDNA vektörleri, terapötik geni hedef hücrelere verimli bir şekilde aktarmak için kullanılmaktadır. Bu vektörler, viral vektörlerle kıyaslandığında daha güvenli ve daha kolay üretilebildikleri için ilgi çekmektedir. DNA aşısının yaygınlaşması, pilot ve endüstriyel ölçekte DNA aşısı üretim prosesini önemli hale getirecektir. Çalışmanın amacı, Prazeres ve ark. (2004) tarafından oluşturulan kuduz DNA aşısı üretim prosesinin güncel verim ve maliyet değerleri ile modifiye edilerek oluşturulan prosesin ayrıntılı olarak incelenmesidir [1].

MATERYAL ve METOD: Prosesin simülasyonunda lisanslı Superpro Designer® (v9.5 sürümü) kullanılmıştır. Tipik bir DNA aşısı üretim süreci Şekil'de gösterildiği gibidir. Proses, toplam 25 ekipmandan oluşmaktadır. Kuduz virüsünün glikoproteinini kodlayan DNA aşısının *E. coli* ile üretim ve saflaştırma verimleri için Williams ve ark (2009) ve Diogo ve ark. (2001) tarafından yapılan deneysel veriler kullanılmıştır. Buna göre biyoreaktörde gerçekleşen biyoreaksiyon sonucu 40 g/l biyokütle (%5'i pDNA) üretimi ve ayırma saflaştırma veriminin de %60 olduğu kabul edilmiştir [2,3]. Türkiye'nin kuduz aşısı ihtiyacı 2013 yılı verilerine 700.000 doz/yıl'dır. Tesisin kapasitesi bu ihtiyaca göre belirlenmiştir. Tesis yılda 330 gün çalışmak ile birlikte her 72 saatte yeni bir çevrim başlatılmaktadır. Bu şekilde toplam 109 çevrim ile yılda 24,85 kg saf pDNA üretimi planlanmıştır. Uygun dozda pDNA içeren 2 ml aşı viallere doldurulacak ve 3'lü vialler halinde paketlenerek şekilde tasarlanmıştır.



SONUÇ: Tesisin toplam yatırım maliyeti 39.762.000 \$ ve yıllık işletme maliyeti 14.204.000 \$ olarak bulunmuştur. Tesise bağlı giderler, %46 ile yıllık işletme maliyetinin önemli bir kısmını oluşturmaktadır. Bu veriler ışığında birim ürün maliyeti 6,53 \$/paket bulunmuş ve satış fiyatı 10 \$/paket olarak belirlenmiştir. Bu durumda tesisin karlılık oranı %19,47 olmakta ve tesis 5,14 yılda kendini amorti etmektedir.

TARTIŞMA: Bu çalışmada kuduz DNA aşısı üretim süreci simülasyon programı ile ayrıntılı olarak incelenmiş ve ülkemizin önemli miktarlarda ihtiyaç duyduğu bu aşının üretiminin yüksek karlılık vaat ettiği görülmüştür.



POSTER BİLDİRİLER



P-01

Tetanoz Aşısı Üretiminde Kalite Kontrol Testleri

Simge UFACIK ÇELENK^{1,2}, Sultan GÜLÇE İZ¹, Tunay KILIÇ², Ercüment KARASULU^{2,3}

¹Ege Üniversitesi Mühendislik Fakültesi, Biyomühendislik Bölümü

²Ege Üniversitesi İlaç Geliştirme ve Araştırma Uygulama Merkezi (ARGEFAR)

³Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Biyofarmasötik ve Farmakokinetik Bilim Dalı

E-mail : simgeufacik@gmail.com

GİRİŞ ve AMAÇ: Aşılar, tedavi edici özelliklerinin yanı sıra hastalıkların kontrolü açısından da kamu sağlığının bir parçası olmuşlardır. Aşıların nihai amacı ilgili patojene karşı koruyucu bir immün yanıtı ve immün belleği oluşturmaktır. Son yıllarda yapılan araştırmalar ilgili mekanizmaların çoğunun bu koruyucu bağışıklık yanıtını uyarmak için gerekli bileşenleri ortaya çıkarmıştır. Bu bilgiler doğrultusunda rasyonel, kanıta dayalı aşı tasarımı ve aşı geliştirilmesine büyük ölçüde katkı sağlamıştır. Aşıların geliştirilmesi sırasında yapılan *in vitro* çalışmalardan elde edilen verilere bağlı olarak deney hayvanlarının kullanıldığı *in vivo* pre-klinik çalışmalar gerçekleştirilmektedir. Bu poster çalışmasının amacı tetanoz aşısının güvenliğini ve etkinliğini belirlemek için kullanılan testlerin özelliklerin tanımlanmasını amaçlamaktadır.

MATERYAL ve METOT: Ürün geliştirme safhası tamamlanan ve son ürün olduğu düşünülen aşıların güvenlik ve potens testleri uygun hayvan modelleri seçilerek gerçekleştirilmektedir. Tetanoz aşısı üretiminde kalite kontrol testleri için gine domuzu ve fareler WHO tarafından uygun görülen hayvan modelleridir. Her bir hayvan modelinden 5 dişi 5 erkek olmak üzere 3 adet grup oluşturulmaktadır. % 0.9'luk sodyum klorür kullanarak, test ve referans ürünün dilüsyonları hazırlanmaktadır ve bu dilüsyonlar guinea domuzlarına 1.0 mL, farelere 0.5 mL deri altı uygulanmaktadır. Aşılamadan sonra hayvanlar 96 saat içerisinde ölüm sayısı ve paralitik belirtiler gözlemlenerek kaydedilmektedir. Bu gözlemlere bağlı olarak testteki son nokta belirlenmektedir.

SONUÇ: Tetanoz toksini hayvanların deri altına enjekte edilmesinden sonra 96 saat içerisinde etkiler görülmeye başlamaktadır. Hayvanlarda ön ayakların en az birinde felç, arka bacakta ise parezi, ardından felç gözlemlenmektedir. Aşı potensini tanımlanması için gözlemlenen bu belirtiler WHO'nun belirlediği uygun derecelendirmelerle karakterize edilir. T3 derecesi son nokta olarak alınmaktadır, fakat bunun yerine parezi değeri olarak belirlenen T2 derecesi de kabul edilebilir bir değerdir.

TARTIŞMA: Tetanoz aşısının potensini test etmek için toksin, gine domuzlarına ve farelere deri altı enjekte edilerek öldürücü ve paralitik belirlenmektedir.

ANAHTAR KELİMELELER: Aşı, Tetanoz aşısı, Hayvan modeli, Toksin



P-02

***In Vitro* Investigation of the Immunostimulatory Effects of Breast Cancer Cell Lysate and Different Adjuvants on the Macrophage Cells**

Gamze TARI¹, Sahar DİNPARVAR¹, Melahat BAGİROVA¹, Emrah SEFİK ABAMOR¹, Adil M. ALLAHVERDİYEY^{1*}

¹ Yıldız Technical University, Bioengineering Department, Cell Culture and Tissue Engineering Department

E-mail: gmz.tr93@gmail.com

INTRODUCTION and BACKGROUND: Existing breast cancer vaccines have disadvantages such as poor antigenic properties of peptide antigens and the failure to use an active adjuvant. It is known that even the weakest immunogen molecule produces a stronger immune response than the most effective antigen when it is used with a suitable adjuvant. Although different adjuvants have been used in vaccine formulations against various diseases in, we have not found any study which compares the efficacy of these adjuvants for breast cancer. Accordingly, for the first time in this study, the immunostimulant activity of emulsion-based, plant-based and polymer-based adjuvants has been studied comparatively in the macrophage cell culture.

MATERIALS and METHODS: MCF7 breast cancer cell line cultures were performed in DMEM medium containing 10% FBS and cells were incubated at 5% CO₂ 37°C. Breast cancer cell lysate was isolated by using freeze-thaw method. Culture of J774 mouse macrophage cells was performed in RPMI1640 medium containing %10 FBS. Lysate (50,100,150 µg/ml) and Complete Freund, Polyoxidonium and Saponin adjuvants (50,100,150 µg/ml) were added at different concentrations to macrophages and incubated for 48 hours. MTT assay was performed for proliferation analysis of macrophage cells. The amount of NO in the supernatants was determined by using the Griess reagent. ELISA kit was used for the detection of TNF-α cytokine secreted from macrophage cells.

RESULTS and CONCLUSION: According to the obtained results; Saponin and Freund adjuvants increase NO production about 4 times more than Polyoxidonium (POX) adjuvant. On the other hand, the POX adjuvant showed TNF-α production at similar rates to the Freund adjuvant and these values were lower in Saponin adjuvant. Finally, it has been determined that POX adjuvant increases cell viability more than other adjuvants in the examined adjuvants. These results show that POX and Saponin adjuvants can also be used as an alternative to Freund adjuvant to increase the immunogenicity of antigens. We also think that the combination of these adjuvants may enhance immune responses of breast cancer vaccines.

ACKNOWLEDGEMENT: This project was supported by Yıldız Technical University Scientific Research Projects Coordinators (YTU BAP) (Project no: FYL-2017-3202)

KEY WORDS: Breast Cancer, Immunotherapy, Vaccine, Adjuvant

P-03

Büyük Ölçekli DNA Aşı Üretim Prosesine Genel Bakış ve Küresel Pazardaki Son Gelişmeler

Muhammet Ali UYGUT¹

¹ Fırat Üniversitesi Mühendislik Fakültesi, Biyomühendislik Bölümü, Merkez/ELAZIĞ, 23119, Türkiye

E-mail: muygut@firat.edu.tr

GİRİŞ ve AMAÇ: DNA aşılara talep, gen terapisi ve aşı uygulamasında meydana gelen önemli gelişmelere yanıt olarak büyük ölçüde artmıştır. Lisanslı 4 veteriner DNA aşısı ve üzerinde çalışılan 100 insan DNA aşısı içerisinde ticarileşmek için son faz denemelerine geçen 6 insan DNA aşısı bulunmaktadır. DNA aşıları için küresel pazar 2013 yılında 243,7 milyon dolar iken 2019'da 2.7 milyar dolara yükselmesi beklenmektedir. Bu pazarda faaliyet gösteren önemli firmalardan bazıları Novartis, Inovi, Merck & Co., Sanofi ve Lonza'dır. Bu teknolojide meydana gelen büyük ilerlemelere rağmen karşılaşılan en büyük problemler düşük üretim ve saflaştırma verimlilikleridir. Bu çalışmanın amacı, DNA aşısının üretim ve saflaştırma basamaklarının, güncel durumun ve gelecekteki yönelimlerin ayrıntılı olarak incelenmesidir.

MATERYAL ve METOD: DNA aşısının üretim ve saflaştırma prosesi, plazmid yapımı ve konak geliştirilmesi (rDNA teknolojileri), fermentasyon (optimum besiyerinde *E. coli* ile), hücre hasadı (santrifüjleme/yıkama), hücre parçalama (alkali, termal, mekanik), berraklaştırma (filtrasyon, santrifüj veya EBA), kontaminant çökeltme (kaotropik tuzlar, deterjanlar, PEG ile çökeltme), plazmid DNA çökeltme (alkoller, deterjanlar, PEG ile çöktürme), kromatografik saflaştırma (IEX, HIC, SEC), konsantre etme (ters akış filtrasyonu) ve son filtrasyon (0.22 µm) basamaklarından oluşmaktadır.

SONUÇ: Plazmid ve konak özellikleri üzerinde yapılan metabolik mühendislik çalışmaları ile kuru hücre ağırlığının %0,7 olan plazmid DNA (pDNA) miktarı %5'e çıkarılmıştır. Fermentasyonda yüksek verimler ile hücre 40-60 g/l konsantrasyonlarında üretilebilmektedir. Hücre parçalanması ile ortama salınan kontamine RNA, genomik DNA ve dairesel pDNA, ürün formundaki süper sarmal pDNA'ya büyük ölçüde benzerdir. Bu nedenle pDNA'nın saflaştırılması zordur. DNA'nın moleküler boyutu, benzer molekül ağırlığına sahip proteinlere kıyasla çok daha büyüktür ve bu yüzden kromatografik performansın düşük olmasına neden olur. Saflaştırma işleminde hidrofobik etkileşim kromatografisi ile en yüksek saflaştırma verimi elde edilmiştir.

TARTIŞMA: DNA aşısının üretim prosesine genel olarak bakıldığında problemlerin büyük kısmı ayırma ve saflaştırma ile ilgilidir. Plazmid tasarımı ve fermentasyon kısmında metabolik mühendislik ile üretim verimi artırılabilir. Bunun yanında geliştirilecek stratejilerle saflaştırma verimi artırılmalıdır.



P-04

Gökkuşluğu Alabalıkları (*Oncorhynchus mykiss* W, 1792) için Hareketli Aeromonad Septisemi Enfeksiyonuna Karşı Aşı Üretimi

Ayşegül KUBİLAY¹, Sercan ÇİFTÇİ¹, Erkan GÜMÜŞ², Tamer DEMİRKAN³, Haluk HAMAMCI⁴,

¹Süleyman Demirel Üniversitesi, Eğirdir Su Ürünleri Fakültesi, Su Ürünleri Yetiştiriciliği Bölümü, 32260, Isparta, Türkiye

²Akdeniz Üniversitesi, Su Ürünleri Fakültesi, Su Ürünleri Yetiştiriciliği Bölümü, 07058 Kampüs ANTALYA

³Demirkan Su Ürünleri Ticaret Seydikemer, 48850, Muğla Türkiye

⁴Orta Doğu Teknik Üniversitesi. Üniversiteler Mah. Dumlupınar Bulvarı. Gıda Mühendisliği Bölümü. Z-09. 06800 Ankara - Türkiye

E-mail: aykub@yahoo.com

GİRİŞ ve AMAÇ: Su ürünleri yetiştiriciliğinde, enfeksiyondan kaynaklanan kayıplar, antimikrobiyal bileşiklerin maliyeti ve antibiyotiklere karşı direncinin artışı sektörde önemli problemler oluşturmaktadır. Bu nedenle enfeksiyonlara karşı immünoprofilaktik yöntemlere ihtiyaç duyulmaktadır. Su ürünleri yetiştiriciliğinde aşı, enfeksiyöz hastalıklara karşı koruma sağlamada en önemli uygulamalardan birisidir. *A. hydrophila* enfeksiyonlarına karşı korunması için uygun ticari hiç bir aşı bulunmamaktadır. Ticari aşılarda yetersizliğinin nedeni *A. hydrophila* sero gruplarının farklı izolatlarına karşı aşılarda etkinliğinin azalmasıdır. Bu bakterinin yüksek heterojenitesi ile ilgili olabileceği ifade edilmiştir. Bu çalışmada, gökkuşluğu alabalığında *A. hydrophila* patojenine karşı kullanılmaya başlanan su bazlı ve adjuvantlı monovalan ve polivalan aşılarda hazırlanarak aşının balıklarda oluşturduğu immün yanıt ve koruma düzeyleri değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

MATERYAL ve METOD: Bu çalışmada, formalinle öldürülmüş *Aeromonas hydrophila* aşılarda ile immunize edilen gökkuşluğu alabalığı (*Oncorhynchus mykiss* W, 1792)'nda aşılarda koruyucu etkisi araştırılmıştır. Monovalan aşı (tek bir *A. hydrophila* suşu AHS) immersiyon, polivalan (3 *A. hydrophila* suşu AHS, AHJ, AH1) aşı ip enjeksiyon aşılarda ile gökkuşluğu alabalıkları aşılanmıştır. İlk aşılamadan sonra 30. günde rapel aşı tekrarı yapılmıştır. *A. hydrophila* karşı aşılamadan sonra 30. ve 90. günlerde aşılanan gruplara ve kontrol grubuna LD60 doz (1×10^8 cfu / ml) *A. hydrophila* ip enjeksiyonla verilerek epruvasyon uygulanmıştır.

SONUÇ: Aşılanan deneme grubu balıklarda 30. ve 90. günlerde RPS değerleri polivalanla %92,5, %87,5, ve monovalanla aşılanan gruplar %85, %75, olarak tespit edilmiştir. *A. hydrophila* bakterisinden farklı yöntemlerle immunize edilen ve 30., 60. ve 90. günlerde balıkların serumlardan hazırlanan mikroaglutinasyon testine ait antikor titresi sırasıyla, polivalan 1/64,1/32,1/32 ve monovalan 1/64,1/8,1/8 dilüsyonunda aglutinasyon görülmüştür.

TARTIŞMA: Yaptığımız çalışmada; farklı türden izole edilen *A. hydrophila* suşlarını içeren karma aşılarda gökkuşluğu alabalıklarında etkili bir koruma oluşturduğu gözlemlenmiştir. Bu patojene karşı yapılan aşılarda farklı orjinli suşların birlikte kullanılmasının antijenik çeşitliliği artırmasından dolayı iyi bir koruma sağladığı düşünülmektedir. Sonuç olarak; akuakültürde en sık rastlanan enfeksiyonlardan birisi hareketli aeromonas septisemi hastalığıdır. Bu hastalıktan korunmak için iyi bir hijyen ve aşı programları yapılmalıdır. Aşılama programlarında aşının başarısı iyi bir işletme yönetimi ile ilgilidir.

TEŞEKKÜRLER: Bilim, Sanayi ve Teknoloji Bakanlığı Tarafından desteklenmiştir (Proje no: SANTEZ projesi: 0347.STZ.2013-2).

P-05





Aşıya İlişkin Tutumların Sağlık İnanç Modeline Göre İncelenmesi

Zeynep BÜYÜKKARAKURT¹, Kübra Sultan CANBOLAT², Deniz TANYER³

^{1,2}Yüksek Lisans Öğrencisi, Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Selçuklu/Konya, 42130

³Doç.Dr. Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Selçuklu/Konya, 42130, Türkiye

E-mail: zeynep156hagar@gmail.com

GİRİŞ VE AMAÇ: Aşılama, bulaşıcı hastalıkların mücadelesinde en temel girişimi oluşturmaktadır. Ancak aşılama hizmetlerinin başarısı toplum tarafından aşılardan benimsenmesi ve uygulamaya katılımları ile olasıdır. Sağlık İnanç Modeli bazı insanların hastalıklardan korunmada sorumluluk alırken, bazı insanların kendini korumada sorumluluk almayı neden başaramadıklarını anlamak amacıyla geliştirilmiş sistematik bir metottur. Bu derleme aşı reddinin Sağlık İnanç Modeline (SİM) göre inceleyen çalışmaların sonucunu paylaşmak için yazılmıştır.

MATERYAL VE METHOD: Uluslararası ve ulusal veri tabanlarına “Sağlık İnanç Modeli” ve “Aşı” anahtar sözcükleri girilerek, herhangi bir yıl sınırlaması olmaksızın taranmış ve incelenmiştir. Sistematik bir inceleme yapılmaksızın elde edilen araştırmaların sonuçları derlenmiştir.

SONUÇ: Aşı reddinin nedenleri; yanlış bilgi kaynakları, medya, sosyal medya, toplumsal çevre, dini inançlar olarak belirlenmiş ve bulaşıcı hastalıkların hafif hastalık gibi düşünülmesi (suçiçeği), olası yan etkilerin abartılması (alerji, konvulziyon vs.), zamanında aşıyla ilişkilendirilmiş durumlar (kızamık aşısı - otizm) ve aşı içerisindeki koruyucu maddelerin varlığının aşı reddinin temelini oluşturduğu vurgulanmaktadır. Aşı ile önlenebilir bazı hastalıkların geçirilmesinin bağışıklığın oluşması için gerekli olduğu düşüncesi ya da emzirme, geleneksel/alternatif tedavi yöntemlerinin aşılama kadar ya da aşılama kadar önemli olduğu düşüncesi aşı çekingenliğini artırabilmektedir. Birlikte yaşanan kişiler ve içinde yaşanan toplumların aşılarla yönelik tutumları, bireylerin aşılama yönelik tutumlarını ve uygulamalarını doğrudan etkileyebilmektedir. Aşı ve sağlık inancının birlikte değerlendirildiği bir çalışmada aşılanan çocukların aileleri, genellikle, göreceli olarak daha yüksek bir eğitim seviyesine ve aşı hakkında daha iyi bilgilere sahip olduğu görülmüştür. En azından lise ya da üniversite eğitimi almış ebeveynlerin sağlık inançları hem anne hem de baba için daha olumludur. Çocuk sayısı az olan ya da yüksek gelirli aileler ile çocuk sayısı düşük ailelerin olumsuz sağlık inançları vardır. Aşı yaptırmayla aşıyı bir sağlık uzmanı tarafından önerilmesi güçlü bir ilişki vardır. Aşıya güvenen ve faydasına inananların aşı yaptırmaya oranı yüksektir.

TARTIŞMA: Aşı reddini ya da karşıtlığını anlayabilmek ve mücadele etmek için toplumun sağlık inançlarının farkında olunması gerekmektedir.

ANAHTAR KELİMELEER: aşı, çocukluk çağı, sağlık inanç modeli



P-06

***Lactococcus garvieae* Patojenine Karşı Aşılansız Gökkuşığı Alabalıklarında (*Oncorhynchus mykiss*)
Hypericum sp. ile Beslemenin Yaşama Oranı Üzerine Etkisi**

Kamil ATSATAN¹, Abdullah DİLER¹, Öznur DİLER², Öznur GÖRMEZ²

¹ Süleyman Demirel Üniversitesi Eğirdir Su Ürünleri Fakültesi, Su Ürünleri Avlama ve İşleme Teknolojisi Bölümü, Isparta, 32000, Türkiye

² Süleyman Demirel Üniversitesi Eğirdir Su Ürünleri Fakültesi, Su Ürünleri Yetiştiriciliği Bölümü, Isparta, 32000, Türkiye

E-mail: kamilatsatan@gmail.com

GİRİŞ ve AMAÇ: Ülkemiz, insanların protein ihtiyacını karşılayan, balık ve diğer su ürünlerinin üretimi ile ilgili önemli bir merkezdir. İçsu ve denizlerimizde 80 bin tona yaklaşan kapasiteye sahip 1314 adet alabalık çiftliğinde, üretimimiz toplam üretimimiz içinde %48' lik paya sahiptir. Üretimdeki artışla birlikte kültür balıkçılığında görülen hastalıklar ciddi bir problem haline gelmiştir. Balık hastalıklarının kemoteropatikler ile tedavisi çoğunlukla ekonomik değildir. Ayrıca çevre kirliliği, rezidü gibi birçok problem ilaç uygulamalarını sınırlamaktadır. Dünyada yapılan araştırmalarla tıbbi bitkisel uçucu yağların bazı patojenler üzerine antimikrobiyal özellikleri olduğu uzun yıllardan beri bilinmektedir. Günümüzde ekosisteme zarar vermeyen, doğal, güvenilir, alternatif ajanların *in vivo*' da etkin dozlarının belirlenerek sektöre kazandırılmasına ihtiyaç vardır. Bu çalışma ile ülkemiz su ürünleri sektöründe *Hypericum* sp. bitkisi uçucu yağının aşısı ile birlikte kullanılmasıyla gökkuşığı alabalıklarında *Lactococcus garvieae* patojenine karşı koruyucu etkisi değerlendirilmiştir.

MATERYAL ve METOD: Ortalama ağırlığı 17,08±3,45 g olan sağlıklı gökkuşığı alabalıkları ticari alabalık işletmesinden temin edildikten sonra 3 farklı gruba ayrılmıştır. 1. gruptaki balıklar denemenin başlangıcında *L. garvieae* patojenine karşı aşılansız ve 8 hafta süresince *Hypericum* sp. bitkisi uçucu yağ (1,5 ml/kg) ilaveli yemlerle beslenmişlerdir. 2. gruptaki balıklar denemenin başlangıcında *L. garvieae* patojenine karşı aşılansız ve 8 hafta süresince bitki ilave edilmeyen ticari alabalık yemiyle beslenmişlerdir. 3. gruptaki balıklara ise aşısı uygulaması yapılmamış ve 8 hafta süresince bitki ilavesiz yemlerle beslenmişlerdir. Besleme periyodunun sonunda tüm gruplara *L. garvieae* patojeni ile deneysel enfeksiyon uygulaması yapılmıştır.

SONUÇ: Deneysel enfeksiyon uygulaması sonrasında, aşısı uygulaması yapılan gökkuşığı alabalıklarında ve aşısı ile birlikte *Hypericum* sp. bitkisi uçucu yağ ilaveli yemle beslenen gruplarda mortalitenin aşısız kontrol grubuna göre önemli ölçüde azaldığı tespit edilmiştir (p<0,05).

TARTIŞMA: Bu çalışmada, kültürü yapılan gökkuşığı alabalıklarında Lactococcosis hastalığına karşı aşısı uygulamasının ve aşısı ile birlikte *Hypericum* sp. bitkisi uçucu yağ kullanımının hastalığa karşı direnci artırdığı belirlenmiştir.

ANAHTAR KELİMELELER: *Hypericum* sp., gökkuşığı alabalığı, *Lactococcus garvieae*, yaşama oranı

TEŞEKKÜRLER: Bu proje Süleyman Demirel Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi (SDU BAP) tarafından desteklenmiştir (Proje no: 4067-YL1-14)



P-07

Cancer Vaccines and Immunotherapy Approaches

İlgin KİMİZ¹, Sultan GULCE-İZ^{1,2,3}

¹ Ege University, Institute of Natural & Applied Sciences, Bioengineering Graduate Programme, Bornova, İzmir, Turkey.

² Ege University, Faculty of Engineering, Department of Bioengineering, Bornova, İzmir, Turkey.

³ Ege University, Institute of Natural & Applied Sciences, Biomedical Technologies Graduate Programme, Bornova, İzmir, Turkey.

E-mail: ilgin.kimiz@gmail.com

Cancer development is characterized by an abnormal increase in a number of structural differences in cells spreaded throughout the body. Cancer therapy is progressing from non-specific methods such as surgery, radiotherapy, chemotherapy to specific methods such as immunotherapy in recent years. Because non-specific methods damage healthy cells and some cancerous cell debris and metastasis-related disease recurrences are a major problem. Thus, immunotherapy is one of the important options in the cancer treatment. The main purpose of immunotherapy is re-activating the immune system which is silenced by the tumor cell in various ways and making the tumor cells become glands [1,2]. Cancer immunotherapy is basically divided into two groups: passive and active. Passive immunotherapy includes tumor-specific monoclonal antibodies, cytokines and adoptive cellular whereas active immunotherapy includes cancer vaccines, control point inhibitors and oncolytic viruses [3].

Cancer vaccines are designed to induce tumor-specific or tumor-reactive immunoreactivity *in vivo*. The most popular category is peptide-based vaccines consisting of immunogenic epitopes, usually from tumor-specific or tumor-associated antigens. Vaccines are usually administered with other adjuncts called adjuvants to increase the effectiveness of the immune system. Dendritic cells (DCs) are used as natural adjuvants because of their ability to initiate and support immune responses. DCs vaccination is performed by two different approaches, direct targeting of antigens to DC receptors or *ex vivo* production of antigen loaded DCs. In the case of DNA vaccines, plasmids containing cDNAs encoding tumor antigens are administered to the patient so that the patient begins to express these antigens and provides immunity and T cell response against them [3,4].

Although studies on cancer immunotherapy is continuing, practical applications are still inadequate. Vaccination methods that have achieved successful results in pre-clinical studies, but there are no autoimmune cancer vaccines in clinical use. In the near future, immunotherapy approaches are expected to replace chemotherapy in the treatment of cancer [2,5].

KEYWORDS: immunotherapy, cancer, cancer vaccines.

References

- [1] Seledtsov VI, Goncharov AG and Seledtsova GV. (2015) Multiple-purpose immunotherapy for cancer. Biomedicine and Pharmacotherapy. doi:10.1016/j.biopha.2015.10.020.
- [2] Visage M and Joubert A. (2010) Minireview: Immunotherapy and its role in cancer. Biomedical Research, 21(4): 377–381.
- [3] Papaioannou NE, Beniata OV, Vitsos P, Tsitsilonis O and Samara P. (2016) Harnessing the immune system to improve cancer therapy. Annals of Translational Medicine, 4(14): 261–261. doi:10.21037/atm.2016.04.01.
- [4] Farkona S, Diamandis EP and Blasutig IM. (2016) Cancer immunotherapy: The beginning of the end of cancer? BMC Medicine. doi:10.1186/s12916-016-0623-5.
- [5] Rini B. (2014) Future approaches in immunotherapy. Seminars in Oncology, 41(S5): S30–S40. doi:10.1053/j.seminoncol.2014.09.005.

P-08

Yaşlılarda Aşılama

Aysegül KURT, Zübeyde Denizci ZİREK, Akgül Kuru OKTAY

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Doğum Salonu

E-mail: ayseglkrt82@gmail.com

GİRİŞ: Tüm dünyada yaşlı nüfus yaşam süresinin uzamasına bağlı olarak artmaktadır. Yaşlı nüfusun kronik hastalıklar ve buna bağlı komplikasyonlara karşı risk altında olduğu düşünüldüğünde yaşlılarda aşılama oldukça önemli olmaktadır.

AMAÇ ve YÖNTEM: Literatür taraması yapılarak hazırlanan bu makalede yaşlılık sürecinde aşılamanın gerekliliği anlatılmak amaçlanmıştır.

BULGULAR: Yaşlanmaya bağlı olarak kronik hastalıklar; kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, böbrek yetmezliği v.b. artmakta, bağışıklık sistemi zayıflamaktadır. Dolayısıyla yaşlılık döneminde mortalite ve morbidite oranlarında artış görülmektedir. Yaşlılık döneminde ümmünitede değişikliklerin olmasından dolayı bağışıklama ile kişiye immünolojik materyalin verilmesiyle yeterli bir immünolojik cevap oluşturmak ve yaşlı bireyde bağışıklık düzeyini istendik seviyeye ulaştırmak amaçlanmaktadır. Ucuz ve kolay bir yöntem olan aşılama ile influenza, tetanos, pnömoni gibi enfeksiyonlar önlenabilir ve çalışmaların da desteklediği gibi mortalite ve morbidite oranlarında azalmalara neden olur.

Erişkin bağışıklama rehberine göre yaşlılık döneminde yapılması ısrarla önerilen üç aşı; pnömokok, influenza ve herpes zoster aşılardır. Gerekli olduğunda tetanoz, difteri, boğmaca, suçiçeği, hepatit, meningokok, kuduz, tifo, kolera aşılı da erişkin bağışıklama rehberine uygun olarak önerilmektedir.

İnfluenzaya bağlı solunum yetmezliği yaşlılarda gençlere oranla 10-30 kat daha fazla görülmektedir. Pnömonokokal hastalık görülme oranı 50 yaş, belirgin olarak da 65 yaş üzerinde artış göstermektedir.

SONUÇ ve ÖNERİLER: Sonuç olarak ileri yaş ile beraber kronik hastalıklar, enfeksiyon hastalıkları, zayıflayan bağışıklık sistemi nedeniyle aşılama önerilmektedir. Yaşlılık dönemi bağışıklamada sadece yaşlıların değil aynı zamanda çevresinde bulunan diğer insanların da aşılması önerilmektedir.

ANAHTAR KELİMELELER: Yaşlılık, bağışıklama, aşılama.

Kaynaklar:

1. Koldaş, L. Yaşlı popülasyonda bağışıklama (aşılama), *Türk Kardiyol Dern Ars* 2017;45(5): 124–127.
2. T. C. Sağlık Bakanlığı Ulusal Aşı Çalıştayı, 2014, Ankara.
3. Erişkin Bağışıklama Rehberi, 2016.



P-09

Immunostimulators and Immunomodulator miRNAs in the Development of Vaccine Models

Gizem ORS¹, Sultan GULCE IZ^{1,2,3}

¹Ege University, Institute of Natural & Applied Sciences, Bioengineering Graduate Programme, Bornova, Izmir, Turkey.

²Ege University, Faculty of Engineering, Department of Bioengineering, Bornova, Izmir, Turkey.

³Ege University, Institute of Natural & Applied Sciences, Biomedical Technologies Graduate Programme, Bornova, Izmir, Turkey

E-mail: gizemors1@gmail.com

ABSTRACT: In recent years, in order to improve vaccination success, the focus has been on antigen expression, ongoing stimulation of the immune response and prolonged protective immunity, and research into the use of microRNAs (miRNAs) has been conducted. miRNAs, one of the small RNA molecules, are post-transcriptional regulators of gene expression (Bartel, 2004). Many studies have shown that miRNAs regulate the activation of cells, such as macrophages, dendritic cells and natural killer cells, which regulate proteins mainly involved in innate and adaptive immunological pathways (O'Connell et al., 2010). It has been reported that the *in vivo* studies manipulated the expression of miRNAs in hematopoietic stem cells (Chen et al., 2004) and immature lymphocytes, which changed the production of mature B and T lymphocytes. At different stages of T cell development, characteristic, specific miRNA expression profiles have been identified and demonstrated that the fate of the cell is determined by miRNA expression. Expression of miR-125b, miR-181, miR-146, miR-155, miR-150, miR-21 and miR 17-19, which are effective in T-cell receptor activation, are important in regulating T-lymphocyte development (Rossi et al., 2011). Similarly, miR-21, miR-34, miR-125, miR-146, miR-155, miR-150 and miR-181 miRNAs are also important for B cell development and function (Li et al., 2013). In addition, miRNAs can block viruses directly by targeting viral genomes or transcripts. This concept is used to create new and attenuated vaccines by incorporating miRNA response elements (miRNA target sequences) into viral vaccine genomes. In this review, we aimed to summarize the use of immunostimulators and immunomodulator miRNAs in the development of vaccine models and the effect of vaccines on the development of both humoral and cellular responses.

FUTURE PERSPECTIVE: A microRNA-based treatment approach that produces live attenuated viruses will reveal safe and effective vaccines. It has also been reported that miRNAs direct some cellular viruses to cellular tropism, some people are resistant to infections such as HIV, and are associated with the vaccination response in the elderly. Moreover, pathogens have developed ways to attenuate the immune effects of target miRNAs (Flór and Blom, 2016; Drury et al., 2017). Taking all this into account, the use of this approach in innovative vaccine models will shed light on the development of new types of vaccine models that do not require repeated vaccination and which have minimal side effects.

References

- Bartel, D.P., 2004. MicroRNAs: Genomics, Biogenesis, Mechanism, and Function. Cell. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(04\)00045-5](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(04)00045-5)
- Chen, C.Z., Li, L., Lodish, H.F., Bartel, D.P., 2004. MicroRNAs Modulate Hematopoietic Lineage Differentiation. Science (80-.). 303, 83–86. <https://doi.org/10.1126/science.1091903>
- Drury, R.E., O'Connor, D., Pollard, A.J., 2017. The clinical application of MicroRNAs in infectious disease. Front. Immunol. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01182>
- Flór, T.B., Blom, B., 2016. Pathogens use and abuse microRNAs to deceive the immune system. Int. J.





Mol. Sci. <https://doi.org/10.3390/ijms17040538>

Li, J., Wan, Y., Ji, Q., Fang, Y., Wu, Y., 2013. The role of microRNAs in B-cell development and function. *Cell. Mol. Immunol.* 10, 107–112. <https://doi.org/10.1038/cmi.2012.62>

O'Connell, R.M., Rao, D.S., Chaudhuri, A.A., Baltimore, D., 2010. Physiological and pathological roles for microRNAs in the immune system. *Nat. Rev. Immunol.* <https://doi.org/10.1038/nri2708>

Rossi, R.L., Rossetti, G., Wenandy, L., Curti, S., Ripamonti, A., Bonnal, R.J.P., Birolo, R.S., Moro, M., Crosti, M.C., Gruarin, P., Maglie, S., Marabita, F., Mascheroni, D., Parente, V., Comelli, M., Trabucchi, E., Francesco, R. De, Geginat, J., Abrignani, S., Pagani, M., 2011. Distinct microRNA signatures in human lymphocyte subsets and enforcement of the naive state in CD4+ T cells by the microRNA miR-125b TL - 12. *Nat. Immunol.* 12 VN-r, 796–803. <https://doi.org/10.1038/ni.2057>



P-10

DNA Vaccines for Melanoma

Asya Nur BINGOL¹, Sultan GULCE IZ^{1,2,3}

¹Ege University, Institute of Natural & Applied Sciences, Bioengineering Graduate Programme, Bornova, Izmir, Turkey.

²Ege University, Faculty of Engineering, Department of Bioengineering, Bornova, Izmir, Turkey.

³Ege University, Institute of Natural & Applied Sciences, Biomedical Technologies Graduate Programme, Bornova, Izmir, Turkey

E-mail: asyabingol@gmail.com

INTRODUCTION and OBJECTIVES: In recent years, cancer is rapidly increased disease and unique to almost every tissue type such as breast, prostate, skin, thyroid, lymph etc. Melanoma derived from melanocytes is the most aggressive genre of skin cancer (1). According to the World Cancer Report in 2014, it is known that one out of every four patients with skin cancer is dead. In recent years, vaccine development studies are increased in cancer studies. Cancer vaccines should be immunogenic to the tumor, but should not cause major immunological toxicities to normal tissues; the vaccine should also be heterogeneous enough to include the antigens present in the specific tumor to be treated (2). Today, the most popular vaccination studies are DNA vaccines. Along with DNA vaccines, a new dimension has been opened in cancer immunotherapy. DNA vaccines offer many advantages over other anti-tumor vaccine approaches due to their improved vaccine stability, stimulation of both B- and T-cell responses, the absence of any infectious agent, simplicity, ease of manufacturing, and safety. With the use of DNA vaccines in skin cancer, it is thought that the effects of cancer, especially caused by environmental factors, will diminish (3). In this study, the immunotherapeutic effects of DNA vaccines developed for skin cancer as well as the production stages will be discussed.

DISCUSSION: The cancer vaccine literature today is very complex, containing some mature data on the most fundamental strategies, and myriad pre-clinical and phase I data on various permutations of basic cancer vaccine concepts. The skin is an ideal target tissue for vaccine delivery for a number of reasons. It is highly accessible, and most importantly, enriched in professional antigen presenting cells. In this paper, according to in vitro development we will be discussed about past and future perspectives of DNA vaccine of melanoma; limitation, safety, targeted drug delivery, immunotherapeutic effects as well as in vitro production and phase experiments.

References;

- (1) Schultheis, K., Schaefer, H., Yung, B., Oh, J., Muthumani, L., Broderick, K. E., Smith, T. R. F., 2017, Characterization of guinea pig T cell responses elicited after EP-assisted delivery of DNA vaccines to the skin, Vaccine, Volume 35, Issue 1, p. 61-70, <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.11.052>
- (2) Farray, F., Clark, J. I., 2016, Vaccine therapy of malignant melanoma, Clinical and Applied Immunology Reviews 6, p. 217-230, doi: 10.1016/j.cair.2006.09.001.
- (3) Ozao-Choy, J., Lee, D. J., Faries, M. B., 2014, Melanoma Vaccines; Mixed Past, Promising Future, Surg Clin N Am 94, p. 1017–1030, <http://dx.doi.org/10.1016/j.suc.2014.07.005>.





P-11

Çok Tartışılan Bir Konu: Aşı Karşıtlığı

Akgül KURU OKTAY^{1,2}, Zübeyde DENİZCİ ZİREK^{1,2}, Seliha DÜNDAR¹, Nevin AÇIK¹, Feruze ALDEMİR¹

¹İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Doğum Salonu

²Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

E-mail: akgulkuru@gmail.com

Son yıllarda tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de aşı karşıtlığı artmaktadır. Geçmişten beri çok az konu aşı kadar geniş yankı uyandırmış, sorgulanmış ve tartışılmıştır. Ancak bu görüş ayrılıkları ve tartışmalar olağan bir durum olup bilimsel doğruya ulaşılması açısından da gereklidir. Önemli olan uygun bir metodoloji kullanılarak kanıt temelli bilimsel verilere ulaşılması ve toplum yararına kullanılmasıdır. Bu derlemede, aşı karşıtlığı üzerine yapılan araştırmaların incelenmesi amaçlanmıştır.

18.yüzyıldan beri bilimsel bilgi birikiminin olduğu bir konuda, aşı karşıtlığının temel iki nedeni; hasta olmayan, sağlıklı kişilere uygulanması ve bu kişilerin insanın en değerli varlığı olan çocukları olmasıdır.

Aşı karşıtı söylemler üç grupta sınıflandırılmaktadır:

Risk/yarar ilişkisinin yeterli görülmemesi: Temel itiraz noktaları, aşıların yan etkileri ve içerdiği maddelere karşı ortaya çıkması muhtemel etkilere duyulan endişedir. Aşıyla önlenbilir hastalıkların azalması, aşı yan etkilerinin daha büyük risk olarak görülmesine neden olmaktadır. Araştırmalarda, aşılarla yönelik kaygının algılanan risklerle ilgili olduğu bildirilmiş; kontrendikasyonları hakkındaki yanlış bilgiler, sağlam çocuğu hastalık etkeniyle karşılaştırmak istememe, olumsuz medya mesajları, hastalıkların zararlı olmadığı, ilaç şirketlerinin finansal çıkarlarını gözettiği algısı aşı konusunu olumsuz etkilediği belirtilmiştir.

Risk altında olmadığı düşüncesiyle ihtiyaç hissedilmemesi: Bazı aileler, ortak alanların paylaşılması sayesinde diğer çocukların aşı olmaları, kendi çocuklarını da hastalıktan koruyacağı inancına sahiptir. Ancak birçok ailenin bu fikri benimsemesi, toplumdaki aşılama oranlarını büyük ölçüde azaltacaktır. Geçmişte difteri aşısına yönelik yapılan propagandalar sonucunda aşılama oranlarının düşmesine bağlı salgınlar yaşanmıştır.

Dini, felsefi veya komplo temelli gerekçelerle itiraz edilmesi: Aşıların zehirli olduğu, içeriğinde domuz ürünleri, civa olduğu, otizm, hiperaktivite, multipl skleroz, idiropati, AIDS, astım, lösemi, lupus gibi hastalıklara neden olduğu, aşı yoluyla mutajen madde vererek neslin bozulmak istenmesi, hastalıkları önlemenin Tanrı'ya karşı gelmek olduğu inancı, insan haklarına aykırı olduğu, özgürlükleri kısıtladığını, alternatif tedavi yöntemlerinin hastalıklardan korunmak için yeterli olduğu gibi gerekçelerle itiraz edilmektedir.

Sonuç olarak aşı, birey ve toplum sağlığını doğrudan etkilediği için aşı programının dışında kalmak büyük halk sağlığı sorunlarına neden olacaktır. Toplumsal bağışıklık, bireysel aşılama oranlarının hedef değerlere ulaşmasıyla sağlanacak ve hastalıklar önenebilecektir. Aşı uygulamaları, toplum sağlığını korumak açısından etkili ve güvenilir bir araçtır.

Anahtar kelimeler: Aşı, bağışıklama, aşı karşıtlığı

Kaynaklar:

1. Argüt N, Yetim A, Gökçay G. Aşı Kabulünü Etkileyen Faktörler, Çocuk Dergisi, 2016;16 (1-2):16-24
2. Ataç Ö, Aker AA. Aşı karşıtlığı. SD Platform Dergisi, 2014 (<http://www.sdplatform.com/Dergi/777/Asi-karsitligi.aspx>)
3. Badur S. Aşı Karşıtı Gruplar Ve Aşılarla Karşı Yapılan Haksız Suçlamalar, ANKEM Derg 2011;25(Ek 2):82-86
4. Etiler N. Aşı tartışmaları ve bazı sorular, <https://www.evrensel.net/yazi/74508/asi-tartismalari-ve-bazi-sorular>



2. Uluslararası Aşı Bilimi Kongresi & ISV Destekli DNA Aşısı Çalıştayı

24-26 Mayıs 2018, Ege Üniversitesi Biyomühendislik Bölümü

Konferans Salonu, İzmir



5. Kata A. A postmodern Pandora's Box: Anti-vaccination misinformation on the internet. *Vaccine* 2010;28(7): 1709-16.
6. American Academy of Pediatrics. 2010. Frequently Asked Questions American Academy of Pediatrics Immunization Resources Addressing Common Concerns of Vaccine-Hesitant Parents. https://www.aap.org/en-us/Documents/immunization_reducingvaccineliability.pdf
7. Özen M, Doğan N, Demirel S. Aşı-hastalık ilişkisi: Söylenti mi, gerçek mi? *Klinik Gelişim Dergisi* 2012; 25(1):16-20.

P-12

Rekombinant Mezenkimal Kök Hücrelerin İmmünizasyon Amaçlı Kullanılması Göktuğ DİNÇER¹, Esra CANDAR²

¹ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Bornova/İzmir, 35100, Türkiye

² Ege Üniversitesi Mühendislik Fakültesi, Biyomühendislik Bölümü, Bornova/İzmir, 35100, Türkiye

E-mail: goktugdincerr@gmail.com

GİRİŞ ve AMAÇ: Mezenkimal Kök Hücreler (MKH) pek çok hastalığın tedavisinde rejeneratif ajanlar olarak yer alabildikleri gibi immün yanıt üzerinde de düzenleyici etkileri bulunmaktadır. Bu karmaşık ve çok yönlü etki immün sistem üzerinde inhibitör olabileceği gibi stimüle edici de olabilmektedir. Kemik iliğinde de bulunan MKH'in fizyolojik süreç içerisinde de immün sistem hücrelerinin matürasyonunda rol almakta olduğu ortaya konmuştur. Bu derlemede MKH'in immünomodülatör etkilerini tedavide ve immünizasyonda aracı olarak kullanan çalışmalar değerlendirilerek gelinen son durumun ve aşılması gereken sorunların ortaya konması amaçlanmaktadır.

MATERYAL ve METOD: Konuyla ilgili PubMed, Science Direct ve Clinical Trials veri tabanlarında literatür ve patent araştırması yapılmıştır. Sonuçlar arasından son 5 yıla ait, konuyla ilişkili ve deneysel olanlar çalışmaya dahil edilmiştir. Elde edilen veriler karşılaştırılmış ve derlemenin amacı doğrultusunda değerlendirilmiştir.

SONUÇ: Çalışmaların özellikle enfeksiyon hastalıkları ve kanser tedavisi üzerinde yoğunlaştığı görülmektedir. Genetik mühendisliği teknikleriyle MKH istenen sitokin, antikor ve antijen sentezlerini gerçekleştirecek şekilde modifiye edilebilmektedir. Yapılan çalışmalarda modifiye MKH'in immün sistem öğelerinin sağ kalımını ve fonksiyonlarını arttırabildiği, daha etkili ve daha uzun süreli pasif veya aktif immünizasyon oluşturabildiği ortaya konmuştur. Ayrıca kanser hücrelerine karşı oluşan immün yanıtı stimüle ederek kanseri tedavi edici yönde etkili olduğu gösterilmiştir.

TARTIŞMA: Modifiye MKH uygulamaları, özgül immünomodülatör etkileri ile yeterli immünizasyonun oluşturulamadığı durumlarda alternatif ve daha etkili bir aşı immünizasyon platformu geliştirilmesini sağlayabilir. Ayrıca kanser hücrelerine karşı oluşan immün yanıtın daha etkili olmasını sağlayabildikleri için gelecekte kansere karşı tedavi stratejileri arasında önemli bir yer tutabilir. Fakat konu hakkında daha fazla deneysel çalışmanın yapılmasına ihtiyaç vardır.



P-13

Personalized Immunotherapy with Multiepitope Neoantigen DNA Vaccines

Aytul GUL¹, Sultan GULCE-İZ¹

¹Ege University, Faculty of Engineering, Department of Bioengineering, Izmir, 35100, Turkey

E-mail: aytul.gul.89@gmail.com

INTRODUCTION and AIM: Vaccines have been used to protect against infectious diseases for centuries, is an increasingly cost-effective approach to the prevention, treatment and elimination of cancer that one of the deadliest diseases of recent times. In the past years, tumors self-antigen have been used in vaccine development. But tumors include both self and nonself antigens. Self-tumor antigens, also referred to as tumor-associated antigens, display high expression in tumor cells and exhibit limited expression in normal cells (Capietto et al., 2017; Linette and Carreno, 2017). Nonself tumor antigens include neoantigens. Neoantigens arise from somatic mutations that differ from self-tumor antigens and are specific to each individual patient (Aldous and Dang, 2017). Mutation-associated neoantigens have been described to activate tumor-leaking lymphocytes and induce tumor regression. However, some patients with high mutations showed inadequate response to immune checkpoint blockade (Saini et al., 2017; Wang and Wang, 2017). For this reason, the use of multiple neoantigens with high mutations is important for therapy.

DNA vaccines represent a flexible and robust platform with documented safety and efficacy in clinical trials and have the manufacturing flexibility to rapidly integrate the multiple neoantigens of interest. Multiepitope DNA vaccine encodes fragments of the mutant genes to include the individual mutations and 10–15 flanking amino acid residues, rather than encoding the entire mutant gene (Zhang et al., 2016).

CONCLUSION and DISCUSSION: Multiepitope neoantigen DNA vaccine has the potential to overcome central tolerance and risk of autoimmunity, which have hindered cancer vaccine development and considerably contributed to the failures of previous cancer vaccines. Furthermore, multiepitope neoantigen DNA vaccines are a new immunotherapy approach that can be used for cancer patients with high level mutation and resist traditional treatment.

Kaynaklar:

- Aldous, A. R., & Dong, J. Z. (2017). Personalized neoantigen vaccines: A new approach to cancer immunotherapy. *Bioorganic & medicinal chemistry*.
- Capietto, A. H., Jhunjhunwala, S., & Delamarre, L. (2017). Characterizing neoantigens for personalized cancer immunotherapy. *Current opinion in immunology*, 46, 58-65.
- Linette, G. P., & Carreno, B. M. (2017). Neoantigen vaccines pass the immunogenicity test. *Trends in molecular medicine*, 23(10), 869-871.
- Saini, S. K., Rekers, N., & Hadrup, S. R. (2017). Novel tools to assist neoepitope targeting in personalized cancer immunotherapy. *Annals of Oncology*, 28(suppl_12), xii3-xii10.
- Wang, R. F., & Wang, H. Y. (2017). Immune targets and neoantigens for cancer immunotherapy and precision medicine. *Cell research*, 27(1), 11.
- Zhang, X., Sharma, P. K., Goedegebuure, S. P., & Gillanders, W. E. (2017). Personalized cancer vaccines: Targeting the cancer mutanome. *Vaccine*, 35(7), 1094-1100.

P-14



Alzheimer ve Parkinson Hastalığı Tedavisinde Aşı Çalışmalarının Deneysel Tasarım Açısından İncelenmesi

Esra CANDAR¹, Göktuğ DİNÇER²,

¹ Ege Üniversitesi Mühendislik Fakültesi, Biyomühendislik Bölümü, Bornova/İzmir, 35100, Türkiye

² Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Bornova/İzmir, 35100, Türkiye

E-mail: esracandar3@gmail.com

GİRİŞ ve AMAÇ: Beynin dejeneratif hastalıklarının etiyolojisinde vasküler hipoperfüzyon, mitokondriyal disfonksiyon, oksidatif stres, glial disfonksiyon ve protein agregasyonunun yer aldığı bilinmektedir. Protein sentez ve yıkım dengesizliği nedeniyle hücre içi ve dışı hatalı katlanmış protein birikimlerinin hastalığın ilk evrelerinde ortaya çıktığı ve hastalığın progresyonunu tetiklediği gösterilmiştir. Henüz Alzheimer ve Parkinson gibi nörodejeneratif hastalıklar için kesin bir tedavi mevcut değildir. Bu hastalıkların etiyolojisinde başlatıcı rolü üstlenen protein birikimlerini engellemeye yönelik aşı tedavileri geliştirilmeye çalışılmaktadır. Bu derlemede konuyla ilgili çalışmalar deneysel tasarımları, sonuçları ve hastalık modelleri açısından karşılaştırılarak gelecekte uygulanacak olası aşı geliştirme süreçlerinde dikkat edilmesi gereken parametrelerin belirlenmesi amaçlanmıştır.

MATERYAL ve METOD: PubMed, Science Direct ve ClinicalTrials.gov veritabanları üzerinden “parkinson, alzheimer, vaccine” anahtar sözcüklerinin farklı kombinasyonlarıyla arama yapılmıştır. Sonuçlardan son 5 yıla ait olmayan, konuyla ilişkili görülmeyen ve deneysel olmayanlar değerlendirilmeye alınmamıştır.

SONUÇ: Çalışmalarda amiloid beta protein 42, tau ve alfa-sinüklein proteinleri aşılarda hedefi olarak belirlenmiştir. Genel anlamda bu üç proteinin antijenlerine karşı geliştirilmiş aşılarda kullanılan hatalı katlanmış protein düzeyleri hücre içi ve dışında düşük saptanmış, protein yıkıcı yolların aktive edildiği tespit edilmiş ve anlamlı klinik iyileşme gösterilmiştir. Bu çalışmaların önündeki en büyük engellerden biri deneklerin küçük bir kısmında görülebilen kan beyin bariyeri geçirgenliği artışına bağlı gelişen inflamatuvar komplikasyonlardır.

TARTIŞMA: Alzheimer ve Parkinson hastalıklarına spesifik peptitlere karşı geliştirilen aşılarda hastalığın progresyonunu durdurmak için umut vaat etmektedir. Fakat yeni jenerasyon aşılarda daha selektif bir immün yanıt oluşturacak biçimde geliştirilmeleri yan etkilerin azaltılması için gerekmektedir. Özellikle erken yaşta ve hastalığın erken döneminde yapılan aşılama ile hastalığın ortaya çıkmasının önlenmesi hedeflenmektedir.



P-15

Determination of the cellular uptake of DNA vaccines for *in vitro* 2D-3D culture systems and *in vivo* studies

Pelin SAGLAM-METINER^{1,2}, Sultan GULCE-IZ^{1,2,3}

¹ Ege University Institute of Science and Technology, Department of Bioengineering, Bornova/Izmir, 35100, Turkey

² Ege University Faculty of Engineering, Department of Bioengineering, Bornova/Izmir, 35100, Turkey

³ Ege University, Institute of Science, Department of Biomedical Technologies, Bornova/Izmir, 35100, Turkey

E-mail: peлин.metiner@gmail.com

ABSTRACT

Among different vaccine types, plasmid DNA (pDNA) vaccines have attracted enormous attention as a biotechnological modern vaccination approach. They are not only triggering the cellular immune responses, but also humoral immune responses as mimicking a natural infection by a virus. Moreover, pDNA vaccines are easily to be stored, shipped and produced. Nonetheless, when used alone, the ability to stimulate the immune response at an adequate level leads to the necessity of a suitable delivery method as physical (e.g. biojector, gene gun, microneedle, electroporation) and chemical (e.g. virosomes, cationic polymers-liposomes, dendrimers, nanoparticles, molecular adjuvants). In addition, ultrasound and microbubble mediated plasmid DNA uptake is a fast, global and multi-mechanisms involved process^{1,2,3}.

Development of efficient biodegradable, environmentally responsive and biocompatible nanoparticulate delivery systems (e.g. droplet-based microfluidic devices) are promising for efficient gene delivery. An ideal system should effectively interact both with the pDNA and cellular membrane and should not elicit an immune response or cytotoxicity. Characterization studies of pDNA vaccine loaded delivery systems are carried out by size and zeta potential measurements, transmission electron microscopy (TEM), scanning electron microscopy (SEM), atomic force microscopy (AFM), gel retardation assay with agarose gel electrophoresis, PicoGreen assays, robustness assays and FT-IR^{1,4,5,6,7,8}.

Commonly, cellular uptake of delivery systems is provided by endocytosis. An uptake mechanism of nucleic acid formulations mainly depends on type, size, shape as well as composition, surface chemistry and/or the carrier charge. These are key factors which affect carrier/cell interactions and as a result, transfection efficiency. Uptake of delivery systems loaded with nucleic acid and their localization 2D (monolayer culture) and 3D (multicellular tumor spheroids) *in vitro* cell culture models and also *in vivo* models are studied by multi-labeling 3D confocal fluorescence microscopy, flow cytometry, overlaid bright field fluorescence microscopy based on GFP expressions, luciferase assays and fluorescence images^{1,3,4,5,6}.

KEY WORDS: DNA vaccine, delivery system, DNA uptake, *in vitro* 2D-3D culture, *in vivo*

REFERENCES

1. Liu et al., 2016, DNA uptake, intracellular trafficking and gene transfection after ultrasound exposure. *Journal of Controlled Release* 234:1–9.
2. Jorritsma et al., 2016, Delivery methods to increase cellular uptake and immunogenicity of DNA vaccines. *Vaccine* 34: 5488–5494.





3. Rong et al., 2018, Ultrasound and microbubble mediated plasmid DNA uptake: A fast, global and multi-mechanisms involved process. *Journal of Controlled Release* 273: 40–50.
4. Koloskova et al., 2018, Effect of lipopeptide structure on gene delivery system properties: evaluation in 2D and 3D in vitro models. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2018.04.003>.
5. Hujaya et al., 2015, Poly(amido amine)-based multilayered thin films on 2D and 3D supports for surface-mediated cell transfection. *Journal of Controlled Release* 205: 181–189.
6. Wang et al., 2013, A systemic gene vector constructed by zwitterionic polymer modified low molecular weight PEI. *Reactive & Functional Polymers* 73: 993–1000.
7. Samsonova et al., 2013, The use of isothermal titration calorimetry and molecular dynamics to show variability in DNA transfection performance. *Acta Biomaterialia* 9: 4994–5002.
8. Vitor et al., 2015, Droplet-based microfluidic systems for production and transfection in vitro of non-viral vectors for gene delivery. *RRJPPS* 4, e-ISSN:2347-7857.



P-16

Gebelikte Güvenli Bağışıklamada Ebelerin Etkinliği
Zübeyde Denizci ZİREK, Ayşegül KURT, Akgül Kuru OKTAY

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Doğum Salonu

E-mail: zubeydedenizci@yahoo.com

GİRİŞ: Bağışıklama gebeleri, yenidoğanı, bebekleri enfeksiyon hastalıklarına yakalanmadan önce aşılama ile hasatlıklara karşı korumaya yönelik uygulanmaktadır. Halk sağlığı hizmetlerinin temel taşı olan ebeler bağışıklama hizmetlerinin yürütülmesinde ve etkinliğinde son derece önemli bir role sahiptirler.

AMAÇ ve YÖNTEM: Literatür taraması yapılarak hazırlanan bu makalede gebelikte güvenli bağışıklamada ebelerin aldıkları rolün önemi anlatılmak amaçlanmıştır.

BULGULAR: Aşılama programlarının planlanması ve uygulanması aşamasında ebelerin önemli görevleri bulunmaktadır. Aşıların gerekliliğini topluma yaymak, etkinliğini sürdürmek, uygulamada dikkat edilmesi gereken kuralları bilmek ve kullanmak, aşı sonrası gelişebilecek reaksiyonlara karşı uyanık olmak, aşıların uygulanmaması gereken durumları bilmek ve en önemlisi de kayıtları düzenli tutmaktır.

Özellikle birinci basamakta çalışan ebelerin ev ziyaretleri düzenlemeleri ailelere birebir ulaşmalarına ve aşıların yararlarını anlatmalarına olanak vermektedir. Gebeler görülen fizyolojik bir takım değişiklikler nedeniyle aşı ile önlenemez bazı hastalıklar ve komplikasyonlarına karşı normal nüfusa göre daha yatkındırlar. Aşının koruyucu etkisinden dolayı gebelikte enfeksiyon, intrauterin gelişme geriliği, erken doğum risklerinin azalması, neonatal tetanozun önlenmesi sağlanır.

Gebelikte aşılama rutin önerilen aşılar, gebelikte yapılması kontraendike olanlar ve özel durumlarda uygulanabilen aşılar şeklinde sınıflandırılır. Rutin önerilen aşılar; Erişkin Tip Difteri, Tetanoz, Dozu Azaltılmış, Asellüler Boğmaca (Tdap). Kontraendike aşılar; Kızamık, Kızamıkçık, Kabakulak (KKK), Suçiçeği, BCG Aşısı, İnsan Papillomavirüs (HPV). Özel durumlarda yapılan aşılar; Pnömonokok aşısı, Haemophilus İnfluenzae Tip B, Meningokok aşısı, Hepatit B, Hepatit A, Kuduz, Poliovirus, Sarıhumma aşısı, Tifo, Japon ensefaliti aşısı.

Çocuk sağlığı standartlarının yükseltilmesinde, anne bebek ölümlerinin azaltılmasında, neonatal tetanosun önlenmesinde bağışıklama hizmetlerinin önemi yadsınamaz.

SONUÇ ve ÖNERİLER: Bağışıklama hizmetlerinde görev alan ve toplum ile yakın temas halinde olan ebeler bu hizmetin yürütülmesinde ne kadar etkin olduklarının bilincinde olmalı ve gereken duyarlılığı göstermelidirler. Bağışıklama hizmetlerini yürüten sağlık çalışanlarının ulusal ve uluslararası bağışıklama hizmetleri, yenilikler, yürütülen çalışmalar hakkında düzenli olarak hizmet içi eğitim almaları ve yürütülen bilimsel etkinliklere katılmaları sağlanmalıdır.

ANAHTAR KELİMELEER: Ebe, güvenli bağışıklama, aşılama.

Kaynaklar:

1. Bozkurt, G. Erdim, L. Güvenli Bağışıklamada Ebe Ve Hemşirelerin Sorumlulukları, *Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi*, 2005; 8 (3); 119 – 126.
2. Celep, G., Duyan Ç. A. Gebelikte Aşı Uygulamaları, *Euras J Fam Med*, 2017;6(1):1-10.
3. Gözdemir, E., Kaygusuz, İ. Gebelikte Tetanoz Aşısı, *Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2014;6(3):159-167.





4. Sönmez, Y., Aksakoğlu, G. Gebelikte Tetanoz Aşılama Durumu ve Etkileyen Etmenler, *Sted*, 2005; 14(9):2012-2016.
5. Yaprak, I.ve ark. İki-Altı Yaş Çocuklarda Aşılama Durumu ve Etkileyen Risk Faktörleri, *İzmir Tepecik Hast Derg* 2005;15(1):13-21.



P-17

Sağlıklı Erişkinlere Yapılması Gereken Aşılar

Akgül KURU OKTAY^{1,2}, Zübeyde DENİZCİ ZİREK^{1,2}, Ayşegül Kurt^{1,2}, Seliha DÜNDAR¹, Nevin AÇIK¹

¹İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Doğum Salonu

²Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

E-mail: agulkuru@gmail.com

Erişkinlerde bağışıklama tüm dünyada güncel konulardan biridir. Bu durum erişkinlerde çocukluk dönemi aşılamaındaki eksiklikler, daha önce kazanılan bağışıklığın zaman içinde azalması, çalışma ve sosyal ortamlarda daha fazla hastalık etkenleriyle karşılaşma, kronik hastalıkların artması, yaşlılıkta vücut direncinin zayıflaması ve enfeksiyonların daha ciddi seyretmesi, yeni aşuların erişkin yaş grubunun çocukluk döneminde mevcut olmaması, ulusal/uluslararası seyahatlerin ve göçlerin artması gibi nedenlerden kaynaklanmaktadır. Çünkü immünizasyon hayat boyu devam eden bir süreçtir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), her yıl 2-3 milyon kişinin aşı ile önlenbilir hastalıklar nedeniyle hayatını kaybettiğini, aşılama oranlarının artmasıyla bu ölümlerin yarısının önlenilebileceğini belirtmektedir. Bundan dolayı aşılama, çocukluk döneminde olduğu kadar yetişkinlik döneminde de önem taşımakta olup düzenli olarak yapılması ve izlenmesi, belli aralıklarla tekrarlanması gereken bir çok aşı mevcuttur.

Erişkinlerde yapılan bir çalışmada, katılanların %65'inde difteri, %69'unda tetanoz, %90'ında boğmacaya karşı seropozitifliğin olmadığı ve %78'inin tetanoz, %90'ının boğmaca ve %96'sının da difteri aşısına ihtiyacı olduğu saptanmıştır. Ülkemizde ilk kez 2008'de, Amerikan Bağışıklama Danışma Komitesi (ACIP) önerilerine göre Ulusal Erişkin Aşılama Şeması düzenlenmiştir. Ancak aşıya yanıt oranı; aşının cinsine, kişinin yaşına ve bağışıklık durumuna göre değişiklik göstermektedir.

19 yaş ve üzerindeki tüm erişkinlere birisi azaltılmış difteri ve azaltılmış boğmaca (Tdap) olmak üzere yaşam boyunca 10 yılda bir doz tetanoz-difteri (Td), yılda bir kez influenza; serolojik olarak bağışık olmayanlara 2 doz hepatit A (0,6 ay) ve 3 doz hepatit B (0,1,6 ay), 60 yaş ve üzeri erişkinlere tek doz zoster ve 65 yaş üstündekilere ise her iki pnömokok aşısı birer doz uygulanmalıdır. Sağlıklı erişkinler risk durumu ve yaş gruplarına göre değişmek üzere suçiçeği, pnömokok, kızamık-kızamıkçık-kabakulak (KKK), meningokok, influenza, human papilloma virüs aşısının uygulanması önerilmektedir (Tablo 1). Sağlıklı erişkinlere zorunlu aşular dışında özel durumlarda da (gebelik, kronik hastalıklar seyahat, askerlik, immün yetmezlik ve immün sistemin baskılanması, sağlık çalışanı) tavsiye edilen farklı aşular vardır.

Sonuç olarak, erişkinlerde morbidite ve mortalite bakımından önemli birçok hastalıktan korunmanın en etkin yolu bağışıklamadır. Bağışıklamanın temel faktörü ise aşıdır. Günümüzde küreselleşme ile birlikte ülkeler ve kıtalar arası ticaret, ulaşım ve iletişimin hızlanması, insanların zorunlu göçlere maruz kalması bağışıklık hizmetlerine olan gereksinimi arttırmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Erişkin aşılama, erişkin bağışıklama, immünoprofilaksi, erişkin immünizasyon



Tablo 1 Erişkinlerde yaş gruplarına göre 2016 aşı önerileri ve dozları (ÖZET TABLO)

Aşı	19-26 yaş	27-36 yaş	37-59 yaş	60-64 yaş	≥65 yaş
Td/Tdap ^{1,2}	Her 10 yılda bir rapel doz ³				
İnfluenza	Her yıl 1 doz				
PCV13 ¹	1 doz				1 doz ⁴
PPSV23 ³	2 doz (5 yıl arayla)				1 doz ⁴
Hepatit B ⁵	3 doz (0,1,6.ay)				
Hepatit A ⁵	2 doz (0,6.ay)				
Zoster					1 doz
Suçiçegi ⁵	2 doz (1 ay arayla)				
KKK ⁶	1 veya 2 doz ⁷				
Meningokok	1 doz				
Hib	3 doz (4 hafta arayla)				
HPV	3 doz (0,1-2,6.ay) ⁸				

Td: Tetanoz-difteri; Tdap: Tetanoz-difteri-asetülör boğmaca; Hib: *Haemophilus influenzae* tip b aşısı; HPV: Human papilloma virus aşısı; KKK: Kızamık-kızamıkçık-kabakulak aşısı; PCV13: Konjuge pnömokok aşısı; PPSV23: Polisakkarit pnömokok aşısı.

■ Tüm erişkinlere uygulanması önerilir.
 ■ Risk faktörü veya endikasyonu olan erişkinlere uygulanması önerilir.
 □ Özel bir öneri olmayıp hastanın ve hekimin isteğine göre uygulanabilir.

Kaynaklar:

1. Aşık Z, Çakmak T, Bilgili P. Erişkinlerin Erişkinlik Dönemi Aşuları Hakkındaki Bilgi, Tutum ve Davranışları
2. Öztürk R. Erişkinde Bağışıklama, Klinik Gelişim, 2012; 25: 49-59
3. Akkaya N, Camcıoğlu Y, Gür E, Öztürk R. Çocuk ve Erişkinlerde Aşılama, Doyuran Matbaası, İstanbul, 2010, S.65-84
4. Usluer G. Erişkinde Yeni Aşular, Ankem Derg 2013;27(Ek 2):38-42
5. Eren Ö.O, Güven G.S, Akova M. Güncel Bilgiler Işığında Erişkinlerde Aşılama, Dahili Tıp Bilimleri Dergisi 2006; 13(2): 86-92
6. T.C. Sağlık Bakanlığı-Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği. Ulusal Erişkin Aşılama Şeması. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı; 2009
7. Amerikan Bağışıklama Danışma Komitesi (Acip) 2012. Erişim: http://Asidanisma.Com/2012_Acip_Eriskin_Asilama_A.Asp
8. <http://Ekmud.Org.Tr/Haber/2-Turkiye-Ekmud-Eriskin-Bagisiklama-Akademisi-Basin-Aciklamasi>
9. Erişkin Bağışıklama Rehberi, Türkiye Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği, 2. Güncelleme, Gülmat Matbaacılık, İstanbul, 2016
10. Alpay Y, Ağalar C. Erişkin Bağışıklama, Flora 2016;21(3):95-104

P-18

Rekombinant Protein Aşısı Üretiminde Kullanılan Ekspresyon Sistemleri ve Uygun Ekspresyon Sisteminin Seçimi

Hüseyin CAN¹, Cemal ÜN¹, Muhammet KARAKAVUK², Esra ATALAY ŞAHAR², Şengül CAN³, Aysu DEĞİRMENÇİ DÖŞKAYA², Adnan Yüksel GÜRÜZ², Mert DÖŞKAYA²,

¹ Ege Üniversitesi Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü Moleküler Biyoloji Anabilim Dalı, Bornova/İzmir

² Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Parazitoloji Anabilim Dalı, Bornova/İzmir

³ Manisa Celal Bayar Üniversitesi, Teknokent/Araştırma Girişimcilik ve Yenilikçilik Koordinatörlüğü, Yunusemre/Manisa

E-mail: huseyin.can@ege.edu.tr

Farklı patojenlere ait çeşitli antijenlerin rekombinant olarak üretilip aşı adayı olarak test edilebilmesi için ilgili antijeni kodlayan genin bir vektöre klonlanması, prokaryotik ya da ökaryotik hücre hatlarında eksprese edilmesi ve saflaştırılması gerekmektedir. Aşı adayı antijenlerin üretiminde yaygın olarak kullanılan ekspresyon sistemleri bakteri, maya, böcek ve memeli hücreleridir. Ekspresyon sistemi seçiminde rekombinant olarak üretilecek antijenin prokaryotik bir organizmaya mı yoksa ökaryotik bir organizmaya mı ait olduğu, post-translasyonel modifikasyonlara ihtiyacı, proteolitik enzimlere karşı kararlılığı, proteinin salgılanabilir olup olmaması, yanlış katlanmış formda üretilmiş bir proteinin denatürasyon olasılığı ve üretim için kabul edilebilir maliyete sahip olması büyük önem taşımaktadır. Her bir ekspresyon sisteminin kendi içerisinde avantajları ve dezavantajları bulunmaktadır. Bakteri sisteminde rekombinant antijen üretimi yüksek seviyelerde yapılabilen ve bu sistem post-translasyonel modifikasyonlara gereksinim duymayan aşı antijenlerinin ekspresyonu için uygundur. Yüksek ekspresyon seviyesine sahip, genetik ve fizyolojik özellikleri iyi bilinen ve manipülasyonu kolay olan *Escherichia coli* (*E.coli*) heterolog proteinlerin rekombinant üretiminde en yaygın kullanılan bakteri sistemidir. *E. coli* dışında *Salmonella typhimurium*, *Vibrio cholerae* ve *Bacillus brevis* aşı adayı antijenlerin ekspresyonunda kullanılan bakteri sistemleridir. Özetle bakteri ekspresyon sistemi, üretimi kolay, büyük seviyelerde ekspresyon olanağı ve düşük proteaz aktivitesi gibi avantajlar sahiptir. Diğer taraftan protein çözünürlüğü ve post-translasyonel modifikasyonlar bu ekspresyon sisteminde eksiktir. Ökaryotik ekspresyon sistemleri arasında ekme mayası olan *Saccharomyces cerevisiae* en yaygın olarak kullanılanıdır. *S. cerevisiae*, *E. coli*'de üretilen seviyede bir rekombinant antijen üretimi gerçekleştiremez fakat bu organizma yüksek hücre yoğunluğunda üretilebilmektedir. Rekombinant olarak üretilmiş ilk insan subunit aşı Hepatit B aşısıdır ve bu aşı HBV major yüzey antijenlerinden oluşmakta olup *S. cerevisiae*'de üretilmiştir. Sonraki yıllarda da bir maya olan *Pichia pastoris* yüksek üretim seviyesine sahip olması sebebiyle umut vaat eden bir üretim sistemi olmuştur. Maya hücreleri glikolizasyon ve fosforilasyon gibi proteini modifiye eden post-translasyonel modifikasyonlar için ökaryotik olanakların bazılarını sahiptir ancak, memelilerde görülen glikozilasyondan farklı bir glikozilasyon çeşidine sahip oldukları için bu durum bir dezavantaj olarak kabul edilmektedir. Bir diğer ökaryotik ekspresyon sistemi böcek hücre hatlarıdır. Bu sistemde artropod hücrelerini enfekte edebilen virüsler kullanılmaktadır ve böcek hücrelerinde ilgili aşı adayı antijenik proteinler etkin bir şekilde üretilebilmektedir. Bu ekspresyon sistemi mikrobiyal ekspresyon sistemine göre daha fazla bir maliyete sahiptir. Diğer taraftan böcek ekspresyon sisteminin avantajları elde alındığında yüksek seviyelerde protein üretimi yanında memeli hücre hatlarına yakın post-translasyonel modifikasyonlar gerçekleştirilebilmektedir. Ancak böcek hücre hatlarında meydana gelen glikozilasyonun tam olarak memeli sistemine benzemediği belirtilmiştir. Sonuç olarak, yüksek maliyetli ancak protein modifikasyonlarını en iyi şekilde yapabilen çok sayıda memeli ekspresyon sistemi rekombinant protein üretimi için geliştirilmesine rağmen post-translasyonel modifikasyonlara ihtiyaç duyan birçok aşı halen maya sisteminde eksprese edilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Rekombinant protein, Aşı, Ekspresyon Sistemleri

P-19



Böbrek Naklinden 11 Yıl Sonra Edinilen Suçiçeği Olgusu

Deniz AKYOL¹, Hüsnu PULLUKÇU¹, Aygül ÇELTİK², Gülşen MERMUT¹, Meltem IŞIKGÖZ TAŞBAKAN¹

¹ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir

² Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir

E-mail: tasbakan@yahoo.com

AMAÇ: Erişkin dönemde geçirilen suçiçeği enfeksiyonu pnömoni, hepatit, santral sinir sistemi enfeksiyonu gibi ciddi klinik tablolara yol açabilmektedir. Erişkin bağışıklama önerileri kapsamında da suçiçeği aşılması duyarlı olan her bireye önerilmektedir. Bu yazıda on bir yıl önce böbrek nakli uygulanmış özgeçmişinde suçiçeği geçirmeyen, nakil öncesi/sonrası dönemde de suçiçeği aşılması uygulanmayan immüno-kompromize bir konakta erişkin dönemde edinilen bir suçiçeği olgusu sunulması amaçlanmıştır.

OLGU SUNUMU: Otuz altı yaşında kadın olguya 2007 yılında vezikoüreteral reflü nedeniyle canlıdan böbrek nakli uygulanmış olup immüno-supresif tedavi kullanmaktadır. Olgu yaklaşık bir hafta önce kafa saçlı deriden başlamak üzere tüm vücutta yaygın, kaşıntılı, veziküler vasıfta, ekzantematöz döküntüler ile öncelikle dış merkeze başvurmuştur. İdrar yolu enfeksiyonu ön tanısı ile iki doz sefazolin, sonrasında ampisilin tedavileri verilmiştir. İzlemede yakınmalarında düzelme olmaması, üşüme titreme yakınmaları da ortaya çıkması üzerine kliniğimize başvurmuştur. Suçiçeği ön tanısı ile izleme alınmıştır. Özgeçmişinde suçiçeği geçirmediği, böbrek nakli öncesi/sonrası dönemde de suçiçeği aşılması uygulanmadığı öğrenilmiştir. Rutin tetkiklerinde hemogramında lökosit $3760 \times 10^3/u$, nötrofil %40, lenfosit %48,2, hemoglobin 10,2 g/dL, trombosit $170 \times 10^3/uL$, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri olağan, crp 2 mg/dL olarak bulunmuştur. Asiklovir $3 \times 10 \text{mg/kg}$ intravenöz başlanmıştır. Nefroloji tarafından immüno-supresif tedavisi tekrardan düzenlenmiştir. Ateşli dönemde gönderilen üç set kan kültüründe üreme olmamıştır. Kanda varisella zoster IgM pozitif bulunmuştur. Akciğer grafisinde pnömonik infiltrasyon görülmüştür. İzlemede dört günlük asiklovir tedavi sonrası trombosit sayısı $20 \times 10^3/uL$ olarak görülmüştür. Aktif kanama bulgusu olmamıştır. Lökosit ve hemoglobin sayısında düşme olmamıştır. Periferik yayma incelemesinde ek patoloji saptanmayan olgunun trombositopeni asiklovir ile ilişkilendirilerek sonlandırılmış, valasiklovir 500mg tb (3×2) / gün peroral başlanmıştır. Antiviral tedavisi toplam on dört güne tamamlanmış olup tüm döküntüler de krutlanmıştır. Tedavi tamamlandıktan bir hafta sonra bakılan hemogram incelemede trombositopeninin düzeldiği görülmüştür.

SONUÇ: İmmüno-kompromize olgulara bağışıklık baskılayıcı tedavinin antikor yanıtını azaltabileceği yönünde endişelerden dolayı solid organ alıcılarında öncelikli olarak nakil öncesi suçiçeği aşılması önerilmektedir. Ancak nakil öncesi aşılama yapılmadıysa da nakil sonrası olguların takiplerinde aşılama açısından da takip edilmesi, erişkin dönemde edinilen döküntülü hastalıkların yol açabileceği ciddi morbidite/mortalite ile seyredebilecek klinik tablolar için önem teşkil etmektedir.



P-20

Granülomatöz amoebik ensefalite karşı aşı geliştirmede kullanılabilir multi-epitop proteinin biyoinformatik yöntemlerle tasarlanması

Mehmet Aykur¹, Muhammet Karakavuk^{1,2}, Hande Dağcı¹, Adnan Yüksel Gürüz¹, Mert Döşkaya¹

¹ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Parazitoloji Anabilim Dalı, Bornova/İzmir, 35100, Türkiye

² Ege Üniversitesi, Ödemiş Meslek Yüksek Okulu, Laborant ve Veteriner Sağlık Programı, Ödemiş/İzmir

E-mail: mehmetaykur@gmail.com

GİRİŞ ve AMAÇ: *Acanthamoeba* sp.'nin sebep olduğu granülomatöz amoebik ensefalit (GAE) immün sistemi baskılanmış veya zayıflatılmış hastalarda ortaya çıkar ve neredeyse her zaman ölüme sebep olur. Dünyada bildirilen 400'den fazla vaka bildirilmiş ve bunların sadece %2-3'ü hayatta kalabilmiştir. GAE ölümlerinin toplam sayısına ve HIV / AIDS hastalarındaki toplam ölümlere dayanarak, ABD'de yaklaşık 10000 HIV / AIDS ölümü başına yaklaşık 1.57 GAE ölüm oranı hesaplanmıştır.

Acanthamoeba'nın neden olduğu santral sinir sistemi (SSS) enfeksiyonlarının çeşitli faktörler nedeniyle tedavi edilmesi zordur çünkü antimikrobiyal ajanlar amibi öldürmek yerine ancak durdurmakta, SSS'e çok toksik veya SSS'de yeterli konsantrasyona ulaşamamaktadırlar. Sonuç olarak, *Acanthamoeba*'ya bağlı sistemik enfeksiyonun tedavisine optimal yaklaşım hala belirsizdir. GAE'nin başarılı bir şekilde tedavi edilmesi olasılığı, yaklaşık % 90 vaka ölüm oranıyla zayıf kalmaktadır.

Acanthamoeba keratite karşı korumak için çeşitli aşilar tasarlanmıştır. Mannozy kaynaklı sitopatik protein (MIP-133) ve *Acanthamoeba* plazminojen aktivatörü (aPA) hem oral aşı olarak denenmiş hem de keratitin sınırlandırılmasında etkili bulunmuştur. Ancak, *Acanthamoeba*'nın sebep olduğu granülomatöz amoebik ensefalit için tasarlanmış herhangi bir aşı adayı veya aşı çalışması bulunmamaktadır. Bu çalışmada, *Acanthamoeba* sp.'nin sebep olduğu granülomatöz amoebik ensefalite karşı aşı geliştirmede kullanılabilir multi-epitop proteinin biyoinformatik yöntemlerle tasarlanması amaçlanmıştır.

MATERYAL ve METOD: *Acanthamoeba* izolatları invazyonun başlangıç aşamasında, yüzeyinde eksprese edilen bir mannozy-bağlayıcı protein (MBP) ile konağa ait epitelyal hücre yüzeyinde mannoz glikoproteinlerine bağlandığı ortaya konulmuştur. Bu proteinin aminoasit ve nükleik asit dizileri AmoebaDB (<http://amoebadb.org/amoeba/>) ve NCBI GenBank (www.ncbi.nlm.nih.gov/genbank/) veri tabanları kullanılarak belirlenmiştir. Antijenik MHC-1 ve B hücre epitoplari ise Immune Epitope Database (www.iedb.org) ve SVMTriP (sysbio.unl.edu/SVMTriP) adreslerinde bulunan biyoinformatik teknikler kullanılarak saptanmıştır. MHC-1 analizi; H-2-Db ve H-2 Dd allelleri ile gerçekleştirilmiştir. Antijenik epitoplarda N-glikozilasyon ve O-glikozilasyon analizleri, NetNGlyc 1.0 Server (www.cbs.dtu.dk/services/NetNGlyc/) ve NetOGlyc 4.0 Server (www.cbs.dtu.dk/services/NetOGlyc/) glikozilasyon biyoinformatik programları ile yapılmıştır.

SONUÇ: Mannozy kaynaklı sitopatik protein'in (MIP-133) H-2-Db ve H-2 Dd allelleri ile yapılan MHC-1 analizi sonucunda 6 antijenik epitop tespit edilmiştir. B hücre epitop analizinde 10 farklı antijenik bölge saptanmıştır. MIP- 133 proteinin glikozilasyon bölgeleri analizi sonucunda 7 adet N-glikozilasyon, 3 adet O-glikozilasyon bölgesi saptanmıştır.

TARTIŞMA: Aşı adayı antijen tasarımı çalışmalarında biyoinformatik yöntemler oldukça önemli yer tutmaktadır. Biyoinformatik yöntemler ile aşı adayı proteinin tahmini antijenik bölgeleri saptanmaktadır. Bizim çalışmamızda kullanılan MIP-133 proteinin hücresel ve humoral immün yanıtı yeterince uyabilecek bölgelere sahip olduğu gösterilmiştir. Ancak yüksek sayıda N ve O-



glikolizasyon bölgelerine sahip olması prokaryotik sistemlerde üretilmesinin zor olabileceğini ve bu yüzden ökaryotik sistemlerde eksprese edilmesinin uygun olacağı düşünülmüştür.

ANAHTAR KELİMELER: *Acanthamoeba* sp., Granümatöz amoebik ensafalit, Aşı, Biyoinformatik

P-21

Sentetik Biyoloji ve Biyomoleküler Mühendislik ile Aşı Geliştirmede Yeni Süreç
Umut ŞAHAR, Savaş İZZETOĞLU

Ege Üniversitesi Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Moleküler Biyoloji Anabilim Dalı,
Bornova/İzmir, 35040, Türkiye

E-mail: umut.sahar@ege.edu.tr

Aşı geliştirmede kullanılan klasik yöntemlere alternatif, yerinde antijen üretimi konusunda devrimsel yaklaşımlar sunan iki multi-disiplin alan öne çıkmaktadır. Bu alanlar Sentetik Biyoloji ve Biyomoleküler Mühendisliktir. Bu derleme çalışmada yeni nesil biyomolekül tasarımı ve üretiminin aşısı alanındaki katkısı değerlendirilmiştir.

Sentetik biyoloji, yeni biyolojik parçaların, cihazların ve sistemlerin tasarımı ve inşası ile mevcut doğal biyolojik sistemlerin yararlı amaçlar için yeniden tasarlanmasıdır. Biyomoleküler Mühendislik ile karbohidratlar, proteinler, nükleik asitler ve lipitler manipüle edilebilir. Örneğin metabolik oligosakkarit mühendisliği, doğal olmayan monosakkarit analoglarının canlı hücrelere dışarıdan verildiği ve biyosentetik olarak hücre yüzeyi glikanlarına dahil edildiği yeni bir teknolojidir.

Bu yeni nesil araştırma alanları sayesinde ortaya çıkan teknoloji ile modifiye edilmiş bir glikan molekülü immün yanıtı artırabilir ve bir tümör hücresinin hedef olmasını sağlayabilir veya bir hücre yüzeyinin işaretlenmesi sonucu hedef olmaktan çıkarılabilir.

Sentetik genetik materyalin eldesi ve bunun hücre içinde işlevsel olması sentetik biyoloji ve kimyasal biyolojideki ileri adımlarla sağlanmıştır. Bu sayede antijenlerin programlı biyosentezinin imkânı doğmuştur. Bunun yanında aşısı için kullanılacak rekombinant protein etkisini artıracak yapısal katkılar için biyomoleküler mühendislik kullanılabilir. Bu yapısal oluşumlara proteinin stabilitesi, hedefin açığa çıkarılması, gen ekspresyonunun artırılması sayılabilir.



P-22

Yeni Nesil Kanser İlaçlarının ve Aşılarının Geliştirilmesinde Sialoglikanlar

Umut ŞAHAR, Savaş İZZETOĞLU

Ege Üniversitesi Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Moleküler Biyoloji Anabilim Dalı,
Bornova/İzmir, 35040, Türkiye

E-mail: umut.sahar@ege.edu.tr

Normal dokuya kıyasla, hücrenin kötü huylu (malignant) tümöre dönüşümü sırasında hücrenin glikozilasyonu, kanserin mikroçevresindeki glikoziltransferazlar, glikosidazlar ve glikan taşıyıcıları ile birlikte ciddi ölçüde değişim göstermektedir. Kanserleşme esnasında meydana gelen glikozilasyon değişikliklerinin belirlenmesi, hem tanı konmasında ve hem de yüksek oranda tedavide yol gösterme potansiyeli nedeniyle önemlidir. Hücrenin kötü huylu kanser hücrene dönüşmesinde en önemli anahtar değişiklik glikokonjugatlardaki (glikoprotein, glikolipit ve proteoglikan) sialik asit (Sia, Neu5Ac) miktarlarının değişmesidir. Kanser hücrenin yüzeyinde, sialillenmiş glikanlarda (sialilasyon) totalde ciddi bir artış gözlenir. Bir başka deyişle, Sialik asitlerin tümörlü dokularda yüksek oranda ifade olması tümör büyümesini tetiklemektedir. Bu nedenle; son yıllarda yapılan birçok çalışmada sialik asitler, kanser için potansiyel bir terapötik hedef olarak tanımlanmaktadır.

Sialik asit ekspresyonunu etkileyen bazı yaklaşımlar, kanser hücrelerindeki farklı birçok kilit işlemi aynı anda etkilemekte ve bu durum kanser tedavisi için büyük umutlar vaat etmektedir. Örneğin; Sialokarbohidrat temelli anti kanser aşıların (örneğin faz III aşamasındaki Theratope (Biomera) anti-glikan aşısı) geçmişi ve geleceği birçok araştırmacı tarafından değerlendirilmiştir. Sentetik sialik asitleri kanser hücrelerine gönderme dışında spesifik tümör sialoglikanlarına karşı hastaları aşılama stratejileri de geliştirilmiştir. Kanser hastalarında sialoglikanlara karşı oluşturulmuş antikörlerin varlığının belirlenmesi, tümör ile ilişkili karbohidrat antijenlerinin (TACA) immün sistem tarafından kendinden olmayan olarak algılandığını ve anti tümöral immün cevabı uyardığını düşündürmektedir. Bu nedenle klinik araştırmalarda, humoral ve hücrenel anti tümöral immün cevabın uyarılmasını sağlamak için, sadece kanser hücrelerinde ifade olan sialoglikanlar (fukozil-GM1, GD1a, GM2, GM3, GD3, SLeA/X, STn, PSA, musinler gibi) saflaştırılıp/sentezlenip immün adjuvanlar ile birleştirilmiştir.

Bu aşıların yanında, spesifik tümör sialoglikanlarına yönelik terapötik antikörler de kanser immünoterapisi için güçlü bir strateji olabilmektedir. Klinik araştırmalarda elde edilen sonuçlar, sialik asit temelli anti-kanser aşıların geliştirilmesi yönünde cesaret verici veriler sunmaktadır. Bu nedenle, hücrenel sialik asit sentez makinesi ile etkileşen sialik asit analoglarının tasarlanması tedavi yöntemi olarak potansiyel bir yaklaşım olarak öngörülmektedir.



International
Society for
ISV
VACCINES

24-26 Mayıs 2018
May

Ege Üniversitesi, Biyomühendislik Bölümü Konferans Salonu, İzmir
Ege University, Faculty of Engineering, Department of Bioengineering Conference Center, Izmir/Turkey

BİLDİRİ KİTABI



www.2018abk.com

➤ **2. Uluslararası
Aşı Bilimi Kongresi & ISV Destekli
DNA Aşısı Çalıştayı**

➤ **2nd International
Vaccinology Congress
& DNA Vaccine Workshop
supported by ISV**

