

İMMÜN KORUYUCU AJAN OLARAK SAĞLIKLI BİREYLERDE CpG ODN'LERİN KULLANIMI VE HASTALARDAKİ SİTOKİN FIRTINASINI ENGELLEMELİK İÇİN İMMÜNBAŞKILAYICI A151 ODN TEDAVİSİ

İHSAN GÜRSEL

Thorlab, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü,
Bilkent Üniversitesi,
Ankara, Türkiye

Bağıışıklık Oluşum Süreci

Doğal Bağışıklık

- Enflamatuvar İmmün Etki
- Hafıza (Yok)

Edinsel Bağışıklık

- Antijene Özgü
- Hafıza (Var)

Granülositler, Makrofajlar

Dendritik hücre (DC)

Doğal Öldürücü hücre (NK)

TLRs
NLRs
RLRs

Sitokinler
Kemokinler
İnterferonlar
IgM

Antijen sunumu
NK yollu ölüm

T hücre, B hücre etkinleşmesi:

Antijene özgü

1) Antikorlar (IgG, A, E)

2) Hücresel immün yanıt
(CTL, Th, Treg)

dakika

saat

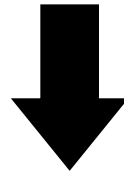
gün

ay

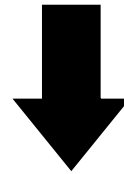
yıl

Bakteri DNAsı bir tehlike sinyali

-NNNAACpGTTNNN-



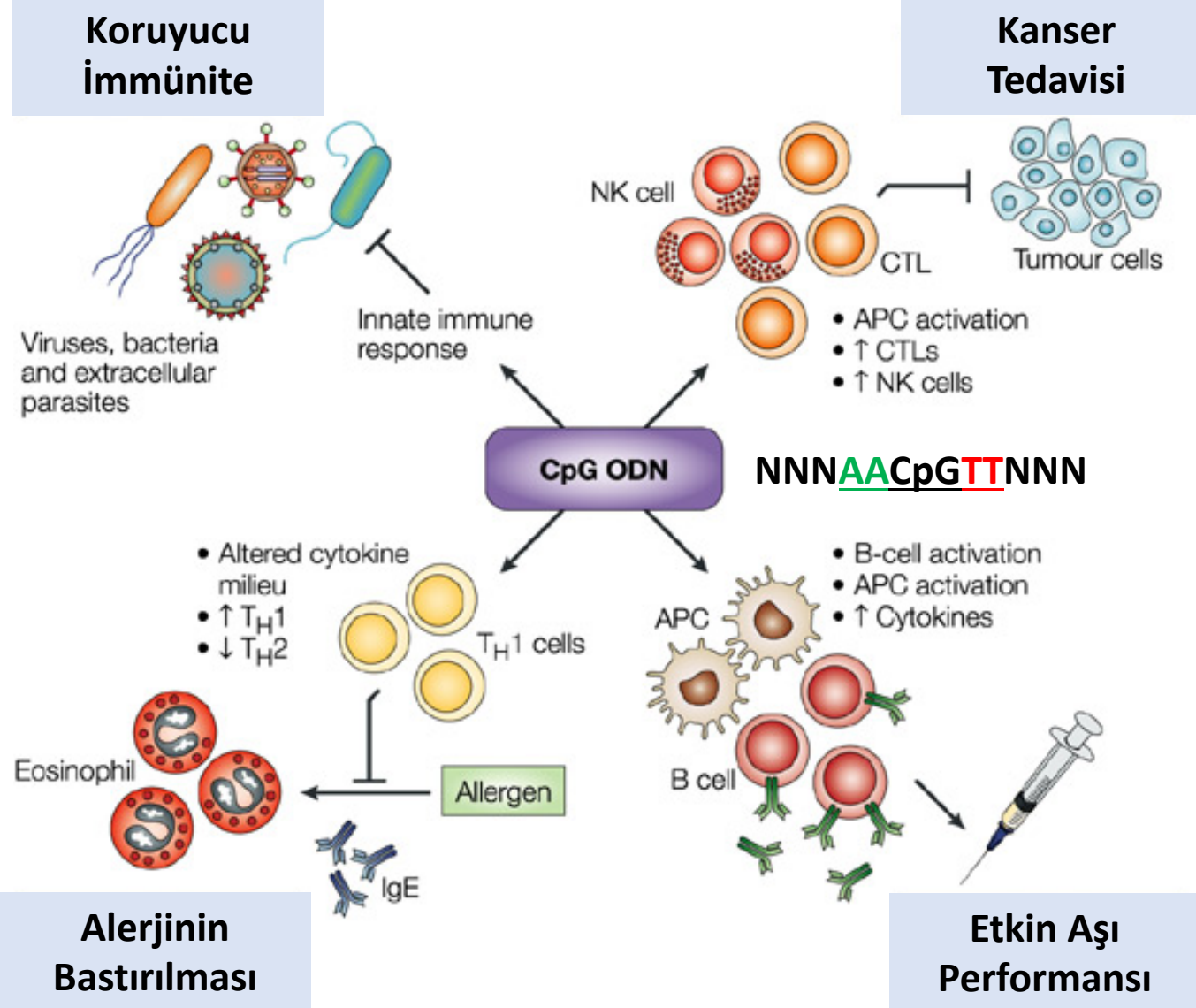
CpG Motifleri



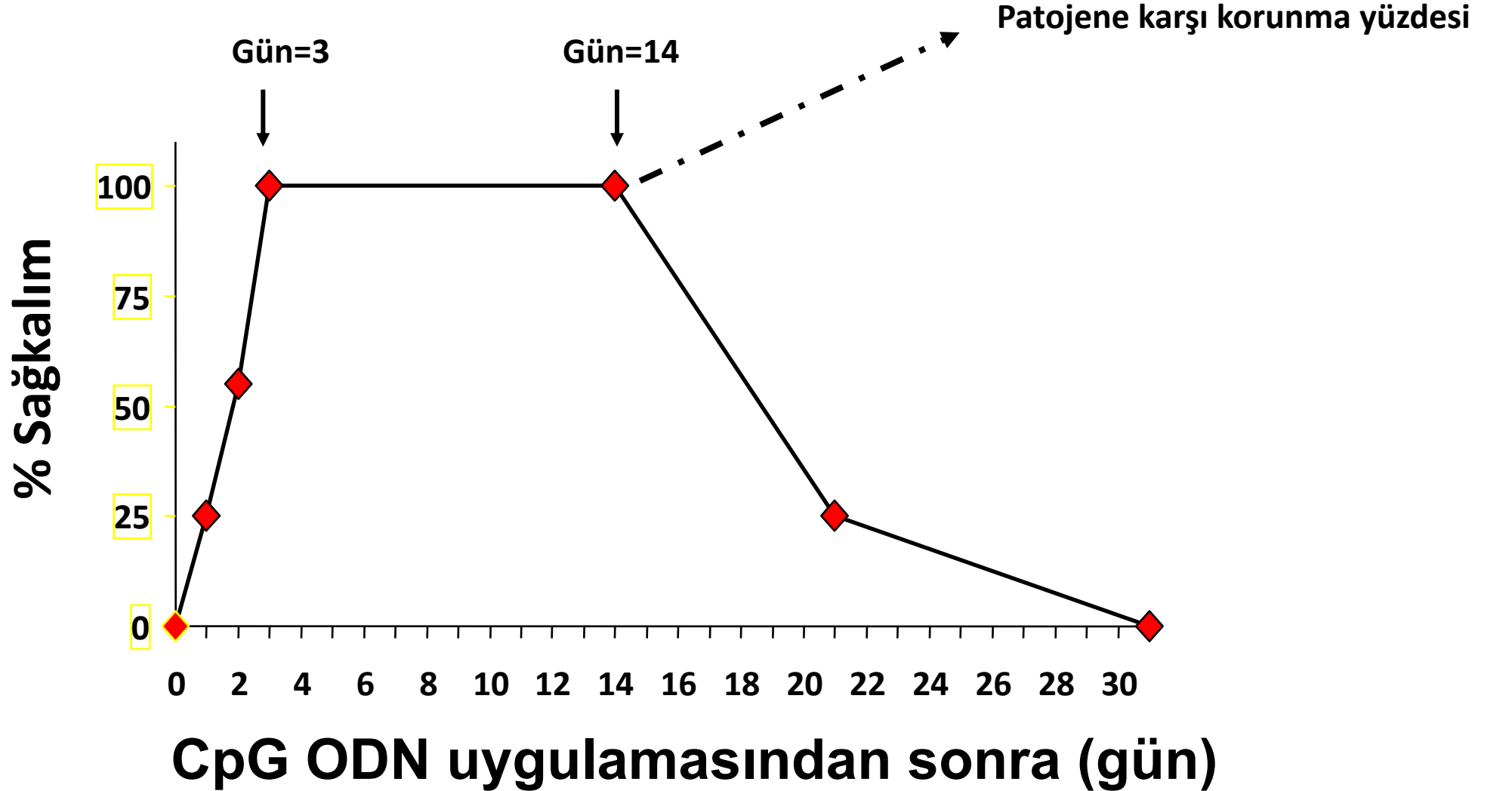
TLR9 Reseptörü

Doğal bağışıklığın etkinleşmesi

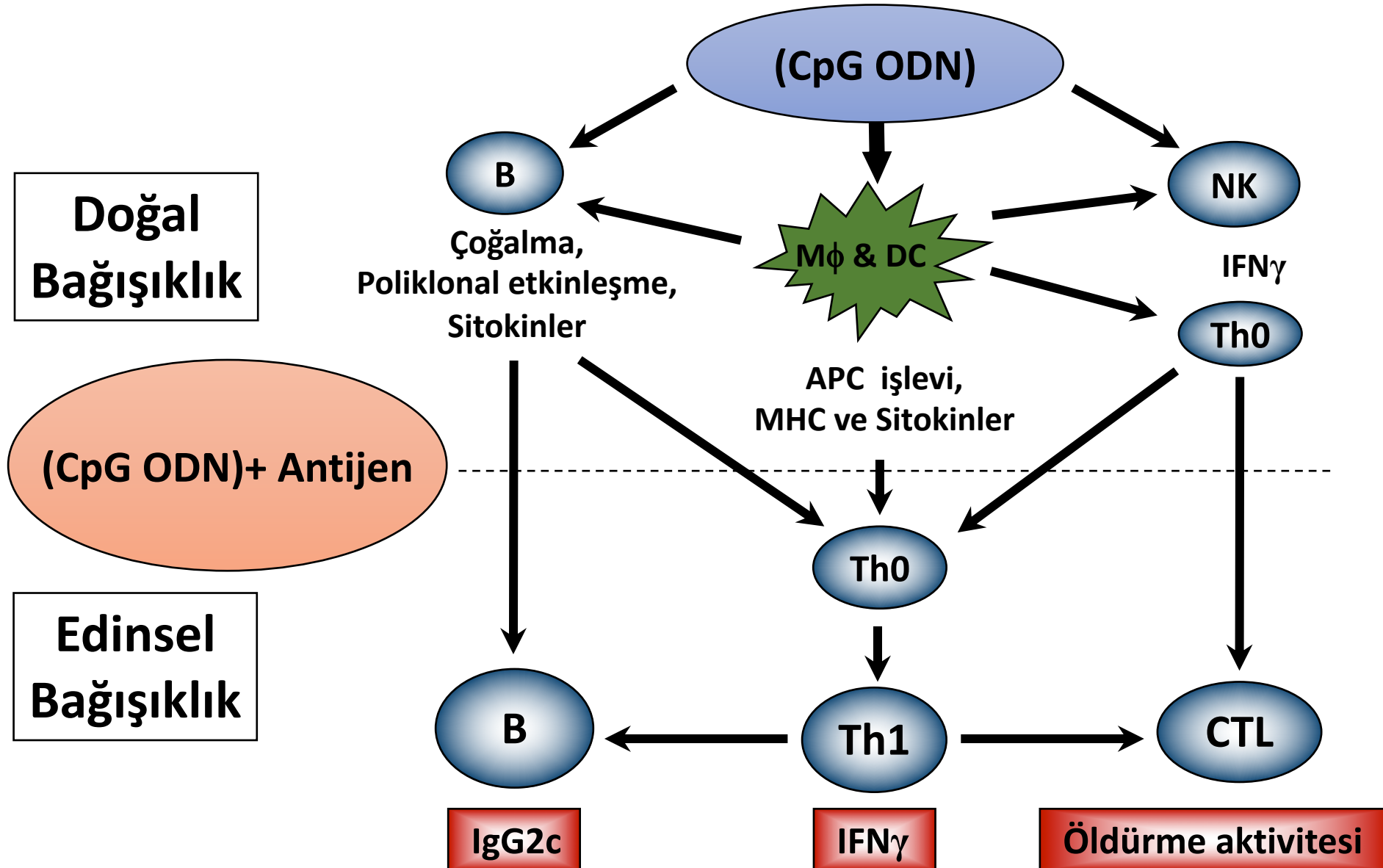
Neden CpG ODN'ler?



CpG Yollu korunma Kinetiđi



TLR Ulakları Doğal ve Edinsel Bağışıklığı Yönlendirerek Enfeksiyondan korunmamızı sağlarlar

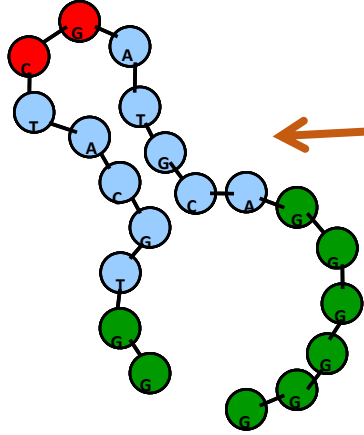


CpG ODN Hepatit B aşılarında da kullanılmaktadır



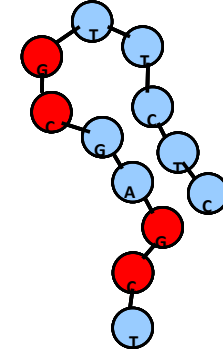
Değişik CpG ODN Tipleri

A/D-Tipi

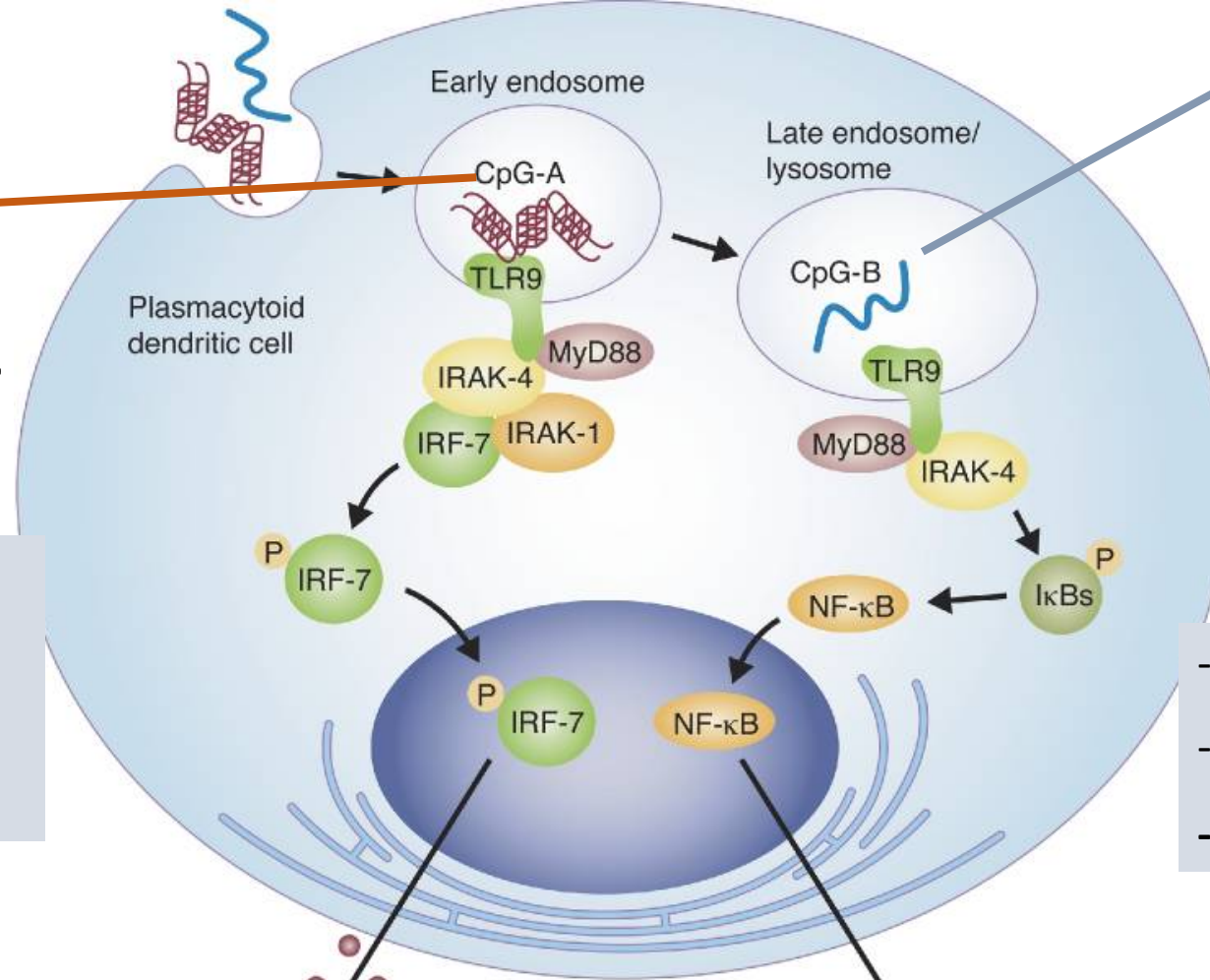


- 1 CpG motifi
-polyG
-PS-PO-PS
karışık omurgalı

B/K-Tipi



->1 CpG motifi
-polyG yoksunu
- PS omurgalı



Tip I interferon

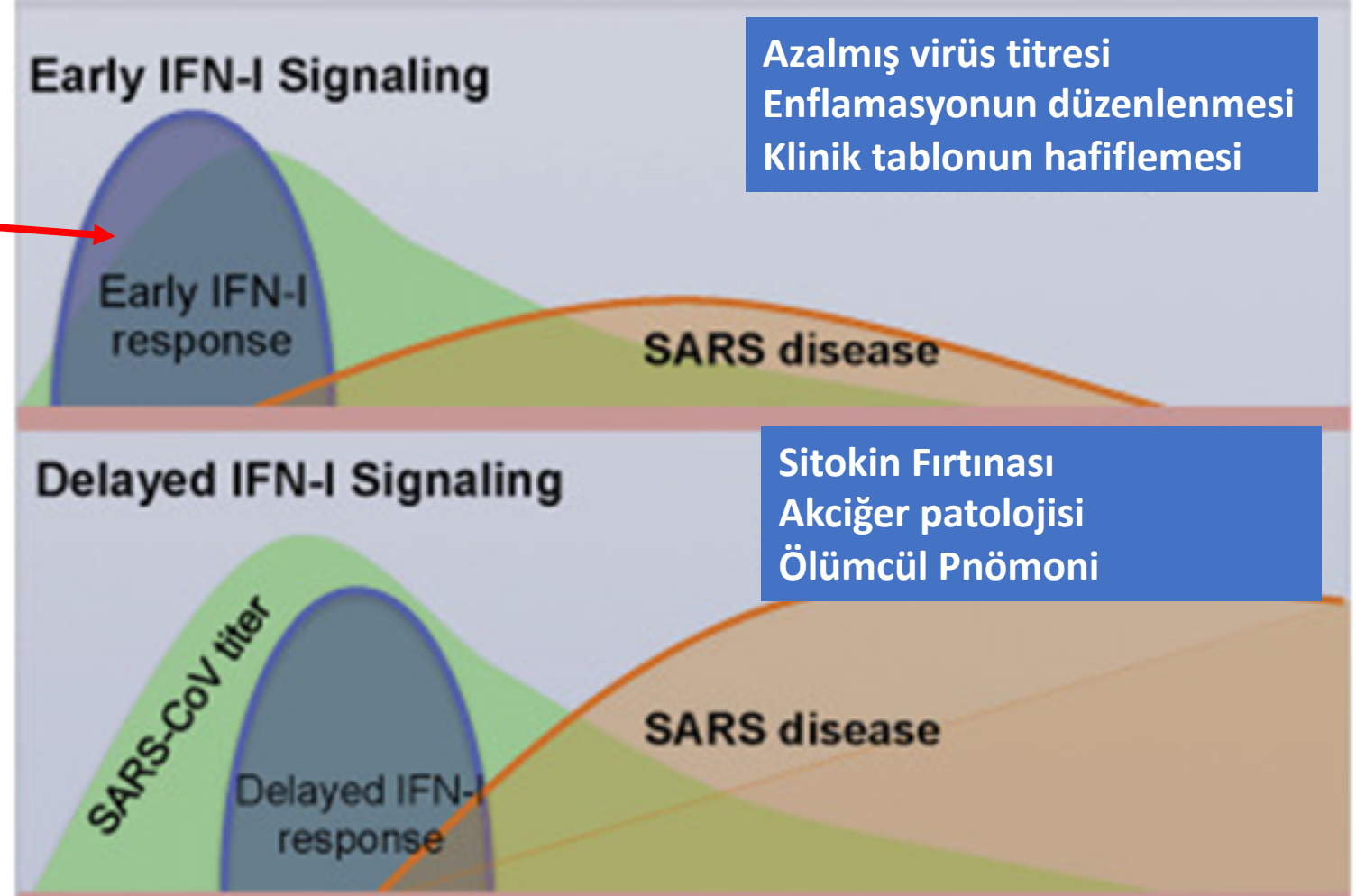
Innate response

DC maturation
↓
Adaptive response

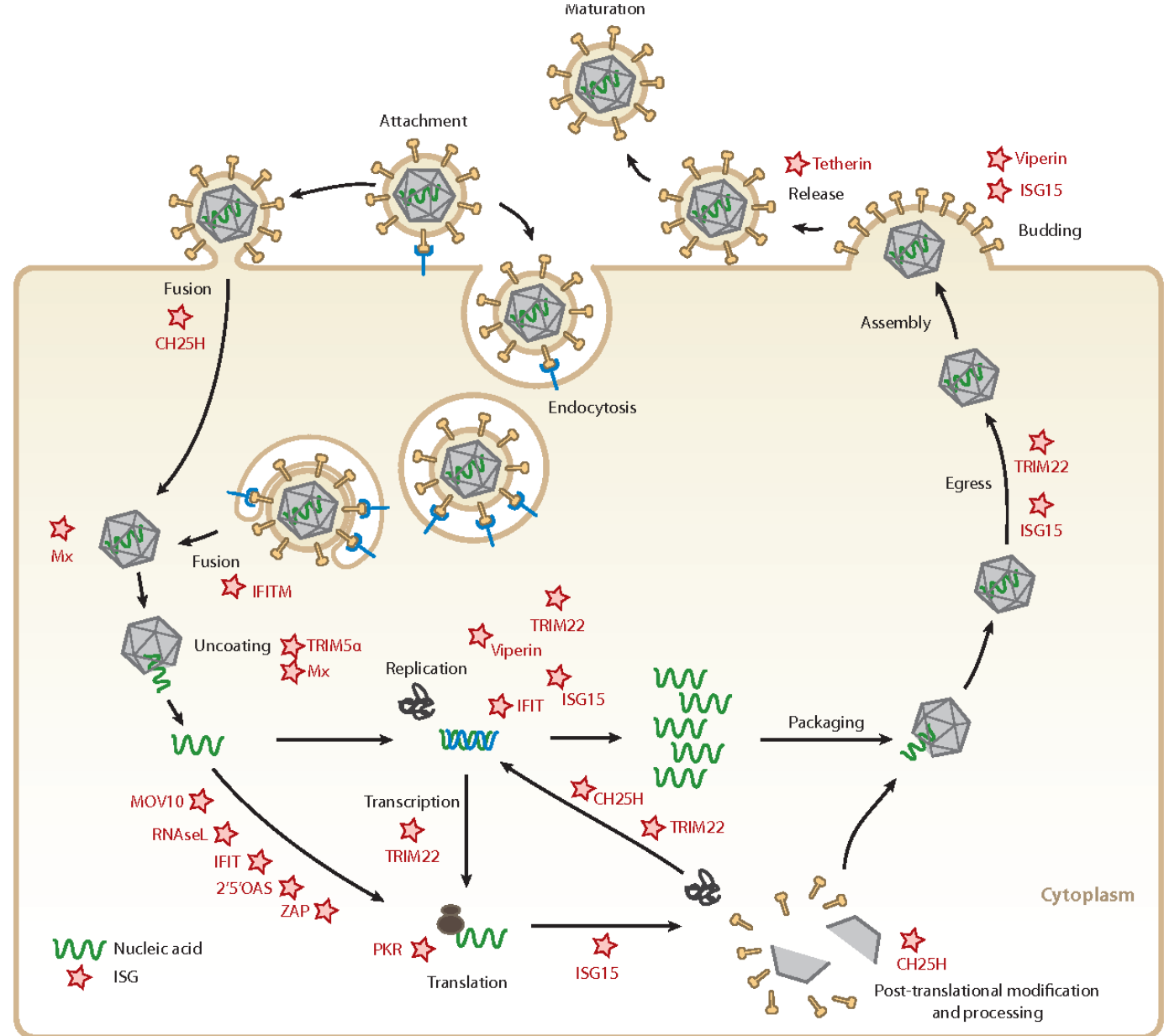
Erken Tip-I interferon üretimi KOVİD-19 hastalığının şiddetini geriletmektedir



CpG ODN enjeksiyonu
Erken İnterferon yanıtı

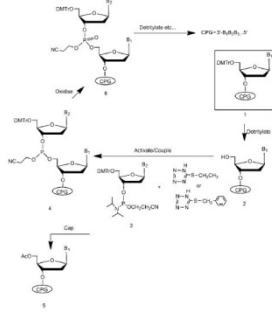
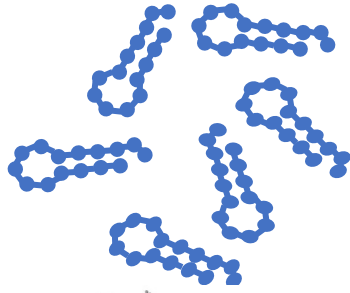


İnterferonla uyarılan genlerin ürünleri (*) virüsün yaşam döngüsünün değişik aşamalarında etkili olmaktadır



Enfeksiyonlardan Korunmada CpG ODN'in Rolü

<u>Konak</u>	<u>Patojen</u>		<u>Korunma (%)</u>
Fare	Listeria	↕	100
Fare	Franciscella		100
Fare	Tuberculosis		80-100
Fare	Anthrax		75-100
Fare	HSV-2	↕	50
Fare	Ebola		50
Fare	Friend retrovirus		75
Fare	Sıtma	↕	80
Fare	Leishmania		100
Maymun	Leishmania		100
Tavuk	E.coli		90-100
Somon	Pankreatik nekroz virüsü	Virüs	90



CpG ODN'lerin Sentezi

MerMade6 ile
sentezi

ODN'lerin NH_3OH
ile kesilmesi ve
 ddH_2O ile
çözülmesi

Konsantrasyon ve miktar tayini

Nanodrop ile
konsantrasyon
tayini

Paketlenecek miktarlarda
cam tüplere alikotlanması





Solüsyonun **sıvı azotta** hızlıca dondurulması

CpG ODN'in liyofilizasyonu

Liyofilizatör ile solüsyondaki donmuş **ddH₂O** süblimleştirilerek uçurulur

Elde edilen toz fazdaki **CpG ODN** paketlenir



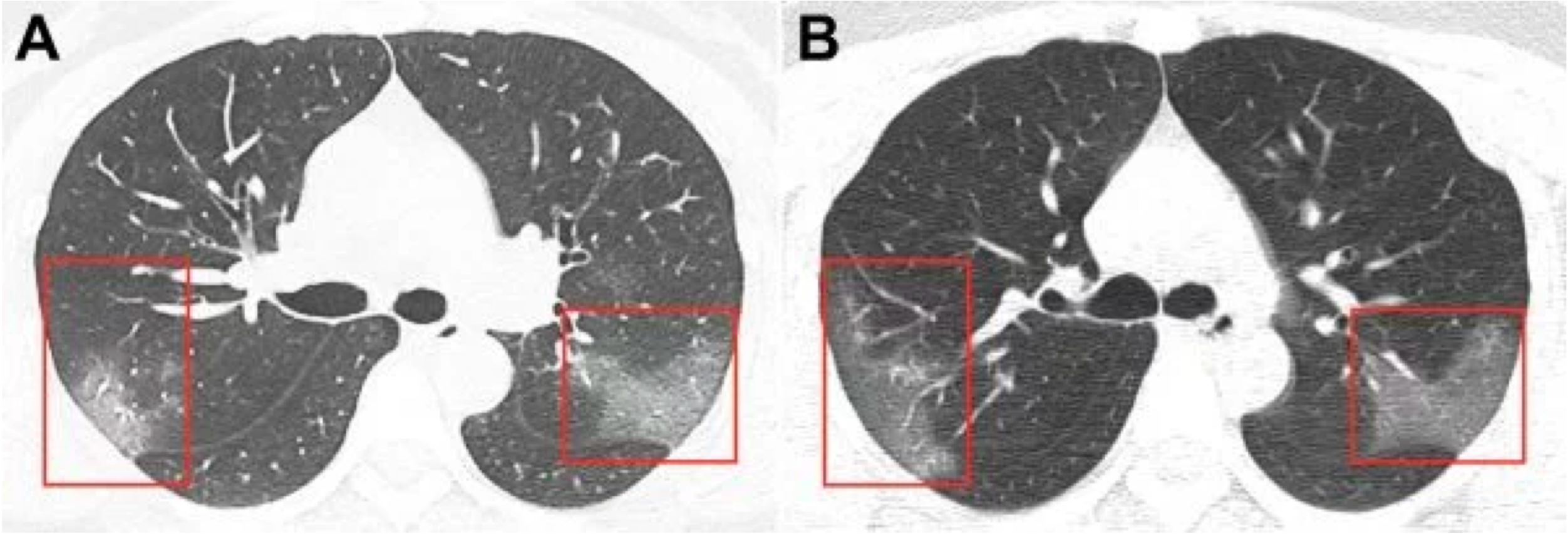
Toz CpG ODN, Salin ve Enjektör ile paketlenmesi

10 veya 30 dozluk paketler oluşturulacaktır

Günlük 15-20 bin doz hazırlanabilir

HASTALARDAKİ SİTOKİN FIRTINASINI ENGELLEMELİK İÇİN İMMÜNBAŞKILAYICI A151 ÖDN TEDAVİSİ

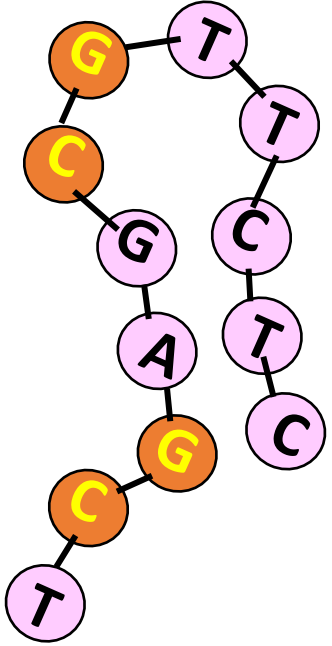
Sitokin fırtınası akciğer patolojisinin gelişmesine yol açmaktadır



SORU: DNA'mız sadece yaşamın kodunu barındıran bir molekül mü?

DNA bağışıklık sistemi hücreleri üzerinde immün düzenleyici etki yapabilen bir moleküldür.

Uyarıcı

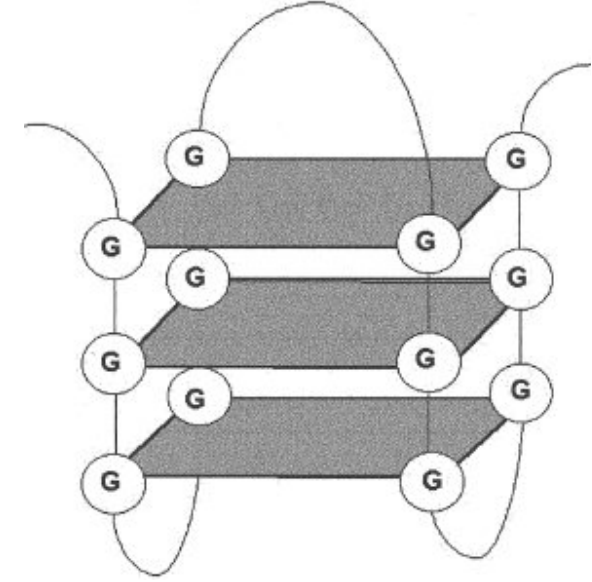


CpG ODN

Bakteri DNAsını taklit eden motifmimic



Baskılayıcı

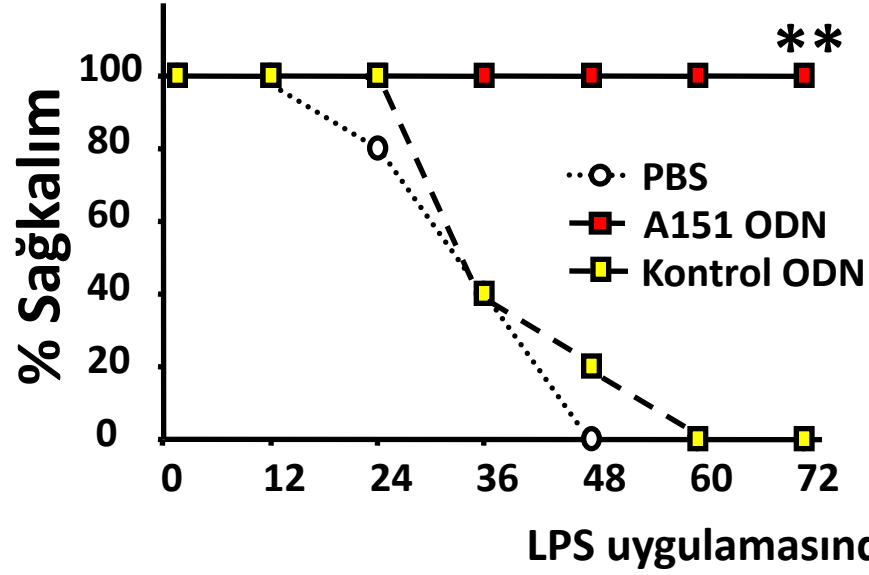


(TTAGGG)_n

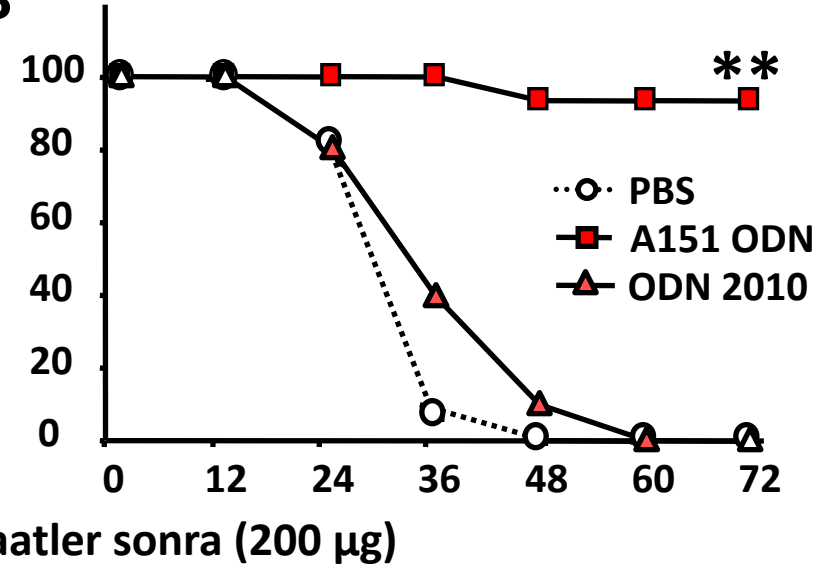
A memeli DNA taklit eden motif

Sitokin fırtınası aracılı septik şoktan A151 ODN kullanarak korunma

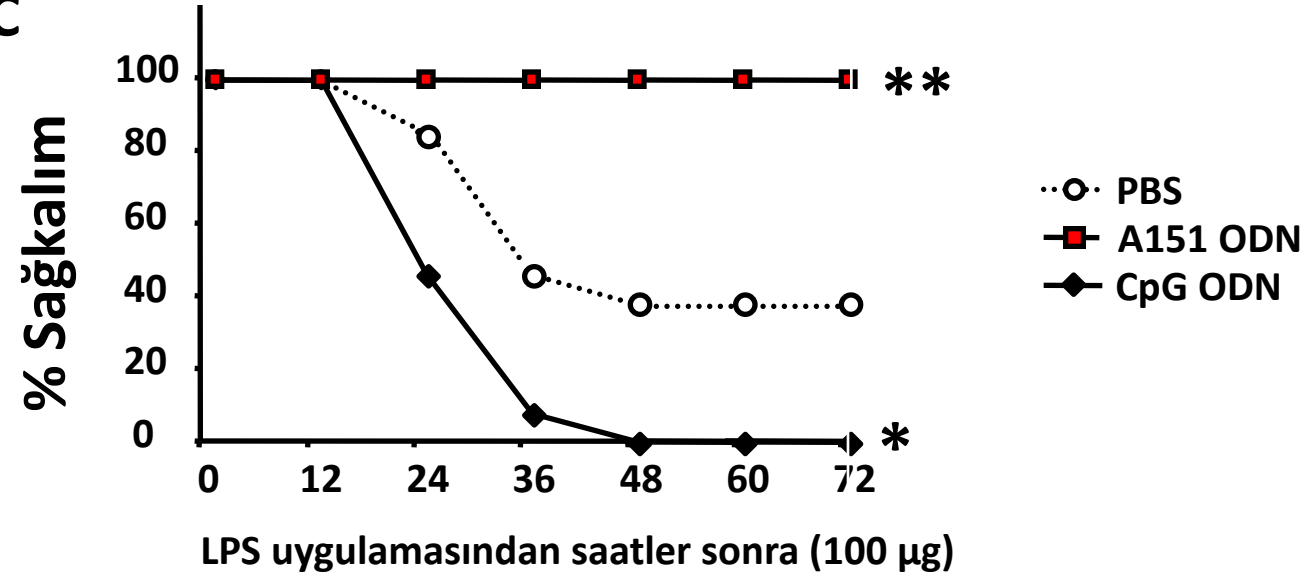
A



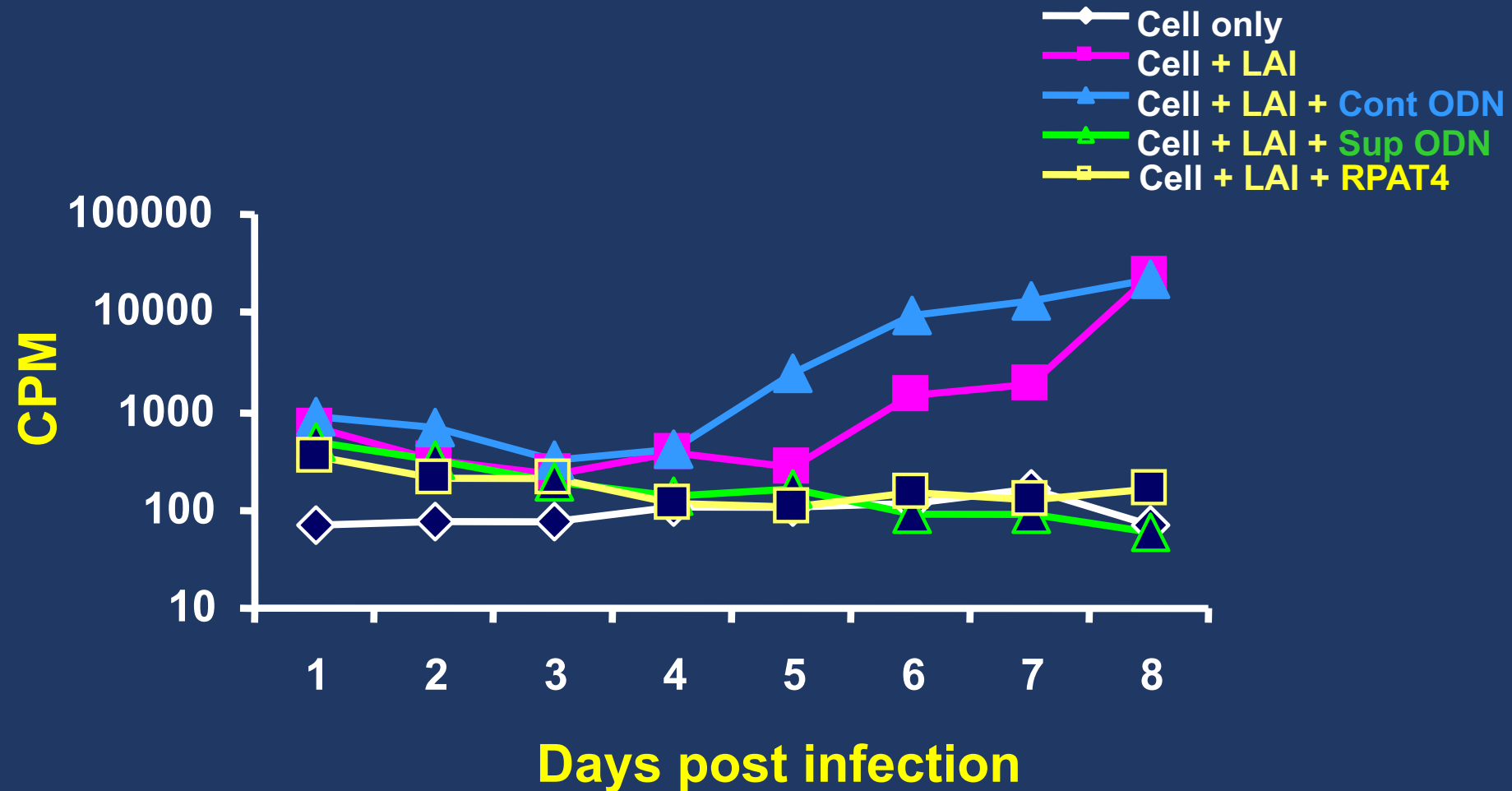
B



C



A151 ODN HIV enfeksiyonunu engellemektedir



SONUÇ OLARAK

- Hastalık semptomları başlamadan CpG ODN kullanarak en az 15 günlük bir süre için korunma sağlamak mümkündür.
- Bu süre içinde SARS-CoV-2 ile karşılaşıldığında semptom göstermeden bağışıklık geliştirmek olasıdır.
- Hasta bireylerde Akciğer patolojisi geliştiğinde immün baskılayıcı ODN kullanarak sitokin fırtınasını bastırmak olasıdır.

TEŞEKKÜRLER