

# İNAKTİF COVID-19 AŞISI GELİŞTİRİLMESİ

**Prof. Dr. Osman ERGANİŞ**

## **PROJE ORTAKLARI**

SELÇUK ÜNİVERSİTESİ  
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA  
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ  
PENDİK VETERİNER KONTROL ENSTİTÜSÜ  
TÜBİTAK MAM  
VETAL A.Ş. (AŞI VE ANTİSERUM ÜRETİM FİRMASI)

## **PANDEMİLERDE AŞI GELİŞTİRİLMESİ.....için**

- 1- İnaktif Aşı Hazırlanması:** Daha kısa sürelerde sonuca varılabilir.
- 2- Klasik Attenüe Aşı Hazırlanması:** Ne zaman attenüe suş elde edilebileceğini kestirmek mümkün değildir.
- 3- Vektör Aşılar:** Bazı viruslara gen aktarımı ile
- 4- Rekombinant protein Aşıları:** Bazı virüs, maya, bakteri veya bitkilerde koruyucu antijenlerin rekombine sentezi ve purifikasyonu....
- 5- Sentetik Peptid Aşılar:** Koruyucu antijenik proteinlerin sentetik peptidler olarak sentezlenmesi ile ...
- 6- DNA aşıları....**
- 7-mRNA aşıları.....**

***Subunit aşılar: Ticari olarak satılanlar...***

- ✓ Hepatit B virüsüne karşı Sci-B-Vac™;
- ✓ insan papilloma virüsüne (HPV) karşı Cervarix®, Gardasil® ve Gardasil9®
- ✓ sıtmaya karşı Mosquirix™

***Sentetik peptit aşılar:***

***Halen çalışmaları devam eden.....***

- ✓ malaria
- ✓ hepatitis C
- ✓ HIV
- ✓ influenza,
- ✓ insan papilloma virus (HPV)
  
- ✓ şap hastalığı
- ✓ Afrika domuz vebası
- ✓ antraks

Showing 2425 of 2425 genomes sampled between Dec 2019 and Mar 2020.



## Phylogeny

Country ^

- |              |                |
|--------------|----------------|
| China        | Belgium        |
| Hong Kong    | Luxembourg     |
| Taiwan       | Germany        |
| Japan        | Austria        |
| South Korea  | Switzerland    |
| Nepal        | Italy          |
| India        | Spain          |
| Vietnam      | Czech Republic |
| Cambodia     | United Kingdom |
| Thailand     | Ireland        |
| Malaysia     | Finland        |
| Singapore    | Sweden         |
| Australia    | Portugal       |
| New Zealand  | Greece         |
| Saudi Arabia | Nigeria        |
| Kuwait       | Senegal        |
| Iran         | Algeria        |
| Pakistan     | Congo          |
| Georgia      | South Africa   |
| Russia       | Chile          |
| Europe       | Ecuador        |
| Slovakia     | Brazil         |
| Poland       | Colombia       |
| Hungary      | Panama         |
| France       | Mexico         |
| Iceland      | USA            |
| Norway       | Canada         |
| Denmark      | Croatia        |
| Netherlands  |                |

RESET LAYOUT

2019-Dec-03 2019-Dec-17 2020-Jan-01 2020-Jan-15 2020-Jan-29 2020-Feb-12 2020-Feb-26 2020-Mar-11 2020-Mar

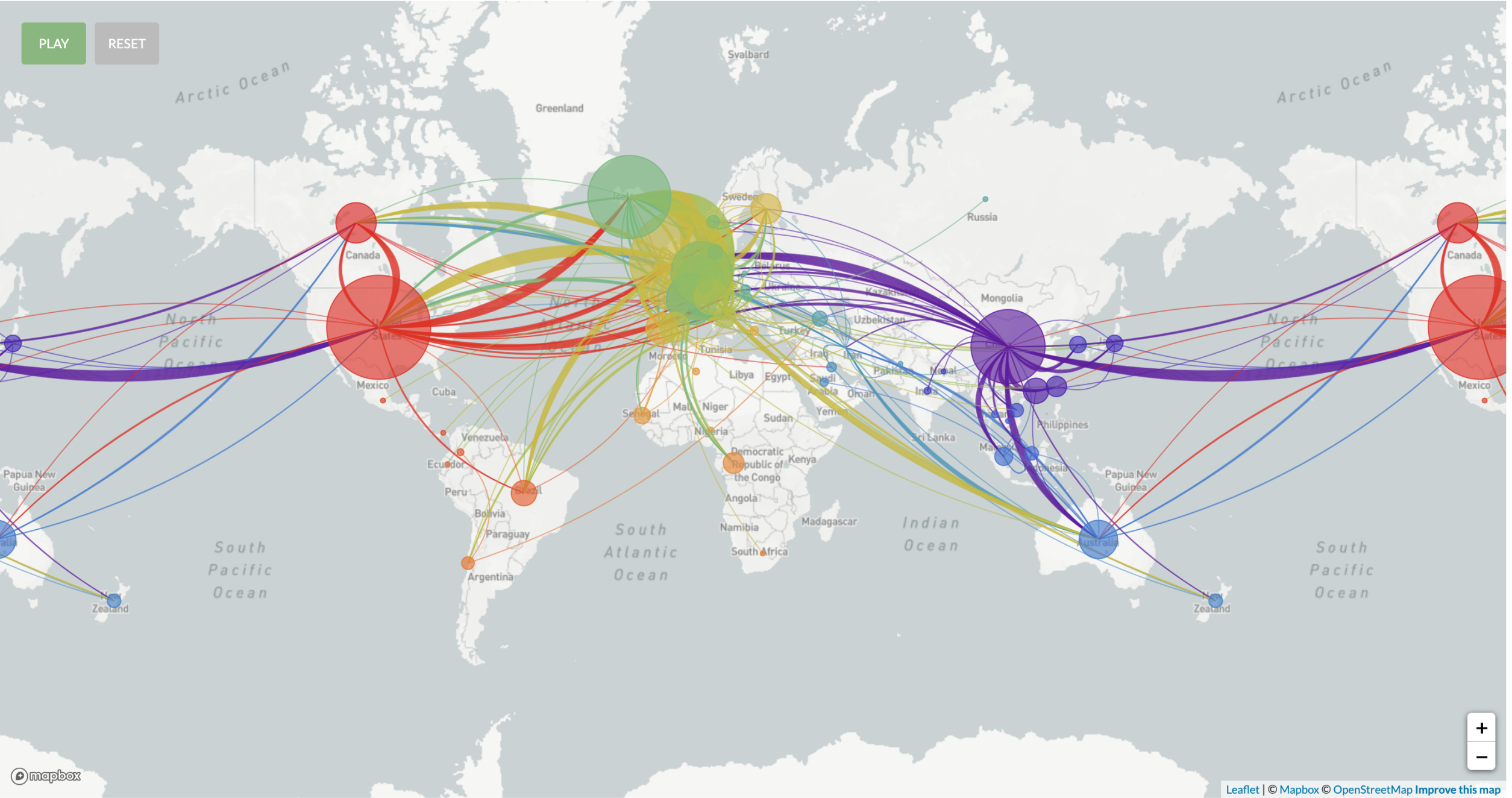
Date

**hCoV-19/Turkey/6224-Ankara1034/2020**

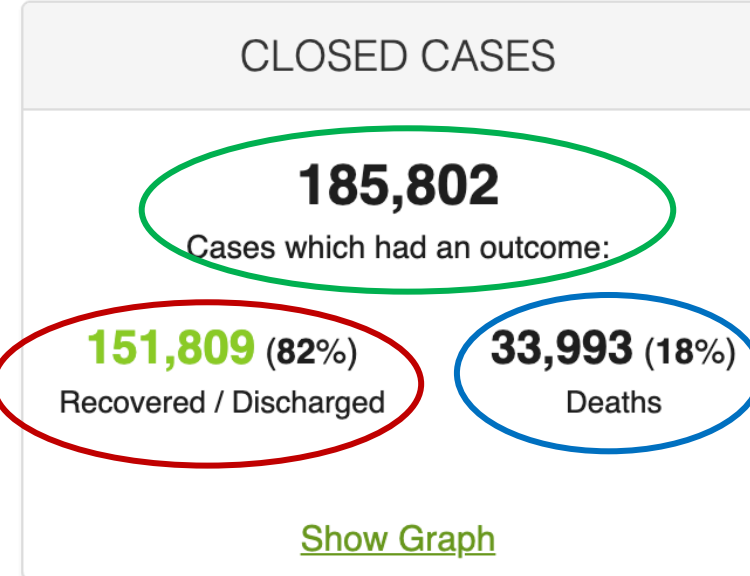
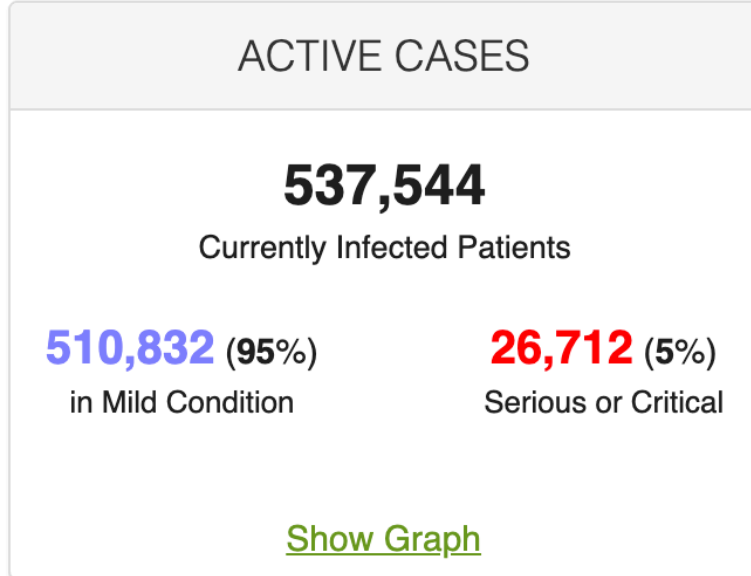
**Accession ID: EPI\_ISL\_417413**

PLAY

RESET



30 Mart 2020



### %82 iyileşme oranı

- ✓ Tedavi yöntemlerinin başarısı mı ?
- ✓ Kullanılan ilaçların başarısı mı?

### %18 ölüm oranı

- ✓ Altta yatan hastalıklar mı?
- ✓ ilaçların etkisizliği mi?
- ✓ Eksik tedavi yöntemleri mi?

Pandeminin gelecek yıllarda da devam etmesi olasılığına karşı...

**Aşı?**

**Antiviral?**

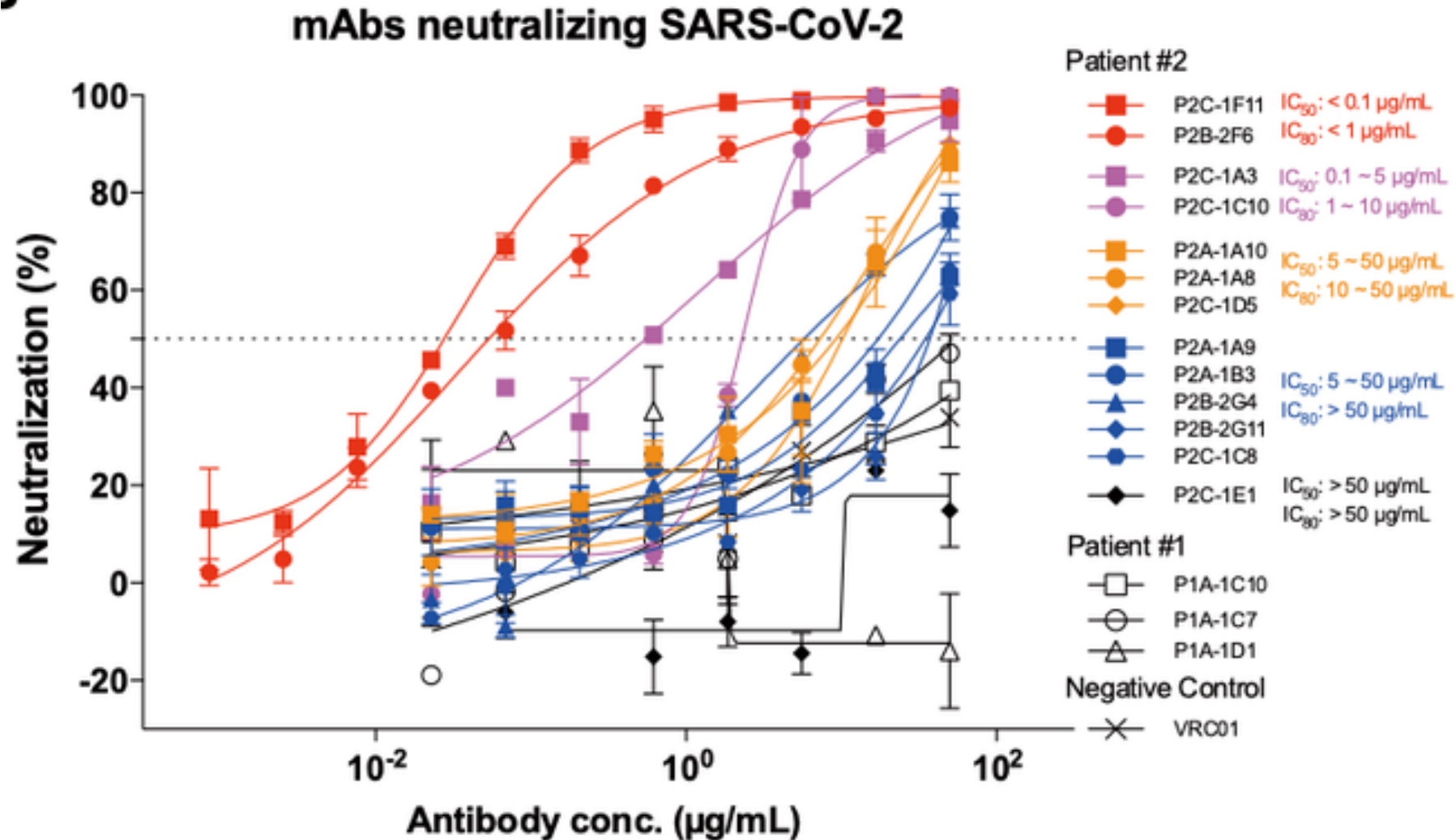
**Antiserum?**

**Sitokin?**

**Hepsi.....**

# Aşı Geliştirme Stratejisi

5





**Table 2.** Summary of Reported Protection and Immunopathology in Animal Model Studies with SARS Coronavirus Vaccines.

Animal Model	Vaccine <sup>1</sup>	Protection <sup>2</sup>	Immunopathology <sup>3</sup>
Mice	Whole virus <sup>tr</sup>		
	w alum	Yes	Yes
	Whole virus <sup>25,tr</sup>		
	w alum	Yes	Yes
	wo alum	Yes	Yes
	VLP <sup>17,tr</sup>		
	w alum	Yes	Yes
	wo alum	Yes	Yes
	S Protein <sup>tr</sup>		
	w alum	Yes	Yes
	wo alum	Yes	Yes
	VEE Vector <sup>15</sup>		
	for N protein	No	Yes
	for S protein	Yes	No
	Vaccinia vector <sup>18</sup>		
	for N protein	No	Yes
	for S protein	Yes	?No
Ferrets	Whole virus <sup>11</sup>		
	w alum	Yes	Yes
Nonhuman Primate <sup>4</sup>	Whole virus <sup>11</sup>		
	w alum	Yes	Yes
Hamsters	Whole virus <sup>22</sup>		
	w ASO1	Yes	No

2003 SARS-CoV virusuna karşı önceki yıllarda yapılmış aşı çalışmalarında inaktif aşı farelerde denenmiş ve başarılı sonuçlar alınmış.

COVID-19 virusu SARS-CoV-2 ile 2003 SARS-CoV genomları arasında **%79** benzerlik var, %21 de farklılık var.

Koruma ve İmmünopatoloji ???

# Dünyada COVID-19 aşı çalışmaları (WHO 26.03.2020)

## FAZ AŞAMASINDA OLANLAR

Platform	Type of candidate vaccine	Developer	Current stage of clinical evaluation
Non-Replicating Viral Vector	Adenovirus Type 5 Vector	CanSino Biological Inc. and Beijing Inst. Of Biotechnology	Phase 1 ChiCTR2000030906
RNA	LNP-encapsulated mRNA	Moderna/NIAID	Phase 1 NCT04283461

## KLİNİK ÖNCESİ ÇALIŞMALARI

52 aşı geliştirme çalışmaları başlamış durumda (bizim ülkemizdeki çalışmalar hariç)  
Çalışılan bu aşı tipleri inaktif, attenüe ve rekombinant aşıları içermektedir

# İnsan Virus Aşılarının Geliştirilme Aşamaları

**1. Klinik öncesi çalışmaları:** Laboratuvar deneylerini ve lab. hayvanlarda yapılan araştırmaları içerir

- ✓ Virus veya antijenlerin tanımlanması
- ✓ Aşı konseptinin oluşturulması
- ✓ Hücre kültürlerinde ve lab. hayvanlarda aşı etkinliğinin (seropotens) ve güvenliğinin değerlendirilmesi
- ✓ İyi Üretim Uygulamaları standartlarında (GMP) göre aşı hazırlanması

**Bizim aşı  
projemizin  
kapsamı**

**2. Klinik gelişme:** İnsanlarda yapılan klinik çalışmaları kapsar (faz I, faz II, faz III ve faz IV)

# İNAKTİF COVID-19 AŞISI

## Hedefimiz

1. İnaktif SARS-CoV-2 virüs Aşıları
2. Rekombinat protein (TUBİTAK MAM) Aşısı **(B planı)**
3. İnaktif + Rekombinant protein Aşıları **(C planı)**

# İNAKTİF COVID-19 AŞISI

## Hayvan Modelleri

**SARS-CoV** (2003 yılında ortaya çıkan) için bazı hayvan çalışmaları yapılmıştır.

Ancak, henüz **SARS-CoV-2** virusunun hastalık oluşturacağı *(Challenge modeli)* hayvan modeli bilinmemektedir.

*(Koch postulatına)* uygun deney hayvanı bulmak ve LD<sub>50</sub> miktarını tespit etmek.....

## **BİZ BU PROJEDE NE YAPACAĞIZ?**

- ✓ BSL3 Laboratuvarında virus izolasyonu ve identifikasyonu
- ✓ Aşı tohum suşu / izolatı temini
- ✓ Aşı tohum suşunun karakterizasyonu
- ✓ Aşı tohum suşunun hücre kültürüne adaptasyonu, antijen üretimi ve purifikasyonu
- ✓ Virus titrasyonu ve bulk inaktivasyonu
- ✓ Aday İnaktif Aşıların Formülasyonu ve Kontrolü
- ✓ Deney Hayvanlarında Güvenlik Etkinlik Çalışmaları

# İNAKTİF COVID-19 AŞISI

IP No	İŞ PAKET Adı	Sorumlu Kuruluş	Başlama Zamanı (t0+z ay)	Süre (AY)	
1	Aşı tohum suşu / izolatu temini	Bakanlık	1	1	
2	Aşı tohum suşunun karakterizasyonu		2	1	
3	Aşı tohum suşunun hücre kültürüne adaptasyonu, antijen üretimi ve purifikasyonu		3	1	
4	Virus titrasyonu ve bulk inaktivasyonu		4	1	
5.	Aday İnaktif Aşıların Formülasyonu ve Kontrolü		5	2	
6.1	Deney Hayvanlarında Güvenlik Etkinlik Çalışmaları		7	3	
6.2	Rekombinat protein aşısının formülasyonu ve Deney Hayvanlarında Güvenlik Etkinlik Çalışmaları		İş Paketi 6.1 ile eş zamanlı		
6.3	Primat Etkinlik Çalışması				
7	Aday aşının VETAL A.Ş.de Hazırlanması ve Kontrolü		10	3	
8	Faz-1 Çalışmaları		-	-	

## PANDEMİLERDE AŞI GELİŞTİRİLMESİ.....

- **İnsan aşısı geliştirmede ülkemizin durumu:** Çok farklı araştırmacılar aşı geliştirme üzerine proje yaptılar, çalıştılar ve çalışmaktadırlar.
- **Üretici kurum/kuruluş olmadığından, Ar-Ge çalışmaları ürüne dönüştürülememektedir.**
- **Ancak, Veteriner Aşıları konusunda GMP Sertifikalı 3 özel Aşı Üreticisi Firma vardır. Bu güne kadar 12 farklı etkene aşı geliştirdik , ruhsatlandırdık ve pazara sunduk. > %70 ihraç edilmektedir.**



# Türkiye'nin İnsan Aşı Üretim Kapasitesi ( Fabrika olarak..)



İnsan Aşısı  
Ruhsatlı  
YOK  
Ama  
Aslında  
VAR

# Teşekkür ederiz

SELÇUK ÜNİVERSİTESİ.....Prof. Dr. Osman ERGANİŞ, Prof. Dr. Onur URAL  
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA.....Prof. Dr. Mustafa HASÖKSÜZ  
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ.....Prof. Dr. Kadir YELİŞBAĞ  
SAKARYA ÜNİVERSİTELERİ ..... Prof. Dr. Oğuz KARABAY  
PENDİK VETERİNER KONTROL ENSTİTÜSÜ..... Dr. Fahriye SARAÇ, Dr. Serdar UZAR, Hakan ENÜL, Dr. Erbay SAYI  
TÜBİTAK MAM ..... Dr. Hivda POLAT, Dr. Arzu TAŞ  
VETAL A.Ş. (AŞI ÜRETİM FİRMASI) ..... A. Ercan YONUCU, Mehmet YALVAÇ