flora

DERLEME/REVIEW

FLORA 2022;27(4):519-526 • doi: 10.5578/flora.20229601

COVID-19 Aşı Geliştirme Çalışmaları ve Nanoteknoloji Yaklaşımları

COVID-19 Vaccine Development Studies and Nanotechnology Approaches

Gamze VARAN(İD), Semra AYDIN(İD), Serhat ÜNAL(İD)

Hacettepe Üniversitesi Aşı Enstitüsü, Aşı Teknolojisi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Makale atıfı: *Varan G, Aydın S, Ünal S. COVID-19 aşı geliştirme çalışmaları ve nanoteknoloji yaklaşımları. FLORA 2022;27(4):519-26.*

ÖZ

Konvansiyonel aşı çalışmalarında yeni antijen ve adjuvanlar geliştirilmesine rağmen, bu aşıların zayıf immünojenisitesi, in vivo intrinsik instabilite, toksisite ve çoklu uygulama ihtiyacı ile ilgili sorunlar nedeniyle aşı formülasyonlarında farklı yaklaşımlar gerekmektedir. Bu tür sorunların üstesinden gelmek için, nanoteknolojik yaklaşımlar son zamanlarda aşı formülasyonlarına dahil edilmiştir. Aşıların geliştirilmesi, düşük immünojensiteye sahip "minimal" bileşimlere doğru ilerledikçe, antijenlerin ve adjuvanların etkinliğini artıran formülasyonlara yönelik artan bir ihtiyaç oluşmuştur. Küresel sağlık tehdidi COVID-19'a yönelik hem mevcut gelişmiş tedavi seçeneklerinin acil olarak düzenlenmesi, hem de yeni aşı ve ilaç geliştirme çalışmalarının hızlandırılması gerekmektedir. Kanser başta olmak üzere birçok hastalığın tanı ve tedavisinde kullanımı amacıyla geliştirilen nanoboyutlu taşıyıcı sistemler, pandemi sürecinde de önemini korumaya devam etmektedir. Nanopartiküllerin tıpta kullanımı yaklaşık 30 yıl önce başlamıştır ancak pandemi ile oldukça hız kazanarak kısa sürede çok sayıda insana aşı formülasyonu ile ulaşmıştır. SARS-CoV-2 aşılarının hızla geliştirilmesi, onaylanması ve uygulanması tıp tarihindeki en şaşırtıcı başarılardan biridir ve nanotıp bu tarihin bir parçasıdır. Derleme kapsamında COVID-19 aşı geliştirme çalışmalarında nanoteknoloji ve nanopartiküllerin kullanımı hakkında güncel bilgiler verilmiştir.

Anahtar Kelimeler: *Adjuvan; Aşı; Koronavirüs; Nanopartikül; Nanoteknoloji*

ABSTRACT

COVID-19 Vaccine Development Studies and Nanotechnology Approaches

Gamze VARAN, Semra AYDIN, Serhat ÜNAL

Department of Vaccine Technology, Hacettepe University Vaccine Institute, Ankara, Türkiye

Despite the development of new antigens and adjuvants in conventional vaccine studies, different approaches are required in vaccine formulations due to the poor immunogenicity, in vivo intrinsic instability, toxicity, and the need for multiple administrations of conventional vaccines. To overcome these problems, nanotechnology approaches have recently been incorporated into vaccine formulations. As the development of vaccines is directed towards "minimal" compositions with low immunogenicity, there is an increasing need for new formulations that enhance the efficacy of antigens and adjuvants. There is an urgent need to regulate existing advanced treatment options for the global health threat posed by COVID-19, as well as to accelerate the development of new vaccines and drugs. Nano-sized carrier systems developed for the diagnosis and treatment of many diseases, especially cancer, continue to maintain their importance in the COVID-19 pandemic. The use of nanoparticles in medicine started about 30 years ago, but gained momentum with

Geliş Tarihi/Received: 01/04/2022 - Kabul Ediliş Tarihi/Accepted: 13/05/2022

©Telif Hakkı 2022 Flora. Makale metnine www.floradergisi.org web adresinden ulaşılabilir.

Çevrimiçi Yayın Tarihi: 09.12.2022

the pandemic and reached many people in a short time with vaccine formulation. The rapid development, approval and delivery of SARS-CoV-2 vaccines is one of the most important achievements in the history of medicine, and nanomedicine is part of that history. Within the scope of the review, up-to-date information was given about the use of nanotechnology and nanoparticles in COVID-19 vaccine development studies.

Key Words: *Adjuvant; Vaccine; Coronavirus; Nanoparticle; Nanotechnology*

GİRİŞ

Koronavirüs ve COVID-19

COVID-19 son derece bulaşıcı olmasından ve yakın temas ile yayılmasından ötürü pek çok ülkede tespit edilmiş ve şüpheli vakaların toplumdan izole edilmesi, bireyler için sosyal izolasyon, seyahat kısıtlamaları, okulların kapatılması, uzaktan çalışma, daha sıkı karantina tedbirleri ve şehirlerin acil/yaşamsal çalışma kolları hariç tümü ile kapatılması gibi tedbirlere başvurulmuştur[1-3]. Tüm dünyada 2019 yılına kadar bilinen dört "yaygın" insan koronavirüsü (CoV) vardır. İnsan popülasyonlarını etkileyen bu koronavirüsler HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63 ve HCoV-HKU1'dir. Bunlardan HCoV-229E ve HCoV-OC43 1960'lardan beri bilinen virüslerdir. 2002 yılında, şiddetli akut solunum sendromu CoV'un (SARS-CoV) ortaya çıkışı bu konudaki araştırmaların başlamasına neden olmuş ve sırasıyla 2004 yılında HCoV-NL63 ve 2005'te HCoV-HKU1'in yeni CoV'leri bu çalışmalar ile tanınmıştır[4,5]. COVID-19'a kadar ortak insan CoV'ları endemik, genellikle nispeten hafif klinik semptomlarla ilişkilidir, bazı vakalarda bronşit, pnömoni gibi alt solunum yolu infeksiyonları ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca özellikle bağışıklığı zayıflamış ve kronik rahatsızlığı olan bireylerde önceden var olan hastalıklarının şiddetlenmesine neden olabileceği belirlenmiştir[6-11].

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre; günümüze değin, insanlarda ölümcül hastalığa neden olan iki CoV belirlenmiştir. Bunlardan ilki, SARS-CoV, Güney Çin'de ortaya çıkmış, 2002'nin sonlarında tüm dünyaya yayılmış ve 2003'ün başlarında, en az 8000 kişiye bulaşarak infekte bireylerin yaklaşık %10'unun ölmesine sebep olmuştur[12]. İkincisi, Orta Doğu solunum sendromu CoV (MERS-CoV), 2012 yılında Suudi Arabistan ve Birleşik Arap Emirlikleri'nde görülmüş ve 1782 vaka 634 ölümle sonuçlanmıştır. Kore'de Mayıs 2015'te başlayan önemli bir diğer salgın ise 186 vaka 36 ölümle sonuçlanmıştır.

COVID-19'a neden olan virüs ise Aralık 2019'da Çin'in Wuhan şehrinde ortaya çıkmış ve Şubat 2020'de Uluslararası Virüs Taksonomisi Komitesi tarafından "ciddi akut solunum sendromu koronavirüs 2" (SARS-CoV-2) adıyla tanımlanmıştır. O tarihten günümüze dünya SARS-CoV-2'nin neden olduğu salgınla mücadele ediyor[13]. Kısa sürede küresel çapta yayılan hastalık, 11 Mart 2020 tarihinde Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından pandemi ilan edilmiştir. Hastalığın yayılmaya başladığı ilk günden ititbaren aşı ve ilaç çalışmaları küresel anlamda önem kazanmıştır.

COVID-19 Aşı Formülasyonları

SARS-CoV-2 infeksiyonunun pandemiye dönüşmesi ile, tüm dünyada ve ülkemizde farklı disiplinlerden birçok araştırmacı tarafından hastalığa karşı çeşitli yöntemlerle başlanan aşı geliştirme çalışmaları, SARS-CoV-2 virüsünün SARS-CoV ve MERS-CoV virüslerinin homologu olması sayesinde hız kazanmıştır. DSÖ'nün 12 Ocak 2022 tarihinde güncellenen listesine göre (Tablo 1) günümüzde onaylanmış ve kullanımda olan COVID-19 aşıları; inaktif aşılar (Bharat Biotech-Covaxin, Sinopharm-BBIBP-CorV ve Sinovac-CoronaVac), viral vektör bazlı aşılar (Janssen- Ad26.COV2.S ve Oxford/AstraZeneca- AZD1222), protein alt birim aşıları (Novavax- NVX CoV2372) ve RNA aşıları (Moderna-mRNA 1273 ve Pfizer/BioNTech-BNT162b2) olarak gruplanabilir[14]. Onaylanan COVID-19 aşılarının yanı sıra klinik çalışmaları devam eden aşılarda hem de literatürdeki aşı çalışmalarına bakıldığında yeni nesil aşı teknolojilerinin sıklıkla tercih edildiği görülmektedir.

Aşı Teknolojisi ve Nanoteknoloji

Ulusal Nanoteknoloji Girişimi [The National Nanotechnology Initiative (NNI)], nanoteknolojiyi, yaklaşık 1 ile 100 nanometre arasındaki boyutlarda maddenin anlaşılması ve kontrol edilmesi olarak tanımlamaktadır[15]. Maddeler nano ölçek boyutuna inildiğinde, yığın malzemelerin atomların ve moleküllerin özelliklerinden farklı fiziksel, kim-

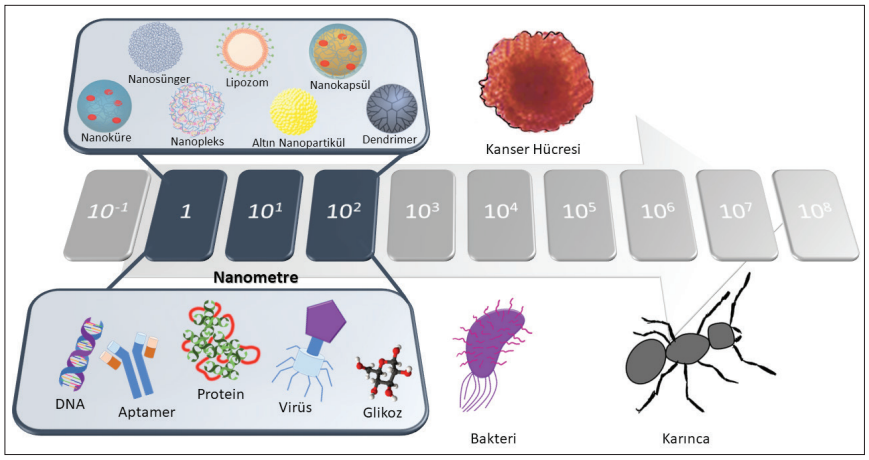
Tablo 1. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre kullanımda olan COVID-19 aşı türleri ve formülasyonları (Son güncelleme tarihi 18.03.2022)

Aşı adı	Aşı Türü	Üretici Firma/Ülke	Kullanım onayı aldığı ülke sayısı	Antijen ve Adjuvan Bileşimi
NVX-CoV2373	Protein altbirim	Novavax (ABD)	30	Tam uzunlukta Rekombinant SARS-CoV-2 spike protein nanopartikül ve Matrix-M adjuvanı
COVOVAX		Serum Institute of India (Hindistan)	3	
mRNA-1273	RNA	Moderna (ABD)	85	SARS-COV-2 S proteini kodlayan sentetik mRNA yüklü lipit nanopartikül
BNT162b2	RNA	Pfizer/BioNTech (Almanya)	131	P2 mutant spike proteinini kodlayan mRNA yüklü lipit nanopartikül
Ad26.COV2.S	Nonreplike Viral vektör	Janssen (Belçika)	100	SARS-CoV-2 spike proteinini kodlayan, non-replike adenovirüs tip 26 (Ad26) vektörü
AZD-1222	Nonreplike Viral vektör	Oxford/AstraZeneca (İngiltere)	134	SARS-CoV-2 Spike glikoproteinini (ChAdOx1-S) kodlayan şempanze adenovirüsü
Covishield		Serum Institute of India (Hindistan)	47	
Covaxin	İnaktif	Bharat Biotech (Hindistan)	13	Tam virion inaktive edilmiş SARS-CoV-2 antijeni ve alüminyum hidroksit jeli
BBIBP-CorV	İnaktif	Sinopharm (Çin)	85	İnaktive edilmiş SARS-CoV-2 antijeni ve alüminyum hidroksit
CoronaVac	İnaktif	Sinovac (Çin)	51	İnaktive edilmiş SARS-CoV-2 antijeni ve alüminyum hidroksit

yasal ve biyolojik özellikler sergileyebilir. Maddelerin nanometre boyutunda sahip oldukları bu eşsiz özellikleri günümüzde sağlık başta olmak üzere birçok alanda tercih edilmektedir.

Yaşayan hücrelerin doğal ölçekte işlevsel bileşenleri göz önüne alındığında, nanoteknolojinin biyoteknolojide uygulanması kaçınılmaz olmuştur ve "nanobiyoteknoloji", yani "yaşam bilimlerinde nanoteknolojinin uygulanması" terimi ortaya çıkmıştır.

Nanopartiküler sistemler, partikül büyüklükleri sayesinde eşsiz özelliklere sahiptirler. Nanopartiküler sistemler, kanser başta olmak üzere farklı hastalıkların tanı ve/veya tedavisi amacıyla uzun yıllardır araştırılmaktadır. Nanopartiküler sistemlerin aşı teknolojisinde kullanılmasını cazip kılan en önemli özellik ise nanopartiküllerin ve virüslerin aynı boyut ölçeğinde olmasıdır (Şekil 1). Virüslerle benzer boyut dağılımına sahip oldukları için virüsler gibi nanopartiküller de virüs hedefli hücrelere hedeflenebilirler. Nanopartiküller, ayarlanabilir boyut ve yüzey özellikleri sayesinde virüsleri taklit edebilirler. Ayrıca, nanopartiküller nükleik asitlerden (mRNA ve DNA aşıları) istenilen antijenlerin ekspresyonunu sağlamak için hücrelere girme ve hedeflenen immün hücrelerden hazırlanabilme özelliğine sahiptirler[16,17]. Bu sayede antiviral ve biyolojik terapötiklerin geleneksel sınırlamalarının üstesinden gelerek etkin ve güvenilir bir tedavi sağlanması için nanotaşıyıcıların tasarlanması oldukça önemlidir. Ayrıca nanopartiküller, aşı formülasyonlarında antijen stabilitesini artırabilirler ve antijenleri proteolitik bozunmadan koruyabilirler. Hücre hedefli peptitler, proteinler veya polimerler ile nanopartikül yüzeyleri modifiye edilebilir, bu sayede aktif hedeflendirilmiş antijen taşınması sağlanarak etkili bağışıklık tepkisini ortaya çıkarmak için gereken aşı dozunu azaltabilmektedir. Ayrıca ayarlanabilir lipofilisiteleri sayesinde taşıdıkları antijenin sürekli salımını sağlayabilirler. Bu özellikleri



Şekil 1. Biyolojik örnekler ve nanopartiküllerin boyut karşılaştırması.

sayesinde nanopartiküllerin, hem taşıyıcı sistem hem de adjuvan olarak aşı formülasyonlarında kullanımı çok sayıda üstünlük sağlamaktadır.

COVID-19 Aşı Formülasyonunda Kullanılan Nanopartiküler Sistemler

Aşılar, kişiyi bir virüsün veya bakterinin patojenik olmayan bileşenleri veya spesifik peptitler, küçük moleküller gibi bileşenlerle bir infeksiyonu "taklit ederek" bağışıklık geliştirmeye yardımcı olur. Hedeflenen bağışıklık yanıtını uyarmak için antijene ve uzun süreli bağışıklık tepkisi için ise adjuvana ihtiyaç vardır. Nanopartiküller, hem antijen ve adjuvanın birlikte taşınması için ideal taşıyıcı sistemlerdir hem de adjuvan özelliklere sahip moleküllerden hazırlanabilmeleri sayesinde sinerjik etki göstererek başarılı aşı formülasyonu hazırlamaya olanak sağlarlar[18]. Konvansiyonel aşı çalışmalarında yeni antijen ve adjuvanlar geliştirilmesine rağmen, bu aşıların zayıf immünojenisitesi, in vivo intrinsik instabilite, toksisite ve çoklu uygulama ihtiyacı ile ilgili sorunlar nedeniyle aşı formülasyonlarında farklı yaklaşımlar gerekmektedir. Bu tür sorunların üstesinden gelmek için, nanoteknolojik yaklaşımlar son zamanlarda aşı formülasyonlarına dahil edilmiştir.

Nanopartiküler aşı formülasyonları, hem hümoral ve hem de hücresel bağışıklık tepkilerini geliştirme fırsatı sunar. Nanopartiküllerin sahip oldukları küçük partikül büyüklükleri, fagositik hücreler, bağırsakla ilişkili lenfoid doku ve mukoza ile ilişkili lenfoid doku tarafından alımlarını kolaylaştırır[19]. Aynı zamanda etkili antijen tanıma ve sunumuna olanak sağlayan nanopartiküller, yüzeylerinin çeşitli hedefleme ajanlarıyla modifiye edilmesi sayesinde spesifik ve seçici immün yanıt oluşumunu tetikler[20]. Nanoteknolojinin aşı tasarımına entegre edilmesi sonucu, spesifik patojenlere optimum bağışıklık tepkileri sağlayan etkili bir aşı oluşturma fikri uzun zamandır dikkat çeken bir yaklaşımdır. Doğal veya sentetik polimerlerden hazırlanan nanopartiküller, virüslerin yapısal özelliklerini taklit ederek yeni nesil tasarım aşıların geliştirilmesine olanak sağlamaktadır[21].

Mevcut küresel sağlık tehdidi COVID-19'a yönelik hem mevcut gelişmiş tedavi seçeneklerinin acil olarak düzenlenmesi, hem de yeni aşı ve ilaç geliştirme çalışmalarının hızlandırılması gerekmektedir. Kanser başta olmak üzere birçok hastalığın tanı ve tedavisinde kullanımı amacıyla geliştirilen nanotaşıyıcı temelli ilaçlar, pandemi sürecinde de önemini korumaya devam etmektedir. Nanopartiküller; oral, intranazal, subkutan veya intramüsküler yollarla uygulanabilirler. Bu nedenle günümüzde çok sayıda farklı uygulama yoluna yönelik nanopartiküller aşı formülasyonu pandemide kullanım için geliştirilmektedir. COVID-19 özelinde düşünüldüğünde geliştirilen SARS-CoV-2 aşı formülasyonlarının çoğunlukla nanoteknoloji kullanılarak geliştirildiği bilinmektedir (Tablo 2). Örneğin; kullanımda olan iki aşı Pfizer/BioNTech ve Moderna'nın formülasyonları çok benzerdir. Her iki aşıda da iyonize olabilen lipit, bir Poli etilen glikol ile modifiye edilmiş lipit, kolesterol ve yardımcı bir lipit olarak fosfolipid distearoilfosfatidilkolin (DSPC) kullanılmıştır. Öte yandan, Novavax'ın protein alt birimi aşısında, virüs benzeri

nanopartiküler sistem kullanılmıştır. Novavax'ın yaklaşımının yeniliği, saponin bazlı bir adjuvan olan Matrix-M1'in kullanılmasıdır. Matrix-M1, 40 nm büyüklüğünde saponin, fosfolipitler ve kolesterolden oluşan bir nanopartiküler sistemdir. Faz 1 aşamasında olan bir başka COVID-19 aşısı Covigenix'in formülasyonunda ise DNA taşınımı için nötral lipit ve FAST proteinlerinden oluşan nanopartiküller sistem olan Fusogenix™ teknolojisi kullanılmıştır. Aslında nanopartiküllerin tıpta kullanımı 1995 yılında antikanser ilaç Doxil®'in FDA onayı ile başlamıştır ve günümüzde 50'nin üzerinde nanoilaç kullanımdadır. Ancak COVID-19 pandemisinde nanopartiküler sistemler aşı formülasyonlarında kullanımı ile oldukça hız kazanarak kısa sürede çok sayıda insana ulaşmıştır. Oxford Üniversitesi Küresel Değişim Verileri Laboratuvarına göre, 19 Mart 2021 tarihine kadar sadece rapel doz olarak aralarında Türkiye'nin de bulunduğu 11 ülkede toplamda yaklaşık 520.000 doz nanopartikül içeren aşı uygulanmıştır[22]. SARS-CoV-2 aşılarının hızlı geliştirilmesi, onaylanması ve uygulanması gerçekten tıp tarihindeki en şaşırtıcı başarılardan biridir ve nanotıp bu tarihin bir parçasıdır.

Lipit Nanopartiküller

COVID-19'a karşı geliştirilen ve klinik çalışma aşamasında bulunan aşı formülasyonlarına bakıldığında en sık kullanılan nanopartiküler taşıyıcı sistemin lipit nanopartiküller olduğu dikkat çekmektedir. Lipit nanopartiküller, güvenli ve etkili nanotaşıyıcı sistemler olmaları sayesinde kısa sürede kliniğe başarıyla girmişlerdir. Özellikle mRNA aşılarında, nükleik asidin yapısını koruyarak ve hücresel alımını iyileştirerek in vivo etkinliği artırmada büyük rol oynamaktadırlar[23,24]. Lipitler; polar bir baş, hidrofobik bir kuyruk ve ve bu iki birim arasında bulunan bir bağlayıcıdan oluşur. Lipit nanopartiküller, her biri farklı bir rol üstlenen farklı lipitlerden hazırlanabilirler. Yük etkileşimi artırarak nükleik asitle kompleksleşmeyi

Tablo 2. SARS-CoV-2'ye yönelik geliştirilen ve geliştirilmekte olan nanopartikül sistemlerin kullanıldığı aşı örnekleri

Aşı	Nanopartiküler sistem	Formülasyon	Firma	Durum
mRNA1273	Lipit nanopartikül	İyonik lipit SM-102, polietilen glikol (PEG) 2000, dimiristoil gliserol (DMG), kolesterol, 1,2-distearoil-sn-glisero-3-fosfokolin (DSPC), trometamin hidroklorür, asetik asit, sodyum asetat ve sakkaroz	Moderna	Acil kullanım onayı
BNT162b2	Lipit nanopartikül	(4-hidroksibutil) azandiil) bis (hekzan-6,1-diyl) bis (2-heksildekanoat), 2 [(polietilen glikol) -2000] -N, N-ditetradesilasetamid, 1,2-distearoil-sn- glisero-3 fosfokolin, kolesterol, potasyum klorür, monobazik potasyum fosfat, sodyum klorür, dibazik sodyum fosfat dihidrat ve sükroz	BioNTech SE ve Pfizer	Acil kullanım onayı
NVX-CoV2373	Misel	Saponin bazlı Matrix-M™ adjuvanlı virüs benzeri nanopartikül aşısı	Novavax ve CEPI	Faz 1, 2/3
INO-4800	Polimerik nanopartikül	DNA kaplı poly (D,L-lactide-co-glycolide) (PLGA) nanopartikül	Inovio Pharmaceutical, International Vaccine Institute ve CEPI	Faz 2

sağlamak amacıyla katyonik lipitler, lipit nanopartikül ve lipozom hazırlamada sıklıkla tercih edilmektedir[25,26]. Ancak son yıllarda, katyonik lipitlerin olası toksisitelerinin önüne geçebilmek ve aşının güvenliliğini artırmak amacıyla iyonize olabilen lipitler dikkat çekmektedir. İyonize olabilen lipitler düşük pH'da pozitif yük kazanırlar ve bu sayede hem nükleik asit ile etkileşimleri artar hem de endozomların düşük pH'ı içinde pozitif olarak yüklenerek endozomların membranını bozarak taşıdıkları mRNA'nın sitoplazmaya geçmesine izin verirler. Aynı zamanda iyonize olabilen lipitler, fizyolojik pH'da nötr yüklü oldukları için olası toksisite probleminin de önüne geçilebilmektedir[27,28].

Virüs Benzeri Partiküller

Virüs benzeri partiküller (*virus like particle*: VLP), doğal bir viral partikülü taklit eden bir veya birden fazla virüse özgü proteinlerden oluşabilen nanoboyutlu partiküler sistemlerdir. Kendiliğinden oluşabilme özellikleri ve bulaşıcı olmamaları en özemli üstünlüklerindendir[29]. Bunun yanı sıra viral proteinleri içerdikleri için doğal viral parçacıkları çok iyi taklit ederler ve bu sayede antijen sunan hücreler tarafından kolaylıkla yakalanarak işlenirler[30]. Virüse ait genetik materyalden yoksun oldukları için de çoğalamazlar. Yalnızca doğal virüs proteinlerini içeren homolog VLP'lerin immünojenisitesini artırmak amacıyla farklı viral proteinlerin de sisteme eklenmesiyle heterolog VLP'ler hazırlanmaktadır. SARS-CoV-2'ye karşı geliştirilen ve Faz I aşamasında olan VBI-2902a ve VBI-2905a aşıları sırasıyla Wuhan ve B.1.351 varyantına karşı geliştirilen zarflı VLP temelli aşı örneğidir (NCT04773665). VLP aşıları virüslerin sahip olduğu antijenlerin yüksek yerel yoğunluğu ve tekrarlayan antijen sunumu sayesinde virüsleri çok iyi taklit ederek bağışıklık oluştururlar[31].

Miseller

Amfifilik veya zıt yüklü polimerlerden kendiliğinden oluşabilen nanoboyutlu taşıyıcı sistemlerdir. Aşı formülasyolarında misel geliştirmede genellikle iki farklı yaklaşım vardır. Bunlardan ilkinde antijenik peptit, var olan miselin içine kapsüllenebilir veya yüzeyine adsorbe edilebilir. İkinci yaklaşım ise amfifilik yapıdaki peptit antijenlerin sulu ortam içinde kendiliğinden bir araya gelerek misel oluşturması temeline dayanır[32,33]. SARS-CoV-2'ye karşı Novavax'ın geliştirdiği NVX-CoV2373 aşı, saponin bazlı Matrix-M1 adjuvanı ile formüle edilmiş rekombinant S-proteinlerinin oluşturduğu misel yapıdadır.

SONUÇ

İlerleyen teknoloji sayesinde güncel sağlık sorunlarına yeni çözüm yaklaşımları üretilebilmekte ve klinikte uygulanan tedavi rejimleri geliştirilmektedir. Özellikle mevcut küresel sağlık sorunu COVID-19 pandemisinde, hastalığın hem tedavisi hem de önlenmesi amacıyla çok hızlı bir sürece girilmiştir. Bu süre içinde, yeni teknolojik yaklaşımlar kullanılarak etkin ve güvenli aşı formülasyonlarının oluşturulabilmesinin önemi tekrar anlaşılmıştır. Aşıların geliştirilmesi, düşük immünojensiteye sahip "minimal" bileşimlere doğru ilerledikçe, antijenlerin ve adjuvanların etkinliğini artıran formülasyonlara yönelik artan bir ihtiyaç oluşmuştur. Aşı uygulamasında nanopartiküler taşıyıcıların kullanılması ise hem aşıların doku ve hücre dağıtımını teşvik etmekte hem de aynı zamanda antijenlerin stabilitesini ve immünojenisitesini de geliştirmektedir. SARS-CoV-2 başta olmak üzere diğer patojenlerin detaylı olarak tanınabilmesi ve nanopartiküllerin aşı formülasyonuna adjuvan veya taşıyıcı sistem olarak ilave edilmesi ile yeni nesil aşıların rasyonel tasarımını ve küresel ölçekte kullanımı mümkün olabilecektir.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. *Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. N Engl J Med 2020;382(8):727-33. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017*
2. *Fauci AS, Lane HC, Redfield RR. Covid-19 - navigating the uncharted. N Engl J Med 2020;382(13):1268-9. https://doi.org/10.1056/NEJMe2002387*
3. *Sohrabi C, Alsafi Z, O'Neill N, Khan M, Kerwan A, Al-Jabir A, et al. World Health Organization declares global emergency: A review of the 2019 novel coronavirus (COVID-19). Int J Surg 2020;76:71-6 https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2020.02.034*
4. *van der Hoek L, Pyrc K, Jebbink MF, Vermeulen-Oost W, Berkhout RJ, Wolthers KC, et al. Identification of a new human coronavirus. Nat Med 2004;10(4):368-73. https://doi.org/10.1038/nm1024*

5. *Woo PC, Lau SK, Chu CM, Chan KH, Tsoi HW, Huang Y, et al. Characterization and complete genome sequence of a novel coronavirus, coronavirus HKU1, from patients with pneumonia. J Virol 2005;79(2):884-95. https://doi.org/10.1128/JVI.79.2.884-895.2005*
6. *Walsh EE, Shin JH, Falsey AR. Clinical impact of human coronaviruses 229E and OC43 infection in diverse adult populations. J Infect Dis 2013;208(10):1634-42. https://doi.org/10.1093/infdis/jit393*
7. *Pene F, Merlat A, Vabret A, Rozenberg F, Buzyn A, Dreyfus F, et al. Coronavirus 229E-related pneumonia in immunocompromised patients. Clin Infect Dis 2003;37(7):929-32. https://doi.org/10.1086/377612*
8. *Hofmann H, Pyrc K, van der Hoek L, Geier M, Berkhout B, Pöhlmann S. Human coronavirus NL63 employs the severe acute respiratory syndrome coronavirus receptor for cellular entry. Proc Natl Acad Sci USA 2005;102(22):7988-93. https://doi.org/10.1073/pnas.0409465102*
9. *Woo PC, Lau SK, Tsoi HW, Huang Y, Poon RW, Chu CM, et al. Clinical and molecular epidemiological features of coronavirus HKU1-associated community-acquired pneumonia. J Infect Dis 2005;192(11):1898-907. https://doi.org/10.1086/497151*
10. *Mayer K, Nellessen C, Hahn-Ast C, Schumacher M, Pietzonka S, Eis-Hübinger AM, et al. Fatal outcome of human coronavirus NL63 infection despite successful viral elimination by IFN-alpha in a patient with newly diagnosed ALL. Eur J Haematol 2016;97(2):208-10. https://doi.org/10.1111/ejh.12744*
11. *Varkey P, Horne A, Bennet KE. Innovation in health care: A primer. Am J Med Qual 2008;23(5):382-8. https://doi.org/10.1177/1062860608317695*
12. *Fireman B, Black SB, Shinefield HR, Lee J, Lewis E, Ray P. Impact of the pneumococcal conjugate vaccine on otitis media. Pediatr Infect Dis J 2003;22(1):10-6. https://doi.org/10.1097/00006454-200301000-00006*
13. *Khlystova O, Kalyuzhnova Y, Belitski M. The impact of the COVID-19 pandemic on the creative industries: A literature review and future research agenda. J Bus Res 2022;139:1192-210. https://doi.org/10.1016/j.jbusres.2021.09.062*
14. *World Health Organization (WHO) COVID19 Vaccine Tracker. Available from: https://covid19.trackvaccines.org/agency/who/ (Accessed date: 18 Mart 2022).*
15. *National Nanotechnology Initiative (NNI). Available from: https://www.nano.gov/ (Accessed date: 18 Mart 2022).*
16. *Al-Halifa S, Gauthier L, Arpin D, Bourgault S, Archambault D. Nanoparticle-based vaccines against respiratory viruses. Front Immunol 2019;24:10-22. https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00022*
17. *Vu MN, Kelly HG, Kent SJ, Wheatley AK. Current and future nanoparticle vaccines for COVID-19. EBioMedicine 2021;74:103699. https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2021.103699*
18. *Wen R, Umeano AC, Kou Y, Xu J, Farooqi AA. Nanoparticle systems for cancer vaccine. Nanomedicine (Lond) 2019;14(5):627-48. https://doi.org/10.2217/nnm-2018-0147*
19. *Singh L, Kruger HG, Maguire GEM, Govender T, Parboosing R. The role of nanotechnology in the treatment of viral infections. Ther Adv Infect Dis 2017;4(4):105-31. https://doi.org/10.1177/2049936117713593*
20. *Kishimoto TK, Maldonado RA. Nanoparticles for the ınduction of antigen-specific ımmunological tolerance. Front Immunol 2018;9:230. https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00230*
21. *Shin MD, Shukla S, Chung YH, Beiss V, Chan SK, Ortega-Rivera OA, et al. COVID-19 vaccine development and a potential nanomaterial path forward. Nat Nanotechnol 2020;5(8):646-55. https://doi.org/10.1038/s41565-020-0737-y*
22. *Our World in Data Coronavirus (COVID-19) Vaccinations. Available from: https://ourworldindata.org/covid-vaccinations (Accessed date: 19.03.2022).*
23. *Hou X, Zaks T, Langer R, Dong Y. Lipid nanoparticles for mRNA delivery. Nat Rev Mater. 2021;6(12):1078-94. https://doi.org/10.1038/s41578-021-00358-0*
24. *Reichmuth AM, Oberli MA, Jaklenec A, Langer R, Blankschtein D. mRNA vaccine delivery using lipid nanoparticles. Ther Deliv 2016;7(5):319-34. https://doi.org/10.4155/tde-2016-0006*
25. *Mai Y, Guo J, Zhao Y, Ma S, Hou Y, Yang J. Intranasal delivery of cationic liposome-protamine complex mRNA vaccine elicits effective anti-tumor immunity. Cell Immunol 2020;354:104143. https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2020.104143*
26. *Ewert KK, Scodeller P, Simón-Gracia L, Steffes VM, Wonder EA, Teesalu T, et al. Cationic liposomes as vectors for nucleic acid and hydrophobic drug therapeutics. Pharmaceutics 2021,30;13(9):1365. https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13091365*
27. *Tenchov R, Bird R, Curtze AE, Zhou Q. Lipid nanoparticles-from liposomes to mRNA vaccine delivery, a landscape of research diversity and advancement. ACS Nano;2021 Jun 28. https://doi.org/10.1021/acsnano.1c04996*
28. *Horejs C. From lipids to lipid nanoparticles to mRNA vaccines. Nat Rev Mater 2021;6(12):1075-6. https://doi.org/10.1038/s41578-021-00379-9*
29. *Nooraei S, Bahrulolum H, Hoseini ZS, Katalani C, Hajizade A, Easton AJ, et al. Virus-like particles: Preparation, immunogenicity and their roles as nanovaccines and drug nanocarriers. J Nanobiotechnol 2021;19(1):59. https://doi.org/10.1186/s12951-021-00806-7*
30. *Zepeda-Cervantes J, Ramírez-Jarquín JO, Vaca L. Interaction between virus-like particles (VLPs) and pattern recognition receptors (PRRs) from dendritic cells (DCs): Toward better engineering of VLPs. Front Immunol 2020;11:1100. https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01100*

31. *Geng Q, Tai W, Baxter VK, Shi J, Wan Y, Zhang X, et al. Novel virus-like nanoparticle vaccine effectively protects animal model from SARS-CoV-2 infection. PLoS Pathog 2021;17(9):e1009897. https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1009897*

32. *Pippa N, Gazouli M, Pispas S. Recent advances and future perspectives in polymer-based nanovaccines. Vaccines (Basel) 2021;9(6):558. https://doi.org/10.3390/vaccines9060558*

33. *Trimaille T, Verrier B. Micelle-based adjuvants for subunit vaccine delivery. Vaccines (Basel) 2015;3(4):803-13. https://doi.org/10.3390/vaccines3040803*

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Gamze VARAN

Hacettepe Üniversitesi Aşı Enstitüsü,
Aşı Teknolojisi Anabilim Dalı,
Ankara-Türkiye

E-posta: gamzevaran@hacettepe.edu.tr