TÜBİTAK

SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
KONYA - 1908

SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
1955

SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
VETERİNER FAKÜLTESİ

AŞI BİLİMİ
2014
DERNEĞİ

SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
AŞI GELİŞTİRME
UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

Aşı Geliştirme Uygulama ve Araştırma Merkezi
2021

6. ULUSLARARASI

AŞI BİLİMİ

kongresi



TEK SAĞLIĞIN ANAHTARI: AŞI





14-16 EKİM 2026

SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SULTAN ALPARSLAN
KÜLTÜR MERKEZİ
MALAZGİRT SALONU

KONYA

www.abk2026.org

BİLDİRİ KİTABI

Dalya

İÇİNDEKİLER TABLOSU

DAVET YAZISI **5**

KONGRE DÜZENLEME KURULU BAŞKANLARI **6**

DAVETLİ KONUŞMACILAR **9**

BİLİMSEL PROGRAM **11**

DAVETLİ KONUŞMA ÖZETLERİ **15**

DK1-TÜRKİYE'DE AŞI BİLİMİNİN GEÇMİŞİ VE GELECEĞİ *16*
DK2-HANTAVİRÜSLERDEN MV HONDİUS SALGININA *17*
DK3-TEK SAĞLIK PERSPEKTİFİYLE TÜRKİYE'DE AŞI AR-GE VE ÜRETİMİNE BAKIŞ *18*
DK4-AN OVERVIEW OF EFFORTS IN VACCINE R&D BY EUROPEAN VACCINE INITIATIVE (EVI) *19*
DK5-KIRIM KONGO KANAMALI ATEŞ VİRÜSÜ İLE HAZARA VİRÜSÜ ARASINDAKİ İMMUNOLOJİK BENZERLİKLER *20*
DK6-KORTUP: MODÜLER AŞI TEKNOLOJİLERİ VE YENİLİKÇİ ADJUVAN GELİŞTİRME PLATFORMU *21*
DK7-AŞI GELİŞTİRİLMESİ VE ÜRETİMİNDE DOĞRU SÜREÇ VE NİTELİKLİ İNSAN GÜCÜ *22*
DK8-PEPTİT TABANLI AŞILAR VE KANSER TEDAVİSİNİN GELECEĞİ *23*
DK9-AŞI UYGULAMALARINDA MİKROİĞNE SİSTEMLER *25*
DK10-AŞI KLİNİK ARAŞTIRMALARINDA RİSK YÖNETİMİ VE FAZ 1 DENEYİMLERİ *26*
DK11-UNİVERSAL INFLUENZA AŞI ANTİJEN TASARIMI VE UYARDIĞI ÇAPRAZ İMMUNOJENİSİTE *27*
DK12-LESSONS LEARNED FROM COVID-19 VACCINES *28*
DK13-YABAN HAYVANLARINDA AŞILAMA *29*
DK14-OKTAVALAN ROTAVİRUS-CORONAVİRUS-E.COLİ AŞISI (RCE VAC-8): KORUMA TESTLERİ *31*
DK15-MAYALARDA ÜRETİLEN REKOMBİNANT AŞILAR: ÜRETİM TEKNOLOJİLERİ VE GÜNCEL YAKLAŞIMLAR *33*
DK16-EMPEDANS TABANLI HÜCRE ANALİZİ İLE YENİ ORTAYA ÇIKAN VİRAL VARYANTLARIN GERÇEK ZAMANLI FENOTİPİK İZLENMESİ *34*
DK17-TOXOPLASMA GONDII'YE KARŞI GELİŞTİRİLEN MULTİVALAN LNP-mRNA AŞI ADAYININ İMMÜNOLOJİK ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ *35*
DK18-TRİVALAN REKOMBİNANT MANNHEIMıA HAEMOLYTICA AŞISININ NÖTRALİZE EDİCİ ANTİKOR VE KORUYUCU ETKİNLİĞİ *36*
DK19-GÜVENLİ, KALİTELİ, STANDART VE SÜRDÜRÜLEBİLİR AŞI ÜRETİMİNİN TEMEL KRİTİK ADIMI: VİRÜS BANKALARI *37*
DK20-VETERİNER HEKİMLİKTE BRUCELLA AŞILARININ DÜNÜ, BUGÜNÜ VE GELECEĞİ *38*
DK21-ŞAP AŞISI ÜRETİMİNDE KALİTE KONTROL TESTLERİ *39*
DK22-IN SILICO TASARLANMIŞ BORDETELLA PERTUSSIS REKOMBİNANT ANTİJENİNE KARŞI HAYVAN MODELİNDE BAĞIŞIKLIK YANITININ DEĞERLENDİRİLMESİ *40*
DK23-KOYUNLARDA ABORTUS ETKENİ TOXOPLASMA GONDII AŞILARI *41*
DK24-SCIREACT PROJE DENEYİMİ, PANDEMİ-X ÇALIŞTAYLARI VE AŞI EKOSİSTEMİNE YANSIMALARI *42*
DK25-AN INNOVATIVE OPTOGENETIC APPROACH TO IDENTIFY NOVEL VACCINE CANDIDATES AGAINST PATHOGENS *43*
DK26-KEDİ CORONAVİRÜS AŞI ADAYLARININ BELİRLENMESİ VE RİSK YÖNETİMİ *45*
DK28-NEXT-GENERATION VACCINE PLATFORMS FOR PANDEMIC PREPAREDNESS AND DISEASE X RESPONSE *46*
DK29-YENİ NESİL RNA AŞILARI: mRNA'DAN circRNA'YA GEÇİŞ VE GELECEĞİN AŞI PLATFORMLARI *47*
DK31-LABORATUVARDAN GMP ÜRETİMİ: AŞI ÜRETİMİNDE BAŞARILI TEKNOLOJİ TRANSFERİ *53*
DK32-ENFEKSİYONUN ÖTESİNE; MİKROBİYOMU AŞILAMAK *54*
DK33-VİRAL AŞI ÜRETİMİNDE AR-GE'DEN TİCARİ ÜRETİME GEÇİŞ *55*
DK34-AŞI PORTFÖYÜNÜN YENİDEN TASARIMI: SANAYİ GÖZÜYLE DÜN, BUGÜN, YARIN *57*
DK36-VALIDATION OF A MULTI-STAGE CLEANING AND DECONTAMINATION PROCEDURE IN AN ABSL-3 RABIES VIRUS CHALLENGE UNIT *59*
DK37-AŞI AR-GE'SİNDE PREKLİNİK ÇALIŞMALARIN GELECEĞİ: YENİLİKÇİ MODELLER VE REGÜLATİF BEKLENTİLER *60*

SÖZLÜ BİLDİRİ ÖZETLERİ 61

SB1-BHK-21 AN31 HÜCRE HATTININ LABORATUVAR ÖLÇEKLİ BİYOREAKTÖRDE SÜSPANSE KÜLTÜRE ADAPTASYONU: ZENGİNLEŞTİRİLMİŞ DMEM VE GMEM ORTAMLARININ KARŞILAŞTIRILMASI 62
SB2-DEVELOPMENT AND PRECLINICAL EVALUATION OF AN INACTIVATED VACCINE FROM STAPHYLOCOCCUS PSEUDINTERMEDIUS ISOLATES 63
SB3-TÜRKİYE'DE SAT-2 ŞAP SALGININA HIZLI YANIT: ERKEN UYARI, AŞI ÜRETİMİ VE SAHA MÜCADELE SONUÇLARI 64
SB4-O MANİSA VE O TUR 07 ŞAP AŞISI SUŞLARININ ASYA VE AFRİKA'DA GÖRÜLEN ŞAP VİRÜSLERİNE KARŞI ETKİNLİĞİNİN TESPİT EDİLMESİ 65
SB5-CANLI ATENÜE AŞI GELİŞTİRME YAKLAŞIMIYLA CRISPR/CAS9 ARACILI GAPM2B-NAKAVT TOXOPLASMA GONDII SUŞUNUN ELDESİ VE IN VITRO KARAKTERİZASYONU 67
SB6-CRISPR/CAS9 ARACILI RON1 GEN SİLİNMESİ, TOXOPLASMA GONDİİ'NİN GELİŞİMİNİ OLUMSUZ ETKİLER VE AŞI POTANSİYELİNİ DESTEKLER 69
SB7-CRISPR/CAS9 İLE ADENİLAT SİKLAZ B GENİ NAKAVT EDİLMİŞ TOXOPLASMA GONDİİ SUŞUNUN ATENÜASYONU VE AŞI POTANSİYELİ 70
SB8-CRISPR/CAS9 ARACILI GENOM DÜZENLEME İLE BOVİNE HERPESVIRUS 1'İN REKOMBİNANT AŞI VEKTÖRÜ POTANSİYELİNİN ARAŞTIRILMASI 71
SB9-GLİKOPROTEİN-NÜKLEOPROTEİN ADENOVİRAL AŞI KOMBİNASYONUNUN LETAL KKKAV ENFEKSİYONUNA KARŞI KORUYUCULUĞU 72
SB10-KIRIM-KONGO KANAMALI ATEŞİ VİRÜSÜ (KKKAV) NÜKLEOPROTEİNİNİN MEMELİ VE BAKÜLOVİRÜS EKSPRESYON SİSTEMLERİNDE ÜRETİMİNİN KARŞILAŞTIRILMASI 73
SB11-DEVELOPMENT OF A DNA VACCINE STRATEGY AGAINST LEISHMANIA INFANTUM 74
SB12-MAYMUN ÇİÇEĞİNE (MPOX) KARŞI GELİŞTİRİLEN ATTENÜE AŞI ADAYININ SAFLAŞTIRMA PROSESİNİN İNCELENMESİ 75
SB13-GENOTYPE-MATCHED DNA VACCINE CANDIDATES AGAINST NEWCASTLE DISEASE VIRUS: DESIGN AND CONSTRUCTION 76
SB14-COMPARATIVE SEROPOTENCY OF VERO-CELL-PRODUCED INACTIVATED AND LIVE ATTENUATED FOWL ADENOVIRUS VACCINE CANDIDATES IN A MOUSE MODEL 77
SB15-DEVELOPMENT OF RECOMBINANT ANTIGENS AND INACTIVATED VACCINES AGAINST MYCOPLASMA GALLISEPTICUM MGC2 IN CHICKENS: PRELIMINARY STUDIES 78
SB16-KÜÇÜK RUMİNANT VEBASI (PPR) AŞILARINDA TUNABLE RESISTIVE PULSE SENSİNG (TRPS) YÖNTEMİYLE İLE FİZİKSEL PARTİKÜL KARAKTERİZASYONU 79
SB17-KİSTİK EKİNOKOKKOZDA PARAZİT KAYNAKLI EGR-MİR-2A-3P VE EGR-MİR-277B-5P'NİN TANISAL DEĞERİNİN ARAŞTIRILMASI 80
SB18-REKOMBİNANT MOPA PROTEİNİNİN BARTONELLA HENSELAE SEROLOJİK TANISINDAKİ PERFORMANSININ ELISA VE LFA İLE DEĞERLENDİRİLMESİ 82
SB19- DESIGN, SYNTHESIS AND IN VITRO EXPRESSION OF TOXOPLASMA GONDII MIC3 MRNA VACCINE TRANSCRIPT 83
SB20-KÜÇÜK RUMİNANT VEBASI (PPR) ERADİKASYONUNA YÖNELİK SOĞUK ZİNCİRDEN BAĞIMSIZ TERMOSTABİL AŞI GELİŞTİRİLMESİ 84
SB21-GREFT VERSUS KONAK HASTALIĞINI ÖNLEMEK İÇİN DÜZENLEYİCİ T HÜCRELERİNİN İNKT TCR İLE YENİDEN YÖNLENDİRİLMESİ 85
SB22-ARA KONAK SİSTEMLERİ, KLASİK MEMELİ ADAPTASYON MUTASYONLARINI TAŞIMAYAN CLADE 2.3.4.4B H5NX KUŞ GRİBİ VİRÜSLERİNİN PRİMER İNSAN AKCİĞER DOKULARINDAKİ ÜRETKEN REPLİKASYONUNU VE ZOONOTİK POTANSİYELİNİ ŞEKİLLENDİRİR 86
SB23-MULTI-EPITOPE REVERSE VACCINE DESIGN AND IMMUNOINFORMATICS ANALYSIS AGAINST "ESKAPE" PATHOGENS 87
SB24-ENTEROVİRÜS D68 SALGININA HAZIR MIYIZ? TÜRKİYE'DE SON DURUM NEDİR? AŞI GEREKSİNİMİ VAR MIDIR? 88
SB25-TÜRKİYE'DE DOLAŞAN ROTAVİRUS A ÇEŞİTLERİNİN GENOMİK, İMMÜNOİNFORMATİK VE AŞILARININ DEĞERLENDİRİLMESİ 89
SB26-THE IMPORTANCE OF VACCINATION IN THE FIGHT AGAINST ANTIMICROBIAL RESISTANCE 91
SB27-KOYUNLARDA ANAPLAZMOZİSİN TANISINA YÖNELİK ANAPLASMA OVIS MAJÖR YÜZEY PROTEİNLERİNİN İMMÜNOİNFORMATİK ANALİZİ 92

POSTER BİLDİRİ ÖZETLERİ..... 93

PB1-KUDUZ İMMÜNODİFÜZYON TESTİNDE PRESİPİTASYON ZONLARININ BELİRGİNLEŞTİRİLMESİ İÇİN TRİTON X-100 KONSANTRASYONUNUN OPTİMİZASYONU..... 94
PB2-TOXOPLASMA GONDII IMC6 GENİNİN CRISPR/CAS9 İLE SİLİNMESİ: IN VITRO ATENÜASYON VE AŞI GELİŞTİRME YAKLAŞIMI..... 95
PB3-COMPARISON OF THE DIAGNOSTIC PERFORMANCE OF RECOMBINANT TOXOPLASMA GONDII GRA1 PROTEIN PRODUCED IN PROKARYOTIC AND EUKARYOTIC EXPRESSION SYSTEMS FOR ELISA-BASED DIAGNOSIS OF OVINE AND FELINE TOXOPLASMOSIS..... 97
PB4-IMMUNOGENICITY AND PROTECTIVE EFFICACY OF A scoGRA8 DNA VACCINE AGAINST OVINE TOXOPLASMOSIS 98
PB5-ÇİFTLİK HAYVANLARINDA ACE2 VARYANTLARININ BELİRLENMESİ VE REKOMBİNANT ACE2 PROTEİNLERİ İLE SARS-COV-2 SPIKE PROTEİNİ ARASINDAKİ ETKİLEŞİMLERİN İNCELENMESİ..... 99
PB6-DEVELOPMENT OF AN ADENOVIRAL VECTOR-BASED VACCINE CANDIDATE EXPRESSING THE TOXOPLASMA GONDII GRA1 ANTIGEN.....100
PB7-IN SILICO B- AND T-CELL EPITOPE MAPPING OF THE NDV FUSION PROTEIN: A FIELD ISOLATE FROM TÜRKİYE VERSUS VACCINE AND CHALLENGE STRAINS 101
PB8-TİP 1 DİYABET İÇİN TOLEROJENİK AŞI YAKLAŞIMLARI 102
PB9-LEISHMANIA INFANTUM LACK PROTEİNİNİN İMMÜNOİNFORMATİK ANALİZİ VE MULTİ-EPİTOP AŞI ADAYI TASARIMI 104
PB10-SIĞIRLARDA SOLUNUM SİSTEMİ HASTALIKLARINA KARŞI RUHSATLI AŞILARDA TÜRKİYE VE DÜNYA 105
PB11-TOLL BENZERİ RESEPTÖRLER VE BU RESEPTÖR AGONİSTLERİNİN VETERİNER HEKİMLİKTE AŞI ADJUVANI OLARAK KULLANIMI.....107

DAVET YAZISI

Değerli Meslektaşlarım,

Aşı Bilimi Derneği Yönetim Kurulu'nun 05.08.2025 tarihli toplantısında, 6. Uluslararası Aşı Bilimi Kongresi'ni 14-16 Ekim 2026 tarihleri arasında, Selçuk Üniversitesi ev sahipliğinde Konya'da yapılmasına karar verilmiştir. Kongremizde temamızın "Tek Sağlığın Anahtarı: Aşı" olması kararlaştırılmıştır. Bu kapsamda gerek ülkemizde gerekse yurtdışında bu konu üzerinde çalışan önemli bilim insanlarının kongremize 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 planlanmıştır. Kongremize bütün üyelerimizin yanı sıra yurtiçinde aşı bilimi ile ilgilenen tüm bilim insanlarının katılımının yurtiçinde aşı biliminin değerini arttıracağına inanıyoruz.

Değerli katılımınızla 6. 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 duyacağız.

Saygılarımızla,

YEREL KONGRE BAŞKANI	**KONGRE BAŞKANI**	**KONGRE BAŞKANI**
Osman ERGANİŞ	*Adnan Yüksel GÜRÜZ*	*Mert DÖŞKAYA*

KONGRE DÜZENLEME KURULU BAŞKANLARI

Osman ERGANİŞ

Adnan Yüksel GÜRÜZ

Mert DÖŞKAYA

KONGRE DÜZENLEME KURULU

Ahmet GEDİK

Ahmet HACIMÜFTÜOĞLU

Ali USLU

Aslı BALEVİ

Aykut ÖZDARENDELİ

Aysu DEĞİRMECİ DÖŞKAYA

Ayşe Gülten KANTARCI

Beyhan SAREYYÜPOĞLU

Gülşah EREL AKBABA

Hasan AKBABA

Hivda ÜLBEĞİ POLAT

Hilal YAZICI MALKOÇOĞLU

Hüseyin CAN

Hüsnü PULLUKÇU

Meltem TAŞBAKAN

Mehmet Kürşat DERİCİ

Muhammet KARAKAVUK

Müge SERHATLI

Özlem GÜNAY EŞİYOK

Şengül CAN

Şükran YILMAZ

Zafer SAYIN

Zafer SEZER

KONGRE BİLİM KURULU

Adnan Yüksel GÜRÜZ, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Parazitoloji Anabilim Dalı, Ege Üniversitesi Aşı Geliştirme Uygulama ve Araştırma Merkezi
Ahmet Efe KÖSEOĞLU, COMED Therapeutics, Ruhr University, University Duisburg-Essen, Germany
Ahmet HACIMÜFTÜOĞLU, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Atatürk Üniversitesi İlaç, Aşı ve Biyoteknoloji Enstitüsü
Ali Osman KILIÇ, IBG-İzmir Biyotıp ve Genom Merkezi
Ali USLU, Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Klinik Öncesi Bilimleri Veterinerlik Mikrobiyolojisi Anabilim Dalı, Selçuk Üniversitesi Aşı Geliştirme Uygulama ve Araştırma Merkezi
Aslı BALEVİ, Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Klinik Öncesi Bilimleri Veterinerlik Mikrobiyolojisi Anabilim Dalı, Selçuk Üniversitesi Aşı Geliştirme Uygulama ve Araştırma Merkezi
Asuman BOZKIR, Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Eczacılık Teknolojisi Anabilim Dalı
Aykut ÖZDARENDELİ, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Erciyes Üniversitesi Aşı Araştırmaları ve Geliştirme Enstitüsü
Aykut ÖZKUL, Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Viroloji Anabilim Dalı
Aysu DEĞİRMENCİ DÖŞKAYA, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Parazitoloji Anabilim Dalı, Ege Üniversitesi Aşı Geliştirme Uygulama ve Araştırma Merkezi
Aysun DOĞAN, Ege Üniversitesi Edebiyat Fakültesi, Psikoloji Bölümü, Gelişim Psikolojisi Ana Bilim Dalı
Ayşe Gülten KANTARCI, Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Eczacılık Teknolojisi Bölümü, Farmasötik Biyoteknoloji Anabilim Dalı
Aytül GÜL, IBG-İzmir Biyotıp ve Genom Merkezi
Banur BOYNUKARA, Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi, Veteriner Fakültesi
Beyhan SAREYYÜPOĞLU, T.C. Tarım ve Orman Bakanlığı, Şap Enstitüsü, Ankara
Bilge DEBELEÇ BÜTÜNER, Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Eczacılık Teknolojisi Bölümü, Farmasötik Biyoteknoloji Anabilim Dalı
Cemal ÜN, Ege Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Moleküler Biyoloji Anabilim Dalı, Ege Üniversitesi Aşı Geliştirme Uygulama ve Araştırma Merkezi
Ceren GÜL, Department of Biotechnology, Universitá di Siena, Italy
Ersin İSTANBULLUOĞLU, Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi
Feyza UMAY KOÇ, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hastalıkları Anabilim Dalı
Gülbuse TURAN, The Jenner Institute, University of Oxford, UK
Hakan AKBULUT, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara Üniversitesi Kanser Araştırma Enstitüsü
Hakan YARDIMCI, Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Klinik Öncesi Bilimler Bölümü, Veterinerlik Mikrobiyolojisi Anabilim Dalı
Hasan AKBABA, Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Eczacılık Teknolojisi Bölümü, Farmasötik Biyoteknoloji Anabilim Dalı, Ege Üniversitesi Aşı Geliştirme Uygulama ve Araştırma Merkezi
Hilal YAZICI MALKOÇOĞLU, TÜBİTAK-Marmara Araştırma Merkezi, Yaşam Bilimleri Başkan Yardımcılığı
Hivda ÜLBEĞİ POLAT, TÜBİTAK Marmara Araştırma Merkezi
Hüseyin CAN, Ege Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Moleküler Biyoloji Anabilim Dalı, Ege Üniversitesi Aşı Geliştirme Uygulama ve Araştırma Merkezi
Hüsnü PULLUKÇU, Ege Üniversitesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
Işıl ERGİN, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı
İhsan GÜRSEL, IBG-İzmir Biyotıp ve Genom Merkezi
Irina MELN, European Vaccine Initıative, Germany
Mehmet Nadir ŞAHİNCİ, Vaccinology and Immunotherapeutics, University of Saskatchewan, Canada
Mayda GÜRSEL, IBG-İzmir Biyotıp ve Genom Merkezi
Mehmet İNAN, IBG-İzmir Biyotıp ve Genom Merkezi
Mehmet Kürşat DERİCİ, Gülhane Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı
Mehmet Ziya DOYMAZ, Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
Meltem TAŞBAKAN, Ege Üniversitesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
Mert DÖŞKAYA, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Parazitoloji Anabilim Dalı, Ege Üniversitesi Aşı Geliştirme Uygulama ve Araştırma Merkezi

Muhammet KARAKAVUK, Ege Üniversitesi Ödemiş Meslek Yüksek Okulu, Ege Üniversitesi Aşı Geliştirme Uygulama ve Araştırma Merkezi
Mustafa KOTMAKÇI, Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Eczacılık Teknolojisi Bölümü, Farmasötik Biyoteknoloji Anabilim Dalı
Mutlu TOPAL, Emre Ecza İlaç Aşı Sanayi Ticaret ve Danışmanlık Ltd. Şti.
Müge SERHATLI, TÜBİTAK-Marmara Araştırma Merkezi, Yaşam Bilimleri Başkan Yardımcılığı
Osman ERGANİŞ, Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Klinik Öncesi Bilimleri Veterinerlik Mikrobiyolojisi Anabilim Dalı, Selçuk Üniversitesi Aşı Geliştirme Uygulama ve Araştırma Merkezi
Özlem GÜNAY EŞİYOK, Humboldt Üniversitesi ve Ege Üniversitesi Aşı Geliştirme Uygulama ve Araştırma Merkezi
Rino RAPPUOLI, Biotecnopolo di Siena, Italy
Saime İsmet GÜRHAN, Ege Üniversitesi Mühendislik Fakültesi, Biyomühendislik Bölümü
Sedef ERKUNT ALAK, Ege Üniversitesi
Semra AYDIN, Hacettepe Üniversitesi Aşı Enstitüsü
Sevda ŞENEL, Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Eczacılık Teknolojisi Bölümü, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı
Shan LU, University of Massachusetts Chan Medical School, Department of Medicine, USA
Şaban TEKİN, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Deneysel Tıp uygulama ve Araştırma Merkezi
Şengül CAN, Manisa Celal Bayar Üniversitesi, Araştırma Girişimcilik ve Yenilikçilik Koordinatörlüğü
Şükran YILMAZ, T.C. Tarım ve Orman Bakanlığı, Şap Enstitüsü, Ankara
Tarlan MAMMEDOV, Akdeniz Üniversitesi Ziraat Fakültesi, Tarımsal Biyoteknoloji Bölümü, Enzim ve Mikrobiyal Biyoteknoloji
Yaprak GEDİK, Ata Fen Veteriner Malzemeleri Hayvancılık Paz. San. ve Tic. A.Ş
Yücel BAŞPINAR, Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Eczacılık Teknolojisi Bölümü, Farmasötik Biyoteknoloji Anabilim Dalı
Zafer SAYIN, Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Klinik Öncesi Bilimleri Veterinerlik Mikrobiyolojisi Anabilim Dalı, Selçuk Üniversitesi Aşı Geliştirme Uygulama ve Araştırma Merkezi
Zafer SEZER, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

DAVETLİ KONUŞMACILAR

Prof. Dr. Adnan Yüksel GÜRÜZ, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Parazitoloji Anabilim Dalı, Ege Üniversitesi Aşı Geliştirme Uygulama ve Araştırma Merkezi
Prof. Dr. Ahmet HACIMÜFTÜOĞLU, Atatürk Üniversitesi Rektörü, Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Atatürk Üniversitesi Aşı Geliştirme Uygulama ve Araştırma Merkezi
Prof. Dr. Asuman BOZKIR, Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Eczacılık Teknolojisi Bölümü, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı
Prof. Dr. Ateş KARA, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Türkiye Aşı Enstitüsü, TÜSEB
Prof. Dr. Aykut ÖZDARENDELİ, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Erciyes Üniversitesi Aşı Araştırma ve Geliştirme Uygulama ve Araştırma Merkezi, Erciyes Üniversitesi Aşı Araştırma ve Geliştirme Enstitüsü
Prof. Dr. Aykut ÖZKUL, Ankara Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Klinik Öncesi Bilimler Bölümü, Viroloji Anabilim Dalı
Prof. Dr. Dilek MUZ, Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Klinik Öncesi Bilimler Bölümü, Viroloji Anabilim Dalı
Prof. Dr. Hakan AKBULUT, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara Üniversitesi Kanser Araştırma Enstitüsü
Prof. Dr. Hüseyin CAN, Ege Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Moleküler Biyoloji Anabilim Dalı, Ege Üniversitesi Aşı Geliştirme Uygulama ve Araştırma Merkezi
Prof. Dr. İhsan GÜRSEL, IBG-İzmir Biyotıp ve Genom Merkezi
Prof. Dr. Kadir YEŞİLBAĞ, Bursa Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Viroloji Bilim Dalı
Prof. Dr. Mehmet İNAN, IBG-İzmir Biyotıp ve Genom Merkezi
Prof. Dr. Mehmet Ziya DOYMAZ, Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
Prof. Dr. Mert DÖŞKAYA, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Parazitoloji Anabilim Dalı, Ege Üniversitesi Aşı Geliştirme Uygulama ve Araştırma Merkezi
Prof. Dr. Osman ERGANİŞ, Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Klinik Öncesi Bilimleri Veterinerlik Mikrobiyolojisi Anabilim Dalı, Selçuk Üniversitesi Aşı Geliştirme Uygulama ve Araştırma Merkezi
Prof. Dr. Reza NASSIRI, Michigan State University, A.B.D.
Prof. Dr. Serdar DİKER, Ata Fen A.Ş.
Prof. Dr. Sevda ŞENEL, Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Eczacılık Teknolojisi Bölümü, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı
Prof. Dr. Tarlan MAMMEDOV, İnstitute of Molecular Biology, Ministry of Science and Education, Republic of Azerbaijan, Baku, Azerbaijan
Prof. Dr. Zafer SAYIN, Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Klinik Öncesi Bilimleri Veterinerlik Mikrobiyolojisi Anabilim Dalı, Selçuk Üniversitesi Aşı Geliştirme Uygulama ve Araştırma Merkezi
Prof. Dr. Zafer SEZER, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Erciyes Üniversitesi Hakan Çetinsaya İyi Klinik Uygulama ve Araştırma Merkezi
Doç. Dr. Ali USLU, Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Klinik Öncesi Bilimleri Veterinerlik Mikrobiyolojisi Anabilim Dalı, Selçuk Üniversitesi Aşı Geliştirme Uygulama ve Araştırma Merkezi
Doç. Dr. Aslı BALEVİ, Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Klinik Öncesi Bilimleri Veterinerlik Mikrobiyolojisi Anabilim Dalı, Selçuk Üniversitesi Aşı Geliştirme Uygulama ve Araştırma Merkezi
Doç. Dr. Beyhan SAREYYÜPOĞLU, T.C. Tarım ve Orman Bakanlığı, Şap Enstitüsü, Ankara
Doç. Dr. Hilal YAZICI, TÜBİTAK-Marmara Araştırma Merkezi, Yaşam Bilimleri Başkan Yardımcılığı
Doç. Dr. Semra SOYDAM, Hacettepe Üniversitesi Aşı Enstitüsü
Doç. Dr. Abdurrahman Anıl ÇAĞIRGAN, Veteriner Kontrol Enstitüsü Müdürlüğü – Kuduz Hastalıkları Laboratuvarı İzmir/Bornova
Dr. Hasan ZEYTİN, Yerlika İlaç A.Ş.
Dr. Hivda ÜLBEĞİ POLAT, TÜBİTAK Marmara Araştırma Merkezi

Dr. Mutlu TOPAL, Emre Ecza İlaç Aşı Sanayi Ticaret ve Danışmanlık Ltd. Şti.
Dr. Müge SERHATLI, TÜBİTAK-Marmara Araştırma Merkezi, Yaşam Bilimleri Başkan Yardımcılığı
Dr. Nilay ÜNAL, Dollvet A.Ş.
Dr. Özlem GÜNAY EŞİYOK, Humboldt Üniversitesi, Ege Üniversitesi Aşı Geliştirme Uygulama ve Araştırma Merkezi
Dr. Şükran YILMAZ, T.C. Tarım ve Orman Bakanlığı, Şap Enstitüsü Müdürlüğü, Hücre ve Virüs Bankası Bölümü
Vet. Hek. Begüm BUĞDAYCI, Kobay A.Ş.

BİLİMSEL PROGRAM

14 Ekim 2026 Çarşamba		
08:00 - 09:00	**KAYIT**	
09:00 - 09:15	Açılış Dinletisi	***Öğr. Gör. Dr. Nuran Ayaz; Öğr. Gör. Dr. Özgür Yakınlar; Öğr. Gör. Dr. Emre Küçükgök; Ediz Torun; M. Ulvi Akdoğan***
09:15 - 11:00	**AÇILIŞ OTURUMU**	
	Açılış Konuşması	***Prof. Dr. Osman ERGANİŞ (SELÇUK ÜNİVERSİTESİ)***
	Türkiye Aşı Üretimi ve Yerelleşme Süreçleri	***Prof. Dr. Ateş KARA (TÜRKİYE AŞI ENSTİTÜSÜ BAŞKANI-TÜSEB)***
	Türkiye'de Aşı Biliminin Geçmişi ve Geleceği	***Prof. Dr. Adnan Yüksel GÜRÜZ (AŞI BİLİMİ DERNEĞİ BAŞKANI)***
	Açılış Konuşması	***Prof. Dr. Hasan MANDAL (İTÜ REKTÖRÜ)***
	Açılış Konuşması	***Prof. Dr. Ahmet HACIMÜFTÜOĞLU (ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ REKTÖRÜ)***
	Açılış Konuşması	***Prof. Dr. Hüseyin YILMAZ (SELÇUK ÜNİVERSİTESİ REKTÖRÜ)***
11:00 – 11:15	**KAHVE MOLASI**	
11:15 - 12:15	**OTURUM - 1**	
	Başkanlar: Prof. Dr. Osman ERGANİŞ, Prof. Dr. Adnan Yüksel GÜRÜZ	
11:15 – 11:30	*Hantavirüslerden MV Hondius Salgınına*	***Prof. Dr. Aykut ÖZDARENDELİ (ERCİYES ÜNİVERSİTESİ)***
11:30 – 11:45	*Türkiye'de "Tek Sağlık" Perspektifi İle Aşı Ar-Ge ve Üretimine Bakış*	***Prof. Dr. Aykut ÖZKUL (ANKARA ÜNİVERSİTESİ)***
11:45 – 12:15	*An Overview of Efforts in Vaccine R&D by "European Vaccine Initiative*	***Prof. Ali HARANDI (EUOPEAN VACCINE INITATIVE)***
12:15– 13:45	**ÖĞLE YEMEĞİ**	
13:45 - 14:45	**OTURUM - 2**	
	Başkanlar: Prof. Dr. Aykut ÖZDARENDELİ, Prof. Dr. Kadir YEŞİLBAĞ	
13:45 – 14:00	*Kırım Kongo Kanamalı Ateşi Virüsü ile Hazara Virüsü Arasındaki İmmünolojik Benzerlikler*	***Prof. Dr. Mehmet Ziya DOYMAZ (BEZMİALEM ÜNİVERSİTESİ)***
14:00 – 14:15	*KORTUP: Modüler Aşı Teknolojileri ve Yenilikçi Adjuvan Geliştirme Platformu* KORTUP	***Prof. Dr. İhsan GÜRSEL (İZMİR BIYOTIP VE GENOM MERKEZİ)***
14:15 – 14:30	*Aşı Geliştirilmesi ve Üretiminde Doğru Süreç ve Nitelikli İnsan Gücü*	***Prof. Dr. Sevda ŞENEL (HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ)***
14:30 – 14:45	*Peptit Tabanlı Aşılar ve Kanser Tedavisinin Geleceği*	***Prof. Dr. Hakan AKBULUT (ANKARA ÜNİVERSİTESİ)***
14:45 – 14:55	**KAHVE MOLASI**	
14:55 - 16:00	**OTURUM - 3**	
	Başkanlar: Prof. Dr. Aykut ÖZKUL, Prof. Dr. Mert DÖŞKAYA	
14:55 – 15:10	*Aşı Uygulamalarında Mikroiğne Sistemler*	***Prof. Dr. Asuman BOZKIR (ANKARA ÜNİVERSİTESİ)***
15:10 – 15:25	*Aşı Klinik Araştırmalarında Risk Yönetimi ve Faz 1 Deneyimleri*	***Prof. Dr. Zafer SEZER (ERCİYES ÜNİVERSİTESİ)***
15:25 – 15:40	*Universal Influenza Aşı Antijen Tasarımı ve Uyardığı Çapraz İmmunojenisite*	***Prof. Dr. Mert DÖŞKAYA (EGE ÜNİVERSİTESİ)***
15:40 – 16:00	*Lessons Learned from COVID-19 Vaccines*	***Prof. Dr. Reza NASSIRI (MICHIGAN STATE ÜNİVERSİTESİ, A.B.D.)***
16:00 – 16:15	**KAHVE MOLASI**	
16:15 - 17:20	**OTURUM - 4**	
	Başkan: Prof. Dr. Şaban TEKİN, Prof. Dr. Sevda ŞENEL	
16:15 – 16:30	*Yaban Hayvanlarında Aşılama*	***Prof. Dr. Zafer SAYIN (SELÇUK ÜNİVERSİTESİ)***
16:30 – 16:45	*Oktavalan Rotavirus-Coronavirus-E.coli aşısı (RCE Vac-8): Koruma Testleri*	***Prof. Dr. Kadir YEŞİLBAĞ (BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ)***
16:45 – 17:00	*Rekombinant Maya Aşıları: Üretim Teknolojileri ve Güncel Yaklaşımlar*	***Prof. Dr. Mehmet İNAN (İZMİR BIYOTIP VE GENOM MERKEZİ)***
17:00 – 17:20	*Empedans Tabanlı Hücre Analizi ile Yeni Ortaya Çıkan Viral Varyantların Gerçek Zamanlı Fenotipik İzlenmesi*	***Dr. Müge SERHATLI (TÜBİTAK-MAM)***
17:30 - 19:30	**AÇILIŞ KOKTEYLİ**	

15 Ekim 2026 Perşembe		
09:00 - 10:15	**OTURUM - 5**	
	Başkan: Prof. Dr. Sevda ŞENEL, Prof. Dr. Zafer SEZER	
09:00 – 09:15	*Toxoplasma gondii'ye Karşı Geliştirilen Multivalan LNP-mRNA Aşı Adayının İmmünolojik Etkinliğinin Değerlendirilmesi*	***Prof. Dr. Hüseyin CAN (EGE ÜNİVERSİTESİ)***
09:15 – 09:30	*Trivalan Rekombinant Mannheimia haemolytica Aşısının Nötralize Edici Antikor ve Koruyucu Etkinliği*	***Doç. Dr. Aslı BALEVİ (SELÇUK ÜNİVERSİTESİ)***
09:30 – 09:45	*Güvenli, Kaliteli, Standart ve Sürdürülebilir Aşı Üretiminin Temel ve Kritik Adımı: Virüs Bankaları*	***Dr. Şükran YILMAZ (ŞAP ENSTİTÜSÜ)***
09:45 – 10:00	*Veteriner Hekimlikte Brucella Aşılarının Dünü, Bugünü ve Geleceği*	***Doç. Dr. Ali USLU (SELÇUK ÜNİVERSİTESİ)***
10:00 – 10:15	*Şap Aşısı Üretiminde Kalite Kontrol Testleri*	***Doç. Dr. Beyhan SAREYYÜPOĞLU (ŞAP ENSTİTÜSÜ)***
10:15 - 10:45	**KAHVE MOLASI**	
10:45 - 11:45	**OTURUM - 6**	
	Başkanlar: Prof. Dr. Kadir YEŞİLBAĞ, Prof. Dr. Mehmet Ziya DOYMAZ	
10:45 – 11:00	*İn siliko Tasarlanmış Bordatella pertussis Rekombinant Antijenine Karşı Hayvan Modelinde Oluşan Bağışıklık Yanıtının Değerlendirilmesi*	***Dr. Hivda ÜLBEĞİ POLAT (TÜBİTAK-MAM)***
11:00 – 11:15	*Koyunlarda Abortus Etkeni Toxoplasma gondii Aşıları*	***Doç. Dr. Muhammet KARAKAVUK (EGE ÜNİVERSİTESİ)***
11:15 – 11:30	*SciREACT Deneyimi ve Pandemi-X Çalıştayları: Aşı Ekosistemine Yansıyan Başlıklar*	***Doç. Dr. Hilal YAZICI (TÜBİTAK-MAM)***
11:30 – 11:45	*An Innovative Optogenetic Approach to Identify Novel Vaccine Candidates Against Pathogens*	***Dr. Özlem Günay EŞİYOK (EGE ÜNİVERSİTESİ)***
11:45 - 13:15	**ÖĞLE YEMEĞİ**	
13:15 - 14:15	**OTURUM - 7**	
	Başkanlar: Prof. Dr. Mert DÖŞKAYA, Prof. Dr. Hüseyin CAN	
13:15 – 13:30	*Kedi Coronavirüs Aşı Adaylarının Belirlenmesi ve Risk Yönetimi*	***Prof. Dr. Dilek MUZ (TEKİRDAĞ NAMIK KEMAL ÜNİVERSİTESİ)***
13:30 – 13:45	*Translating Vaccine Innovation into Manufacturing Reality*	***Philipp CONRADI (SARTORIUS, ALMANYA)***
13:45 – 14:00	*Next-Generation Vaccine Platforms for Pandemic Preparedness and Disease X Response*	***Prof. Dr. Tarlan MAMMEDOV (MOLEKÜLER BİYOLOJİ ENSTİTÜSÜ, AZERBEYCAN)***
14:00 – 14:15	*Yeni Nesil RNA Aşıları: mRNA'dan circRNA'ya Geçiş ve Geleceğin Aşı Platformları*	***Doç. Dr. Semra SOYDAM (HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ AŞI ENSTİTÜSÜ)***
14:15 - 14:30	**KAHVE MOLASI**	
14:30 - 15:30	**OTURUM - 8**	
	Başkanlar: Prof. Dr. Adnan Yüksel GÜRÜZ; Prof. Dr. Zafer SAYIN	
14:30 – 14:45	*Ülkemizde Neden Beşeri Aşı Üretilemez!*	***Dr. Mutlu TOPAL (EMRE İLAÇ)***
14:45 – 15:00	*Laboratuvardan GMP Üretime: Aşı Üretiminde Başarılı Teknoloji Transferi*	***Dr. Turgay KAÇAR (ATABAY A.Ş.)***
15:00 – 15:15	*Enfeksiyonun Ötesine; Mikrobiyomu Aşılamak*	***Prof. Dr. Serdar DİKER (ATA FEN A.Ş.)***
15:15 – 15:30	*Viral Aşı Üretiminde Ar-Ge'den Ticari Üretime Geçiş*	***Dr. Nilay ÜNAL (DOLLVET A.Ş.)***
15:30 - 15:45	**KAHVE MOLASI**	
15:45 - 16:45	**OTURUM - 9**	
	Başkanlar: Prof. Dr. Serdar DİKER, Prof. Dr. Zafer SEZER	
15:45 – 16:00	*Aşı Portföyünün Yeniden Tasarımı: Sanayi Gözüyle Dün, Bugün, Yarın*	***Dr. Hasan Ersin ZEYTİN (YERLİKA İLAÇ)***
16:00 – 16:15	*From Development to Manufacturing Readiness: Strategic Considerations for Vaccine Success*	***Philipp CONRADI (SARTORIUS, ALMANYA)***
16:15 – 16:30	*Validation of a Multistep Cleaning and Decontamination Procedure for an ABSL-3 Rabies Virus Animal Challenge Unit*	***Doç. Dr. Abdurrahman Anıl ÇAĞIRGAN***
16:30 – 16:45	*Aşı Ar-Ge'sinde Preklinik Çalışmaların Geleceği: Yenilikçi Modeller ve Regülatif Beklentiler*	***Vet. Hek. Ayşe Begüm BUĞDAYCI (KOBAY A.Ş.)***
19:00 - 22:30	**GALA YEMEĞİ**	

16 Ekim 2026 Cuma		
09:00 – 09:40	**SÖZEL BİLDİRİ OTURUMU - 1**	
	Oturum Başkanları: Doç. Dr. Hilal YAZICI, Doç. Dr. Beyhan SAREYYÜPOĞLU	
09:00 – 09:10	*BHK-21 AN31 Hücre Hattının Laboratuvar Ölçekli Biyoreaktörde Süspanse Kültüre Adaptasyonu: Zenginleştirilmiş DMEM ve GMEM Ortamlarının Karşılaştırılması*	***Mevlüt YAŞAR (BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ)***
09:10 – 09:20	*Development and Preclinical Evaluation of an Inactivated Vaccine from Staphylococcus pseudintermedius Isolates*	***Sümeyye İMAMOĞLU (SELÇUK ÜNİVERSİTESİ)***
09:20 – 09:30	*Türkiye'de SAT-2 Şap Salgınına Hızlı Yanıt: Erken Uyarı, Aşı Üretimi ve Saha Mücadele Sonuçları*	***Ayşegül KUDU ÖNAL (ŞAP ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ)***
09:30 – 09:40	*O Manisa ve O TUR 07 Şap Aşısı Suşlarının Asya ve Afrika'da Görülen Şap Virüslerine Karşı Etkinliğinin Tespit Edilmesi*	***Sinan AKTAŞ (DOLLVET BİYOTEKNOLOJİ A.Ş.)***
09:40 – 10:00	**KAHVE MOLASI**	
10:00 – 10:40	**SÖZEL BİLDİRİ OTURUMU - 2**	
	Oturum Başkanları: Doç. Dr. Semra SOYDAM, Dr. Şükran YILMAZ	
10:00 – 10:10	*Canlı Atenüe Aşı Geliştirme Yaklaşımıyla CRISPR/Cas9 Aracılı GAPM2b-Nakavt Toxoplasma gondii Suşunun Eldesi ve In Vitro Karakterizasyonu*	***Ayşe ÇARŞANLI (EGE ÜNİVERSİTESİ)***
10:10 – 10:20	*CRISPR/Cas9 Aracılı RON1 Gen Silinmesi, {Toxoplasma gondii}'nin Gelişimini Olumsuz Etkiler ve Aşı Potansiyelini Destekler*	***Tuğçe Gizem PEHLİVAN (EGE ÜNİVERSİTESİ)***
10:20 – 10:30	*CRISPR/Cas9 ile Adenilat Siklaz β Geni Nakavt Edilmiş Toxoplasma gondii Suşunun Atenüasyonu ve Aşı Potansiyeli*	***Ayşe ÇARŞANLI (EGE ÜNİVERSİTESİ)***
10:30 – 10:40	*CRISPR/Cas9 Aracılı Genom Düzenleme ile Bovine Herpesvirus 1'in Rekombinant Aşı Vektörü Potansiyelinin Araştırılması*	***Eda MERT GÖKDUMAN (ERCİYES ÜNİVERSİTESİ)***
10:40 – 11:00	**KAHVE MOLASI**	
11:00 – 11:40	**SÖZEL BİLDİRİ OTURUMU - 3**	
	Oturum Başkanları: Prof. Dr. Aysu DEĞİRMENCİ DÖŞKAYA, Doç. Dr. Aslı BALEVİ	
11:00 – 11:10	*Glikoprotein-Nükleoprotein Adenoviral Aşı Kombinasyonunun Letal KKKAV Enfeksiyonuna Karşı Koruyuculuğu*	***Shaikh Terkis Islam PAVEL (ERCİYES ÜNİVERSİTESİ)***
11:10 – 11:20	*Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi Virüsü (KKKAV) Nükleoproteininin Memeli ve Bakülovirüs Ekspresyon Sistemlerinde Üretiminin Karşılaştırılması*	***Ahmet Furkan ASLAN (ERCİYES ÜNİVERSİTESİ)***
11:20 – 11:30	*Development of a DNA Vaccine Strategy Against Leishmania infantum*	***İrem YÜCEL (EGE ÜNİVERSİTESİ)***
11:30 – 11:40	*Maymun Çiçeğine (Mpox) Karşı Geliştirilen Attenüe Aşı Adayının Saflaştırma Prosesinin İncelenmesi*	***Hazel YETİŞKİN (ERCİYES ÜNİVERSİTESİ)***
11:40 – 12:00	**KAHVE MOLASI**	
12:00 – 12:40	**SÖZEL BİLDİRİ OTURUMU - 4**	
	Oturum Başkanları: Doç. Dr. Aslı BALEVİ, Dr. Müge SERHATLI	
12:00 – 12:10	*Genotype-Matched DNA Vaccine Candidates Against Newcastle Disease Virus: Design and Construction*	***Kübra ERDOĞAN-GÖVER (OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ)***
12:10 – 12:20	*Comparative Seropotency of Vero-Cell-Produced Inactivated and Live Attenuated Fowl Adenovirus Vaccine Candidates in a Mouse Model*	***Beatriz PADRON (SELÇUK ÜNİVERSİTESİ)***
12:20 – 12:30	*Development of Recombinant Antigens and Inactivated Vaccines Against {Mycoplasma gallisepticum} MGC2 in Chickens: Preliminary Studies*	***Hacer MARANGIZ GÜLER (SELÇUK ÜNİVERSİTESİ)***
12:30 – 12:40	*Küçük Ruminant Vebası (PPR) Aşılarında Tunable Resistive Pulse Sensing (TRPS) Yöntemiyle ile Fiziksel Partikül Karakterizasyonu*	***Nilay TERECİ (BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ)***
12:40 – 14:00	**ÖĞLE YEMEĞİ**	
14:00 – 14:40	**SÖZEL BİLDİRİ OTURUMU - 5**	
	Oturum Başkanları: Doç. Dr. Muhammet KARAKAVUK, Dr. Hivda ÜLBEĞİ POLAT	
14:00 – 14:10	*Kistik Ekinokokkozda Parazit Kaynaklı egr-miR-2a-3p ve egr-miR-277b-5p'nin Tanısal Değerinin Araştırılması*	***Mervenur SARIKAYA (HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ)***
14:10 – 14:20	*Rekombinant MopA Proteininin Bartonella henselae Serolojik Tanısındaki Performansının ELISA ve LFA ile Değerlendirilmesi*	***Mervenur GÜVENDİ (EGE ÜNİVERSİTESİ)***
14:20 – 14:30	*Design, Synthesis and {In Vitro} Expression of Toxoplasma gondii MIC3 mRNA Vaccine Transcript*	***Tuğba KARAKAVUK (EGE ÜNİVERSİTESİ)***
14:30 – 14:40	*Küçük Ruminant Vebası (PPR) Eradikasyonuna Yönelik Soğuk Zincirden Bağımsız Termostabil Aşı Geliştirilmesi*	***Seyyide Nur NARİNCA (DOLLVET BİYOTEKNOLOJİ A.Ş.)***

14:40 – 15:00	**KAHVE MOLASI**	
15:00 – 15:40	**SÖZEL BİLDİRİ OTURUMU - 6**	
	Oturum Başkanları: Prof. Dr. Hüseyin CAN, Doç. Dr. Ali USLU	
15:00 – 15:10	*Greft Versus Konak Hastalığını Önlemek İçin Düzenleyici T Hücrelerinin iNKT TCR ile Yeniden Yönlendirilmesi*	***Elif GÜR (SELÇUK ÜNİVERSİTESİ)***
15:10 – 15:20	*Ara Konak Sistemleri, Klasik Memeli Adaptasyon Mutasyonlarını Taşımayan Clade 2.3.4.4b H5Nx Kuş Gribi Virüslerinin Primer İnsan Akciğer Dokularındaki Üretken Replikasyonunu ve Zoonotik Potansiyelini Şekillendirir*	***Duygu Merve ÇALIŞKAN (SELÇUK ÜNİVERSİTESİ)***
15:20 – 15:30	*Multi-Epitope Reverse Vaccine Design A-and Immunoinformatics Analysis Against "ESKAPE" Pathogens*	***Aybüke Şevval POLAT (SELÇUK ÜNİVERSİTESİ)***
15:30 – 15:40	*Enterovirüs D68 Salgınına Hazır Mıyız? Türkiye'de Son Durum Nedir? Aşı Gereksinimi Var Mıdır?*	***Süleyman Emre KARAÜZÜM (EGE ÜNİVERSİTESİ)***
15:40 – 16:00	**KAHVE MOLASI**	
16:00 – 16:30	**SÖZEL BİLDİRİ OTURUMU - 7**	
	Oturum Başkanları: Prof. Dr. Adnan Yüksel GÜRÜZ, Prof. Dr. Osman ERGANİŞ	
16:00 – 16:10	*Türkiye'de Dolaşan Rotavirus A çeşitlerinin Genomik, İmmünoinformatik ve Aşılarının Değerlendirilmesi*	***Damla GEÇKALAN (EGE ÜNİVERSİTESİ)***
16:10 – 16:20	*The Importance of Vaccination in the Fight Against Antimicrobial Resistance*	***Zeynep Şevval AKTAN (SELÇUK ÜNİVERSİTESİ)***
16:20 – 16:30	*Koyunlarda Anaplazmozisin Tanısına Yönelik Anaplasma ovis Major Yüzey Proteinlerinin İmmünoinformatik Analizi*	***Özge DÜLEK (EGE ÜNİVERSİTESİ)***
16:30 – 17:30	**SÖZLÜ SUNUM VE POSTER BİLDİRİ ÖDÜL TÖRENİ, KAPANIŞ VE TEMENNİ OTURUMU**	

DAVETLİ KONUŞMA ÖZETLERİ

DK1-TÜRKİYE'DE AŞI BİLİMİNİN GEÇMİŞİ VE GELECEĞİ

Adnan Yüksel Gürüz[1,2,3]

[1]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Parazitoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye
[2]Ege Üniversitesi Aşı Geliştirme Uygulama ve Araştırma Merkezi, İzmir, Türkiye
[3]Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Aşı Çalışmaları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Türkiye'de aşı biliminin geçmişi, immünoloji ve mikrobiyoloji bilim dallarının gelişiminden çok daha öncesine uzanan güçlü bir tarihsel birikime dayanmaktadır. Osmanlı döneminde çiçek hastalığına karşı uygulanan "variolasyon" tekniğinin Avrupa'ya transferi aşı bilimi alandaki uzun yıllara dayanan bilgi ve deneyimin önemli göstergelerinden biridir. Cumhuriyet döneminde ise T.C. Sağlık bakanlığına bağlı Refik Saydam Hıfzıssıhha Enstitüsü başta olmak üzere aşı ile ilgili kurulan kurumlarda gerçekleştirilen aşı araştırmaları, aşı üretimi, salgın hastalıkların takibi ve bağışıklama programları aşı bilimini halk sağlığı açısından önemli bir konuma getirmiştir. Asırlar öncesine dayanan bu deneyim, Türkiye'nin aşı bilimi konusunda bilimsel ve teknolojik kapasitesinin daha da geliştirilmesi açısından önemli bir temel oluşturmaktadır. COVID-19 pandemisi aşı araştırma ve geliştirme faaliyetlerinin bilimsel bağımsızlık, teknolojik yetkinlik, üretim kapasitesi ve salgınlara hazırlık açısından stratejik önem taşıdığını açık biçimde göstermiştir.

Geleceğin aşı biliminde klasik aşı yaklaşımlarının yanı sıra biyoteknolojik olarak adlandırılan rekombinant protein, viral vektör, DNA ve mRNA gibi yeni nesil aşı platformları, ileri biyoproses ve ölçek büyütme teknolojilerini, yapay zekâ destekli antijen tasarımını ve kişiselleştirilmiş bağışıklama yaklaşımlarını kapsayan multidisipliner bir yapıya dönüşmektedir. Türkiye'nin bu dönüşümde güçlü bir konum elde edebilmesi multidisipliner yapıda temel bilimlerden klinik araştırmalara, sanayi üretiminden regülasyona kadar uzanan Üniversite, kamu, özel sektör ve Aşı Bilimi Derneği gibi bilimsel ağları barındıran bütüncül ve sürdürülebilir bir aşı ekosisteminin oluşturulması ile kuvvetli şekilde ilişkilidir.

Bu bağlamda Aşı Bilimi Derneği olarak hedefimiz, ülkemizde geçmişten gelen bilimsel birikimi geleceğin teknolojileriyle destekleyerek genç araştırmacıların eğitimine destek vermek, bilimsel ortamlarda buluşmalarını sağlayarak sunumlarla çalışmalarını daha geniş kitlelere ulaşmasını sağlamak, akademi-kamu-sanayi iş birliklerini güçlendirmek ve Türkiye Yüzyılında aşı biliminin sürdürülebilir gelişimine katkı sağlamaktır.

DK2-HANTAVİRÜSLERDEN MV HONDİUS SALGININA

Aykut Özdarendeli[1,2]

[1]Erciyes Üniversitesi, Aşı Araştırmaları ve Geliştirme Enstitüsü, Kayseri, Türkiye
[2]Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye

Hantavirüsler, doğal rezervuarını kemirgenlerin oluşturduğu, üç segmentli negatif polariteli RNA genomuna sahip virüslerdir. İnsana geçişte Eski Dünya tipleri renal sendromla seyreden kanamalı ateş (olgu-ölüm oranı %1–15), Yeni Dünya tipleri ise hantavirüs kardiyopulmoner sendromu (%30–60) tablosuna yol açar. Türkiye'de ilk insan olgları 2009 yılında Zonguldak–Bartın bölgesinden bildirilmiş olup 2009–2018 döneminde 236 olgu ve 12 ölüm kayda geçmiştir; dolaşımdaki baskın tip Puumala virüsüdür.işiden kişiye bulaşı belgelenmiş tek hantavirüs olan Andes virüsü (ANDV) ve 2026 yılında MV Hondius kutup gemisinde ortaya çıkan salgın ele alınmaktadır. Gemi 1 Nisan 2026 tarihinde Ushuaia'dan 114 yolcu ve 61 mürettebatla hareket etmiş, indeks olgu 11 Nisan'da gemide kaybedilmiş ve ölüm başlangıçta doğal nedenlere atfedilmiştir. Yaklaşık üç ay süren salgında 12 doğrulanmış olgu, 1 şüpheli olgu ve 3 ölüm bildirilmiş; 23 ülkeden yolcunun dönüşüyle olgular dört kıtaya dağılmıştır. Etken 6 Mayıs'ta Dünya Sağlık Örgütü tarafından doğrulanmış, 33 ülke ve bölgede 650'den fazla temaslı izlenmiş, salgın 2 Temmuz'da resmî olarak sonlandırılmıştır. Kaynak olarak indeks olgunun gemi öncesi Güney Amerika maruziyeti en olası görülmekte; gemi içi yayılımın en azından kısmen insandan insana bulaşla gerçekleştiği değerlendirilmektedir. Salgının kontrolü erken bildirim, izolasyon, temaslı takibi, 42 güne varan karantina ve destek tedavisiyle sağlanmıştır. Buna karşılık ruhsatlı aşı, onaylı antiviral, stoklanmış monoklonal antikor ve tanımlı maruziyet sonrası profilaksi protokolü bulunmamaktaydı. ANDV DNA aşısı Faz 1 çalışmasını tamamlamış (NCT03682107), tek doz mRNA-LNP adayları hamster modelinde tam koruma sağlamıştır. Ancak finansman yetersizliği, hücre kültürü ve reverz genetik kısıtları, GnGc ekspresyonundaki güçlükler ve olgu seyrekliği nedeniyle etkililik çalışmalarının yürütülememesi, ruhsatlandırmaya giden yolu kapatmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Andes virüsü, hantavirüs, MV Hondius salgını, kişiden kişiye bulaş, aşı geliştirme

DK3-TEK SAĞLIK PERSPEKTİFİYLE TÜRKİYE'DE AŞI AR-GE VE ÜRETİMİNE BAKIŞ

Aykut Özkul[1]

[1]Ankara Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Viroloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Yeni ortaya çıkan enfeksiyon etkenlerinin büyük bölümü zoonotik kökenlidir. Bu durum, aşı araştırma-geliştirme (Ar-Ge) ve üretiminin, insan, hayvan ve çevre sağlığını bütünsel olarak ele alan Tek Sağlık (One Health) yaklaşımıyla değerlendirilmesini zorunlu kılmaktadır. Bu sunumda, Türkiye'de insan ve hayvan sağlığı aşı ekosistemleri tarihsel gelişim, kurumsal yapı, üretim kapasitesi ve Ar-Ge dinamikleri açısından karşılaştırmalı olarak incelenmektedir.

İnsan sağlığı alanında yerli aşı üretimi 1928'de Refik Saydam Hıfzıssıhha Enstitüsü ile başlamıştır. Uzun bir kendine yeterlilik döneminin ardından üretim 1996'dan itibaren büyük ölçüde durmuş ve ithalata bağımlılık artmıştır. 2014'te TÜSEB'in kurulması ile COVID-19 sürecinde TURKOVAC'ın geliştirilip ruhsatlandırılması, bu alanda yeniden canlanan Ar-Ge kapasitesinin göstergesidir.

Hayvan sağlığı sektörü ise 1920'lerden bu yana kurumsal sürekliliğini korumuştur. Bu süreklilik, kesintisiz faaliyet gösteren ve Tarım ve Orman Bakanlığı'na bağlı bölgesel veteriner kontrol enstitüleri ağı, Şap Enstitüsü ve giderek güçlenen yerli özel üreticiler üzerine kuruludur. Üretim ölçeği karşılaştırıldığında belirgin bir fark görülmektedir: şap aşısında yıllık kapasite yüz milyonlarca doza ulaşırken, insan aşılarında üretim milyon doz mertebesindedir.

İki sektörün güçlü ve zayıf yönleri farklıdır. İnsan sağlığında güçlü kamu fonlaması ve kanıtlanmış geliştirme yeteneği bulunmakla birlikte, endüstriyel kapasite sınırlı ve dışa bağımlılık yüksektir. Hayvan sağlığında ise köklü üretim deneyimine karşın yeni nesil platformlara geçişte yavaşlık ve sınırlı uluslararası görünürlük öne çıkmaktadır.

Türkiye'de Zoonotik Hastalıklar Milli Komitesi ve Eylem Planı gibi yapılar mevcut olmasına karşın kapsamlı mevzuat ve ulusal koordinasyon kurulu henüz bulunmamakta, sektörler arası ortak sürveyans da sistematik olarak yürütülmemektedir. İki sektörün bütünleşmesi için güçlü bir zemin bulunmaktadır. KKKA, kuş gribi, kuduz ve şap gibi tehditler her iki sektör için ortaktır. İnaktif aşı, viral vektör ve hücre içermeyen (TX-TL) sentetik biyoloji gibi teknoloji platformları da her iki sektörde uygulanabilir niteliktedir.

Sonuç olarak, Türkiye'nin aşıda kalıcı kendine yeterliliği için şu adımların kritik olduğu önerilmektedir:

- Ulusal Tek Sağlık koordinasyon yapısının kurumsallaştırılması,
- Ortak Ar-Ge altyapısı,
- Sektörler arası teknoloji transferi,
- Entegre erken uyarı sistemleri,
- Tek Sağlık odaklı lisansüstü eğitim programları.

Anahtar Kelimeler: Tek Sağlık, aşı Ar-Ge, aşı üretimi, zoonoz, veteriner aşılar, Türkiye

DK4-AN OVERVIEW OF EFFORTS IN VACCINE R&D BY EUROPEAN VACCINE INITIATIVE (EVI)

[1]Ali M. Harandi, Head of Science Strategy

[1]European Vaccine Initiative, Germany

European Vaccine Initiative (EVI) is a leading European non-profit Product Development Partnership (PDP) dedicated to accelerating the development of safe, effective, and affordable vaccines for global health and poverty-related diseases. As a science-driven organisation, EVI is leading innovative solutions for vaccine R&D through cross-cutting activities, capacity strengthening and advocacy. EVI operates as a collaborative bridge between academia, the pharmaceutical industry, and policymakers to advance promising vaccine candidates across the value chain. With over 200 global partners, EVI actively targets several major diseases, focusing primarily on low- and middle-income countries, including malaria, leishmaniasis, diarrheal diseases, antimicrobial resistance and emerging and re-emerging viral diseases with epidemic or pandemic potential. Further, EVI drives standardizing laboratory procedures, process harmonization, training fellowships, and establishing non-animal control testing frameworks. This presentation will provide an overview of efforts made in vaccine R&D by EVI.

DK5-KIRIM KONGO KANAMALI ATEŞ VİRÜSÜ İLE HAZARA VİRÜSÜ ARASINDAKİ İMMUNOLOJİK BENZERLİKLER

Mehmet Ziya Doymaz[1]

[1]Bezmialem Vakıf Üniversitesi, İstanbul, Türkiye

Kırım-Kongo Kanamalı Ateş virüsü (KKKAV), ülkemizde özellikle İç Anadolu ve Karadeniz bölgelerinde endemik olarak görülen, yüksek mortalite oranına sahip ciddi bir halk sağlığı sorunudur. Son yıllarda iklim değişikliği, kene popülasyonlarının yayılımı ve insan hareketliliği gibi faktörlere bağlı olarak virüsün Avrupa'ya doğru yayılım göstermesi, KKKAV'yi yalnızca bölgesel değil, aynı zamanda küresel bir tehdit haline getirmiştir. Hazara virüsü (HAZV) ise, *Nairoviridae* ailesinde, insanlar için patojenik olmadığı belirtilen ve KKKAV ile yakın filogenetik ilişki gösteren bir virüstür. Bu iki virüsün karşılaştırmalı olarak incelenmesi, ortak genomik özellikler, moleküler benzerlikler ve antijenik çapraz reaksiyonlar nedeniyle giderek daha fazla önem kazanmaktadır. Bu çalışmaların temel amacı, KKKAV ve HAZV'nin S segmenti ve bu segment tarafından kodlanan nükleokapsid proteininin (NP) karşılaştırmalı analizlerinin, bu iki virüsün daha iyi tanımlanmasının sağlanması ve muhtemel model virüs elde edilmesi olmuştur. Nükleotid ve aminoasit sekans karşılaştırmaları, S segmenti ve NP düzeyinde dikkat çekici bir korunmuşluk olduğunu ortaya koymaktadır. Örneğin, nükleotid temelinde %60'larda temsil edilen özdeşlik, amino asit düzeyinde %80'lere yaklaşmaktadır. Laboratuvarımızda yürütülen çalışmalar, her iki virüs NP'sinin hücresel ve humoral immünitedeki rollerine ilişkin detaylı bir tablosunun ortaya çıkmasına katkı sağlamaktadır. Çalışmalarımızda, her iki virüsün NP'nine karşı indüklenen antikor ve hücresel immün cevaplardaki yüksek çapraz reaksiyonun varlığı KKKAV infeksiyonunu takiben insanlarda ve deneysel immünizasyonlarla fare ve tavşanlarda gösterilmiştir. Bu bulgular, KKKAV ve HAZV arasındaki antijenik çapraz reaksiyonların immünolojik önemini ve serolojik tanı ile aşı geliştirme açısından potansiyelini güçlendirmektedir. Bununla birlikte, HAZV'nin KKKAV için güvenilir bir model olarak geçerliliği konusunda cevaplanması gerekli sorular mevcuttur. İlerideki araştırmaların, bu iki virüsün immünolojik benzerliklerinin detaylarının ortaya çıkarılmasına ve anlamlı translasyonel sonuçlara yönelmesi uygun olacaktır.

Anahtar Kelimeler: KKKAV, HAZV, nairovirüs, S segmenti, nükleokapsid proteini, hücresel immünite, humoral immünite, antijenik çapraz reaksiyon

DK6-KORTUP: MODÜLER AŞI TEKNOLOJİLERİ VE YENİLİKÇİ ADJUVAN GELİŞTİRME PLATFORMU

İhsan Gürsel[1]

[1]İzmir Biyotıp ve Genom Merkezi, İzmir, Türkiye

Enfeksiyon hastalıklarına karşı hızla uyarlanabilir aşı platformları ve adjuvanlar geliştirilmesi, biyoteknoloji kapasitesinin güçlendirilmesi açısından stratejik önem taşımaktadır. Korunma ve Tedavi Ulusal Platformu (KORTUP), İzmir Biyotıp ve Genom Merkezi koordinasyonunda, viral, bakteriyel ve paraziter etkenlere yönelik modüler aşı teknolojileri geliştirmeyi amaçlamaktadır.

Platform, sekiz araştırma projesi ve bir toplumsal etki projesi kapsamında 25 kurumu, iki özel sektör ortağını ve 83 araştırmacıyı bir araya getirmektedir. Temel yaklaşım, dış zar veziküllerinin (OMV) SpyCatcher/SpyTag teknolojisiyle antijen sunumuna uygun evrensel bir iskelete dönüştürülmesini, hesaplamalı antijen tasarımını ve yeni adjuvan formülasyonlarının geliştirilmesini birleştirmektedir. Adaylar rekombinant üretim, fizikokimyasal karakterizasyon, stabilite, immün potensi ve hayvan modeli çalışmalarıyla değerlendirilmektedir.

OMV temelli modüler aşı iskeleti geliştirilmiş, meningokok B ve W serogruplarına yönelik bivalan yaklaşım doğrulanmış ve model RBD antijeniyle platformun potensi gösterilmiştir. Helicobacter pylori kaynaklı OMV üretimi ve karakterizasyonu gerçekleştirilmiş, yüzey lipopolisakkarit miktarı azaltılmış ve potens testleri tamamlanmıştır. Klebsiella pneumoniae için MrkD ve PhoE antijenleri üretilerek OMV ile birleştirilmiş, farelerde potensi ve sınama çalışmaları tamamlanmıştır. Hantavirüs projesinde AlphaFold destekli analizlerle özgün antijen adayı belirlenmiş, OMV formülasyonu karakterize edilmiş ve hayvan deneyleri tamamlanmıştır. Leishmania çalışmalarında GP63 üretimi, transgenik parazitler ve fare modeli oluşturulmuş, DNA aşı tasarımı tamamlanmıştır. H9N2 influenza adaylarında antijen üretimi Adenoviral vektör platformunda tamamlanarak potens testlerine başlanmıştır. Ayrıca üç yeni adjuvan formülasyonu geliştirilmiş, model antijenle immün potensi değerlendirilmiş ve model antijen Ovalbümin ile 18 aya kadar stabilite deneyimi kazanılmıştır.

Projeler, teknoloji hazırlık seviyesi 3 ile 5 arasında ilerlemektedir. KORTUP, teknolojilerin farklı patojenlere uyarlanmasını sağlayarak aşı ve adjuvan geliştirme kapasitesini güçlendirmekte, teknoloji transferi ve ileri geliştirme çalışmalarına temel oluşturmaktadır. Klinik geliştirmeye geçiş için adaylara özgü doğrulama çalışmaları gereklidir.

Teşekkür: Bu projenin hayata geçmesinde katkı veren tüm paydaşlarımızla TÜBİTAK Başkanlığına sağladıkları desteklerden dolayı teşekkür ederim (TÜBİTAK 1004 Programı Proje no: 22AG013).

DK7-AŞI GELİŞTİRİLMESİ VE ÜRETİMİNDE DOĞRU SÜREÇ VE NİTELİKLİ İNSAN GÜCÜ

Sevda Şenel[1]

[1]Hacettepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Geleneksel aşı geliştirme süreci yavaş, maliyetli ve büyük ölçüde deneme-yanılmaya dayalıdır; laboratuvardan pazara ulaşım 10-15 yıl sürebilmekte ve geç dönem başarısızlık oranları yüksek seyretmektedir. Aşı Biliminin temel darboğazı üretim kapasitesi değil, milyonlarca olası antijenden hangisinin insanı koruyacağını her seferinde tek bir deneyle keşfetmenin maliyetidir. Bu sunumda geleneksel sürecinin dışında yapay zekanın (YZ) aşı geliştirilmesinin tüm aşamalarında nasıl entegre edildiği ve getirdiği üstünlükler üzerinde durulacak ve bu yaklaşımın somut çıktısı olarak, yakın zamanda yapay zeka ile geliştirilen ve klinik çalışmaya geçen ilk aşı örneğinden bahsedilecektir. Hayvan modellerinde olumlu sonuçlar alınan bu aşının insanlarda güvenliliği gösterilmiş olmakla birlikte, etkisinin istenen düzeyde olmadığı görülmüştür. Bu sonuç başarının anahtarının, hesaplamalı olarak doğrula, deneysel olarak teyit et, klinik olarak karar ver ilkesini hayata geçirebilecek nitelikli insan gücünde kalmaya devam ettiğini göstermektedir. Nitelikli insan gücü, her alanda olduğu gibi aşı geliştirme sürecinde de bir ülkenin en değerli ve en kalıcı sermayesidir. Nitelikli insan gücü açığının kapatılması; akademi, sanayi ve kamu politikalarının eş güdümlü biçimde hareket etmesine ve bireyin değişen koşullara uyum sağlamasını mümkün kılan sürekli öğrenme ekosisteminin kurulmasına bağlıdır.

DK8-PEPTİT TABANLI AŞILAR VE KANSER TEDAVİSİNİN GELECEĞİ

Hakan Akbulut[1]

[1]Ankara Üniversitesi Kanser Araştırma Enstitüsü, Ankara, Türkiye

İmmün kontrol noktası inhibitörleri (ICI), çağdaş onkolojinin temel taşlarından biri haline gelmiş ve birçok ileri evre kanserde sağkalım beklentilerini kökten değiştirmiştir. Ancak hastaların %50–70'inde tedaviye direnç gelişmektedir. Bu direnç tablosu; tedavinin başlangıcında hiçbir yanıtın alınamadığı primer direnç (%30–50), bağışıklık sisteminin tümörü tanımasına rağmen PD-L1 aşırı ekspresyonu gibi mekanizmalarla hastalığın üstün geldiği adaptif direnç (%30–40) ve başlangıçtaki klinik yanıtın ardından progresyonla seyreden edinsel direnç (%20–30) olarak incelenmektedir.

Direncin altında yatan temel biyolojik etkenler; dendritik hücre (DC) disfonksiyonu, HLA ekspresyonunun baskılanması, düzenleyici T hücreleri (Treg), miyeloid kökenli baskılayıcı hücreler (MDSC) ve tümörle ilişkili makrofajlar (TAM) ile şekillenen immünsüpresif tümör mikroçevresidir. Ayrıca salgılanan çözünür faktörler (TGF-β, IL-10, PGE2, VEGF, galektinler) sitotoksik T lenfositlerin (CTL) işlevini ve infiltrasyonunu engellemektedir (1). Bu engelleri aşmak, antijene özgü güçlü ve kalıcı bir T hücresi yanıtı oluşturmaktan geçmektedir.

Peptit aşılarının neden popüler oldu?

Terapötik kanser aşıları hücre tabanlı (tümör hücresi veya DC), nükleik asit tabanlı (DNA, mRNA) ve virüs tabanlı platformlar olarak sınıflandırılmaktadır (2). Peptit tabanlı aşılar ise moleküler stabiliteleri, üretim kolaylıkları ve hedefe yönelik tasarlanabilirlikleri ile öne çıkmaktadır (2). Geçmişte tek başına uygulandıklarında sınırlı klinik etkinlik gösteren peptit aşılarının günümüzde yeniden ön plana çıkmasının beş temel nedeni bulunmaktadır (3):

1. İmmün kontrol noktası inhibitörlerinin, T hücre yanıtının klinik başarısını açıkça kanıtlaması,
2. Yeni nesil dizileme (NGS) ile hastaya ve tümöre özgü mutasyonların hızla haritalanabilmesi,
3. Sentetik uzun peptitlerin (SLP) geliştirilerek hem CD4+ hem de CD8+ T hücresi kollarının eş zamanlı aktive edilebilmesi,
4. Yeni nesil adjuvanlar (TLR/STING agonistleri) ve lenf nodunu doğrudan hedefleyen amfifilik/nanopartikül taşıyıcıların geliştirilmesi,
5. Yapay zekâ (AI) tabanlı algoritmalar sayesinde immünojenik epitop seçiminin rasyonel hale gelmesi.

Peptit aşılarının etki mekanizması ve tasarımı

Peptit aşılarının temel amacı antikor sentezinden ziyade, tümöre özgü T hücre klonlarını klonal olarak genişletmektir (4). Klasik kısa peptitler (8–11 aminoasit) doğrudan MHC Sınıf I moleküllerine bağlansalar da APC işlemesine gerek duymadıklarından tolerans veya anerji indükleme riski taşırlar. Buna karşın sentetik uzun peptitler (15–35 aminoasit), antijen sunan hücreler tarafından endositoz yoluyla alınıp işlenmek zorundadır. Bu durum dengeli bir MHC-I ve MHC-II çapraz sunumu sağlayarak CD4+ yardımcı T hücrelerinin desteğiyle güçlü ve uzun ömürlü bir CD8+ bellek yanıtı üretir (4).

Anti-tümöral bağışıklığın başarısı beş kritik basamağa bağlıdır: Antijenin APC'ye ulaşması, yeterli kostimülasyon, CD4+ T hücre yardımı, kontrol noktası baskısının kırılması ve T hücrelerinin tümör yatağına infiltrasyonu (4). Peptitler tek başlarına zayıf immünojenik olduklarından; Montanide gibi depo emülsiyonları, Poly-ICLC ve CpG gibi Tip1 IFN aksını uyaran ve doğal bağışıklık aktivatörleri veya lenf noduna hedefleme sağlayan amfifilk/nanopartikül taşıyıcılar eklenmelidir.

Hedef Antijen Sınıfları ve Güncel Klinik Veriler

Peptit aşılarında hedefler; tümör ilişkili antijenler (TAA), viral antijenler ve somatik mutasyonlardan köken alan neoantijenler olarak üç ana grupta incelenmektedir:

Tümör İlişkili Antijenler (TAA): hTERT, HER2, WT1 ve CEA gibi hazır hedeflerdir. Telomeraz kökenli UCP2 ve UCP4 peptitlerini içeren UCPVax, glioblastomda belirgin CD4+ Th1 yanıtı ve epitop yayılımı indüklemiş; metillenmemiş MGMT hastalarında genel sağkalımı (OS) anlamlı ölçüde uzatmıştır (p=0.034) (5,6). Çok epitoplu bir TAA aşısı olan OSE2101 (Tedopi) ise 5 farklı antijenden 9 CTL ve 1 yardımcı epitop içermektedir. HLA-A2+ ileri evre KHDAK hastalarında yürütülen ATALANTE-1 çalışmasında, immünoterapiye sekonder

dirençli grupta kemoterapiye kıyasla medyan OS avantajı sağlamış (11.1 vs 7.5 ay; HR: 0.59) ve bu veriler doğrultusunda ARTEMIA Faz 3 çalışması başlatılmıştır (7,8).

Viral Antijenler: HPV16 E6/E7 onkoproteinlerini hedefleyen ve antijen sunan hücrelerdeki CD40 reseptörüne bağlanan insanlaşmış IgG4 füzyon aşısı CD40.HVAC, HPV16+ orofaringeal kanserlerde 1 yıla kadar kalıcı, yüksek oranda polifonksiyonel CD4+ T hücre yanıtları indüklemiştir (9).

Ortak (Public) Neoantijenler ve Direnç Önleyici Aşılar: Fibrolamellar hepatosellüler karsinomda (FLC) tümörlerin tamamına yakınında bulunan patognomonik *DNAJB1-PRKACA* füzyonunu hedefleyen sentetik peptit ve Poly-ICLC aşısı, nivolumab ve ipilimumab ile kombine edildiğinde %62.5 hastalık kontrol oranı ve 8.5 ay PFS sağlamıştır (10,11). Benzer biçimde ARCHER çalışmasında, ALK-pozitif akciğer kanserinde TKI direnç mutasyonlarını (I1171, L1196M, G1202R vb.) hedefleyen profilaktik aşı (ALK-Vac), hedeflenen mutasyon klonlarının çıkışını baskılamış; direncin aşı hedefi dışındaki bypass yolaklarıyla (yeni KRAS G12D) geliştiği tespit edilmiştir (12).

Kişiselleştirilmiş Neoantijen Aşıları: Biyopsi örneklerinin DNA/RNA dizilemesi ve yapay zekâ modellemeleriyle üretilen aşılar yüksek özgüllük sunmaktadır. İleri evre melanomda AI destekli EVX-01 + pembrolizumab kombinasyonu %54 yanıt derinleşmesi ve 24. ayda %92 kalıcı yanıt sağlamıştır (13). Cerrahi sonrası nüks riski yüksek özofagus skuamöz karsinomunda (ESCC) 20 uzun neoantijen peptidi içeren iNeo-Vac-P01, 3 yıllık %71.6 RFS ve %83.7 OS oranları ile tarihi standartların (CheckMate 577) belirgin üzerine çıkmıştır (14,15). Glioblastomda NeoVax çalışması da rezeksiyon sonrası aşıyla indüklenen ex-vivo T hücre yanıtlarının doğrudan sağkalım ile korele olduğunu doğrulamıştır (16).

Peptit aşıları özünde hedefe yönelik bir T hücresi immünoterapisidir. Klinik başarının anahtarı; doğru antijen (özellikle neoantijenler ve viral hedefler), güçlü adjuvanlar (Poly-ICLC vb.), lenf nodu hedefleme sistemleri, uygun hasta seçimi ve kontrol noktası inhibitörleri ile kurulan rasyonel kombinasyonlardır. Peptit aşılarının geleceği; yapay zekâ tabanlı kişiselleştirilmiş tasarımlarda, paylaşılan direnç mutasyonlarının önlenmesinde ve tümör mikroçevresindeki immün kaçış mekanizmalarını kıran multimopdal stratejilerde yatmaktadır.

Kaynaklar

1. Sharma P, Hu-Lieskovan S, Wargo JA, Ribas A. Primary, Adaptive, and Acquired Resistance to Cancer Immunotherapy. Cell. 2017;168(4):707–723.
2. Blass E, Ott PA. Advances in the development of personalized neoantigen-based therapeutic cancer vaccines. Nat Rev Clin Oncol. 2021;18:215–229.
3. Hollingsworth RE, Jansen K. Turning the corner on therapeutic cancer vaccines. npj Vaccines. 2019;4:7.
4. Shemesh CS, Hsu JC, Hosseini I, et al. Personalized Cancer Vaccines: Clinical Landscape, Challenges, and Opportunities. Mol Ther. 2021;29(2):555–570.
5. Dosset M, Castro A, Carter H, Zanetti M. Telomerase and CD4 T Cell Immunity in Cancer. Cancers (Basel). 2020;12(6):1687.
6. Carpentier A, Cuzzubbo S, Meurisse A, et al. A phase II study of an anti-telomerase CD4+ T-helper vaccine (UCPVax) with or without temozolomide in newly diagnosed glioblastoma. J Clin Oncol. 2025;43(16_suppl):2006.
7. Besse B, Felip E, Garcia Campelo R, et al. Randomized open-label controlled study of cancer vaccine OSE2101 versus chemotherapy …: ATALANTE-1. Ann Oncol. 2023;34(10):920–933.
8. Liu SV, Guibert C, Pons Tostivint E, et al. Phase 3 trial of the therapeutic cancer vaccine OSE2101 versus docetaxel in patients with metastatic non-small cell lung cancer and secondary resistance to immunotherapy. J Clin Oncol. 2025;43(16_suppl):TPS8651.
9. Even C, Wiedemann A, Bargain C, et al. Randomized phase I/II trial adjuvant CD40.HVAC, an immunotherapy engaging dendritic cells (DC), in patients with HPV16+ oropharyngeal carcinoma (OPC). J Clin Oncol. 2026;44(16_suppl):6018.
10. Dinh TA, Utria AF, Barry KC, et al. A framework for fibrolamellar carcinoma research and clinical trials. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2022;19:328–342.
11. Baretti M, Kirk AM, Ladle BH, et al. A therapeutic vaccine for fibrolamellar hepatocellular carcinoma. J Clin Oncol. 2025;43(16_suppl):2503.
12. Conroy MR, Wang Y, Vogelstein B, et al. Prophylactic peptide vaccine targeting resistance mutations in advanced ALK-positive lung cancer: Primary analysis from the ARCHER trial. J Clin Oncol. 2026;44(16_suppl):8517.
13. Khattak MA, et al. EVX-01, a personalized cancer vaccine, induces potent T-cell responses and durable disease control in advanced melanoma: 2-year follow-up. ESMO Congress 2025; 17 Ekim 2025.
14. Kelly RJ, Ajani JA, Kuzdzal J, et al. Adjuvant Nivolumab in Resected Esophageal or Gastroesophageal Junction Cancer. N Engl J Med. 2021;384(13):1191–1203.
15. Wu M, Shen H, Mo F, et al. Personalized neoantigen vaccine as adjuvant therapy in high-risk postoperative esophageal carcinoma. J Clin Oncol. 2026;44(16_suppl):2511.
16. Ghannam JY, Kovarsky D, Marrah L, et al. A personalized neoantigen vaccine to reprogram the immune landscape of glioblastoma. J Clin Oncol. 2026;44(16_suppl):2006

DK9-AŞI UYGULAMALARINDA MİKROİĞNE SİSTEMLER

Asuman Bozkır[1]

[1]Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Mikroiğne sistemleri, geleneksel aşı uygulamalarında karşılaşılan ağrı, iğne korkusu, eğitimli sağlık personeli gereksinimi, kesici-delici atık oluşumu ve soğuk zincir gibi sınırlılıkların azaltılmasına yönelik yenilikçi dermal uygulama platformlarıdır. Deri, yalnızca fiziksel bir bariyer değil, aynı zamanda Langerhans hücreleri ve dermal dendritik hücrelerden zengin immünolojik olarak aktif bir dokudur. Mikroiğneler, stratum corneum tabakasında geçici mikrokanallar oluşturarak antijenin bu hücrelere ulaşmasını ve adaptif bağışıklık yanıtının başlatılmasını destekler. Katı, kaplanmış, içi boş, hidrojel oluşturan ve çözünen mikroiğneler; doz kapasitesi, salım profili, mekanik dayanım ve uygulama kolaylığı açısından farklı özellikler göstermektedir. İğne uzunluğu, uç keskinliği, taban yapısı, iğne yoğunluğu ve uygulama kuvveti; penetrasyon başarısı, hasta konforu ve iletilebilecek doz üzerinde belirleyicidir. Metal, inorganik ve polimerik materyaller kullanılabilmekle birlikte, biyouyumluluk ve düşük sıcaklıkta üretim avantajları nedeniyle polimerik sistemler aşı çalışmaları açısından öne çıkmaktadır. Özellikle çözünen polimerik mikroiğneler, antijenin kuru formda taşınabilmesi, tek aşamalı uygulama, kesici-delici atık bırakmaması, kendi kendine uygulama potansiyeli ve termostabilite nedeniyle dikkat çekmektedir. Preklinik çalışmalarda kızamık-kızamıkçık, hepatit B, Ebola, SARS-CoV-2 ve influenza-RSV aşılarında güçlü immünojenisite ve koruyucu etkinlik bildirilmiş; klinik çalışmalar influenza, Japon ensefaliti, kızamık-kızamıkçık, dengue ve SARS-CoV-2 modellerine genişlemiştir. Bununla birlikte yaygın ruhsatlı bir mikroiğne aşı yaması henüz bulunmamaktadır. Mikroiğne teknolojisinin klinik kullanıma geçişinde ölçeklenebilir GMP üretimi, standardizasyon, regülasyon, termostabilite, daha geniş klinik validasyon çalışmaları ve maliyet etkinliği kritik önem taşımaktadır.

DK10-AŞI KLİNİK ARAŞTIRMALARINDA RİSK YÖNETİMİ VE FAZ 1 DENEYİMLERİ

Zafer Sezer[1]

[1]Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye

Aşıların geliştirilmesinde preklinik aşamaların tamamlanması sonrasında insandaki ilk denemeler Faz I aşamasında gerçekleşmektedir. Burada aşının insanlar üzerinde tolerabilitesinin, güvenliliğinin gösterildiği en önemli aşamadır. Araştırmacıların bu ve sonraki klinik araştırma fazlarında gönüllü sağlığının korunması öncelikleri olmalıdır. Aşı geliştirme süreçleri preklinik aşamadan klinik ve ruhsat aşamasına kadar geçen süre içinde her basamak özenle planlanmalı ve yönetilmelidir. Klinik aşamaya baktığımızda çalışmanın planlanması, protokol ve eklerinin yazımı, araştırma merkez ve araştırmacıların belirlenmesi, başvuruların yapılması, onayların alınması, aşıların merkeze transferi, saklanması, gönüllü bulunması, aşıların uygulanması, takibi, örneklerin ve verilerin toplanması, analizler ve raporlamaya kadar birçok aşamanın ulusal ve uluslararası yönetmeliklere uygun kalite standartlarında yürütülmesi gerekmektedir. Bütün aşamalarda uzman ve deneyimli ekiple çalışılması başarı şansını artırmaktadır. Faz I merkezleri için ülkemizde Sağlık Bakanlığı tarafından verilen faaliyet izin belgesi ile bu çalışmalar ancak bu özel merkezlerde gerçekleştirilebilir. Tüm klinik aşı çalışmaları ülkemizde Beşeri Tıbbi Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik'e göre yürütülmektedir.

Çalışma Öncesi: Merkez seçiminde deneyimli araştırmacı yansıra insanların aşı ve klinik araştırmalara bakış açısı göz önüne alınacak olursa gönüllü bulunması konusu da göz ardı edilmemelidir. Öncelikle protokol yazımında aşılama, doz eskalasyonu, körleme, dahil edilme/edilmeme kriterleri gibi birçok husus iyi planlanmalıdır. Gönüllülerin çalışma öncesi tüm risklere karşı sigortalanması önemlidir. Bazı ülkelerde sponsor tarafından araştırmacılar hatta etik kurulların bile sigortalandıkları görülmektedir.

Çalışma Süresince: Onay alımı sonrası çalışma başlatılması için merkez ziyareti ve ekibin (araştırmacı, eczacı, hemşire, laboratuvar ve diğer yardımcı personel) çalışma bazlı eğitimi önemlidir. Çalışma başında risk değerlendirmesi ve önleyici faaliyetlerin değerlendirilmesi gerekir. Faz I çalışmalarda aşının yeterli immünojenisiteyi oluşturabilecek en uygun güvenli dozun bulunmasına yönelik farklı dozlar denenirken her doz artışında gönüllüler yakından takip edilmelidir. Çalışma merkezinde riskler ancak merkezin iyi bir kalite güvence sistemi olması ile İyi Klinik Uygulamaları (İKU) çerçevesinde yönetilebilir.

Çalışma Sonunda: Gönüllülerin final muayeneleri sonrası çalışmayı tamamlamaları ve elde edilen biyolojik materyallerin analitik merkeze transferi, yedek numunelerin saklanması ve tüm süreçlerin dokümante edilmesi önemlidir. Çalışma verilerin tüm vizitiler bittikten sonra kilitlenmesi ve uygun asgari süre (aşı gibi biyolojik ürünler için 25 yıl) ve şartlarda arşivlenmesi önemlidir.

Aşı adaylarından İyi İmalat Uygulamaları (GMP) şartlarında üretilip preklinik test aşamalarını başarıyla tamamlayanlar ancak insanlar üzerinde güvenlilik ve etkililiğini de İyi Klinik Uygulamaları (GCP)'na göre gösterip klinik aşamalarını tamamlayabilenler ruhsat alabilmektedir. Ülkemizde Erciyes Üniversitesi Hakan Çetinsaya İyi Klinik Uygulama ve Araştırma Merkezinde (İKUM) ve sonraki fazlarda yürütülen aşı klinik araştırmaları sonrasında TURKOVAC bu başarıya ulaşabilmiştir. Ülkemizde benzer şekilde yeni aşıların üretilip ruhsat alabilmesi aşıların geliştirmesinde sorunların tespiti, risklerin analizi ve deneyimlerin paylaşılması önemlidir.

DK11-UNİVERSAL INFLUENZA AŞI ANTİJEN TASARIMI VE UYARDIĞI ÇAPRAZ İMMUNOJENİSİTE

İrem Yavuz[1,2], Ceren Gül[1], Mervenur Güvendi[1,3], İrem Yücel[1,2], Sedef Erkunt Alak[1], Aytül Gül-Mete[1,4], Gülay Korukluoğlu[5,6], Ayşe Başak Altaş[5], Fatma Bayrakdar[5], Zeynep Ahsen Koçer[7,8], Muhammet Ekin Azbazdar[7,8], Candan Çiçek[9], Muhammet Karakavuk[1,2,10], Hüseyin Can[1,2,11], Tuğba Karakavuk[1,3], Seren Kaplan Mansuroğlu[1,2,4], Ahmet Efe Köseoğlu [10,11], Mehmet Nadir Şahinci[1,2], Aysu Değirmenci Döşkaya[1,2,12], Hasan Akbaba[1,2,13], Ayşe Gülten Kantarcı[1,2,13], Didem Şen Karaman[14], Gülşah Erel Akbaba[15], Meltem Taşbakan[2,16], Hüsnü Pullukçu[2,16], Cemal Ün[1,2,11], Adnan Yüksel Gürüz[1,2,12], Ercüment Karasulu[17], Mert Döşkaya[1,2,12,]

[1]Ege Üniversitesi, Aşı Geliştirme Uygulama ve Araştırma Merkezi, İzmir, Türkiye
[2]Ege Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Aşı Çalışmaları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye
[3]Ege Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoteknoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye
[4]Ege Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyomühendislik Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye
[5]T.C. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Ulusal Viroloji Referans Merkez Laboratuvarı, Ankara, Türkiye
[6]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
[7]Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir Uluslararası Biyotıp ve Genom Enstitüsü, Biyotıp ve Sağlık Teknolojileri Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye
[8]İzmir Biyotıp ve Genom Merkezi, İzmir, Türkiye
[9]Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye
[10]Ege Üniversitesi, Ödemiş Meslek Yüksekokulu, İzmir, Türkiye
[11]Ege Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Moleküler Biyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye
[12]Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Parazitoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye
[13]Ege Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Biyoteknoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye
[14]İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi, Mühendislik ve Mimarlık Fakültesi, Biyomedikal Mühendisliği Bölümü, İzmir, Türkiye
[15]İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Biyoteknoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye
[16]Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye
[17]Ege Üniversitesi, İlaç Geliştirme ve Farmakokinetik Araştırma Uygulama Merkezi, İzmir, Türkiye

İnfluenza virüsü, mevsimsel epidemiler ve yeni alt tiplerin pandemik potansiyeli nedeniyle küresel ölçekte önemli bir halk sağlığı tehdidi olmaya devam etmektedir. Antijenik sürüklenme ve kayma sonucu dolaşımdaki suşlar ile aşı suşları arasında oluşabilen uyumsuzluklar, mevcut aşıların etkinliğini sınırlayabilmektedir. Bu çalışmada, Influenza A/H1N1, A/H3N2 ve Influenza B (Yamagata ve Victoria) soylarına karşı geniş kapsamlı bağışıklık oluşturmak amacıyla universal (evrensel) hemaglutinin antijeni geliştirilmiştir. Yenilikçi bir algoritma kullanılarak DSÖ tarafından önerilen aşı suşları ile Türkiye'den izole edilen şuslara ait HA dizileri tek bir antijende birleştirilmiştir. *In silico* analizlerde universal antijenin allerjenik olmadığı, stabil özellik gösterdiği ve küresel dolaşımdaki 5.000 izolatla yüksek oranda benzerliği taşıdığı belirlenmiştir. Universal antijenin oluşturduğu koruyucu immun yanıt DNA aşısı ve adjuvante rekombinant protein aşısı platformlarında değerlendirilmiştir. BALB/c farelerde intramüsküler veya elektroporasyon destekli intradermal uygulanan DNA aşısı, güçlü humoral yanıt oluşturmuştur. Western blot analizlerinde H1N1 ve H3N2'ye karşı yüksek IgG yanıtları, ELISA'da ise Influenza B'ye karşı geniş reaktivite saptanmıştır. Fonksiyonel analizlerde H1N1'e karşı güçlü nötralizan aktivite gösterilmiştir. Aşılama ayrıca artmış IFN-γ üretimi ve IgG2a/IgG1 oranıyla karakterize güçlü Th1 ağırlıklı hücresel bağışıklık oluşturmuştur. Akış sitometrisi, özellikle DNA aşısı gruplarında IFN-γ salgılayan CD8+ ve CD4+ T hücrelerinin arttığını göstermiştir. Bulgular, Universal antijenin farklı influenza suşlarına karşı geniş kapsamlı bağışıklık oluşturabilen yeni nesil evrensel influenza aşıları için umut verici bir aday olduğunu göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: İnfluenza; Influenza A H1N1; Influenza A H3N2; Influenza B; universal antijen; DNA aşısı; elektroporasyon; adjuvante rekombinant protein aşısı

Teşekkür: Bu çalışma, TÜBİTAK 1004 Programı kapsamında desteklenen, Ercüment Karasulu yöneticiliği ve Mert Döşkaya yürütücülüğündeki 20AG005 numaralı proje kapsamında gerçekleştirilmiştir.

DK12-LESSONS LEARNED FROM COVID-19 VACCINES

Reza Nassiri[1]

[1]Michigan State University, USA

The COVID-19 pandemic sparked rapid vaccine development path which provided unprecedented insights into the determinants of vaccine ecosystem and limitations. From a clinical perspective, the vaccines demonstrated that active immunization can effectively reduce severe disease, hospitalization, and mortality. This experience highlighted the distinction between traditional efficacy endpoints, such as prevention of symptomatic disease. More aspiring goals included durable protection, interruption of transmission, and sterilizing immunity. An ideal vaccine should induce robust neutralizing antibodies, long-lived plasma cells, durable memory B-cell and T-cell responses along with favorable safety profiles and protection at mucosal sites of viral entry. Numerous comparative studies with mRNA vaccines showed remarkable effectiveness of both the Moderna and Pfizer-BioNTech platforms, while differences in antigen dose, reactogenicity, durability, and immune kinetics provided valuable lessons for future vaccine design. Simultaneously, concerns regarding vaccine-associated adverse events and emerging concepts such as spike protein-related pathophysiology, known as spikeopathy, underscored the scientific need for continued efforts and safety investigations. The inability of first-generation COVID-19 vaccines to consistently achieve sterilizing immunity revealed critical biological barriers, including viral evolution, waning of antibody titers, limited mucosal immunity, and insufficient induction of long-lived plasma cells capable of maintaining protective neutralizing antibody response. Recent evidence suggests that the quality and durability of vaccine-induced immunity are influenced not only by classical immunological mechanisms but also by the interconnected sciences of metabolomics, epigenetics, and microbiome. Gut microbial metabolites, including short-chain fatty acids and bile acid derivatives, can epigenetically reprogram immune cells influencing germinal center reactions, promoting long-lived plasma-cell development, and shaping vaccine responsiveness. This emerging network of microbiome-metabolome-epigenome-immunology axis collectively offers a systems-level framework for understanding interindividual variation in vaccine efficacy and durability. Looking forward, next-generation mRNA platforms and mucosal vaccines coupled with precision vaccinology and AI-assisted antigen design may enable broader, longer-lasting, and potentially sterilizing immune protection. Future vaccine development should also adopt an integrated One Health approach that recognizes the interconnectedness of human, animal, and environmental health in the emergence, transmission, and control of infectious diseases. Together, these lessons from COVID-19 provide a roadmap for designing safer, more durable, biologically informed vaccines capable of addressing future pandemic threats while advancing the broader goal of global health resilience.

DK13-YABAN HAYVANLARINDA AŞILAMA

Zafer Sayın[1]

[1]Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

Yaban hayatı, insan, evcil hayvan ve çevre sağlığı ile doğrudan bağlantılı olan karmaşık ekosistemlerin önemli bir bileşenidir. Yaban hayatı popülasyonlarında bulaşıcı hastalıklar; populasyon dinamikleri, biyolojik çeşitlilik, ekosistem dengesi, hayvancılık ve halk sağlığı açısından önemli tehditler oluşturabilmektedir. Özellikle yaban hayvanları ile evcil hayvanlar ve insanlar arasındaki temasın artması, patojenlerin türler arasında taşınmasını kolaylaştırmakta ve yaban hayatını bazı enfeksiyonların doğal rezervuarı veya yayılım kaynağı hâline getirebilmektedir. Özellikle habitat değişiklikleri, tarımsal alanların genişlemesi, yaban hayvanlarının hareketliliğinin artması, iklim değişikliği ve insan–yaban hayatı etkileşimlerinin yoğunlaşması, bu tür hastalıkların ortaya çıkma ve yayılma riskini artırmaktadır. Bu nedenle hastalıkların yalnızca evcil hayvan populasyonlarında kontrol edilmesi, bazı durumlarda yeterli olamamaktadır.

Yaban hayatında aşılama; yaban hayvanı sağlığının korunması, biyolojik çeşitliliğin sürdürülmesi, zoonotik hastalıkların kontrolü ve evcil hayvan–yaban hayatı arasındaki patojen geçişinin azaltılması açısından önemli bir hastalık yönetim aracıdır.

Yaban hayatı aşılamasında temel yaklaşımlardan biri doğrudan (parenteral) aşılama yöntemidir. Bu yöntemde hayvanlar yakalanarak enjeksiyon yoluyla aşılanır. Özellikle küçük ve sınırlı popülasyonlarda veya yüksek ekonomik/ekolojik değere sahip türlerde uygulanabilir olmakla birlikte, geniş alanlara yayılmış ve yakalanması güç popülasyonlarda pratik değildir. Ayrıca hayvanların yakalanması ve işaretlenmesi sırasında oluşabilecek stres ve yaralanmalar yöntemin önemli sınırlılıkları arasındadır. Bu nedenle geniş yaban hayvanı popülasyonlarında oral aşılama daha uygulanabilir bir alternatif olarak öne çıkmaktadır. Oral aşılamada aşı, hedef tür tarafından tüketilmesi amaçlanan yem veya başka bir taşıyıcı materyal içerisinde sunulur. Özellikle kuduz ve yaban domuzlarında klasik domuz vebası gibi hastalıkların kontrolünde oral aşılama programları önemli başarılar sağlamıştır. Ancak, yeterli aşılama kapsamına ulaşma problemi bu yöntemin en önemli dezavantajıdır. Hangi bireyin aşıyı tükettiğini doğrudan belirlemek çoğu zaman mümkün değildir. Ayrıca aşı yemlerinin hedef olmayan türler tarafından tüketilmesi, aşının çevresel koşullarda stabilitesinin azalması, farklı yaş gruplarının aşıya farklı yanıt vermesi ve popülasyon yoğunluğunun değişmesi uygulamanın etkinliğini etkileyebilir.

Başarılı bir yaban hayatı aşılama programının en önemli bileşeni hedefleme stratejisidir. Aşı yemlerinin yalnızca hedef tür tarafından tüketilmesini sağlamak çoğu zaman mümkün olmadığından, yem formülasyonu, boyutu, kokusu ve dağıtım yöntemi hedef türün davranışlarına göre optimize edilmelidir. Bu nedenle aşıların saha uygulamasından önce kontrollü koşullarda ve mümkün olduğunca doğal ortamı temsil eden deneysel modellerde değerlendirilmesi önemlidir.

Mevcut yöntemlerin dezavantajları nedeniyle, son yıllarda, bulaşıcı aşılama (transmissible/contagious vaccination) metodu yaban hayatının aşılanması amacı ile ilgi çekmeye başlamıştır. Yaban hayatında bireylerin tek tek yakalanıp aşılanmasının zor olduğu durumlarda; aşı antijenini veya aşı özelliği taşıyan bir biyolojik ajanı hedef popülasyondaki bir hayvana uyguladıktan sonra, bu ajanın temas yoluyla aşılanmamış diğer bireylere aktarılmasını amaçlayan bir stratejidir. Günümüzde özellikle rekombinant vektörler, zayıflatılmış suşlar ve bazı viral vektör sistemleri üzerinde araştırmalar devam etmektedir. Bulaşıcı aşılama; aşı ajanı doğada ne kadar ve nereye kadar yayılacak, hangi türlere bulaşacak, diğer türler için ve çevre için risk durumu nedir gibi cevaplanamayan sorular nedeniyle ciddi Biyogüvenlik risklerine sahiptir. Bu nedenle özellikle genetik olarak modifiye edilmiş veya replikasyon yeteneği bulunan bulaşıcı aşılar, laboratuvar güvenliği, hayvan refahı, ekolojik risk değerlendirmesi ve düzenleyici denetim açısından çok daha yüksek gerekliliklere tabidir.

Yaban hayatında aşılama yalnızca aşının uygulanmasından ibaret olmayıp aşılama sonrası epidemiyolojik sürveyans ile birlikte yürütülmelidir. Programın başarısının değerlendirilmesinde hedef popülasyonda antikor yanıtının gelişmesi, hastalık prevalansındaki değişim, hastalığa bağlı mortalite ve hastalığın evcil hayvanlara veya insanlara bulaşındaki değişiklikler izlenmelidir. Bu amaçla serolojik testler, moleküler tanı yöntemleri, patolojik incelemeler ve popülasyon izleme tekniklerinden yararlanılabilir. Böylece aşılama programının yalnızca “kaç hayvana aşı ulaştığı” değil, hastalık bulaşını ne ölçüde azalttığı değerlendirilebilir.

Sonuç olarak, yaban hayatında aşılama tek başına bir hastalık kontrol yöntemi olarak değil; aktif sürveyans, risk analizi, habitat yönetimi, evcil hayvanların aşılanması, biyogüvenlik ve gerektiğinde popülasyon yönetimi ile birlikte uygulanan bütünleşik bir Tek Sağlık stratejisi olarak değerlendirilmelidir.

Anahtar Kelimeler: yaban hayatı, aşılama, zoonoz, bulaşıcı aşılama

DK14-OKTAVALAN ROTAVİRUS-CORONAVİRUS-E.COLİ AŞISI (RCE VAC-8): KORUMA TESTLERİ

Kadir Yeşilbağ [1], Osman Erganiş [2], Mehmet Bilen [3], M. Kadir Yanılmaz[3], Mehmet Yalvaç[3], Abidin E. Yonucu[3], Murat Dönen[3], Bahar Güngören[3]

[1] Bursa Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi Viroloji Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye
[2] Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Konya, Türkiye
[3] Vetal Hayvan Sağlığı Ürünleri A.Ş., Adıyaman, Türkiye

Neonatal ishal olguları sığır yetiştiriciliğinde önde gelen yetiştirme problemlerinden biri olup, önemli ekonomik kayıplara sebep olurlar. Yenidoğan buzağılarda görülen ölüm nedenlerinden ilk sırada %57'ile ishal vakaları gelir. *Bovine rotavirus (BRV), Bovine coronavirus (BCoV)* ve *E.coli* klinik tablodan sorumlu olan başlıca üç enfeksiyöz etkendir. Hastalık mücadelesinde gebeliğin son dönemindeki annelerin aşılanması ve buzağılarda kolostral/maternal bağışıklık yoluyla korunma sağlanması yoluna gidilir. Dolayısıyla annelerdeki bağışıklık düzeyi yavruların korunmasında belirleyici role sahiptir. Bu araştırmada gebe sığırlara uygulanmak üzere geliştirilen ve temel ArGe çalışmaları daha önce yapılmış olan oktavalan bir karma aşının koruma (çelınç) testlerine ilişkin veriler sunulmaktadır.

Test edilen aşı (RCE Vac-8, Vetal-Türkiye) sekizli bir kombinasyonda olup 2 adet BRV suşu (G6,G10) ve BCoV-Mebus suşu ile birlikte 3 tanesi yerel suş ve 1 tanesi EIEC suşu olmak üzere toplam 5 adet *E.coli* suşunu içermektedir. Deneyler sürecinde kullanılan toplam 55 adet gebe düvenin 40 tanesi gebeliğin son 8 haftalık döneminde 3 hafta arayla 2 kez test edilen aşıyla aşılanırken, 15 düve aşısız kontrol grubu olarak ayrıldı. Gebelikleri düzenli takip edilen bu hayvanlar doğum yaptığında buzağıları kendi kolostrumu ile beslendi. *E.coli* çelınç çalışmasında kullanılan buzağılar (n=13) doğum sonrası dönemde 12 saatte 3 kez kolostrum aldıktan sonra çelınç uygulaması yapıldı. BRV ve BCoV çelınç grubuna alınan buzağılar ise (BRV n=13; BCoV n=14) 5 gün kolostrum ve annesinin geçiş sütüyle beslendikten sonra çelınç deneyine alındı. Her 3 deney grubu için 5'er adet aşısız anneden doğan buzağıya da kontrol grubu olarak çelınç uygulandı. Oral yolla yapılan çelınç uygulamaları öncesinde kan örneği alınarak antikor titre tayini ve pasif transfer yetmezliği (PTS) testlerinde kullanıldı. Daha önce patojeniteleri gösterilmiş olan *E.coli*-117 yerel suşu (ETEC-EIEC), BRV-Ady 402 suşu ve BCoV-Mebus suşları ile çelınç uygulandıktan sonraki 7 gün boyunca klinik muayeneler ve dışkı skorlaması yapıldı. Ayrıca alınan örneklerden laboratuvar analizleri gerçekleştirildi.

BRV çelınç grubundaki (n=13) aşılı annelerden doğan buzağılarda ortalama dışkı skoru 1,41 iken (1,0-2,0), aşısız annelerden doğan buzağılarda 2,33 (1,71-3,14) olarak belirlendi. Aşılı annelerden doğan buzağılardaki en yüksek dışkı skoru 3 olarak tespit edilirken, aşısız annelerin buzağılarında 5 olduğu görüldü. BoCV çelınç grubunda (n=14) aşılı annelerden doğan buzağılarda ortalama dışkı skoru 1,21 (1,1-1,8) iken, aşısız annelerden doğan buzağılarda 2,46 (1,7-3,1) olarak gerçekleşti. *E.coli* çelınç grubunda (n=13) aşılı annelerden doğan buzağılarda ortalama dışkı skoru 1,46 (1,0-2,2) iken, aşısız annelerden doğan buzağılarda 3,56 (3,5-3,7) olarak kaydedildi. Çelınç uygulaması sonrasında aşılı annelerden doğan buzağıların hiç birisinde ölüm görülmezken, aşısız annelerden doğan buzağılarda (kontrol grubu) BRV ve BCoV gruplarında 1'er buzağıda (1/5), *E.coli* grubunda ise tüm buzağılarda (5/5) ölüm şekillendi. Aşılı annelerden doğan buzağılardaki en yüksek bireysel dışkı skoru 3 iken, aşısız annelerin buzağılarında 5 olduğu görüldü. Dışkıda çelınç etkeninin saçılımı yönünden yapılan değerlendirmede BRV ve BCoV için aşılı deney gruplarında sırasıyla 1/13 ve 1/14 oranında pozitiflik belirlenirken, aşısız gruptan gelen buzağıların tamamında (5/5) pozitiflik tespit edildi.

BRV çelınç grubu aşılı annelerinde ortalama BRV nötralizasyon antikor titresi 66,0 olarak belirlenirken kolostrumda 35,8; buzağılarında (6.gün) ise 69,5 olduğu görüldü. Aynı veriler kontrol grubu hayvanlarında sırasıyla 22,0; 20,6 ve 46,2 olarak belirlendi. BCoV çelıncı uygulanan aşılı grupta sırasıyla 32,7; 41,8 ve 32,2 titreleri elde edilirken, aşısız kontrol grubunda sırasıyla 18,0; 18,8; ve 39,8 düzeyinde titreler belirlendi. *E.coli* çelıncı uygulanan aşılı grupta sırasıyla 615; 460 ve 320 düzeyinde, aşısız kontrol grubunda ise 720; 608 ve 84 düzeyinde SAT antikor titreleri saptandı.

Elde edilen veriler aşı uygulanan düvelerden doğan ve annesinden yeterli kolostrum alan buzağılarda maternal antikor titrelerinin aşısız gruba kıyasla daha yüksek olduğunu, klinik bulguların şiddeti ve ölüm oranlarının ise daha düşük olduğunu göstermektedir. Bu veriler test edilen aşının etkinliğini ortaya koymuştur.

Teşekkür: Bu çalışma TÜBİTAK-KAMAG tarafından desteklenmiştir (Proje no: 118G012).

DK15-MAYALARDA ÜRETİLEN REKOMBİNANT AŞILAR: ÜRETİM TEKNOLOJİLERİ VE GÜNCEL YAKLAŞIMLAR

Mehmet İnan[1,2]

[1]İzmir Biyotıp ve Genom Merkezi, İzmir, Türkiye
[2]Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir Uluslararası Biyotıp ve Genom Enstitüsü, İzmir, Türkiye

Rekombinant aşı teknolojileri, enfeksiyöz patojenlerin çoğaltılmasına gerek duyulmadan tanımlanmış antijenlerin üretilmesini mümkün kılmakta ve alt birim ile virüs benzeri partikül (VLP) aşılarının geliştirilmesi için esnek platformlar sunmaktadır. Bu sunumda başlıca aşı teknolojileri, maya temelli ekspresyon sistemleri ve bu sistemlerin rekombinant aşı geliştirmedeki uygulamaları ele alınmaktadır. Kullanımdaki hepatit B ve insan papillomavirüsü aşıları, mayalarda üretilen antijenlerin ve VLP'lerin klinik önemini ortaya koyarken, diğer ruhsatlı rekombinant aşılar, ekspresyon konağı seçiminin antijenin yapısal özellikleri ve işlenme gereksinimleri doğrultusunda yapılması gerektiğini göstermektedir.

Sunumda, antijen üretim platformları olarak Saccharomyces cerevisiae ve Pichia pastoris, özellikle P. pastoris, üzerinde durulmaktadır. Bu sistemlerin yüksek hücre yoğunluğunda üretim, rekombinant proteinlerin hücre dışına salgılanması, protein katlanması, disülfit bağı oluşumu ve ölçeklenebilirlik gibi özellikleri değerlendirilmektedir. Üretim süreci; gen klonlama ve suş geliştirme, üst-akım fermantasyon optimizasyonu, alt-akım saflaştırma, konak hücre proteinlerinin uzaklaştırılması, ultrafiltrasyon ve adjuvan içeren formülasyonların hazırlanması aşamalarıyla ele alınmaktadır.

Genel olarak maya ekspresyon sistemleri, özellikle erişilebilir ve ekonomik üretimin öncelikli olduğu koşullarda, rekombinant aşı üretimi için ölçeklenebilir ve maliyet etkinliği potansiyeli taşıyan bir seçenek sunmaktadır. Bununla birlikte, platform seçimi antijene özgü yapısal ve translasyon sonrası işlenme gereksinimlerini dikkate almalı; karmaşık glikoproteinler için memeli hücre sistemlerinin gerekli olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Rekombinant aşılar; maya ekspresyon sistemleri; Pichia pastoris; virüs benzeri partiküller; biyoproses geliştirme

DK16-EMPEDANS TABANLI HÜCRE ANALİZİ İLE YENİ ORTAYA ÇIKAN VİRAL VARYANTLARIN GERÇEK ZAMANLI FENOTİPİK İZLENMESİ

Müge Serhatlı[1]

[1]TÜBİTAK MAM İklim ve Yaşam Bilimleri Başkan Yardımcılığı, Biyoteknoloji Araştırma Grubu, Kocaeli, Türkiye

Pandemi boyunca SARS-CoV-2 ile yürütülen virüs titrasyonu, antiviral etkinlik taraması ve nötralizasyon çalışmalarının büyük bölümü Vero E6 hücre hattı üzerinde gerçekleştirilmiştir. Omicron ve sonrasındaki varyantların hücreye giriş yolaklarındaki değişim, bu hücre hattının güncel varyantlar için hâlâ yeterli olup olmadığı sorusunu gündeme getirmektedir. Bu çalışmada, sitopatik etkinin etiketsiz ve kesintisiz ölçümüne dayanan empedans tabanlı gerçek zamanlı hücre analizi (xCELLigence RTCA) ile sekiz SARS-CoV-2 varyantının Vero E6 hücrelerindeki fenotipik davranışı karşılaştırılmıştır.

Wuhan B.1.36, B.1.1.405, Alfa B.1.1.7, Beta B.1.351, Delta B.1.617.2, Omicron BA.1.1, Eris ve KP.3.1.1 stokları seri seyreltme ile titre edilmiş, hücre indeksi günler boyunca kaydedilmiştir. Kinetik ölçüt olarak hücre indeksinin kendi medya kontrolünün yarısına indiği süre (CIT50), titreler de hesaplanmıştır.

Yöntemin doz çözünürlüğü her stoğun kendi seyreltme serisi üzerinden değerlendirilmiştir. B.1.1.405 ve Delta stoklarında ardışık seyreltmeler CIT50'yi düzenli biçimde kaydırırken, Omicron BA.1.1 stoğunda on binlerce kat doz farkı yalnızca birkaç saatlik fark yaratmış, yöntem bu varyant için doz ayrımını büyük ölçüde kaybetmiştir. Benzer miktarda virüs içeren kuyucuklar karşılaştırıldığında Omicron BA.1.1 ve Eris, sitopatik etkiyi Omicron öncesi varyantların yaklaşık iki katı sürede oluşturmuştur; Eris en yüksek dozu almasına karşın en geç yanıtı vermiştir. KP.3.1.1 ise iki bağımsız denemede, diğer yedi varyantta sorunsuz çalışan protokolle çoğaltılamamış, titresi tayin sınırının altında kalmıştır. Aynı dönemde aynı hücre serisiyle Wuhan ve Delta varyantlarının tam sitopatik etki oluşturması, sonucun genel bir sistem sorunundan kaynaklanmadığını göstermektedir.

Bulgular, Vero E6 hücre hattının Omicron sonrası varyantlar için ayrım gücünün azaldığına işaret etmekte; TMPRSS2 eksprese eden hücre hatları ve solunum yolu epitel modelleriyle doğrulamayı gerekli kılmaktadır.

DK17-TOXOPLASMA GONDII'YE KARŞI GELİŞTİRİLEN MULTİVALAN LNP-mRNA AŞI ADAYININ İMMÜNOLOJİK ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Mervenur Güvendi[1,2], İrem Yavuz[2,3], İrem Yücel[2,3], Hasan Akbaba[4], Sedef Erkunt Alak[2], Mert Döşkaya[2,3,5], Muhammet Karakavuk[2,3,6], Aysu Değirmenci Döşkaya[2,3,5], Tuğba Karakavuk[2], Seren Kaplan Mansuroğlu[2,3], Cemal Ün[1,2,3], Adnan Yüksel Gürüz[2,3,5], Ecem Sürgeç[1], Özlem Günay-Eşiyok[2], Dila Çınar[2,3], Rana Yılmaz[1], Hüseyin Can[1,2,3]

[1]Ege Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü Moleküler Biyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye
[2]Ege Üniversitesi Aşı Geliştirme Uygulama ve Araştırma Merkezi, İzmir, Türkiye
[3]Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Aşı Çalışmaları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye
[4]Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Eczacılık Teknolojisi Bölümü Farmasötik Biyoteknoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye
[5]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Parazitoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye
[6]Ege Üniversitesi Ödemiş Meslek Yüksek Okulu, İzmir, Türkiye

Giriş: Toxoplasma gondii, insan ve hayvan sağlığını etkileyen, kompleks yaşam döngüsüne sahip hücre içi bir protozoondur. Bu çalışmada, parazitin farklı yaşam evreleriyle ilişkili altı farklı antijeni kullanan multivalan lipid nanopartikül (LNP)-mRNA aşı adayının immünojenisitesinin ve deneysel enfeksiyona karşı koruyucu etkinliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.
Gereç ve Yöntem: SAG1, SRS9, SporoSAG, GRA1, MIC1 ve ROP6 antijenlerini kodlayan, ARCA tip 5' başlık ve EMCV-IRES içeren 5'UTR, alfa globin 3'UTR ve yaklaşık 150 nükleotit uzunluklu poli A kuyruk içeren konvansiyonel mRNA transkriptleri sentezlenmiştir. Antijen ekspresyonu HEK293T hücrelerinde immünfloresan ve Western blot yöntemleriyle değerlendirilmiştir. mRNA'lar LNP'lerle enkapsüle edilerek fizikokimyasal özellikleri belirlenmiştir. BALB/c fareleri PBS, boş LNP ve multivalan LNP-mRNA olmak üzere üç gruba ayrılmıştır (n=12/grup). Aşı grubuna multivalan LNP-mRNA aşısı 0., 14. ve 28. günlerde, her antijenden 2 µg olmak üzere toplam 12 µg mRNA aşısı intramüsküler yol ile uygulanmıştır. 42. günde serum örneklerinde IgG, IgG1 ve IgG2a yanıtları ELISA ile; dalak hücrelerinin *T. gondii* lizat antijeniyle 72 saat uyarılması sonrasında sitokin ve T-hücre yanıtları ELISA ve akım sitometrisiyle değerlendirilmiştir (n=4/grup). Kalan fareler (n=8/grup) *T. gondii* PRU suşuyla oral yoldan enfekte edilmiş ve enfeksiyondan 40 gün sonra beyin doku kisti yükü incelenmiştir.
Bulgular: Altı antijen başarılı bir şekilde HEK293T hücrelerinde eksprese edilmiştir. LNP'lerin mRNA enkapsülasyon etkinliğinin yaklaşık %90, partikül boyutlarının 168,7-201,3 nm, polidispersite indekslerinin 0,129-0,147 ve zeta potansiyelinin (mV) -3,59-0,327 aralığında olduğu belirlenmiştir. Aşı grubunda total IgG yanıtı PBS ve boş LNP kontrollerine göre sırasıyla 5,88 ve 6,52 kat artmıştır. Antijen bazında en yüksek IgG yanıtı ROP6'ya karşı elde edilmiş olup bunu MIC, SporoSAG, GRA1, SAG1 ve SRS9 takip etmiştir. Ortalama IgG2a/IgG1 oranı 1,70 olarak belirlenmiştir. IFN-γ üretimi PBS ve LNP gruplarına göre sırasıyla 10,6 ve 7,3 kat; IFN-γ üreten $CD8^+$ T-hücre yanıtı ise 8,3 ve 3,2 kat daha yüksek bulunmuştur. IL-4 yanıtlarında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Aşılanan farelerde beyin doku kisti sayısı PBS kontrolüne göre %84,4, LNP kontrolüne göre %75 azalmıştır. Sağkalım aşı grubunda %100, kontrol gruplarında yaklaşık %63 olarak bulunmuştur.
Sonuç: Altı farklı *T. gondii* antijenini kullanan multivalan LNP-mRNA aşı adayı, BALB/c farelerinde belirgin humoral ve Th1 yönelimli hücresel immün yanıt oluşturmuş; deneysel enfeksiyon sonrasında beyin doku kisti yükünü azaltmış ve sağkalımı artırmıştır.
Anahtar Kelimeler: Toxoplasma gondii; mRNA aşısı; lipid nanopartikül; multivalan aşı; immün yanıt; koruyuculuk

Teşekkür: Bu çalışma, Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu (TÜBİTAK) tarafından desteklenen, Hüseyin Can yürütücülüğündeki 124S596 numaralı proje kapsamında gerçekleştirilmiştir.

DK18-TRİVALAN REKOMBİNANT MANNHEIMIA HAEMOLYTICA AŞISININ NÖTRALİZE EDİCİ ANTİKOR VE KORUYUCU ETKİNLİĞİ

Aslı Balevi[1], Ayşegül İlban[1], Ali Uslu[1], Emine Eda Toslak[1], Zafer Sayın[1], Gökçenur Sanioğlu Gölen[2], Yasemin Karyeyen[3], Ayten Gök[1], Canan Kebabcıoglu[1], Osman Erganis[1]

[1] Selçuk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Konya, Türkiye
[2] Aksaray Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Konya, Türkiye
[3] Selçuk Üniversitesi, Sarayönü Meslek Yüksekokulu, Gıda Teknolojisi Bölümü, Konya, Türkiye

Mannheimia haemolytica, sığır solunum yolu hastalık kompleksinin (BRDC) birincil bakteriyel etkeni olup küresel hayvancılık ekonomisine yıllık milyarlarca dolarlık zarar vermektedir. Piyasadaki mevcut ticari aşılar ağırlıklı olarak S1 ve S2 serotiplerini hedef almakta; ancak 2016 sonrasında Türkiye dahil çok sayıda ülkede S6 serotipinin prevalansında belirgin bir artış gözlemlenmektedir. Buna karşın S6'yı kapsayan çapraz koruyuculuğu sağlayan etkin bir aşı formülasyonu hâlâ geliştirilememiştir. Mevcut aşı değerlendirme protokollerinde yaygın olarak yalnızca toplam IgG düzeyi ölçülmekte; bakteriyel enfeksiyonlara karşı gerçek koruyucu kapasiteyi yansıtan nötralizan antikor (nAb) titrasyonu ise göz ardı edilmektedir. Bu kritik boşluk, aşı etkinliğinin eksik yorumlanmasına neden olmakta ve optimum formülasyon seçimini güçleştirmektedir. Bu çalışma; S1, S2 ve S6 serotiplerini tek bir formülasyonda bir araya getiren, rekombinant lökotoksin (rLKT) ve rSSA-1 proteinleriyle desteklenmiş, Montanide™ ISA 206 VG adjuvanlı özgün bir trivalent aşının geliştirilmesini ve fareli modelinde potens gruplarında çelinç ve toplam IgG ile nAb yanıtları açısından kapsamlı biçimde değerlendirilmesini amaçlamaktadır.

Türkiye'nin yedi coğrafi bölgesinden toplanan 500 akciğer örneği (250 buzağı, 250 koyun) üzerinde gerçekleştirilen fenotipik ve genotipik karakterizasyon (16S rDNA, serogrup, *lkt*, *ssa-1* dizilimi; biyofilm üretimi; antimikrobiyal direnç profili) sonucunda S1 (M110), S2 (M123) ve S6 (M8) master tohum suşları belirlendi. RLKT ve rSSA-1 proteinleri, *E. coli* SUMO ekspresyon sistemi aracılığıyla üretilerek ve çözünür formda elde edilerek doğrulandı. Monovalan, bivalan ve trivalan aşı etkinliğinin değerlendirilmesinde hem sekiz farklı kaplama antijeniyle hazırlanmış in-house ELISA hem de Vero hücre nötralizasyon testi eş zamanlı uygulandı. Aday aşıların etkinliği potens grubu farelerde denenerek en etkili aşı içeriği istatistiki analiz ile belirlendi.

SDS-PAGE analizinde S6 suşlarında Todd Hewitt besiyerinde 250 kDa ağırlığında konakçı spesifitesi proteini J (Host Specificity Protein J) saptandı. Bu proteinin fare grubunda yaygın iç organ kanamasına yol açtığı gösterildi dolayısıyla S6'nın yalnızca epidemiyolojik değil, aynı zamanda virülans açısından da aşı formülasyonlarına eklenmesi zorunlu virulens protein olduğu ortaya koydu. In house ELISA ideal kaplama antijeni S2 olduğu belirlenerek toplam IgG düzeyleri, S1 serotipi için diğer serotiplere kıyasla daha düşük seyrederken; Vero hücresi nötralizasyon testi ile ölçülen nAb titrelerinin S1, S2 ve S6 serotiplerinin hem pelet hem de süpernatant antijenleri için benzer düzeyde (1/80, $\log_{10}$ 1.9) seyrettiği ve serotipler arasında belirgin bir farklılık göstermediği saptandı. Trivalent aşı, odds oranı 0.97 ile en üstün koruyucu etkinliği sergiledi.

Bu çalışma, S6 serotipini ilk kez trivalent aşı formülasyonuna dahil ederek hem toplam IgG hem de nAb yanıtlarını eş zamanlı ölçen ve karşılaştıran, alana özgün metodolojik katkı sunan kapsamlı bir platform ortaya koymaktadır. Düşük toplam IgG titrelerinin yanısıra bakteriyel aşıların değerlendirilmesinde nAb ölçümünün önemli bir gösterge olduğu belirlendi. Elde edilen bulgular; BRDC kontrolünde S6 içeren trivalent aşıların rutin aşılama programlarına entegre edilmesine yönelik güçlü bir bilimsel gerekçe oluşturmakta ve hedef hayvanlarda gerçekleştirilecek saha çelinç çalışmalarıyla doğrulanmayı beklemektedir.

Anahtar Kelimeler: *Mannheimia haemolytica*, Montanide ISA 206 VG, Neutralizing antibodies (nAb), Serotype S6, Trivalent subunit vaccine

Teşekkür: Bu çalışma Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu 219O211 numarasıyla tarafından desteklenmiştir (TÜBİTAK 1001).

DK19-GÜVENLİ, KALİTELİ, STANDART VE SÜRDÜRÜLEBİLİR AŞI ÜRETİMİNİN TEMEL KRİTİK ADIMI: VİRÜS BANKALARI

Şükran Yılmaz[1]

[1]Şap Enstitüsü, Ankara, Türkiye

Virüs bankaları, aşı üretim sürecinin hayati bir parçası olup, üretimde ürün güvenliğini, kalitesini ve sürdürülebilirliğini garanti altına alan temel biyolojik arşivler olup, canlı virüs çoğaltılan tüm aşı platformları için zorunludur. Virüs bankalarının oluşturulmasında antijen adayı seçimi, suş ve hücre substratı seçimi ve virüs banka stoklarının oluşturularak karakterize edilmesi aşı geliştirmenin birbirine bağlı temel adımlarıdır. Aşılarda koruma, virüs partikülü sayısına değil, doğal konformasyonunu koruyan antijen miktarına bağlıdır ve potens testleri de fonksiyonel antijeni ölçer. Uygun bir antijen yüzeyde erişilebilir ve yeterince korunmuş olmalı, nötralizan epitop taşımalı ve stabil şekilde üretilebilmelidir. Bu nedenle üst akım proses parametreleri ürün kalitesini doğrudan belirler. Seçilen antijen adayı virüslerin, regülasyonlara göre veri kayıtlarının (pasaj geçmişi belgelenmeli, yüksek ve tekrarlanabilir titre vermeli, attenüe suşların dönüş riski çok düşük olmalı) düzenlenmesi ve üretim suşunun hücre substratına adaptasyonu da önemlidir. Adaptasyonlarda antijenik sürüklenmeler olabileceği için adaptasyondan sonra antijenik doğrulama da zorunludur. Virüs bankası stoklarının oluşturulması öncesinde; hücredeki pasaj seviyesi, MOI, enfeksiyon zamanı, hasat zamanı ve kültür formatı sabitlenmesi gereken parametrelerdir. Bir virüs bankası sistemi, tam karakterize edilmiş Master Virüs Bankasından (MVB) Çalışma Virüs Bankası (WVB) aracılığıyla ve her adımda sınırlı pasajla türetilir. Bu yaklaşım genetik ve fenotipik kaymayı önler, kontaminasyon riskini azaltır ve partiler arası tutarlılığı sağlar. Ayrıca bu parametrelerin tamamı ruhsatlandırmanın da ön koşullarıdır. Sonuç olarak bankalama sistemleri, aşı üretiminde güvenlik, kalite, tutarlılık ve sürdürülebilirliğin temelini oluşturur.

DK20-VETERİNER HEKİMLİKTE BRUCELLA AŞILARININ DÜNÜ, BUGÜNÜ VE GELECEĞİ

Ali Uslu[1]

[1] Selçuk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

Giriş ve Amaç: Bruselloz, hayvancılıkta abortlara bağlı ekonomik kayıplar oluşturan ve zoonoz karakteri sebebiyle her yıl 2,1 milyon insanda enfeksiyona yol açan, bu sebeple "tek sağlık" yaklaşımının simge hastalıklarından biridir. Sahada kullanılan *Brucella abortus* S19, *B. abortus* RB51 ve *B. melitensis* Rev.1 gibi canlı attenüe aşılar başarılı koruma sağlasa da, rezidüel virülans, gebe hayvanlarda abort, zoonotik risk ve serolojik testlerde çapraz reaksiyonlar gibi problemleri bulunmaktadır. İnsanlar için hala ruhsatlı bir aşı bulunmadığı için risk altındaki insan vakalarının azaltılması, öncelikle hayvan popülasyonlarında etkin aşılamaya bağlıdır. Bu derlemenin amacı, veteriner hekimlikte Brucella aşılarının tarihsel gelişimini değerlendirmek ve son yıllarda öne çıkan nanoaşı, eksozom aşı ile PRR agonisti gibi öne çıkan yenilikçi platformları veteriner hekimlik perspektifiyle değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Derleme niteliğindeki bu çalışmada, Brucella aşılarının tarihçesi, koruyucu bağışıklık mekanizmaları, hayvan modelleri ve yeni nesil platformları konu alan güncel kaynaklar taranmış, aşı tipleri immünojenite, güvenlik ve DIVA uyumluluğu açısından karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Klasik dönemin ampirik atenüasyon yaklaşımı RB51 ile DIVA uyumlu aşılamayı mümkün kılmıştır ancak küçük ruminant ve domuzda güvenli alternatif sağlanamamıştır. Subünit ve DNA aşıları güvenli olmakla birlikte düşük immünojenite ve tekrarlayan doz gereksinimi nedeniyle sınırlı kalmıştır. Yenilikçi çalışmalar üç eksende toplanmaktadır. Nanoaşılarda yapılan çalışmada OPS–PLGA konjugatı antikor titresini, opsonofagositozu ve dalak koruyuculuğunu artırdığı bildirilmiştir. Yakın tarihli bir çalışmada, OMP16'nın immünodominant B ve T hücre epitopları BP26 antijenine kaynaştırarak BP26-OMP16Es nanopartikülleri üretilmiş ve güçlü immünoreaktivite gösteren bu yapılar farelerde yüksek antikor titresi, IFN-γ+ CD8+ T hücre çoğalması, dengeli Th1/Th2 profili, kalıcı immünolojik bellek ve dalakta bakteri yüküyle patolojik hasar oranında belirgin azalmayla üstün koruma sağladığı bildirilmiştir. Eksozom aşı modellerinde enfekte makrofaj vezikülleri Omp31 ve L7/L12 taşıyarak M1 polarizasyonunu ve NF-κB aracılı IL-12/TNF-α salımını uyarmış, dendritik hücre olgunlaşmasıyla sitotoksik T yanıtı başlatarak dalak bakteri yükünü azalttığı bildirilmiştir. PRR hedefli aşı adaylarında çok epitoplu CKS9-MEV-DCpep yapısı kitosan nanopartiküller oral verildiğinde TLR-2/4/9'a kararlı bağlandığı, M hücresiyle dendritik hücreleri hedefleyerek sIgA, Th1/CTL ve bellek yanıtı oluşturduğu bildirilmiştir. Brucella aşılarında CpG motiflerinin de benzer doğal bağışıklık uyarımı sağladığı bildirilmiştir.

Sonuç: Brucella aşı platformları, çok epitoplu, nanotaşıyıcılı, mukozal ve doğal bağışıklığı hedefleyen kombine platformlara doğru ilerlemektedir. Veteriner sahada başarı için bu adayların fare modellerinin ötesinde doğal konakçılarda, DIVA uyumu ve maliyet-etkinlik ölçütleriyle doğrulanması zorunludur.

Anahtar Kelimeler: Bruselloz, DIVA, Mukozal Bağışıklık, Yeni Nesil Aşı

DK21-ŞAP AŞISI ÜRETİMİNDE KALİTE KONTROL TESTLERİ

Beyhan Sareyyüpoğlu[1]

[1]Şap Enstitüsü, Ankara, Türkiye

Şap hastalığı, çift tırnaklı hayvanların viral, oldukça bulaşıcı ve yol açtığı ekonomik kayıplar nedeniyle ülke ekonomisine olumsuz etkileri olan bir hastalıktır. Ülkemizde hastalık mücadelesinde inaktif aşılama uygulaması önemli bir yer tutar.

Aşı üretimi, oldukça yüksek risk barındıran, değişken-dinamik ve dolayısıyla oldukça hassas bir süreçtir. Kalite Kontrol ve GMP, aşı üretiminin birbirini tamamlayan iki temel unsurudur. Şap aşısı üretiminde kalite kontrol testleri olarak; Avrupa Farmakopesi ve OIE manual kılavuzları dikkate alınır. Başlangıç materyallerine ilgili olarak; hücre ve virus master seed kontrolleri, ilgili başlangıç materyalinin hücre kültürlerinde üreme kabiliyeti, kimyasal maddelerin MTT test ile sitotoksisite kontrolü, sterilite ve extraajan kontrolü, üretim suyunun membran filtrasyon metodu ile sterilitesi, toplam organik karbon ve endotoksin düzeyleri, in proses testleri olarak; sterilite ve ekstra ajan testleri, plak test ile reziduel canlı virus ve inaktivasyon kinetiği kontrolü, 146S miktar tayini, serotip/suş karakterizasyon ve identifikasyonu, final üründe; fizikokimyasal testler, sterilite, serotip/suş karakterizasyon ve identifikasyonu, 146S miktar tayini, stabilite, danada güvenlik, batch potens testleri sayılabilir. Yeni bir serotip/suş ile salgın gibi acil eylem durumunda ise bu testlere ilaveten epidemi oluşturan yeni serotip/suş ile ilgili aşının ruhsatlandırılması için PD50, bağışıklık süresi, raf ömrü, NSP saflık kontrolü gibi çoğunlukla canlı hayvan deneylerine gereksinim duyan uzun süreli çalışmalar yapılmaktadır.

İnaktif şap aşısı üretiminde kalite kontrol testlerinde; özellikle 146S ölçümünde hızlı kalite kontrol testleri konusunda ve potens testlerinde canlı hayvan kullanımını azaltmaya yönelik iyileştirmeye açık alanlar bulunmaktadır. Gelecekte Şap hastalığı için inaktif aşı üretimi yerine yeni aşı teknolojileri üretimde kullanıldıkça mevcut kalite kontrol testlerinin bir kısmının değişmesi söz konusudur.

Anahtar Kelimeler: kalite kontrol, şap aşısı, test

DK22-IN SILICO TASARLANMIŞ BORDETELLA PERTUSSIS REKOMBİNANT ANTİJENİNE KARŞI HAYVAN MODELİNDE BAĞIŞIKLIK YANITININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Hivda Ülbeği Polat[1]

[1]TÜBİTAK Marmara Araştırma Merkezi, Kocaeli, Türkiye

Geleneksel tam hücreli (wP) boğmaca aşılarının yüksek reaktivitesi nedeniyle yerini alan aselüler (aP) aşılar, düşük yan etki profiline karşın zamanla azalan bağışıklık ve B. pertussis'in üst solunum yolu kolonizasyonunu engelleyememesi gibi kısıtlılıklara sahiptir. Dolaşımdaki suşların antijenik değişimi de göz önüne alındığında, uzun süreli ve güçlü bir koruyuculuk sunan yeni nesil boğmaca aşılarına ihtiyaç duyulmaktadır.

Bu çalışmada, in silico yöntemlerle tasarlanan çoklu-epitoplu kimerik antijenin in vivo immünojenitesi ve koruyucu etkinliği değerlendirilmiştir. Taramalarda B. pertussis'in dış zarında yer alan ve yüksek oranda korunan FauA, BfrG ve BfrE proteinleri hedef alınmıştır. IEDB veritabanı kullanılarak belirlenen MHC-I, MHC-II ve B-hücre epitopları; antijenite, alerjenite ve toksisite filtrelerinden geçirilerek kimerik protein tasarımı oluşturulmuştur. Protein yapısı AlphaFold ile modellenip TLR4 reseptör etkileşimleri moleküler dinamik simülasyonlarıyla doğrulanmıştır.

Saflaştırılan rekombinant antijen, intranazal uygulamaya uygun Kitosan nanoparçacıkları ve Kurdlan adjuvanı ile formüle edilmiştir. BALB/c fare modellerinde yürütülen in vivo çalışmalarda, formülasyonun güçlü sistemik (IgG) antikor yanıtı indüklediği gösterilmiştir. B. pertussis (Tohama I suşu) ile gerçekleştirilen intranazal challenge enfeksiyonu sonrasında, 3. ve 6. günlerdeki PBS gruplarının ve 50 mg B. Pertussis antijen ile immünize edilen hayvanların akciğer homojenatlarından yapılan mikrobiyolojik sayımlar (CFU) ve gross patoloji incelemeleri, aşı adayının akciğerlerde bakteri miktarını belirgin şekilde azalttığını ortaya koymuştur.

Sonuç olarak, tersine aşı bilimi yaklaşımıyla geliştirilen bu çoklu-epitop aşı adayı, humoral bağışıklığı tetikleyerek boğmacaya karşı etkin bir yeni nesil aşı seçeneği sunmaktadır.

DK23-KOYUNLARDA ABORTUS ETKENİ TOXOPLASMA GONDII AŞILARI

Muhammet Karakavuk[1,2,3]

[1]Ege Üniversitesi Aşı Geliştirme, Uygulama ve Araştırma Merkezi, İzmir, Türkiye
[2]Ege Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Aşı Çalışmaları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye
[3]Ege Üniversitesi Ödemiş Meslek Yüksekokulu, İzmir, Türkiye

Toxoplasma gondii tüm sıcakkanlı hayvanları enfekte edebilen zoonoz bir protozoon parazittir. Etken insan ve hayvanlarda toksoplazmozise neden olmaktadır. Hastalık immün sistemi sağlam insanlarda genellikle belirti göstermezken immün sistemi zayıf insanlarda ölüme neden olabilmektedir. Hastalık ayrıca gebe insanlarda anne karnındaki bebeğe geçerek konjenital toksoplazmozise neden olarak düşük veya doğmasal kusurlara yol açabilmektedir. Hastalık ayrıca başta koyun ve keçiler olmak üzere çiftlik hayvanlarına bulaşabilmektedir. T. gondii gebe koyun ve keçileri enfekte ederek düşüklere, anamolilere, zayıf yavru doğumlarına sebep olarak büyük ekonomik kayıplara neden olurlar. Ayrıca çiftlik hayvanlarındaki enfeksiyon insanlara bulaşmada oldukça önemli olup halk sağlığı ciddi oranda tehdit etmektedir. Tüm bu nedenlerden dolayı çiftlik hayvanlarında T. gondii' ye karşı aşı geliştirmek hem ekonomik hem de halk sağlığı açısından büyük önem taşımaktadır.

Günümüzde koyunlarda toksoplazmozisin önlenmesi amacıyla ticari olarak kullanılan tek aşı, canlı attenüe Toxoplasma gondii S48 suşuna dayanan Toxovax® aşısıdır. Etkili bir koruma sağlamasına ve abortlara bağlı ekonomik kayıpları azaltmasına rağmen, aşının kısa raf ömrü, yüksek üretim maliyeti ve canlı aşı kullanımına ilişkin biyogüvenlik kaygıları alternatif aşı yaklaşımlarına olan ihtiyacı ortaya koymaktadır. Bu amaçla canlı attenüe ve inaktive aşıların yanı sıra rekombinant protein, DNA, nanopartikül ve bitki temelli aşı platformları üzerinde çalışmalar yürütülmektedir. Bu yeni yaklaşımlar, koruyucu humoral ve hücresel bağışıklık yanıtlarını uyararak mevcut aşıların sınırlılıklarını aşmayı hedeflemektedir.

Sonuç olarak, koyunlarda T. gondii kontrolünü güçlendirecek, saha koşullarında uygulanabilir, güvenli ve ekonomik açıdan sürdürülebilir yeni aşıların geliştirilmesine ihtiyaç duyulmaktadır.

DK24-SCIREACT PROJE DENEYİMİ, PANDEMİ-X ÇALIŞTAYLARI VE AŞI EKOSİSTEMİNE YANSIMALARI

Hilal Yazıcı Malkoçoğlu[1]

[1]TÜBİTAK Marmara Araştırma Merkezi, İklim ve Yaşam Bilimleri Başkan Yardımcılığı, Biyoteknoloji Araştırma Grubu, Kocaeli, Türkiye

Giriş ve Amaç: Pandemi süreci, Türkiye'nin aşı ve ilaç geliştirme alanındaki bilimsel yetkinliklerini ortaya koyarken araştırma sonuçlarının klinik uygulamaya ve üretime aktarılmasındaki yapısal güçlükleri de görünür kılmıştır. Bu çalışmada, SciREACT Projesi deneyimleri ve Pandemi-X Çalıştayları üzerinden Türkiye'nin aşı geliştirme ekosisteminin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: TÜBİTAK MAM koordinasyonunda yürütülen SciREACT Projesinin uygulama çıktıları ile kamu, üniversite, sanayi ve ilgili paydaşların katılımıyla gerçekleştirilen üç aşamalı Pandemi-X Çalıştaylarının sonuçları değerlendirilmiştir. Çalıştaylarda sorunların belirlenmesi, kök neden analizi, çözüm önerilerinin geliştirilmesi ve stratejik önceliklerin oluşturulması süreçleri beş tematik alan çerçevesinde ele alınmıştır.

Bulgular: SciREACT kapsamında aşı ve ilaç adaylarının teknoloji transferi, proses optimizasyonu, GMP uyumlu pilot üretim ve klinik öncesi geliştirme süreçlerinde ilerlemeler kaydedilmiştir. Pandemi-X Çalıştaylarında sürdürülebilir Ar-Ge finansmanı, araştırma altyapılarının etkin kullanımı, klinik araştırmalara geçiş, düzenleyici süreçler, teknoloji transferi ve kurumlar arası koordinasyon temel gelişim alanları olarak öne çıkmıştır. Elde edilen bulgular doğrultusunda 2026–2030 dönemine yönelik stratejik yol haritası hazırlanmıştır.

Sonuç: SciREACT Projesi kapsamında edinilen deneyimler ve Pandemi-X Çalıştaylarının çıktıları, Türkiye'nin aşı geliştirme ekosisteminde araştırmadan klinik uygulamaya ve üretime geçiş süreçlerinde karşılaşılan yapısal darboğazların bütüncül olarak değerlendirilmesine olanak sağlamıştır. Hazırlanan 2026–2030 Stratejik Yol Haritası, bu darboğazların aşılmasına yönelik öncelikli çözüm alanlarını ve ulusal aşı geliştirme kapasitesinin güçlendirilmesi için gerekli stratejik adımları ortaya koymuştur.

Anahtar Kelimeler: SciREACT, Pandemi-X, aşı geliştirme ekosistemi, teknoloji transferi, stratejik yol haritası.

DK25-AN INNOVATIVE OPTOGENETIC APPROACH TO IDENTIFY NOVEL VACCINE CANDIDATES AGAINST PATHOGENS

Özlem Günay-Esiyok[1,2,3*], Shivashis Mund[3], Ramya Sri Poosala[3], Muhammet Karakavuk[2,4], Mert Döşkaya[2,5], Hüseyin Can[2,6], Aysu Değirmenci Döşkaya[2,5], Adnan Yüksel Gürüz[2,5], Nishith Gupta[3]

[1]Institute of Biology, Faculty of Life Sciences, Humboldt University, Berlin, Germany
[2]Vaccine Development Application and Research Center, Ege University, İzmir, Türkiye
[3]Intracellular Parasite Education and Research Labs (iPEARL), Department of Biological Sciences, Birla Institute of Technology and Science, Pilani (BITS Pilani), Hyderabad, India
[4]Ödemiş Vocational Training School, Ege University, İzmir, Türkiye
[5]Faculty of Medicine, Department of Parasitology, Ege University, İzmir, Türkiye
[6]Faculty of Science, Department of Biology, Ege University, İzmir, Türkiye

Introduction: Optogenetics is an innovative technology that uses light-sensitive proteins to modulate cellular processes with high spatiotemporal precision, enabling the controlled activation or inhibition of intracellular signaling pathways. By coupling light-sensitive modules to specific signaling components, optogenetic approaches allow to stimulate defined pathways of pathogens and investigate their roles in cellular function, virulence, and host–pathogen interactions. In this study, Toxoplasma (T.) gondii, an obligate intracellular parasite capable of infecting humans and a wide range of warm-blooded animals, was employed as a model organism to exemplify the potential of optogenetic approaches for identifying novel vaccine candidates.
Materials and Methods: CRISPR/Cas9 technology was utilized to introduce light-sensitive proteins as optogenetic tools in RHΔku80Δhxgprt strain of T. gondii. While a green-light-activated rhodopsin-coupled guanylate cyclase (RhoGC) from the aquatic fungus Blastocladiella emersonii was introduced to induce cyclic GMP signaling, a blue-light-absorbing BLUF domain linked adenylate cyclase (PAC) from the lithotrophic bacterium Beggiatoa was used to stimulate cyclic AMP signaling in acutely-infectious tachyzoite stage of T. gondii. To minimize unintended activation of optogenetic strains, transgenic cultures were shielded from ambient light with aluminum foil. Routine manipulations in the biosafety cabinet were performed under red-light conditions, and live-culture microscopic observations used a red-filtered brightfield source. The impact of specific wavelength light induction (530 nm for RhoGC and 455 nm for PAC) was monitored on the motility, invasion and egress profiles of the parasites. Subsequently light-illuminated samples were exposed to quantitative phosphoproteomics using by LC-MS/MS in comparison with their dark and p arental controls to identify effectors to be targeted or selected as vaccine candidates for preventing dissemination of the parasite.
Results: We successfully generated two optogenetic strains expressing RhoGC and PAC, respectively in T. gondii. The ectopic expression of light-regulatable proteins did not impair the growth fitness of tachyzoites in lytic cycles, judged by plaque assays. Transient illumination of RhoGC-expressing parasites at 530 nm increased cGMP up to 19-fold and enhanced gliding motility, invasion and egress, suggesting it to be master regulator of these processes. On the other hand, blue-light pulse on PAC-expressing strain increased intrinsic parasite cAMP ~8-fold above the PAC dark state and >17-fold above the measured cAMP levels in parental strain, confirming functional expression of these proteins in tachyzoites. Additionally, the elevation of cAMP reduced gliding motility, invasion and microneme secretion, indicating converse mission of cAMP and cGMP signaling to coordinate lytic cycle of the parasite. The comparative and temporal phosphoproteomics in both light-exposed and dark samples of these optogenetic strains enabled to identify the light-dependent response and phosphorylation changes on peptides modulated by pathway-specific protein kinase (PKA or PKG). Identification of such peptides/proteins considered as virulence factors of the parasite allowed to target them for knocking out and develop live-attenuated vaccine candidates. Besides, phosphorylated peptides can also be examined for their antigenic features and other parameters to synthesize multi-epitope/ peptide vaccines that will still be required to test.
Conclusion: Optogenetics provides a powerful and versatile platform for uncovering novel therapeutic and vaccine targets in host–pathogen systems by linking precise, reversible manipulation of biological processes

to their functional consequences and serves as a tool to explore novel vaccine candidates to combat against pathogens.

Keywords: Optogenetics, Light-sensitive proteins, Cyclic nucleotide signaling, Vaccine, Pathogens, Toxoplasma gondii

Acknowledgements: This study was supported by TUBITAK 2232 and 1001 projects under the project numbers of 121C146 and 124Z674, respectively as well as Indo-German Science & Technology Center–Women Involvement in Science & Engineering Research grant (IGSTC/WISER 2023/OGU/43/2023-24) awarded to ÖGE and by Welcome Trust Senior Fellowship grant endowed to NG (IA/S/19/1/504263).

DK26-KEDİ CORONAVİRÜS AŞI ADAYLARININ BELİRLENMESİ VE RİSK YÖNETİMİ

Dilek Muz[1]

[1]Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Klinik Öncesi Bilimler Bölümü, Viroloji Anabilim Dalı, Tekirdağ, Türkiye

Kedi coronavirüsü (FCoV; *Coronaviridae* familyası, *Alphacoronavirus* cinsi), kedilerde yaygın bir RNA virüsüdür ve özellikle çok kedili ortamlarda önemli bir enfeksiyon etkenidir. FCoV enfeksiyonları, virüsün biyolojik özellikleri ve konakçı ile ilişkili faktörlerin etkisiyle, immün aracılı vaskülit ve piyogranülomatöz inflamasyon ile karakterize, yüksek morbidite ve mortaliteye yol açan kedi enfeksiyöz peritonitine (FIP) dönüşebilmektedir. FIP'nin önlenmesi ve kontrolü açısından etkili, güvenilir ve geniş ölçüde koruyucu aşı adaylarının geliştirilmesi büyük önem taşımaktadır. FCoV'ye karşı geliştirilen veya geliştirilme potansiyeli bulunan aşı adaylarının belirlenmesinde dikkate alınması gereken virolojik, immünolojik ve moleküler özelliklerin değerlendirilmesi kritik öneme sahiptir. Aşı tasarımında viral yapısal proteinler temel antijen hedefleridir. Özellikle spike (S) proteini, hücresel ve humoral bağışıklık yanıtları ile koruyucu bağışıklığın oluşumunu etkileyebilecek mekanizmalar ön plana çıkmaktadır. Ancak antikor-bağımlı enfeksiyon artışı (ADE) riskini de beraberinde getirir. S proteinine odaklanan klasik aşı yaklaşımları sıklıkla koruyucu bağışıklık yerine hastalığın şiddetlenmesine yol açmıştır. ADE riski yanı sıra, saha virüslerinde yüksek mutasyon oranı ve serotip/varyant farklılıkları, yetersiz veya dengesiz bağışıklık yanıtı ve güvenlilik sorunları aşı geliştirme sürecindeki temel risklerdir. Risk yönetiminde, aşı adaylarının immünojenisite, koruyuculuk, güvenlilik ve etkinlik yönlerinden sistematik olarak değerlendirilmesi yanında uygun deneysel modellerin kullanılması ve klinik çalışmaların aşamalı biçimde yürütülmesi gerekmektedir. Seçim, yalnızca güçlü bir bağışıklık yanıtına değil, gerçek koruma ve immünopatolojik etkileri önleme potansiyeline göre yapılmalıdır. Bu yaklaşım daha güvenli FIP aşı stratejilerine katkı sağlayacaktır.

DK28-NEXT-GENERATION VACCINE PLATFORMS FOR PANDEMIC PREPAREDNESS AND DISEASE X RESPONSE

Tarlan Mamedov[1]

[1]Institute of Molecular Biology, Ministry of Science and Education of the Republic of Azerbaijan, 11 Izzat Nabiyev Str., AZ1073, Baku, Azerbaijan

The emergence of novel infectious diseases and the continuous evolution of existing pathogens highlight the urgent need for flexible, rapid, scalable, and adaptable vaccine platforms for pandemic preparedness and potential Disease X responses. The COVID-19 pandemic demonstrated the remarkable potential of multiple vaccine technologies, while also revealing persistent challenges associated with antigenic variation, target selection, protein stability, post-translational modification, manufacturing scalability, and rapid adaptation to emerging variants. Next-generation vaccine platforms must therefore integrate not only rapid vaccine production but also advanced strategies for antigen design and recombinant protein engineering.

Plant molecular farming, particularly *Agrobacterium*-mediated transient expression in *Nicotiana benthamiana*, represents a promising platform for the rapid production of recombinant vaccine antigens and therapeutic proteins. Its combination of rapid genetic reconfiguration, scalable biomass production, and eukaryotic post-translational processing provides important advantages for pandemic-responsive manufacturing. Further engineering of this platform can enable controlled protein processing, glycosylation, deglycosylation, and structural optimization. In particular, intracellular co-expression of processing enzymes such as active furin may facilitate targeted maturation of recombinant proteins, while Endo H-mediated deglycosylation provides an alternative strategy for controlling N-glycosylation while avoiding the amino-acid alteration associated with PNGase F-mediated deglycosylation.

A complementary strategy is the development of multi-antigen vaccines that combine major protective antigens with conserved viral targets. Such an approach may broaden immune recognition and reduce dependence on a single rapidly evolving antigenic region. Our previous development of a plant-produced SARS-CoV-2 antigen cocktail combining spike RBD and nucleocapsid protein provides a proof of concept for integrating conserved-target selection with rapid plant-based vaccine production.

Collectively, these approaches support a transition from conventional vaccine development toward integrated, modular, and adaptable vaccine platforms in which antigen selection, transient expression, protein processing, glycosylation engineering, structural optimization, and multi-antigen design can be tailored to the biological characteristics of each emerging pathogen. Such platforms may provide an important technological foundation for accelerating the development, evaluation, and translation of vaccines against future pandemics and potential Disease X threats.

DK29-YENİ NESİL RNA AŞILARI: mRNA'DAN circRNA'YA GEÇİŞ VE GELECEĞİN AŞI PLATFORMLARI

Semra Soydam[1], Hilal Ecevit[1,] Buse Türegün Atasoy[1]

[1]Hacettepe Üniversitesi Aşı Enstitüsü, Aşı Teknolojisi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

mRNA ve Teknolojisi

Mesajcı RNA (mRNA), organizmanın genomunda yer alan kodu protein ürününe çevrilmek üzere ribozomlara ileten aracı moleküldür. Genomik DNA'nın tamamlayıcı zincirinden RNA polimeraz enzimi ile kopyalanarak tek zincirli RNA molekülü sentezlenmektedir. mRNA molekülünün spesifik bir mesajı taşıyor olması, yapısının parçalanmaktan korunmasını daha da önemli hale getirmekte dolayısıyla açık 5' ve 3' uçların korunmasını gerektirmektedir.

Ökaryotik organizmalarda 5'cap yapısı, korumanın yanı sıra mRNA'nın çekirdekten sitoplazmaya geçişine olanak sağlamakta ve ribozomda translasyonun başlamasına aracılık etmektedir (Ramanathan vd., 2016). Daha kısa olanları da var olmakla birlikte genelde 150-250 adenin nükleotitinden oluşan 3' poliA kuyruğu, molekülün bir diğer açık ucunu koruyan yapıdır (Jalkanen vd., 2014; Biziaev vd., 2024). mRNA'nın sitoplazmada ribozom organelleri ile buluşması sonucu translasyon gerçekleşmekte ve genetik kod, protein ürününe çevrilmektedir. Ribozomdan çıkan primer amino asit dizilimi sekonder/tersiyer/kuarterner katlanmalar sonrası post-translasyonel modifikasyonlar (PTM) denilen organizmaya özgü belirteçler ile donatılarak spesifik bir protein kimliği kazanmaktadır. Dolayısıyla, genetik kodun hangi organizmaya ait olduğundan bağımsız olarak, sentezlenen proteinin post-translasyonel modifikasyonları büyük ölçüde proteinin eksprese edildiği konak hücrenin hücresel ve enzimatik mekanizmaları tarafından belirlenmektedir. Aşı geliştirme çalışmalarında, patojenin doğal enfeksiyon sürecinin taklit edilmesi önem taşımaktadır. Böylece, aşılama yoluyla koruyucu bir immün yanıt oluşturularak enfeksiyonların ve/veya hastalıkların önlenmesi ya da hastalık şiddetinin azaltılması sağlanabilmektedir. Heterolog bir ekspresyon sisteminde üretilerek izole edilen protein antijeninin doğrudan aşı formülasyonunda kullanılması yerine, antijeni kodlayan mRNA molekülünün kullanılması, antijenin aşılanan bireyin hücrelerinde sentezlenmesine olanak sağlamaktadır. Bu özellik, antijenin hücre içi üretimi, işlenmesi ve sunumu açısından doğal enfeksiyon sırasında gerçekleşen bazı süreçlerin taklit edilmesine katkı sağlayabilir. Ancak bu durum antijenin ve patojenin özelliklerine bağlı olarak değişebilmekte ve aşılanan hücrelerde gerçekleşen post-translasyonel modifikasyonlar (PTM'ler), doğal enfeksiyon sırasında oluşan modifikasyonları her zaman tam olarak yansıtmayabilmektedir (Ozdilek ve Avci, 2022). Bununla birlikte, mRNA üretim sürecinin rekombinant protein üretimine kıyasla daha hızlı ve standardize edilebilir olması önemli bir avantaj sağlamaktadır (Wang ve Yuan, 2024).

In Vitro Transkripsiyon ve Enkapsülasyon

mRNA'nın hücresel ekspresyon sistemlerinde üretilerek hücrelerden izole edilmesi, üretim verimliliği açısından uygun bir yaklaşım değildir. Bu nedenle aşı amaçlı mRNA üretiminde genellikle hücresiz in vitro transkripsiyon sistemleri kullanılmaktadır. Steril hücre kültürünün sürdürülmesi, hücre lizisi, hücresel bileşenlerin ve diğer istenmeyen kontaminantların uzaklaştırılması ve tüm bu aşamalar boyunca mRNA stabilitesinin korunması önemli teknik zorluklar oluşturmaktadır. In vitro transkripsiyon (IVT), hücre temelli mRNA üretiminin söz konusu sınırlamalarını aşmak için etkili bir alternatif sunmaktadır. İn vitro transkripsiyon (IVT), temel olarak şablon DNA, RNA polimeraz, nükleozit trifosfatlar (ATP, UTP, GTP ve CTP) ve uygun reaksiyon tamponunun bir araya getirilmesiyle hücresiz ortamda gerçekleştirilmektedir. Uygun reaksiyon koşullarında, genellikle birkaç saat içerisinde yüksek miktarda mRNA sentezlenebilmesi IVT'nin önemli avantajlarından biridir ("A Practical Guide to in Vitro Transcription | PURMA," 2026). Reaksiyon sonrasında şablon DNA, enzimler, serbest nükleotitler, kısa veya abortif transkriptler ve çift zincirli RNA (dsRNA) gibi istenmeyen bileşenlerin uzaklaştırılması amacıyla mRNA saflaştırılmaktadır. mRNA'nın stabilitesinin ve translasyon etkinliğinin artırılması için 5' cap yapısı ve 3' poly(A) kuyruğu gereklidir. Bu yapılar transkripsiyon sonrasında enzimatik olarak eklenebileceği gibi, 5' cap yapısı ko-transkripsiyonel cap analogları kullanılarak transkripsiyon sırasında oluşturulabilir. Benzer şekilde, şablon DNA'da uygun uzunlukta bir poly(T) dizisinin bulunması, poly(A) kuyruğunun transkripsiyon sırasında mRNA'ya dahil edilmesine olanak sağlayabilir ("A

Practical Guide to in Vitro Transcription | PURMA," 2026). Bunun yanı sıra, ekzojen mRNA'nın doğuştan bağışıklık sistemi tarafından tanınmasını ve buna bağlı istenmeyen immün aktivasyonu azaltmak amacıyla IVT sırasında modifiye nükleozitlerden yararlanılabilmektedir. Örneğin pseudouridine (Ψ) ve 5-metilsitidin (m5C) gibi modifiye nükleozitlerin RNA'ya dahil edilmesinin Toll-benzeri reseptörler tarafından RNA tanınmasını ve buna bağlı immün aktivasyonu azaltabildiği gösterilmiştir (Karikó vd., 2005). Güncel mRNA aşı platformlarında ise özellikle N1-metilpsödouridin (m1Ψ) gibi modifiye nükleozitlerin kullanımı önem kazanmıştır.

5' cap ve 3' poly(A) kuyruğu gibi yapısal düzenlemelere rağmen mRNA, özellikle hücre dışı ortamda nükleazlara karşı sınırlı stabiliteye sahiptir. Bu nedenle mRNA'nın degradasyondan korunması ve hedef hücrelere etkin bir şekilde ulaştırılması amacıyla lipid nanopartiküller (LNP'ler) gibi taşıyıcı sistemlerden yararlanılmaktadır. LNP'ler mRNA'yı çevresel ve enzimatik degradasyondan korumanın yanı sıra hücresel alımı ve endozomal kaçışı kolaylaştırarak mRNA'nın sitoplazmaya ulaşmasına katkı sağlamaktadır. Ayrıca LNP bileşiminin ve yüzey özelliklerinin değiştirilmesi veya yüzeye hedefleyici ligandların eklenmesi, belirli hücre ve dokulara yönelimin geliştirilmesi açısından önemli olanaklar sunmaktadır (Aldosari vd., 2021). Bununla birlikte, mRNA'nın LNP'ler içerisinde enkapsüle edilmesi üretim sürecine ek bir formülasyon basamağı getirmekte ve buna bağlı olarak yeni kalite kontrol gereksinimleri ortaya çıkarmaktadır. Enkapsülasyon etkinliği, mRNA miktarı ve bütünlüğü, partikül büyüklüğü ve büyüklük dağılımı, yüzey yükü ve LNP bileşimi gibi özellikler, formülasyonun homojenliği, stabilitesi ve performansı açısından değerlendirilmesi gereken önemli kalite parametreleri arasında yer almaktadır.

circRNA Teknolojisi

Dairesel RNA (circular RNA, circRNA), 5' ve 3' uçlarının kovalent bağ ile birleşmesi sonucunda oluşan, serbest uç içermeyen kapalı dairesel yapıdaki tek zincirli RNA molekülüdür. Ökaryotik hücrelerde circRNA'lar çoğunlukla pre-mRNA'nın kanonik olmayan bir splicing mekanizması olan back-splicing işlemi sonucunda oluşmakla birlikte, farklı biyogenez mekanizmalarıyla da meydana gelebilmektedir. circRNA'ların canlılarda doğal olarak bulunduğu ve arkelerden ökaryotlara kadar farklı organizmalarda tespit edildiği gösterilmiştir (Kjems ve Garrett, 1988; Capel vd., 1993; Burd vd., 2010; Danan vd., 2012).

circRNA'ların işlevleri arasında bazı miRNA'larla etkileşerek gen ekspresyonunun düzenlenmesine katkıda bulunma, transkripsiyonel düzenlemede rol alma ve RNA-bağlayıcı proteinlerle etkileşerek çeşitli hücresel süreçleri modüle etme yer almaktadır. Ayrıca farklı hastalıklarda değişen ekspresyon profilleri göstermeleri nedeniyle potansiyel biyobelirteçler olarak araştırılmaktadır. Başlangıçta büyük ölçüde kodlamayan RNA molekülleri olarak değerlendirilmelerine karşın, bazı circRNA'ların uygun açık okuma çerçevesi ve translasyonu destekleyen düzenleyici elementlere sahip olmaları durumunda protein veya peptit sentezi için şablon görevi görebildiği gösterilmiştir (Wang ve Wang, 2015).

Kapalı dairesel yapısı ve serbest 5' ve 3' uçlarının bulunmaması nedeniyle circRNA'lar ekzonükleaz aracılı degradasyona karşı doğrusal mRNA'lara kıyasla daha dirençlidir. Bu yapısal özellik, circRNA'ların stabilitesinin artmasına ve uygun koşullarda daha uzun süreli protein ekspresyonu sağlamasına katkıda bulunmaktadır (Wesselhoeft vd., 2018; Qu vd., 2022). Wesselhoeft ve arkadaşları (2018), optimize edilmiş circRNA'ların belirli deney koşullarında modifiye ve modifiye edilmemiş doğrusal mRNA'lara kıyasla daha uzun süreli ve yüksek protein ekspresyonu sağlayabildiğini göstermiştir. circRNA'nın artmış stabilitesi ve uzun süreli translasyon kapasitesi, aşı uygulamaları açısından potansiyel bir avantaj oluşturmaktadır. Antijen ekspresyonunun daha uzun süre devam etmesinin antijen mevcudiyetini ve immün sisteme sunum süresini artırarak bağışıklık yanıtının gelişmesine katkı sağlayabileceği düşünülmektedir. Bununla birlikte, bu etkinin antijenin özellikleri, circRNA tasarımı, taşıyıcı sistem ve uygulama koşulları gibi faktörlere bağlı olduğu göz önünde bulundurulmalıdır. circRNA'nın bir diğer potansiyel avantajı, etkili protein ekspresyonu için modifiye nükleozit kullanımına her durumda gereksinim duymamasıdır. Bazı çalışmalarda, modifiye nükleozit içermeyen circRNA'ların kabul edilebilir doğuştan immün yanıt profili ile yüksek ve uzun süreli protein ekspresyonu sağlayabildiği bildirilmiştir (Wesselhoeft vd., 2018; Qu vd., 2022). Wesselhoeft ve arkadaşlarının çalışmasında optimize edilmiş circRNA'nın belirli deney koşullarında modifiye doğrusal mRNA'ya kıyasla daha yüksek protein ekspresyonu sağladığı gösterilmiştir. Bu bulgular, circRNA platformunda yüksek protein ekspresyonunun sağlanması için modifiye nükleozit kullanımının zorunlu olmayabileceğini düşündürmektedir.

Üretim Yöntemleri

Sentetik circRNA üretiminin ilk aşamasında, doğrusal mRNA üretimine benzer şekilde, DNA şablonu kullanılarak in vitro transkripsiyon (IVT) gerçekleştirilebilir. IVT reaksiyonu temel olarak şablon DNA, RNA

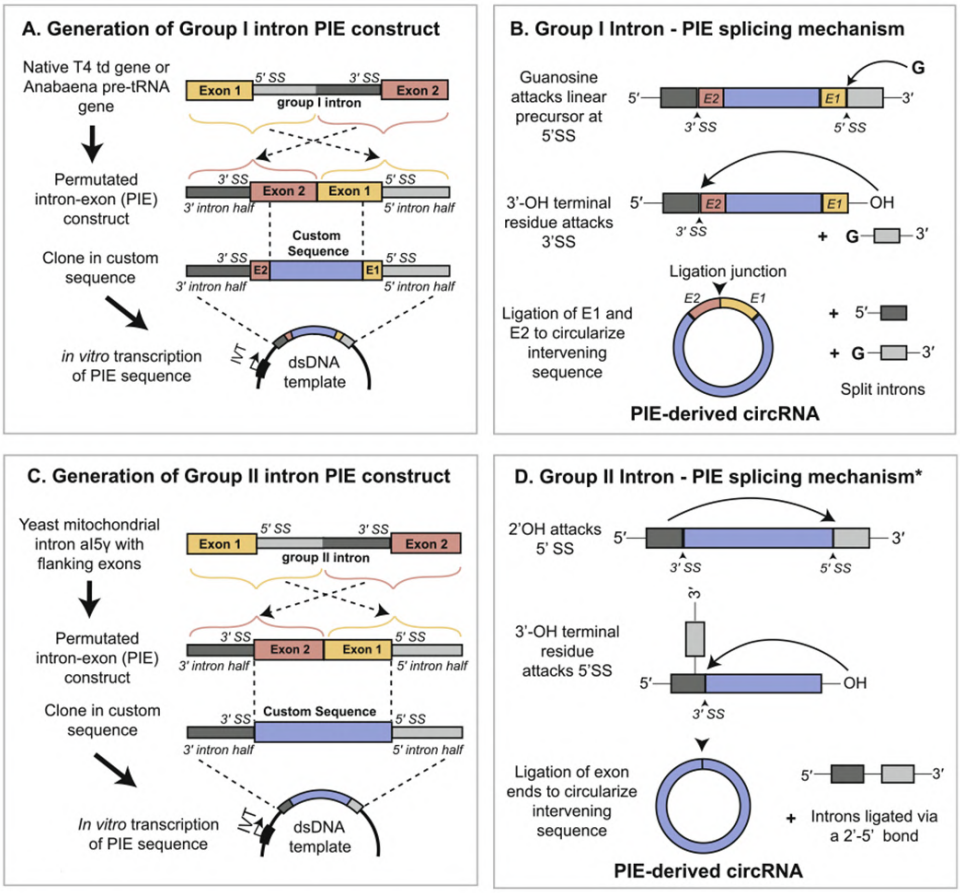
polimeraz, nükleozit trifosfatlar (ATP, UTP, GTP ve CTP) ve uygun reaksiyon tamponunu içermekte ve uygun reaksiyon koşullarında birkaç saat içerisinde doğrusal RNA transkriptlerinin elde edilmesine olanak sağlamaktadır ("A Practical Guide to in Vitro Transcription PURMA," 2026). Elde edilen doğrusal RNA'nın 5' ve 3' uçlarının kovalent olarak birleştirilmesiyle kapalı dairesel circRNA yapısının oluşturulması için sirkülerizasyon işlemi uygulanmaktadır. circRNA'nın serbest 5' ve 3' uçlarının bulunmaması nedeniyle, doğrusal mRNA için önem taşıyan 5' cap ve 3' poly(A) kuyruğu yapıları circRNA için genel olarak gerekli değildir. Sentetik circRNA üretimi için farklı in vitro sirkülerizasyon yöntemleri geliştirilmiştir. Bunlar arasında enzimatik ligasyon, kimyasal ligasyon ve permuted intron-exon (PIE) yöntemleri bulunmaktadır. Ayrıca daha yakın tarihli yaklaşımlarda, post-transkripsiyonel sirkülerizasyon yöntemlerine alternatif olarak RNA'nın transkripsiyonuyla bağlantılı şekilde daireselleşmesini sağlayan ko-transkripsiyonel stratejiler de araştırılmaktadır.

Enzimatik ligasyon: Enzimatik ligasyon yöntemlerinde doğrusal RNA'nın uygun 5' ve 3' uçlarının birbirine yakınlaştırılması ve ligaz enzimleri aracılığıyla kovalent olarak birleştirilmesi amaçlanmaktadır. Bazı yaklaşımlarda uçların doğru şekilde hizalanmasını sağlamak amacıyla tamamlayıcı yardımcı oligonükleotitlerden yararlanılmaktadır. Uçların yeterince kontrol edilemediği koşullarda ise moleküller arası ligasyon gerçekleşerek lineer veya dairesel multimerler gibi istenmeyen yan ürünlerin oluşmasına neden olabilmektedir (Müller ve Appel, 2017).

Kimyasal ligasyon: Kimyasal ligasyon yöntemlerinde doğrusal RNA'nın uçları arasında kovalent bağ oluşumunu destekleyen kimyasal reaktiflerden yararlanılmaktadır. Siyanojen bromür (BrCN) ve karbodiimid türevleri bu amaçla kullanılan reaktifler arasında yer almaktadır. Bununla birlikte, düşük reaksiyon verimi ve istenmeyen yan ürünlerin oluşabilmesi bu yaklaşımın önemli sınırlamalarıdır (Dolinnaya vd., 1991). RNA uçlarına uygun fonksiyonel grupların eklenmesi ligasyon etkinliğini ve seçiciliğini artırabilmekle birlikte, RNA'nın ek kimyasal modifikasyon basamaklarından geçirilmesini gerektirmektedir (Obi ve Chen, 2021). Ayrıca RNA ribozunun hem 2'-OH hem de 3'-OH gruplarına sahip olması, ligasyon sırasında doğal 3'–5' fosfodiester bağlarının yanı sıra istenmeyen 2'–5' bağlantıların oluşmasına yol açabilmektedir. Bu heterojenliği azaltmaya yönelik olarak RNA uçlarının kimyasal yapısının değiştirilmesi gibi stratejiler geliştirilmiştir (Wang ve Kool, 1994). Bu sınırlamalar nedeniyle kimyasal ligasyon, büyük ölçekli sentetik circRNA üretiminde başlıca yöntemlerden biri haline gelmemiş; PIE gibi alternatif sirkülerizasyon stratejileri üzerinde yoğunlaşılmıştır (Chen ve Lu, 2021).

Permuted intron-exon (PIE) yöntemi: PIE, sentetik circRNA üretiminde yaygın olarak araştırılan yöntemlerden biridir ve Grup I veya Grup II intronların kendiliğinden splicing özelliklerinden yararlanılabilir. Grup I intron temelli PIE sistemlerinde, T4 td geni veya Anabaena pre-tRNA geninden türetilen Grup I intron dizileri kullanılabilmektedir. Klasik PIE tasarımında intron ve ekzon elemanlarının doğal sıralaması yeniden düzenlenerek, sirkülerize edilmesi amaçlanan RNA dizisinin uygun intron-ekzon parçaları arasında konumlandırılması sağlanır. IVT sonrasında Grup I intronun ribozim aktivitesiyle gerçekleşen ardışık transesterifikasyon reaksiyonları RNA'nın sirkülerizasyonunu sağlar. İlk reaksiyonda ekzojen bir guanozinin 3'-OH grubu 5' splice bölgesine nükleofilik saldırıda bulunarak ekzonun serbest 3'-OH ucunu oluşturur. İkinci transesterifikasyon reaksiyonunda bu 3'-OH grubu diğer splice bölgesine saldırarak ekzon uçlarının kovalent olarak birleşmesini ve circRNA'nın oluşmasını sağlar. Klasik Grup I PIE sistemlerinde sirkülerize edilen hedef dizide introndan türemeyen ekzon dizilerinin bulunması gerekebilmekte ve bu diziler nihai circRNA içerisinde "ekzon skarı" olarak kalabilmektedir. Bu durum, özellikle terapötik RNA tasarımında istenmeyen ekzojen dizilerin bulunması açısından bir sınırlama oluşturabilir (Obi ve Chen, 2021).

Grup II intron temelli PIE sistemlerinde ise Grup II intronların kendiliğinden splicing mekanizmasından yararlanılmaktadır. Bu sistemlerde intron ve çevresindeki ekzon dizileri yeniden düzenlenerek hedef RNA'nın sirkülerizasyonuna uygun bir prekürsör RNA oluşturulur. Grup II intronların splicing mekanizmasında intron içerisindeki bir adenozinin 2'-OH grubu 5' splice bölgesine saldırarak 2'–5' fosfodiester bağı içeren dallanmış intron ara ürününün oluşmasını sağlar. Ardından serbest kalan ekzonun 3'-OH grubu ikinci splice bölgesine saldırır ve hedef RNA dizisinin uçlarının birleşmesine olanak sağlar. Uygun tasarımlarda Grup II intron temelli yaklaşımlar, nihai circRNA içerisinde istenmeyen ekzojen sekansların azaltılması veya ortadan kaldırılması açısından Grup I PIE sistemlerine göre avantaj sağlayabilmektedir (Obi ve Chen, 2021) (Şekil 1).



Şekil 1. Grup I - Grup II permüte intron-ekzon yapısı (sırasıyla, A ve C) ve mekanizması (sırasıyla, B ve D) (Obi ve Chen, 2021).

Trans-splicing bazlı yöntemler: Son yıllarda, klasik PIE yaklaşımlarına alternatif olarak trans-splicing temelli circRNA üretim yöntemleri de geliştirilmiştir. Bu yaklaşımlarda, hedef diziyi içeren aynı prekürsör üzerinde yer alan cis-etkili ribozim elemanları yerine, hedef RNA dizisine baz eşleşmesi yoluyla bağlanabilen ayrı bir trans-etkili ribozim kullanılarak splicing ve sirkülerizasyon gerçekleştirilebilmektedir. Du ve arkadaşları (2024), trans-splicing temelli bir yöntemle üretilen circRNA'nın düşük immünojenisite gösterdiğini ve çalışmada kullanılan PIE yöntemiyle elde edilen circRNA'ya kıyasla daha yüksek translasyon etkinliği sağlayabildiğini bildirmiştir. Bununla birlikte, bu sonuçların kullanılan circRNA tasarımı ve deneysel koşullar kapsamında değerlendirilmesi gerekmektedir.

Sirkülerizasyon işleminin ardından elde edilen ürünün doğrulanması ve etkin bir şekilde saflaştırılması, circRNA üretiminin kritik aşamalarındandır. Reaksiyon ortamında kalabilen doğrusal RNA prekürsörleri, başarısız veya hatalı sirkülerizasyon ürünleri, intron parçaları ve özellikle çift zincirli RNA (dsRNA) gibi istenmeyen RNA türleri doğuştan bağışıklık sistemi tarafından tanınarak istenmeyen immün aktivasyona ve reaktojenisiteye neden olabilmektedir. Bu nedenle circRNA'nın kimliğinin, bütünlüğünün ve saflığının doğrulanması ve istenmeyen RNA yan ürünlerinin uzaklaştırılması önem taşımaktadır (Perenkov vd., 2023).

IVT reaksiyonunda modifiye nükleozitlerin kullanılabilmesi de mümkün olmakla birlikte, bunların circRNA'nın sirkülerizasyon etkinliği, translasyonu ve immünojenisitesi üzerindeki etkileri kullanılan üretim sistemine ve circRNA tasarımına bağlı olarak değişebilmektedir (Perenkov vd., 2023). Saflaştırılan circRNA, doğrusal mRNA'ya benzer şekilde lipid nanopartiküller (LNP'ler) gibi taşıyıcı sistemlerle enkapsüle edilerek hücrelere ulaştırılabilmektedir (Yang vd., 2026).

circRNA'nın doğrusal mRNA'ya kıyasla nükleazlara karşı daha yüksek direnci ve daha uzun süreli protein ekspresyonu sağlayabilmesi, aşı uygulamalarında daha düşük RNA dozlarıyla yeterli antijen ekspresyonu ve immün yanıt elde edilmesi açısından potansiyel bir avantaj sunmaktadır. Bunun deneysel ve klinik olarak doğrulanması durumunda, doz başına ihtiyaç duyulan RNA miktarının azaltılması aynı üretim kapasitesiyle daha fazla aşı dozunun hazırlanmasına ve dolayısıyla daha fazla bireye ulaşılmasına katkı sağlayabilir.

Diğer Yenilikçi RNA Tabanlı Aşı Platformları

Konvansiyonel, replike olmayan, mRNA aşı çalışmalarının yanı sıra saRNA (self-amplifying RNA) ve taRNA (trans-amplifying RNA) gibi circRNA'ya benzer artmış doz efekti potansiyeline sahip moleküllere dayalı araştırmalar mevcuttur.

saRNA (self-amplifying RNA)

saRNA aşı platform teknolojisi, alfavirüslerin kendi replikasyonunu sağlayan RNA-bağımlı RNA polimeraz enzimi kodlayan yapısal olmayan genlerine (replikaz kompleksi) dayanmaktadır. Alfavirüsün genomunda replikaz kompleksi genleri dışında kalan yapısal protein kodlayan genler yerine antijenik proteini kodlayan diziler yerleştirilmektedir (Perkovic vd., 2023). mRNA'ya benzer şekilde 5'cap, 5' ve 3'UTR, 3' poliA kuyruğu içermektedir (Yıldız vd., 2024). Kendisi ile birlikte antijenik proteine ait gen dizisini çoğaltan saRNA molekülü, artmış antijen sunumunu destekleme potansiyeli taşımaktadır. İlk kez onaylanmış bir saRNA tabanlı aşının, konvansiyonel mRNA aşısı ile 30 mcg'lık booster doza kıyasla, yalnızca 5 mcg'lık booster enjeksiyonun yüksek etkililiğe sahip olduğu (non-inferior) gösterilmiştir (Oda vd., 2024). Ancak saRNA'nın hücre içindeki amplifikasyon sürecinde doğal olarak meydana gelecek dsRNA ara ürünleri RNA sensörleri aracılığıyla güçlü bir bağışıklık yanıtı indükleyecektir. Bu etki, bağışıklık hücrelerinin aktivasyonunu sağlasa da antijenik proteinin translase olamadan RNA'nın degrede olmasıyla sonuçlanabilir (Blankey vd., 2021; Pardi ve Krammer, 2024). Modifiye nükleotit kullanımının, bu dezavantajın üstesinden gelebileceği belirtilmiştir (McGee vd., 2025).

taRNA (trans-amplifying RNA)

taRNA platformu da benzer çalışma prensibine dayanır. saRNA'da replikaz kompleks ve antijenik dizi sırasıyla aynı RNA zinciri üzerinde yer alırken; taRNA platformunda iki ayrı RNA ipliği vardır. Bir iplik üzerinde replikaz kompleksi diğerinde ise antijenik dizi (Transreplikon, TR) bulunmaktadır. Her iki iplikte de 5'cap, 5' ve 3' UTR, 3'poliA kuyruğu ortaktır (Yıldız vd., 2024). saRNA, yaklaşık 10 kb uzunlukta oldukça büyük bir moleküldür (Perkovic vd., 2023). taRNA'nın, saRNA'ya kıyasla üstünlüğü, sistemi ikiye bölmesi olarak görünmektedir. Ayrıca acil pandemi koşullarını içeren bir senaryo kapsamında antijen içeriği değiştirilmek istendiğinde önceden yeterince stoklanmış olan yalnızca replikaz kompleksinin bulunduğu zincir sayesinde, tek ve büyük bir zincir ile çalışmak yerine yalnızca antijenik dizinin yer aldığı nispeten kısa RNA dizisi üzerinde değişiklik yapılması yeterli olacaktır (Perkovic vd., 2023). İmmünizasyon için oldukça düşük miktarlı TR'nin kullanılabileceğinin gösterildiği fareler ile yapılmış çalışmada; 20 mcg replikaz kompleksi ve 50 ng TR içeren taRNA'nın, 20 mcg'lık konvansiyonel mRNA (400 kat fazla) ve 1,25 mcg'lık saRNA (25 kat fazla) kadar immunojenik olduğu belirtilmiştir (Beissert vd., 2020).

Kaynaklar

1. A practical guide to in vitro transcription | PURMA. (2026). *PurMa Biologics*. https://purmabiologics.com/in-vitro-transcription/ (Son erişim tarihi: 30.09.2026)
2. Aldosari, B. N., Alfagih, I. M., & Almurshedi, A. S. (2021). Lipid Nanoparticles as Delivery Systems for RNA-Based Vaccines. *Pharmaceutics*, *13*(2), 206. https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13020206
3. Beissert, T., Perkovic, M., Vogel, A., Erbar, S., Walzer, K. C., Hempel, T., Brill, S., Haefner, E., Becker, R., Türeci, Ö., & Sahin, U. (2020). A Trans-amplifying RNA Vaccine Strategy for Induction of Potent Protective Immunity. *Molecular therapy : the journal of the American Society of Gene Therapy*, *28*(1), 119–128. https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2019.09.009
4. Biziaev, N., Shuvalov, A., Salman, A., Egorova, T., Shuvalova, E., & Alkalaeva, E. (2024). The impact of mRNA poly(A) tail length on eukaryotic translation stages. *Nucleic acids research*, *52*(13), 7792–7808. https://doi.org/10.1093/nar/gkae510
5. Blakney, A. K., Ip, S., & Geall, A. J. (2021). An Update on Self-Amplifying mRNA Vaccine Development. *Vaccines*, *9*(2), 97. https://doi.org/10.3390/vaccines9020097
6. Burd, C. E., Jeck, W. R., Liu, Y., Sanoff, H. K., Wang, Z., & Sharpless, N. E. (2010). Expression of linear and novel circular forms of an INK4/ARF-associated non-coding RNA correlates with atherosclerosis risk. *PLoS genetics*, *6*(12), e1001233. https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1001233
7. Capel, B., Swain, A., Nicolis, S., Hacker, A., Walter, M., Koopman, P., Goodfellow, P., & Lovell-Badge, R. (1993). Circular transcripts of the testis-determining gene Sry in adult mouse testis. *Cell*, *73*(5), 1019–1030. https://doi.org/10.1016/0092-8674(93)90279-y
8. Chen, X., & Lu, Y. (2021). Circular RNA: Biosynthesis *in vitro*. *Frontiers in bioengineering and biotechnology*, *9*, 787881. https://doi.org/10.3389/fbioe.2021.787881

9. Danan, M., Schwartz, S., Edelheit, S., & Sorek, R. (2012). Transcriptome-wide discovery of circular RNAs in Archaea. *Nucleic acids research*, *40*(7), 3131–3142. https://doi.org/10.1093/nar/gkr1009
10. Dolinnaya, N. G., Sokolova, N. I., Ashirbekova, D. T., & Shabarova, Z. A. (1991). The use of BrCN for assembling modified DNA duplexes and DNA-RNA hybrids; comparison with water-soluble carbodiimide. *Nucleic acids research*, *19*(11), 3067–3072. https://doi.org/10.1093/nar/19.11.3067
11. Du, Y., Zuber, P. K., Xiao, H., Li, X., Gordiyenko, Y., & Ramakrishnan, V. (2024). Efficient circular RNA synthesis for potent rolling circle translation. *Nature Biomedical Engineering, 9*(7), 1062–1074. https://doi.org/10.1038/s41551-024-01306-3
12. Jalkanen, A. L., Coleman, S. J., & Wilusz, J. (2014). Determinants and implications of mRNA poly(A) tail size--does this protein make my tail look big?. *Seminars in cell & developmental biology*, *34*, 24–32. https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2014.05.018
13. Karikó, K., Buckstein, M., Ni, H., & Weissman, D. (2005). Suppression of RNA recognition by toll-like receptors: the impact of nucleoside modification and the evolutionary origin of RNA. *Immunity*, 23(2), 165–175. https://doi.org/10.1016/j.immuni.2005.06.008
14. Kjems, J., & Garrett, R. A. (1988). Novel splicing mechanism for the ribosomal RNA intron in the archaebacterium Desulfurococcus mobilis. *Cell*, *54*(5), 693–703. https://doi.org/10.1016/s0092-8674(88)80014-x
15. McGee, J. E., Kirsch, J. R., Kenney, D., Cerbo, F., Chavez, E. C., Shih, T. Y., Douam, F., Wong, W. W., & Grinstaff, M. W. (2025). Complete substitution with modified nucleotides in self-amplifying RNA suppresses the interferon response and increases potency. *Nature biotechnology*, *43*(5), 720–726. https://doi.org/10.1038/s41587-024-02306-z
16. Müller, S., & Appel, B. (2017). In vitro circularization of RNA. *RNA biology*, *14*(8), 1018–1027. https://doi.org/10.1080/15476286.2016.1239009
17. Obi, P., & Chen, Y. G. (2021). The design and synthesis of circular RNAs. *Methods (San Diego, Calif.)*, *196*, 85–103. https://doi.org/10.1016/j.ymeth.2021.02.020
18. Oda, Y., Kumagai, Y., Kanai, M., Iwama, Y., Okura, I., Minamida, T., Yagi, Y., Kurosawa, T., Greener, B., Zhang, Y., & Walson, J. L. (2024). Immunogenicity and safety of a booster dose of a self-amplifying RNA COVID-19 vaccine (ARCT-154) versus BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine: a double-blind, multicentre, randomised, controlled, phase 3, non-inferiority trial. *The Lancet. Infectious diseases*, *24*(4), 351–360. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(23)00650-3
19. Ozdilek, A., & Avci, F. Y. (2022). Glycosylation as a key parameter in the design of nucleic acid vaccines. *Current opinion in structural biology*, *73*, 102348. https://doi.org/10.1016/j.sbi.2022.102348
20. Pardi, N., & Krammer, F. (2024). mRNA vaccines for infectious diseases - advances, challenges and opportunities. *Nature reviews. Drug discovery*, *23*(11), 838–861. https://doi.org/10.1038/s41573-024-01042-y
21. Perenkov, A. D., Sergeeva, A. D., Vedunova, M. V., & Krysko, D. V. (2023). In Vitro Transcribed RNA-Based Platform Vaccines: Past, Present, and Future. *Vaccines*, *11*(10), 1600. https://doi.org/10.3390/vaccines11101600
22. Perkovic, M., Gawletta, S., Hempel, T., Brill, S., Nett, E., Sahin, U., & Beissert, T. (2023). A trans-amplifying RNA simplified to essential elements is highly replicative and robustly immunogenic in mice. *Molecular therapy : the journal of the American Society of Gene Therapy*, *31*(6), 1636–1646. https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2023.01.019
23. Qu, L., Yi, Z., Shen, Y., Lin, L., Chen, F., Xu, Y., Wu, Z., Tang, H., Zhang, X., Tian, F., Wang, C., Xiao, X., Dong, X., Guo, L., Lu, S., Yang, C., Tang, C., Yang, Y., Yu, W., Wang, J., … Wei, W. (2022). Circular RNA vaccines against SARS-CoV-2 and emerging variants. *Cell*, *185*(10), 1728–1744.e16. https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.03.044
24. Ramanathan, A., Robb, G. B., & Chan, S. H. (2016). mRNA capping: biological functions and applications. *Nucleic acids research*, *44*(16), 7511–7526. https://doi.org/10.1093/nar/gkw551
25. Wang, S., & Kool, E. T. (1994). Circular RNA oligonucleotides. Synthesis, nucleic acid binding properties, and a comparison with circular DNAs. *Nucleic Acids Research*, *22*(12), 2326–2333. https://doi.org/10.1093/nar/22.12.2326
26. Wang, Y., & Wang, Z. (2015). Efficient backsplicing produces translatable circular mRNAs. *RNA (New York, N.Y.)*, *21*(2), 172–179. https://doi.org/10.1261/rna.048272.114
27. Wang, C., & Yuan, F. (2024). A comprehensive comparison of DNA and RNA vaccines. *Advanced drug delivery reviews*, *210*, 115340. https://doi.org/10.1016/j.addr.2024.115340
28. Wesselhoeft, R. A., Kowalski, P. S., & Anderson, D. G. (2018). Engineering circular RNA for potent and stable translation in eukaryotic cells. *Nature communications*, *9*(1), 2629. https://doi.org/10.1038/s41467-018-05096-6
29. Yang, R., Jia, L., & Cui, J. (2026). Lipid nanoparticle delivery of circle RNA vaccine induces potent immune responses. *Scientific reports*, *16*(1), 13268. https://doi.org/10.1038/s41598-026-46871-6
30. Yıldız, A., Răileanu, C., & Beissert, T. (2024). Trans-Amplifying RNA: A Journey from Alphavirus Research to Future Vaccines. *Viruses*, *16*(4), 503. https://doi.org/10.3390/v16040503

DK31-LABORATUVARDAN GMP ÜRETİMİ: AŞI ÜRETİMİNDE BAŞARILI TEKNOLOJİ TRANSFERİ

Turgay Kaçar[1]

[1]Atabay Kimya San. ve Tic. A.Ş., İstanbul, Türkiye

Aşı adaylarının laboratuvar ortamında geliştirilmesi, toplum sağlığına katkı sağlayacak ürünlere dönüşüm sürecinin başlangıcını oluşturur. Bu dönüşümün kritik aşaması, araştırma ölçeğinde elde edilen bilginin iyi imalat uygulamalarına (GMP) uygun, tekrarlanabilir ve kontrol edilebilir üretim süreçlerine aktarılmasıdır. Başarılı teknoloji transferi, prosesin farklı bir tesiste uygulanmasının ötesinde; ürün bilgisinin, analitik yöntemlerin, kalite beklentilerinin ve operasyonel deneyimin bütüncül biçimde paylaşılmasını gerektirir.

Bu konuşmada, aşı üretiminde laboratuvardan GMP ölçeğine geçişin temel basamakları, teknoloji transferinin planlanmasından üretim sürecinin doğrulanmasına kadar uzanan bir çerçevede ele alınacaktır. Ürünün kritik kalite özelliklerinin tanımlanması, kritik proses parametrelerinin belirlenmesi, ölçek büyütme stratejilerinin oluşturulması ve proses değişikliklerinin ürün kalitesine etkilerinin değerlendirilmesi üzerinde durulacaktır. Hücre bankaları ve başlangıç materyallerinin kontrolü, üst ve alt akış süreçlerinin uyarlanması, formülasyon, aseptik işlemler ve analitik yöntem transferi, transfer kapsamına göre değerlendirilecektir.

Teknoloji sağlayan ve alan ekipler arasında sorumlulukların açık biçimde tanımlanması; transfer protokolü, kabul kriterleri, eğitim planı ve dokümantasyonun önceden hazırlanması, sürecin yönetilebilirliğini destekleyen unsurlar olarak tartışılacaktır. Ekipman ve tesis uygunluğu, kalifikasyon, kontaminasyon kontrolü, karşılaştırılabilirlik çalışmaları ve risk temelli karar mekanizmalarının transfer başarısındaki rolü vurgulanacaktır. Ayrıca, laboratuvar koşullarında görünür olmayan ancak üretim ölçeğinde belirginleşen karıştırma, kütle transferi, bekletme süreleri ve proses verimliliği gibi değişkenlerin yönetimine değinilecektir.

Sunum, teknoloji transferinin yalnızca teknik bir teslim faaliyeti değil, bilimsel bilgi ile kalite sistemini birleştiren çok disiplinli bir süreç olduğunu ortaya koymayı amaçlamaktadır. Erken aşamada oluşturulan ortak kalite yaklaşımının, etkin iletişimin ve kanıta dayalı kabul kriterlerinin; güvenilir üretim, düzenleyici değerlendirmeye hazırlık ve sürdürülebilir aşı tedariki açısından sağlayacağı katkılar değerlendirilecektir. Böylece, araştırma çıktılarının endüstriyel üretime aktarılmasında uygulanabilir bir yol haritası sunulması hedeflenmektedir. Bu doğrultuda, Atabay'ın paydaş olduğu aşı geliştirme ve üretim süreçlerinden de bahsedilecektir.

DK32-ENFEKSİYONUN ÖTESİNE; MİKROBİYOMU AŞILAMAK

Serdar Diker[1]

[1]ATA-FEN A.Ş., İzmir, Türkiye

Bugün gelinen noktada bağışıklık sistemi, sadece enfeksiyonlarla savaşan bir savunma mekanizması değil, organizmanın fizyolojisini, ekolojisini, davranışını ve metabolizmasını yeniden programlayabilen bir biyomoleküler kontrol ünitesi olarak görülmektedir. Aynı zamanda, metagenomik, transkriptomik ve metabolomik teknolojilerinin sunduğu bilgiler, mikrobiyomun konağın bariyer bütünlüğünü koruyan, esansiyel metabolitlerin üretimini sağlayan ve en önemlisi bağışıklık sisteminin gelişimini ve tolerans mekanizmalarını eğiten metabolik ve immünolojik bir organ olarak kabul edilmesini sağlamıştır. Bu nedenle mikrobiyom dengesinin bozulmasını tanımlayan disbiyozis, sadece lokal sindirim kanalı enfeksiyonlarıyla sınırlı kalmayıp, sistemik sonuçlar doğuran kronik ve non-enfeksiyöz hastalıkların merkezinde yer almaktadır. Mikrobiyom-Bağışıklık-Hastalık üçgeninin önemi, geleneksel aşı paradigması dışında nonenfeksiyöz hastalıklarda, hatta bazı fizyolojik süreçlerde yenilikçi aşı anlayışını gündeme getirmiştir.

Hayvanlarda nonenfeksiyöz yenilikçi aşıların geliştirilebileceği Veteriner alanlar 3 başlık altında toplanabilir; 1) Mikrobiyomla ilişkili hastalık veya olaylar, 2) Tek sağlık kapsamında insan sağlığını hedefleyen hayvan mikrobiyomu, 3) Endojen regülatörlerin immünolojik modülasyonu. Ruminantlarda rumen asidozu ile ilişkili Streptococcus bovis aşısı, metan salınımını azaltmaya yönelik metanojen aşısı ve obesite-metabolik sendrom flagellin aşısı mikrobiyom başlığında öne çıkan konulardır. Ar-Ge ekibimiz tarafından yapılan pre-klinik çalışmalarda başarılı sonuçlar alınmıştır. İnsanlarda ciddi hastalıklara yol açan ancak hayvan mikrobiyomunda doğal olarak bulunan Salmonella, Campylobacter ve EHEC gibi zoonozlar ikinci başlığın kapsamına girmektedir. Hayvanlara uygulanan aşılar ile prevalansın düşürülmesi, insan enfeksiyonlarını önemli ölçüde azaltma potansiyeline sahiptir. Endojen regülatörlerin immünolojik modülasyonu başlığı altında ise mikrobiyal ilişkisi olmayan ve verimliliğe yönelik hedefleri olan aşılar yer almaktadır. Burada amaç fizyolojik süreçleri yürüten hormon ve sitokinlere karşı bağışıklık oluşturmak ve değişen süreci verimliliğe dönüştürmektir. Bu gruba örnek olarak, hayvanlarda ağırlık artışını sağlayan myostatin ve somatostatin aşıları, sterilite veya çoklu gebelik için GnRH ve İnhibin aşıları ve atopik dermatit için IL-31 aşısı verilebilir. Yukarıdaki aşıların geliştirilmesi ve rasyonel kullanımı için, aşı kavramının, beklentilerin ve yasal süreçlerin tekrar gözden geçirilmesi gerekmektedir.

DK33-VİRAL AŞI ÜRETİMİNDE AR-GE'DEN TİCARİ ÜRETİME GEÇİŞ

Nilay Ünal[1]

[1]Dollvet Biyoteknoloji A.Ş., Şanlıurfa, Türkiye

Aşılar, enfeksiyon hastalıklarının önlenmesinde halk ve hayvan sağlığı açısından temel biyolojik ürünlerdir. Aşı geliştirme süreci, biyolojik etkinliği gösterilmiş bir adayın belirlenmesiyle sona ermez. Aday ürünün tutarlı kalitede, uygun güvenlilik ve etkinlik profiliyle, yeterli kapasitede ve ilgili düzenleyici gerekliliklere uygun biçimde üretilebilmesi gerekir. Bu nedenle Ar-Ge'den ticari üretime geçiş, bilimsel geliştirme ile endüstriyel üretim arasındaki kritik aşamalardan biridir.

Viral aşı adayının seçilmesinden üretim prosesinin geliştirilmesine, hücre substratı ve tohum lot sistemlerinin yönetiminden ölçek büyütmeye, analitik yöntemlerin geliştirilmesinden teknoloji transferi, proses validasyonu, ruhsatlandırma ve ticari seri yönetimine kadar uzanan temel aşamalar biyolojik ürün üretimi, aşı geliştirme, kalite güvencesi ve proses validasyonuyla ilgili WHO, ICH, EMA ve FDA gibi uluslararası düzenleyici kılavuzlar dikkate alınmaktadır.

Ticari üretime geçişin temeli, ürünün hangi kalite, güvenlilik, etkinlik ve kullanılabilirlik özelliklerini karşılaması gerektiğinin erken aşamada tanımlanmasıdır. Bu profil yalnızca klinik veya saha etkinliği beklentilerinden oluşmamalıdır. Ürünün üretilebilirliği, analitik olarak karakterize edilebilirliği, hammadde gereksinimleri, tesis uygunluğu, kapasite, maliyet ve tedarik sürekliliği de değerlendirilmelidir. Ürün tasarımı ile üretim stratejisinin erken dönemde birlikte ele alınması, ileri aşamalarda yapılması gereken köklü proses değişikliklerini azaltabilir.

Viral aşı platformunun seçimi; etkenin biyolojisi, hedeflenen bağışıklık yanıtı, güvenlilik profili, üretim altyapısı ve düzenleyici gereklilikler dikkate alınarak yapılmalıdır. Viral aşıların üretiminde kullanılan hücre substratı ve virüs tohum materyali, prosesin başlangıç noktalarını oluşturur. Hücre kimliği, hücresel özellikler, pasaj geçmişi, kontaminasyon riski ve uygun olduğunda genetik kararlılık gibi özellikler tanımlanmalıdır. Virüs tohum sisteminde ise kimlik, saflık, biyolojik özellikler, izlenebilirlik ve kullanım geçmişi kontrol altında tutulmalıdır.

Ticari üretime geçişin ikinci aşaması proses geliştirme ve kritik kalite özellikleridir. Proses geliştirme, laboratuvar ölçeğinde gözlenen biyolojik performansı tanımlanmış, tekrarlanabilir ve endüstriyel ölçekte uygulanabilir bir üretim sürecine dönüştürmeyi amaçlar. Kritik kalite özellikleri ise, ürünün kalite, güvenlilik ve etkinliğini sağlamak için uygun sınırlar, aralıklar veya dağılımlar içinde tutulması gereken fiziksel, kimyasal, biyolojik veya mikrobiyolojik özelliklerdir.

Analitik yöntemler, proses geliştirme süresince ürünün anlaşılmasını ve ticari üretimde serilerin uygunluğunun değerlendirilmesini sağlar.

Ölçek büyütme, bir prosesin daha büyük üretim kapasitesine aktarılması sırasında kritik biyolojik ve kalite özelliklerinin korunmasını hedefler. Laboratuvar ölçeğinde başarılı olan bir proses, hacim, ekipman geometrisi, karıştırma, gaz transferi, ısı aktarımı, yüzey/hacim oranı ve proses kontrol sistemlerindeki farklılıklar nedeniyle ticari ölçekte aynı performansı göstermeyebilir. Bu nedenle ölçek büyütme, yalnızca hacimsel bir çarpan kullanılarak yapılmamalıdır.

Viral üretim sistemlerinde hücrelerin veya üretim substratının performansı, viral materyalin özellikleri ve sonraki işlem basamaklarının kapasitesi birlikte değerlendirilmelidir.

Pilot üretim çalışmaları, uygun olduğunda, ölçek büyütme varsayımlarının değerlendirilmesine ve ticari üretim risklerinin azaltılmasına katkı sağlar.

Teknoloji transferi, geliştirme aşamasında edinilen bilimsel ve teknik bilginin üretim ve kalite birimlerine veya farklı bir üretim tesisine sistematik biçimde aktarılmasıdır. Başarılı bir transfer, yalnızca standart çalışma prosedürlerinin veya üretim talimatlarının paylaşılmasından ibaret değildir. Prosesin neden belirli şekilde yürütüldüğünü açıklayan bilgi, kritik parametreler, kabul kriterleri, bilinen riskler ve beklenen sonuçlar da aktarılmalıdır.

Viral aşı üretiminde ticari başarı, biyolojik etkinliğin gösterilmesiyle başlayan ancak prosesin anlaşılması, üretim kapasitesinin doğrulanması ve kalite sisteminin kurulmasıyla tamamlanan çok aşamalı bir süreçtir. Ar-Ge aşamasında alınan kararlar, daha sonraki üretim ve kalite kontrol faaliyetlerinin kapsamını doğrudan

etkileyebilir. Bu nedenle proses geliştirme yalnızca üretim departmanının sorumluluğu olarak görülmemeli; kalite kontrol, kalite güvence, ruhsatlandırma, mühendislik ve tedarik fonksiyonlarıyla entegre yürütülmelidir. Ölçek büyütme ve teknoloji transferi, geliştirme ile rutin üretim arasındaki en kritik bağlantılardandır. Ölçek büyütme sırasında prosesin hangi özelliklerinin değişebileceğinin önceden değerlendirilmesi, transfer sırasında yalnızca talimatların değil bilimsel bilginin de aktarılması ve ticari üretim verilerinin sistematik biçimde izlenmesi önem taşır.

Bu çerçevede GMP, yalnızca ruhsat öncesi karşılanması gereken bir gereklilik olarak değerlendirilmemelidir. GMP; ürün yaşam döngüsü boyunca üretim ve kalite kararlarının tutarlı, izlenebilir ve bilimsel olarak gerekçelendirilmiş olmasını destekleyen bir yönetim sistemidir.

Sonuç olarak, Ar-Ge başarısını sürdürülebilir ticari ürüne dönüştüren unsur yalnızca biyolojik üretim kapasitesi değil; bilimsel bilgiye dayalı, risk temelli, valide edilmiş ve yaşam döngüsü boyunca izlenen bir üretim ve kalite sistemidir.

DK34-AŞI PORTFÖYÜNÜN YENİDEN TASARIMI: SANAYİ GÖZÜYLE DÜN, BUGÜN, YARIN

Hasan Ersin Zeytin[1]

[1]Yerlika İlaç A.Ş., İstanbul, Türkiye

Aşı endüstrisi yaklaşık 230 yıllık tarihinde yalnızca yeni aşıların geliştirilmesiyle değil, üretim teknolojilerinin, iş modellerinin ve küresel tedarik zincirlerinin sürekli yeniden şekillenmesiyle dönüşmüştür. Bugün temel soru artık yalnızca "Hangi aşıları üretebiliriz?" değil, "Geleceğin aşılarını nasıl, hangi platformlarla ve hangi ölçekte üretebiliriz?" sorusudur.

Aşı teknolojileri birbirinin yerini almaktan çok birbirinin üzerine eklenerek gelişmiştir. Canlı/attenüe ve inaktive aşılardan rekombinant ve konjuge aşılara, viral vektörlerden mRNA gibi yeni nesil platformlara uzanan bu dönüşüm, üretim altyapılarını da yeniden tanımlamaktadır. 1961'de geliştirilen oral polio aşısının bugün hâlâ küresel doz hacminde ilk sıralarda yer alması, eski teknolojilerin ortadan kalkmadığını; farklı teknolojilerin farklı ihtiyaçlar doğrultusunda birlikte varlığını sürdürdüğünü göstermektedir.

2024 yılında küresel aşı pazarı yaklaşık 7,2 milyar doz ve 66,5 milyar dolarlık büyüklüğe ulaşmıştır. Ancak bu pazar, hacim ile ekonomik değerin birbirinden belirgin biçimde ayrıştığı iki farklı endüstriyel yapı ortaya koymaktadır. Dozların yaklaşık %60'ı Hindistan ve Çin merkezli üreticilerden gelirken, ekonomik değerin yaklaşık %70'i dört büyük çok uluslu şirkette yoğunlaşmaktadır. Dolayısıyla geleceğin aşı sanayisinde yalnızca yüksek miktarda üretim yapmak değil, yüksek katma değerli teknolojilere ve ürünlere sahip olmak belirleyici olacaktır.

Türkiye açısından tablo daha kritik bir görünüm sergilemektedir. 2024 dış ticaret verilerine göre Türkiye yaklaşık 292,9 milyon dolarlık aşı ithal etmiş, yaklaşık 4 milyon dolarlık ihracat kaydı oluşturmuştur. İhracat verileri yeniden ihracat ve insani sevkiyatları da içerebildiğinden doğrudan ticari üretim kapasitesinin göstergesi olarak değerlendirilmemelidir. Bununla birlikte, ithalatın büyüklüğü Türkiye'nin aşı tedarikinde dışa bağımlılığını ve özellikle yüksek değerli ürünlerdeki üretim açığını açıkça ortaya koymaktadır.

Aşı pazarındaki dönüşüm üç temel eksende ilerlemektedir. İlk olarak, büyüme giderek doz sayısından ziyade doz başına ekonomik değerden kaynaklanmaktadır. HPV, pnömokok konjuge, zona ve RSV gibi yüksek değerli ürünlerin yükselişi ve yetişkin aşılamasının genişlemesi, pazarın ekonomik yapısını değiştirmektedir. 2019–2024 döneminde küresel aşı pazarının değeri yıllık %9'un üzerinde büyürken hacim artışı yaklaşık %3,5 seviyesinde kalmıştır.

İkinci dönüşüm, üretim paradigmasının değişmesidir. Endüstri "patojeni büyütmekten" "antijeni üretmeye", oradan da giderek "genetik talimatı üretmeye" doğru ilerlemektedir. mRNA teknolojisinin pandemi döneminin ötesine geçerek rutin aşı portföyüne girmesi, bu değişimin en önemli göstergelerinden biridir.

Üçüncü dönüşüm ise üretim mimarisinde yaşanmaktadır. Kesikli üretim süreçleri yerini daha yoğun, otomatik, tek kullanımlık ve sürekli üretime uygun sistemlere bırakmaktadır. Süreçlerin yoğunlaştırılması ve sürekli üretim yaklaşımları, daha küçük tesislerde daha yüksek kapasite kullanımına ve uygun koşullarda doz başına üretim maliyetinin önemli ölçüde azaltılmasına imkân sağlayabilmektedir.

Bu değişimler, geleceğin aşı fabrikasının da bugünkünden farklı olacağını göstermektedir. Rekabet avantajının, tek bir ürüne veya teknolojiye odaklanmış tesislerden ziyade aynı altyapıyı farklı ürün ve teknolojilere adapte edebilen esnek üretim platformlarına kayması beklenmektedir.

Pandemi deneyimi, küresel aşı üretiminin belirli üreticilerde yoğunlaşmasının yarattığı tedarik riskini de açık biçimde ortaya koymuştur. İlk 10 üretici küresel aşı hacminin yaklaşık %78'ini sağlarken, Afrika ve Doğu Akdeniz bölgeleri aşılarının %95'inden fazlasını bölge dışından ithal etmektedir. Bu yapı, yalnızca ulusal tedarik güvenliği açısından değil, aynı zamanda bölgesel üretim ve ihracat açısından da yeni bir fırsat alanı yaratmaktadır. Düzenleyici olgunluğa, güçlü kalite sistemlerine ve DSÖ ön yeterliliğine sahip bölgesel üreticiler, bu dönüşümün önemli aktörleri olabilir.

Türkiye açısından hedef yalnızca "kendi aşısını üreten bir ülke" olmakla sınırlı kalmamalıdır. Daha ileri hedef, farklı aşı teknolojilerini aynı üretim ekosisteminde buluşturan, değişen epidemiyolojiye ve yeni teknolojilere hızla uyum sağlayabilen ve bölgesel pazarlara ihracat yapabilen bir aşı sanayisi oluşturmaktır.

Bu amaçla her aşı için ayrı bir fabrika kurmak yerine, teknolojik olarak birbirini tamamlayan en az sekiz üretim platformu, esnek dolum-bitirme altyapısı ve ulusal analiz/referans kapasitesinden oluşan entegre bir üretim ağı daha sürdürülebilir bir model sunabilir. Böyle bir yapı, yatırım riskini azaltırken kapasite kullanımını artırabilir ve gelecekte ortaya çıkacak yeni aşı teknolojilerinin mevcut altyapıya daha hızlı entegre edilmesini sağlayabilir.

Bu dönüşüm yalnızca fabrika yatırımıyla gerçekleştirilemez. Sürdürülebilir bir aşı sanayisi için üretim kapasitesinin yanında çok yıllı kamu alım mekanizmalarıyla talep güvencesi, güçlü bir düzenleyici sistem, ilk günden DSÖ ön yeterliliğini hedefleyen kalite altyapısı, teknoloji sahipliği ve aşamalı yatırım kararları birlikte ele alınmalıdır.

Türkiye'nin aşı alanındaki başarısı yalnızca “yerli üretim oranı” ile değil; tedarik güvenliği, ihracat geliri, teknoloji sahipliği, üretim esnekliği ve Türkiye'nin bölgesel aşı tedarik zincirindeki konumu ile ölçülmelidir.

Asıl stratejik hedef, yalnızca bugün ihtiyaç duyulan aşıları üretmek değil; yarının aşılarını üretebilecek üretim altyapısını bugünden kurmaktır.

DK36-VALIDATION OF A MULTI-STAGE CLEANING AND DECONTAMINATION PROCEDURE IN AN ABSL-3 RABIES VIRUS CHALLENGE UNIT

Abdurrahman Anıl Çağırgan[1], Yusuf Dağ[2], Eylem Şen Yüksel[1], Necdet İlker İçil[2]

[1]İzmir Bornova Veterinary Control Institute Directorate, İzmir, Türkiye
[2]Vetal A.Ş., Adıyaman, Türkiye

In animal biosafety level 3 (ABSL-3) facilities, environmental decontamination must be based on a validated procedure capable of controlling contamination on animal contact surfaces, cages, equipment, and environmental areas. In this study, a risk-based, multi-stage cleaning and decontamination procedure applied in an ABSL-3 rabies vaccine challenge unit and associated animal cages was evaluated. The validation approach comprised sequential environmental sampling, molecular investigation of residual rabies virus RNA, assessment of surface recovery, determination of dirty hold and clean hold times, and biological verification stages.

Sampling points were selected considering contamination risk, direct animal contact, surface geometry, cleanability, frequency of contact, and the likelihood of indirect exposure. The cleaning process consisted of physical cleaning, detergent washing, thermal application, chemical disinfection, whole-room decontamination with hydrogen peroxide, and complementary UV-C application. Environmental swab samples were collected at predefined stages of the cleaning process and analyzed by real-time reverse transcription PCR for the detection of rabies virus RNA. The suitability of the swab sampling method was evaluated through recovery studies performed on representative surface materials. Dirty hold and clean hold times were established through environmental sampling conducted at predetermined time intervals. The reproducibility of the procedure was assessed through independent validation studies, and the continuity of the validated state was supported by deviation, change control, and revalidation criteria.

While rabies virus RNA was detected at some environmental sampling points before cleaning, molecular positivity decreased throughout the sequential cleaning and decontamination stages. Following the cleaning procedure with completed validation, rabies virus RNA was not detected at the predefined final sampling points, and the evaluated surfaces met visual cleanliness criteria. Surface recovery results supported the suitability of the environmental sampling method, while dirty and clean hold studies enabled the determination of the operational limits of the validation process. In the final biological verification, no evidence of residual infectious rabies virus was obtained under the evaluated conditions.

These results demonstrate that the combined use of sequential environmental monitoring, surface recovery assessment, molecular testing, determination of hold times, and biological verification offers a feasible approach for cleaning validation in veterinary animal facilities with a high level of biosafety.

Keywords: Rabies virus; ABSL-3; Cleaning validation; Environmental monitoring; Decontamination

DK37-AŞI AR-GE'SİNDE PREKLİNİK ÇALIŞMALARIN GELECEĞİ: YENİLİKÇİ MODELLER VE REGÜLATİF BEKLENTİLER

A. Begüm Buğdaycı[1]

[1]Kobay A.Ş., Ankara, Türkiye

Aşı geliştirme süreçlerinde preklinik çalışmalar, yalnızca bir ürünün güvenliliğini ve etkinliğini değerlendirmekle sınırlı kalmayıp, araştırmanın sonraki aşamalarına yön veren önemli bir basamaktır. Son yıllarda aşı teknolojilerinde yaşanan gelişmeler, preklinik araştırmalarda kullandığımız yöntemleri ve bu çalışmalara yaklaşımımızı da önemli ölçüde değiştirmiştir. Günümüzde geleneksel hayvan modellerinin yanı sıra yeni nesil in vitro sistemler, gelişmiş immünolojik analizler ve alternatif araştırma yöntemleri giderek daha fazla önem kazanıyor. Ancak yeni teknolojilerin kullanılması kadar, bu yöntemlerle elde edilen sonuçların güvenilir, tekrarlanabilir ve uluslararası düzenleyici otoriteler tarafından kabul edilebilir olması da büyük önem taşıyor. KOBAY A.Ş. olarak yıllardır yürüttüğümüz preklinik araştırmalarda, başarılı bir çalışmanın yalnızca testlerin gerçekleştirilmesinden ibaret olmadığını deneyimledik. Doğru çalışma tasarımı, uygun deney modelinin seçilmesi, analiz süreçlerinin güvenilirliği ve elde edilen verilerin doğru değerlendirilmesi, araştırmanın başarısını doğrudan etkiliyor. Özellikle aşı çalışmalarında, geliştirme sürecinin en başından itibaren regülatif gerekliliklerin dikkate alınmasının ne kadar önemli olduğunu görüyoruz. Bu sunumda, aşı Ar-Ge çalışmalarında preklinik araştırmaların bugün geldiği noktayı, yeni nesil araştırma modellerini ve WHO, EMA ve OECD çerçevesindeki regülatif beklentileri ele alacağım. Bununla birlikte, Türkiye'de preklinik araştırmaların gelişimini, bu alanda karşılaştığımız güçlükleri ve gelecekte bizi bekleyen fırsatları kendi deneyimlerimiz üzerinden paylaşacağım.

SÖZLÜ BİLDİRİ ÖZETLERİ

SB1-BHK-21 AN31 HÜCRE HATTININ LABORATUVAR ÖLÇEKLİ BİYOREAKTÖRDE SÜSPANSE KÜLTÜRE ADAPTASYONU: ZENGİNLEŞTİRİLMİŞ DMEM VE GMEM ORTAMLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

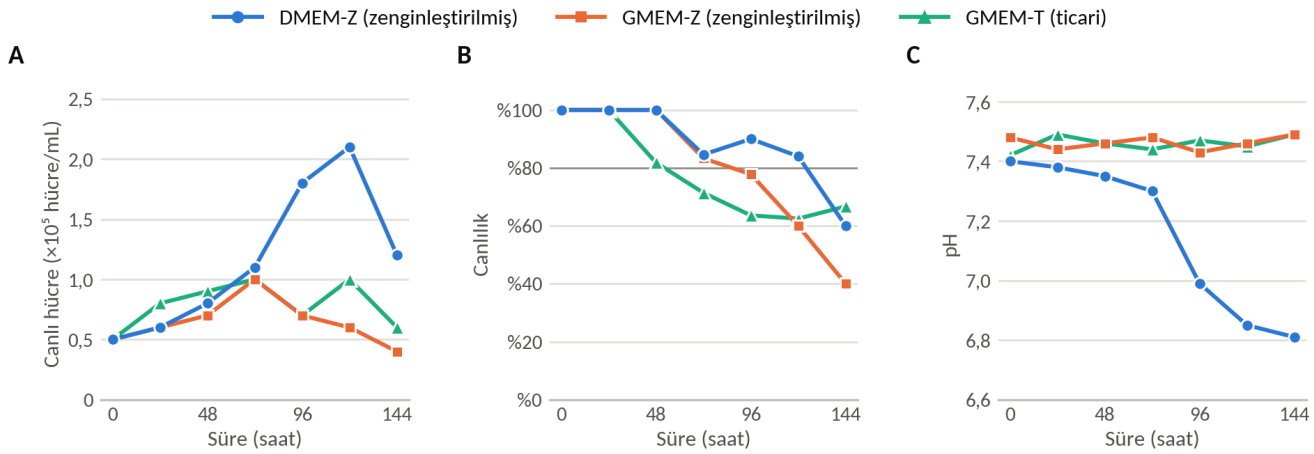
Mevlüt Yaşar[1], Kadir Yeşilbağ[1]

[1]Bursa Uludağ Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Viroloji Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye

Giriş: BHK-21 hücreleri, özellikle şap ve kuduz aşılarının üretiminde yaygın olarak kullanılmaktadır. Süspansiyon kültür sistemleri, ölçek büyütmeyi kolaylaştırması ve yüksek hücre yoğunluklarına kolay ulaşılmasıyla öne çıkmaktadır. Ancak hücrelerin süspansiyon koşullarına uyumunda vasat seçiminin etkileri belirleyicidir. Bu çalışmada, BHK-21 AN31 hücrelerinin laboratuvar ölçekli biyoreaktördeki adaptasyon sürecinde üç farklı vasatın performansı karşılaştırıldı.

Yöntemler: Bu çalışmada yüksek glukozlu toz DMEM ve toz GMEM ile birlikte bu vasatların değişik aminoasitlerden oluşan bir karışım eklenmesiyle elde edilen zenginleştirilmiş formları (DMEM-Z ve GMEM-Z) kullanıldı. Karşılaştırma grubunda, bu karışımın sonradan eklenmediği ticari sıvı GMEM (Gibco; GMEM-T) kullanıldı. Kültürler, %10 triptoz fosfat buyyonu ve %10 fötal sığır serumu içeren 750 mL çalışma hacminde, Minifors 2 (Infors HT) biyoreaktörüne 5 × 10^4 hücre/mL başlangıç yoğunluğunda inoküle edildi. Kültürler 37 °C, %40 pO_2 ve 50 rpm'de; besleme ve pH kontrolü uygulanmadan, kesikli modda 144 saat sürdürüldü. Canlı ve ölü hücreler trypan blue boyama yöntemiyle her gün sayıldı.

Sonuçlar: DMEM-Z grubunda canlı hücre yoğunluğu 120. saatte 2,1 × 10^5 hücre/mL'ye ulaştı. Bu değer başlangıç yoğunluğunun 4,2 katına karşılık gelirken, özgül büyüme hızı 0,012 sa^{-1}, sayısal olarak ikiye katlanma süresi ise yaklaşık 58 saat olarak hesaplandı. Hücre canlılığı 120. saate kadar en az %84 düzeyinde kaldı. GMEM-Z ve GMEM-T gruplarında en yüksek canlı hücre yoğunluğu 1,0 × 10^5 hücre/mL (başlangıç değerinin 2 katı, ikiye katlanma süresi 72 saat) olarak belirlendi. GMEM-T'de yoğunluğun ilk 24 saatte başlangıç değerinin 1,6 katına çıktığı, ardından artışın yavaşladığı ve canlılığın 72. saatte %71'e gerilediği görüldü. GMEM-Z'de canlılık 144. saatte %40 olarak ölçüldü. 0-144 saatlik integral canlı hücre yoğunluğu DMEM-Z, GMEM-T ve GMEM-Z için sırasıyla 1,74 ×10^7, 1,19 × 10^7 ve 0,97 × 10^7 hücre × saat/mL olarak belirlendi. DMEM-Z'de pH 7,40'tan 6,81'e düşerken iki GMEM grubunda 7,42-7,49 aralığında kaldı (Şekil 1).



Şekil 1. DMEM-Z, GMEM-Z ve GMEM-T'de kültüre edilen BHK-21 AN31 süspanse kültürlerinin canlı hücre yoğunluğu(A), hücre canlılığı (B) ve pH değerleri (C).

Tartışma ve Sonuç: Test koşullarında DMEM-Z grubunda, iki GMEM grubundan daha yüksek canlı hücre yoğunluğu elde edildi ve canlılık 120. saate kadar en az %84 düzeyinde kaldı. Gözlenen performans farkının sürüp sürmediğini değerlendirmek için besin madde içeriği, pH kontrolü ve ardışık pasajları içeren çalışmalar devam ettirilmektedir.

Anahtar Kelimeler: BHK-21 AN31, Süspanse kültür, Biyoreaktör, Vasat optimizasyonu

SB2-DEVELOPMENT AND PRECLINICAL EVALUATION OF AN INACTIVATED VACCINE FROM STAPHYLOCOCCUS PSEUDINTERMEDIUS ISOLATES

Sümeyye İmamoğlu[1], Beatriz Padron[1], Yakup Emre Özğan[1], Zafer Sayın[1], Derya Karataş[1], Aslı Balevi[1]

[1]Selçuk University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Microbiology, Konya, Türkiye

Introduction: Canine pyoderma is a common dermatological disease caused primarily by opportunistic Gram-positive bacteria, particularly Staphylococcus pseudintermedius; it has a recurrent course and requires prolonged antibiotic treatment, which increases treatment costs and facilitates the spread of antimicrobial-resistant strains. The widespread colonization and zoonotic potential of the pathogen highlight the need for One Health interventions due to the risk of antimicrobial resistance gene transmission to humans. Therefore, vaccination may help limit resistance by reducing antibiotic use. This study aimed to compare the immunogenicity of an inactivated whole-cell candidate vaccine, prepared from field isolates and formulated with different adjuvants, in a preclinical mouse model.

Methods: Skin swabs from 32 dogs with pyoderma were cultured using standard methods; suspicious colonies were tested by conventional PCR for the nuc gene to confirm species and the mecA gene to determine methicillin resistance. Antibiotic susceptibility of confirmed isolates was determined by disk diffusion against seven antibiotic classes (beta-lactams, fluoroquinolones, lincosamides, aminoglycosides, sulfonamides, macrolides, and tetracyclines) according to CLSI criteria, and whole-cell protein profiles were compared by SDS-PAGE. The candidate vaccine strain was selected based on it's antibiotic susceptibility and SDS-PAGE results. Three monovalent inactivated vaccine formulations were prepared with Montanide ISA 206 VG, Montanide ISA 201 VG, and $Al(OH)_3$ at 1×10^{10} bacteria/mL per dose; three corresponding PBS placebo groups were included. Six groups of six female BALB/c mice were vaccinated twice 21 days apart. Total anti-S. pseudintermedius IgG levels in blood samples collected on days 0 and 21 were compared using an in-house ELISA.

Results: Four skin swab samples tested positive for S. pseudintermedius by PCR but were negative for the mecA gene. The isolates were resistant to at least one antibiotic class (beta-lactams), while multidrug resistance (MDR) was detected in isolate 2. SDS-PAGE analysis revealed similar protein profiles among the isolates. In the vaccine groups containing Montanide ISA 201 VG and Montanide ISA 206 VG, the increase in total anti-S. pseudintermedius IgG on day 21 was more pronounced than in the other groups.

Discussion and Conclusion: In conclusion, the developed inactivated vaccine formulations demonstrated immunogenic potential and may represent a promising approach to reducing reliance on antibiotics.

Keywords: Canine pyoderma, Staphylococcus pseudintermedius, inactivated vaccine, adjuvant, immunogenicity

SB3-TÜRKİYE'DE SAT-2 ŞAP SALGININA HIZLI YANIT: ERKEN UYARI, AŞI ÜRETİMİ VE SAHA MÜCADELE SONUÇLARI

Ayşegül Kudu Önal[1], Ertan Ağtürk[1], Mehmet Karakaya[1], Ünal Parlak[1], Aydın Coşkuner[1], Can Çokçalışkan[1]

[1]Şap Enstitüsü Müdürlüğü, Ankara, Türkiye

Giriş: Şap hastalığı; sığır, koyun, keçi ve domuz gibi çift tırnaklı hayvanlarda son derece bulaşıcı seyreden ve önemli ekonomik kayıplara yol açan viral bir enfeksiyondur. Hastalığın yedi farklı serotipi bulunmakta, serotipler arasında çapraz bağışıklık bulunmaması her serotipe karşı özgül aşı geliştirilmesini gerektirmektedir. Türkiye'de tarihsel olarak ağırlıklı şekilde A, O ve Asia-1 serotipleriyle mücadele yürütülürken, 2023 yılında SAT-2 serotipinin ortaya çıkışı yeni bir epidemiyolojik tehdit oluşturmuştur. Bu çalışmada, SAT-2'ye karşı erken uyarı, hızlı aşı geliştirme ve üretimi, saha aşılama faaliyetleri ve hayvan hareketlerinin kontrolünü içeren çok yönlü mücadele yaklaşımının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntemler: SAT-2 serotipinin Türkiye için oluşturduğu riskin belirlenmesinden salgının kontrol altına alınmasına kadar geçen süreç retrospektif olarak değerlendirilmiştir. WELNET FMD Şap Hastalığı Erken Uyarı Sistemi aracılığıyla Ocak 2023'te Irak'tan gönderilen numunelerde SAT-2 serotipinin teşhis edilmesi sonrasında, Türkiye'ye giriş riski öngörülerek izole edilen virüsten tohum virüs hazırlanmış ve aşı geliştirme süreci başlatılmıştır. Erken uyarı verileri, aşı geliştirme ve üretim süreci, sahaya sevk edilen aşı miktarları, saha aşılama faaliyetleri ve hayvan hareketlerine yönelik kontrol tedbirleri birlikte incelenmiş; aşılama faaliyetlerindeki artış ile SAT-2 mihraklarının seyri arasındaki zamansal ilişki değerlendirilmiştir.

Sonuçlar: Şap Enstitüsü Müdürlüğünde SAT-2 içeren aşı 37 gün gibi kısa bir sürede geliştirilerek kitlesel üretime alınmış ve hızla sahaya sevk edilmiştir. Üretilen aşıların saha veteriner hekimleri tarafından yaygın ve etkin biçimde uygulanmasıyla aşılama kapsamı artırılmış; aynı dönemde hayvan hareketlerinin sınırlandırılması, karantina, dezenfeksiyon ve diğer saha kontrol tedbirleri uygulanmıştır. Aşılama faaliyetlerinin yaygınlaşmasıyla birlikte SAT-2 mihraklarının sayısında azalma gözlenmiş ve salgının seyri kontrol altına alınmıştır. Saha verileri, aşılama kapsamındaki artış ile aktif mihrak sayısındaki azalma arasında belirgin bir zamansal uyum bulunduğunu göstermiştir. Bu süreç, erken uyarı verilerinin aşı geliştirme ve üretim kapasitesiyle hızlı biçimde ilişkilendirilmesinin yeni bir serotipe karşı müdahale süresinin kısaltılmasındaki önemini ortaya koymuştur.

Tartışma ve Sonuç: SAT-2 salgını, yeni ve sınır aşan bir şap serotipine karşı hızlı ve koordineli müdahalenin önemini ortaya koymuştur. Salgının kontrolünde erken uyarı, uygun aşının kısa sürede geliştirilmesi ve üretilmesi, hızlı saha sevki, yaygın aşılama, hayvan hareketlerinin kısıtlanması ve biyogüvenlik önlemlerinin eş zamanlı yürütülmesi birlikte etkili olmuştur. Şap Enstitüsü Müdürlüğünde SAT-2 içeren aşının 37 gün içinde geliştirilerek üretime alınması, yerli Ar-Ge ve üretim kapasitesinin hayvan sağlığı güvenliği açısından stratejik önemini göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: Şap hastalığı, SAT-2 serotipi, Erken uyarı, Aşı üretimi, Salgın kontrolü

SB4-O MANİSA VE O TUR 07 ŞAP AŞISI SUŞLARININ ASYA VE AFRİKA'DA GÖRÜLEN ŞAP VİRÜSLERİNE KARŞI ETKİNLİĞİNİN TESPİT EDİLMESİ

Mehmet Karabacak[1], Mehmet Emin Tayan[1], Derya Atasoy[1], Medine Güneş[1], Mohamed Markhi[1], Hülya Kaplan[1], Yusuf Avcıoğlu[1], Alp Dikici[1], Yaser Vezir[1], Sinan Aktaş[1]

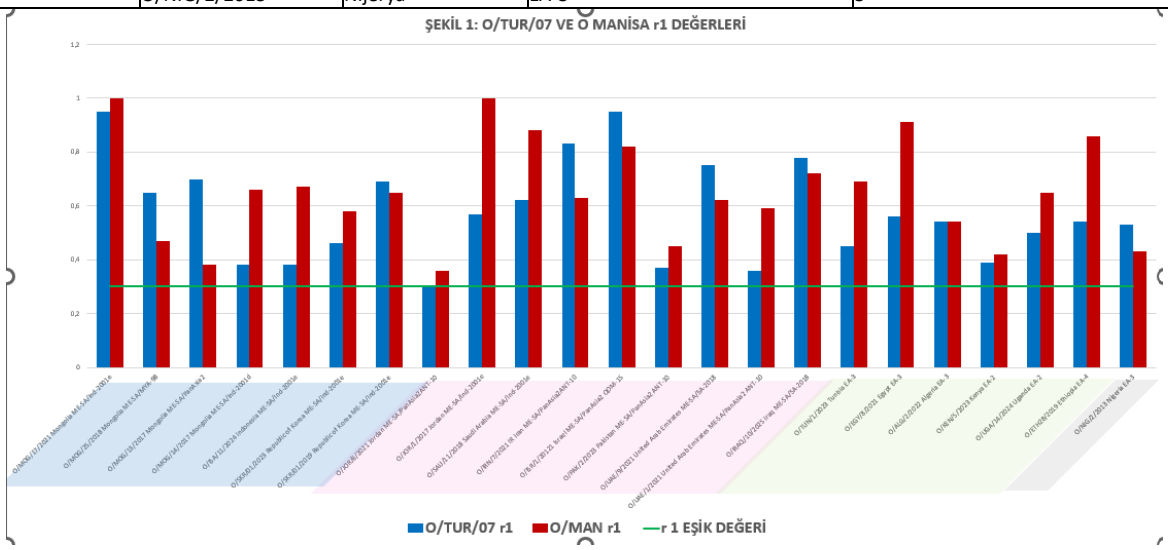
[1]Dollvet Biyoteknoloji A.Ş., Şanlıurfa, Türkiye

Giriş: Şap hastalığı Asya ve Afrika'da endemik olarak görülmektedir. Hastalığın epidemiyolojisinde yedi virüs havuzu tespit edilmiştir. Bu virüs havuzlarında hastalık oluşturan şap virüsleri genetik ve antijenik olarak birbirleri ile yakın ilişkilidir. Dolayısı ile hastalığın kontrolünde kullanılacak şap aşılarının hazırlanmasında kullanılacak aşı suşlarının bu virüs havuzlarındaki virüslere karşı etkinliğinin tespit edilmesi önemlidir.
Yöntemler: Aşı suşu karşılaştırmalarında kullanılacak O Manisa ve O/TUR/07 aşı suşları ile monovalan aşılar hazırlanarak her bir aşı ile 7 adet 8-10 aylık danalar aşılandı. Aşılamadan 21 gün sonra elde edilen kan serumları farklı virüs havuzlarından seçilen değişik topotip ve genotiplerdeki 23 adet O tipi şap virüsü ile karşılaştırıldı (Tablo 1). Aşı suşu karşılaştırma çalışmalarında VNT kullanıldı. Karşılaştırılacak olan aşı suşu (homolog titre) ile saha virüsünün (heterolog) titreleri tespit edildi. r 1 değeri: Tespit edilen heterolog titrenin homolog titreye bölünmesiyle elde edilen değerdir. Bu r1 değerinin en az 0.3 olması durumunda aşı suşu ile saha virüsü yakın ilişkili kabul edilir. Heterolog VNT değeri: Saha virüsüne karşı elde edilen VN titresinin koruyucu olabilmesi için minimum Log 10 1.5 olması gerektiği yapılan çalışmalarla tespit edilmiştir. Yapılan çalışmaların değerlendirilmesinde heterolog VNT sonuçları da dikkate alınmıştır.
Sonuçlar: Havuz 1, havuz 3, havuz 4 ve Havuz 5'ten izole edilen 23 O tipi şap virüsü (Tablo 1) ile O Manisa ve O/TUR/07 aşı suşları arasında elde edilen r1 değerleri Şekil 1'de ve VNT sonuçları Şekil 2'de verilmiştir.
Tartışma ve Sonuç: Dünyanın çeşitli bölgelerinden ve farklı virüs havuzlarından izole edilen farklı topotip ve genotiplere ait 23 adet O tipi şap virüsleri ile O Manisa ve O/TUR/07 aşı suşları arasında yapılan aşı suşu karşılaştırma sonuçlarına göre r1 değerleri ≥0.3 olarak bulunmuştur. Bu sonuçlar bize her 2 aşı suşunun da antijenik olarak bu virüsler ile yakın ilişkili olduğunu göstermiştir. Dolayısı ile bu aşı suşları ile hazırlanacak potensi yüksek aşıların tüm bu virüslere karşı yeterli bağışıklık oluşturabileceğini göstermiştir. Yine yapılan çalışmada her iki aşı suşu ile 23 adet virüsün VN titreleri eşik değer olarak kabul edilen Log 10 1.5'in üzerinde bulunmuştur. Hatta bir virüs hariç tüm değerler Log 10 2'nin üzerinde bulunmuştur. Bu sonuçlar bize aşıların hazırlanmasında kullanılan antijen miktarları ile dünyanın her yerinde görülen şap virüslerine karşı yeterli düzeyde bağışıklık elde edebileceğimizi gösterdi.
Anahtar Kelimeler: Şap aşısı, Aşı suşu karşılaştırma, Virüs Nötralizasyon Test, r1 değeri

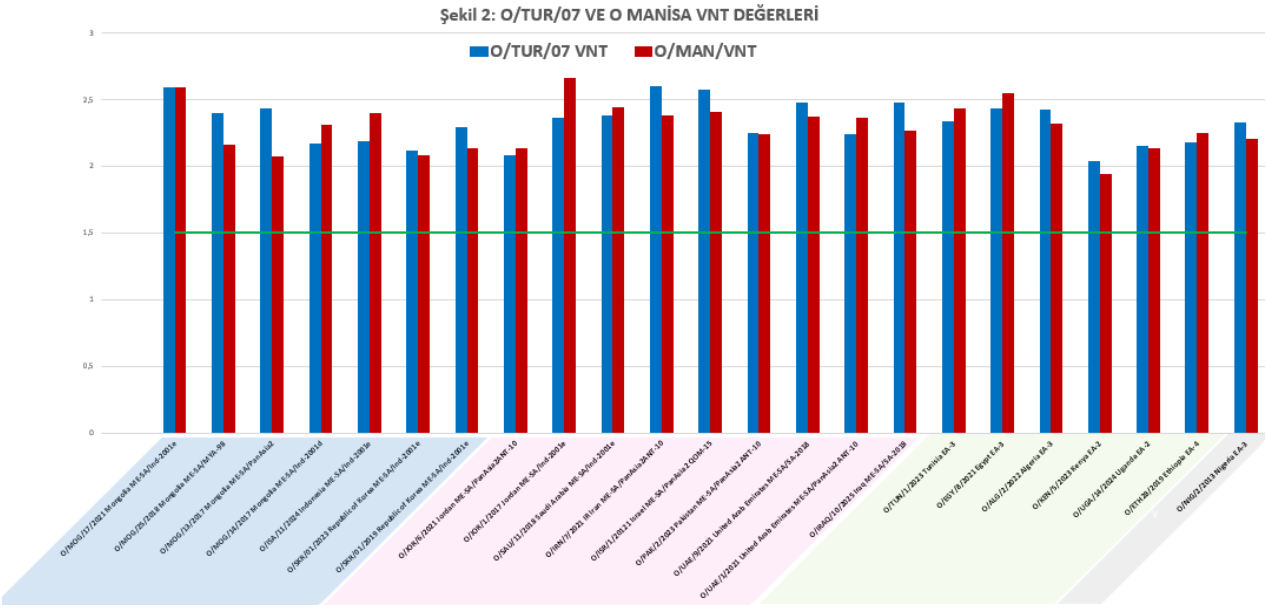
Tablo 1: Virüs Listesi

No	Virüs	Ülke	Topotype/Lineage	Virüs Havuzu
1	O/MOG/17/2021	Moğolistan	ME-SA/Ind-2001e	1
2	O/MOG/25/2018	Moğolistan	ME-SA/MYA-98	1
3	O/MOG/13/2017	Moğolistan	ME-SA/PanAsia2	1
4	O/MOG/14/2017	Moğolistan	ME-SA/Ind-2001d	1
5	O/ISA/11/2024	Endonezya	ME-SA/Ind-2001e	1
6	O/SKR/01/2023	G.Kore	ME-SA/Ind-2001e	1
7	O/SKR/01/2019	G.Kore	ME-SA/Ind-2001e	1
8	O/JOR/6/2021	Ürdün	ME-SA/PanAsia2ANT-10	3
9	O/JOR/1/2017	Ürdün	ME-SA/Ind-2001e	3
10	O/SAU/11/2018	Suudi Arabistan	ME-SA/Ind-2001e	3
11	O/IRN/7/2021	İran	ME-SA/PanAsia2ANT-10	3
12	O/ISR/1/2021	İsrail	ME-SA/PanAsia2 QOM-15	3
13	O/PAK/2/2023	Pakistan	ME-SA/PanAsia2 ANT-10	3
14	O/UAE/9/2021	BAE	ME-SA/SA-2018	3
15	O/UAE/1/2021	BAE	ME-SA/PanAsia2 ANT-10	3
16	O/IRAQ/10/2025	Irak	ME-SA/SA-2018	3
17	O/TUN/1/2023	Tunus	EA-3	4
18	O/EGY/8/2021	Mısır	EA-3	4
19	O/ALG/2/2022	Cezayir	EA-3	4
20	O/KEN/5/2023	Kenya	EA-2	4
21	O/UGA/14/2024	Uganda	EA-2	4

22	O/ETH28/2019	Ethiopya	EA-4	4
23	O/NIG/2/2013	Nijerya	EA-3	5



Şekil 1: r1 Sonuçları



Şekil 2: VNT Sonuçları

SB5-CANLI ATENÜE AŞI GELİŞTİRME YAKLAŞIMIYLA CRISPR/CAS9 ARACILI GAPM2B-NAKAVT TOXOPLASMA GONDII SUŞUNUN ELDESİ VE IN VITRO KARAKTERİZASYONU

Ayşe Çarşanlı[1,2], Özlem Günay Eşiyok[1,2,3], Gizem Mutlu[1,2], Tuğçe Gizem Pehlivan[1,2], Hüseyin Can[1,2,4], Muhammet Karakavuk[1,2,6], Aysu Değirmenci Döşkaya[1,2,5], Mert Döşkaya[1,2,5]

[1]Ege Üniversitesi Aşı Geliştirme, Uygulama ve Araştırma Merkezi, İzmir, Türkiye
[2]Ege Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Aşı Çalışmaları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye
[3]Humboldt Üniversitesi, Moleküler Parazitoloji Ana Bilim Dalı, Berlin, Almanya
[4]Ege Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Moleküler Biyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye
[5]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Parazitoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye
[6]Ege Üniversitesi Ödemiş Meslek Yüksek Okulu, İzmir, Türkiye

Giriş: Toxoplasma gondii, insan nüfusunun üçte birini enfekte edebilen ve hayvancılık sektöründe ciddi ekonomik kayıplara yol açan zorunlu hücre içi zoonotik bir protozoondur. Parazitin konak hücreye girişi ve çıkışı, plazma zarı altındaki İç Membran Kompleksi (IMC) tarafından sabitlenen glideosom motor kompleksi ile sağlanır (Powell vd., 2018; Blackman ve Carruthers, 2013). IMC'de lokalize beş üyeli GAPM protein ailesi (GAPM1a, GAPM1b, GAPM2a, GAPM2b, GAPM3); IMC biyogenezi, stabilitesi ve parazit hareketliliğinde kritik rol oynar (Bullen vd., 2009; Harding vd., 2016). Bu çalışmada, GAPM2b geni silinerek canlı ve virülansı zayıflatılmış mutant bir suş elde edilmesi ve in vitro karakterizasyonu amaçlanmıştır.
Yöntemler: GAPM2b proteininin hücresel lokalizasyonu, C-terminal ucuna 10xHA epitop dizisi entegre edilerek belirlenmiştir (Hortua Triana vd., 2018). Ardından CRISPR/Cas9 teknolojisiyle, T. gondii RHΔku80/Δhxgprt atasal suşunda GAPM2b geni çift homolog rekombinasyon ve crossing-over aracılığıyla silinmiş (Δgapm2b) yerine HXGPRT seleksiyon markörü entegre edilmiştir. İlk ekzonu hedefleyen rehber sgRNA ile oluşturulan çift zincir kırığı, tasarlanan donör DNA şablonu kullanılarak Homoloji Yönlendirmeli Onarım (HDR) mekanizmasıyla yüksek hassasiyetle tamir edilmiştir (Liao vd., 2024). Gen siliminin ardından mutant suşun in vitro karakterizasyonu, 3-4 litik döngüyü kapsayan plak analiziyle atasal suşla karşılaştırmalı olarak değerlendirilmiş ve bununla bağlantılı olarak in vitro fenotiplendirme deneylerine başlanmıştır.
Sonuçlar: Yapılan analizler sonucunda, GAPM2b proteininin İç Membran Kompleksi (IMC)'nde lokalize olduğu saptanmıştır. Mutant suş içerisinde GAPM2b geninin silinmiş olduğu spesifik primer dizileri ile gerçekleştirilen PCR ve akabindeki DNA dizileme çalışmaları ile doğrulanmıştır. Plak analizi sonuçları, Δgapm2b mutant suşunun atasal suşa kıyasla belirgin derecede daha az sayıda ve daha küçük alanlı plaklar oluşturduğunu göstermiştir. Hedef genin yokluğunda, parazitin konak hücreye giriş (invazyon) kapasitesinin ve hareketlilik yeteneğinin atasal suşa kıyasla yaklaşık %38 oranında azaldığı tespit edilmiştir.
Tartışma ve Sonuç: İleri çalışmalarda, CRISPR/Cas9 genom düzenleme teknolojisi ile GAPM2b geni nakavt edilerek elde edilen bu mutant Toxoplasma gondii suşunun hücre kültürü çalışmaları ile doğrulanan virülansındaki azalmanın fare modelleri üzerinde canlı zayıflatılmış bir aşı adayı potansiyelinin in vivo koşullarda da değerlendirilmesi hedeflenmektedir.
Anahtar Kelimeler: Toxoplasma gondii, CRISPR/Cas9, Suş mühendisliği, Canlı zayıflatılmış aşı, GAPM2

Kaynaklar

1. Blackman, M. J., & Carruthers, V. B. (2013). Recent insights into apicomplexan parasite egress provide new views to a kill. Current opinion in microbiology, 16(4), 459-464.
2. Bullen, H. E., Tonkin, C. J., O'Donnell, R. A., Tham, W. H., Papenfuss, A. T., Gould, S., ... & Gilson, P. R. (2009). A novel family of Apicomplexan glideosome-associated proteins with an inner membrane-anchoring role. Journal of Biological Chemistry, 284(37), 25353-25363.
3. Harding, C. R., Egarter, S., Gow, M., Jiménez-Ruiz, E., Ferguson, D. J., & Meissner, M. (2016). Gliding associated proteins play essential roles during the formation of the inner membrane complex of Toxoplasma gondii. PLoS pathogens, 12(2), e1005403.
4. Hortua Triana, M. A., Márquez-Nogueras, K. M., Chang, L., Stasic, A. J., Li, C., Spiegel, K. A., Sharma, A., Li, Z. H., & Moreno, S. N. J. (2018). Tagging of Weakly Expressed Toxoplasma gondii Calcium-Related Genes with High-Affinity Tags. The Journal of eukaryotic microbiology, 65(5), 709–721.

5. Liao, H., Wu, J., VanDusen, N. J., Li, Y., & Zheng, Y. (2024). CRISPR-Cas9-mediated homology-directed repair for precise gene editing. Molecular therapy. Nucleic acids, 35(4), 102344.
6. Powell, C. J., Ramaswamy, R., Kelsen, A., Hamelin, D. J., Warshaw, D. M., Bosch, J., ... & Boulanger, M. J. (2018). Structural and mechanistic insights into the function of the unconventional class XIV myosin MyoA from Toxoplasma gondii. Proceedings of the National Academy of Sciences, 115(45), E10548-E10555.

SB6-CRISPR/CAS9 ARACILI RON1 GEN SİLİNMESİ, TOXOPLASMA GONDİİ'NİN GELİŞİMİNİ OLUMSUZ ETKİLER VE AŞI POTANSİYELİNİ DESTEKLER

Tuğçe Gizem Pehlivan[1,2], Özlem Günay Eşiyok[1,2,3], Gizem Mutlu[1,2], Ayşe Çarşanlı[1,2], Ecem Su Koçkaya[1,4], Hüseyin Can[12,4], Aysu Değirmenci Döşkaya[1,2,5], Adnan Yüksel Gürüz[1,2,5], Mert Döşkaya[1,2,5], Muhammet Karakavuk[1,2,6]

[1]Ege Üniversitesi Aşı Geliştirme, Uygulama ve Araştırma Merkezi, İzmir, Türkiye
[2]Ege Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Aşı Çalışmaları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye
[3]Humboldt Üniversitesi, Moleküler Parazitoloji Ana Bilim Dalı, Berlin, Almanya
[4]Ege Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Moleküler Biyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye
[5]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Parazitoloji Anabilim Dalı, Türkiye, İzmir
[6]Ege Üniversitesi Ödemiş Meslek Yüksekokulu, İzmir, Türkiye

Giriş: Toxoplasma gondii, sıcakkanlı hayvanları ve insanları enfekte edebilen protozoon bir parazittir. Bağışıklığı baskılanmış bireylerde ve gebelik sırasında enfekte olan fetüslerde toksoplazmoza neden olmakla birlikte küçükbaş hayvancılıkta ise ekonomik kayıplara neden olabilir. Koyun toksoplazmozuna karşı kullanılan canlı atenüe bir aşı olan Toxovax®'ın sınırlı erişilebilirliği nedeniyle yeni aşı adaylarına ihtiyaç vardır. Bu çalışmada, Tip II PRU suşunda RON1 geni silinmiş ve elde edilen mutantın invazyon, plak oluşturma ve kist oluşturma kapasitesi in vitro olarak değerlendirilmiştir.
Yöntemler: T. gondii'nin Tip II PRU suşundaki RON1 geni, CRISPR/Cas9 ve homolojiye dayalı onarım stratejisi kullanılarak silinmiştir. RON1 açık okuma çerçevesinin birinci ekzonunu hedefleyen bir rehber RNA tasarlanarak Cas9 içeren pSag1-Cas9-U6-sgRNA plazmidine (Addgene, 54467) yerleştirilmiştir. Eş zamanlı olarak, kloramfenikol asetiltransferaz (CAT) seçilim kasetinin iki yanında yaklaşık 1 kb uzunluğunda RON1-UTR homoloji kolları taşıyan bir donör yapı oluşturulmuştur. Δron1 mutantını elde etmek için iki plazmit PRU kültürüne transfekte edilmiştir. Kloramfenikol (20 µM) ile seçilimin ardından mutant parazitler, tek bir klonal parazit hattı elde etmek üzere sınırlı dilüsyona tabi tutulmuştur. Mutantın genel çoğalma kapasitesi plak deneyiyle, konak hücre invazyon oranı ise immünofloresan boyamaya dayalı bir yöntemle atasal suşa kıyasla değerlendirilmiştir. Ayrıca bradizoit farklılaşma koşullarında iki suşun kist oluşturma kapasitesi karşılaştırılmıştır. Tüm deneyler en az üç bağımsız tekrarla gerçekleştirilmiş ve istatistiksel analizde Student t testi kullanılmıştır.
Sonuçlar: Δron1 mutantı, atasal PRU suşuna göre daha az plak oluşturmuştur (toplam 137'ye karşı 421; $p < 0,0001$). Mutantın oluşturduğu plaklar da daha küçüktür ($p \leq 0,01$). Ortalama invazyon oranları PRU için %81,29, Δron1için %78,95 olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p = 0,5191$). Ortalama kist sayısı PRU için yaklaşık 33, Δron1 için yaklaşık 12'dir ($p < 0,0001$).
Tartışma ve Sonuç: Bulgular, RON1 geninin silinmesinin incelenen koşullarda taşizoitlerin konak hücre invazyonunu anlamlı biçimde değiştirmediğini, ancak plak ve kist oluşumunu azalttığını göstermektedir. Bu sonuçlar, Δron1 mutantının koyun toksoplazmozuna karşı canlı atenüe aşı adayı olarak değerlendirilmesini desteklemektedir; bunun için hayvan modellerinde ileri çalışmalar gereklidir.
Anahtar Kelimeler: Toxoplasma gondii, CRISPR/Cas9, Roptri Boyun Proteini 1, Canlı Atenüe Aşı

Teşekkür: Bu çalışma, Ege Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) kapsamında 33106 numaralı yüksek lisans tez projesi ile desteklenmiştir.

SB7-CRISPR/CAS9 İLE ADENİLAT SİKLAZ B GENİ NAKAVT EDİLMİŞ TOXOPLASMA GONDİİ SUŞUNUN ATENÜASYONU VE AŞI POTANSİYELİ

Gizem Mutlu[1,2], Özlem Günay Eşiyok[1,2,3], Ayşe Çarşanlı[1,2], Tuğçe Gizem Pehlivan[1,2], Ecem Su Koçkaya[1,4], Tuğba Karakavuk[1,5], Seren Kaplan Mansuroğlu[1,2], Hüseyin Can[1,2,4], Aysu Değirmenci Döşkaya[1,2,6], Adnan Yüksel Gürüz[1,2,6], Mert Döşkaya[1,2,6], Muhammet Karakavuk[1,2,7]

[1]Ege Üniversitesi Aşı Geliştirme, Uygulama ve Araştırma Merkezi, İzmir, Türkiye
[2]Ege Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Aşı Çalışmaları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye
[3]Humboldt Üniversitesi, Moleküler Parazitoloji Ana Bilim Dalı, Berlin, Almanya
[4]Ege Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Moleküler Biyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye
[5]Ege Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoteknoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye
[6]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Parazitoloji Anabilim Dalı, Türkiye, İzmir
[7]Ege Üniversitesi Ödemiş Meslek Yüksekokulu, İzmir, Türkiye

Giriş: Toxoplasma gondii, insan ve hayvanlarda toksoplazmozise sebep olan zorunlu hücre içi bir parazittir. Günümüzde toksoplazmozise karşı mücadele ve korunma yöntemleri yetersizdir. T. gondii'ye karşı tek bir canlı atenüe aşı bulunmakta olup bu aşının seri pasajlarla virülansı azaltılmış olması nedeniyle meydana gelen bu zayıflamanın hangi genetik değişikliklerin yol açtığı tam olarak ortaya konulmamıştır. Bu durum, atenüasyon mekanizmasının moleküler düzeyde açıklanmasını güçleştirmekte, parazitin virülansını yeniden kazanma riskini ortaya koymakta olup, genetik olarak tanımlanmış yeni nesil canlı atenüe aşı çalışmalarına olan gerekliliği vurgulamaktadır. Bu çalışmada, T. gondii'de siklik adenozin monofosfat (cAMP) sentezleyen ve sinyal yolağını aktifleştiren adenilat siklaz β (ACβ) geninin CRISPR/Cas9 teknolojisi ile silinmesi sonucu elde edilen Δacβ mutant suşunun canlı atenüe aşı adayı olarak potansiyeli araştırılmıştır.
Yöntemler: Δacβ mutantının biyolojik özellikleri plak testi ve litik döngü analizleri kullanılarak değerlendirilmiştir. Aşı dozunun belirlenmesi amacıyla 10^6–10^1 takizoit aralığındaki dozlar BALB/c farelere intraperitoneal yolla uygulanmıştır. İmmünojenisite çalışmaları aşı dozu olarak belirlenen 10^4 takizoit ile yapılmış; parazite karşı geliştirilen humoral immün yanıt IgG-ELISA ve Western blot, hücresel immün yanıt ise akış sitometrisi ve sitokin ELISA yöntemleriyle değerlendirilmiştir. Koruyucu etkinlik; akut toksoplazmozis modellerinde atasal (RHΔku80Δhxgprt) ve T. gondii Ankara suşları, kronik toksoplazmozis modelinde ise PRU suşu kullanılarak challenge deneyleriyle belirlenmiştir. Beyin dokusu kist yükü faz kontrast mikroskobu ile değerlendirilmiştir.
Sonuçlar: Δacβ mutant suşunda plak oluşumu, konak hücre invazyonu, hareketlilik oranı ve hareketli parazitlerin oluşturduğu iz uzunluğu ile hücre içi çoğalma kapasitesinin atasal suşa kıyasla anlamlı düzeyde azaldığı belirlenmiştir. Aşılama, 42. günde total IgG, IgG1 ve IgG2a yanıtlarını artırmış; GRA1 ve takizoit lizat antijenlerine karşı belirgin antikor yanıtı oluşturmuştur. Ayrıca IFN-γ salgılayan $CD8^+$ T hücre oranı ve IFN-γ düzeylerinde artış saptanmış olup IL-4 yanıtında da belirgin bir farklılık gözlenmiştir. Challenge deneylerinde atasal suşa karşı %100, T. gondii Ankara suşunun takizoitlerine karşı %75 ve PRU suşunun doku kistlerine karşı %100 sağkalım elde edilmiştir. Aşı grubunda beyinde hiç doku kisti gözlenmemiş olup ve kist oluşumunun %100 oranında engellendiği saptanmıştır.
Tartışma ve Sonuç: Bu bulgular, Δacβ mutantının virülansı azaltılmış, güçlü humoral ve hücresel immün yanıt oluşturan ve hem akut hem de kronik toksoplazmozis modellerinde yüksek düzeyde koruma sağlayan, genetik olarak tanımlanmış yeni nesil canlı atenüe bir aşı potansiyeli taşıdığına işaret etmektedir.
Anahtar Kelimeler: Toxoplasma gondii; toksoplazmozis; CRISPR/Cas9; canlı atenüe aşı; adenilat siklaz.

Teşekkür: Bu çalışma, Ege Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü (BAP) tarafından TS-GAP-2025-32859 numaralı proje kapsamında desteklenmiştir

SB8-CRISPR/CAS9 ARACILI GENOM DÜZENLEME İLE BOVİNE HERPESVIRUS 1'İN REKOMBİNANT AŞI VEKTÖRÜ POTANSİYELİNİN ARAŞTIRILMASI

Eda Mert Gökduman[1], Mustafa Ozan Atasoy[2], İbrahim Sözdutmaz[1], Servet Merve Büyükceran[1], Muhammad Munir[3], Ayşe Gençay Göksu[1]

[1]Erciyes Üniversitesi, Kayseri, Türkiye
[2]Cumhuriyet Üniversitesi, Sivas, Türkiye
[3]Lancaster Üniversitesi, United Kingdom

Giriş: Viral enfeksiyonlar hayvancılık sektöründe önemli ekonomik kayıplara neden olmakta ve mevcut aşılara alternatif olarak güvenli, etkili ve farklı antijenleri taşıyabilen yeni nesil aşı platformlarına ihtiyaç duyulmaktadır. Geniş genom kapasitesi ve genetik olarak düzenlenebilme özelliği nedeniyle Bovine Herpesvirus 1 (BHV-1), rekombinant viral vektör geliştirilmesinde potansiyel bir platform olarak değerlendirilmektedir. Bu çalışmada, CRISPR/Cas9 teknolojisi kullanılarak bir BHV-1 saha izolatının timidin kinaz (TK) gen bölgesinin hedeflenmesi, bu bölgeye kırmızı floresan protein (dsRed) raportör geninin aktarılması ve elde edilen rekombinant virusun moleküler olarak karakterize edilmesi amaçlanmıştır.

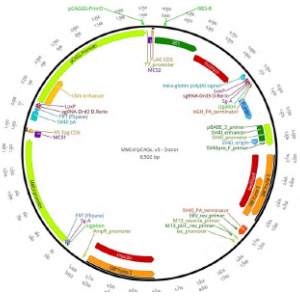
Yöntemler: Çalışmada 2023 yılında Kayseri'deki sığırlardan izole edilen BHV-1 saha suşu kullanıldı. Virus, gB gen bölgesini hedefleyen PCR ile doğrulandı, MDBK hücrelerinde çoğaltıldı ve VERO E6 hücrelerine adapte edildi. Plak purifikasyonu sonrasında virusun tüm genom sekans analizi gerçekleştirildi. TK genini hedefleyen gRNA adayları Geneious Prime kullanılarak tasarlandı. Seçilen gRNA'lar pSpCas9(BB)-2A-Puro (pX459 V2.0) plazmidine klonlanarak Sanger sekanslama ile doğrulandı. NHEJ aracılı genom düzenlemesi amacıyla dsRed raportör genini ve puromycin direnç sekansını içeren donör plazmit oluşturuldu (Şekil 1). Transfeksiyon optimizasyonları VERO E6 ve BHK21 hücrelerinde gerçekleştirildi. Hücrelere CRISPR/Cas9 bileşenleri ve donör plazmitin aktarılmasının ardından BHV-1 ile inokülasyon yapıldı. Rekombinant virus oluşumu floresan mikroskopi ile izlendi ve viral DNA örneklerinde PCR ile doğrulandı.

Sonuçlar: BHV-1 saha suşu gB-spesifik PCR ile doğrulandı ve VERO E6 hücrelerinde başarılı şekilde çoğaltıldı. Enfeksiyon sonrasında karakteristik sitopatik etkiler gözlendi. Transfeksiyon optimizasyonunda VERO E6 hücrelerinin BHK21 hücrelerine kıyasla daha uygun olduğu belirlendi. TK geninin CRISPR/Cas9 ile hedeflenmesi sonucunda dsRed raportör genini taşıyan rekombinant BHV-1 elde edildi (Şekil 2). Rekombinant virusun pasaj 1 ve pasaj 2 örneklerinden elde edilen viral DNA ile gerçekleştirilen PCR analizlerinde beklenen 225 bp büyüklüğünde amplifikasyon ürünü elde edildi.

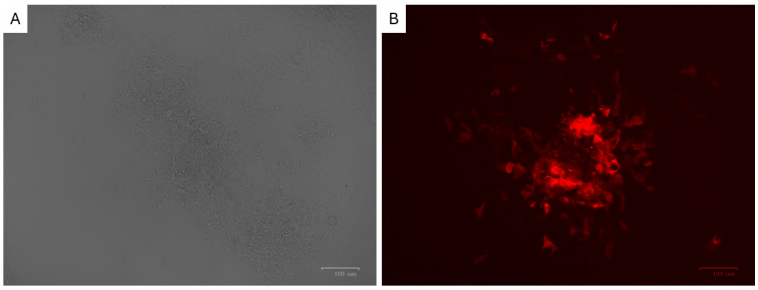
Tartışma ve Sonuç: Sonuç olarak, bu çalışma ile saha kökenli BHV-1'in CRISPR/Cas9 aracılı genomik düzenleme için kullanılmasına yönelik temel bir sistem oluşturulmuş; gRNA tasarımı, donör plazmid oluşturulması, transfeksiyon optimizasyonu ve rekombinant virusun moleküler karakterizasyonuna ilişkin uygulanabilir bir iş akışı ortaya konmuştur. Elde edilen bulgular, BHV-1 tabanlı rekombinant vektör geliştirme çalışmalarının ilerletilmesi ve heterolog antijen ekspresyonunun daha kapsamlı olarak değerlendirilmesi için temel oluşturmaktadır.

Anahtar Kelimeler: CRISPR/Cas9, Genom düzenleme, Viral vektör, BHV-1

Teşekkür: Bu çalışma Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu tarafından 223O264 kodlu proje ile desteklenmiştir.



Şekil 1. Üretilen donör plazmitin haritası



Şekil 2. TK geni hedeflenerek reporter gen kaseti eklenmesi amaçlanan BHV-1 ile ilişkili hücrelerde dsRED ekspresyonunun floresan mikroskopi ile değerlendirilmesi A. Hücrelerin parlak alan görüntüsü. B. dsRED reporter proteinine ait kırmızı floresan sinyali. Ölçek çubuğu: 100 µm.

SB9-GLİKOPROTEİN-NÜKLEOPROTEİN ADENOVİRAL AŞI KOMBİNASYONUNUN LETAL KKKAV ENFEKSİYONUNA KARŞI KORUYUCULUĞU

Shaikh Terkis Islam Pavel[1,2], Hazel Yetişkin[1,2], Aykut Özdarendeli[1,2]

[1]Erciyes Üniversitesi Aşı Araştırmaları ve Geliştirme Enstitüsü, Kayseri, Türkiye
[2]Erciyes Üniversitesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye

Giriş: Kırım-Kongo kanamalı ateşi virüsü (KKKAV), Nairoviridae ailesinden, kene kaynaklı ve yüksek mortalite oranına sahip bir patojen olup halen insan kullanımına onaylanmış bir aşısı bulunmamaktadır. Virüsün M segmenti tarafından kodlanan glikoprotein (GPC) nötralizan antikor yanıtları için, S segmenti tarafından kodlanan nükleoprotein (NP) ise güçlü hücresel bağışıklık yanıtları için önemli hedef antijenler olarak öne çıkmaktadır. Bu çalışmada, adenoviral vektörlere ayrı ayrı klonlanan Ad-NP ve Ad-GPC'nin immünizasyon öncesinde karıştırılmasıyla oluşturulan kombinasyon aşısının (Ad-GPC-NP), farelerde letal KKKAV enfeksiyonuna karşı koruyucu etkinliği ve indüklediği bağışıklık yanıtları, tekil antijen gruplarıyla karşılaştırmalı olarak değerlendirilmiştir.

Yöntemler: Fareler, prime-boost rejimiyle Ad-NP, Ad-GPC, Ad-GPC-NP veya inaktive tam virüs aşısıyla immünize edilmiştir. Boost sonrasında fareler letal dozda KKKAV (1000 ffu) ile eprüvasyona tabi tutulmuş ve takip eden 14 gün boyunca sağkalım, vücut ağırlığı ve vücut sıcaklığı günlük olarak izlenmiştir. Hümoral bağışıklık yanıtları, antijene özgü IgG titreleri için ELISA ile, fonksiyonel antikor yanıtı için ise virüs nötralizasyon testi (VNT) ile değerlendirilmiştir. Antijene özgü T hücresi yanıtları, NP, GC ve GP38 peptit havuzlarıyla uyarılan splenositlerde IFN-γ ELISPOT analiziyle ölçülmüştür.

Sonuçlar: Ad-GPC-NP kombinasyonu, letal eprüvasyon sonrası inaktive tam virüs aşısıyla benzer düzeyde tam koruma (%100 sağkalım) sağlamıştır. Ad-NP grubunda koruma %83,3, Ad-GPC grubunda ise yalnızca %28,6 olarak saptanmıştır. Adenoviral gruplar içinde kombinasyon, en yüksek nötralizan antikor titresini ve hem NP hem GPC'ye karşı en geniş kapsamlı IgG yanıtını indüklemiştir. ELISPOT analizinde NP peptitleri tüm gruplarda en güçlü T hücresi yanıtını oluştururken, GC peptitleri orta düzeyde, GP38 peptitleri ise zayıf ve gruplar arasında tutarsız yanıtlar ortaya çıkarmıştır. Kombinasyon grubunda gözlenen güçlü ve kapsamlı bağışıklık yanıtı, klinik seyir üzerinde de olumlu etkilerle ilişkilendirilmiştir.

Tartışma ve Sonuç: Bu bulgular, GPC antijeninin tek başına sınırlı koruma sağladığını; ancak genetik füzyon gerekmeksizin NP ile kombine edildiğinde hem hümoral hem hücresel bağışıklık yanıtlarının belirgin biçimde güçlendiğini ve letal eprüvasyona karşı tam koruma elde edildiğini göstermektedir. Ad-GPC-NP kombinasyonu, inaktive aşıya eşdeğer koruyuculuk sağlayan, güvenli, ölçeklenebilir ve rekombinant bir aday olarak KKKAV'a karşı çok antijenli aşı stratejilerinin geliştirilmesine önemli bir kanıt sunmaktadır.

Anahtar Kelimeler: KKKAV; Adenoviral Vektör Aşı; Nükleoprotein; Glikoprotein; Kombinasyon Aşı; Prime-Boost; Nötralizan Antikor; IFN-γ ELISPOT

SB10-KIRIM-KONGO KANAMALI ATEŞİ VİRÜSÜ (KKKAV) NÜKLEOPROTEİNİNİN MEMELİ VE BAKÜLOVİRÜS EKSPRESYON SİSTEMLERİNDE ÜRETİMİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Ahmet Furkan Aslan[1], Aykut Özdarendeli[1]

[1]Erciyes Üniversitesi, Aşı Araştırmaları ve Geliştirme Enstitüsü, Kayseri, Türkiye

Giriş: Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi (KKKA), endemik bölgelerde yüksek mortalite ile seyreden kene kaynaklı viral bir hastalıktır. Viral nükleoprotein, bağışıklık tepkilerini tetikleyen yüksek derecede immünojenik bir yapıya sahiptir. Literatürde viral NP üretimi için sıklıkla bakteri sistemleri kullanılsa da bu sistemler proteinin doğal katlanmasını sağlamada yetersiz kalabilmektedir. Memeli hücre sistemleri proteinin doğal formu açısından büyük avantajlar sağlarken, yüksek maliyet ve düşük verim gibi dezavantajlara sahiptir. Bakülovirüs ekspresyon sistemi ise yüksek verim ve endüstriyel ölçeklenebilirlik avantajı sunarken, virüs üretim basamaklarının uzun ve iş gücü yoğun olması dezavantajını taşır. Amacımız, KKKAV NP'nin bu iki farklı sistemde ekspresyonunu gerçekleştirerek teorik avantaj ve dezavantaj profillerini laboratuvar pratiğinde verim, saflık ve operasyonel uygunluk açısından karşılaştırmaktır.

Yöntemler: KKKAV NP geni kodon optimizasyonu sonrası, pCAGGS klonlama vektörüne entegre edilerek Expi293 hücrelerine transfekte edilmiştir. Eş zamanlı olarak aynı gen, Sf9 böcek hücrelerinde eksprese edilmek üzere bakülovirüs ekspresyon sistemine (BEVS) aktarılmıştır. Transfeksiyon ve enfeksiyon başarısı, ekspresyon süreci boyunca immünofloresan antikor deneyi (IFA) ile izlenmiş ve buna göre optimize edilmiştir. Rekombinant proteinler Ni-NTA afinite kromatografisiyle saflaştırılmış, polietilen glikol (PEG 6000) ile konsantre edildikten sonra diyaliz kasetleri (Slide-A-Lyzer) kullanılarak diyalize tabi tutulmuştur. Doğrulamalar SDS-PAGE analizi ile yapılmış; elde edilen antijenlerin immünoreaktiviteleri inaktif KKKAV ile immünize fare serumları kullanılarak ELISA yöntemiyle test edilmiştir.

Sonuçlar: Her iki sistemde de KKKAV NP başarıyla eksprese edilmiş ve spesifik bantlar elde edilmiştir. Saflık açısından memeli sisteminde His-tag'in saflaştırma sonrası antijenin immünoreaktivitesini olumsuz etkilediği gözlenmiştir. BEVS'te 180 milyon hücrede 475 µg (milyon hücre başına ~2,64 µg), memeli sisteminde ise 300 milyon hücrede 365 µg (milyon hücre başına ~1,22 µg) ürün elde edilmiştir. Spesifik hücre başına üretimde bakülovirüs lehine 2,16 katlık üstünlük görülmüştür. Buna karşın ELISA analizlerinde, Expi293 kaynaklı antijenin üç immünize fare serumunda Sf9'a kıyasla 1,6-2,7 kat aralığında daha yüksek optik dansite (OD) verdiği saptanmıştır. Bu durum, Expi293 sisteminin proteinin doğal yapısını ve immünoreaktivitesini daha iyi koruduğunu desteklemektedir.

Tartışma ve Sonuç: İki sistem de KKKAV NP üretimi için güvenilir platformlardır. Bakülovirüs sistemi yüksek miktar gerektiren süreçlerde maliyet ve verim avantajı sağlarken; memeli sistemi, fonksiyonel ve doğal katlanmaya en yakın antijen kaynağını sunmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Kırım-Kongo kanamalı ateş virüsü (KKKAV), Nükleoprotein, Bakülovirüs ekspresyon sistemi (BEVS), Memeli ekspresyon sistemi, Rekombinant protein.

SB11-DEVELOPMENT OF A DNA VACCINE STRATEGY AGAINST LEISHMANIA INFANTUM

İrem Yücel[1,2], İrem Yavuz[1,2], Mervenur Güvendi[1,3], Hüseyin Can[1,2,4], Aysu Değirmenci Döşkaya[1,2,5], Muhammet Karakavuk[1,2,6], İsmail Cem[7], Adnan Yüksel Gürüz[1,2,5], Cemal Ün[1,2,4], Mayda Gürsel[7], İhsan Gürsel[7], Ahmet Özbilgin[8], Mert Döşkaya[1,2,5]

[1]Vaccine Development, Application and Research Center, Ege University, İzmir, Türkiye
[2]Department of Vaccine Studies, Institute of Health Sciences, Ege University, İzmir, Türkiye
[3]Ege University Graduate School of Natural and Applied Sciences, Department of Biotechnology, İzmir, Türkiye
[4]Department of Biology Molecular Biology Section, Faculty of Science, Ege University, İzmir, Türkiye
[5]Department of Parasitology, Faculty of Medicine, Ege University, İzmir, Türkiye
[6]Ödemiş Vocational School, Ege University, İzmir, Türkiye
[7]İzmir Biomedicine and Genome Center, İzmir, Türkiye
[8]Department of Parasitology, Faculty of Medicine, Celal Bayar University, Manisa, Türkiye

Introduction: Leishmaniasis is an important infectious disease caused by parasites of the genus Leishmania and is classified by the World Health Organization as one of the prioritized neglected tropical diseases. The disease is reported in 98 countries and poses a substantial public health burden, particularly in endemic regions. Although several therapeutic agents, including antimonials, pentamidine, and amphotericin B, are available, their effectiveness is limited by toxicity, adverse effects, high treatment costs, and the emergence of drug-resistant strains. Existing control strategies, including vector control, surveillance of canine reservoirs, and personal protective measures, have also not been sufficient to eliminate transmission. Therefore, the development of an effective and safe prophylactic vaccine represents an important need for the control of leishmaniasis.

Methods: In this study, we aimed to develop and molecularly validate a DNA vaccine candidate against Leishmania infantum and to evaluate its in vitro expression capacity. Following immunoinformatics analyses, a pVAX1 plasmid containing the selected antigenic gene region was synthetically obtained and transformed into Escherichia coli TOP10 cells for amplification. The plasmid DNA was subsequently purified, and the construct was molecularly validated by restriction enzyme analysis. Following successful validation, plasmid DNA production was scaled up and the DNA was purified under endotoxin-reduced conditions. The in vitro expression capacity of the DNA vaccine candidate was then evaluated following transfection of HEK-293T cells using Western blot, IFAT, and qPCR analyses.

Results: The completed in vitro studies provide the basis for further evaluation of the DNA vaccine candidate in an in vivo mouse model. In the subsequent phase of the study, the ability of the vaccine candidate to induce cellular and humoral immune responses and its protective efficacy against Leishmania infantum infection will be investigated.

Discussion and Conclusion: Overall, this study aims to contribute to the development of a DNA-based vaccine strategy against leishmaniasis and to provide a basis for evaluating the potential of the selected antigen as a vaccine target.

Keywords: Leishmaniasis, vaccine, DNA vaccine, in vitro expression

Acknowledgements: This study was supported by a project granted to İhsan Gürsel and Mert Döşkaya by the Scientific and Technological Research Council of Türkiye (TÜBİTAK) (Project number: 22AG081)

SB12-MAYMUN ÇİÇEĞİNE (MPOX) KARŞI GELİŞTİRİLEN ATTENÜE AŞI ADAYININ SAFLAŞTIRMA PROSESİNİN İNCELENMESİ

Hazel Yetişkin[1], Muhammet Ali Uygut[1], Shaikh Terkis Islam Pavel[1], Büşra Kaplan[1], Aykut Özdarendeli[1,2]

[1]Erciyes Üniversitesi Aşı Araştırmaları ve Geliştirme Enstitüsü, Kayseri, Türkiye
[2]Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye

Giriş: Mpox virüsü, zoonotik doğası ve insandan insana bulaşma potansiyeli ile halk sağlığı açısından büyük bir risk oluşturmakta olup, virüsün salgın yapma ve biyoterörizm potansiyeli göz önünde bulundurulduğunda, bu alanda etkili ve güvenli aşıların geliştirilmesi kritik öneme sahiptir. Canlı attenüe aşılar, birçok viral enfeksiyonun önlenmesinde tarih boyunca en etkili yöntemlerden biri olmuştur. Bu aşılar, virüslerin zayıflatılmış formlarını kullanarak hastalık oluşturma yeteneğini büyük ölçüde azaltır, ancak bağışıklık sistemini güçlü bir şekilde uyararak uzun süreli koruma sağlar. Bu çalışmanın amacı, grubumuz tarafından Mpox virüs izolatının farklı hücre hatlarında seri olarak pasajlanmasıyla geliştirilen attenüe aşı adayının saflaştırma prosesinin incelenmesidir.

Yöntemler: Attenüe aşı adayının saflaştırma çalışmalarında kullanılmak üzere üretimi T175 flasklarda mikoplazma free Vero An16 hücre hattı ile gerçekleştirilmiştir. Hücrelerin %80'inin enfekte olduğunda enfeksiyon tamamlanmıştır. Dondur-çöz işleminin 3 kez tekrarlanmasının ardından santrifüj ile klarifikasyon işlemi gerçekleştirilmiştir. Daha sonra 100 kDa Polietersülfon TFF kaseti ile virüs kültürü konsantre edilmiştir. Konsantre bulk, CIM OH ve CIM SO3 kolonlarının saflaştırma protokolüne uygun bir şekilde bağlama tamponu ile 5 kat seyreltilmiştir. Saflaştırma verimi için tüm aşamalardaki virüs titresi plak titrasyon metodu ile PFU/ml olarak hesaplanmıştır.

Sonuçlar: Karşıt akışlı filtrasyon aşaması incelendiğinde 100 kDa Polietersülfon TFF kaseti ile 3X konsantrasyon sonrasında %89'un üzerinde geri kazanım sağlanmıştır. Kromatografik saflaştırma işleminde, CIM OH (hidrofobik etkileşim temelli) ve CIM SO3 (katyon değişim temelli) kolonları ile saflaştırma verimleri sırasıyla %20 ve %60 olarak elde edilmiştir. Bu sayede, Mpox virüsünün saflaştırılmasında CIM SO3 kolonunun daha verimli olduğu belirlenmiş ve potansiyel bir saflaştırma metodu geliştirilmiştir.

Tartışma ve Sonuç: Karşıt akışlı filtrasyon aşaması incelendiğinde 100 kDa Polietersülfon TFF kaseti ile 3X konsantrasyon sonrasında %89'un üzerinde geri kazanım sağlanmıştır. Kromatografik saflaştırma işleminde, CIM OH (hidrofobik etkileşim temelli) ve CIM SO3 (katyon değişim temelli) kolonları ile saflaştırma verimleri sırasıyla %20 ve %60 olarak elde edilmiştir. Bu sayede, Mpox virüsünün saflaştırılmasında CIM SO3 kolonunun daha verimli olduğu belirlenmiş ve potansiyel bir saflaştırma metodu geliştirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Maymun çiçeği virüsü, attenüe aşı, saflaştırma prosesi

SB13-GENOTYPE-MATCHED DNA VACCINE CANDIDATES AGAINST NEWCASTLE DISEASE VIRUS: DESIGN AND CONSTRUCTION

Kübra Erdoğan-Göver[1,2], Murat Kaplan[3], Çağrı Kandemir[4], Oğuzhan Ayar[5], Abdurrahman Anıl Çağırgan[6], Özge Yılmaz Çağırgan[5], Mehmet Noturoğlu[3], Sadık Eren[5], Özer Hakan Bayraktar[4], Yalın Yıldırım[7], Muhammet Karakavuk[2,8,9], Hüseyin Can[2,8,10], Aysu Değirmenci Döşkaya[2,8,11], Ahmet Çabuk[1], Mert Döşkaya[2,8,11], Pınar Aytar Çelik[1]

[1]Eskişehir Osmangazi University, Graduate School of Natural and Applied Sciences, Department of Biotechnology and Biosafety, Eskişehir, Türkiye
[2]Ege University, Vaccine Development Application and Research Center, İzmir, Türkiye
[3]Republic of Türkiye Ministry of Agriculture and Forestry, Bornova Veterinary Control Institute, Virology Laboratory, İzmir, Türkiye
[4]Ege University, Faculty of Agriculture, Department of Animal Science, İzmir, Türkiye
[5]Republic of Türkiye Ministry of Agriculture and Forestry, Bornova Veterinary Control Institute, Poultry Disease Control Laboratory, İzmir, Türkiye
[6]Republic of Türkiye Ministry of Agriculture and Forestry, Bornova Veterinary Control Institute, Rabies Diagnostic Laboratory, İzmir, Türkiye
[7]University Medical Center Hamburg-Eppendorf, University Heart and Vascular Center Hamburg, Department of Cardiovascular Surgery, Hamburg, Germany
[8]Department of Vaccine Studies, Institute of Health Sciences, Ege University, İzmir, Türkiye
[9]Ödemiş Vocational School, Ege University, İzmir, Türkiye
[10]Department of Biology Molecular Biology Section, Faculty of Science, Ege University, İzmir, Türkiye
[11]Department of Parasitology, Faculty of Medicine, Ege University, İzmir, Türkiye

Introduction and Aim: Commercial Newcastle disease vaccines rely on strains that differ genetically and antigenically from field isolates. While protecting against clinical disease, they may not prevent infection or completely suppress virus shedding following exposure to heterologous strains. The genotype-match approach, in which the vaccine antigen is genetically matched to the targeted field strain, has been reported to potentially contribute to reducing virus shedding. Implementation of this approach first requires the molecular characteristics and genetic relationships of strains circulating in the relevant geographic region to be determined. In this study, three DNA vaccine candidates were successfully constructed based on the fusion gene of a previously characterized and phylogenetically analyzed Newcastle disease virus isolate from Türkiye.
Material and Methods: Viral material was previously characterized at the molecular level. The fusion gene sequence was codon-optimized for *Gallus gallus domesticus* using GeneArt GeneOptimizer and commercially synthesized. Three constructs were cloned into pVAX1 expression vector: (i) pVAX1-coFΔ, encoding the transmembrane-deleted fusion protein alone; (ii) pVAX1-coFΔ-coGMCSF, in which the transmembrane-deleted fusion protein and chicken GM-CSF are encoded in a single open reading frame separated by a self-cleaving P2A peptide; and (iii) pVAX1-coFTM-coGMSF, encoding transmembrane-containing fusion protein and GM-CSF similarly. A GSG linker was inserted upstream of P2A to improve cleavage efficiency. Constructs were transformed into *Escherichia coli* DH5α and cultured overnight in kanamycin-containing LB medium at 37°C and 220 rpm. Plasmid DNA was isolated from selected colonies and verified by NheI/XbaI double digestion and agarose gel electrophoresis. Large-scale plasmid preparations were subsequently generated for *in vitro* expression and immunogenicity studies in SPF chicks.
Results and Conclusion: Three genotype-matched DNA vaccine candidates were successfully constructed and verified. The transmembrane-deleted design and P2A-mediated chGM-CSF co-expression offer distinct strategies for antigen and adjuvant expression. *In vitro* expression and immunogenicity studies in SPF chickens will be conducted as the next phase of the study.
Keywords: NDV, DNA vaccine, Genotype-matched, Fusion protein, chGM-CSF

Acknowledgements: This study was supported by Eskişehir Osmangazi University within the scope of the Priority Areas Project Programme (Project no. ÖNAP-TOA-2025-3313). Kübra Erdoğan-Göver was supported by the Council of Higher Education (YÖK) 100/2000 and the TÜBİTAK BİDEB 2211-A PhD Scholarship Programmes.

SB14-COMPARATIVE SEROPOTENCY OF VERO-CELL-PRODUCED INACTIVATED AND LIVE ATTENUATED FOWL ADENOVIRUS VACCINE CANDIDATES IN A MOUSE MODEL

Beatriz Padron[1], Osman Erganiş[1]

[1]Selçuk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

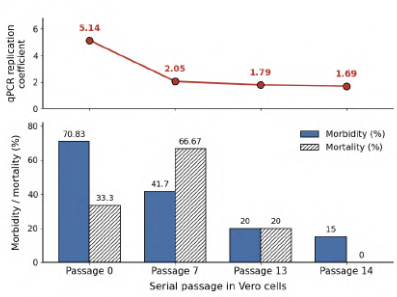
Introduction: FAdV is the causative agent of inclusion body hepatitis (IBH), hepatitis-hydropericardium syndrome (HHS) and adenoviral gizzard erosion (AGE), with major economic losses in the poultry industry globally. Commercial vaccines offer protection that varies with strain and serotype, complicating control. This study aimed to develop inactivated and live attenuated candidate vaccines from an FAdV strain isolated during an IBH outbreak in Türkiye and to assess their seropotency in mice.

Methods: A field FAdV strain was adapted to Vero cells by serial passage, attenuating it; attenuation was assessed in embryonated chicken eggs inoculated with different passages of the virus. Morbidity, mortality and qPCR replication coefficient guided selection of the 14th passage as the live vaccine. The inactivated vaccine was prepared by treating the antigen 0,4% formaldehyde. Afterwards, both vaccines were formulated by emulsifying 1:1 with Montanide ISA 201 VG. After the pertinent sterility and safety testing, Swiss albino mice were inoculated intramuscularly twice, 21 days apart, with the inactivated vaccine, while only one dose of the attenuated vaccine was administered to the other group. Control groups received PBS or GMEM+10% fetal bovine serum. Anti-FAdV IgG in day 21 and 35 sera was measured by in-house ELISA and the results were analysed by ROC and one-way ANOVA.

Results: Serial passage progressively attenuated the isolate: the qPCR replication coefficient fell from 5.14 (passage 0) to 1.69 (passage 14), morbidity from 70.83% to 15% and mortality from 33.3% to 0%. Both formulations were sterile and safe, and all vaccinated mice seroconverted. Antibody levels did not differ between vaccine groups on day 21 ($p > 0.05$) but did on day 35 ($p < 0.05$), the inactivated formulation reaching a higher mean OD than the live vaccine (0.270 versus 0.206).

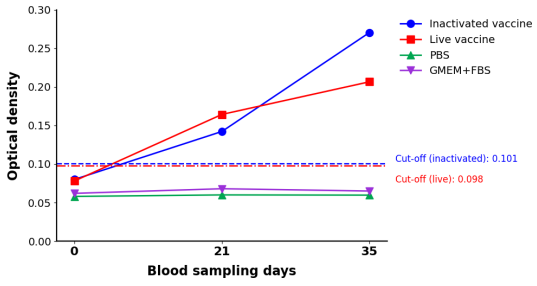
Discussion and Conclusion: These findings support Vero-cell-adapted FAdV as a viable, scalable platform for vaccine production. The higher day-35 antibody response to the inactivated vaccine may reflect its adjuvant and two-dose schedule, while the live vaccine induced seroconversion after one dose. Future efforts should focus on verifying the efficacy of these formulations in target species, particularly regarding the reduction of viral shedding and clinical symptom severity in commercial broilers.

Keywords: fowl adenovirus, vaccine, cell culture, poultry, seropotency



Attenuation of the FAdV isolate during serial passage in Vero cells

Attenuation of the FAdV field isolate during serial passage in Vero cells. Upper panel: qPCR replication coefficient in allantoic fluid. Lower panel: morbidity and mortality in embryonated chicken eggs inoculated with passages 0, 7, 13 and 14. Passage 14 was selected as the live vaccine seed.



Anti-FAdV IgG responses in vaccinated mice

Mean anti-FAdV IgG levels (optical density at 450 nm) measured by in-house ELISA in sera collected on days 0, 21 and 35 from mice immunised with the inactivated adjuvanted or the live attenuated candidate, and from PBS and GMEM+FBS control groups. Dashed lines indicate the ELISA cut-off values (0.101 for the inactivated assay; 0.098 for the live assay). Both vaccine groups exceeded the cut-off from day 21 onwards, whereas both control groups remained below it throughout. Differences between the two vaccine groups were not significant on day 21 ($p>0.05$) but were significant on day 35 ($p<0.05$, one-way ANOVA), and both vaccine groups differed significantly from the controls ($p<0.05$).

SB15-DEVELOPMENT OF RECOMBINANT ANTIGENS AND INACTIVATED VACCINES AGAINST MYCOPLASMA GALLISEPTICUM MGC2 IN CHICKENS: PRELIMINARY STUDIES

Hacer Marangoz Güler[1], Hasan Hüseyin Hadimli[1]

[1]Selçuk University, Konya, Türkiye

Introduction: Mycoplasmas, belonging to the class Mollicutes, are widespread opportunistic pathogens characterized by small genomes and the absence of a cell wall. Mycoplasmal infections lead to substantial economic losses in the poultry sector worldwide, primarily in chickens. Recognized for its clinical and economic importance since the early 1950s, Mycoplasma gallisepticum (MG) is the primary causative agent of chronic respiratory disease. In addition to inducing direct pathology, the pathogen predisposes hosts to secondary agents, facilitating mixed infections. In our country, regulatory frameworks mandate that breeding flocks remain free of MG. Conventional inactivated vaccines fail to provide complete protection, whereas widely used live-attenuated vaccines despite mitigating clinical signs and production drops—carry the risk of horizontal transmission of the vaccine strain within the flock. Current research elucidating the protective mechanisms of next-generation recombinant vaccines against these infections remains limited.The objective was to produce the recombinant Mgc2 protein antigen conferring potential protective efficacy against avian MG infections and to optimize the preparation of whole-cell inactivated vaccine antigens derived from the M. gallisepticum S6 strain using multiple inactivation approaches.

Methods: To obtain inactivated antigen, M. gallisepticum S6 was propagated in Frey's broth and inactivated using 0.5% formaldehyde, saponin, or varying dilutions of 10% beta-propiolactone. Recombinant Mgc2 cytadhesin was expressed using the Champion™ pET SUMO system in E. coli BL21(DE3), with insert fidelity verified by PCR and Sanger sequencing. Cultures were grown to (OD)600=0.6-0.8 at 37 °C and induced under varying parameters: 16 °C (0.1 or 0.3 mM IPTG, 16 h) and 20 °C (0.1 mM IPTG, 12 h).

Results: Inactivation of the S6 strain was verified across all tested protocols. Sequence analysis confirmed the accurate, mutation-free in-frame cloning of the mgc2 gene into the expression vector. SDS-PAGE demonstrated a prominent ~30 kDa fusion protein band. Low-temperature induction paired with optimized IPTG concentration yielded superior protein solubility and band density.

Discussion and Conclusion: A robust expression protocol for the recombinant Mgc2 antigen was successfully developed. These results confirm the feasibility of the chosen production parameters. Future phases will encompass Western blot confirmation, affinity purification, and trials to evaluate the humoral immune response elicited by the recombinant and inactivated vaccine candidates in chickens.

Keywords: Mycoplasma gallisepticum, recombinant protein, vaccine, chicken

SB16-KÜÇÜK RUMİNANT VEBASI (PPR) AŞILARINDA TUNABLE RESISTIVE PULSE SENSİNG (TRPS) YÖNTEMİYLE İLE FİZİKSEL PARTİKÜL KARAKTERİZASYONU

Nilay Tereci[1], Kadir Yeşilbağ[1]

[1]Bursa Uludağ Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Viroloji Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye

Giriş: PPR aşılarının kalite kontrolünde enfeksiyöz titre temelli yöntemler temel yaklaşımı oluşturmakla birlikte, fiziksel partikül özelliklerinin değerlendirilmesi üretim serileri ve bireysel flakonlar arasındaki değişkenliğin ortaya konulmasına katkı sağlayabilir. Bu çalışmada liyofilize PPR aşılarının partikül boyutu dağılımı ve konsantrasyonunun TRPS ile belirlenmesi ve preparatların fiziksel tutarlılığının değerlendirilmesi amaçlandı.

Yöntemler: Çalışma kapsamında farklı iki firma (A, B) tarafından ticari olarak üretimi yapılan PPR aşılarının pazarlama izni almış serilerinden ölçümler yapıldı. A firmasının üç farklı üretim serisinden (A1,A2,A3), üçer flakon olmak üzere toplam 9 flakon değerlendirilirken; B firmasının mevcutta bulunan bir serisinden alınan 9 flakon örnek olarak değerlendirildi. Tüm flakonlar 50 dozluk olup 10 mL PBS (137 mM) ile rekonstitüe edildi ve TRPS analizi öncesinde 1:10 oranında seyreltildi. Örnekler IZON Exoid cihazıyla iki teknik tekrarlı olacak şekilde ölçüm yapıldı. Ortalama partikül çapı, d10, d50, d90, span ve partikül konsantrasyonu değerleri kaydedildi. Her flakon bağımsız deney birimi olarak değerlendirildi. Rekonstitüsyon ve seyreltme oranları dikkate alınarak doz eşdeğeri başına TRPS ile saptanan partikül sayısı hesaplandı.

Sonuçlar: A firmasının 1, 2 ve 3 kodlu üretim serilerinde d50 değerleri sırasıyla 70.00 ± 0.87, 77.83 ± 0.76 ve 121.00 ± 3.77 nm; partikül konsantrasyonları ise $6.63 \pm 1.32\times10^{8}$, $3.38 \pm .04\times10^{8}$ ve $3.03 \pm 1.33\times10^{7}$ partikül/mL olarak bulundu. Buna karşılık doz eşdeğeri başına partikül sayıları yaklaşık 1.33×10^{9}, 6.76×10^{8} ve 6.06×10^{7} partikül/doz olarak hesaplandı. B firmasının aşısına ait dokuz flakonda genel d50 değeri 94.61 ± 23.60 nm, d90 192.11 ± 44.17 nm, span 1.259 ± 0.113 ve partikül konsantrasyonu $3.98 \pm 3.00\times10^{8}$ partikül/mL olup, doz eşdeğeri başına partikül sayısı yaklaşık 7.97×10^{8} partikül/doz olarak belirlendi.

Tartışma ve Sonuç: Elde edilen bulgular, TRPS'nin viral aşıların fiziksel karakterizasyonu ve üretim tutarlılığının izlenmesinde tamamlayıcı bir analitik araç olarak kullanım potansiyeline sahip olduğunu göstermektedir. Diğer taraftan gerekli validasyon verileri oluşturulduktan sonra, aşı formülasyonu sürecinde antijen miktarının ayarlanması ve final ürün testlerinde partikül büyüklüğü belirlenmesi süreçlerinde de kullanım potansiyeli olabileceği değerlendirilmektedir.

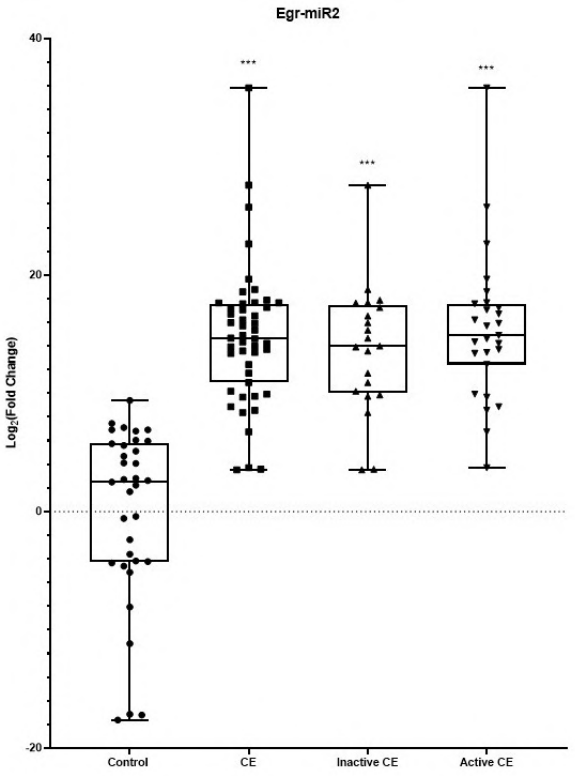
Anahtar Kelimeler: PPR aşısı, TRPS, Partikül karakterizasyonu, Nanopartikül, Kalite kontrol

SB17-KİSTİK EKİNOKOKKOZDA PARAZİT KAYNAKLI EGR-MİR-2A-3P VE EGR-MİR-277B-5P'NİN TANISAL DEĞERİNİN ARAŞTIRILMASI

Mervenur Sarıkaya[1], İpek Baysal Sousa Barbas[2], Aycan Uysal[3], Hande Konşuk Ünlü[4], Emre Ünal[3], Ahmet Bülent Doğrul[5], Türkmen Turan Çiftçi[3], Yakut Akyön Yılmaz[6], Okan Akhan[3], Serra Örsten[7]

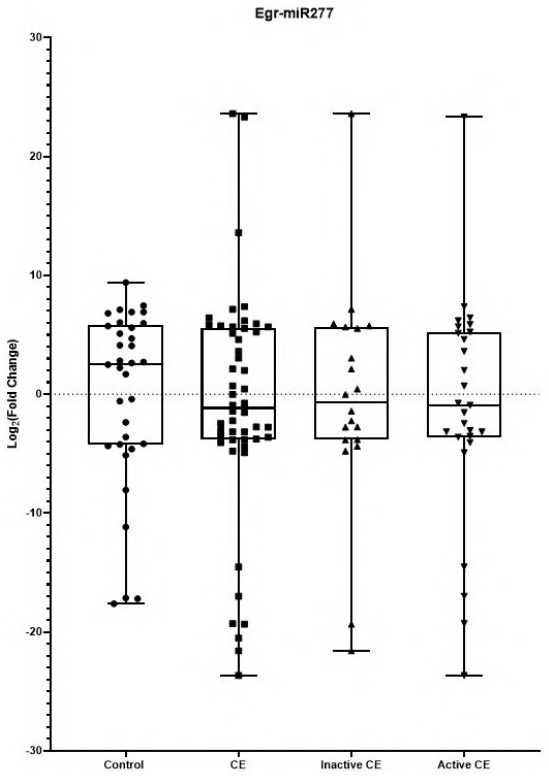
[1]Hacettepe Üniversitesi, Aşı Enstitüsü, Aşı Teknolojisi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
[2]Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Eczane Hizmetleri Programı, Ankara, Türkiye
[3]Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
[4]Hacettepe Üniversitesi, Halk Sağlığı Enstitüsü, Sağlık Araştırmaları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
[5]Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
[6]Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
[7]Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Laboratuvar Teknikleri Programı, Ankara, Türkiye

Giriş: Kistik ekinokokkoz (KE), Echinococcus granulosus sensu lato'nun larval evresinin neden olduğu kronik ve ihmal edilmiş zoonotik bir enfeksiyon hastalığıdır. Tanıda görüntüleme yöntemleri temel yaklaşımı oluştururken, serolojik testlerin duyarlılık ve özgüllüğünün çeşitli klinik faktörlerden etkilenmesi yeni tanısal biyobelirteçlere gereksinim doğurmaktadır. Bu kapsamda parazit kaynaklı mikroRNA'lar (miRNA'lar), dolaşımda stabil olarak saptanabilmeleri nedeniyle non-invaziv biyobelirteç adaylarıdır. Bu çalışmada, KE hastalarında parazit kaynaklı egr-miR-2a-3p ve egr-miR-277b-5p ekspresyon düzeylerinin ve tanısal performanslarının değerlendirilmesi ve ELISA ile karşılaştırılması amaçlanmıştır.
Yöntemler: Çalışmaya, 43 KE'li hasta ve 34 sağlıklı kontrol dahil edilmiştir. Kistler WHO-IWGE sınıflamasına göre aktif ve inaktif olarak sınıflandırılmıştır. Serum örneklerinden miRNA ekstraksiyonu ve cDNA sentezinin ardından egr-miR-2a-3p ve egr-miR-277b-5p ekspresyon düzeyleri RT-qPCR ile belirlenmiş, hsa-miR-16-5p referans miRNA olarak kullanılmıştır. Aynı örnekler ELISA ile değerlendirilmiştir. Tanısal performans ROC analizi ile belirlenmiş ve miRNA ile ELISA'nın AUC değerleri karşılaştırılmıştır.
Sonuçlar: Hastalarda toplam 53 hidatik kist saptanmış; kistlerin 21'i CE1, 7'si CE2, 3'ü CE3a, 17'si CE4 ve 5'i CE5 olarak sınıflandırılmıştır. Sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında egr-miR-2a-3p ekspresyonunun aktif ve inaktif KE hastalarında 100.000 kattan fazla arttığı belirlenmiştir ($p < 0,05$). Egr-miR-277b-5p açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p > 0,05$). Egr-miR-2a-3p'nin duyarlılığı %93,02, özgüllüğü %97,06 ve AUC değeri 0,973 ($p < 0,001$); egr-miR-277b-5p'nin ise sırasıyla %83,7, %23,5 ve 0,423 olarak belirlenmiştir ($p=0,253$). ELISA'nın duyarlılığı %44,2, özgüllüğü %100 ve AUC değeri 0,721'dir ($p < 0,05$). Egr-miR-2a-3p'nin AUC değeri ELISA'dan istatistiksel olarak anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p < 0,001$).
Tartışma ve Sonuç: Parazit kaynaklı egr-miR-2a-3p'nin KE tanısında yüksek ayırt edici performans gösterdiği, egr-miR-277b-5p'nin ise anlamlı tanısal ayırt edicilik göstermediği belirlenmiştir. Buna karşılık, egr-miR-277b-5p'nin KE tanısında anlamlı bir ayırt edicilik göstermediği belirlenmiştir. Bulgular, egr-miR-2a-3p'nin KE tanısında mevcut serolojik yöntemlerin yerine geçebilecek non-invaziv moleküler bir biyobelirteç adayı olarak daha geniş hasta gruplarında araştırılmasının gerekli olduğunu göstermektedir.
Anahtar Kelimeler: Kistik Ekinokokkoz, Tek Sağlık, MikroRNA, Biyobelirteç, Moleküler Tanı



egr-miR-2a-3p Ekspresyon Düzeyleri

Sağlıklı kontroller ile KE, inaktif KE ve aktif KE gruplarında egr-miR-2a-3p ekspresyon düzeylerinin karşılaştırılması. ***p<0,001.



egr-miR-277b-5p Ekspresyon Düzeyleri

Sağlıklı kontroller ile KE, inaktif KE ve aktif KE gruplarında egr-miR-277b-5p ekspresyon düzeylerinin karşılaştırılması.

SB18-REKOMBİNANT MOPA PROTEİNİNİN BARTONELLA HENSELAE SEROLOJİK TANISINDAKİ PERFORMANSININ ELISA VE LFA İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

Mervenur Güvendi[1,2], Hüseyin Can[2,3,4], İrem Yavuz[2,3], İrem Yücel[2,3], Tuğba Karakavuk[1,2], Seren Kaplan[2,3], Muhammet Karakavuk[2,3,5], Aysu Değirmenci Döşkaya[2,3,6], Adnan Yüksel Gürüz[2,3,6], Mert Döşkaya[2,3,6], Cemal Ün[2,3,4]

[1]Ege Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoteknoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye
[2]Ege Üniversitesi, Aşı Geliştirme, Uygulama ve Araştırma Merkezi, İzmir, Türkiye
[3]Ege Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye
[4]Ege Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Aşı Çalışmaları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye
[5]Ege Üniversitesi, Ödemiş Meslek Yüksekokulu, İzmir, Türkiye
[6]Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Parazitoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Giriş: Bartonella türü bakteriler, eritrositler içinde lokalize olan Gram-negatif, fakültatif hücre içi patojenlerdir. İnsan sağlığını etkileyen Bartonella türleri arasında B. henselae, geniş klinik spektrumu ve popülasyondaki yüksek prevalansı nedeniyle dikkat çekmektedir. Kediler birincil rezervuardır ve bulaşma Ctenocephalides felis aracılığıyla veya kedilerin derin tırmalama/ısırmalarıyla gerçekleşmektedir. Kedi tırmığı hastalığının (CSD) yanı sıra çocuklarda ve bağışıklığı baskılanmış bireylerde endokardit, nörobartonelloz ve basiler anjiyomatozis gibi ciddi sistemik enfeksiyonlara yol açabilmektedir. Geleneksel teşhis yöntemlerinin çapraz reaktivite riskleri ve değişken duyarlılık/özgüllük oranları göz önünde bulundurularak bu çalışma; B. henselae MopA proteinini rekombinant olarak üretip saflaştırmayı ve ELISA ve LFA stripleri aracılığıyla tanı performansını incelemeyi amaçlamıştır.
Yöntemler: MopA proteini E. coli BL21 Star hücrelerinde rekombinant olarak üretilmiştir. Üretilen rekombinant protein afinite kromatografisi kullanılarak saflaştırılmış, SDS-PAGE ve Western blot analizleri ile doğrulanmıştır. Daha önceden İmmünofloresan Antikor (IFA) yöntemiyle seropozitif ve seronegatif olarak sınıflandırılmış toplam 48 kedi serum örneği kullanılarak MopA proteini ELISA ve LFA yöntemleri ile test edilmiştir. Elde edilen veriler doğrultusunda antijenin tanısal performansı, duyarlılık (sensitivite) ve özgüllük (spesifisite) değerleri hesaplanarak değerlendirilmiştir.
Sonuçlar: Rekombinant MopA proteini E. coli hücrelerinde başarılı bir şekilde üretilmiş ve saflaştırılmıştır. Daha önceden IFA ile seropozitif ve seronegatif olarak sınıflandırılmış toplam 48 serum örneği, rekombinant MopA proteini kullanılarak test edilmiştir. Rekombinant MopA proteinini antijen olarak kullanan ELISA ile %86 duyarlılık ve %80 özgüllük elde edilmiştir. Benzer şekilde rekombinant MopA proteini kullanan LFA testi ile de %87,5 duyarlılık ve %85,71 özgüllük değerlerine ulaşılmıştır.
Tartışma ve Sonuç: B. henselae MopA proteininin rekombinant olarak başarıyla üretilmesi ve serolojik testlerde yüksek duyarlılık ve özgüllük göstermesi, bu proteinin güvenilir bir tanısal antijen adayı olduğunu göstermektedir.
Anahtar Kelimeler: Bartonella, Tanı, CSD, LFA

Teşekkür: Bu çalışma, Türkiye Sağlık Enstitüleri Başkanlığı (TÜSEB) tarafından desteklenen, Hüseyin Can yürütücülüğündeki 31134 numaralı proje kapsamında gerçekleştirilmiştir.

SB19- DESIGN, SYNTHESIS AND IN VITRO EXPRESSION OF TOXOPLASMA GONDII MIC3 MRNA VACCINE TRANSCRIPT

İrem Yücel[1,2], Mervenur Güvendi[1,3], Tuğba Karakavuk[1,3], Aysu Değirmenci Döşkaya[1,2,4], Muhammet Karakavuk[1,2,5], Mert Döşkaya[1,2,4], Hüseyin Can[1,2,6], Özlem Günay Eşiyok[1,2], Cemal Ün[1,2,6], Adnan Yüksel Gürüz[1,2,4]

[1]Ege University Vaccine Development, Application and Research Center, İzmir, Türkiye
[2]Ege University Graduate School of Health Sciences, Department of Vaccine Studies, İzmir, Türkiye
[3]Ege University Graduate School of Natural and Applied Sciences, Department of Biotechnology, İzmir, Türkiye
[4]Ege University Faculty of Medicine, Department of Parasitology, İzmir, Türkiye
[5]Ege University Ödemiş Vocational School, İzmir, Türkiye
[6]Ege University Faculty of Science, Department of Molecular Biology, İzmir, Türkiye

Introduction: Toxoplasma gondii is an obligate intracellular parasite of significant clinical and economic importance in both human and veterinary medicine. As the causative agent of toxoplasmosis, it can cause severe disease that may result in death, particularly in high-risk groups. Various biotechnological vaccine approaches, including recombinant proteins and DNA vaccines, have been investigated for the prevention of toxoplasmosis. Given the success and protective efficacy of mRNA vaccine platforms against infectious diseases, the development of innovative mRNA-based vaccine strategies targeting T. gondii represents a promising approach for the prevention of toxoplasmosis. The aim of this study was to produce mRNA vaccine transcripts encoding MIC3 (microneme protein 3), which is highly expressed in the tachyzoite, bradyzoite, and sporozoite stages of the parasite, and to evaluate their in vitro expression.
Methods: To enhance translation efficiency and mRNA stability, the MIC3 mRNA construct was designed to contain a 5' cap structure, a 5' untranslated region (UTR) containing an internal ribosome entry site (IRES), the MIC3 coding sequence, an alpha-globin 3' UTR, and a 20-nucleotide poly A tail. The construct was cloned into the pT7CFE1-CHis vector containing a T7 promoter and used as a template for in vitro transcription. MIC3 mRNA transcripts were produced using either uridine or pseudouridine and were generated either with or without CleanCap. In addition to transcripts containing the encoded 20-nucleotide poly(A) tail, transcripts with an extended poly A tail of approximately 150 nucleotides were generated by enzymatic polyadenylation using a commercial kit. Following purification with commercial kits, the MIC3 mRNA transcripts were transfected into HEK293 cells using Lipofectamine. MIC3 protein expression was subsequently evaluated by Western blotting and immunofluorescence assay (IFA).
Results: The results demonstrated successful transfection of MIC3 mRNA transcripts into HEK293 cells. Expression of MIC3 protein encoded by the different mRNA vaccine transcripts was detected by both IFA and Western blot analysis. As a result of, production parameters for mRNA vaccine transcripts encoding the T. gondii MIC3 protein were established, and their in vitro expression was demonstrated.
Discussion and Conclusion: These findings provide a basis for further studies evaluating the immunogenicity and protective efficacy of MIC3 mRNA vaccine candidates against toxoplasmosis in animal models.
Keywords: Toxoplasma gondii, MIC3 protein, mRNA vaccine, in vitro expression

Acknowledgements: This study was supported by the grant given by the Scientific Research Projects Branch Directorate of Ege University, Turkey (Grant No: TS-GAP-2023-29652) to Adnan Yüksel Gürüz.

SB20-KÜÇÜK RUMİNANT VEBASI (PPR) ERADİKASYONUNA YÖNELİK SOĞUK ZİNCİRDEN BAĞIMSIZ TERMOSTABİL AŞI GELİŞTİRİLMESİ

Seyyide Nur Narinca[1], Mehmet Ali Özcan[1], Cemile Mol[1], Cansu Gülecen[1], Nilay Ünal[1], Mohammed Markhi[1]

[1]Dollvet Biyoteknoloji A.Ş., Şanlıurfa, Türkiye

Giriş: Küçük ruminant vebası (Peste des Petits Ruminants; PPR), koyun ve keçilerde yüksek morbidite ve mortalite ile seyreden, ekonomik açıdan önemli viral bir hastalıktır. Hastalığın dünyada 70'ten fazla ülkede görülmesi PPR'ı küresel bir sorun haline getirmektedir. FAO ve WOAH, 2015 yılında PPR Küresel Kontrol ve Eradikasyon Stratejisi'ni (PPR GCES) başlatarak hastalığı kontrol altına almayı ve 2030 yılına kadar eradikasyonunu tamamlamayı hedeflemektedir. PPR'ın en yaygın görüldüğü Afrika, Orta Doğu ve Asya'nın büyük bölümü sıcak ve yarı kurak iklimlere sahiptir. Bu bölgelerde hayvancılık çoğunlukla altyapısı zayıf ve elektrik erişiminin sınırlı olduğu alanlarda küçük ölçekli aileler ve göçebe sürüler tarafından yapılır. Kullanılan atenüe canlı aşılar ısıya duyarlıdır. Bu nedenle ısıya dayanıklı (termostabil) aşılar eradikasyon programının en önemli teknik önceliklerinden biridir. Çalışmada, farklı stabilizatör formülasyonlarının PPR aşısının yüksek sıcaklıklardaki stabilitesi üzerine etkisinin değerlendirilmesi ve soğuk zincire bağımlı olmayan termostabil bir aşı formülasyonunun geliştirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntemler: PPR aşı virüsü farklı stabilizatör formülasyonları ile hazırlanarak liyofilize edilmiştir. Hazırlanan aşı flakonları farklı sıcaklık koşullarında inkübasyona bırakılmış ve belirlenen zaman noktalarında enfeksiyöz virüs titreleri $TCID_{50}$ yöntemiyle değerlendirilmiştir. Termostabilite değerlendirmesinde, AU-PANWAC, WOAH ve FAO kriterleri göz önüne alınarak 40°C'de beş günlük inkübasyon sonrasında virüs titresinin $\geq 10^{2.5}$ $TCID_{50}$/mL olması ve titre kaybının <1 $\log_{10}$ düzeyinde kalması temel kriter olarak kabul edilmiştir.

Sonuçlar: Çalışmada 5 farklı stabilizatör ile aşı formülasyonları hazırlanmıştır. Formülasyonlardan özellikle bir tanesinin PPR aşı virüsünün termal stabilitesi üzerinde belirgin etkisi olduğu görülmüştür. Bu formülasyonun, 40°C'de beş günlük inkübasyon sonrasında virüs titresi doz başına $10^{2.6}$ $TCID_{50}$/mL ve titre kaybı 0.6 $\log_{10}$ olduğu tespit edilmiştir.

Tartışma ve Sonuç: Çalışma sonucunda, belirlenen termostabilite kriterlerini karşılayan ve yüksek sıcaklık koşullarında enfeksiyöz virüs titresini kabul edilebilir düzeyde koruyabilen termostabil bir PPR aşı formülasyonu geliştirilmiştir. Elde edilen bulgular, uygun stabilizatör kullanımının liyofilize PPR aşılarının termal dayanıklılığının artırılmasında etkili bir yaklaşım olduğunu göstermektedir. Geliştirilen formülasyonun, özellikle sıcak iklim koşullarının hâkim olduğu ve soğuk zincir altyapısının sınırlı olduğu endemik bölgelerde aşının taşınması, depolanması ve saha uygulamalarında önemli avantajlar sağlayabileceği değerlendirilmektedir. Bu doğrultuda geliştirilen termostabil PPR aşısının, etkin aşılama programlarının uygulanmasını destekleyerek PPR'ın 2030 yılına kadar küresel eradikasyonu hedefine ulaşılmasına katkı sağlayabilecek önemli bir araç olabileceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: PPR, termostabil aşı, liyofilizasyon, stabilizatör, eradikasyon

SB21-GREFT VERSUS KONAK HASTALIĞINI ÖNLEMEK İÇİN DÜZENLEYİCİ T HÜCRELERİNİN İNKT TCR İLE YENİDEN YÖNLENDİRİLMESİ

Elif Gür[1], Nick Jones[2]

[1]Selçuk Üniversitesi, Konya, Türkiye
[2]University of Birmingham, United Kingdom

Giriş: Foxp3+ düzenleyici T hücreleri (Treg), immün toleransın sürdürülmesinde kritik rol oynamakta ve transplant rejeksiyonunu baskılayabilmektedir. Alloantigene karşı Treg özgüllüğünün yeniden yönlendirilmesi, istenmeyen immün yanıtları önlemede terapötik potansiyellerini artırmak için umut verici bir strateji olarak öne sürülmektedir. Ancak alloantijenin kalıcı varlığı Treg tükenmesine/silinmesine yol açarak etkinliği kısıtlayabilmektedir. Bu çalışmanın amacı, eksojen moleküllere yönelik Treg aktivasyonunun zaman ve mekan kısıtlamasını sağlamak için iNKT TCR ekspresyonunun terapötik bir strateji olarak kullanılabilirliğini araştırmaktır.

Yöntemler: CBA kökenli fare Treg hücreleri, anti-CD3/CD28 boncukları kullanılarak IL-2 ve TGF-β varlığında in vitro genişletilmiştir. Treg saflığı ve Foxp3 ekspresyonu akış sitometrisi ile doğrulanmış; farklı boncuk-hücre oranlarının genişleme verimine etkileri sistematik olarak optimize edilmiştir. Genişletilmiş Treg'ler, Vβ7 iNKT TCR α ve β zincirlerini kodlayan pMP71 retroviral vektörü ile transdükte edilmiştir. Transdüksiyon verimi akış sitometrisi ile değerlendirilmiştir. α-Galaktozilseramid (α-GalCer) ile yüklü kemik iliği dendritik hücreleri (BM-DC), iNKT TCR transdükte Treg'lerin aktivasyonu için kullanılmış; CD1d yüzeyi aracılığıyla antijen sunumu PBS57-tetramer boyaması ile doğrulanmıştır. Transdükte Treg'lerin süpresif kapasitesi, karışık lenfosit reaksiyonu (MLR) ile alloreaktif T hücrelerine karşı değerlendirilmiş ve CFSE dilüsyon yöntemiyle proliferasyon analizi gerçekleştirilmişti

Sonuçlar: IL-2 ve TGF-β eşliğinde boncuk kullanımı ile gerçekleştirilen Treg kültürü, kontaminan hücre büyümesi sınırlı tutularak anlamlı genişleme sağlamıştır. Hücre başına 3 boncuk oranının en yüksek transdüksiyon verimini sağladığı belirlenmiş; genişletilmiş Treg'lerin CD25 ve Foxp3 ekspresyonunu korumuştur. Ayrıca CTLA-4 gibi ko-inhibitör moleküllerin de taze izole edilmiş Treg'lere benzer düzeyde ifade edildiği gösterilmiştir. Yedi günlük kültür periyodunun ardından Treg'lerin yaklaşık %60'ı iNKT TCR eksprese etmiş, bu oran mock transdükte Treg'lerle kıyaslandığında belirgin biçimde yüksek bulunmuştur. Transdükte Treg'lerin α-GalCer/CD1d komplekslerine reaktivite kazandığı gösterilmiş; α-GalCer yüklü BM-DC ile yeniden kültüre edilmelerinin ardından CD34+ ve PBS57-Tetramer+ Treg oranlarında anlamlı artış saptanmıştır. Ayrıca, saflaştırılmış transdükte Treg'ler, α-GalCer yüklü BM-DC varlığında alloreaktif T hücre proliferasyonunu ve genişlemesini etkin biçimde baskılayabildiği gösterilmiştir.

Tartışma ve Sonuç: Bu bulgular, Treg hücrelerinin in vitro genişleme sürecinde iNKT TCR ile retroviral olarak transdükte edilerek glikolipid/CD1d'ye özgüllüğünün yeniden yönlendirilebildiğini ortaya koymaktadır. Transdükte Treg'lerin daha güçlü baskılayıcı kapasiteye sahip olduğu ve Foxp3/CD25 ekspresyonunun transdüksiyon sonrasında korunduğu saptanmıştır. Bu sonuçlar; iNKT TCR aracılı Treg yeniden yönlendirmesinin GVHD, allogreft reddi ve otoimmünitenin kontrolünde yeni bir terapötik yaklaşım olabileceğine işaret etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Düzenleyici T hücreleri, iNKT TCR, GVHD, kemik iliği transplantasyonu, retroviral transdüksiyon

SB22-ARA KONAK SİSTEMLERİ, KLASİK MEMELİ ADAPTASYON MUTASYONLARINI TAŞIMAYAN CLADE 2.3.4.4B H5NX KUŞ GRİBİ VİRÜSLERİNİN PRİMER İNSAN AKCİĞER DOKULARINDAKİ ÜRETKEN REPLİKASYONUNU VE ZOONOTİK POTANSİYELİNİ ŞEKİLLENDİRİR

Duygu Merve Çalışkan[1], Sriram Kumar[2], Darisuran Anhlan[3], Anmari Christersson[3], Saskia Hinse[3], Pia Madeleine Leipe[3], Susanne Köthe[4], Vera Krüger[5], Stefan Fischer[5], Rainer Wiewrodt[7], Stephan Ludwig[3], Timm Harder[4], Martin Beer[4], Linda Brunotte[2]

[1]Selçuk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Genetik Anabilim Dalı, Konya, Türkiye
[2]Solunum Yolu Enfeksiyonları İmmünolojisi, Gießen ve Marburg Üniversite Hastanesi, Almanya
[3]Viroloji Enstitüsü, Münster Üniversite Hastanesi, Münster Üniversitesi, Almanya
[4]Tanısal Viroloji Enstitüsü, Friedrich Loeffler Enstitüsü, Greifswald, Almanya
[5]Göğüs Cerrahisi ve Akciğer Destek Bölümü, Ibbenbüren Hastanesi, Almanya
[6]Göğüs Hastalıkları, Torasik Onkoloji ve Solunum Tıbbı Bölümü, Ibbenbüren Hastanesi, Almanya
[7]Hematoloji, Onkoloji ve Göğüs Hastalıkları Bölümü, Münster Üniversite Hastanesi, Almanya

Giriş: Yüksek patojeniteli kuş gribi (HPAI) Clade 2.3.4.4b H5Nx virüsleri küresel olarak çeşitlenmekte ve değişken bir zoonotik risk oluşturmaktadır. Mevcut sürveyans yaklaşımları, memeli adaptasyonunu değerlendirmede PB2-E627K ve PB2-D701N gibi klasik genetik belirteçlere odaklanmaktadır. Ancak bu belirteçleri taşımayan virüslerin de insanlarda enfeksiyona neden olabilmesi, genomik veriye dayalı risk değerlendirmelerinin sınırlı olabileceğini göstermektedir. Bu çalışmada, virüsün çoğaltıldığı sistemin, genetik olarak farklı H5Nx izolatlarının primer insan solunum dokularındaki enfektivite ve replikasyon kapasitesi üzerindeki etkisi araştırılmıştır.

Yöntemler: Almanya'da 2016–2021 yılları arasında yaban ve evcil kanatlılardan izole edilen ve 6 farklı NA alt tipini temsil eden 11 H5Nx izolatı incelenmiştir. Virüsler SPF embriyolu tavuk yumurtalarında ve MDCK-II hücrelerinde çoğaltılmıştır. Tüm genom dizilemesi ile genetik stabilite ve çoğaltma sırasında ortaya çıkan değişiklikler değerlendirilmiştir. Replikasyon özellikleri DF1, MDCK-II, A549 ve Calu-3 hücrelerinde; ayrıca primer insan akciğer eksplantları ve farklılaştırılmış insan nazal epitel hava-sıvı arayüzü (ALI) kültürlerinde karşılaştırılmıştır. Viral replikasyon plak testi ve immünohistokimya (NP boyaması) ile değerlendirilmiştir. Oseltamivir duyarlılığı IC50 analizi ve eksplant tedavisi ile incelenmiştir.

Sonuçlar: İzolatların hiçbirinde klasik PB2 memeli adaptasyon belirteçleri saptanmamıştır. Bununla birlikte, polimeraz ve HA proteinlerinde alternatif adaptif değişiklikler ve farklı glikozilasyon profilleri belirlenmiştir. Geleneksel hücre hatlarında yumurta ve MDCK kaynaklı stoklar benzer replikasyon kinetiği gösterirken, primer insan solunum dokusu modellerinde belirgin bir farklılık gözlenmiştir. Yumurta kaynaklı virüsler primer akciğer eksplantlarında ve nazal kültürlerde saptama sınırında kalırken, aynı izolatların MDCK kaynaklı stokları alveolar tip II (AT2) hücrelerini etkin şekilde enfekte etmiş ve 10^3-10^6 PFU/mL titreye ulaşmıştır. Bu stoklar, KAN-1/2004 referansına benzer düzeyde replikasyon göstermiştir. MDCK kaynaklı fenotip, virüslerin yumurtada yeniden çoğaltılmasıyla ortadan kalkmıştır. Tüm izolatlar oseltamivire nanomolar düzeyde duyarlı kalmış (IC50: 1,25–3,79 nM) ve eksplantlardaki viral replikasyon antiviral tedavi ile 2–3 log10 azaltılmıştır.

Tartışma ve Sonuç: H5Nx virüslerinin primer insan solunum dokularındaki replikasyon kapasitesi yalnızca klasik memeli adaptasyon mutasyonlarıyla açıklanamamakta, virüsün çoğaltıldığı sistem de bu fenotipi doğrudan etkileyebilmektedir. Aynı viral izolatların farklı çoğaltma sistemlerinden elde edilen stokları arasında primer insan solunum dokusunda belirgin replikasyon farklılıklarının görülmesi, standart hücre hatlarının bu biyolojik çeşitliliği maskeleyebileceğini göstermektedir. Bu nedenle primer insan akciğer eksplantları ve nazal ALI modelleri gibi organotipik platformların sürveyans ve zoonotik risk değerlendirmelerine dahil edilmesi, H5Nx virüslerinin insan enfeksiyonu potansiyelinin daha gerçekçi değerlendirilmesine katkı sağlayabilir.

Anahtar Kelimeler: H5Nx Clade 2.3.4.4b, İnsan Akciğer Eksplantı, Zoonotik Risk, Ara Konak Modeli, Influenza

SB23-MULTI-EPITOPE REVERSE VACCINE DESIGN AND IMMUNOINFORMATICS ANALYSIS AGAINST "ESKAPE" PATHOGENS

Aybüke Şevval Polat[1], Hasan Hüseyin Hadimli[1]

[1]Selçuk University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Microbiology, Konya, Türkiye

Introduction: ESKAPE pathogens (Enterococcus faecium, Staphylococcus aureus, Klebsiella pneumoniae, Acinetobacter baumannii, Pseudomonas aeruginosa, and Enterobacter spp.), which are characterized by high mortality rates and multidrug resistance in healthcare-associated infections, pose a significant threat to both animal and public health. This review aimed to systematically evaluate individual and pan-genome-based multi-epitope reverse vaccine design and immunoinformatic approaches against ESKAPE pathogens, and to present a current pipeline by compiling the bioinformatics tools used in this process.

Methods: Multi-epitope reverse vaccine and immunoinformatics studies against ESKAPE pathogens were reviewed. In addition to studies targeting a single ESKAPE pathogen, studies targeting the entire ESKAPE group were also evaluated. In the reviewed studies, the selection of candidate antigens, pan-genome analyses, subcellular localization and virulence factor screening, prediction of B- and T-cell epitopes, filtering based on antigenicity, allergenicity, toxicity, and conservation, linker and adjuvant selection, three-dimensional structure modeling and validation, disulfide engineering, molecular docking, molecular dynamics, and immune simulations were examined.

Results: With the development of technology, in silico vaccine design studies are rapidly increasing in the current literature. In the reviewed studies, the pan-genomic approach was found to be effective in accounting for intra-species genetic diversity and in identifying antigenic structures shared across strains. Immunoinformatics tools have enabled a preliminary assessment of the possible immune responses of vaccine candidates. However, it has been observed that in silico findings may not always align with in vitro and in vivo findings In particular, structural differences between Gram-positive and Gram-negative bacteria, as well as features such as capsules and biofilms, can affect the accessibility of the vaccine target. Therefore, future studies should more comprehensively investigate antigen accessibility, structural stability, molecular dynamics, and immune simulations, and the resulting candidates should be validated through in vitro and in vivo studies.

Discussion and Conclusion: In conclusion, in silico studies that enable the preliminary assessment of vaccine candidates during the development process may not only reduce development time and costs but also contribute to reducing the use of laboratory animals in the future.

Keywords: Reverse vaccine, Multi-epitope vaccine, Immunoinformation, Pan-genome

SB24-ENTEROVİRÜS D68 SALGININA HAZIR MIYIZ? TÜRKİYE'DE SON DURUM NEDİR? AŞI GEREKSİNİMİ VAR MIDIR?

Süleyman Emre Karaüzüm[1,2,3], Damla Geçkalan[1,2,4], Ayşegül Aksoy Gökmen[5], Bilal Olcay Peker[5], Zümrüt Şahbudak Bal[3], Gülhadiye Avcu[3], Mehmet Aykur[6], Aysu Değirmenci Döşkaya[1,2,7], Adnan Yüksel Gürüz[1,2,7], Hüseyin Can[1,2,8], Muhammet Karakavuk[1,2,9], Mert Döşkaya[1,2,7]

[1] Ege Üniversitesi, Aşı Geliştirme Uygulama ve Araştırma Merkezi, İzmir, Türkiye
[2] Ege Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Aşı Çalışmaları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye
[3] Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, İzmir, Türkiye
[4] İzmir Bakırçay Üniversitesi Çiğli Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İzmir, Türkiye
[5] İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji, İzmir, Türkiye
[6] Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Parazitoloji Anabilim Dalı, Tokat, Türkiye
[7] Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Parazitoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye
[8] Ege Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Moleküler Biyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye
[9] Ege Üniversitesi Ödemiş Meslek Yüksekokulu, İzmir, Türkiye

Giriş ve Amaç: Enterovirüs D68 (EV-D68), ağır solunum yolu enfeksiyonları ve kalıcı motor kayıpla sonuçlanabilen akut flask miyelit ile ilişkili bir virüstür. Bu çalışmada, EV-D68'in Türkiye ve küresel öneminin, aşı gereksiniminin ve Türkiye'nin olası salgın hazırlık önceliklerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.
Gereç ve Yöntem: Literatürde bulunan yayımlanan ve erişilebilen epidemiyolojik araştırmalar, aşı çalışmaları ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ile CDC belgeleri, hastalık yükü, viral evrim, korunma ve sürveyans gereksinimleri açısından sistematik olarak değerlendirilecektir.
Bulgular: DSÖ'nün 2024 araştırma önceliklendirme çerçevesinde EV-D68, Picornaviridae ailesinin prototip patojenleri arasındadır. Solunum yoluyla yayılımı, tekrarlayan uluslararası salgınları ve nörolojik sekel riski, küresel hazırlık gereksinimini güçlendirmektedir. Avrupa'da 18 ülkeye ait 2014-2024 epidemiyolojik verilerinde 61.297 enterovirüs-pozitif örneğin 3.541'inde EV-D68 saptanmıştır. EV-D68'in bu örnekler içindeki saptanma oranı 2024'te %20,6'ya ulaşmıştır. Pandemi öncesindeki iki yıllık salgın örüntüsü kesintiye uğramış, 2021, 2022 ve 2024'te yeniden artışlar görülmüştür. Baskın alt grupların B3'ten A2/D'ye değişmesi ve antijenik bölgelerdeki mutasyonlar, genomik izlem gereksinimini desteklemektedir. ABD'de 2017-2022 dönemindeki yedi merkezli araştırmada, başka solunum virüsü saptanmayan, EV-D68 ile hastaneye yatırılan 536 çocuğun %16,2'si yoğun bakım desteği almıştır. Fransa'nın 2024 sürveyansında 919 olgunun %49,1'inin erişkin olması, hastalık yükünün çocuklarla sınırlı olmadığını göstermektedir.
EV-D68'e karşı ruhsatlı aşı veya özgül antiviral tedavi bulunmamaktadır. İnaktif virüs ve virüs-like particle aşıları fare modellerinde koruyuculuk sağlamıştır. mRNA aşı adayı ise farelerde ve insan dışı primatlarda nötralizan antikor yanıtı oluşturmuş, farelerde solunumsal ve nörolojik hastalığı önlemiştir ancak yanıtın kalıcılığı ve farklı kladlara karşı koruma kapsamı belirsizdir.
Türkiye'de 2017'de Aydın'da gerçekleştirilen çalışmada tiplendirilen 65 örneğin birinde, 2026'da Bursa'da gerçekleştirilen çalışmada seçilmiş 80 rinovirüs/enterovirüs-pozitif örneğin 3'ünde EV-D68 bildirilmiştir. Bu veriler ulusal sıklığı, ağır hastalık yükünü ve dolaşan kladları tanımlamaya yetmemektedir. Bununla birlikte bazı rutin tanı panellerinin rinovirüs/enterovirüsü birlikte raporlaması, tipe özgü sürveyans bilgisini sınırlamaktadır.
Sonuç: Türkiye'de EV-D68'e özgü sürveyansın güçlendirilmesi, hastalık yükünün, dolaşan varyantların ve toplum bağışıklığının anlaşılmasını sağlayacak genomik ve seroepidemiyolojik verilerin üretilmesi açısından önemlidir. Ulusal destekli bir proje kapsamında geliştirilmekte olan hızlı ve erişilebilir tanı yöntemleri, olası küresel salgınlara hazırlıkta olguların erken saptanmasını ve ileri incelemeler için örnek seçimini destekleyebilir. Bu örneklerin genomik ve antijenik karakterizasyonu, gelecekteki EV-D68 aşıları için aday hedef bölgelerin belirlenmesine katkı sağlayabilir.
Anahtar Kelimeler: Enterovirüs D68; salgına hazırlık; aşı geliştirme; sürveyans; Türkiye

SB25-TÜRKİYE'DE DOLAŞAN ROTAVİRUS A ÇEŞİTLERİNİN GENOMİK, İMMÜNOİNFORMATİK VE AŞILARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Damla Geçkalan[1,2,3], Süleyman Emre Karaüzüm[2,3,4], Muhammet Karakavuk[2,3,5], Hüseyin Can[2,3,6], Mert Döşkaya[2,3,7], Zümrüt Şahbudak Bal[4], Adnan Yüksel Gürüz[2,3,7], Aysu Değirmenci Döşkaya[2,3,7]

[1] İzmir Bakırçay Üniversitesi Çiğli Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İzmir, Türkiye.

[2] Ege Üniversitesi, Aşı Geliştirme Uygulama ve Araştırma Merkezi, İzmir, Türkiye

[3] Ege Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Aşı Çalışmaları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

[4] Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

[5]Ege Üniversitesi Ödemiş Meslek Yüksekokulu, İzmir, Türkiye

[6]Ege Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Moleküler Biyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

[7]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Parazitoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Giriş ve Amaç: Rotavirus A (RVA), özellikle beş yaş altındaki çocuklarda ağır gastroenterit ve dehidratasyonun önemli nedenlerindendir. Bu derlemede Türkiye'de bildirilen RVA genotiplerinin epidemiyolojik ve genomik özelliklerinin, mevcut aşıların koruyuculuğu ve maliyetlerinin güncel olarak değerlendirilmesi; yeni aşı geliştirilmesinde immünoinformatik yaklaşımların potansiyelinin tartışılması amaçlanmıştır.

Yöntem: Türkiye'deki epidemiyoloji ve genotip dağılımını, rotavirüs aşılarının klinik etkinliğini ve immünoinformatik aşı tasarımını inceleyen seçilmiş hakemli yayınlar değerlendirildi. Akademik kaynaklar PubMed kayıtları doğrulandı; maliyet değerlendirmesinde Türkiye ilaç fiyat kayıtları ve UNICEF'in Eylül 2026 tedarik verileri kullanıldı.

Bulgular: Türkiye meta-analizinde, beş yaş altındaki gastroenteritli çocuklarda rotavirüs saptanma oranı %18 (%95 güven aralığı: %15–20) bulunmuştur [3]. Ulusal sürveyansta 2012–2014 döneminde G9P[8] (%40,5), G1P[8] (%21,6) ve G2P[8] (%9,3) öne çıkarken; 2014–2016 döneminde G1P[8] (%24,6), G3P[8] (%19,6), G9P[8] (%12,2) ve G2P[4] (%9,5) sık bildirilmiştir [1,2]. Bölgesel çalışmalarda G4 ve G12 genotipleri de saptanmıştır [5,11]. RVA'nın 11 segmentli çift iplikli RNA genomu, mutasyonlar ve segment yeniden dağılımı yoluyla çeşitlenmektedir. VP7 ve VP4 sırasıyla G ve P genotiplerini belirlerken, tam genom dizilemesi genotipik konstelasyonları ve olası türler arası geçişleri saptar.

Türkiye'de kullanılan Rotarix, insan kökenli G1P[8] içeren iki dozlu; RotaTeq ise insan-sığır reassortantlarından oluşan üç dozlu oral aşıdır. Uluslararası seçenekler arasında üç dozlu Rotavac ve ROTASIIL bulunmaktadır. Ağır rotavirüs gastroenteritine karşı etkinlik, düşük çocuk mortaliteli ülkelerde yaklaşık %90–95, yüksek mortaliteli ülkelerde %44–70 arasında değişmektedir [10]. Türkiye'deki bir gözlemsel çalışmada rotavirüs pozitif gastroenterite karşı etkililik %75,1 bulunmuştur [4]. Türkiye fiyat kayıtlarında tam seri ürün bedeli Rotarix için sunuma göre 4.023,90–6.339,18 TL, RotaTeq için 5.585,13 TL'dir [12–14].

İmmünoinformatik çalışmalar; VP4/VP7'nin nötralizan antikor hedefleri ve VP6'nın korunmuş bölgelerinden B ve T hücre epitoplarının seçilmesini, HLA bağlanması ve popülasyon kapsamının değerlendirilmesini, yapı modellemesi ve moleküler dinamik analizlerini desteklemektedir [6,7,15]. Ancak hesaplanan öngörüler klinik koruyuculuk kanıtı değildir. Aşının yaygınlaşması ve güncel verilere ihtiyaç vardır.

Sonuç: Türkiye'de yeni aşı araştırmalarının gerekçesi yalnızca genotip farklılığı değil; maliyetin azaltılması, erişimin artırılması, üretim sürdürülebilirliği ve geniş koruyuculuğun geliştirilmesidir. Mevcut aşılar heterolog genotiplere karşı da koruma sağlamaktadır [10]. Genomik sürveyansın klinik etkililik verileriyle bütünleştirilmesi ve immünoinformatik adayların deneysel doğrulanması, yerli aşı geliştirme çalışmalarına bilimsel temel oluşturabilir.

Anahtar Kelimeler: Rotavirus A; genomik sürveyans; immünoinformatik; aşı etkinliği; Türkiye

Tablo 1. Türkiye'de kullanılan ve uluslararası tedarik seçenekleri arasında bulunan rotavirüs aşıları. Fiyat değerlendirme tarihi 2 Ekim 2026.

Aşı	Antijenik yapı ve doz	Koruyuculuk verisinin bağlamı	Doz bedeli	Tam seri bedeli
Rotarix Türkiye	İnsan G1P[8] 2 doz	Düşük mortaliteli ülkelerde ağır hastalığa karşı yaklaşık %90–95; ülke ve izlem süresine göre değişir [10].	Tüp 3.169,59 TL	4.023,90–6.339,18 TL
RotaTeq Türkiye	G1–G4 ve P[8] antijenlerini taşıyan insan-sığır reassortantları 3 doz	Düşük mortaliteli ülkelerde ağır hastalığa karşı yaklaşık %90–95; ülke ve izlem süresine göre değişir [10].	1.861,71 TL	5.585,13 TL
Rotavac Uluslararası	116E, G9P[11] 3 doz	Hindistan çalışmasında ağır hastalığa karşı %53,6 [8].	3,75 ABD doları*	11,25 ABD doları*
ROTASIIL Uluslararası	G1, G2, G3, G4, G9 3 doz	Nijer çalışmasında ağır hastalığa karşı %66,7 [9].	1,49–2,50 ABD doları*	4,47–7,50 ABD doları*

Türkiye fiyatları erişilen ilaç veri tabanı kayıtlarıdır; resmi TİTCK fiyat listesiyle ayrıca doğrulanmamıştır. Rotarix'in sunumları ayrı fiyatlandırılmıştır. Seri bedelleri doz fiyatlarından hesaplanmıştır; uygulama ücretini içermez [12,13]. UNICEF bedelleri 24 Eylül 2026 tarihli, üst orta gelirli ülke grubu için belirtilen sunumların sözleşmeli tedarik fiyatlarıdır. Rotavac bedeli belirtilen çok dozlu sunuma, ROTASIIL aralığı iki dozlu flakon ve tek dozlu tüp sunumlarına aittir. Türkiye eczane fiyatlarıyla doğrudan karşılaştırılamaz ve Türkiye'ye teklif edilmiş fiyat anlamına gelmez [14]. Koruyuculuk yüzdeleri farklı ülkelerden, popülasyonlardan ve izlem sürelerinden gelmektedir; ürünler arasında doğrudan üstünlük karşılaştırması yapılamaz. Türkiye'de bildirilen %75,1, rotavirüs pozitif gastroenterite karşı gözlemsel etkililiktir; ağır hastalığa karşı etkinlikle aynı sonlanım değildir [4,8–10].

Kaynaklar

1. Durmaz R, et al. Prevalence of rotavirus genotypes in children younger than 5 years of age before the introduction of a universal rotavirus vaccination program: report of rotavirus surveillance in Turkey. PLoS One. 2014;9(12):e113674. doi:10.1371/journal.pone.0113674.
2. Durmaz R et al. Prevalence and diversity of rotavirus A genotypes cirulating in Turkey during a 2-year sentinel surveillance period, 2014–2016. J Med Virol. 2018;90(2):229–238. doi:10.1002/jmv.24945.
3. Güzel M et al. Prevalence of Rotavirus-Associated Acute Gastroenteritis Cases in Early Childhood in Turkey: Meta-Analysis. Children (Basel). 2020 Oct 2;7(10):159. doi: 10.3390/children7100159.
4. Gonullu E et al. Impact of self-financed rotavirus vaccination on acute gastroenteritis in young children in Turkey. Hum Vaccin Immunother. 2021;17(2):510–516. doi:10.1080/21645515.2020.1776043.
5. Alıcı A et al. Comparison of Rotavirus Genotypes Before and During the COVID-19 Pandemic. Mediterr J Infect Microb Antimicrob. 2024;13:24243.18. doi:10.4274/mjima.galenos.2024.24243.18.
6. Usman M et al. Vaccinomics Approach for Multi-Epitope Vaccine Design against Group A Rotavirus Using VP4 and VP7 Proteins. Vaccines. 2023; 11(4):726. doi:10.3390/vaccines11040726
7. Sharma AD et al. Immunoinformatics-driven design of a multi-epitope vaccine targeting neonatal rotavirus with focus on outer capsid proteins VP4 and VP7 and non structural proteins NSP2 and NSP5. Sci Rep. 2025;15:11879. doi:10.1038/s41598-025-95256-8.
8. Bhandari N et al. Efficacy of a monovalent human-bovine (116E) rotavirus vaccine in Indian infants: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2014;383(9935):2136–2143. doi:10.1016/S0140-6736(13)62630-6.
9. Isanaka S et al. Efficacy of a Low-Cost, Heat-Stable Oral Rotavirus Vaccine in Niger. N Engl J Med. 2017 Mar 23;376(12):1121-1130. doi: 10.1056/NEJMoa1609462.
10. World Health Organization. Rotavirus vaccines: WHO position paper—July 2021. Wkly Epidemiol Rec. 2021;96:301–319. https://www.who.int/publications/i/item/WHO-WER9628
11. Aydin H, Aktaş O. Rotavirus genotypes in children with gastroenteritis in Erzurum: first detection of G12P[6] and G12P[8] genotypes in Turkey. Prz Gastroenterol. 2017;12(2):122-127. doi: 10.5114/pg.2016.59423.
12. Vademecum Online. Rotarix oral süspansiyon içeren aplikatör fiyat kaydı; İlaç Rehberi. Rotarix 1,5 ml oral süspansiyon içeren tüp fiyat kaydı. Erişim: 2 Ekim 2026. https://www.vademecumonline.com.tr/ilac/22485/rotarix-oral-suspansiyon-iceren-aplikator-1-5-ml-1-5-ml-lik-aplikator ; https://www.ilacrehberi.com/ilac-fiyatlari/8699522967582/
13. Vademecum Online. RotaTeq oral çözelti 1×2 ml fiyat kaydı. Erişim: 2 Ekim 2026. https://www.vademecumonline.com.tr/ilac/5066/rotateq-oral-cozelti-1x2-ml-lik-flakon
14. UNICEF Supply Division. Rotavirus vaccine price data. Erişim: 2 Ekim 2026. https://www.unicef.org/supply/media/26016/file/Rota-vaccines-prices-24092026.pdf
15. Kuri PR, Goswami P. Reverse vaccinology-based multi-epitope vaccine design against Indian group A rotavirus targeting VP7, VP4, and VP6 proteins. Microb Pathog. 2024;193:106775. doi: 10.1016/j.micpath.2024.106775.

SB26-THE IMPORTANCE OF VACCINATION IN THE FIGHT AGAINST ANTIMICROBIAL RESISTANCE

Zeynep Şevval Aktan[1], Ali Uslu[1]

[1]Selçuk University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Microbiology, Konya, Türkiye

Introduction: Antimicrobial resistance (AMR) is a global health threat that has become one of the critical problems in the fight against infections. It has evolved into a multidimensional problem that extends beyond clinical pathogens and includes microbial communities from environmental, animal and human sources. According to World Organization for Animal Health (WOAH) data, global antimicrobial use in the animal sector, which plays a central role in this issue, is estimated at 84,500 tones. The number of deaths caused by drug resistant pathogens is thought to have exceeded 4.9 million in 2019. This review aims to evaluate the impact of vaccination on antimicrobial resistance using evidence from both human and veterinary health within the framework of the One Health approach.

Methods: PubMed, World Health Organization (WHO) and WOAH were searched using the keywords “vaccine”, “antibiotic use” and “AMR”, and studies examining the impact of vaccination on AMR were reviewed.

Results: Vaccines reduce the need for antibiotics by lowering the incidence of infections caused by AMR pathogens, can also limit selective pressure on resistant strains by protecting unvaccinated individuals through herd immunity. In Norway, vaccination against furunculosis in fish was reported to reduce antibiotic use by 98%, and in Poland, a broiler E. coli vaccine has shortened treatment period and increased the antimicrobial susceptibility of strains from the field. When current vaccines and drugs are inadequate, autogenous vaccines produced from strains isolated directly from a herd, can be used. Autogenous vaccines used to prevent mastitis in cows helped to reduce antibiotic usage. As for human health, pneumococcal vaccines are estimated to prevent 44,500 deaths and 23 million doses of antibiotic use per year. Typhoid vaccination could reduce antibiotic use 45 million doses per year. According to WHO, existing and developing vaccines have the potential to prevent 515,000 deaths related to AMR and could reduce antibiotic use by 2.5 billion doses annually.

Discussion and Conclusion: These examples highlight that vaccination is an important part of the One Health approach to controlling antimicrobial resistance. It is thought that developing new vaccines against priority resistant bacterial pathogens identified by WHO will play a critical role in the fight against antimicrobial resistance.

Keywords: Antimicrobial resistance, One Health, Vaccination

SB27-KOYUNLARDA ANAPLAZMOZİSİN TANISINA YÖNELİK ANAPLASMA OVIS MAJÖR YÜZEY PROTEİNLERİNİN İMMÜNOİNFORMATİK ANALİZİ

Özge Dülek[1,2], Muhammet Karakavuk[2,3,4], Aysu Değirmenci Döşkaya[2,3,5], Cemal Ün[1,2,3], Adnan Yüksel Gürüz[2,3,5], Mert Döşkaya[2,3,5], Hüseyin Can[1,2,3]

[1]Ege Üniversitesi Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Moleküler Biyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye
[2] Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Aşı Çalışmaları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye
[3]Ege Üniversitesi Aşı Geliştirme Uygulama ve Araştırma Merkezi, İzmir, Türkiye
[4]Ege Üniversitesi Ödemiş Meslek Yüksek Okulu, İzmir, Türkiye
[5]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Parazitoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Giriş ve Amaç: Küçükbaş hayvancılık, Türkiye tarım ekonomisinin önemli bileşenlerinden biri olup koyun yetiştiriciliği kırsal kesimde önemli bir gelir kaynağıdır. Bununla birlikte, enfeksiyöz hastalıklar sürdürülebilir hayvansal üretim açısından önemli sorunlar oluşturmaktadır. Bu hastalık etkenleri arasında yer alan kene kaynaklı *Anaplasma ovis*, koyunlarda anaplazmozise neden olan önemli bir bakteriyel patojendir. Enfeksiyonlar çoğunlukla subklinik seyretmekle birlikte anemi, kilo kaybı, süt veriminde azalma ve üretim performansında düşüş gibi ekonomik kayıplara yol açabilmektedir. Türkiye'de yürütülen moleküler bir çalışmada, MSP4 genini hedefleyen polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) yöntemiyle koyunlarda %43,9 oranında prevalans belirlenmiş ve etkenin yaygınlığı ortaya konmuştur (Dülek ve ark., 2025). Bununla birlikte, koyunlarda *A. ovis* enfeksiyonunun serolojik tanısına yönelik yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip, özgül olarak optimize edilmiş tanı yöntemlerine ihtiyaç duyulmaktadır. Bu çalışmada, *A. ovis*'in majör yüzey proteinleri (MSP1a, MSP1b, MSP2, MSP3, MSP4 ve MSP5) çeşitli immünoinformatik araçlar kullanılarak analiz edilmiş ve serolojik tanıda kullanılabilecek potansiyel antijenik epitop bölgelerinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Bu kapsamda, B hücresi epitop tahminleri gerçekleştirilmiş; aday epitoplar antijenite, alerjenite, toksisite ve fiziko-kimyasal özellikleri bakımından değerlendirilmiştir.

Gereç ve Yöntem: İmmünoinformatik analizlerde referans suş olarak, Çin'in Qinghai eyaletinde bulunan Haibei Tibet Özerk İli'nde enfekte bir koyundan izole edilen ve ilk olarak ince yayma kan preparatlarının ışık mikroskobik incelemesiyle tanımlanan *Anaplasma ovis* Haibei suşu (erişim no: CP015994) kullanılmıştır. Bu suşa ait majör yüzey proteinleri (MSP1a, MSP1b, MSP2, MSP3, MSP4 ve MSP5) analiz edilmiştir. Doğrusal B hücresi epitoplarının tahmininde BcePred, konformasyonel B hücresi epitoplarının tahmininde ElliPro ve MHC sınıf II (MHC-II) bağlanma analizlerinde ise Immune Epitope Database (IEDB) çevrimiçi aracı kullanılmıştır. MHC-II epitop tahminleri, eluted ligand (EL) ve bağlanma afinitesi (BA) yöntemleri kullanılarak gerçekleştirilmiştir. B hücresi ve MHC-II epitop tahminleri sonucunda örtüşen bölgeler belirlenerek aday epitoplar seçilmiştir. Belirlenen epitoplar antijenite, toksisite, suda çözünürlük, alerjenite ve hemolitik özellikler açısından çeşitli biyoinformatik araçlar kullanılarak değerlendirilmiştir.

Bulgular ve Sonuç: Gerçekleştirilen immünoinformatik analizler sonucunda, antijenite, toksisite, suda çözünürlük, alerjenite ve hemolitik özellikler bakımından uygun bulunan altı potansiyel epitop adayı belirlenmiştir. Seçilen epitopların amino asit dizileri sırasıyla TPGGQASNQEASQSPVEQQEGSQ (MSP1a), DQNTLQEAQQTKGAA (MSP1b), MGGDVKAERTQQVNK (MSP1b), CGTANSGSGSNCGTTGSNGNGK (MSP2), TVDPKNDTVAKLREYHKAFDAR (MSP5) ve VGDKKASDGD (MSP5) olarak belirlenmiştir. Elde edilen bulgular, *A. ovis* majör yüzey proteinlerinden türetilen epitopların serolojik tanıya yönelik peptit temelli antijen geliştirme çalışmalarında değerlendirilebilecek potansiyel adaylar olduğunu göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: *Anaplasma ovis*, majör yüzey proteinleri (MSP), İmmünoinformatik

Teşekkür: Bu çalışma, Ege Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü (Proje No: 33190) tarafından desteklenmiştir.

POSTER BİLDİRİ ÖZETLERİ

PB1-KUDUZ İMMÜNODİFÜZYON TESTİNDE PRESİPİTASYON ZONLARININ BELİRGİNLEŞTİRİLMESİ İÇİN TRİTON X-100 KONSANTRASYONUNUN OPTİMİZASYONU

Hülya Kaplan[2], Aslı Ataş[2], Refika Kamuran Tekişoğulları Kaya[1], Ece Kaya[1], Mohamed Markhı[2], Şükran Yılmaz[1]

[1]Türkiye Sağlık Enstitüleri Başkanlığı, Türkiye Aşı Enstitüsü, Türkiye
[2]Dollvet Biyoteknoloji A.Ş., Şanlıurfa, Türkiye

Giriş: Kuduz virüsü glikoproteini (G), virüsü nötralize eden antikor yanıtının uyarılmasından sorumlu temel yüzey antijenidir ve inaktive kuduz aşılarının kalite kontrolü, potens tayini ve standartlaştırılmasında kritik bir hedef moleküldür [1-3]. Tek radyal immünodifüzyon (Single Radial Immunodiffusion, SRID), deterjanla muamele edilen kuduz virüsünde açığa çıkan glikoproteinin spesifik antikorlarla oluşturduğu presipitasyon halkalarına dayalı in vitro miktar tayini ve antijenik değerlendirme yöntemidir [1,2,4,6]. Yöntemin performansı; deterjan türü ve konsantrasyonu, reaksiyon koşulları ve antiserum özgüllüğünden etkilenmektedir [2,3]. Kuduz aşılarının SRID analizinde Emulphogene BC-720 yaygın olarak kullanılmakla birlikte farklı deterjan ve yöntem modifikasyonları da değerlendirilmiştir [1,3,5,7]. Bu çalışmada SRID koşullarının optimize edilmesi, laboratuvar içi (in-house) hiperimmün serumun performansının ve farklı Triton X-100 konsantrasyonlarının presipitasyon zonu oluşumuna etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.
Yöntemler: SRID testi Mayner RE ve Williams MS yöntemleri [3,7] temel alınarak minör modifikasyonlarla gerçekleştirilmiştir. Deterjanla muamele edilen örnekler oda sıcaklığında inkübe edilerek antikor içeren agar tablalardaki 4 mm çaplı kuyucuklara yüklenmiş, üç günlük inkübasyon sonrası Coomassie Blue ile boyanmış, kurutulmuş ve presipitasyon halkalarının çapları ölçülmüştür.Test koşulları üç aşamada optimize edilmiştir: 1 Deterjan optimizasyonu: Laboratuvar içi hiperimmün serum ile %0,5, %0,4, %0,3 ve %0,2 Triton X-100 test edilmiş ve %0,2 seçilmiştir. 2 Standart antikor miktarı: EDQM Human Rabies Immunoglobulin BRP (HIG) standardının farklı hacimleri değerlendirilerek 8 µL HIG seçilmiştir. 3 Karşılaştırmalı analiz: EDQM HIG ve laboratuvar içi hiperimmün serum; DSÖ Referans Aşısı (7th WHO International Standard for Rabies Vaccine), laboratuvar içi Referans Antijen, A1, A2 ve ticari aşıdan oluşan panelde paralel test edilmiştir. Presipitasyon halkaları değerlendirilerek çapları ölçülmüştür.
Sonuçlar: Optimize edilen SRID koşulları (%0,2 Triton X-100 ve 8 µL antikor), inaktive kuduz aşılarının in vitro potens tayini için güvenilir, tekrarlanabilir ve hassas bir yöntem sunmaktadır [1,2]. Laboratuvar içi hiperimmün serum, standart HIG kadar güçlü, maliyet etkin ve sürdürülebilir alternatif bir antikor kaynağı oluşturmaktadır.
Tartışma ve Sonuç: En belirgin ve net sınırlı presipitasyon halkaları %0,2 Triton X-100 ile elde edilmiştir [3]. Antikor optimizasyonunda 8 µL EDQM HIG en yüksek çözünürlüğü sağlamıştır. Laboratuvar içi hiperimmün serumla elde edilen presipitasyon bölgesi çaplarının EDQM HIG değerleriyle karşılaştırılabilir olduğu ve literatürdeki benzer yöntemlerle paralellik gösterdiği belirlenmiştir [3,5].
Anahtar Kelimeler: Kuduz Aşısı, Tek radyal immünodifüzyon (SRID), Glikoprotein (G), Triton X-100, Hiperimmun serum

PB2-TOXOPLASMA GONDII IMC6 GENİNİN CRISPR/CAS9 İLE SİLİNMESİ: IN VITRO ATENÜASYON VE AŞI GELİŞTİRME YAKLAŞIMI

Ayşe Çarşanlı[1,2], Gizem Mutlu[1,2], Tuğçe Gizem Pehlivan[1,2], Ecem Su Koçkaya[1,3], Muhammet Karakavuk[1,2,4], Hüseyin Can[1,2,5], Aysu Değirmenci Döşkaya[1,2,6], Mert Döşkaya[1,2,6], Adnan Yüksel Gürüz[1,2,6], Özlem Günay Eşiyok[1,7]

[1]Ege Üniversitesi Aşı Geliştirme, Uygulama ve Araştırma Merkezi, İzmir, Türkiye
[2]Ege Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Aşı Çalışmaları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye
[3]Ege Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoteknoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye
[4]Ege Üniversitesi Ödemiş Meslek Yüksek Okulu, İzmir, Türkiye
[5]Ege Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Moleküler Biyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye
[6]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Parazitoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye
[7]Humboldt Üniversitesi, Moleküler Parazitoloji Ana Bilim Dalı, Berlin, Almanya

Giriş: Toksoplazmozis, dünya genelinde ve Türkiye'de yaygın görülen zorunlu hücre içi Toxoplasma gondii parazitinin neden olduğu zoonotik bir enfeksiyondur. T. gondii, farklı konakçı türleri içinde ve arasında çeşitli potansiyel bulaşma yolları geliştirmiştir. Fakültatif heteroksen bir yaşam döngüsüne sahip olup tüm sıcakkanlı hayvanları ve insanları enfekte edebilir. Özellikle küçükbaş hayvancılıkta abortus kaynaklı ciddi ekonomik kayıpların başlıca sebeplerinden biridir. Mevcut tek ticari aşı olan Toxovax®'ın (Innes vd., 2011) kullanım kısıtlılıkları nedeniyle yeni ve güvenilir aşı adaylarına ihtiyaç duyulmaktadır. Bu çalışmada, parazitin hücresel bütünlüğü, hareketi ve bölünmesinde kritik rol oynayan iç membran kompleksi 6 (IMC6) geninin (Khater vd., 2004; Mann ve Beckers, 2001) CRISPR/Cas9 genom düzenleme teknolojisiyle silinmesi ve oluşturulan mutantın veteriner amaçla kullanılabilecek bir canlı atenüe aşı potansiyelinin değerlendirilmesi hedeflenmiştir.
Yöntemler: IMC6 geninin parazit üzerindeki lokalizasyonu CRISPR/Cas9 aracılı 10xHemagglutinin (10xHA) epitopu ile etiketleme yöntemi kullanılarak saptanmıştır (Hortua Triana vd., 2018). Ardından, T. gondii suşunda IMC6 genini hedefleyen sgRNA molekülü tasarlanmış ve CRISPR/Cas9 sistemi ile gen nakavt işlemi homoloji yönlendirmeli onarım (HDR) stratejisi kullanılarak uygulanmıştır. Geni silinen parazitlerin morfolojileri, hücre kültürü ortamındaki in vitro gelişim düzeyleri ve çoğalma yetenekleri plak testi ve fenotipleme yöntemleriyle incelenmiştir.
Sonuçlar: IMC6-10xHA etiketli parazit hatlarında, IMC6 proteininin gerek yavru (daughter) hücrelerde gerekse olgun takizoitlerde iç membran kompleksine (IMC) başarılı bir şekilde lokalize olduğu tespit edilmiştir. IMC6 geninin CRISPR/Cas9 aracılığıyla nakavt edilmesi neticesinde parazit morfolojisinde belirgin değişimler gözlemlenmiş; tipik hilal formundaki takizoitlerin daha küresel/yuvarlak bir fenotip kazandığı saptanmıştır. Elde edilen Δimc6 mutant hattının in vitro koşullardaki adaptasyon ve çoğalma dinamikleri incelenmiştir. Mutant suşun genel litik döngü kapasitesi plak analizi ile atasal RHΔku80Δhxgprt suşuyla karşılaştırılmalı olarak değerlendirilmiş ve Δimc6 mutantının atasal suşa kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde çok daha az plak oluşturduğu ve oluşturulan plakların boyutlarında da belirgin bir küçülme belirlenmiştir. Ayrıca, mutant parazitin konak hücreyi istila (invazyon) kapasitesinde %50 oranında düşüş gerçekleştiği gösterilmiştir. Elde edilen tüm in vitro fenotipik ve fonksiyonel bulgular değerlendirilecek ve bu sonuçlar doğrultusunda, mutant suşun aşı potansiyelinin değerlendirilmesi amacıyla ileri in vivo deney aşamalarına geçilmesine karar verilecektir.
Anahtar Kelimeler: Toxoplasma gondii, CRISPR/Cas9, IMC6, Gen silme, Canlı zayıflatılmış aşı

Teşekkür: Bu çalışma, TÜBİTAK-BİDEB 2232-B Programı kapsamında desteklenen, Özlem Günay Eşiyok yürütücülüğündeki 121C146 numaralı proje kapsamında gerçekleştirilmiştir.

Kaynaklar

1. Hortua Triana, M. A., Márquez-Nogueras, K. M., Chang, L., Stasic, A. J., Li, C., Spiegel, K. A., Sharma, A., Li, Z. H., & Moreno, S. N. J. (2018). Tagging of Weakly Expressed Toxoplasma gondii Calcium-Related Genes with

High-Affinity Tags. The Journal of eukaryotic microbiology, 65(5), 709–721. https://doi.org/10.1111/jeu.12626

2. Innes, E. A., Bartley, P. M., Rocchi, M., Benavidas-Silvan, J., Burrells, A., Hotchkiss, E., ... & Katzer, F. (2011). Developing vaccines to control protozoan parasites in ruminants: dead or alive?. Veterinary parasitology, 180(1-2), 155-163.
3. Khater, E. I., Sinden, R. E., & Dessens, J. T. (2004). A malaria membrane skeletal protein is essential for normal morphogenesis, motility, and infectivity of sporozoites. The Journal of cell biology, 167(3), 425-432.
4. Mann, T., & Beckers, C. (2001). Characterization of the subpellicular network, a filamentous membrane skeletal component in the parasite Toxoplasma gondii. Molecular and biochemical parasitology, 115(2), 257-268.

PB3-COMPARISON OF THE DIAGNOSTIC PERFORMANCE OF RECOMBINANT TOXOPLASMA GONDII GRA1 PROTEIN PRODUCED IN PROKARYOTIC AND EUKARYOTIC EXPRESSION SYSTEMS FOR ELISA-BASED DIAGNOSIS OF OVINE AND FELINE TOXOPLASMOSIS

Selma Güngör[1], Tuğba Karakavuk[2], İrem Yücel[2], Mervenur Güvendi[1], İrem Yavuz[2], Seren Kaplan[2], Muhammet Karakavuk[2], Çağrı Kandemir[5], Turgay Taşkın[5], Mert Döşkaya[2], Cemal Ün[2], Adnan Yüksel Gürüz[2], Hüseyin Can[2], Özlem Günay Eşiyok[2], Gizem Mutlu[2], Aysu Değirmenci Döşkaya[2]

[1]Ege University Institute of Health Sciences, Department of Vaccine Studies, İzmir, Türkiye
[2]Ege University Vaccine Development Application and Research Center, İzmir, Türkiye
[3]Ege University Graduate School of Natural and Applied Sciences, Department of Biotechnology, İzmir, Türkiye
[4]Ege University Ödemiş Vocational School, İzmir, Türkiye
[5]Ege University Faculty of Agriculture, Department of Animal Science, İzmir, Türkiye
[6]Ege University Faculty of Medicine, Department of Parasitology, İzmir, Türkiye
[7]Ege University Faculty of Science Department of Biology Molecular Biology Section, İzmir, Türkiye

Introduction: Toxoplasma gondii is a widespread eukaryotic apicomplexan parasite infecting humans and livestock, particularly sheep and goats. Cats, the definitive hosts, play a major role in transmission, while infection during pregnancy in sheep can cause abortion and significant economic losses. Therefore, timely diagnosis is essential for effective disease management and prevention. Serological methods, including ELISA, IFAT, and MAT, are widely used for diagnosis and epidemiological screening. Several systems are available for recombinant protein production, with Escherichia coli being widely preferred because of its cost-effectiveness and well-established protocols. However, its limited PTM capacity may affect protein properties, highlighting the importance of comparing different expression systems for diagnostic applications.
Methods: In this study, GRA1 was recombinantly expressed in E. coli and HEK293F cells, purified by affinity chromatography, and evaluated as an ELISA antigen for the diagnosis of ovine and feline toxoplasmosis. Serum samples were classified as positive or negative using a commercial ELISA and subsequently used as reference samples. The diagnostic performance of E. coli- and HEK293F-derived rGRA1 ELISAs was compared with that of TLA-ELISA.
Results: The diagnostic performance of the three ELISAs varied according to the host species. In sheep sera, the E. coli-derived rGRA1 ELISA showed 93.8% sensitivity and 100% specificity, compared with 87.5% sensitivity and 92.3% specificity for the HEK293F-derived rGRA1 ELISA and 87.5% sensitivity and 84.6% specificity for the TLA-ELISA. In cat sera, TLA-ELISA showed the highest sensitivity and specificity (93.8% and 94.6%, respectively), while the E. coli- and HEK293F-derived rGRA1 ELISAs showed comparable sensitivities (81.3%) with specificities of 86.5% and 92.0%, respectively. Importantly, all three ELISAs detected anti-T. gondii IgG antibodies in all sheep with a history of abortion.
Discussion and Conclusion: Overall, E. coli-derived rGRA1 demonstrated a diagnostic performance comparable to that of HEK293F-derived rGRA1 and, in sheep sera, showed higher sensitivity and specificity than both HEK293F-derived rGRA1 and TLA. These findings suggest that mammalian expression does not provide a clear diagnostic advantage for GRA1. Considering its cost-effectiveness and established production procedures, E. coli-derived rGRA1 represents a promising and reliable recombinant antigen for ELISA-based serodiagnosis of ovine and feline toxoplasmosis.
Keywords: Toxoplasmosis, ELISA

Acknowledgements: This study was supported by the grant given by the Scientific Research Projects Branch Directorate of Ege University, Turkey (Grant No: 29652) to Aysu Değirmenci Döşkaya.

PB4-IMMUNOGENICITY AND PROTECTIVE EFFICACY OF A scoGRA8 DNA VACCINE AGAINST OVINE TOXOPLASMOSIS

Seren Kaplan Mansuroğlu[1], Muhammet Karakavuk[1], Çağrı Kandemir[2], Hüseyin Can[1], Tuğba Karakavuk[1], İrem Yavuz[1], Gizem Mutlu[1], Ceren Gül[1], Şengül Can[3], Turgay Taşkın[2], Hayrullah Bora Ünlü[2], Özlem Günay Eşiyok[1], Adnan Yüksel Gürüz[1], Mert Döşkaya[1], Aysu Değirmenci Döşkaya[1]

[1]Ege University Vaccine Development Application and Research Center, İzmir, Türkiye
[2]Ege University Faculty of Agriculture, Department of Animal Science, İzmir, Türkiye
[3]Manisa Celal Bayar University, Research Entrepreneurship and Innovation Coordination Center, Yunusemre, Manisa, Türkiye

Introduction: Ovine toxoplasmosis, caused by Toxoplasma gondii, causes major reproductive and economic losses in sheep and poses a zoonotic concern. Although TOXOVAX®, based on the live attenuated S48 strain, is the only commercial vaccine, its shelf life, storage requirements, and use of a live parasite limit its application. This study aimed to develop a GRA8-based DNA vaccine and evaluate its immunogenicity and protective potential.
Methods: GRA8 (ToxoDB: TGME49_254720) was characterized in silico for physicochemical properties, antigenicity, solubility, allergenicity, and potential immunogenic regions. T- and B-cell epitopes were predicted using IEDB, BepiPred, and ElliPro. MHC class I and II epitopes were evaluated using ANN 4.0 and NetMHCIIpan 4.1, respectively, with homologous ovine MHC alleles identified through the IPD-MHC database and sequence similarity analysis. Candidate epitopes were further screened for antigenicity, solubility, and toxicity. The sheep codon-optimized GRA8 (scoGRA8) gene was cloned into pVAX1, and recombinant protein expression was confirmed in HEK293T cells by Western blotting, IFAT, and qPCR. Sheep received three administrations of pVAX1-scoGRA8 by IM or IM+EP, while PBS was administered intramuscularly to controls. Humoral and cellular responses were assessed by peptide and TLA ELISA, Western blotting, and cytokine ELISA. Following controlled mating, pregnant ewes were challenged intravenously with 10^5 RH/Ankara tachyzoites during the second to third month of gestation. Abortion was monitored, and placental parasite burden was quantified by qPCR.
Results: pVAX1-scoGRA8 successfully expressed recombinant GRA8. Both vaccinated groups showed significantly increased anti-GRA8 IgG responses and $CD8^+$ T-cell IFN-γ secretion compared with PBS controls. No significant differences were observed between IM and IM+EP groups. No abortions occurred following challenge; however, placental T. gondii burden was significantly reduced in both vaccinated groups compared with PBS administered control group ($p < 0.05$).
Discussion and Conclusion: The induction of antigen-specific humoral and cellular responses, together with reduced placental parasite burden, supports the potential of pVAX1-scoGRA8 as a DNA vaccine candidate against ovine toxoplasmosis. The absence of abortion across all groups warrants cautious interpretation of clinical protection, while the reduction in placental parasite burden supports further investigation of vaccine efficacy.
Keywords: Toxoplasma gondii, DNA vaccine, GRA8, pVAX1-scoGRA8, ovine toxoplasmosis

Acknowledgements: This research was supported by Council of Higher Education (YÖK)-Research Universities Support Program (ADEP) under supervision of Ege University Scientific Research Projects Branch Directorate (Project No: 25279) to Mert Döşkaya.

PB5-ÇİFTLİK HAYVANLARINDA ACE2 VARYANTLARININ BELİRLENMESİ VE REKOMBİNANT ACE2 PROTEİNLERİ İLE SARS-COV-2 SPIKE PROTEİNİ ARASINDAKİ ETKİLEŞİMLERİN İNCELENMESİ

Mervenur Güvendi[1,2], Ecem Su Koçkaya[1,2], İrem Yavuz[2,3] Ecem Sürgeç[4], İrem Yücel[2,3], Sedef Erkunt Alak [2,4], Hüseyin Can[2,3,4], Muhammet Karakavuk[2,3,4], Aysu Değirmenci Döşkaya[2,3,5], Adnan Yüksel Gürüz[2,3,5], Mert Döşkaya[2,3,5], Cemal Ün[2,3,4]

[1]Ege Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoteknoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye
[2]Ege Üniversitesi, Aşı Geliştirme, Uygulama ve Araştırma Merkezi, İzmir, Türkiye
[3]Ege Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Aşı Çalışmaları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye
[4]Ege Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye
[5]Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Parazitoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye
[6]Ege Üniversitesi, Ödemiş Meslek Yüksekokulu, İzmir, Türkiye

Giriş ve Amaçlar: SARS-CoV-2'nin çiftlik hayvanlarındaki bulaş profilini araştırmak "Tek Sağlık" (One Health) yaklaşımı için kritik önem taşımaktadır. Bu çalışmada, keçi, koyun, sığır ve manda türlerinden Spike proteinine en iyi bağlanacak ACE2 gen varyantları taranmış ve *in silico* docking analizi gerçekleştirilmiştir. Seçilen varyantlar HEK293F hücrelerinde eksprese edilmiş, kolon kromatografisi ile saflaştırılmış ve ELISA ile Spike proteinine bağlanmaları test edilmiştir. Sonuçlar, türler arasında ACE2-Spike etkileşimi arasında farklılıklar olduğunu göstermiştir. Bu yaklaşım, çiftlik hayvanlarının duyarlılığının ve potansiyel zoonotik risklerin izlenmesi için güçlü bir temel oluşturmaktadır.
Çiftlik hayvanlarının SARS-CoV-2'ye duyarlılığının belirlenmesi, "Tek Sağlık" yaklaşımı açısından hayati önem taşımaktadır. Bu çalışma; keçi, koyun, sığır ve manda türlerine ait, Spike proteini ile en yüksek etkileşimi gösteren ACE2 gen varyantlarını *in silico* docking analizleriyle belirlenmesi, bu proteinlerin rekombinant olarak üretilmesi ve bağlanma profillerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.
Gereç ve Yöntemler: Hedef varyantlar; koyun, keçi, sığır ve manda türlerinin PCR ile çoğaltılmış ACE2 gen bölgelerinden, genetik çeşitlilik ve spike proteinine yönelik *in silico* docking skorları temel alınarak seçilmiştir. Seçilen genler pcDNA3.1 vektörüne klonlanmış ve rekombinant protein üretimi için HEK293F hücre hattına transfekte edilmiştir. Kültür süpernatanında elde edilen proteinler kolon kromatografisi kullanılarak saflaştırılmıştır. Son olarak, saflaştırılmış ACE2 proteinlerinin SARS-CoV-2 spike proteinine olan bağlanma afiniteleri ELISA testiyle karşılaştırılmıştır.
Bulgular: PCR taraması sonucunda belirlenen 6 adet keçi ACE2 proteini varyantının spike proteini ile bağlanma afinitesi skoru -279.71 ile -339.39 arasında değişirken, tek bir koyun ACE2 varyantı saptanmış olup bağlanma afinite skoru -339.9 olarak bulunmuştur. Sığır ACE2 proteini için -308,45 afinite skoru, manda ACE2 proteini için ise -337.81 afinite skoru tahmin edilmiştir. ACE2 varyantları HEK293F hücre hattında başarıyla rekombinant olarak eksprese edilmiş ve kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır. Saflaştırılmış protein SDS-PAGE ve Western Blot yöntemleri ile başarılı şekilde doğrulanmıştır. ELISA sonuçları, seçilen ACE2 varyantlarının Spike proteini ile farklı bağlanma kinetikleri sergilediğini ve türler arasında afinite açısından belirgin farklar bulunduğunu göstermiştir.
Sonuç: Rekombinant ACE2 varyantlarının üretimi ve ELISA tabanlı bağlanma deneyleri, çiftlik hayvanları arasında SARS-CoV-2 duyarlılığı bakımından önemli türler arası farklar bulunduğunu göstermiştir. Bu yaklaşım, Tek Sağlık çerçevesinde potansiyel zoonotik risklerin izlenmesi için güçlü bir temel sağlamaktadır.
Anahtar Kelimeler: Tek Sağlık, ACE2, SARS-CoV-2, Çiftlik hayvanları

PB6-DEVELOPMENT OF AN ADENOVIRAL VECTOR-BASED VACCINE CANDIDATE EXPRESSING THE TOXOPLASMA GONDII GRA1 ANTIGEN

Tuğba Karakavuk[1], Seren Kaplan Mansuroğlu[2,3], Öykü Kerimoğlu[2,3], Hüseyin Can[2,3,4], Özlem Günay Eşiyok[2,3], Aysu Değirmenci Döşkaya[2,3,5], Adnan Yüksel Gürüz[2,3,5], Mert Döşkaya[2,3,5], Muhammet Karakavuk[2,3,6]

[1]Ege University Graduate School of Natural and Applied Sciences, Department of Biotechnology, İzmir, Türkiye
[2]Ege University Vaccine Development, Application and Research Center, İzmir, Türkiye
[3]Ege University Graduate School of Health Sciences, Department of Vaccine Studies, İzmir, Türkiye
[4]Ege University Faculty of Science, Department of Molecular Biology, İzmir, Türkiye
[5]Ege University Faculty of Medicine, Department of Parasitology, İzmir, Türkiye
[6]Ege University Ödemiş Vocational School, İzmir, Türkiye

Introduction: Toxoplasma gondii is a protozoan parasite of great importance to human and animal and causes toxoplasmosis. There is no effective treatment for chronic infection; furthermore, an effective vaccine has not yet been developed. T. gondii is a significant cause of abortion in sheep and goats. Therefore, preventing infection is important from both a public health and an economic perspective. This study aimed to develop an adenoviral vector-based vaccine expressing the GRA1, which plays a critical role in the intracellular life cycle of T. gondii and possesses strong immunogenic properties.
Methods: To this purpose, the GRA1 gene was analysed using bioinformatics tools and specific primers were designed for cloning of the GRA1 gene into the target vector. The GRA1 gene was cloned into the pAdenoX-CMV vector using the In-Fusion cloning and transformed into Stellar E. coli competent cells. Colonies growing on LB agar containing ampicillin were screened by PCR. Positive clones were processed according to the NucleoBond Xtra Plasmid DNA Purification Kit, and the plasmid DNA was purified. Expression and preliminary validation of the transfection process were carried out in HEK293T cells. The pAdenoX-GRA1 plasmid was linearized using the PacI restriction enzyme to initiation of the adenoviral DNA replication cycle. Then, pAdenoX-GRA1 was transfected into AdenoX-293 cells in according to the CalPhos™ Mammalian Transfection Kit protocol.
Results: Following the In-Fusion cloning procedure the colonies were screened with PCR using the screening primers. A band of approximately 2500 bp, consistent with the expected size, was observed in the positive colonies. The presence of GRA1 in pAdenoX-CMV was further confirmed using GRA1 specific In-Fusion primers. The positive clone was subjected to large scale plasmid DNA production and purification. GRA1 protein expression in HEK293T cells was detected by IFAT and protein band corresponding to GRA1 was detected by Western blot analysis.
Discussion and Conclusion: Cytopathic effects (CPE) indicating recombinant adenovirus production in AdenoX-293 cells are currently being monitored. Following transfection, the titers of the recombinant adenoviruses will be determined, and high-titer cultures will be purified. The immunogenicity and protective potential of the resulting vaccine candidate will be investigated in a mouse model.
Keywords: Toxoplasma gondii, GRA1, Adenoviral vector vaccine

PB7-IN SILICO B- AND T-CELL EPITOPE MAPPING OF THE NDV FUSION PROTEIN: A FIELD ISOLATE FROM TÜRKİYE VERSUS VACCINE AND CHALLENGE STRAINS

Kübra Erdoğan-Göver[1,2], Murat Kaplan[3], Çağrı Kandemir[4], Oğuzhan Ayar[5], Abdurrahman Anıl Çağırgan[6], Özge Yılmaz Çağırgan[5], Mehmet Noturoğlu[3], Sadık Eren[5], Özer Hakan Bayraktar[4], Yalın Yıldırım[7], Muhammet Karakavuk[2,8,9], Hüseyin Can[2,8,10], Aysu Değirmenci Döşkaya[2,8,11], Ahmet Çabuk[1], Mert Döşkaya[2,8,11], Pınar Aytar Çelik[1]

[1]Eskişehir Osmangazi University, Graduate School of Natural and Applied Sciences, Department of Biotechnology and Biosafety, Eskişehir, Türkiye
[2]Ege University, Vaccine Development Application and Research Center, İzmir, Türkiye
[3]Republic of Türkiye Ministry of Agriculture and Forestry, Bornova Veterinary Control Institute, Virology Laboratory, İzmir, Türkiye
[4]Ege University, Faculty of Agriculture, Department of Animal Science, İzmir, Türkiye
[5]Republic of Türkiye Ministry of Agriculture and Forestry, Bornova Veterinary Control Institute, Poultry Disease Control Laboratory, İzmir, Türkiye
[6]Republic of Türkiye Ministry of Agriculture and Forestry, Bornova Veterinary Control Institute, Rabies Diagnostic Laboratory, İzmir, Türkiye
[7]University Medical Center Hamburg-Eppendorf, University Heart and Vascular Center Hamburg, Department of Cardiovascular Surgery, Hamburg, Germany
[8]Department of Vaccine Studies, Institute of Health Sciences, Ege University, İzmir, Türkiye
[9]Ödemiş Vocational School, Ege University, İzmir, Türkiye
[10]Department of Biology Molecular Biology Section, Faculty of Science, Ege University, İzmir, Türkiye
[11]Department of Parasitology, Faculty of Medicine, Ege University, İzmir, Türkiye

Introduction and Aim: Newcastle disease virus (NDV) causes substantial economic losses in poultry production. The fusion (F) protein, which mediates viral entry into host cells, is a primary target of neutralizing antibodies and serves as a critical vaccine antigen. Most commercial NDV vaccines rely on the genotype II the LaSota strain. However, genetically divergent strains circulate under field conditions, highlighting the need to evaluate antigenic concordance between vaccine strains and circulating isolates. The Herts (Weybridge 33/56) strain, used as the reference challenge strain in the European Pharmacopoeia immunogenicity testing, provides an additional benchmark. This study aimed to identify B- and T-cell epitopes on the F protein of an NDV field isolate from Türkiye using an *in silico* approach and to compare its epitope profile with those of LaSota and Herts 33 strains.
Methods: F protein sequences were retrieved from GenBank. Physicochemical properties and transmembrane regions were predicted using ExPASy ProtParam and DeepTMHMM. 3D structures were modeled with AlphaFold3 and visualized in PyMOL. Amino acid variations were examined using MSA Viewer v1.26.0. Linear B-cell epitopes were predicted using BcePred and ABCPred, whereas conformational epitopes were predicted using ElliPro and DiscoTope 3.0. MHC-I and MHC-II epitopes were predicted with NetMHCpan 4.1 EL and NetMHCIIpan 4.1 EL. Candidate epitopes were screened against the *Gallus gallus domesticus* proteome via BLASTp to exclude host-homologous sequences. Molecular docking with MHC molecules was performed using HADDOCK 2.4.
Results and Conclusion: The field isolate F protein shared 88.97% and 90.42% aa identity with LaSota and Herts 33. Several aa variations localized within predicted epitope regions potentially affecting antibody recognition. Potential interactions between selected epitopes and MHC molecules were also investigated. Overall, antigenic compatibility between existing vaccine strains and field isolates warrants further evaluation at the epitope level.
Keywords: NDV, fusion protein, epitope mapping, immunoinformatics
Acknowledgements: This study was supported by Eskişehir Osmangazi University within the scope of the Priority Areas Project Programme (Project no: ÖNAP-TOA-2025-3313). Kübra Erdoğan-Göver was supported by the Council of Higher Education (YÖK) 100/2000 and TÜBİTAK BİDEB 2211-A PhD Scholarship Programme.

PB8-TİP 1 DİYABET İÇİN TOLEROJENİK AŞI YAKLAŞIMLARI

Ezgi Coşkun[1,2], Mervenur Güvendi[1,3], Hüseyin Can[1,2,4], Aysu Değirmenci Döşkaya[1,2,5], Adnan Yüksel Gürüz[1,2,5], Mert Döşkaya[1,2,5], Muhammet Karakavuk[1,2,6]

[1]Ege Üniversitesi Aşı Geliştirme, Uygulama ve Araştırma Merkezi, İzmir, Türkiye
[2]Ege Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Aşı Çalışmaları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye
[3]Ege Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoteknoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye
[4]Ege Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Moleküler Biyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye
[5]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Parazitoloji Anabilim Dalı, Türkiye, İzmir
[6]Ege Üniversitesi Ödemiş Meslek Yüksekokulu, İzmir, Türkiye

Giriş ve Amaç: Tip 1 Diyabet (T1D), pankreasın insülin üreten β-hücrelerine karşı gelişen otoimmün yanıt sonucu ortaya çıkan kronik bir hastalıktır. Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) 11. Baskı Atlası/T1D Endeksi Sürüm 3.0, 202 ülke/bölge için 2025 yılına ait sayıları tahmin etmiş ve 2040 yılına yönelik projeksiyonlar oluşturmuştur; bu verilere göre, küresel çapta T1D ile yaşayan tahmini 9,5 milyon kişi bulunmaktayken bu popülasyonun 2040 yılında 14,7 milyon kişi olacağı öngörülmektedir. (1). Bu çalışmada, Tip 1 Diyabet'e karşı geliştirilen terapötik aşı yaklaşımları ve klinik bulguların incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada, protein/epitop ve peptit temelli, DNA ve mRNA aşıları, hücre temelli ve antijen spesifik olmayan immünomodülatör yaklaşımlar incelenmiştir. Geliştirilen aşı platformları antijen/hedef molekül, aşı veya immünoterapi platformu, uygulama yolu, çalışma modeli (hayvan/insan), immünolojik etkiler ve klinik sonuçlar açısından değerlendirilmiştir.

Bulgular: Farklı platformlar kullanılarak çeşitli aşı çalışmaları yürütülmüştür. Örneğin yakın zamanda gerçekleştirilen Faz I klinik çalışmasında, PPI, TGF-\beta1, IL-10 ve IL-2 genlerini birlikte kodlayan yenilikçi bir DNA aşısı, evre 3 T1D'li yetişkinlerde yan etki açısından güvenli ve iyi tolere edilebilir bulunmuştur (2). Buna benzer olarak preklinik düzeyde proinsülin DNA aşısı BHT-3021 ile bir çalışma yapılmıştır (3). Protein temelli yaklaşımlardan GAD65-Alum, erken çalışmalarda immünolojik yanıtları modüle etmiş olsa da, klinik çalışmalarda C-peptid korunumu ve insülin gereksinimi üzerine tutarlı ve anlamlı bir klinik fayda gösterilememiştir (4). Peptit temelli çalışmalarda ise NBI-6024, Faz I'de immünomodülatör etkiler göstermesine rağmen Faz II'de C-peptid korunumu açısından plaseboya anlamlı üstünlük gösterememiştir (5). Proinsülin peptidi ise C-peptid korunumu ve IL-10 ile FoxP3^{+} Treg yanıtlarında artış ile ilişkilendirilmiştir (6). AG019 (proinsülin + IL-10), erken faz çalışmalarda iyi tolere edilmiş ve immünolojik etkiler göstermiştir (7). Buna ek olarak, GAD65 epitopları ve CTB (Kolera toksini subunit B) konjuge edilerek oluşturulan mRNA transkriptleri lipid nanopartiküller ile birleştirilerek uygulanmış ve umut vadeden sonuçlar elde edilmiştir (8).

Sonuç: T1D için aşı çalışmaları Faz III klinik araştırmalara kadar ilerlemiş olsa da, bugüne kadar hastalığı önleyen veya β-hücre kaybını kalıcı olarak durduran etkinliği kanıtlanmış bir aşı geliştirilememiştir. T1D tolerojenik aşı araştırmaları, klasik antijen/peptit uygulamalarından DNA ve mRNA gibi nükleik asit tabanlı platformlara doğru ilerlemiş; ancak preklinik başarıların klinik etkinliğe aktarılması hâlen temel bir araştırma sorunu olmaya devam etmektedir. Bu bağlamda yenilikçi aşı platformlarının geliştirilmesi ve antijen keşfi çalışmaları önem arz etmektedir.

Kaynaklar

1. Ogle et al.,2025. Global type 1 diabetes prevalence, incidence, and mortality estimates 2025: Results from the International diabetes Federation Atlas, 11th Edition, and the T1D Index Version 3.0. Diabetes Res Clin Pract. 2025;225:112277. doi: 10.1016/j.diabres.2025.112277.
2. Greenbaum et al., 2026. Phase I Clinical Trial of Islet Antigen-Specific Plasmid Coexpressing Tolerogenic Proteins Demonstrates Safety in Adults With Type 1 Diabetes. Diabetes. 2026;75(3):506-518. doi: 10.2337/db25-0777.

3. Roep et al. 2013. Plasmid-encoded proinsulin preserves C-peptide while specifically reducing proinsulin-specific CD8$^+$ T cells in type 1 diabetes. Sci Transl Med. 2013;5(191):191ra82. doi: 10.1126/scitranslmed.3006103.
4. Wherrett et al. 2011. Antigen-based therapy with glutamic acid decarboxylase (GAD) vaccine in patients with recent-onset type 1 diabetes: a randomised double-blind trial. Lancet. 2011;378(9788):319-27. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60895-7.
5. Alleva et al. 2006. Immunomodulation in type 1 diabetes by NBI-6024, an altered peptide ligand of the insulin B epitope. Scand J Immunol. 2006;63(1):59-69. doi: 10.1111/j.1365-3083.2005.01705.x.
6. Alhadj et al. 2017. Metabolic and immune effects of immunotherapy with proinsulin peptide in human new-onset type 1 diabetes. Sci Transl Med. 2017;9(402):eaaf7779. doi: 10.1126/scitranslmed.aaf7779.
7. Mathieu et al., 2024. A first-in-human, open-label Phase 1b and a randomised, double-blind Phase 2a clinical trial in recent-onset type 1 diabetes with AG019 as monotherapy and in combination with teplizumab. Diabetologia. 2024;67(1):27-41. doi: 10.1007/s00125-023-06014-2.
8. Chen et al., 2024. LNP-mRNA vaccine prevents type 1 diabetes in non-obese diabetes mice. J Control Release. 2024;375:513-523. doi: 10.1016/j.jconrel.2024.09.020.

PB9-LEISHMANIA INFANTUM LACK PROTEİNİNİN İMMÜNOİNFORMATİK ANALİZİ VE MULTİ-EPİTOP AŞI ADAYI TASARIMI

Özge Dülek[1,2], Muhammet Karakavuk[2,3,4], Aysu Değirmenci Döşkaya[2,3,5], Cemal Ün[1,2,3], Adnan Yüksel Gürüz[2,3,5], Mert Döşkaya[2,3,5], Hüseyin Can[1,2,3]

[1]Ege Üniversitesi Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Moleküler Biyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye
[2] Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Aşı Çalışmaları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye
[3]Ege Üniversitesi Aşı Geliştirme Uygulama ve Araştırma Merkezi, İzmir, Türkiye
[4]Ege Üniversitesi Ödemiş Meslek Yüksek Okulu, İzmir, Türkiye
[5]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Parazitoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Giriş ve Amaç: Leishmaniasis, Leishmania cinsi protozoon parazitlerin neden olduğu, enfekte dişi kum sinekleri (Tatarcıkgiller; Phlebotominae) aracılığıyla bulaşan önemli bir vektör kaynaklı hastalıktır. Hastalık, kutanöz, visseral ve mukokutanöz olmak üzere başlıca klinik formlarda görülmekte olup visseral leishmaniasis, sistemik tutulumuyla ciddi halk sağlığı sorunlarına yol açabilmektedir. Türkiye'de kutanöz leishmaniasis (şark çıbanı) ve visseral leishmaniasis (kala-azar) olmak üzere iki temel klinik form görülmekte; kutanöz leishmaniasis olgularında başlıca etken *Leishmania tropica*, visseral leishmaniasis olgularında ise *Leishmania infantum* olarak bildirilmektedir. Hastalığın vektörü Phlebotomus cinsine bağlı kum sinekleri olup köpekler *L. infantum*'un önemli rezervuar konakları arasında yer almaktadır. Köpeklerde visseral leishmaniasis'e karşı protein Q temelli LetiFend ve *L. infantum* LACK proteinini kodlayan plazmid DNA temelli Neoleish aşıları geliştirilmiş olmakla birlikte, insanlarda kullanılabilen ruhsatlı bir aşı bulunmamaktadır. Bu durum, hastalığa karşı yeni aşı adaylarının geliştirilmesine yönelik araştırmaların önemini ortaya koymaktadır. Bu çalışmada, *L. infantum*'un immünolojik açıdan önemli proteinlerinden biri olan LACK proteininin B hücresi, MHC-I aracılı $CD8^+$ ve MHC-II aracılı $CD4^+$ T hücresi epitoplarının *in silico* yöntemlerle belirlenmesi; elde edilen epitopların suda çözünürlük ve toksisite özellikleri açısından değerlendirilmesi ve proteinin fizikokimyasal ve yapısal karakterizasyonunun gerçekleştirilmesi amaçlanmıştır. Uygun epitopların bağlayıcı linker dizileri aracılığıyla birleştirilmesiyle multi-epitop aşı konstraktı oluşturulmuş ve bu çalışmanın, *L. infantum*'a karşı yeni aşı adaylarının geliştirilmesine yönelik biyoinformatik temelli araştırmalara katkı sağlaması hedeflenmiştir.

Gereç ve Yöntem: *Leishmania infantum* LACK proteinine ait AAA91208.1 erişim numaralı amino asit dizisi referans sekans olarak kullanılmıştır. B hücre epitoplarının belirlenmesi amacıyla lineer epitop tahmini BepiPred, konformasyonel epitop tahmini ise DiscoTope araçları kullanılarak gerçekleştirilmiş ve her iki analizde örtüşen bölgeler dikkate alınarak potansiyel B hücre epitopları belirlenmiştir. T hücre epitopları, MHC-I için NetMHCpan ve MHC-II için NetMHCIIpan araçları kullanılarak tahmin edilmiş; her iki analizde de eluted ligand (EL) yöntemine ait sonuçlar esas alınmıştır. B ve T hücre epitoplarının nihai seçiminde çözünürlük ve toksisite tahminleri ile konak proteomuyla benzerlik analizleri değerlendirilmiş; uygun özellikleri taşıyan ve konak proteinleriyle benzerlik göstermeyen epitoplar seçilmiştir. Seçilen B ve T hücre epitopları kullanılarak multi-epitop aşı konstraktı oluşturulmuştur. Konstrakt tasarımında B hücre epitopları arasına GPGPG, T hücre epitopları arasına ise GPGPG ve KK linker dizileri yerleştirilmiştir. Ayrıca, konstraktın N-terminaline PPGVS linker dizisi aracılığıyla RS-09 (APPHALS) peptidine bağlanan PADRE yardımcı T hücre epitopu eklenmiş, C-terminaline ise saflaştırma amacıyla 6×His etiketi yerleştirilmiştir.

Bulgular ve Sonuç: *Leishmania infantum* LACK proteinine yönelik gerçekleştirilen *in silico* analizler sonucunda, multi-epitop aşı konstraktının tasarımında kullanılmak üzere 2 B hücresi, 48 MHC-I ve 28 MHC-II epitopu olmak üzere toplam 78 epitop seçilmiştir. Seçilen epitoplar kullanılarak çoklu epitop aşı konstraktı oluşturulmuştur. Aşı konstraktının antijenite değerlendirmesinde IApred tarafından 0,67 IA skoru elde edilmiş ve yapı yüksek antijenite düzeyinde sınıflandırılmıştır. AllerTOP analizi sonucunda konstrakt yapısı alerjen olmayan olarak tahmin edilmiş, PepCalc analizi ise suda çözünür olduğunu göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: *Leishmania infantum*, LACK proteini, çoklu epitop aşı, immünoinformatik

PB10-SIĞIRLARDA SOLUNUM SİSTEMİ HASTALIKLARINA KARŞI RUHSATLI AŞILARDA TÜRKİYE VE DÜNYA

Zeynep Şevval Aktan[1], Ali Uslu[1]

[1]Selçuk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı, Konya, Türkiye

Sığırlarda solunum sistemi hastalıkları (BRD), birden fazla viral ve bakteriyel patojenin ve çevresel faktörlerin etkili olabildiği, dünyada ciddi ekonomik kayıplara neden olan bir sağlık sorunudur (7). Etkenler arasında başlıca BoHV-1, BRSV, BVDV, Parainfluenza-3, *Mannheimia haemolytica, Pasteurella multocida, Mycoplasma bovis* ve *Histophilus somni* yer almaktadır (5). Aşılama, bu enfeksiyonlarla mücadelede oldukça önemlidir. *M. haemolytica* aşıları ağırlıklı olarak S1 ve S2 serotiplerini kapsar, serotipler arası koruma sınırlıdır. Türkiye'de *M. haemolytica* izolatlarında serotip 6 baskın bulunmuş (%43,07), çoklu ve yaygın ilaç direnci yüksek saptanmıştır (1, 2). Bu durum, yerel etkene uygun aşıların önemini artırmaktadır.

Türkiye'de bir veteriner aşısı, Veteriner Tıbbi Ürünler Yönetmeliği'ne göre Tarım ve Orman Bakanlığı'ndan pazarlama izni olmadan üretilemez, ithal edilip satılamaz. Bu nedenle dünyada bir aşının varlığı, onun Türkiye'de kullanılabileceği anlamına gelmemektedir. Tablo 1'de Türkiye'de BRD'ye yönelik ruhsatlı aşılar özetlenmiştir (8). Yerli aşı üretimi, veteriner aşı kullanımının yaklaşık %10-15'ini karşılamakta ve BRD'yekarşı aşılarda inaktif *Pasteurella multocida ve Mannheimia haemolytica* aşıları öne çıkmaktadır. *Mycoplasma bovis*'e yönelik ise ruhsatlı bir aşı bulunmamakta, ancak otovaksin hazırlanmaktadır (4). Diğer ülkelerde de aşı çeşitliliği fazladır. Örneğin Birleşik Krallık'ta BRD'ye yönelik 19 adet aşı mevcuttur (6). Tablo 2'de Türkiye'de ruhsatlandırılmamış aşılardan temsilci ürünler verilmiştir. ABD'de ruhsatlandırılmışolan Titanium 5 gibi aşılarda BoHV-1, BVDV, PI3 ve BRSV etkenleri atenüe olarak bulunur (3) ve Türkiye'de ruhsatlı ürünler arasında bulunmamaktadır.

Türkiye'de ruhsatlı BRD aşıları inaktif, karma ve bakteriyel ürünlerde zengindir. ABD'de yaygın olan, dört etkeni birlikte içeren tamamı atenüe kombine aşılar ise bulunmamaktadır. Bakteriyel aşılarda ise yerel izolatlara, örneğin *M. haemolytica* için S6 serotipine uygun ürünlere ihtiyaç duyulabilir. Fareler üzerinde, *M. haemolytica* S6'yı da kapsayan bir aşı çalışması yürütülmüştür (1) ancak sığırlar üzerindeki etkinliği henüz bilinmemektedir.

Tablo 1. Türkiye'deki ruhsatlı BRD aşıları

Aşı	Firma	Etken	Tip
Resbovis-Max	Dollvet	BRSV, BoHV-1, BVDV, BPI-3, *M. haemolytica* A1 ve lökotoksini, *P. multocida*	İnaktif
Hemopast-B	VETAL	*P. multocida, M. haemolytica* A1	İnaktif
Pastomix	ATAFEN	*P. multocida, M. haemolytica* A1 ve A2	İnaktif
Rispoval 4	Zoetis	BRSV, BPI-3, BoHV-1, BVDV	İnaktif
Rispoval Rs+PI3	Zoetis	BPI-3, BRSV	
Bovalto Respi-3	Boehringer	BRSV, BPI3, *M. haemolytica* A1	İnaktif
Bovalto Respi Intranasal	Boehringer	BPI-3, BRSV	İnaktif
Bovela	Boehringer	BVDV	Atenüe
Divence Penta	HIPRA	BRSV, BoHV-1, BPI-3, BVDV	Karma
Hiprabovis 4	HIPRA	BoHV-1, BPI-3, BVDV, BRSV	Karma
Hiprabovis Balance	HIPRA	BVDV, BPI-3, BRSV	Karma
Hiprabovis IBR marker Live	HIPRA	BoHV-1	Atenüe
Hiprabovis Somni/Lkt	HIPRA	*M. haemolytica* A1, *Histophilus somni*	İnaktif
Nasym	HIPRA	BRSV	Atenüe
Bovilis Intranasal RSP Live	Intervet	BRSV, BPI-3	Atenüe
Bovilis Bovipast RSP	Intervet	BRSV, BPI-3, *M. haemolytica* A1	İnaktif
Bovilis BVD	Intervet	BVDV	İnaktif

Bovilis IBR Marker Live	Intervet	BoHV-1	Atenüe
Bovilis IBR Marker inac	Intervet	BoHV-1	İnaktif
Bio Bos IBR Marker Inact	Intermed	BoHV-1	İnaktif

Tablo 2. Yurt dışında bildirilen ve Türkiye'de bulunmayan bazı aşılar

Aşı	Firma	Etken	Tip	Ülke
Titanium 5	Elanco	BoHV-1, BVDV-1/2, PI3, BRSV	Atenüe	ABD
Express 5	Boehringer	BoHV-1, BVDV-1/2, PI3, BRSV	Atenüe	ABD
Pyramid 5	Boehringer	BoHV-1, BVDV-1/2, PI3, BRSV	Atenüe	ABD
Bovalto Respi 4	Boehringer	BRSV, BPI-3, BVDV, *M. haemolytica* A1	İnaktif	BK
Nasalgen IP	Intervet (MSD)	BoHV-1, PI3	Atenüe	ABD
Bovi-Shield GOLD 5	Zoetis	BoHV-1, BVDV-1/2, PI3, BRSV	Atenüe	ABD
Rispoval 3	Zoetis	BPI-3, BRSV, BVDV	Karma	BK
Rispoval Pasteurella	Zoetis	*M. haemolytica* A1	İnaktif	BK
Pneumovac plus	Animal HealthDistributorsLimited	BPI-3, BRSV, BVDV, *M. Haemolytica* A1	İnaktif	BK
Protivity	Zoetis	*M. bovis*	Atenüe	ABDveBK

Kaynaklar

1. Balevi, A., İlban, A., Uslu, A., Toslak, E. E., Sayın, Z., Gölen, G. S., Erganis, O. (2025). Comparisonof total IgG and neutralizing antibody responses to a novel trivalent recombinant Mannheimiahaemolytica vaccin e containing serotype 6. *Microbial Pathogenesis*, *207*, 107875.
2. Balevi A, Toslak EE, Uslu A, Sayın Z and Erganis O (2025) Immunogenicity and protective efficacyof seven candidate vaccines boosted with recombinant proteins, whole-cell bacterins of threeserotypes of Mannheimia haemolytica, and an emulsion-type adjuvant. Front. Vet. Sci. 12:1553396. doi: 10.3389/fvets.2025.1553396
3. Baumann, L. E. (1997). *Cattle vaccines: Recommendations and available products*. University of Wisconsin--Extension, Cooperative Extension.
4. Erganiş, O. (2022). Türkiye'de hayvan aşılarının durumu ve geleceği. *SD Dergi*, *61*, 102-105.
5. Grissett, G. P., White, B. J., & Larson, R. L. (2015). Structured literature review of responses of cattleto viral and bacterial pathogens causing bovine respi ratory disease complex. Journal of veterinaryinternal medicine, 29(3), 770-780.
6. Lemon, J. L., & McMenamy, M. J. (2021). A Review of UK-Registered and Candidate Vaccines forBovine Respiratory Disease. Vaccines, 9(12), 1403. https://doi.org/10.3390/vaccines9121403
7. O'Donoghue, S., Waters, S. M., Morris, D. W., & Earley, B. (2025). A Comprehensive Review: Bovine Respiratory Disease, Current Insights into Epidemiology, Diagnostic Challeng es, andVaccination. Veterinary Sciences, 12(8), 778. https://doi.org/10.3390/vetsci12080778
8. T.C. Tarım ve Orman Bakanlığı. Ruhsatlı Veteriner Biyolojik Ürünler (erişim: 01.10.2026).
9. Theurer, M. E., Larson, R. L., & White, B. J. (2015). Systematic review and meta-analysis of theeffectiveness of commercially available vaccines against bovine herpesvirus, bovine viral diarrhe avirus, bovine respiratory syncytial virus, and parainfluenza type 3 virus for mitigation of bovinerespiratory dis ease complex in cattle. Journal of the American Veterinary Medical Association, 246(1), 126–142. https://doi.org/10.2460/javma.246.1.126
10. USDA APHIS. Product Summaries by Animal Species: Bovine. https://www.aphis.usda.gov/product-summaries-animal-species-bovine (Erişim tarihi: 02.10.2026).
11. Veterinary Medicines Directorate (VMD). Product Information Database. https://www.vmd.defra.gov.uk/productinformationdatabase/ (Erişim tarihi: 02.10.2026).

PB11-TOLL BENZERİ RESEPTÖRLER VE BU RESEPTÖR AGONİSTLERİNİN VETERİNER HEKİMLİKTE AŞI ADJUVANI OLARAK KULLANIMI

Melih Taşmertek[1], Ali Uslu[2]

[1]Aksaray Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı, Aksaray, Türkiye
[2]Selçuk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı, Konya, Türkiye

Desen tanıma reseptörleri (PRR) patojenlerin ve apoptotik konak hücrelerinin yüzeyindeki spesifik moleküler yapıları tanıyabilen bir reseptör sınıfıdır ve mikrobiyal patojenite için hayati öneme sahip bileşenler olan ‘’patojenlerle ilişkili moleküler desenleri‘’ (PAMP) tanıyacak şekilde evrimleşmişlerdir. Bugüne kadar PRR’lerin 5 üyesi tanımlanmıştır (1). Bunlardan ilk keşfedilen ve literatürde en fazla çalışma yapılan reseptör ailesi Toll benzeri reseptörlerdir (TLR) (2).

TLR’ler, membrana bağlı sinyal reseptörleri olup, hücresel lokalizasyonlarına göresınıflandırılırlar. Bugüne kadar, memelilerde 13 TLR üyesi bildirilmiştir. Bunlardan 10 tanesi (TLR1-10) insanlarda işlevsel, 12 tanesi ise (TLR1-9) ve (TLR11-13) farelerde işlevseldir (3). Bazı TLR'ler (TLR1, 2, 4, 5 ve 6) hücre yüzeyinde eksprese edilirken, diğerleri (TLR3, 7, 8 ve 9) endozomlar gibi hücre içi bölmelerde bulunur (4). Buda TLR’lerin hem hücre dışı hem de hücre içi patojenleri tanıyabildiğini göstermektedir. TLR’ler iki temel işleve sahiptir. Bunlar reseptöre özgü ligandları tanıma ve bağlanma, bu tanınma ve bağlanmanın ardından ise ilgili sinyal iletimini sağlamaktır (5). Reseptöre özgü ligandın tanınması ve bağlanmasının ardından aşağı akış sinyal yolakları aktif hale gelir. Sonuç olarak IL-1β, TNF-α ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin ve tip 1 interferonların üretimi ve salınımı tetiklenmiş olur (6, 7). Buda bizlere TLR’lerin doğal bağışıklık ile adaptif bağışıklık arasında köprü oluşturduğunu göstermektedir.

Günümüzde enfeksiyöz hastalıklarla karşı mücadelede tedaviden ziyade o hastalığa karşı korunma stratejilerinin önemi giderek artmıştır. Veteriner sahada bir hastalığa karşı önlem alma ve korunmanın ilk adımı belirli aralıklarla aşılama yapmaktır. Yirminci yüz yılın sonlarında keşfedilen (8) ve günümüzde de oldukça popüler bir konu haline gelen Toll benzeri reseptörlerinin immun sistemi uyarıcı etkileri son yıllarda yapılan çalışmalarla bildirilmiştir. Geleneksel adjuvanların sınırlılıkları göz önüne alındığında, TLR’lerin uyarılmasına dayalı stratejiler hem hücresel hem de humoral yanıtın daha iyi bir şekilde aktifleşmesine imkan sağlamaktadır. Bu nedenle TLR’ler ve bunların agonistleri günümüzde modern aşı teknolojilerinde adjuvan adayları olarak da kullanılmaktadır. Bu ürünlerin çalışmalarda başarı sağlaması sonucu, ucuz maliyetli formlar halinde veteriner sahadaki aşılara eklenmesinin hayvan sağlığa büyük etkisi olacağı düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: PRRs, TLR, Adjuvan, Bağışıklık, Aşı

Kaynaklar

1. Iwasaki A, Medzhitov R, 2010. Regulation of adaptive immunity by the innate immune system. science, 327, 5963, 291-5.
2. Fitzgerald KA, Kagan JC, 2020. Toll-like receptors and the control of immunity. Cell, 180, 6, 1044-66.
3. Chuang T-H, Ulevitch RJ, 2001. Identification of hTLR10: a novel human Toll-like receptor preferentially expressed in immune cells. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Gene Structure and Expression, 1518, 1-2, 157-61.
4. Akira S, Uematsu S, Takeuchi O, 2006. Pathogen recognition and innate immunity. Cell, 124, 4, 783-801.
5. Kumar H, Kawai T, Akira S, 2009. Toll-like receptors and innate immunity. Biochemical and biophysical research communications, 388, 4, 621-5.
6. De Nardo D, 2015. Toll-like receptors: activation, signalling and transcriptional modulation. Cytokine, 74, 2, 181-9.
7. Luchner, M., Reinke, S., & Milicic, A. (2021). Tlr agonists as vaccine adjuvants targeting cancer and infectious diseases. In *Pharmaceutics* (Vol. 13, Issue 2). https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13020142



www.abk2026.org