

Evrimsel Baskıya Karşı: Evrensel Grip Aşısı Arayışında Son Durum

Prof. Dr. Mine DURUSU TANRIÖVER

Hacettepe Üniversitesi Aşı Enstitüsü

İnfluenza virüsleri

Mevsimler,
yarıküreler ve canlılar
arasında yayılırken
sürekli mutasyon
geçiren mikroplardır

Tahmin edilemeyecek
kadar tahmin
edilemez bir biyolojik
seyirleri vardır

Süregelen bir
pandemik tehdit
oluştururlar

Akut infeksiyonun
ötesinde hastalık
yükü taşırlar

İnfluenza A ve B virüsleri

RNA virüsleridir:

- Negatif anlamlı, tek sarmallı sekiz RNA segmenti içerir

Alt tipleri hemagglutinin (HA) ve nörominidaza (NA) göre tanımlanır:

- 18 HA (H1–H18)
- 11 NA (N1–N11)

HA ve NA'nın yanı sıra şunları da kodlayan bir genoma sahiptir:

- Polimeraz bazik 2 (PB2)
- Polimeraz bazik 1 (PB1)
- Polimeraz asidik (PA)
- Nükleoprotein (NP)
- Matris (M)
- Yapısal olmayan (NS) proteinler

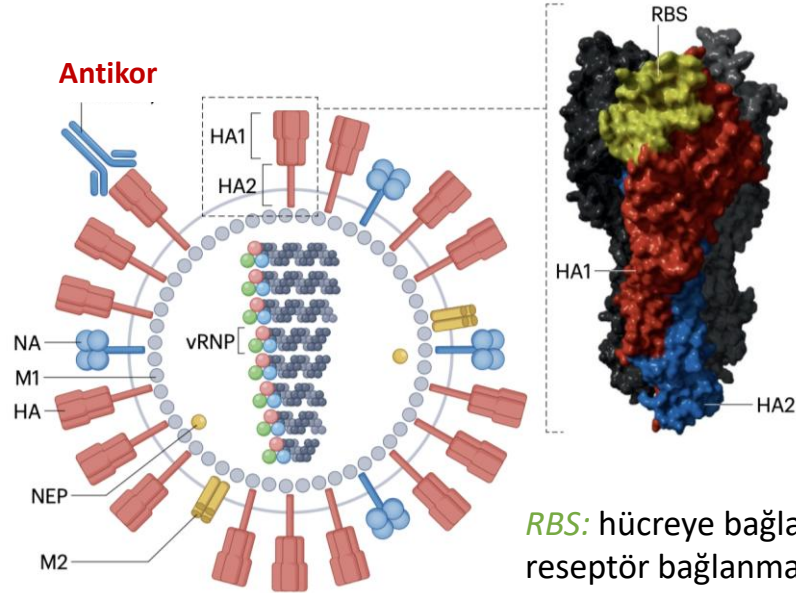
İnfluenza A ve B virüsleri

HA: hücre yüzeyinde eksprese edilen sakkaritlere bağlı terminal α -sialik asitlere bağlanarak ve ardından membran füzyonu yoluyla giriş yaparak konak hücre bağlanmasından sorumlu

NA: sialik asit reseptörlerini parçalayarak yeni viryonlarının salınmasını kolaylaştırır

M1: virion yüzeyi altındaki matris proteinini içerir

M2: iyon kanalının, HA ve NA glikoproteinlerinin gömülü olduğu bir lipid zarfıdır



RBS: hücreye bağlanmadan sorumlu reseptör bağlanma bölgesi

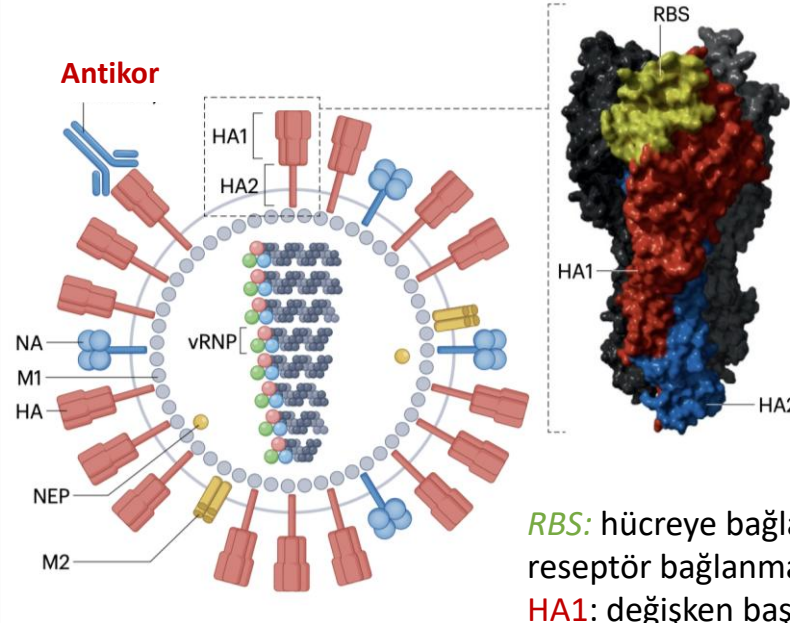
HA1: değişken baş alanı (kırmızı)

HA2: korunmuş sap alanı (mavi)

İnfluenza A ve B virüsleri

HA1: Baş bölgesine bağlanan antikorlar, enfeksiyon veya aşılama ile yüksek seviyelerde indüklenir ve genellikle güçlü ve suşa özgü nötralize edici aktiviteye sahiptir

HA2: Sap antikorları enfeksiyon sırasında daha düşük titrelerde indüklense de, çok çeşitli suşlara ve alt tiplere karşı geniş koruma sağlayabilirler



RBS: hücreye bağlanmadan sorumlu reseptör bağlanma bölgesi

HA1: değişken baş alanı (kırmızı)

HA2: korunmuş sap alanı (mavi)

İnfluenza virüslerinin evrimi

Antijenik sürüklenme:

- HA ve NA'da küçük genetik mutasyonlar kademeli olarak birikir
- Virüsün antijenik profilinde değişikliklere yol açarak, daha önce edinilmiş bağışıklık yanıtı tarafından tanınmaktan kaçınmasına neden olabilir
- Mevsimsel grip salgınlarında kısmen belirgindir

Antijenik kayma:

- İki farklı influenza virüsü aynı konağı enfekte ettiğinde ve genetik materyal alışverişinde bulunduğu meydana gelir
- Daha önceden hiç tanınmayan bir virus ortaya çıkar
- Pandemik influenza suşlarının ortaya çıkmasıyla ilişkilidir

İnfluenza virüslerinin evrimi

HA baş alanında antijenik evrim noktasıdır:

A/H3N2 virüsleri için her 2-5 yılda bir

Influenza B virüsleri ve A/H1N1 virüsleri için her 3-8 yılda bir yeni HA antijenik varyantları ortaya çıkar

HA baş alanına N-bağlı glikozilasyon bölgeleri ekleyebilir ve antijenik bölgeleri nötralize edici antikorlardan koruyabilir:

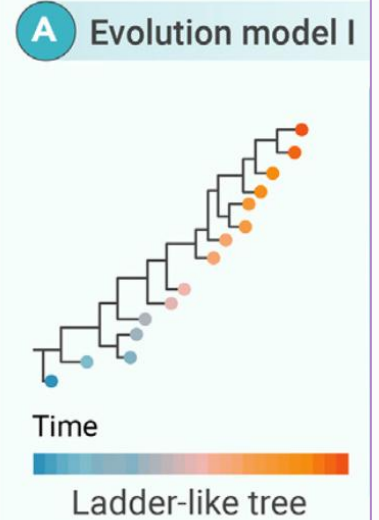
Ampirik olarak tanımlanmış bir glikan sınırına kadar 5 ila 7 yıllık aralıklarla düzenli olarak H1 ve H3 HA'lara yeni glikanlar eklenir

Ardından baş glikanlarının pozisyonları değişir

İnfluenza virüslerinin evrimi

A(H1N1) ve A(H3N2)

- HA proteinindeki önemli değişiklikler tarafından yönlendirilen noktalı ve tek yönlü bir antijenik evrim
- Güçlü bağışıklık seçiminden kaynaklanan "merdiven benzeri" filogenetik ağaçlar
- Bu nedenle, filogenetik ağaçta yeni bir suş merdiveni görüldüğünde veya antijenik haritada yeni bir noktalı suş ortaya çıktığında, iyi eşleşen aşı suşlarını seçmek mümkün

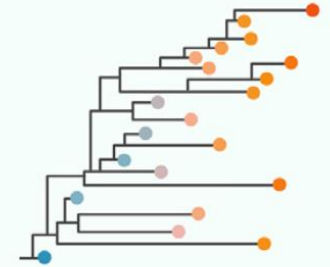


İnfluenza virüslerinin evrimi

A(H5Nx)

- Evrim yörüngesi çok yönlü
- Yüksek düzeyde genetik çeşitlilik sergileyen merdiven benzeri olmayan ağaçlar
- Bir panzootik özelliği
- Çeşitli konaklar ve yamalı coğrafi dağılımı, bağışıklık seçimini zayıflatır
- Aşı suşu tahmini zordur

B Evolution model II



Time

Non-ladder-like tree

Geleneksel grip aşılarında iyileştirmeye açık noktalar

HA epitoplarına karşı nötralize edici antikor yanıtı ortaya çıkarmak için tasarlanmışlardır

- HA'ların değişkenliği nedeniyle tek bir grip mevsiminde bile yeterince immünojenik veya uzun ömürlü olmayabilir

Aşıların uzun üretim süreleri virüsteki antijenik değişikliklere ayak uyduramayabilir

- dolaşımdaki virüsler ile aşı suşları arasında uyumsuzluklara neden olabilir

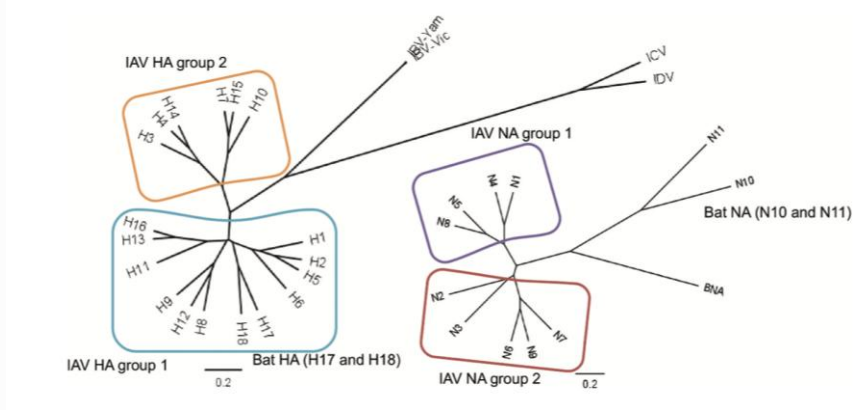
Yumurta bazlı aşı üretim yöntemlerinde virus mutasyon geçirmeye devam edebilir

- aşının potansiyel olarak etkililiği azalabilir

Değişik platformlar, uygulama yöntemleri ve güçlendirilmiş aşılar mevsimsel grip yükünü hafifletebilir

- pandemik potansiyele sahip yeni ortaya çıkan grip virüsü türlerine karşı koruma sağlayamayabilir

Evrensel grip aşısı nedir?



Influenza A ve B virüslerinin filogenetik analizi*

*Jang YH, Seong BL. Expert Opin Drug Discovery
2020;10.1080/17460441.2020.1801629

- ✓ Influenza A virüslerinin her iki filogenetik grubunun (Grup 1 (örn. H1, H2, H5) ve Grup 2 (örn. H3 ve H7) neden olduğu semptomatik influenza infeksiyonuna karşı en az %75 etkili
- ✓ en az bir yıl süren kalıcı koruma sağlayan
- ✓ tüm yaş grupları için uygun olan grip aşısıdır

Evrensel grip aşılarında inovasyon

Evrensel Grip Aşısı Geliştirme için Küresel Fon Sağlayıcılar Konsorsiyumu¹

- Geniş çapta koruyucu ve dayanıklı grip aşılarının geliştirilmesini ve kullanılabilirliğini hızlandırmak amacıyla Küresel Sağlık Görev Gücü bünyesinde 2017 yılında kuruldu

Grip Aşıları Yol Haritası projesi²

- Uluslararası paydaş katılımını teşvik etmek, finansmanı koordine etmek ve grip aşısı Ar-Ge'sinde ilerlemeyi kolaylaştırmak için stratejik bir planlama aracı olarak hizmet etmek üzere 2019'da başlatıldı ve 2021'de yayınlandı

Evrensel grip aşılarında inovasyon

93

milestones enable progress toward improved influenza vaccines through the development of:



Tools and technologies to:



Improved understanding of:



Consensus and partnerships to:

Virology - Characterize antigens - Predict antigenic drift - Forecast circulating strains - Build systems to store viral samples and data	- Virus evolution, circulation, and transmission - Animal-human crossover - Strain-vaccine match	- Carry out viral surveillance - Assess new technologies - Ensure antigenic match for seasonal vaccines
Immunology - Develop innovative assays - Harmonize and ensure the availability of assay protocols and reagents	- Host factors that affect immune imprinting - The role of B and T cells - Mucosal immunity - Durability and breadth of protection	- Catalog study sites and coordinate access to clinical samples - Identify novel correlates of protection
Vaccinology for Seasonal Influenza Vaccines - Assess the safety and effectiveness of novel vaccine development technologies - Produce new potency assays	- Characteristics of vaccines in development - Vaccine efficacy associated with adjuvants, antigens, and routes of delivery	- Apply lessons learned from COVID-19 - Establish clinical trial networks - Develop clinical endpoints
Vaccinology for Broadly Protective or Universal Influenza Vaccines Develop assays to determine and measure correlates of protection	- Use cases and preferred product characteristics - The landscape of novel platforms - Progression of vaccines through clinical trials	Support geographically diverse, public and private networks of active clinical vaccine development
Animal Models and the CHIVIM - Increase availability of ferret model reagents - Develop and manufacture challenge strains for the CHIVIM	- Immune response and pathogenesis in animal models - Factors affecting safety and immune response in the CHIVIM	- Determine applicability of the CHIVIM to vaccine regulatory approval - Set ethical standards for the CHIVIM
Policy, Financing, and Regulation - Facilitate sharing of data and reagents - Improve vaccine-building capacity and supply in low-resource areas	- Vaccine R&D status - Lessons learned from COVID-19 - Post-licensure monitoring - Full vaccine value assessment	- Access outbreak or novel strain data for vaccine R&D - Develop regulatory frameworks for new vaccine technologies

Konu alanına göre Influenza Aşıları Yol Haritasındaki kilometre taşlarında ilerleme, Mayıs 2025

Of 93 milestones under 23 goals across 6 topic areas:

16 milestones have been accomplished, including 5 high-priority milestones
67 milestones are in progress, including 29 high-priority milestones
10 milestones have no identified progress, including 1 high-priority milestone

Virology Applicable to Vaccine Development 12 milestones across 4 strategic goals	0 milestones have been accomplished 10 milestones are in progress, including 4 high-priority milestones 2 milestones have no identified progress
Immunology and Immune Correlates of Protection 23 milestones across 7 strategic goals	2 milestones have been accomplished 21 milestones are in progress, including 7 high-priority milestones 0 milestones have no identified progress
Vaccinology for Seasonal Influenza Vaccines 15 milestones across 4 strategic goals	3 milestones have been accomplished 10 milestones are in progress, including 5 high-priority milestones 2 milestones have no identified progress
Vaccinology for Broadly Protective or Universal Influenza Vaccines 11 milestones across 2 strategic goals	3 milestones have been accomplished, including 2 high-priority milestones 7 milestones are in progress, including 5 high-priority milestones 1 milestone has no identified progress, including 1 high-priority milestone
Animal Models and the CHIVIM 11 milestones across 2 strategic goals	3 milestones have been accomplished, including 2 high-priority milestones 8 milestones are in progress, including 4 high-priority milestones 0 milestones have no identified progress
Policy, Financing, and Regulation 21 milestones across 4 strategic goals	5 milestones have been accomplished, including 1 high-priority milestone 11 milestones are in progress, including 4 high-priority milestones 5 milestones have no identified progress

Evrensel grip aşlarında inovasyon

Strategic goal 4.1

Design and analysis

Identify the most promising broadly protective or universal influenza vaccine candidates that elicit durable protection against influenza viruses in preclinical studies, with a focus on targeting conserved regions of the virus.

Milestones

🕒 4.1.a

Preferred product characteristics

✅ 4.1.b

Landscape analysis

🕒 4.1.c

🚨 High priority

New antigen design

🕒 4.1.d

🚨 High priority

Review of novel platforms

🕒 4.1.e

🚨 High priority

Review of preclinical candidates

Strategic goal 4.2

Clinical evaluation

Evaluate the most promising broadly protective or universal influenza vaccine candidates, using at least several different platforms, in clinical trials.

Milestones

🕒 4.2.a

Use cases

❌ 4.2.b

🚨 High priority

Defined clinical endpoints

✅ 4.2.c

🚨 High priority

Early clinical evaluation

🕒 4.2.d

🚨 High priority

Correlates of protection

✅ 4.2.e

🚨 High priority

Advanced clinical evaluation

🕒 4.2.f

🚨 High priority

Phase 3 efficacy trials

Evrensel grip aşılarında inovasyon

 UNIVERSITY OF MINNESOTA

Search IVR Initiative [Go](#)

[CIDRAP home](#) [LinkedIn](#)

the IVR initiative
INFLUENZA VACCINES ROADMAP

[Roadmap](#) [Vaccine Landscape](#) [R&D Progress](#) [Selected Resources](#) [Sabin Media Library](#) [About](#)



R&D PROGRESS

Influenza Vaccines Roadmap

R&D Progress

- Virology
- Immunology
- Vaccinology for Seasonal Influenza Vaccines
- Vaccinology for Broadly Protective or Universal Vaccines

The Influenza Vaccines Roadmap R&D Progress Tracker

The Influenza Vaccines Roadmap (IVR) Research and Development (R&D) Progress Tracker follows scientific, regulatory, manufacturing, and policymaking activities that, if accomplished, will accelerate the development of improved influenza vaccines. It highlights select research and policy outcomes that have been documented since the publication of the IVR in 2021.

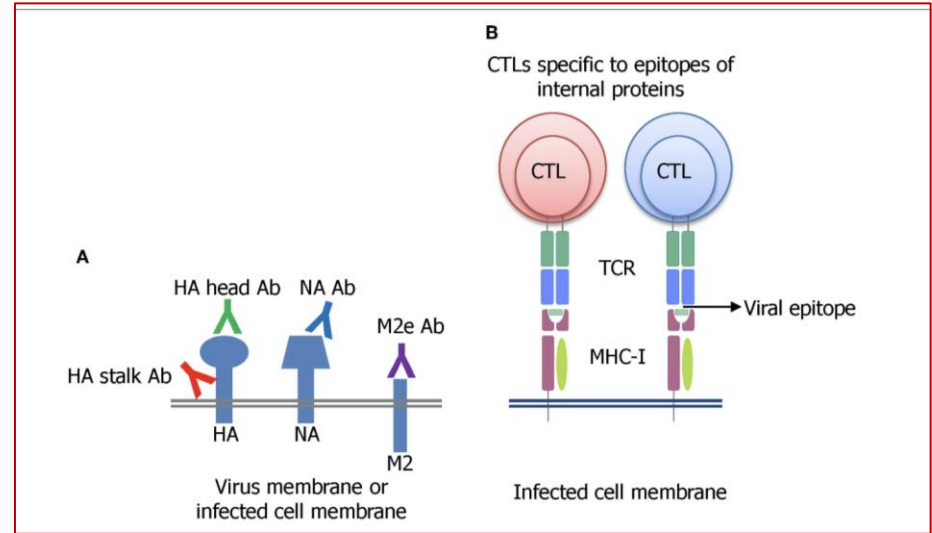
The R&D Progress Tracker follows the framework of the [IVR](#), and, along with the [Universal Influenza Vaccine Technology Landscape](#) and the [Funding Tracker](#), guides and prioritizes progress toward next-generation, broadly protective, and universal influenza vaccines.

Evrensel grip aşılarının geliştirilmesi için kullanılan platformlar

- **Rekombinant proteinler** (örneğin peptitler, kimerik HA'lar, mozaik HA'lar, hesaplamalı olarak optimize edilmiş geniş reaktif antijenler (COBRA), başsız/mini HA'lar)
- **Rekombinant influenza virüsü bazlı** (örneğin, replikasyon eksikliği olan canlı zayıflatılmış virüsler)
- **Virüs vektörlü** (modifiye aşı virüsü Ankara, adenovirüs)
- **Virüs benzeri parçacıklar (VLP)** (örn. rekombinant alt birim, bitki kaynaklı, kimerik)
- **Nanopartiküller (VLP olmayan)** (örn. kendi kendine birleşen)
- **Nükleik asit bazlı** (DNA, mRNA, kendi kendini çoğaltan RNA)

Evrensel grip aşılarının geliştirilmesi için kullanılan hedef bölgeler

- (A) HA sapı veya başı, NA veya M2e'deki korunmuş bölgelere özgü geniş koruyucu antikor yanıtının oluşturulması
- (B) NP, M1 veya PB1 gibi influenza iç proteinlerinin korunmuş epitoplarını tanıyan sitotoksik T lenfosit(CTL) yanıtının oluşturulması



Evrensel grip aşılarının geliştirilmesi için kullanılan hedef bölgeler

HA sap bölgesi

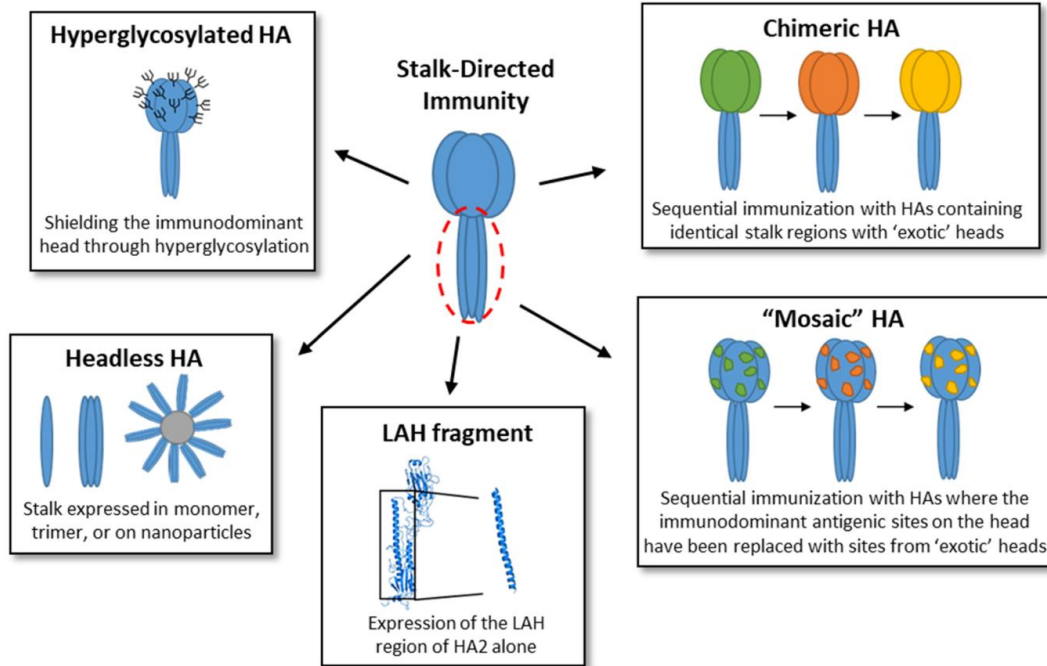
- birçok geniş koruyucu monoklonal antikor tanımlanmıştır ^{1*}
- gruba özgü geniş koruma gösterir, ancak farklı gruplara karşı göstermez
 - grup 1, grup 2 ve B virüslerinden üç farklı HA sap proteini içeren çok değerlikli bir aşı formülasyonunun geliştirilmiştir
- HA sapının düşük immünojenik özellikleri nedeniyle, koruyucu bir antikor seviyesi ortaya çıkarmak için HA sapı bazlı aşılarla üçten fazla enjeksiyon gerekiyordu²

*HA sap antikorlarını ortaya çıkarmak için kimerik HA aşı yapısının kullanıldığına dair ilk rapor

¹Krammer F, et al. J Virol 2013;87(12):6542–6550.

²Margine I, et al. J Virol 2013;87(19):10435–10446.

Evrensel grip aşılarının geliştirilmesi için kullanılan stratejiler



Evrensel grip aşılarının geliştirilmesi için kullanılan stratejiler

Kimerik HA aşıları

- bir HA alt tipinin küresel başını diğerinin sapıyla birleştirerek, değişken HA başını hedef alan geleneksel aşıların sınırlamalarının üstesinden gelmeyi amaçlar
- Genel olarak, kuş gribi virüsü alt tiplerinden bir baş ile kombinasyon halinde bir grup 1 veya grup 2 sap alanından oluşur

Başsız HA aşıları

- hiperdeğişken HA başını çıkararak yalnızca HA'nın korunmuş sap bölgesine odaklanır
- geniş ölçüde nötralize edici epitoplar içeren sapa karşı daha doğrudan ve sağlam bir bağışıklık tepkisi sağlar

Birden fazla HA alt tipini taşıyan aşılar

- sadece antijen sayısını artırmak yerine stratejik HA antijenlerinin kombinasyonu ile aşı etkinliğini en üst düzeye çıkarmaya çalışır

Evrensel influenza aşısı geliştirilmesi için stratejiler

İnovatif adjuvanlar içeren ve konjuge aşılar

- Matrix-M ve TLR agonistleri, grip aşılarının etkinliğini, tolere edilebilirliğini ve özgüllüğünü geliştirebilir
- HA sapı, NA veya M2e dahil olmak üzere korunmuş viral antijenlere immunojen konjuge edilmesi sağlanabilir

Nöraminidaz ve diğer viral gen segmentleri içeren aşılar

- NA glikoproteinine karşı oluşan antikorların hastalığın şiddetini azalttığı, hayvan modellerinde viral akciğer titrelerini azalttığı ve bulaşı azalttığı gösterilmiştir,
- Matris proteinleri ve nükleoprotein, influenzaya karşı hücresel bağışıklık tepkisinin birincil hedefleridir

Kombine antijen içeren aşılar

- Hem yüzey hem de iç antijenlerine (M2e, HA sapı, NP, NA ve M1) karşı bağışıklık tepkilerini en üst düzeye çıkarmak için çoklu içeren kombinasyon aşıları geliştirilmektedir

Evrensel influenza aşısı geliştirilmesi için stratejiler

Glikan maskeleme yapan aşılar

- Bağışıklık yanıtını HA'nın immünodominant baş alanından daha korunmuş sap alanına kaydırmak için glikozilasyon yapan immüno kaydırma yöntemleri uygulanır

Rekombinant protein aşıları

- Hesaplamalı Olarak Optimize Edilmiş Geniş Reaktif Antijenler (COBRA)

Konsensüs aşıları

- Sapa yönelik stratejilerin aksine, konsensüse dayalı aşı yaklaşımları, daha geniş çeşitliliği temsil eden bir versiyon oluşturmayı amaçlayan tüm HA proteinine odaklanır

Evrensel grip aşılarında inovasyon

UNIVERSITY OF MINNESOTA

the IVR initiative
INFLUENZA VACCINES ROADMAP

Search IVR Initiative

CIDRAP home

Roadmap Vaccine Landscape R&D Progress Selected Resources Sabin Media Library

ABOUT TRACKER DATABASE FEEDBACK FUNDERS

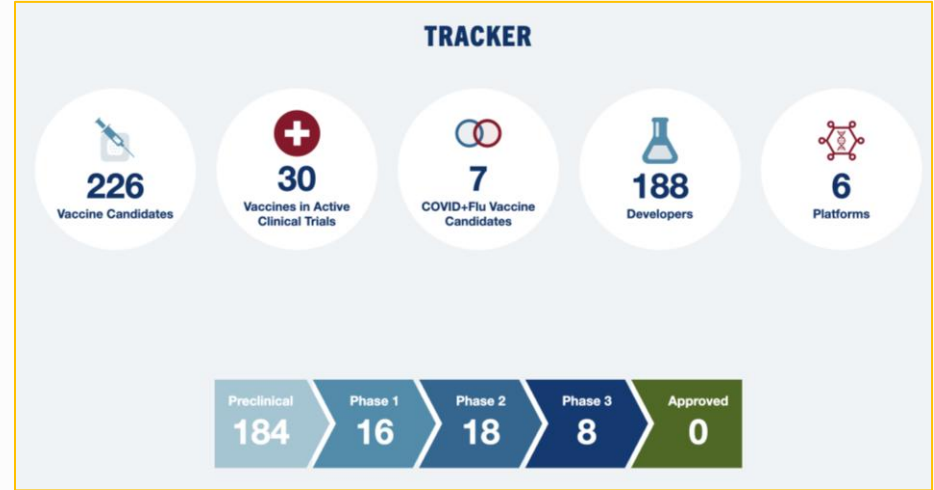
UNIVERSAL INFLUENZA VACCINE TECHNOLOGY LANDSCAPE

The Landscape is a database that compiles and summarizes publicly available information on the global R&D pipeline of universal, broadly protective, and next-generation influenza vaccine candidates, as defined in the Influenza Vaccines R&D Roadmap (IVR). Vaccine candidates profiled in the Landscape are designed to provide broader and more durable protection against seasonal and pandemic influenza, compared with current strain-specific influenza vaccines.

CIDRAP initiated development of the Landscape with support from the [Global Funders Consortium for Universal Influenza Vaccine Development](#) (2019-2024) and currently receives support from the [Collaborative Influenza Vaccine Innovation Centers \(CIVICs\)](#), US National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID).

PROVIDE FEEDBACK LEARN MORE

DATABASE LAST UPDATED ON SEP 29, 2025



Faz 3 çalışmalar (30.09.2025)

Vaccine Name	Developer / Location	Platform	R&D Status	Approach & Sources	Adjuvant	Delivery Mechanism	Vaccine Platform	Trial 1 Primary Completion Date
Modified mRNA vaccine	Pfizer (US)	Nucleic acid-based	Active	Next generation mRNA seasonal influenza vaccine encoding WHO recommended strain	None	I.M.	mRNA	3/12/24
modRNA-based combination	Pfizer (US), BioNTech (Germany)	Nucleic acid-based	Active	Combination mRNA SARS-CoV-2 (COVID-19) and influenza vaccine containing mRNA strains encoding the wild-type spike protein of SARS-CoV-2 and the spike protein of the Omicron BA.4/BA.5 subvariants as well as mRNA strands encoding the hemagglutinin of four different influenza strains	None	I.M.	mRNA	11/26/24
mRNA-1010	Moderna (US)	Nucleic acid-based	Active	Modified mRNA-based lipid nanoparticle vaccine candidate mRNA-1010 (in phase 3), a quadrivalent formulation with HA antigens from four seasonal influenza strains (A/H1N1, A/H3N2, and B/Yamagata- and B/Victoria-lineages)	None	I.M.	mRNA	8/21/25
mRNA-1083	Moderna (US)	Nucleic acid-based	Active	Combination SARS-CoV-2 (COVID-19) and influenza vaccine. Single dose mRNA vaccine encoding for the COVID-19 spike protein and flu HA glycoproteins of 4 flu strains. mRNA-1083 comprises components of mRNA-1010, Moderna's next-generation vaccine candidate for seasonal influenza, and mRNA-1283, Moderna's next-generation COVID-19 vaccine candidate	None	I.M.	mRNA	12/10/25
CIC Vaccine	Novavax (US)	Non-VLP nanoparticles	Active	Combination SARS-CoV-2 (COVID-19) and influenza vaccine that uses full-length, stabilized recombinant spike (rS) protein of the SARS-CoV-2 virus, and 4 wild-type recombinant Hemagglutinin (rHA) proteins from the influenza virus, as antigens.	Matrix-M	I.M.	Nanoparticle	11/16/25
Nano-Flu (tNIV)	Novavax (US)	Non-VLP nanoparticles	Active	Recombinant Spodoptera frugiperda (Sf9) insect cell or baculovirus system-derived, trivalent haemagglutinin (HA) nanoparticle influenza vaccine (NIV), formulated with a saponin-based adjuvant, Matrix-M™ (tNIV).	Matrix-M	I.M.	Nanoparticle	2/4/25
Multimeric-001 (M-001)	BiondVax Pharmaceuticals (Israel)	Recombinant proteins	Inactive	A single recombinant protein of 9 conserved M1, NP, and HA epitopes; aimed at inducing T cell responses and enhanced B-cell responses to circulating and novel strains.	None	I.M.	Recombinant protein	7/2/20
Quadrivalent VLP (QVLP)	Medicago (Canada)	Virus-like particles (VLP)	Inactive	Nicotiana benthamiana plant-derived (Proficia®) HA-bearing quadrivalent virus-like particle (QVLP); aimed at stimulating antibody and cellular immune responses. el	Alhydrog	I.M.	QVLP	5/17/19

Teşekkür ederim