

Aşı immünolojisi

Dr. Ali Acar

Atılım Üniversitesi, Tıp Fakültesi

Aşılar

- ▶ Sağlık alanında en önemli gelişme
 - ▶ Temiz su ve Antibiyotik
- ▶ Her yıl 2-3 milyon ölümü önler
- ▶ Çiçek
 - ▶ 3000 yıldır ölümcül infeksiyon
 - ▶ Eradikasyon 1979
- ▶ Yeni salgınlar
 - ▶ COVID-19
 - ▶ Zika
 - ▶ Ebola



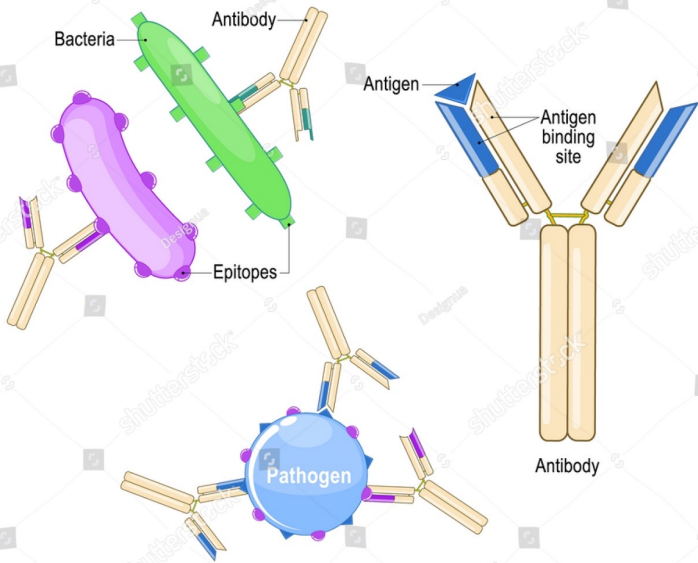
Edward Jenner (1749-1823)

Temel immonolojik tanımlar

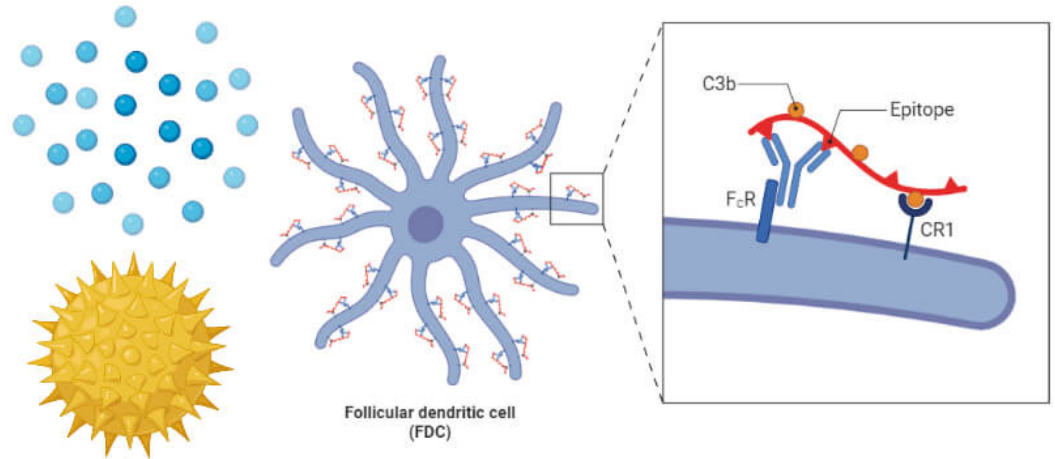
- **Antijenler**, vücuda yabancı olan ve genellikle onlara karşı antikor üretimi şeklinde bir immün reaksiyonu indükleyen moleküller veya moleküler yapılardır.

Antijenik determinanat / epitop

Antigen and Antibody



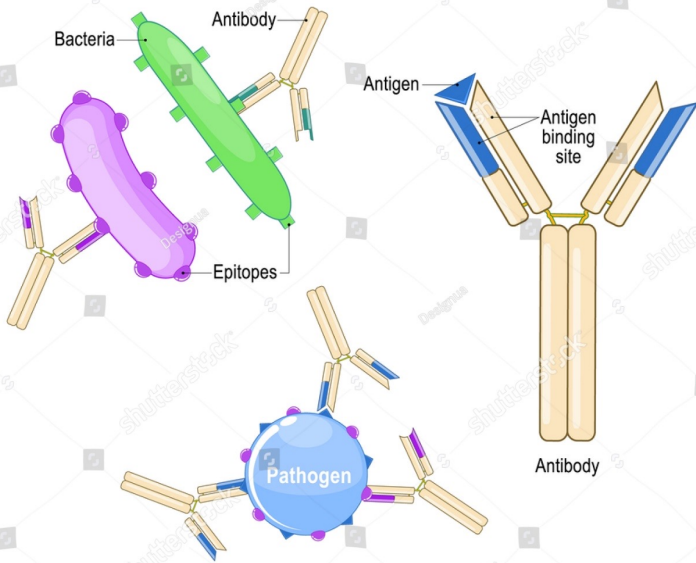
Antigen- Definition, Properties, Structure, Types, Examples



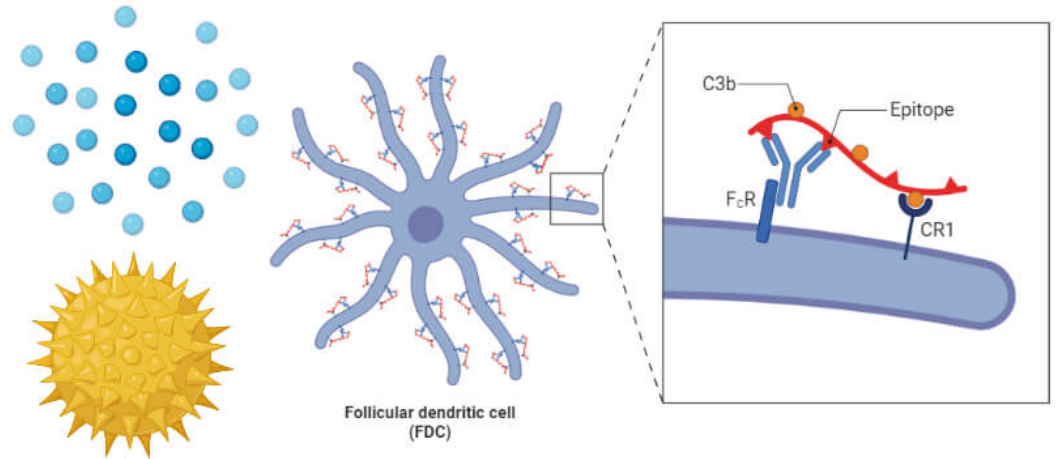
Temel immonolojik tanımlar

- **İmmünojen**: Tüm antijenler immün yanıtı neden olmayabilir. İmmün yanıtı uyaran antijenler **immünojen** olarak adlandırılır.

Antigen and Antibody



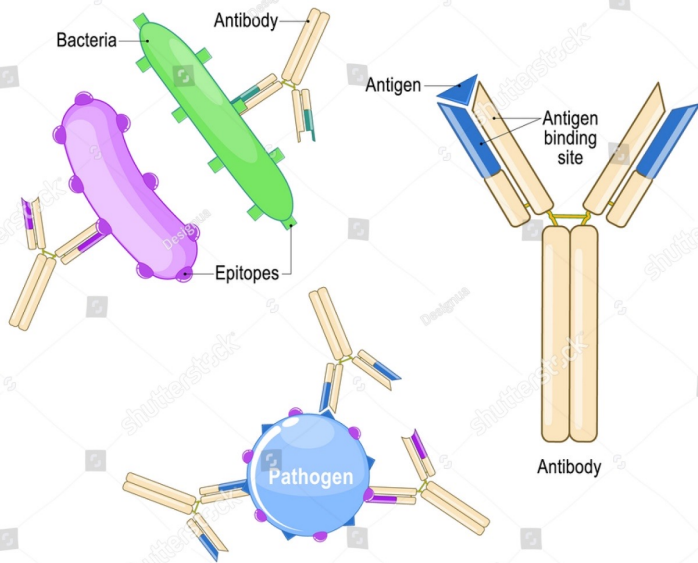
Antigen- Definition, Properties, Structure, Types, Examples



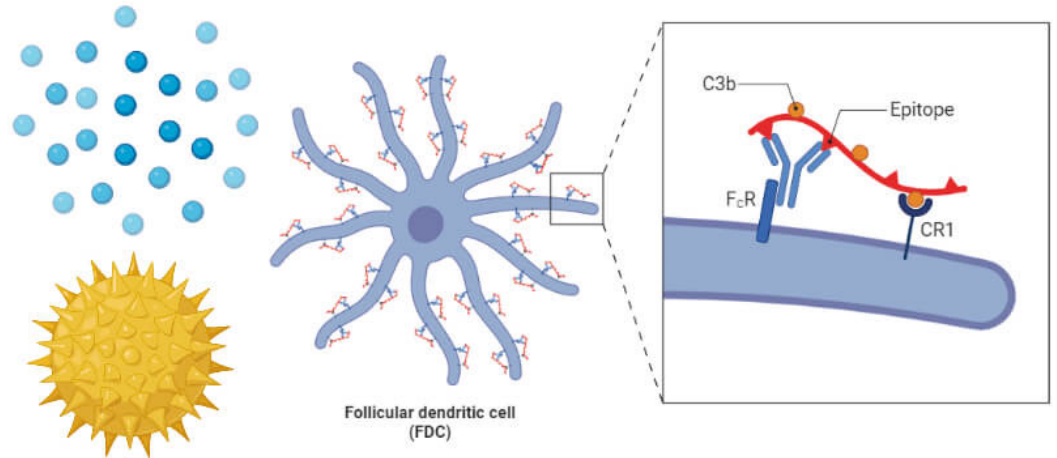
Teme immonolojik tanımlar

- **Paratop**: Antjenle etkileşime geçen antikor bölgesidir. Epitop-Paratop

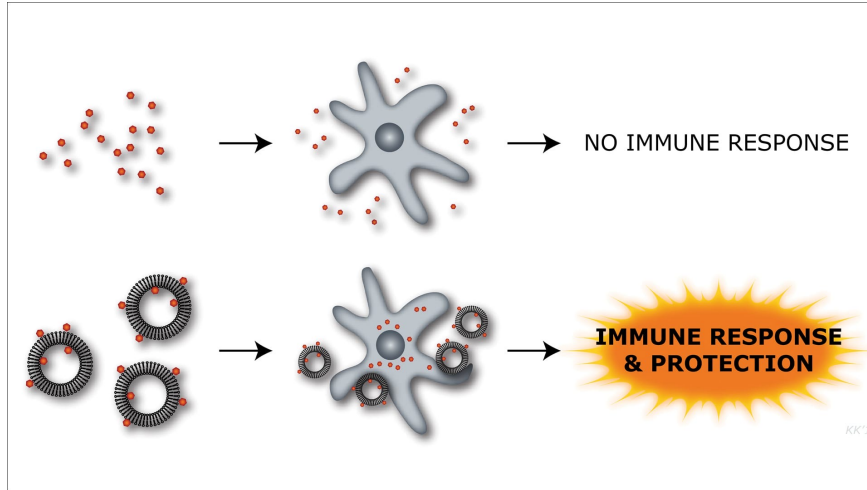
Antigen and Antibody



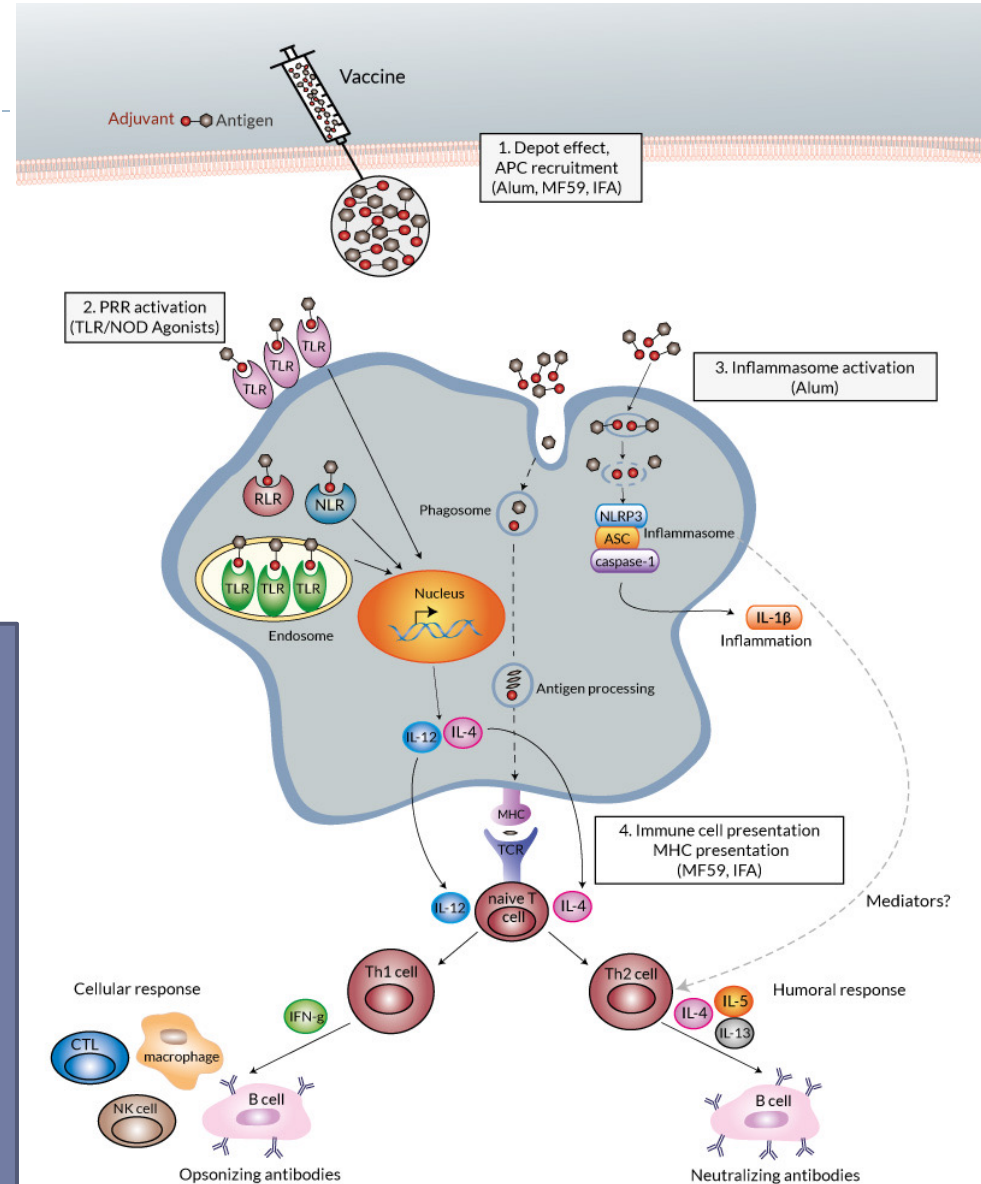
Antigen- Definition, Properties, Structure, Types, Examples



Adjuvan

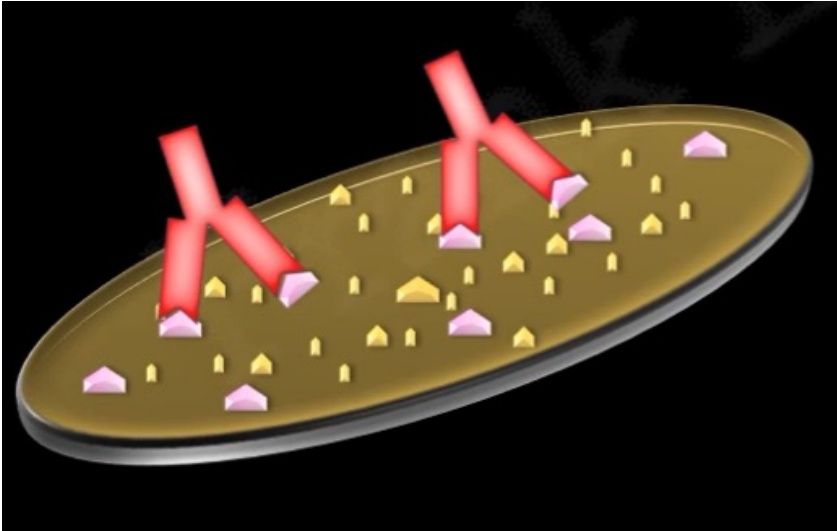


- 1-Inorganik bileşikler: potasyum alum, $\text{Al}(\text{OH})\text{AIP}_4$, kalsiyum fosfat hidroksit
- 2-Yağlar: parafin yağı, propolis (preklinik çalışmalarda), Adjuvan 65 (fıstık yağına dayalıdır.)
- 3-Bakteri ürünleri: ölü bakteri (B. Pertusis), M.Tbc, toksinler
- 4-Bitki sponinleri (Quillaja, soya fasülyesi)
- 5-Sitokinler: IL-1,,2,12
- 6-Freund'un komplet, inkomplet adjuvanları
- 7-Diğer organik bileşikler: skualen (MF59,AS03)



Afinite-Avidite

► Antijen-Antikor Etkileşimi

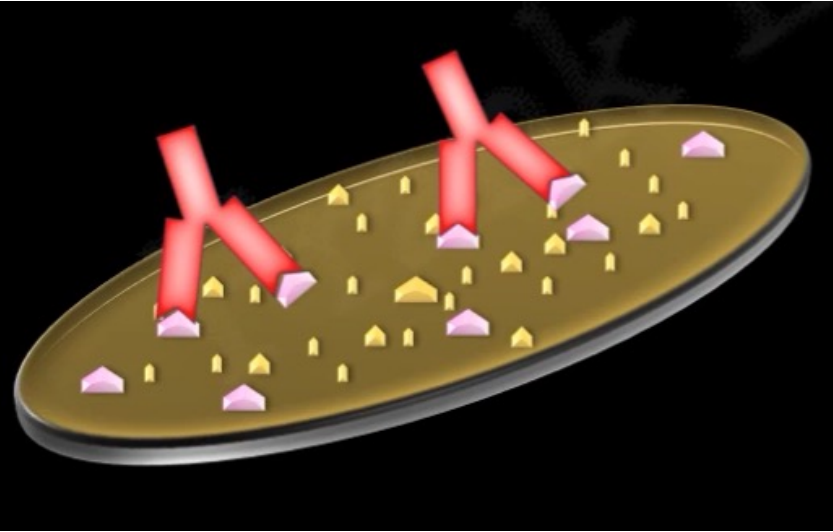


Non-kovalent bağ

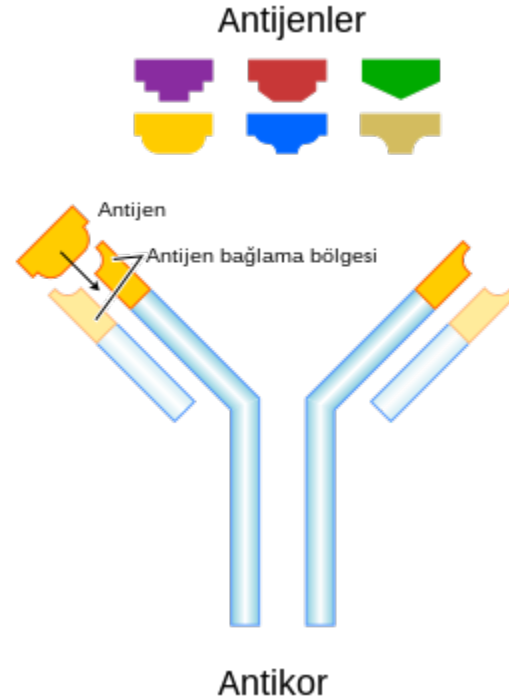
1. Hidrojen bağlar
2. Elektrostatik kuvvetler
3. Van der Waals güçleri
4. Hidrofobik kuvvetler
5. reversibilite

Afinite-Avidite

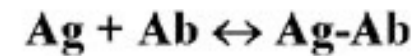
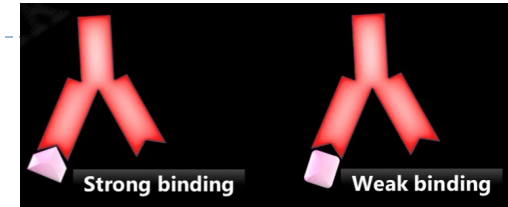
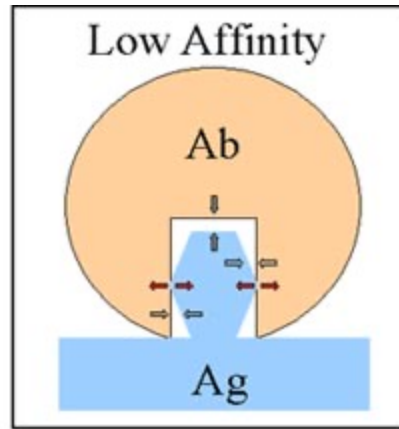
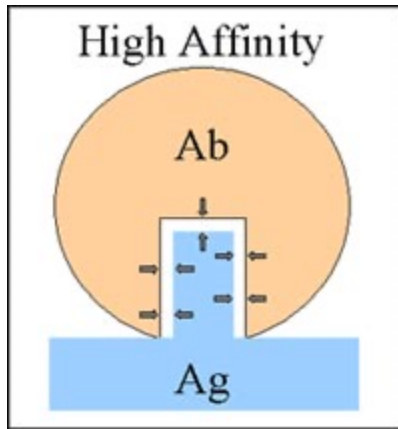
► Antijen-Antikor Etkileşimi



1-Ag-Ab ne kadar yakınsa bağ o kadar kuvvetli
2-Epitop-paratop ne kadar uyumlu ise



Afinite



Applying the Law of Mass Action:

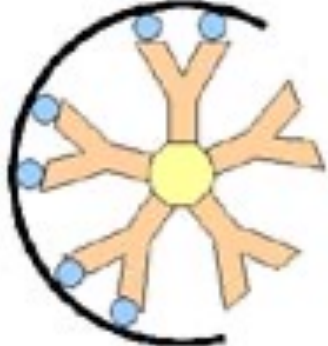
$$K_{eq} = \frac{[\text{Ag-Ab}]}{[\text{Ag}] \times [\text{Ab}]}$$

Antikor afinitesi, bir tek antijenik determinant ile antikor üzerindeki bir tek birleşim bölgesi arasındaki reaksiyonun kuvvetidir.

Ag determinant ile Ab birleşim bölgesi arasındaki çekim ve itim kuvvetlerinin toplamıdır

Antijen antikor reaksiyonunu tanımlayan denge sabitidir. Çoğu antikor kendi antijenleri için yüksek afiniteye sahiptir

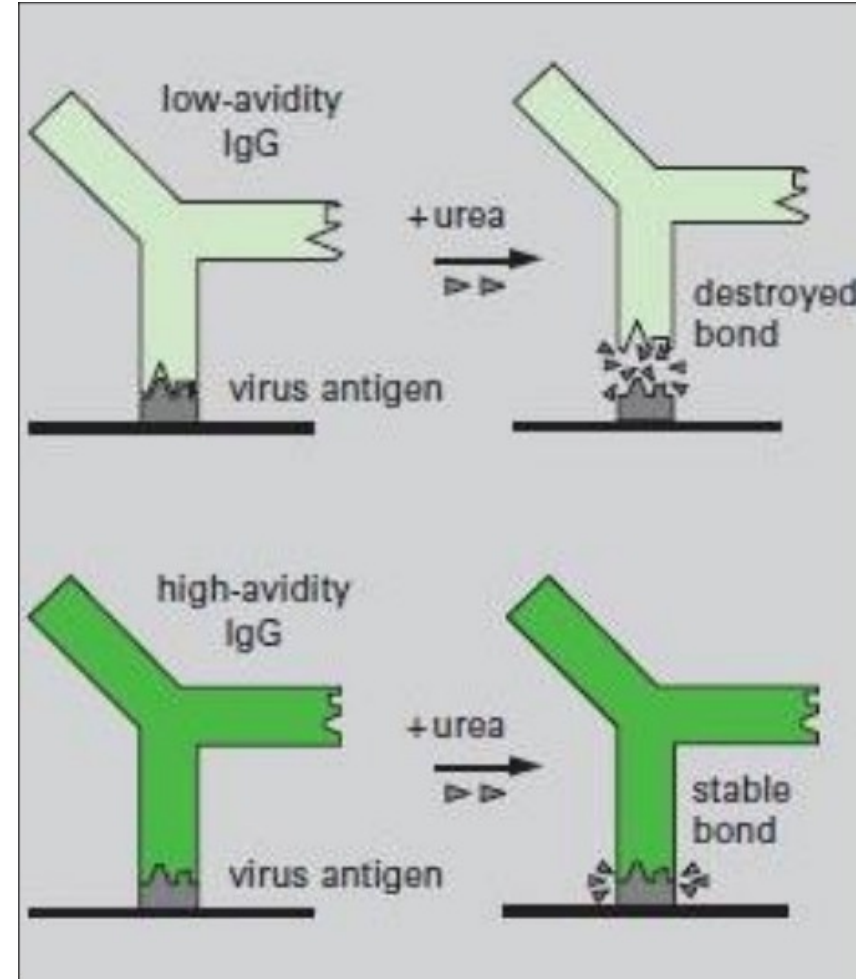
Avidite

		
$K_{eq} = 10^4$ Affinity	10^6 Avidity	10^{10} Avidity

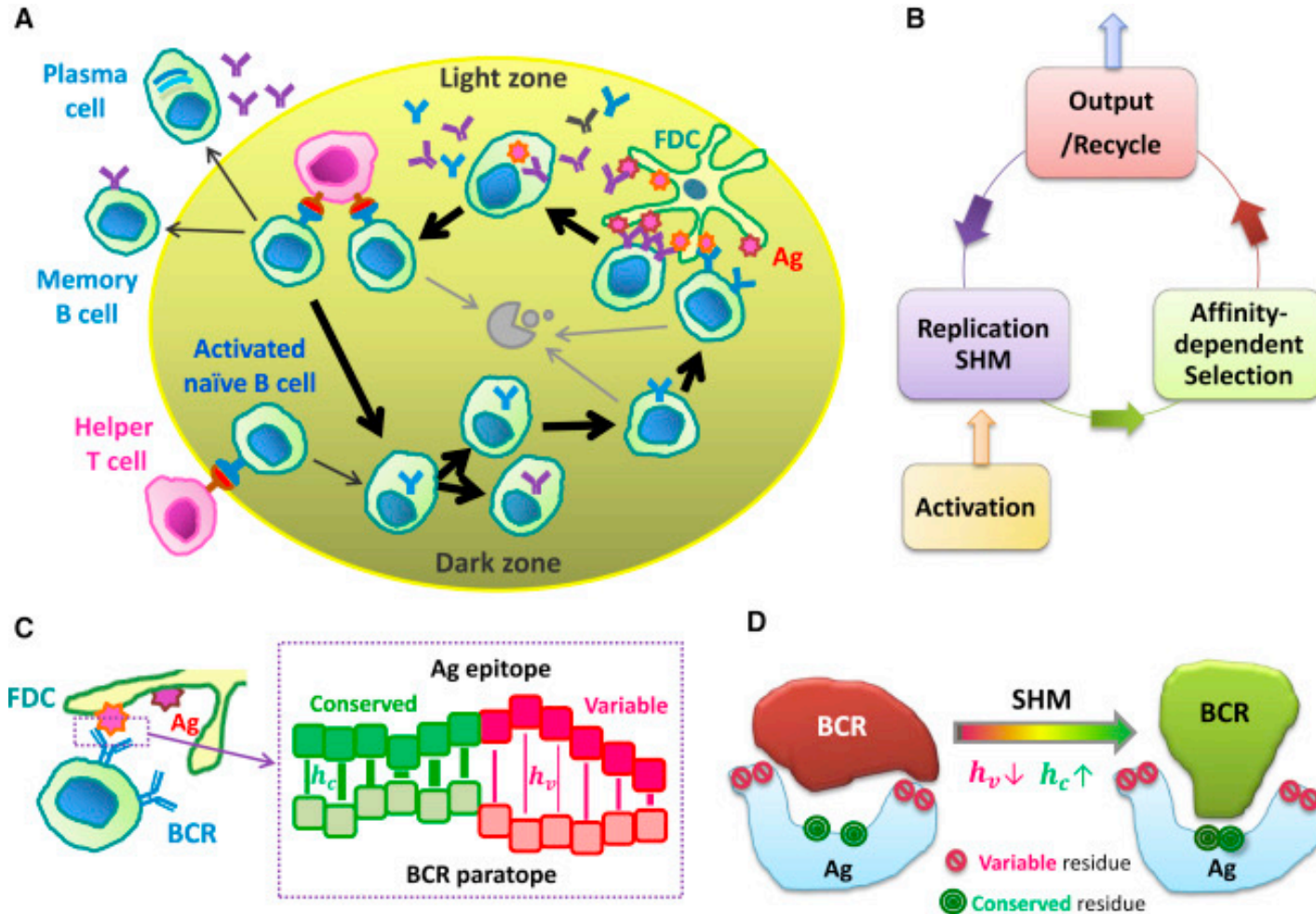
Avidite, multivalan antikorların ve birçok antijenik determinantlı antijenin toplam bağlanma gücünün miktarıdır. Avidite hem antikorun valansından hem de antijenin valansından etkilenmektedir.

Avidite

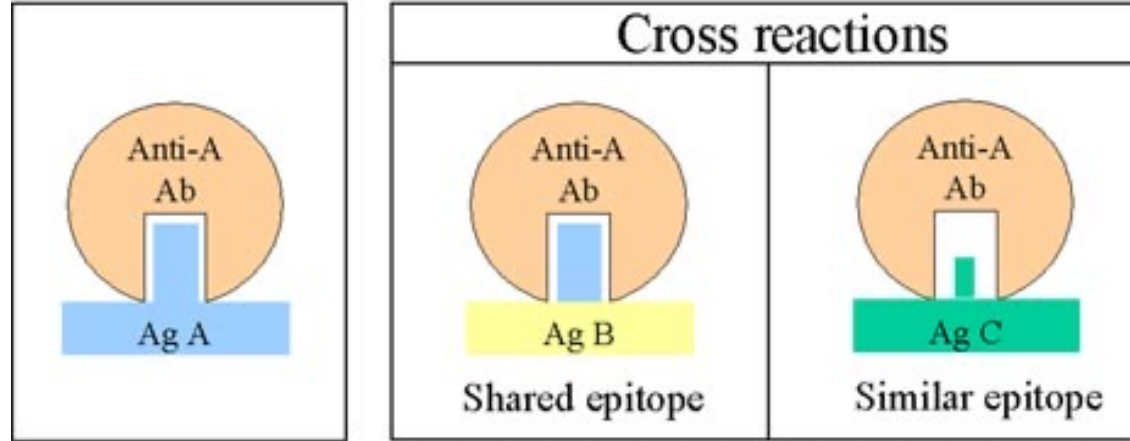
- ▶ Başlangıç döneminde oluşan antikorlar düşük-aviditeli
- ▶ Hastalık/ enfeksiyon ilerlediğinde antijene daha iyi adapte olmuş IgG'ler üretilir
- ▶ Yüksek-aviditeli IgG'lerin saptanması enfeksiyonun geç dönemine işaret eder



Ab Afinite maturasyonu



Çapraz reaksiyon

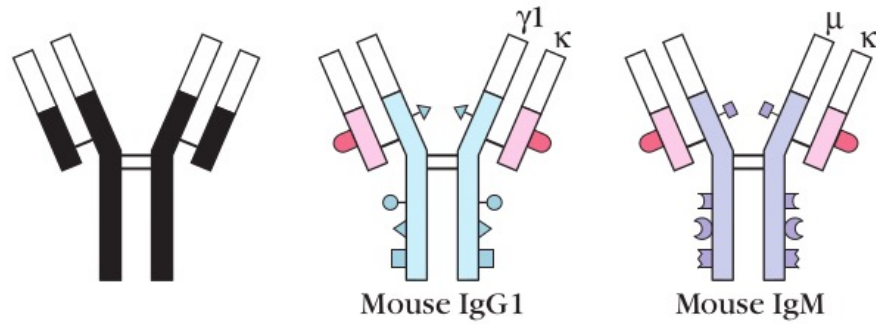


Özgüllük, her bir **Ab'un** birleşim bölgesinin sadece bir **Ag'nik** determinant ile reaksiyona girebilmesini ifade etmektedir veya Ab molekülü topluluğunun sadece bir antijen ile reaksiyona girebilmesidir.

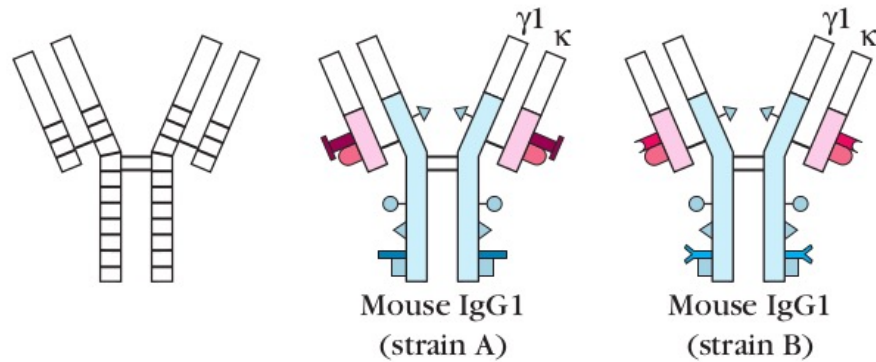
Genellikle, **anijen-antikor** reaksiyonlarında yüksek derecede bir özgüllük vardır.

Çapraz reaktivite, her bir Ab'un bağlanma bölgesinin birden fazla Ag'nik determinantla reaksiyona girebilmesi veya Ab molekül topluluğunun birden fazla Ag'le etkileşime girebilmesidir. Çapraz reaktivite, ortak bir epitopu paylaşan Ag nedeniyle veya üzerinde yapısal olarak epitopa benzeyen yapılar bulunması nedeniyle olabilmektedir (multisipesifite).

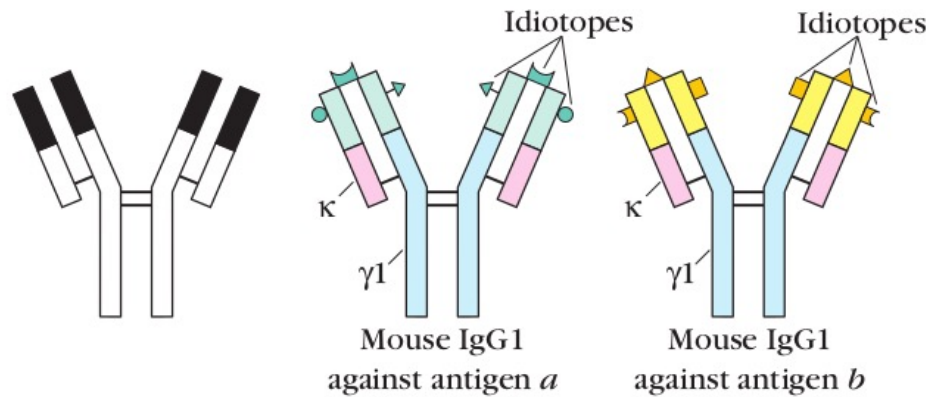
(a) Isotypic determinants



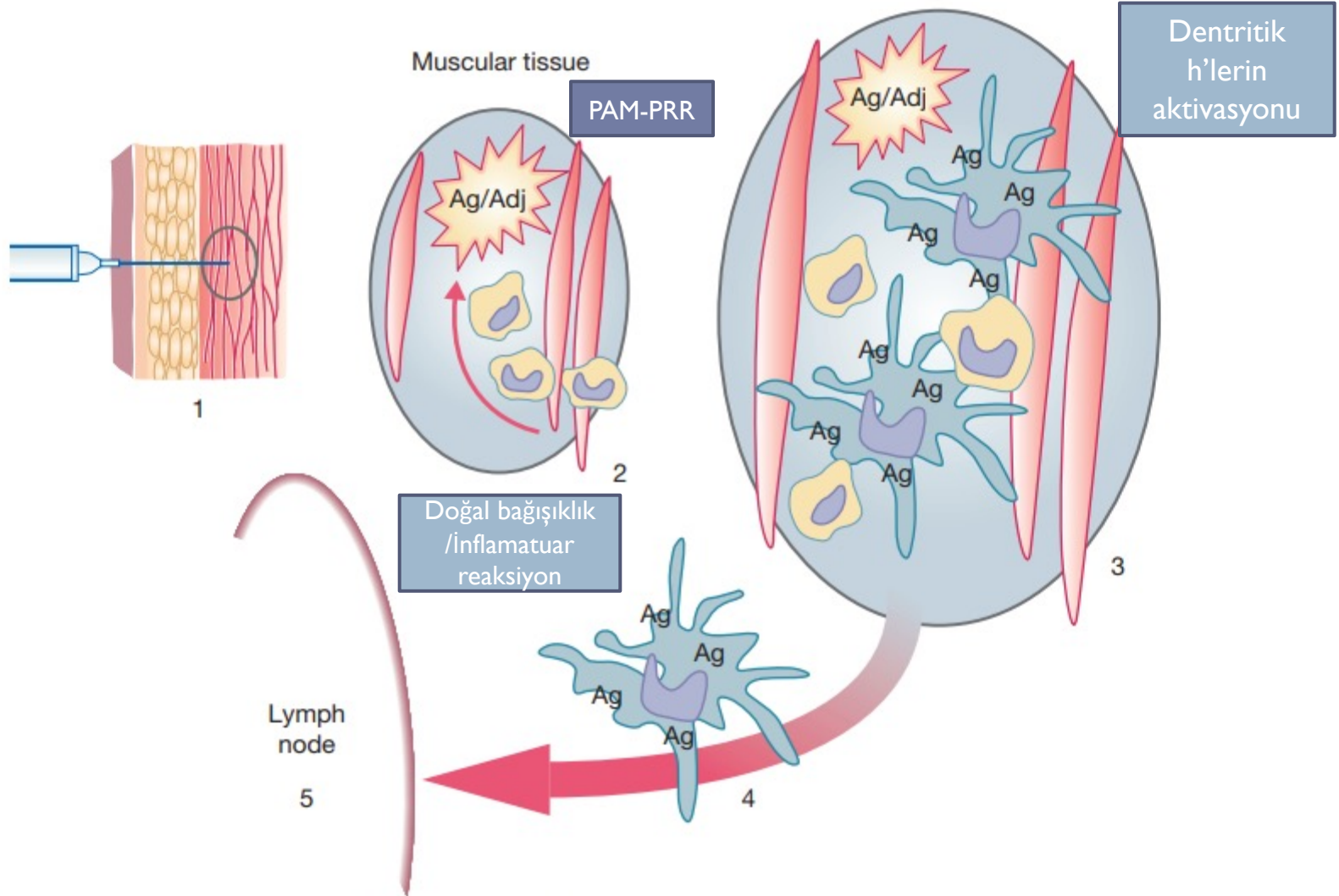
(b) Allotypic determinants



(c) Idiotypic determinants



Aşı yanıtının başlatılması / ilk adım



Patojen ilişkili paternler – patern tanıyan reseptörler

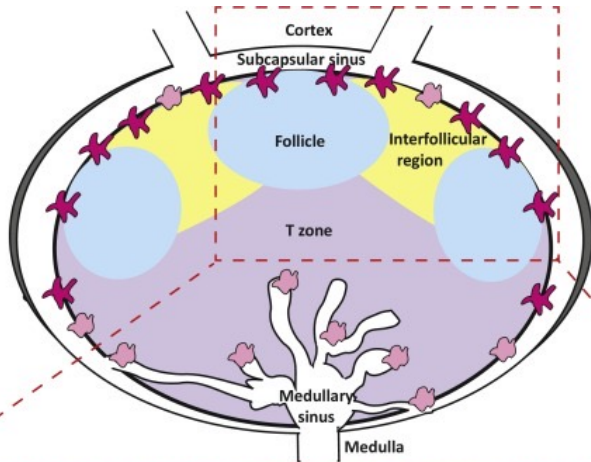
TABLE 2.3 Recognition of Vaccine Determinants by Human Pattern-Recognition Receptors

Receptors	Ligands	Demonstrated Ligands in Vaccines
TLR1	Certain bacterial lipoproteins	
TLR2	Peptidoglycan, lipoproteins, glycolipids, lipopolysaccharides	BCG, Hib-OMP, pneumococcal PS
TLR3	Viral double-stranded RNA	Poly I:C (in clinical trial as adjuvant)
TLR4	Bacterial lipopolysaccharides	BCG, pneumococcal PS, HPV-VLPs, AS02, and AS04 adjuvants
TLR5	Bacterial flagellins	Flagellin (in clinical trial as adjuvant)
TLR6	Lipoteichoic acid, lipopeptides	
TLR7	Single-stranded RNA	Yellow fever, live attenuated influenza, whole-cell influenza, TLR7 agonists (in clinical trial as adjuvants)
TLR8	Single-stranded RNA	Yellow fever
TLR9	Unmethylated CpG oligonucleotides	Yellow fever, TLR9 agonists (in clinical trial as adjuvants)
TLR10	Unknown	
NALP3	Multiple	Alum
NOD1, NOD2	Peptidoglycans	Pneumococcal PS

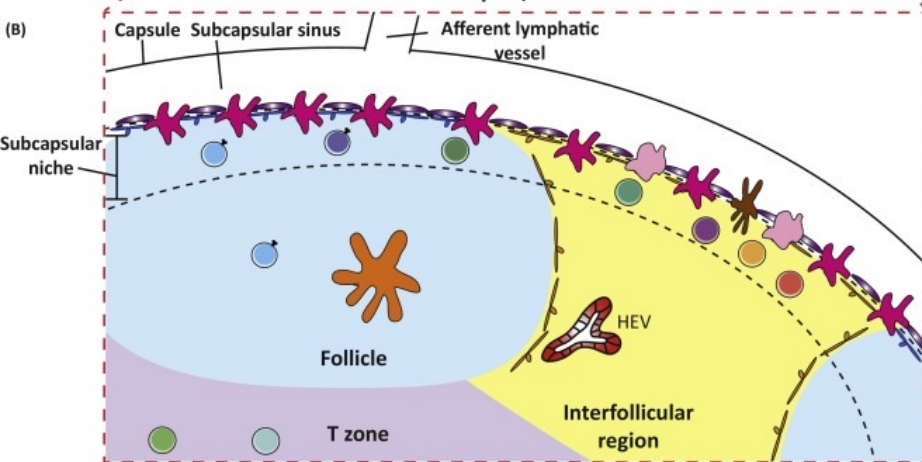
BCG, bacille Calmette-Guérin; CpG, cytosine phosphate guanine; Hib, *Haemophilus influenzae* type b; HPV, human papillomavirus; NALP, Natch domain, Leucine-rich repeat, and PYD-containing protein; NOD, nonobese diabetic; OMP, outer membrane protein; PS, polysaccharide; TLR, Toll-like receptor; VLP, virus-like particle.

Primer yanıt

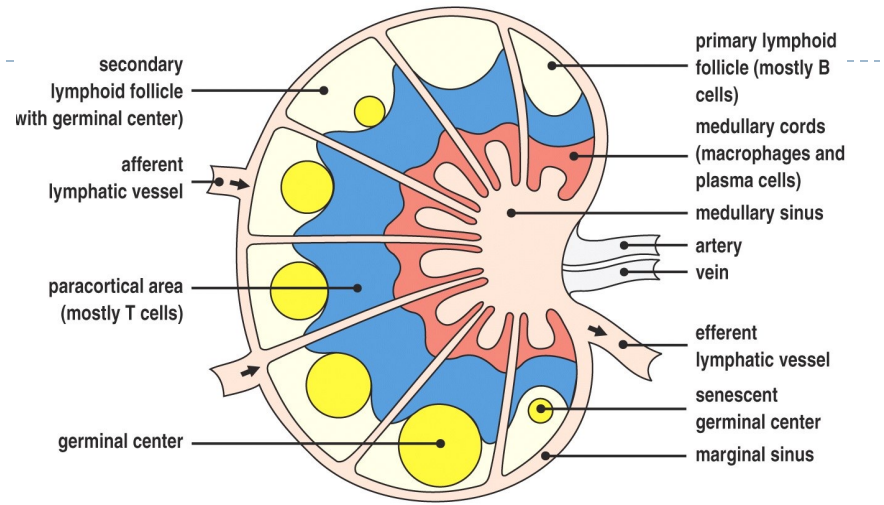
(A)



(B)



Trends in Immunology

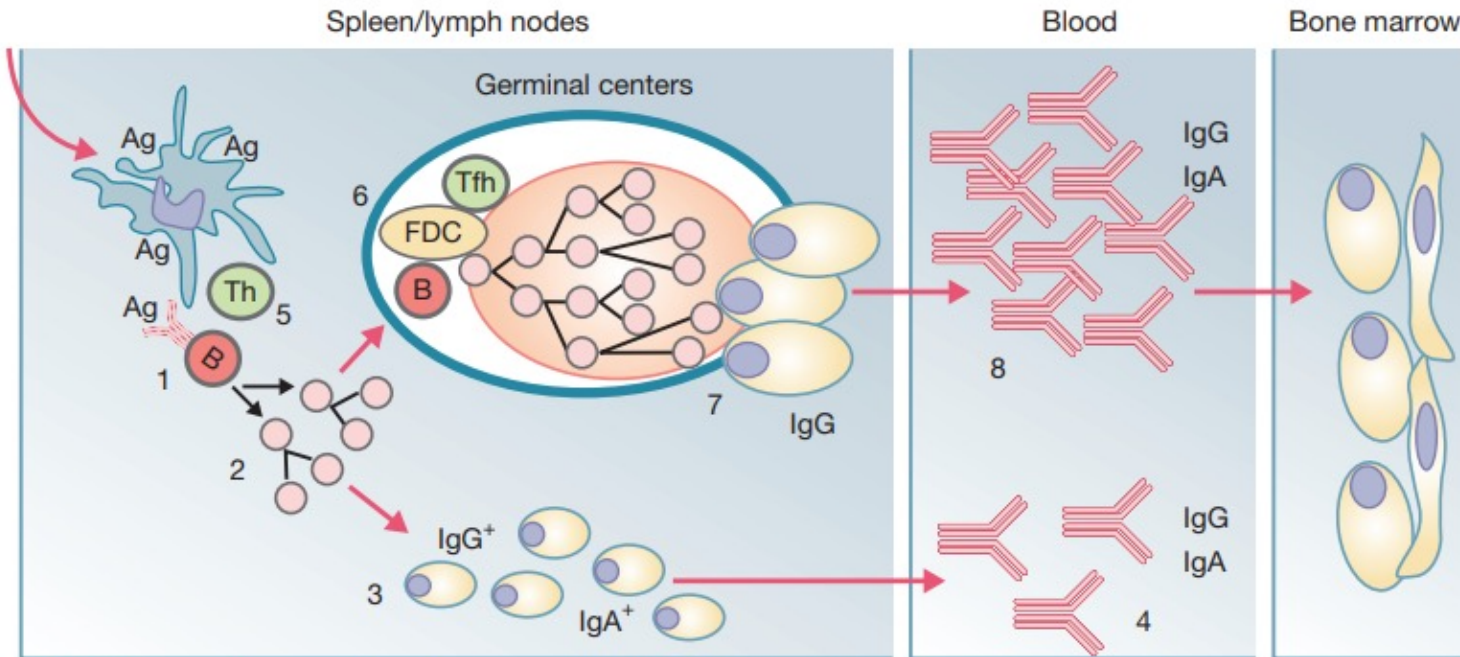
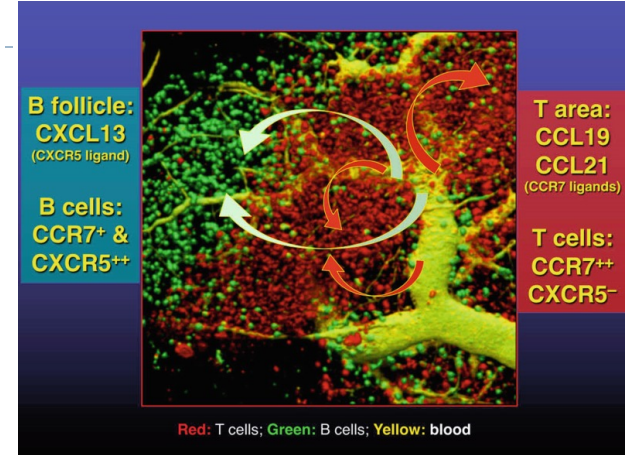


Aşı Ag'lerine bağlanarak aktive olan BL'ler, BL-TL bölgeleri arasındaki ara yüze geçer.

Protein – Tfh-Gc aktivasyonu
PS Ag – Tfh aktivasyonu yok

Protein Ag'lerine T Bağımlı Yanıt

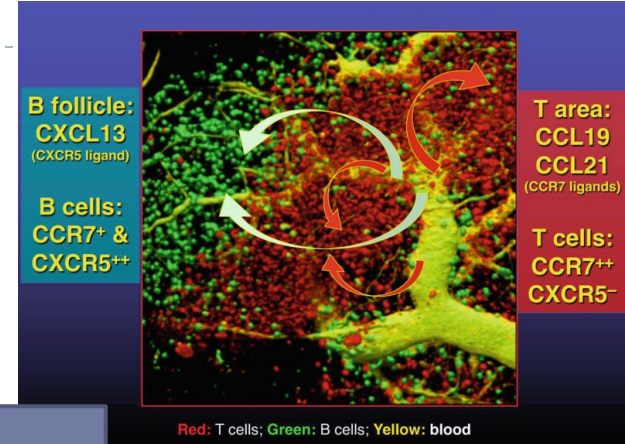
- ▶ Ekstrafoliküler reaksiyon
 - ▶ Ag+BL-CCR7 ekspresyonu
 - ▶ BL TL bölgesine göç
 - ▶ BL- aşı Ag ile aktive DCs ve TL etkileşimi



Protein Ag'lerine T Bağımlı Yanıt

► Ekstrafoliküler reaksiyon

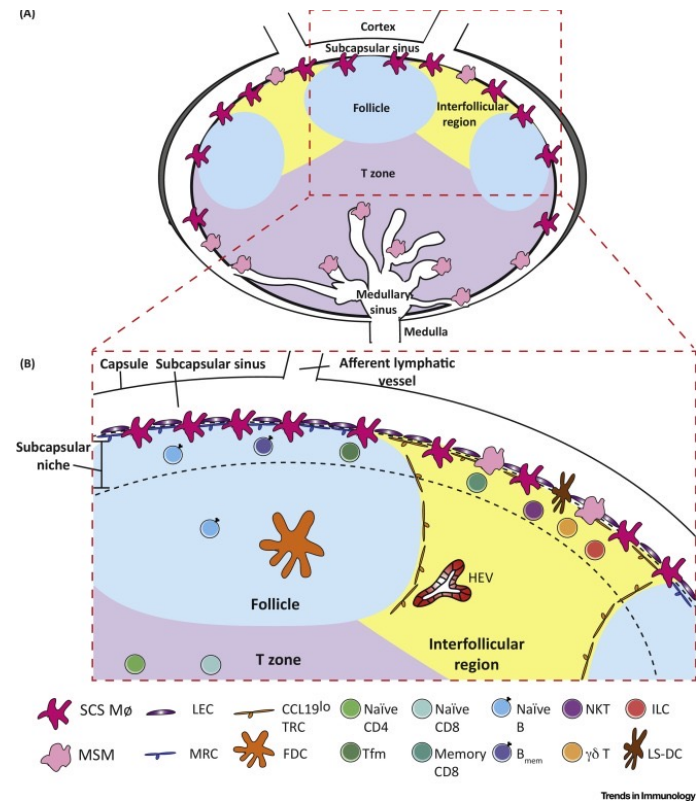
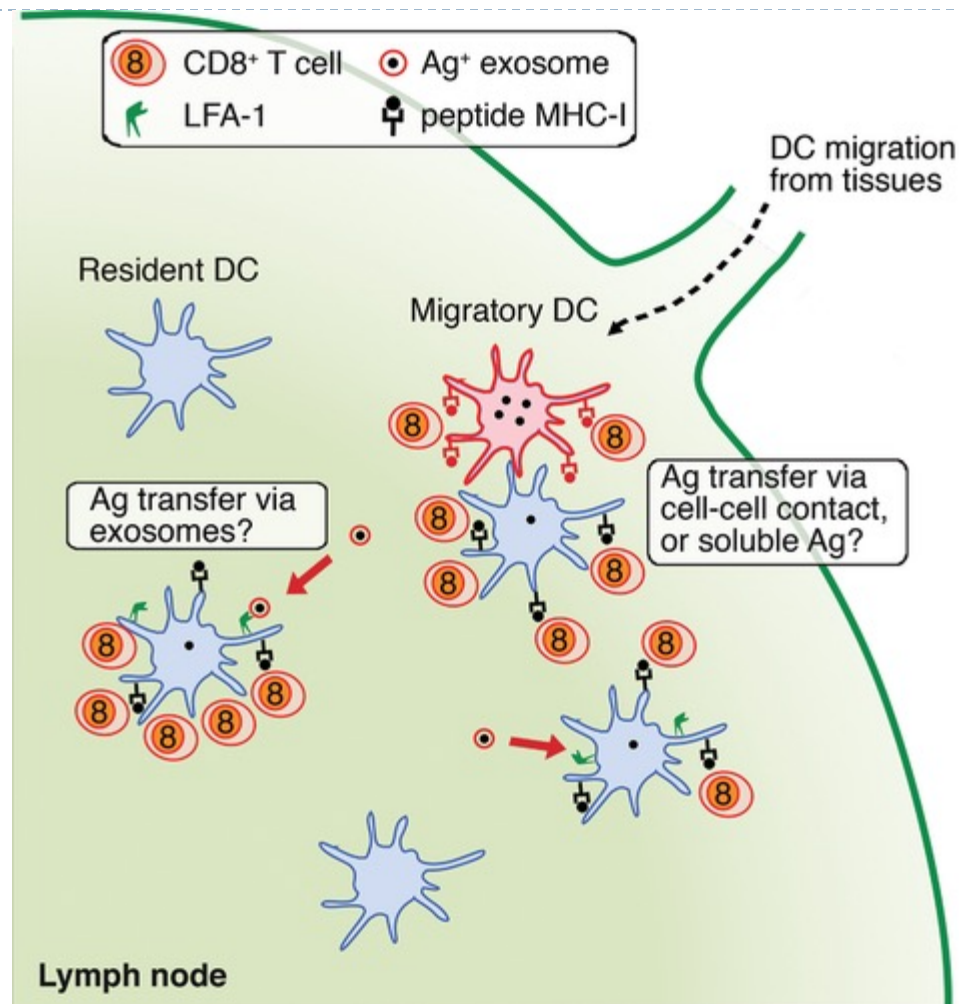
- Ag+BL-CCR7 ekspresyonu
- BL TL bölgesine göç
- BL- aşı Ag ile aktive DCs ve TL etkileşimi



- TL yardımı, Plazma hücre sine dönüşüm
- Hızlı
- İmmünizasyondan birkaç gün sonra IgM ve az sayıda IgG kanda görülür
- Düşük afiniteli germline Ab'lar
- Hipermutasyon yok
- Ekstrafoliküler reaksiyon kısa ömürlü, hücreler birkaç günde apoptoz
- Sonuç: birkaç ayla sınırlı aşı etkinliği

bone marrow

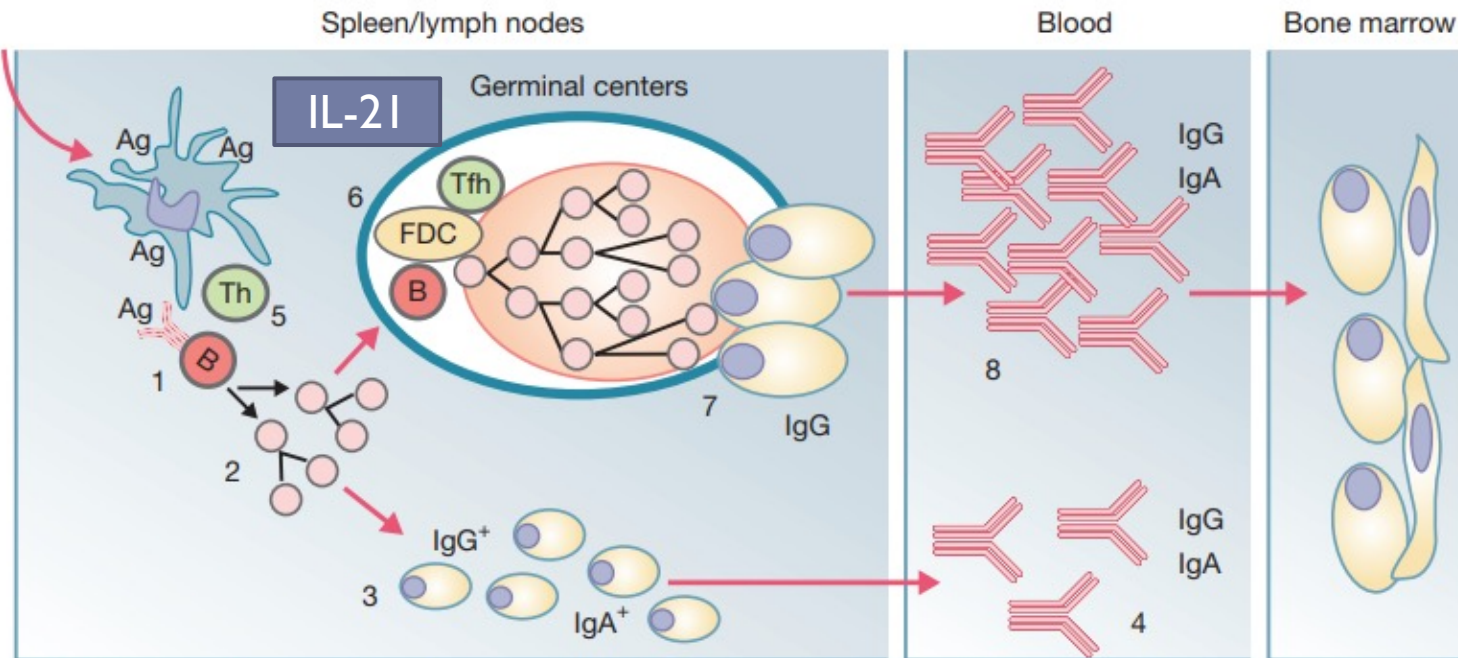
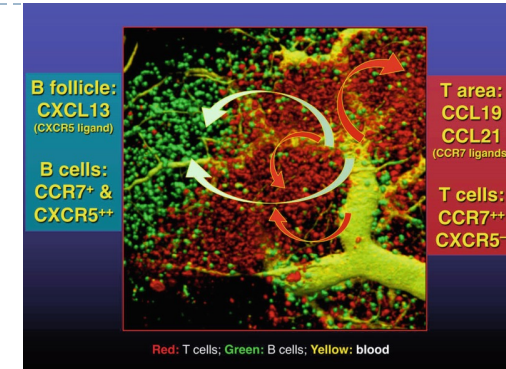




Protein Ag'lerine T Bağımlı Yanıt

► Germinal merkez reaksiyon

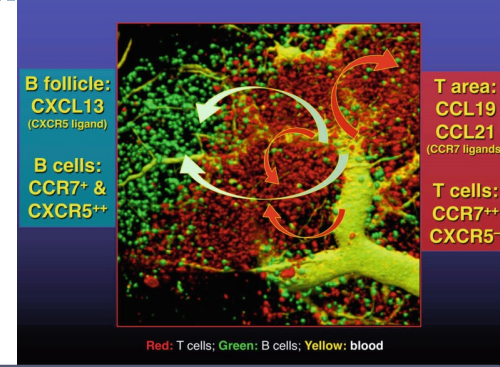
- Ag spesifik BL-Tfh etkileşimi
- BL CXCR5 ekspresyonu
- BL folliküllerine migrasyon-FDCs (CXCL13)
- GCs indüksiyonu



Protein Ag'lerine T Bağımlı Yanıt

► Germinal merkez reaksiyon

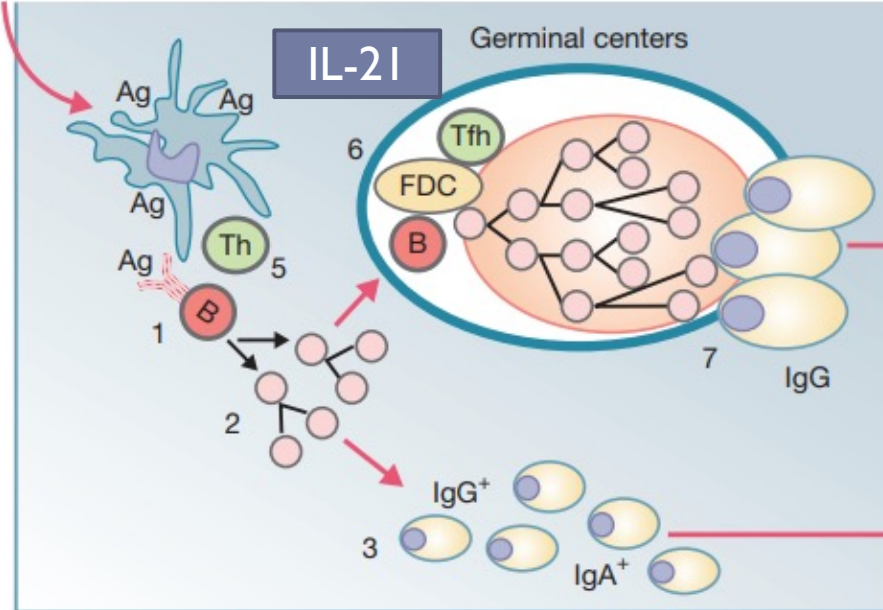
- Ag spesifik BL-Tfh etkileşimi
- BL CXCR5 ekspresyonu
- BL folliküllerine migrasyon-FDCs (CXCL13)
- GCs indüksiyonu



Spleen/lymph nodes

Germinal centers

IL-21



BL Ag'leri küçük peptitlere parçalar ve MHC-II ile CD4⁺ Tfh sunar.

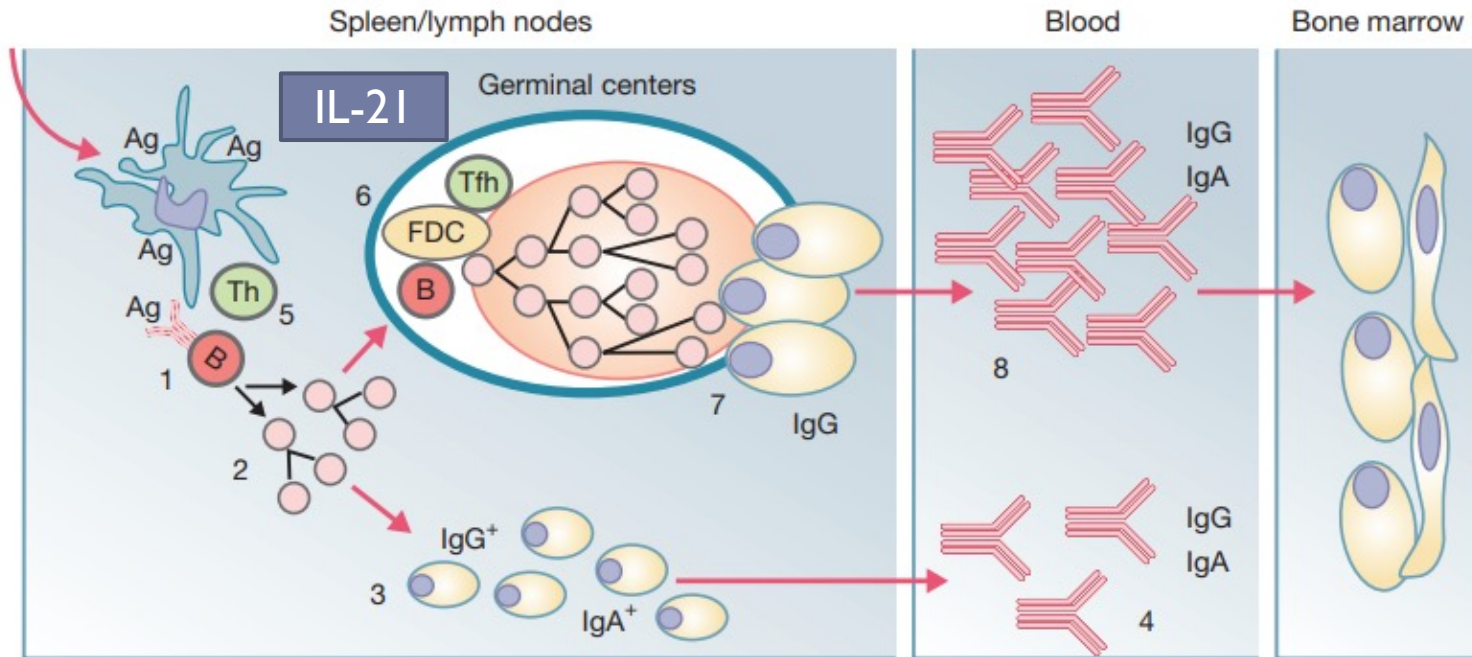
Tfh CXCR5 eksprese eder, CXCL13 eksprese eden FDCs kemotaksis

Sitokin ve kemotinler-Th1, Th2 farklılaşması
TL - CD40L, ICOS, IL-10, BL growth F, IL-21

- Proliferasyon
- Survival
- Seleksiyon
- Afinite maturasyonu
- Class switching
- Hafıza Hücre oluşumu

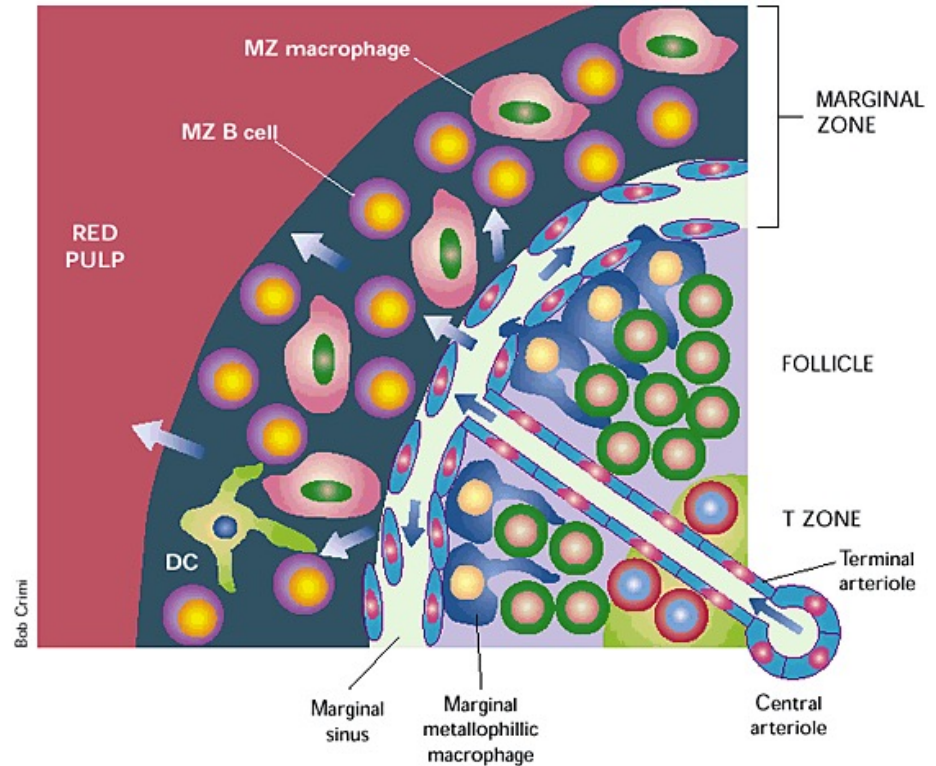
Protein Ag'lerine T Bağımlı Yanıt

- ▶ Germinal merkez reaksiyon
 - ▶ GC reaksiyonun gelişmesi birkaç hafta,
 - ▶ Hipermutasyon Ig Ab'lar ilk olarak 10-14 günde belirir
 - ▶ 3-6 hafta içerisinde GC feedback mekanizma sonlanır
 - ▶ Çok sayıda Ag spesifik Plazma hücresi, hafıza hücresi oluşur
 - ▶ 4-6 hft'da IgG pik yapar



T-Bağımsız Yanıt: Polisakkarit Ag

- ▶ Bakteriyel (*Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae*, *Salmonella typhi*) PS antijenleri injeksiyon alanında salınır.
- ▶ Marjinal zona ulaşır
- ▶ Ag-MZ BL



T-Bağımsız Yanıt: Polisakkarit Ag

BL-Plazma h

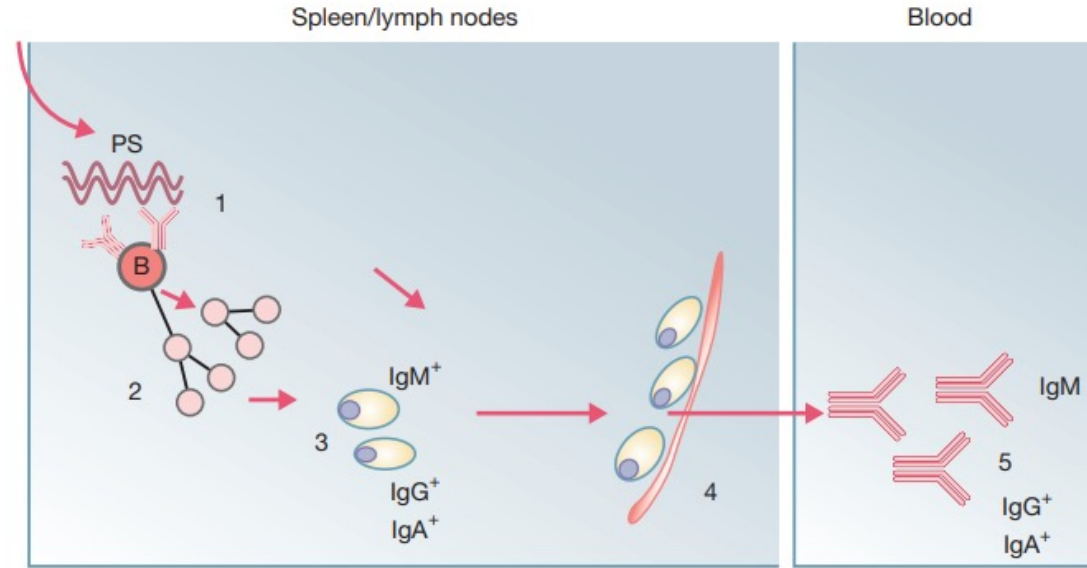
Afinite maturasyonu yok

Düşük afinite

Germline Ab

IgM – IgG/IgA

Hafıza hücresi yok



T-Bağımsız Yanıt: Polisakkarit Ag

- ▶ PS aşı ile orta derecede afiniteli IgG Ab üretebilir
- ▶ Variable bölgede bazı somatik mutasyonlar
- ▶ Bazı hipotezler
 - ▶ PS aşı Hafıza Hücreleri oluşturabilir
 - ▶ Daha önce PS bakteriyel Ag'lerle (protein ürünler içeren) çapraz reaksiyon sonucu GC yanıtı oluşması
 - ▶ Aşı sonrası IgM, IgG ve CD27 + hafıza B L oluşması, splenik marjinal zon B hücrelerinin resürkülasyonu?
 - ▶ PS aşının çocuklarda daha az immünojenik olması, Splenik Marjinal zon maturasyonunu tamamlanmadığından kaynaklanabilir

Aşı antikor yanıtının belirleyicileri

- ▶ Aşı tipi
 - ▶ Canlı / inaktive
 - ▶ Polisakkarit antijen
- ▶ Aşı şeması
 - ▶ Primer dozlar arası süre
 - ▶ Booster doz arası
 - ▶ İmmünizasyon yaşı
- ▶ Genetik faktörler
- ▶ Çevresel faktörler