



KLİMİK

TÜRK KLİNİK MİKROBİYOLOJİ VE
İNFEKSİYON HASTALIKLARI DERNEĞİ

22.

TÜRK KLİNİK MİKROBİYOLOJİ VE
İNFEKSİYON HASTALIKLARI KONGRESİ

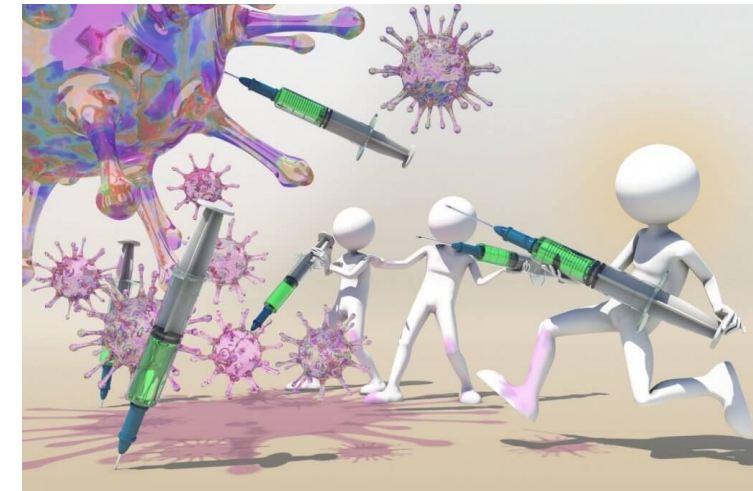
9-12 Mart 2022

Gloria Golf Resort Belek / Antalya

Covid 19 Aşılarında İmmün Korelasyon

H. Barbaros Oral

BUÜ Tıp Fakültesi İmmünoloji A.D.



COVID-19 Aşılarına İmmün Yanıtın Değerlendirilmesi

- Aşı yanıtlarını araştıran çalışmaların büyük bir çoğunluğu antikor düzeylerinin ölçümüne dayanmaktadır.
- Buna karşılık aşılarla immün yanıtlar yalnızca ölçülebilir antikor konsantrasyonlarından çok daha karmaşıktır.
- Antikor düzeyleri arasındaki farklılıklar klinik koruyuculuk açısından anlamlı olmayabilir. Belki de koruyuculuk süresi açısından fark yaratabilir.
- Ayrıca, antikor yanıtının kalitesi önemli bir faktördür. Saptanabilen total antikorların yalnızca küçük bir bölümünün patojenleri nötralize etmesi söz konusu olabiliyor.

- Doğal bağışıklık, hücresel bağışıklık ve sitokin yanıtları gibi bağışıklık sisteminin diğer kısımları da aşı etkinliğinde önemli roller oynar.
- Aşı yanıtlarında bağışıklık sisteminin farklı bileşenleri arasındaki bu karmaşık etkileşim tam olarak anlaşılmamıştır ve aşı ile indüklenen bağışıklık yanıtını ifade eden kusursuz bir belirteç bulunmamaktadır.

- Serokonversiyon bir hastalığa karşı tam korunma anlamına gelmediği gibi, serokonversiyon olmayan bireylerin mutlaka o hastalığa duyarlı olacağı anlamına gelmemektedir.
- Antikor yanıtları zamanla düşmesine karşın kişiler hala bağışıklık sisteminin hücresel bağışıklık yanıtı gibi mekanizmaları ile korunmaya devam edebilir.

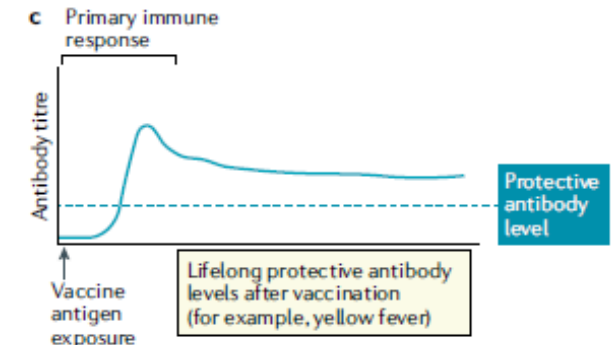
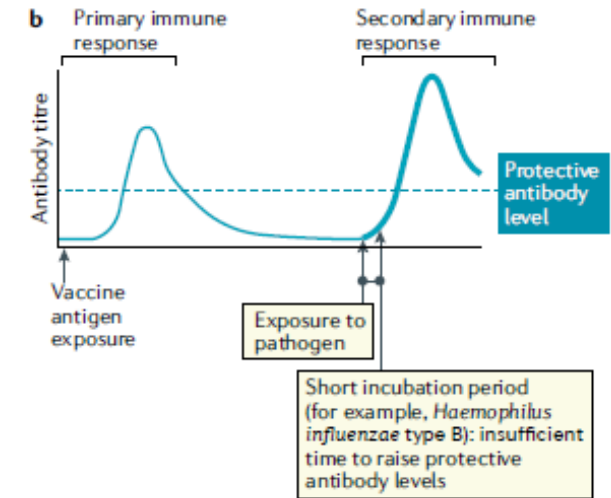
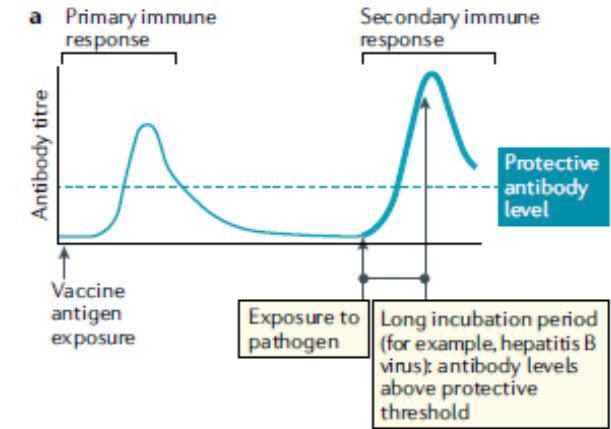
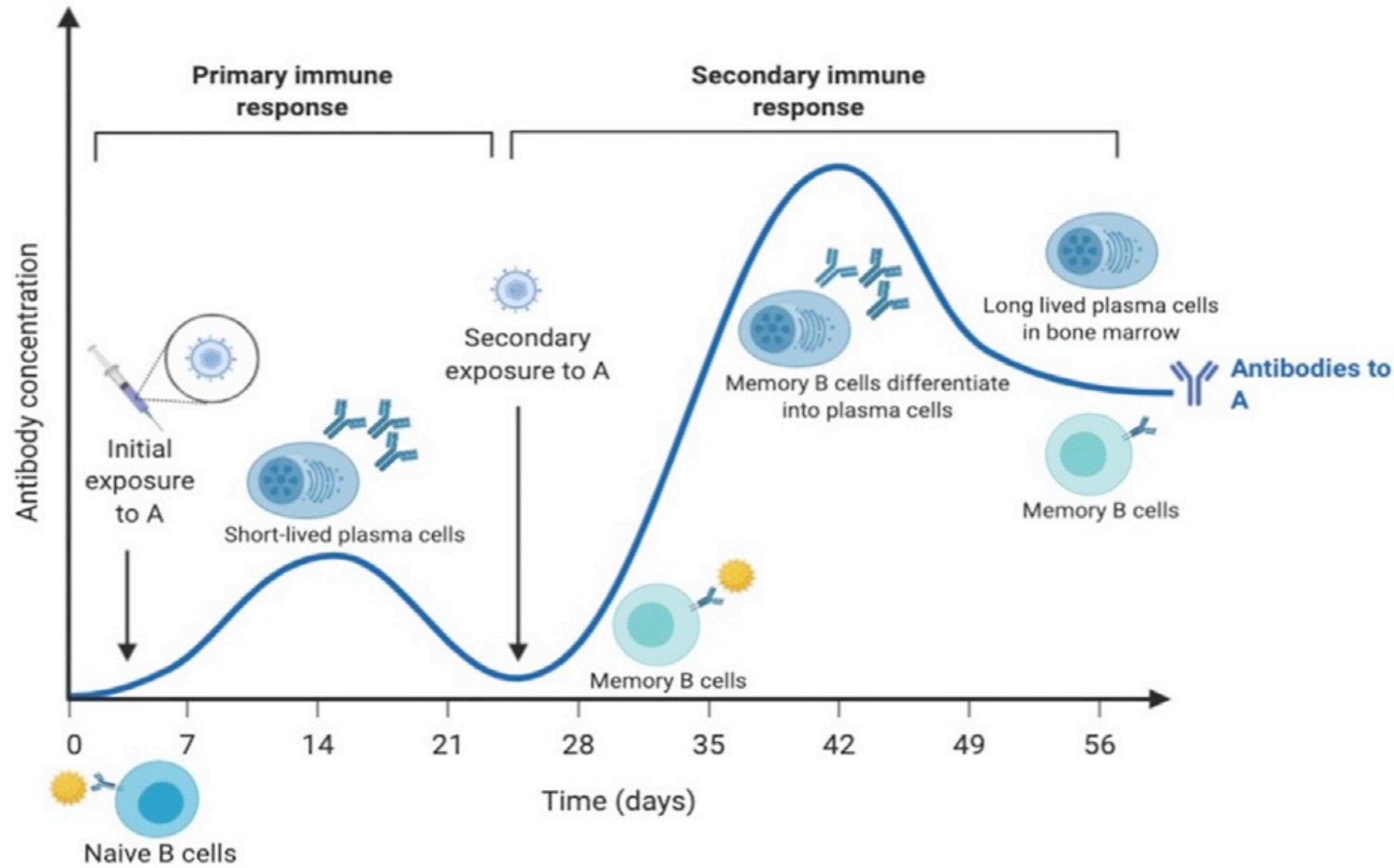
Aşılar Karşı Bağışıklık Yanıtının Değerlendirilmesi

- Sıvısal (Humoral) bağışıklığın değerlendirilmesi
 - Nötralizan antikorları saptamaya yönelik
 - Antijen(ler)e özgül antikorların varlığını ve düzeyini ölçmeye yönelik
- Hücresel bağışıklığın değerlendirilmesi
 - Antijene özgül T hücre yanıtlarını saptamaya yönelik
 - Antijene özgül sitokin profilini saptamaya yönelik

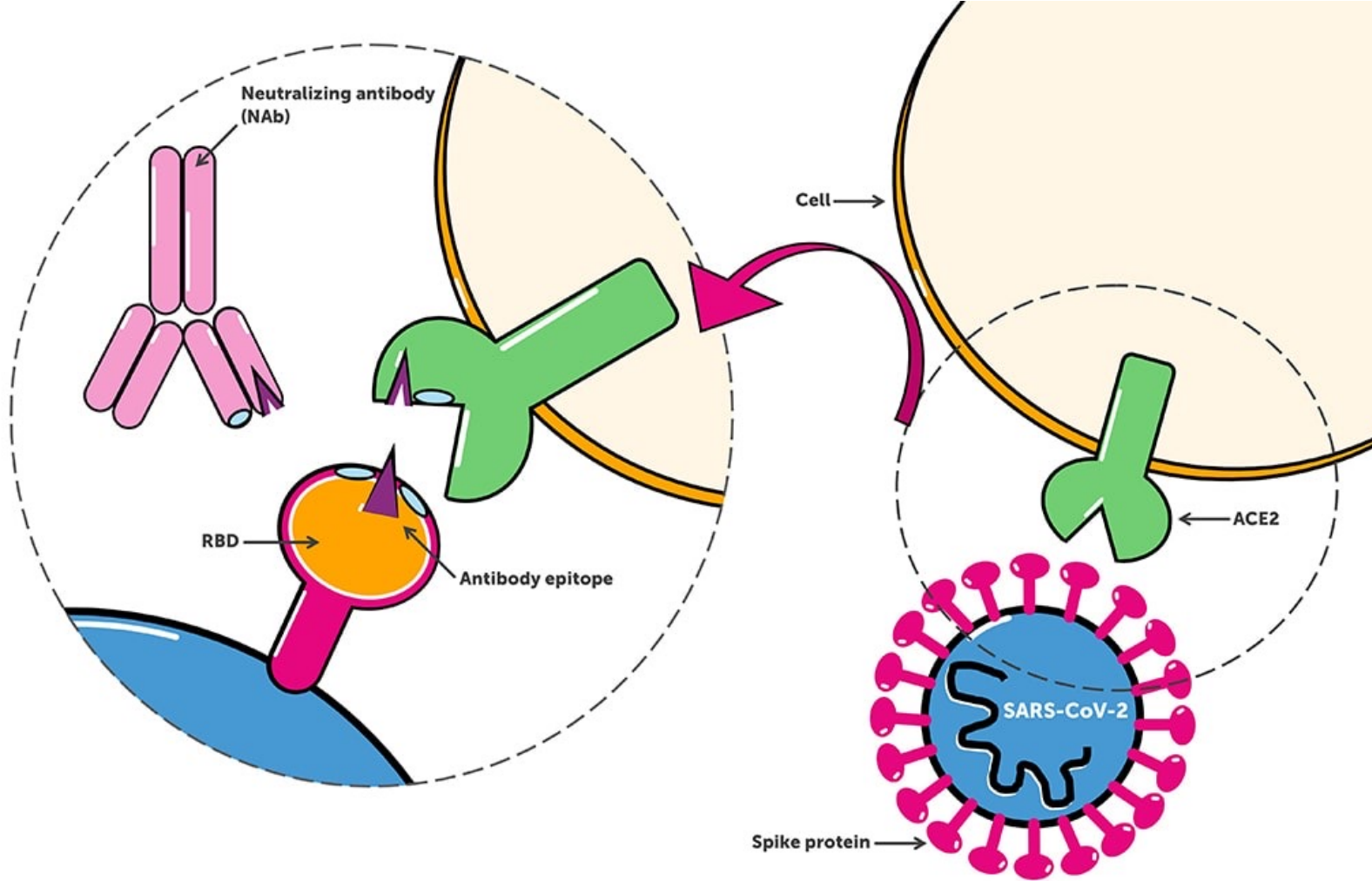
Antikor Yanıtlarının Değerlendirilmesi

- **Nötralizan antikorları saptamaya yönelik testler**
- **İmmün Assay'lerle belirli antijenlere spesifik antikorları saptamaya yönelik testler**
- **Yeni metotlar: Akım sitometrik boncuk array**

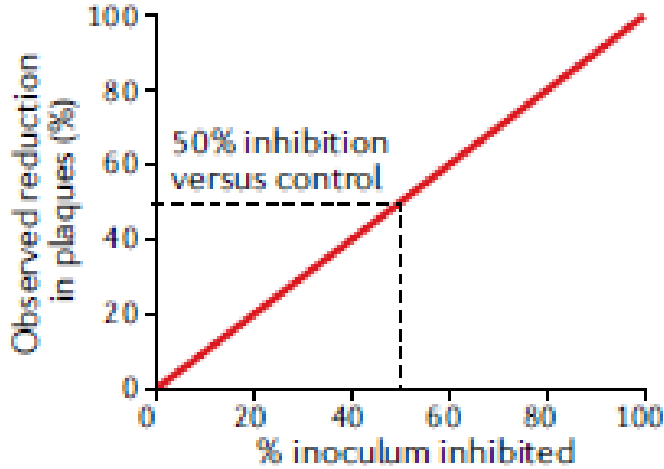
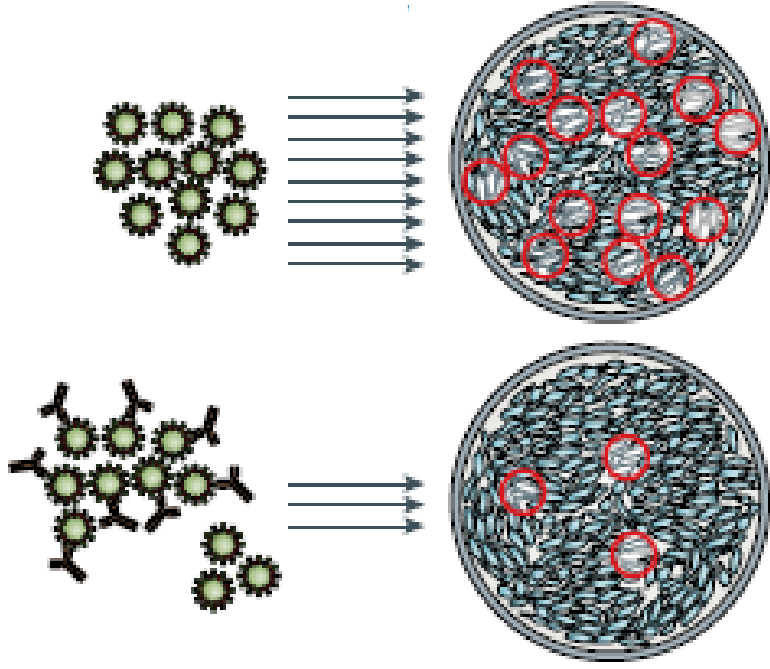
Antikor Yanıtı



Nötralizan Antikorları Saptamaya Yönelik Testler



Plak Redüksiyon Nötralizasyon Testi (PRNT))



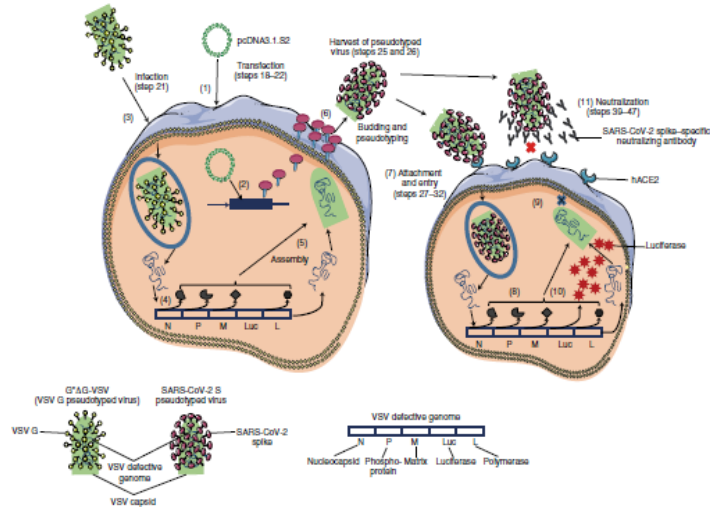
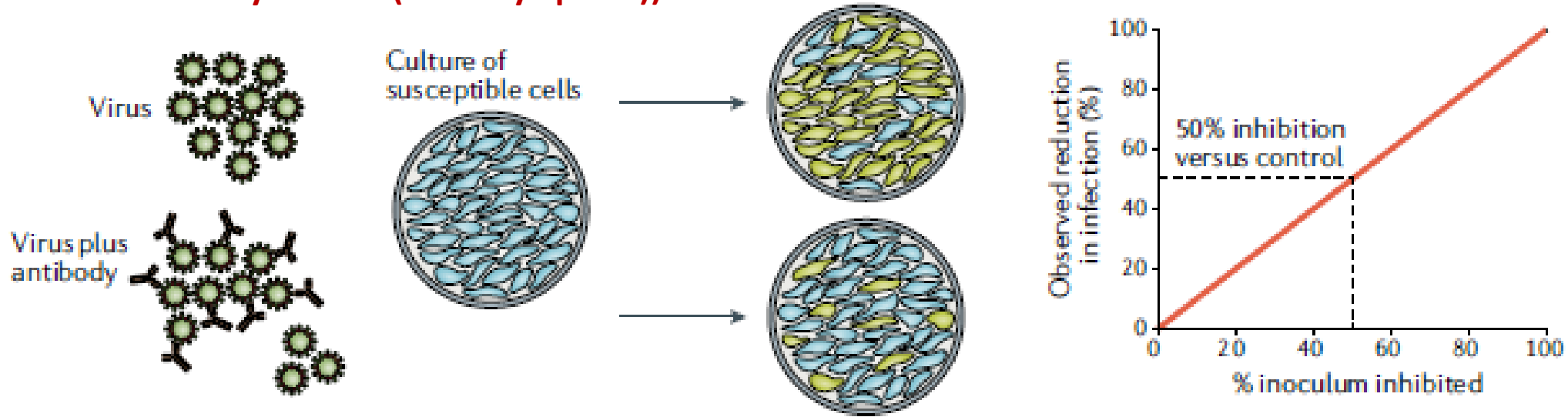
Bu yöntemde virüsün üremesine uygun hücre kültürüne, titre edilmiş hasta serumu ve enfektif virüs eklenir.

3-5 günlük inkübasyon sonunda hücrelerdeki sitopatik değişiklikler değerlendirilir. Hasta serumunda nötralizan antikörler var ise, enfektif virüs nötralize olacağı için sitopatik değişimler meydana gelmez.

Biyogüvenlik seviyesi 3 (BGS-3) laboratuvarlar gereklidir.

Yüksek güvenlik önlemleri gerektirmesi ve zaman alıcı olması nedeniyle rutinde uygulanması zordur.

Virüs Nötralizasyon Testi (VNT veya pVNT))



SARS CoV-2 virüsü yerine S proteini içeren rekombinant psöдовirüsler kullanılır. En çok tercih edilen psöдовirüsler veziküler stomatit virüsü (VSV) ve retrovirüslerdir. Titre edilmiş hasta serumu ve rekombinant psöдовirüsler hücre kültürüne eklenir ve birkaç gün inkübe edilir.

Biyogüvenlik seviyesi 2 (BGS-2) laboratuvarlarda çalışılabilmesi önemli avantajıdır.

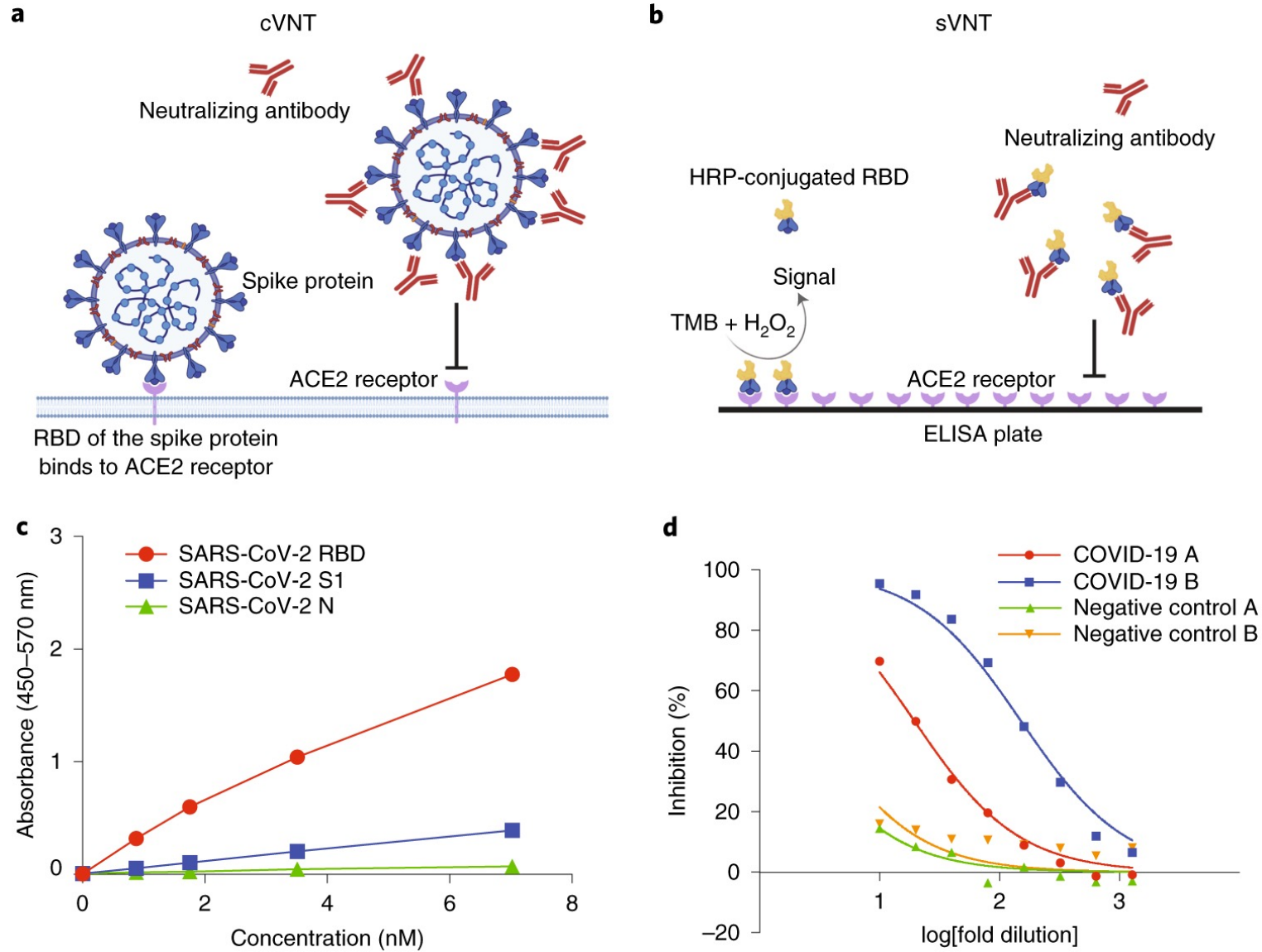
Öte yandan bu yöntemde de sonuç alınabilmesi belli bir süre gerektirir.

Dinç et al., DEU Derg. (2021)

Khoury et al., Nat Rev Immunol. (2021)

Nie et al., Nat Protocols (2020)

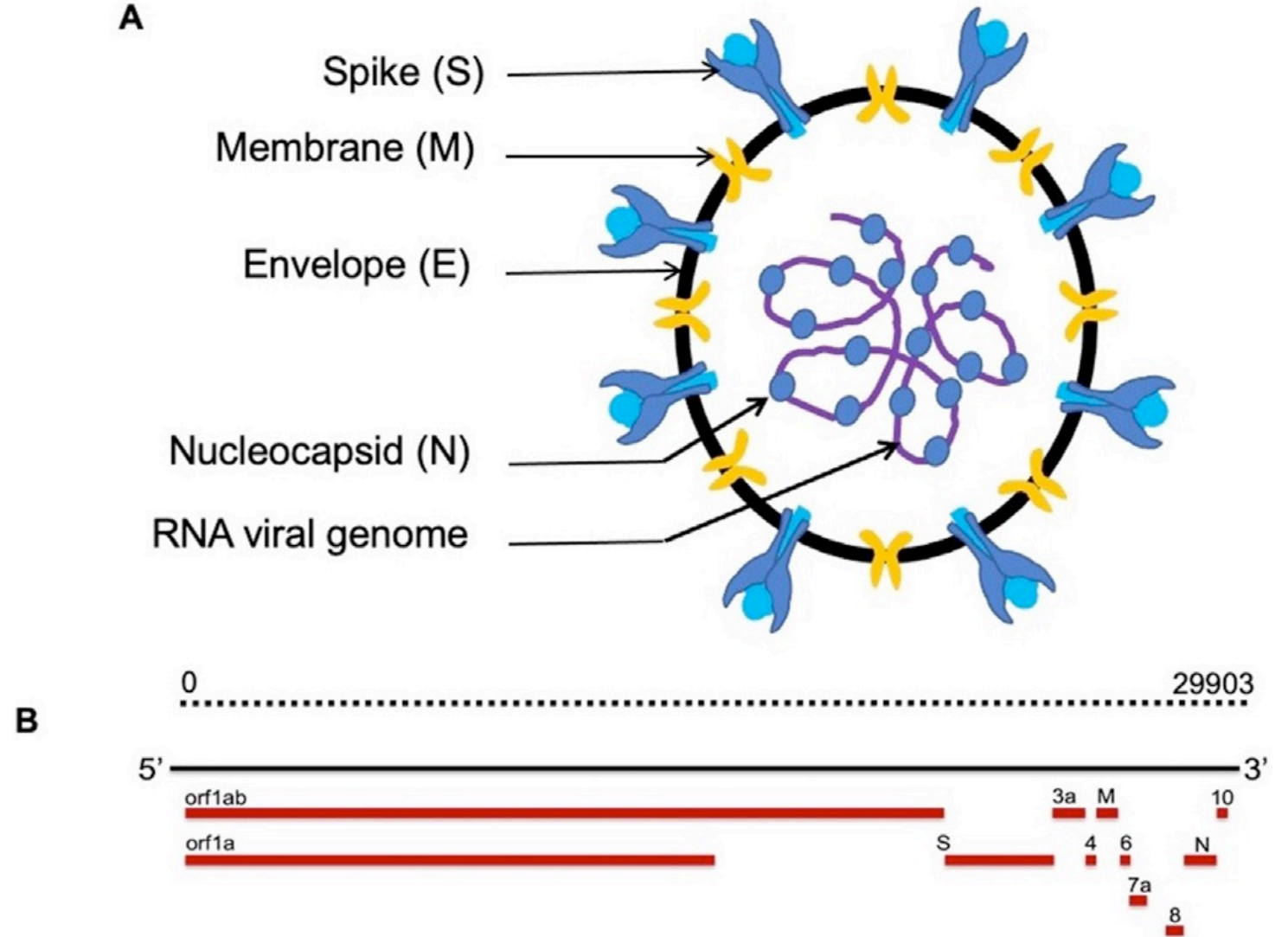
Vekil virüs nötralizasyon testi (Surrogate virus neutralization test (sVNT))



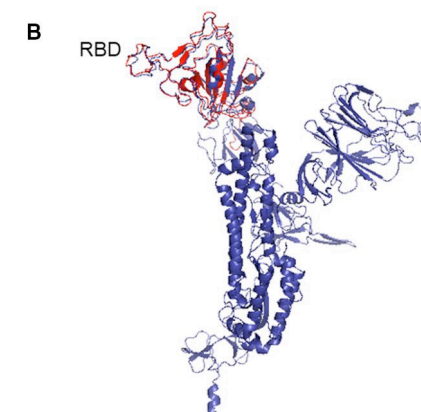
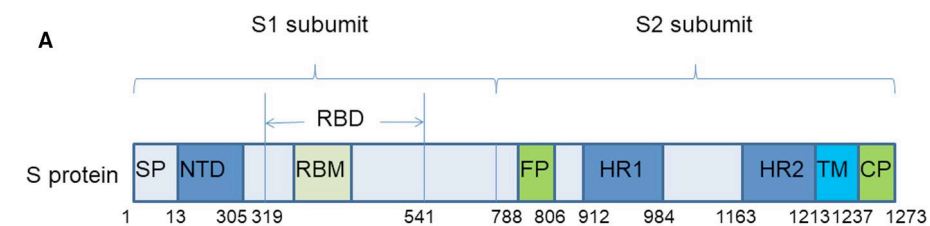
Antijen spesifik antikorların saptanması

Kullanılan hedefler

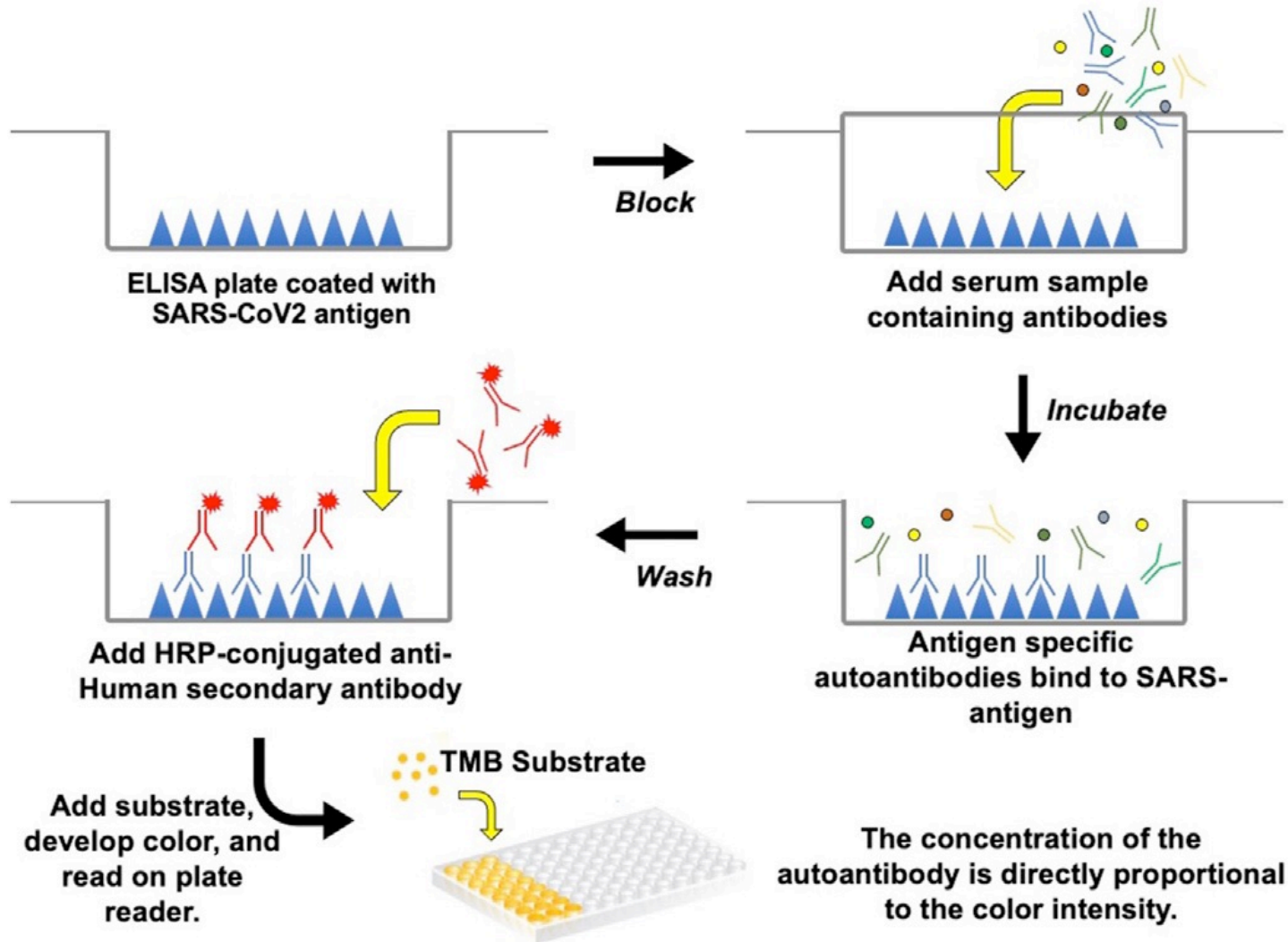
- Spike (S1 Antijeni)
 - S1
 - RBD
- Membran (M)
- Zarf (E)
- Nükleokapsid (N)
- Sentetik peptitler
 - ORF1a/b, N ve S proteinler



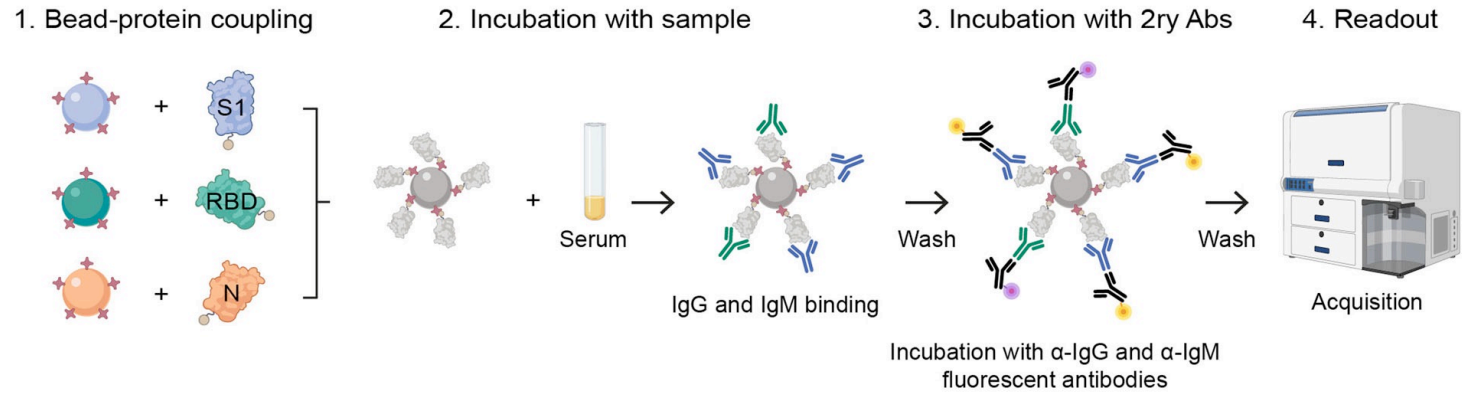
Viral antigen used	Assay format	Source	Antibodies tested	Reference
N, S	Lateral Flow assay	Sera	IgM	(Shen et al., 2020)
N	ELISA	Plasma	IgM, IgG	(Zhang and Holmes, 2020)
N, RBD	Chemiluminescent assay	Sera	IgM, IgA, IgG	(Ma et al., 2020)
U	Lateral Flow assay	Sera	IgM, IgG	(Wu et al., 2020a; Yong et al., 2020)
N, RBD	Lateral Flow assay, ELISA	Sera, Saliva	IgM, IgG	(To et al., 2020)
N, RBD	ELISA	Sera	IgM, IgG	(Ni et al., 2020)
RBD, S1, S2	ELISA	Plasma	IgG	(Wu et al., 2020b)
RBD	ELISA	Sera	IgG	(Duan et al., 2020)
RBD	ELISA	Sera	IgM, IgG	(Shen et al., 2020)
U	Chemiluminescent assay	Sera	IgM, IgG	(Yeh et al., 2004)
RBD	ELISA	MAB	IgG	(Cao et al., 2020)
S peptides	ELISA	Sera	IgG	(Poh et al., 2020)
RBD	ELISA	Plasma	Total antibodies, IgM, IgG	(Zhao et al., 2020a)
U	Lateral Flow assay	Sera	IgM, IgG	(Pan et al., 2020)
S peptide	Chemiluminescence assay	Sera	IgA, IgM, IgG	(Yu et al., 2020)
S1, N	ELISA	Sera	IgG	(Zhao et al., 2020b)
E, N	ELISA	Sera	IgM, IgG	(Zhang and Holmes, 2020)
N	ELISA	Sera	IgM, IgG	(Tan et al., 2020)
N	ELISA	Sera	IgM, IgG	(Xiang et al., 2020)
N	ELISA	Sera	IgM, IgA, IgG	(Guo et al., 2020)
N, S	Chemiluminescence assay	Sera	IgM, IgG	(Xiao et al., 2020)
N, S	Chemiluminescence assay	Sera	IgM, IgG	(Hou et al., 2020)
N, S1	ELISA	Sera	IgM, IgG	(Sun et al., 2020)
S1 subunit	ELISA	Sera	IgA, IgG	(Jaaskelainen et al., 2020)
N, S	Chemiluminescence assay	Sera	IgM, IgG	(Ou et al., 2020)
N	Lateral flow assay	Sera	IgM, IgG	(Lee et al., 2020)
S, N	Chemiluminescent assay, ELISA	Sera	IgA, IgM, IgG	(Padoan et al., 2020a)
N, S peptide	Chemiluminescence assay	Sera	IgG	(Long et al., 2020a)
RBD	ELISA	Sera	IgM, IgG	(Pereira et al., 2020)
N, S	ELISA	Sera	IgM, IgG	(Liu et al., 2020c)
S peptide	Chemiluminescence assay	Sera	IgM, IgG	(Cao et al., 2020)
S ectodomain, S1, S1 (1–294), RBD	ELISA	Sera	IgA, IgM, IgG	(Okba et al., 2020)
S1	ELISA	Sera	IgA, IgG	(Beavis et al., 2020)
RBD	ELISA	Sera	Total antibodies, IgM, IgG	(Lou et al., 2020)
N	Lateral flow assay	Sera	IgM, IgG	(Lou et al., 2020)
S, S1, RBD, N	Single molecule array assay	Plasma	IgM, IgA, IgG	(Norman et al., 2020)
RBD	ELISA	Sera	IgM, IgG	(Premkumar et al., 2020)
N, RBD	Luminex	Saliva, Sera	IgM, IgA, IgG	(Randad et al., 2020)
N, S	Chemiluminescence	Sera	IgM, IgG	(Nuccetelli et al., 2020)
S	LFA	Sera	IgM, IgG	(Micochova et al., 2020; Pickering et al., 2020)
S, N	LFA	Sera	IgM, IgG	(Micochova et al., 2020)
S1	cell-ELISA	PBMCs	IgG	(Zarletti et al., 2020)



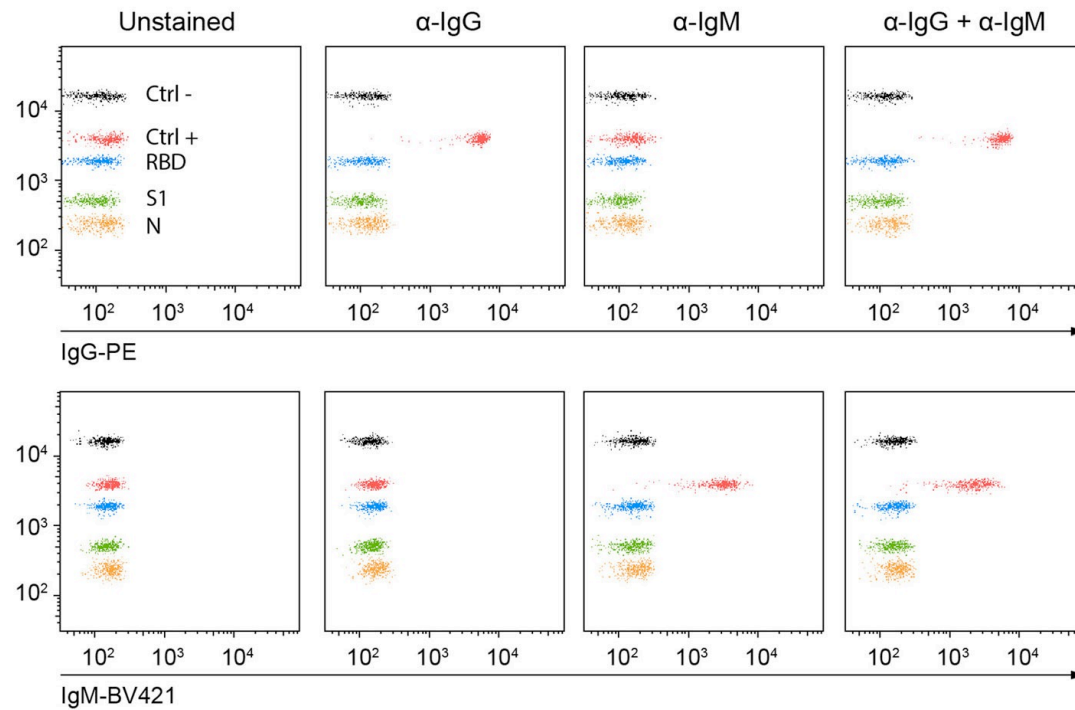
Immünassay



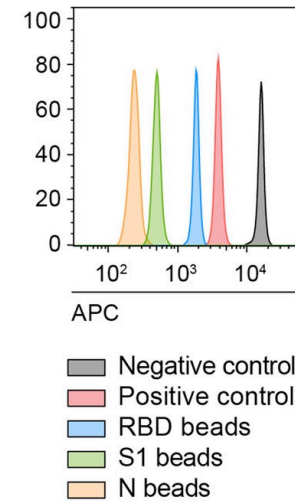
a

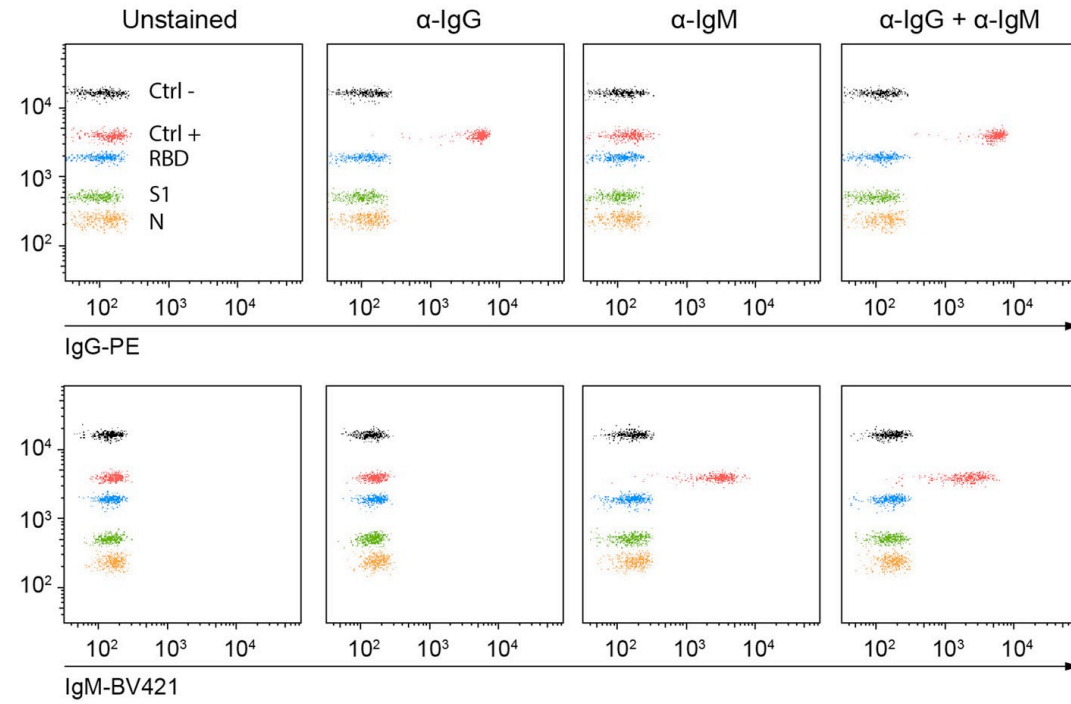
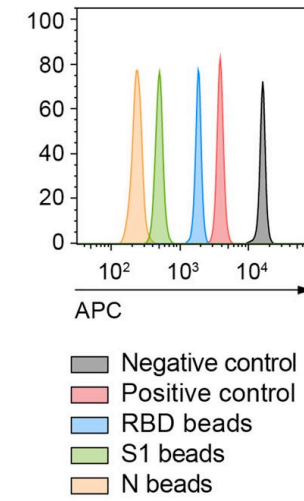
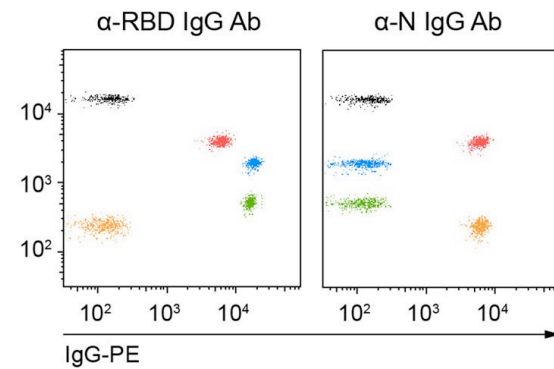


b



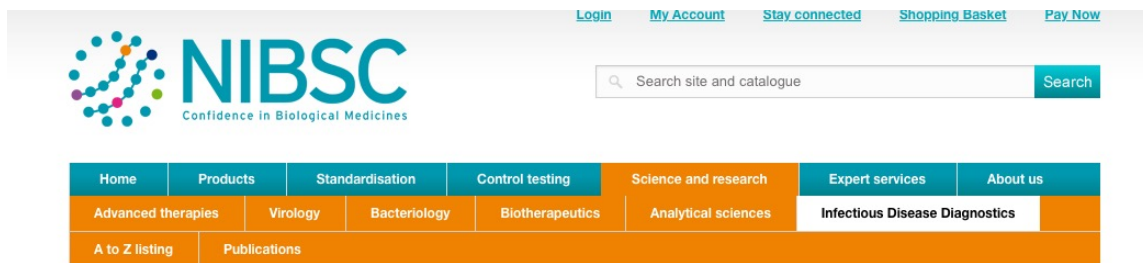
c



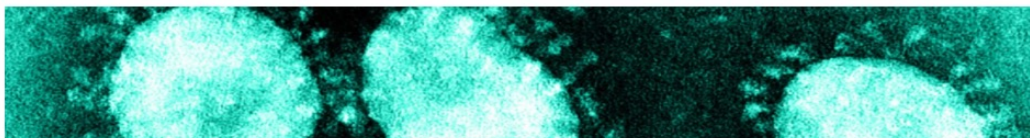
b**c****d**

Serolojik Testlerin ve Kullanılacak Birimin Standardizasyonu

National Institute for Biological Standards and Control (NIBSC)



Home / Science and research / Infectious Disease Diagnostics / Centre for AIDS Reagents / COVID-19-related research reagents



Coronavirus (COVID-19)-related research reagents available from the NIBSC

The NIBSC has a portfolio of reference and research reagents to support areas of diagnostics, vaccine development and research on COVID-19 and SARS-CoV-2.

Details are provided below to guide you to the materials most suitable to your needs. Further information is available in the Instructions for Use document associated with each material which can be accessed by clicking on the relevant NIBSC code.

We are currently seeking partners for sourcing serum or plasma from vaccinated individuals and/or recovered patients for the development of working standards for each of the SARS-CoV-2 variants of concern. View further information and application details [here](#).

Available now

To order any of these reagents, please first ensure that you have [set up an account](#) with us and then select the NIBSC code from the list below.

First WHO International Standard for SARS-CoV-2 RNA (NIBSC code: 20/146)

Material: Inactivated virus, WHO IS

Available now

To order any of these reagents, please first ensure that you have [set up an account](#) with us and then select the NIBSC code from the list below.

First WHO International Standard for SARS-CoV-2 RNA (NIBSC code: 20/146)

Material: Inactivated virus, WHO IS

Intended use: Primary calibrant for molecular assays based on nucleic acid amplification techniques

Description: Acid-heat inactivated SARS-CoV-2 virus, formulated in a TRIS buffer with human serum albumin, trehalose and human genomic DNA. Non-infectious. Requires extraction prior to downstream application.

Enquiries: standards@nibsc.org

First WHO International Standard for anti-SARS-CoV-2 immunoglobulin, human (NIBSC code: 20/136)

Material: Antibody, human, convalescent plasma, WHO IS

Intended use: Primary calibrant for serological assays

Description: Pool of convalescent plasma from recovered COVID-19 patients, containing high titre antibodies against SARS-CoV-2. Plasma has been solvent detergent treated to minimise the risk of presence of enveloped viruses.

Enquiries: standards@nibsc.org

First WHO International Reference Panel for anti-SARS-CoV-2 immunoglobulin, human (NIBSC code: 20/268)

Material: Antibody, human, convalescent plasma, WHO reference panel

Intended use: Serological assay development and evaluation, Vaccine evaluation, Research,

Anticipated delivery date: comprises of 5 panel members; four pools of convalescent plasma from recovered COVID-19 patients, containing high, medium, low anti-S but relatively high anti-N, low antibodies against SARS-CoV-2, and a negative control, pool of plasma from healthy donors collected before 2019.

Enquiries: standards@nibsc.org

Anti-SARS-CoV-2 Verification Panel for Serology Assays (NIBSC code: 20/B770)

Material: Antibody, human, convalescent plasma Anti-SARS-CoV-2 negative plasma

Intended use: Diagnostics laboratories, Assay manufacturers

Description: Anti-SARS-CoV-2 Verification Panel for Serology Assays. Contains 23 Anti-SARS-CoV-2 positive samples of varying reactivity and antibody composition & 14 Anti-SARS-CoV-2 negative samples. The panel is CE-marked under ISO 13485 and is intended to verify manufacturer's claims in compliance with ISO 15189.

Enquiries: diagnostics@nibsc.org

Anti-SARS-CoV-2 Antibody Diagnostic Calibrant (NIBSC code: 20/162)

Material: Antibody, human, convalescent plasma

Intended use: Diagnostic laboratories, Assay manufacturers, Diagnostic Serological Calibrant

Description: High titre Anti-SARS-CoV-2 antibody positive material used to assess and compare the relative sensitivities for Anti-Sars-CoV-2 antibody assays by end-point dilution.

Enquiries: diagnostics@nibsc.org

External Quality Control reagent for anti-SARS-CoV-2 antibody (NIBSC code: 20/B764)

https://www.nibsc.org/science_and_research/idd/cfar/covid-19_reagents.aspx

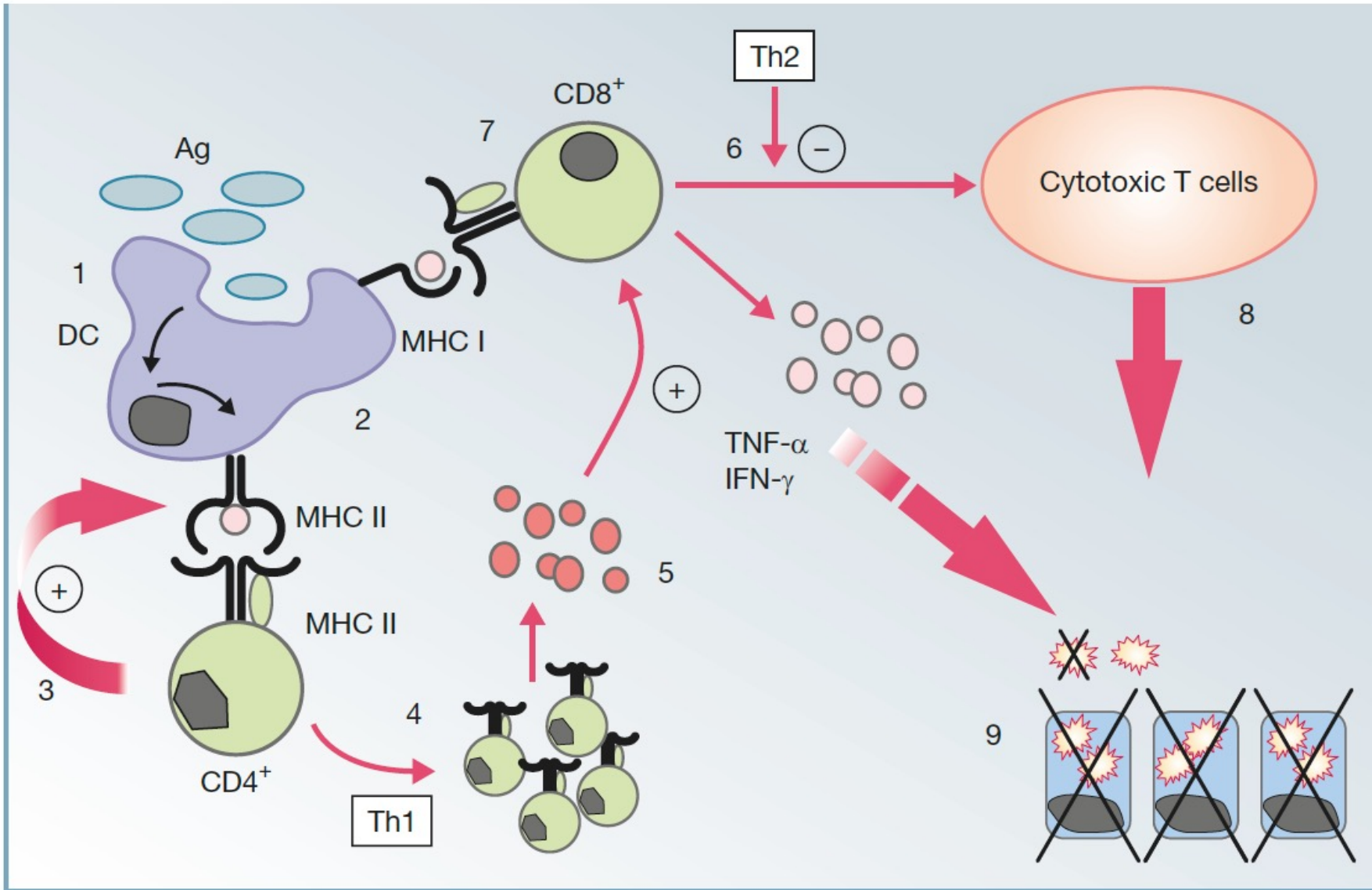
WHO tarafından önerilen BAU/mL veya IU/mL

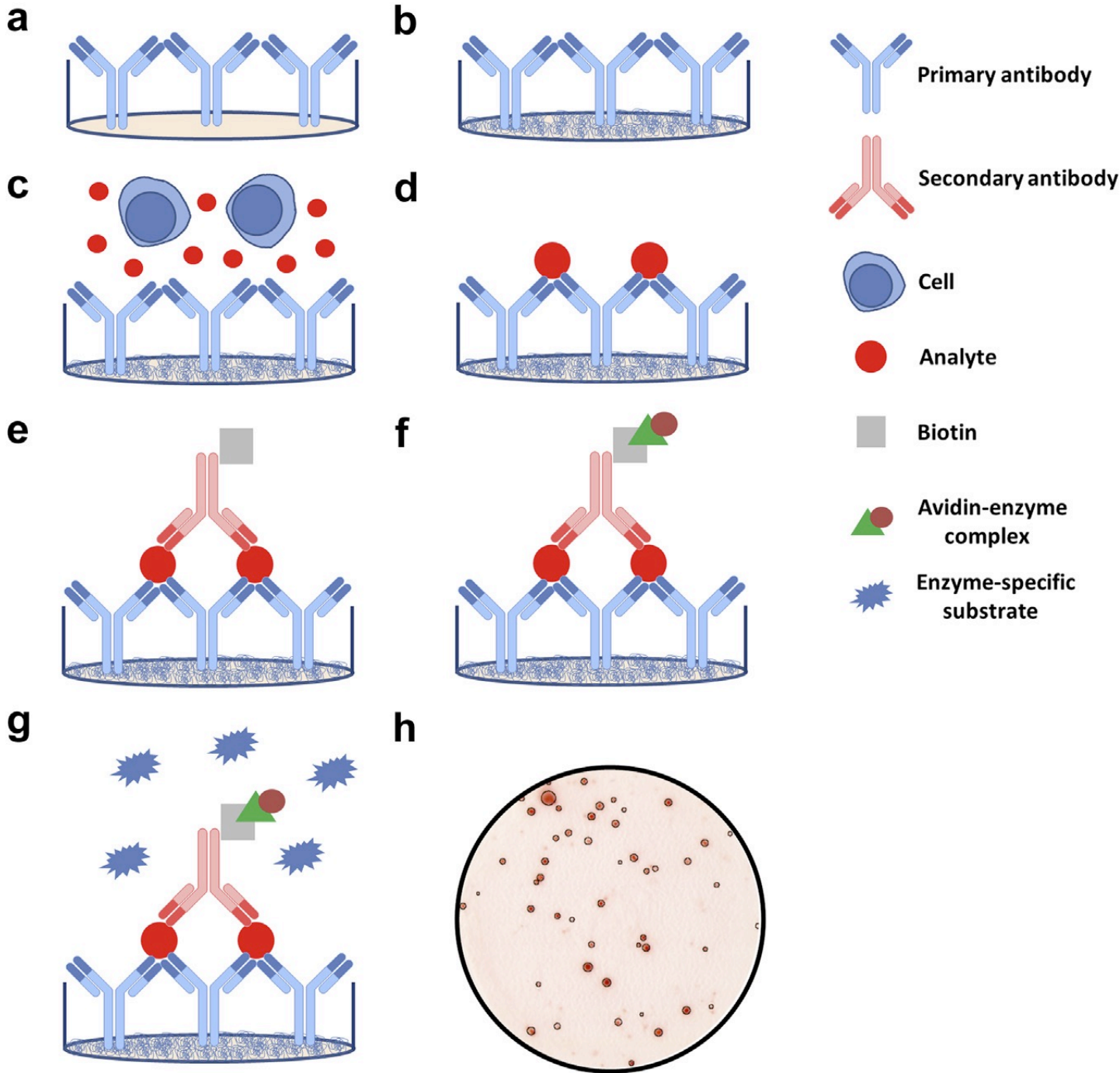
Characteristics of anti-SARS-CoV-2 serological assays: target antigen, method, immunoglobulin class detected, cut-off value in arbitrary units (AU/mL), BAU conversion factor, cut-off value in BAU/mL and dynamic range.

MANUFACTURER	KIT ASSAY	TARGET ANTIGEN	METHOD	IMMUNOGLOBULIN DETECTED	CUT-OFF (AU/mL)	CONVERSION FACTOR (BAU/mL)	CUT-OFF (BAU/mL)	DYNAMIC RANGE* (BAU/mL)
Mindray	<i>SARS-CoV-2 S-RBD IgG</i>	S-RBD	CLIA	IgG	10	1.216	12.16	3.65–1216
Roche	<i>Elecsys anti-SARS-CoV-2 S</i>	S-RBD	ECLIA	IgA, IgM, IgG	0.80	1.288	0.823	0.40–243
Snibe	<i>Maglumi SARS-CoV-2 S-RBD IgG</i>	S-RBD	CLIA	IgG	1	4.33	4.33	0.78–433
DiaSorin	<i>LIAISON SARS CoV-2 Trimeric S IgG</i>	Trimeric S	CLIA	IgG	13	2.6	33.8	4.8–2080
Thermo Fisher	<i>EliA SARS-CoV-2-Sp1 IgG</i>	S1	FEIA	IgG	7 (7–10 borderline)	4	28 (28–40 borderline)	2.8–816
Euroimmun	<i>Anti-SARS-CoV-2 QuantiVac ELISA IgG</i>	S1	ELISA	IgG	8 (8–11 borderline)	3.2	25.6 (25.6–35.2 borderline)	3.2–384

CLIA, chemiluminescence immunoassay; ECLIA, electrochemiluminescence immunoassay; ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay; FEIA, fluorescence enzyme immunoassay.

Hücresel bağışıklığın değerlendirilmesi





ELISPOT

T hücrelerinde üretilerek salgılanan sitokinlerin, tek hücre düzeyinde belirlenmesini sağlayan en hassas immunolojik testlerdir.

BAŞLICA BAKILAN SİTOKİNLER

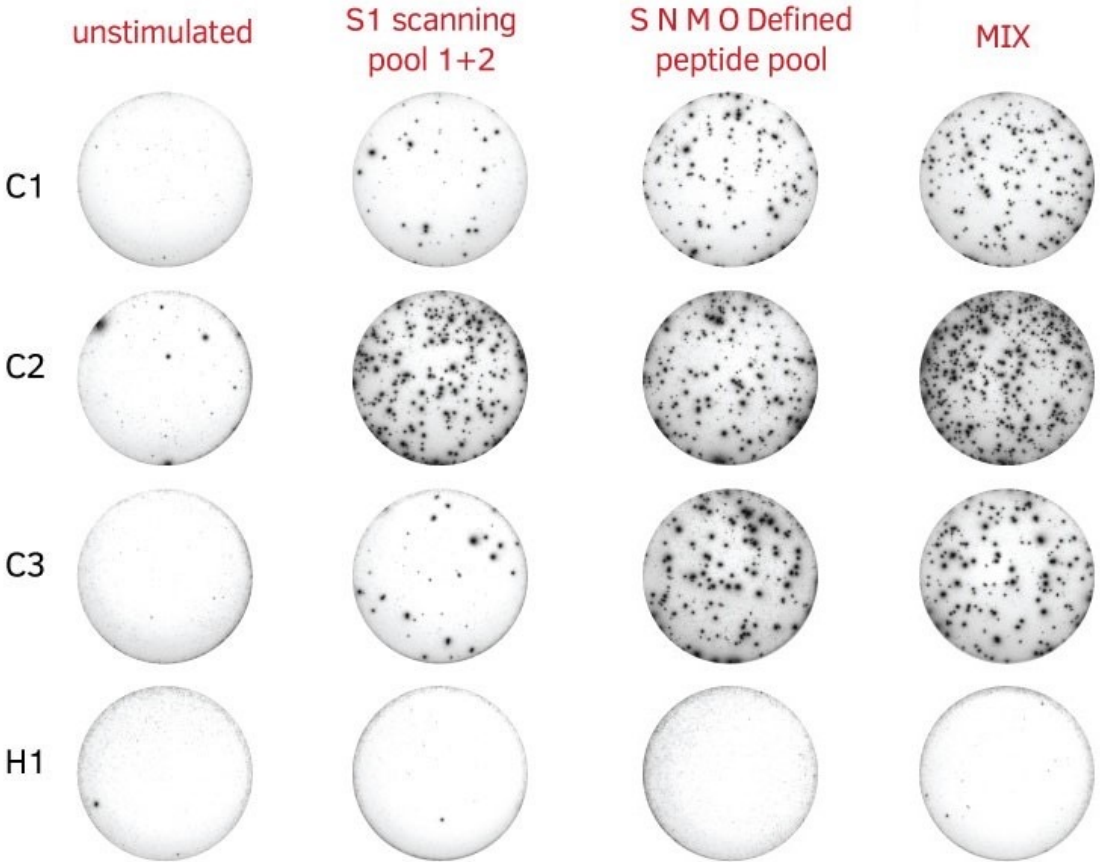
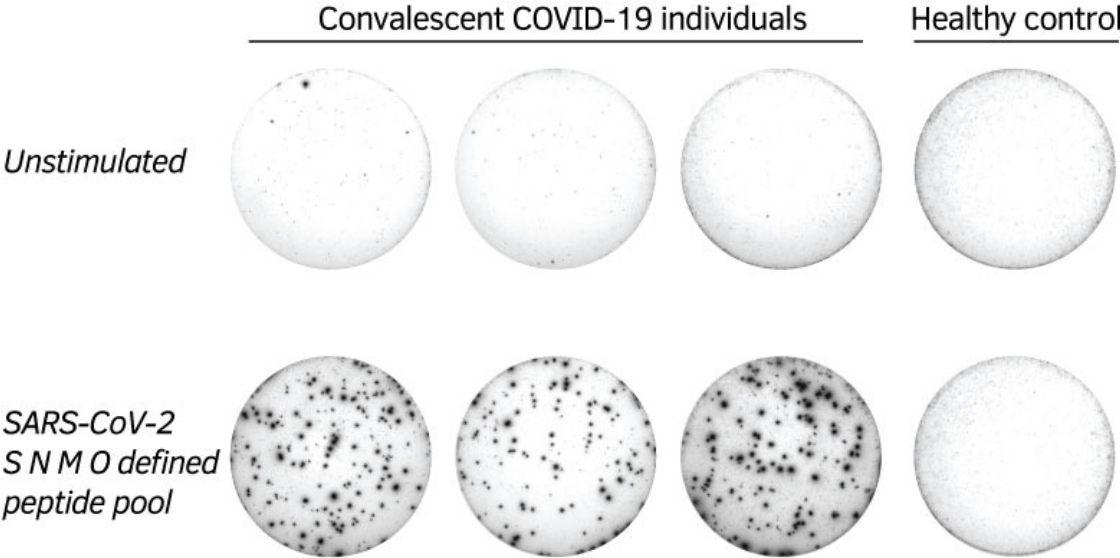
İnterferon- γ

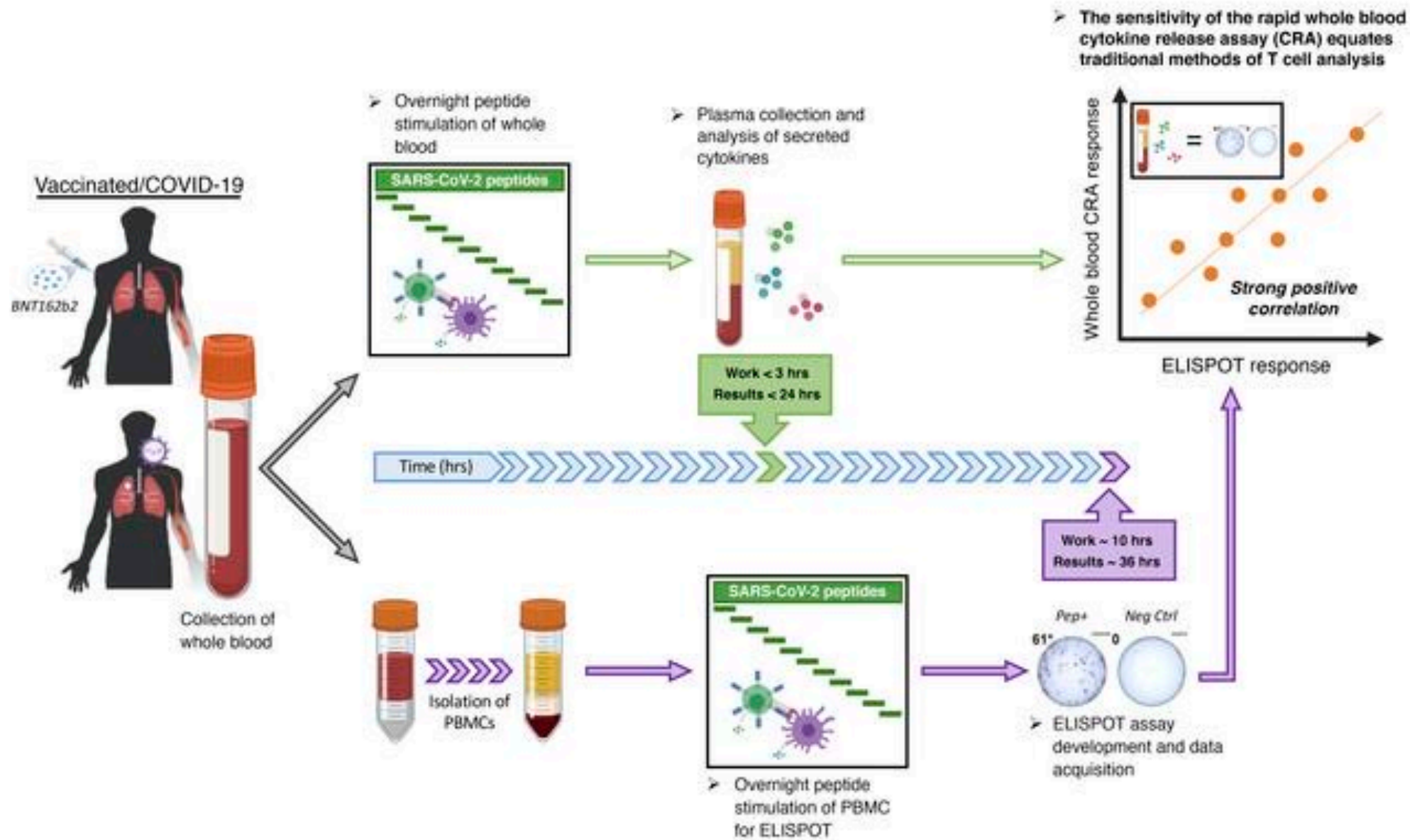
UYARANLAR

Peptit ve peptit kokteylleri

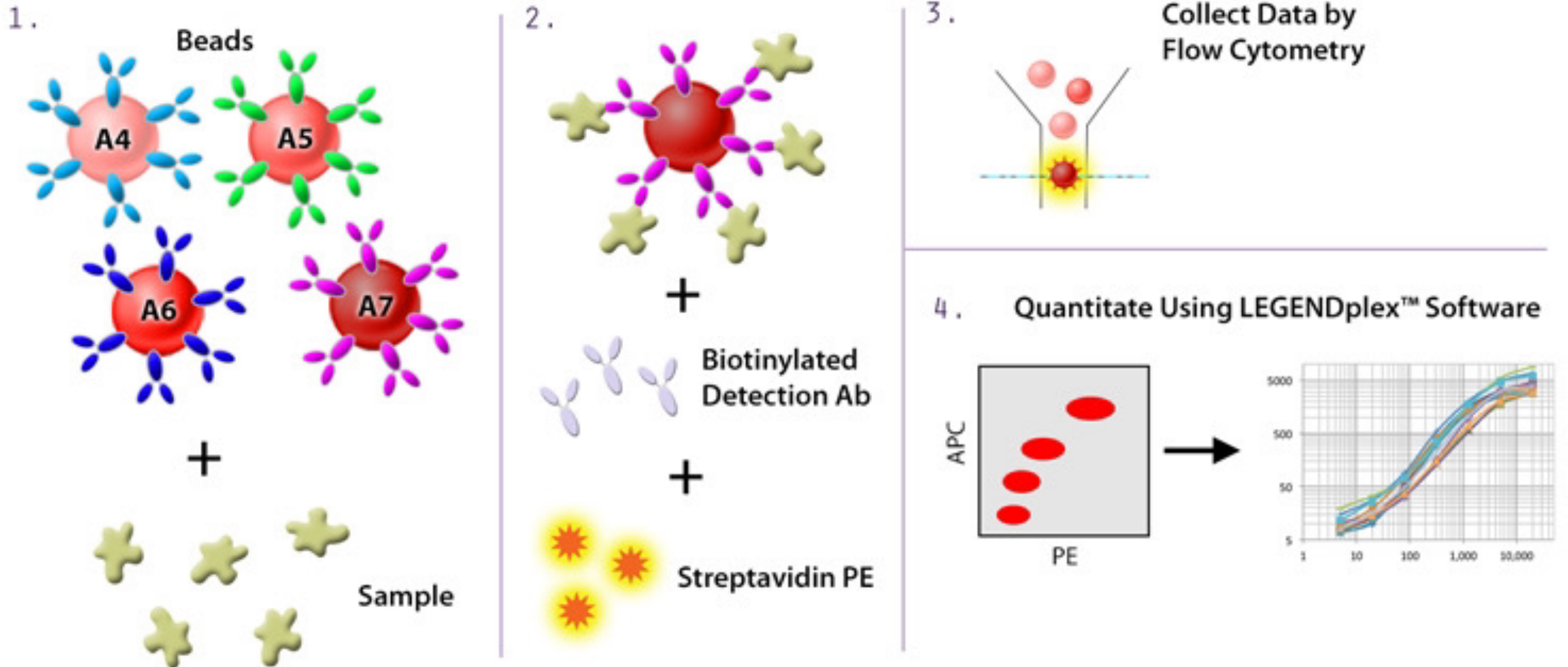
Birim: Spot Forming Unit (SFU)

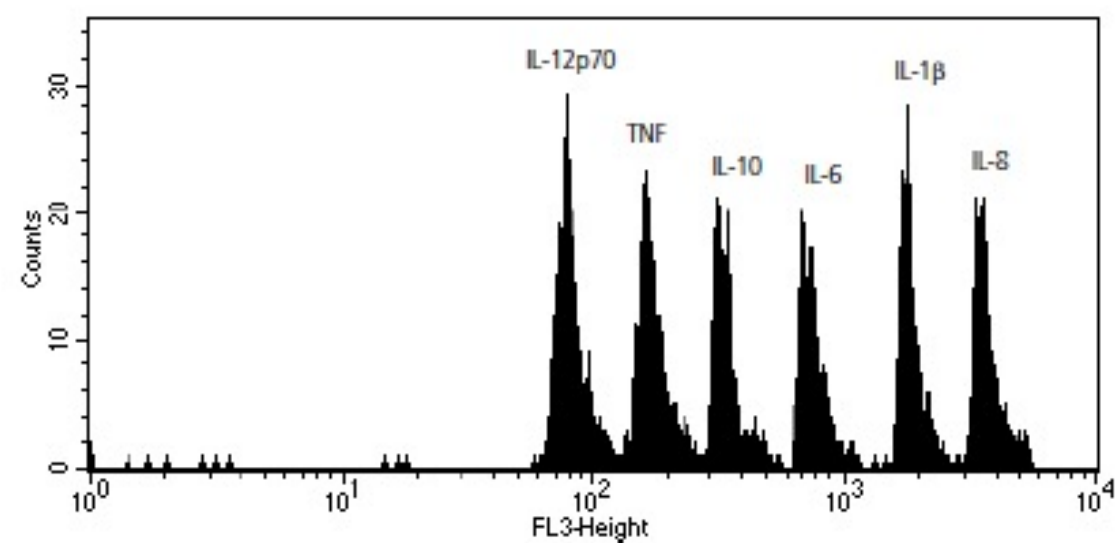
Human IFN- γ SARS-CoV-2 ELISpot



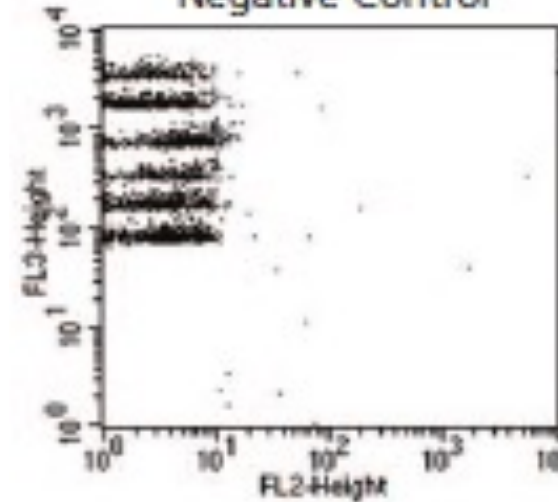


Akım Sitometrik Sitokin Boncuk Testi (CBA)

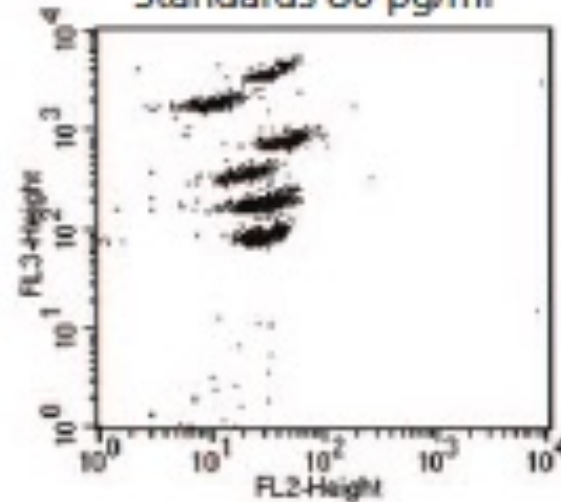




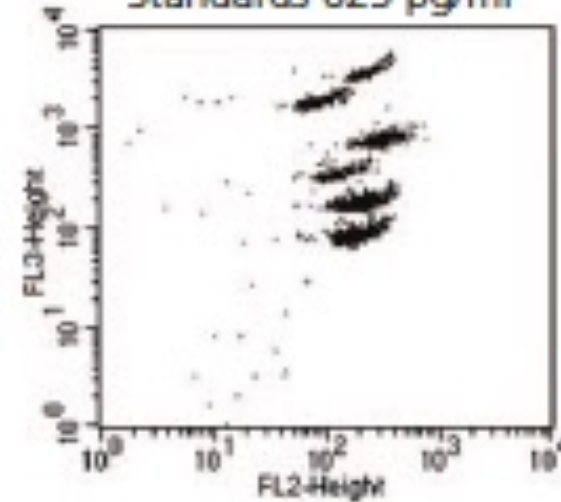
Negative Control



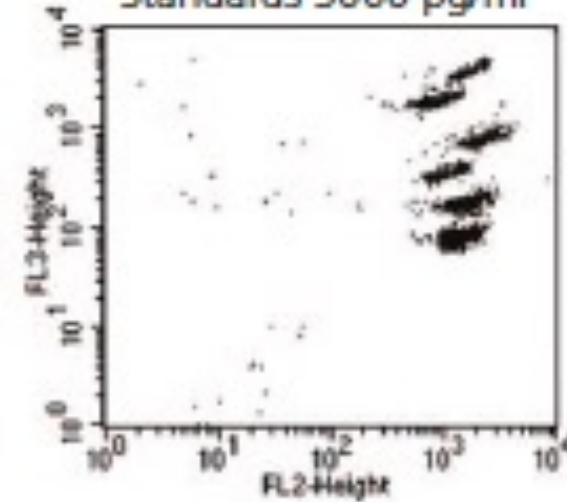
Standards 80 pg/ml

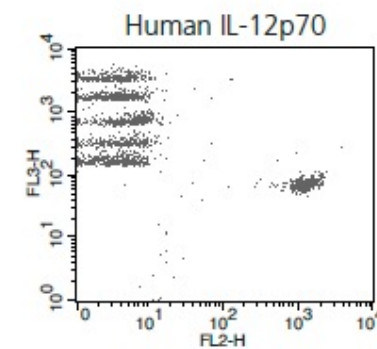
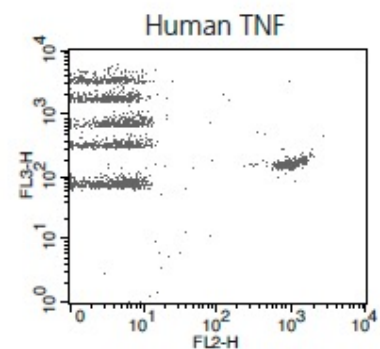
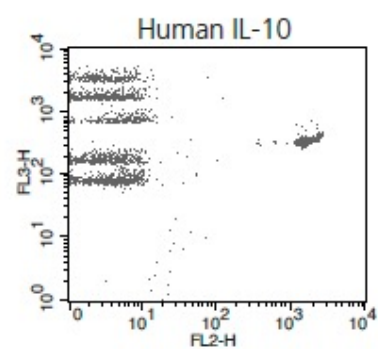
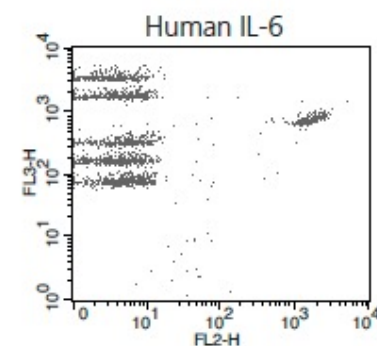
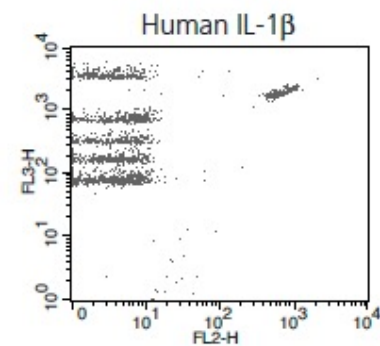
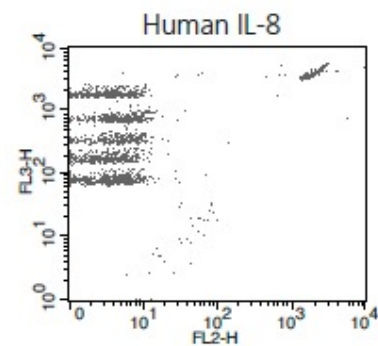
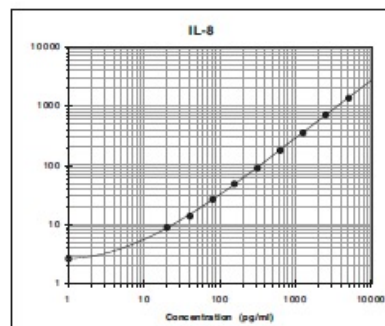
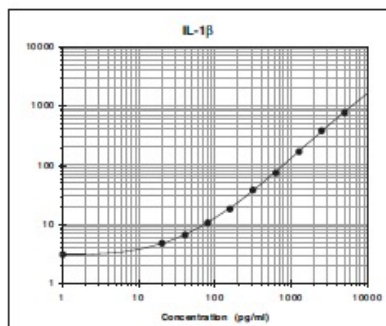
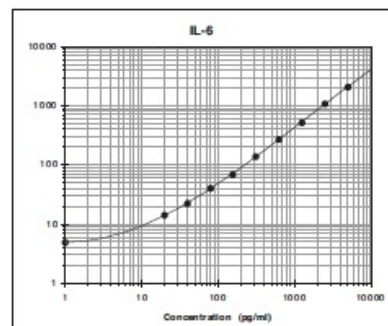
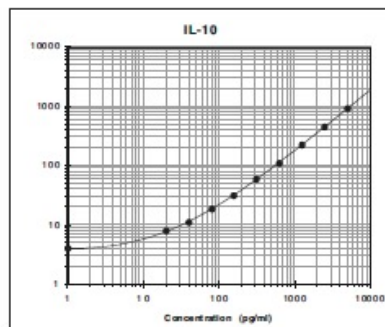
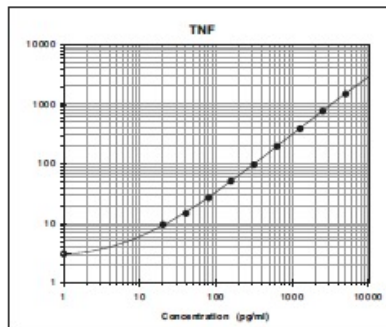
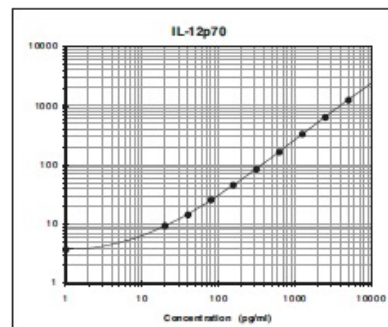


Standards 625 pg/ml



Standards 5000 pg/ml





SARS-CoV-2 Aşılarına Yanıtlar

- BNT162b2 (Pfizer-BioNTech)
- mRNA-1273 (Moderna)
- Ad26.COVS.S (Janssen/Johnson & Johnson COVID-19 vaccine)
- ChAdOx1 nCoV-19/AZD1222 (University of Oxford, AstraZeneca, and the Serum Institute of India)
- NVX-CoV2373 (Novavax)
- Ad5-based COVID-19 vaccine (CanSino Biologics)
- Gam-COVID-Vac/Sputnik V (Gamaleya Institute)
- WIV04 and HB02 (Sinopharm)
- CoronaVac (Sinovac)
- Covaxin (Bharat Biotech/Indian Council of Medical Research)
- ZyCoV-D (Zydus Cadila)

BNT162b2 (Pfizer-BioNTech)-Klinik Etki-

- BNT162b2, ergenler ve yetişkinler arasında COVID-19 ile ilgili hastaneye yatış, yoğun bakım ünitesi kabulleri ve ölümün önlenmesinde yaklaşık %90'ın üzerinde aşı etkinliği ile ilişkilendirilmiştir.
- Aşının etkinliği zamanla azalır ve belirli SARS-CoV-2 varyantlarına karşı korumada azalma gözlenmektedir.

BNT162b2 (Pfizer-BioNTech)-İmmünojenik Etki-

- Güçlü nötralizan antikor yapımını sağlamakta
- Yaş gruplarına göre küçük farklılıklar mevcut
- Nötralizan antikor titreleri BNT162b2 aşılamasının ardından zamanla azalmakta
- Bir çalışmada, erkekler, 65y+bireyler ve bağışıklığı baskılanmış bireylerde altı aylık nötralize edici titrelerde daha keskin düşüşler gözlenmiş

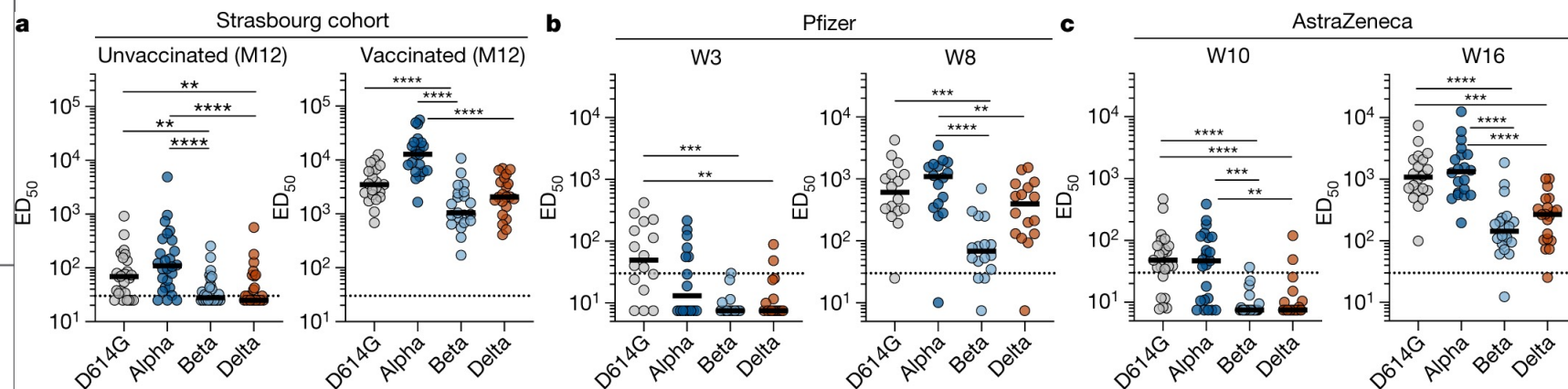
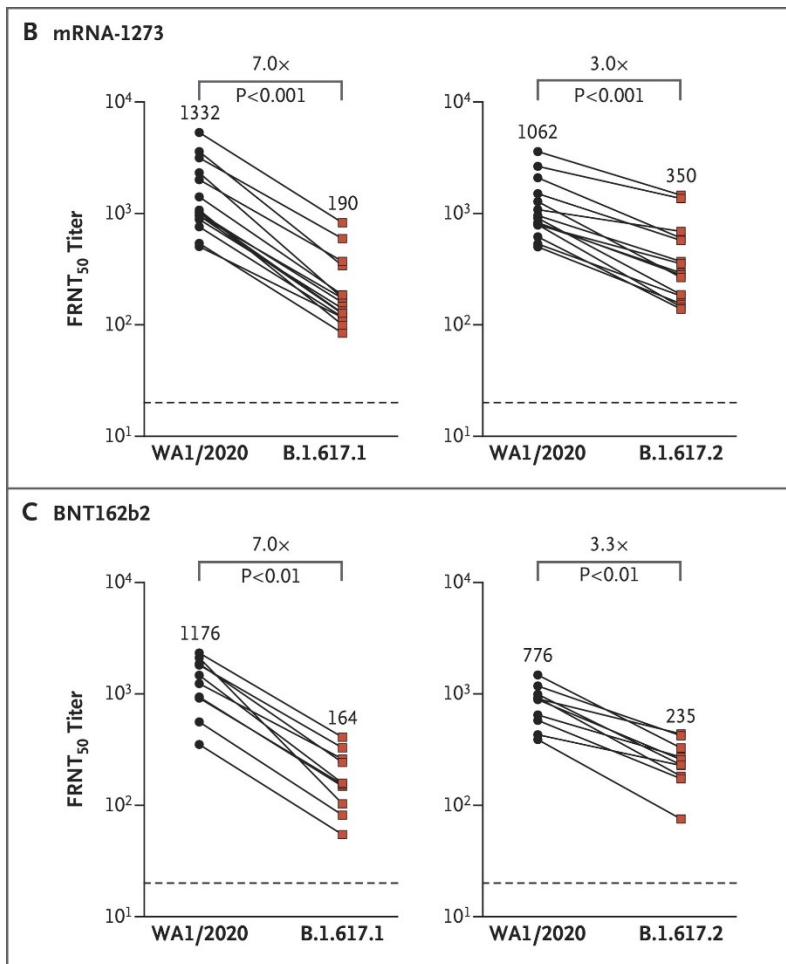
Levin et al., N Engl Med J. (2021)

- Nötralize edici aktivite, daha önce dolaşan suşlara karşıki aktivite ile karşılaştırıldığında Delta varyantına (B.1.617.2) karşı ve Omicron varyantına (B.1.1.529) karşı önemli ölçüde daha düşüktür.

Wall et al., Lancet (2021)

Edara et al., N Engl Med J. (2021)

Planas et al., Nature (2021)



Planas et al., Nature (2021)

Edara et al., N Engl Med J. (2021)

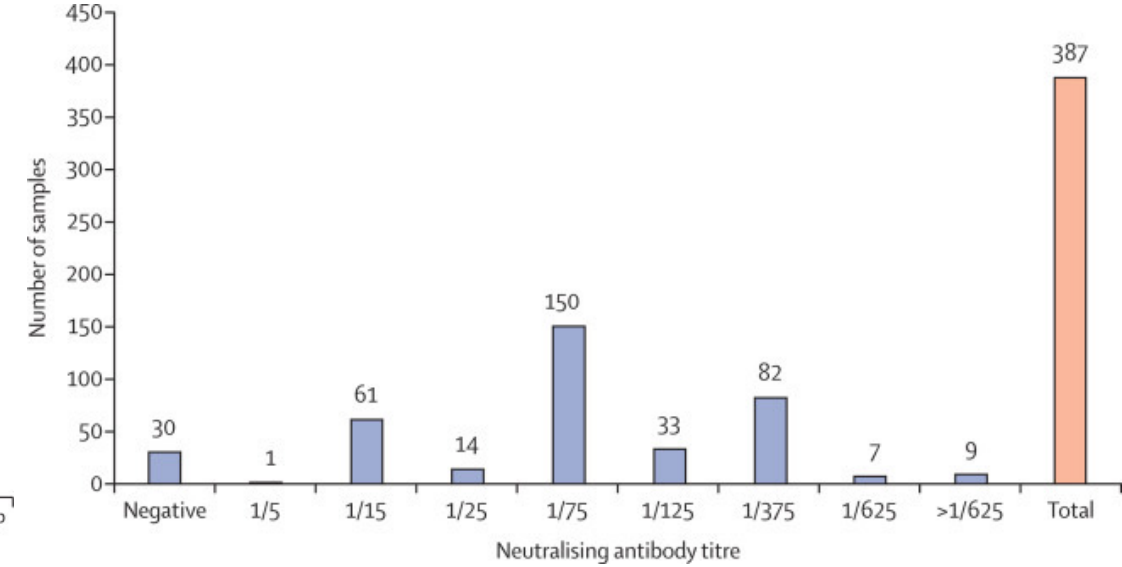
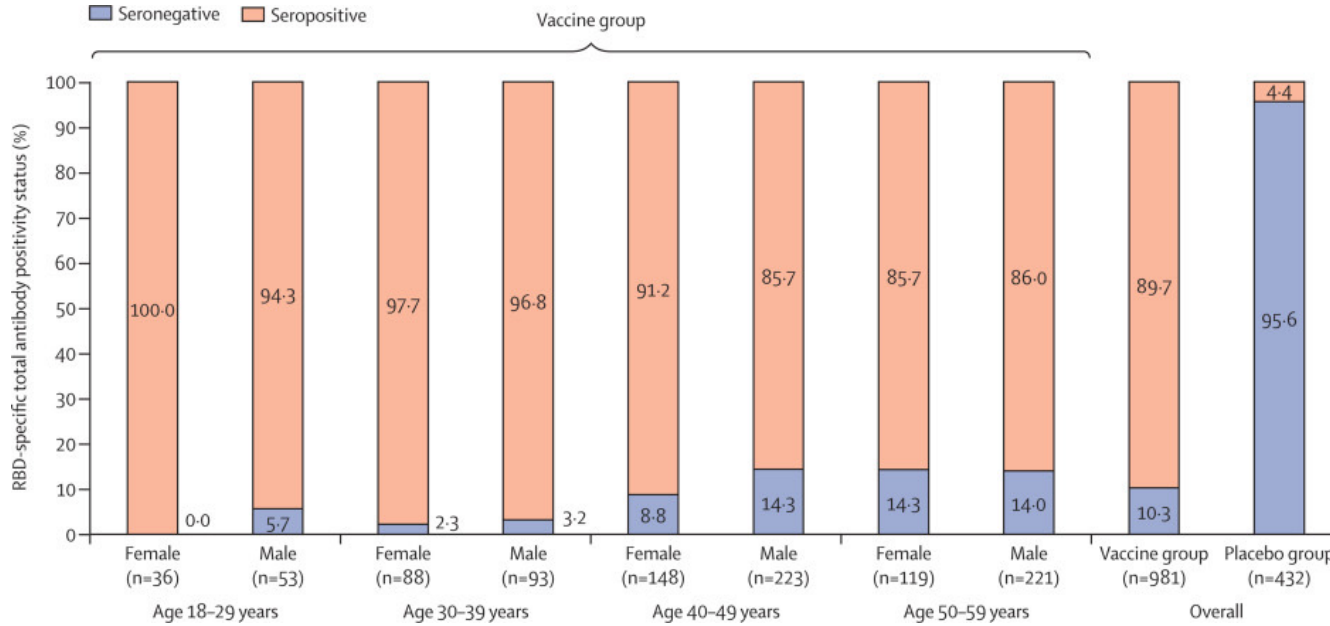
CoronaVac (Sinovac) -Klinik Etki-

- Ülkemizdeki faz III çalışmasının ara sonuçlarına göre, aşı etkinliği yüzde 83,5 (%95 CI 65.4-92.1) idi.

Tanrıöver et al., Lancet (2021)

- Bununla birlikte, farklı ülkelerdeki küçük çaplı çalışmalarda daha düşük etkinlik oranları bildirilmiştir.
- Şili'de 10 milyondan fazla kişiyi kapsayan gözlemsel bir çalışmada, tahmini aşı etkinliği COVID-19'u önlemek için yüzde 70 ve hastaneye kabul veya ölümü önlemek için yüzde 86 ila 88 idi
- Brezilya'da daha sonra yapılan bir çalışma, yaygın Gamma varyantı bağlamında 70 yaşından büyük yetişkinler arasında daha düşük aşı etkinliği bildirdi

CoronaVac (Sinovac) -İmmünojenik Etki-



Tanrıöver et al., Lancet (2021)

Ülkemizde yapılan 65 yaş + bireylerde antikor yanıtını irdeleyen çalışmada birinci ve ikinci aşı dozlarından 4 hafta sonra ortalama anti-SARS-CoV-2 IgG antikor seviyeleri sırasıyla $37,70 \pm 57,08$ IU/ml ve $194,61 \pm 174,88$ IU/ml idi

Karamese & Tütüncü, J Med Virol. (2022)

mRNA-1273 (Moderna) -Klinik Etki-

- Büyük bir plasebo kontrollü çalışmada, iki dozluk aşı uygulamasının iki aylık takipte semptomatik COVID-19'u önlemedeki etkinliği, 18 y+ yetişkinlerde yüzde 94.1 (%95 GA 89.3-96.8)

Baden et al., N Engl J Med. (2021)

- Ortalama 5,2 aylık bir takipten sonra, aşı etkinliği semptomatik enfeksiyon için yüzde 93,2 ve şiddetli hastalık için yüzde 98,2

El Sahly et al., N Engl J Med. (2021)

mRNA-1273 (Moderna) -İmmünolojik Etki-

- Aşı her yaştan yetişkinde antikor yanıtlarını nötralize eder.
Jackson et al., N Engl J Med. (2020)
Anderson et al., N Engl J Med. (2020)
- 12 ila 17 yaş arasındaki immünojenisitesi, genç yetişkinlerde görülenle karşılaştırılabilir veya daha yüksektir.
Ali et al., N Engl J Med. (2021)
- Altı ay boyunca, antikor titreleri hafifçe düşmekte, ancak yüksek kalmakta ve nötralize edici aktivite devam etmekte.,
Doria-Rose et al., N Engl J Med. (2021)
- mRNA-1273 ile aşılama, BNT162b2'ye kıyasla ikinci dozdan sonra daha yüksek antikor titreleri oluşmasına yol açıyor.
Steensels et al., JAMA (2021)
Richards et al., JAMA (2021)
- Nötralize edici aktivite, daha önce dolaşan suşlara karşı olan aktivitesi ile karşılaştırıldığında Delta'ya (B.1.617.2) ve Omicron'a (B.1.1.529) karşı önemli ölçüde daha düşüktür.
Edara et al., N Engl J Med. (2021)

ChAdOx1 nCoV-19/AZD1222 (AstraZeneca) -Klinik Etki-

- Yetişkinlerde yapılan randomize çalışmalar, aşılamadan sonraki ilk birkaç ayda semptomatik COVID-19 riskinin önemli ölçüde azaldığını göstermektedir.
- Plasebo kontrollü büyük çalışmalarda, iki dozluk uygulamanın semptomatik COVID-19'u önlemede aşı etkinliği, yüzde 70 ila 76.
Vorse et al., Lancet (2021)
Falsey et al., Lancet (2021)
- Bu çalışmanın sonraki aşamalarında, ikinci dozun 12 hafta veya daha sonra uygulanmasının, <6 haftada uygulanmasına göre daha yüksek aşı etkinliği sağladığını göstermiştir (yüzde 81'e karşı yüzde 55). Bu bulgular, iki doz arasındaki zaman aralığının 12 haftaya uzatılmasına yol açmıştır.

Vorse et al., Lancet (2021))

ChAdOx1 nCoV-19/AZD1222 (AstraZeneca) -İmmünolojik Etki-

- Bu etkinlik verileri, aşı alıcılarında güçlü bağlanma ve nötralize edici antikor tepkileri gösteren immünojenisite çalışmalarından elde edilen kanıtlarla tutarlıdır.

Folegatti et al., Lancet (2020)
Ramasamy et al., Lancet (2021)

- Delta (B.1.617.2) ve Omicron (B.1.1.529) varyantları, aşılanmış bazı bireylerde bağışıklık tepkilerinden kaçır

Planas et al., Nature (2021)
Wall et al., Lancet (2021)

Aşı çalışmalarından örnekler

Response and Duration of Serum Anti-SARS-CoV-2 Antibodies After Inactivated Vaccination Within 160 Days

Qiu-Yan Xu^{1,2}, Jian-Hang Xue³, Yao Xiao^{1,4}, Zhi-Juan Jia⁵, Meng-Juan Wu⁵, Yan-Yun Liu⁵, Wei-Li Li⁶, Xian-Ming Liang^{1*} and Tian-Ci Yang^{1,2*}

Comparison of SARS-CoV-2 anti-spike receptor binding domain IgG antibody responses after CoronaVac, BNT162b2, ChAdOx1 COVID-19 vaccines, and a single booster dose: a prospective, longitudinal population-based study

Burç Barın, Ulus Kasap, Ferda Selçuk, Ender Volkan*, Özge Uluçkan*

Liu et al. *Cell Discovery* (2022)8:10
<https://doi.org/10.1038/s41421-022-00373-7>

Cell Discovery
www.nature.com/celldisc

ARTICLE

Open Access

Robust induction of B cell and T cell responses by a third dose of inactivated SARS-CoV-2 vaccine

Yihao Liu^{1,2,3}, Qin Zeng⁴, Caiguanxi Deng³, Mengyuan Li⁴, Liubing Li⁵, Dayue Liu⁶, Ming Liu³, Xinyuan Ruan⁴, Jie Mei², Ruchui Mo², Qian Zhou², Min Liu⁵, Sui Peng^{2,3}, Ji Wang^{3,4}, Hui Zhang^{3,4} and Halpeng Xiao¹

Cell

CellPress

Article

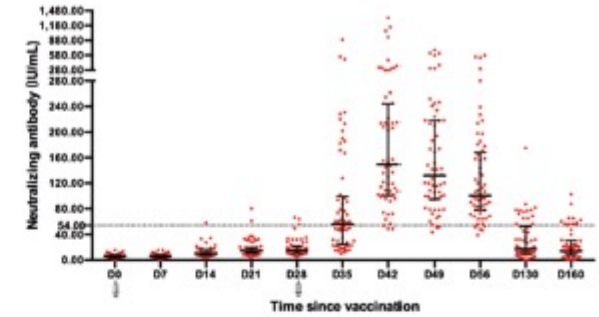
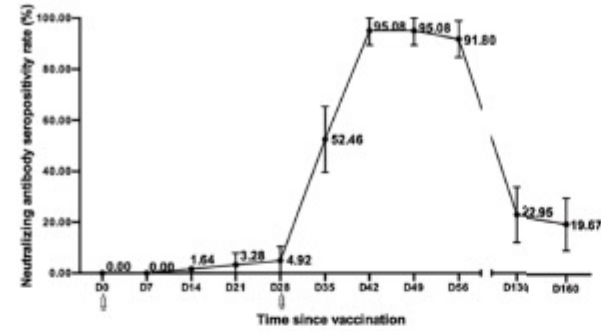
SARS-CoV-2 vaccination induces immunological T cell memory able to cross-recognize variants from Alpha to Omicron

Alison Tarke,^{1,2,6} Camila H. Coelho,^{1,6} Zeli Zhang,^{1,6} Jennifer M. Dan,^{1,3,6} Esther Dawen Yu,¹ Nils Methot,¹ Nathaniel I. Bloom,¹ Benjamin Goodwin,¹ Elizabeth Phillips,⁴ Simon Mallal,⁴ John Sidney,¹ Gilberto Filaci,^{2,5} Daniela Weiskopf,¹ Ricardo da Silva Antunes,¹ Shane Crotty,^{1,3,7,*} Alba Grifoni,^{1,7,*} and Alessandro Sette^{1,3,7,8,*}

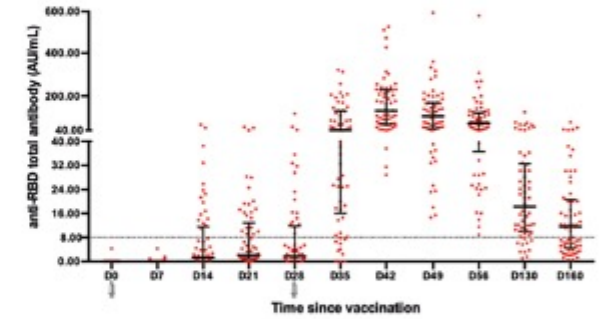
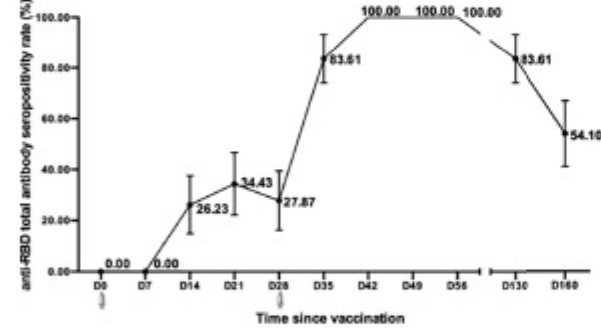
Response and Duration of Serum Anti-SARS-CoV-2 Antibodies After Inactivated Vaccination Within 160 Days

Qiu-Yan Xu^{1,2}, Jian-Hang Xue³, Yao Xiao^{1,4}, Zhi-Juan Jia⁵, Meng-Juan Wu⁵, Yan-Yun Liu⁵, Wei-Li Li⁶, Xian-Ming Liang^{1*} and Tian-Ci Yang^{1,2*}

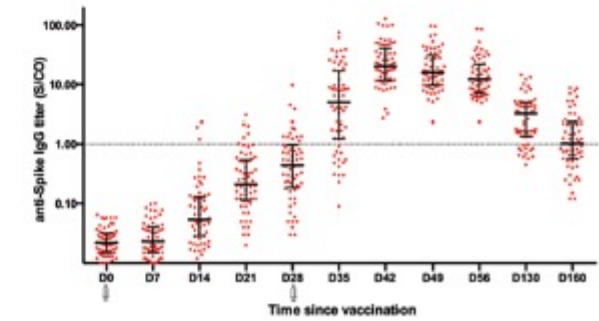
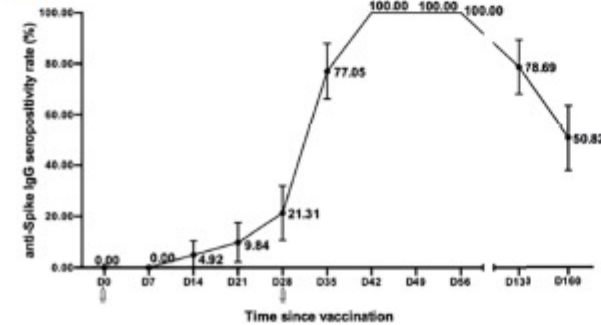
A

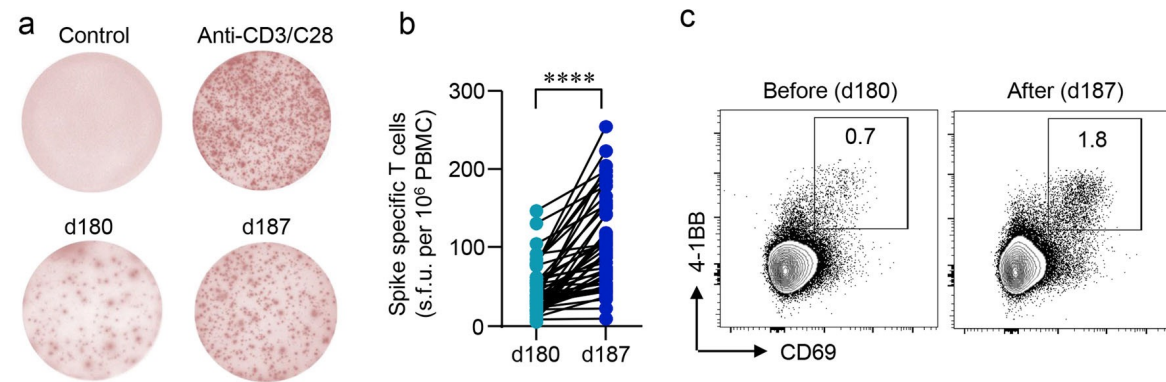
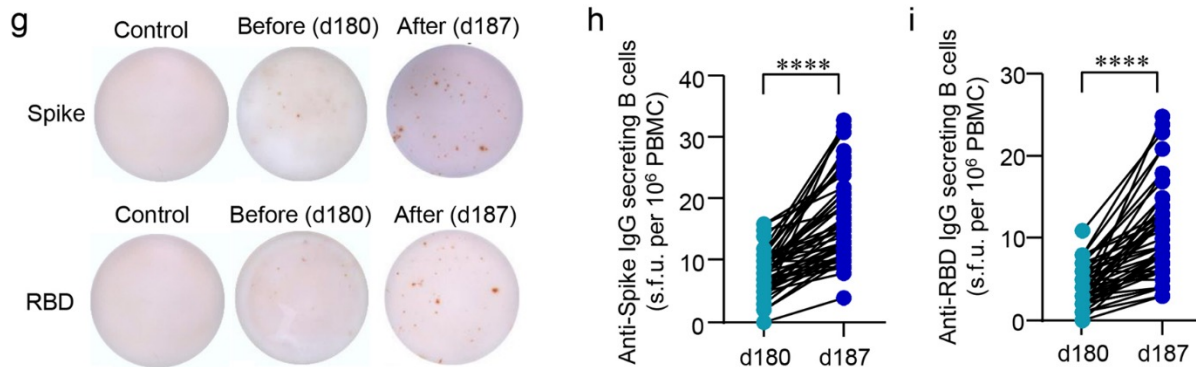


B



C





Liu et al. *Cell Discovery* (2022)8:10
<https://doi.org/10.1038/s41421-022-00373-7>

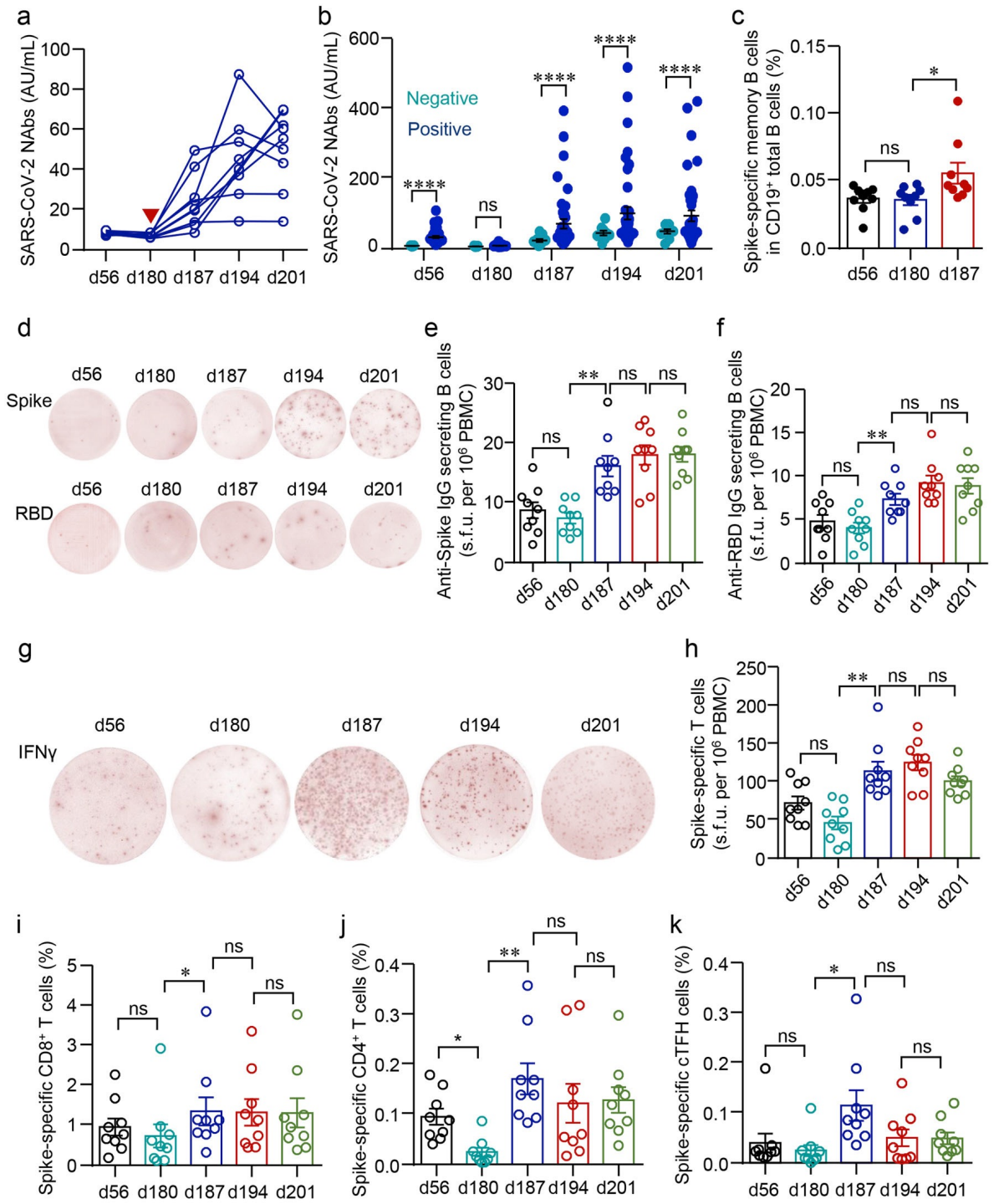
ARTICLE

Open Access

Robust induction of B cell and T cell responses by a third dose of inactivated SARS-CoV-2 vaccine

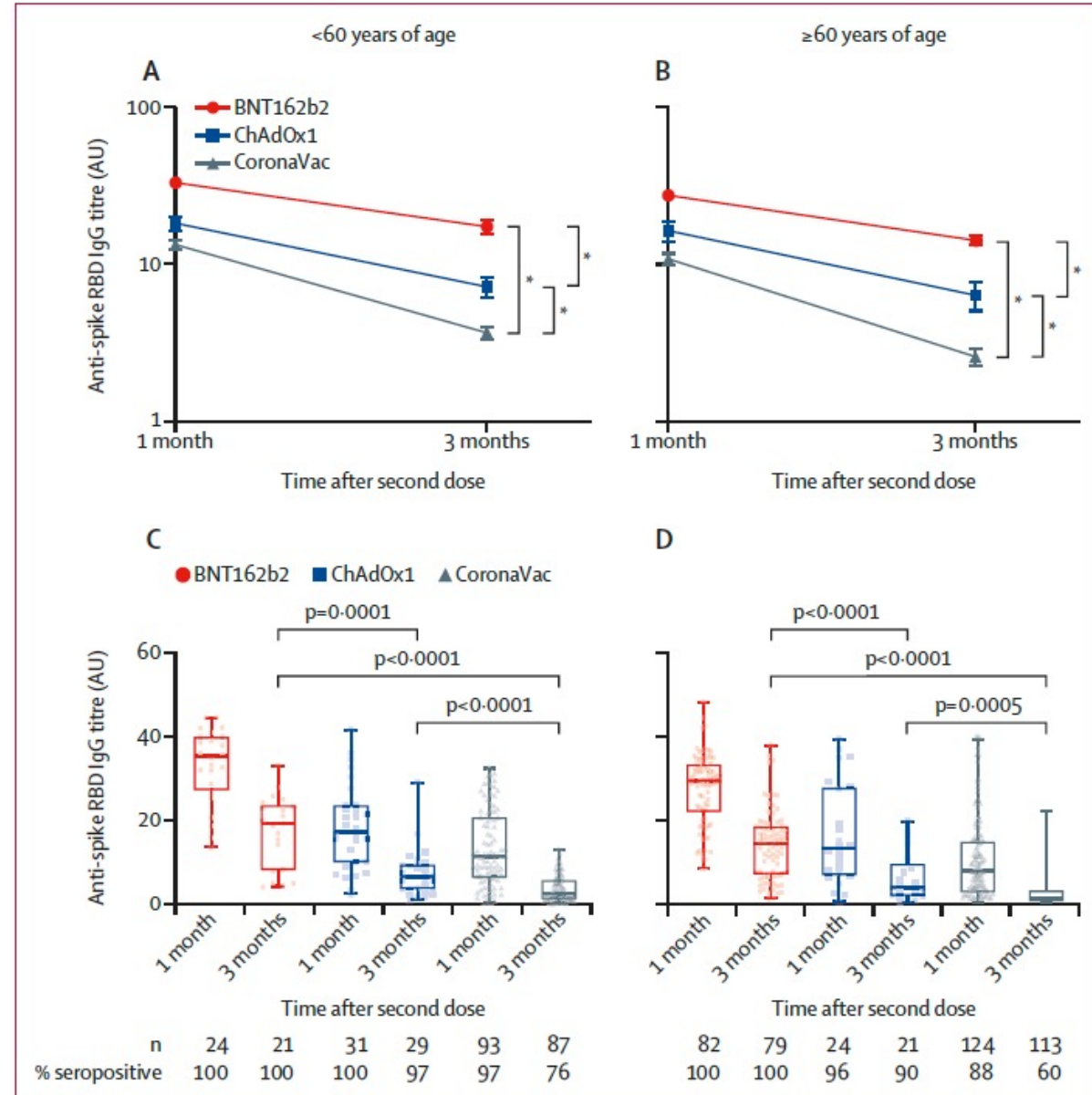
Yihao Liu^{1,2,3}, Qin Zeng⁴, Caiguanxi Deng³, Mengyuan Li⁴, Liubing Li⁵, Dayue Liu⁶, Ming Liu³, Xinyuan Ruan⁴, Jie Mei², Ruohui Mo², Qian Zhou², Min Liu⁵, Sui Peng^{2,3}, Ji Wang^{2,3}, Hui Zhang^{3,4} and Halpeng Xiao¹✉

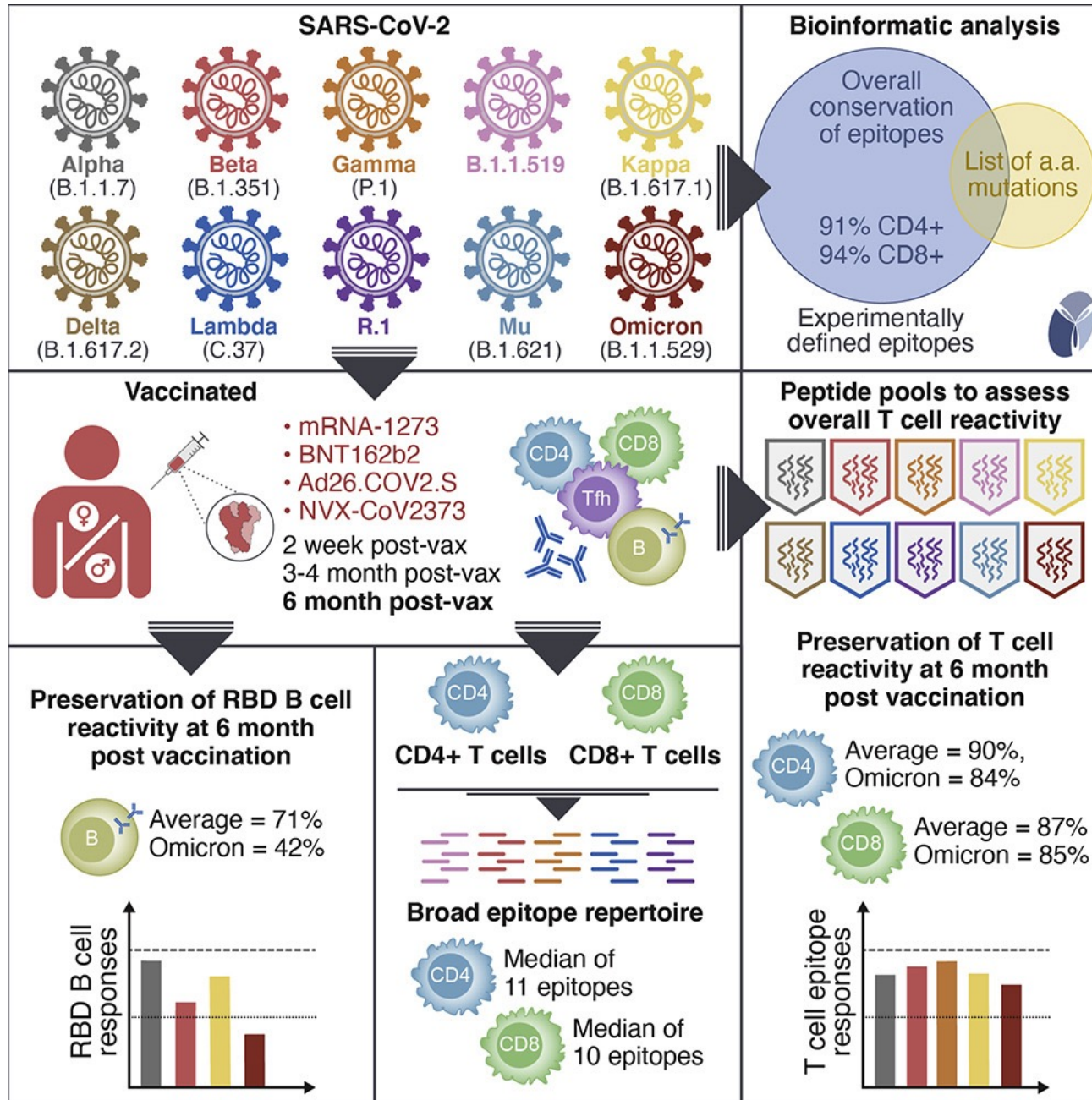
Liu et al., *Cell Discovery* (2022)



Comparison of SARS-CoV-2 anti-spike receptor binding domain IgG antibody responses after CoronaVac, BNT162b2, ChAdOx1 COVID-19 vaccines, and a single booster dose: a prospective, longitudinal population-based study

Burç Barin, Ulus Kasap, Ferda Selçuk, Ender Volkan*, Özge Uluçkan*





- Farklı aşı platformları (mRNA-1273, BNT162b2, Ad26.COV2.S ve NVX-CoV2373) tarafından SARS-CoV-2 varyantlarını çapraz tanımalarının olup olmadığı araştırılmış
- Varyantlara T hücresi tepkileri, aşı platformlarında korunmuştur.
- Buna karşılık, bu varyantlara karşı hafıza B hücre ve nötralize edici antikor yanıtlarında önemli düşüşler gözlenmiştir.
- Aşılamadan 6 ay sonra deneklerde %90 (CD4+) ve %87 (CD8+) bellek T hücresi yanıtlarının oranı, aktivasyon belirteçleri (AIM) ile incelendiğine varyantlara karşı korunmuş ve %84'ü (CD4+) ve %85 (CD8+) Omicron'a karşı korunmuştur.
- Omicron RBD bellek B hücresi tanıma, diğer varyantlarla karşılaştırıldığında büyük ölçüde %42'ye düşürüldü.

Tarke et al., Cell (2022)

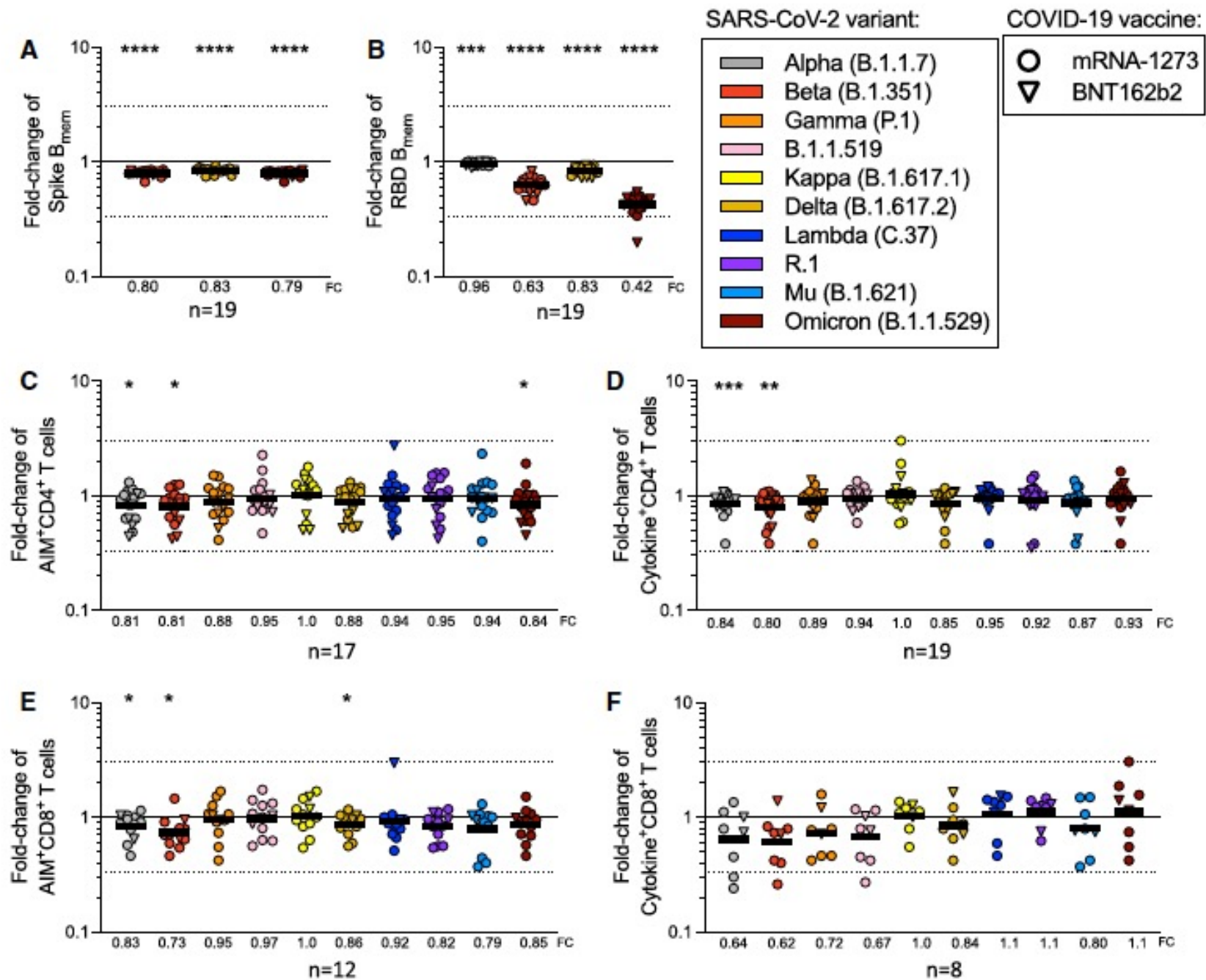
Cell

CellPress

Article

SARS-CoV-2 vaccination induces immunological T cell memory able to cross-recognize variants from Alpha to Omicron

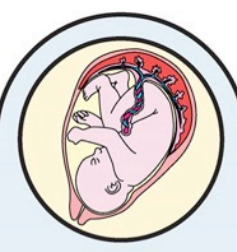
Alison Tarke,^{1,2,6} Camila H. Coelho,^{1,6} Zeli Zhang,^{1,6} Jennifer M. Dan,^{1,3,6} Esther Dawen Yu,¹ Nils Methot,¹ Nathaniel I. Bloom,¹ Benjamin Goodwin,¹ Elizabeth Phillips,⁴ Simon Mallal,⁴ John Sidney,¹ Gilberto Filaci,^{2,5} Daniela Weiskopf,¹ Ricardo da Silva Antunes,¹ Shane Crotty,^{1,3,7,*} Alba Grifoni,^{1,7,*} and Alessandro Sette^{1,3,7,8,*}





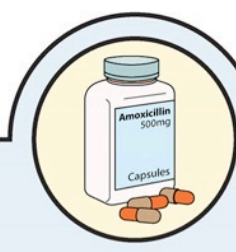
İntrinsik Konak Faktörleri

**Yaş
Cinsiyet
Genetik
Ko-morbiditeler**



Perinatal Konak Faktörleri

**Gestasyonel yaş
Doğum ağırlığı
Anne sütü
Maternal Ab'ler
Gebelik sırasındaki enf.lar
Diğer maternal faktörler**



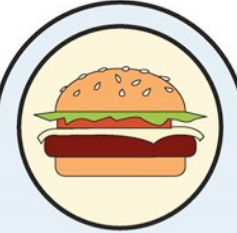
Ekstrinsik Faktörler

**Enfeksiyonlar
Parazitler
Antibiyotikler
Probiyotikler/prebiyotikler
Mikrobiyota
Mevcut bağışıklık**



Davranışsal Faktörler

**Sigara
Alkol
Egzersiz
Akut psikolojik stres
Kronik psikolojik stres
Uyku**



Beslenme Faktörleri

**Vücut kitle indeksi
Beslenme durumu
Mikro besinler
(vitamin A, D, E ve Çinko)
Enteropati**



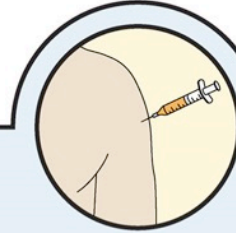
Çevresel Faktörler

**Kırsal x kentsel
Coğrafik konum
Sezon
Aile nüfusu
Toksinler**



Aşı Faktörleri

**Aşı tipi
Aşı ürünü
Aşı suşu
Adjuvanlar
Aşı dozu**



Uygulama ile ilgili faktörler

**Aşı takvimi
Aşı bölgesi
Aşılama yolu
İğne büyüklüğü
Gün içindeki zamanı
Aynı anda uygulanan aşılar
Aynı anda uygulanan ilaçlar**

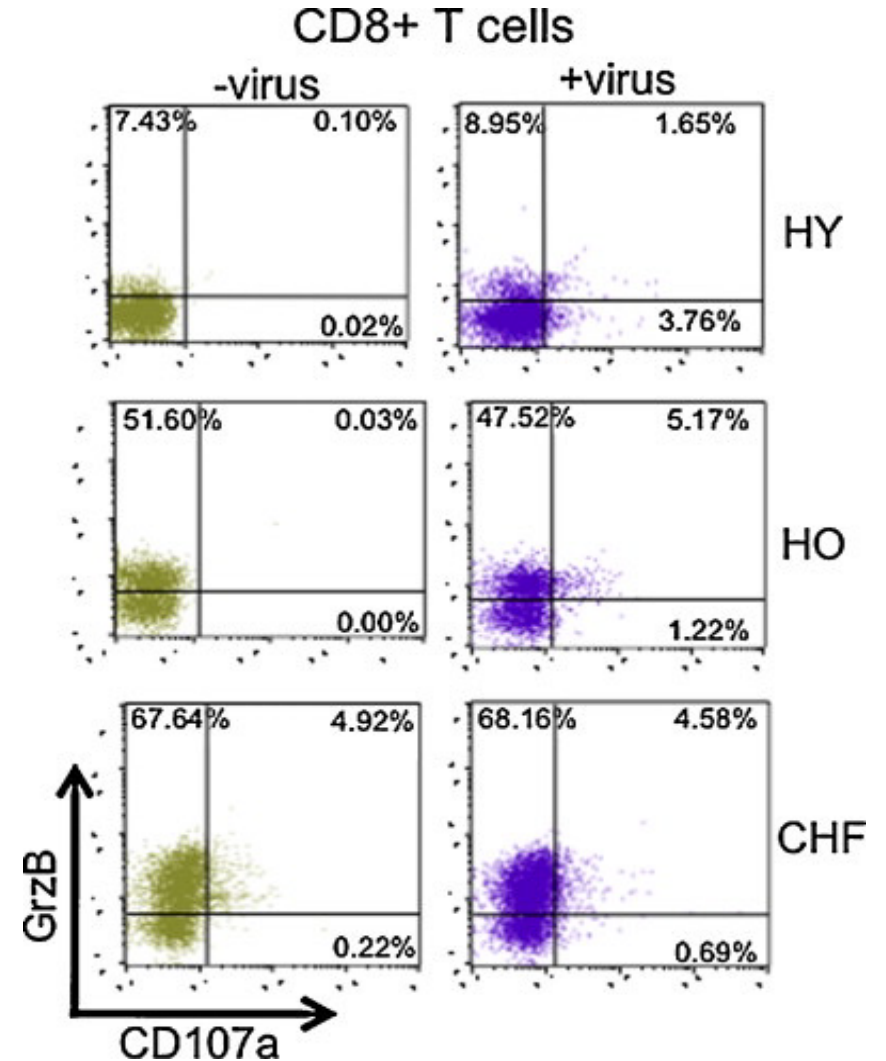
Yaş ve SARS-CoV-2 Vaccine

- Çocuklar enfeksiyonlara duyarlılık süresini azaltmak için mümkün olduğunca erken bağışıklanma durumundadır.
- Ancak, yeni doğanlarda Ab üretimi daha düşük olmakta ve anneden pasif olarak geçen antikorlar aşı yanıtlarını etkileyebilmektedir. Ayrıca, hücresel bağışıklık yanıtı daha zayıftır.
- Özellikle polisakkarit aşılarla yanıt yok denecek kadar düşüktür.
- Yenidoğanlarda birçok aşının immünojenitesi düşük olmasına karşın kullanılan adjuvanlarla ve aşı formülasyonlarındaki değişikliklerle bunun güçlendirilebildiği gösterilmiştir.

- İleri yaşlılarda da aşı yanıtları azalmıştır ve bazı aşılarla karşı (difteri, Hep A, Hep B gibi) oluşan Ab yanıtlarının çabuk solduğu gözlenmektedir.
- Yaşlanma ile birlikte bağışıklık yanıtının anti-enflamatuvar IL-10 yanıtına kaydığı gözlenmektedir ve bu özellikle virüslerin (influenza gibi) eradikasyonundan sorumlu CD8+ T hücrelerin yanıtlarında azalmaya yol açmaktadır.
- Enflamatuvar sitokin yapımını uyaran ve böylece IL-10 yanıtını baskılayan adjuvanların kullanımı ile bu yaş grubunda da bağışıklık yanıtının güçlendirilmesi mümkün olmaktadır.

McElhaney et al., Vaccine 2012

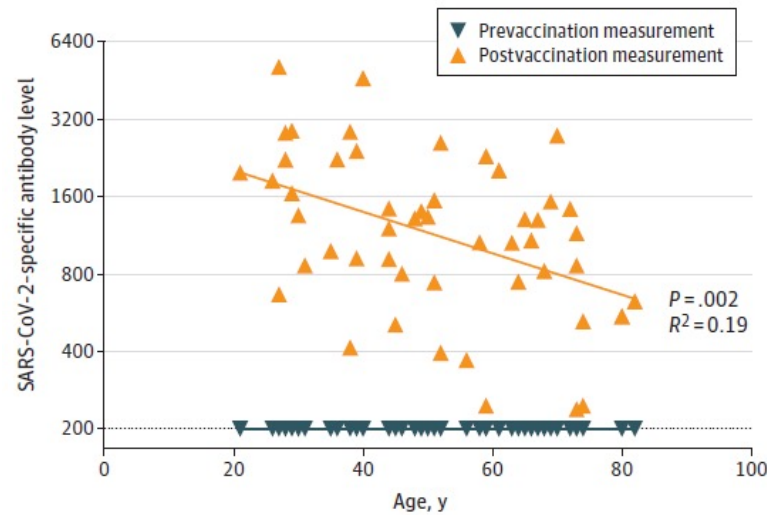
Zimmermann & Curtis, Clin Microbiol Rev. 2019



Yaş ve COVID-19 aşıları

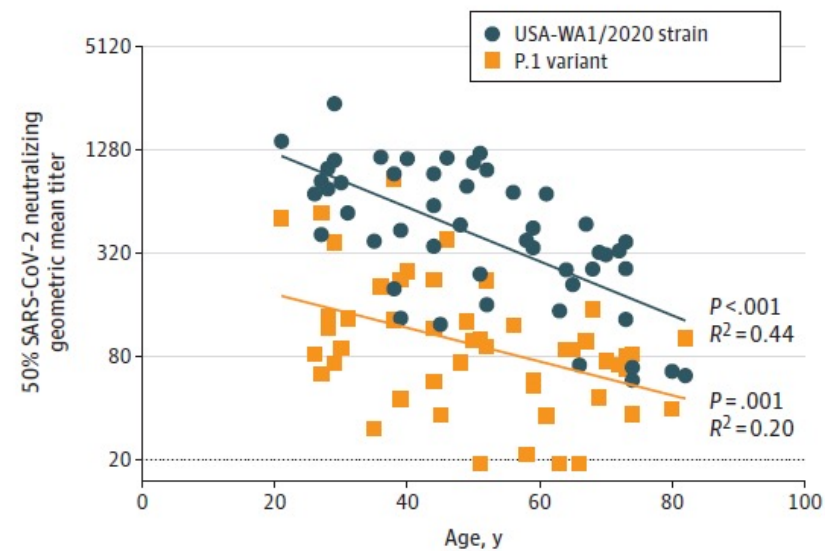
- İki doz BNT162b2 aşısı (Pfizer-BioNTech) sonrası SARS-CoV-2 ve P.1 varyantına karşı Ab yanıtları,

Figure 1. SARS-CoV-2-Specific Antibody Levels



Enzyme-linked immunosorbent assay measurement of SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain-specific antibody levels and association with age at time of vaccination for 50 participants 14 days after receiving their second vaccine dose. Prevaccination samples for all participants were below the limit of detection, indicating no prior exposure. Postvaccination samples displayed a significant negative association with age. The dotted line indicates the lower limit of quantification.

Figure 2. Neutralization of Live SARS-CoV-2 Clinical Isolates



Live virus neutralization of participant serum samples collected 14 days after the second vaccine dose. Neutralization experiments were performed with the USA-WA1/2020 strain and P.1 variant. Both show a significant negative association with participant age. The dotted line indicates the lower limit of quantification.

Compare antibody responses in two age groups (<60/ >80 years) after first and second BNT162b2 COVID-19 vaccination. While the majority in both groups developed SARS-CoV-2 spike-specific antibodies, IgG and neutralization titers were significantly lower in the elderly group.

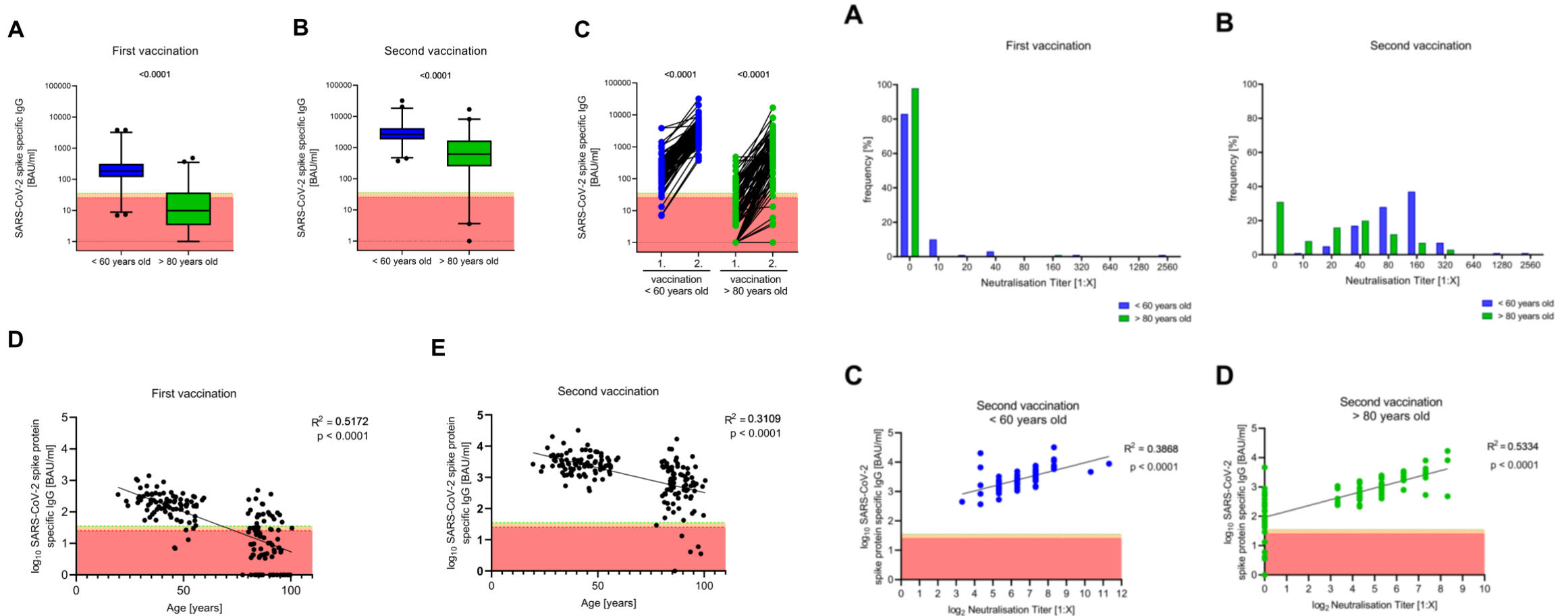


Table 2. Results of Serum SARS-CoV-2 Neutralization Assay 1 Month after the Second Dose of BNT162b2 among Participants 5 to 11 and 16 to 25 Yr of Age.*

Age Group	BNT162b2 Dose Level	No. of Participants	GMT (95% CI)†	Geometric Mean Ratio, 5-to-11-yr-olds vs. 16-to-25-yr-olds (95% CI)‡
5–11 yr	10 µg	264	1197.6 (1106.1–1296.6)	1.04 (0.93–1.18)
16–25 yr	30 µg	253	1146.5 (1045.5–1257.2)	—

Walter et al., N Engl J Med. 2022

Table 2. Immunogenicity of mRNA-1273 in Adolescents and Young Adults.*

Age Group	Participants	Serologic Response†	Difference in Serologic Response, 12 to 17 Yr vs. 18 to 25 Yr‡	Geometric Mean 50% Pseudovirus Neutralizing Antibody Titer (95% CI)§	Geometric Mean Titer Ratio (95% CI), 12 to 17 Yr vs. 18 to 25 Yr
	<i>no.</i>	<i>no. of participants/total no. (%; 95% CI)</i>	<i>percentage points (95% CI)</i>		
12 to 17 yr	340	336/340 (98.8; 97.0 to 99.7)	0.2 (–1.8 to 2.4)	1401.7 (1276.3 to 1539.4)	1.08 (0.94 to 1.24)
18 to 25 yr	296	292/296 (98.6; 96.6 to 99.6)	—	1301.3 (1177.0 to 1438.8)	—

Ali et al., N Engl J Med. 2021

SONUÇ

- Humoral ve hücre sel bağışıklık yanıtlarının birlikte değ erlendirildiği; Bağışıklık yanıtları ile klinik etkinlik veriler arasındaki korelasyonların iredelendiği; aşı yanıtlarını etkileyen faktörlerin göz önünde tutulduğu çalışmaların yapılması gerekmektedir.
- Aşı yanıtlarının değ erlendirilmesi için gerekli standart yöntemlerin ve bunlarla ilgili minimal gereksinimleri belirlenmesi gerekmektedir.
- Aşıların farklı varyantlara karşı uzun dönem immünojenisitesini değ erlendiren çalışmaların artması gerekmektedir. (Avidite?)



Teşekkürler

COVID-19 Vaccines and Obesity

Weight Loss Therapies*

Bariatric Surgery (Open and Laparoscopic)

- Adjustable gastric banding
- Sleeve gastropasty
- Roux-en-Y gastric bypass
- Biliopancreatic diversion with duodenal switch
- One anastomosis gastric bypass
- Single anastomosis duodeno-ileal bypass with sleeve gastrectomy

Non-Surgical Interventions

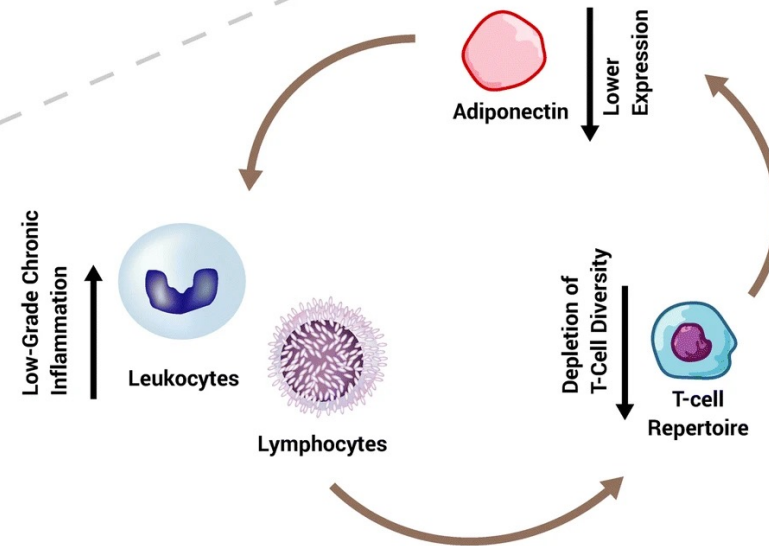
- Intra-gastric balloons
- Endoscopic sleeve gastropasty
- Bariatric embolotherapy
- Duodenal mucosal resurfacing
- Gastric Botox injection

Pharmaceutical Therapies

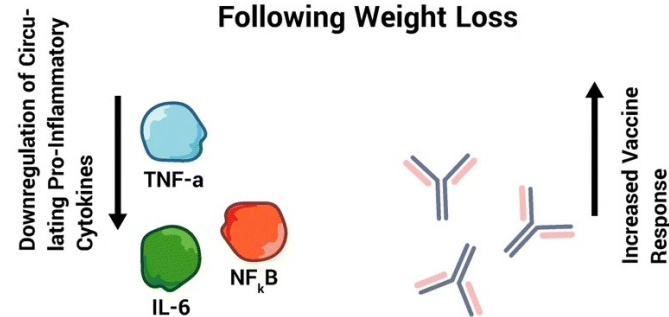
- Semaglutide
- Tirzepatide
- Liraglutide
- Naltrexone-bupropion
- Phentermine-topiramate
- Lorcaserin
- Orlistat

*Non-exhaustive list

Effects of Obesity on Immune System



Changes to Immune System Following Weight Loss



complications

efficacy