

7.

ULUSAL ERİŞKİN BAĞIŞIKLAMASI SİMPOZYUMU

18-19 ŞUBAT 2022 / The Ankara Hotel, Ankara

 **EBÇG** KLİMİK DERNEĞİ ERİŞKİN
BAĞIŞIKLAMASI ÇALIŞMA GRUBU

HİBRİT

Genel Aşı Yanıtları

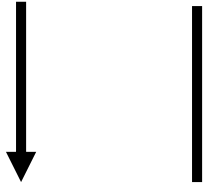
Dr. Resul Karakuş
18 Şubat 2022, Ankara

İmmün Yanıtlar

İmmün Yanıt

İnfx'a bağlı :

- 'hastalık' olarak



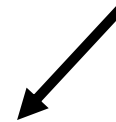
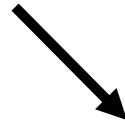
- «Hasar» oluşabilir /
öngörülemez

Aşıya bağlı :

- taklit olarak



- süreç öngörülebilir



- Bağışıklık / bağışık olma

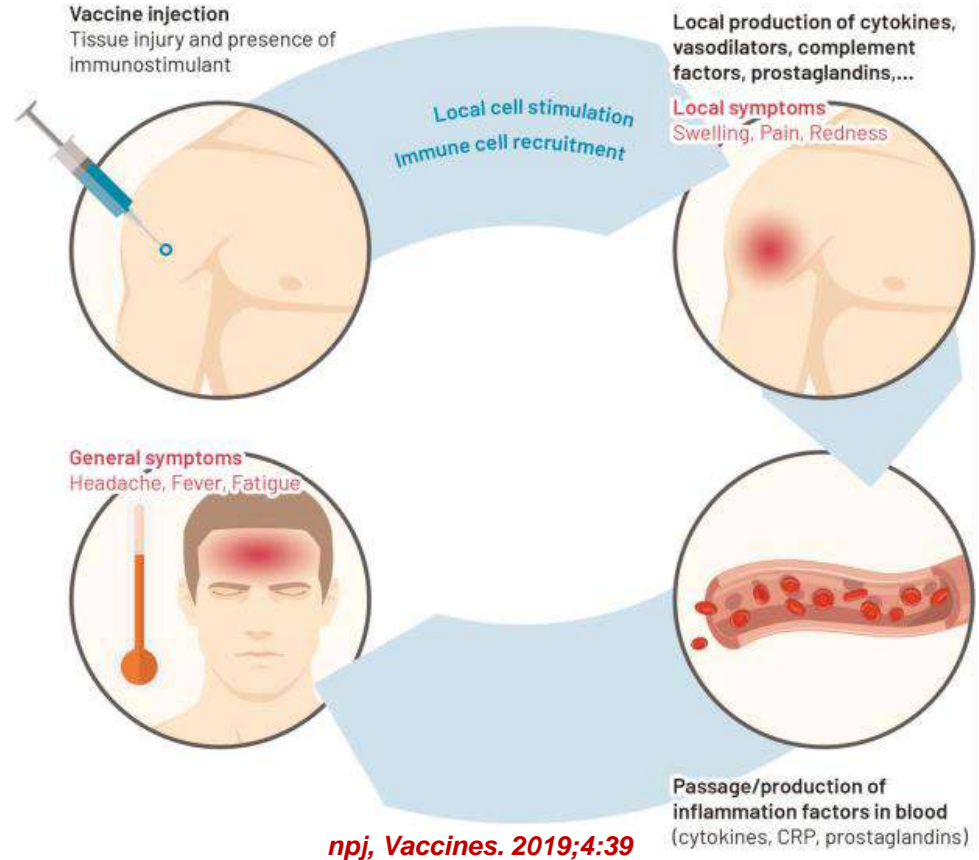
Aşı - Gelişen Yanıtlar

Aşı – enjeksiyon – lokal inflamasyon :

NKA: kas dokusu immün hücreler açısından zengin doku değil

- ilk etapta: mekanik travma

- **ani inflamat. mediyatör salınımı**
- **hızla lokal vasküler değişiklikler**



“Önce söz vardı”



“Önce eylem vardı”



Aşı - Gelişen Yanıtlar

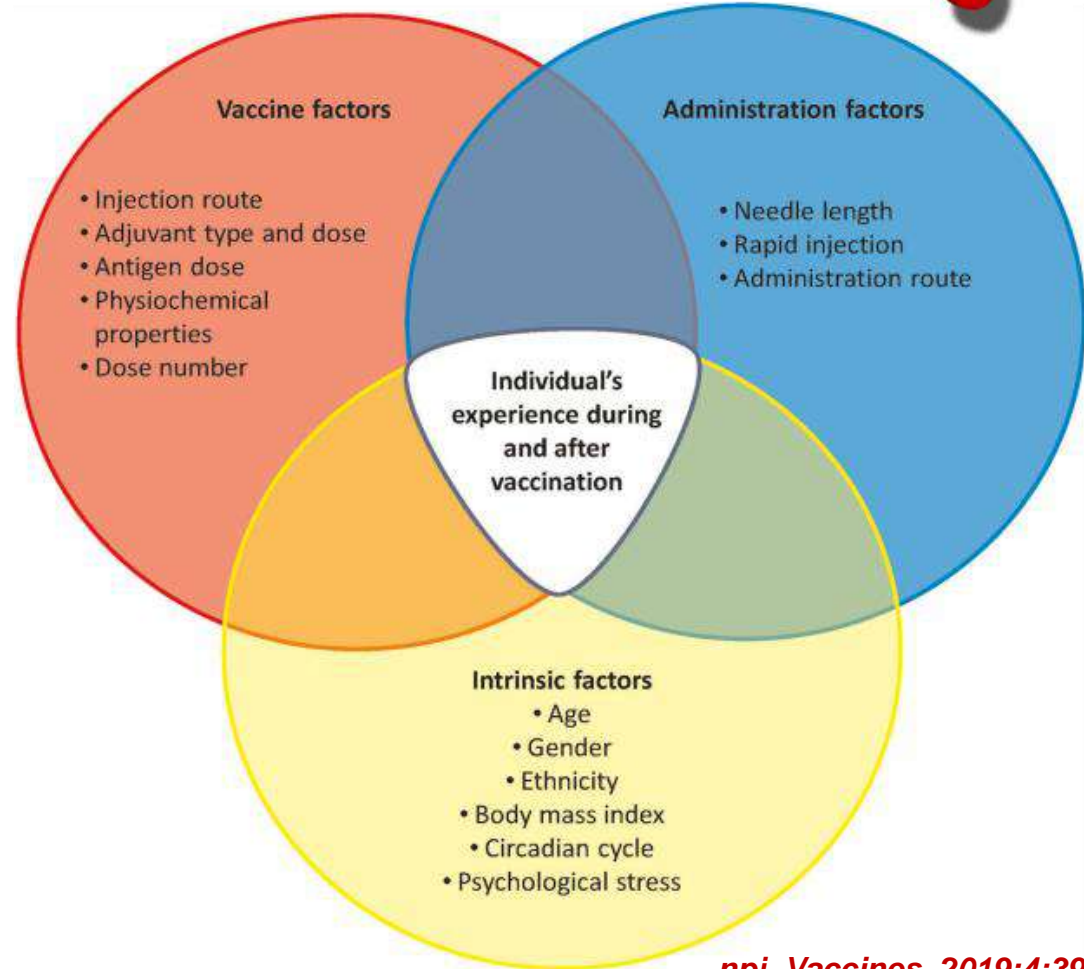
Aşı – enjeksiyon – lokal inflamasyon :

Adjuvan 

-fizyolojik:

- * kızarıklık
- * şişlik
- * hassasiyet
- * ısı artışı

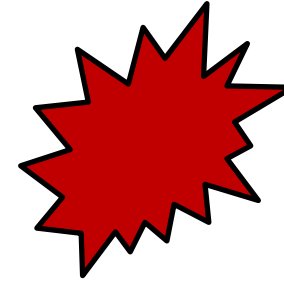
-advers etki oluşabilir:



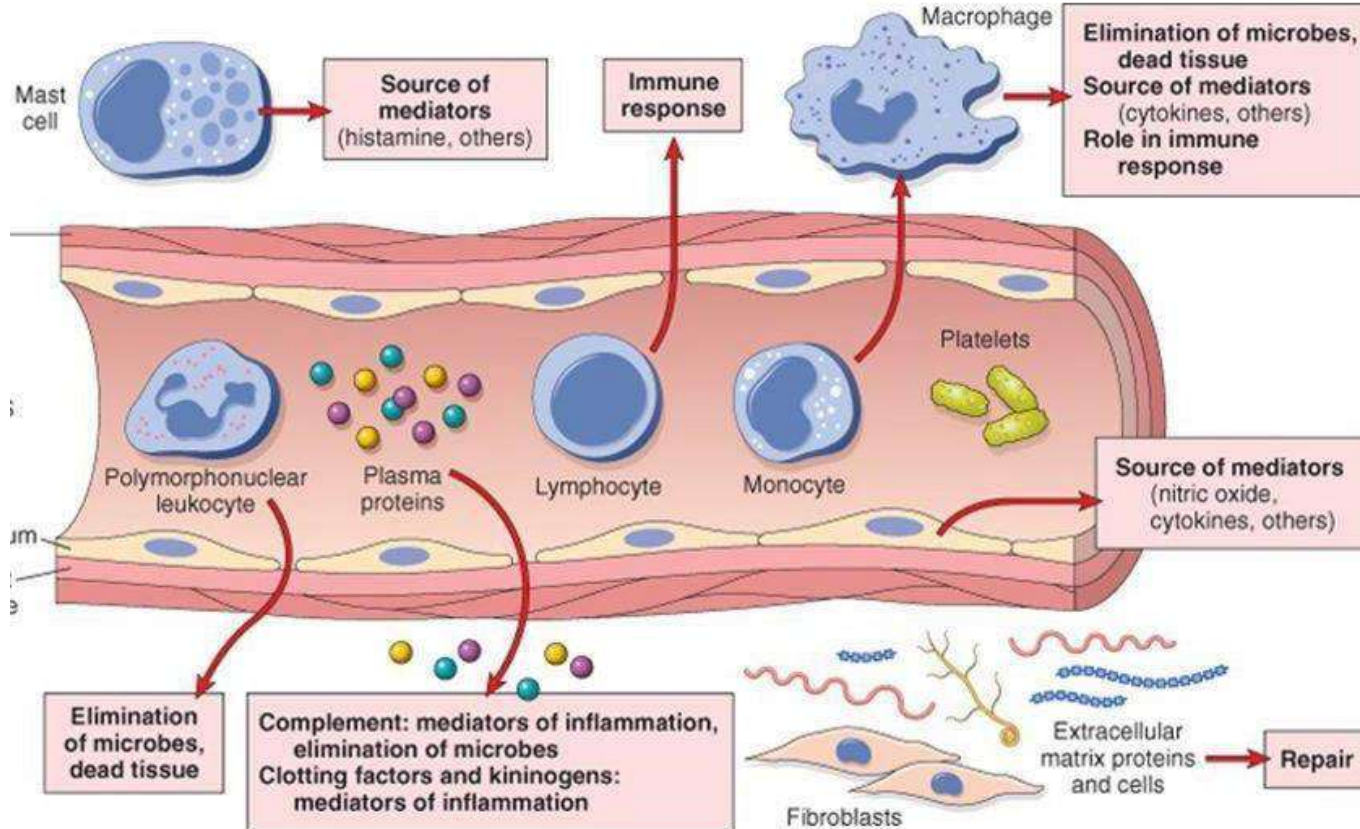
Aşı - Gelişen İmmün Yanıtlar

Aşı – enjeksiyon – lokal inflamasyon :

- inflamasyonun üssel olarak artması
- lokal doku değişiklikleri vasküler yatağa,
- Vasküler değişiklikler dokuya yayılır



Adjuvan bu süreci uzatır, artırır



Aşı - Gelişen İmmün Yanıtlar

Aşı – enjeksiyon – lokal inflamasyon :

→inflame alana

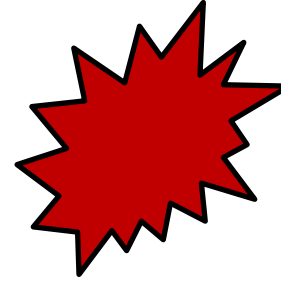
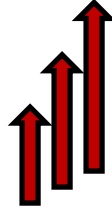
yoğun hücre geçişi

→hücreler arttıkça:

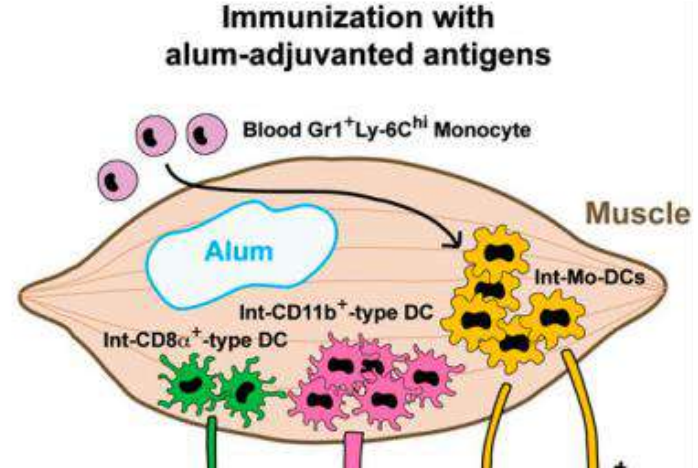
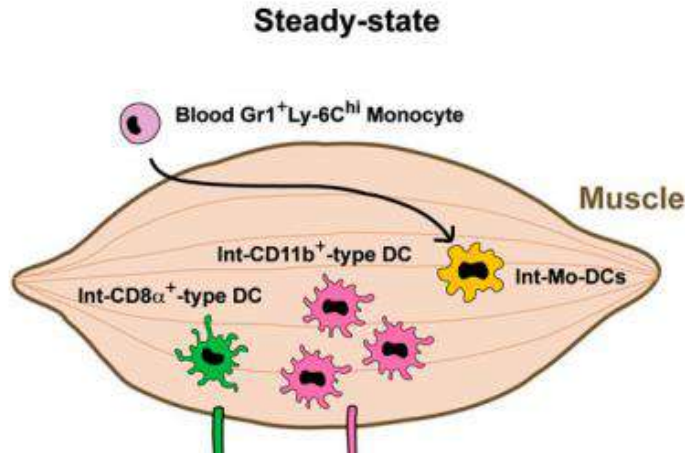
dokuda **inflamatuvar mediyatör**

→ **inflamatuvar baskı**

farklı differensiasyon paternleri +



Adjuvan bu süreci uzatır, artırır

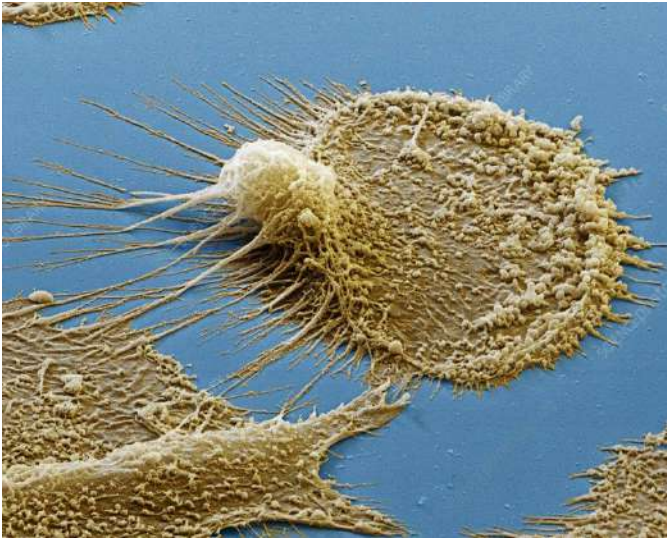


J Immunol. 2012;188:1751

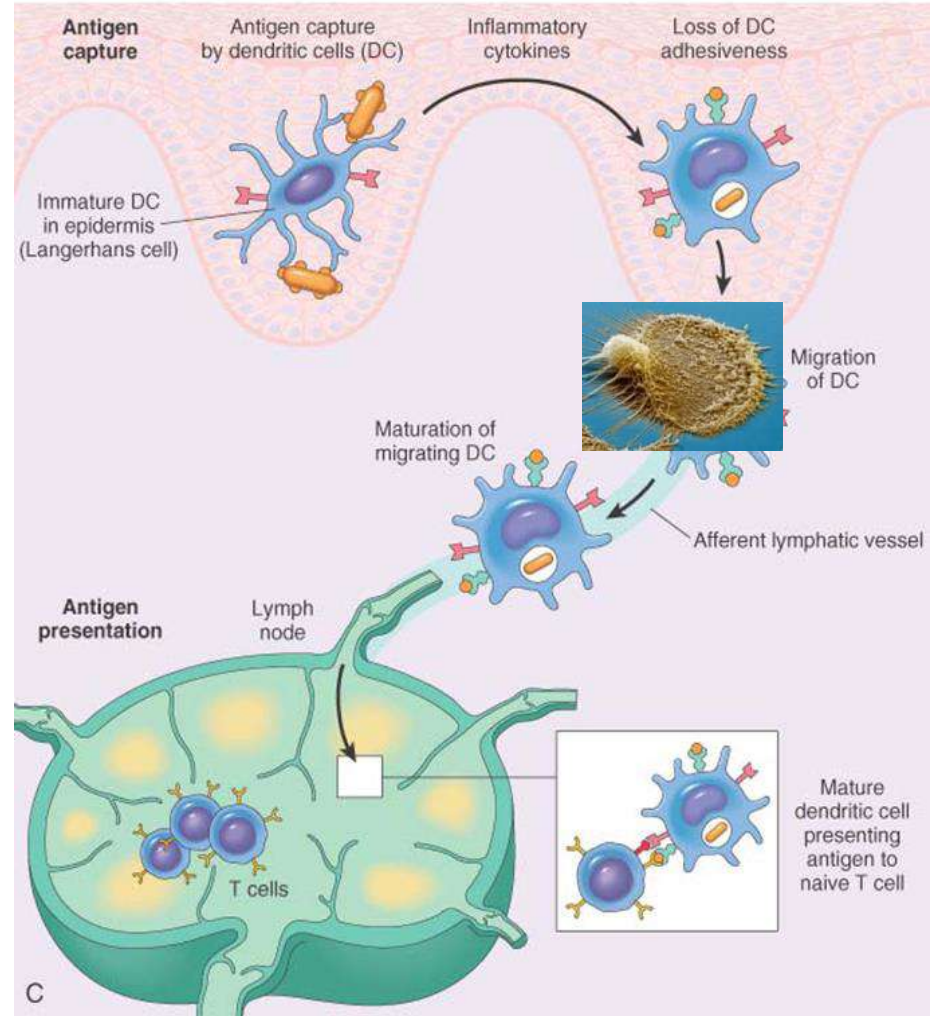
Aşı - Gelişen İmmün Yanıtlar

Dendritik Hücre

- * Yabancı algısı (PRR'ler üzerinden)
+ İnflamatuar (SK vb) uyarılar
→ Aktive olurlar
- * İmmün yanıtlar:
2nd lenfoid doku / organlarda tetiklenebilir
- * Etkin bir yanıt için:
gerekli öğeler burada bir araya getirilir



<http://www.sciencephoto.com/media/305587/enlarge>.

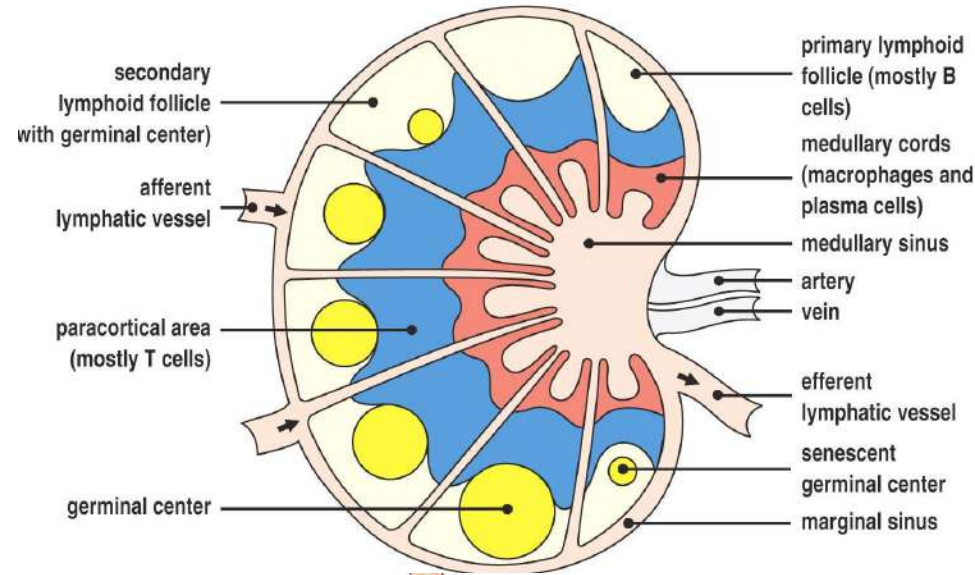


<http://medicinembbs.blogspot.fr/2011/03/process-of-immunity-images.html>

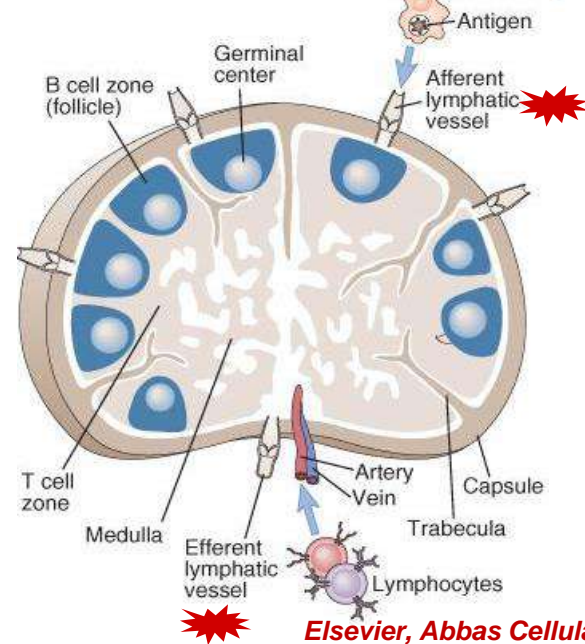
Aşı - Gelişen İmmün Yanıtlar

Bölgesel LN'u - Yapı :

- her **naive lenfosit** popülasyonu, LN'unda 'nereye gideceğini bilir'
- naive T-lenfosit** & **DC** CCR7 xpr eder → parakortikal CCL19&CCL21 xpr
- naive B-lenfosit** CXCR5 xpr eder → foliküllerde CXCL13 xpr
- uygun APC ile temasının temelini sağlar:
T'ler **DC**'lerle temas +
B'ler **FDC**'lerle temas +
- Ag ile aktivasyon sonrası,**
anatomik sınırlanma özelliği kalkar



Garland Science, Janeway Immunobiology, 2016

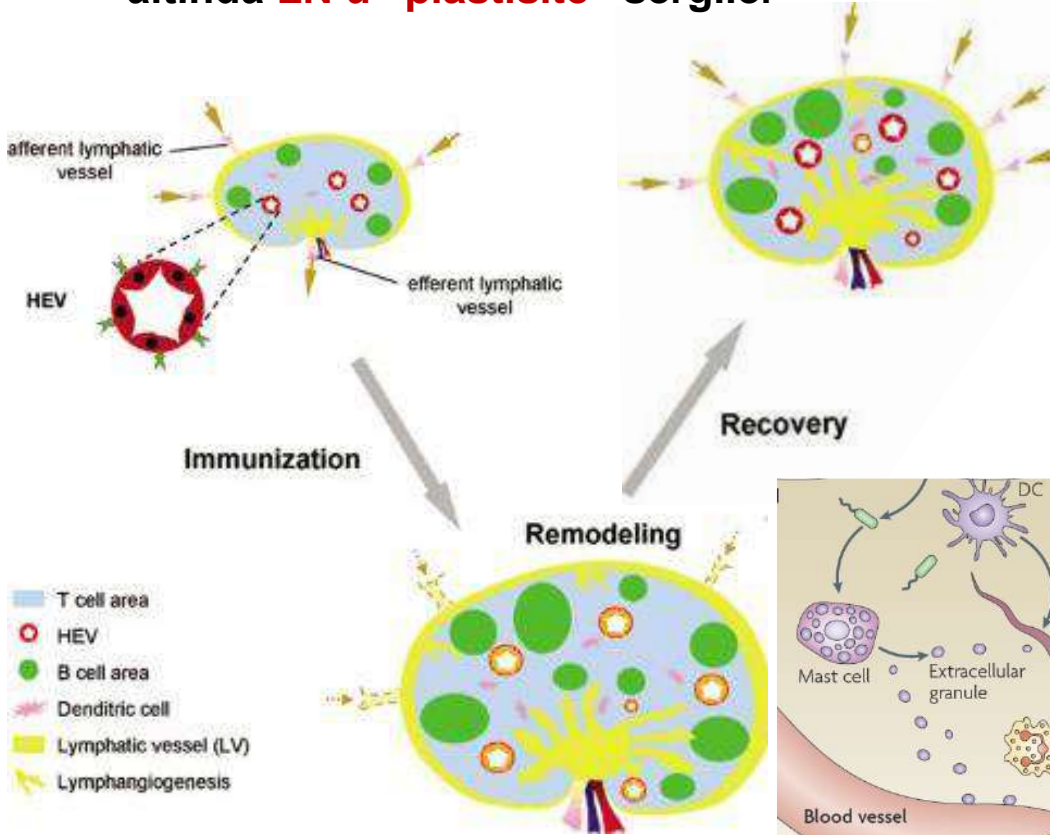


Elsevier, Abbas Cellular Molecular Immunology, 2016

Aşı - Gelişen İmmün Yanıtlar

Bölgesel LN'u – Plastisite :

Inflamatuar mediyatörlerin etkisi altında LN'u "plastisite" sergiler

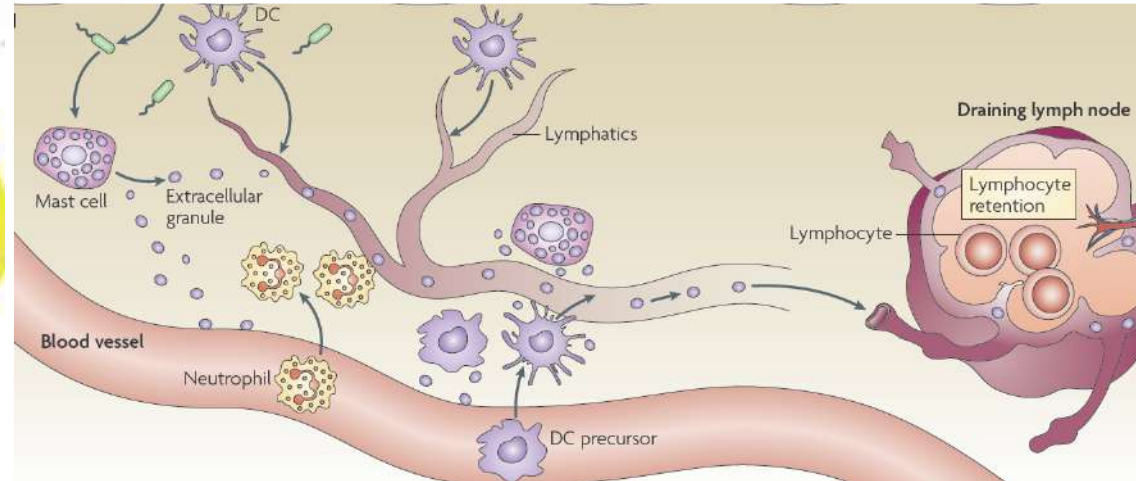


Lippincott, WE Paul,
Fundamental Immunology, 2008

plastisite:

Uyarılara bağlı olarak LN'u değişiklikleri:

- * kan akımı ve aferent lenf akımı artar
- * lenf sıvısındaki hücre oranı artar
- * HEV gen xpr'u artar
- * lenfanjioenez artar
- * 72-96h içinde LN'unda büyüme bulgusu +
- * eferent lenfatik akım,
ilk birkaç saat içinde azalır



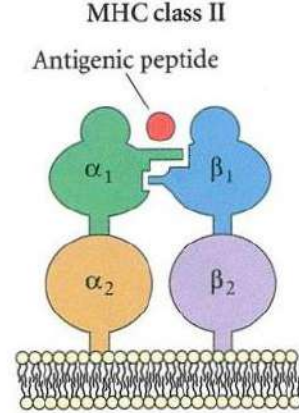
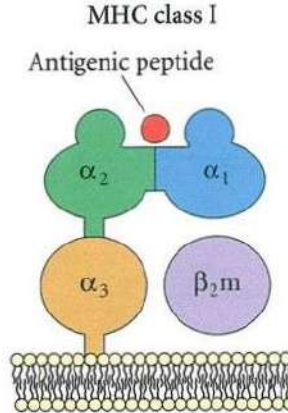
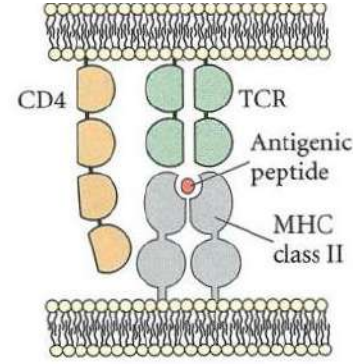
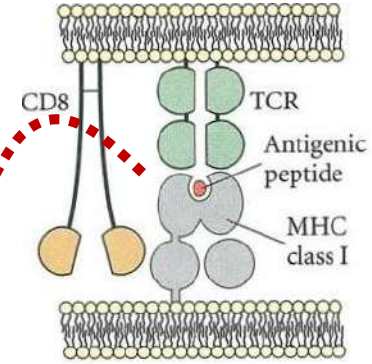
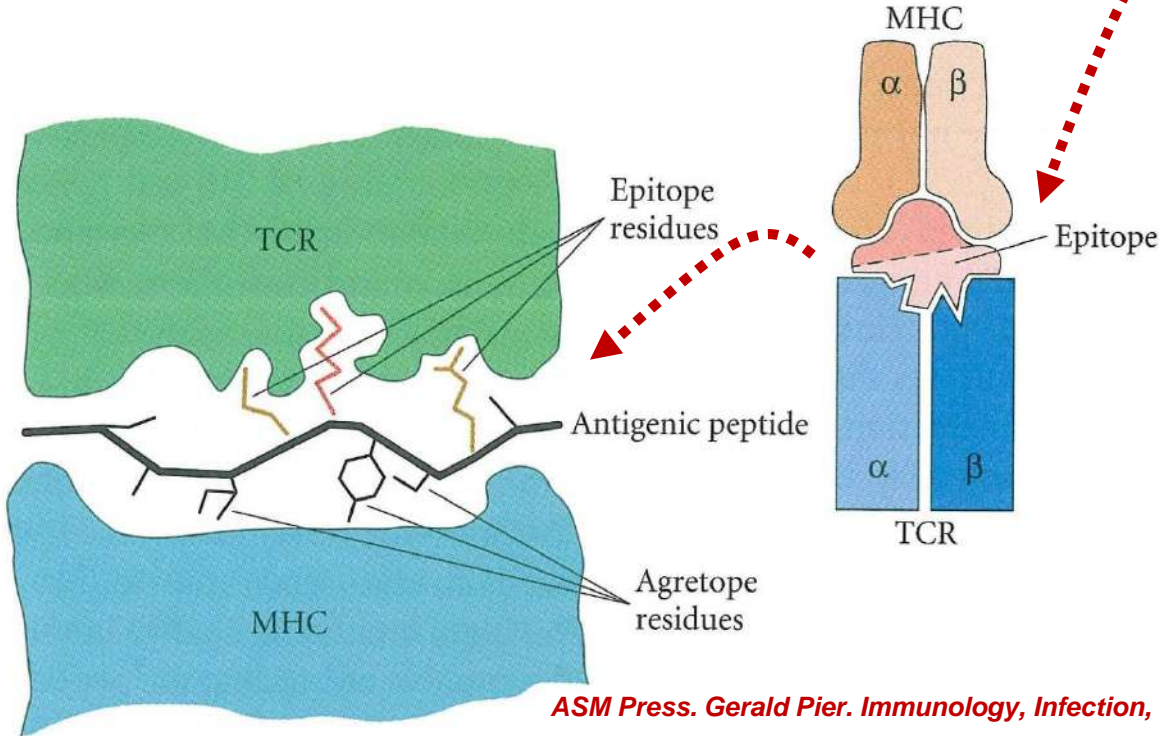
Nat Rev Immunol, 2010;10:440.

Aşı - Gelişen İmmün Yanıtlar

Bölgesel LN'u – DC & naive T buluşması :

DC'ler fagosite ettikleri Ag'i :

- degrade ederler** (Ag işlenmesi)
- MHC (HLA) ile assosiyede**
- hücre yüzeyinde **sunum** yapar



ASM Press. Gerald Pier. Immunology, Infection, and Immunity, 1st, 2004

Aşı - Gelişen İmmün Yanıtlar

Bölgesel LN'u – DC & naive T aktivasyonu :

Naive T'nin **aktive olabilmesi için:**

Protein Ag'in işlenip, MHC ile sunulması gerekir
(B-lenfositler için buna **gerek yoktur**)

sunulan **MHC-peptid** : **TCR etkileşimi**

+

aktive edici Ko-Stimulatuar uyarılar

Bu **etkileşim:**

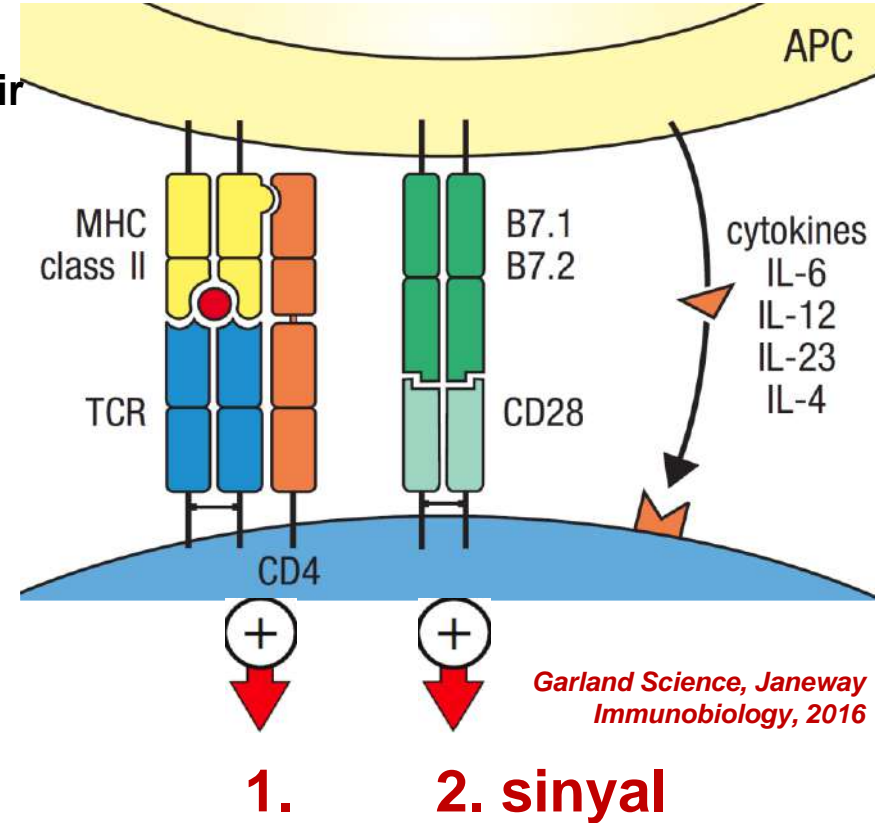
yüksek IL-2 sentezi

→ **"Otokrin GF"**

→ **Klonal proliferasyon & ekspansiyon...**

→ **Farklılaşma**

→ **"Eftör fenotip"** → periferer göç



T'ler protein türevini MHC ile tanıyabilir
B'ler protein veya polisakk'i doğrudan

Aşı - Gelişen İmmün Yanıtlar

Perifer dokularda efektör T fx'u :

* "Hücrel immünite",

efektör hücrelerin,
aşı / infx alanına göçü &

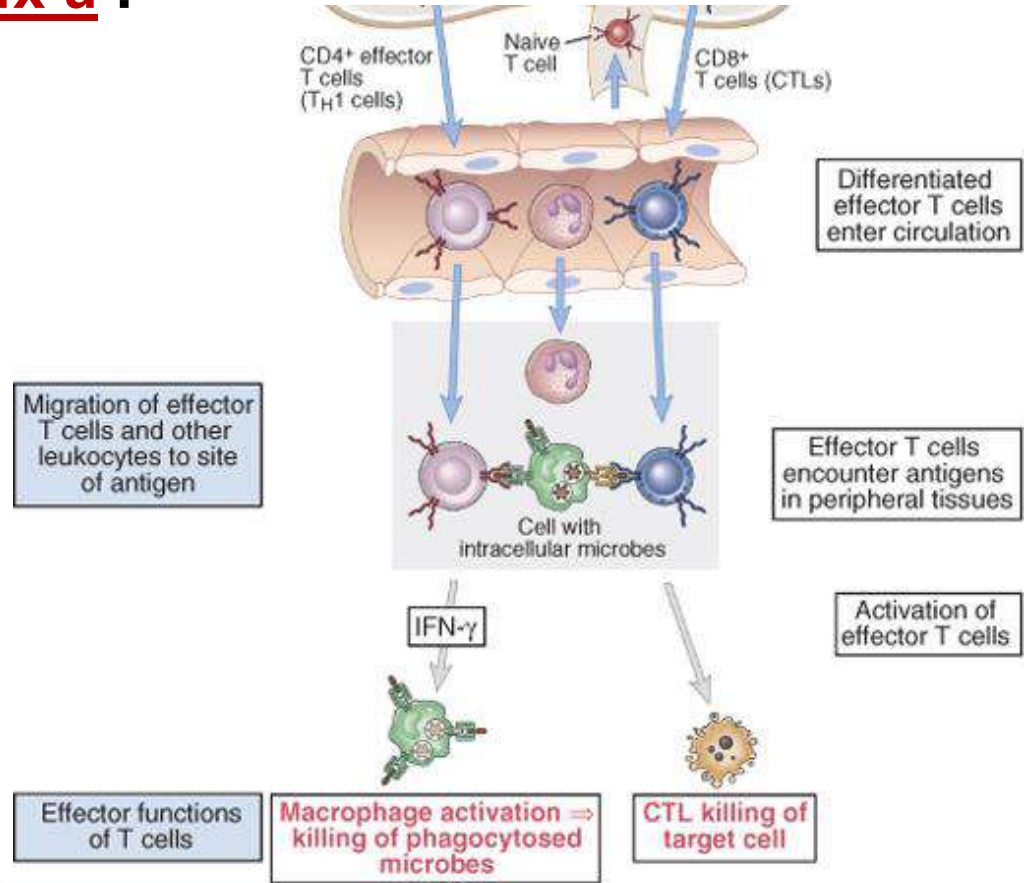
etkilenmiş hücrelerin :

* doğrudan (CTL) veya

fagosite mo'ların :

sekrete edilen SK'lerin etkisi ile

* dolaylı (Th) olarak ortadan kaldırır



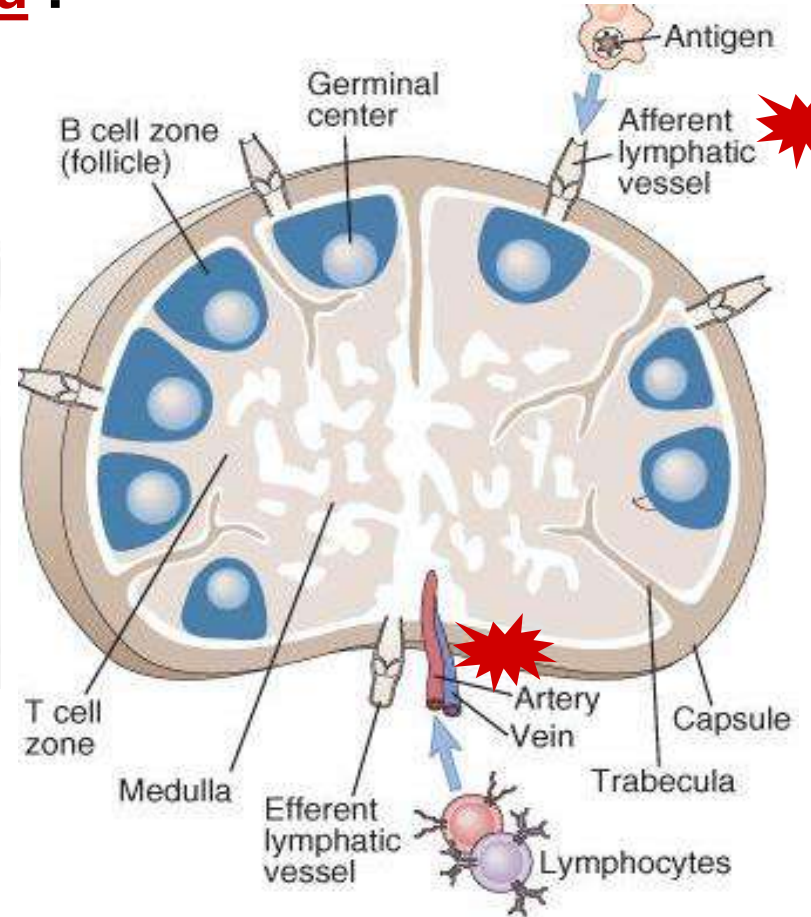
Elsevier, Abbas Cellular Molecular Immunology, 2016

Aşı - Gelişen İmmün Yanıtlar

Bölgesel LN'u – naïve B aktivasyonu :

-Afferent Lenfatikler ile:

- yoğun olarak lenfatik sıvı da gelir !
 - + serbest formda Ag'ler
 - + kompleman ile opsonize Ag'ik fragmanlar
 - + hücresel atıklar
 - + hücresel debri
 - + aşıya ilişkin maddeler de gelir
- Remember!
- B-bölgelerinden giriş yapar
 - 'Süzülerek' eferent lenfatiklerle çıkar
 - Naïve lenfositler dolaşım ile gelir



Elsevier, Abbas Cellular Molecular Immunology, 2016

Aşı - Gelişen İmmün Yanıtlar

Bölgesel LN'u – naive B aktivasyonu :

-B-lenfositler **yüzeylerinde Ab xpr eder** (mlg)

→ **serbest formdaki** Ag'leri **tanıyabilir**
(MHC'ye gerek duymaz)

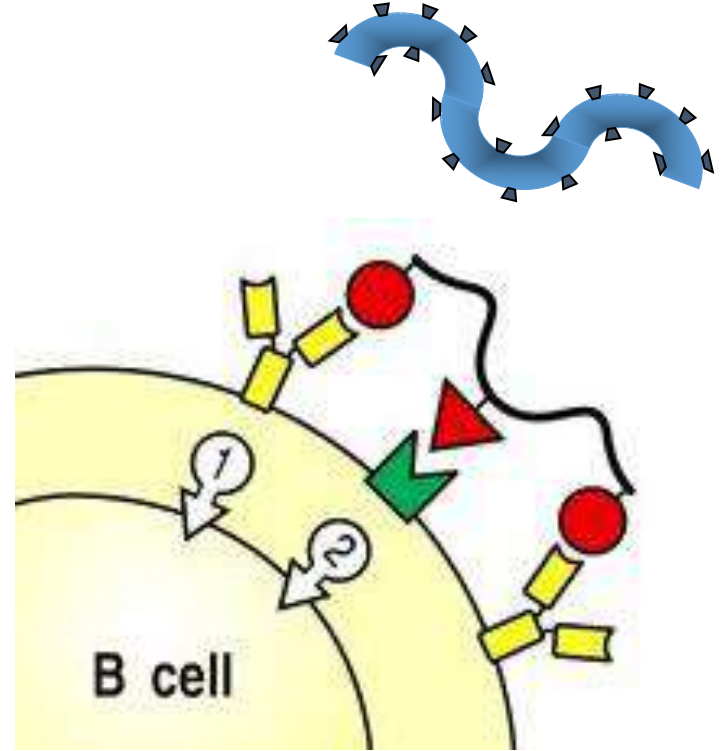
→ serbest formdaki **bazı Ag'ler aktive edebilir**
(lipidler, nükleik asitler,
polimerik proteinler, polisakkaritler)

→ kendini **tekrar eden** moleküler **motif** taşır
→ mlg'lerini "**Çapraz bağlayabilir**"

→ oluşan **Ab izotipi IgM'**dir (genellikle)

→ genellikle **immün bellek indüklenemez**

→ klasik **sekonder immün yanıt gözlenmez** (genellikle)

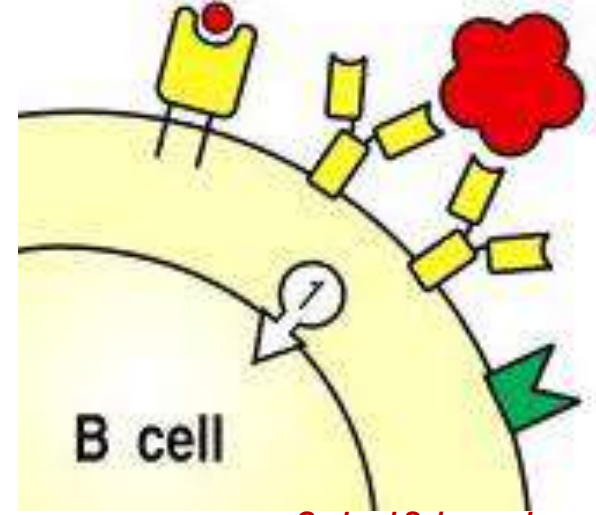


*Garland Science, Janeway
Immunobiology, 2016*

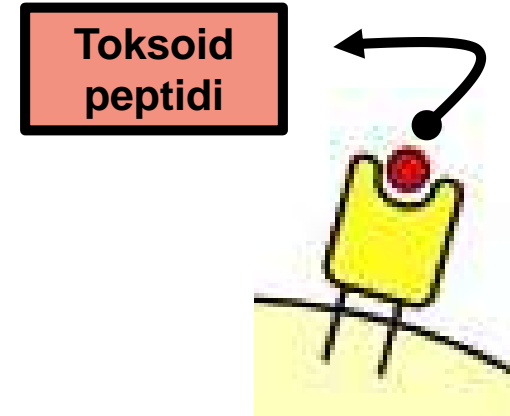
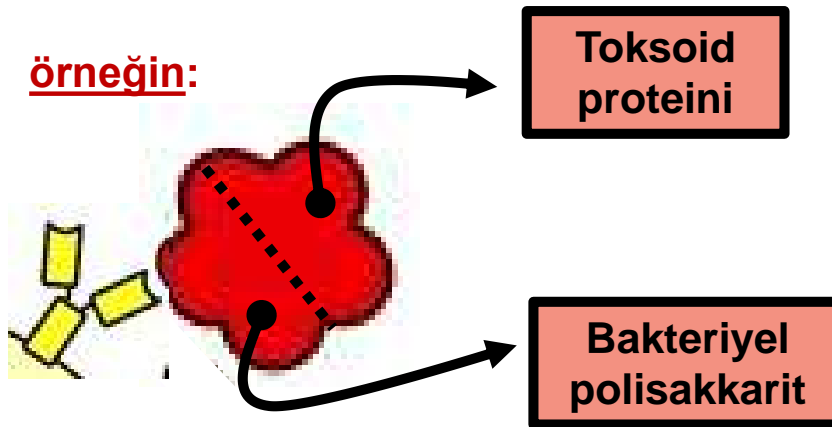
Aşı - Gelişen İmmün Yanıtlar

Bölgesel LN'u – naive B aktivasyonu :

- serbest formdaki **bazı Ag'ler aktive edemez** (kompleks, makromoleküller)
 - farklılaşan moleküler **motif** +
 - mlg'lerini “**Çapraz bağlayamaz**”
- fagosite edilir
- protein kısmı peptidlere parçalanır
- peptidler, yüzeyde MHC ile sunulur !



Garland Science, Janeway
Immunobiology, 2016



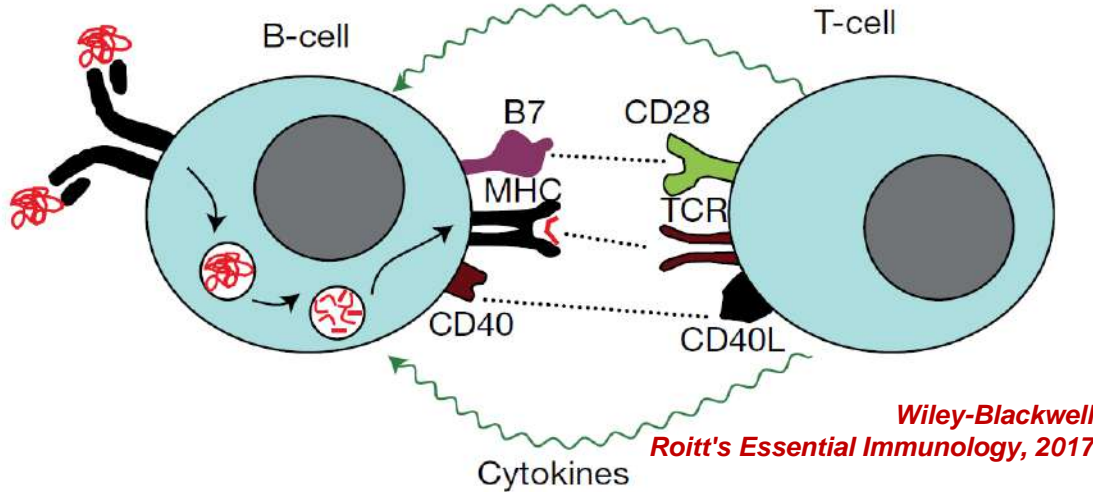
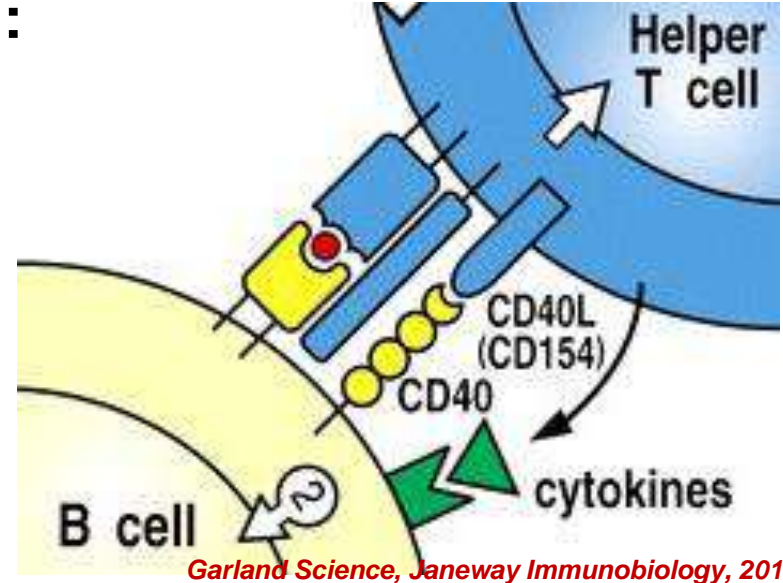
Aşı - Gelişen İmmün Yanıtlar

Bölgesel LN'u – naive B aktivasyonu :

→LN'unda T-B arayüzünde "T'lerden yardım" alır

Sunulan peptide spesifik T-lenfosit ile:

- H:H teması +
- T'den SK sekresyonu ile
- B'ler foliküllere döner tekrar
- B'de farklılaşma indüklenir

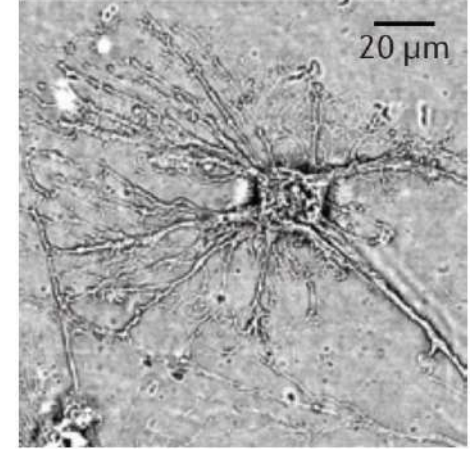
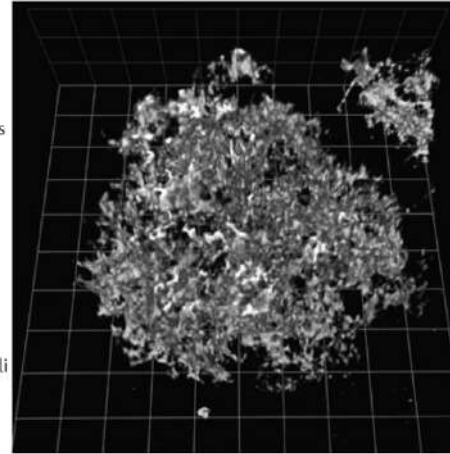
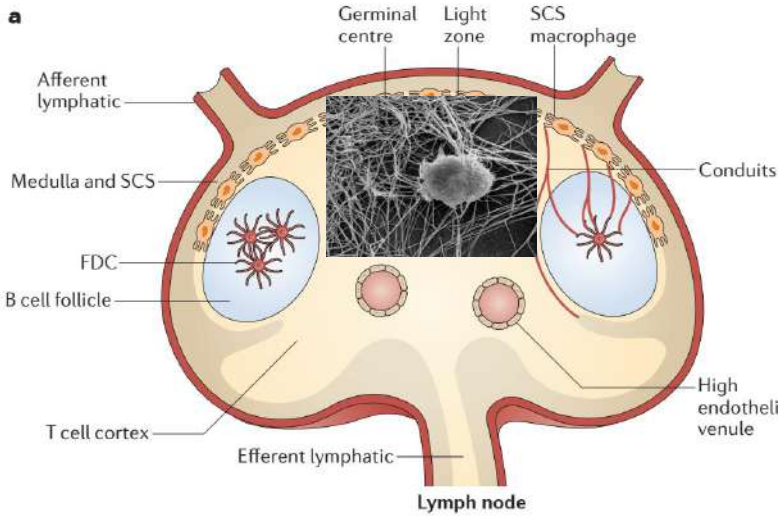


Aşı - Gelişen İmmün Yanıtlar

Bölgesel LN'u – Yüksek Afinite Oluşumu :

LN'u Foliküllerinde yaygın bir FDC ağı + → Lenfatik sıvı süzülür

Remember!



Yoğun olarak CR ve FcR xpr'u vardır:

-kompleman ile opsonize yapılar

-Ab ile oluşmuş immünkompleksleri bağlar

-Naive & yeni aktive olan B'lere sunum+ → "GC reaksiyonu" gelişir

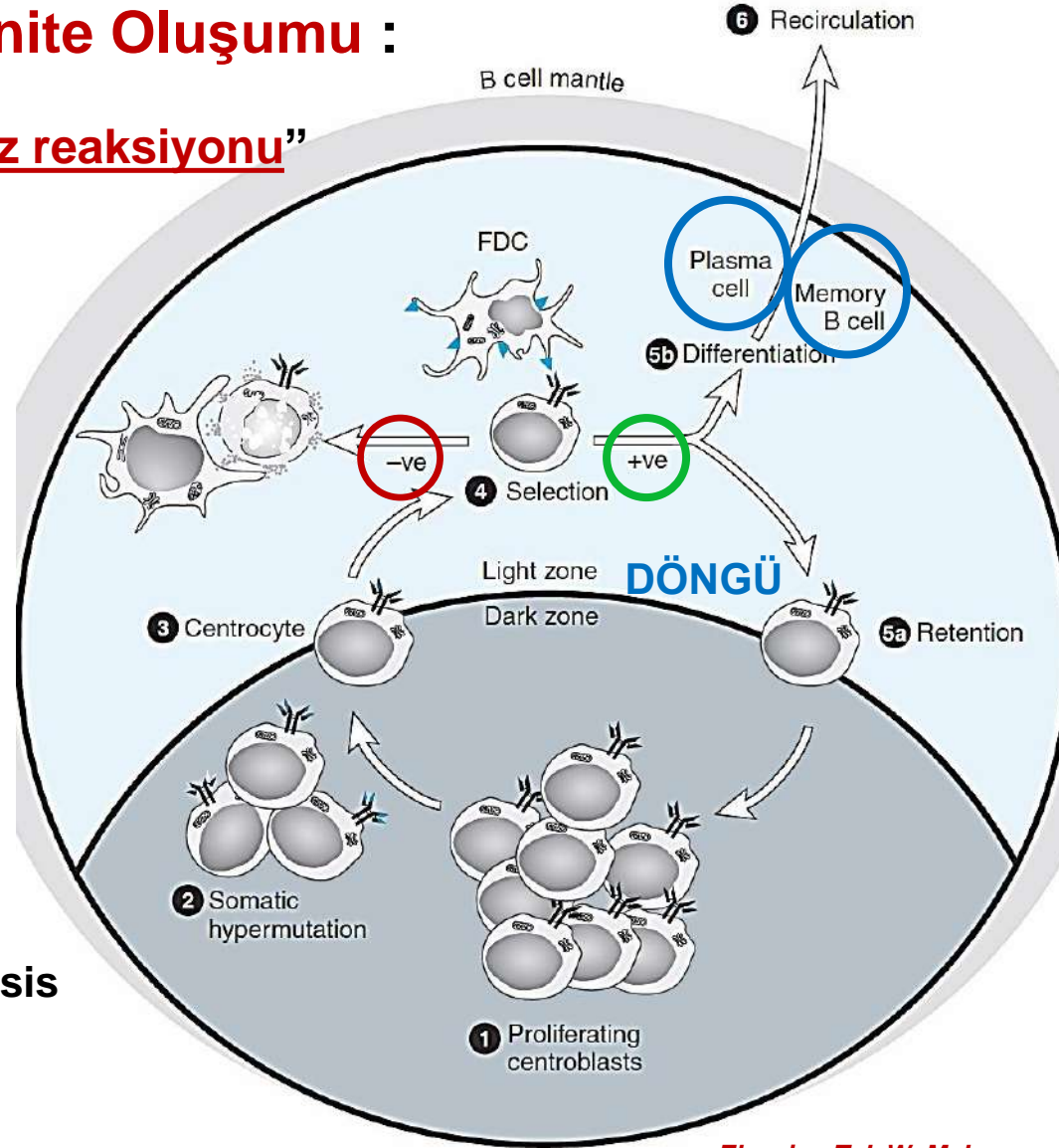
Nat Rev Immunol. 2014;14:495

Aşı - Gelişen İmmün Yanıtlar

Bölgesel LN'u – Yüksek Afinite Oluşumu :

LN'u Folikülleri: “Germinal Merkez reaksiyonu”

- **FDC**'ler İmmünKompleksler (İK) için, [yeni sekrete Ab+Ag ile oluşmuş] liman gibi davranır
- **İK**ler FDC'lerin yüzeyinde sunulur
- **yüksek afinite klonLAR** → **daha çok uyarı** alacaktır
- **daha çok sinyal** → **daha fazla proliferasyon**
- **İK**'leri **etkin** bağlayamayanlar → uyarı alamayacaklardır → **apoptosis**



Aşı - Gelişen İmmün Yanıtlar

Bölgesel LN'u – Yüksek Afinite Oluşumu :

LN'u Folikülleri: “Germinal Merkez reaksiyonu”

- tüm bu reaksiyonlar T-hücre yardımına bağlıdır

&

sonuçta:

- * **izotip dönüşümü** (T'lerin sekrete ettiği SK'lere bağlı)
- * **afinite matürasyonu** (“somatik hipermutasyon” mekanizması ile)
- * **yüksek afiniteli klonun ekspansiyonu**
- * **bellek B-lenfositlerin indüksiyonu**
- * **uzun-ömürlü plazma hücrelerinin indüksiyonu**

Aşı - Gelişen İmmün Yanıtlar

Somatik Hipermutasyon – Yüksek Afinite İlişkisi :

Yüksek afinite, mutasyonlara dayalı bir olgu – sonuçtur:

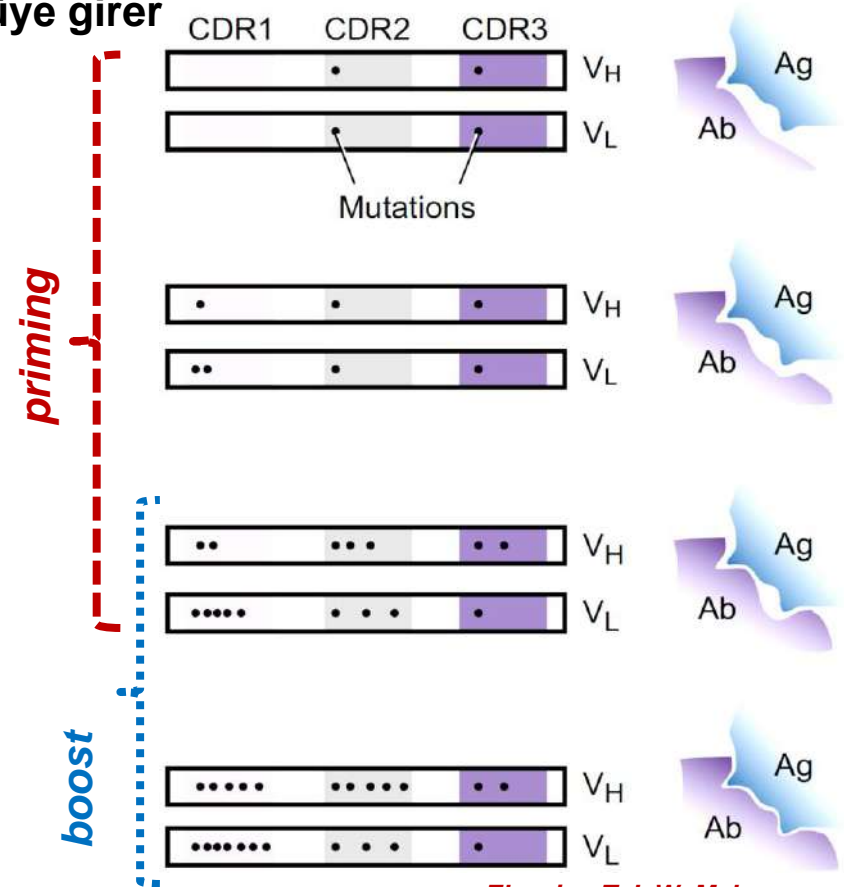
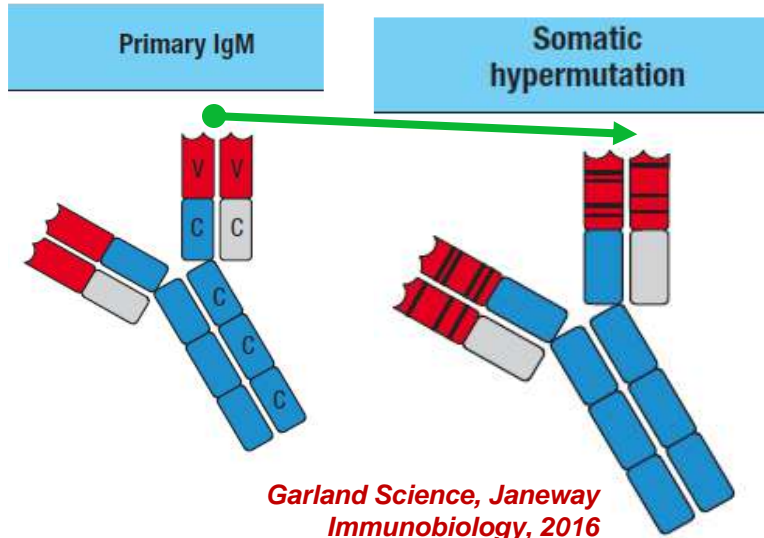
- * İlk aşı → **naïve B'ler**
- * **2.ve sonraki dozlar** → **Bellek B'ler** bu döngüye girer

→ **2.ve sonraki doz VEYA etken ile karşılaşma:**
yanıt **daha hızlı, daha büyük çapta** olur

Tekrarlanan somatik hipermutasyonlar,

Ab'un, afinitesinde KüMÜLATiF artış !!!

Afinite artışı → hızlı, daha **etkin klirens**



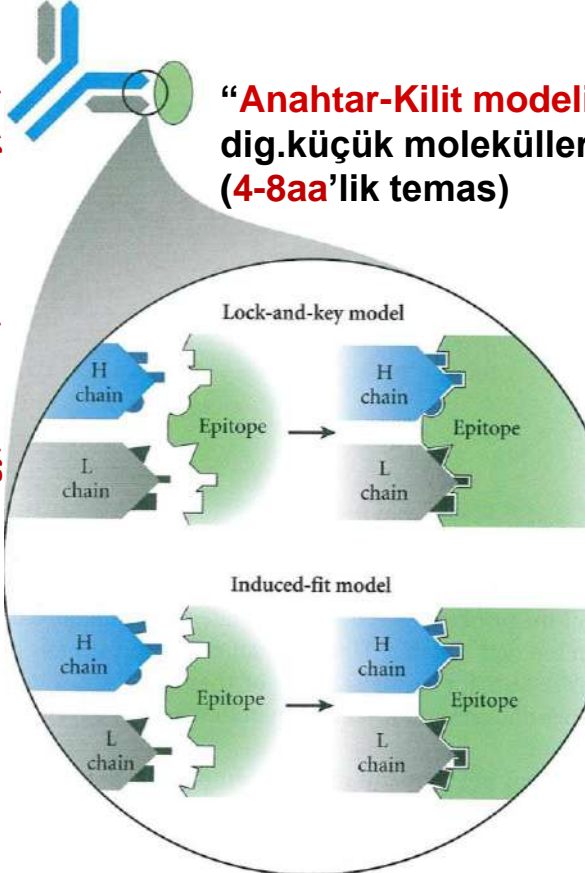
Aşı - Gelişen İmmün Yanıtlar

Somatik Hipermutasyon – Yüksek Afinite İlişkisi :

Ag-Ab ilişkisi **non-kovalen** bir ilişkidir

Tamamen kimyasal kuvvetler ekseninde, **reversible** bir bağıdır

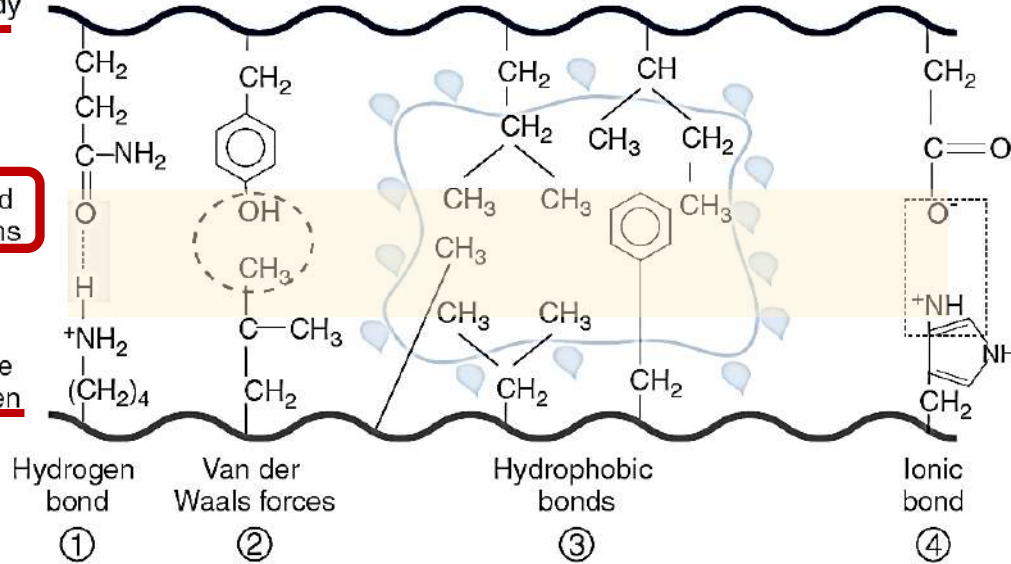
“**Anahtar-Kilit modeli**, hapten ve dig.küçük moleküller için **geçerli**”
(4-8aa’lık temas)



Polypeptide backbone of antibody

Amino acid side chains

Polypeptide backbone of antigen



“**İndüklenen Uyum**” → daha sıkı bir temas sağlar makromoleküler Ag’lerle Ab’un teması, ~16-17aa

Elsevier, Tak W. Mak.
Primer to the Immune Response, 2014

Aşı - Gelişen İmmün Yanıtlar

Somatik Hipermutasyon – Yüksek Afinite İlişkisi :

1 Mo'nın sıklıkla mutasyona uğraması, mevcut (*eski*) klonları yeniye adaptasyon açısından sürekli bir basınç altına sokar

2 Mutasyona uğrayan aa sayısından çok, moleküler kuvvetlerin etkilenmesi daha önemlidir

Boost ile Ab'da yeni somatik mutasyonlar tetiklen(ebil)ir

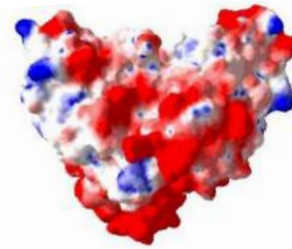
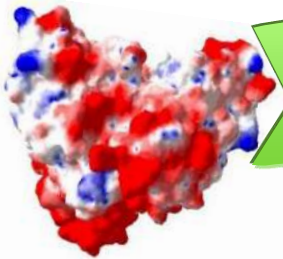
6 Boost ile bir yere kadar "salvage" edilebilir; mo mutasyonunun bağlanmaya nicel etkisine bağlı

Örneğin...

3 Prime ile yeterli afinite de Ab

4 mutasyon

5 azalmış afinite



t

Aşı - Gelişen İmmün Yanıtlar

Primer Yanıt – izleyen yanıtlar

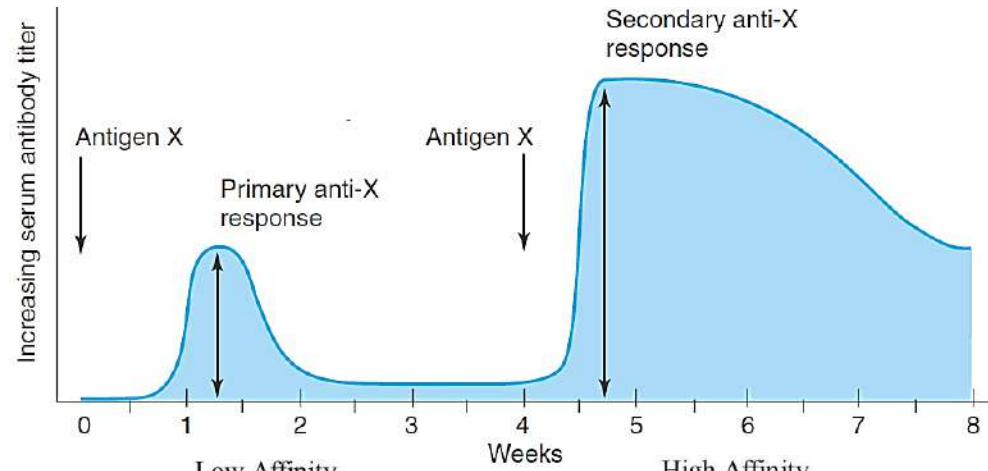
“Bellek” ...

Primer yanıt ile

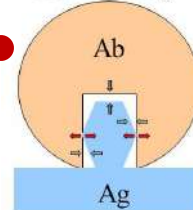
izleyen yanıtlar

(2., 3.,.../etken teması)

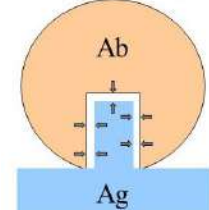
karşılaştırıldığında kendini belli eder



Low Affinity



High Affinity



Affinity = \sum attractive and repulsive forces

Property	Primary response	Secondary response
Type of B cell involved	Naive B cell	Memory B cell
Lag time after B cell encounters antigen	4–7 days	1–3 days
Time of peak response after antigen challenge	7–10 days	3–5 days
Magnitude of peak antibody response	Depends on antigen	100-1000x higher than primary response
Isotype produced	IgM predominates	IgG predominates
Antibody affinity	Lower	Higher

Aşı - Gelişen İmmün Yanıtlar

B-lenfosit repertuarı :

* Plazma hücreleri :

Nihai olarak farklılaşmış B-hücreler

Başlıca **Ki**'ne göç ederler

Prolif kapasitesi bulunmaz

Düşük / - yüzey Ig xpr'u

Yüzey MHC-sII xpr **düşük**

Yüksek hızda Ig sekresyonu- sürekli

Daha ileri somatik mutasyon oluşamaz

Bazıları kısa-ömürlü /

Genelde uzun-ömürlü

* Bellek B-hücreleri :

2nd lenfoid organlarda, dokularda, dolaşımda +

Uzun ömürlü

Yeniden-karşılaşmada hızlı bölünme kapasitesi

Yüzey Ig +

Ab sekrete etmezler

Yeniden karşılaşmada:

Yoğun **proliferasyon**, **yeni GC reax** başlatılması,
ileri somatik mutasyon+
farklılaşma (2. kuşak bellek H'leri, plazma H'leri),
kendi-havuzunu-yenileme

Bellek T'ler ile birlikte,
bireyin **immün vakanüvisleridir**



Aşı - Gelişen İmmün Yanıtlar

“**Original antigenic sin**” :

Bireyin daha önce geçirdiği infx veya olduğu aşıya dayanan **immün bellek**,
Yeniden aynı ama varyant etken ile karşılaşıldığında veya ikincinin antijenlerini taşıyan **aşı** olduğunda,
Birinci temastan kaynaklı belleğin etkin hücre ve antikoları nedeni ile ikinciyeye yeterince yanıt veremez

İlk olarak influenza A için ifade edilmiştir

Yeni varyant, eski yanıtın ürünleri ile kısmen de olsa mas edilmeye çalışılır

“**Repertoire freeze**” de denir



ON THE DOCTRINE OF ORIGINAL ANTIGENIC SIN *

THOMAS FRANCIS, JR., M.D.

Henry Sewall University Professor of Epidemiology, Chairman of the Department of Epidemiology, School of Public Health, and Professor of Epidemiology, Department of Pediatrics and Communicable Diseases, Medical School, University of Michigan

(Read April 21, 1960)

INFLUENZA has always been a mixture of romance and terror; of fact and fable; of new and old ideas. Its various popular names: the jolly rant, the new delight, the new acquaintance, gallants' disease, the fashionable illness, influenza di freddo or influenza di coeli, la grippe, flu, this virus thing—all indicate a light-hearted annoyance. But interspersed are the tales of dam-

of the type. Surrounding the core (fig. 2), toward or at the surface of the virus particle is an accumulation of mucoprotein components which possess group and strain characteristics;¹ they also carry the antigenic properties which stimulate immunity and specific antibody response after infection or vaccination. It is these immunizing antigens which will be primarily dis-

Proceedings of the American Philosophical Society;

1960; Vol. 104: pp. 572-578

As **previously activated Ag-specific Abs and B-cells are more abundant** than their naïve counterparts, they **out-compete naïve B-cells** and can be selected to undergo repeated rounds of somatic hypermutation and affinity maturation that drive repeated rounds of immune selection and **viral escape**.

On the benefits of sin. Human Vaccines & Immunotherapeutics, Vol. 9, 2013.