

KLİMİK 2025

HAKKINDA PROGRAM BİLDİRİ ÖZETLERİ KAYIT-KONAKLAMA YARIŞMALAR İLETİŞİM

25. TÜRK KLİNİK MİKROBİYOLOJİ VE
İNFEKSİYON HASTALIKLARI KONGRESİ

24-27 NİSAN 2025
PINE BEACH BELEK / ANTALYA

İmmün Sistem Yaşlanma ve Aşılar

Prof. Dr. Ali Acar

Bayındır Sağlık Grubu, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji

Yaşlanma

- ▶ Çoklu doku ve organlarda fonksiyonel bir azalma da dahil olmak üzere fizyolojik ve patolojik değişiklikler
 - ▶ İmmünoşenescans
 - ▶ Hasar birikimi
 - ▶ Kronik hastalıklar
 - ▶ Kanser



Türkiye yaşılanıyor

- Nüfus: 85,664,944 (31/12/2024)
- Beklenen yaşam süresi
 - Erkek 74,7 yıl
 - Kadın 80 yıl

Yaş gruplarına göre nüfus oranı, 2007, 2024



≥ 65 yıl: 2050 yılında %17,6'ya ulaşacağı tahmin edilmektedir

Yaşlanmayla hastalık yükü artar

- ▶ USA- 2020

- ▶ ≥ 65 yaş %16/total popülasyon
- ▶ Hekim başvurularının %27
- ▶ Hastane taburcularının %38

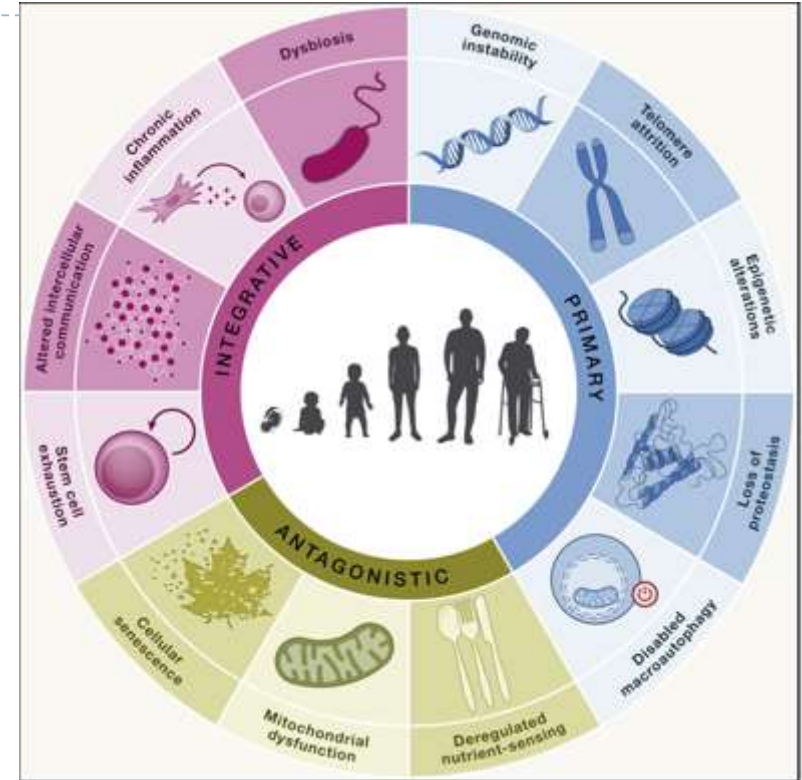
- ▶ United Nations. World Population Prospects 2019. 2019.

- ▶ Enfeksiyon hastalıklarının sıklığı ve şiddetinde artış

- ▶ Solunum, GIS, üriner sistem

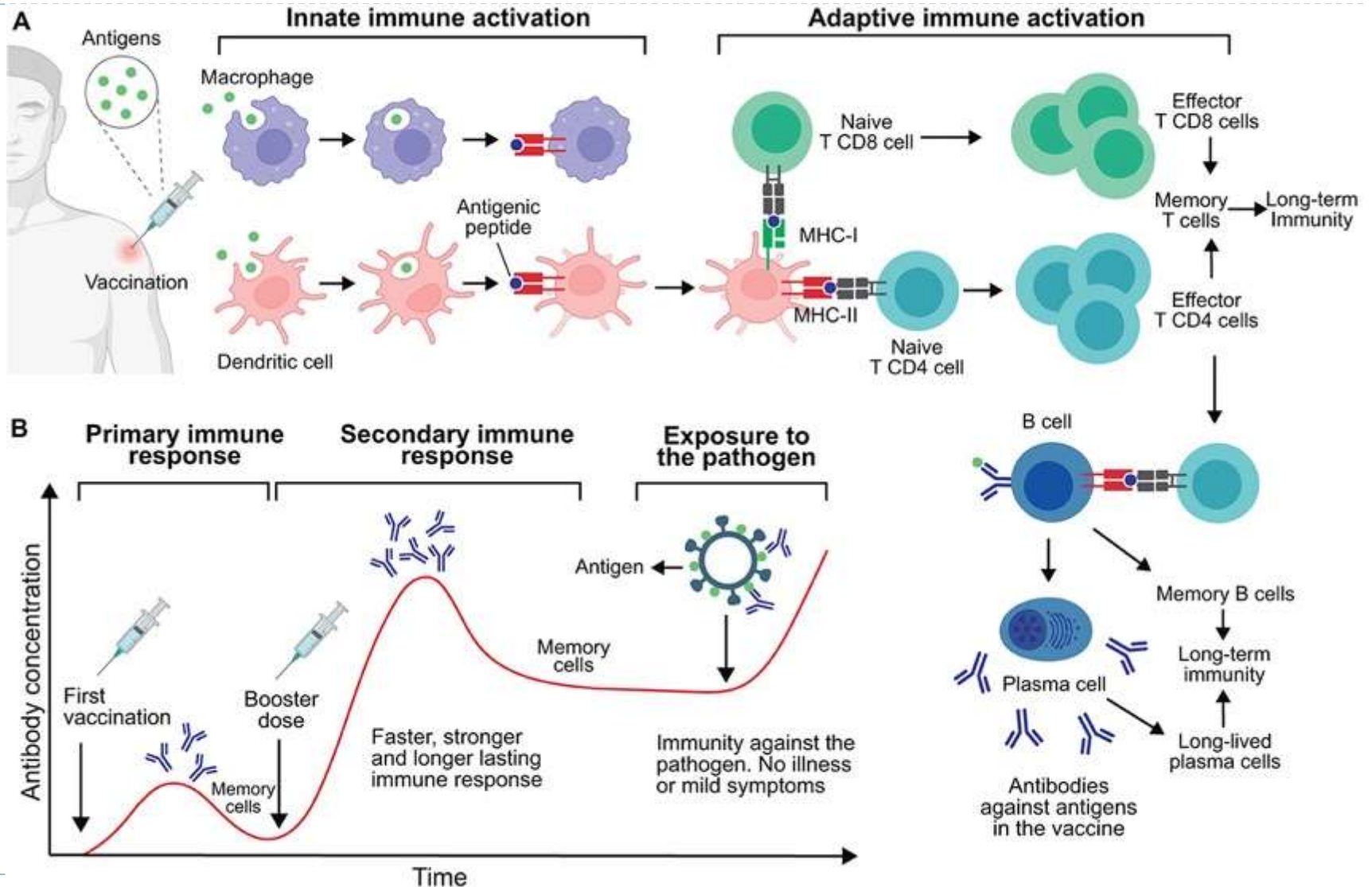
İmmun yaşlanma

- ▶ Replikatif yaşlanma
 - ▶ Apoptosis
 - ▶ Fonksiyon kaybı
- ▶ Timik involüsyon
- ▶ Epigenetik değişiklikler
- ▶ Kronik inflamasyon
- ▶ Oksidatif stres
- ▶ Mitokondriyal disfonksiyon
- ▶ naif-hafızalı hücre oranında dengesizlik ve düzensiz metabolizma



Vaccines **2024**, 12, 1289.

Aşıların immünolojik Mekanizması



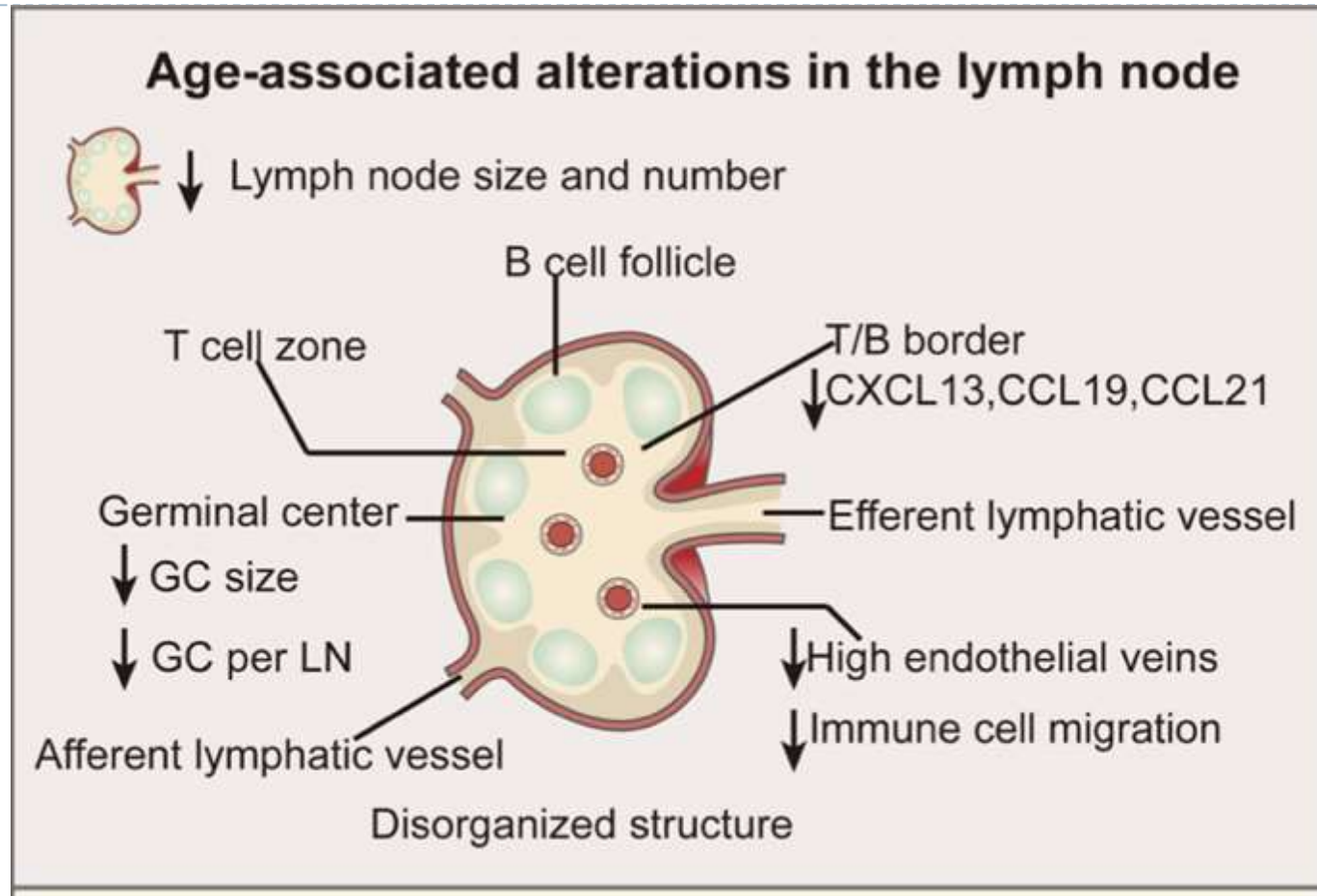
Aşı etkinliği nasıl artırılabilir?

- ▶ Ag dozunun artırılması
- ▶ Çok valanlı Ag içeren aşı
- ▶ Adjuvan
- ▶ Kronik inflamasyonun engellenmesi
- ▶ İmmun yaşılanmanın durdurulması

Etkili Bir aşı için gerekli olan

- ▶ Aşının etkinliği, **adaptif bağışıklık** tepkisinin derecesine bağlıdır
 - ▶ Adaptif bağışıklık tepkisi esas olarak **lenf düğümlerinde** başlatılır.
- ▶ Etkili taşıma (LN hedefli aşı taşıma)
 - ▶ ASH tarafından LN'larına etkin taşıma Th aracılı potent immünite için gereklidir
 - ▶ Ag boyutu, elektrostatik durumu, Adjuvan, Kemokin [CCR7 (immun h'leri immun organlara yönlendiren reseptör) – CCL19/CCL21]

Yaslanmayla LN'daki değişiklik



Bu değişiklikler LN hedefleme yeteneğini azaltır

Etkili Bir aşı için gerekli olan

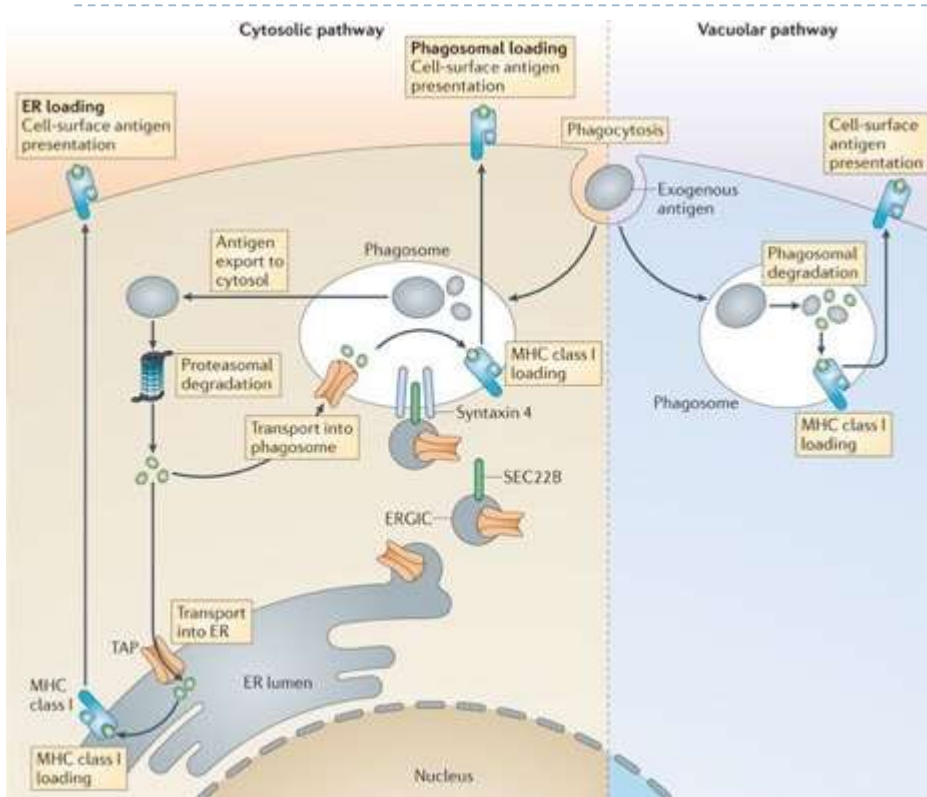
- ▶ Aşının etkinliği, **adaptif bağışıklık** tepkisinin derecesine bağlıdır
 - ▶ Adaptif bağışıklık tepkisi esas olarak **lenf düğümlerinde** başlatılır.
- ▶ Ag-immunojen
- ▶ Etkili taşıma (LN hedefli aşı taşıma)
 - ▶ ASH tarafından LN'larına etkin taşıma Th aracılı potent immünite için gerekli
- ▶ Çapraz sunum (cross-presentation)
 - ▶ **Profesyonel DCs**

Sompayrac L.M. John Wiley & Sons; 2019. How the Immune System Works

Gaudino S.J., Kumar P. Cross-talk between antigen presenting cells and T cells impacts intestinal homeostasis, bacterial infections, and tumorigenesis. Front. Immunol. 2019;10:360..

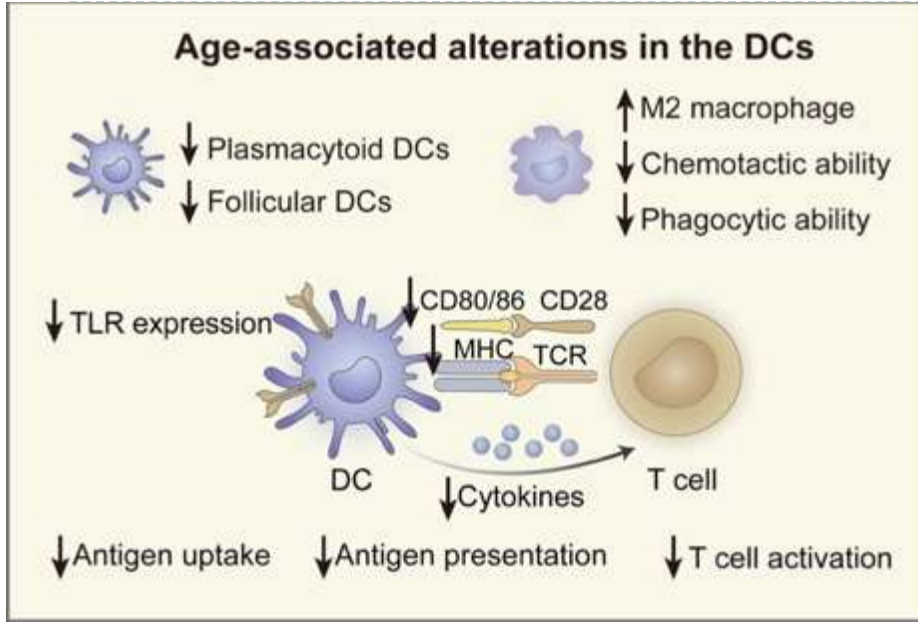


Çapraz sunum (cross-presentation)



- ▶ DC'ler doğuştan ve edinilmiş bağışıklık arasındaki kuran köprü naif T hücrelerini uyaran kritik APC'lerdir.
- ▶ Konvansiyonel DC'ler: naif Th aktive
- ▶ Plazmasitoid DC'ler (pDC'ler: tip I interferon (IFN) üretebilir;
- ▶ Monosit türevi dendritik hücreler (moDC'ler): efektör Th Ag sunumu ve sitokin salınımı
- ▶ Langerhans hücreleri (LC'ler): T hücre bağışıklığını indüklemek için antijen sunabilen epidermal DC'ler
- ▶ Foliküler DC'ler: lenfoid foliküllerde BL Ag sunumunu

Yaşlanmayla ASH / DC'deki değişiklikler



TL aktivasyonu azalır

- ko-stimülör molekül azalır– 2. sinyal
- Sitokin sekresyonu azalır – 3. sinyal
- IL12, 4, 6 TH1, 2, veya 17 polarizasyonu
- TLR ekspresyonu azalır
- TLR 3, 7/8
- MHC molekül ekspresyonu azalır

- Makrofaj kemotaktik ve fagositik aktivitesi azalır
- M2 makrofaj artar: Angiogenesisiz ve tümör gelişimi / immünosüpresyon etki

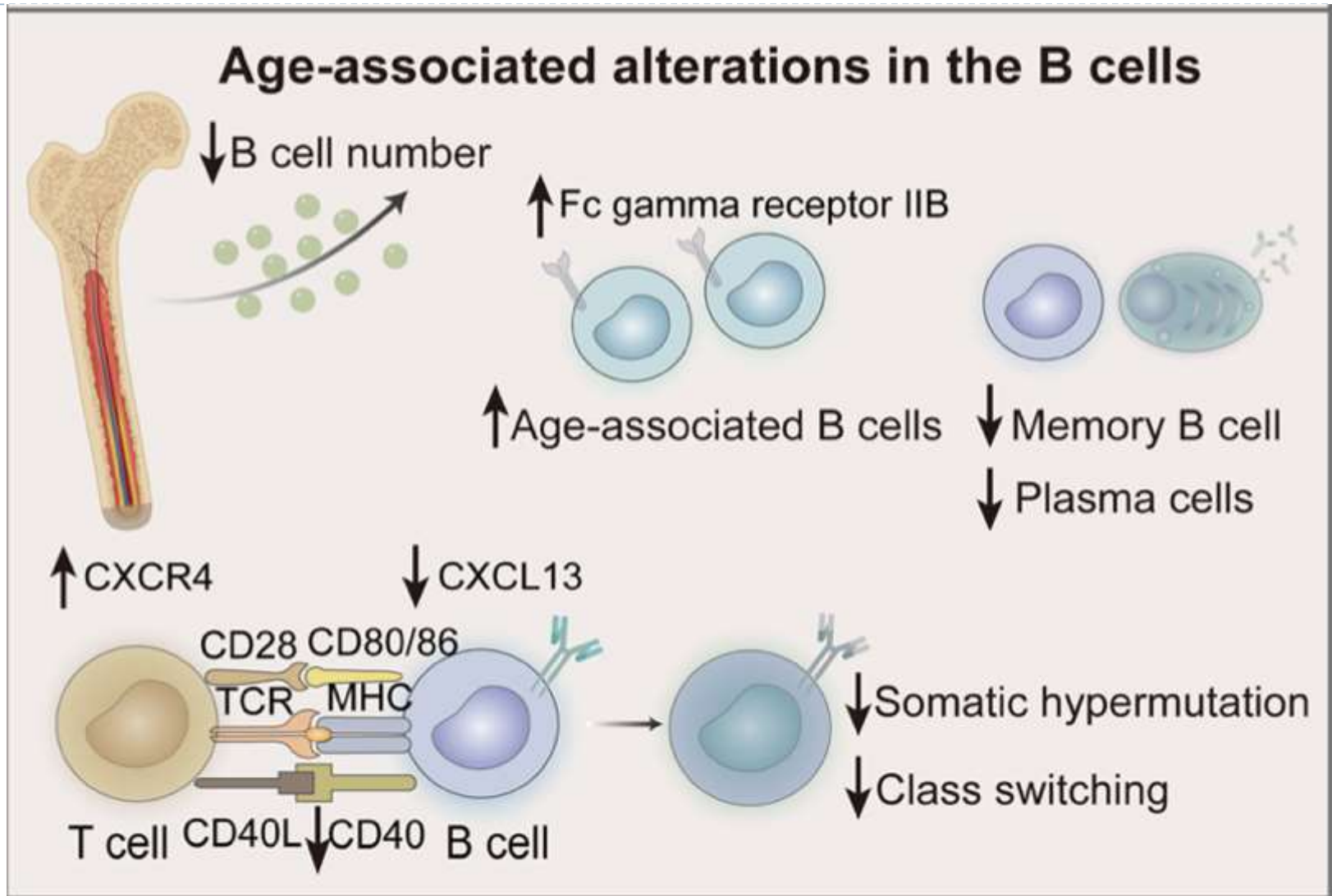
Etkili Bir aşı için gerekli olan

- ▶ Aşının etkinliği, **adaptif bağışıklık** tepkisinin derecesine bağlıdır
 - ▶ Adaptif bağışıklık tepkisi esas olarak **lenf düğümlerinde** başlatılır.
- ▶ Ag-immunogen
- ▶ Etkili taşıma (LN hedefli aşı taşıma)
 - ▶ ASH tarafından LN'larına etkin taşıma Th aracılı potent immünite için gerekli
- ▶ Çapraz sunum (cross-presentation)
 - ▶ Profesyonel DCs
- ▶ BL etkinliği: humoral imm., ASH, KI ana kaynak

Sompayrac L.M. John Wiley & Sons; 2019. How the Immune System Works

Gaudino S.J., Kumar P. Cross-talk between antigen presenting cells and T cells impacts intestinal homeostasis, bacterial infections, and tumorigenesis. Front. Immunol. 2019;10:360..

Yaşlanmayla BL değişiklikleri

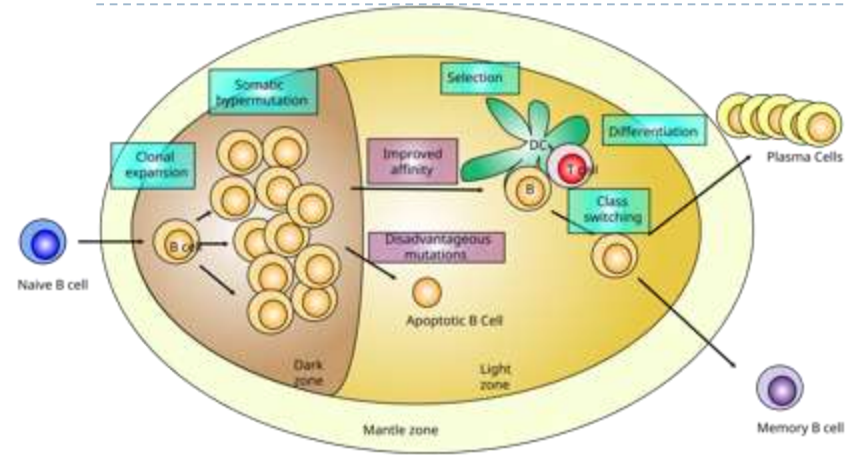


Yaşlanmayla BL değişiklikleri

- ▶ Artan **ABC (Yaşlanmayla ilişkili BL)** sıklığının antijene özgü hafıza B hücrelerinin azalması ve SARS-CoV-2'e karşı nötralize etme kapasitesinin azalmasıyla ilişkili olduğunu bildirmiştir.
- ▶ Ayrıca, **inhibitör reseptör Fc gama reseptörü IIB'nin** artan ekspresyonunun immün kompleksleri bağlayarak bunların temizlenmesini artırabildiğini ve bunun da aşı yanıtının azalmasına katkıda bulunduğunu tespit etmişlerdir.

Yam-Puc, J. C. et al. Age-associated B cells predict impaired humoral immunity after COVID-19 vaccination in patients receiving immune checkpoint blockade. Nat. Commun. 14, 3292 (2023).

Yaşlanmayla BL değişiklikleri



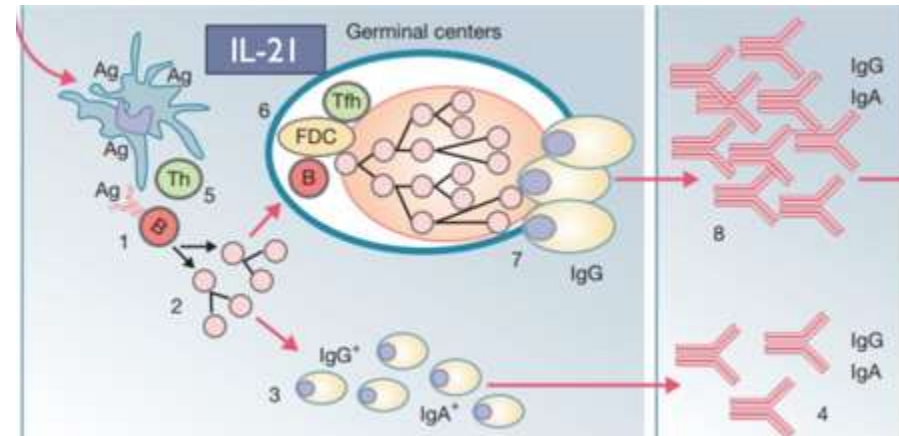
Dark zone,: B hücreleri çoğalır ve mutasyona uğrar, bu da antikorların özgüllüğünü ve afinitesini artırır.

Light zone: B hücreleri antijenleri yakalar ve bunları T foliküler yardımcı (Tfh) hücrelerine sunar.

CXCR5 (Tfh, BL) /CXCL13 (FDCs)

CXCL13 Tfh'lerin LZ'a gitmesini sağlar, **yaşlanmayla azalır**.

Sitidine Deaminaz: B hücrelerinde afinite olgunlaşması ve sınıf değişimi için gereklidir, yaşlı bireylerde önemli ölçüde azalır.



Immunol. Rev. 296, 142–154 (2020).

PLoS Pathog. 8, e1002920 (2012)

Etkili Bir aşı için gerekli olan

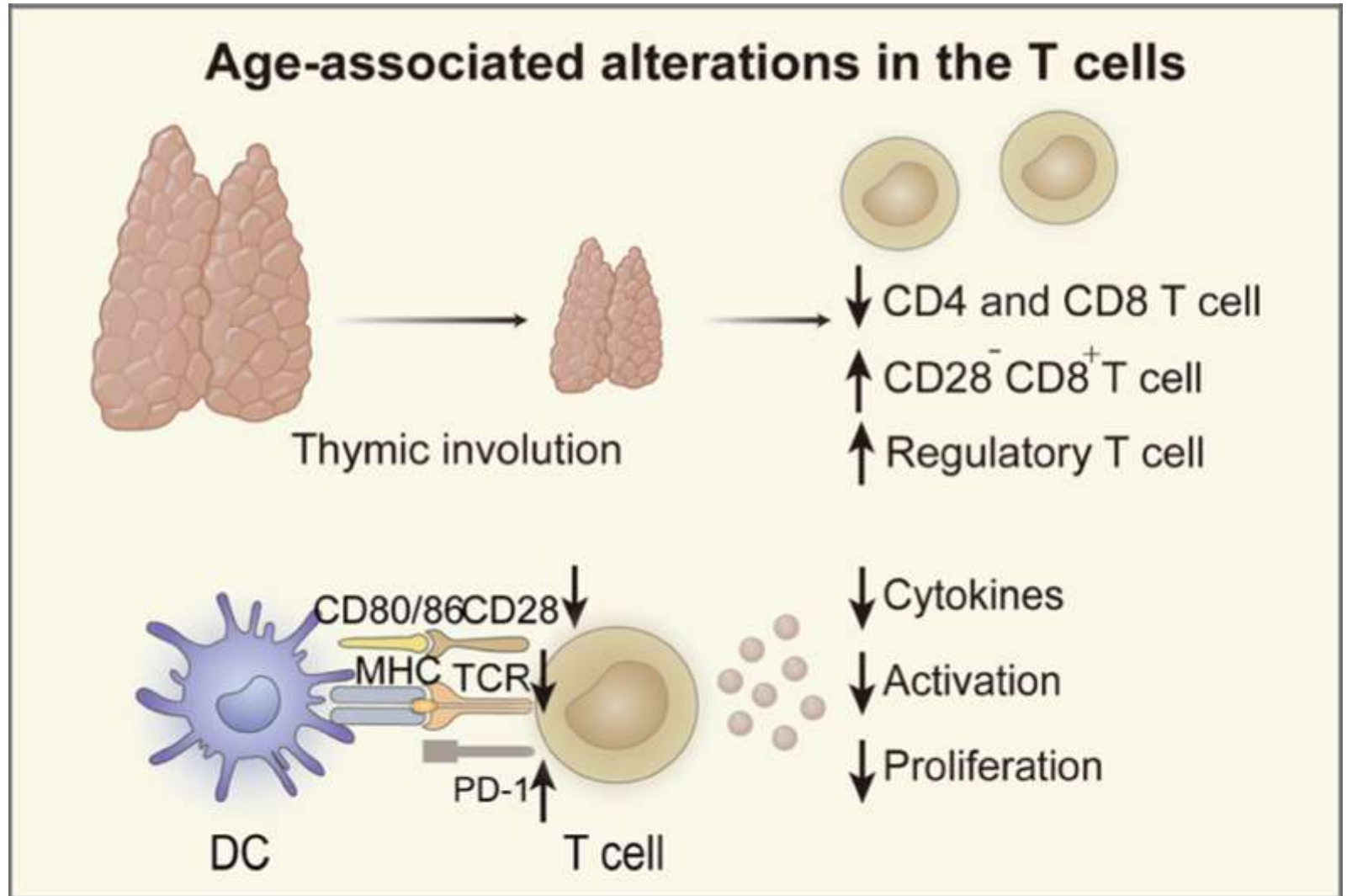
- ▶ Aşının etkinliği, **adaptif bağışıklık** tepkisinin derecesine bağlıdır
 - ▶ Adaptif bağışıklık tepkisi esas olarak **lenf düğümlerinde** başlatılır.
- ▶ Ag-immunogen
- ▶ Etkili taşıma (LN hedefli aşı taşıma)
 - ▶ ASH tarafından LN'larına etkin taşıma Th aracılı potent immünite için gerekli
- ▶ Çapraz sunum (cross-presentation)
 - ▶ Profesyonel DCs
- ▶ BL etkinliği: humoral imm., ASH, KI ana kaynak
- ▶ TL etkinliği:

Sompayrac L.M. John Wiley & Sons; 2019. How the Immune System Works

Gaudino S.J., Kumar P. Cross-talk between antigen presenting cells and T cells impacts intestinal homeostasis, bacterial infections, and tumorigenesis. Front. Immunol. 2019;10:360..

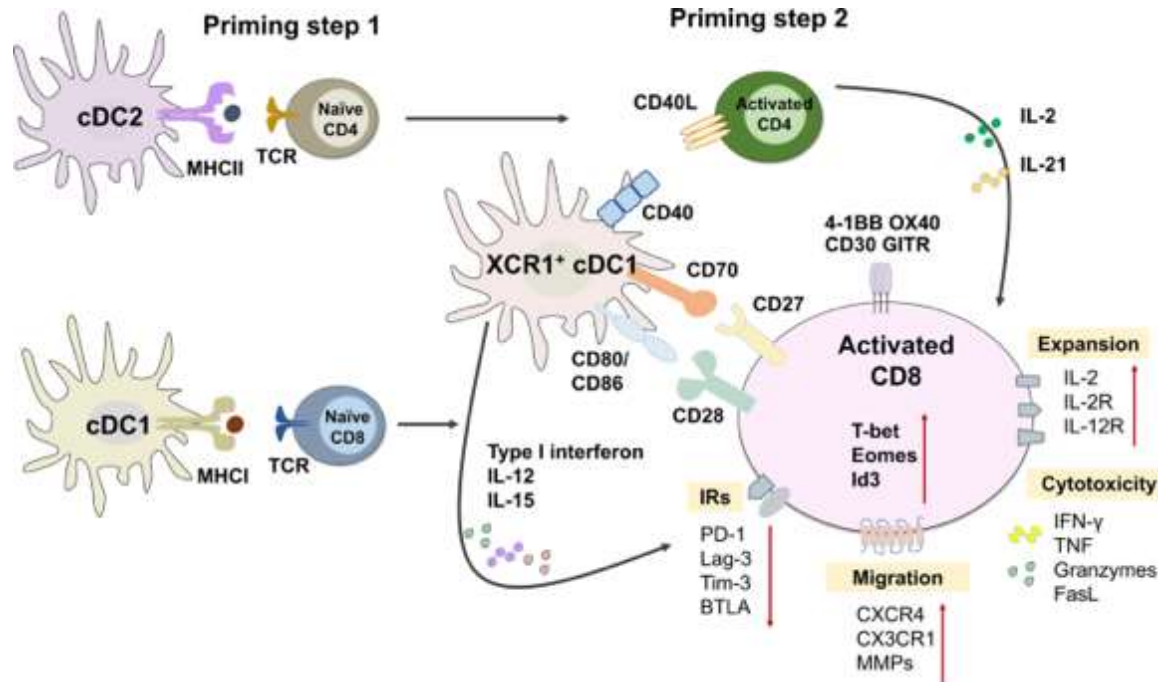


Yaşlanmayla TL değişiklikleri



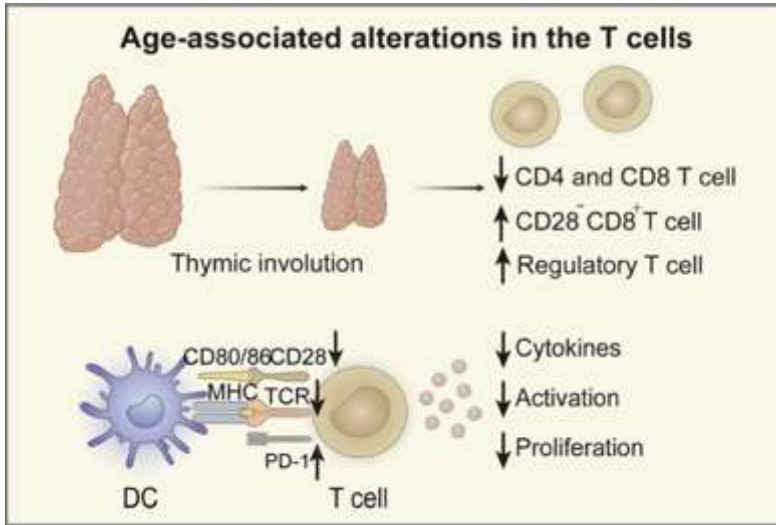
Yaşlanmayla TL değişiklikleri

- ▶ Yaşlı bireylerde **CD27 ve CD28 ekspresyonunun eksikliği**, muhtemelen tekrarlayan T hücresi aktivasyonundan kaynaklanan T hücresi senesansının bir özelliğidir.



Yaşlanmayla TL değişiklikleri

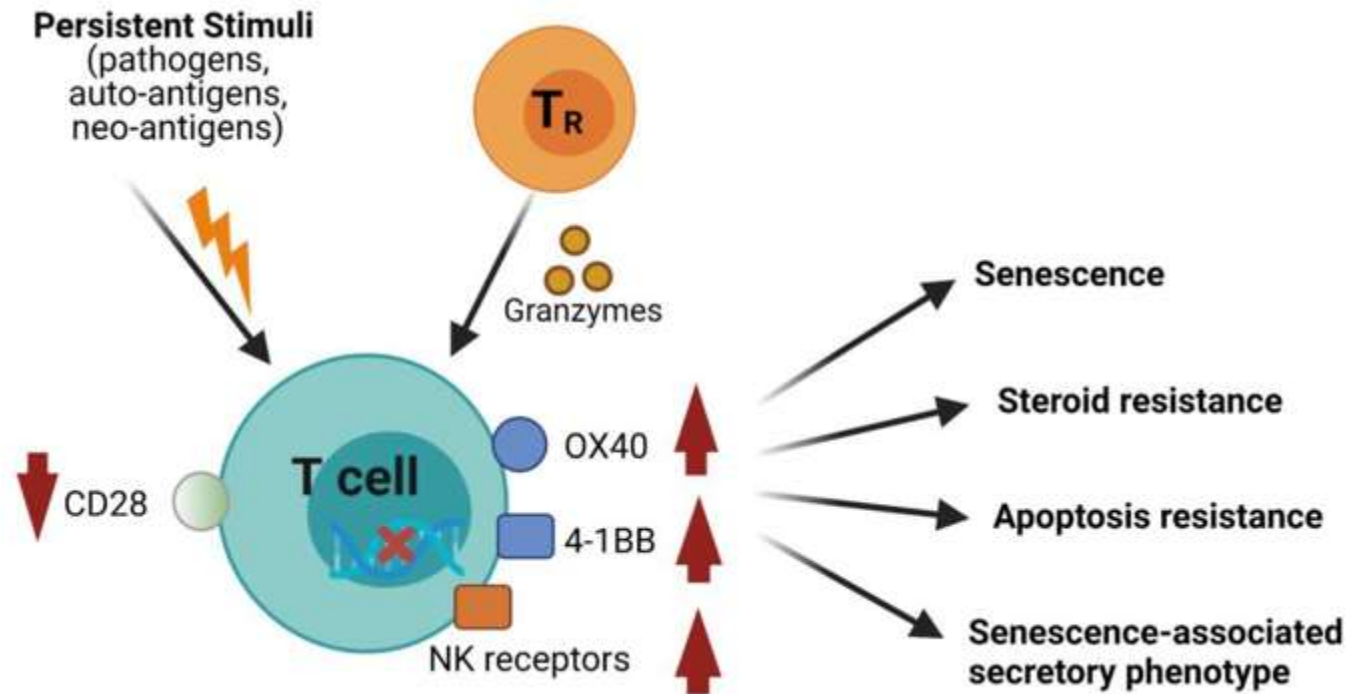
- ▶ TL programlanmış ölüm reseptörü-1 (PD-1) ifadesi, TL aktivasyonunu ve çoğalmasını engelleyen CD28-CD8⁺ TL ve Treg L'in miktarı artar.
- ▶ CD28-CD8⁺TL'leri TGF- β , IL-7 ve IL-10 üreterek TL aktivasyonunu engeller.



Yüksek PD-1 ekspresyonuna sahip T hücreleri, PD-1 /programlanmış ölüm ligandı 1 (PD-L1) yoluyla T hücresi aktivitesini inhibe eder, böylece T hücrelerinin tümör hücrelerini öldürme yeteneğini inhibe eder

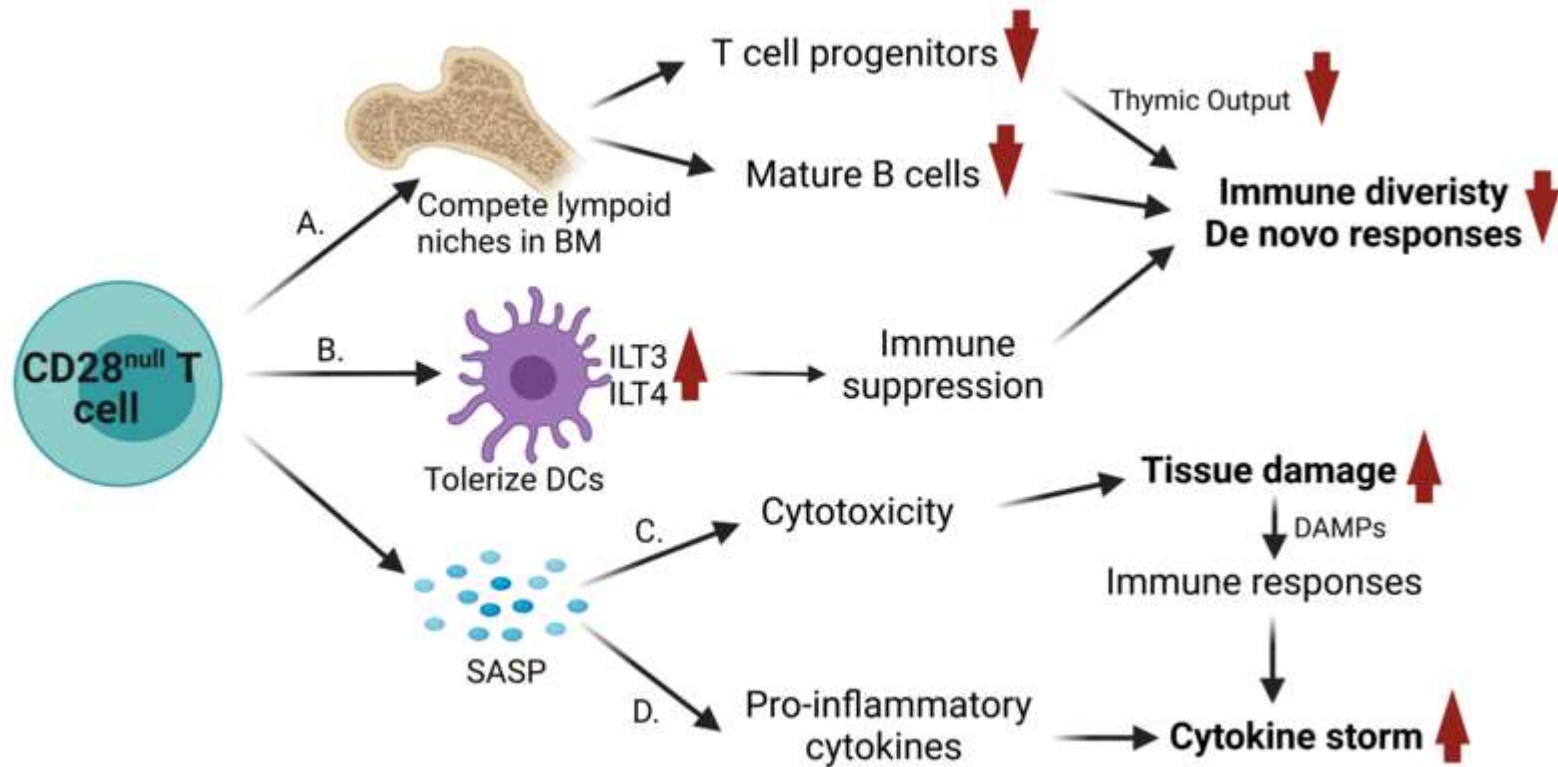
CD28^{null} T-cells

Yaşlanmanın biyobelirteci

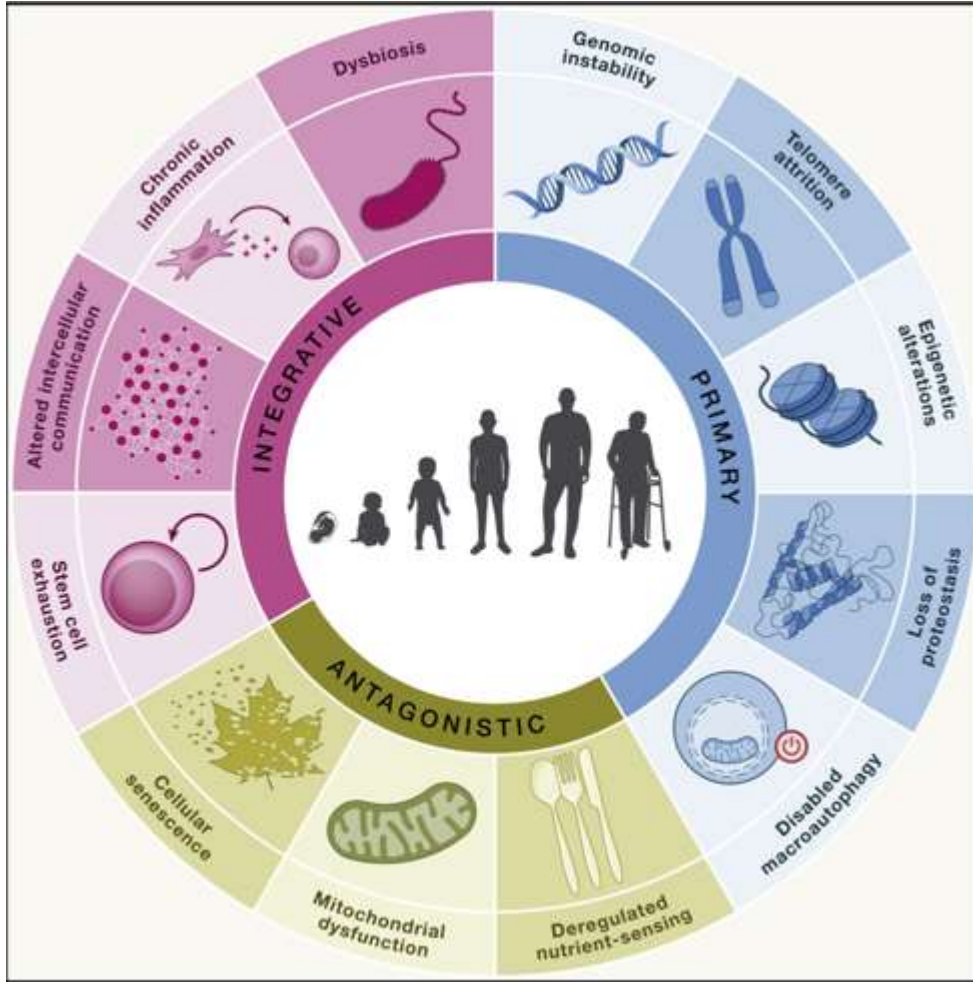


Allen, Vaccine. 2020 December 14; 38(52): 8264–8272.

CD28^{null} T-cells

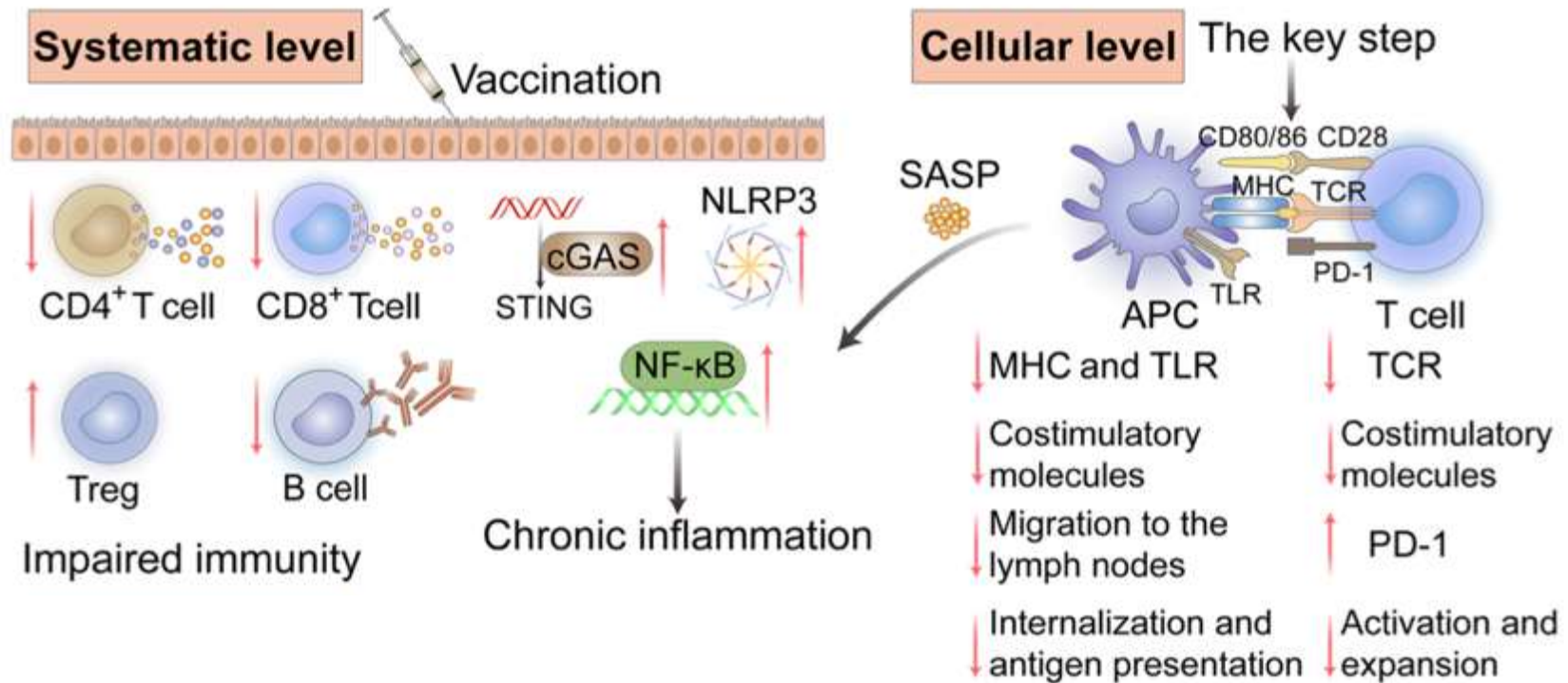


İmmün yaşılanmanın karakteristik belirti ve sonuçları (Neden mi? Sonuç mu?)



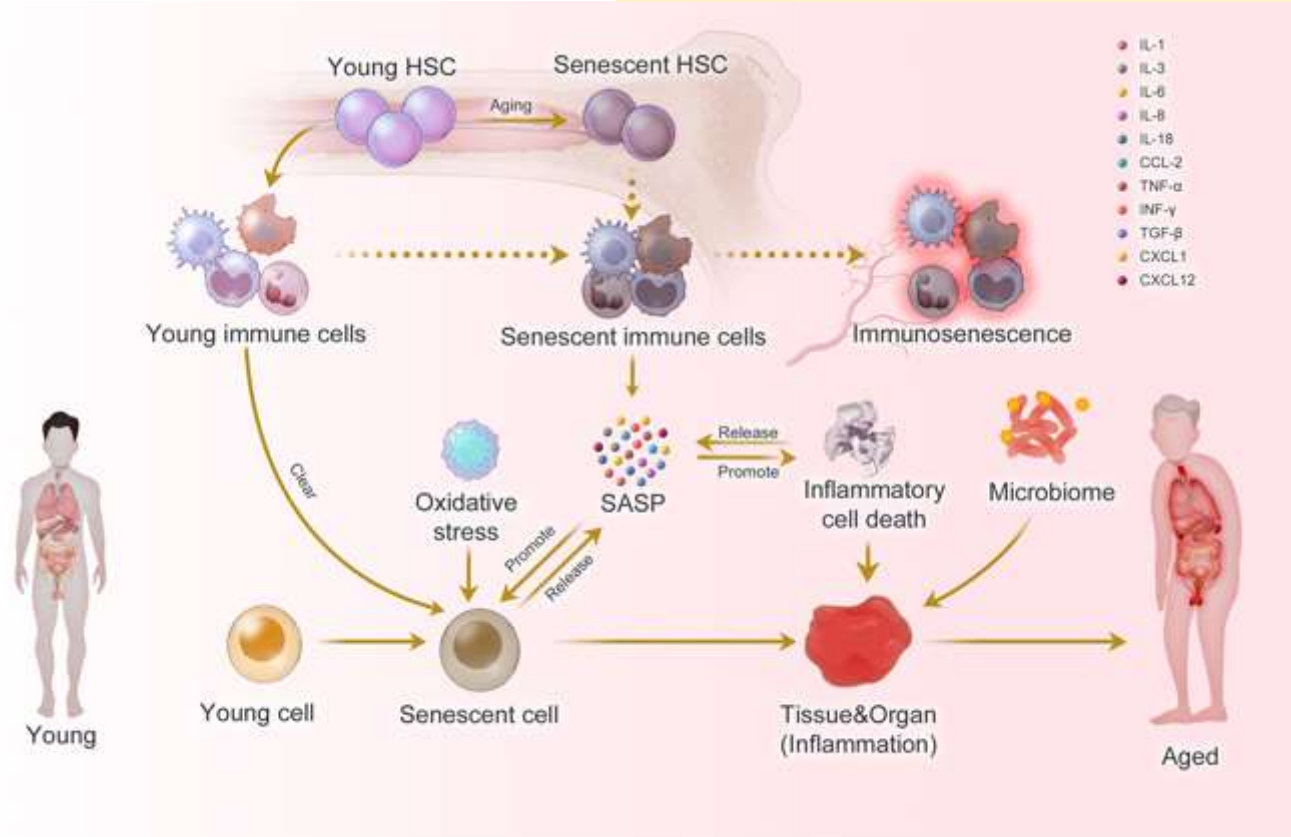
- Genomik instabilite
- Telomer kısalması
- Epigenetik değişiklikler
- Proteostaz kaybı
- Makro-otofaji kaybı
- Besin algılamada regülasyon kaybı
- Mitokondrial disfonksiyon
- Hücresel yaşılanma
- Kök hücre tükenmişliği
- Hücreler arası haberleşme bozulma
- Kronik inflamsayon,
- Disbiosis

Sistemik ve hücresel seviyede yaşlanma belirteçleri / neden-sonuç



inflammaging

pro-inflamatuar sitokin seviyeleri kronik olarak yükselir



İmmün yaşlanmaya, inflammaging adı verilen kronik ve sistemik steril inflamatuvar bir ortamın gelişimi eşlik eder.

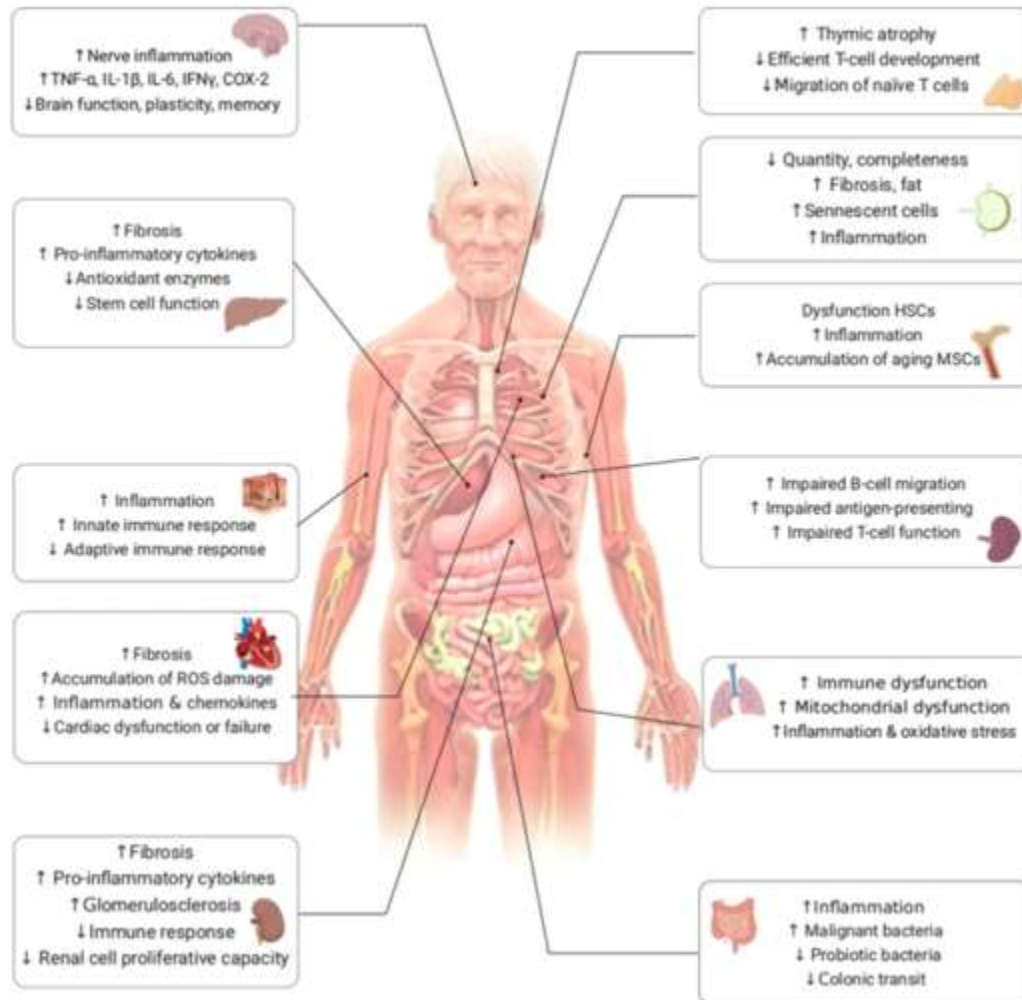
Franceschi, C. et al. Inflamm aging: Ann. N.Y. Acad. Sci. 908, 244–254 (2000).

Inflammaging

- ▶ Bu arada, yaşlı hücreler birden fazla inflammatuar sitokin (örneğin IL-1 β , IL-6 ve TNF- α), kemokin (örneğin CCL2 ve IL-8) ve büyüme faktörleri salgılar.
- ▶ Proinflammatuar medyatörlerin bu salgılanmasına, inflammatuar mikroçevreye katkıda bulunan **senesansla ilişkili salgısal fenotip (SASP)** adı verilir

Yaşlanmayla ilişkili salgısal fenotip (Senescence-associated secretory phenotype (SASP))

Yaşlanma-organ atlası.



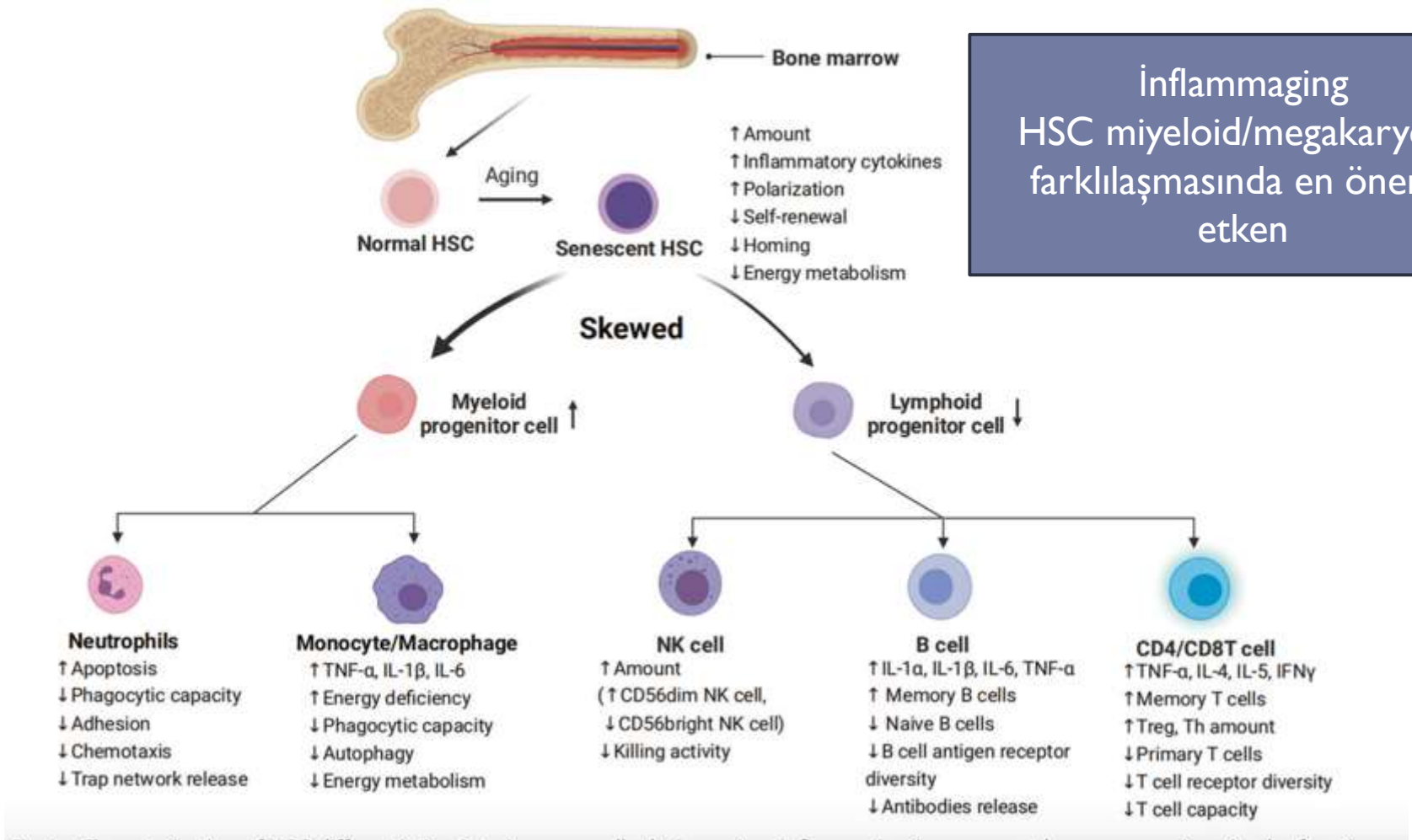
Inflammaging

- ▶ Kronik inflamasyon bağışıklığı olumsuz etkiler, çünkü inflamasyon tepkisindeki artışlar aşılarda etkinliğini azaltır
- ▶ İnflamatuar sitokinler, bağışıklık hücrelerinde inhibitör ligandların ekspresyonunu artırarak bağışıklığı değiştirebilir.
 - ▶ Örneğin, TNF- α , APC'lerde PD-L1 ekspresyonunu kolaylaştırır. PD-L1, T hücrelerinde ekspresyon gösteren PD-1'e bağlanır; ve yaşlı T hücrelerinde PD-1'in önemli ölçüde artmış seviyesi, bağışıklık tepkisini inhibe eder.
 - ▶ İnflamasyon Foxp3+ Treg artışına, bu da Ag spesifik yanıt inhibisyonuna yol açar

Chambers, E. S. & Akbar, A. N. Can blocking inflammation enhance immunity during aging? *J. Allergy Clin. Immunol.* 145, 1323–1331 (2020). / Yingying Hounpj Vaccines | (2024)9:77

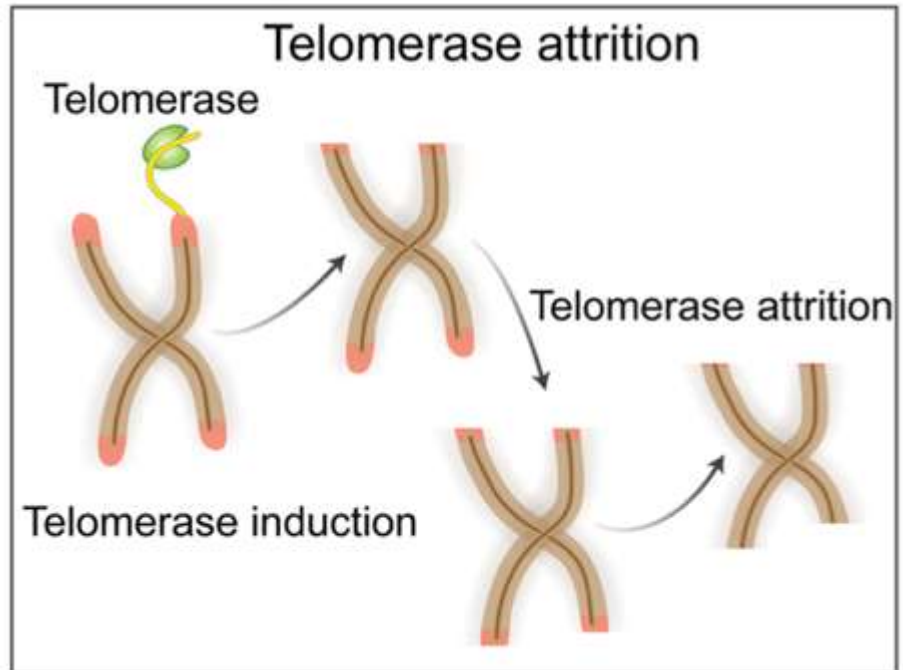
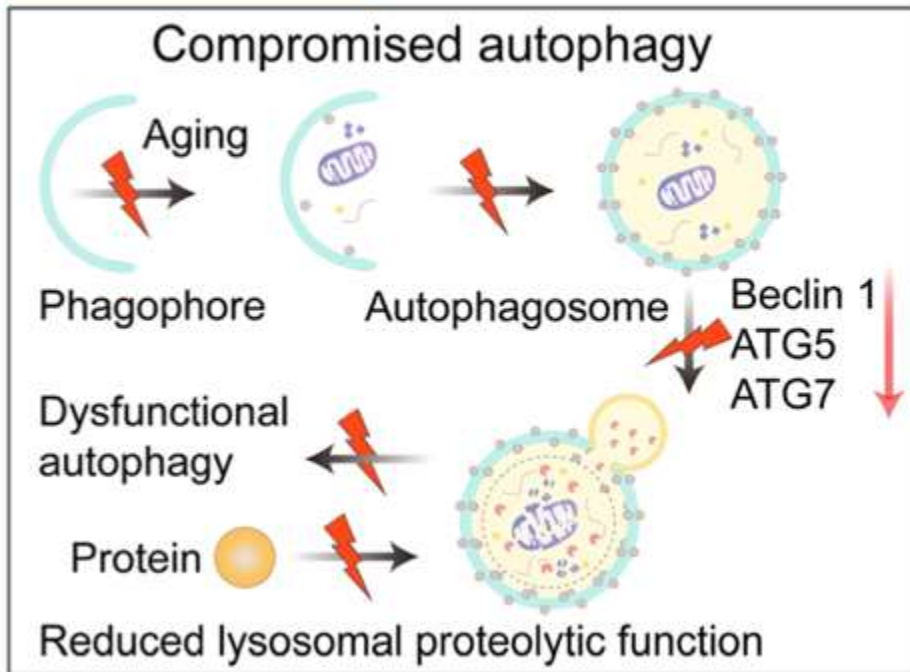
HSS yaşlanma

inflammaging
HSC miyeloid/megakaryosit
farklılaşmasında en önemli
etken



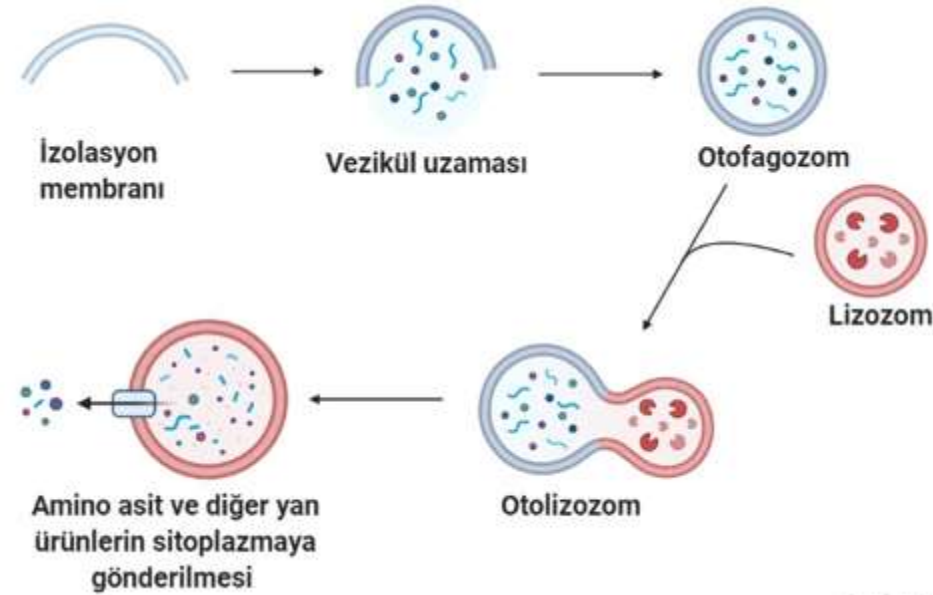
Moleküler seviyede yaşlanma belirteçleri / neden-sonuç

Molecular level



Otofaji: Hücre ölümünün düzenleyicisi

- ▶ Otofaji (autophagy, "kendini yemek"), yeni ve daha sağlıklı hücreler elde etmek için vücudun hasarlı hücreleri temizleme yoludur.



Yanlış katlanmış veya kümelenmiş proteinlerin yıkımında, hasarlı organellerin temizlenmesinde ve hücre içi patojenlerin ortadan kaldırılmasında önemli bir rol oynamaktadır, "**hayatta kalma mekanizması**" olarak düşünülmektedir

Glick, Danielle; "Autophagy: cellular and molecular mechanisms". *The Journal of Pathology* 2010.. 221 (1): 3-12

Autophagy asıl nedenlerden biri mi?

- ▶ ATG5, ATG-7, ve BECN1 gen aktiviteleri yaşla azalır
- ▶ İmmün yaslamanın temel moleküler mekanizmasıdır
 - ▶ Zhang, H. et al. Polyamines control eIF5A hypusination, TFEB translation, and autophagy to reverse B cell senescence. Mol. Cell. 76, 110–125.e9 (2019).
- ▶ Defektif hücre içi organelleri ve hatalı protein birikimlerini temizler
- ▶ Yaşam süresini uzatır
 - ▶ mTOR yolağını inhibe ederek
 - ▶ AMPK yolağını aktive ederek

Otofaji etkinliğinde azalma

- ▶ Yaşlanmayla hasarlı prt ve organeller birikir
 - ▶ ASH'de Ag sunumunu bozar
- ▶ TL yanıtının regülasyonunda rol oynar
 - ▶ TL yaşam süresini, prolifasyonunu, TCR aktivasyonun sonrası sitokin sekresyonu azalmasıyla sonuçlanır
 - ▶ Hubbard, V. M. et al. Macroautophagy regulates energy metabolism during effector T cell activation. J. Immunol. 185, 7349–7357 (2010).

Otofaji indüksiyonu aşı etkinliğini artırabilir mi?

- ▶ Otofaji indükleyen peptid ile konjuge nanopartikül aşı (kanser immunoterapi)
 - ▶ Ag çapraz sunumunda artış
 - ▶ Aşı immün yanıtında artış
 - ▶ DCs'de otofaji; ASH'de Ag depo kompartmanlarının oluşumuna yol açarak, Ag'lerin depolanma/işlenme süresini uzatır, Ag sunumunu ve TL yanıtını kolaylaştırır
 - ▶ Wang, Y. et al. In situ manipulation of dendritic cells by an autophagy-regulative nanoactivator enables effective cancer immunotherapy. *ACS Nano* 13, 7568–7577 (2019).
 - ▶ Wang, S. et al. Exploration of antigen-induced CaCO_3 nanoparticles for therapeutic vaccine. *Small* 14, e1704272 (2018).

Spermidin

- ▶ **Spermidin**, tüm türlerin sağlığını iyileştirebilen ve yaşam süresini uzatabilen doğal bir poliamindi.
- ▶ **Spermidin**, bir otofaji agonisti olarak, yaşlı bireylerde aşı etkinliğini artırmak için T ve B hücrelerinde otofajiyi geri yükleme yeteneğini araştırmak üzere klinik denemelerden geçmektedir (NCT05421546).

Fan, J., Feng, Z. & Chen, N. Spermidine as a target for cancer therapy. Pharmacol. Res. 159, 104943 (2020).

Metformin

- **Metformin**, tip 2 diyabetin güvenli bir şekilde tedavisinde kullanılan bir ilaçtır
- **Metformin**, **AMPK** sinyal yolunu aktive ederek hücre otofajisini indükleyebilir, **NLRP3** inflamazomlarının uyarılmasını inhibe ederek ve yaşlanmayla ilişkili inflamatuvar yanıtları iyileştirebilir.

Klinik bir çalışma, **metforminin** grip aşısı (NCT03996538) verilen yaşlı bireylerde daha etkili bağışıklık yanıtları ortaya çıkarabileceğini doğruladı.

RESEARCH

Open Access

The effect of metformin on influenza vaccine responses in nondiabetic older adults: a pilot trial

Dominique E. Martin^{1,2}, Andreia N. Cadar^{1,2}, Hunter Panier^{1,3}, Blake L. Torrance^{1,2}, George A. Kuchel¹ and Jenna M. Bartley^{1,2*}

Abstract

Background Aging is associated with progressive declines in immune responses leading to increased risk of severe infection and diminished vaccination responses. Influenza (flu) is a leading killer of older adults despite availability of seasonal vaccines. Geroscience-guided interventions targeting biological aging could offer transformational approaches to reverse broad declines in immune responses with aging. Here, we evaluated effects of metformin, an FDA approved diabetes drug and candidate anti-aging drug, on flu vaccination responses and markers of immunological resilience in a pilot and feasibility double-blinded placebo-controlled study.

Results Healthy older adults (non-diabetic/non-prediabetic, age: 74.4 ± 1.7 years) were randomized to metformin ($n = 8$, 1500 mg extended release/daily) or placebo ($n = 7$) treatment for 20 weeks and were vaccinated with high-dose flu vaccine after 10 weeks of treatment. Peripheral blood mononuclear cells (PBMCs), serum, and plasma were collected prior to treatment, immediately prior to vaccination, and 1, 5, and 10 weeks post vaccination. Increased serum antibody titers were observed post vaccination with no significant differences between groups. Metformin treatment led to trending increases in circulating T follicular helper cells post-vaccination. Furthermore, 20 weeks of metformin treatment reduced expression of exhaustion marker CD57 in circulating CD4 T cells.

Conclusions Pre-vaccination metformin treatment improved some components of flu vaccine responses and reduced some markers of T cell exhaustion without serious adverse events in nondiabetic older adults. Thus, our findings highlight the potential utility of metformin to improve flu vaccine responses and reduce age-related immune exhaustion in older adults, providing improved immunological resilience in nondiabetic older adults.

Keywords Metformin, Aging, Vaccination, Immune exhaustion, Geroscience-guided clinical trial

Th Telomer kaybını önlemek

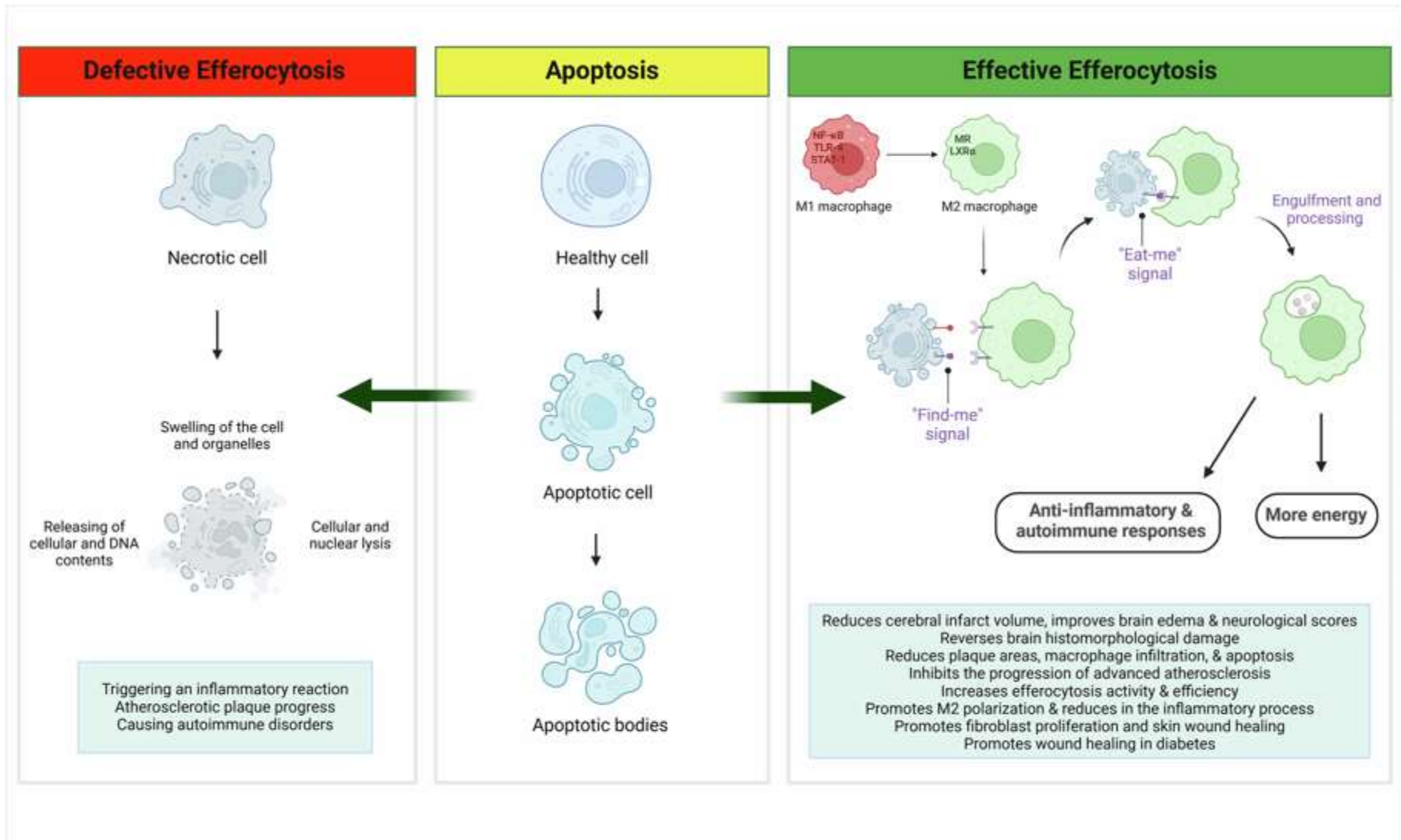
- ▶ **Telomerler**, kromozomların uçlarını koruyan ve hücresel ömrü uzatan tekrarlayan diziler grubudur.
- ▶ Yaşam saati olarak telomerler, hücre bölünmesi ve yaşlanmayla kademeli olarak kısalır.
- ▶ **Telomeraz**, T hücresi çoğalmasının neden olduğu telomer kaybını hafifletmek için telomer onarımını uzatabilir, ancak telomeraz aktivasyonu T hücrelerini immünoşenesanstan korumakta yetersizdir.

Th Telomer kaybını önlemek

- ▶ T hücreleri, APC'lerden hücre dışı veziküllerdeki (EVs) telomerleri alarak telomerlerini uzatır.
- ▶ Farelerde yapılan in vivo deneyler, **telomer içeren EV'lerin**
 - ▶ Antijene özgü T hücresi genişlemesini, kök hücre benzeri bellek T hücrelerini ve merkezi bellek hücresi çoğalmasını ortaya çıkarabileceğini bulmuştur.
- ▶ Telomer taşıyan veziküllerin T hücresi immünoşenesansını engellemek için potansiyel bir strateji olabilir ve yaşlı bireylere yönelik aşılarda tasarımıda kullanılabilir

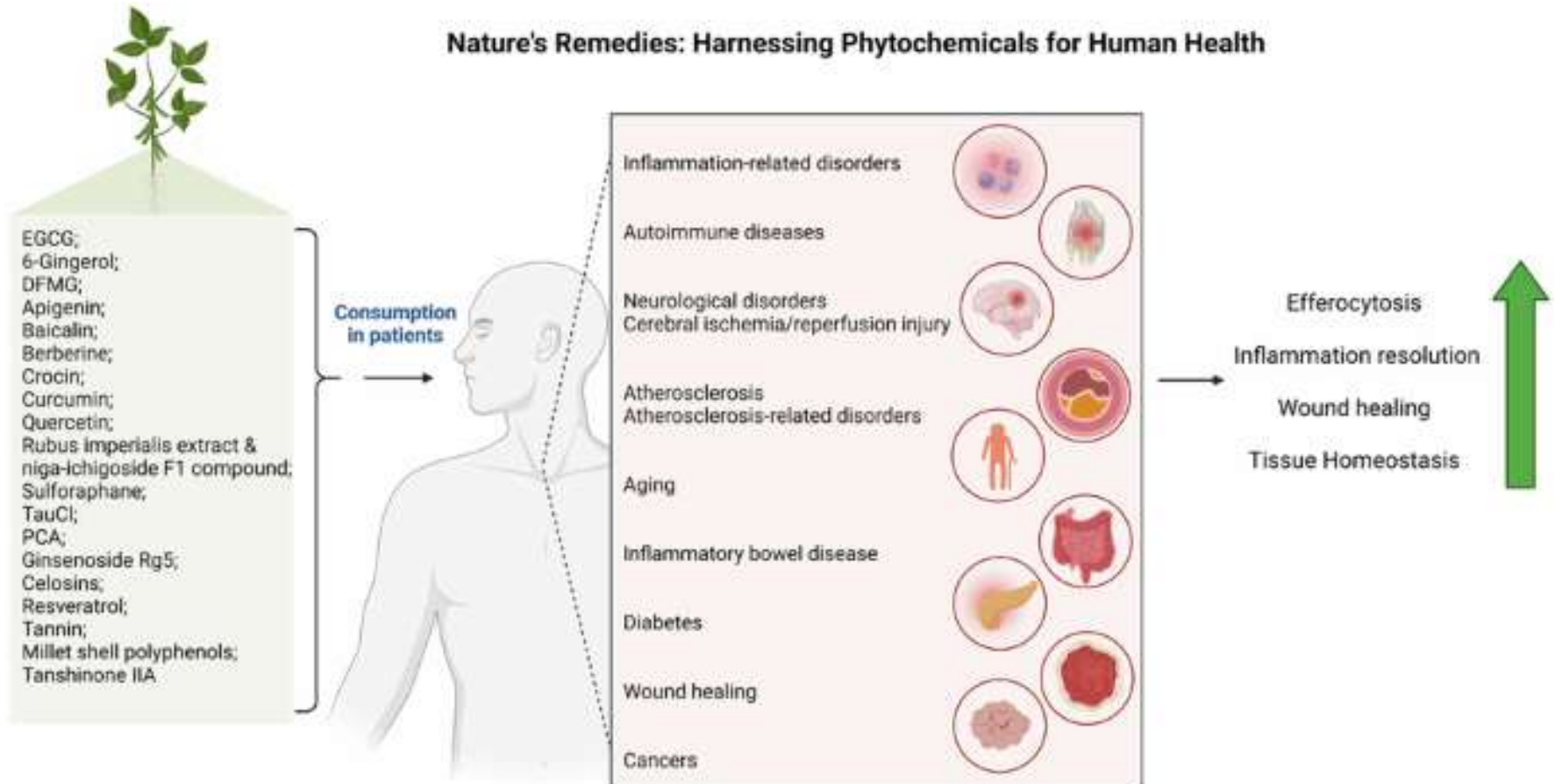
Lanna, A. et al. An intercellular transfer of telomeres rescues T cells from senescence and promotes long-term immunological memory. Nat. Cell Biol. 24, 1461–1474 (2022).

Efferositoz – immÜN yaşlanma



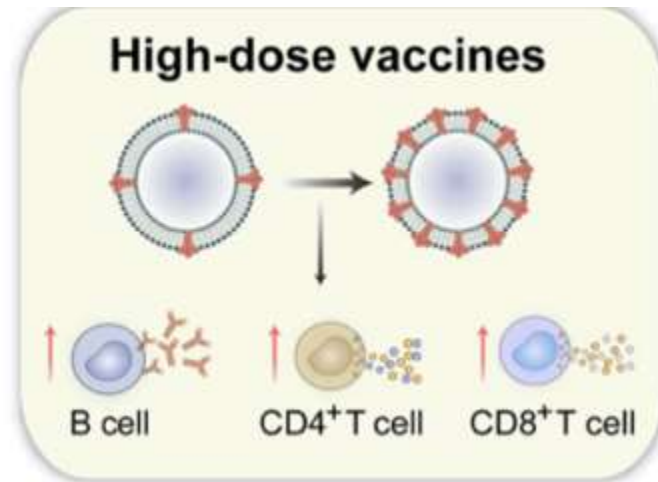
Efferositozu artırmak İnflammagingi azaltabilir

Nature's Remedies: Harnessing Phytochemicals for Human Health



Yaşlılarda etkili aşılama stratejileri-Var olanlar

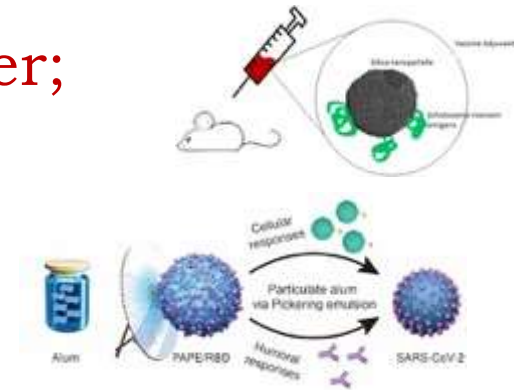
- Yüksek doz aşı
 - Geleneksel aşılarla karşılaştırıldığında, yüksek doz influenza aşısı **dört kat daha fazla hemagglutinin antijen dozu sağlayabilir** ve 65 yaş üstü kişilerde immünojenisiteyi ve aşı gücünü artırabilir.



Gravenstein, S. et al. Comparative effectiveness of high-dose versus standard-dose influenza vaccination on numbers of US nursing home residents admitted to hospital: a cluster-randomised trial. *Lancet Respir. Med.* 5, 738–746 (2017).

Yüksek doz Antijen temininde taşıma modelleri

- ▶ **Mikropartikül** taşıyıcılar nanopartikülден daha çok ag taşıyabilir
- ▶ **Geniş yüzey alanı olan partiküller;**
 - ▶ Metal-organik çatı
 - ▶ Mesoporus slika
 - ▶ Pickering emülsiyon



- ▶ Sun, Y.. *Nanomicro Lett.* 12, 103 (2020).
- ▶ Hong, X. *Sci. Adv.* 6, eaaz4462 (2020).
- ▶ Xia, Y.. *Nat. Mater.* 17, 187–194 (2018).

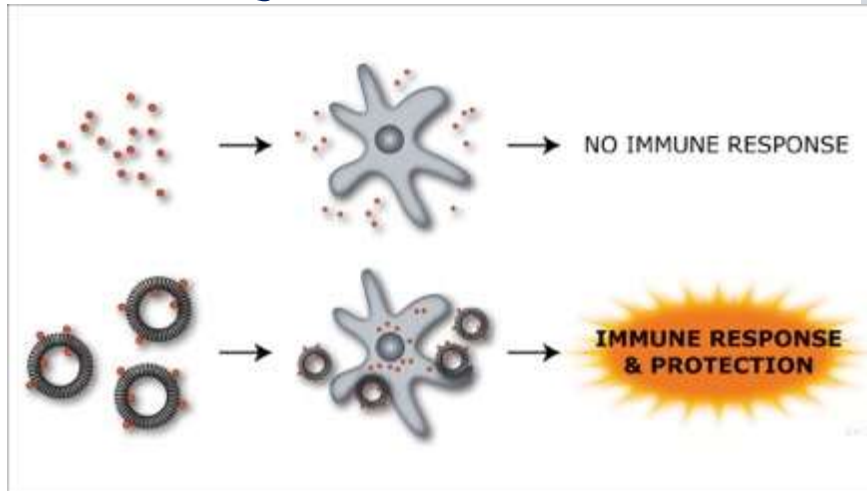
▶ Self-assembled nanopartikül

- ▶ Zhao, J. et al. A minimalist binary vaccine carrier for personalized postoperative cancer vaccine therapy. *Adv. Mater.* 34, e2109254 (2022).

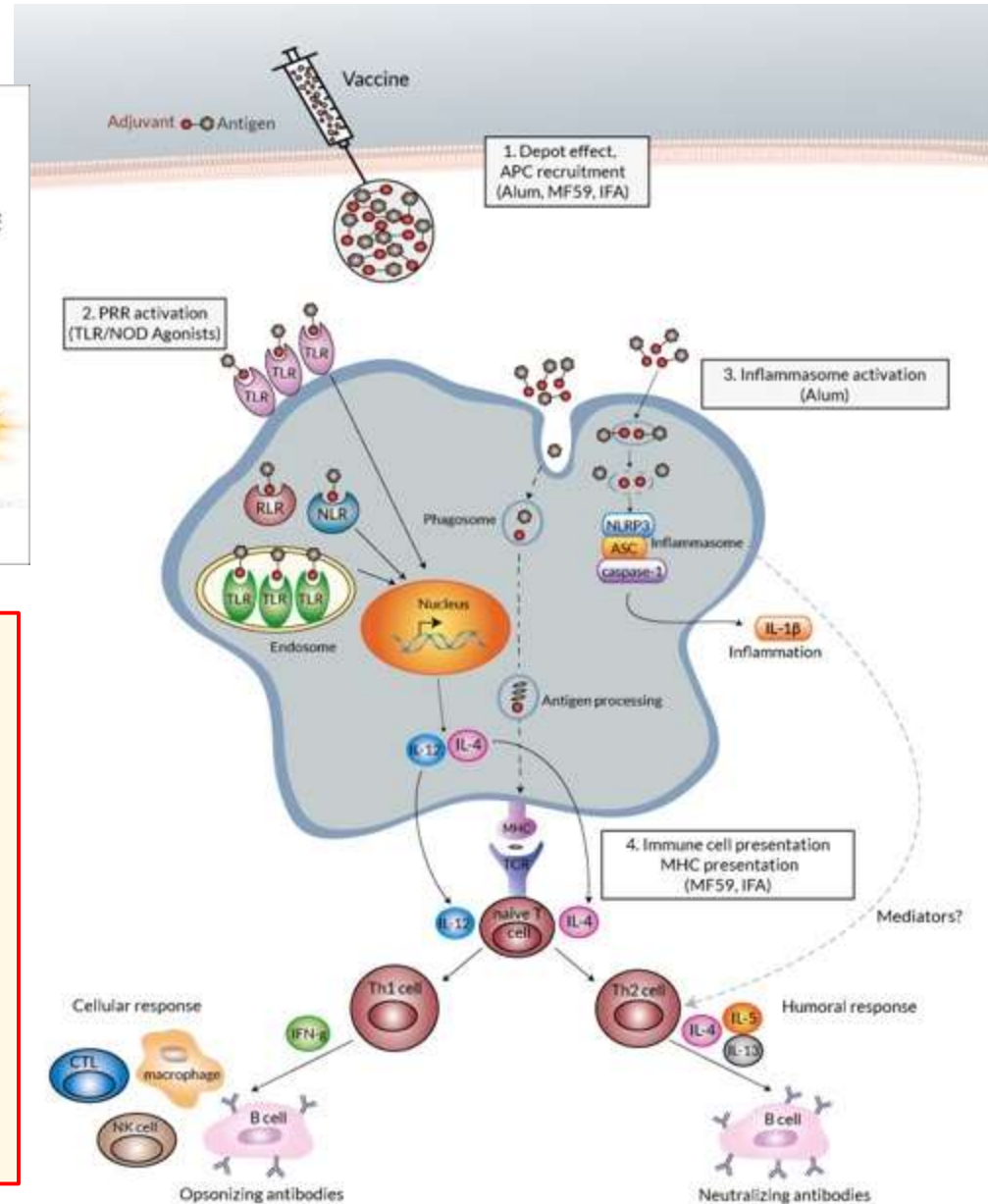
Multivalent Aşılar

- ▶ Üç değerlikli ve tek değerlikli influenza aşılarının karşılaştırılması, çok değerlikli aşıların daha geniş heterotipik ve çapraz koruma kapsamı oluşturabildiğini göstermiştir.
 - ▶ Hernandez-Davies, J. E. et al. Administration of multivalent influenza virus recombinant hemagglutinin vaccine in combination-adjuvant elicits broad reactivity beyond the vaccine components. Front. Immunol. 12, 692151 (2021).
- ▶ 13 valanlı, 20, 23 valanlı pnömokok aşıları

Adjuvan

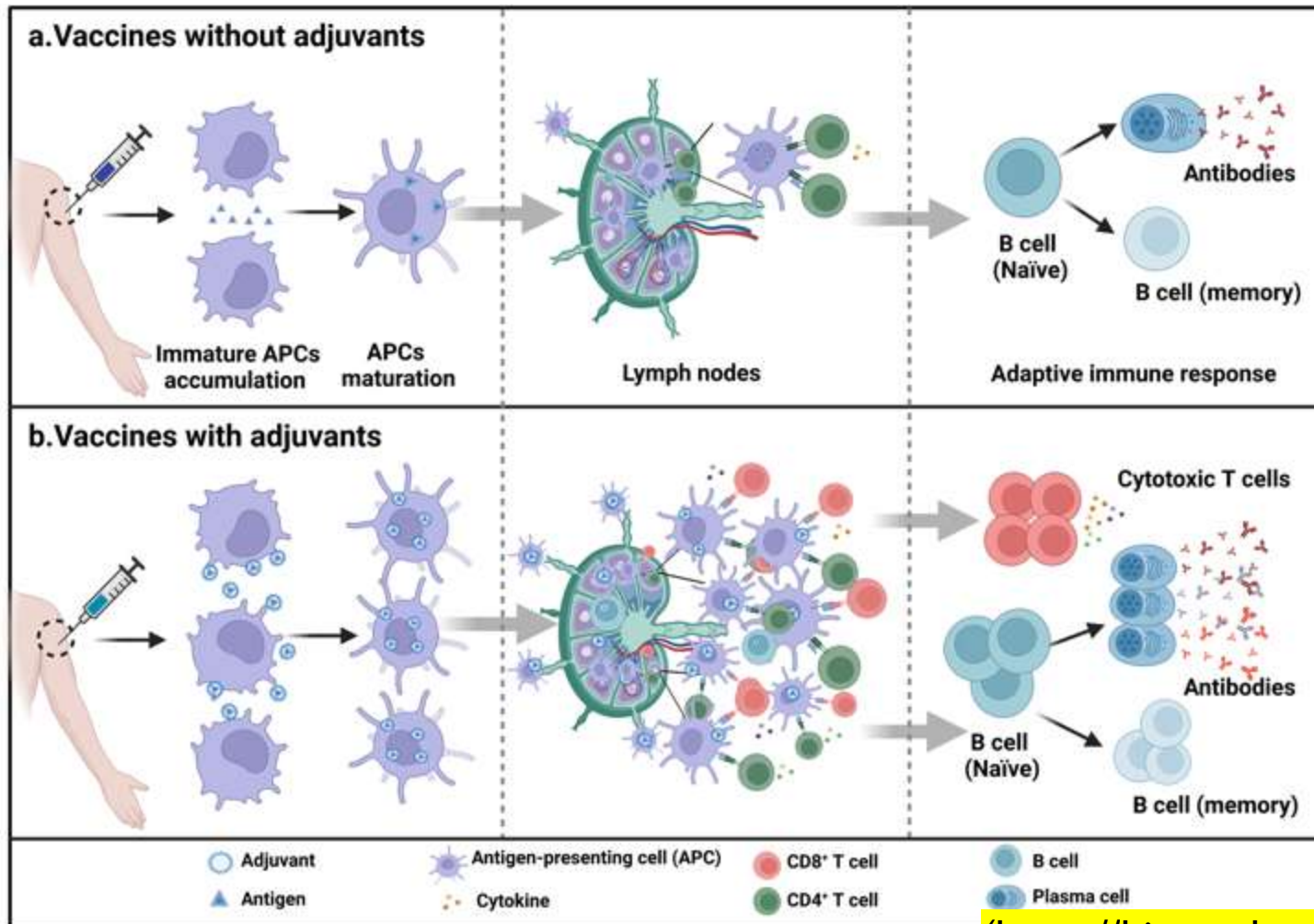


- 1-Inorganik bileşikler: potasyum alum, $\text{Al}(\text{OH})\text{AlPO}_4$, kalsiyum fosfat hidroksit
- 2-Yağlar: parafin yağı, propolis (preklinik çalışmalarda), Adjuvan 65 (fıstık yağına dayalıdır.)
- 3-Bakteri ürünleri: ölü bakteri (*B. pertusis*), *M. Tbc*, toksinler
- 4-Bitki sponinleri (Quillaja,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



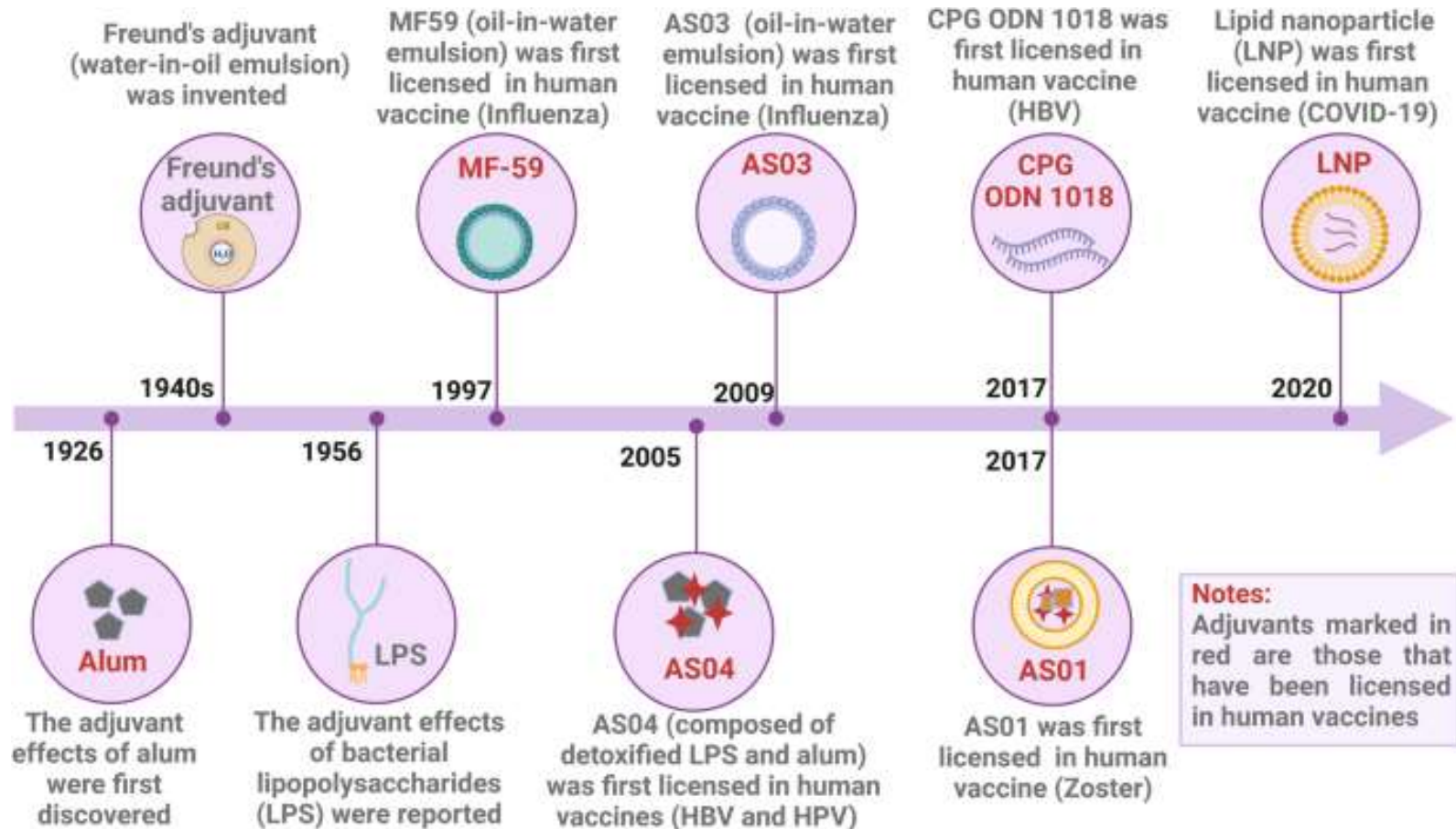
Adjuvan

APCc maturasyonu, sayısı, APC-TL etkileşimi, Th-sitokin



(<https://biorender.com/>)

Adjuvan



Design strategy	Pathogen	Vaccine information
High-dose vaccines	Influenza virus	Fluzone * (provide four times more antigen)
Multivalent vaccines	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	PCV13 (13-valent pneumococcal conjugate vaccine)
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	PPSV23 (23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine)
Adjuvanted vaccines	Influenza virus	Fluad * (containing MF59 adjuvant)
	Influenza virus	Pandemrix* (containing AS03 adjuvant)
	Influenza virus	Containing Matrix M-1 saponin complex adjuvant
	Influenza virus	Containing TLR 7/8 agonist resiquimod
	Herpes zoster	Shingrix * (containing AS01 adjuvant)
	Respiratory syncytial virus	Arexvy * (containing AS01 adjuvant)
	SARS-CoV-2	TLR9 agonists synergizes with aluminum hydroxide adjuvant
	Inhibiting chronic inflammation	p38 MAPK inhibitor
	/	mTOR inhibitor (rapamycin)
	/	COX-2 inhibitor
	/	NF-κB inhibitor
Inhibiting immunosenescence	SARS-CoV-2 or influenza virus	Spermidine (Dietary Supplement) to restore autophagy in T and B cells
	Influenza virus	Metformin to restore autophagy in T and B cells
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Metformin to restore autophagy in T and B cells
mRNA vaccines	SARS-CoV-2	BNT162b2 and mRNA-1273
Boost vaccination	SARS-CoV-2	A third booster dose
Delayed interval vaccination	SARS-CoV-2	The interval between the two doses was extended from 3 weeks to 11-12 weeks
Intradermal injection	Influenza virus	Intanza * (increase antigen presentation)

Adjuvanted vaccines

MF59



AS03



AS01



TLR agonists



MPL Flagellin CpG

Other adjuvant combinations

- ▶ Influenza
- ▶ RSV
- ▶ VZV
- ▶ HBV
- ▶ Malarya
- ▶ SARS-COV2
- ▶ Pnömokok

MF59

- ▶ Yağ içinde su emülsiyonu MF59'u (skualen yağının yağ içinde su emülsiyonu) içerir.
- ▶ MF59, sitokin ve kemokin salgılanmasını indükler, monositler ve nötrofilleri enjeksiyon bölgesine çeker ve antijenlerin lenf düğümlerine taşınmasını teşvik eder.
- ▶ Flud® influenza
 - ▶ 1997 yılında İtalya'da lisans
 - ▶ Yaşlı bireylerde etkili
 - ▶ Enfeksiyon oranlarını ve Hastaneye yatışları azaltır
 - ▶ influenza virüsü antijenine özgü antikor miktarını ve serum konversiyon oranını önemli ölçüde artırır.

▶ Ciabattini, A. et al. Vaccination in the elderly: the challenge of immune changes with aging. Semin. Immunol. 40, 83–94 (2018).

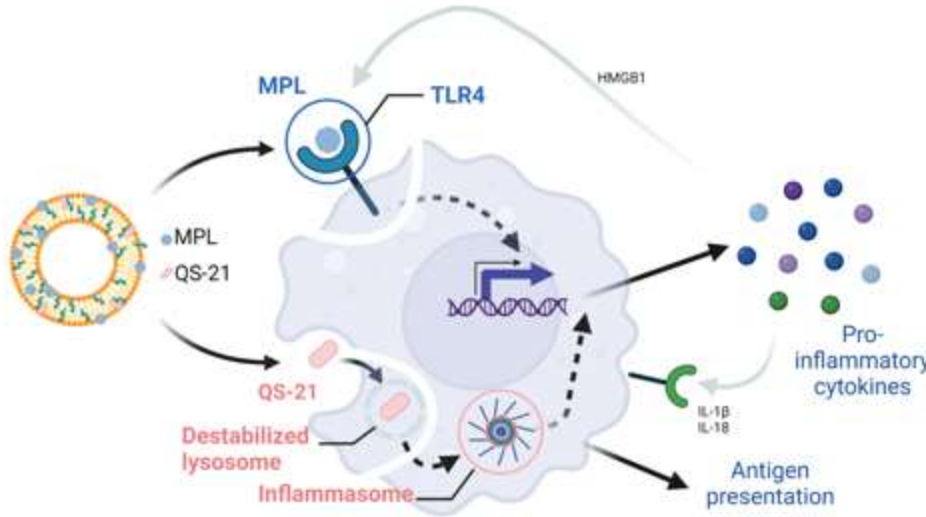
AS03

- ▶ **α - tokoferol** bileşenleri içerir
- ▶ LN'da inflamatuvar sitokinlerin ve kemokin kodlayan genlerin ifadesini güçlü bir şekilde artırır
- ▶ **CD4+T hücre yanıtını aktive eder, nötralize edici Ab ve daha fazla bellek B hücrelerinin sürekli üretimine yol açabilir**
 - ▶ Morel, S. et al. Adjuvant System AS03 containing α -tocopherol modulates innate immune response and leads to improved adaptive immunity. Vaccine 29, 2461–2473 (2011).
- ▶ İnfluenza aşılarında **(Pandemrix®)** kullanılır ve yaşlılarda immüniteyi artırır

AS01

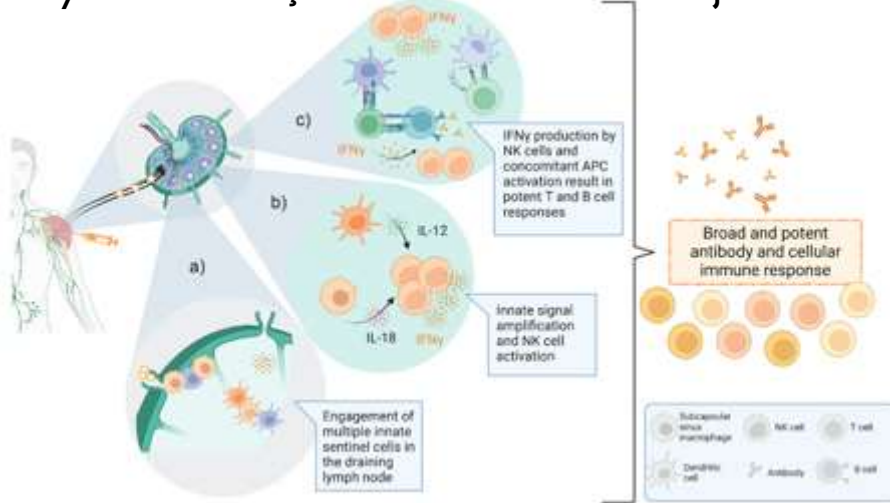
- ▶ **Saponin** QS21 ve TLR4 agonisti monofosforil lipid A (**MPLA**) kullanan lipozom bazlı bir aşı adjuvan sistemidir.
 - ▶ **Humoral ve selluler immüniteyi artırır**
 - ▶ Dendouga, N., Fochesato, M., Lockman, L., Mossman, S. & Giannini, S. L. Cell-mediated immune responses to a varicella-zoster virus glycoprotein E vaccine using both a TLR agonist and QS21 in mice. *Vaccine* 30, 3126–3135 (2012).
- ▶ **MPLA**, TLR4 aktivasyonu yoluyla APC'leri doğrudan aktive edebilir, böylece kostimülatör molekül ekspresyonunu ve sitokin salgılanmasını uyarabilir.
- ▶ **QS-21**, subkapsüler sinüs makrofajlarında kaspaz-1'i aktive eder ve sitotoksik CD8+T hücrelerini aktive eder.

AS01 Etki Mekanizması



MPL ve QS-21 aynı hücre üzerinde aynı anda veya farklı hücreler üzerinde etki gösterebilir.

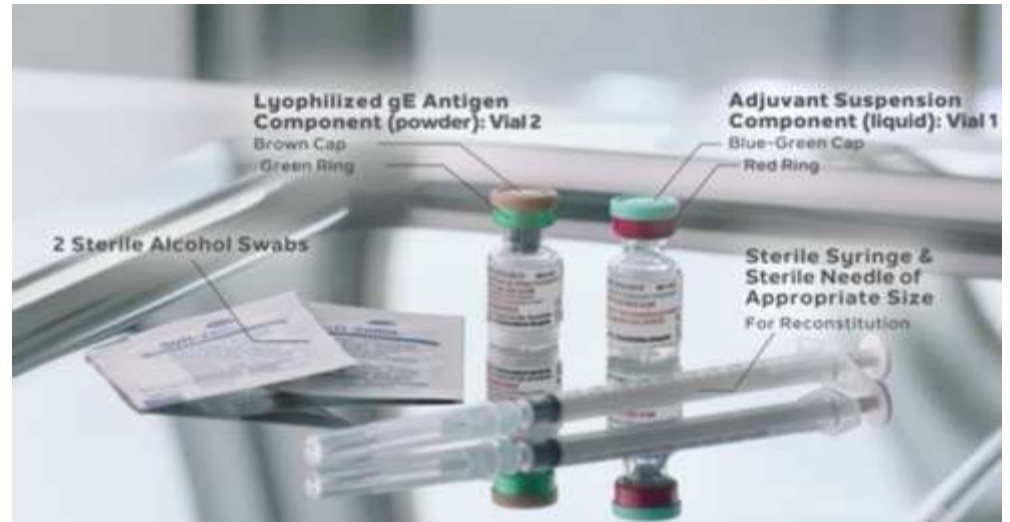
Enjeksiyondan birkaç saat sonra AS01 ve antijen LN'a ulaşır.



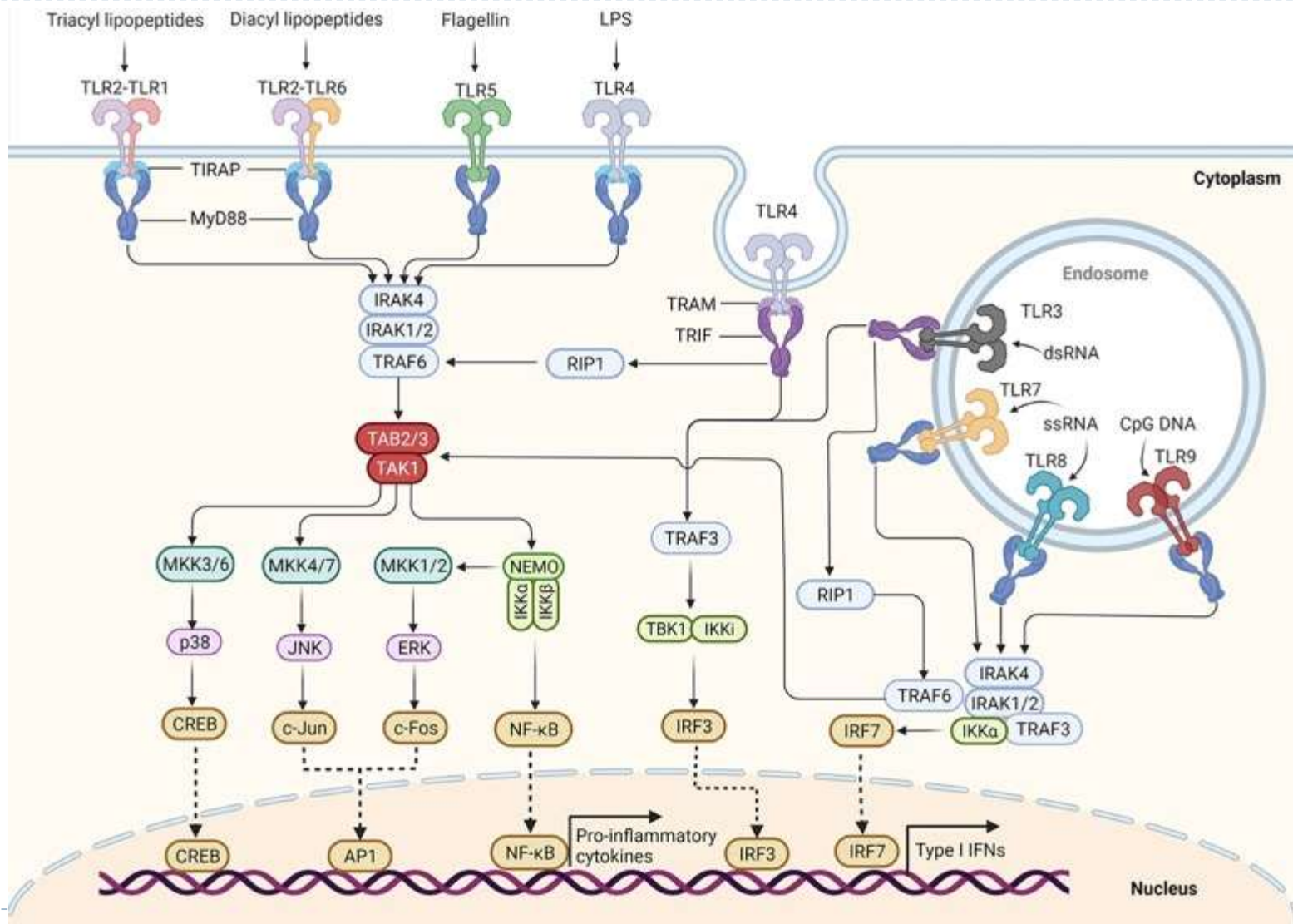
- Kemokinler salınır, çeşitli DC popülasyonunun infiltrasyonu. Yerleşik makrofajlar aktive olur.
- DCs ve M'lar IL-12 ve IL-18 salgılayarak doğal bağışıklık aktivasyonunu güçlendirir, yerleşik NK hücrelerini aktive eder.
- Bu etkiler Ag-spesifik TL oluşumuyla sonuçlanır ve bu da BL aktivasyonunu/olgunlaşmasını destekler. Güçlü CD4+ TL ve humoral yanıt oluşur.

AS01

- ▶ Adjuvanlı rekombinant **herpes zoster aşısı (Shingrix®)** AS01 ve glikoprotein E içerir;
- ▶ 50 yaş ve üzeri kişilerde %97 oranında etkili bulunmuştur.
 - ▶ Lal, H. et al. Efficacy of an adjuvanted herpes zoster subunit vaccine in older adults. N. Engl. J. Med. 372, 2087–2096 (2015).

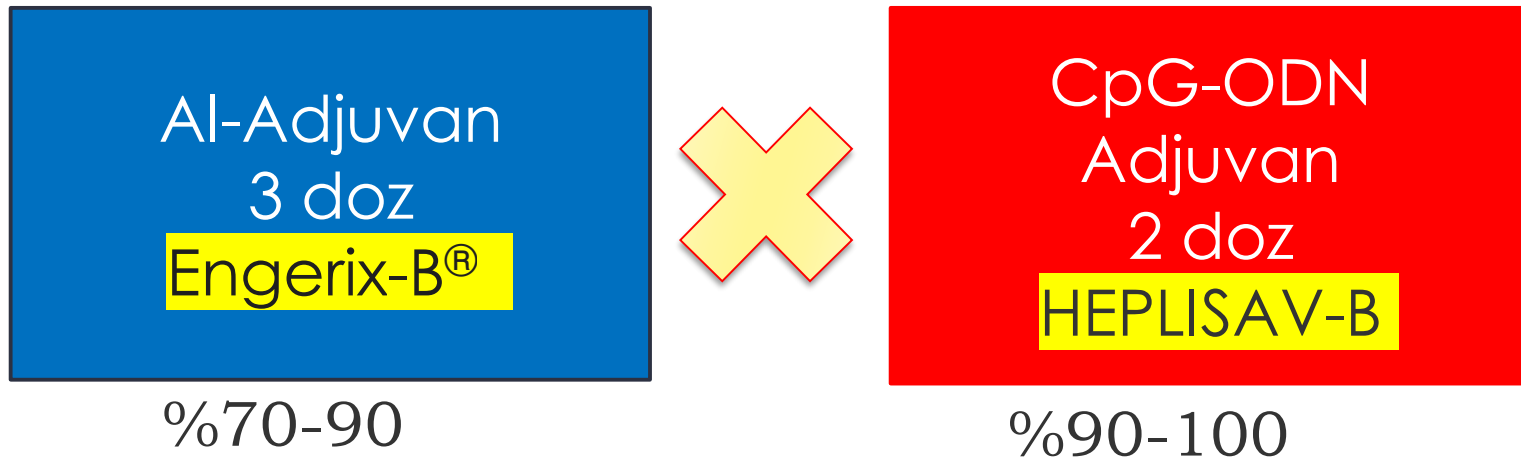


TLR agonostleri



TLR agonostleri

- ▶ CpG-ODN,
 - ▶ TLR9'u aktive eder
 - ▶ B hücrelerinin çoğalmasını ve aktivasyonu



Yaşlı yetişkinlerde daha yüksek serum koruma seviyeleriyle sonuçlanmıştır

Lee, G. H., & Lim, S. G. (2021). CpG-Adjuvanted Hepatitis B Vaccine (HEPLISAV-B®) Update. *Expert Review of Vaccines*, 20(5), 487–495

TLR5 agonistleri

- ▶ **Flagellin** bağımlı TLR5 ekspresyonunun ve sinyallemesinin, genç bireylerdeki makrofajlarda görülenlere benzer şekilde, yaşlı bireylerdeki makrofajlarda da iyi korunur
- ▶ Yaşlı farelerde; **Flagellin ile adjuvanlanmış pnömokok** yüzey proteini A aşısı,
 - ▶ Daha yüksek düzeyde spesifik IgG ve IgA tepkileri üretti ve *Streptococcus pneumoniae*'ye karşı yüksek bir koruyucu etki gösterdi
 - ▶ **Flagellin bağımlı TLR5, yaşlı yetişkinler için umut vadeden bir immün adjuvandır**

Lim, J. S. Flagellin-dependent TLR5/caveolin-1 as a promising immune activator in immunosenescence. *Aging Cell* 14, 907–915 (2015).

TLR

- ▶ **TLR4**'ün hedeflenmesinin, MAdCAM-1+ stromal hücre aktivasyonunu artırarak bağışıklamaya karşı GC yanıtını tetiklemektedir

Denton, A. E. Targeting TLR4 during vaccination boosts MAdCAM-1+lymphoid stromal cell activation and promotes the aged germinal center response. Sci. Immunol. 7, eabk0018 (2022).

- ▶ **TLR7/TLR8** ve **TLR4** kombinasyonu yaşlı yetişkinlerdeki DC'lerde daha yüksek sitokin salgılanmasına yol açar
 - Bu sinerjik etki, **MyD88** ve **TRIF-bağımlı** sinyal iletim yollarının kombine aktivasyonundan kaynaklanıyor olabilir.

Zareian, N. Triggering of toll-like receptors in old individuals. Relevance for vaccination. Curr. Pharm. Des. 25,4163–4167 (2019).

Kronik inflamasyonunun engellenmesi

- ▶ Aşılamadan önce bazal inflamasyonun düzenlenmesi, bağışıklık tepkilerini ortaya çıkarmak için potansiyel aday
- ▶ Aşılamadan önce
 - ▶ p38 mitogen aktive edici protein kinaz (MAPK) veya mTOR inhibitörleri uygulanarak yaşlılarda kronik inflamasyonun azaltılması amaçlanmıştır.
 - ▶ Lokal rapamisin tedavisi antikor titresinde %20 artışa ve inhibitör CD4+ ve CD8+ T hücrelerinin sayısında azalmaya yol açtı.
 - ▶ Mannick, J. B. et al. mTOR inhibition improves immune function in the elderly. Sci. Transl. Med. 6, 268ra179 (2014).

Kronik inflamasyonunun engellenmesi

▶ Quercetin

- ▶ Polifenollerin flavonoid grubundan bir bitki flavonolü
- ▶ Birçok meyve, sebze, yaprak, tohum ve tahılda bulunur; kapari, kırmızı soğan ve kara lahanada boldur

▶ Metformin



Keçi sedefi

▶ Spermidine

- ▶ alifatik poliamin
- ▶ Eskimiş peynir, mantar, soya ürünleri, baklagiller, mısır ve tam tahıllar

▶ Epigallocatechin gallate (EGCG) – yeşil çay

- ▶ anti-inflamatuar, antioksidan, antitümör ve anti-bakteriyel aktivite