

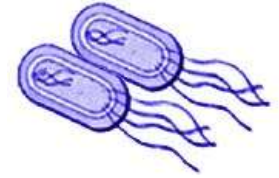
AŞILARA KARŞI İMMÜN YANITIN MEKANİZMALARI

Prof.Dr.Ali İNAL
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi
İmmünoloji AD

Aşı İmmünolojisi

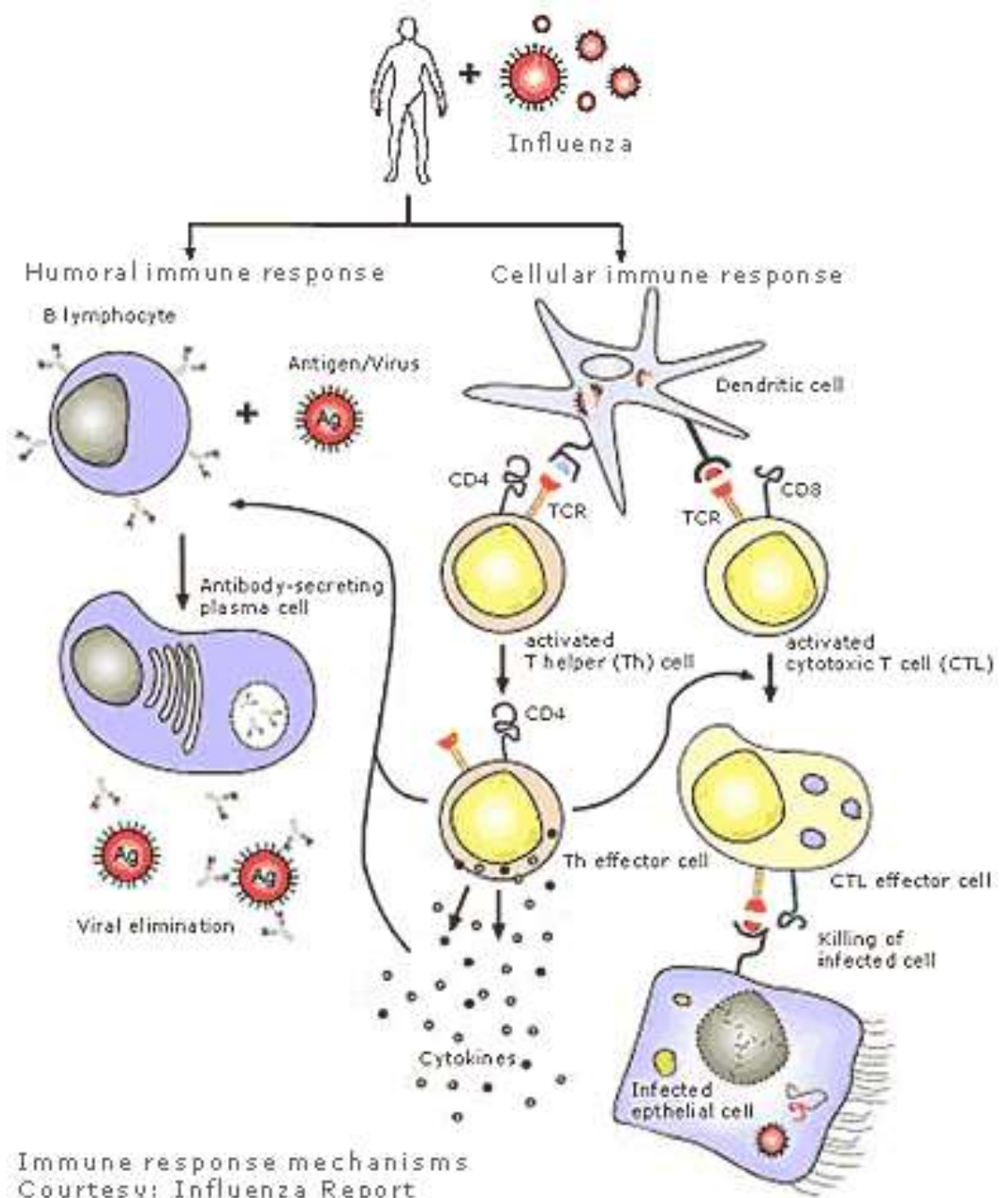
- **Aşılarla Korunma sağlayan bağışıklık mekanizmasını anlamak önemlidir**
- **Bu anlayış,anl zamanda daha etkili aşıların tasarlanmasına rehberlik etmektedir**

Bağıışıklık Yanıtına Genel Bakış



- Vücuda bir mikroorganizma girdiğinde bağışıklık sistemi enfeksiyon etkenini ortadan kaldırmak için bir yanıt verir.
- Doğal bağışıklık sistemi, birçok mikroorganizmada ortak olan antijenik yapıların (patojen ilişkili moleküler desenler/PAMPS) anında tanınmasına dayanır.
- Mikrobiyal antijenlere özgü benzersiz reseptörlere sahip T ve B lenfositlerinden oluşan adaptif bağışıklık sisteminin, yanıt vermesi ise zaman alır

Adaptive İmmün Yanıt (Kazanılmış)

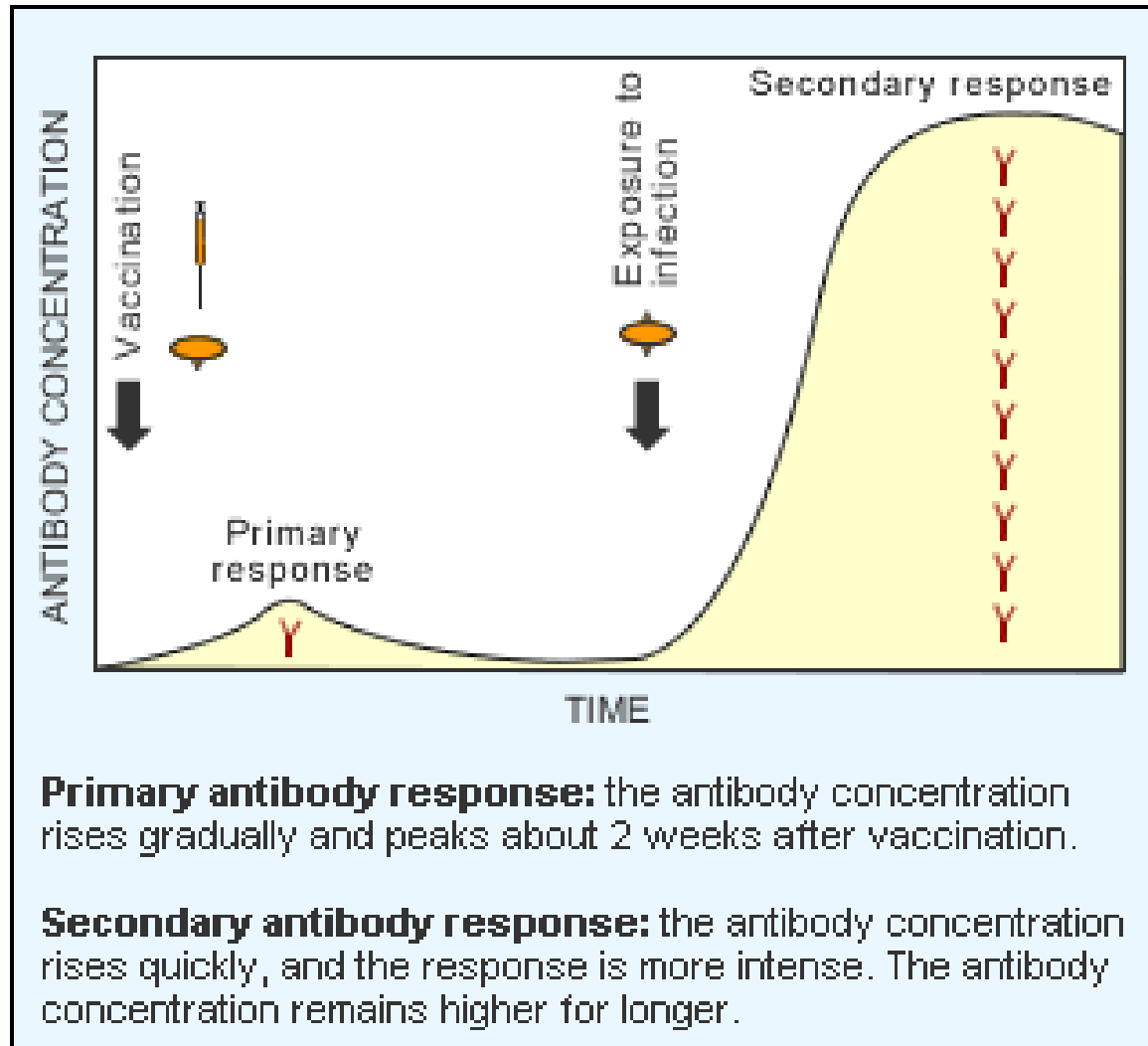


Aşılamada Hedef



- Belirli bir patojene/antijene karşı koruma sağlayacak yeterli sayıda antijen spesifik B ve T hücresi üretmek ve bunu sürdürmek.
- Başarılı aşılar mikroorganizmalara (virüsler ve bakteriler) karşıdır
- Mikroorganizmalar, immün cevaba müdahale eden karmaşık savunma mekanizmaları geliştirmiştir. Bunlardan bazıları şunlardır:
 - Moleküler Benzerlik(Mimicry)
 - Antijenin işlenmesinin Engellenmesi
 - Enfekte Hücre Apoptozisinin Önlenmesi

Birincil ve ikincil antikor yanıtları aşılama ve enfeksiyon



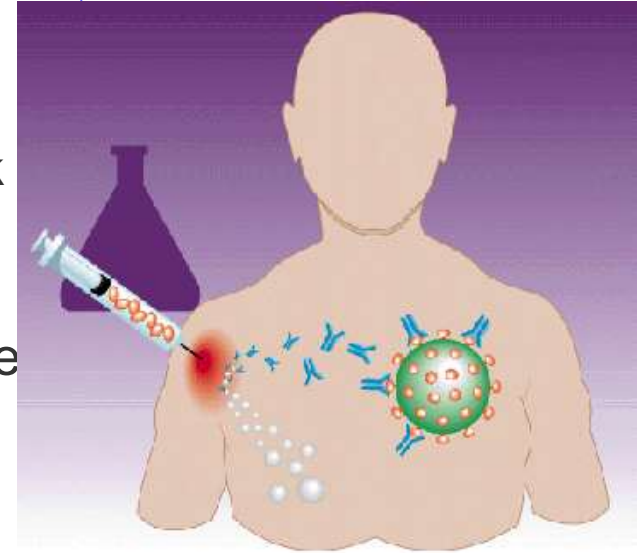
İnsanlarda bulaşıcı hastalıklara karşı mevcut aşılar

Disease	Type of vaccine used
Bacterial diseases	
Anthrax	Toxoid
Diphtheria	Toxoid
Tetanus	Toxoid
Pertussis	Killed bacteria (<i>Bordetella pertussis</i>) or acellular proteins
Typhoid fever	Killed bacteria (<i>Salmonella typhi</i>)
Paratyphoid fever	Killed bacteria (<i>Salmonella paratyphi</i>)
Cholera	Killed cells or cell extract (<i>Vibrio cholerae</i>)
Plague	Killed cells or cell extract (<i>Yersinia pestis</i>)
Tuberculosis	Attenuated strain of <i>Mycobacterium tuberculosis</i> (BCG)
Meningitis	Purified polysaccharide from <i>Neisseria meningitidis</i>
Bacterial pneumonia	Purified polysaccharide from <i>Streptococcus pneumoniae</i>
Typhus fever	Killed bacteria (<i>Rickettsia prowazekii</i>)
<i>Haemophilus influenzae</i> meningitis	Conjugated vaccine (polysaccharide of <i>Haemophilus influenzae</i> conjugated to protein)
Lyme disease	Recombinant membrane protein of <i>Borrelia burgdorferi</i>

Viral diseases	
Yellow fever	Attenuated virus
Measles	Attenuated virus
Mumps	Attenuated virus
Rubella	Attenuated virus
Polio	Attenuated virus (Sabin) or inactivated virus (Salk)
Influenza	Inactivated virus
Rabies	Inactivated virus (human) or attenuated virus (dogs and other animals)
Smallpox	Cross-reacting virus (vaccinia) ( Section 16.12)
Hepatitis A	Recombinant DNA vaccine
Hepatitis B	Recombinant DNA vaccine or inactivated virus
Varicella (chickenpox)	Attenuated virus

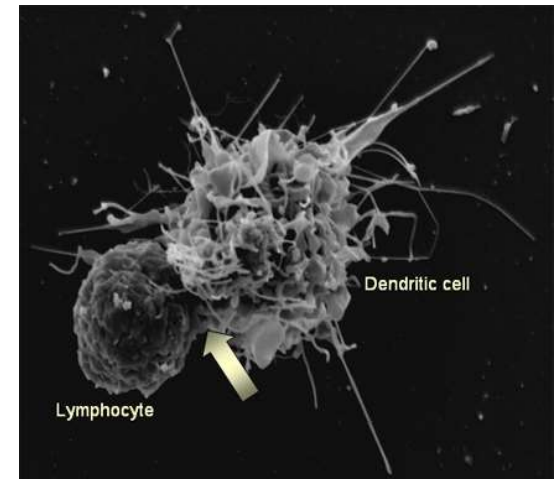
İmmün Cevap Aşamalarının Anlaşılması Aşıları geliştirilmesinde yardımcı olacaktır

- Bu aşamalara baktığımızda:
 1. İmmün cevabın başlatılması
 2. İmmünolojik Hafızanın geliştirilmesi
 3. Koruyucu aşı için uygun immün yanıtı belirlemek
- Mevcut zorluk, aşılarla ilişkin olumsuz olayların görülme sıklığını artırmadan güçlü immünojenite elde etmektir.

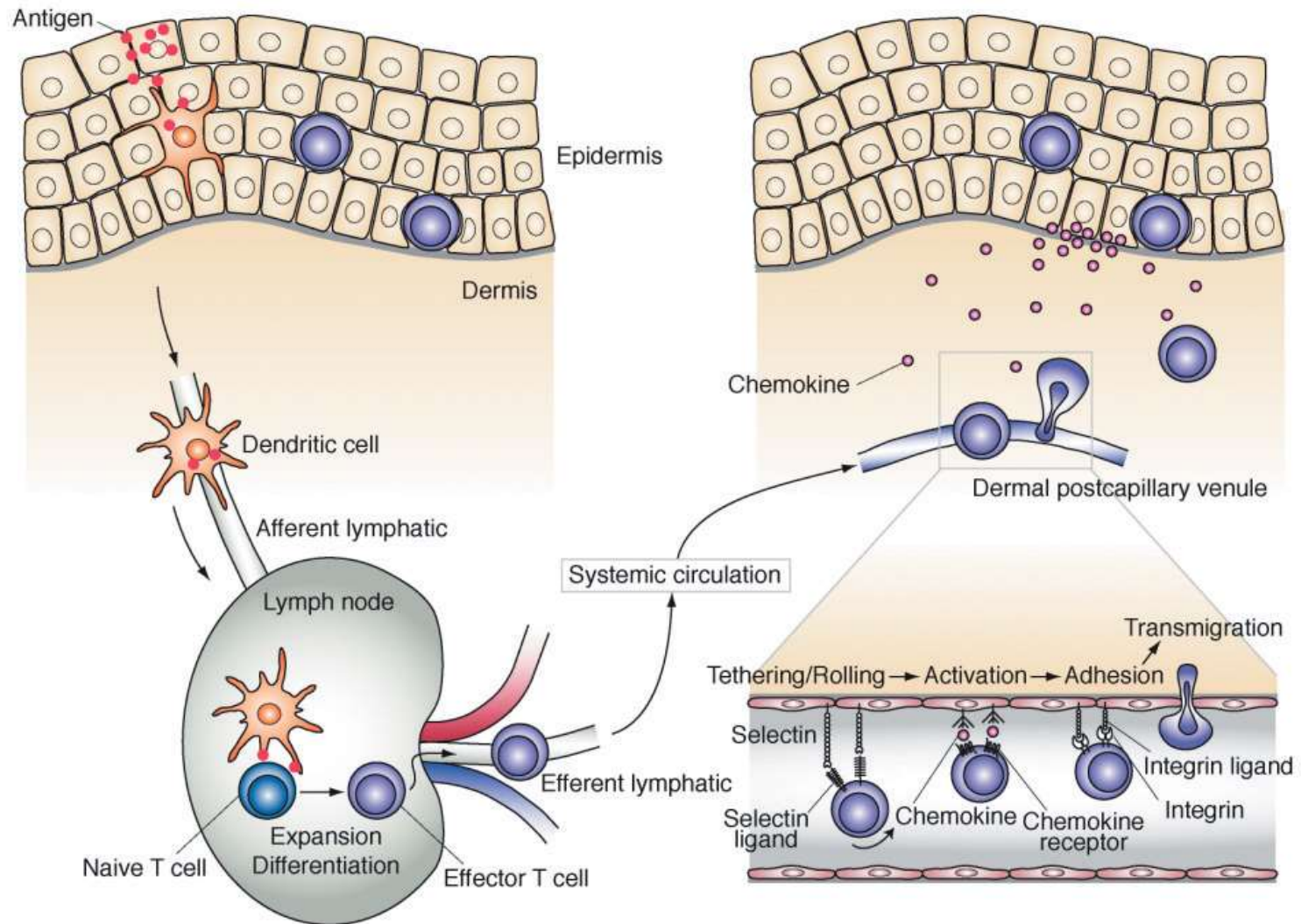


İmmün Yanıtın Başlatılması-Tehlike Sinyali

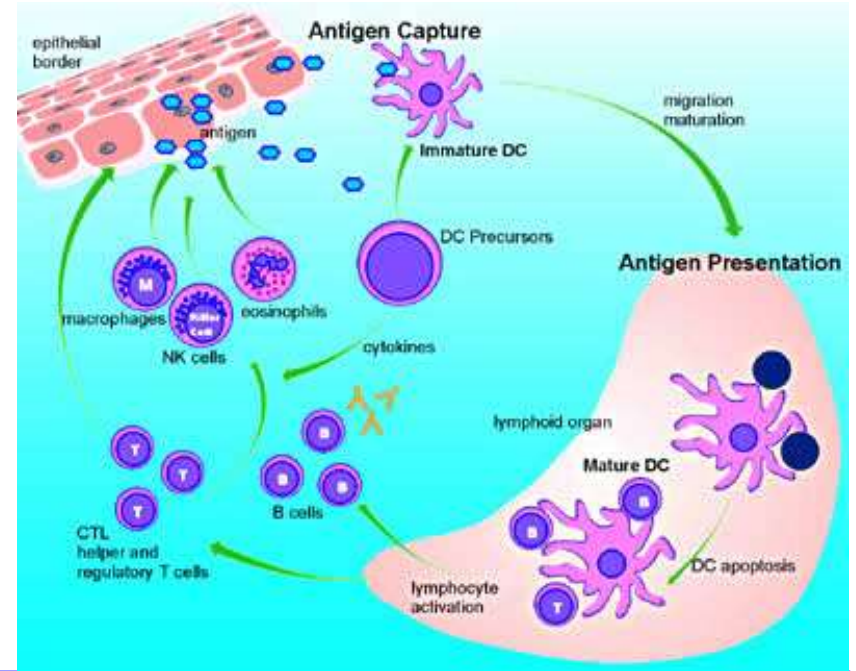
- **Bir antijenin yabancı, yani bir tehlike sinyali olarak tanınması gerekir .**
 - Patern tanıyan reseptörler aracılığı ile bağlanma
 - Doku Hasarı
- **İlk tanınma muhtemelen lenfoid olmayan dokudaki dendritik hücreler ve dokuda yerleşik makrofajlar tarafından sağlanır.**
- Dendritik hücrelerin aktivasyonu, birincil bağışıklık tepkisinin başlatılmasında çok önemlidir.
- Antijen alımının başlaması:
 1. Antijenin işlenmesi
 2. Lenf nodlarına hücre göçü
 3. Dendritik hücrelerin olgunlaşması



İmmün Yanıtın Başlatılması-Tehlike Sinyali

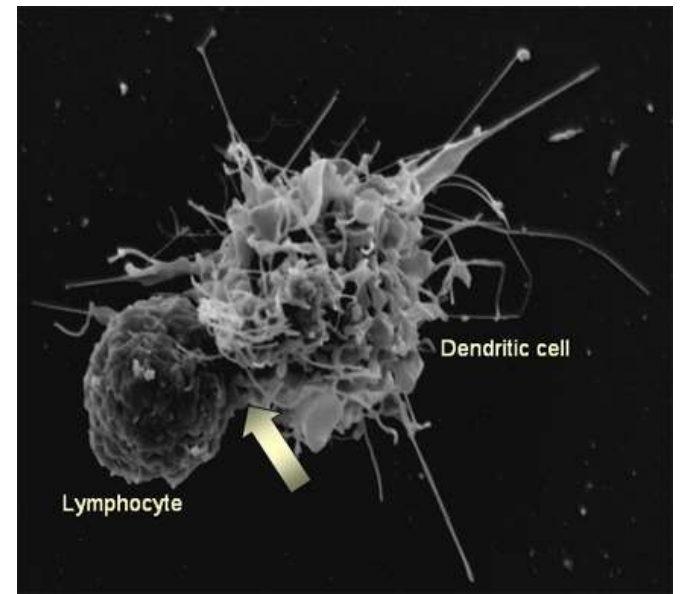


İmmün Yanıtın Başlatılması-Antijenin işlenmesi



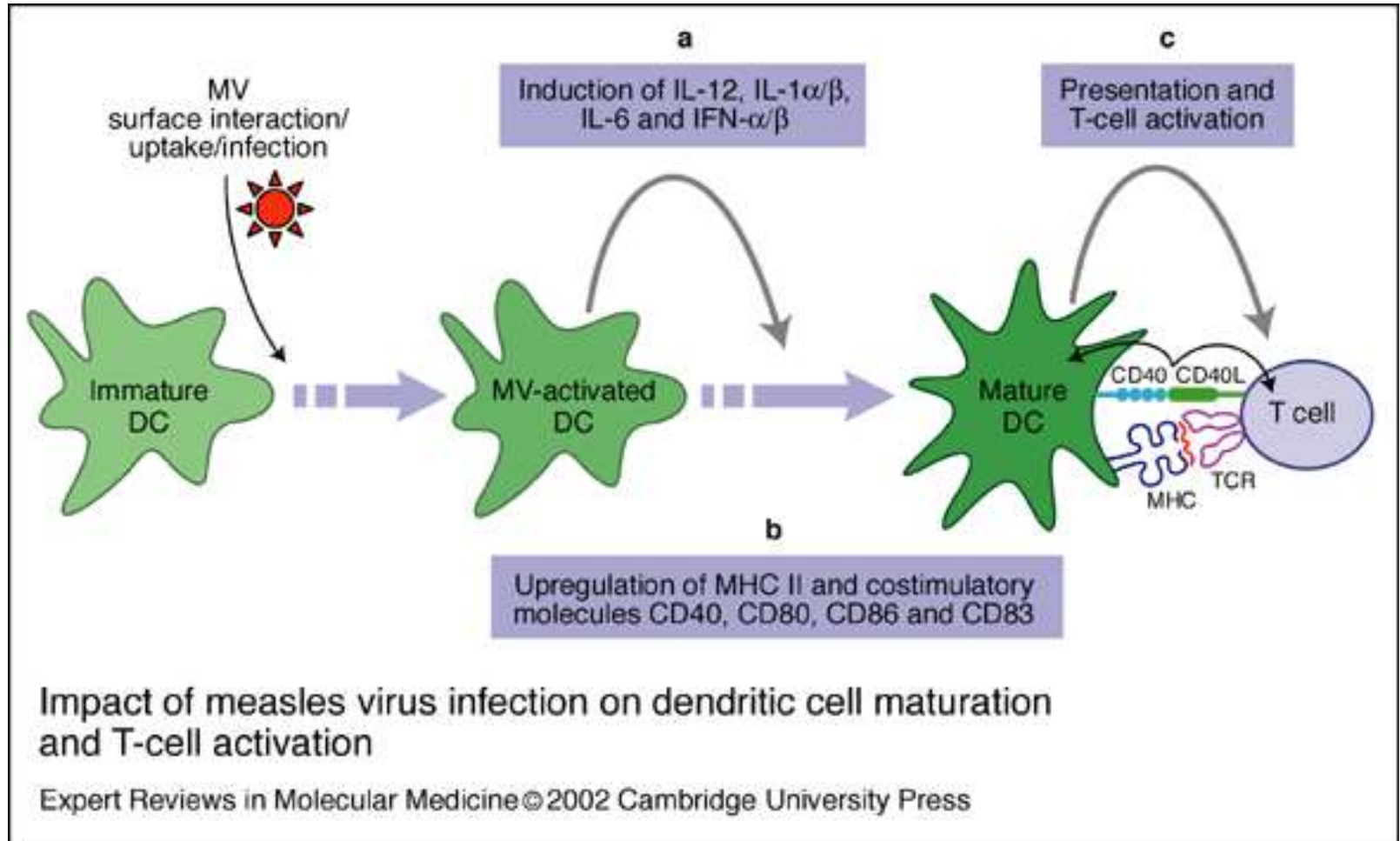
- Hücrelere endositozla giren antijenler (bakteri gibi) lizozomal veziküllerde parçalanır.
- Peptitler hücre yüzeyine taşınmak üzere MHC II moleküllerine yüklenir
- Hücrede sentezlenen antijenler (virüsler gibi) proteazomlar tarafından peptitlere parçalanır ve MHC I moleküllerine yüklenmek ve hücre yüzeyine taşınmak üzere endoplazmik retikuluma taşınır.
- Böylece MHC moleküllerinin yüzey ekspresyonu artar

Dendritik Hücrelerin Göçü ve Olgunlaşması



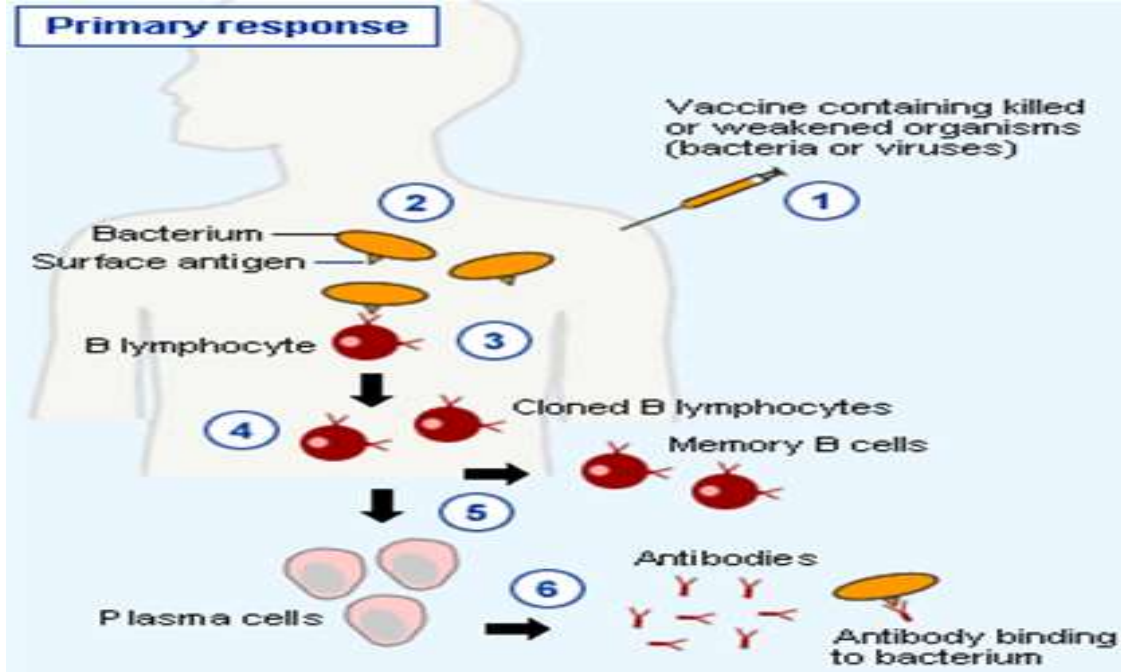
- Antijen sunan dendritik hücreler dokulardan lenf düğümlerine göç eder..
 - Bu göç kemokin reseptörleri tarafından kontrol edilir
- Dendritik hücreler, T hücreleriyle etkileşim için ihtiyaç duyulan yüzey moleküllerinin daha fazlasını sergilemek üzere olgunlaşır
 - CD40, B7 T hücre aktivasyonuna yardımcı uyarıcı sinyaller iletir

Kızamık Enfeksiyonunda Dendritik Hücre Matürasyonu



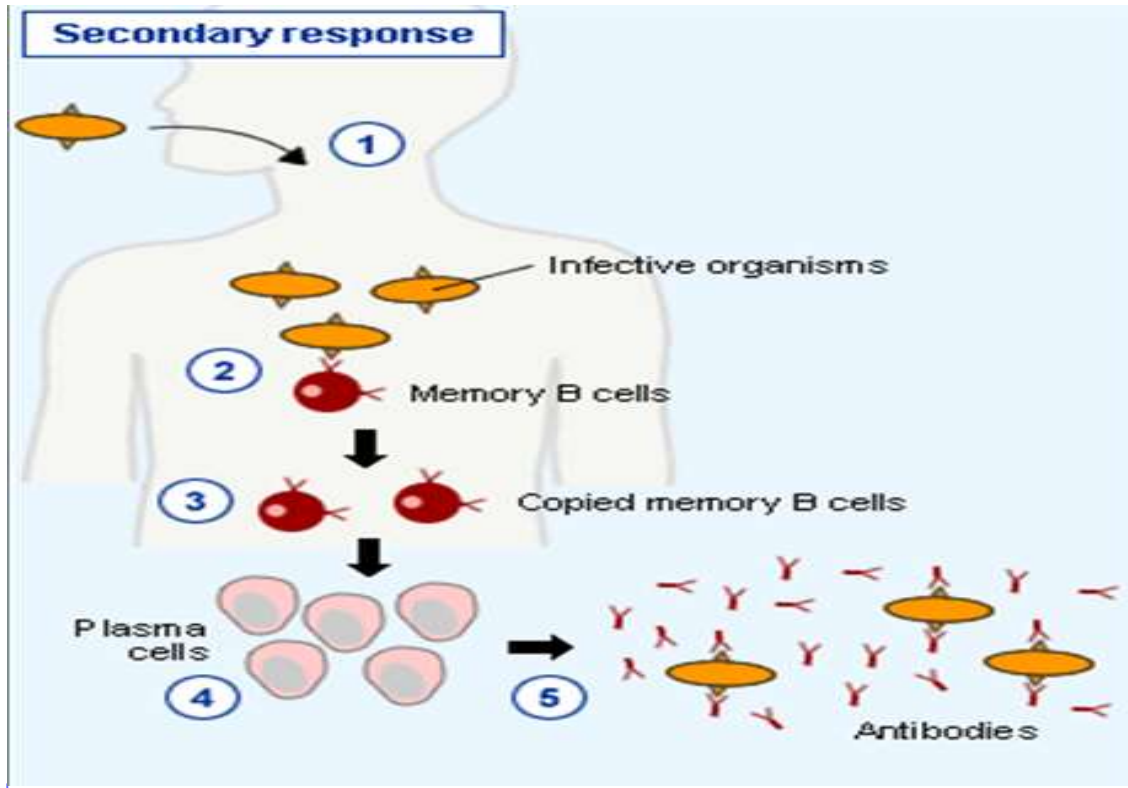
Aşılamada Primer İmmün Cevap

En güncel aşılar
koruyucu
antikorlar
oluşturur



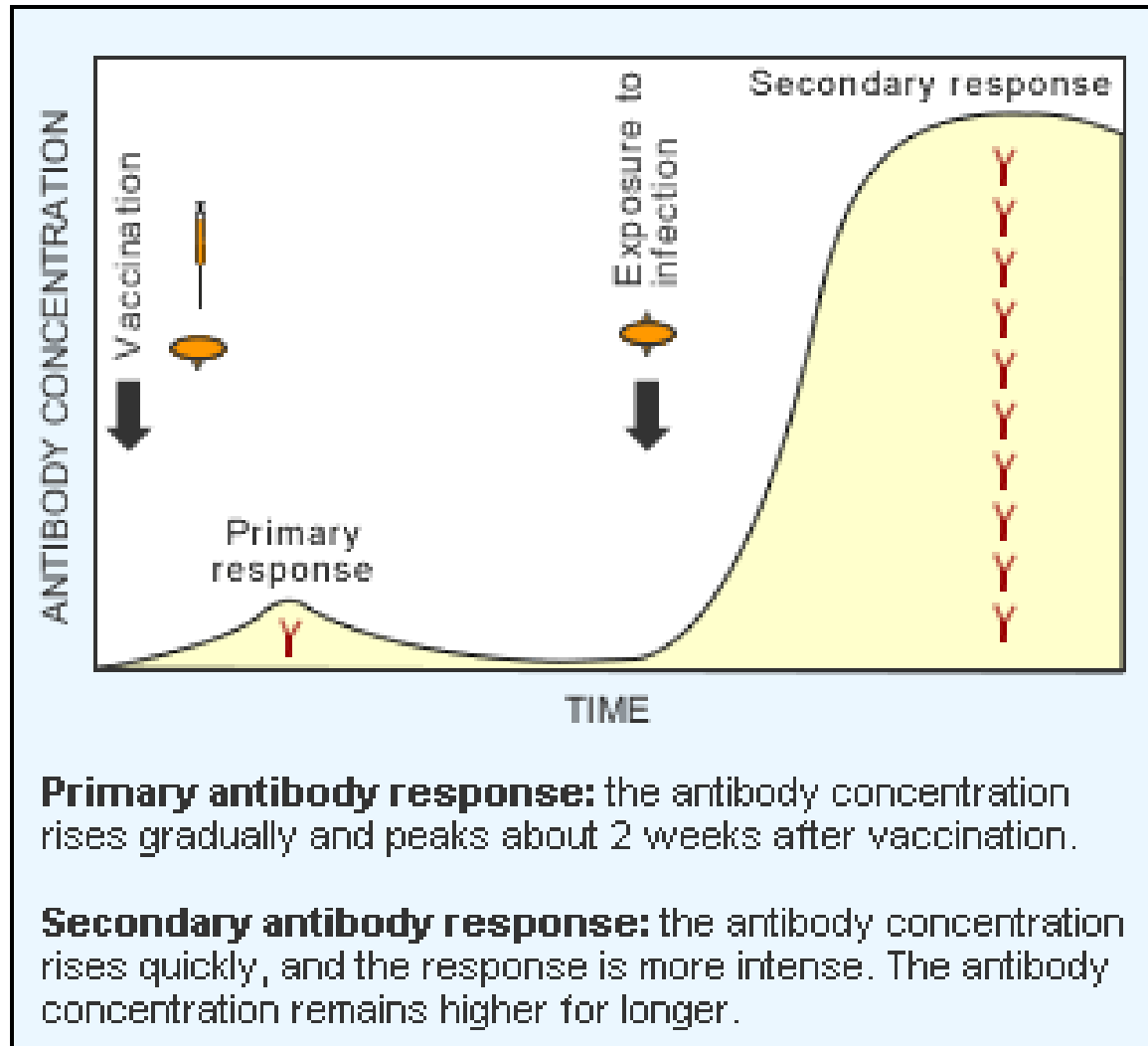
1. Belirli bir hastalığa spesifik, örneğin(tetanoza veya grip) oldunuz. Aşı, bağışıklık kazanmakta olduğunuz organizmanın ölü veya zayıflatılmış formlarını içerir.
2. Organizmalar 'inaktif' edildiği için hastalık üretmezler, ancak yine de vücudunuzun o organizmaya karşı antikör üretmesini teşvik eden karakteristik antijenleri korurlar.
3. B lenfositlerinizden biri, aşıdaki organizmaların yüzeyindeki antijenleri tespit eder.
4. B lenfosit, çoğalmaya başlar ve özdeş hücrelerin klonunu oluşturur.
5. Bu klonlanmış B lenfositleri ya plazma hücrelerine ya da hafıza B hücrelerine dönüşür
6. Plazma hücreleri, bağışıklık kazanmakta olduğunuz bakteri veya virüse bağlanıp etkisiz hale getirmek için eğitilmiş antikörleri salgılar.

Aşı ile enfeksiyona karşı ikincil yanıt

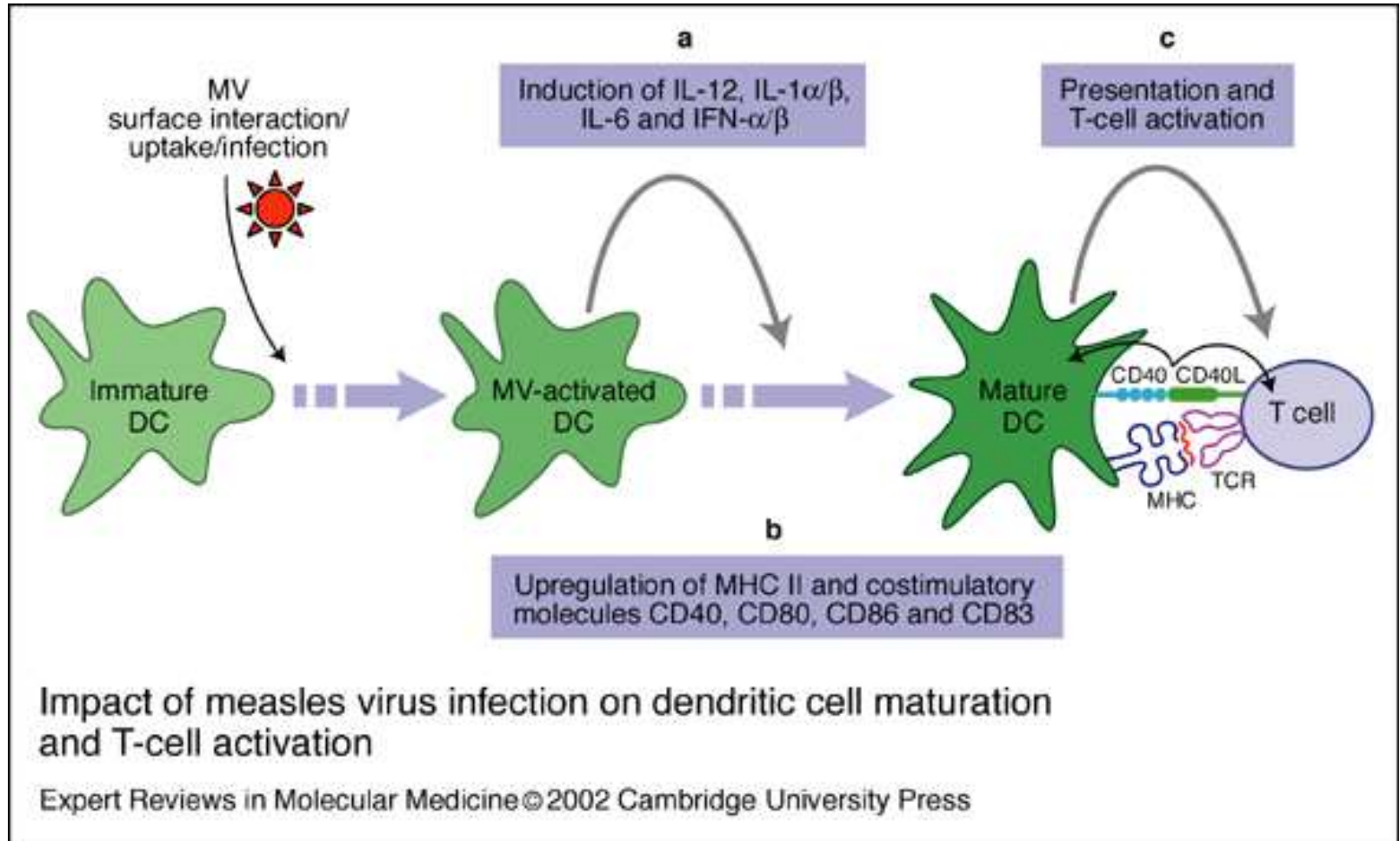


1. Gerçek enfektif organizmaya maruz kalıyorsunuz.
2. Organizma, vücudunuzda uyku halinde bulunan hafıza B hücreleri tarafından anında tanınır.
3. Hafıza B hücreleri hızla çoğalır.
4. Hafıza B hücreleri daha sonra plazma hücrelerine dönüşür.
5. Plazma hücreleri, enfekte edici organizmaya hızla bağlanıp etkisiz hale getirebilen büyük miktarda antikor üretir.

Birincil ve ikincil antikor yanıtları aşılama ve enfeksiyon



Kızamık Enfeksiyonunda Dendritik Hücre Matürasyonu





Aşı tasarımı için iki önemli konu



1. İmmünolojik uyarımını başlatmak için “**tehlike sinyali**” ihtiyaç var
 - Tüm mikroorganizma doğru sinyalleri iletebilir ancak sub-ünit aşılar zayıf bir bağışıklık sağlayıcı olabilir
 - "Tehlike sinyalinin" artırmak için adjuvanlara ihtiyaç duyulabilir
2. "Tehlike sinyalinin" doğası, üretilen immün yanıtın türü üzerinde önemli bir etkiye sahiptir
 - Adjuvanlar güçlü bir antikor tepkisi sağlama eğilimindedir
 - Dendritik Hücreleri yönlendiren sinyalleri daha iyi anlamak gerekir
 - Uygun bir immün yanıt için iyi bir aşı tasarımına gerek vardır

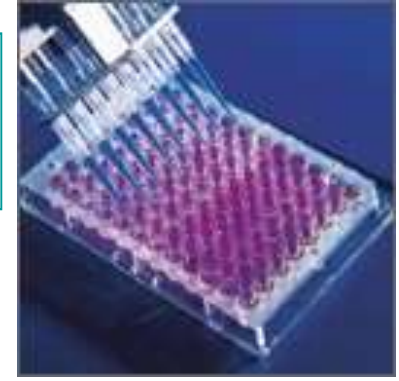
İmmünolojik Hafızanın Gelişmesi

- Hemen hemen tüm aşıların amacı uzun süreli koruyucu bağışıklık sağlamaktır
 - Hücrelerin hafıza popülasyonları, uyarım sonucu antijenle karşılaşmış ve fenotipi değişmiştir
 - Fenotipik olarak tanımlanmış bellek hücrelerinin, naif hücrelere göre daha hızlı bölündüğü gösterilmiştir
 - Belleğin süresinde kısıtlamalar vardır



“ Most vaccines are injected as part of a series. ”

İmmün Hafıza Üzerindeki Kısıtlamalar



- T lenfosit klonları yalnızca sınırlı sayıda hücre bölünmesine uğrayabilir, ardından yaşlı hale gelirler
 - Antijene tekrar maruz kalmanın olmaması, immünolojik hafızanın süresini sınırlayabilir
 - Bellek havuzundaki alanda alan kısıtlaması vardır. Her yeni antijenle karşılaşıldığında, genişleme meydana gelir ve bellek havuzunda alan sağlamak için diğer hücrelerin ölmesi gerekir.
- Eğer ilk uyarım büyükse - hafıza daha uzun süre kalıcı olur
- Antijen kalıcıysa - hafıza hücreleri de kalıcı olabilir

Bağıışıklık cevabını anlamaya dayalı gelecekteki aşılar için stratejiler

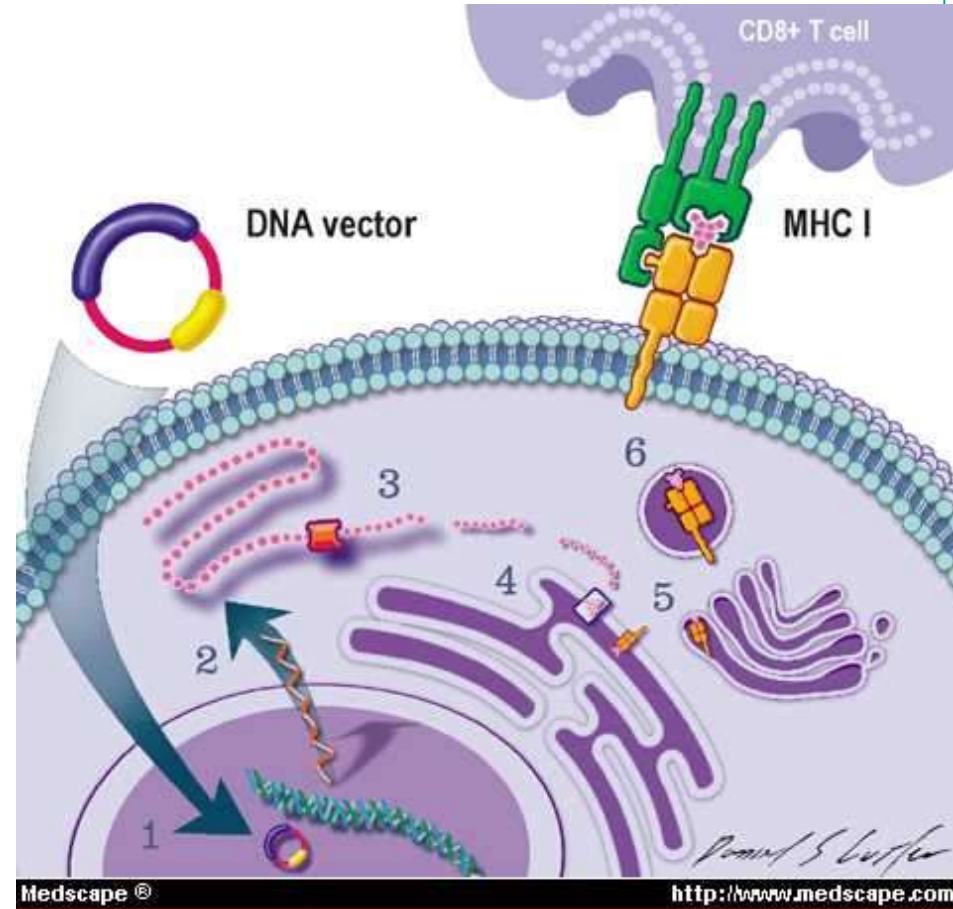


- Mevcut nesil aşıların çoğu esas olarak yüksek antikor titreleri (Th2 eğilimi) üretmeye dayanmaktadır
- Birçok organizmaya karşı doğal koruma Th1'dir (hücre aracılı), özellikle hücre içi parazitler için
- **Th1 ve sitotoksik yanıtları indüklemek için hücresel aşılar tasarlanıyor.**
 - Bunlar hücre içi antijen yoluyla MHC I uyarımı gerektirir.
 - Bunu yapmanın etkili bir yolu, hücreleri enfekte eden ve antijeni sitoplazmaya sokan canlı vektör aşılarının kullanılmasıdır.
 - DNA aşıları ayrıca hücrelerin içinde antijen üretebilir

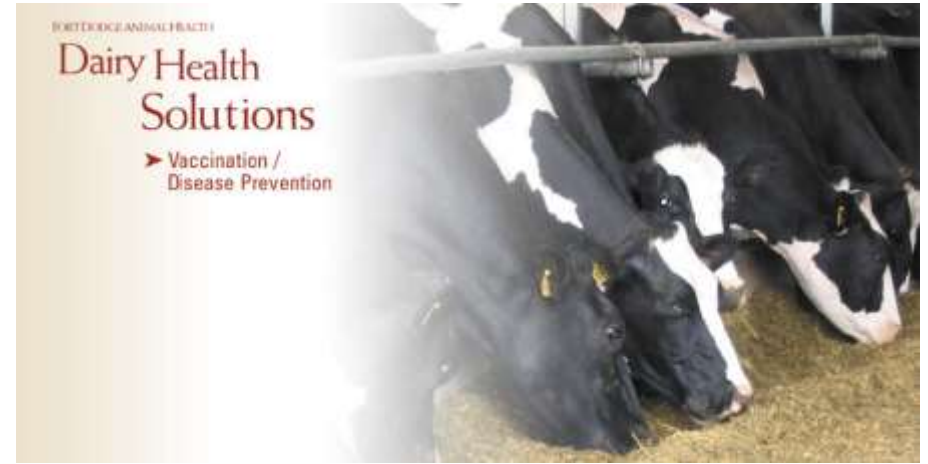
DNA aşıları hücrenin içinde antijen üretir.

DNA plazmid vektör aşıları antijeni kodlayan genetik bilgiyi taşır. DNA aşısından türetilen protein antijeni proteozomlar tarafından hücre içi peptitlere parçalanır.

Bu aşıdan türetilen peptitler MHC sınıf I molekülüne bağlanır. Peptit antijeni/MHC I kompleksleri hücre yüzeyinde sunularak sitotoksik CD 8+ lenfositlere bağlanır ve hücre aracılı bir bağışıklık tepkisi başlatır.



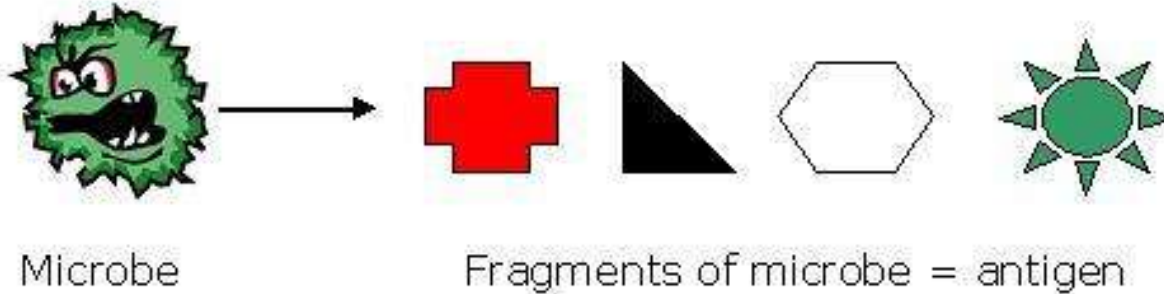
Aşı Etkinliğini Belirleyen Faktörler



- Başarılı bir immünizasyonun gerekleri
 - **Aktivasyon**
 - **Replikasyon**
 - **Diferansiasyon** sonucunda
 - T ve B lenfositlerinin hafıza hücrelerinin oluşumuna yol açmasıdır.
- Birçok aşı, etkili bağışıklığın sürdürülmesi için birden fazla bağışıklama gerektirir
- Canlı aşılar, zayıflatılmış veya sb-ünit aşılarla yapılan bağışıklamadan daha fazla antijen-spesifik hücre çoğalmasına neden olur

Aşılama stratejileri

- Bir patojene karşı bağışıklık direnci sağlamanın en iyi yolu, hastalığa neden olmadan patojenleri taklit etmek veya özelliklerini taklit eden formülasyonlar geliştirmektir.



İdeal bir aşının özellikleri



1. Ömür boyu bağışıklık sağlamak
2. Organizmanın tüm varyantlarına karşı koruyucu özellik
- 3.Hastalık Bulaşmasını önlemek**
- 4.İmmün Yanıtı Hızla Tetiklemek**
- 5.Tüm yaşlarda etkili olmak

6. Anne korumasını fetüse iletmek
7. Koruma sağlamak için az sayıda aşılama gerektirir
8. Enjeksiyon yoluyla (oral, intranazal, transkutanöz) uygulanması gerekmez
9. **Sitabil,ucuz ve güvenli olmalıdır**



TEŞEKKÜRLER