



AŞI YANITSIZLIĐI

Selim BADUR
İstanbul Atlas Üniversitesi
Tıp Fakóltesi



Neden bu konu?

- Sağlıklı yaşam için, aşular yadsınmaz öneme sahiptir
- Ancak %100 etkinlik / etkililik söz konusu değildir
- Aşıya yanıtızlığın çeşitli nedenleri vardır
- Bu nedenlerden bir bölümü **konağın aşıya yanıtı ile ilgilidir**
- İmmün yanıtı farklı kılan bir dizi neden / gelişme belirlenmiştir
Bunlara bağlı olarak **bireyler arası aşıya yanıt farklılık gösterir**

Ailelerin sıklıkla yönelttikleri sorulardan biri:

* SORU

Çocuğum aşılandığı halde hastalığa yakalanma riski taşıyormu / aşıların koruyuculuğu ne orandadır ?

* YANIT:

- Bu olumsuzluğa sık rastlamamaktayız.
- Aşılanan çocukların %95-99'unda koruyucu yanıt gelişmektedir; özellikle uygulanacak rapel dozları takiben bu oran daha da artmaktadır.
- Aşılanan çocuk hastalığa yakalansa bile semptomları çok daha hafif olacaktır...
- **Ancak 100% koruma söz konusu olamaz. Bu durumun çeşitli nedenleri vardır...**

Aşıya neden / hangi koşullarda Yanıt Alınmaz?

Aşılananın primer ya da rapel doz sonrası yeterince koruyucu
antikor yanıtı geliştirememesi durumu

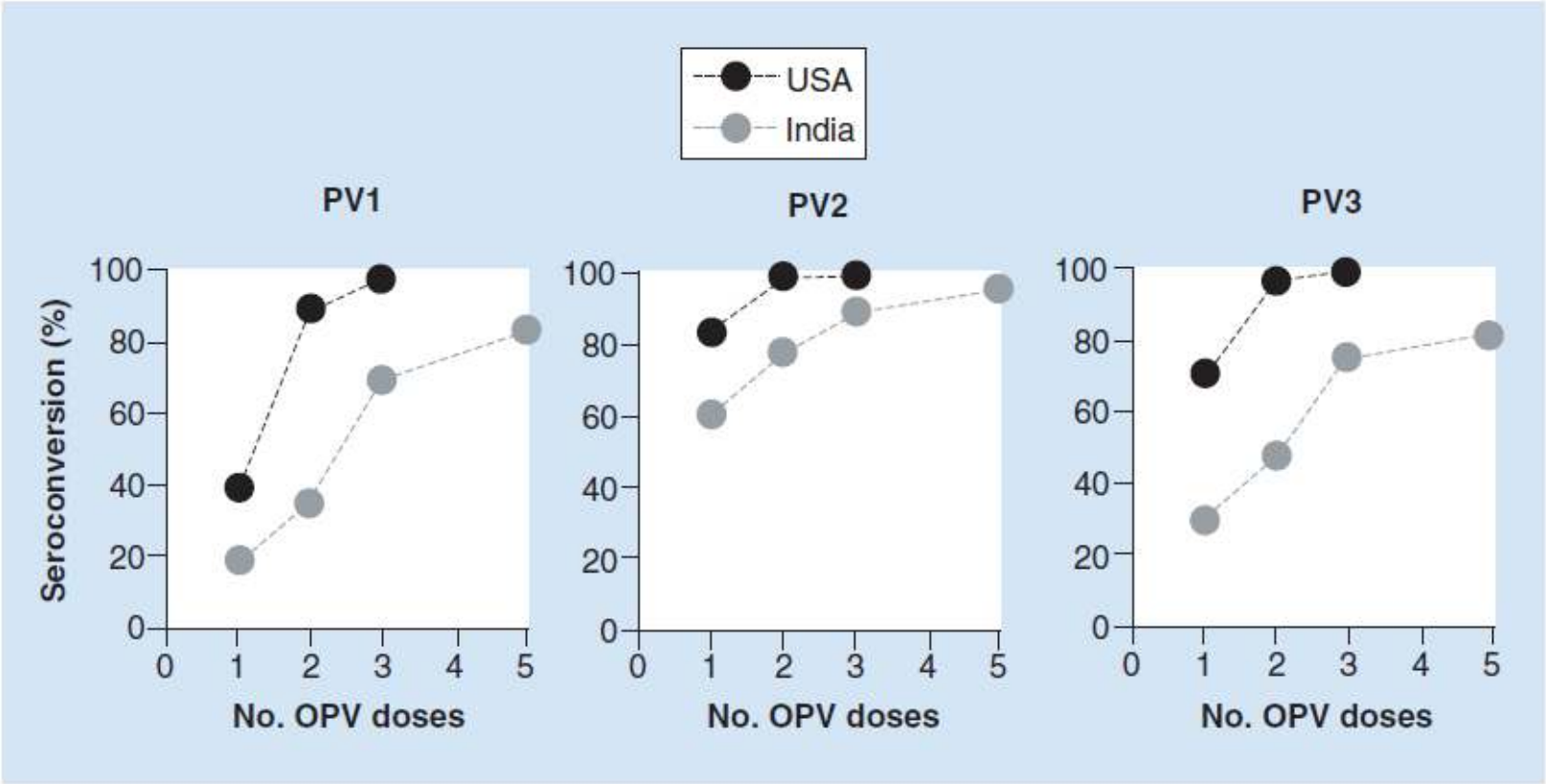
(Sağlıklı aşılanalarda bu oran: %2-10)

Factors That Influence the Immune Response to Vaccination

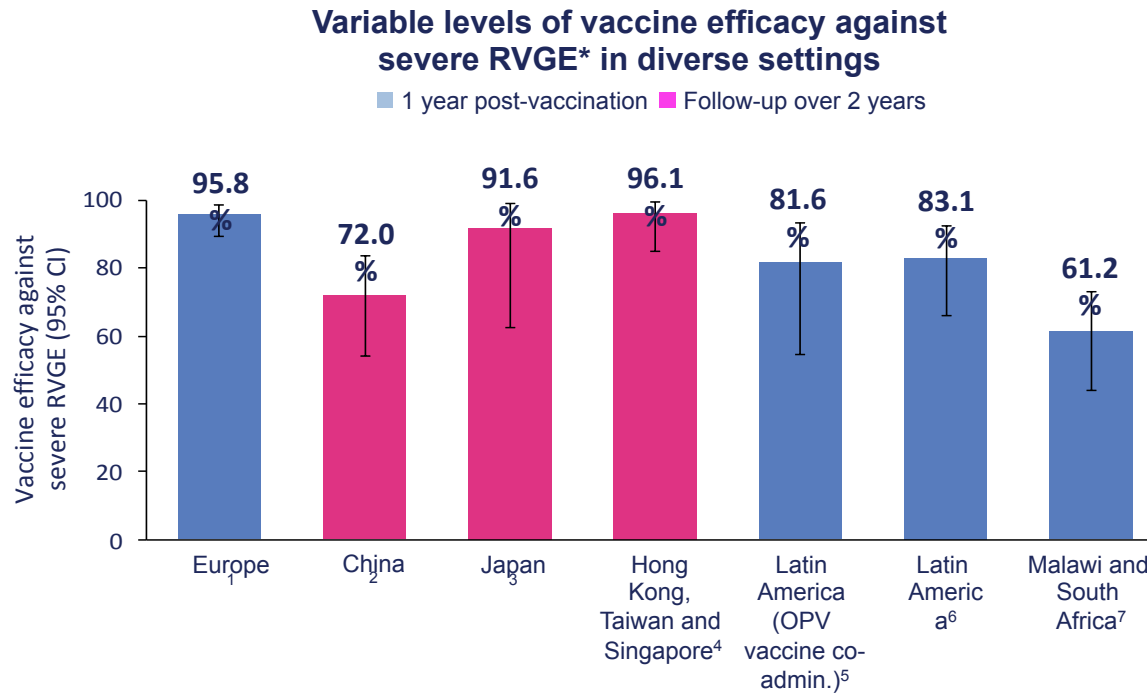
Petra Zimmermann,^{a,b,c,d,e} Nigel Curtis^{a,b,c}

- **A significant proportion of vaccine-preventable infections occur in vaccinated individuals.**
- **It is estimated that large numbers of vaccinated children are unprotected due to vaccine ineffectiveness, including:**
 - **77 million from tuberculosis (TB) (following BCG vaccination),**
 - **19 million from measles,**
 - **18 million from poliomyelitis (following vaccination with IPV),**
 - **10 million from pertussis and from pneumococcus.**

OPV'nin farklı ülkelerde immünojenite farkı



Küresel getirilerine karşın RV aşısının etkinliği yoksul ülkelerde daha düşüktür



1. Vesikari, et al. *Lancet* 2007; **370**: 1757–63; 2. Li, et al. *Hum Vacc Immunotherapy* 2014; **10**: 11–18;
3. Kawamura, et al. *Vaccine* 2011; **29**: 6335–41; 4. Phua, et al. *Vaccine* 2009; **27**: 5936–41; 5. Tregnaghi, et al. *Pediatr Infect Dis J* 2011; **30**: e103–8; 6. Linhares, et al. *Lancet* 2008; **371**: 1181–9;
7. Madhi, et al. *N Engl J Med* 2010; **362**: 289–98.

Aşı yanıtını etkileyen parametreler

İntrensek faktörler:

- * Yaş
- * Cinsiyet
- * Komorbid olay.
- * Genetik özell.



Perinatal faktörler:

- Mat. antikolar
- Mat. enfeksiy.
- Doğum şekli
- Emzirme



Ekstresek faktörler:

- Var olan enf.
- Antibiyotik
- Mikrobiyota
- Var olan immün.



Diğer faktörler:

- Sigara, alkol
- Stres
- Dinlenme, uyku



Beslenme faktörleri:

- Enteropati
- Vüc. kütle ind.
- Mikronütrient.
(Vit. A, D, E,
çinko...)



Çevresel faktörler:

- Mevsimsel fak.
- Aile yapısı
- Kırsal vs kents.
- Bölgesel özel.



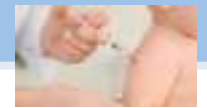
Aşıya bağlı faktörler:

- Aşı tipi
- Aşı dozu
- Aşılama şekli
- Adjuvan uyg.
- Antijenik
interferans



Uygulam. faktörleri:

- Aşıl. zamanı,
şekli, şeması
- Birlikte
uygulanan aşı/
ilaçlar



Selective unresponsiveness to HBsAg vaccine in newborns related with an *in utero* passage of hepatitis B virus DNA

Y. Lazizi*, S. Badur†, Y. Perk‡, O. Ilter‡ and J. Pillot*

- HBV ile enfekte annelerden doğan 158 bebeğin 34' ünde (%22), 3 doz aşı uygulamasına rağmen Anti-HBs oluşmaz
- Bu yanıtız yenidoğanların %82,3 'ünde (28/34) PBMC' lerinde entegre olmuş HBV genomu saptanmıştır; bu durum aşuya yanıt veren kontrol grubunda saptanmamıştır
- **HBV aşısına yanıtızlık, yenidoğanların PBMC' lerine entegre olmuş HBV-DNA varlığı ile karakterizedir**
- **HBV ve intrauterin bulaş !!!**

Sunumda ele alınacak parametreler

1- Konak ile ilgili parametreler

- * Yaş, cinsiyet
- * Mikrobiyota farkı (Beslenme...)
- * Genetik faktörler

2- Etken ile ilgili parametreler

- * İnterferans / antijenik sin
- * Mutasyonlar

Aşıya Yanıtsızlık: Konağa bağlı Nedenler-Yaş

- **Farklı aşılarda, farklı sonuçlar:**
 - Yeni doğan aşılamasında genelde yanıt düşük
 - İlk yaş içinde aşılamada yanıt sorunlu
 - İleri yaşlarda, hem yanıt oranı, hem yanıt süresi zayıf
 - Nedeni?
 - Bu durum erişkin aşılama programlarını nasıl etkiler?

«İmmün-yaşlanma» immün sistemin farklı yapıtaşları üzerine etki eder

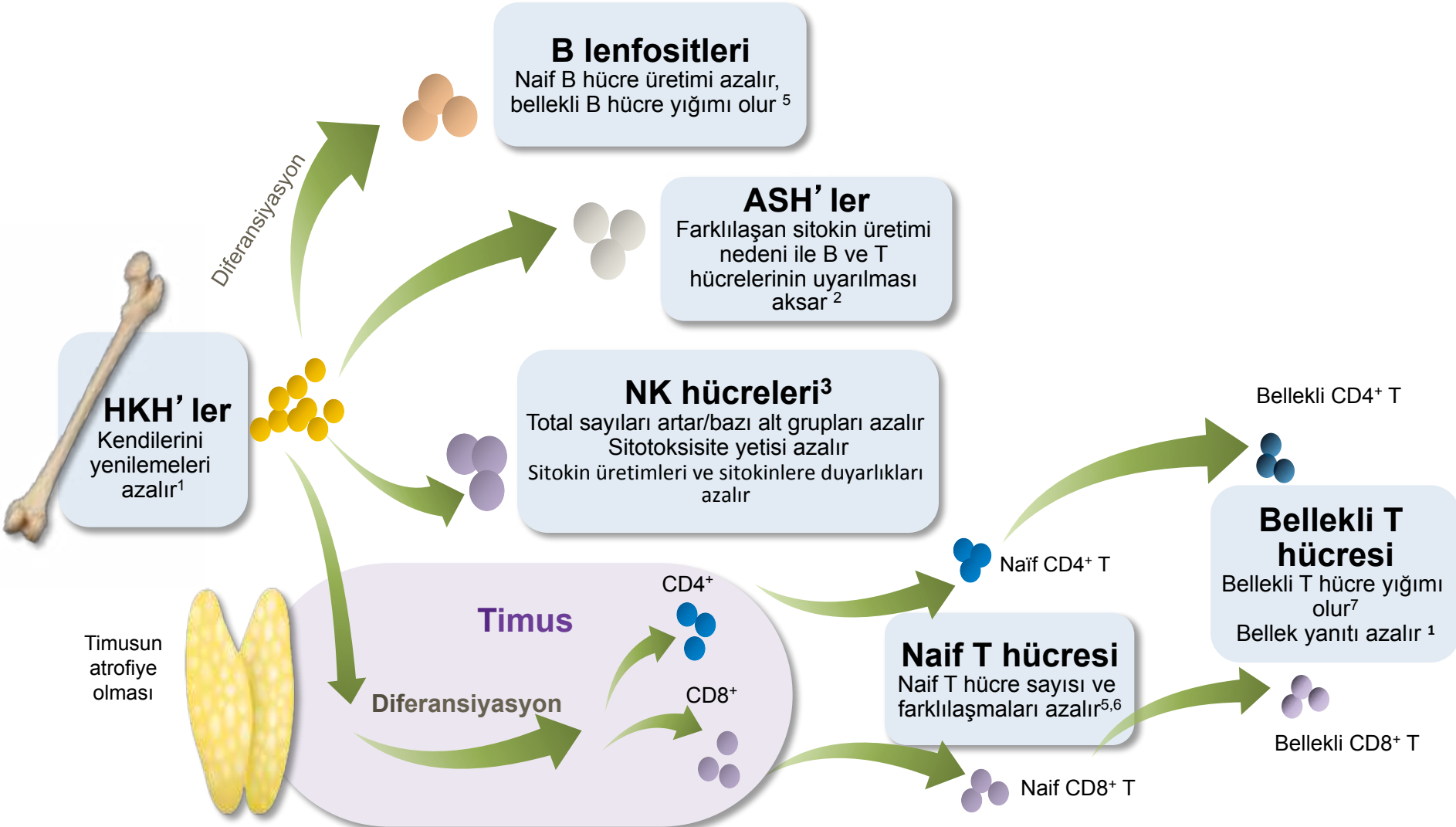


Figure adapted with permission from Aw D, et al. APC, antigen-presenting cell; HSC, haematopoietic stem cell; NK, natural killer.

Yaşlılarda farklı aşılama yaklaşımları ile yeterli koruma sağlanmaya çalışılır



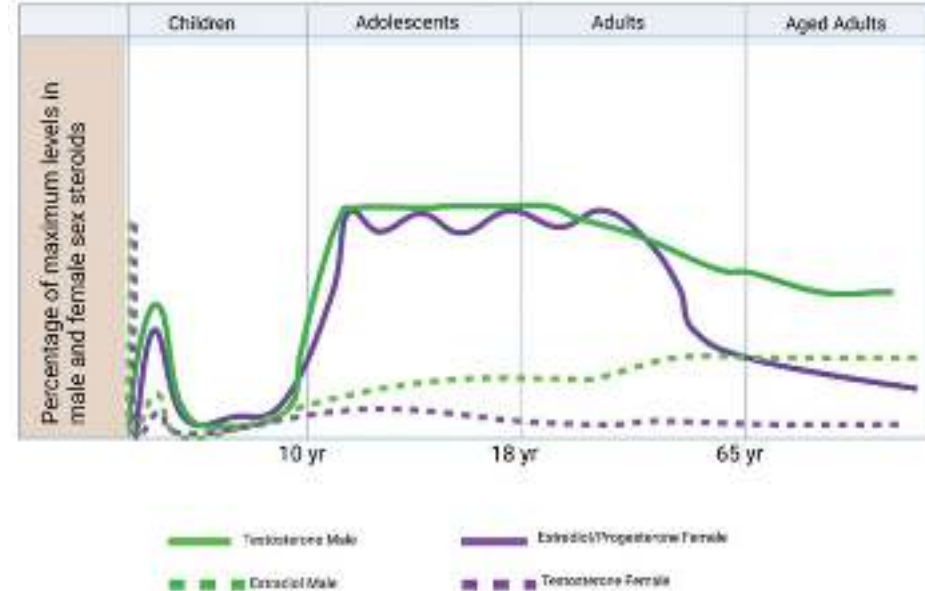
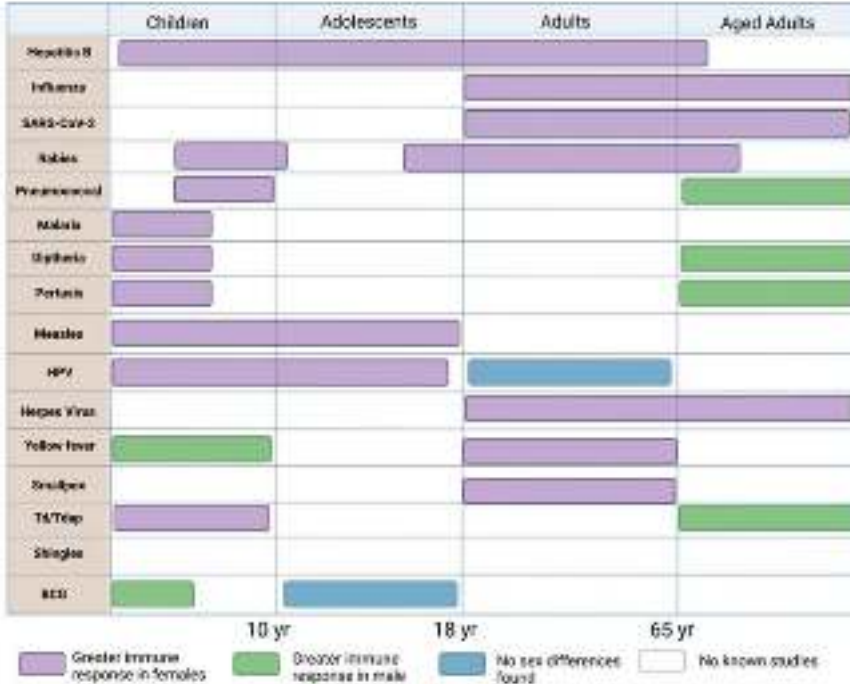
Illustrative figure based on concepts derived from Arakane R, et al.⁴

1. US Department of Health & Human Services (HHS). Community immunity ('Herd immunity'). Available from: <https://www.vaccines.gov/basics/protection/index.html> [last accessed July 2018];
2. Robertson CA, et al. *Expert Rev Vaccines* 2016; **15**(12):1495–1505;
3. DiazGranados CA, et al. *N Engl J Med* 2014; **371**:635–645;
4. Arakane R, et al. *Vaccine* 2015; **33**:6650–6658;
5. Couch RB, et al. *BMC Infect Dis* 2014; **14**:425;
6. McElhaney J, et al. *Lancet Infect Dis* 2013; **13**:485–96;
7. Domich A, et al. *Vaccine* 2017; **35**:513–520;
8. Black S, et al. *Vaccine* 2015; **33**(S):B3–B5;
9. Banzhoff A, et al. *PLoS ONE* 2009; **4**:e4384;
10. Fragapane E, et al. *Clin Vaccine Immunol* 2010; **17**:1817–9;
11. Dendouga N, et al. *Vaccine* 2012; **30**:3126–35.

Aşıya Yanıtsızlık: Konağa bağlı Nedenler-Cinsiyet

Cinsiyet farkı ile aşıya yanıt ilişkisi:

- Kadınlarda: HepA, HepB, Hib, IPV, kuduz, suçiçeği, dengue aşılarına yanıt
- Erkeklerde: difteri, PCV7, PPV23, tetanos aşılarına yanıt daha güçlü
- Sonuçlar kullanılan aşıya göre farklılık gösteriyor



Sex-Differential and Non-specific Effects of Vaccines Over the Life Course

St Clair LA, Chaulagain S, Klein SL, Stabell Benn C, Flanagan KL

- Kadınlarda, erkeklere oranla daha fazla yan etki bildirilmektedir
- Kadınlarda (özellikle <5 yaş) daha fazla «non-spesifik etki» gözlenir

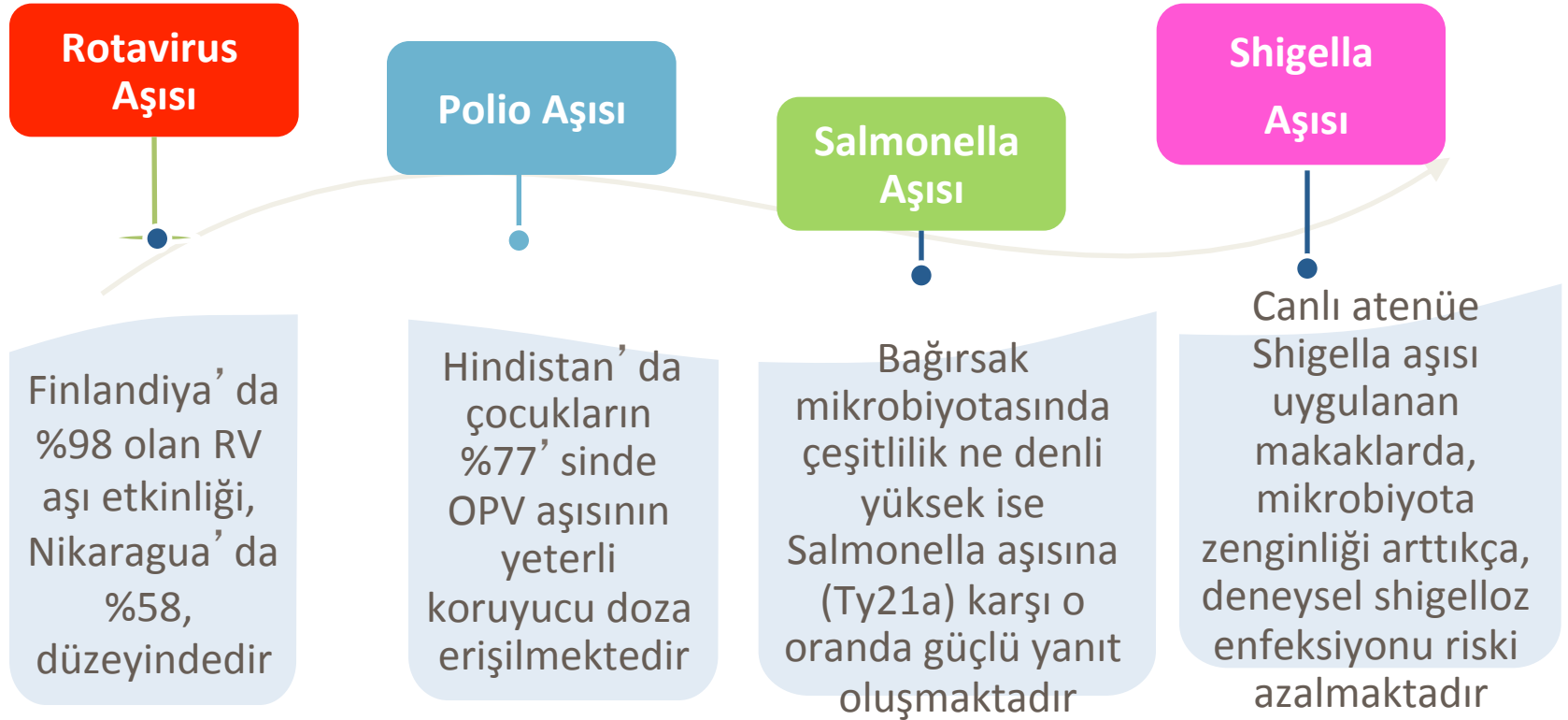
Sex-specific differences in immune response to SARS-CoV-2 vaccination vanish with age

Brigger D, Guntern P, Jonsdottir HR, Pennington LF, Weber B, Taddeo A, Zimmer G, Leborgne NFG, Benarafa C, Jardetzky TS, Eggel A

Aşıya Yanıtsızlık: Mikrobiyota-Beslenme

- Aşıya yanıt ile barsak mikrobiyotası arasında bir ilişki var
- Acinetobacteria (*B. longum*) açısından zengin floraya sahip çocukların BCG, HepB, IPV/OPV ve tetanos aşısına yanıtları daha güçlü
- Proteobacteria (*Pseudomonadales*) zenginliği ise aynı aşılarla yanıtın daha zayıf olmasını beraberinde getiriyor

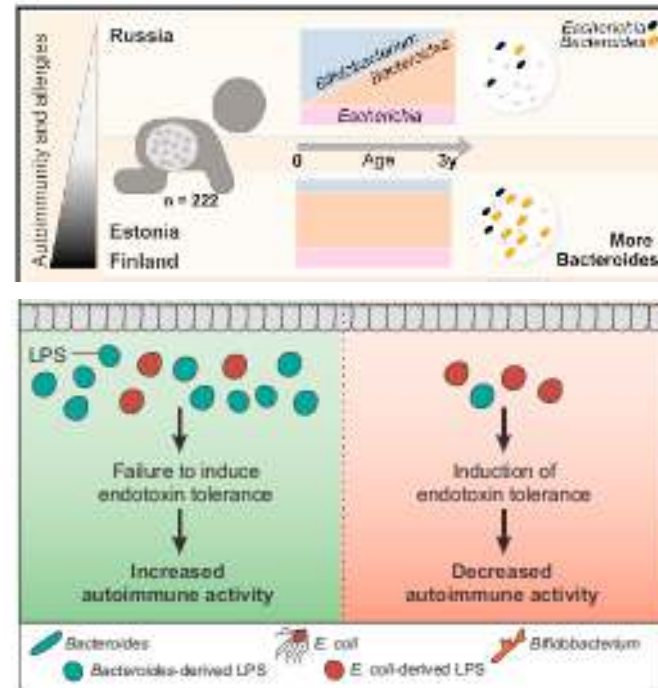
Aşılar ve etkililik farkı....



Variation in Microbiome LPS Immunogenicity Contributes to Autoimmunity in Humans

- Finlandiya'lı ve Estonya'lı çocukların (otoimmün hastalıklar fazla) mikrobiyotaları, Rusya'lı çocukların (otoimmün hastalıklar daha ender) mikrobiyotaları ile karşılaştırılmıştır
- Rusya'lı çocuklarda **Bacteroides** cinsi bakteriler az, diğerlerinde daha çok
- **Bacteroides**'lerin **LPS bölgesi** doğal immün yanıtı baskılamakta

Tommi Vatanen, Aleksandar D. Kostic, Eva d'Hennessel, ..., Thomas W. Cullen, Mikael Knip, Ramnik J. Xavier

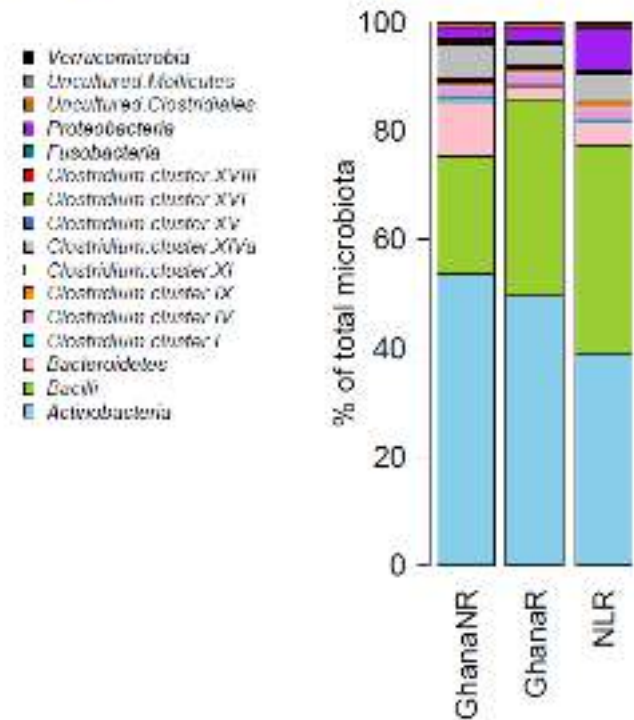


1-

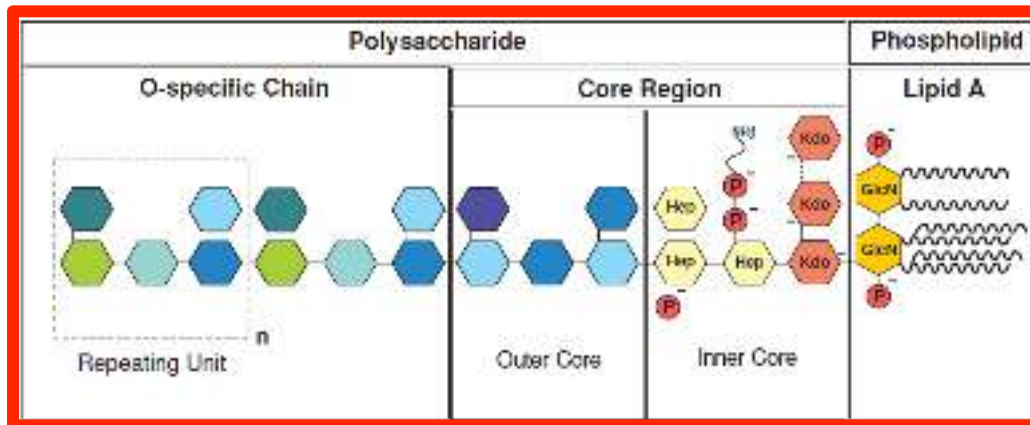
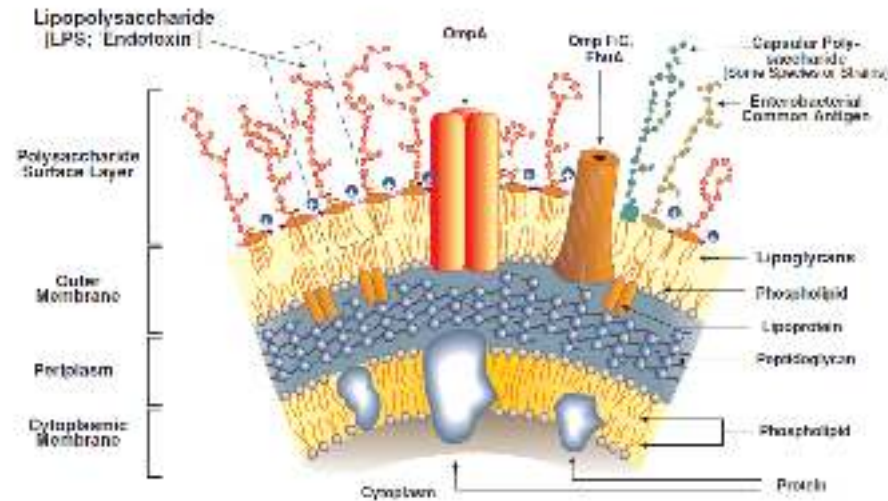
Significant Correlation Between the Infant Gut Microbiome and Rotavirus Vaccine Response in Rural Ghana

Vincent C. Harris,^{1,2} George Arshah,³ Senanu Fomsten,³ Kofi E. Kpoglo,⁴ Uwechü Perahia,⁵ John C. Victor,⁶ Jacqueline Tobi,⁷ Caroline de Weert,⁸ Carlo Giuseppe,⁹ Willem Joost van Wageningen,⁷ Kristin D. C. Lewis,^{1,2*} and Willem M. de Vos¹⁰

- RV aşısı uygulanmasını takiben aşıya yanıt veren ve vermeyen Ghana'lı çocukların mikrobiyotaları, Hollanda'lı çocuklarınkiler ile karşılaştırılmış
- Yanıt verenlerde
 - * *S. bovis* fazla
 - * *Bacteroidetes*'ler az

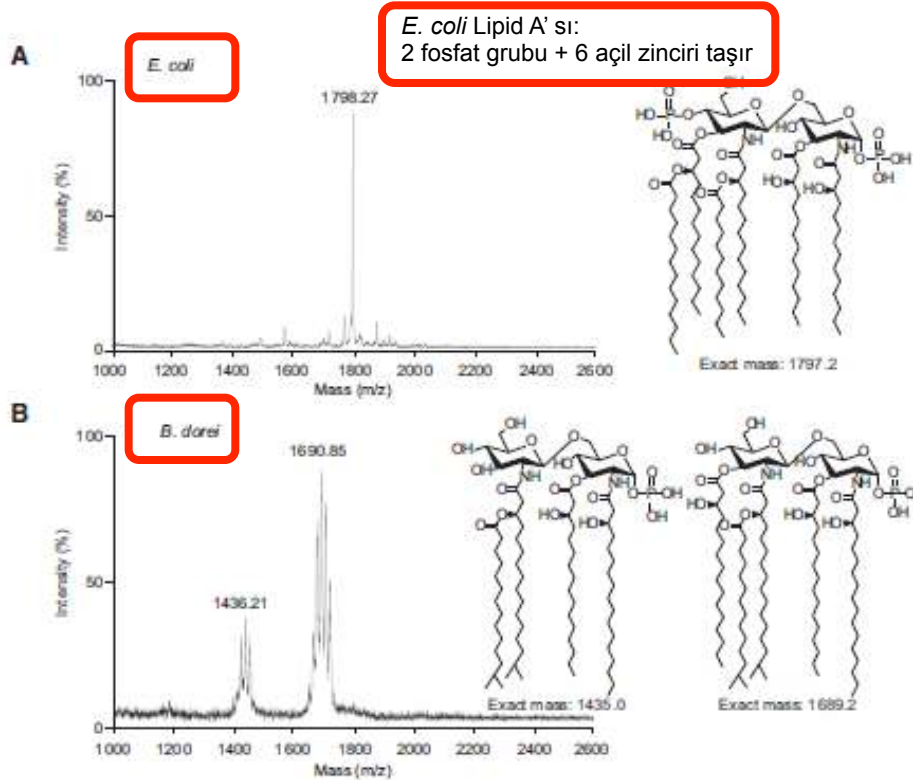


Gram (-) bakterilerin hücre duvarı yapısı

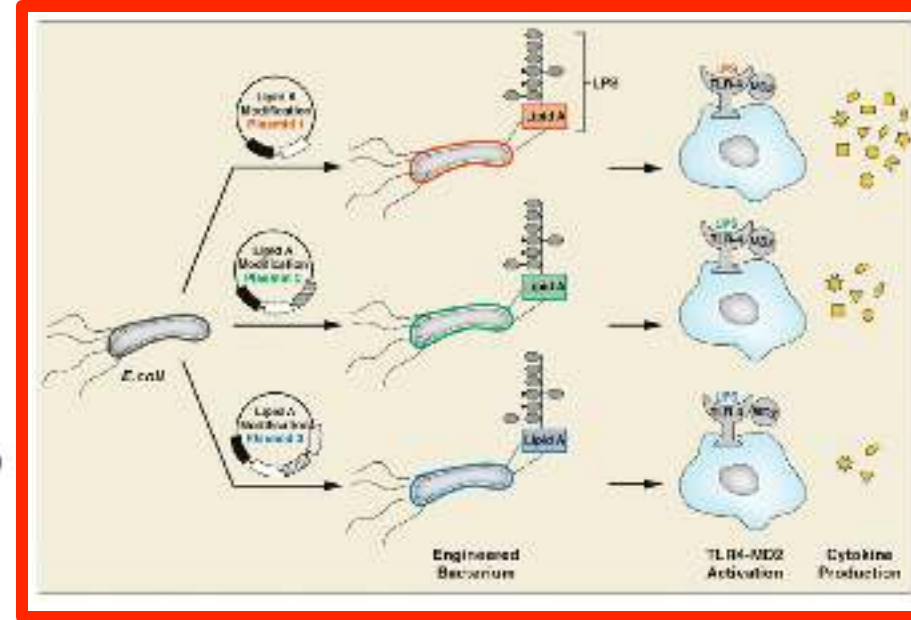


LPS moleküllerindeki Lipid A bölgesi: immünolojik açıdan aktif bölge

LPS moleküllerindeki Lipid A bölgesinin özelliklerine göre değişen immün yanıt parametreleri



B. dorei Lipid A' sı:
1 fosfat grubu + 4/5 açıl zinciri taşır



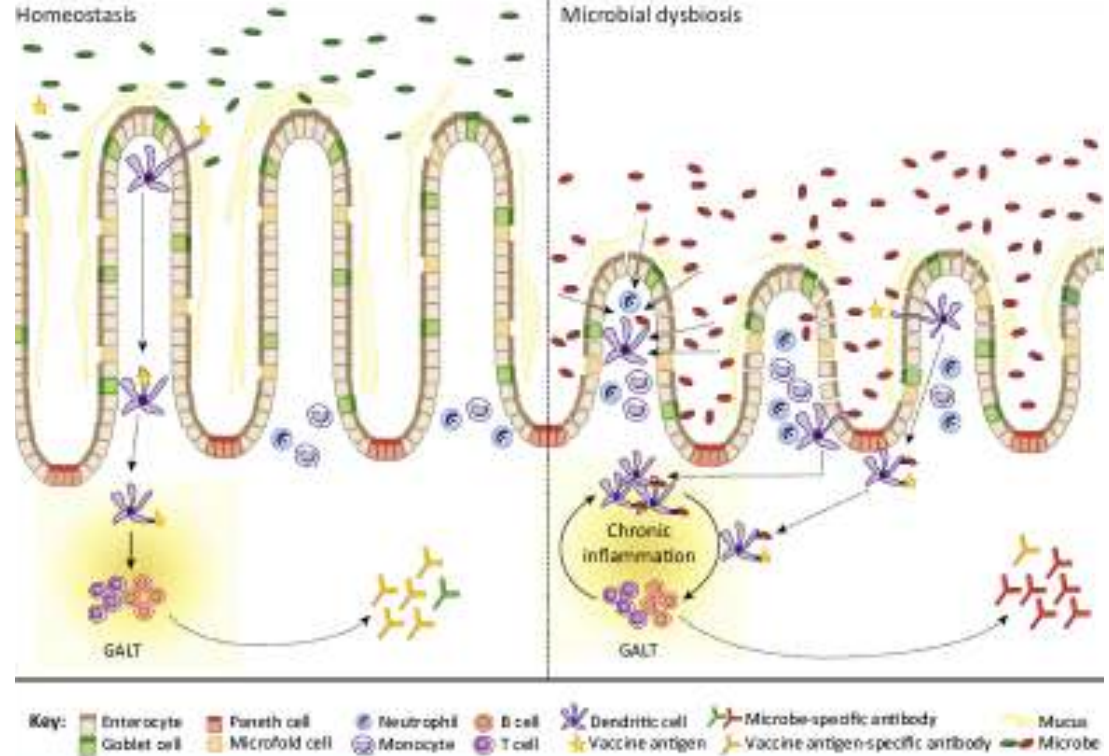
2-

Influence of the microbiota on vaccine effectiveness

Yanet Valdez¹, Eric M. Brown^{1,2}, and B. Brett Finlay^{1,2,3}

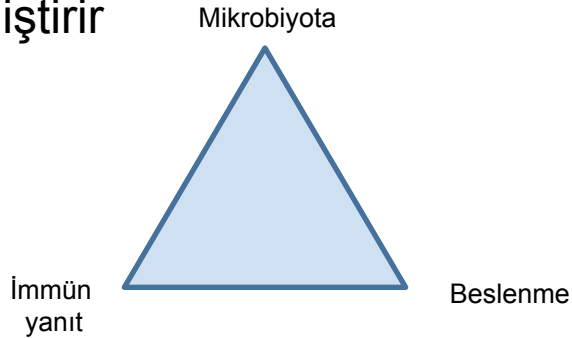
- Oral-fekal bakteri bulaşını kolaylaştıracak düşük sanitasyon koşulları da aşuların immünojenitesini azaltan faktörlerdir

- Subklinik süregen inflamatuvar Koşullar (**environmental enteropathy: EE**) bu gelişmelerin önemli nedenlerindedir



Mikrobiyota immün yanıtı etkiler → Aşıya yanıtı da etkilemesi şaşırtıcı olmaz

1- Metabolitler, örneğin immünostimulan özelliği bilinen bakteriyel LPS'lerin yapısındaki farklılaşma bu uyarıcı etkiyi değiştirir



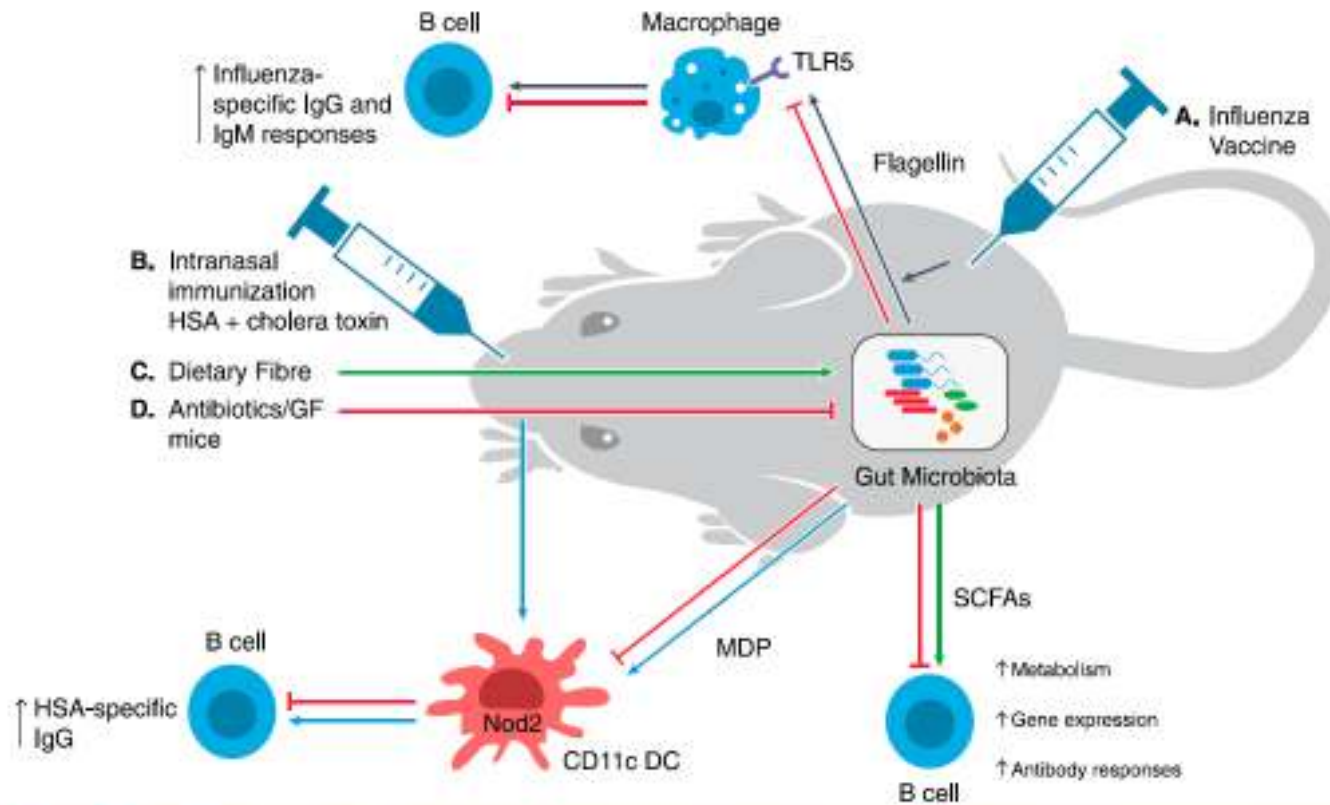
2- Bozuk sanitasyon koşulları

↓
«*Environmental enteropathy*»

↓
İnflamatuvar koşullar

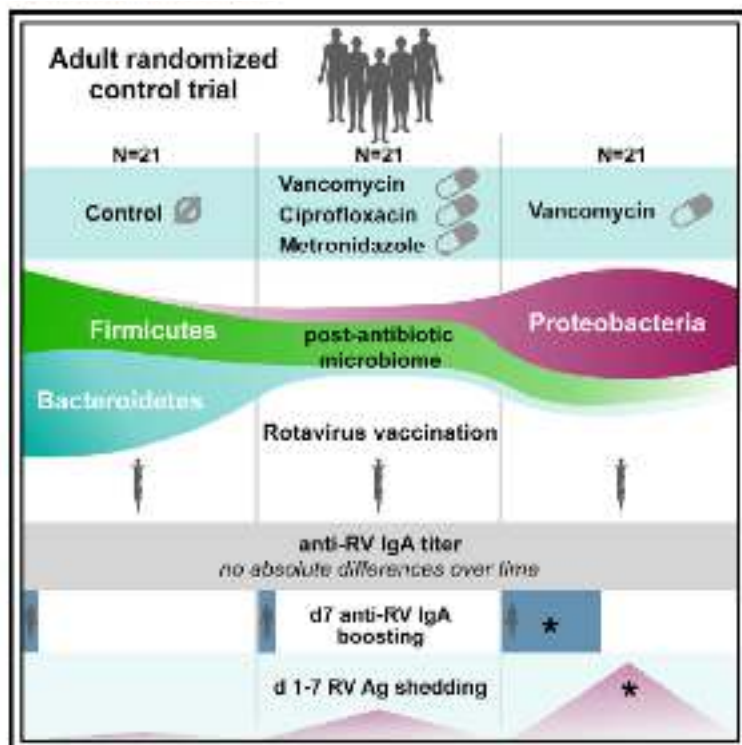
↓
Mikrobiyota üyeleri ile ilgilenmekte olan immün sistem, aşı antijenlerine «*vakit ayıramaz*»

Fare modelinde bağırsak mikrobiyotasının IM aşılar karşı oluşan yanıtı etkilemesinde olası mekanizmalar



Effect of Antibiotic-Mediated Microbiome Modulation on Rotavirus Vaccine Immunogenicity: A Human, Randomized-Control Proof-of-Concept Trial

Vanessa C. Harris, Bastiaan W. Haak,
 Scott A. Handley, ...,
 Ester M.M. van Leeuwen,
 Michael Boele van Hensbroek,
 Willem Joost Wiersinga



Rotavirus vaccines (RVV) protect against childhood gastroenteritis caused by rotavirus (RV) but have decreased effectiveness in low- and middle-income settings. This proof-of-concept, randomized-controlled, open-label trial tested if microbiome modulation can improve RVV immunogenicity. Healthy adults were randomized and administered broad-spectrum (oral vancomycin, ciprofloxacin, metronidazole), narrow-spectrum (vancomycin), or no antibiotics and then vaccinated with RVV, 21 per group per protocol. Baseline anti-RV IgA was high in all subjects. Although antibiotics did not alter absolute anti-RV IgA titers, RVV immunogenicity was boosted at 7 days in the narrow-spectrum group. Further, antibiotics increased fecal shedding of RV while also rapidly altering gut bacterial beta diversity. Beta diversity associated with RVV immunogenicity boosting at day 7 and specific bacterial taxa that distinguish RVV boosters and RV shedders were identified. Despite the negative primary endpoint, this study demonstrates that microbiota modification alters the immune response to RVV and supports further exploration of microbiome manipulation to improve RVV immunogenicity.

Diverse microbial exposure – Consequences for vaccine development

Bengt Björkstén*

| Study | N | Age group | Vaccine | Probiotic strain(s) | Dose | Titer | Seroconversion (%) |
|----------------------------|-----------|------------------------|------------------------|---|---------------------------|----------------------------|--------------------------------|
| Youngster [31] | 47 | Infants | Mumps, measles, R, V | <i>L. acidophilus</i> , <i>B. bifum</i> , <i>B. longum</i> , <i>B. infantis</i> | 3×10^{10} each | n.s. | 92% vs 83%, $p = 0.052$ |
| Kukkonen [35] | 87 | Infants | DTP/Hib | <i>L. rhamnosus</i> (2 strains), <i>B. breve</i> , <i>P. freudenrichi</i> | 2.5×10^{10} each | n.s. | - |
| Soh [38] | 202 | Infants | Hepatitis B | <i>B. longum</i> , <i>L. rhamnosus</i> | 3×10^8 | n.s. | n.s. |
| West [39] | 179 | Infants | DTP, oral polio, Hib | <i>L. paracasei</i> | $10^8 - 10^9$ | n.s. | - |
| Matsuda [36] | 128 | Children <5 years | Cholera | <i>B. breve</i> | 4×10^{10} | n.s. | $p < 0.05$ |
| Pérez [37] | 140 | 9 months–10 years | Pn T | <i>L. casei</i> , <i>L. acidophilus</i> | 10^8 each | n.s. | - |
| De Vrese [41] | 64 | 20–30 years | Oral polio | <i>L. rhamnosus</i> , <i>L. acidophilus</i> | 10^{10} | 2–4× higher, $p < 0.05$ | - |
| Davidson [40] Boge [42] | 39 222 | 18–49 years Elderly | Influenza Influenza | <i>L. rhamnosus</i> <i>L. casei</i> | 10^{10} | $p < 0.05$ | 84% vs 55%, $p < 0.05$ - |

D, diphtheria; Hib, *Haemophilus influenzae* type B; P, pertussis; Pn, pneumococcal; R, rubella; T, tetanus; and V, varicella.

Aşıya Yanıtsızlık: Konağa bağlı Nedenler-Genetik

İmmün yanıt oluşumunda doğrudan ya da dolaylı rolleri olan genlerin polimorfizmi üzerinden genetik özelliklerin aşı yanıtına etkisi

Sinyal ileti
moleküllerine
ait genler

Sitokin ya da sitokin
reseptörlerine ait
genler

Doğal bağışık yanıt
ile ilintili genler

Spesifik reseptörler ya
da TLR' ler ile ilintili
polimorfizm

MHC/HLA
genleri

Aşı yanıtında regülasyon genlerine örnekler

| Vaccine to which immune response was measured | Gene(s) associated with vaccine response |
|---|---|
| Measles | <i>HLA, TLR2-6, DDX58, OAS1, ADAR</i> |
| Hepatitis B | <i>IFNG, MAPK8, IL10RA, ITGAL, IL4, IL4R, IL10, HLA, TNF, IL12B</i> |
| Conjugated pneumococcal | <i>IL4, IL4RA, IL13</i> |
| Group C meningococcal | <i>TLR3, CD44</i> |
| Influenza | <i>HLA</i> |
| Hib | <i>TIRAP,</i> |
| Hepatitis A | <i>IL10</i> |
| Rubella | <i>HLA, LTA, TNF, LST1</i> |
| Diphtheria | <i>IL10</i> |
| Tetanus | <i>IL4RA</i> |
| BCG | <i>TLR1, TLR6</i> |

Enfeksiyon Hastalıklarına duyarlı / direnç olmak.. ?



Mendelian traits that confer predisposition or resistance to specific infections in humans

Capucine Picard^{1,2}, Jean-Laurent Casanova^{1,3} and Laurent Abel¹

Table 1

Mendelian holes in immunity to infection

| Infectious agent | Clinical phenotype | Immunological phenotype | Gene |
|---------------------------------|---------------------------------------|--|--|
| Neisseria | Invasive disease Invasive disease | MAC deficiency Properdin deficiency | <i>C5, C6, C7, C8A, C8B, C8G, C9</i> <i>PFC</i> |
| Mycobacteria | MSMD Disseminated tuberculosis | IL-12/IL-23-IFN- γ deficiency | <i>IFNGR1, IFNGR2, STAT1,</i> <i>NEMO, IL12B,</i> <i>IL12RB1</i> |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> | Invasive disease | IRAK-4 and MyD88 deficiency | <i>IRAK4, MYD88</i> |
| EBV | X-linked lymphoproliferative disease | SAP and XIAP deficiency | <i>SAP, XIAP</i> |
| HPV | Epidermodysplasia verruciformis | EVER1/EVER2 deficiency | <i>EVER1, EVER2</i> |
| HSV-1 | Encephalitis | Impaired production of antiviral IFNs | <i>UNC93B, TLR3</i> |
| <i>Trypanosoma evansi</i> | Febrile episodes | No trypanolytic activity | <i>APOL1</i> |

C, complement component; MAC, membrane attack complex; NEMO, NF- κ B essential modulator; PFC, properdin factor, complement.

1. örnek:

Mikroorganizmaların hücreye girişinin genetik denetimi

- **Viral reseptörler**, genelde, hücrede farklı işlevlere sahip karbonhidrat ya da protein molekülleridir
- Virüsün, hücre yüzeyindeki reseptörü ile ilişkiye girmesi, viral döngünün ilk ve zorunlu aşamasıdır
- Konak hücre yüzeyinde bu reseptörlerin eksprese edilmesi, söz konusu etken açısından konağın duyarlı olması için elzemdir
- Bu **reseptörlerde oluşacak otozomal resesif mutasyonlar** gerçekleştiğinde, enfeksiyona işin başından itibaren bir direnç söz konusu olur
- Virüsün hücreye girişi aksar ve sonuçta enfeksiyon gerçekleşmez

HIV'e direnç..

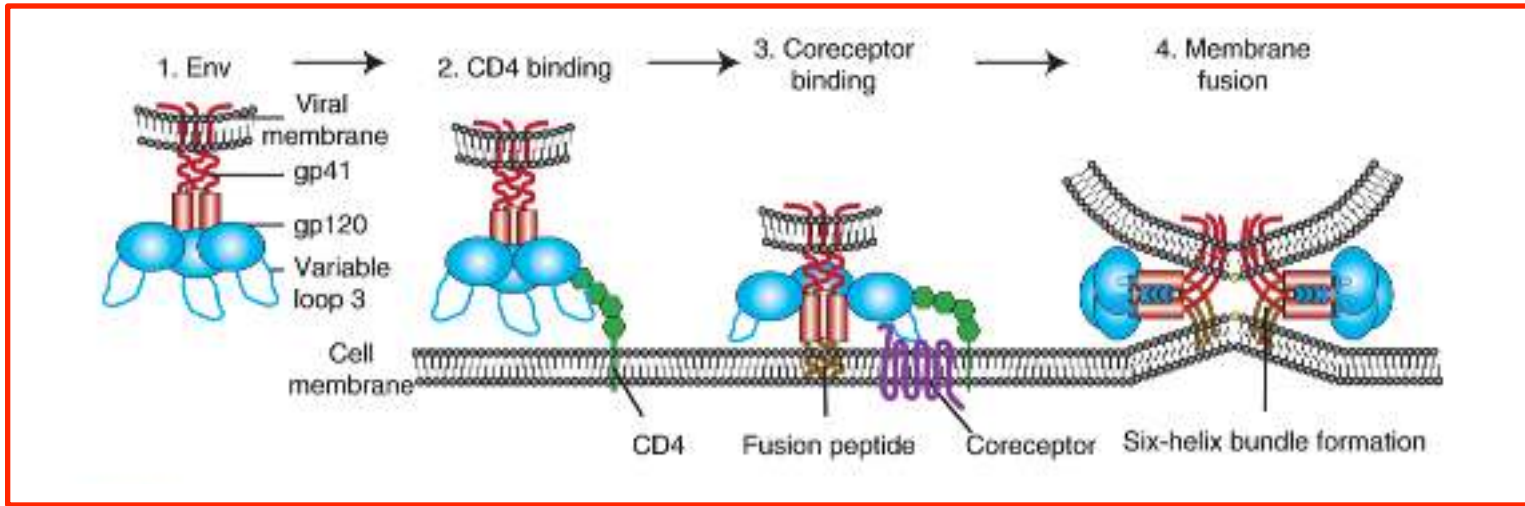
- Riskli davranışın söz konusu olduğu bireylerin bir bölümünde, enfeksiyona duyarlıklarının çok az olduğu saptanmıştır
- Bu bağlamda çeşitli «HIV restriksiyon» genleri belirlenmiştir

Table 2 Genes that limit AIDS

| Gene | Allele | Mode | Effect | Mechanism of action |
|--------------------------|--------|-----------|----------------------|---|
| HIV entry | | | | |
| <i>CCR5</i> | Δ32 | Recessive | Prevent infection | Knockout <i>CCR5</i> expression |
| | Δ32 | Dominant | Prevent lymphoma (L) | Decrease available <i>CCR5</i> |
| | Δ32 | Dominant | Delay AIDS | Decrease available <i>CCR5</i> |
| <i>CCR5</i> | P1 | Recessive | Accelerate AIDS (E) | Increase <i>CCR5</i> expression |
| <i>CCR2</i> | I64 | Dominant | Delay AIDS | Interact with and reduce <i>CXCR4</i> |
| <i>CCL5</i> | In1.1c | Dominant | Accelerate AIDS | Decrease <i>RANTES</i> expression |
| <i>CXCL12</i> | 3'A | Recessive | Delay AIDS (L) | Impede <i>CCR5-CXCR4</i> transition (?) |
| <i>CXCR6</i> | E3K | Dominant | Accelerate PCP (L) | Alter T-cell activations (?) |
| <i>CCL2-CCL7-CCL11</i> | H7 | Dominant | Enhance infection | Stimulate immune response (?) |
| Cytokine anti-HIV | | | | |
| <i>IL10</i> | 5'A | Dominant | Limit infection | Decrease <i>IL10</i> expression |
| | 5'A | Dominant | Accelerate AIDS | Decrease <i>IL10</i> expression |
| <i>IFNG</i> | -179T | Dominant | Accelerate AIDS (E) | |

HIV'e direnç

- Enfekte kişiler ile cinsel ilişkide bulunan, ve enfekte olmayan bir grup insanda yapılan çalışmalar, bazı kişilerin «düşük enfeksiyon riski taşıdıklarını» düşündürmüştür.
- **HIV'in iki reseptör kullanarak hücreye girdiğini biliyoruz**



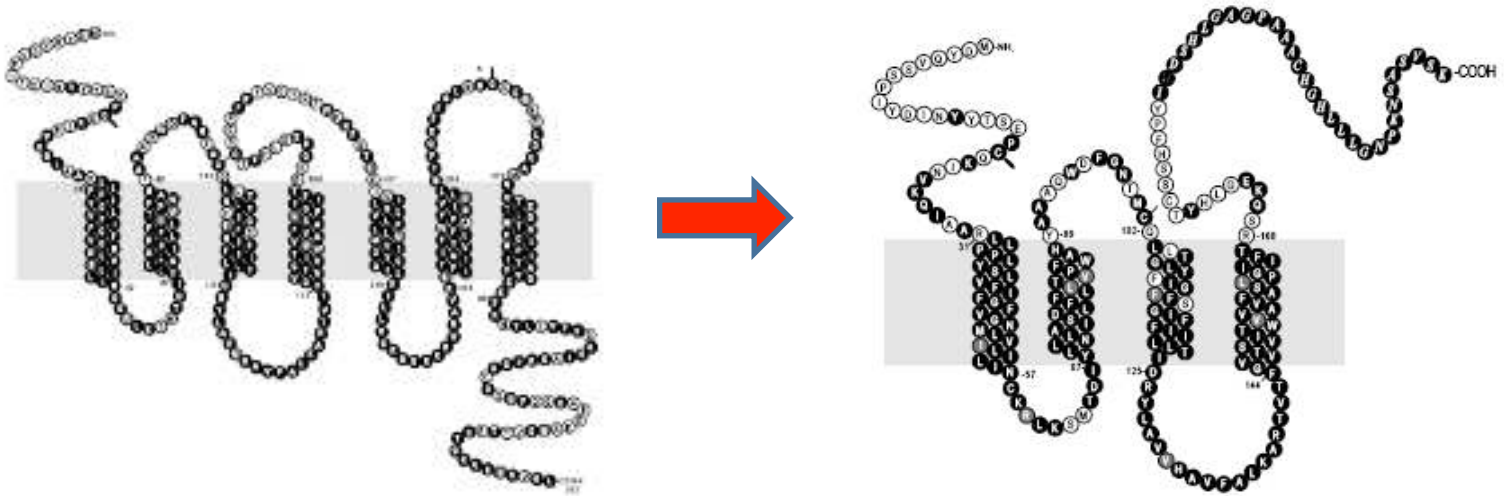
Resistance to HIV-1 infection among highly exposed sex workers in Nairobi: what mediates protection and why does it develop?

Francis A. Plummer ^{a,b,*}, T. Blake Ball ^c, Joshua Kimani ^a, Keith R. Fowke ^b

Immunol Letters 1999;66(1-3): 27

Host Genes and HIV: The Role of the Chemokine Receptor Gene CCR5 and Its Allele ($\Delta 32$ CCR5)

Janet M. McNicholl, Dawn K. Smith, Shoukat H. Qari, and Thomas Hodge



Mutasyon sonucu sitoplazmaya uzanan bölgede sadece 4 segmente sahip bir yapı ortaya çıkar ve sonuçta koreseptöre bağlanma aksar; böylece virüs makrofajlara giremez

Susceptibility to infection

Dominic Kwiatkowski

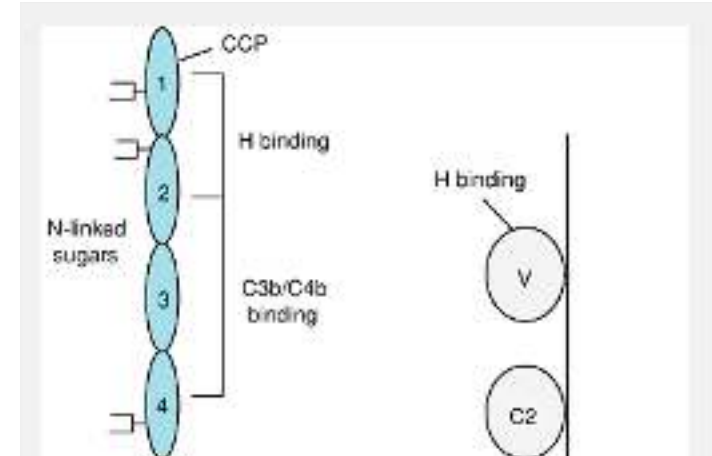
- *Plasmodium vivax*, hücrenin yüzeyinde bulunan Duffy antijeni/kemokin reseptörüne (DARC) bağlanarak eritrositleri enfekte eder
- «DARC promoter» bölgesinde oluşacak bir SNP, eritrosit transkripsiyon faktörü GATA 1'e bağlanmayı ve sonuçta DARC ekspresyonunu süprese eder

| | Blood group: Duffy positive | Blood group: Duffy negative |
|--|--------------------------------|--------------------------------|
| <i>P vivax</i> can invade only erythrocytes on which DARC is expressed | | |
| Transcription factor GATA-1 activates <i>DARC</i> gene. GATA-1 binding site is mutated in Duffy negative individuals | | |
| GATA-1 binding is essential for <i>DARC</i> gene activation in erythrocytes but not in leucocytes | | |

Bu durumda *P vivax* enfeksiyonlarına karşı koruma sağlanmıştır; ancak farklı reseptör kullanan diğer Plasmodium türleri için bu durum söz konusu değildir.

Hücre yüzey reseptörleri immün yanıtın oluşumunda belirleyicidir

- Hücre yüzey reseptörleri genlerinde oluşacak polimorfizm, bireylerin aşuya yanıtındaki farklılıkları belirler
- **Kızamık virüsü 2 reseptöre bağlanır:** **SLAM** (*signaling lymphocyte activation molecule*, CDw150) ve **CD46** (*membrane cofactor protein*)



- **SLAM** geninin **333 pozisyonundaki SNP e bağlı aa değişimi** sonunda treoninin, Proline değişmesi söz konusu olur; buna bağlı olarak konformasyonel değişim meydana gelir.
- Sonuçta virüsün bağlanması için uygun olmayan reseptör tipi ortaya çıkar ve antikor titresinde %70 azalma olur

Diğer örnekler...



Correlation between humoral and cellular immune responses and the expression of the hepatitis A receptor HAVcr-1 on T cells after hepatitis A re-vaccination in high and low-responder vaccinees

Erika Garner-Spitzer^a, Michael Kundi^b, Pamela Rendi-Wagner^a, Birgit Winkler^a, Gerhard Wiedermann^c, Heidemarie Holzmann^d, Christian Herzog^e, Herwig Kollaritsch^{a,c}, Ursula Wiedermann^{a,c,*}

HAVcr-1 reseptörünün CD4⁺ T hücreleri üzerinde ekspresyonu, antikor yanıtı ve sitokin düzeyleri ile direkt ilintilidir; bu saptama, HAV na karşı oluşacak yanıtlarda reseptörün belirleyici rolünü gösterir.

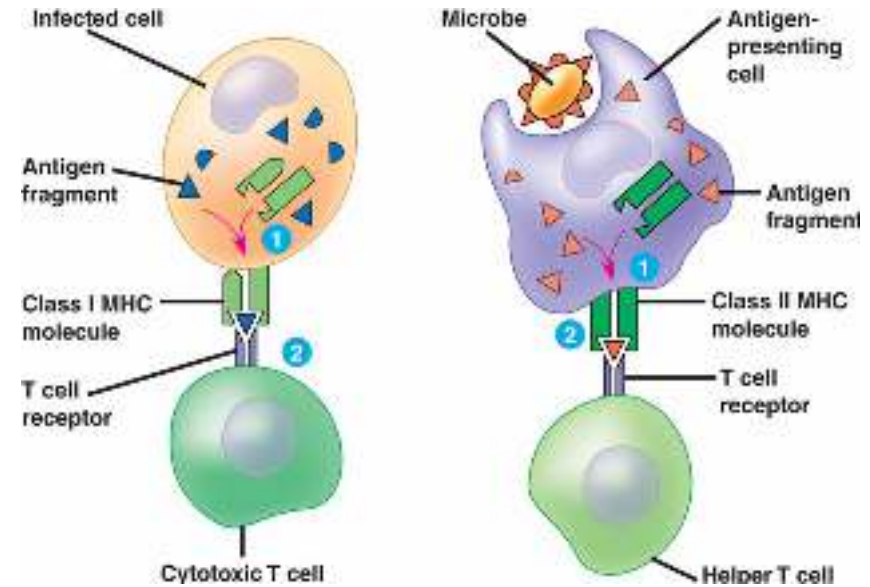
2. örnek:

MHC/HLA genleri, immün yanıt oluşumunda belirleyicidir

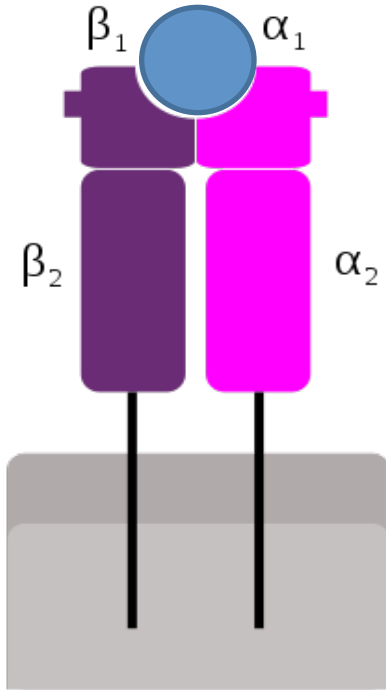
- HLA genlerinde oluşacak polimorfizm patojenlere karşı T hücre yanıtını baskılar ve aşının uyarıcıyı yanıtı etkiler
- Yabancı antijenlere karşı oluşacak yanıt HLA polimorfizminden güçlü biçimde etkilendiğinden



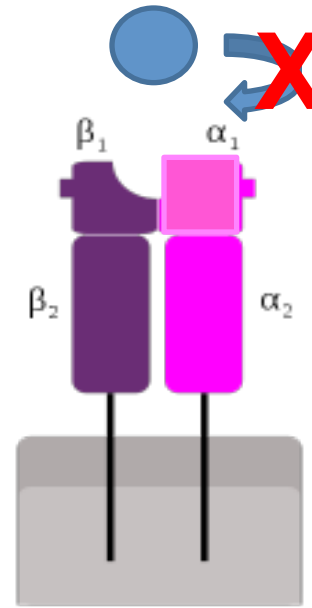
- Bireyler arasında gözlenen aşya yanıt farklılığı HLA polimorfizmi ile ilintilidir



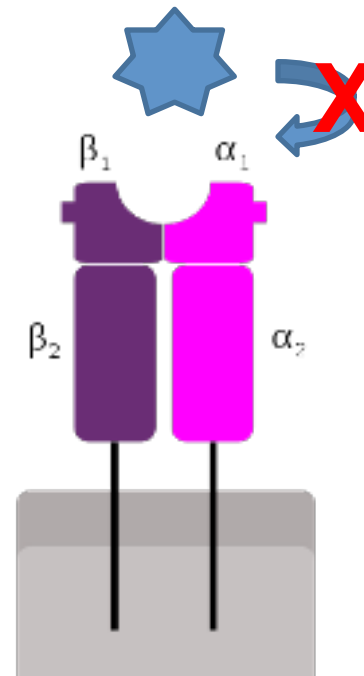
MHC mol.
ve antijen arasında
tam uyum



MHC molekülünde
mutasyon



Antijende
mutasyon



Distinct HLA class II alleles determine antibody response to vaccination with hepatitis B surface antigen

SUPHIE CARLEAT-ZUJMAN, JEAN-JACQUES GIMENEZ, FRANÇOIS WAMBERGLE, GINETTE ALBOUZIC, BERNARD LEBKIRI, CATHERINE NARET, ANNE MOYNOT, PAUL JUNGERS, and JEAN-FRANÇOIS BACH

Table 1. DRB1 and DQB1 phenotype frequencies in control subjects, and in responders and nonresponders to HBsAg vaccine

| DRB1* | Controls (N = 471) | | Nonresponders (N = 114) | | Responders (N = 301) | | OR ^a (95% confidence interval) |
|-------|-----------------------|---|----------------------------|---|-------------------------|-------|--|
| | N | % | N | % | N | % (†) | |

-HepB aşısına karşı hümorale yanıt HLA sınıf II alel varyantları ile ilintilidir
 -Bu molekülün özellikleri peptidlerin T lenfositlerine bağlanmalarını ve eksprese edilmelerini şekillendirir

998;53: 1626.

Li-Yu Wang^{a,b,*}, Chuen-Fei Chen^a, Tzu-Wei Wu^a, Sheng-Kai Lai^{c,d}, Chen-Chung Chu^{c,*}, Hans Hsienhong Lin^e

Table 3

Combined effects of HLA-DPA1 and -DPB1 alleles with non-response to HB vaccination.

| DPA1 | DPB1 ^a | Cases | | Controls | | OR ^b | (95% CI) | Exact p-value | Corrected p-value |
|----------|-------------------|-------|------|----------|------|-----------------|---------------|--------------------------|-------------------------|
| | | n | % | n | % | | | | |
| 01:03:01 | Risk | 22 | 14.5 | 164 | 23.8 | 0.545 | (0.335–0.887) | 0.013 | 0.052 |
| 01:03:01 | Protective | 8 | 5.3 | 183 | 26.6 | 0.154 | (0.074–0.320) | 4.56 × 10 ⁻¹⁰ | 1.82 × 10 ⁻⁹ |
| 02:02:02 | Risk | 129 | 84.9 | 501 | 72.8 | 2.075 | (1.288–3.343) | 8.31 × 10 ⁻⁴ | 0.0033 |
| 02:02:02 | Protective | 12 | 7.9 | 196 | 28.5 | 0.215 | (0.116–0.397) | 1.21 × 10 ⁻⁸ | 4.84 × 10 ⁻⁸ |

Note: CI, confidence interval; OR, odds ratio.

^a Risk alleles include DPB1*05:01:01 and 09:01 and protective alleles include DPB1*02:02:01, 03:01:01, 04:01:01, 04:02:01, and 14:01.

^b ORs of undetectable anti-HBs titers for the presences of specific combinatory types were adjusted for sex and pre-booster residual anti-HBs titers.

MHC/HLA Gen polimorfizminin, kızamık aşısına yanıt üzerine etkisi

HLA genleri, kızamık aşısına yanıt düzeyini etkiler ve HLA genlerindeki SNP, bireyler arasındaki yanıt farklılığının %30'unda rol oynar

Extinction of HLA associations with measles IgG antibody non-response after one versus two doses of measles vaccine

| No. of measles vaccine doses (MMR-II) | HLA class I alleles | HLA class II alleles |
|---------------------------------------|---------------------|----------------------|
| 1 dose | B*8, B*13, B*44 | DRB1*03, DQA1*0201 |
| 2 doses | B*4403 | None |

HLA-DRB1*03 ve HLA-DQA1*0201 kızamık virüsüne yanıtızsızlık ile karakterizedir (DQA1*0201, DQB1*0201, ve DQA1*0501 gibi başka aleller için de seronegatiflik ilintisi kurulmuştur)

COVID-19 aşısına hümorale yanıt ve genetik belirteçler

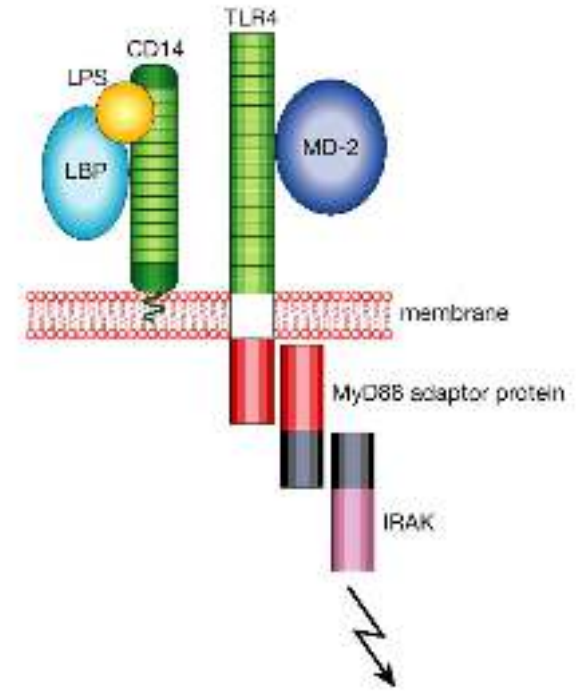
Genetic determinants of IgG antibody response to COVID-19 vaccination

Shengzhe Bian,^{1,2,11} Xinxin Guo,^{1,2,11} Xilai Yang,^{1,2} Yuandan Wei,^{1,2} Zijing Yang,^{1,2} Shiyao Cheng,^{1,2} Jiaqi Yan,^{1,2} Yongkun Chen,^{1,2} Guo-Bo Chen,^{3,4} Xiangjun Du,^{1,2,5} Stephen S. Francis,^{6,7,8,9} Yuelong Shu,^{1,2,10,*} and Siyang Liu^{1,2,*}

- Sonuçlar, IgG yanıt düzeyleri ile HLA-II allelleri arasındaki ilişkiyi göstermiştir
- Özellikle HLA-DRB1*13:02 alleli (MAF $\frac{1}{4}$ 4.0%, OR $\frac{1}{4}$ 0.75, p $\frac{1}{4}$ 2.34e16) IgG seronegatifliği ile ilintili bulunmuştur.
- Sonuçta, HLA allelleri ile IgG yanıtı ilişkisi, genetik yatkınlığı kanıtlamaktadır

3. Örnek: TLR'lerin önemi

- Viral etkenler, ayrıca doğal bağışıklık reseptörlerince de tanınırlar
- **TLR örneğinde olduğu gibi, bu reseptörlerde gerçekleşecek polimorfizmin aşı yanıtındaki rolü irdelenmiştir**
- Uyarı sonucu TLR'ler bir dizi adaptör ve sinyal ileti moleküllerini kullanarak, doğal ve edinsel yanıtı başlatırlar
- **TLR'lerin ve/veya hücre içi sinyal ileti moleküllerinin ekspresyonunu ya da işlevsel özelliklerini etkileyecek SNP'ler, aşılarla karşı oluşacak yanıtı etkiler**



TLR'ler ve/veya sinyal ileti moleküllerindeki SNP'ler ile kızamık aşısına karşı oluşacak immün yanıtın ilişkisine ait örnekler

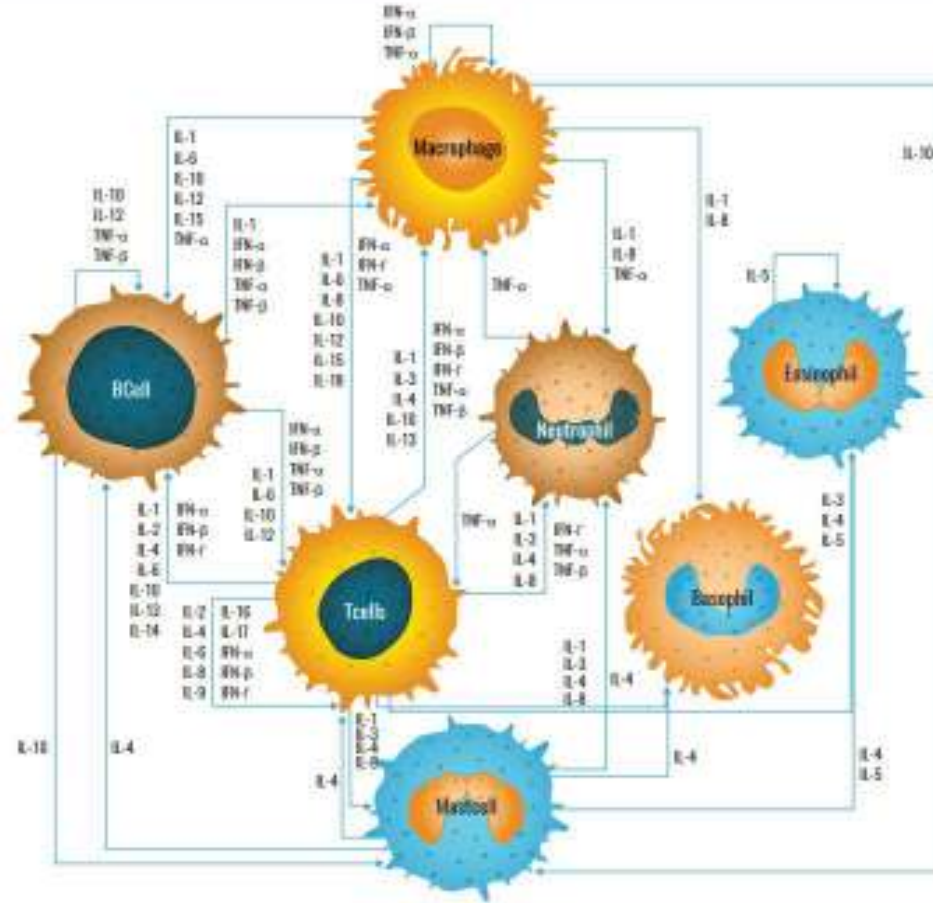
- TLR3 geni rs3775291 (Phe412Leu) ve rs5743305 bölgesinde oluşacak heterozigot varyantlar, **kızamık aşısına karşı düşük antikor düzeyi ve lenfoproliferasyon yanıtı** ile karakterizedir. ($p \leq 0.02$)
- TLR4 geni rs4986790 (Gly299Asp) ve rs4986791 (Ile399Thr) bölgesinde oluşacak heterozigot varyantlar yüksek titrede IL-4 salımı ile ilintilidir ($p \leq 0.02$)

Table 1 Associations between SNPs located in coding and regulatory regions in TLRs and associated intracellular signaling molecules and measles-specific immune responses

| Gene | SNP ID | Location | Function | Genotype | N ^a | Median response | p-Value ^b | q-Value ^c |
|------------------|------------|-----------------|-----------|----------|----------------|-----------------|----------------------|----------------------|
| Ab (IU/L) | | | | | | | | |
| MyD88 | rs6853 | 3'UTR | — | AA/AG/GG | 149/38/3 | 1430/1583/272 | 0.001 | 0.33 |
| TLR3 | rs3775291 | Ex4 + 601C > T | Phe412Leu | GG/GA/AA | 106/67/17 | 1602/1025/2133 | 0.02 | 0.46 |
| TLR3 | rs5743305 | -976T > A | — | AA/AT/TT | 36/93/59 | 1412/1063/1670 | 0.004 | 0.35 |
| IL-4 (pg/mL) | | | | | | | | |
| TLR4 | rs4986790 | Ex4 + 636A > G | Gly299Asp | AA/AG/GG | 169/21/0 | 11/23/— | 0.02 | 0.44 |
| TLR4 | rs4986791 | Ex4 + 936C > T | Ile399Thr | CC/CT/TT | 169/21/0 | 10/23/— | 0.009 | 0.35 |
| IL-10 (pg/mL) | | | | | | | | |
| MD2 | rs11466004 | Ex5 + 85C > T | Ser157Pro | CC/CT/TT | 177/6/0 | 31/4/— | 0.03 | 0.46 |
| IL-12p40 (pg/mL) | | | | | | | | |
| TLR2 | rs3804100 | Ex3 + 1366T > C | Ser450Ser | TT/TC/CC | 159/29/2 | 8/5/133 | 0.01 | 0.35 |

4- Sitokin gen polimorfizmi aşıya yanıtı etkiler

- Sitokinler, aşı ya da doğal enfeksiyon sonrasında oluşacak bağışık yanıt düzenleyicileridir
- **Sitokin düzeyini ya da etkinliğini değiştirecek polimorfizmler doğal olarak yanıtı da etkilerler**
- Sitokin ya da sitokin reseptör genleride oluşacak SNP'ler, kızamık aşısı sonrası üretilecek antikor düzeyinin belirleyicilerindedir



Sitokin gen polimorfizmi kızamık aşısına karşı oluşacak immün yanıtı etkiler

IL-4 ve IL-12RB genlerinde oluşacak polimorfizm, kızamık aşısına yanıtta gözlenen farklılıklarda etkilidir

Table 4. Cytokine-receptor single-nucleotide polymorphisms (SNPs) associated with antibody and lymphoproliferative response after measles vaccination.

| Gene, SNP (variant name) | Genotype | Ab ^{high} CMi ^{high} (n = 30) | Ab ^{low} CMi ^{high} (n = 29) | Ab ^{low} CMi ^{low} (n = 29) | Ab ^{high} CMi ^{low} (n = 30) | χ^2 P for all quadrants | χ^2 P for Ab ^{high} CMi ^{high} vs. Ab ^{low} CMi ^{low} |
|-----------------------------|----------|--|---|--|---|---------------------------------|---|
| IL-4RA | | | | | | | |
| rs1805010 (Ex5+14C) | CC | 4 (13) | 3 (10) | 9 (31) | 2 (7) | .02 | .14 |
| | TC | 14 (47) | 10 (34) | 14 (49) | 19 (63) | | |
| | TT | 12 (40) | 16 (55) | 6 (21) | 9 (30) | | |
| IL-12RB | | | | | | | |
| rs3790567 (IVS8+5606A) | AA | 3 (10) | 0 | 0 | 1 (3) | .04 | .05 |
| | GA | 13 (43) | 15 (52) | 7 (24) | 7 (23) | | |
| | GG | 14 (47) | 14 (48) | 21 (72) | 21 (70) | | |
| rs372889 (IVS14-517C) | AA | 4 (13) | 8 (28) | 9 (31) | 8 (27) | .27 | .05 |
| | AC | 21 (70) | 14 (48) | 11 (38) | 12 (40) | | |
| | GG | 5 (17) | 7 (24) | 9 (31) | 9 (30) | | |

IL-1 β , IL-2, IL-10: 1)- hümorale yanıtta, 2)- doğal enfeksiyona ve aşıya karşı oluşacak tip1 yanıtta; 3)- HLA- I ekspresyonunu ve IL-1a, IL-6, IL-12, TNF- α , IFN- γ , gibi proinflatuar sitokinlerin üretimini baskılamada rolleri olan sitokinlerdir.

Knowledge gaps persist and hinder progress in eliminating mumps

R. Ramanathan, E.A. Voigt, R.B. Kennedy, G.A. Poland*

Mayo Vaccine Research Group, Mayo Clinic, Rochester, MN 55905, USA

Table 1

Selection of recent mumps outbreaks (MMR-II-Jeryl Lynn Strain Vaccine).

Vaccine 2018;36: 3721

| Year | Location | # Cases | % Vaccinated |
|------------------|--|----------------------------|-------------------------------------|
| 2017 | United States – 47 states and District of Columbia | 5629 (as of Dec. 31, 2017) | Data not yet available |
| 2016–Feb 1, 2017 | United States – Arkansas | 2706 | 66% 2 doses, 7% 1 dose |
| 2015–2016 | United States – Illinois | 317 | 16% 3 doses, 73% 2 doses, 4% 1 dose |
| 2014 | United States | 1151 | Varies across outbreak locations |
| 2012–2013 | Belgium | 4061 | 69% 2 doses, 30% 1 dose |
| 2009–2011 | Jerusalem | 3130 | 46.9% 2 doses, 28.3% 1 dose |
| 2013 | United Kingdom | 28 | 84% 2 doses, 8% 1 dose |
| 2013 | Poland | 2436 | 10.3% 2 doses, 43.2% 1 dose |
| 2009 | United States – New York | 1521 | 75% 2 doses, 13% 1 dose |
| 2006 | Austria | 214 | 10.7% 2 doses, 30.2% 1 dose |
| 2006 | United States | 6584 | 62.5% 2 doses, 24.8% 1 dose |
| 2005–2006 | Czech Republic | 5998 | 70.6% 2 doses, 1.1% 1 dose |

Human Leukocyte Antigen and Cytokine Receptor Gene Polymorphisms Associated With Heterogeneous Immune Responses to Mumps Viral Vaccine

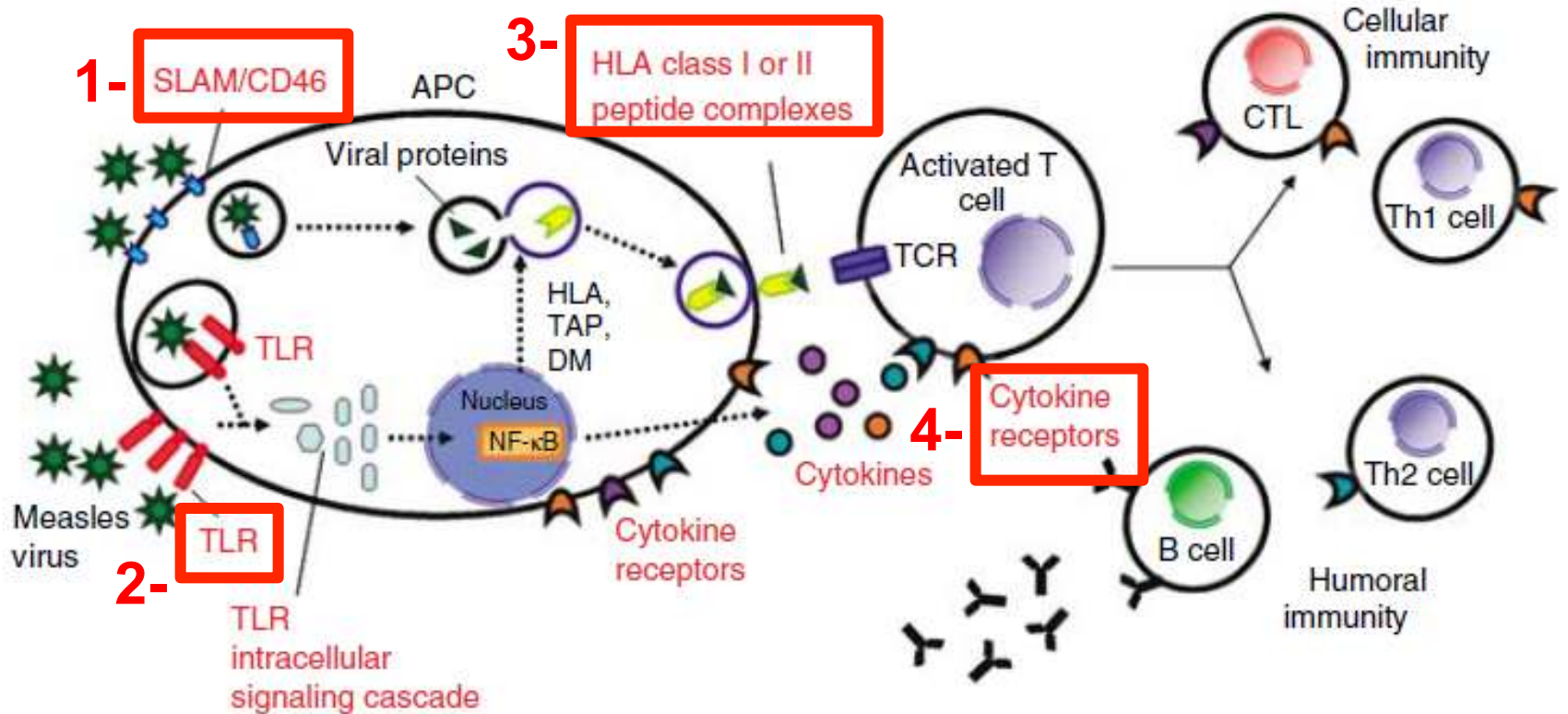
Inna G. Orsyannikova, PhD^{a,b}, Robert M. Jacobson, MD^{a,b,c}, Neelam Dhiman, PhD^a, Robert A. Vierkant, MS^d, V. Shane Pankratz, PhD^d, Gregory A. Poland, MD^{a,b}

- HLA-DQB1*0303 alelleri ve kabakulak aşısına yanıtızsızlık arasında ilişki saptanmıştır
- Ayrıca farklı HLA sınıf II alelleri ve kabakulağa spesifik lenfoproliferasyon arasında yakın ilişki belirlenmiştir

Kızamık örneği:

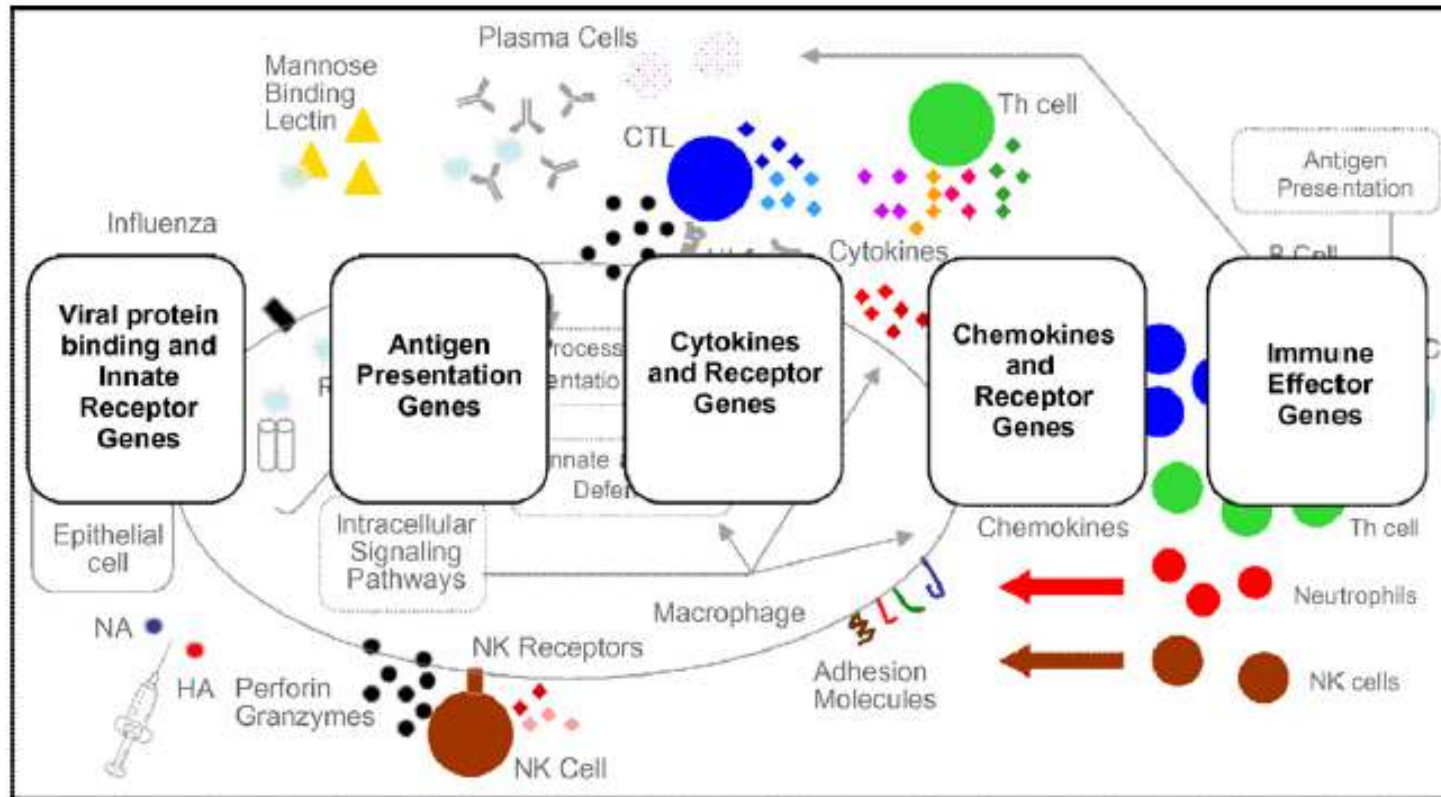
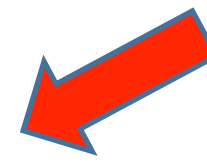
reseptörleri, TLRs, sitokin reseptörleri ve HLA I/II ile yanıt ilişkisi

Kızamık aşısından sonra düşük-yüksek titrede antikor oluşturma, bireylerin aşağıda gösterilen ve kalıtsal özelliklere sahip çeşitli parametrelere bağlı olarak virüsün kendisine yanıt oluşturup oluşturmaması ile ilintilidir



Immunogenetics of seasonal influenza vaccine response[☆]

Gregory A. Poland^{a,*}, Inna G. Ovsyannikova^a, Robert M. Jacobson^b



Reseptörler, HLA, sitokin, sitokin reseptörleri genlerinde gözlenen polimorfizmler hümmoral immün yanıtı etkilemektedir

Aşıya Yanıtsızlık: İmmün interferans

Immune interference in effectiveness of influenza and COVID-19 vaccination

Yiwen Xie^{1,2}, Xuebin Tian^{1,2}, Xiaodi Zhang^{1,2}, Hangping Yao^{1,2} and Nanping Wu^{1,2*}

Influenza ve COVID-19 aşılarının birlikte uygulanması yaklaşımı, uygulamanın güvenilir ve immünojenik olduğunun belirlenmesi açısından, daha dikkatli değerlendirilmelidir.

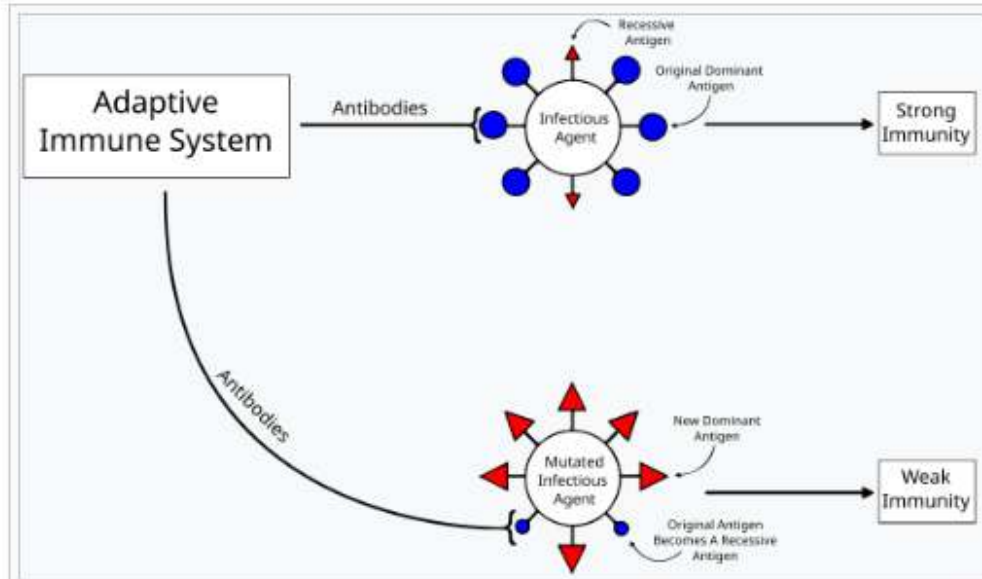
TABLE 1. Summary of Immune Interference in Influenza and COVID-19 vaccines.

| Mechanisms | Type of vaccine | Impact on immunity or protection |
|---|---|---|
| Immune imprinting interferes with immune response against subsequent infections | NM | Increased mortality to subsequent LAV strain |
| | NM | Decreased IgG and IgM against SARS-CoV-2 spike and nucleocapsid protein |
| | mRNA-1273, mRNA-1273.528/ BNT162b2 | A mutated hierarchical spike-binding antibody response to the SARS-CoV-2 variants |
| Repeated vaccinations lead to a refractory state of CD4 ⁺ T-cells and impair antibody production | Fluzone, Flucelva, Flublo/Vaxigrip Tetra, Influplit Tetra, Influvac Tetra | Diminished CD4 ⁺ T-cell responses and attenuated antibody responses |
| Pre-existing anti-vector immunity interferes with response to booster dose | ChAdOx1 nCoV-19 vaccine | Impaired VE against SARS-CoV-2 infections |
| Short dose interval interferes with maturation of CD4 ⁺ T-cells | BNT162b2 | Improved VE after extending dosing interval |
| The sticky mucus of respiratory tract interferes with the production of mucosal immunity | AZD1221 | Neither mucosal antibodies nor systemic immune response are induced |
| Co-administration of influenza and COVID-19 vaccines interferes with immune responses but the underlying mechanism is unknown | NVX-CoV2373+ Flucelva Quadrivalent/Comirnaty + Flucelva | Impaired immunogenicity of NVX-CoV2373 |
| | CoronaVac+DIV4 (Sinovac, Beigene) | Impaired immunogenicity of CoronaVac and enhanced immunogenicity of DIV4 |

NM, not mentioned in original article; DIV4, inactivated quadrivalent influenza vaccine.

«The original antigenic sin (OAS)» kavramı:

- Enfeksiyon etkeni ile ilk temas sonrası, **dominant antijenlere** karşı antikor yanıtı oluşur ve bunlar enfeksiyonu alt ederler
- Eğer **yeni dominant antijenleri** bulunan aynı etken ile yinelenen karşılaşmalar söz konusu ise, immün sistem ESKİ DOMINANT antijenlere karşı «**eski**» **antikorlar sentezlerler**; yeni dominant antijene karşı **yeni antikor** oluşturmazlar.
- **Bu olaya yüksek afiniteli bellek hücreleri neden olur**
- **Sonuçta zayıf immüniteye sahip, «etkisiz antikorlar» sentezlenir.**



Aşıya Yanıtsızlık: «Antigenic sin» kavramı

From Original Antigenic Sin to the Universal Influenza Virus Vaccine

Carole Henry¹, Anna-Karin E. Palm¹, Florian Krammer², and Patrick C. Wilson^{1,3}

Trends Immunol 2018 Jan;39(1):70-79. doi: 10.1016/j.it.

2017.08.003

Original antigenic sin explains the failure of the immune system to generate an immune response against related antigens.

Decreased breadth of the antibody response to the spike protein of SARS-CoV-2 after repeated vaccination

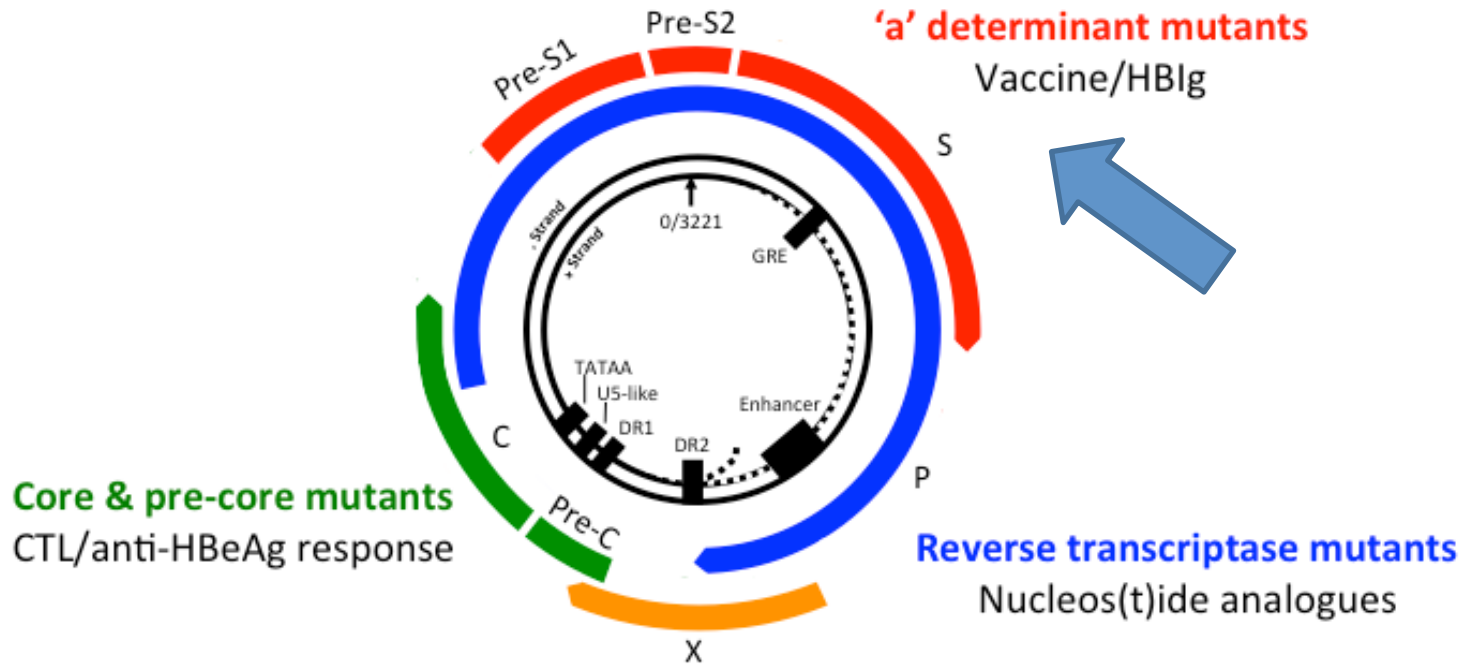
Lydia Horndler^{1*}, Pilar Delgado¹, Salvador Romero-Pinedo², Marina Quesada², Ivaylo Balabanov², Rocío Laguna-Goya³, Patricia Almendro-Vázquez⁴, Miguel A. Llamas⁵, Manuel Fresno¹, Estela Paz-Artal^{1*}, Hisse M. van Santen¹, Stela Álvarez-Fernández², Asunción Olmo² and Balbino Alarcón^{1*}

.....In our opinion, a third or even a fourth dose should be limited to the population that has been demonstrated to have been poorly responsive to the first two prime and boost doses and not to the general population.

Etkende oluşacak mutasyonların Aşı Yanıtına Etkisi

Örnek: HBV de meydana gelen mutasyonlar

- HBV'nin yaşam siklusu karmaşık olup, revers transkripsiyon uyarınca, pre-genomik RNA'nın DNA negatif zincirine dönüşümü aşamasını içermektedir

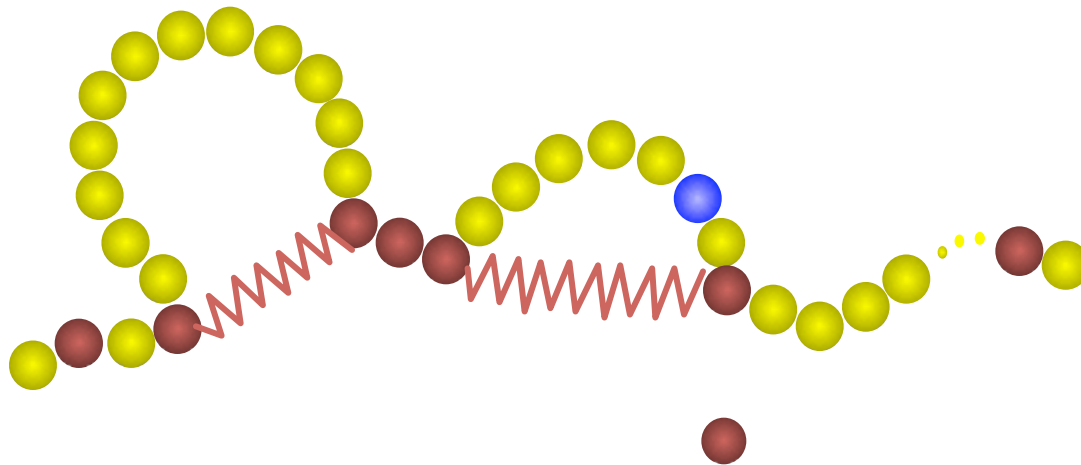


- Mutasyonlar genomun 4 gen bölgesinde gerçekleşebilir; viral polimerazda oluşacak spontan mutasyonlara, ya da konak immün yanıtının, bağışıklama sonucu oluşacak immün yanıtın ya da antiviral tedavi gibi olayların baskısı ile ortaya çıkar

HBsAg «a» Determinant bölgesi

Tüm HBV suşlarında 2 major «loop» (halka) içeren, sistein-disülfid bağları ile karakterize, ortak bir «a» determinant bölgesi bulunur

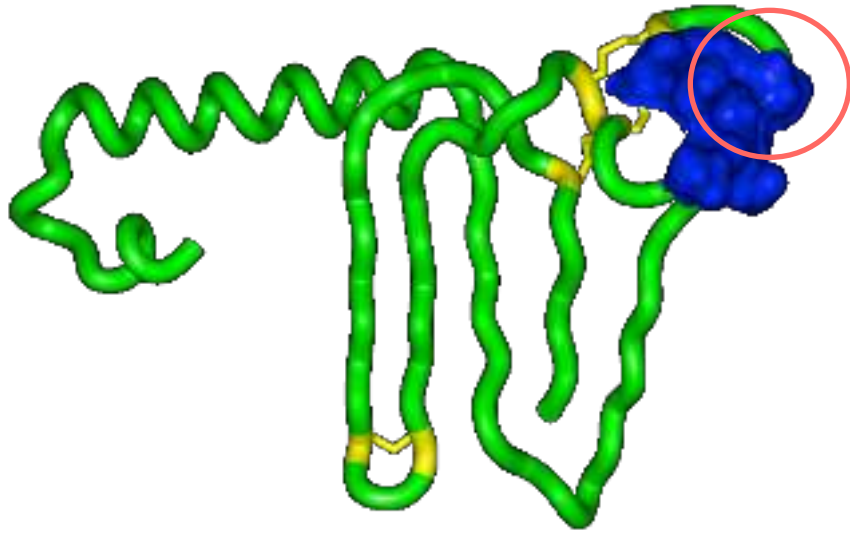
a determinant of HBsAg



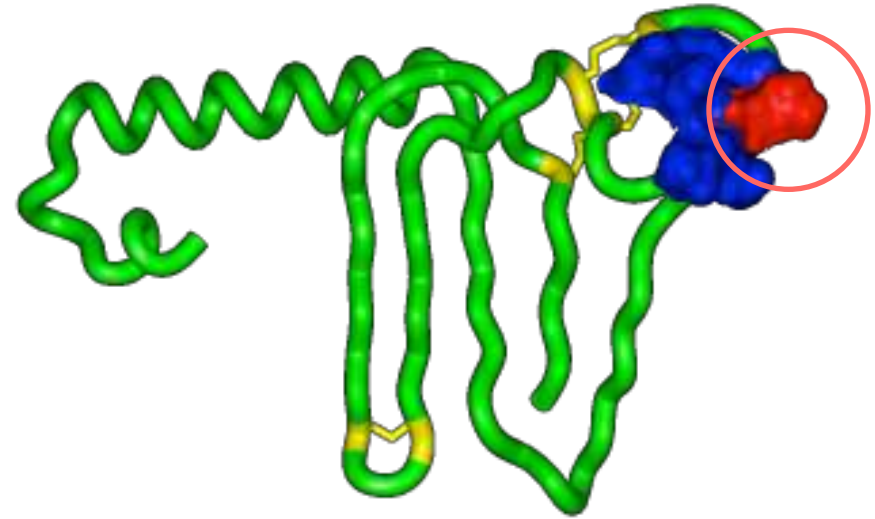
2. hidrofilik halka (aa 139 - 149), doğal enfeksiyon ya da aşılama sonucu oluşan nötralizan antikörlerin (Anti-HBs) hedef alanıdır

HBV de nokta mutasyonu sonucu guanozin-adenozin değişimi olur;
«yüzey antijeninin a» determinant'ının 145. noktasında glisin (G)
yerine arjinin (R) yer alır ve (G145R)

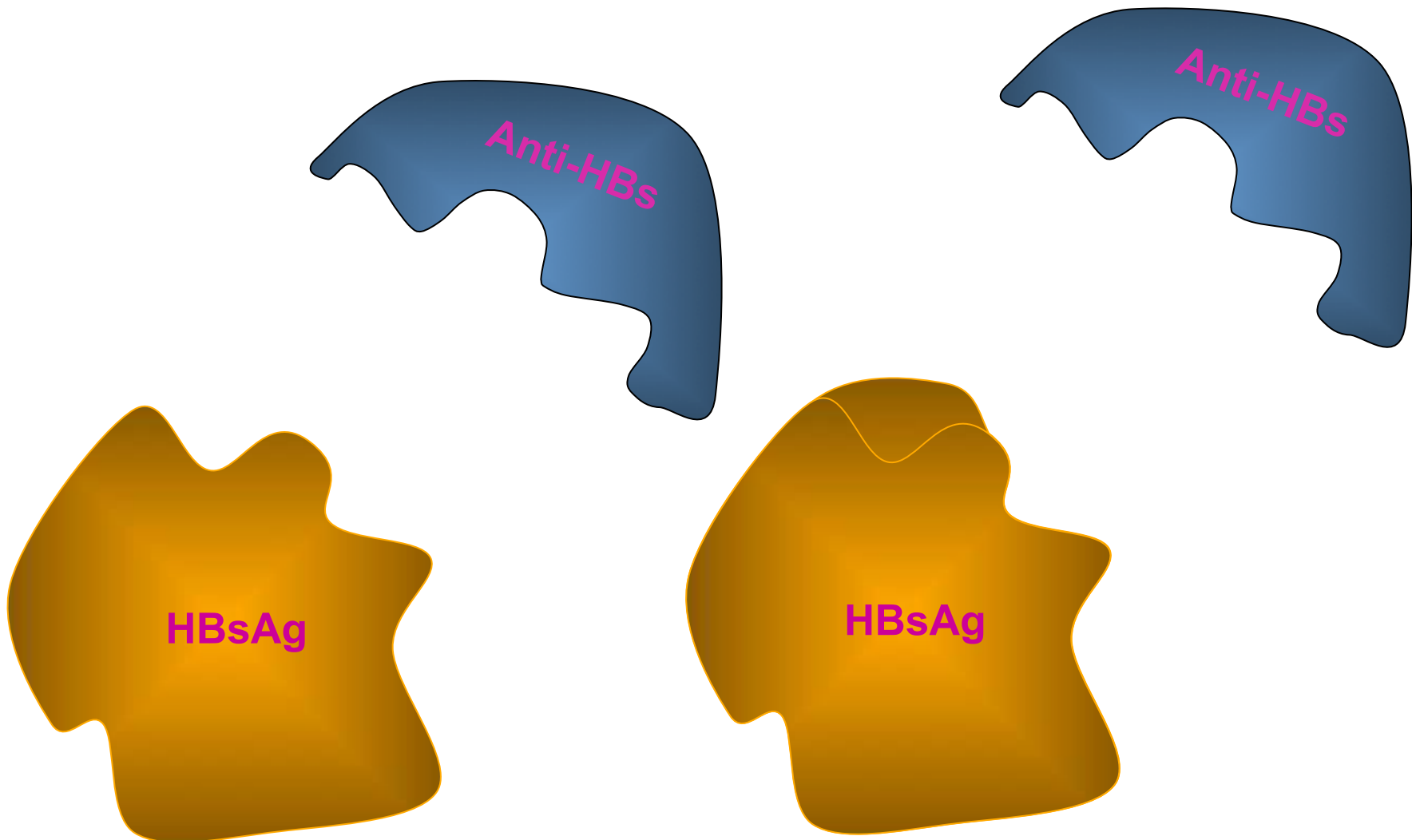
145. aa de Gly.
(vahři suř)



145. aa'de Arg
(mutation)



«a» determinantının 2. halkasında G145R süstitüsüyonu oluştuğunda,
**aşılama sonucu oluşacak nötralizan antikorlar mutasyona uğramış
epitopları tanıyamazlar**



Aşağıdaki sorulara yanıt arayarak aşılara karşı oluşacak farklı yanıtın oluşumunu anlamak olasıdır

1. Yetersiz yanıt / yanıtızsızlık genel bir olay mıdır? Antijen-spesifik bir gelişme midir?
2. Yanıtızsızlardaki tablo hümmoral ve /veya hüccresel yanıtımı ilgilendirmektedir?
3. Bazı özel durumlarda (yaş, alerji, obezite vb..) gözlenen yanıtızsızlık durumunun mekanizması nedir?
4. Aşı şemalarının, önerilerin ya da aşı formülasyonunun rolü nedir?

Gelecekte beklenenler

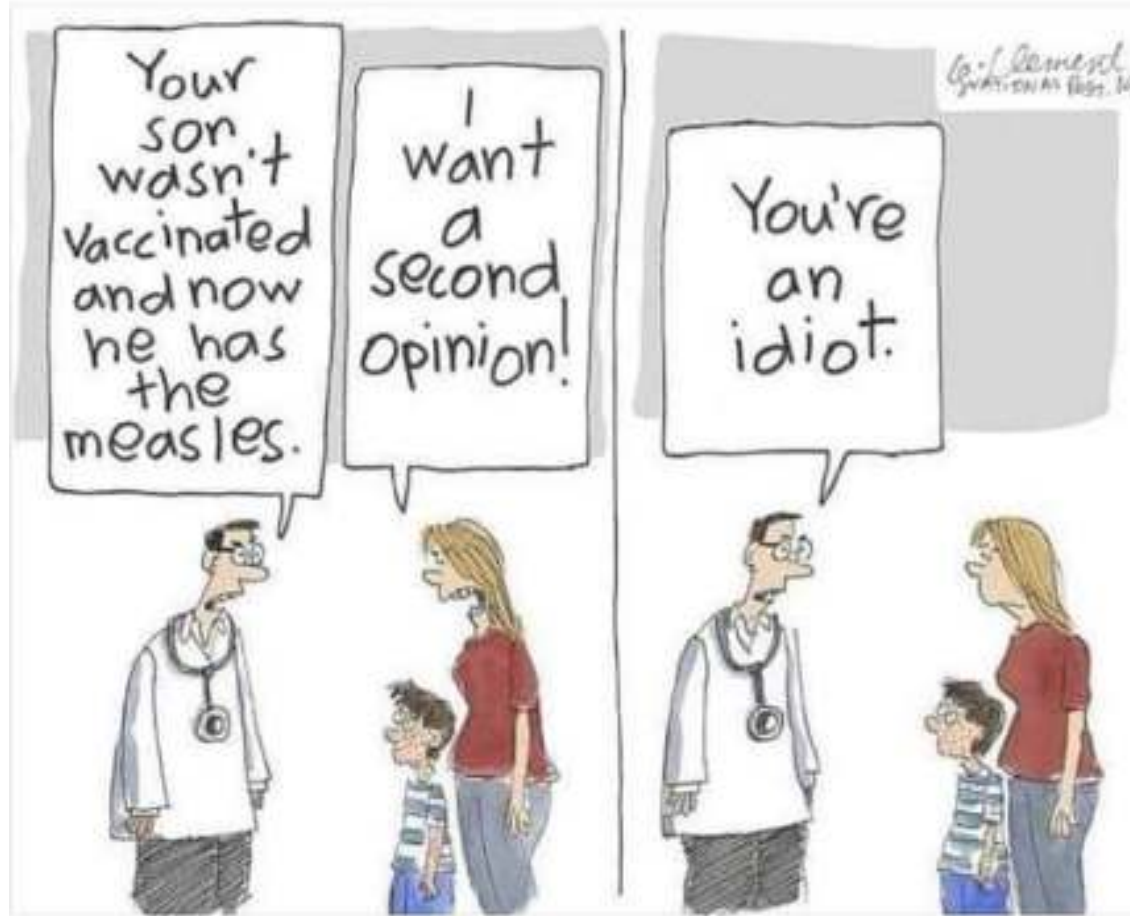
- Genetik açıdan heterojen gruplarda, immün yanıtı denetleyen genlerde polimorfizm saptanmış olup, bu durumun aşırıya yanıtı değiştirdiği saptanmıştır.
- Vakzinomik, adversomik, ya da kişisel aşılar gibi yeni bilimsel yaklaşımlar ile yeni paradigmalara ortaya çıkması olasıdır
- **Örnekler:**
 - **Yeni aşılar ile reseptörlerin polimorfik bölgelerine de bağlanma olasılığı araştırılmaktadır**
 - **Vakzinogenomik yaklaşımı ile bir dizi yeni adjuvan geliştirilmekte olup bu açıdan da soruna çözüm arayışları devam etmektedir - (e.g.: polimorfik TLR3 için adjuvanlar vs...)**

Do vaccines increase or decrease susceptibility to diseases other than those they protect against?

Alberto Rubio-Casillas^{a,b}, Cesar Manuel Rodriguez-Quintero^b, Elrashdy M. Redwan^{c,d}, Munishwar Nath Gupta^{e,1}, Vladimir N. Uversky^{f,*}, Mikolaj Raszek^g

- Analysis of information showed that live vaccines induce positive NSEs, whereas non-live vaccines induce several negative NSEs, including increased female mortality associated with enhanced susceptibility to infectious diseases, especially in developing countries.
- These negative NSEs are determined by the vaccination sequence, the antigen concentration in vaccines, and the type of vaccine used (live vs. non-live), and also by repeated vaccination.
- We do not recommend stopping using non-live vaccines, as they have demonstrated to protect against their target disease, so the suggestion is that environmental NSEs can be minimized simply by changing the current vaccination sequence.

Canlı aşular pozitif, inaktif aşular negatif NSE gösteriyorlar !



İlginize teşekkürler