

9.

ULUSAL ERİŞKİN BAĞIŞIKLAMASI SİMPOZYUMU

22-23 KASIM 2024
CROWNE PLAZA | ANKARA

 **EBÇG** KLİMİK DERNEĞİ ERİŞKİN
BAĞIŞIKLAMASI ÇALIŞMA GRUBU



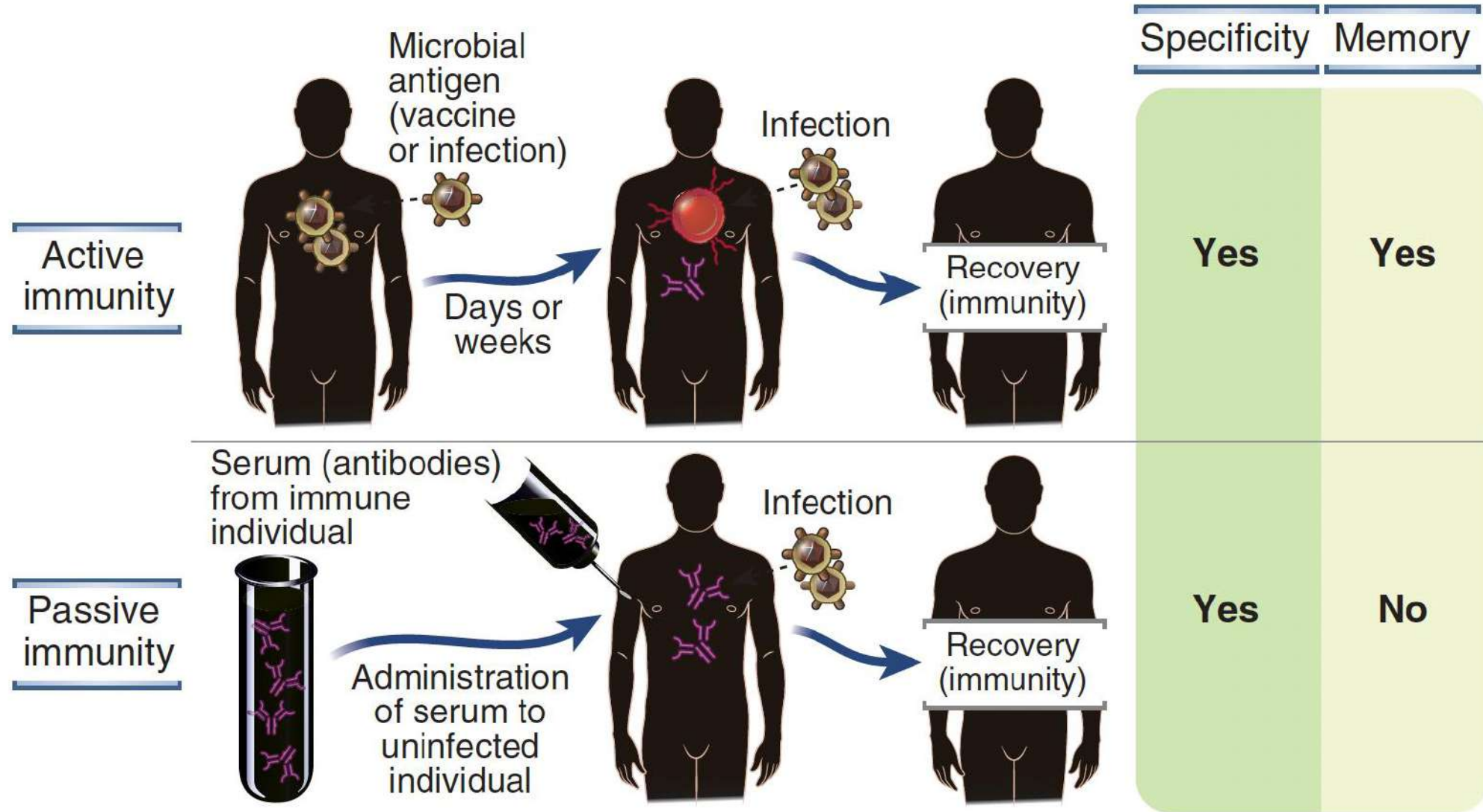
Aşılar İmmün Belleği Nasıl İndükler?

Doç. Dr. Neşe Ünver
Hacettepe Üniversitesi
Kanser Enstitüsü, Temel Onkoloji AbD
nese.unver@hacettepe.edu.tr

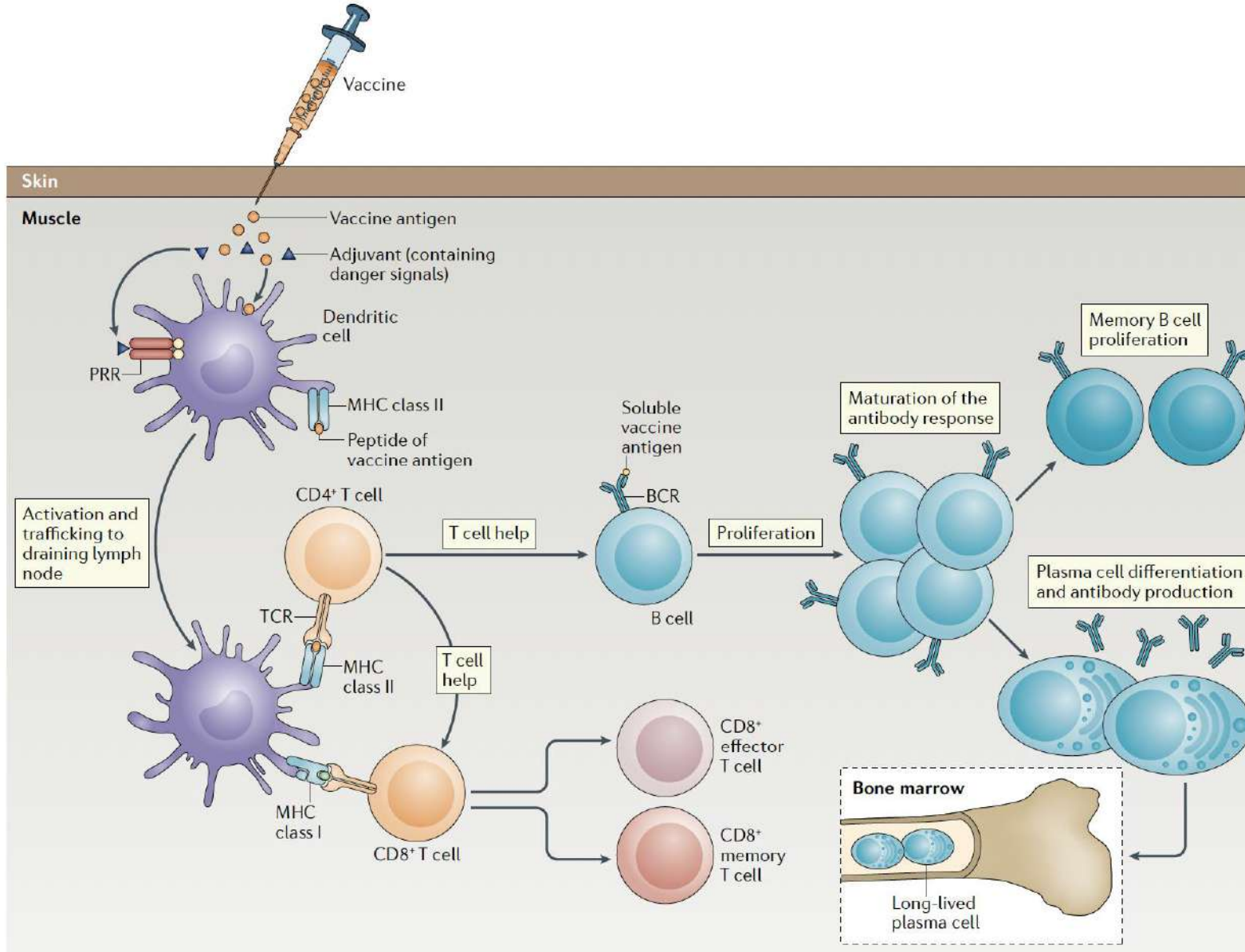


22.11.2024

Aktif immünite ve hafıza gelişimi

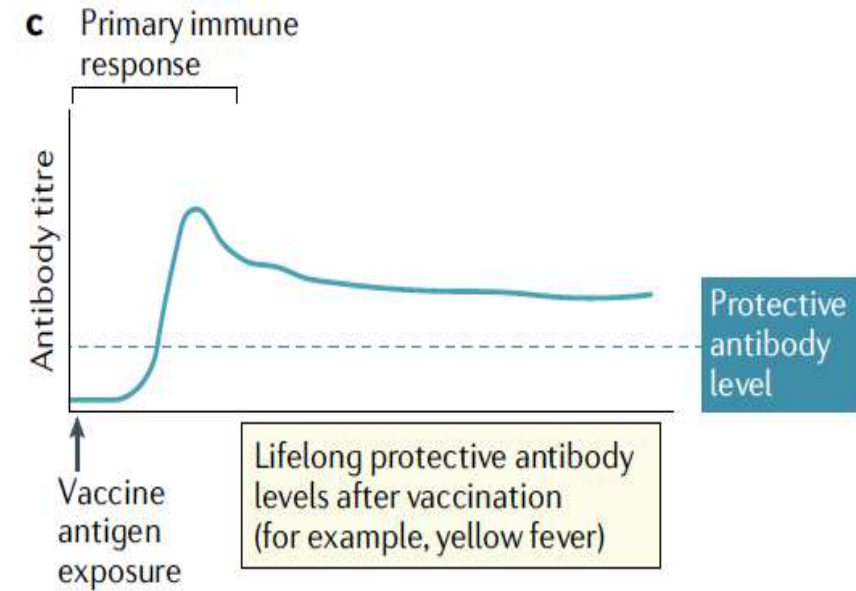
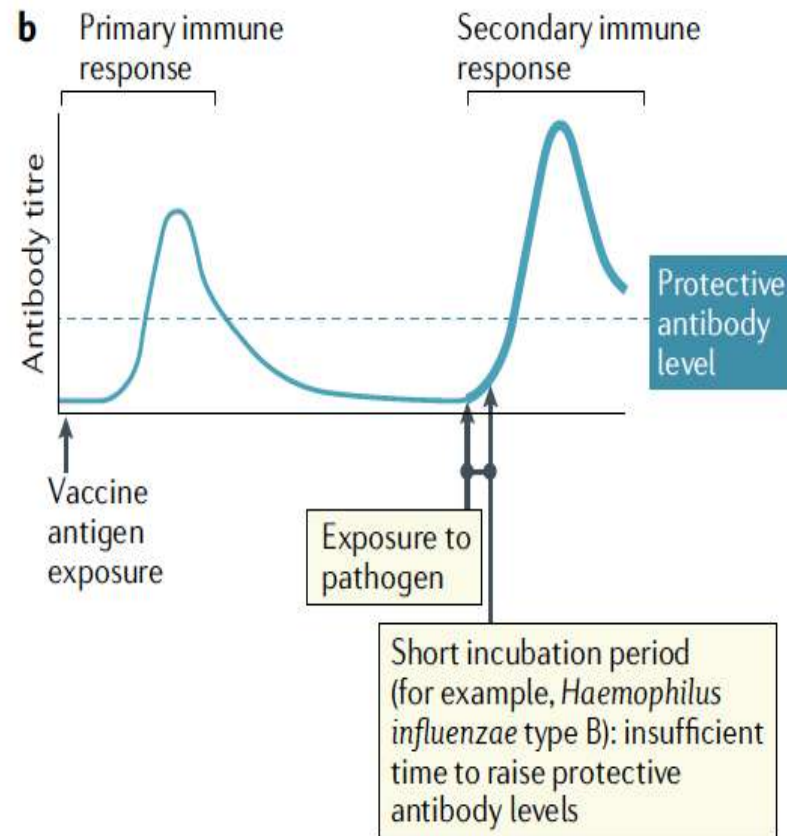
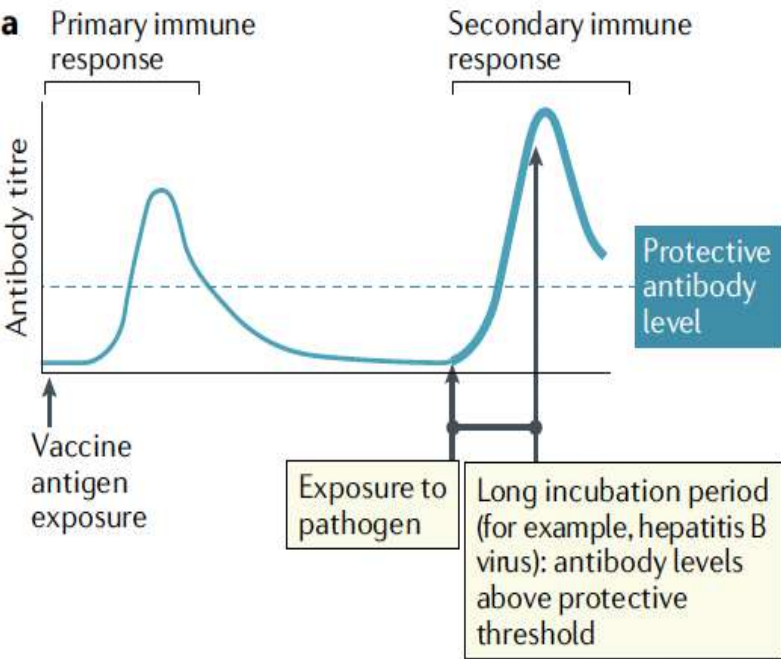


Aşıya karşı immün cevabın oluşturulması

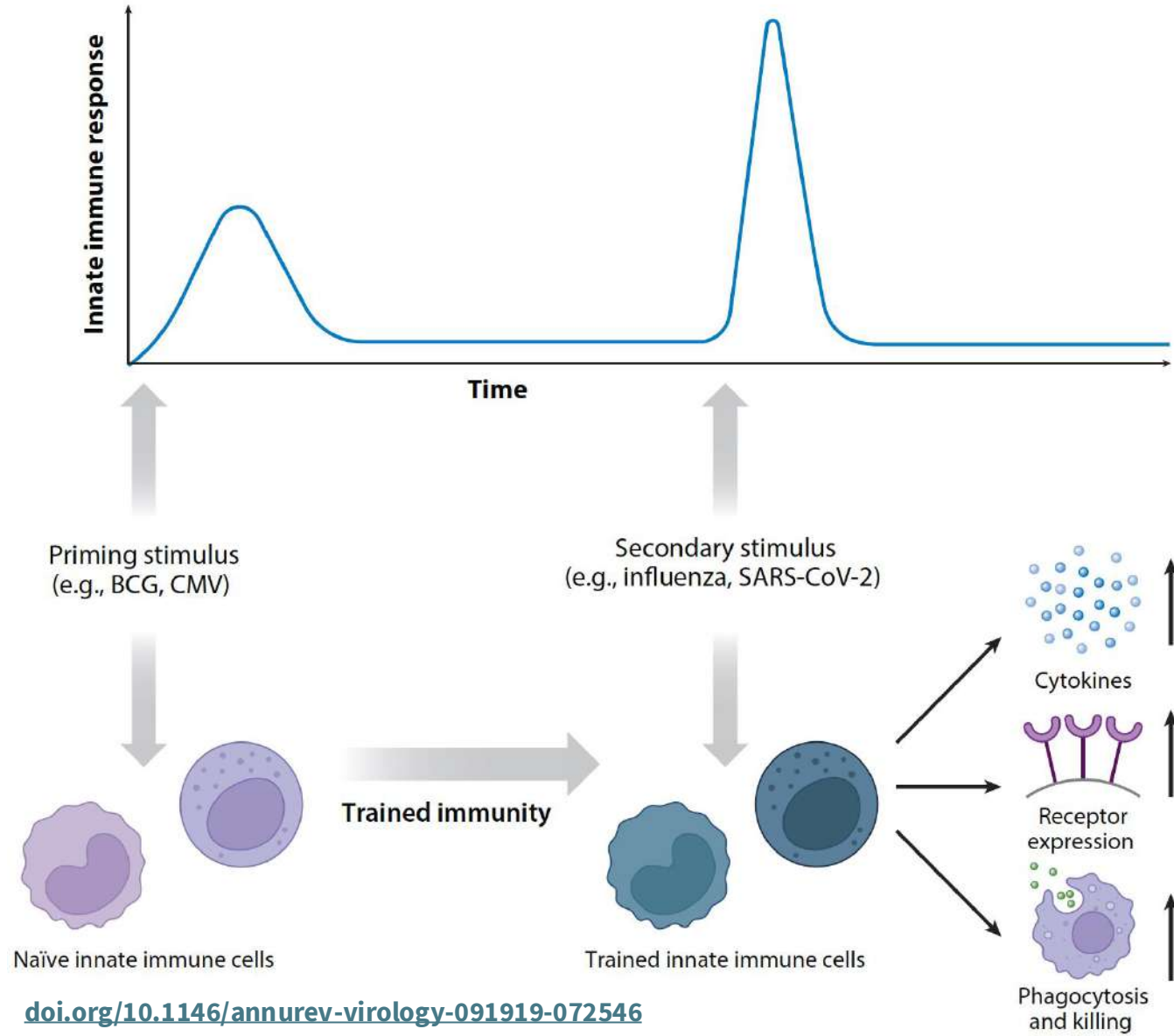


Aşı, kas içine enjekte edilir ve protein antijeni, adjuvandaki tehlike sinyallerini tanıyan patern tanıma reseptörleri (PRR'ler) aracılığıyla aktive edilen ve daha sonra lenf düğümüne taşınan dendritik hücreler tarafından alınır.

İmmün hafıza, aşı ile indüklenmiş korumanın önemli bir özelliğidir.



Eğitilmiş doğal immün hücreler, ikincil uyarım üzerine daha güçlü ve daha hızlı cevap verir.



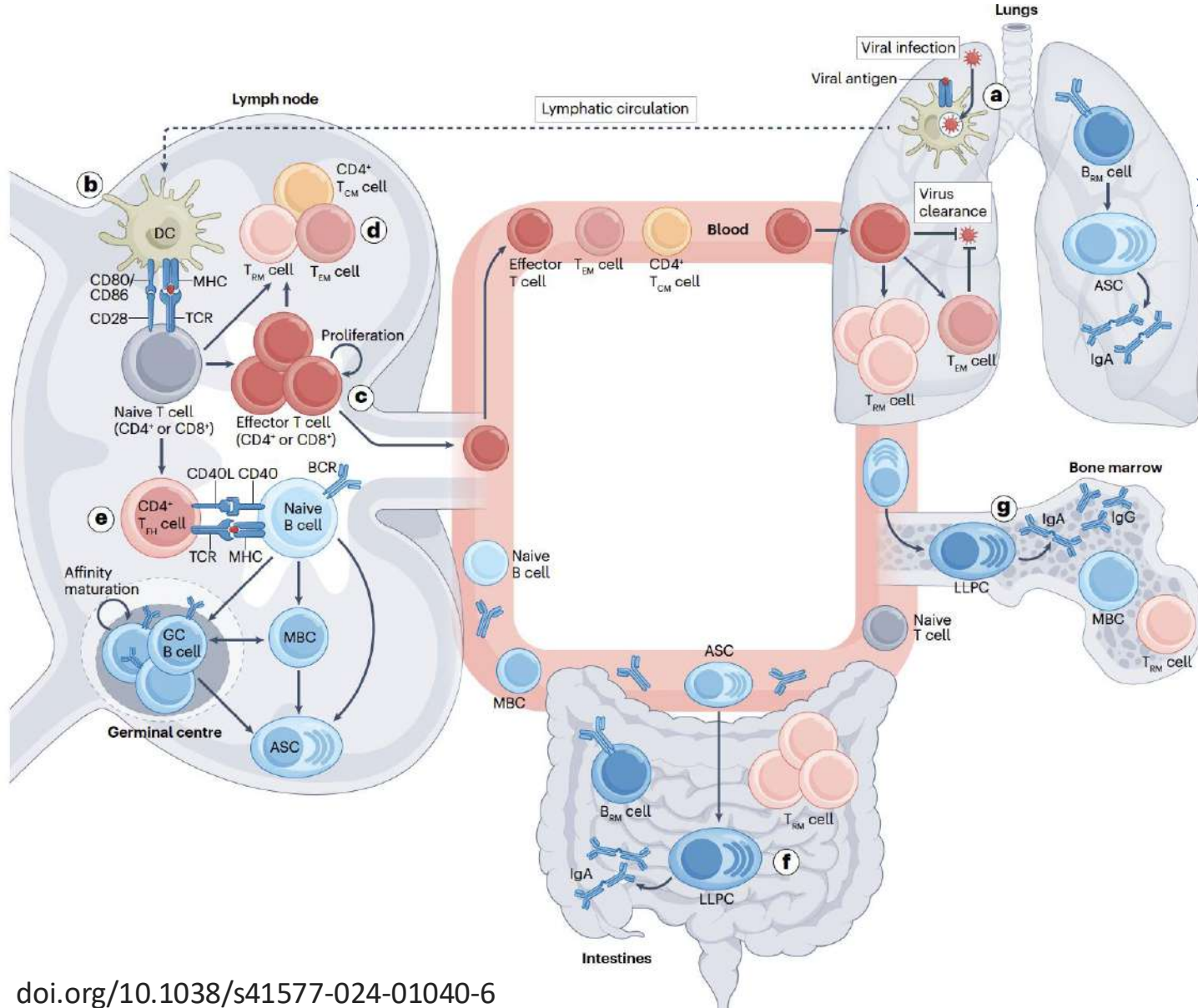
Doğuştan, doğal ve konvansiyonel immün hafızanın karşılaştırılması

Name	Memory	Cells	Mechanism	Antigen Specificity	Duration	Targets
Trained innate immunity	Innate	Mo, MF, ILC, NK	Epigenetic	No/limited	Transient	Conserved/personal
Natural immunity	Natural adaptive	B1, T _{γδ}	Epigenetic and genetic	Limited	Lasting	Conserved
Immunological memory	Adaptive	B cells, T cells	Epigenetic and genetic	Huge	Lasting	Personal

Aşı tipleri ve hafıza cevabı

Vaccine Type	Strength in Memory Response	Weakness in Memory Response
Attenuated	<ul style="list-style-type: none"> • Multiple antigens • CTL response • Optimal helper T cell response, • Parallel PRR activations 	
Inactivated	<ul style="list-style-type: none"> • Multiple antigens • Adjuvant determined helper T cell response • Parallel PRR activations 	<ul style="list-style-type: none"> • Lack of CTL response • Possibility of nonoptimal TH response • May induce weaker response, may need booster
Subunit	<ul style="list-style-type: none"> • Adjuvant determined helper T cell response 	<ul style="list-style-type: none"> • Lack of CTL response • Adjuvant dependent • Possibility of nonoptimal TH response • Possibility of antigen sin • May induce weaker response, may need booster
Conjugated	<ul style="list-style-type: none"> • Adjuvant determined helper T cell response 	<ul style="list-style-type: none"> • Lack of CTL response • Adjuvant dependent • Possibility of nonoptimal TH response • Possibility of antigen sin • May induce weaker response, may need booster
Toxoid		<ul style="list-style-type: none"> • Lack of CTL response (irrelevant) • Adjuvant dependent • Possibility of nonoptimal TH response (irrelevant) • May induce weaker response, may need booster
VLP	<ul style="list-style-type: none"> • CTL response • Optimal helper T cell response • Parallel PRR activations 	<ul style="list-style-type: none"> • Possibility of antigen sin • The carrier-specific reaction may result in a weaker reaction
RNA	<ul style="list-style-type: none"> • CTL response • Helper T cell response • PRR activations 	<ul style="list-style-type: none"> • Possibility of antigen sin • May induce weaker response, may need booster
DNA	<ul style="list-style-type: none"> • CTL response • Helper T cell response 	<ul style="list-style-type: none"> • Possibility of antigen sin • May induce weaker response, may need booster

İmmün hafızanın oluşumu ve lokalizasyonu



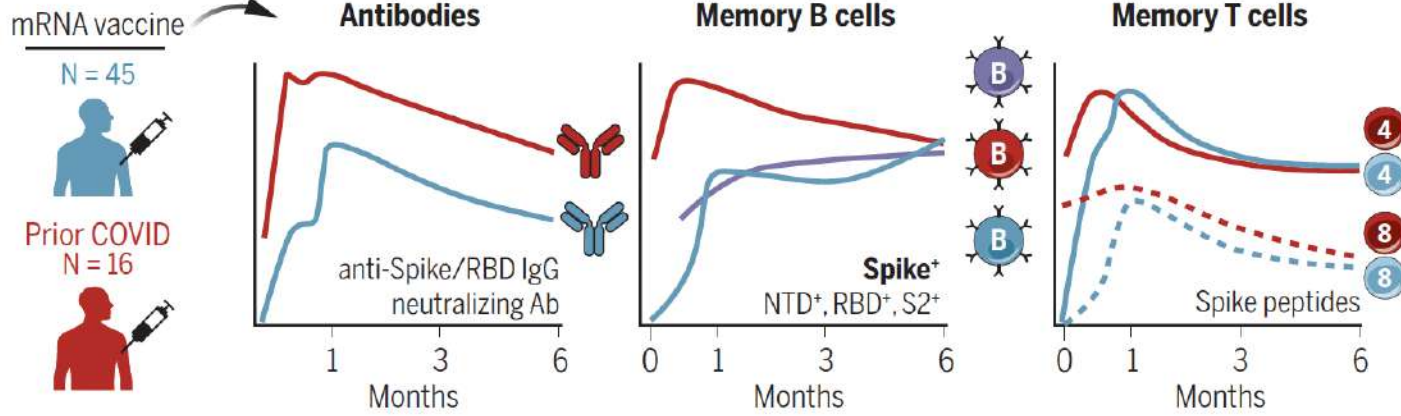
➤ DC'lerin viral antijeni sunması

➤ Lenf düğümünde DC-naif T hücre interaksyonu. Naif T hücrelerinin, efektör CD4⁺ ve CD8⁺ T' lere farklılaşması.

➤ Lenf düğümündeki naif B hücrelerinin, ekstrasfoliküler **antikor salgılayan hücreler** (ASC'ler), germinal merkez (GC)-bağımsız bellek B hücreleri (MBC'ler) ve GC B hücrelerini oluşturmak için CD4⁺ T foliküler yardımcı (TFH) hücreleri ile etkileşimi.

➤ ASC'lerin (hem ekstrasfoliküler hem de GC-bağımlı) doku nişlerine ulaşana kadar dolaşması ve burada **uzun ömürlü plazma hücrelerine** (LLPC'ler) dönüşmesi.

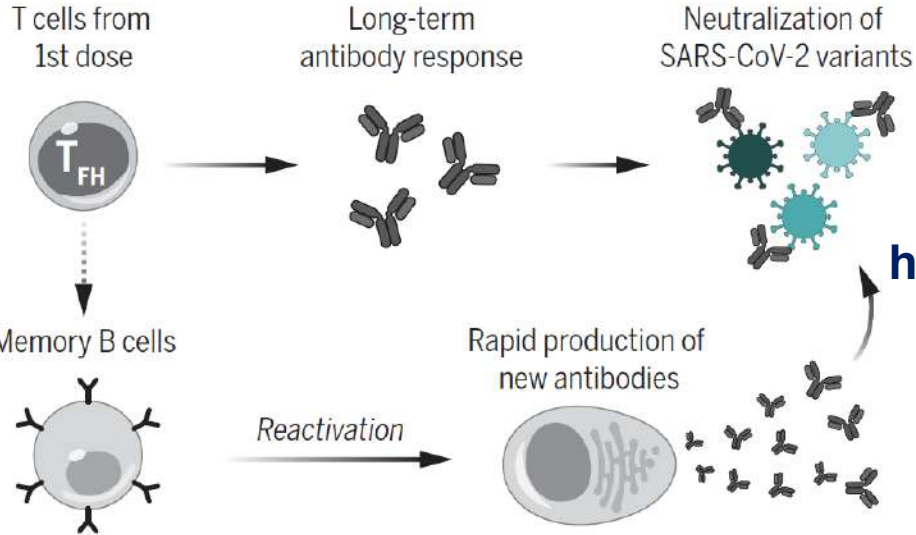
mRNA aşılarından sonra immün hafıza



mRNA aşılamadan sonra
bağışıklık hafızası

Mild infection

N = 26



SARS-CoV-2'ye özgü antikor, bellek B ve bellek T

hücresi reaksiyonları aşılamadan sonraki altı ay zaman

noktasında analizi immünolojik hafızanın koordineli

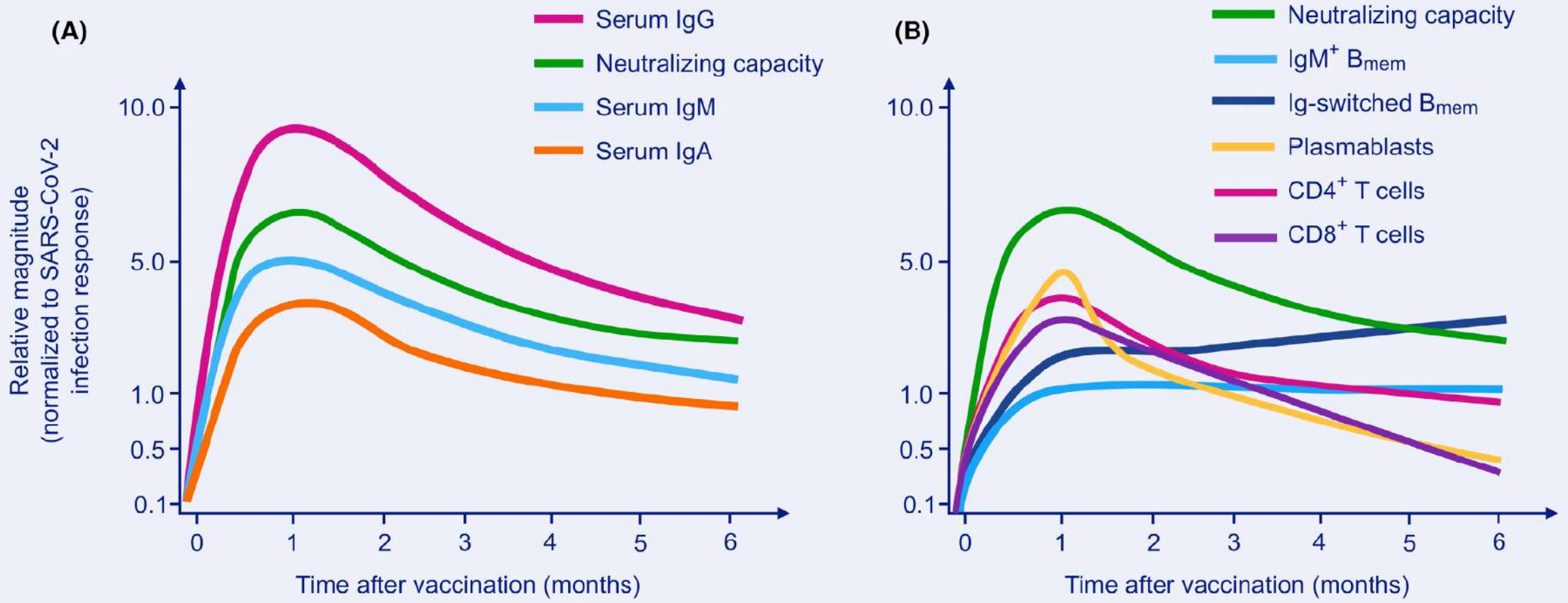
evrimini açıklayıcı niteliktedir.

Variant RBD cross-binding

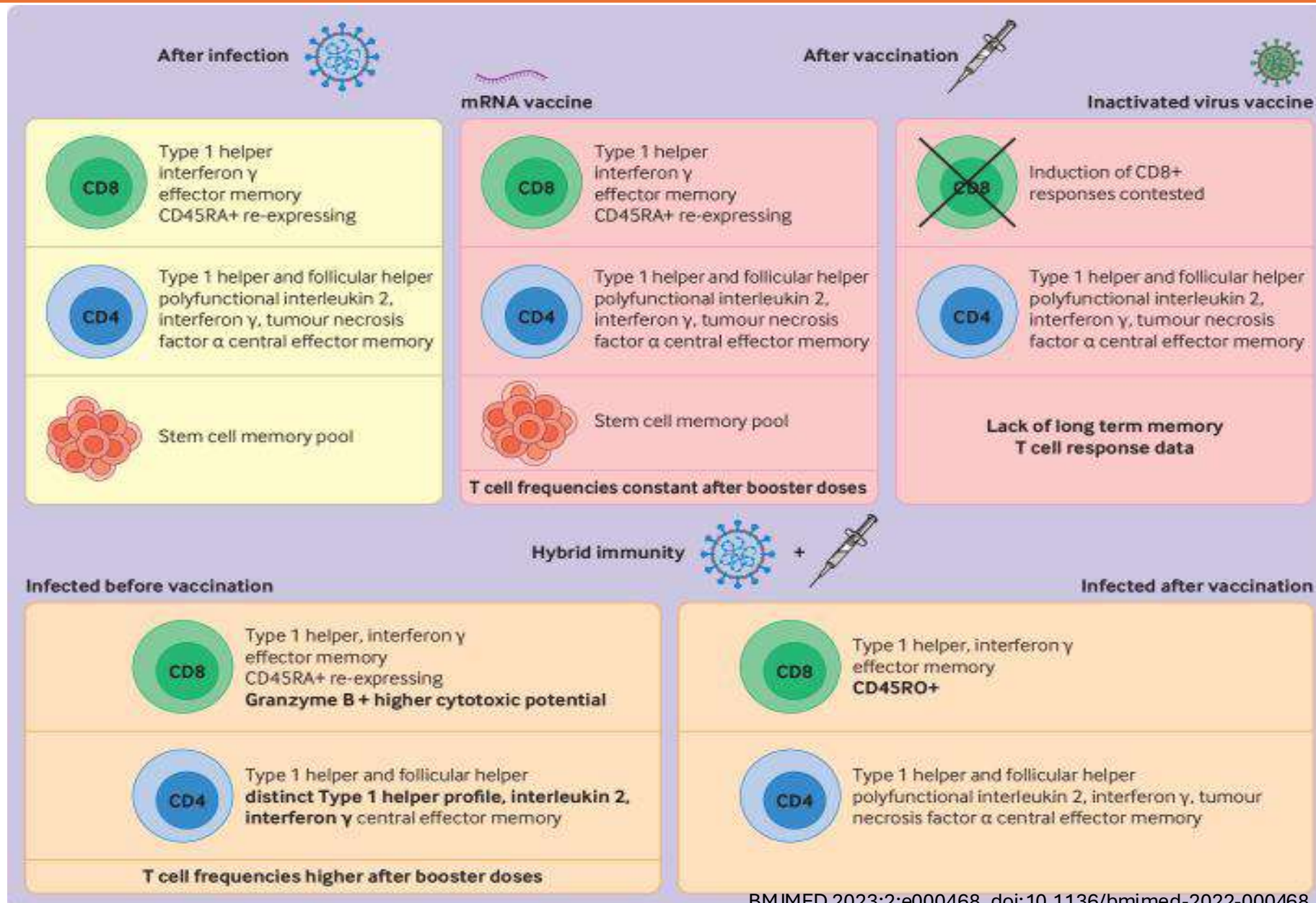
- WT: ++++
- Alpha: ++++
- Beta: ++
- Delta: +++

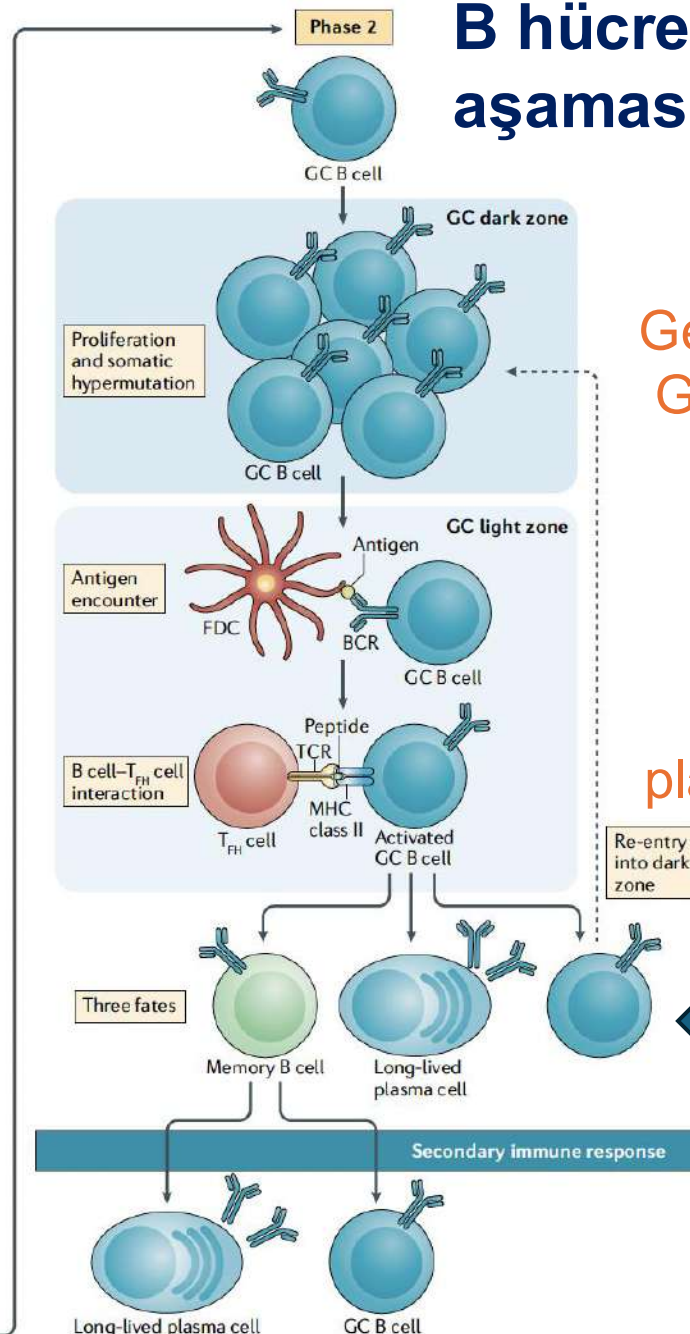
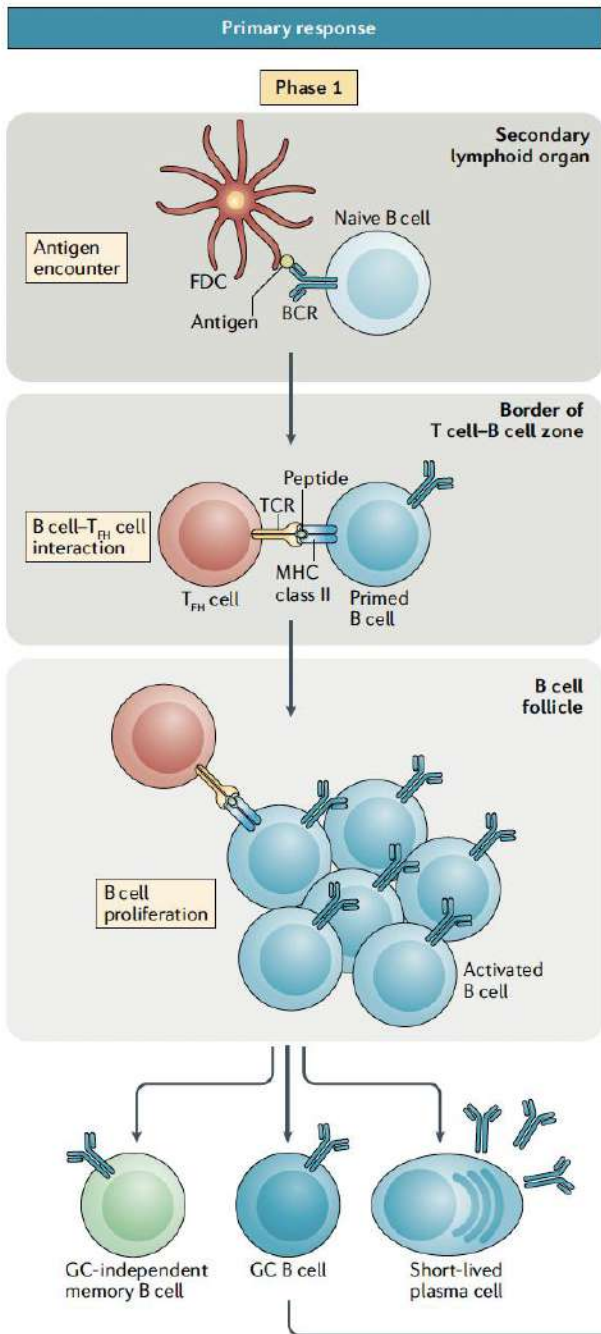
COVID-19 aşılara karşı SARS-CoV-2'ye özgü humoral ve hücresel yanıtın dinamikleri

Dynamics of the SARS-CoV-2-specific humoral and cellular response to COVID-19 vaccinations



SARS-CoV-2 spesifik hafıza T hücre fenotipleri





B hücresi hafızasının edinilmesinin temel iki aşaması

1. Faz:

Germinal merkez (GC) bağımsız bellek B hücreleri, GC B hücreleri veya kısa ömürlü plazma hücreleri.

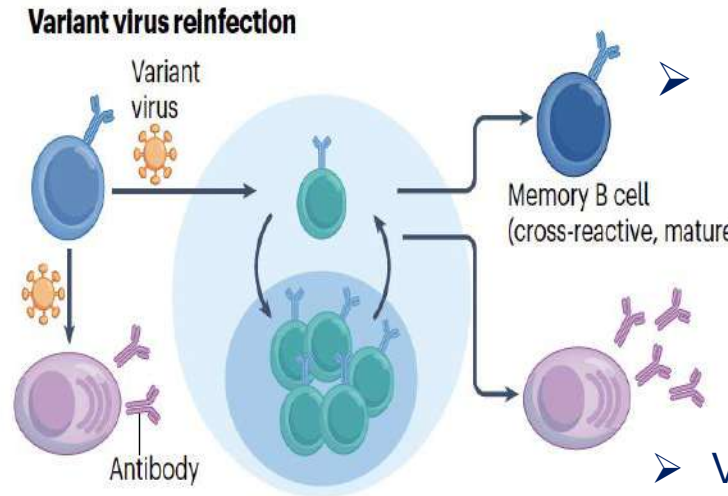
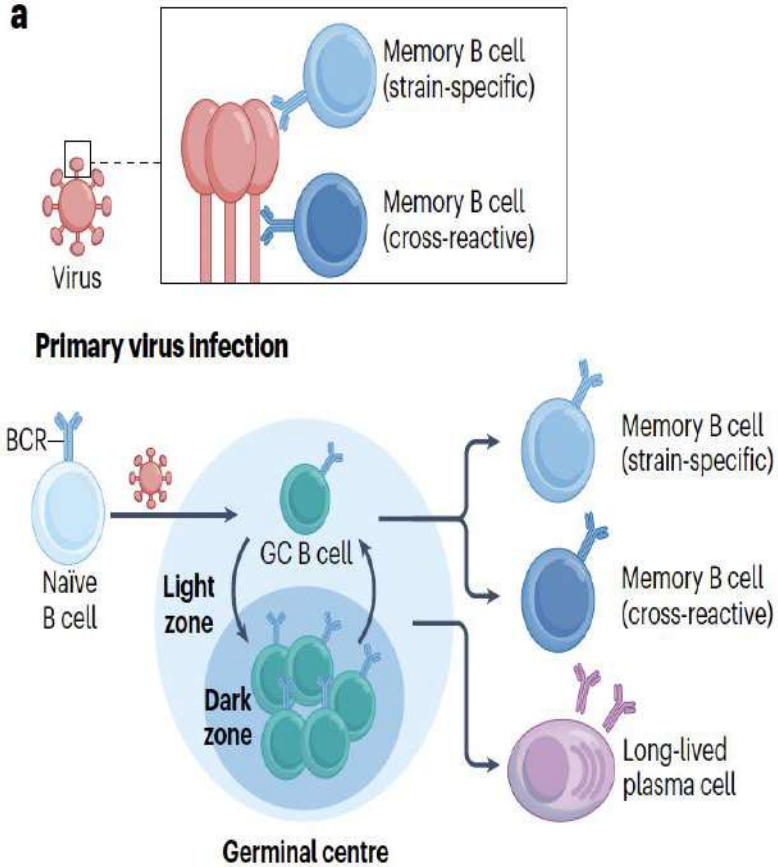
2. Faz:

Hafıza B hücrelerine farklılaşma, uzun ömürlü plazma hücrelerine farklılaşma veya GC dark zone bölgesine yeniden giriş.

GC (germinal merkez) dinamikleri and hafıza B hücrelerinin seçilimi

Humoral hafıza:

Bellek B hücreleri & uzun ömürlü plazma hücreleri

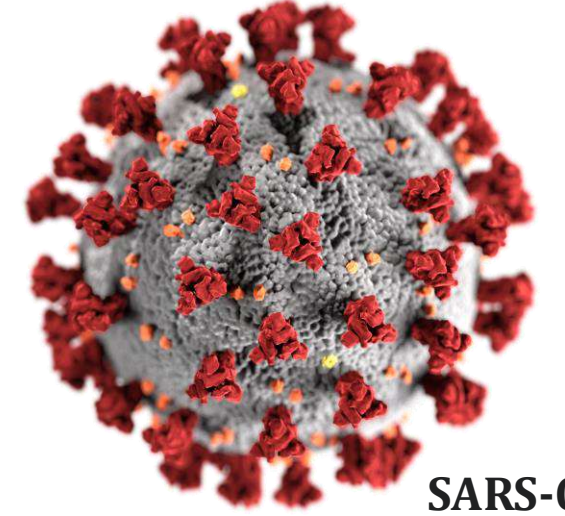
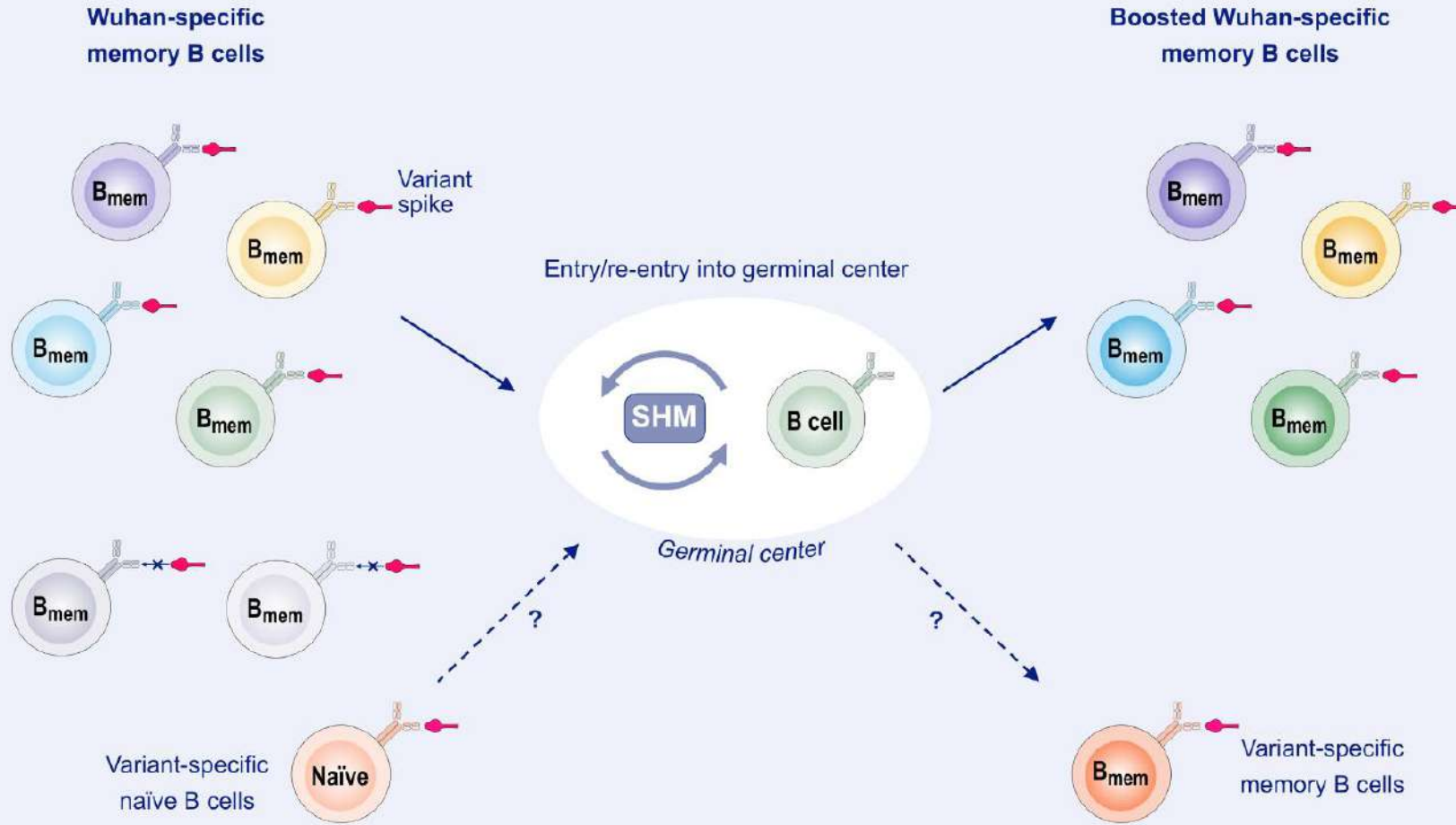


➤ Birincil virüs enfeksiyonundan sonra, antijene özgü naif B hücreleri germinal merkez (GC) reaksiyonuna girer ve suşa özgü veya çapraz reaktif bellek B hücreleri ve LLPC'lere farklılaşır.

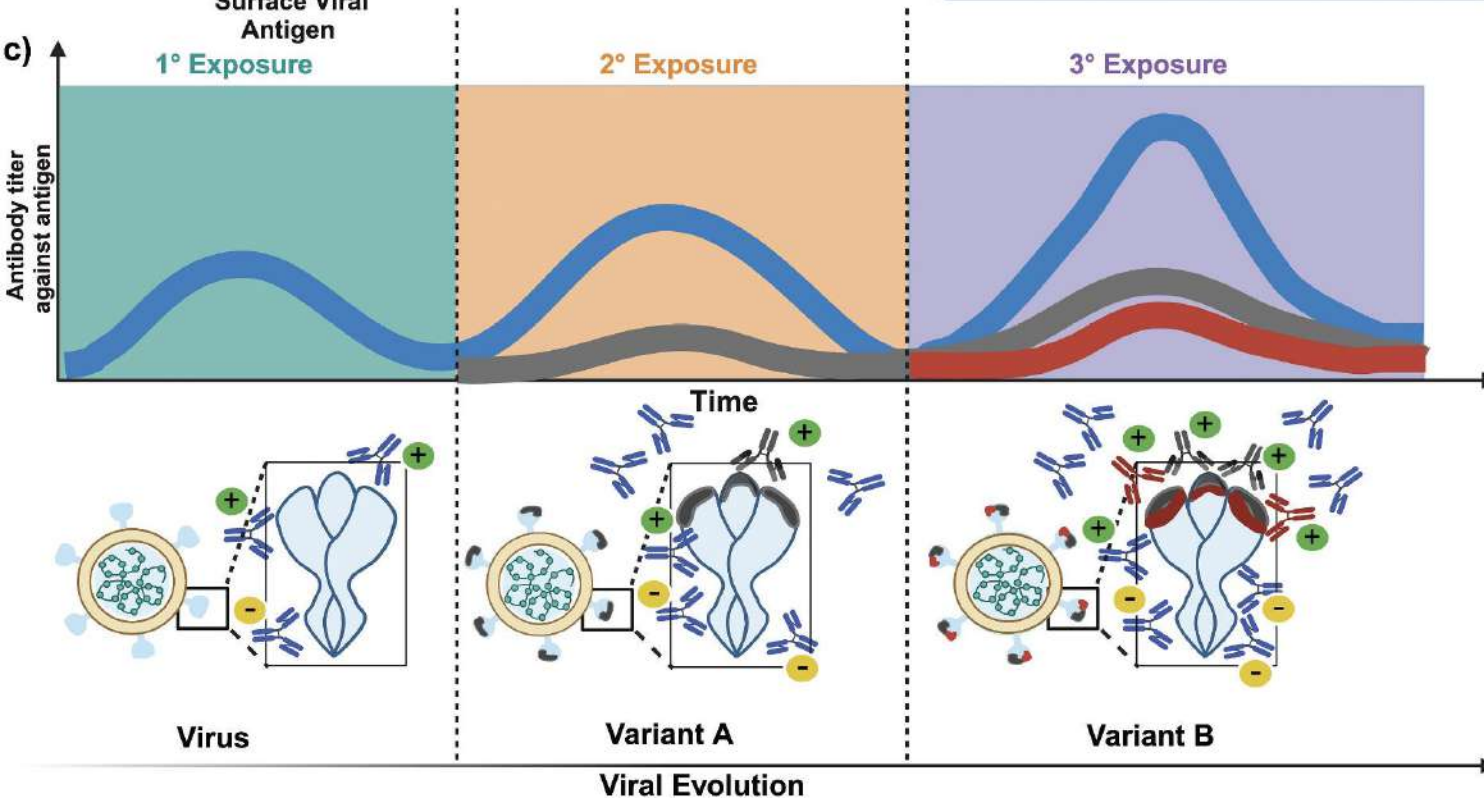
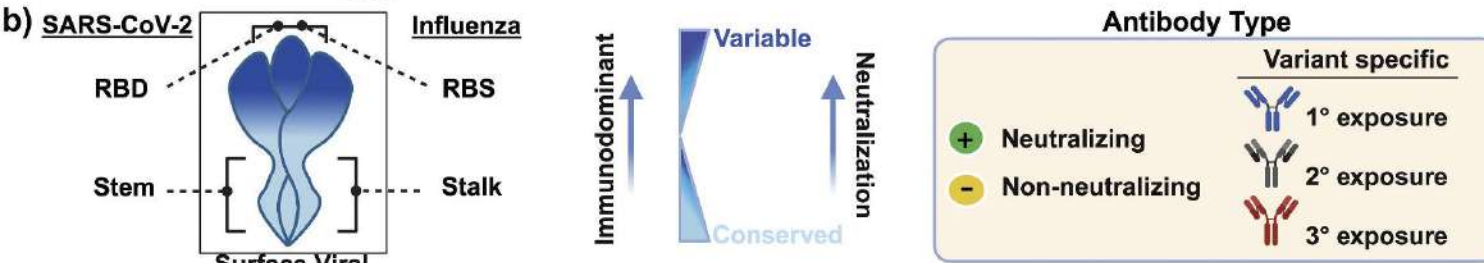
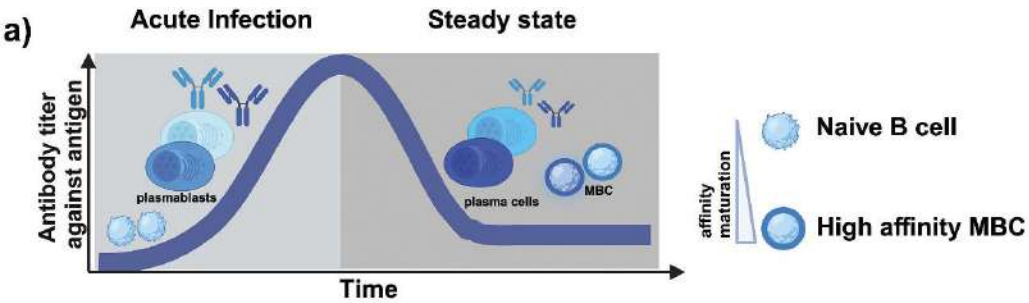
➤ Varyant virüs enfeksiyonundan sonra, çapraz reaktif bellek B hücreleri plazma hücrelerine farklılaşmak üzere seçilir veya daha fazla afinite olgunlaşması için GC reaksiyonuna alınır.

SARS-CoV-2 aşısına bağlı olarak oluşan germinal merkez reaksiyonu: SARS-CoV-2 aşısı, varyanta özgü hafıza B hücrelerinin (B_{memory}) stabil bir havuzunu oluşturur.

Boosting of variant-specific memory



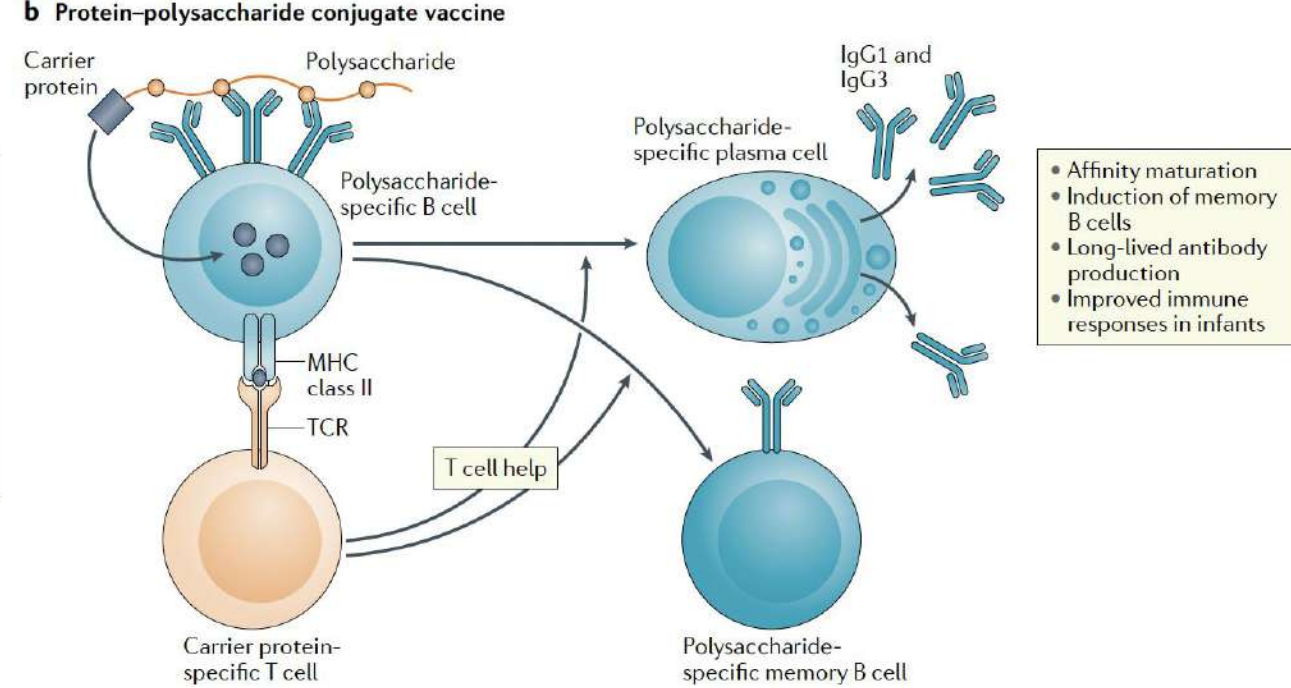
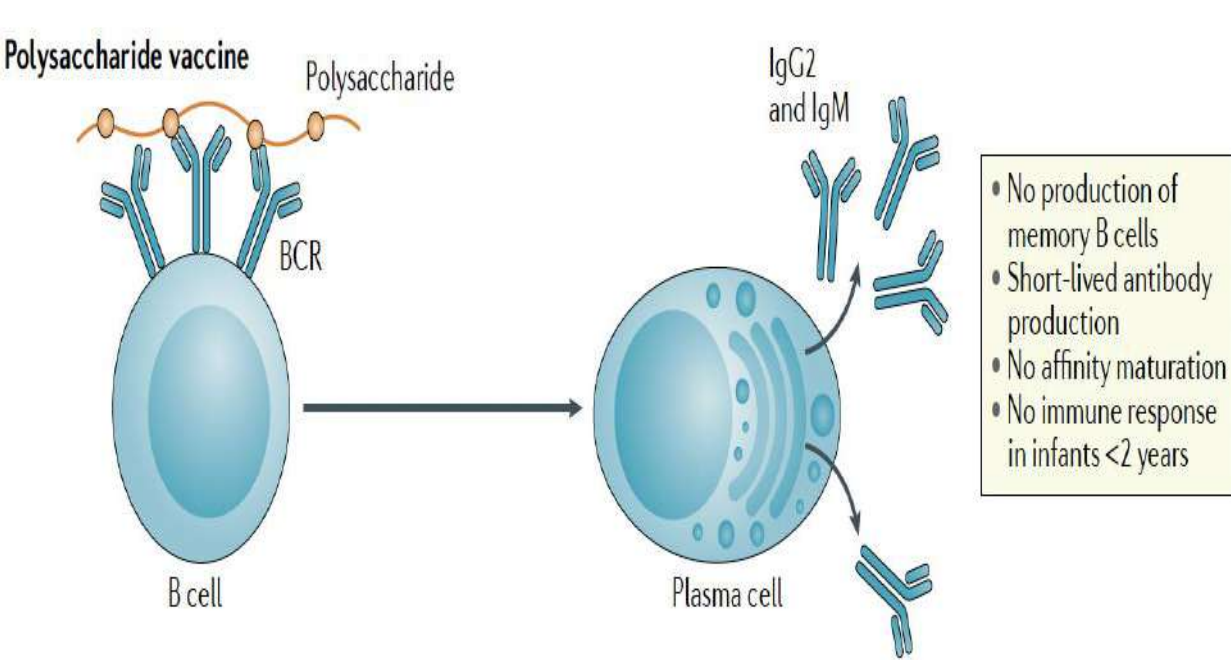
Varyant-spesifik naive B hücrelerinin bu süreçte yer alıp almadığı veya germinal merkeze (GC) girmelerinin daha uzun zaman alıp almadığı bilinmemektedir.



Antijenik olarak uzak virüslerle oluşan birincil ve sonraki enfeksiyonlardan sonra antikor yanıtlarının dinamikleri

İndüklenen humoral yanıt, enfekte eden varyant ile daha önce karşılaşılan varyantlar arasındaki antijenik benzerliğe ve çapraz reaktiviteye bağlı olarak hem hatırlama hem de *de novo* yanıtları kapsamaktadır.

Polisakkarit ve protein-polisakkarit konjugat aşılarına karşı immün cevap



➤ **Polisakkarit aşıları**, B hücresi reseptörünü (BCR) çapraz bağlayarak antikor üreten plazma hücrelerini uyarır. Ancak, afinite olgunlaşması ve **bellek B hücrelerinin indüksiyonu gerçekleşmez.**

➤ **Protein-polisakkarit konjugat aşıları**, taşıyıcı proteini tanıyan T hücrelerini uyarır; polisakkariti tanıyan B hücreleri ile etkileşime girer. T hücrelerinin yardımıyla, B hücrelerinin afinite olgunlaşması gerçekleşir. **Hem plazma hücreleri hem de bellek B hücrelerinin üretimi olur.**

Bağıışıklık hafızasının analizinde kullanılan teknolojiler ve yaklaşımlar

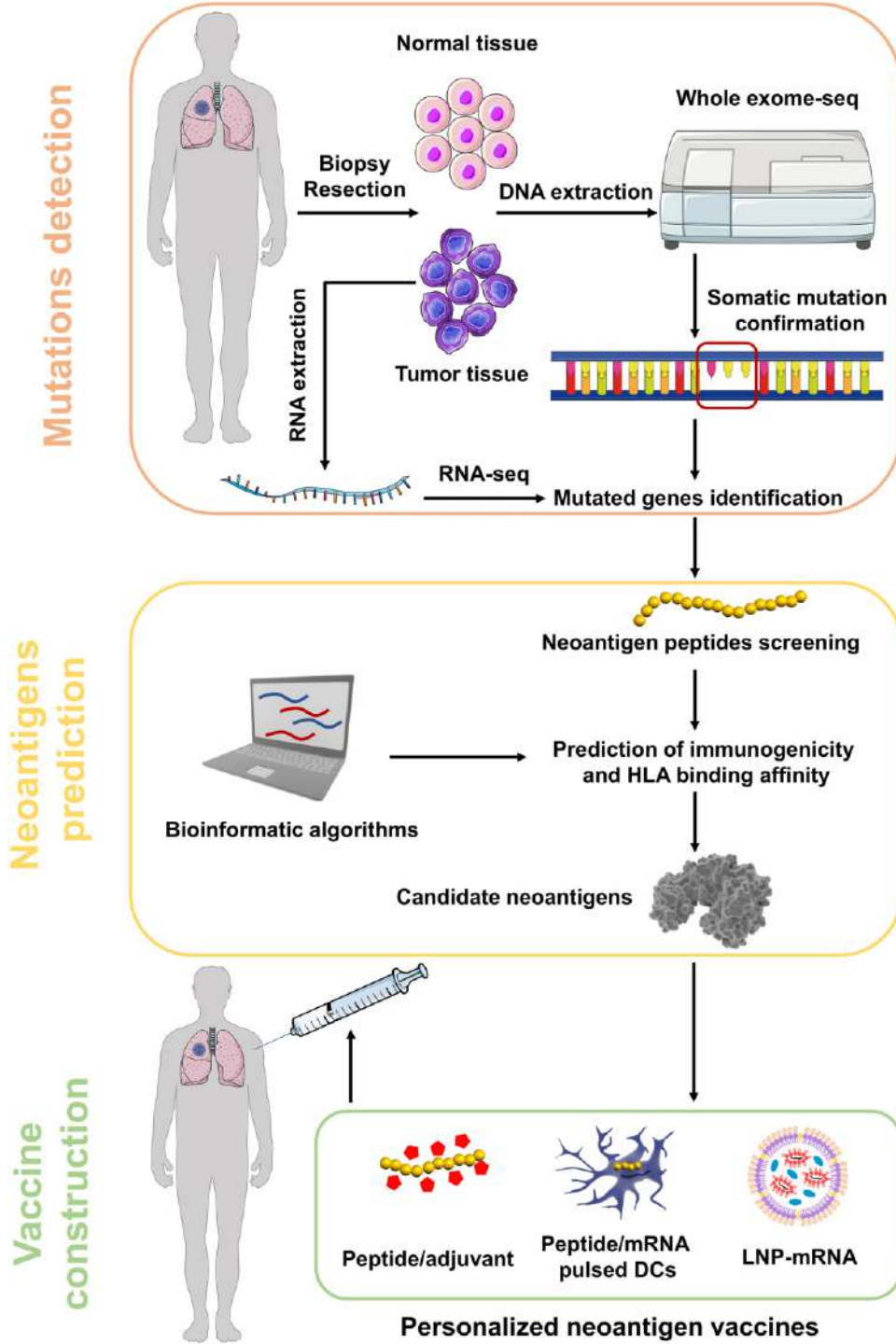
Purpose	Method	Cell type
Detection of antigen-specific memory cells	Functional recall assay	T cells and B cells
	TCR or BCR transgenic mice or cells	T cells and B cells
	MHC-multimer technology	T cells
	Activation-induced marker (AIM) assay	T cells
	Tetramer antigen assay	B cells
Tracking fate, turnover and longevity of memory cells	Adoptive transfer of antigen-specific lymphocytes into congenic hosts	T cells and B cells
	Reporter mouse models for cytokines or transcription factors	T cells and B cells
	Molecular fate-mapping assay	B cells
	BrdU labelling	T cells and B cells
	Persistence of donor resident lymphocytes in transplanted organs	T cells and B cells
	Deuterated water or glucose studies	T cells and B cells
	Retrospective ¹⁴ C birth dating	T cells and B cells
High-dimensional profiling of memory cells	Multi-parameter flow cytometry	T cells and B cells
	TCR and BCR sequencing	T cells and B cells
	Single-cell sequencing	T cells and B cells
	CyTOF	T cells and B cells

BCR, B cell receptor; CyTOF, cytometry by time of flight; TCR, T cell receptor.

Bellek T hücreleri ve bellek B hücrelerinin fenotipi, işlevi, lokasyonu ve gelişim yollarının anlaşılmasına ilişkin yaklaşımlar

Kişiselleştirilmiş neoantijen aşıları

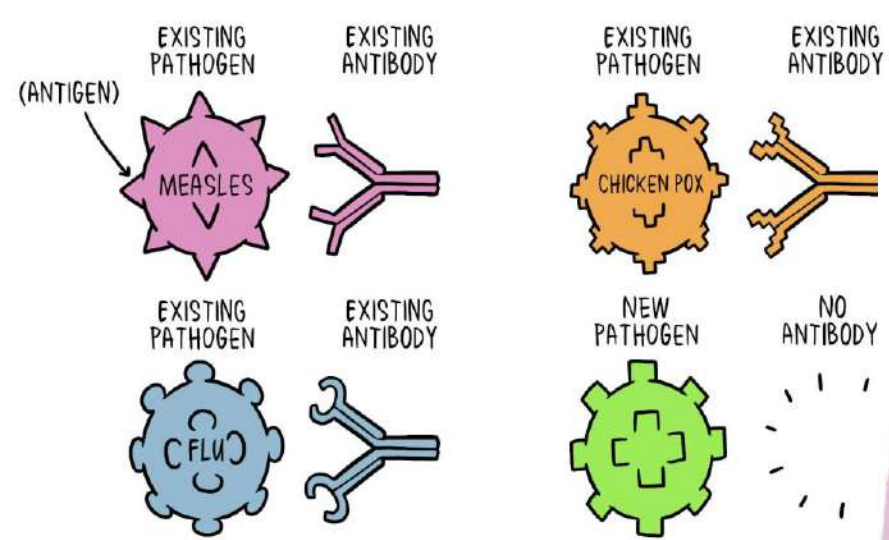
Tüm ekzom-seq ve RNA-seq ile tanımlanan neoantijen epitoplarının histokompatibilite lökosit antijeni (HLA) ile olan immünogenitesi ve bağlanma afinitesi biyoinformatik algoritmalar kullanılarak değerlendirilir.



Aşı ve immün hafızaya ilişkin sorular



- Nötralize edici antikorların ötesinde kalıcı bağışıklık hafızasının koruyucu korelasyonları nelerdir, bunlar çeşitli patojenler ve farklı aşılar için nasıl farklılık gösterir?
- Aşılama ve enfeksiyona karşı bağışıklık hafızasını nasıl izleyebiliriz ve kanda ölçülen yanıtlar dokudaki korumayı öngörüyor mu?
- Doku nişinin bellek T hücrelerinin, bellek B hücrelerinin ve plazma hücrelerinin kalıcılığında nasıl bir rolü vardır ve her biri için özgül niş faktörleri nelerdir?
- Bağışıklık hafızasının işlevsel kalıcılığı için başlıca mekanizmalar nelerdir ve bu süreci nasıl izleyebiliriz?
- Yaşın bellek yanıtlarının oluşumunu ve sürdürülmesini etkilediği başlıca mekanizmalar nelerdir? hafıza immün yanıt geliştirme potansiyelini yaşa, cinsiyete, patojen türüne ve diğer yardımcı değişkenlere dayanarak tahmin eden algoritmalar geliştirebilir miyiz?



NEW ANTIBODY



Başarılı aşı girişimleri sonucu oluşan immün hafıza sayesinde, bağışıklık sisteminin çok daha hızlı ve efektif reaksiyon vermesi indüklenir.



Teşekkürler

**2024-2025 Öğretim yılı
Tümör Biyolojisi ve İmmünolojisi
Yüksek lisans programı
öğrenci başvuruları
beklenmektedir.**

Doç. Dr. Neşe Ünver

Hacettepe Üniversitesi, Kanser Enstitüsü

Temel Onkoloji AbD

nese.unver@hacettepe.edu.tr

