



9.

**ULUSAL ERİŞKİN
BAĞIŞKLAMASI SİMPOZYUMU**

22-23 KASIM 2024
CROWNE PLAZA | ANKARA

EBÇG KLİMİK DERNEĞİ ERİŞKİN
BAĞIŞKLAMASI ÇALIŞMA GRUBU

HİBRİT

Yaşlı popülasyonda aşı yanıtlarını artırmak için olası stratejiler

Dr. Resul Karakuş
Gazi Üniversitesi
Tıp Fakültesi
İmmünoloji AD
22 Kasım 2024, Ankara
resul_karakus@yahoo.com

Yaşlılık :

- * Yaşlı nüfus **global olarak artış** gösteriyor
- * **2050**'de dünyada 2.1 milyar **>60y** birey tahmin ediliyor (BM, 2019)
- (**2017 >60y 962 milyon**; **2050 dünya ~9.8 milyar tahmini**)

* Yaşlılık:

- **fizyolojik fx**'larda düşüş, anormallikler
- **immün sistemde yapısal, fonksiyonel farklılaşma**
- **infeksiyöz hastalık riski ve ciddiyetinde artış**
- **kronik hastalıklar**
- **malignite**
- **obezite/fazla kilo global: %37 (DSÖ üye ülkeler)**

The Immunologic Theory of Aging¹

Roy L. Walford, M.D.²

This theory postulates that with age there occurs a progressively increasing immunogenetic diversification of the dividing cell populations of vertebrates (Walford, 1962). This gradual diversification leads to loss of recognition patterns between the body's cells, which loss is manifested by auto-immune reactions. Thus aging is considered a generalized, mild, but prolonged type of auto-immune phenomenon.

Immunogenetic diversification can most conveniently be viewed as resulting from spontaneous genetic mutation. However, defects in cellular recognition patterns could also be caused by breakdown in the homeostatic control of immunological tolerance. In this regard an experiment by Schwartz and Beldotti (1963) is instructive. Following intracardiac injection at birth with immunologically competent but foreign cells, most animals develop so-called "rust" disease, characterized by failure to grow, certain pathologic changes, and death in a few weeks. In any such experiment some of the injected animals may nevertheless fail to manifest any signs of illness.

Schwartz and Beldotti noted that when such surviving, apparently healthy, animals (mice) were irradiated at 13 months of age, "rust" disease rapidly developed. It could be assumed that the foreign cells injected at birth resided in the body over this long period, were tolerated of the body as it was tolerant of them but without loss of immunological identity, and that the sudden development of "rust" disease reflected irradiation-induced breakdown of tolerance between these cell populations. An analogous age-related breakdown of the tolerant state for recognition of "self" can thus be envisaged, hence somatic mutation is not an absolutely necessary counterpart of an immune theory of aging's pathogenesis. Breakdown of tolerance to purely autologous determinants is a second possibility (Cinader, 1963).

With regard to statistical opportunities for immunologic diversification as compared to biochemical diversification, the following remarks seem pertinent. First, there are very likely a much larger number of immunologic sites than biochemically active sites in each protein molecule. Anfinsen (1961) writes "... biochemically active proteins contain varying proportions of their total structure that are not essential for function."

It would be quite difficult biochemically even with advanced techniques to distinguish whether a particular sample of an enzyme, for example, elastase, was isolated from human, bovine, or pork pancreas. Nevertheless, to do so immunologically would be merely an undergraduate exercise. While having only one demonstrable chemical action, the small protein molecule of insulin nevertheless possesses a number of different immunologic sites. These sites are distinguishable not only between species but even between different strains of the same species (Aquila and Finn, 1963). The above points suggest that immunologic organization is of a higher order than "biochemical" organization as presently viewed; hence the chance of structural errors and their sequelae may be greater.

Somatic mutation involving a change in immunologic cell-makers would not necessarily be associated with a deleterious intrinsic effect upon the cell itself (Walford, 1964). By contrast it is rather difficult to imagine mutation of chemically reactive sites as not involving a "loss of vitality" of the cell. Thus the immunologic theory of the pathogenesis of aging does not require "loss of vitality" of the mutant or otherwise altered cell. The mechanism is assumed to be intercellular rather than intracellular.

There is a modest amount of inferential evidence for the actual existence of "genetic" diversification with age, although in fact the area has not been much explored. The proportion of cells with altered chromosomes in human blood cultures increases steadily with age (Doll, 1962). Chromosomal aberrations in liver cells with age have been clearly documented by the work of Curtis

¹ Reprinted by NIH Comm No. HD-60264.

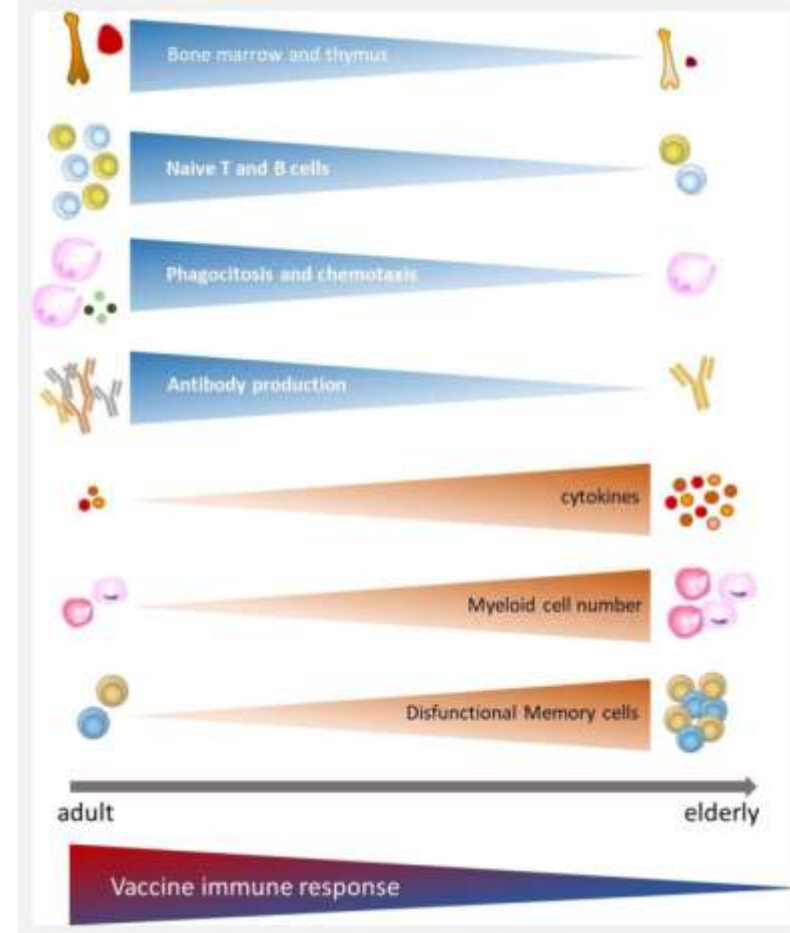
² Department of Pathology, U.C.L.A. Medical Center, Los Angeles, California.

Yaşlılık & Aşı Yanıtları

- ◆ **Temel Sorun:**
Aşıların etkinliği temelde immünoşenesans nedeniyle **azalmıştır**
- ◆ **Temel Strateji:**
Global **nüfus projeksiyonları** göz önüne de alındığında, yaşlılarda (da) **yüksek oranda etkili aşı** sistemlerinin **geliştirilmesi** gerekliliği
- ◆ **Aşı yanıtlarını artırabilmek için ön gereklilik:**
İmmünoşenesansın ve **yaşa-bağlı inflamasyonun**,
immünolojik mekanizmalarının ve
aşı yanıtlarına etkilerinin anlaşılması

İmmünoşenesansın aşı yanıtlarına etkisi :

Yaşlı bireylerin:
immünolojik ve moleküler motifleri farklıdır
>65y aşılaraya yanıt geliştiremeyenlerde
immün sistemin **farklı düzeylerinde** relatif:
disregüle aktivasyon
inhibisyon
disfonks. regülasyon söz konusudur



2018;40:83

İmmünoşenesans, inflamasyon, immünite :

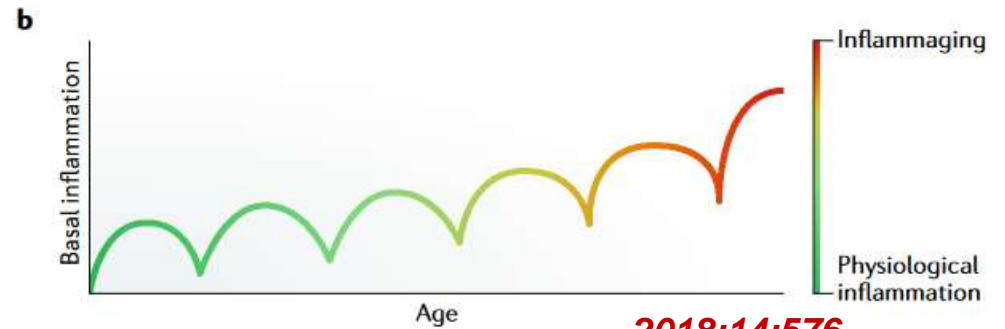
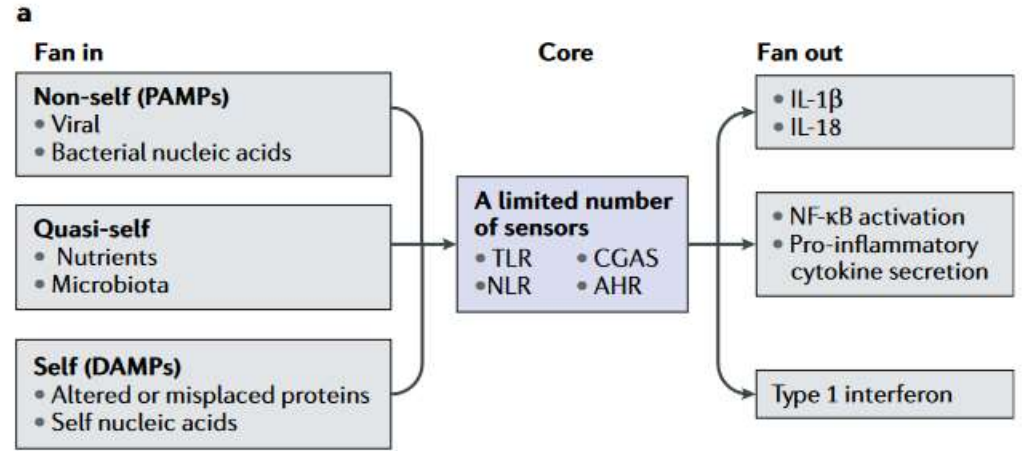
◆ Yaşlılarda **kronik, düşük düzey, sistemik, steril** bir inflamasyon +
→ **komorbid durum ve mortalite için prediktif ?!**

* **Kronik inflamasyon:**
yıllar boyu **biriktirilen,**
yaşlılıkta artık **belli olan**

* **Kronik inflamasyon:**
immünite üzerinde **olumsuz etki+**
(inflamasyon →
aşı etkinliğini olumsuz etkiler)

TNFα, IL-6 ve IL-1b gibi
proinflam SK
+ CCL2 ve IL-8 gibi **KK'lerin**
yüksek düzeyleri bunu destekler

Düşük düzey inflamasyon:
kalp hastalıkları, makula dejenerasyonu, tip2 DM,
osteoporoz, Ca için bir **risk faktörü** olarak kabul edilir



Yaşa bağı inflamasyon (inflammaging) :

Bunun nedeni: **Multifaktöryel**

farklı katmanlarda yaş ile birlikte gözlenen **değişimlerdir:**



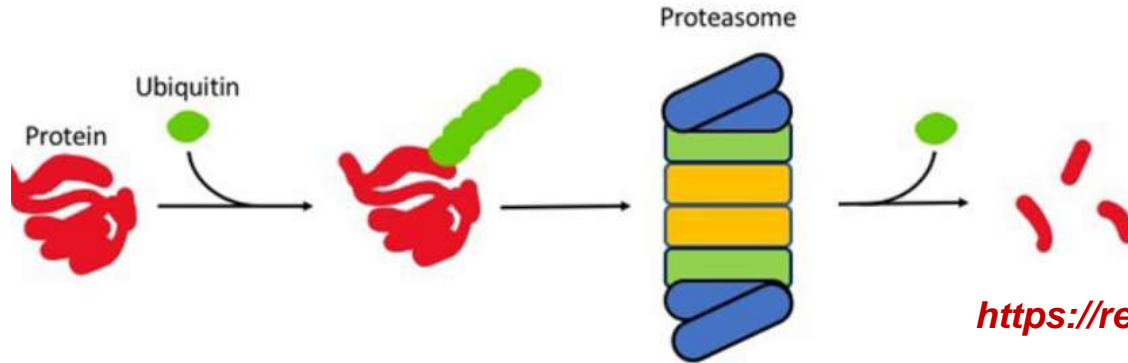
Hasarlı / ölü hücre,
organellerin ürünü
farklılaşmış/işlevsiz
moleküller
(hücre-içi debri)



Artış gösterir (birikir)

Disregüle proteazomlar:

ortadan kaldırılma hızının o oranda artmaması
(**deberi oluşum hızında artış, otofaji hızında azalma**)



<https://research.fredhutch.org>

Yaşa bağılı inflamasyon :

- ◆ Yaş ile birlikte **kas dokusu** azalır, **yağ dokusu** artar
 - özellikle **visseral yağ birikimi**
 - fagositik hücreleri alana çeken **inflamatuvar odaklar oluşturur**
 - bu hücreler ise **kronik biçimde sitokin sekrete ederler**

Burada merkezi roldeki hücreler **monosit-makrofaj sistemidir**

- ◆ **Latent viral infx'ların reaktivasyonu:**
kron inflamasyonun **desteklenmesi ???**

Yaşa bağlı inflamasyon (inflammaging) :



Mikrobiyotanın **disbiyoza** kayması

Bağırsak **geçirgenliğinde** artış

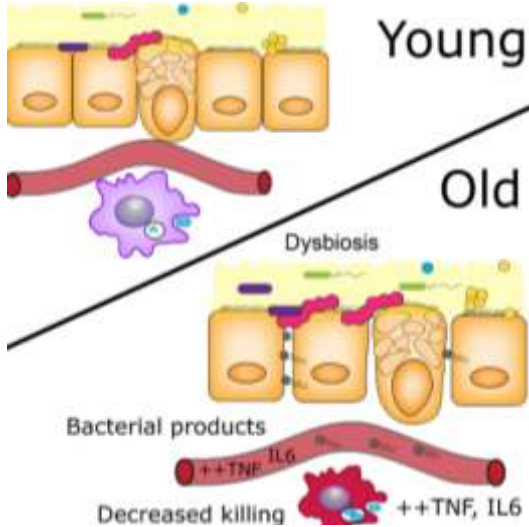
Mikrobiyal **translokasyon** artışı

PAMP-PRR eksenini üzerinden,
kronik uyarım kaynağı oluşturur



Yaşa bağlı inflamasyon (inflammaging) :

◆ Mikrobiyotanın disbiyozaya kayması



- Age-associated inflammation drives macrophage dysfunction and tissue damage
- Mice under germ-free conditions are protected from age-associated inflammation
- Co-housing germ-free mice with old, but not young, mice increases age-related inflammation
- Age-related microbiota changes can be reversed by reducing TNF levels

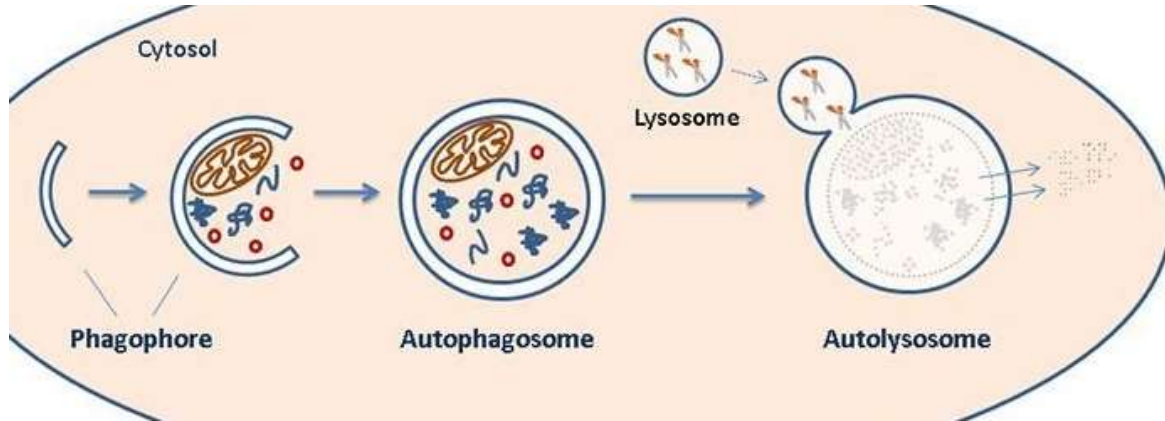
In 1907, Elie Metchnikoff proposed that tissue destruction and senescence were consequences of chronic systemic inflammation, which occurred as a result of increased permeability in the colon and the escape of bacteria and their products (Metchnikoff, 1907). He believed that these bacterial products activated phagocytes and that the resulting inflammatory response caused deterioration of surrounding tissues. Indeed, aging is characterized by a state of chronic, low-grade, systemic inflammation (Franceschi et al., 2000). Higher than average levels of age-associated inflammation are a strong predictor of overall ill health, development of chronic inflammatory conditions, and all-cause mortality in the elderly. Although age-associated inflammation

A higher proportion of germ-free mice live to 600 days than their conventional counterparts, and macrophages derived from aged germ-free mice maintain anti-microbial activity

Yaşlılıktaki immünitenin moleküler özellikleri :

◆ Otofaji :

- Defektif organel** ve **proteinlerin** degradasyonu işlemi;
türler arasında oldukça korunmuş
- mTOR'u **inhibe**, AMPK'ı **aktive** ederek **hücre ömrünü uzatır**
- Yaş ile birlikte **hasarlı protein, organeller birikir**,
hücre **QC sistemleri disfx'neldir**→ASH'lerin Ag sunumu azalır
- DC'lerde **otofajinin indüksiyonu** ile Ag sunum kapasitesi **artmakta**



- T-hücre fx'larında** çok önemlidir; otofaji kaybı **sağkalım, proliferasyon** ve **SK sekresyonuna** olumsuz etki+

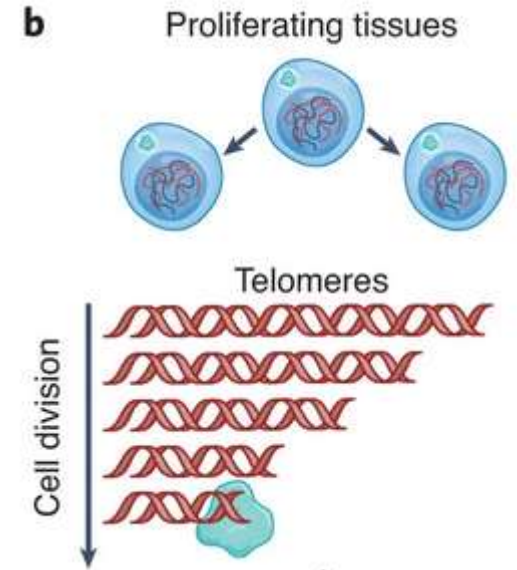
Yaşlılıktaki immüntenin moleküler özellikleri :

◆ Telomer bozunması / kısalması :

- Telomerler kromozom uçlarını koruyan **repetitif sekanslardır**
- Hücre ömrünü uzatmaya** yönelik fx+
- Hücre bölünmesi ve yaşlanma ile **kısalırlar**

-TelomerAZ:

T-hücre proliferasyonu ile oluşan telomer **kaybını hafifletir**
ancak T-hücreleri **immünosenesanstan**
korumada **yetersiz** kalır



2022;24:135

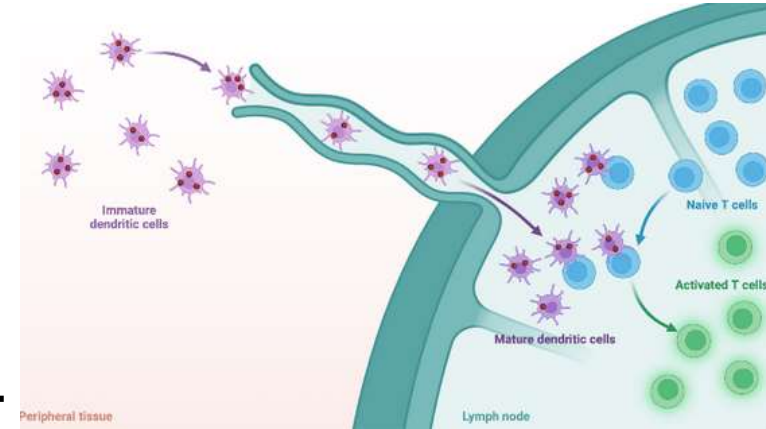
Yaşlılıkta aşı yanıtlarına yönelik stratejiler :

◆ Yüksek Ag dozu :

-Yaş ile: **naive T-hücre sayısı; TCR çeşitliliği azalır**
→aşı sonrası naive T-hücrenin peptidi sunan ASH ile 2nd lenfoid organlarda **karşılaşma olasılığı azalmıştır**

-**Ag dozunun artırılması**
→peptidi **sunan DC yoğunluğu artar**
→naive T-hücre azalması **relatif kompanze**
→**etkin DC:T-hücre** karşılaşması sağlanabilir

-**İnfluenza** aşı örneğinde **başarılı uygulamalar**+
yaşlı popülasyonda yüksek doz influenza aşısı ile daha yüksek Ab düzeyleri elde edilir;
infx, hospitalizasyon ve mortalite riski düşer

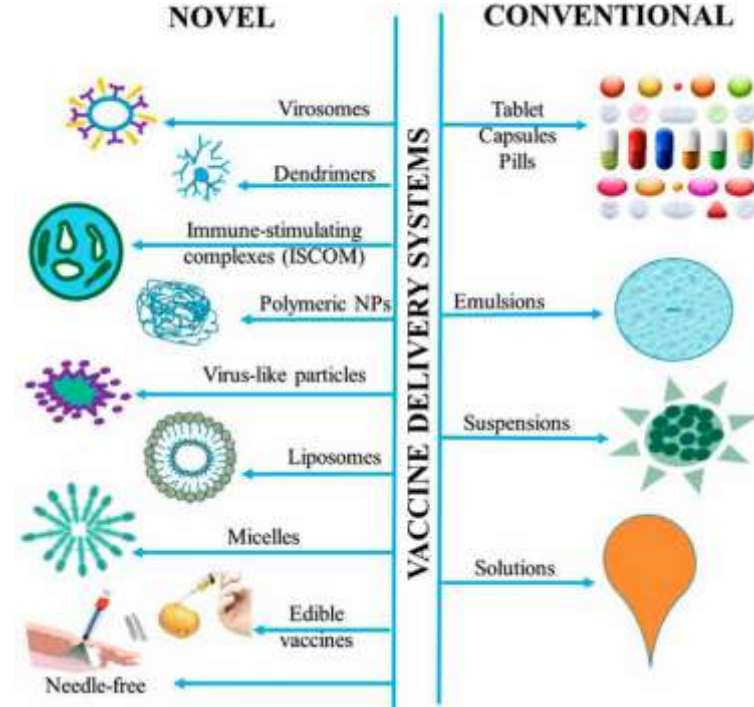


<https://www.biorender.com/>

Yaşlılıkta aşı yanıtlarına yönelik stratejiler :

◆ Taşıyıcı sistemler :

- Mikropartikül** yapılar nanopartiküllere göre **daha fazla Ag taşıyabilir**
- Geniş yüzey alanı** olan partiküller (metal-organik iskeleler, mezoporöz silica, Pickering emülsiyonları) **yoğun Ag yükleme kapasitesi +**
- Bazı Ag'ler **yüksek dozlarda:** katlanma-**derlenme** (self-assembled) yoluyla **nanopartikül** halini alabilmekte (HIV, kanser aşıları için araştırmalar)
→**Bu tür sistemler:** yüksek-doz Ag yüklenebilmesi için **platform olarak kullanılabilir**



2022;12:757761

Yaşlılıkta aşı yanıtlarına yönelik stratejiler :

◆ Aşılarda adjuvan kullanımı : Adjuvare

Adjuvanlar **farklı biçimlerde** aşı immünojenitesini artırır:

-lokal **proinflam SK** sentezini indükler

-innate immün H'lerin

alana çekilmesini ve **aktiv'ünü** sağlar

-Ag sunumunu **stimüle** eder

→ hücrel ve humoral immün **yanıtlar artar**

*Çok sayıda adjuvan geliştirilmiştir,

ancak klinik uygulamaya girebilen sayısı sınırlıdır
(temel neden yan etkiler nedeniyle)

***Yeni adjuvanlar:**

immün sistemi **çok yönlü aktive edebilmek** üzere tasarlanıyor/geliştiriliyor

Makes vaccine more cost effective (fewer doses required)

• Effective innate immune signals, including danger signals

• Good immunomodulatory capacity

• High specific antibody production

• Antigen-specific clonal expansion

• Generation of cytotoxic T cells

• Long-lasting adaptive immune response

• Makes antigen more potent (less dose required)

2017;38:771

Yaşlılıkta aşı yanıtlarına yönelik stratejiler :

◆ İleri yaş aşılarında adjuvan kullanımı :

Zeminde bulunan kronik inflamasyon:

kullanılabilecek adjuvanlar için **bir kısıt**,
üstesinden gelinmesi gereken bir olgu

→ **aşırıya kaçan bir inflamasyona neden olmadan**,
düşük dereceli bir inflamasyon oluşturmalı,
ancak zeminde bulunan **mevcut inflamasyonu aşmalı**.

Yaşlılarda 'daha etkin' diyebileceğimiz adjuvanların
bu dengeyi bulması gerekiyor

***Yaşlı bireylerde etkin olan adjuvanlar:**

- MF59** (squalen, o/w emülsiyon; influenza)
- AS03** (alfa-tokoferol, o/w emülsiyon influenza)
- AS01** (MPL+QS21saponin, lipozom; Herpes zoster)
- CpG ODN** (Hep B)

Yaşlılıkta aşı yanıtlarına yönelik stratejiler :

-MF59:

güçlü **SK ve KK** sekresyonu
fagositlerin alana çekilmesi
Ag'lerin **LN'una taşınmasını**
destekler
→ bazal inflamasyonun dengeli
biçimde üzerine çıkış sağlanmış
olur

-AS01:

≥50y **oldukça immünojenik**
MPL-A → **TLR4 agonisti**
SK ve Kostimulatuar molekül xpr'ünü
artırır
QS-21 → **Th1 yanıtlarını** güçlü

-AS03:

yaşlılarda **oldukça immünojenik**
LN'unda **SK ve KK** xpr'u
CD4+T yanıtlarında etkin
→ **nötralizan Ab** üretimi ve daha
fazla **bellek B-hücre** uyarımı
potansiyeli+

CpG ODN:

bir TLR9 ligandı
B-hücrelerin aktivasyon ve
proliferasyonunu destekler

Yaşlılıkta aşı yanıtlarına yönelik stratejiler :



*TLR ligandları:

-Flajellin:

Flajellin:TLR5 uyarımı yaşlılarda iyi çalışıyor;

pnömokok yüzey **protein A** + flajellin

→ yüksek düzeyde **spesifik IgG** ve **IgA** yanıtları
ve koruyucu etki (fare)

-Genel olarak **TLR4 ligandı/agonistleri**

TLR4 uyarımı **yaşa bağlı oluşan** stromal **LN'u** değişimlerini ve **düşük GC yoğunluğunu** geri çevirebiliyor (fare çalışması)

Yaşlılıkta aşı yanıtlarına yönelik stratejiler :



Adjuvan Kombinasyonları:

MLP-A+lipozom

QS-21+lipozom

MLP-A+QS21+lipozom

Ab yanıtları üzerinde **aditif etki**,

hücresel yanıtların indüklenmesinde **sinerjistik etki** gözleniyor



Multivalan Aşılar / Konjuge Aşılar:

-Yalnızca yaşlılar değil bağışıklamada **önemli bir misyon:**

geniş kapsamlı koruyucu bir immünite
oluşturabilen **aşıların geliştirilmesidir**

-Multivalan aşılar çok uygun platformlar

-Pnömonokok ve influenza aşılarında yaygın kullanımı mevcut

Yaşlılıkta aşı yanıtlarına yönelik stratejiler :

◆ Kronik/Bazal inflamasyonun modülasyonu :

***Aşılama öncesi bazal inflamasyon varlığı aşı yanıtlarını olumsuz etkilemektedir**

Aşılama öncesi granülosit, NK, monosit ve farklılaşmış T ve B-hücre alt gruplarının relatif aktive modda veya PGE2'nin düzeyinin yüksek olması aşıya karşı düşük yanıtlarla ilişkili

Clinical Trial > J Clin Invest. 2014 Jul;124(7):3147-58. doi: 10.1172/JCI75429. Epub 2014 Jun 9.

Immune activation alters cellular and humoral responses to yellow fever 17D vaccine

> Immunity. 2015 Dec 15;43(6):1186-98. doi: 10.1016/j.immuni.2015.11.012.

Systems Analysis of Immunity to Influenza Vaccination across Multiple Years and in Diverse Populations Reveals Shared Molecular Signatures

Clinical Trial > Vaccine. 2018 Oct 8;36(42):6282-6289. doi: 10.1016/j.vaccine.2018.09.001.

Epub 2018 Sep 8.

Transcriptome profiling in blood before and after hepatitis B vaccination shows significant differences in gene expression between responders and non-responders

> Nat Aging. 2021 Jan;1(1):101-113. doi: 10.1038/s43587-020-00010-6. Epub 2021 Jan 14.

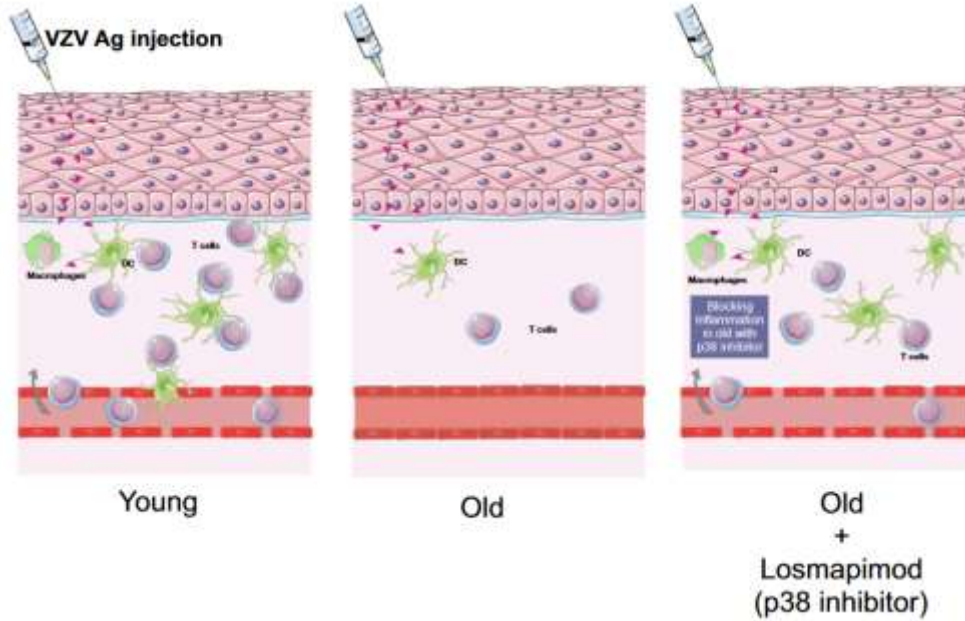
Recruitment of inflammatory monocytes by senescent fibroblasts inhibits antigen-specific tissue immunity during human aging

Yaşlılıkta aşı yanıtlarına yönelik stratejiler :

Kronik/Bazal inflamasyonun modülasyonu :

> J Allergy Clin Immunol. 2018 Sep;142(3):844-856. doi: 10.1016/j.jaci.2017.10.032. Epub 2017 Nov 17.

Enhancement of cutaneous immunity during aging by blocking p38 mitogen-activated protein (MAP) kinase-induced inflammation



<40y, n=97;

>65, n=78;

Yaşlı grup: **eritem, endürasyon, CD4+ ve CD8+ infiltr'u daha düşük;**

Yaşlı grup: **p38MAPK inhibitörü kısa süreli, sistemik veriliyor**

→ VZV Ag uygulanıyor

→ **<40y ile benzer histolojik kesit dahil diğer bulgular+**

Yaşlılıkta aşı yanıtlarına yönelik stratejiler :

Kronik/Bazal inflamasyonun modülasyonu :

*mTOR yolağının baskılanması :

- mTOR yolağı **metabolik süreçlerin** regülasyonunda merkezi
- NKA: hücre **proliferasyonu**, **otofaji**, ve **apoptoz** rolü+
- insanda birçok **kanser türünde disregüle-aktif** durumdadır
- yaşla birlikte gelişen **inflammaging**'den de sorumlu tutuluyor

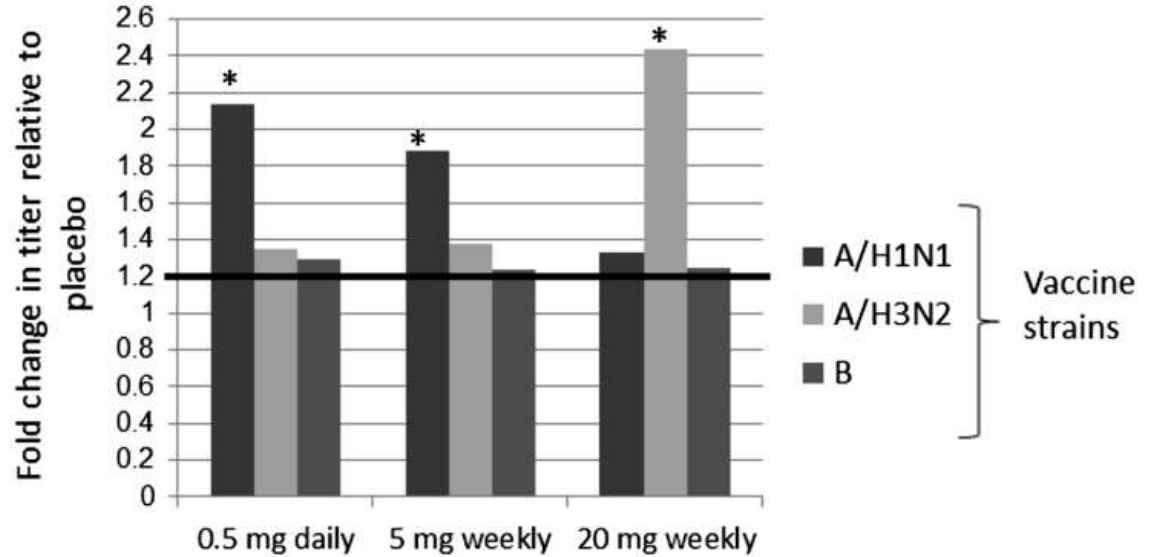
*>65; n=211

*İnfluenza **aşısı öncesi** oral **Rapamisin+** vs plasebo

*Aşı yanıtlarında **%20 ve üzerinde artış+**

*Bazal HAI titresi **≤1:40** olanlarda yanıt daha **yüksek**

*Heterolog suşlara yanıt da artış gösteriyor



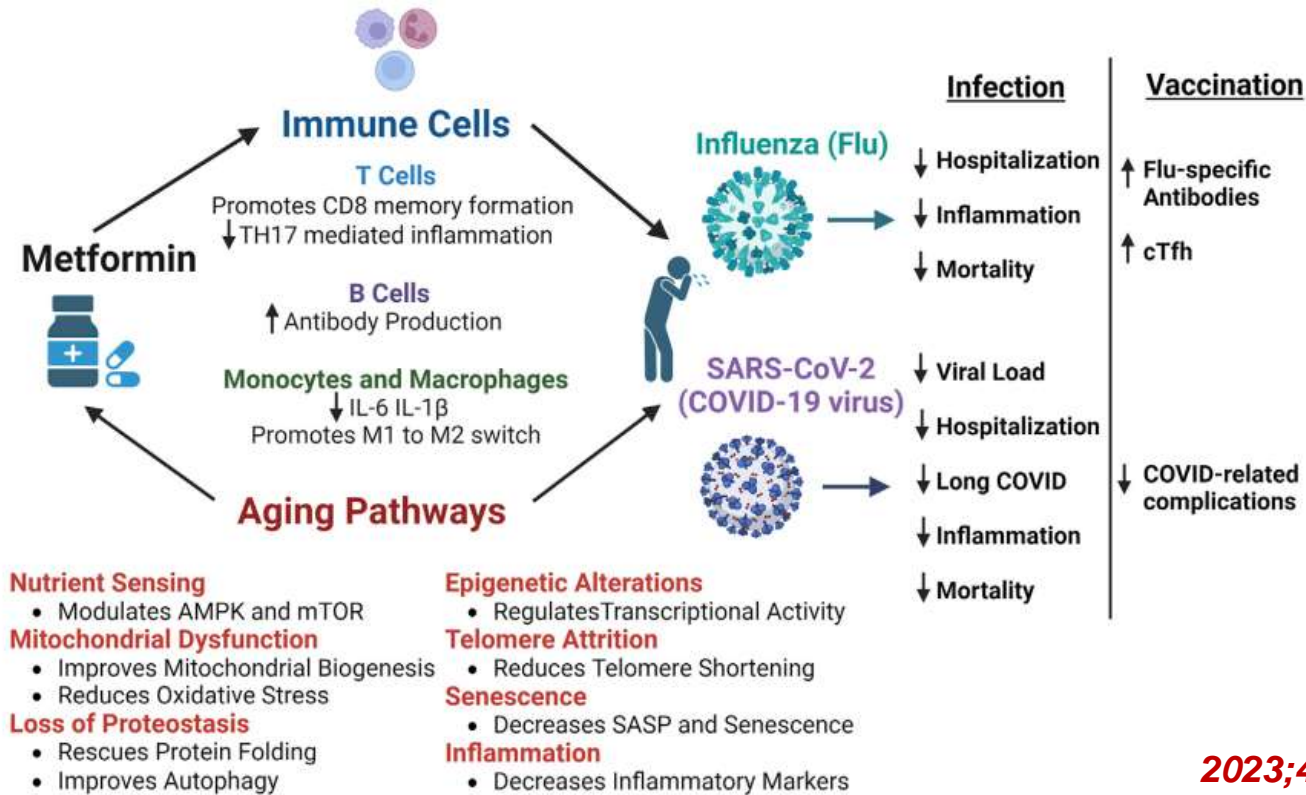
mTOR'un doğal inhibitörü:

sestrin grubu moleküller → stres sensörleri;
egzersizle artar 😊

Yaşlılıkta aşı yanıtlarına yönelik stratejiler :

Kronik/Bazal inflamasyonun modülasyonu :

*Metformin : T2D; immünmodülatuar



2023;4:127336

Yaşlılıkta aşı yanıtlarına yönelik stratejiler :

Kronik/Bazal inflamasyonun modülasyonu :

> [Vaccines \(Basel\)](#). 2022 Oct 19;10(10):1752. doi: 10.3390/vaccines10101752.

Metformin Use before Influenza Vaccination May Lower the Risks of Influenza and Related Complications

T2D tanılı ve METF
kullanan vs
kullanmayan ve
influenza aşısı olan
>28000 kişi;
retrospektif

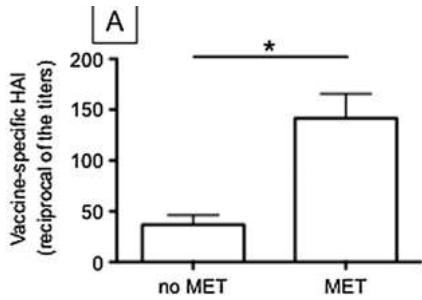
This study demonstrated that pre-influenza vaccination metformin use was associated with lower risks of hospitalization for influenza, pneumonia, cardiovascular disease, invasive mechanical ventilation, death due to cardiovascular diseases, and all-cause mortality in older adults with type 2 diabetes mellitus. A longer cumulative duration of metformin use was associated with lower risks of these outcomes compared with no use of metformin.

Yaşlılıkta aşı yanıtlarına yönelik stratejiler :

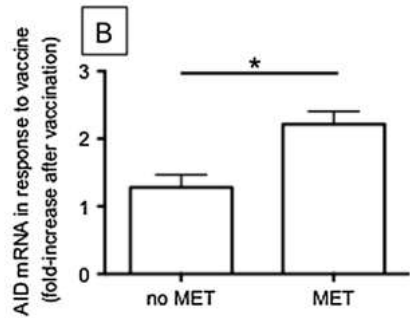
Kronik/Bazal inflamasyonun modülasyonu :

> *Vaccine*. 2017 May 9;35(20):2694-2700. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.03.078. Epub 2017 Apr 6.

Metformin improves in vivo and in vitro B cell function in individuals with obesity and Type-2 Diabetes

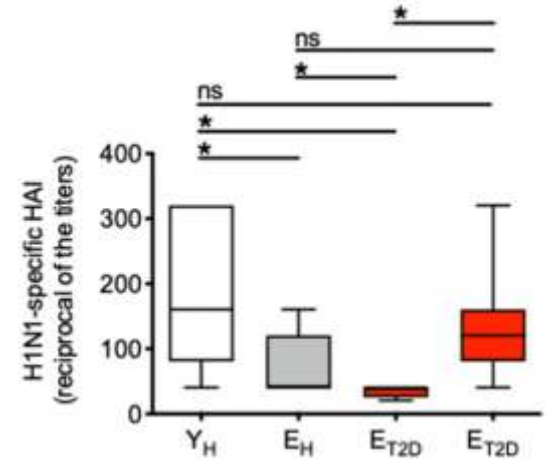


-T2D, obez; 57-63y
-prospektif
-METF (n=15)
-noMETF (n=8)
-t0 HAI >1:40



> *Front Aging*. 2021 Jul 23;2:715981. doi: 10.3389/fragi.2021.715981. eCollection 2021.

Metformin Enhances B Cell Function and Antibody Responses of Elderly Individuals With Type-2 Diabetes Mellitus



Genç sağlıklı;
yaşlı sağlıklı;
yaşlı T2D,
yaşlı T2D METF

Yaşlılıkta aşı yanıtlarına yönelik stratejiler :

Kronik/Bazal inflamasyonun modülasyonu :

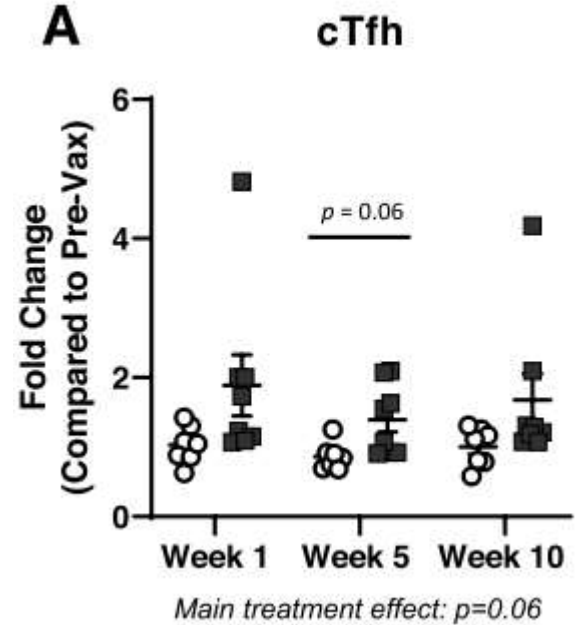
› *Immun Ageing*. 2023 May 2;20(1):18. doi: 10.1186/s12979-023-00343-x.

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

	Placebo	Metformin
Subjects	7	8
Age	74.71 ± 2.45	74.13 ± 2.42
Male	3, 43%	5, 63%
Number Comorbidities Per Subject (#)	2.57 ± 0.84	2.50 ± 0.65

- sağlıklı yaşlı
- nonDM; nonPreDiabetik
- 20hf Metformin+
- 10.hf'da influenza aşı
- 20.hf sonlanım

cTfh: dolaşımdaki foliküler-T-hücre
→B-hücre nötralizan Ab yanıtı için önemli



Yaşlılıkta aşı yanıtlarına yönelik stratejiler :

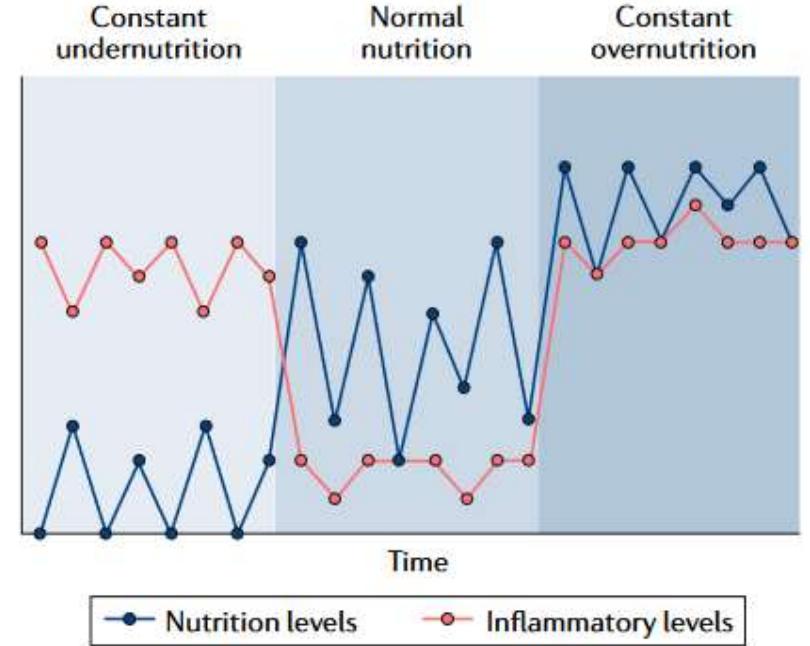
Kronik/Bazal inflamasyonun modülasyonu :

Diğer Öneriler

- **COX2 inhibitörleri** (Aspirin, NSAID; özellikle **geçerli lisanslı**)

- **Mikrobiyota kompozisyonun** (gerekirse) yeniden düzenlenmesi

-**Senolitik ilaçlar** ile senesan hücrelerin ortadan kaldırılması



2018;14:576

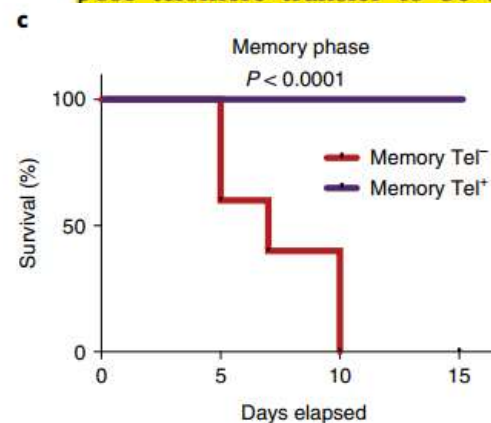
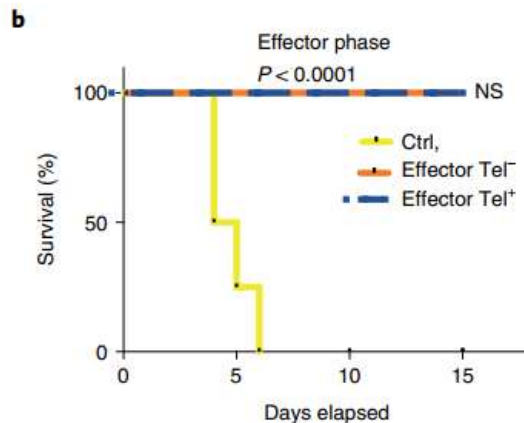
Yaşlılıkta aşı yanıtlarına yönelik stratejiler :

Kronik/Bazal inflamasyonun modülasyonu :

Diğer Öneriler

-İmmunosenesans geri çevrilmesi??? Telomer Transferi

An intercellular transfer of telomeres rescues T cells from senescence and promotes long-term immunological memory



b, Survival of mice receiving either CD4⁺ T cells with APC telomere vesicles (Tel⁺) or with telomere-depleted vesicles (Tel⁻) from FLUAD-primed congenic donors as in **a** and infected immediately. Ctrl, animals injected with T cells that had not been exposed to the vaccine (yellow line). **c**, Survival of mice receiving either Tel⁺ or Tel⁻ T cells as in **b** and infected 15 days later

In conclusion, our data describe fundamental ageing fate decisions of T cells being made immediately, during initial synaptic contacts with APCs, pending telomere transfer. It was suggested previously that as-yet-undefined signals must be responsible for terminal differentiation and senescence of T cells⁴⁰. We now propose telomere transfer to be that signal. This is different from



Teşekkürler...