

AŞILAMA VE BELLEK

Firdevs AKTAŞ

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AB Dalı, Ankara

Aşılamaya ile pek çok enfeksiyon hastalığının önlenmesi ve ölüm oranının azaltılması mümkün olmuştur. Aşı hazırlanırken üç amaç hedeflenir (1).

1. Aşı etkin olmalıdır.Yeterli bir bağışıklık yanıt elde edilmelidir.
2. Aşı ile elde edilen bağışıklık uzun süre korunabilmelidir. En başarılı sonuç ömür boyu bağışıklığın sağlanmasıdır.
3. Aşı emniyetli olmalıdır.

İdeal bir aşıda aranan nitelikler ise şöyledir;

1. Aşı antijenleri, antijen sunan hücreler tarafından işlenebilmelidir.
2. Aşı B ve T lenfosit epitoplarnı içeren peptit sekanslarına sahip olmalıdır. Aşının bu özelliği, enfekte eden etkenin tanınarak nötralizan antikor gelişmesine olanak verir.
3. Aşı T ve B bellek hücrelerinin gelişmesine yol açmalıdır. Böylece etkenle karşılaşmada daha çabuk bir T lenfosit yanıtı elde edilebilir. Bellek B lenfositleri daha çabuk ve yeterli antikor sentezleyebilirler.
4. Aşı antijeni özellikle bellek B hücrelerinin oluşumunu sağlamak üzere folliküler dendritik hücrelerde, antijen-antikor kompleksleri şeklinde uzun süre saklanabilmelidir (1).

Aşılamada etkinlik ve etkinliğin sürdürülmesi birbiriyile ilişkili ve karmaşık immünolojik olaylara bağlıdır. Uzun süreli bir koruma, aşı ile verilen antijenin hatırlanmasına bağlıdır. Bellek yanıtının artırılması günümüzde aşı hazırlamada en önemli hedeflerden biridir.

AŞILARA İMMÜN YANIT GELİŞİMİ

Aşılamaya immün yanıt gelişiminde rol alan en önemli hücreler T ve B lenfositlerdir.

Aşı antijeni ilk kez verildiğinde kısa bir latent evreden sonra B lenfositlerin rol aldığı humoral ve T lenfositlerin rol aldığı hücresele bağışıklık gelişir. Dolaşımda aşı antikorları genellikle 7-10 gün sonra saptanır. İlk olarak IgM ve daha sonra IgG sınıfı antikorlar ortaya çıkar. IgM antikorları kısa sürede azalır. Kompleman bağlayan, nötralizasyon ve presipitasyon yapabilen IgG sınıfı antikorların düzeyleri artar. Bu tür antikorların yapımı için antikor yapan B lenfositlerin, T lenfosit desteğine gereksinimi vardır. Aynı antijenle ikinci kez karşılaşıldığında daha etkin hücresele ve humoral bağışıklık yanıtı elde edilir. Bu yanıtı anamnestic ya da anımsama yanıtı denir. İkincil yanıt daha kısa sürede, genellikle 4-5 gün içinde ortaya çıkar. Antikor sentezleyen hücreler ve efektör T lenfositler hızla çoğalır. İkincil yanıtın gelişmesinden, ilk yarıktan sonra gelişen T ve B bellek hücreleri sorumludur (2,3).

Aşı immünesinde T lenfositlerin rolü

Aşı antijeni antijen sunan hücreler (folliküler dendritik hücreler, makrofajlar) tarafından işlenerek T lenfositlere sunulur. Aktive olan T lenfositler çoğalarak, efektör ve bellek T lenfositlere dönüşür. CD4+ T hücreleri antijeni Class II MHC molekülleri ile birlikte sunulduğunda tanrlar ve T helper (Th) hücreler olarak da adlandırılırlar. İki tip Th

hücresele mevcuttur. Th1 hücresele immün yanıtta sorumludur. Th2 ise antikor yapımı için humoral immünesiteye katkı sağlar. Makrofaj ve dendritik hücreler tarafından sentezlenen IL-12 ile uyarılan Th1 lenfositler IFN- α ve TNF- α gibi antimikrobiyal sitokinleri salgırlar. Th2 hücreleri IL-4, IL-5, IL-10 ve IL-13 sentezleyerek antikor yapımı için humoral immünesiteye katkı sağlar. CD8 + T hücreleri antijeni, Class I molekülü ile birlikte sunulduğunda tanrlar.Bu hücreler enfekte hücrenin lizisinden sorumlu efektör hücrelerdir. Sitolitik T lenfositler (CTL) ya da öldürücü T lenfositler olarak da isimlendirilirler.Efektör hücreler anti mikrobiyal IFN- α ve TNF- α gibi sitokinler salgılayarak enfekte hücreleri öldürürler. Bir aşının ilk dozu ile aşı antijenine özgül sitotoksik T hücreleri (CTL) elde edilir. Bu hücrelerin sayısı antijenin miktarı ve persistansı ile ilişkilidir. Genellikle canlı, attenüe aşılar, replike olmayan vektör aşıları, DNA aşıları ve protein subünit aşıllara göre daha fazla özgül CTL yanıtına yol açar. Bu hücrelerin % 90 dan fazlası apoptozis sonucu ölür. Kalanları bellek T hücrelerini oluşturur.Aşıya birincil immün yanıtta ortaya çıkan CTL hücre sayısı ne kadar çoksa, oluşan bellek T hücre sayısı o kadar fazla olmaktadır. Bir başka deyişle aşının etkinliği, uzun süreli bağışıklığı sağlayan bir faktördür (3,4)

İki tür bellek T lenfosit tanımlanmıştır.Santral bellek hücreleri (T central- memory,TcM) lenfoid organlarda bulunur. Efektör bellek hücreleri (T effector – memory, TeM) başlıca periferik dokularda ve inflamasyon bölgelerinde yer alır. TcM hücreler reinfeksiyon veya hastalığın reaktivasyonunda enfeksiyon yerinde hızla çoğalarak korumayı sağlarlar. Lenfoid dokuda bulunan TcM hücreler ise daha geç aktive olurlar, çoğalarak efektör hücreleri desteklerler (5).

Bellek T lenfositlerin en önemli özelliği, antijenle karşılaşmamış lenfositlere göre ,antijenle yeniden karşılaştığında daha hızlı ve kolay aktive olmalarıdır. Antijen sunan hücreler tarafından stimüle edilebilmeleri için özel bir kostimulatör moleküle ihtiyaç duymazlar.Bellek T hücrelerinin sürekliliği için antijen varlığı konusu tartışmalıdır. Fare modelinde yapılan ilk çalışmalara göre bellek T hücrelerinin uzun yaşaması için antijenik uyarım gerekir. Ancak bunun aksini gösteren çalışmalarda vardır. Bir başka deyişle antijen olmadan da bellek hücre popülasyonu sürdürülebilmektedir. Vücutta latent kalabilen mikroorganizmaların (Leishmania, HBV, HCV, HIV, EBV, CMV, VZV ve diğer herpes virüsleri) doğal booster etkisi ile de açıklamak mümkün olabilmektedir (6).

Aşı immünesinde B lenfositlerin rolü

Aşı antijeni lenf bezlerinde folliküler dendritik hücrelerin kompleman reseptörlerine bağlanır. B lenfositlerin üzerindeki immünglobulin reseptörleri tarafından tanınır. Germinal merkezlerde B hücreleri aktive olarak antikor sentezleyen plazma hücrelerine farklılaşarak kemik iliğine göç eder. Antijenle karşılaşan bazı B lenfositler bellek B hücrelerine dönüşerek dolaşıma geçer. Bellek B lenfositler Th1 hücrelerle etkileşirler. Antijenle ikinci kez karşılaşmada antikor sen-

münite ve bellek yanıtı oluşturabilmesi için T lenfosit epitoplari taşıması gerekir. Araştırmalar sırasında tam tersi immünosupresör peptidlerin de olabileceği ortaya çıkmıştır. Uygun peptidlerin elde edilmesi bu aşuların geleceğini belirleyecektir.

Multivalan subünit aşuları: T ve B hücre epitoplari taşıyan sentetik peptidlerin solid matriks antijen antikor kompleksleri halinde, protein miseller ya da lipozomlar içinde ve immünostimulan kompleksleri içinde taşınarak güçlü CTL yanıtı ve hücresele immünitenin sağlanması amaçlanmaktadır.

Günümüzde pek çok infeksiyon hastalığı, geliştirilen aşularla ortadan kaldırılmış ya da kontrol altına alınmıştır. Aşı uygulamalarında 1990 lara kadar güçlü bir antikor yanıtının elde edilmesi ve korunması hedeflenmişti. Bellek hücrelerin uzun süreli immünitedeki rolünün anlaşılması ile modern aşılamanın yeni hedefi güçlü bir bellek yanıtı sağlamak gibi görünmektedir.

KAYNAKLAR

1. Ada GL . *Principles of vaccine development and immunoprophylaxis*. In: Richard E Reese , Robert E Betts,eds. *A Practical Approach to Infectious Diseases*, 4th ed. Boston, Little Brown and Company , 1996; 407-410.
2. Orenstein WA, Wharton M, Bart KJ, Hinman AR . *Immunisation*. Mandell GL, Bennett JE, Moellering RC Jr: Dolin R eds . *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 5th ed, Philadelphia, Churchill Livingstone, 2000; 3207-3228.
3. Ada G. *The immunology of vaccination*. Vaccins. Plotkin SA, Orenstein WA eds, 3rd ed, Philadelphia WB Saunders Company, 1999; 28-39.
4. Kaech SM, Wherry EJ, Ahmed R. *Effector and Memory T- cell differentiation: Implications for vaccine development*. *Nature Immunol Rev* 2002;2: 251-262.
5. Esser MT, Marchese RD, Kierstead LS, Tussey LG, Wang F, Chirmule N, Washabaugh MW . *Memory T cells and vaccine*. *Vaccine*, 2003; 21: 419-430.
6. Gray D: *A role for antigen in the maintenance of immunological memory*. *Nature Immunol Rev* .2002;2:60-65.
7. Goldsby RA, Kindt TJ, Osborne BA eds, *Immunology*. 4th ed, New York H H Freeman Company, 2000; 449-465.
8. Koff RS. *Hepatitis vaccines*. *Infect Dis Clin N Am* 2001; 15: 83-95.
9. Koff RS. *Immunogenicity of hepatitis B vaccines: implications of immune memory*. *Vaccine* , 2002; 20: 3695-3701.
10. Watson B, West DJ, Chilkatowsky A, Piercy S, Ioli VA: *Persistence of immunologic memory for 13 years in recipient of a recombinant hepatitis B vaccine*. *Vaccine* 2001; 19: 3164-3168.
11. Dentico P, Crovari P, Lai PL, Ponzio F, Safary A, Pellegrino A, Meurice F, Di Pasquale A, Tornieporth N, Volpe I, Icardi G. *Anamnestic response to administration of purified non-adsorbed hepatitis B surface antigen in healthy responders to hepatitis B vaccine with long term non-protective antibody titres*. *Vaccine* 2002;20: 3725-3730.
12. European Consensus Group on Hepatitis B Immunity: *Are booster immunisation needed for lifelong hepatitis B immunity?* *Lancet* 2000; 355: 561-565.
13. Werzberger A, Mensch B, Kuter B, Brown L, Lewis J, Sitrin R, Miller W, Shouval D, Wiens B, Calandra G, Ryan J, Provost P, Nalin D. *A controlled trial of a formalin- inactivated hepatitis A vaccine in healthy children*. *N Engl J Med* 1992; 327: 453- 457.
14. Gardner P. *Prevention of hepatitis A*. *Am J Med* 1998; 105: 452-453.
15. Simonsen O, Kjeldsen K, Heron I: *Immunity against tetanus and effect of revaccination 25-30 years after primary vaccination*. *Lancet* 1984; 2 :1240-1242.
16. Gardner P. *Issues related to the decennial tetanus- diphtheria toxoid booster recommendations in adults*. *Infect Dis Clin N Am* 2001; 15: 144-153.
17. Moingeon P, Haensler J, Lindberg A. *Towards the rational design of Th1 adjuvants*. *Vaccine* 2001; 19:4363-4372.