

# Aşılar ve immün yanıt

## Prof. Dr. Ahmet Gül



1964 yılında Kocaeli’nde doğdu. İlk ve ortaöğrenimini bu kentte tamamladı. İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesinden mezun oldu (1987). İÜ’de iç hastalıkları ve romatoloji uzmanlığının ardından 1997’de doçent, 2003’te profesör oldu. Karolinska Institute (Stockholm, İsveç) ve Manchester University ARC Epidemiology Research Unit (Manchester, İngiltere) kurumlarında araştırmacı olarak çalıştı. İstanbul Üniversitesi Klinik Araştırmalar Mükemmeliyet Uygulama ve Araştırma Merkezi Yönetim Kurulu üyesidir. TÜBİTAK tarafından desteklenen INFLAM-IST 1004 platformunun bilimsel yöneticisidir ve ülkemizde IL-1 sitokininini hedefleyen biyolojik ilaçları üretmek üzere yürütülen çalışmalarını koordine etmektedir. COVID-19 salgını döneminde Sağlık Bakanlığı Koronavirüs Bilimsel Danışma Kurulunda ve Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumunda COVID-19 ilaç ve aşı çalışmalarını değerlendiren komisyonda görev yapmaktadır. Araştırma alanları Behçet hastalığı, Ailevi Akdeniz Ateşi ve vaskülitler ağırlıklı olmak üzere, inflamatuvar romatizmal hastalıkların immünopatogenez, genetik temelleri ve tedavileridir.

immünoloji bilim dalının tarihçesi büyük oranda enfeksiyon hastalıklarının tarihçesi ile örtüşür. Enfeksiyon hastalıklarının yaptığı salgınlarda bazı insanlarda hastalık ağır seyredip ölüme neden olabilir iken bazı insanların enfeksiyona yakalanmayarak ya da çok hafif atlatarak hastalıktan “immün” (muaf) olduklarının gözlenmesi, vücudumuzda bizi enfeksiyon veya diğer tehditlerden koruyan bir savunma sisteminin olduğunun anlaşılmasına neden olmuştur. Zaman içerisinde, vücut savunmasını enfeksiyon etkenleriyle karşılaşmadan uyarmak amacıyla ve patojenlerin kontrollü bir şekilde vücuda bulaştırılması yoluyla ilk aşılama çalışmaları başlamıştır. Asya’da ve Orta Doğu’da, ciddi morbidite ve mortalite nedeni olan çiçek hastalığına karşı hastaların deri lezyonlarından hazırlanan patojenik etkenlerin, daha önce hastalığa yakalanmamış kişilerin derilerine küçük bir çizik yapılarak uygulanmasıyla koruyucu bir yanıtın uyarılması tarihte bilinen ilk aşı örnekleridir. Dolayısı ile hastalık etkenleri, hastalığın oluşum mekanizması bilinmeden ampirik olarak geliştirilmişlerdir.

Aşılar, mikroorganizmalarla karşılaşıldığında gelişebilecek enfeksiyonları ve/veya onların neden oldukları hastalıkları önlemek amacıyla koruyucu immün yanıt oluşturmak için uygulanmaktadır. Aşılar aynı zamanda mikroorganizma ya da mikroorganizmalara ait antijenleri veya bu antijenleri kodlayan genetik bilgiyi içeren biyolojik maddelerdir. Aşılarla elde edilen yanıt, korunulmak

istenen hastalığın özelliklerine göre bazen enfeksiyonun gelişmesini ve çevreye bulaştırıcı olmayı tamamen engeller, bazen de ancak ağır ve ölümcül hastalığın gelişmesini önleyebilir. Çiçek aşısı ile başlayan, kuduz ve toksoid aşılarla ampirik şekilde devam eden geliştirme süreci, immünolojinin gelişmesi ile daha bilimsel bir temele oturmuştur. Bununla beraber aşı immünolojisi hala gelişmeye devam eden bir disiplindir ve henüz pek çok önemli hastalık için etkili bir aşının geliştirilmesi sağlanamamıştır (1). Aşılar ile elde edilen immün yanıtı anlayabilmek için kullanılan antijenlerin, aşının uygulama yöntemiyle uyarılan immünolojik reaksiyonun özelliklerinin açıklanmasında fayda vardır.

### Aşıların Antijen Özellikleri

Patojen mikroorganizmalar vücuda girdiklerinde çoğalmaya başlar ve doğrudan kendileri ya da ürettikleri toksinlerle hastalığa neden olurlar. Aşıların da doğrudan patojenleri (ya da onların patojenik özellikteki antijenlerini) içermesi gerekir (2-4). İlk kullanılan çiçek aşılarda olduğu gibi az miktarda patojenin doğrudan gönüllülere uygulanması mümkünse de uyarılan enfeksiyonun kontrolden çıkması ve ağır hastalığa neden olabilmesi muhtemeldir. Bu nedenle hastalık etkenlerinin farklı türlerinin (örneğin insanda hastalık yapan *Variola* yerine, sıgırlarda çiçeğe neden olan *Vaccinia* virüsünün) kullanılması ya da kültür ortamında virülansın

azaltılması neticesinde elde edilen “attenüe” suşların kullanılması ile riskin azaltılabilmesi mümkün olmuştur. Ancak bu durumda hala koruyuculuk özelliği devam eden bir immün yanıtın uyarılabilesi de söz konusudur. “Canlı” olarak isimlendirilen bu aşılar, bugüne kadar en güçlü immün yanıt uyaran aşı türleri arasında yer alırlar. Bununla beraber attenüe de olsalar, genetik ya da edinsel immün yetersizliği bulunan kişilerde ciddi hastalıklara yol açtığına mümkün olduğu akılda tutulmalıdır.

Patojenlerin inaktive edilerek çoğalma özellikleri ortadan kaldırıldıktan sonra aşı olarak kullanılmaları mümkündür ve bu şekilde hazırlanan inaktive aşılar yaygın şekilde kullanılan aşı türlerini oluştururlar. Bunun dışında patojenlerin hastalık gelişmesinden sorumlu olan belirli kısımları, örneğin kapsül polisakaridleri, membran proteinleri ya da toksinleri de aşı antijeni olarak kullanılabilir. Bu antijenlerin vücuda zararsız bir patojen ya da patojenlere benzer yapıların vektör kullanılarak ya da bu antijenleri kodlayan DNA veya RNA moleküllerinin uygulanması ile de verilmesi mümkündür. Bu sayede patojenin, bütün antijenini içermeyen, nötralize edici immün yanıtı oluşturması ve beklenen antijenler aşıların hazırlanmasıyla etkili ve güvenli aşıların üretilmesinde bir dönüm noktası olmuştur. Uygulanan antijenin türü kadar dozu ile de uyarılan immün yanıt arasında bir ilişki bulunur ve antijen miktarı arttıkça immün yanıt güçlenir (2-4).



### Aşıların Uygulanma Yeri

Aşıların uygulama yerine göre uyarılan immün yanıtın özellikleri değişir (2-4). Canlı attenüe aşılar hastalığın bulaşma yollarına benzer bir yol kullanılabilir. Örneğin attenüe polio aşısının ağızdan alınması ile özellikle koruyucu mukozal immünitenin uyarılması sağlanabilir. Bununla beraber güncel olarak kullanılan aşıların çoğu aşı antijenlerinin intradermal, deri altına ya da kas içine verilmesi şeklinde uygulanır. Uygulandıkları yerdeki dendritik hücre veya doku makrofajlarını yoğunluğuna göre immün sistem tarafından bir "yabancı/tehlikeli" uyarı olarak algılanıp doğal immünite ile bir inflamatuvar yanıtın başlaması, ardından özgün edinsel immün yanıtın gelişmesi beklenir. İntradermal uygulamalarda daha düşük dozda antijenlerin de immünojenik olabileceği gösterilmiştir. Aşıların uygulama yerlerinin değiştirilmesi ile, uyarılan yanıtın ve koruyuculuğun değişmesi de mümkündür, örneğin primatlarda BCG aşısının intravenöz yolla uygulanması ile çok daha güçlü bir koruyucu yanıtın uyarılmasının mümkün olabileceği bildirilmiştir (5).

### Aşılarla Uyarılan İmmün Yanıtın Özellikleri

Aşılar özelliklerine göre patojenlerin oluşturduğu enfeksiyon ve hastalıktan daha güçlü immün yanıt oluşturabilirler.

Antijenlerin özellikleri, dozları, adjuvanlar ve uygulama yolları kontrol edilerek, hedeflenen düzeyde etkili ve güvenli bir immün yanıt oluşturulması sağlanabilir. Özellikle canlı aşılarla, bazen tek dozla ömür boyu sürebilen bir koruyuculuk uyarılabilir (2, 3). Aşı antijenleri uygulama yerine göre öncelikle doğal immün sistem hücreleri tarafından tanınır ve işlenirler. Patojenlerin vücutta çoğalamadığı, bu nedenle immün sistemin verilen antijenleri güçlü bir "tehlike" olarak algılamasının yetersiz olduğu aşılar (örneğin inaktive aşılar), uyarılan yanıtın çeşitli adjuvanlar ile güçlendirilmesi gereklidir. Adjuvanlar doğal bağışıklığı uyarıcı ve tehlike ya da hasar sırasında açığa çıkan uyarılara benzerler. Bu nedenle hücre zarında ya da içinde bulunan reseptörleri uyurarak aşıya karşı gelişen immün yanıtı güçlendirirler. Bu amaçla en sık olarak alüminyum tuzları (örneğin Alum) kullanılmakta ise de çok sayıda yeni adjuvanın güncel aşıların içinde yer aldığı bilinmektedir (6).

Doğal immün sistem hücreleri aşı antijenlerini edinsel bağışıklıkta görev yapan hücelere sunarak, antijene özgü ve koruyucu immün yanıtın geliştirilmesini sağlar. Dendritik hücreler ya da makrofajlar antijenin özelliklerine göre belirli işlemlerden geçirecek hazırladıkları peptidleri Sınıf 1 ya da Sınıf 2 MHC (majör doku uyumluluğu kompleksi) molekülleri üzerinde T hücrelerine tanı-

Aşılar, mikroorganizmalarla karşılaşıldığında gelişebilecek enfeksiyonları ve/veya onların neden oldukları hastalıkları önlemek amacıyla koruyucu immün yanıt oluşturmak için uygulanmaktadır. Aşılar aynı zamanda, mikroorganizma ya da mikroorganizmalara ait antijenleri veya bu antijenleri kodlayan genetik bilgiyi içeren biyolojik maddelerdir. Aşılarla elde edilen yanıt, korunulmak istenen hastalığın özelliklerine göre bazen enfeksiyonun gelişmesini ve çevreye bulaştırıcı olmayı tamamen engeller, bazen de ancak ağır ve ölümcül hastalığın gelişmesini önleyebilir.



Aşıların enfeksiyon hastalıklarıyla mücadelede önemli yeri vardır. Aynı zamanda aşılar, kullanılan özelliklerine göre hedeflenen patojenlerle enfeksiyonu, hastalık gelişmesini ve hastalıkların kötü, ölümcül seyrini engellemeyi sağlayan korunma yöntemleridir. Tarih boyunca ampirik usullerle geliştirilmeye başlayan süreç, günümüzde enfeksiyonlarda immün yanıtın özelliklerinin daha iyi tanımlanmasını sağlamıştır. Moleküler yöntemlerle aşı geliştirilme tekniklerinde elde edilen ilerlemeler sayesinde ise çok daha etkili ve güvenli aşılar üretilebilmektedir.

tir. İnaktive aşılar ya da hücre içerisine alındıktan sonra patojenlere ait proteinleri üretemeyen, patojenlere ait antijenleri dış ortamda üretilmiş olarak sunan aşılarda antijenler endozomlar içerisinde işlendikten sonra, Sınıf 2 MHC molekülleriyle CD4 T hücrelerine sunulur. Oysa canlı aşılarda ya da patojenlere ait DNA veya mRNA mesajlarını içeren aşılarda patojenlere ait proteinler kendi hücrelerimizde üretilir, immünoproteazom aracılığı ile parçalanır ve endoplazmik retikulumla giren polipeptid parçaları yeterli uzunluğa getirilerek Sınıf 1 MHC antijenlerine yüklenir. Sınıf 1 MHC moleküllerine yüklenmiş antijenler CD8 T hücrelerine sunulur ve sitotoksik yanıtın gelişmesini sağlar (7). Dolayısı ile inaktive aşılarla ya da virüs benzeri partiküller ile koruyucu sitotoksik yanıtın uyarılması mümkün olmaz. Bu yanıt için attenüe canlı aşılar, vektör aşılarına ya da DNA veya mRNA aşılarına ihtiyaç bulunmaktadır.

Aşılarla sağlanan koruyucu immün yanıtın özellikle antikorlarla ilişkili olduğu bilinmektedir. Bunun en iyi bilinen istisnası BCG aşısıdır. Koruyuculuk uyarılan hücresel immünite ise bir miktar doğal immün yanıt hafızası ile sağlanır. Koruyucu özellikte antijene özgü antikorların gelişmesi için B hücrelerinin T hücrelerinden (Th) yardım alması ge-

reklidir. Bu durumun da istisnası polisakkarid aşılarıdır. Polisakkarid yapısındaki antijenler B hücrelerini doğrudan uyarabilir ama bu şekilde elde edilen yanıtın süresi daha kısa olur. Polisakkarid antijenlerin bir proteinle konjuge edilmesi sayesinde T hücrelerinin de B hücrelerinin uyarılmasına yardımcı olması, bu sayede immün yanıt hafızasının daha uzun süreli olması sağlanabilir. Bununla beraber konjuge aşılar da koruyuculuk yine antikorlar aracılığıyla olur ve sitotoksik yanıt gelişmez.

Antikor aracılı korumada tekrarlanan uyarılar ve çok değişken bölgede meydana gelen nokta mutasyonları ile antijene afinitenin olgunlaşması, güçlenmesi önemlidir. Bu nedenle primer aşılama 3-4 kez aşılamının tekrarlanması, antikor yanıtının ve antijene afinitesinin artması açısından önem taşır. Öte yandan asemptomatik ya da abortif hastalık seyrinde ve sterilizan immünite gelişmesinde özellikle sitotoksik T hücre yanıtı önemlidir. Sitotoksik yanıtla ilişkili immün yanıt çok daha uzun süre etkisini devam ettirir (8). Antikor aracılı korumada, erken dönemde uyarılan B hücreleri aracılığıyla elde edilen yanıt kısa sürelidir ve ekstrasfolliküler hücreler ile meydana gelir. Lenf düğümlerinde germinal merkezin oluşmasıyla folliküler hücreler yardımıyla çok daha güçlü



ve uzun süreli antikor üretimi sağlar. Koronavirüslerde olduğu gibi bazı virüs enfeksiyonlarında immün sistemden kaçış yolu olarak germinal merkez oluşumu baskılanabilmekte ve bunun sonucunda daha kısa süreli koruyucu hafıza geliştirebilmektedir. COVID-19 için geliştirilen mRNA aşısının hastalıkta meydana gelenden daha fazla germinal merkez oluşumu sağladığı, bu nedenle daha fazla miktarda nötralizan antikor oluşumuna neden olduğu bilinmektedir (9).

Antikorlar ile ilişkili koruyuculuk zaman içerisinde azalan antikor seviyelerine bağlı olarak zayıflar. Bu nedenle aşılarla elde edilen koruyuculuğun devamlılığının sağlanmasında T ve B hücrelerinde hafıza hücrelerinin gelişmesi önemlidir. Patojenlerle yeniden karşılaşıldığında kısa zaman içerisinde gelişen anamnestic reaksiyonla çoğalan hafıza hücreleri, primer aşılama elde edilenden daha yüksek düzeyde antikor üretilmesini sağlayabilir. Hafıza hücreleri ile elde edilen yanıtın koruyuculuğu ilgili patojenle oluşan hastalığın kuluçka dönemi ile ilişkilidir. Hepatitlerde olduğu gibi uzun kuluçka dönemi olan hastalıklarda ve patojenle karşılaşıldıktan sonra, hafıza hücrelerinin enfeksiyonun tekrarlamasına izin vermeden güçlü bir immün yanıt oluşturması mümkün olabilir. Hızlı bulaşan ve kuluçka dönemi kısa olan hastalıklarda ise hafıza hücrelerinin uyarılması için gereken zaman nedeniyle enfeksiyonun gelişmesi engellenemez fakat hızlı gelişen immün yanıt hastalığın ağırlaşmasını önleyebilir (2, 3).

Hafıza hücrelerinin uyarılması ve immün yanıtın güçlenmesi için hatırlatma (pekiştirme ya da booster) dozlarına ihtiyaç duyulur. Hastalık riskinin yüksek olduğu dönemlerde tekrar aşılamaların yapılması koruyuculuğu artırır. Immün yanıtın uyarılmasının tekrarlanmasıyla, antikorların çok değişken (CDR) bölgelerinde nokta mutasyonların gelişmesine bağlı olarak, çeşitlilik ve antijene bağlanma afinitesi artar. Aşıların tekrar uygulamaları arasındaki süre de antikor yanıtının düzeyini etkiler. Primer aşılamalarda, uygulanan programın aciliyetine göre 2-4 hafta aralıklarla aşıların yapılması immün yanıtın gelişmesi açısından önem taşır. Hatırlatma dozu aşılamalarında da aralıkların açılması immün yanıtı güçlenmesini sağlar.

Canlı aşılar, patojene özgü adaptif immünitinin yanı sıra doğal bağışıklıkta da hızlı ve artmış yanıt gelişir. Bir tür "doğal hafıza" (trained immunity) olarak kabul edilen bu durumda, enfeksiyonla ilişkili genlerin ifade edilmesini kolaylaştıran epigenetik değişiklikler meydana gelir ve bu sayede farklı patojenlerle tekrarlanan uyarılara çok daha çabuk ve güçlü yanıt oluşturulabilir. Buna bağlı olarak BCG, canlı kızamık ya da polio aşılamalarından sonra diğer enfeksiyon hastalıklarının sıklığında da azalma gözlenebilir (10). Aşılarla karşı immün yanıt gelişmesinde konağa bağlı faktörler de rol oynar. Erken çocukluk döneminde ve ileri yaşlarda aşılarla yanıt daha az olarak gözlenir. Erken dönemde immün sistemin gelişme süreci ön planda iken yıllar içerisinde immün yaşlanmaya bağlı değişiklikler yanıtın zayıflamasında daha belirleyici olur. Aşılama programlarının immün yanıtındaki farklılıkları göz önüne alarak yeterli antijen dozuyla ve uygulama sıklığı ayarlanmasıyla yeterli koruyuculuğun gereken dönemde elde edilmesi sağlanabilir.

### Aşıların Güvenliliği

Aşılama programlarının özellikle çocukluk döneminde oldukça başarılı bir şekilde uygulanması sayesinde bebek ve çocuk ölümlerinde belirgin azalma sağlanmış ve bazı hastalıkların bölgesel ya da küresel olarak ortadan kalkması mümkün kılınmıştır. Bu programlar sırasında aşılarla ilişkili olarak nadir görülen alerjik reaksiyonlar dışında ciddi güvenlik sorunları gözlenmemiştir. Aşılarla ilişkili gelişen immünolojik uyarıya bağlı reaksiyonlar, korunma planlanan hastalıklara oranla çok daha hafif olmaktadır. Pandemi döneminde kısa süre içerisinde geliştirilebilen aşılamalar sayesinde, COVID-19'a bağlı hastane yatışlarında ve ölümlerde belirgin azalma sağlanabilmiş ve milyarlarca kişinin yakından izlenmesi sonucu güvenlik açısından da ciddi istenmeyen etkiler gözlenmemiştir. Buna rağmen bilimsel temeli olmayan spekülasyonlu açıklamaların yapılması, aşılamaya karşı tereddüt oluşturarak toplum sağlığını tehdit edebilen bir unsur olarak karşımıza çıkmaktadır (11).

### Sonuç

Aşıların enfeksiyon hastalıklarıyla mücadelede önemli yeri vardır. Aynı za-

manda aşılar, kullanılan özelliklerine göre hedeflenen patojenlerle enfeksiyonu, hastalık gelişmesini ve hastalıkların kötü, ölümcül seyri engellemeyi sağlayan korunma yöntemleridir. Tarih boyunca ampirik usullerle geliştirilmeye başlayan süreç, günümüzde enfeksiyonlarda immün yanıtın özelliklerinin daha iyi tanımlanmasını sağlamıştır. Moleküler yöntemlerle aşı geliştirilme tekniklerinde elde edilen ilerlemeler sayesinde ise çok daha etkili ve güvenli aşılar üretilebilmektedir. Bununla beraber hastalığın özelliklerine bağlı olarak, sıtma ve HIV gibi hala etkili bir aşı geliştirilmemiş enfeksiyon hastalıkları bulunmaktadır. İmmünoloji ve aşı teknolojisindeki gelişmelerin bu hastalıklar için de umut olması beklenmektedir.

### Kaynaklar

- 1) Hilleman MR. Vaccines in Historic Evolution and Perspective: A Narrative of Vaccine Discoveries. *Vaccine* 2000; 18: 1436-47.
- 2) Siegrist C-A. Vaccine Immunology. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, Edwards KM, eds. *Plotkin's Vaccines*. 7th ed. Elsevier, 2018, 16-34.
- 3) Pollard AJ, Bijker EM. A Guide to Vaccinology: From Basic Principles to New Developments. *Nat Rev Immunol* 2021; 21: 83-100.
- 4) Garçon N, Leroux-Roels G, Cheng W-F. Vaccine Immunology. In: Garçon N, Stern PL, Cunningham AL, eds. *Understanding Modern Vaccines: Perspectives in Vaccinology*. Elsevier; 2011.
- 5) Darrah PA, Zeppa JJ, Maiello P, et al. Prevention of Tuberculosis in Macaques After Intravenous BCG Immunization. *Nature* 2020; 577: 95-102.
- 6) Leo O, Cunningham A, Stern PL. Vaccine Adjuvants. In: Garçon N, Stern PL, Cunningham AL, eds. *Understanding Modern Vaccines: Perspectives in Vaccinology*. Elsevier; 2011.
- 7) Rock KL, Reits E, Neefjes J. Present Yourself! By MHC Class I and MHC Class II Molecules. *Trends Immunol* 2016; 37: 724-37.
- 8) Swadling L, Diniz MO, Schmid NM, et al. Pre-existing Polymerase-Specific T Cells Expand in Abortive Seronegative SARS-CoV-2. *Nature* 2022; 601: 110-117.
- 9) Röltgen R, Nielsen K, Silva SCA, et al. Immune Imprinting, Breadth of Variant Recognition and Germinal Center Response in Human SARS-CoV-2 Infection and Vaccination. *Cell* 2022.
- 10) Netea MG, Joosten LAB, Latz E, et al. Trained Immunity: A Program of Innate Immune Memory in Health and Disease. *Science* 2016;352: aaf1098.
- 11) Geoghegan S, O'Callaghan KP, Offit PA. Vaccine Safety: Myths and Misinformation. *Front Microbiol* 2020; 11: 372.