

HPV İmmünolojisi

Selim BADUR, PhD
Scientific Affairs and Public Health Director
GlaxoSmithKline Vaccines - EM
Wavre-Belgium

V. Ulusal Kolposkopi ve
Servikal Patolojiler Kongresi
Aralık 2017, İzmir
MENA-CIS/VAC/0004/17



Giriş & genel bilgiler

İmmün yanıt sonucu HPV eliminasyonu

İmmün yanıtta rağmen HPV persistansı

HPV enfeksiyonlarına yeni bakış

Aşılamada yeni kavramlar



Giriş & genel bilgiler

İmmün yanıt sonucu HPV eliminasyonu

İmmün yanıtta rağmen HPV persistansı

HPV enfeksiyonlarına yeni bakış

Aşılamada yeni kavramlar

Human Papillomavirus (HPV)



The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2008

"for his discovery of human papilloma viruses causing cervical cancer"

"for their discovery of human immunodeficiency virus"



© Klaus Rüschoff, Springer Medizin Verlag

Harald zur Hausen

1/2 of the prize



Photo: Sakutin/SCANPIX

Françoise Barré-Sinoussi

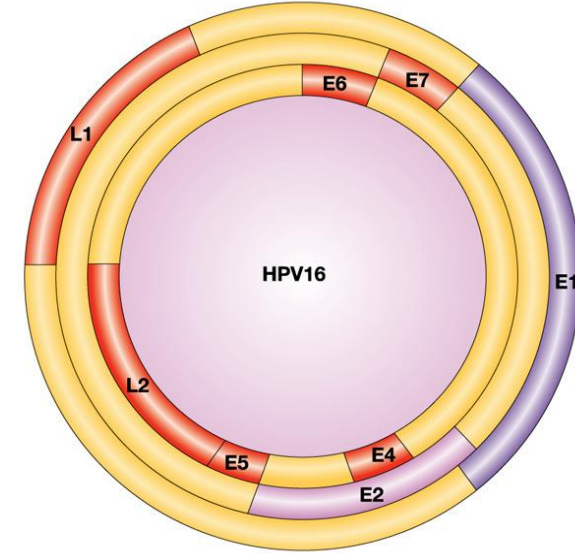
1/4 of the prize



Photo: Magunia/SCANPIX

Luc Montagnier

1/4 of the prize

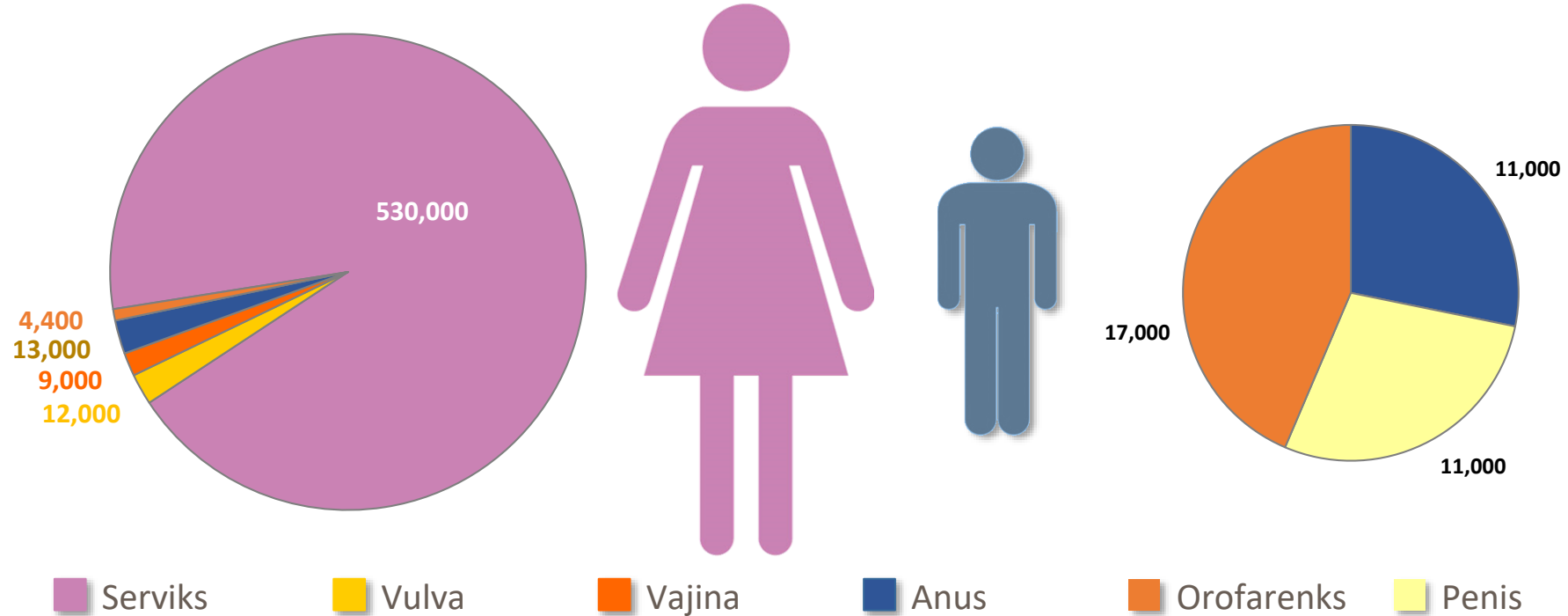


- Zarfsız, epiteliotrop, 55 nm'lik bir ds.DNA virüsü
- Dokuya / türe özgüllük
- Genom: 7,9 kb, 8 adet ORF taşır
- Ürünler:
 - . 6 NS / "early" protein (E1, E2, E4, E5, E6, E7; + E3 ve E8: ???)
 - . 2 "late" protein (L1, L2)
- L1 genine göre >200'den fazla HPV genotipi

HPV'ye bağlı kanserlerin küresel yükü: Serviks kanserin önemi

Kadınlarda bir yılda HPV'ye bağlı kanser olguları: 568,400

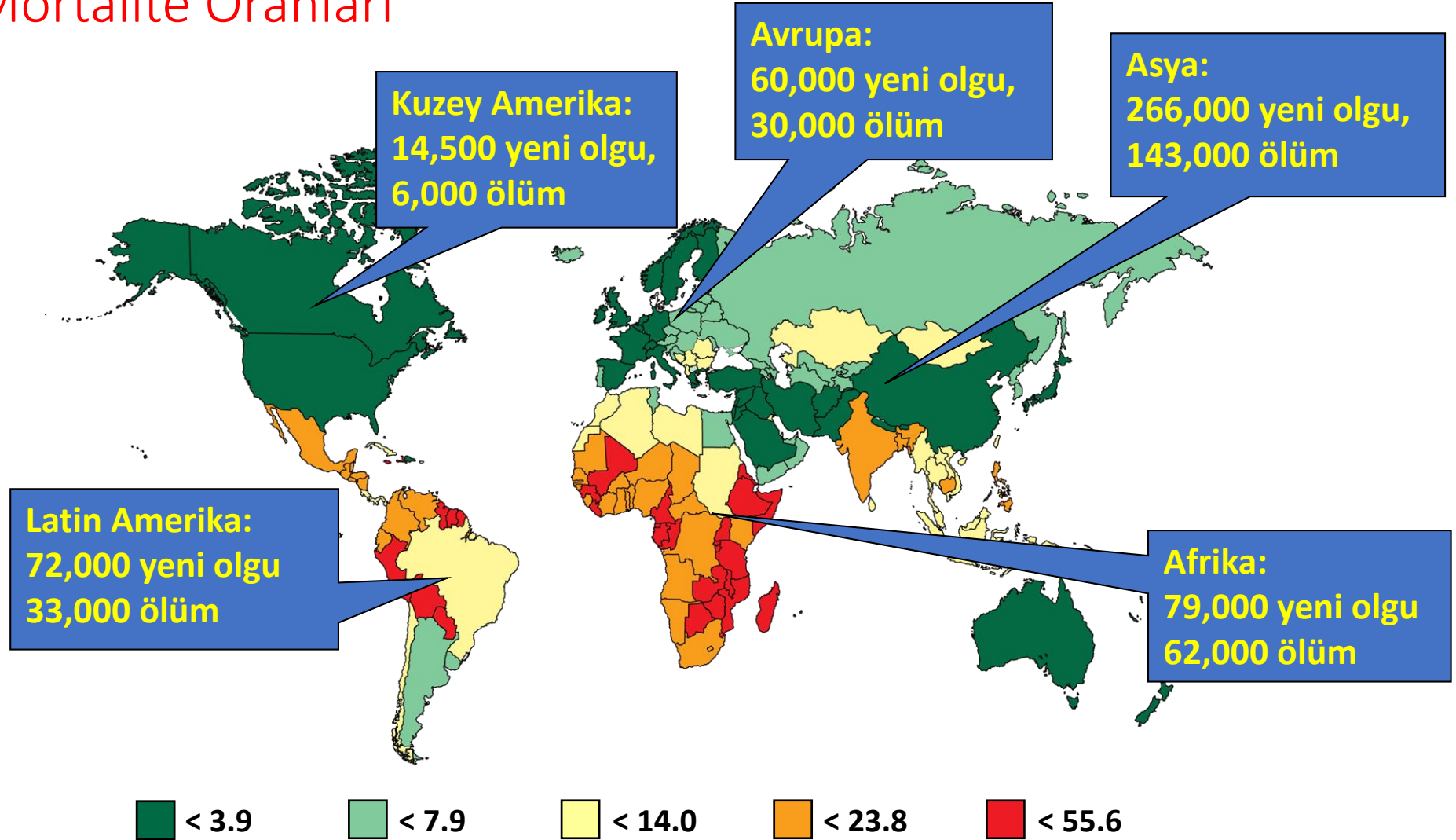
Erkeklerde bir yılda HPV'ye bağlı kanser olguları: 39,000



Kadınlarda görülen HPV'ye bağlı kanserlerin > %90 'sı Serviks Ca.

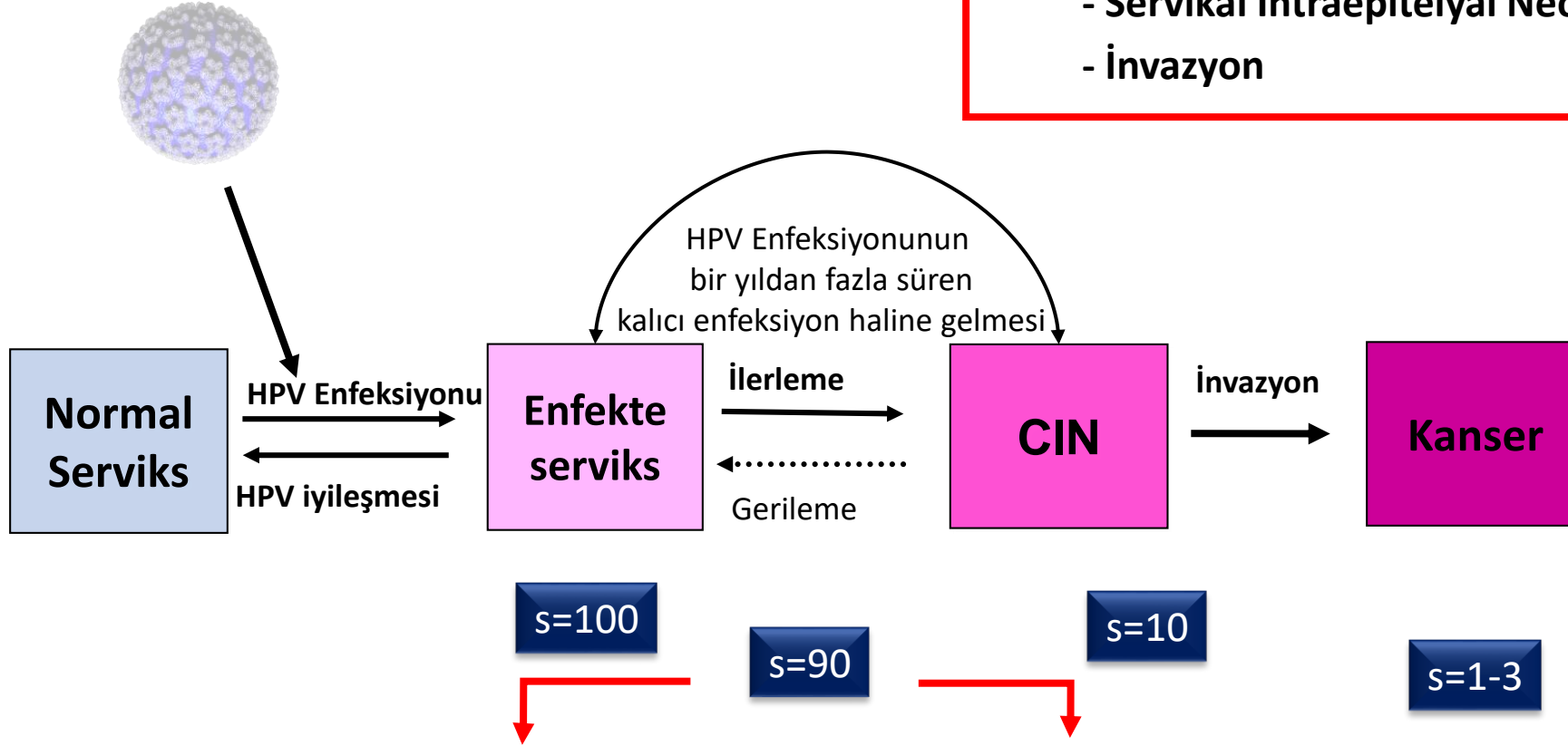
Küresel Yıllık Mortalite Oranları

- Dünya üzerinde her 2 dk'da bir kadın Serviks Ca'den yaşamını yitiriyor¹
- Hastalık yükünün >%80'i, etkin tarama programlarının bulunmadığı gelişmekte olan ülkelere görülmektedir²



Küresel Servikal Ca' e bağlı mortalite oranları (Yılda 100,000 kadında olgu sayısı)

Nasıl Gelişir?

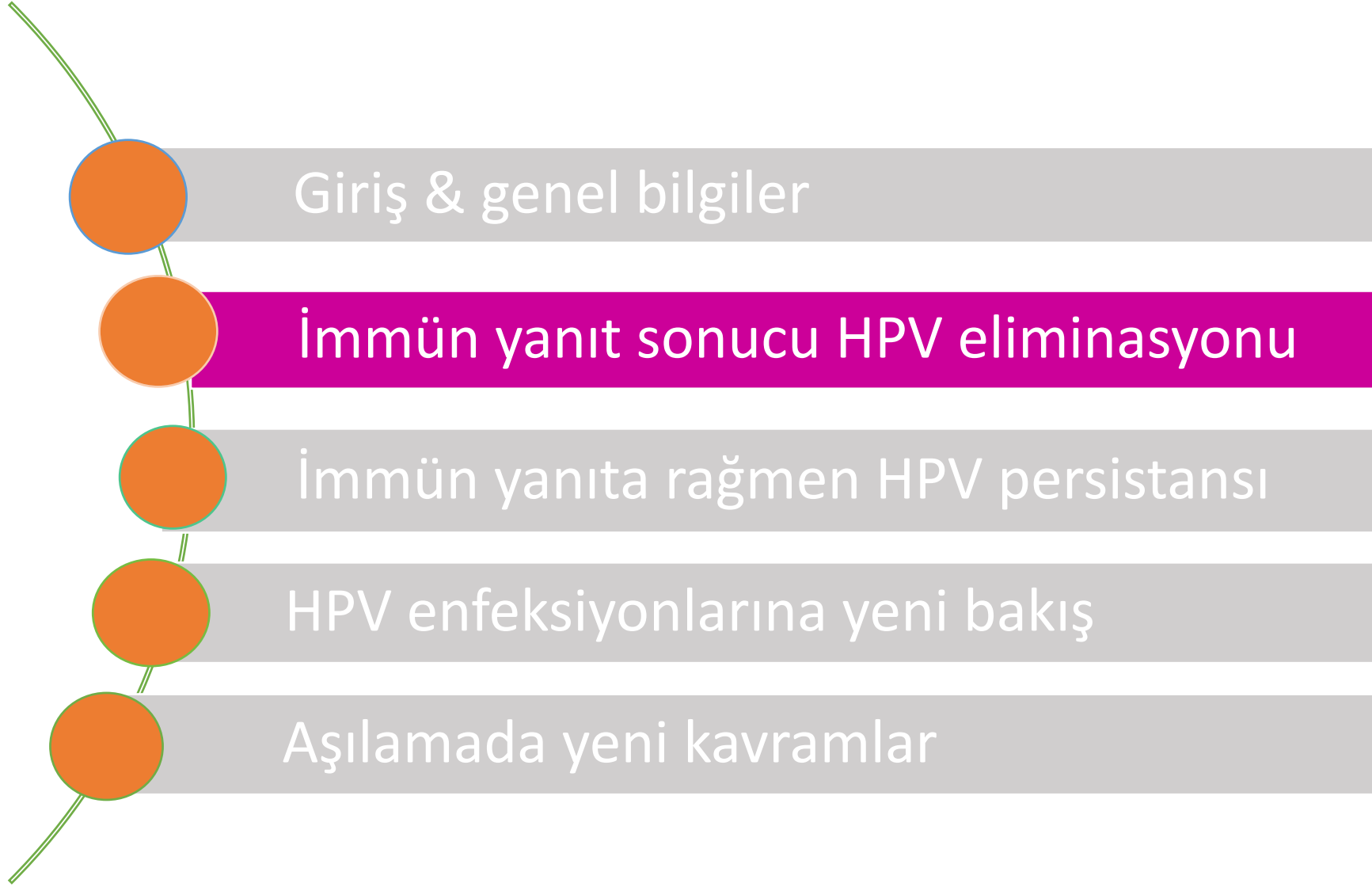


Serviks Kanseri gelişiminde üç aşama:

- HPV enfeksiyonu
- Servikal İnterapitelial Neoplazi gelişimi (CIN)
- İnvazyon

HPV ile enfekte olan kadınların $>90\%$ ı 3-5 yılda, enfeksiyonu alt edebiliyor

HPV-DNA'nın kalıcılığı, pre-kanseröz aşamayı başlatır ($\sim 5\%$ olguda)



EXCLUSIVE

GOOD NEWS!

T

...the first, ...
...the first, ...
...the first, ...
...the first, ...
...the first, ...

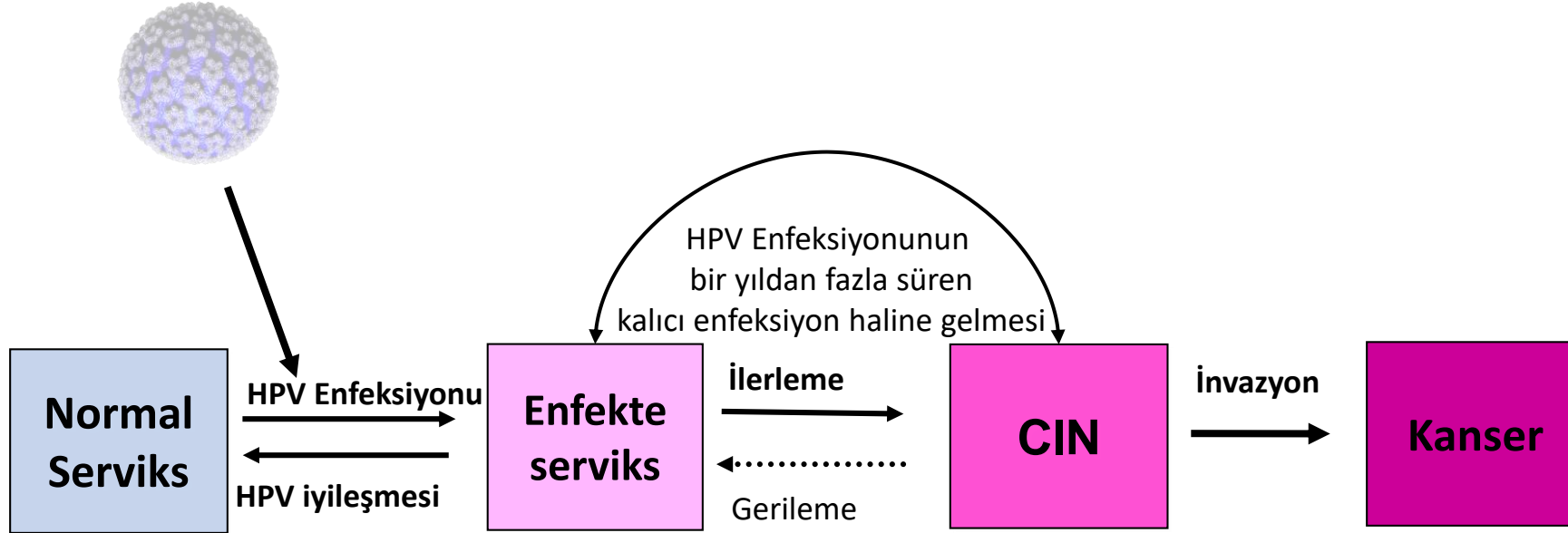
...the first, ...
...the first, ...
...the first, ...
...the first, ...
...the first, ...

...the first, ...
...the first, ...
...the first, ...
...the first, ...
...the first, ...

...the first, ...
...the first, ...
...the first, ...
...the first, ...
...the first, ...

...the first, ...
...the first, ...
...the first, ...
...the first, ...
...the first, ...

Nasıl Gelişir?



s=100

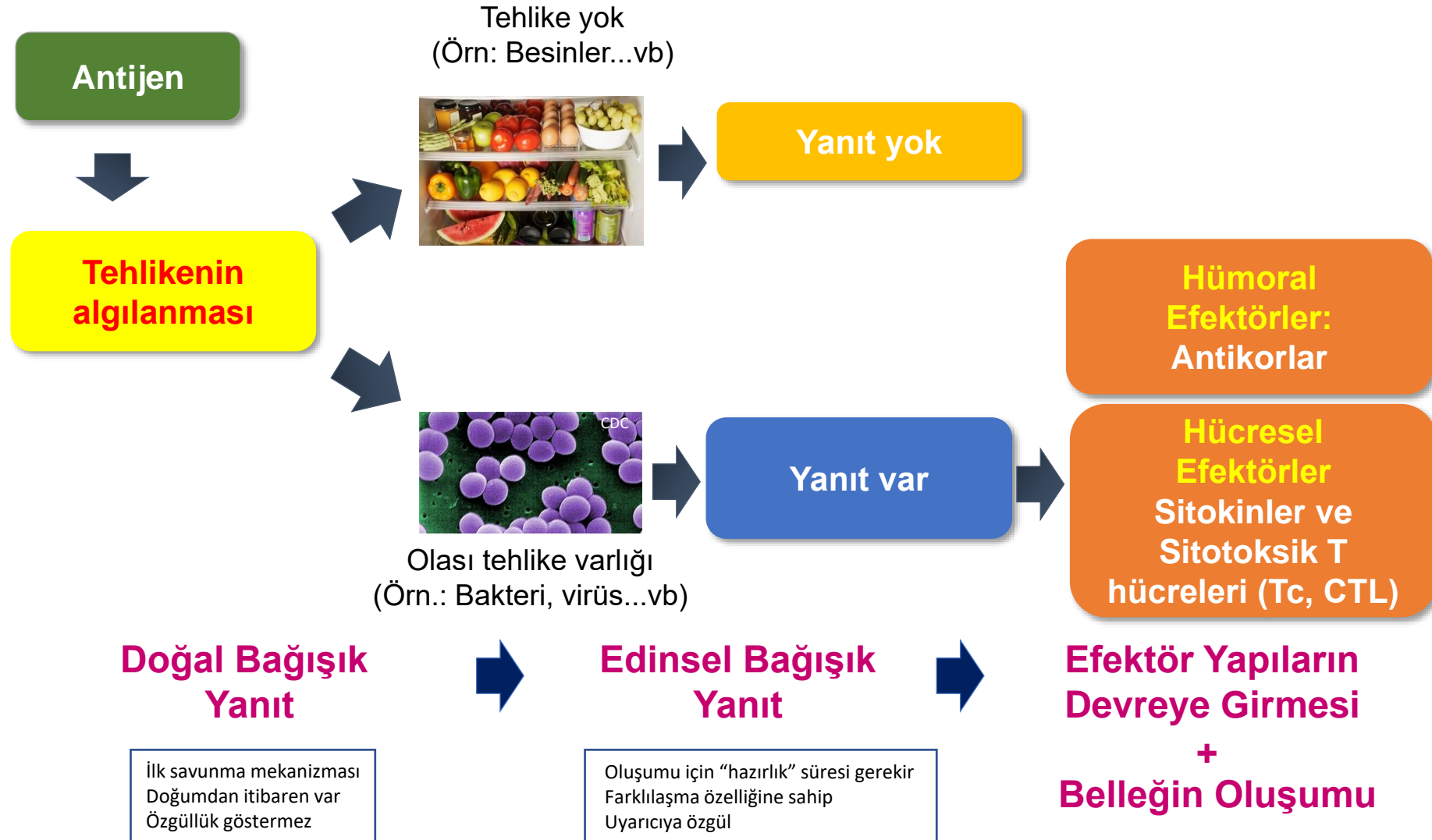
s=90

s=10

s=1-3

HPV ile enfekte olan kadınların >% 90' ı
3-5 yılda, enfeksiyonu alt edebiliyor

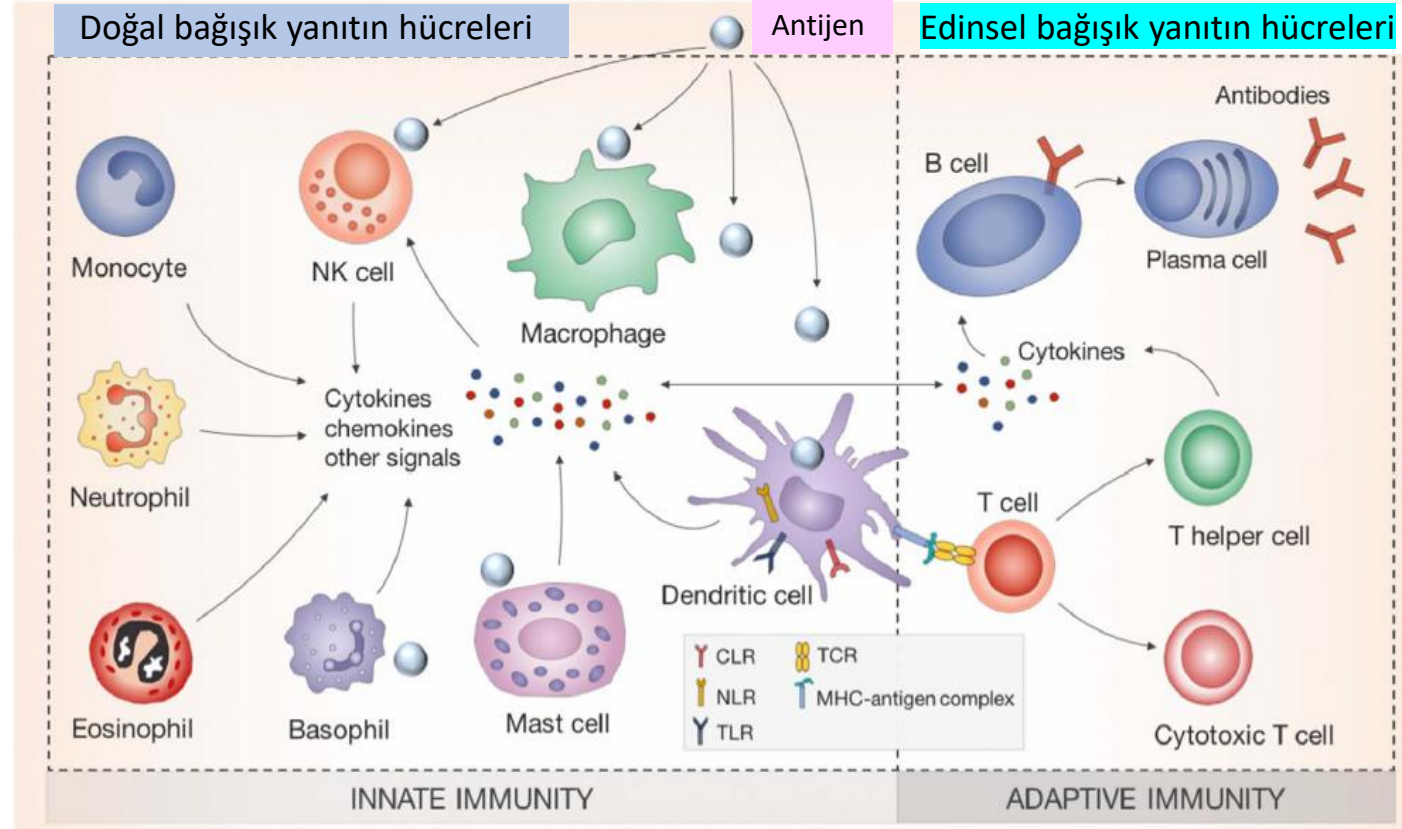
İmmün Yanıtın İşleyişi



Doğal bağışık yanıt (özgül olmayan yanıt)

Edinsel immün yanıt (kazanılan / özgül yanıt)

- Bu hücreler mikroorganizma üzerindeki özel bölgeleri (PAMPs) tanır
- Tanıma PRRs denilen reseptörleri aracılığı ile olur
- Aktive olan hücreler anti-mikrobiyal etkinlik gösterirler (Örnek: fagositoz)
- Bazıları ise «**Antijen sunan hücre**» (ASH) rolünü üstlenirler ve antijeni edinsel yanıtı sunarlar



Edinsel yanıtı, doğal yanıt aktive eder

iki tip edinsel yanıt türü vardır:

1-Hümmoral yanıt

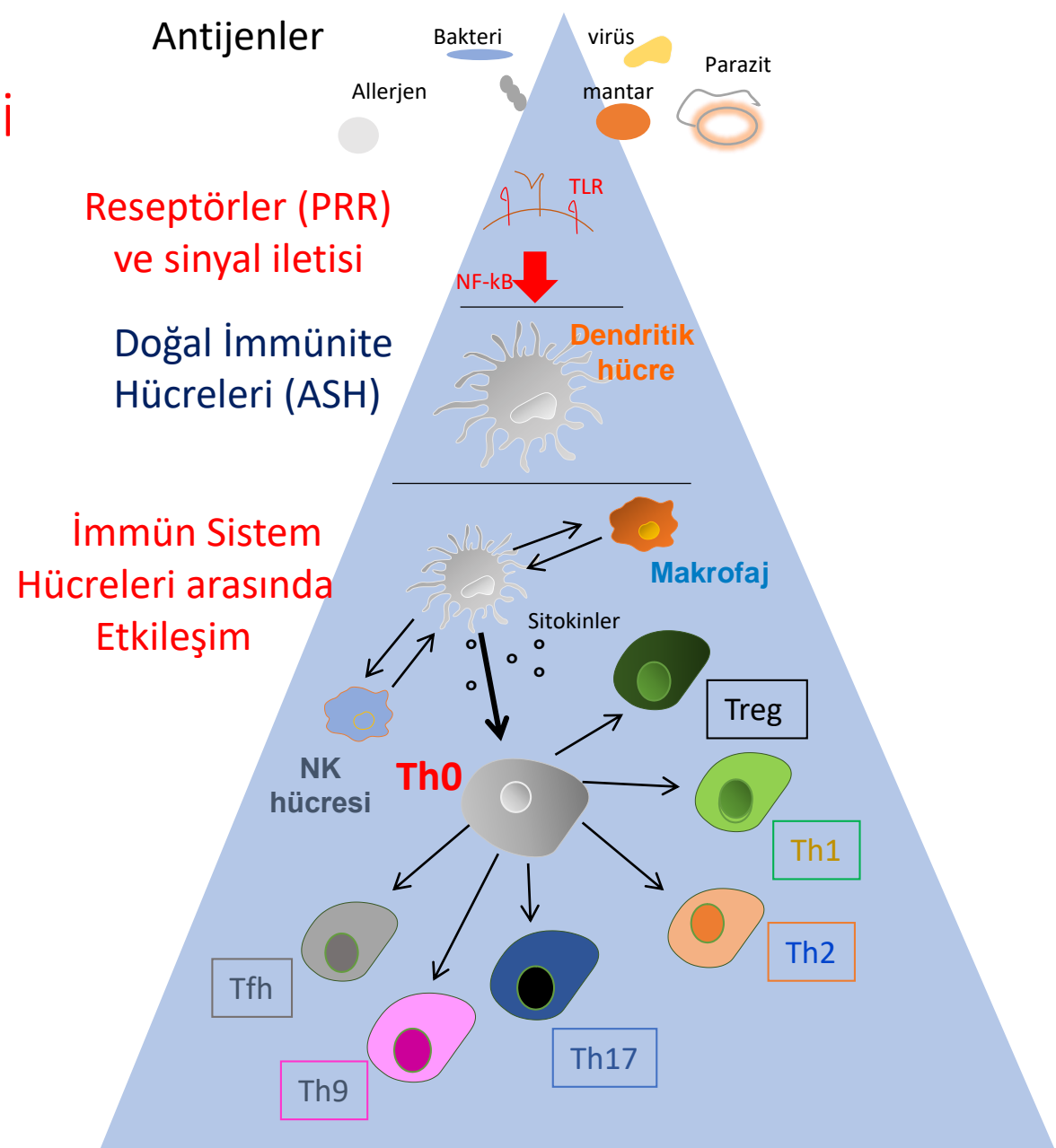
- Serbest olarak dolaşımda bulunan mikroorganizmalara karşı B lenfositlerinin ürünü olan **ANTİKORLAR** etkilidir
- **Enfeksiyondan korunmada etkilidir**

2- Hüccresel yanıt

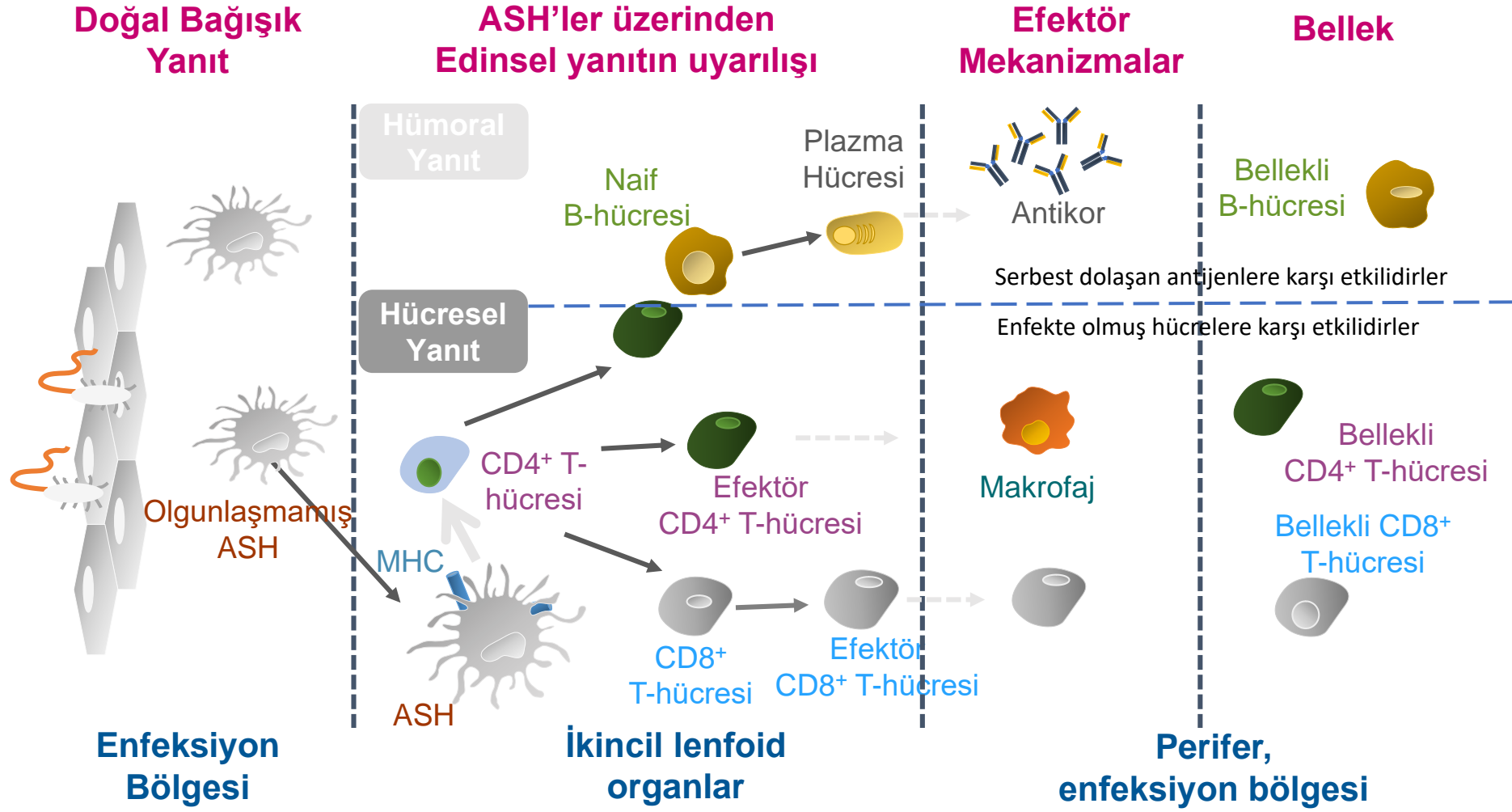
- Enfekte hüccrelere ve içlerindeki mikroorganizmalara T lenfositleri etkilidir
- Bir kısmı sitokin üreterek yanıtı düzenlerler (Th), bir kısmı ise doğrudan enfekte hüccrelere yıkıma uğrattırılar (Tc)
- **Viral temizlik yaparlar**

Doğal-Edinsel Bağışıklık İşbirliği

- ASH'ler (dendritik hücre , makrofaj vb..) reseptörleri aracılığı ile antijeni algılar, içlerine alıp parçalara ayırırlar
- Yüzeylerine çıkaracakları antijen parçalarını edinsel yanıt hücrelerine sunarlar
- İlk aşamada sunuma alan naif T hücreleri, farklı sitokin uyarıları üreterek edinsel yanıtı harekete geçirirler



Patojenlere Karşı Oluşacak Edinsel Bağışık Yanıt:



Serviksde HPV Yaşam döngüsü

Servikal kanal

Olgun skuamöz tabaka

Skuamöz tabaka

Parabazal hücreler

Bazal (kök) hücreler

Normal epitel

Enfekte epitel



Antijen sunan hücre (ASH)

(HPV nin hücre tarafından alınıp enterne edilmesi 2 saatte tamamlanır)

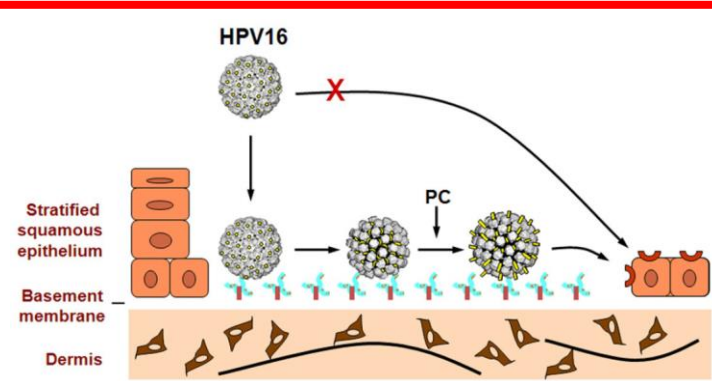
Virüs atılımı

Viral birleşme

Viral DNA replikasyonu

Hücre nükleusunda epizomal viral DNA

Kök hücrelerin Enfeksiyonu



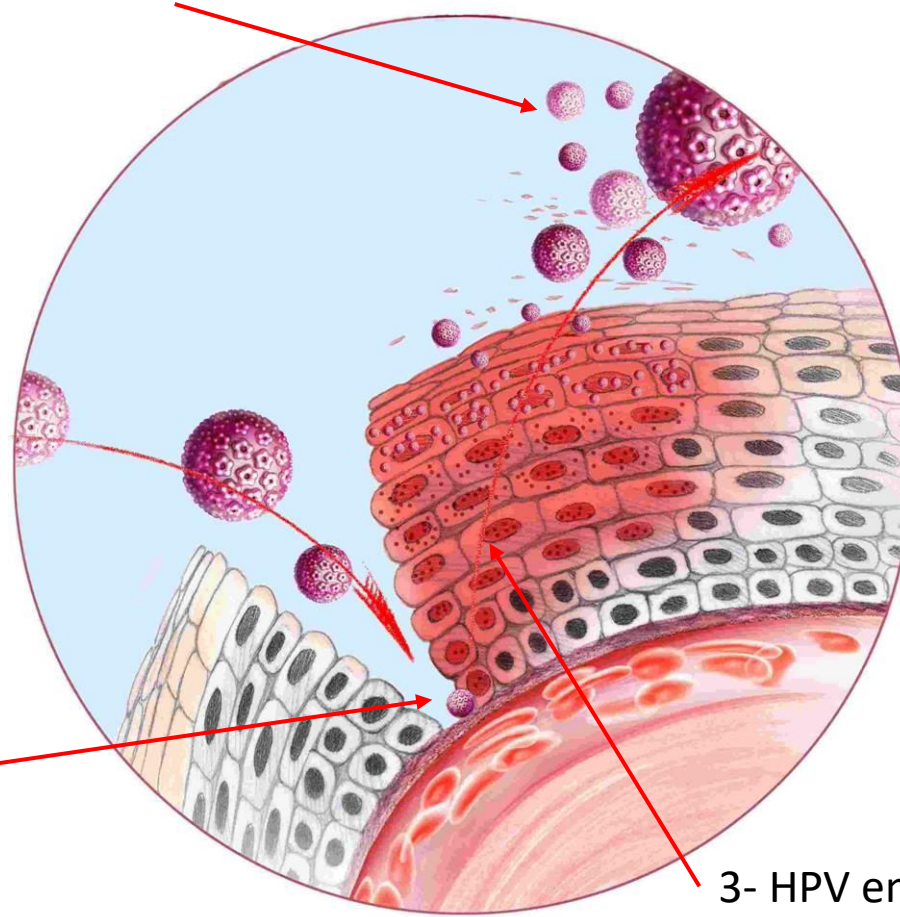
- Viral kapsid konformasyonel değişime uğrar; bazal membrana bağlanır ve L2 parçalanır
- Kapsid epitel yüzeye geçer
- HPV yaşam döngüsü epitel tabakasında gerçekleşir
- Ağır seyreden bir süreçtir

HPV Enfeksiyonunun gelişimi

5- İmmün sistemden kaçan yeni viral partiküller açığa çıkar

2- HPV bazal hücreleri enfekte eder (Reseptör: heparin sülfat proteoglikan: HSPG)

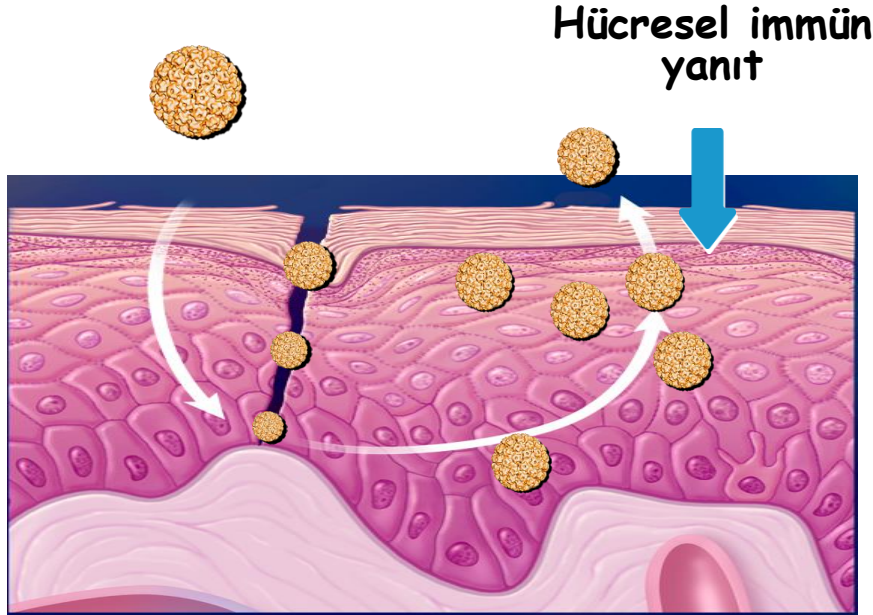
1- Mukozada mikrolezyon



4- HPV dolaşıma karışmaz, lokal olarak enfekte ettiği hücrelerde kalır; sonuçta İnflamasyon ve viremi görülmez

3- HPV enfekte ettiği hücrenin yaşam döngüsüne katılır

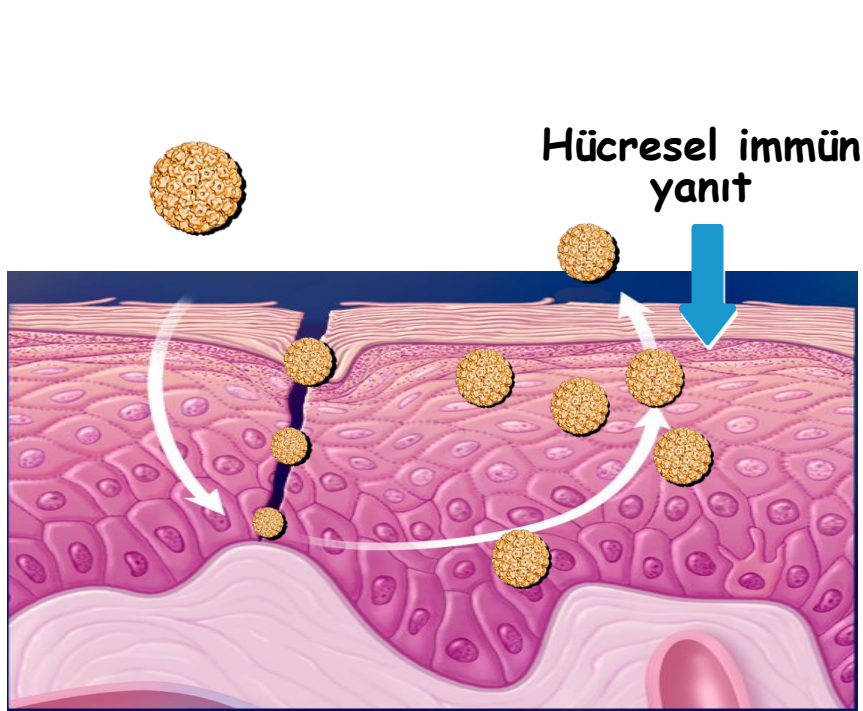
HPV Enfeksiyonunun doğal seyri-1



Anogenital siğiller ve LGIL'ler virüsün erken proteinleri olan E2 ve E6 ya karşı gelişen etkili bir hücresel yanıt tarafından temizlenir

- * **CD4⁺ T lenfositleri** ve Th1 tip sitokinler HPV enfeksiyonunun temizlenmesi ile yakın ilişkili. **Pro-inflamatuar sitokinler** (IFN-gama, TNF- α , IL-12) HPV gen ekspresyonunu inhibe eder.
- * **CD8⁺ T lenfositleri: Hücresel yanıt**

HPV Enfeksiyonunun doğal seyri-2

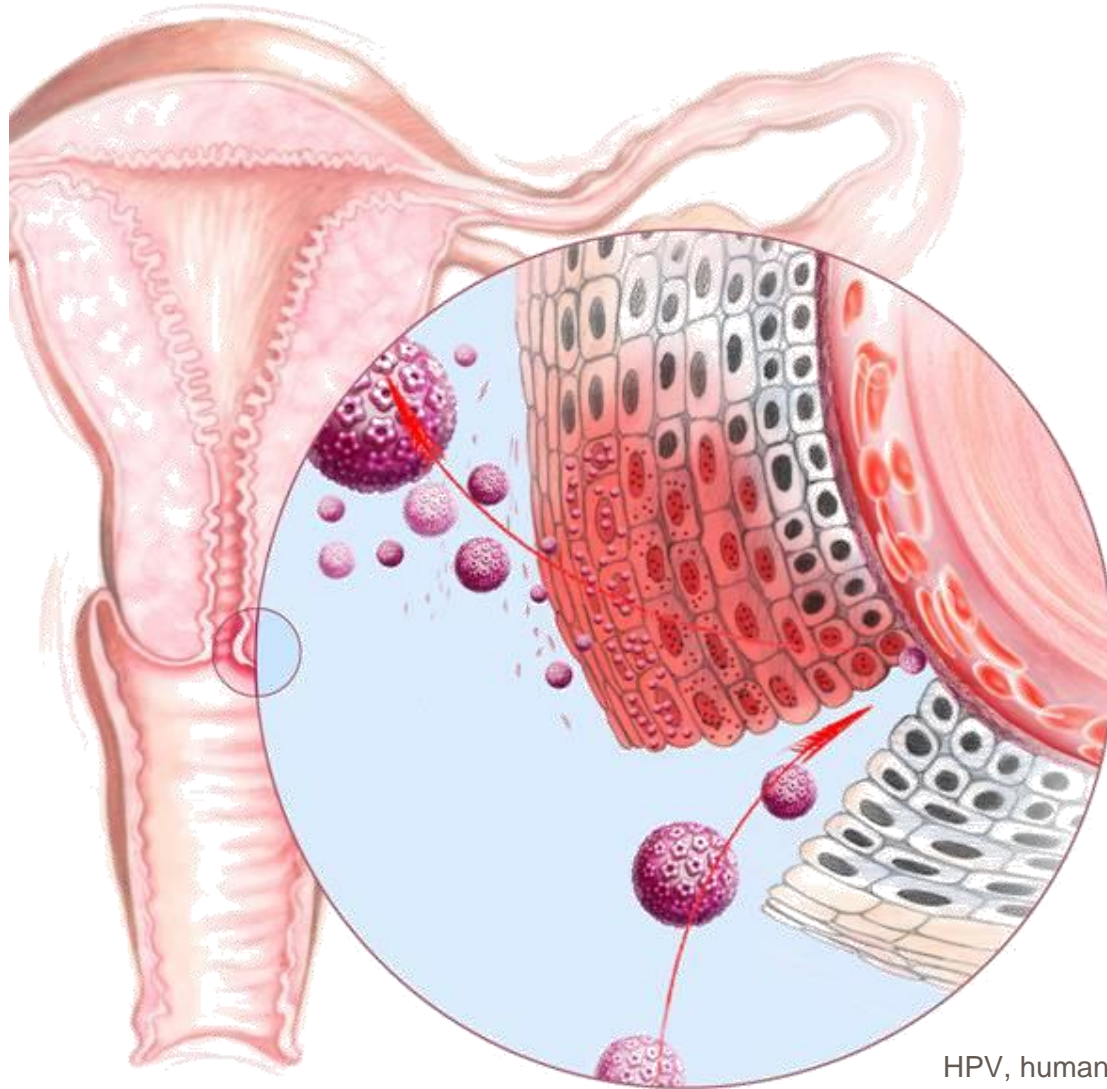


6-12 ay

Anti-L1
serokonversiyonu

- HPV'ye karşı antikor yanıtı geç ve zayıftır
- En iyi tipe-özel antikor uyarıcısı: L1
- L1-VLP'leri ile bağışıklanan tavşanların serumları deneysel enf. engeller
- Enfeksiyonu izleyen 18. ayda kadınların 2/3 ünde antikor yanıtı saptanır

HPV Enfeksiyonu: hümoral yanıtın yetersizliği

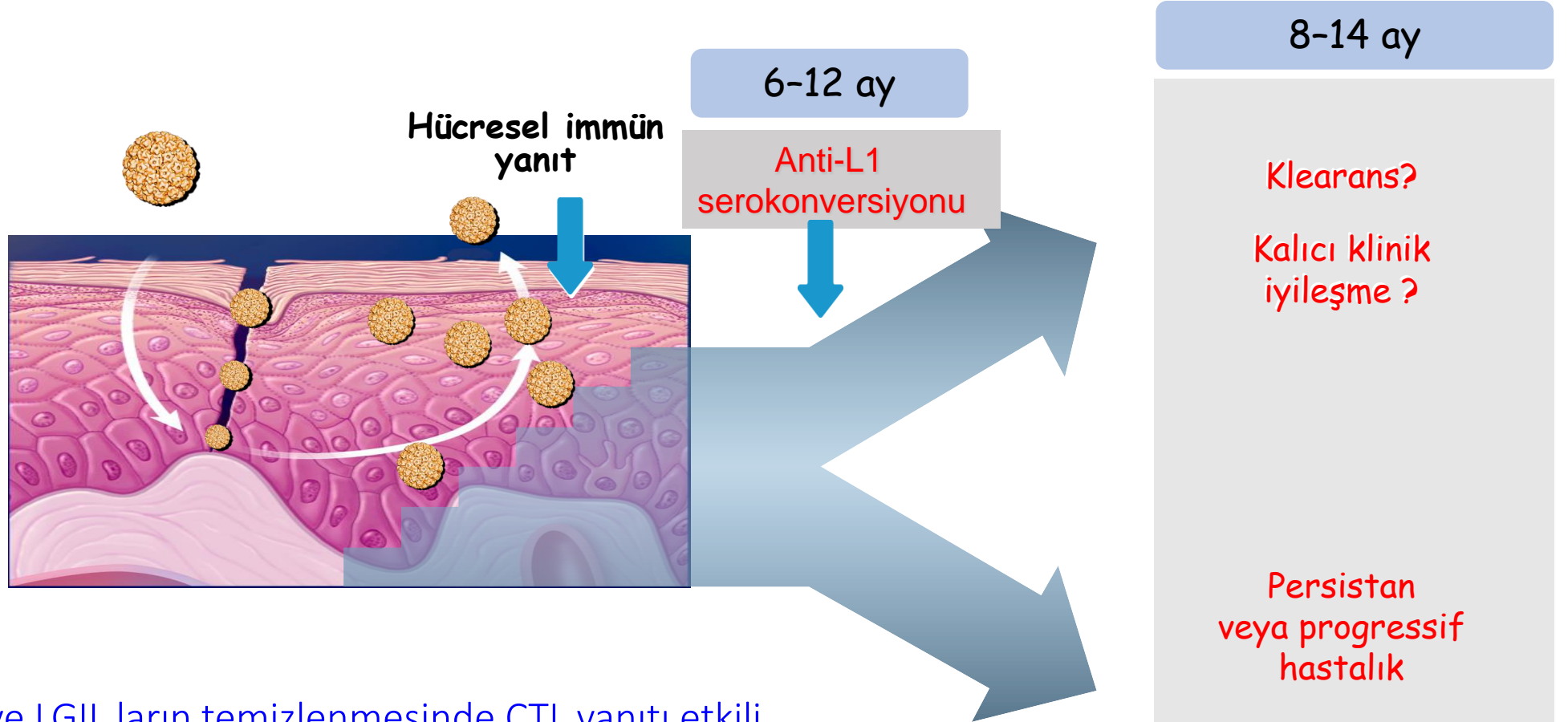


HPV'ye karşı hümoral yanıt:

- Doğal enfeksiyon sırasında antikorlar olguların ancak %50'sinde, geç dönemde ve düşük titrede görülür (seropozitivite)
- Reenfeksiyonun görülmesi hümoral yanıtın tam koruma sağlayamadığını gösterir

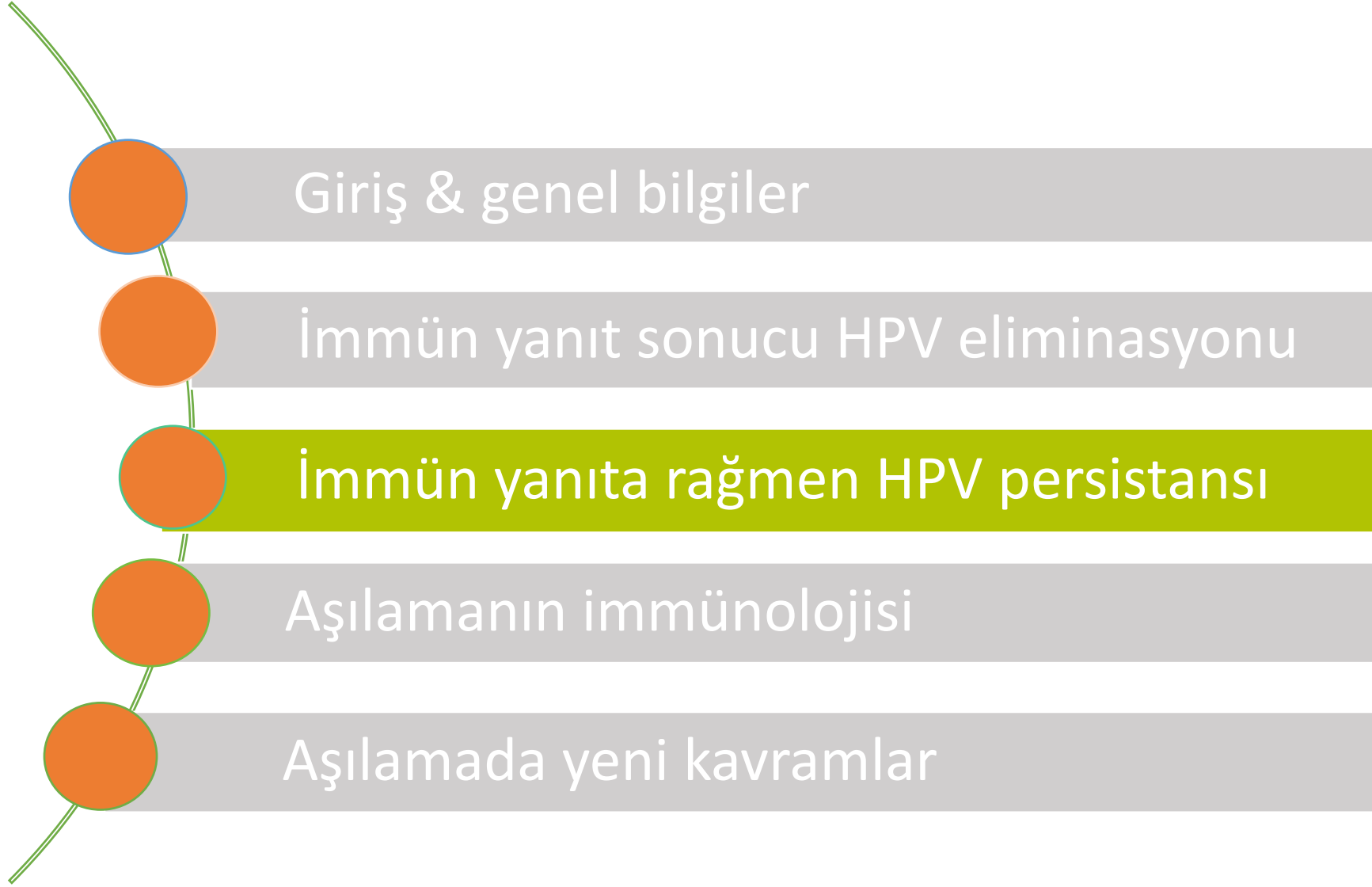
HPV, human papillomavirus

HPV Enfeksiyonunun doğal seyri-3



Sonuç:

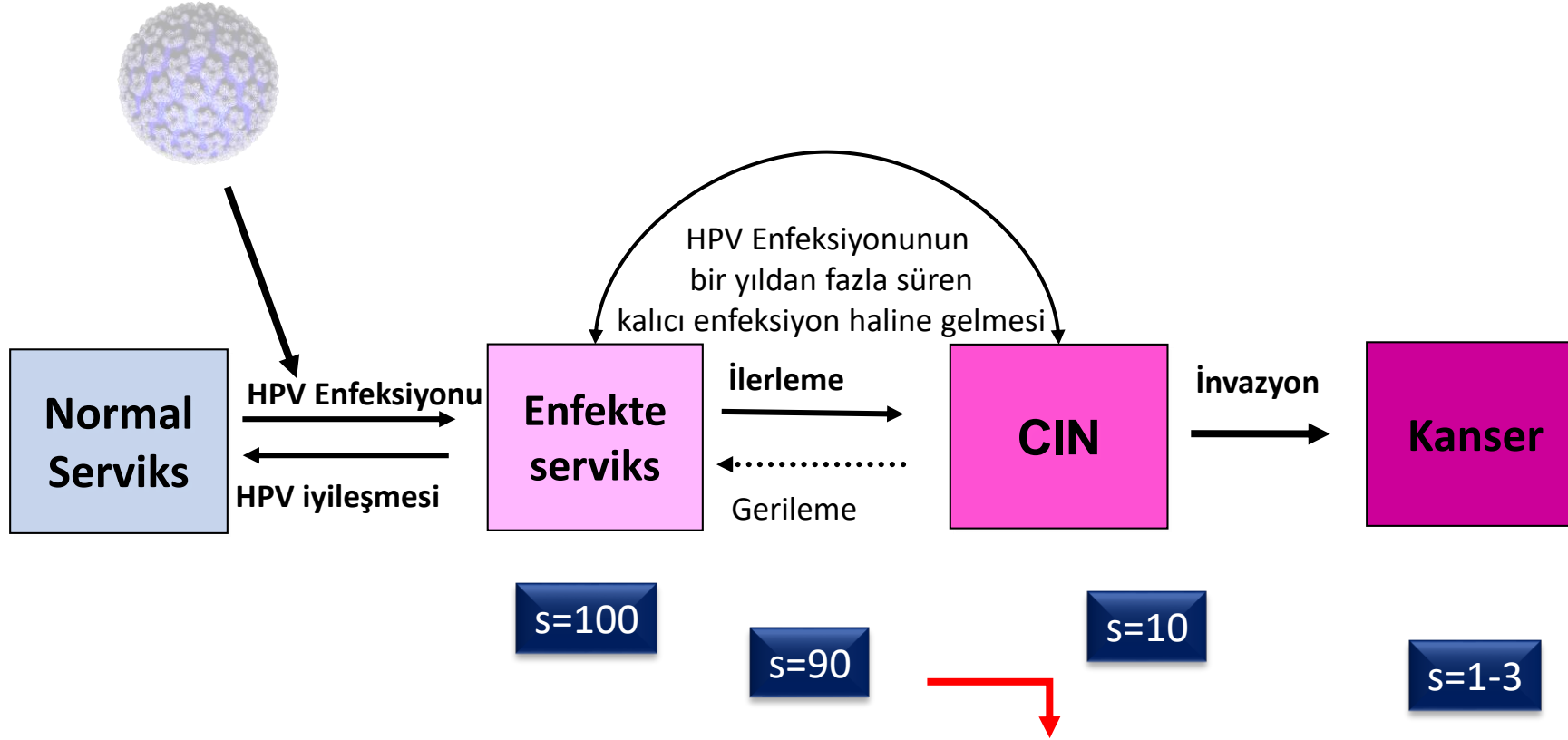
- Siğillerin ve LGIL ların temizlenmesinde CTL yanıtı etkili
- Hücresel yanıtı major kapsid proteinine (L1) karşı oluşan antikor yanıtı takip ediyor
- Ancak antikor yanıtı her kadında görülüyor ve düşük titrede



A rolled-up newspaper is shown against a white background. The newspaper is tied with a red rubber band. The words "BAD NEWS!" are printed in large, bold, black capital letters across the front of the roll. The newspaper is slightly curved, and the edges of the pages are visible on the left side.

BAD NEWS!

Nasıl Gelişir?



HPV-DNA'nın kalıcılığı, pre-kanseröz aşamayı başlatır (~ % 5 olguda)

HPV'nin İmmün Sistem üzerine etkisi

HPV İmmün Sistemi Yeterince Uyaramaz

1- Erken dönemde: uyarı yetersizliği

- TLR' ler (TLR9) devre dışı bırakılır
- Langerhans hücre (DH) sayısı azalır

2- Geç dönemde: tanıma olmuyor

- Replikasyonu hücre sitolizine ve ölümüne neden olmaz
- Güçlü aktivasyon ve antijen sunumu yok

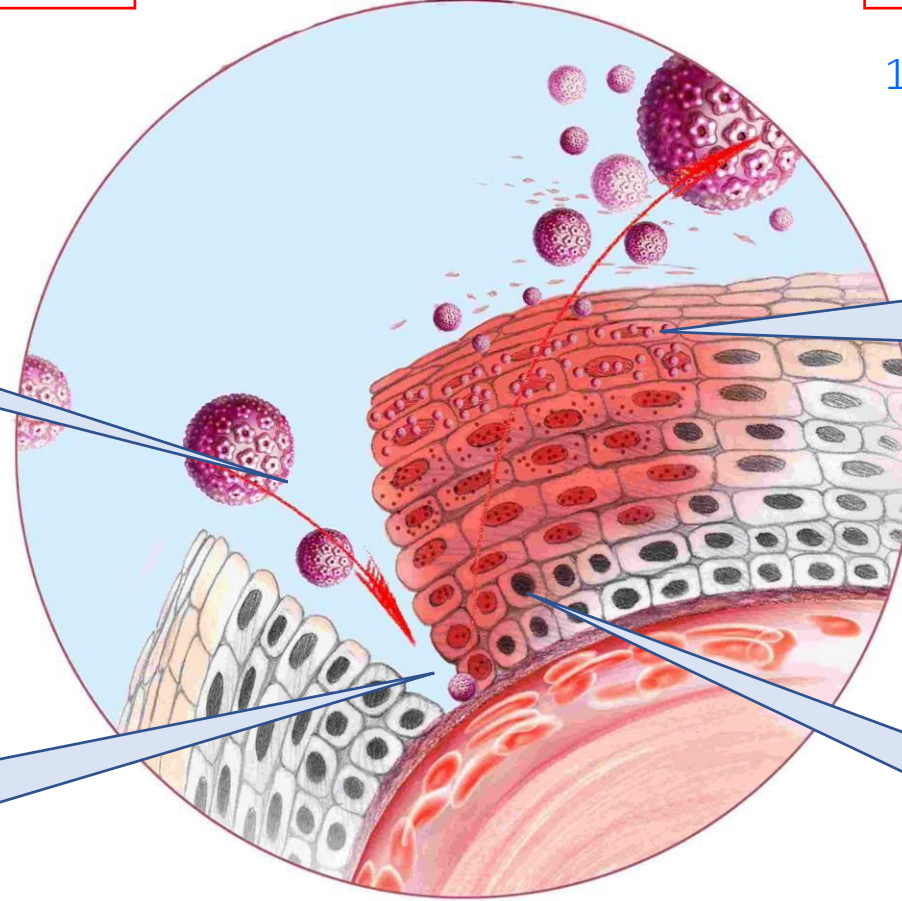
HPV İmmün Sistemden Kaçar

1- Treg' ler erken ve bol sentezlenir

- Onkoproteinlerin (E5, E6, E7) immünomodülatör etkisi
- Treg'lerin IL-10 ve TGF sentezi uyarılır

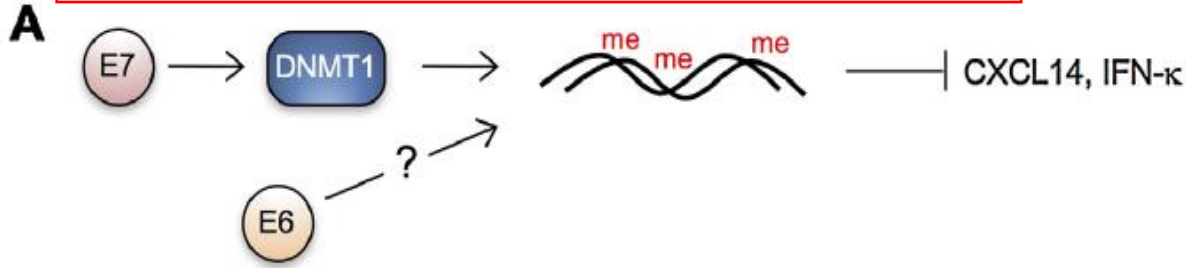
2- CTL işlevi bozular/çalışmaz

- MHC-I ekspresyonu azalır
- CTL'leri yeterince devreye giremez
- Th1 / Th2 dengesi bozular

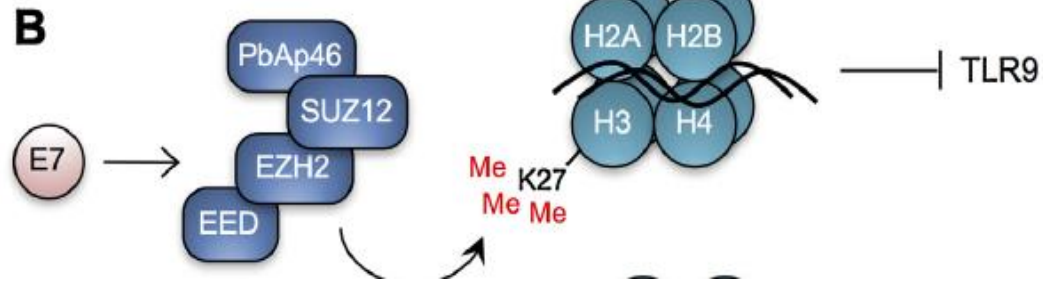


HPV, immüno-modulator moleküllere etki eder

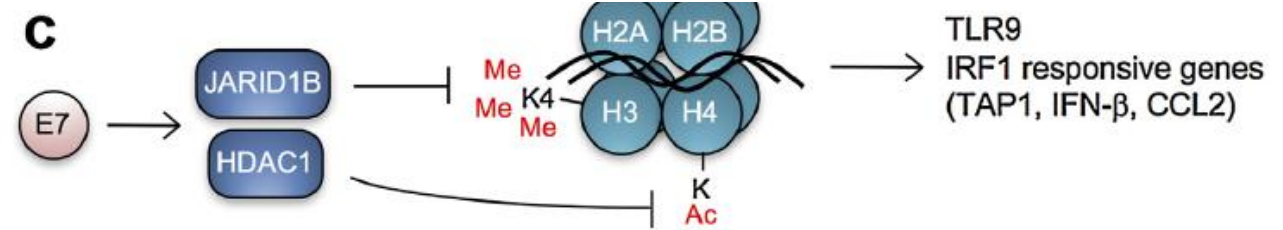
E6 ve E7, Kemokin (CXCL14) ve IFN transkripsiyonunu, DNA metilasyonu yoluyla baskırlar



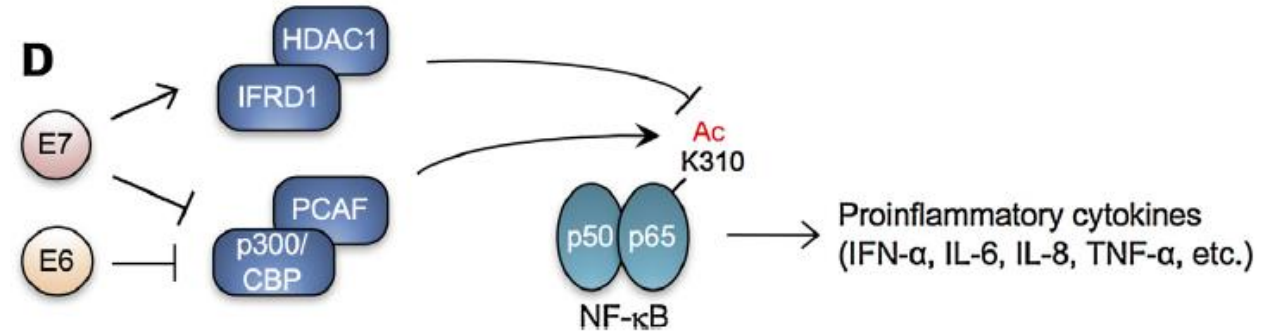
E7, TLR9 transkripsiyonunu K2 metilasyonu ile baskırlar



E7, TLR9 transkripsiyonunu ve IRF1 gen yanıtını K4 metilasyonu ve histon moleküllerinin asetilasyonu ile baskırlar



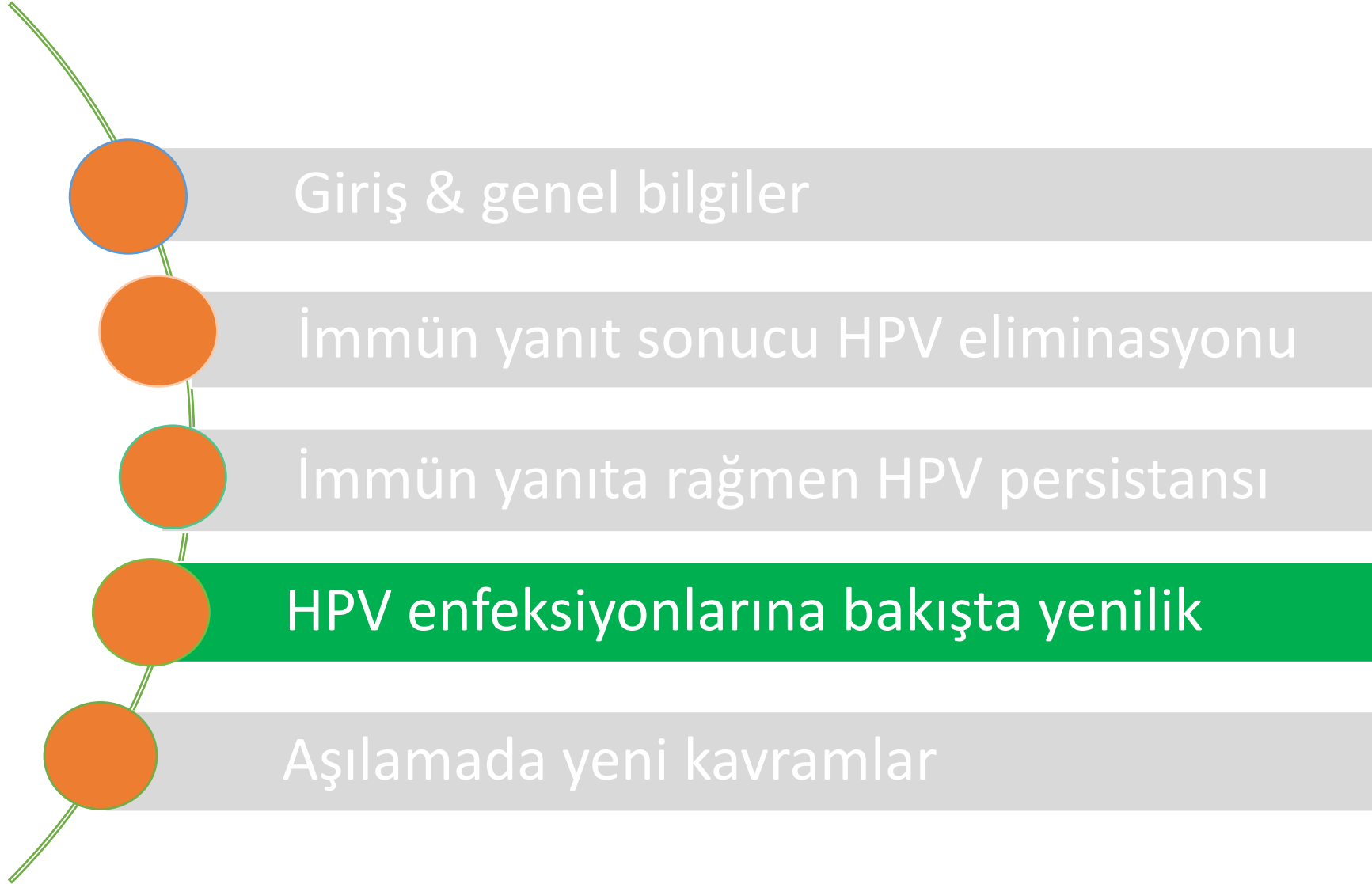
E6 ve E7, NF-κB sinyal iletisini inhibe eder



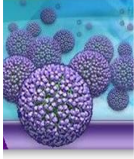
Kısaca...

- HPV kendini savunma sistemine karşı korumaya çalışır
- Hem pasif olarak kaçar, hem aktif olarak saldırır
- Bu savunmayı, çeşitli gen ürünleri aracılığı ile gerçekleştirir





Serviks Kanseri Risk Faktörleri



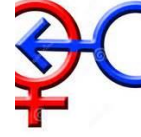
HPV enfeksiyonu



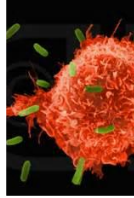
Sigara kullanma



Çok eşlilik



Erken cinsel ilişki



İmmün sistemin baskılanması



Beslenme faktörleri



Genetik faktörler



MİKROBİYOTA ?



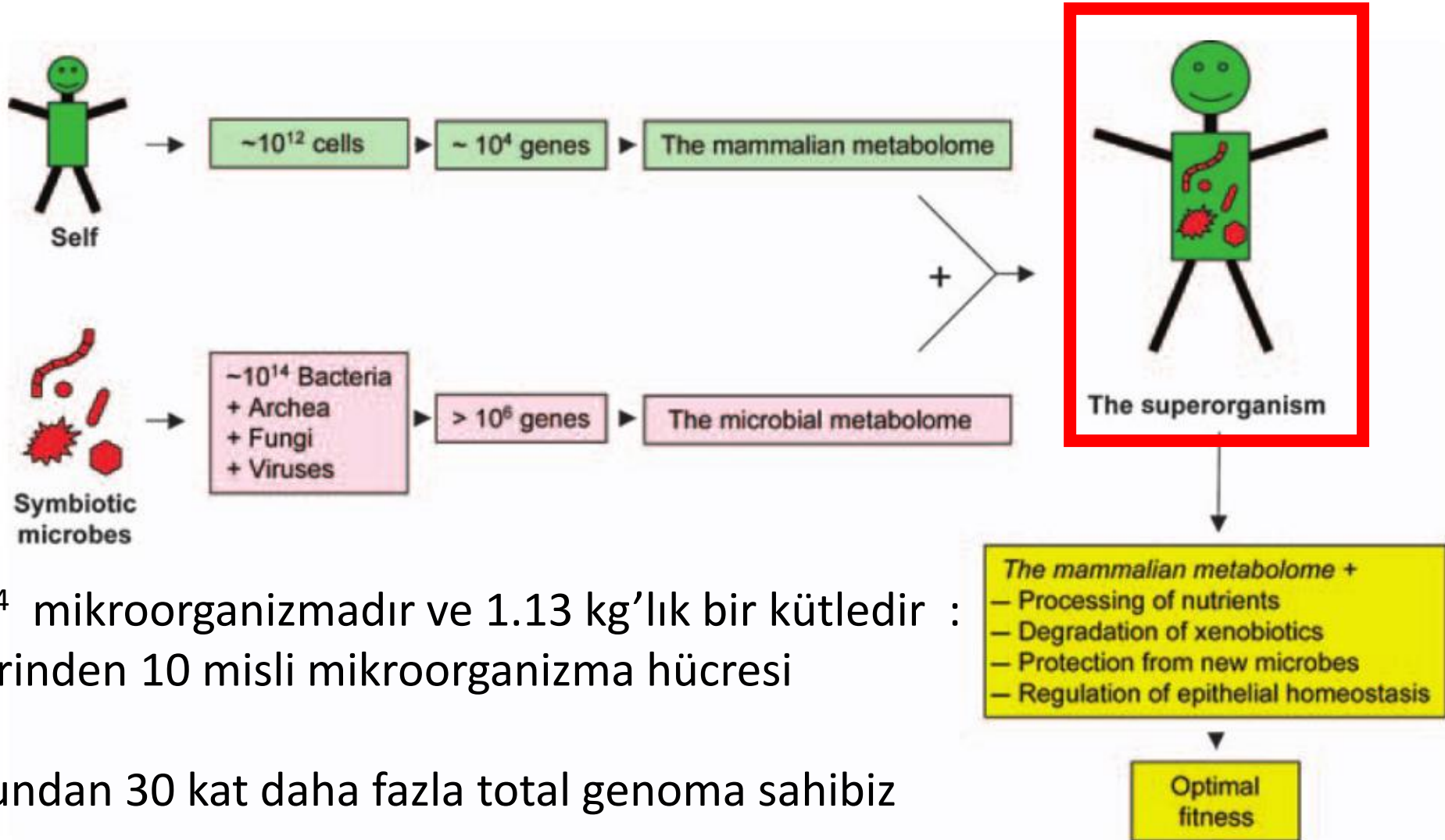
Bizler de Yalnız yaşamıyoruz..!

Kabul etmeye *hazır mıyız?*

- İnsan vücudunda, insan hücrelerinden çok, mikroorganizma hücreleri vardır
- Vücudumuzdaki hücrelerin >%91'i insan dışı hücrelerden oluşur
- Çok hücreli organizmalar makroskopik konak ve simbiyotik komensal mikrobiyotadan oluşan meta-organizmalardır.



Bizler, insandan çok mikroorganizmayız !

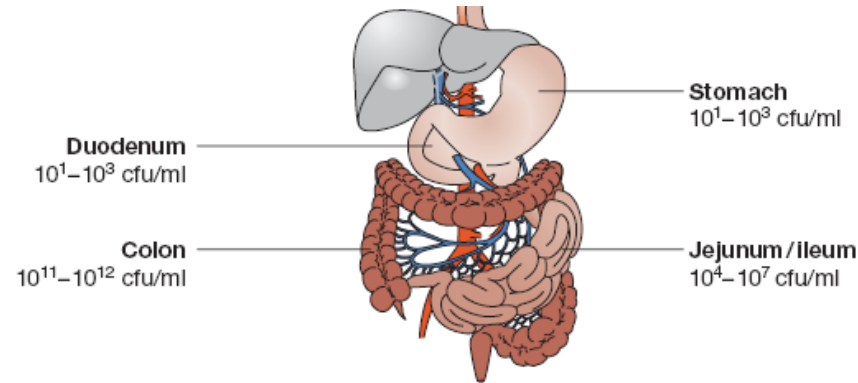


Mikrobiota: 10¹⁴ mikroorganizmadır ve 1.13 kg'lık bir küttedir :

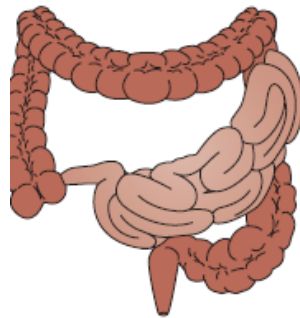
- İnsan hücrelerinden 10 misli mikroorganizma hücresi demektir
- İnsan genomundan 30 kat daha fazla total genoma sahibiz

The gut flora as a forgotten organ

Ann M. O'Hara¹ & Fergus Shanahan^{1,2+}

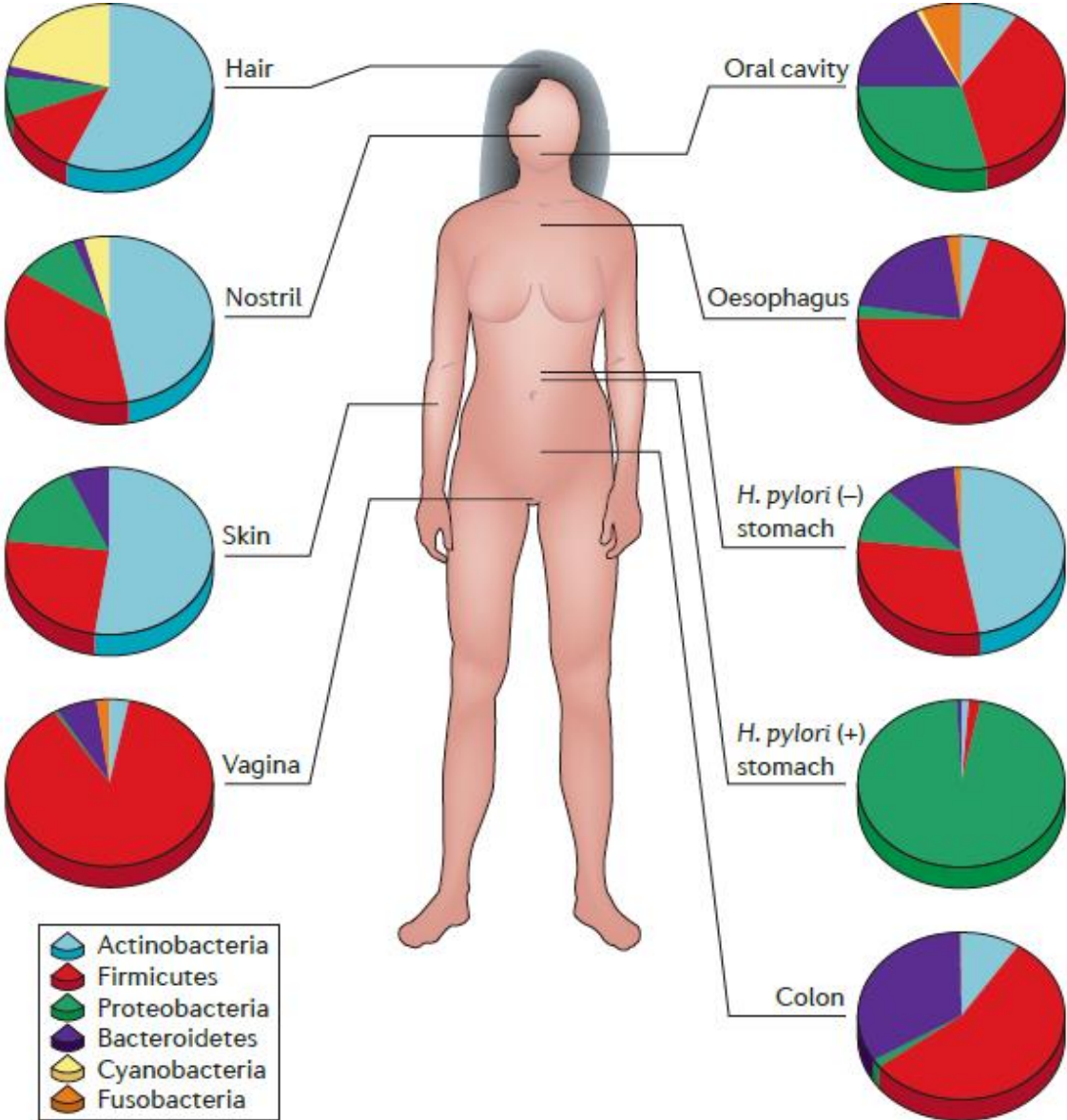


Anaerobic genera	Aerobic genera
<i>Bifidobacterium</i>	<i>Escherichia</i>
<i>Clostridium</i>	<i>Enterococcus</i>
<i>Bacteroides</i>	<i>Streptococcus</i>
<i>Eubacterium</i>	<i>Klebsiella</i>



Protective functions	Structural functions	Metabolic functions
<ul style="list-style-type: none"> Pathogen displacement Nutrient competition Receptor competition Production of anti-microbial factors e.g., bacteriocins, lactic acids 	<ul style="list-style-type: none"> Barrier fortification Induction of IgA Apical tightening of tight junctions Immune system development 	<ul style="list-style-type: none"> Control IEC differentiation and proliferation Metabolize dietary carcinogens Synthesize vitamins e.g., biotin, folate
<p>Commensal bacteria</p>	<p>IgA</p>	<p>Short-chain fatty acids</p> <p>Mg²⁺ Ca²⁺ Fe²⁺</p> <p>Vitamin K Biotin Folate</p>

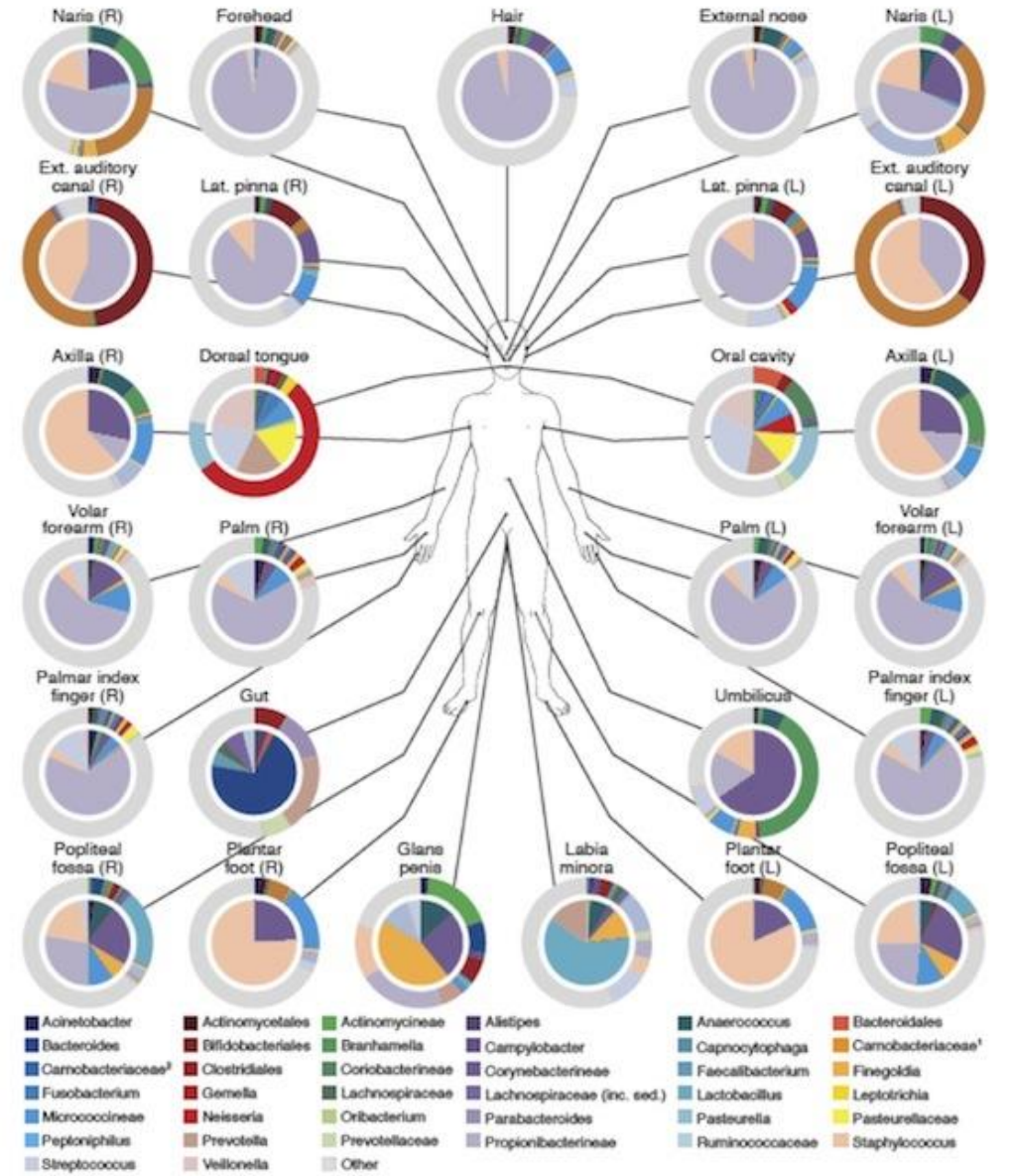
Mikrobiyotanın büyük kısmı sindirim sisteminde bulunur;
ancak diğer bölgelerde de varlar...



Bazı sağlık sorunları, mikrobiyota dengesinin bozulması ile ilintili olarak ortaya çıkar (disbiyozis)

- Obezite,
- Tip 1 diyabet,
- Astım,
- İnflamatuvar bağırsak hastalığı,
- Kolon kanseri,
- Kardiyovasküler hastalıklar,
- Anksiyete
- Solunum enfeksiyonları
- Vb...

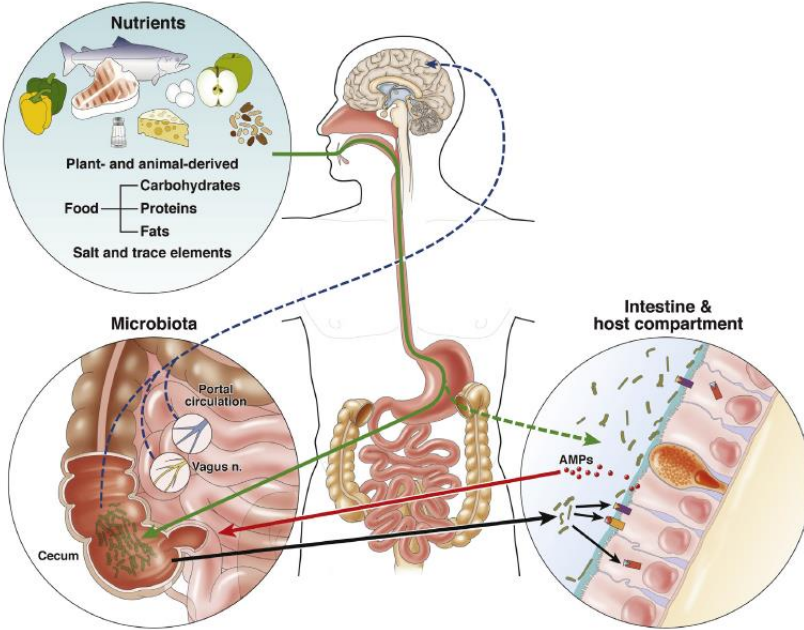
Janoff, Edward N., Claire Gustafson, and Daniel Frank. "The world within: living with our microbial guests and guides." *Translational Research* (2012).



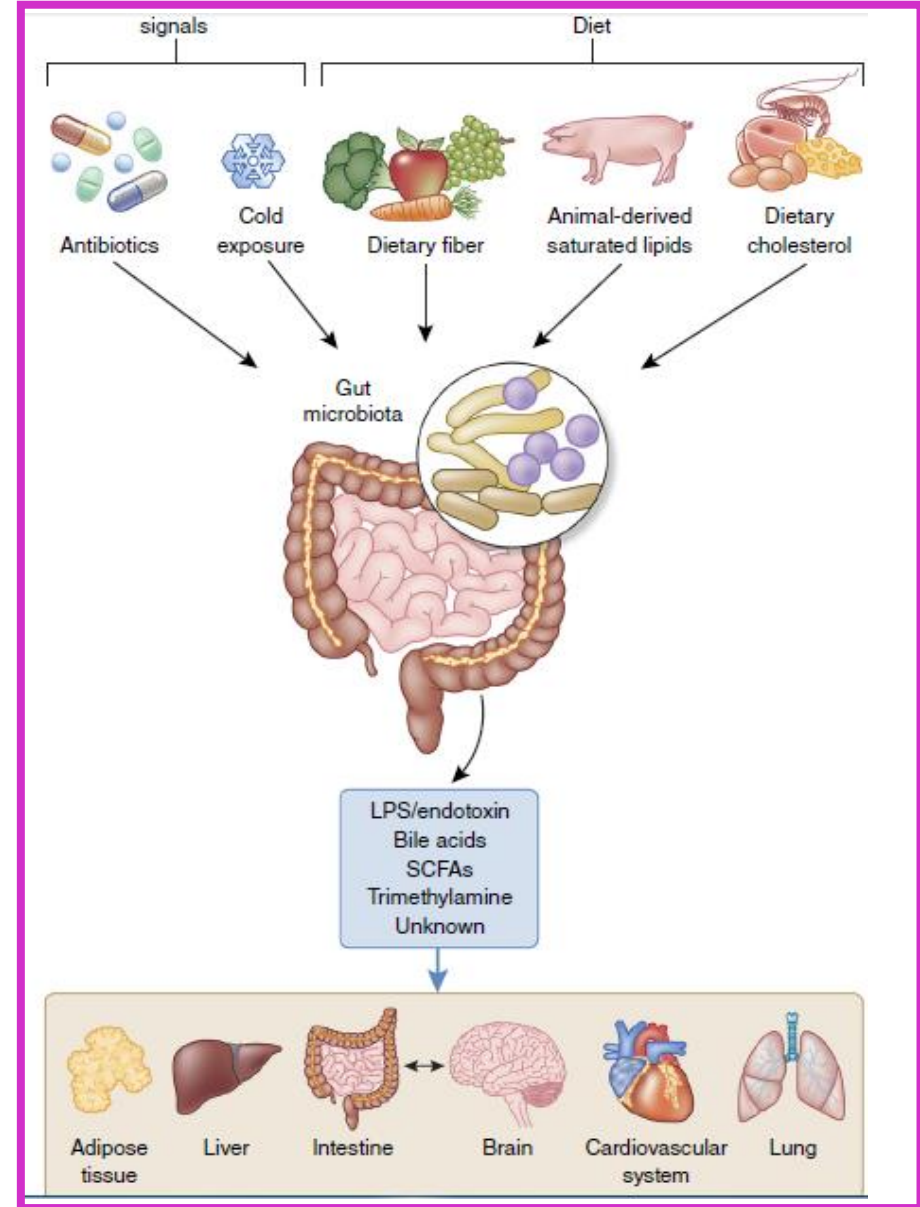
<http://www.sciencemag.org/content/326/5960/1694.abstract>

Mikrobiyota farklı sistemleri nasıl etkiler?

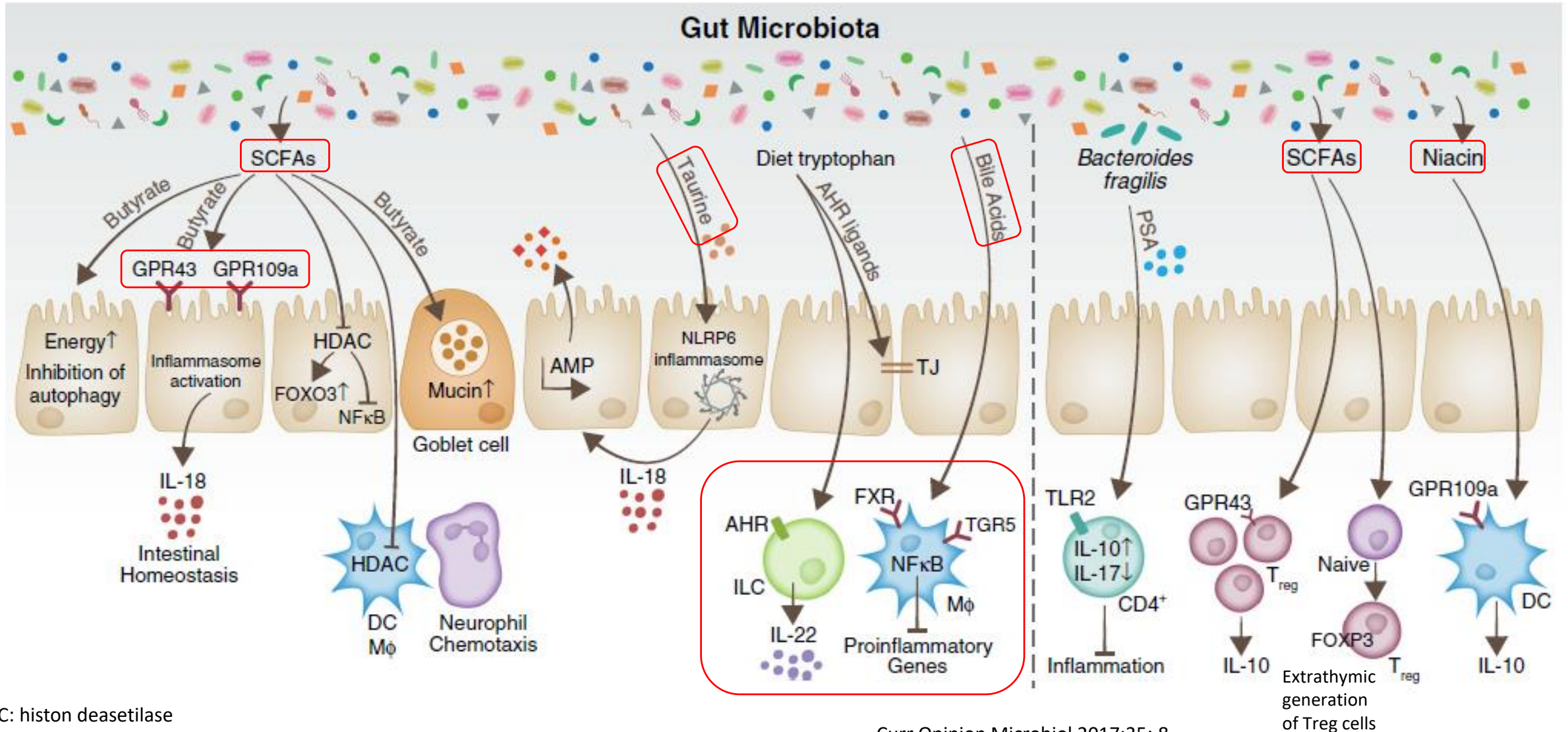
Besinler-Mikrobiyota-Bağışıklık Üçgeni



- Mikrobiyota besin maddelerini sinyal metabolitlerine dönüştürür
- Bu metabolitler aracılığı ile vücudun çeşitli organları/sistemleri üzerine etki eder



Metabolitler aracılığı ile immün yanıtın değişime uğraması



HDAC: histon deasetilase

Vajinal mikrobiota (VM)

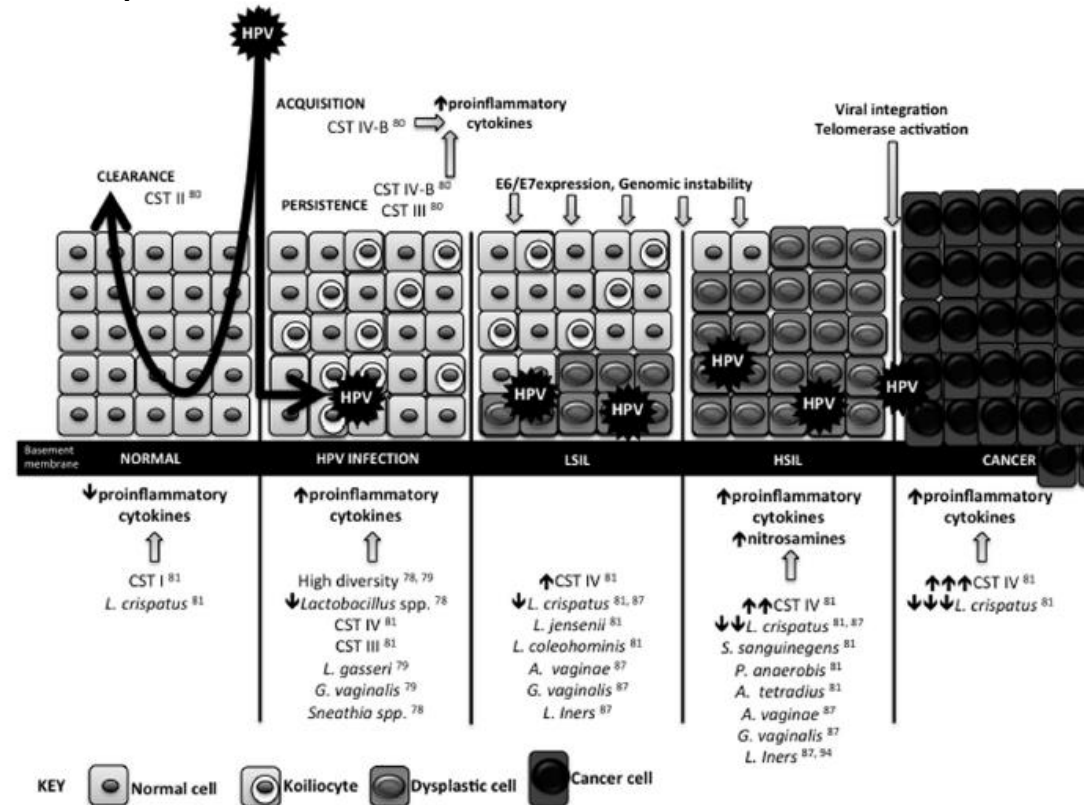
- VM'daki bakteri topluluğu dinamik bir yapı gösterir, hormon dengesinden etkilenir
- Kontraseptiv ve sigara kullanımına bağlı olarak değişir
- VM' nın stabilitesi ve içeriği enfeksiyona yatkınlığı / duyarlılığı etkiler
- Bakteriyel vajinozis: vajina immün parametrelerini değiştirir
 - *Atopobium vaginae* , *G. vaginalis* pro-inflamatuvar transkripsiyon faktörlerini uyarır
 - Pro-inflamatuvar ortam doku hasarına yol açarak HPV'nin onkojenik potansiyelini arttırır
 - E6 ve E7 ekspresyonu, apoptozisi inhibe eder, hücre proliferasyonunu uyarır: servikal displazi & kanser gelişimi...
- Serviks hücreleri- mikrobiyota-metabolitleri arasında ilişki var...
- **HPV enfeksiyonunun seyri, VM'den ETKİLENİR...**
 - HPV enfeksiyonunda *Fusobacteria (Sneathia cinsi vb..)* mikrobiyal gösterge
 - HPV (+) lerde *Lactobacillus orani* az / *G. vaginalis* ve *L. gasseri* çok
 - *L. crispatus* varlığı / yoğunluğu ile hastalığın ciddiyeti arasında ilişki var
 - HSIL olgularında *Peptostreptococcus anaerobius* ve *Anaerococcus tetradius* yoğunluğu söz konusu
 - **Farklı bakterilerin ürettiği H2O2, aminler vb, etkili oluyor**

* SONUÇ: **DISBİOZİS, karsinogenezde rol oynar...**

Does the vaginal microbiota play a role in the development of cervical cancer?

MARIA KYRGIU, ANITA MITRA, and ANNA-BARBARA MOSCICKI

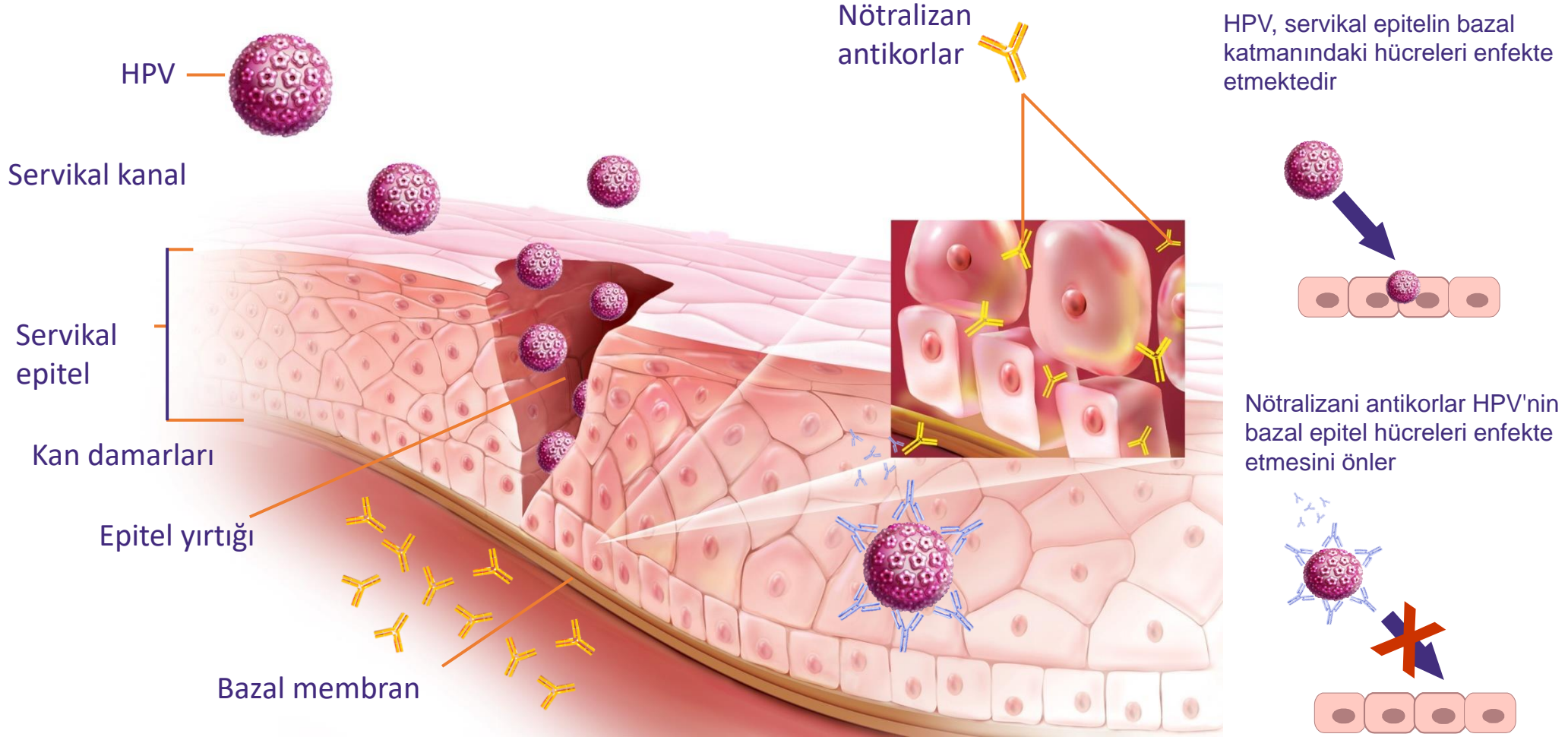
The first studies examining the VM and the presence of an HPV infection using next-generation sequencing techniques identified higher microbial diversity in HPV-positive as opposed to HPV negative women. Furthermore, there appears to be a temporal relationship between the VM and HPV infection in that specific community state types may be correlated with a higher chance of progression or regression of the infection. Studies describing the VM in women with preinvasive disease (squamous intraepithelial neoplasia [SIL]) consistently demonstrate a dysbiosis in women with the more severe disease.



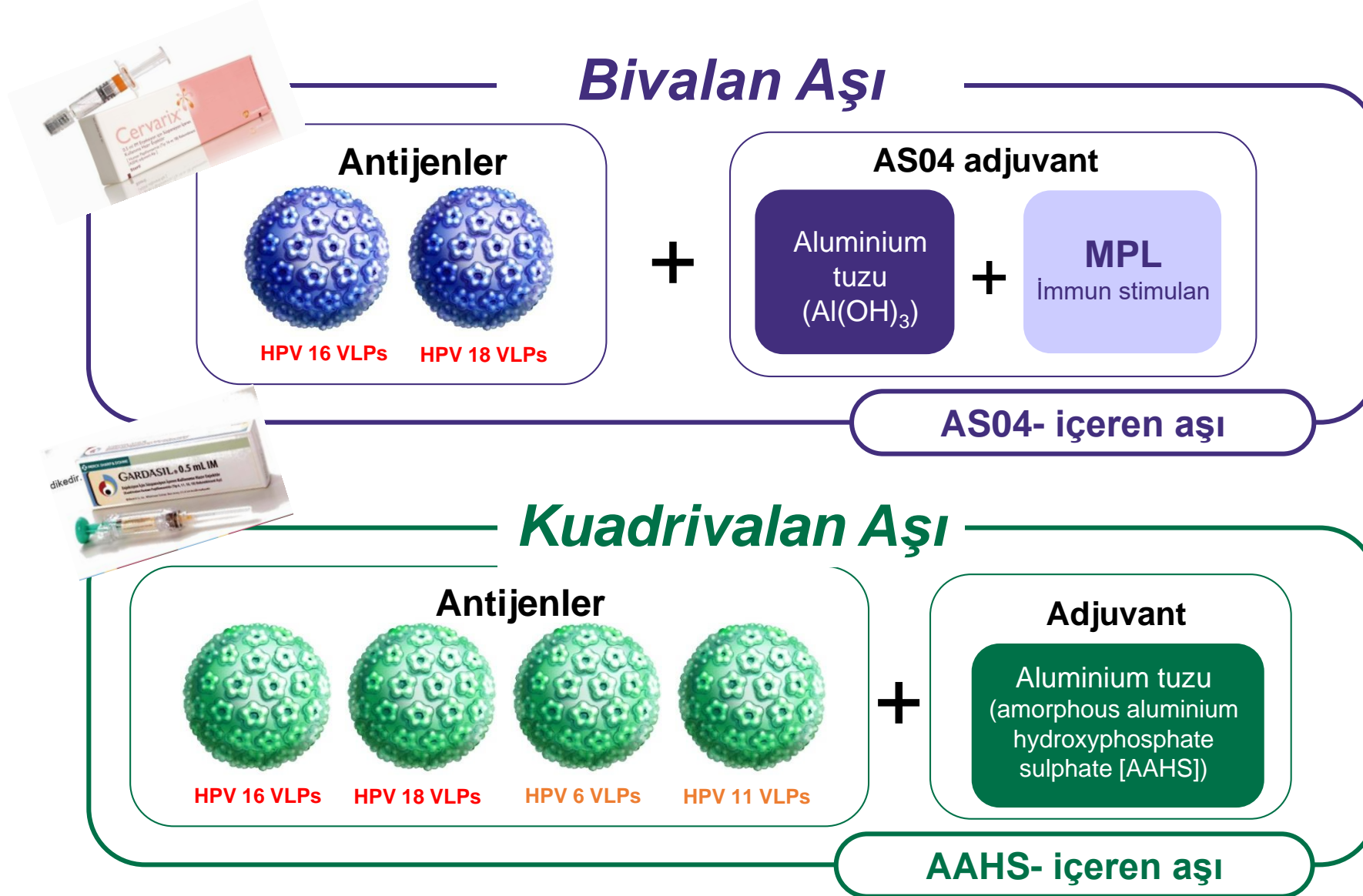


Aşılamayla Aktif Korunma

Hedef: serbest virüs partiküllerinin nötralize edilmesi.
Bu nedenle kapsit antijeni olan L1/L2 ye karşı **nötralizan antikor** üretilmeli



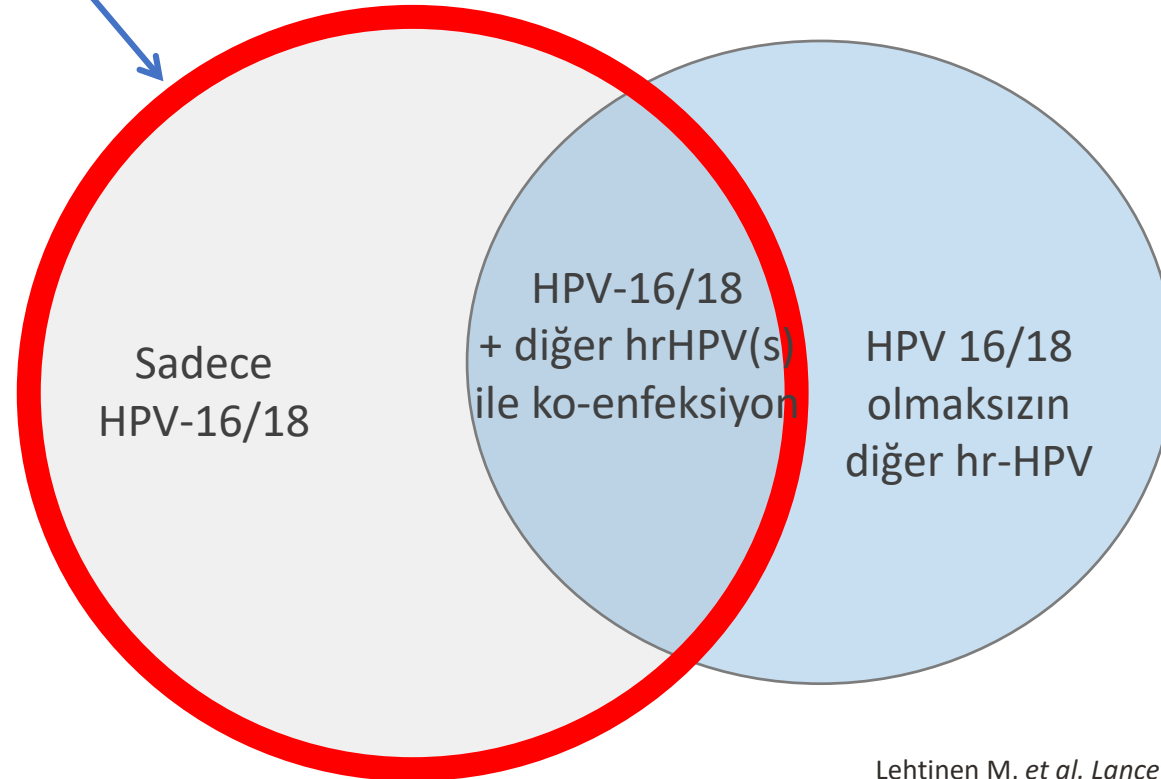
Bivalan ve Kuadrivalan / Nanovalan Aşı



MPL = monophosphoryl lipid A.

Aşı içindeki tiplere bağılı CIN3+ lezyonlarına karşı bivalan HPV-16/18 aşısının etkinliği

HPV 16/18' e bağılı CIN3+ lezyonlarına karşı bivalan aşının etkinliği = %100

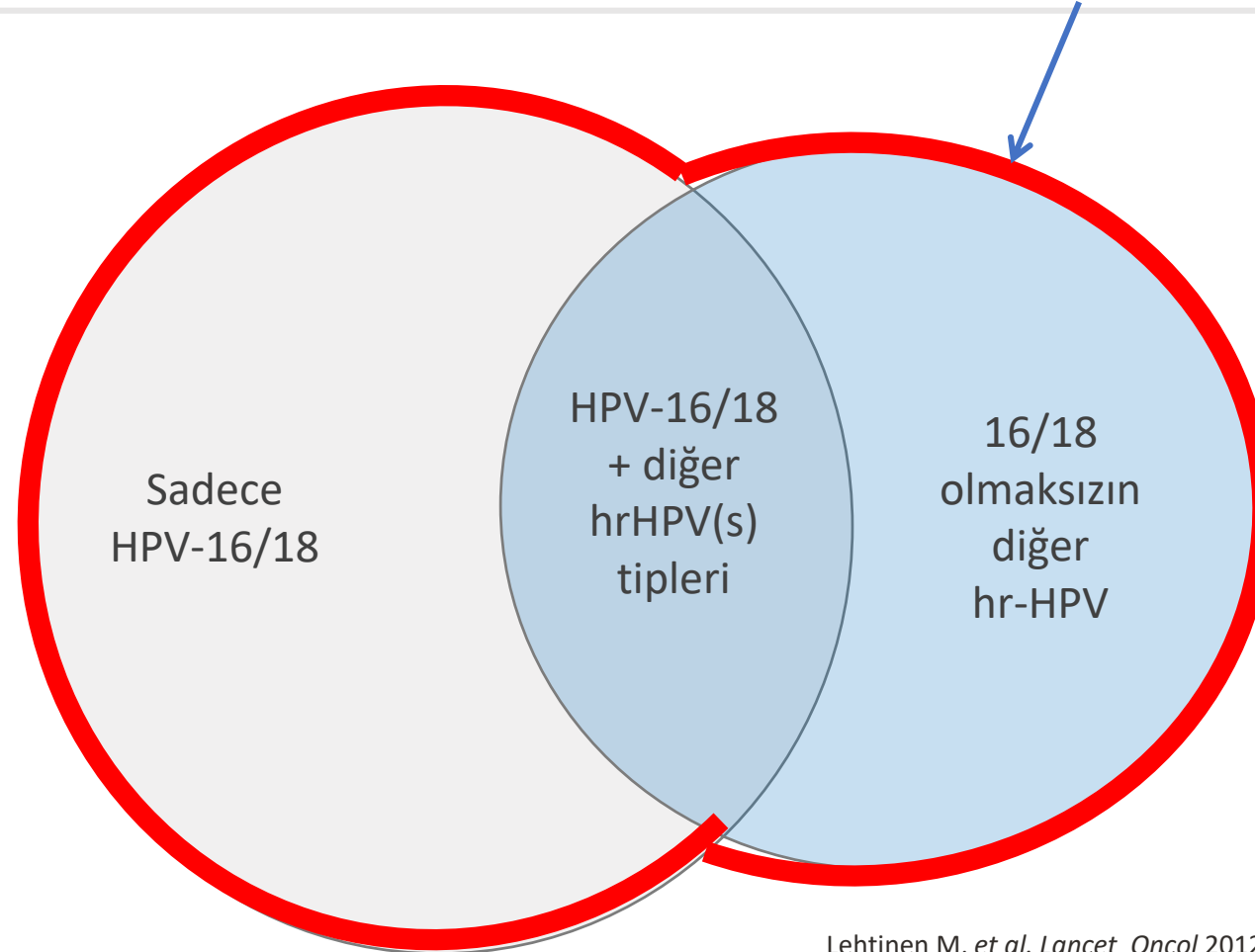


Lehtinen M, et al. *Lancet Oncol* 2012;13:89–99

TVC-naïve: total vaccinated cohort of women who received \geq one vaccine dose, with normal cytology, HPV DNA-negative for 14 high-risk HPV types and HPV 16/18 seronegative

Lezyonlara neden olan HPV tipi dikkate alınmaksızın
bivalan aşının etkinliği

CIN3+' e karşı HPV tipi dikkate alınmadan, aşının etkinliği = %93.2

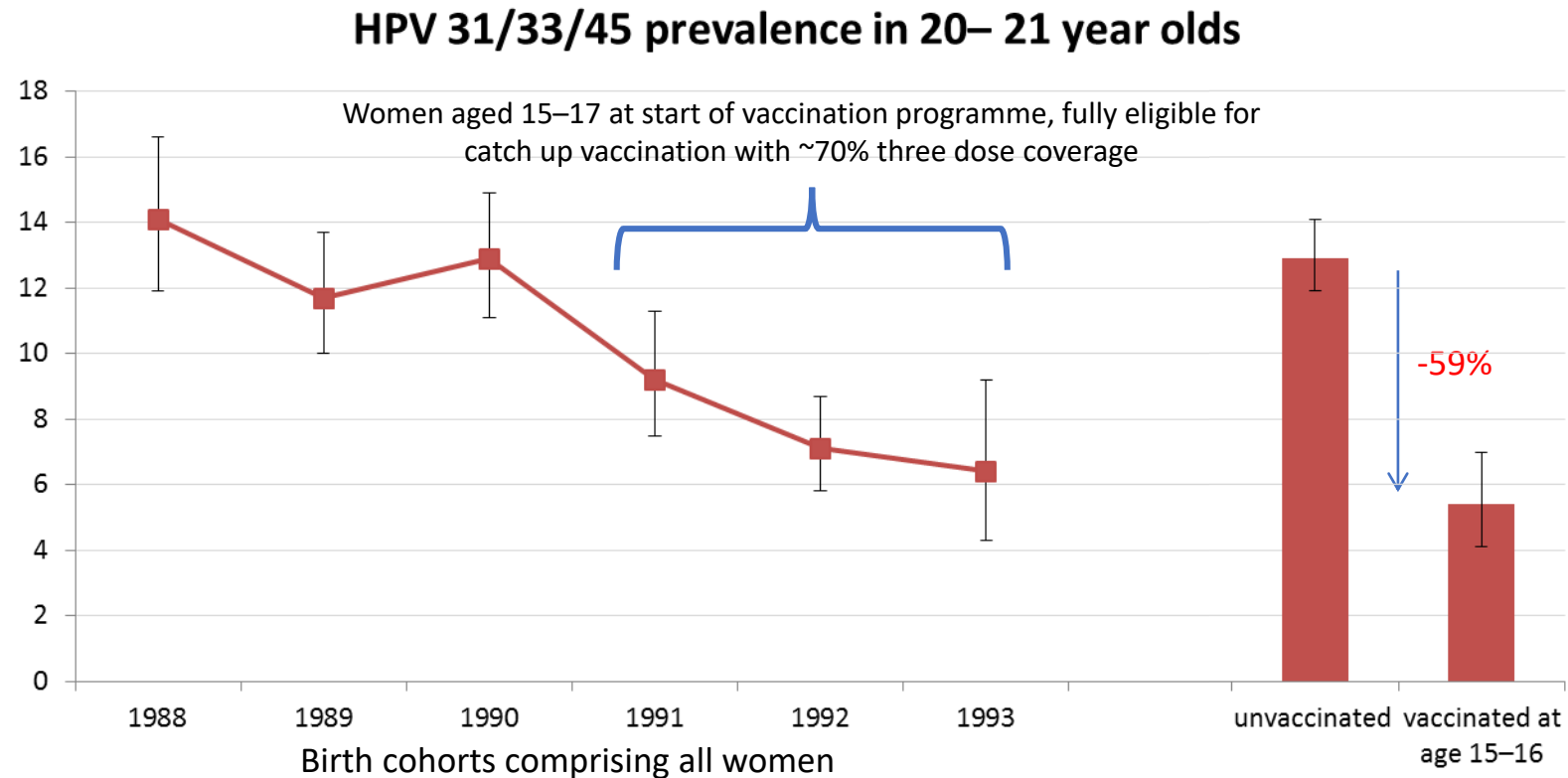


Lehtinen M, et al. *Lancet Oncol* 2012;13:89–99

TVC-naïve: total vaccinated cohort of women who received \geq one vaccine dose, with normal cytology, HPV DNA-negative for 14 high-risk HPV types and HPV 16/18 seronegative

Bivalan aşı uygulamasını izleyen 5. yılda, aşılananlarda HPV 31, 33, 45 prevalansı

Cervarix® HPV vaccination programme started in September 2008 with a catch-up programme for women up to 17 years. Women enter national screening programme at age 20 years.



Graph shows typing results of 5,765 liquid-based cytology samples collected from women 20–21 years of age undergoing their first cervical smear collection, in Scotland, in 2009–2013

İskoçya verilerine göre, 7 yıl sonunda HPV 31, 33, 45' e karşı bivalan aşının etkinliği: %85

Changes in the prevalence of human papillomavirus following a national bivalent human papillomavirus vaccination programme in Scotland: a 7-year cross-sectional study

Kimberley Kavanagh, Kevin G Pollock, Kate Cuschieri, Tim Palmer, Ross L Cameron, Cameron Watt, Ramya Bhatia, Catherine Moore, Heather Cubie, Margaret Cruickshank, Chris Robertson

Summary

Background On Sept 1, 2008, Scotland launched routine vaccination for human papillomavirus (HPV) types 16 and 18, targeted at 12–13-year-old girls, of whom 92·4% were fully vaccinated in 2008–09. In this study, we report on vaccine effectiveness of the bivalent vaccine in these vaccinated women who attended for routine cervical screening at age 20–21 years.

Methods In this 7-year cross-sectional study (covering birth cohorts 1988–1995), we sampled approximately 1000 samples per year from those attending cervical screening at age 20–21 years and tested each for HPV. By linkage to vaccination records we ascertained prevalence by birth cohort and vaccination status. Estimates of vaccine effectiveness for HPV types 16 and 18, HPV types 31, 33, and 45, other high-risk types, and any HPV were calculated using logistic regression.

Findings In total, 8584 samples were HPV genotyped. Prevalence of HPV types 16 and 18 reduced substantially from 30·0% (95% CI 26·9–33·1) in the 1988 cohort to 4·5% (3·5–5·7) in the 1995 cohort, giving a vaccine effectiveness of 89·1% (85·1–92·3) for those vaccinated at age 12–13 years. All cross-protective types showed significant vaccine effectiveness (HPV type 31, 93·8% [95% CI 83·8–98·5]; HPV type 33, 79·1% [64·2–89·0]; HPV type 45, 82·6% [61·5–93·9]). Unvaccinated individuals born in 1995 had a reduced odds of HPV types 16 and 18 infection compared with those born in 1988 (adjusted odds ratio 0·13 [95% CI 0·06–0·28]) and reduced odds of HPV types 31, 33, and 45 (odds ratio 0·45 [0·23–0·89]).

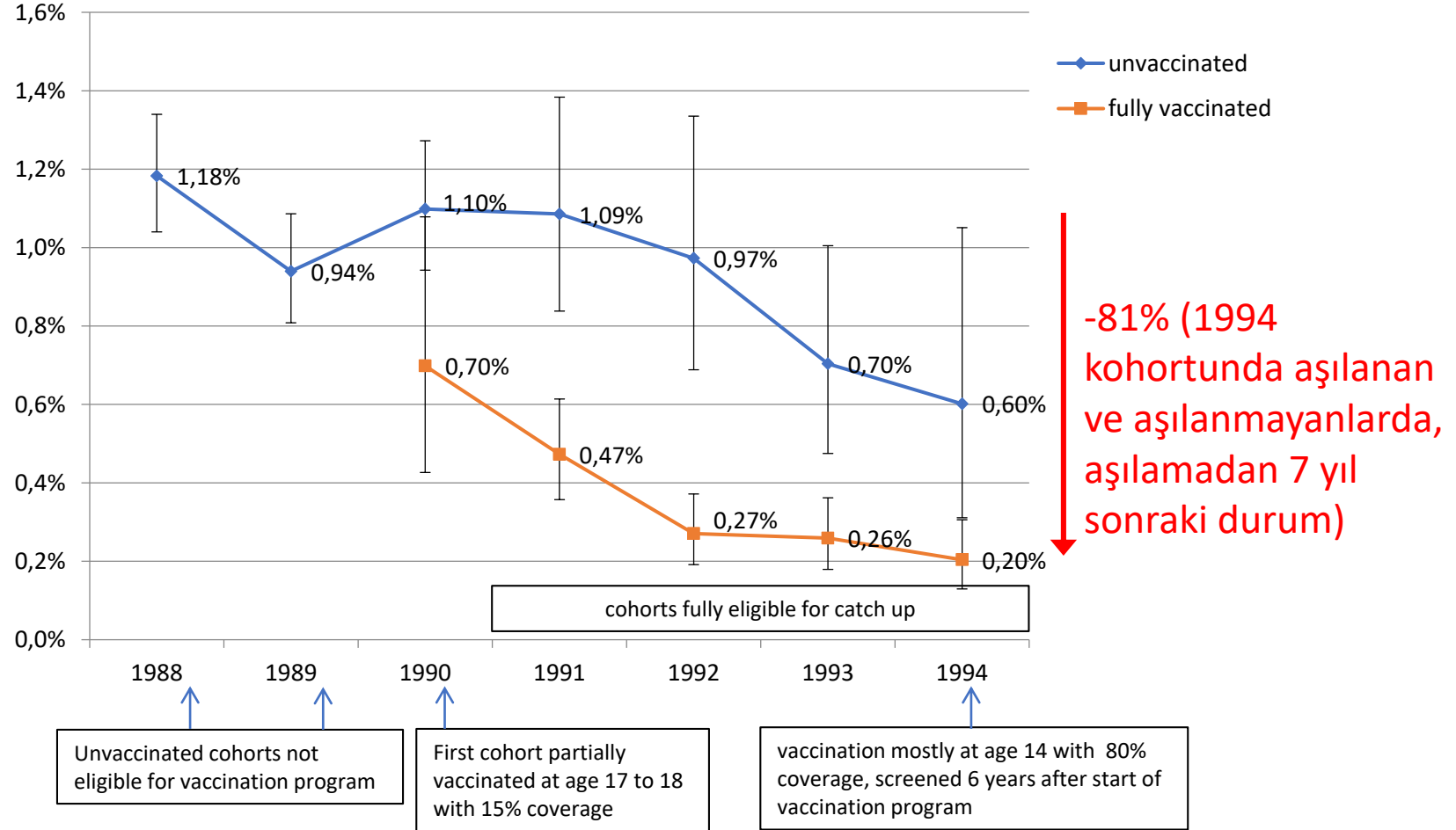
Confirming cross-protection of bivalent HPV vaccine

Prophylactic human papillomavirus (HPV) vaccines have exceeded expectations in preventing infection with oncogenic HPV, the underlying cause of cervical cancer. Both the bivalent HPV vaccine and quadrivalent HPV vaccine contain virus-like particles that induce high-level antibody responses to HPV types 16 and 18, the two most oncogenic HPV types, which are responsible for 71% of cervical cancer cases globally.¹ In the 11 years since their first licensure, the vaccines have been distributed globally in over 270 million doses and are demonstrably safe in population usage.² The vaccines are remarkably effective in real-world prevention of targeted type HPV infection and high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN; potentially pre-cancerous lesions, the target for detection and treatment in cervical screening programmes).^{3,4} In *The Lancet Infectious Diseases*, Kimberley Kavanagh

of bivalent vaccine⁸ has been regarded by some as too good to be true and possibly higher than quadrivalent vaccine because of differences in trial design.⁹ Both trial data and real-world data demonstrate more limited cross-protection of the quadrivalent vaccine, probably restricted to moderate protection against type 31.^{6,10}

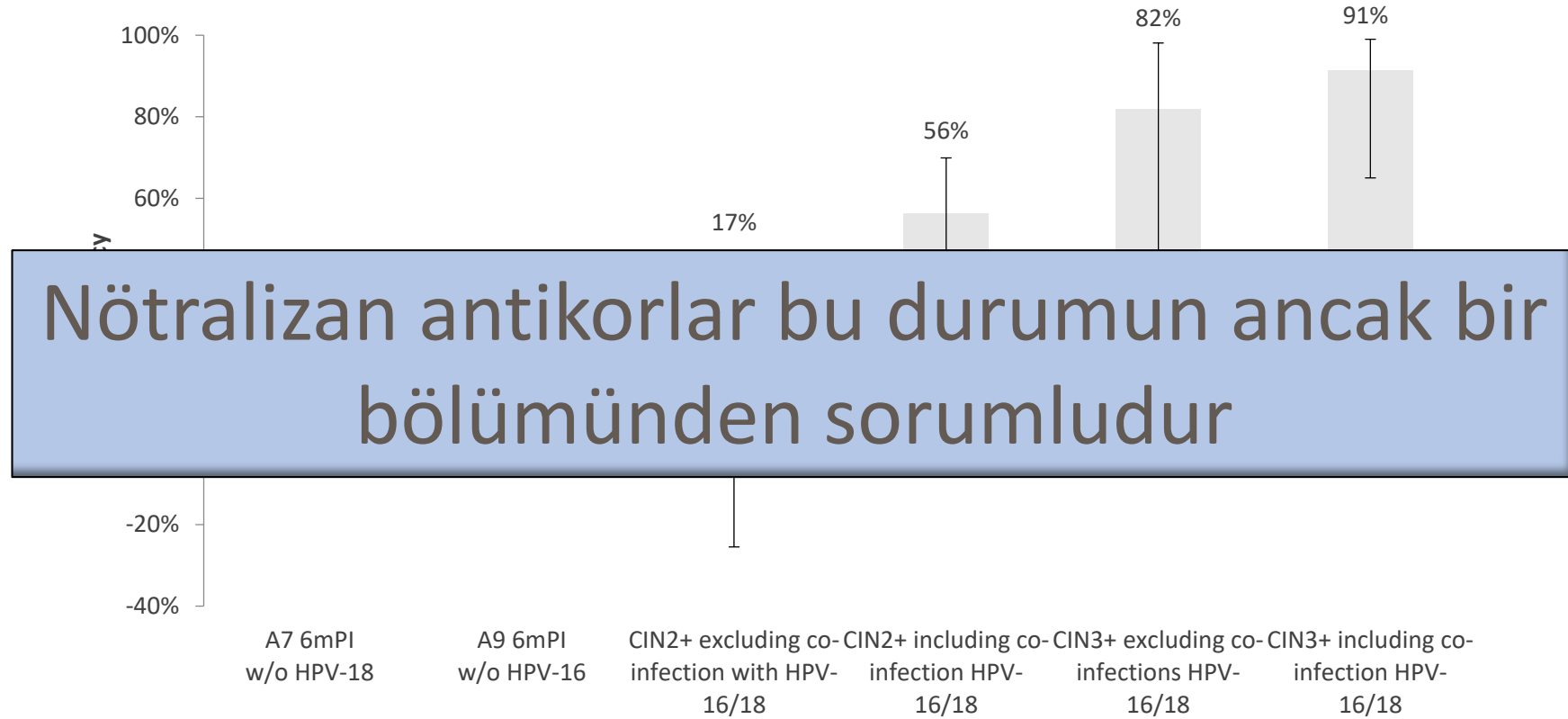
The finding that high levels of cross protection against infection with HPV types 31, 33, and 45 have occurred in a population following bivalent HPV vaccination should help inform choice of vaccine for national programmes. Whereas many high-income countries are considering implementation of the new nonavalent HPV vaccine, which is the next generation quadrivalent vaccine with five additional oncogenic HPV types (31, 33, 45, 52, and 58) added specifically to extend cancer prevention to up to 90% of cervical cancers, nonavalent vaccine is likely to be too expensive for low-income and middle-income

Aşılanalarda doğum yılına ve aşı durumuna göre CIN3 oranları



Bivalan aşının etkinliği, aşı tipi dışındaki tiplerle oluşan lezyonlar dikkate alındığında daha belirgindir

Vaccine efficacy of *Cervarix*[®] against oncogenic non-vaccine HPV types (TVC-naïve)



A7 HPV types include HPV 39, 45, 59, 68; A9 HPV types include HPV 31, 33, 35, 52, 58; 6mPI, 6 month persistent infection; CIN, cervical intraepithelial neoplasia

Nitekim, HPV-16 VLP ile aşılama, L1'e karşı çapraz reaktif T hücrelerini yanıtı oluşturmaktadır

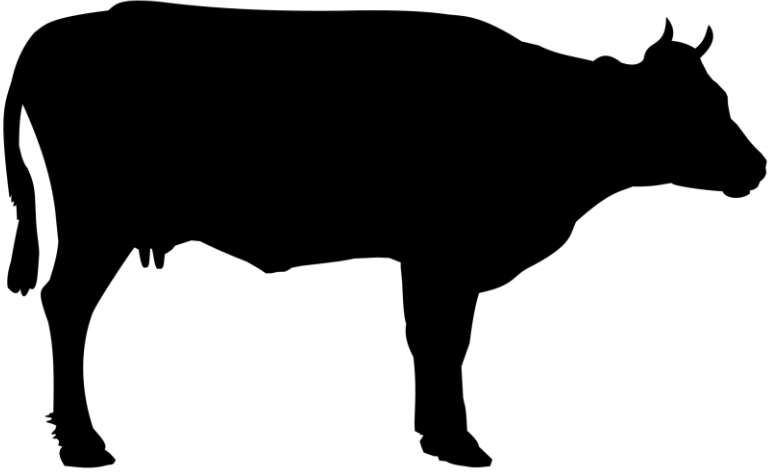
Antigen	Lymphoproliferation (LPA)				IFN- γ			
	N	% responders	95% CI	Median (SI)	N	% responders	95% CI	Median (pg/mL)
HPV-16	11	73% (8)	39–94%	18.0	11	64% (7)	31–89%	82.9
HPV-18	11	36% (4)	11–69%	14.6	11	36% (4)	11–69%	88.9
HPV-31	11	55% (6)	23–83%	7.2	9	56% (5)	21–86%	65.6
HPV-53	11	36% (4)	11–69%	7.0	10	50% (5)	19–81%	113.7
Influenza	11	18% (2)	2–52%	25.2	8	13% (1)	0–53%	36.2

*“...A significant correlation was also seen between HPV-16 L1 and HPV-53 VLP cellular immune responses, consistent with the fact that L1 shares substantial sequence homology between different HPV types and therefore, it is possible that **T cell epitopes may be common across serologically distinct types...**”*

AS04 adjuvanı, güçlü antikor yanıtının yanısıra etkin Th1 / Th hücre yanıtının oluşumuna da katkı sağlar; böylece doğal enfeksiyon sırasında gözlenen eradikasyona benzer bir etki oluşur

SI, stimulation index

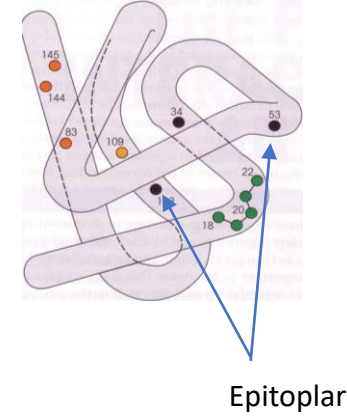
Aşıda Çapraz Reaksiyon: Tarihçe



- İlk ampirik uygulama:1796
 - Edward Jenner: *human smallpox*'a karşı korumak için “cow pox” kullanır
- Tbc'ye karşı koruma
 - *Mycobacterium tuberculosis'* e karşı korumada *Mycobacterium bovis* ile aşılama

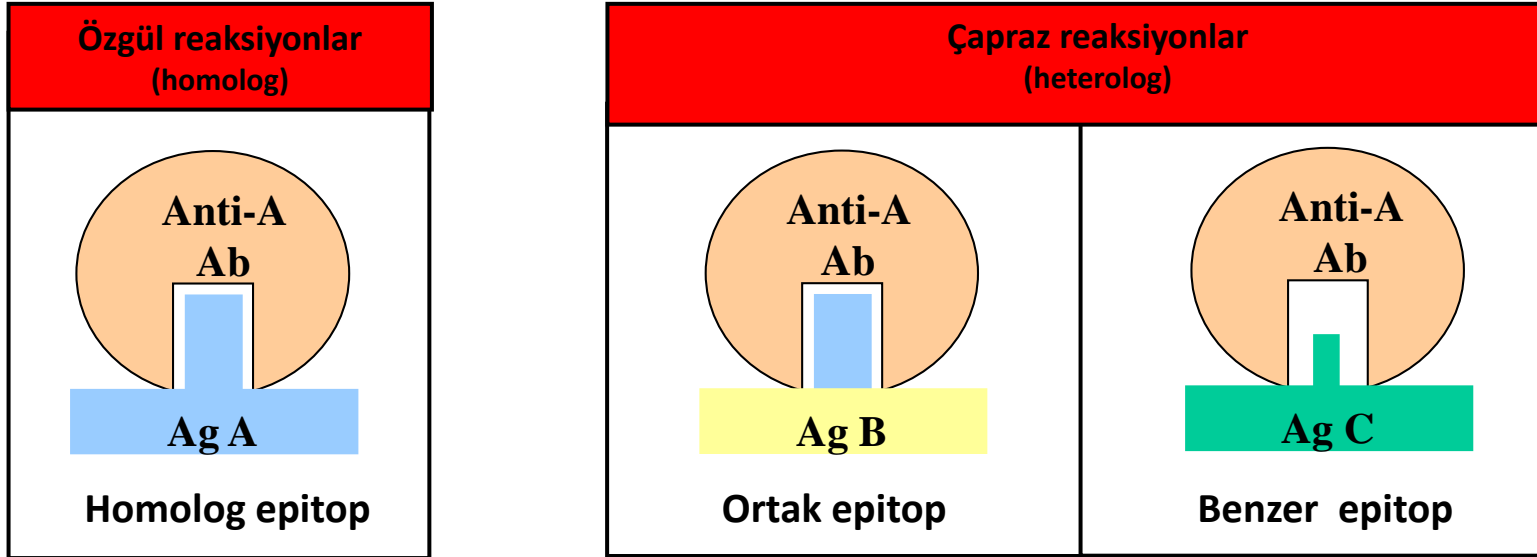
Çapraz korumanın önemi aşı ile korunabilinen şu hastalık etkenleri için gösterilmiştir:
- Rotavirus, HPV, S. pneumoniae, Influenza, Meningococcus B, Kuduz virüsü, vb...

Çapraz Reaksiyon: Hümmoral Yanıt



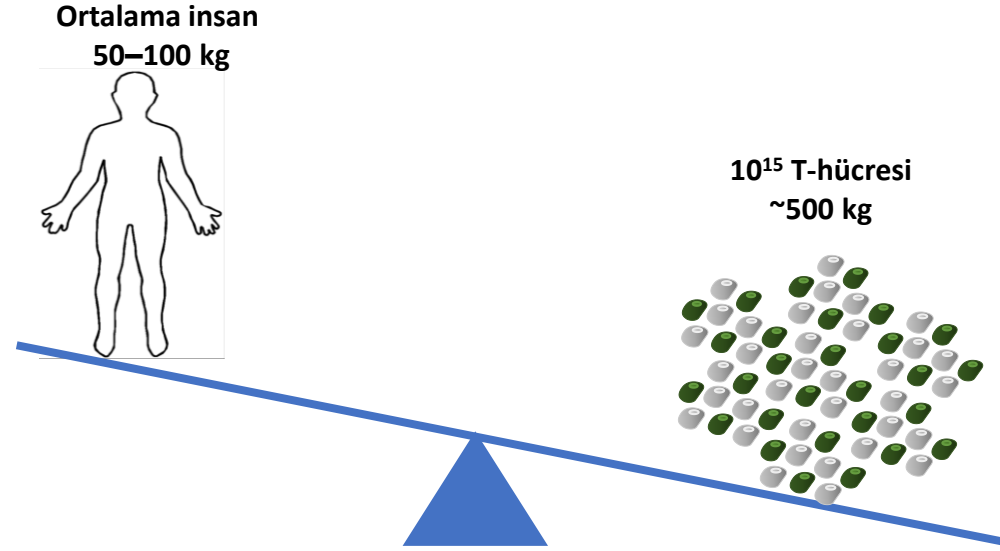
Ortak / benzer yapıdaki antijenler, benzer özellikte immün yanıt uyarısı yaparlar

- A antijenine karşı oluşan Anti-A antikorları
- A ile ortak epitoplara sahip B antijeni ile
- A antijenindeki epitoplara benzer epitop taşıyan C antijeni ile reaksiyon verir



Çapraz Reaksiyon: Hücresel Yanıt

**Etkili koruma için immün sistem
>10¹⁵ yabancı antijeni tanıma kapasitesine sahip olmalıdır**



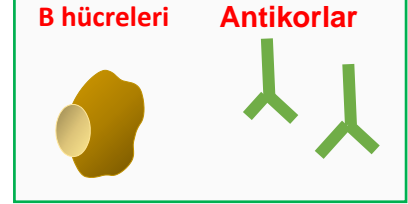
**10¹⁵ farklı T-hücreesine sahip olmamız teorik olarak mümkün değildir
İnsanda ~10¹² T-hücreesi ve <10⁸ farklı THR bulunur
Aynı THR'lerinin, farklı antijenleri tanıma özelliği biyolojik
bir gereksinimdir**



Aşılar ile Çapraz reaksiyon veren antijenlere karşı koruma nasıl sağlanır ^{1,3}

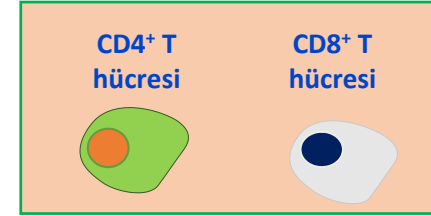
1

Edinsel hümmoral yanıt aracılığı ile çapraz reaksiyon veren antijenlere karşı KORUMA^{2,3}



2

Edinsel hüresel yanıt aracılığı ile çapraz reaksiyon veren antijenlere karşı KORUMA^{2,3}



3

Eğitilmiş bağışıklık (Doğal bağışık yanıtın bellek özelliği) ile çapraz reaksiyon veren antijenlere karşı KORUMA ^{2,4,5,6}



Referanslar:

- 1.Fairlie-Clarke K et al. Why do adaptive immune responses cross-react? Evol Appl. 2009 Feb; 2(1): 122–131.
- 2.Goodridge HS et al. Harnessing the beneficial heterologous effects of vaccination. Nat Rev Immunol. 2016 June ; 16(6): 392–400. doi:10.1038/nri.2016.43.
- 3.Garçon N et al. Understanding Modern Vaccines: Perspectives in Vaccinology. Vaccine adjuvants. Chapter 4. 2011; 1(1):89-113.
- 4.Netea MG et al. Trained Immunity: A Memory for Innate Host Defense. Cell Host & Microbe. 2011; 355-361.
- 5.Levy O, Netea MG. Innate immune memory: implications for development of pediatric immunomodulatory agents and adjuvanted vaccines. Pediatr Res 2014; 75:184-188.
- 6.Netea MG et al. Trained immunity: A program of innate immune memory in health and disease. Science 2016; 352 (6284): 427-439.

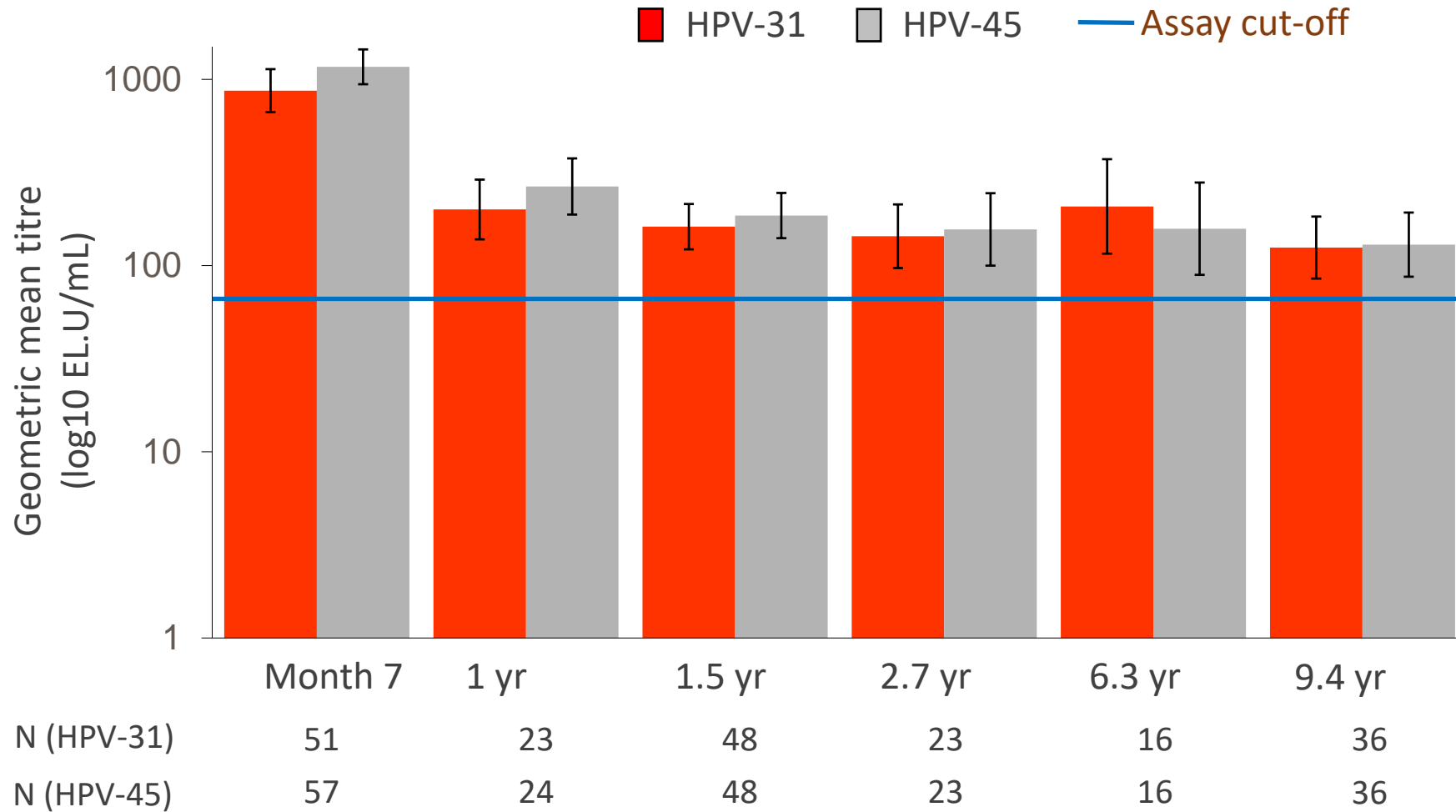
Çapraz reaktif immün yanıt sonucu oluşacak koruma ne kadar sürer ?

- İmmün yanıtın süresi, **bellekli B ve T hücrelerine** bağlıdır
- Şimdiye dek elde edilen veriler immün sistemin tanıdığı **tüm serotipler için yanıtın eş süreyle** benzer biçimde gerçekleştiğini göstermektedir

Çapraz koruma direkt ya da “homolog” koruma kadar etkili midir ?

- **Hüморal yanıt** antijen-antikor komplekslerinin oluşumu temelinde gelişir.
- Bunların oluşumu sonrasında, immün sistemce yıkıma uğratılmalarında bir fark yoktur, aynı biçimde işlem görürler
- Homolog ya da heterolog “ag-antikor” komplekslerinin oluşumu **lenfositler** tarafından ayırt edilmeksizin işleme tabi tutulurlar

HPV-31 ve -45' e karşı kalıcı antikor düzeyi >9.4 yıl sürmektedir...





World Health
Organization

Organisation mondiale de la Santé

Weekly epidemiological record Relevé épidémiologique hebdomadaire

24 OCTOBER 2014, 89th YEAR / 24 OCTOBRE 2014, 89^e ANNÉE

No. 43, 2014, 89, 465-492

<http://www.who.int/wer>



■ Immunogenicity and efficacy of the bivalent and quadrivalent vaccines

The quadrivalent vaccine has been evaluated in 2 Phase III studies.⁵³ High efficacy [100% (95% CI: 90.5–100)] against HPV-16 and HPV-18 CIN 3 lesions was reported in these pre-licensure trials in vaccine recipients not already infected with HPV. Clinical efficacy against infection and cervical, vaginal and vulvar lesions associated with HPV-16 and HPV-18 has been demonstrated with the quadrivalent vaccine.⁵⁰ The lower efficacy observed in the Intention-To-Treat (ITT) analysis [45.1% (95% CI: 29.8–57.3)], as compared to the ITT-naïve (vaccine recipients with no prior exposure to HPV infection) analysis, can be explained by the inclusion of women with prevalent infection at entry. Irrespective of HPV type, the efficacy was 43.0% (95% CI: 13.0–63.2) against CIN 3 in the ITT-naïve and 16.4% (95% CI: 0.4–30.0) in the ITT analysis.⁵⁰

The bivalent vaccine has been evaluated in 2 Phase III studies.^{54,55} High efficacy was observed against infection and cervical lesions associated with HPV-16 and HPV-18.^{50,56} High efficacy was also observed in the Total Vaccinated Cohort (TVC)-naïve, irrespective of HPV type, of 93.2% (95% CI: 78.9–98.7) against CIN 3+. In the TVC analysis, the efficacy was 45.6% (95% CI: 28.8–58.7) against CIN 3 irrespective of HPV type. In another vaccine trial, efficacy was 89.8% (95% CI: 39.5–99.5) against

İmmün Yanıt ve Çapraz Reaksiyon: SONUÇ

1

Çapraz reaksiyon İmmün yanıtın bir gerçeğidir; hem hüморal, hem de hücresele, hem de doğal yanıtta söz konusudur^{1,2}

2

Hüморal immünitede antikorların ortak epitop taşıyan farklı antijenlere bağlanma özelliğinin bulunur³

Hücresele immünitede, THR'lerinin benzer yapıya sahip antijenleri tanıma özellikleri bulunur; her bir THR farklı antijeni bağlayabilir⁴

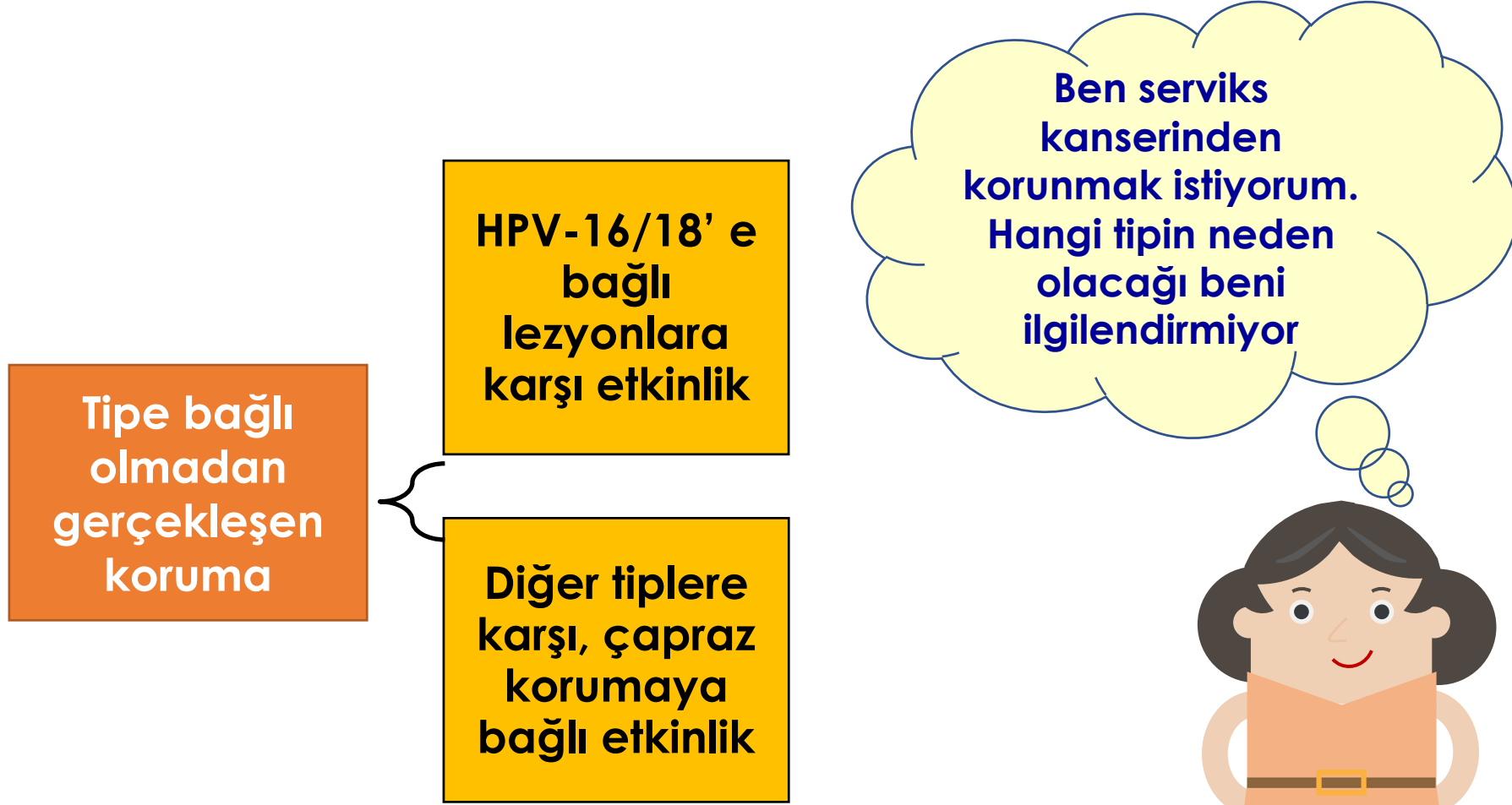
3

Bazı aşilar, «çapraz reaksiyon verme» özelliğinde bağışıklık sağlarlar; böylece aşının içermediği suşların oluşturacağı enfeksiyonlara karşı da koruma gerçekleşir.

Halk sağlığı açısından baktığımızda, bir aşının önemini sadece içerdiği antijen sayısına göre değerlendirmek hatalı olacaktır; hastalık yüküne global etkisi daha önemli ve gerçekçi bir yaklaşımdır.

- 1. Wood P. *Understanding Immunology* Second Edition, 2006. Pearson Education Limited, Harlow, England; 2. Leo O *et al.* Chapter 2 in: Garçon *et al.* *Understanding Modern Vaccines, Perspectives in Vaccinology*, Vol 1, Amsterdam, Elsevier, 2011, pp. 25–59; 3. Frank SA, *et al.* *Immunology and Evolution of Infectious Disease*, Princeton University Press, 2002, p 33–38; 4. Yin Y, Mariuzza RA. *Immunity* 2009; 31: 849–51

SONUÇ: HPV aşısından beklenen...



İlginize teşekkür ederim...