

IMMUNITA' VERSO I MICRORGANISMI I VACCINI

IMMUNITA' VERSO I MICRORGANISMI

ASPETTI GENERALI (a)

INFEZIONE



Interazione tra un agente biologico (microrganismo) e un ospite recettivo (uomo, animale).

Implica l'ingresso, l'invasione, la colonizzazione, la replicazione, l'elusione delle difese immunitarie e il danno del microrganismo nell'ospite.

MALATTIA INFETTIVA



È l'espressione clinica dell'infezione

ASPETTI GENERALI (b)



La difesa immunitaria nei confronti dei microrganismi è mediata dall'immunità innata e da quella specifica

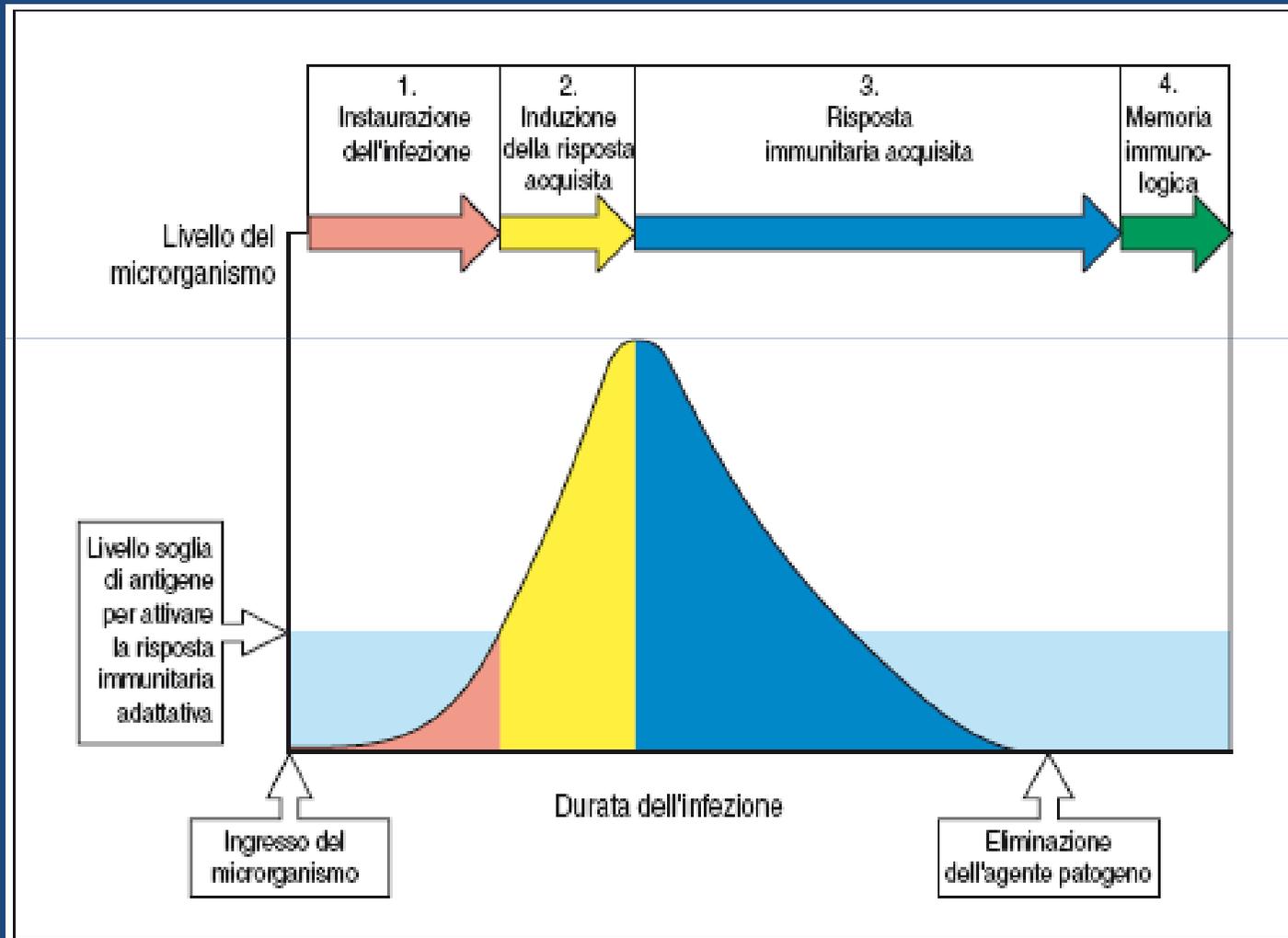


Per combattere efficacemente i diversi microrganismi il sistema immunitario utilizza strategie differenti

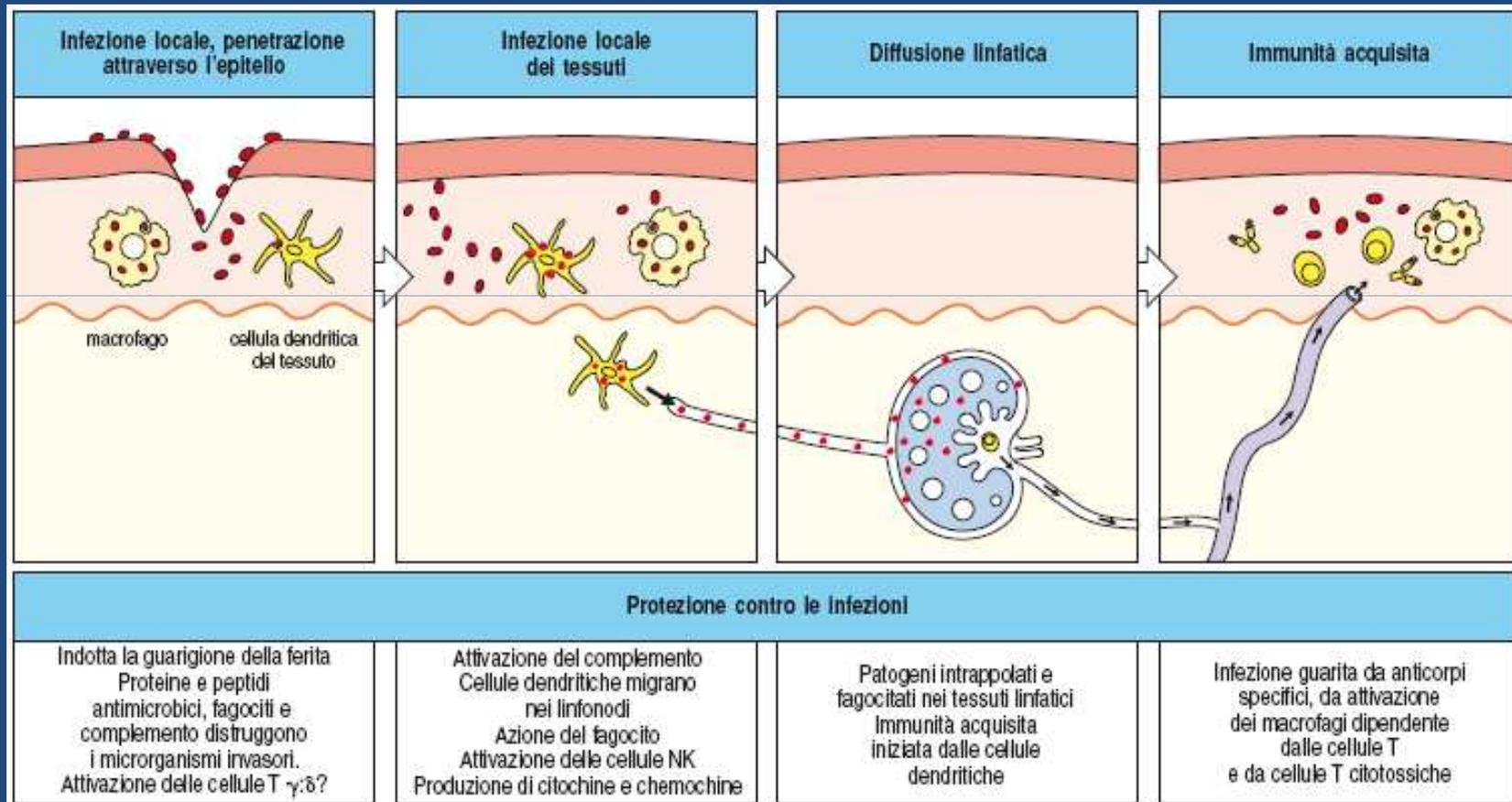


Per sopravvivere il microrganismo deve eludere o resistere ai componenti dell'immunità

Andamento tipico di un'infezione acuta



Le diverse fasi della risposta immunitaria ai patogeni



IMMUNITA' NEI CONFRONTI DEI BATTERI

BATTERI EXTRACELLULARI

Esempi di batteri extracellulari

Batteri	Malattia	Meccanismo di patogenicità
Staphylococcus aureus	Infezioni locali (cute, tessuti molli, ascessi) Infezioni sistemiche (shock tossico, avvelenamento da cibo)	Tossine Citochine
Streptococcus pyogenes	Locali (faringiti infezioni cutanee) Sistemiche (scarlattina)	Tossine (streptolisina O)
Vibrio Cholerae	Diarrea	Tossina
Clostridium tetani	Tetano	Tossina
Corynebacterium diphtheriae	Difterite	Tossina

IMMUNITA' VERSO I BATTERI EXTRA CELLULARI



IMMUNITA' INNATA



IMMUNITA' SPECIFICA

IMMUNITA' INNATA – BATTERI EXTRA CELLULARI

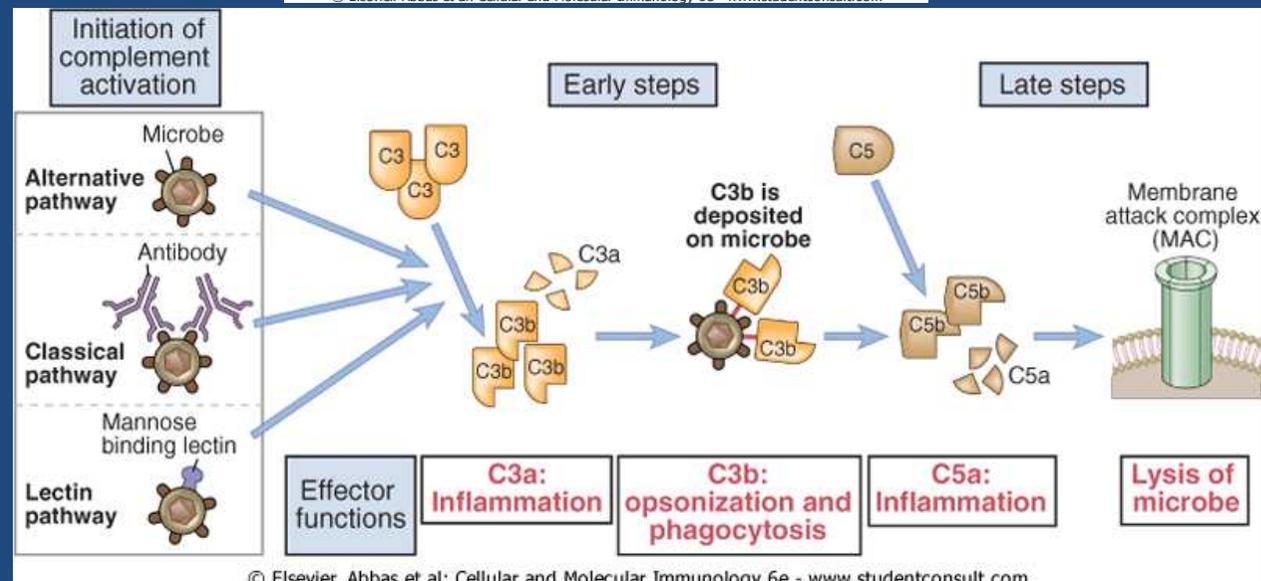
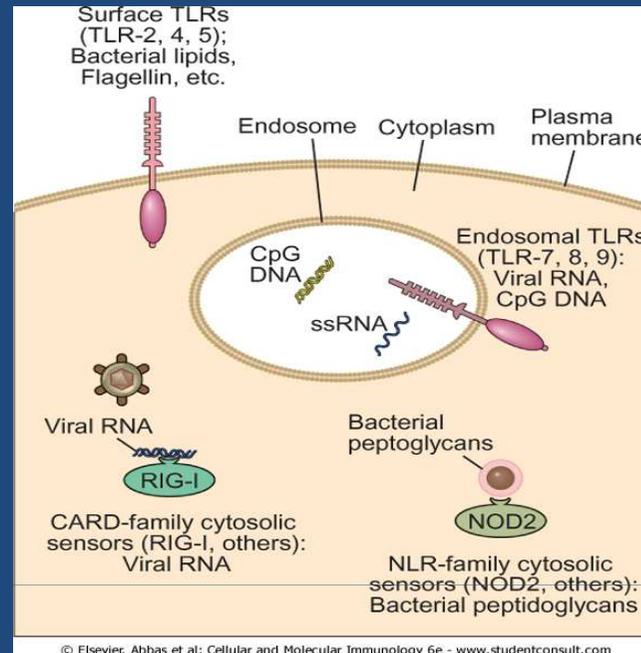
Riconoscimento tramite TLR, NOD che inducono:

1) Attivazione del C per la via alternativa (LPS) e la via lectinica (residui di mannosio)

2) Fagocitosi

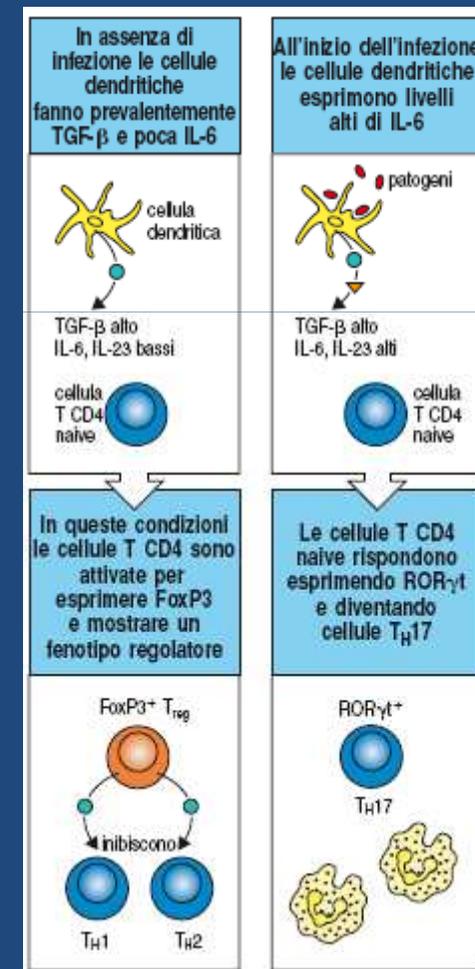
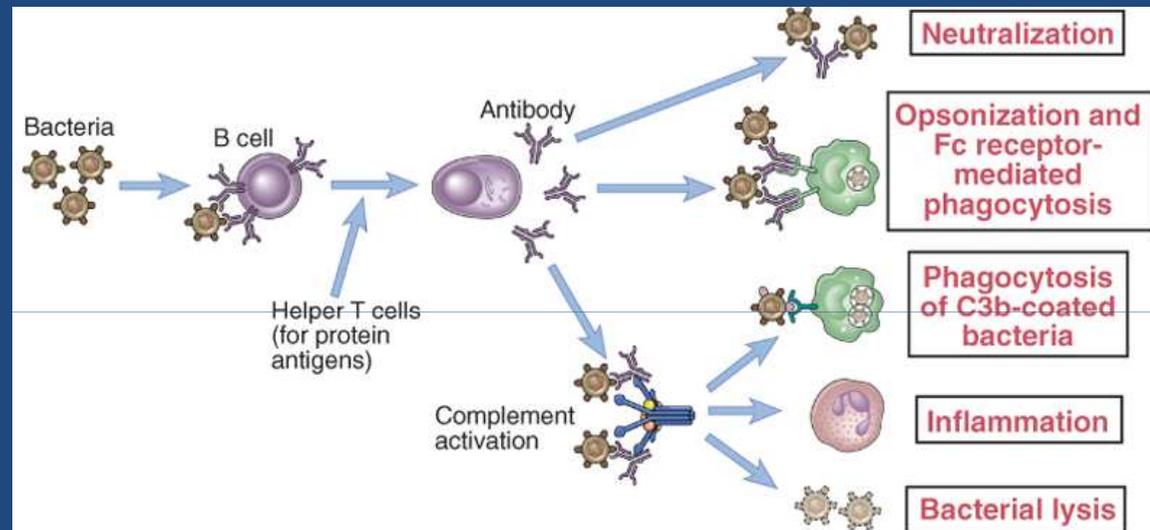
3) Risposta infiammatoria

4) Produzione di citochine infiammatorie



IMMUNITA' ACQUISITA – BATTERI EXTRA CELLULARI

La risposta anticorpale costituisce il mezzo protettivo più efficace per eliminare i batteri extracellulari e neutralizzare le tossine. Importanti sono i Th17



BATTERI INTRACELLULARI

Esempi di batteri intracellulari

Batteri	Malattia	Meccanismo di patogenicità
Micobatteri	Tubercolosi, lebbra	Attivazione macrofagi da INF- γ
Listeria monocytogenes	Listeriosi	Listerolisina O
Vibrio Cholerae	Diarrea	Tossina
Legionella pneumophila	Morbo del legionario	Citossina

IMMUNITA' VERSO I BATTERI INTRA CELLULARI

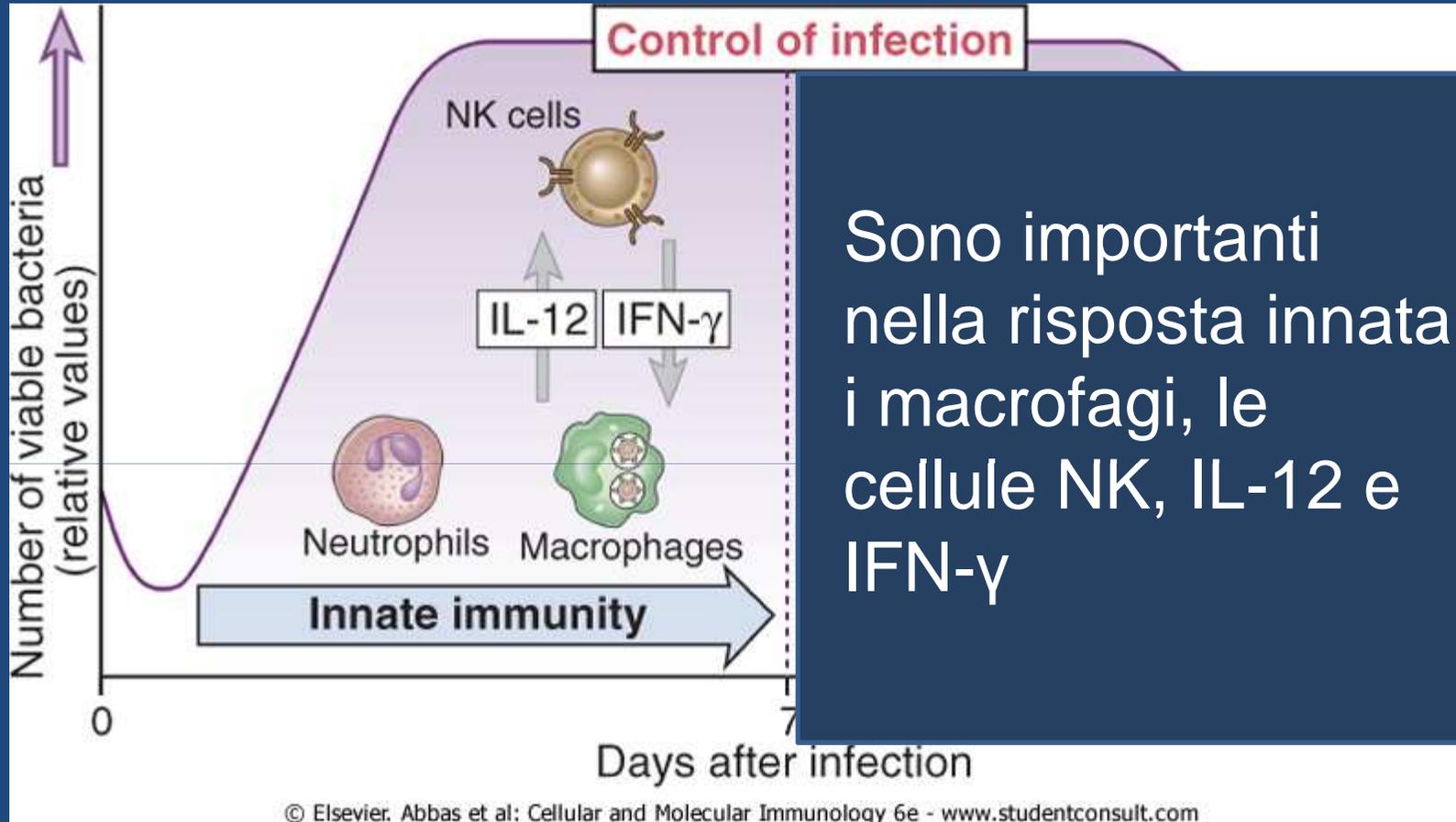


IMMUNITA' INNATA



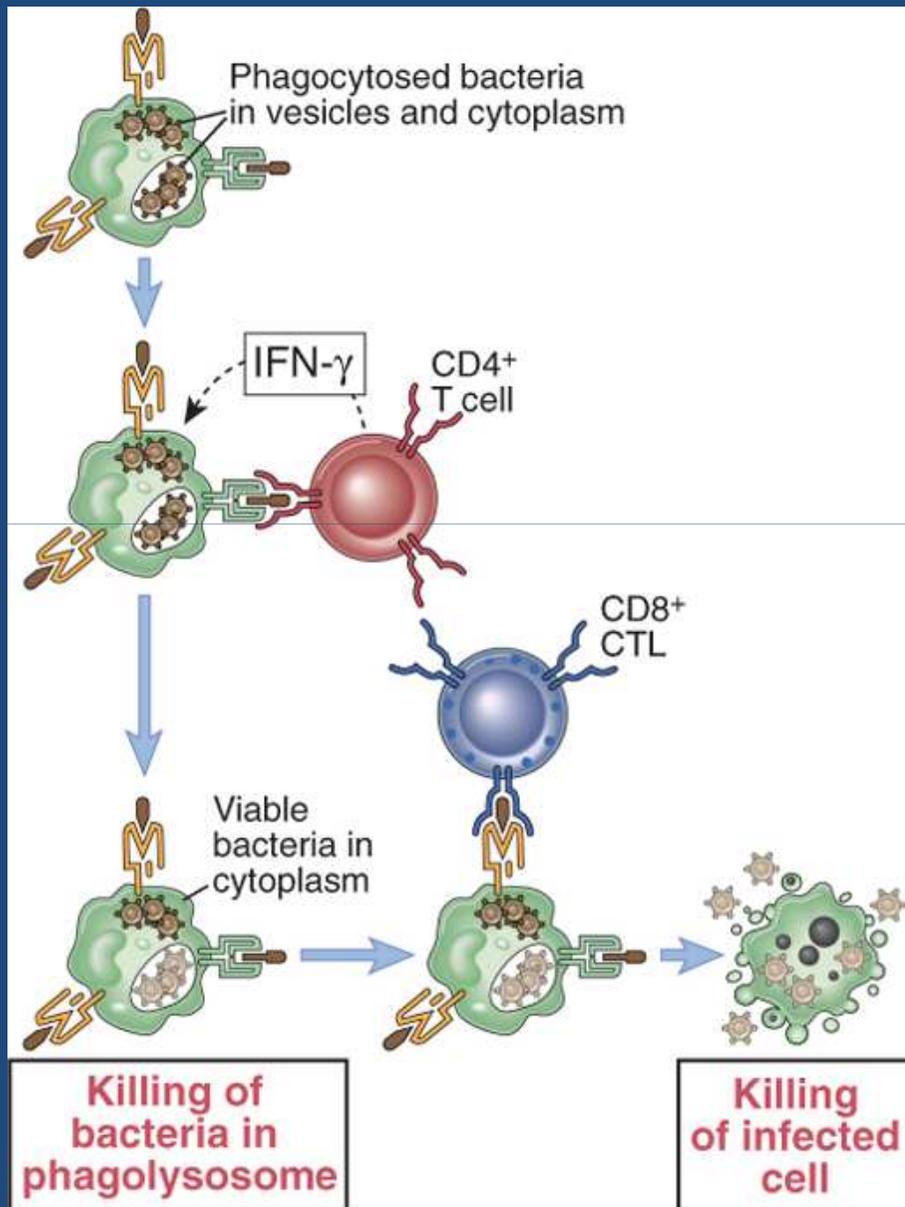
IMMUNITA' SPECIFICA

IMMUNITA' INNATA – BATTERI INTRA CELLULARI



Sono importanti nella risposta innata i macrofagi, le cellule NK, IL-12 e IFN- γ

IMMUNITA' ACQUISITA – BATTERI INTRA CELLULARI

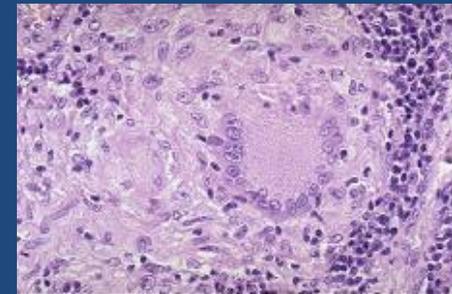


La risposta immunitaria acquisita è quella cellulo-mediata tramite le cellule Th1 che con la produzione di IFN- γ attivano i macrofago che hanno fagocitato il batterio

L'infezione

Lo sviluppo dell'immunità specifica e l'accumulo di macrofagi attivati porta alla formazione di un granuloma (**tubercolo**) nel sito della lesione primaria.

Si riscontrano quindi linfociti, macrofagi, cellule epiteloidi e cellule giganti.



La necrosi caseosa centrale impedisce la moltiplicazione del batterio tubercolare, che vi rimane **confinato**

Il soggetto che supera la prima infezione ha:

- il vantaggio di possedere immunità acquisita nei confronti di MTB
- lo svantaggio di conservare nell'organismo MTB "dormienti"

Anche a guarigione avvenuta, per anni o per tutta la vita il micobatterio **può restare quiescente** all'interno dei macrofagi o del materiale necrotico

ESEMPI DI RESISTENZA DI ALCUNI BATTERI

Batteri	Meccanismi
Extracellulari	
Nesseria gonorrhoeae, Salmonella typhimurium	Variazione degli antigeni
Stafilococcus	Neutralizzazione dei ROI
Pneumococcus	Resistenza alla fagocitosi
Intracellulari	
Mycobacterium leprae	Neutralizzazione dei ROI
Mycobacterium tuberculosis	Inibizione della formazione dei fagolisosomi
Listeria monocytogenes	Distruzione dei fagosomi

IMMUNITA' ANTIVIRALE

IMMUNITA' ANTIVIRALE

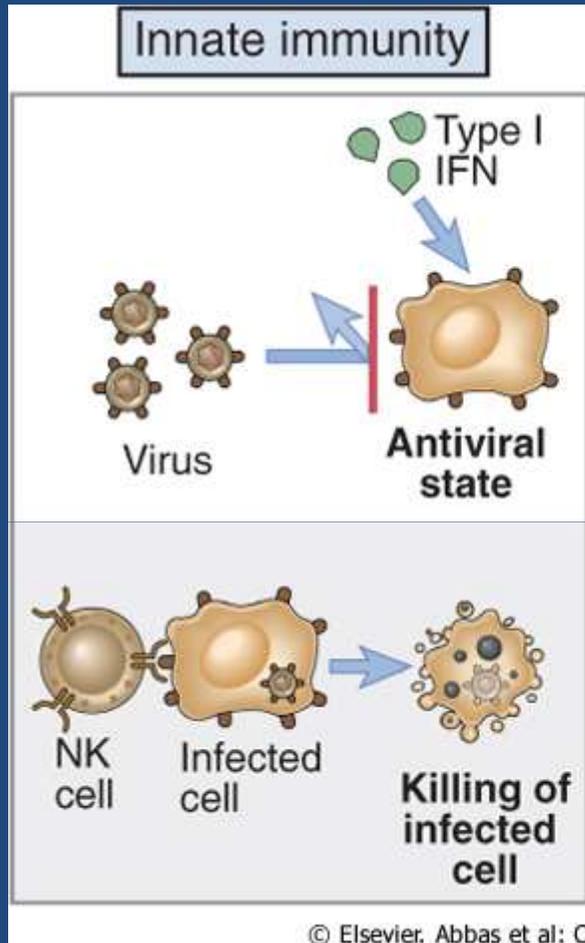


IMMUNITA' INNATA



IMMUNITA' SPECIFICA

IMMUNITA' INNATA ANTIVIRALE

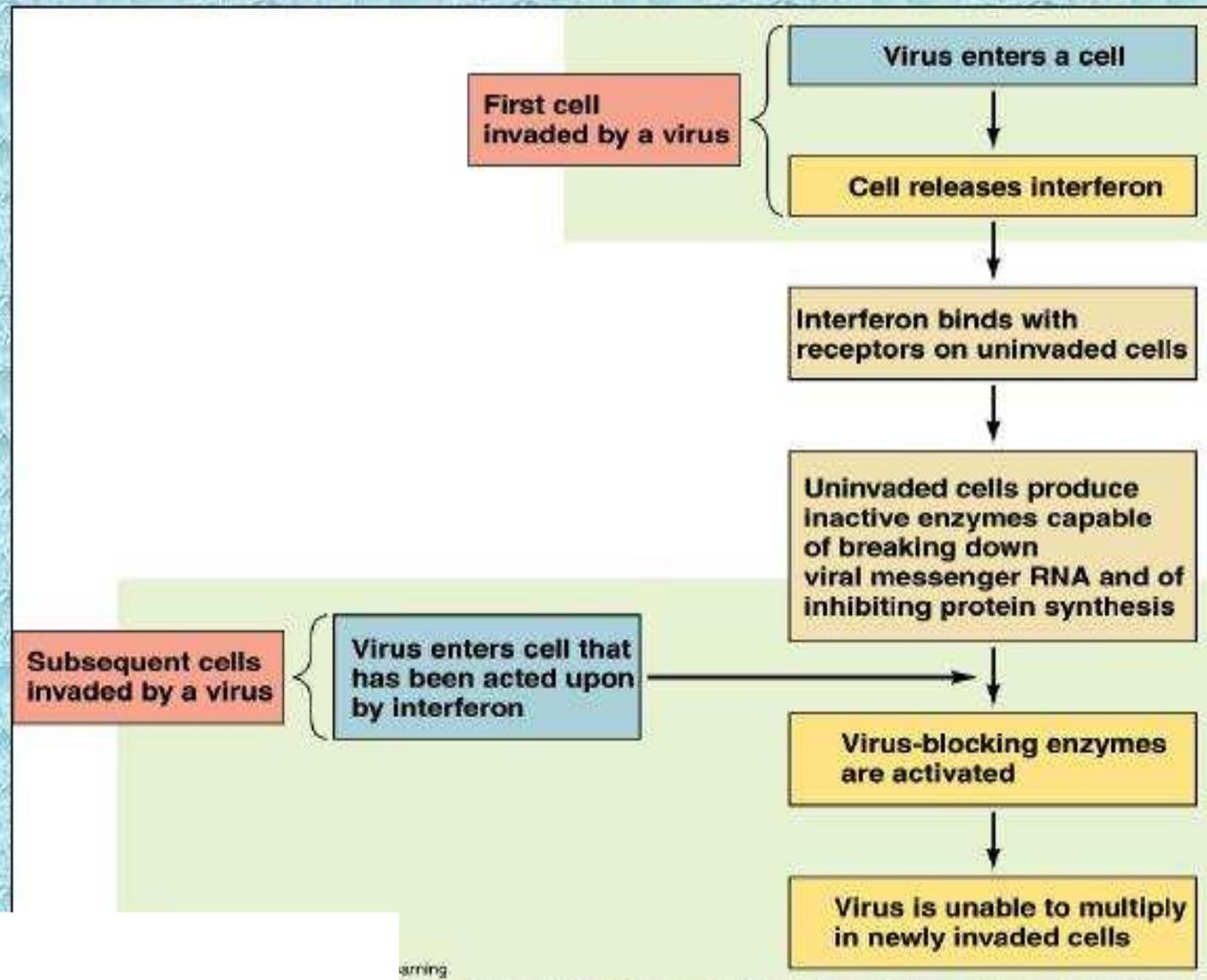


© Elsevier. Abbas et al: Ce

Immunità innata

E' costituita essenzialmente dalla cellule NK, che uccidono le cellule infettate e secernono gli IFNs

Interferon Blocks Viral Replication



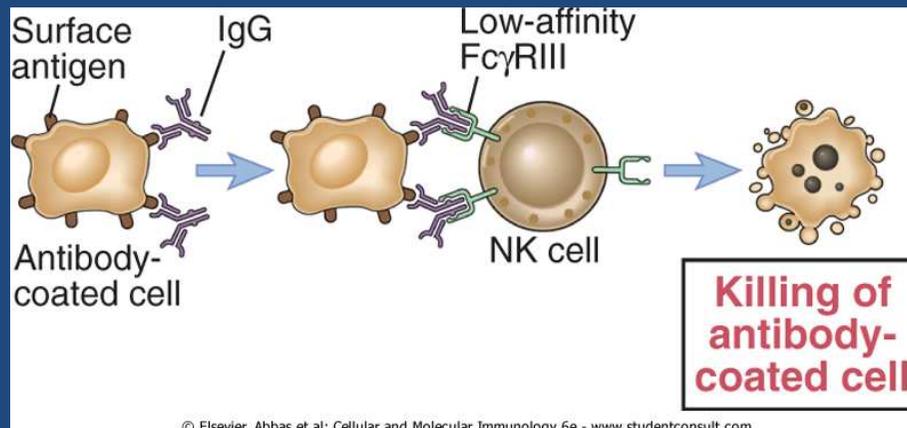
IMMUNITA' SPECIFICA ANTIVIRALE

- a) Cellulo-mediata (ruolo principale)
- b) Umoreale (ruolo secondario)

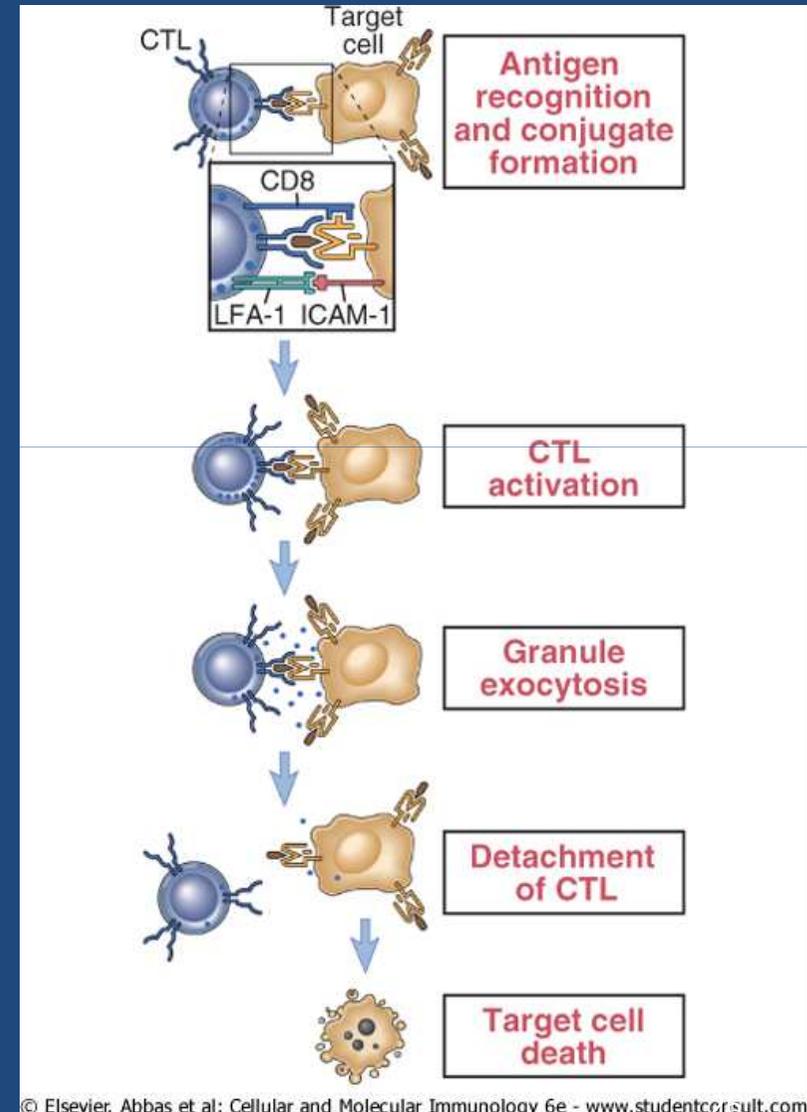
IMMUNITA' ANTI VIRALE CELLULO-MEDIATA

CITOTOSSICITA'

ADCC



© Elsevier. Abbas et al: Cellular and Molecular Immunology 6e - www.studentconsult.com



© Elsevier. Abbas et al: Cellular and Molecular Immunology 6e - www.studentconsult.com

IMMUNITA' UMORALE ANTIVIRALE

Gli **Anticorpi** distruggono direttamente le particelle virali tramite:

i- Aggregazione dei virus ed **opsonizzazione**

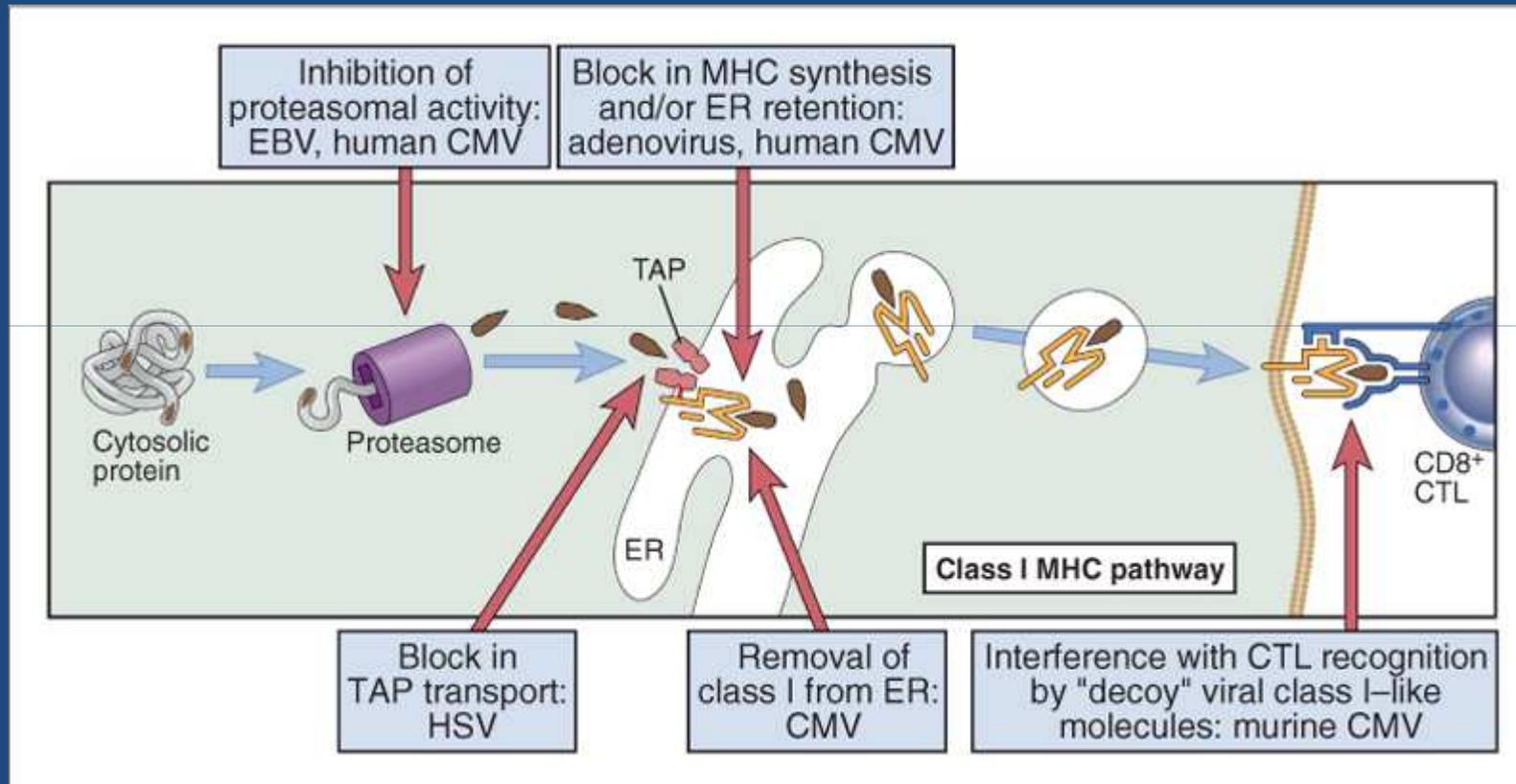
ii- **Lisi** mediata dal **Complemento**

iii- **Neutralizzazione**

-gli Ab circolanti (IgG) prevengono l'attacco dei virus liberi ai recettori presenti sulle cellule sensibili, es. Polio, morbillo, rosolia

- le IgA secretorie neutralizzano l'infettività dei virus nei confronti delle mucose, es. influenza

ESEMPI DI RESISTENZA DI ALCUNI VIRUS



IMMUNITA' CONTRO I PARASSITI

Immunità contro i parassiti

Immunità innata



Fagocitosi e complemento (via alternativa)

Immunità acquisita



Immunità cellulo-mediata
(attivazione dei macrofagi da parte del $\text{INF-}\gamma$ prodotto dai Th1)

Immunità acquisita verso gli elminti

La difesa immunitaria contro le infezioni elmintiche è mediata dalle cellule Th2 attivate che



producendo IL-4 inducono lo scambio isotipico verso le IgE



producendo IL-5 stimolano la maturazione degli eosinofili e ne prolungano la vita

Meccanismi di elusione della risposta immune

Parassita	Meccanismo
Tripanosoma, Plasmodium	Variazione antigenica
Schistosomi	Resistenza ai T citotossici e al complemento
Tripanosomi, Filaria	Inibizione della risposta immune
Entamoeba	Ag in forma solubile

VACCINI E VACCINAZIONI

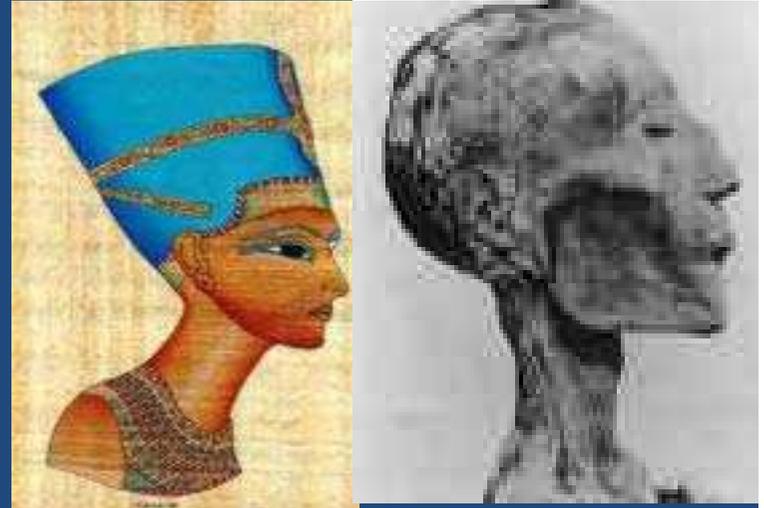


LE VACCINAZIONI

Le vaccinazioni rappresentano uno dei più efficaci strumenti preventivi per il controllo delle malattie infettive

Un po' di storia

Il virus del vaiolo probabilmente è apparso per la prima volta in Africa intorno al 10.000 a.C. Le prime notizie della malattia si hanno all'epoca di Ramses V. Il faraone stesso ne sarebbe stato una vittima illustre, come testimoniano i segni sul volto della mummia.



“Il male non colpisce mai due volte: o almeno l'eventuale ricaduta non è letale”. Con queste parole **Tucidide osservava che chi si ammalava e sopravviveva all'epidemia che si era diffusa ad Atene nel 430 a.C. ne diventava immune.**

Un po' di storia



- CINA 1000 a.C.
"VARIOLIZZAZIONE"

- INGHILTERRA 1712

**Lady Mary Wortley Motagu importa
in Europa la Variolizzazione**





Un po' di storia

• 14 maggio 1796

EDWARD JENNER

**EFFETTUA LA PRIMA
VACCINAZIONE**



Inoculation of cowpox in humans prevents smallpox disease.

I VACCINI

Il Vaccino è un preparato biologico dotato di elevato potere antigenico che induce uno stato di immunità attiva nei riguardi di un determinato microrganismo patogeno

COME AGISCE UN VACCINO

Il vaccino simula l'infezione che deve prevenire ed attiva le difese immunitarie affinché l'organismo acquisisca l'immunità senza sviluppare la malattia e le sue eventuali complicanze

DURATA DELL'IMMUNITA'

PRIMA SOMMINISTRAZIONE

- ◆ Al tempo zero si procede alla prima dose del preparato, cui seguirà lo sviluppo dell'immunità specifica nell'arco di ~ 2 settimane
- ◆ La durata dell'immunità è variabile, andando da un anno (vaccino antinfluenzale) a 10-20 anni (vaccini vivi attenuati come morbillo, parotite, rosolia)

DURATA DELL'IMMUNITA'

SECONDA SOMMINISTRAZIONE

- ◆ Per i vaccini in cui si verifica un affievolimento della risposta o per accelerare la comparsa di un quadro anticorpale stabile, si somministra una dose di richiamo o dose booster
- ◆ In questo caso, l'immunità massima si ottiene in pochi giorni, per la presenza della memoria immunitaria risalente alla prima somministrazione

REQUISITI DI UN VACCINO

INNOCUITA'

Incapacità di provocare la patologia di cui è responsabile il corrispondente microrganismo virulento

EFFICACIA

Capacità della vaccinazione di prevenire l'infezione, la malattia e le sue complicanze, che è valutabile in base alla sua capacità immunizzante e protettiva

☞ efficacia **immunizzante**

espressa dalla risposta anticorpale successiva alla stimolazione vaccinale

☞ efficacia **protettiva**

espressa dalla resistenza all'infezione di una popolazione a rischio

TIPI DI VACCINI

BATTERICI

- ✓ VIVI ATTENUATI
- ✓ UCCISI INATTIVATI
- ✓ ANATOSSINE
(o TOSSOIDI)
- ✓ ANTIGENI BATTERICI

VIRALI

- ✓ VIVI ATTENUATI
- ✓ UCCISI INATTIVATI
COMPLETI
- ✓ ANTIGENI VIRALI

VACCINI INATTIVATI (VIRALI E BATTERICI)

Costituiti da microrganismi uccisi (inattivati) con agenti fisici o chimici in modo tale da mantenerne l'integrità antigenica

VANTAGGI

non può causare, neanche in forma lieve, la malattia che previene e può essere dato anche alle persone con il sistema immunitario compromesso

SVANTAGGI

per assicurare l'immunizzazione occorre somministrare più dosi di vaccino, specialmente nel caso di vaccini batterici

Influenza - Polio (Salk) - Rabbia - Colera

ANATOSSINE (TOSSOIDI)

Vaccini costituiti da esotossine batteriche trattate con formolo che ne neutralizza il potere tossico lasciando inalterato il potere antigenico

Difterite



Tetano



VACCINI VIVENTI ATTENUATI (VIRALI E BATTERICI)

Costituiti da microrganismi interi che pur mantenendo la propria capacità di moltiplicarsi nell'organismo del vaccinato e di stimolare le sue difese immunitarie non sono in grado di dar luogo alla malattia conclamata

VANTAGGI

una o due dosi di vaccino determinano una immunità che dura tutta la vita

SVANTAGGI

non possono essere somministrati a persone con difetti del sistema immunitario (come persone affette da cancro o AIDS)

Morbillo - Parotite - Rosolia - Varicella

Tubercolosi - Febbre Tifoide - Polio (Sabin)

VACCINI SPLIT

(VIRUS FRAMMENTATI)

Vaccini costituiti da **virus frammentati** con trattamenti chimici di diversa natura al fine di rimuoverne le componenti lipidiche spesso associate a fenomeni reattivi indesiderati



Influenza

VACCINI A SUBUNITA'

Contengono solo **antigeni purificati**, solitamente **antigeni di superficie**, e non il virus intero, risultando efficaci per stimolare il sistema immunitario, senza la presenza di altre componenti del microrganismo che possono risultare tossiche e reattogene

Influenza (Emoagglutinina e Neuroaminidasi)

Meningococco

Pneumococco

Pertosse

Epatite B

Tifo

***Haemophilus influenzae* di tipo B**

VACCINI DI ULTIMA GENERAZIONE

VACCINI A DNA RICOMBINANTE

Contengono solo **antigeni purificati** solitamente superficiali, ma per il loro allestimento si utilizzano **tecniche di DNA ricombinante**, inserendo il gene per la sintesi dell'antigene in un microrganismo ospite (**Epatite B, Papilloma**)

VACCINI ANTIDIOTIPO

Vaccini sperimentali che contengono i **determinanti idiotipici** della regione variabile degli anticorpi che stimolano la produzione di Ab mimando l'antigene originale

VACCINI CON VETTORI RICOMBINANTI

Il materiale genetico proveniente dal microrganismo responsabile della malattia che si vuole prevenire viene inserito in un **vettore vaccinico** (vaccini sperimentali contro virus HIV)

ADIUVANTI PRESENTI NEI VACCINI

Nei vaccini sono presenti anche piccolissime quantità di sostanze necessarie per prevenire contaminazioni batteriche, evitare la perdita di efficacia nel tempo o potenziare la risposta immunitaria

- **ALLUMINIO** (Sali di alluminio) aumenta la stimolazione immunitaria e la produzione di anticorpi
- **ANTIBIOTICI** prevengono la crescita batterica nelle colture vaccinali (neomicina)
- **FORMALDEIDE** utilizzata per uccidere virus e batteri che possono trovarsi nelle colture usate per produrre vaccini
- **TIOMERSALE** è un conservante contenente mercurio (etilmercurio in soluzioni per lenti a contatto e spray orali)
- **Monossido di glutammato** è uno stabilizzante che mantiene inalterato il vaccino in caso di cambiamenti di temperatura, umidità, ph
- **Solfato** è uno stabilizzante, si trova anche in alcuni cibi e bevande alcoliche

Vie di somministrazione

- Percutanea (anti-vaiolo)
- Intradermica (anti-influenze)
- Intramuscolare (anti-tetnico-difterico-antipolio-Salk ecc.)
- Orale (anti-polio-Sabin)

PREPARAZIONI VACCINALI

VACCINI COMBINATI

Costituiti dall'utilizzo nella stessa preparazione di più vaccini per sfruttare le capacità del nostro sistema immunitario di riconoscere e reagire contemporaneamente a più antigeni senza interferenze, con notevoli vantaggi, quali:

- ▲ aumentare la risposta immunitaria
- ▲ ridurre il numero delle iniezioni al bambino
- ▲ ridurre la quantità totale di additivi somministrata

TRIVALENTE

- Difterite - Tetano - Pertosse
- Morbillo - Parotite - Rosolia
- Antipolio (con i tre tipi di virus)

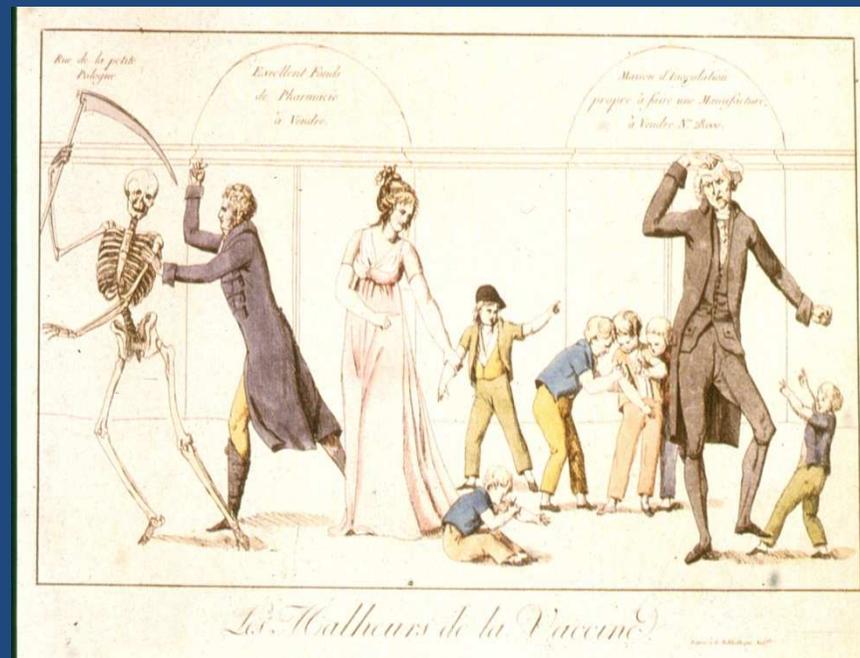
ESAVALENTE

- Difterite - Tetano - Pertosse - HBV - Polio - *Haemophilus influenzae* di tipo₂B

PREPARAZIONI VACCINALI

VACCINI ASSOCIATI

Vaccini che non possono essere inseriti nello stesso preparato per problemi di incompatibilità (varicella) o di via di somministrazione diversa (antitifica orale), ma che possono essere somministrati nella stessa seduta vaccinale





CONTROINDICAZIONI

Controindicazioni **temporanee** valide per tutti i vaccini

- ❖ **Malattia acuta febbrile ($> 38^{\circ}\text{C}$)**

Controindicazioni **permanenti** relative a situazioni particolari

- ❖ **Stati di immunodepressione**
 - ❖ Primitiva (immunodeficienze congenite)
 - ❖ Secondaria a patologie (HIV, leucemie, linfomi, tumori)
 - ❖ In seguito a trattamenti immunosoppressori farmacologici (alchilanti, antimetaboliti, radiazioni, corticosteroidi a dosaggi elevati)
- ❖ **Allergia a costituenti di vaccini** (possibili reazioni locali o sistemiche)
 - ❖ Componenti del vaccino (antigeni proteici)
 - ❖ Antibiotici (neomicina) aggiunti o residuati dalle colture cellulari
 - ❖ Conservanti e stabilizzanti

EFFETTI AVVERSI

Reazioni locali



Lievi

Dolore, rossore,
edema, indurimento,

Gravi

Rossore esteso, edema esteso,
indurimento esteso,
contrattura muscolare,
lesioni del tronco nervoso,
ascessi batterici o sterili,
emorragie intramuscolari,
ulcerazioni, necrosi tissutale

EFFETTI AVVERSI

Reazioni generali



Lievi

Febbre 38°C-39°C, cefalea, anoressia, vomito, diarrea, stipsi, esantemi, tumefazioni dei linfonodi, pallore, irritabilità

Moderate

Febbre >39°C, pianto persistente > 3 h, convulsioni

Gravi (complicazioni)

Collasso, paralisi flaccida (dopo anti-polio), manifestazioni da ipersensibilità generalizzata (anafilassi)

VACCINI E GRAVIDANZA

- 🔹 Vaccini sicuri

tetano, influenza, polio inattivato, epatite B

- 🔹 Prescritti solo raramante

antipertosse, antidifterica, antirabbica, BCG, antimeningococco, antitifo

- 🔹 Sconsigliabili

polio orale, rosolia

LE VACCINAZIONI



PERCHE' VACCINARE ?

- ◆ PREVENIRE LE INFEZIONI PIU' COMUNI (alcune malattie sono così frequenti che scegliere di non vaccinarsi significa scegliere di ammalarsi)
- ◆ PREVENIRE LE INFEZIONI CHE POTREBBERO FACILMENTE RIEMERGERE (morbillo)
- ◆ PREVENIRE LE INFEZIONI ANCORA FREQUENTI IN ALTRE PARTI DEL MONDO (polio in India o difterite in Russia)

VACCINAZIONI OBBLIGATORIE

In Italia sono **obbligatorie**, per tutti i **nuovi nati**, le seguenti vaccinazioni

Antidifterica – D

(Lg 6 giugno 1939 n°891 - Lg 27 aprile 1981 n°166)

Antitetanica – T

(Lg 20 marzo 1968 n°419)

Antipoliomielitica – IPV

(Lg 4 febbraio 1966 n°51)

Attualmente si usa il trivalente Salk che ha sostituito la trivalente Sabin usato fino al 1999 per tutto il ciclo e solo per le prime due dosi fino all'estate del 2002

Antiepatite virale B – HB

(Lg 27 maggio 1991 n°165)

VACCINAZIONI CONSIGLIATE

In Italia sono **vivamente consigliate** ma non **obbligatorie**, per tutti i **nuovi nati**, le seguenti vaccinazioni

Morbillo, Parotite, Rosolia
(somministrata al 13° mese)

Pertosse – aP
(somministrata insieme ad antidifterica ed antitetanica)

In Italia sono **consigliate**, per tutti i **nuovi nati**

vaccino contro *Haemophilus influenzae* di tipo B - Hib

Antipneumococcico – PCV

Antimenongococcico – Men C

CALENDARIO VACCINALE DELL'INFANZIA IN ITALIA

Vaccino	Età													
	nascita	3° mese ¹	4° mese	5° mese	6° mese	11° mese	13° mese	15° mese	24° mese	36° mese	5-6 anni	11-12 anni	14-15 anni	
DTP		DTaP		DTaP		DTaP					DTaP	Tdap		
IPV		IPV		IPV		IPV					IPV			
Epatite B	HB ²	HB		HB		HB								
Hib		Hib		Hib		Hib								
MPR							MPR1 ⁴					MPR2 ⁵		
PCV		PCV ³												
Men C		Men C ⁶												
Varicella							Varicella ⁷					Varicella ⁸		

Legenda

DTaP: vaccinazione antidifterico-tetanico-pertossica

Tdap: vaccino difto-tetanico-pertossico acellulare per adulti

IPV: vaccino antipoliomielitico iniettabile - inattivato

HB: vaccino antiepatite B

Hib: vaccino contro le infezioni invasive da Haemophilus influenzae b

MPR: vaccino antimorbillo-parotite-rosolia

PCV: vaccino pneumococcico coniugato eptavalente

Men C: vaccino meningococcico C coniugato