

# IL sistema immunitario

## FUNZIONI PRINCIPALI

### •DIFESA CONTRO LE INFEZIONI CAUSATE DA PATOGENI ESTERNI

Riconoscere la presenza di microorganismi potenzialmente pericolosi e prevenire o limitare la loro diffusione.

Eradicare l'infezione

### •DIFESA CONTRO I TUMORI

Riconoscere la presenza di cellule trasformate e distruggerle per prevenire o rallentare la crescita tumorale

## CARATTERISTICHE DEL SI

La caratteristica principale del SI è la capacità di distinguere: Costituenti propri (**SELF**) da Costituenti alterati Patogeni (**NON SELF**)

Con la finalità di essere **TOLLERANTE** nei confronti del SELF e di **REAGIRE** solo contro il NON SELF

# PATOGENO

*Pathos (malattia) Geno (generare)*

*Si definisce patogeno qualsiasi fattore, animato o inanimato, capace di produrre malattie per processi di continua irritazione come ad esempio batteri, virus, funghi*

**I microrganismi patogeni** (detti anche semplicemente agenti patogeni) sono agenti biologici responsabili dell'insorgenza della condizione di malattia nell'organismo ospite e si distinguono in:

**Virus**

**Procarioti: batteri**

**Eucarioti: miceti e protozoi**

La patogenicità (ovvero la capacità generica di determinare uno stato morboso) è definita da due fattori fondamentali:

**VIRULENZA** ed **INVASIVITA'**

La **virulenza** indica la maggiore o minore capacità di generare malattia;

**L'invasività** è la capacità di invadere i tessuti dell'ospite e moltiplicarsi all'interno e a sua volta dipende da una serie di fattori quali:

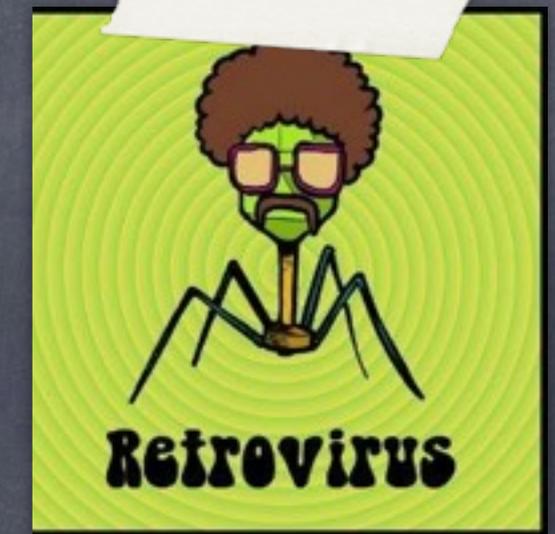
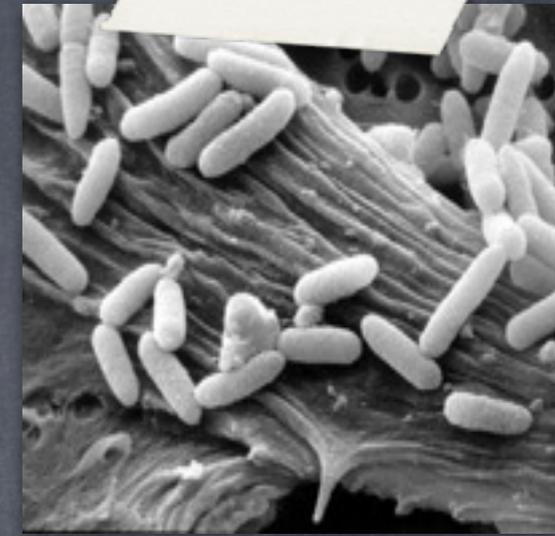
- Adesività, cioè la capacità del patogeno di legarsi con le sue strutture esterne superficiali ai siti recettoriali delle cellule dell'ospite;
- Produzione di enzimi extracellulari che facilitano la distruzione dei tessuti dell'ospite;
- Produzione di sostanze antifagocitarie o presenza di capsula antifagocitaria, che consentono al patogeno di resistere ai meccanismi di difesa dell'ospite.

La malattia infettiva appare quindi la conseguenza dell'interazione tra il patogeno ed i sistemi di difesa specifici (risposta immunitaria) ed aspecifici (infiammazione) dell'ospite; sulla base di questo concetto è possibile riconoscere:

patogeni obbligati: la loro presenza nell'ospite determina sempre la malattia (ad esempio Pneumococco responsabile della polmonite lobare franca);

patogeni facoltativi od opportunisti: determinano la malattia solo nell'ospite immunocompromesso o immunodepresso (come nel caso delle infezioni da Pseudomonas).

# MICROORGANISMI PATOGENI



The immune system protects against four classes of pathogen		
Type of pathogen	Examples	Diseases
Bacteria	<i>Salmonella enteritidis</i> <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Food poisoning Tuberculosis
Viruses	Variola Influenza HIV	Smallpox Flu AIDS
Fungi	<i>Epidermophyton floccosum</i> <i>Candida albicans</i>	Ringworm Thrush, systemic candidiasis
Parasites protozoa  worms	<i>Trypanosoma brucei</i> <i>Leishmania donovani</i> <i>Plasmodium falciparum</i> <i>Ascaris lumbricoides</i> <i>Schistosoma mansoni</i>	Sleeping sickness Leishmaniasis Malaria Ascariasis Schistosomiasis

Figure 1-2 The Immune System, 2/e (© Garland Science 2005)

# TIPICI DI IMMUNITA'

Il sistema immunitario comprende:

## L'IMMUNITA' INNATA o NATURALE

Rappresenta la prima linea di difesa e sfrutta meccanismi che sono gli stessi indipendentemente dal tipo di patogeno.

Ha la funzione di limitare l'infezione.

## L'IMMUNITA' ACQUISITA o ADATTATIVA,

Interviene tardivamente sulla base dei segnali delle risposte naturali e con meccanismi diversi a seconda del tipo di patogeno.

Ha la funzione di eliminare l'infezione e conferire protezione.

Le principali caratteristiche dell'immunità acquisita sono la

**SPECIFICITA'** e la

**MEMORIA** (cioè la capacità di ricordare l'incontro con il patogeno e di rispondere in maniera più rapida e potente ad un secondo eventuale incontro).

# IMMUNITA' INNATA

La risposta immunitaria **INNATA** si attua attraverso una serie di meccanismi di difesa

- *non specifici*
- *evoluzionisticamente antichi*
- *presenti fin dalla nascita (già prima dell'esposizione all'antigene)*

Rappresenta la prima vera barriera di difesa dell'organismo agli agenti patogeni, e a livello temporale è la prima ad attivarsi (poche ore dopo l'incontro con il patogeno).

Essa comprende:

## Difese fisiche

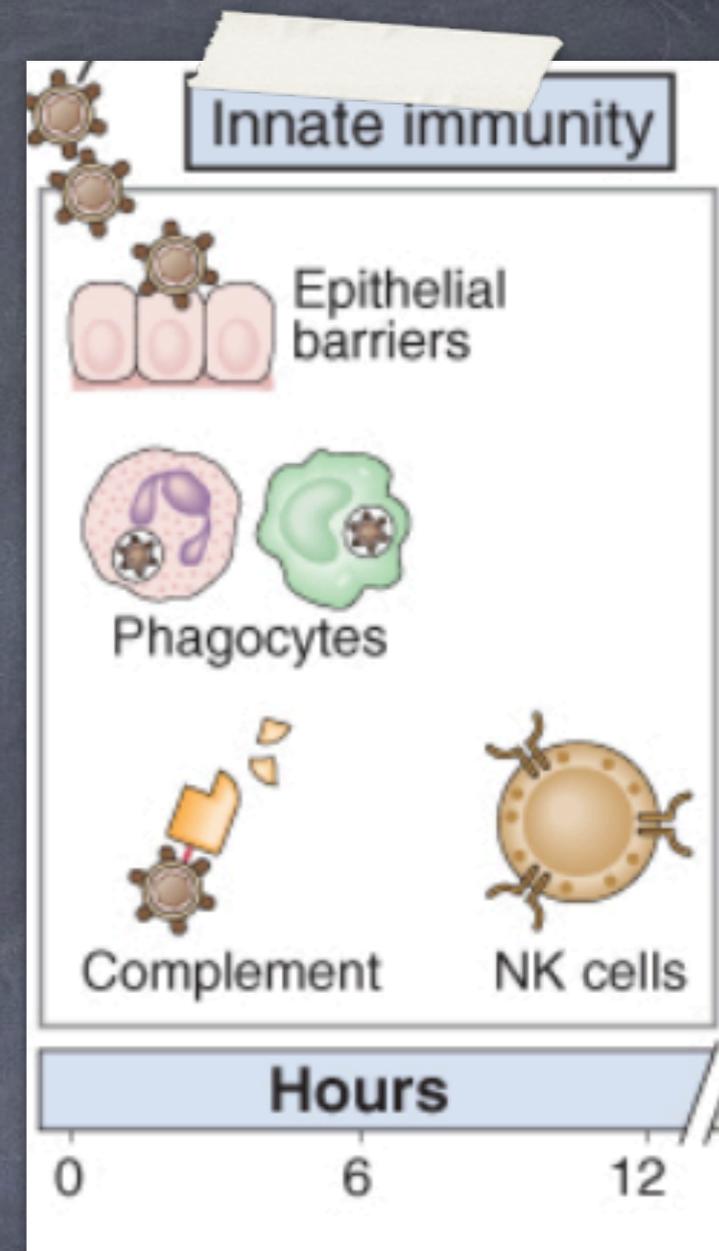
pelle  
muco  
mucose

## Difese chimiche/umorali

Enzimi (eg secrezioni esocrine quali saliva, lacrime ecc.)  
Mediatori infiammazione  
Complemento

## Difese cellulari

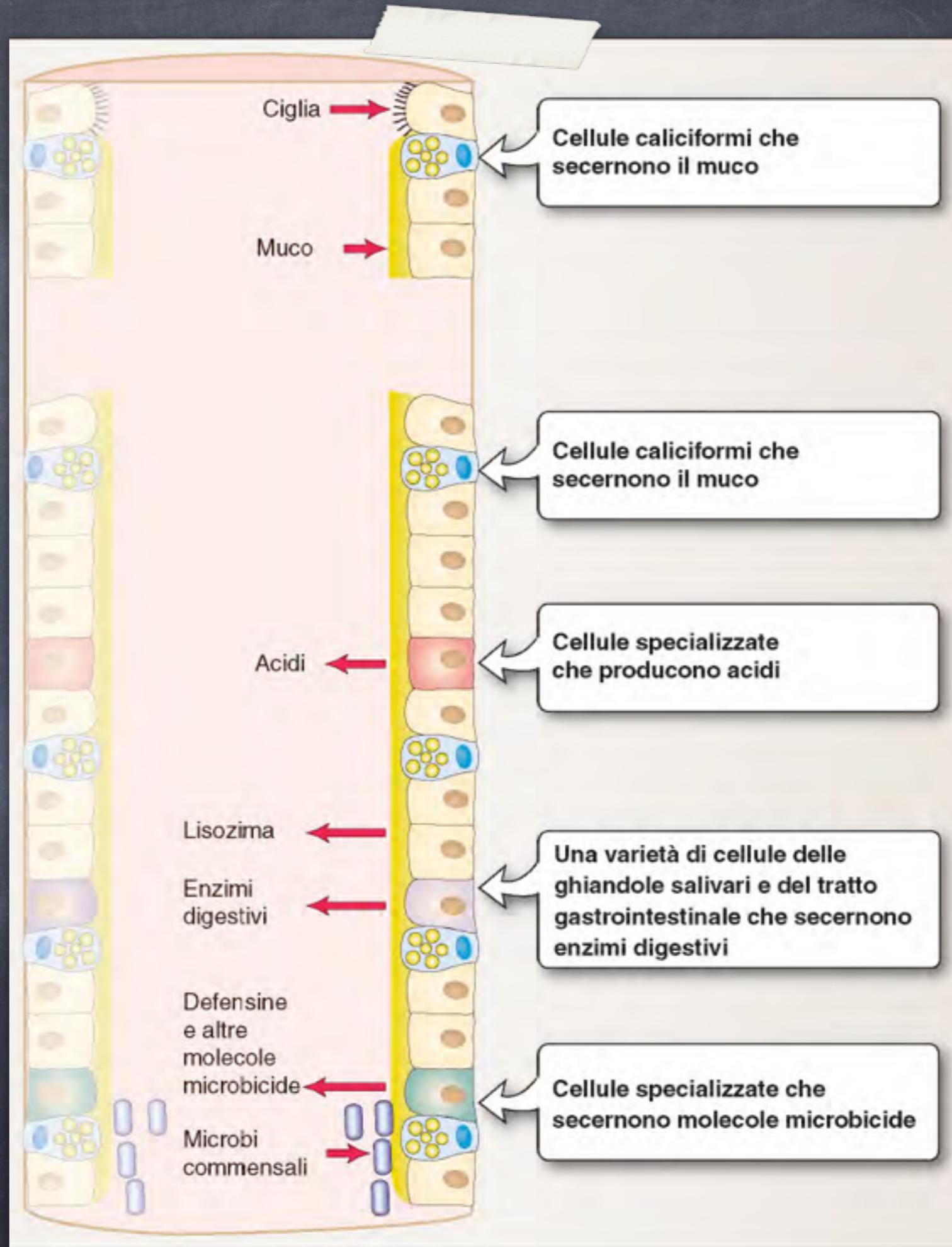
Fagociti (macrofagi, neutrofili e cellule dendritiche), eosinofili, basofili e cellule natural killer



# DIFESE FISICHE e CHIMICHE

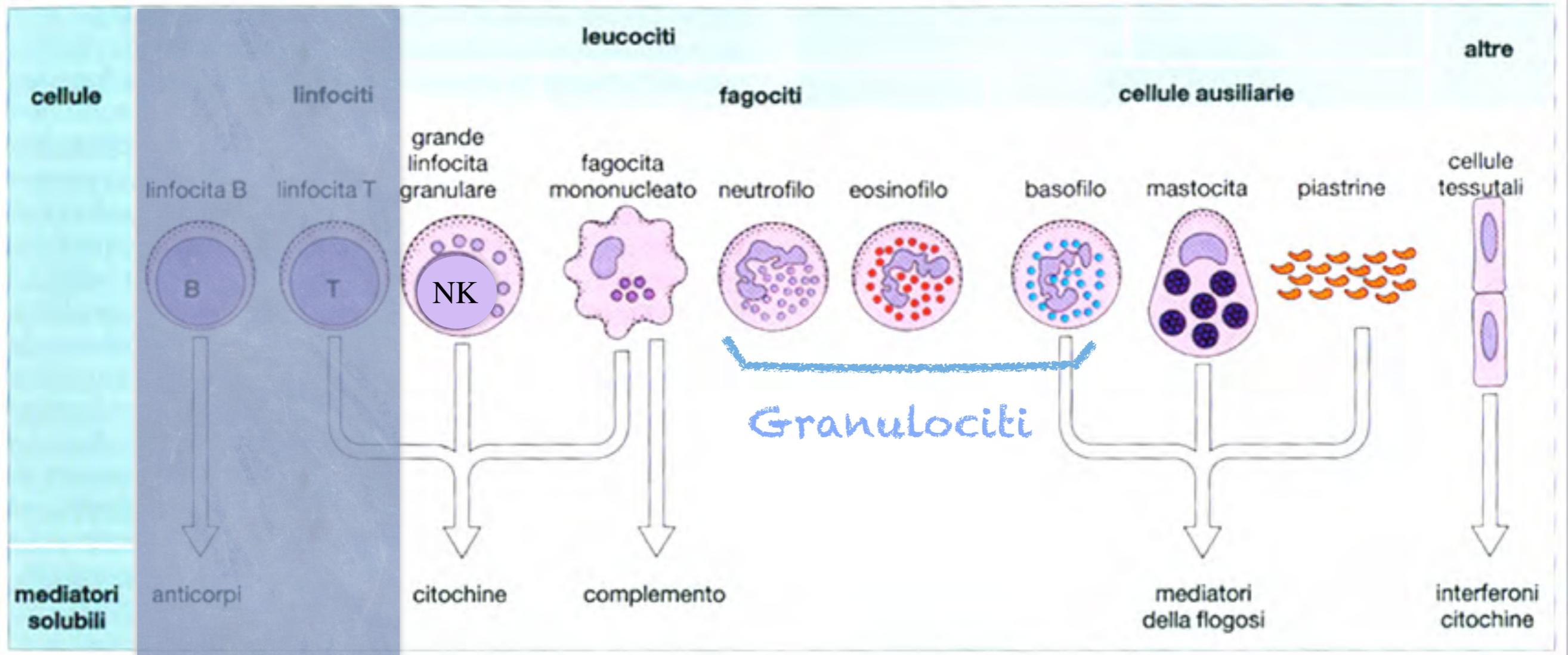
Le **BARRIERE EPITELIALI** rappresentano il primo fronte delle difese immunitarie.

Grazie alla presenza di cellule specializzate secernono sostanze microbicide e mucose che impediscono ai patogeni di entrare a contatto con l'organismo

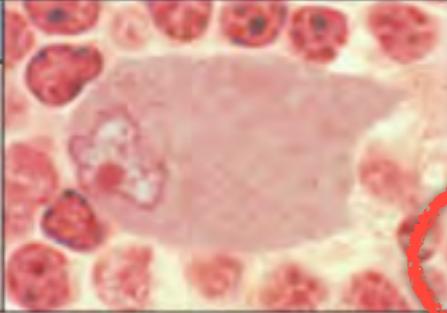


# DIFESE CELLULARI

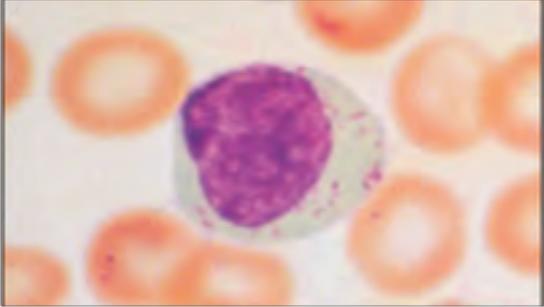
## Componenti del sistema immunitario



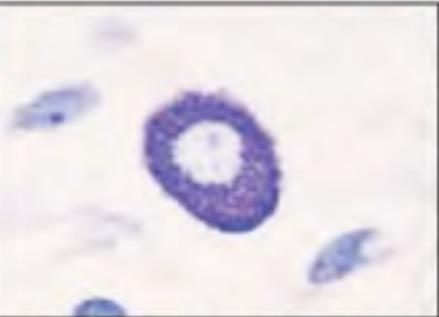
# DIFESE CELLULARI

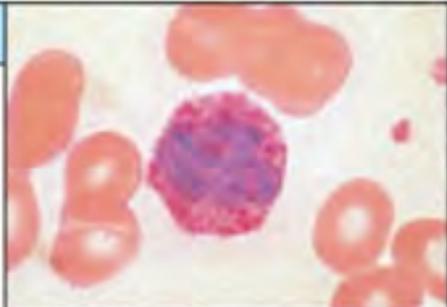
<b>Macrophage</b>		Phagocytosis and activation of bactericidal mechanisms <b>Antigen presentation</b>
-------------------	---	---

<b>Neutrophil</b>		Phagocytosis and activation of bactericidal mechanisms
-------------------	---	--

<b>Natural killer (NK) cell</b>		
---------------------------------	---	--

<b>Eosinophil</b>		Killing of antibody-coated parasites
-------------------	--	--------------------------------------

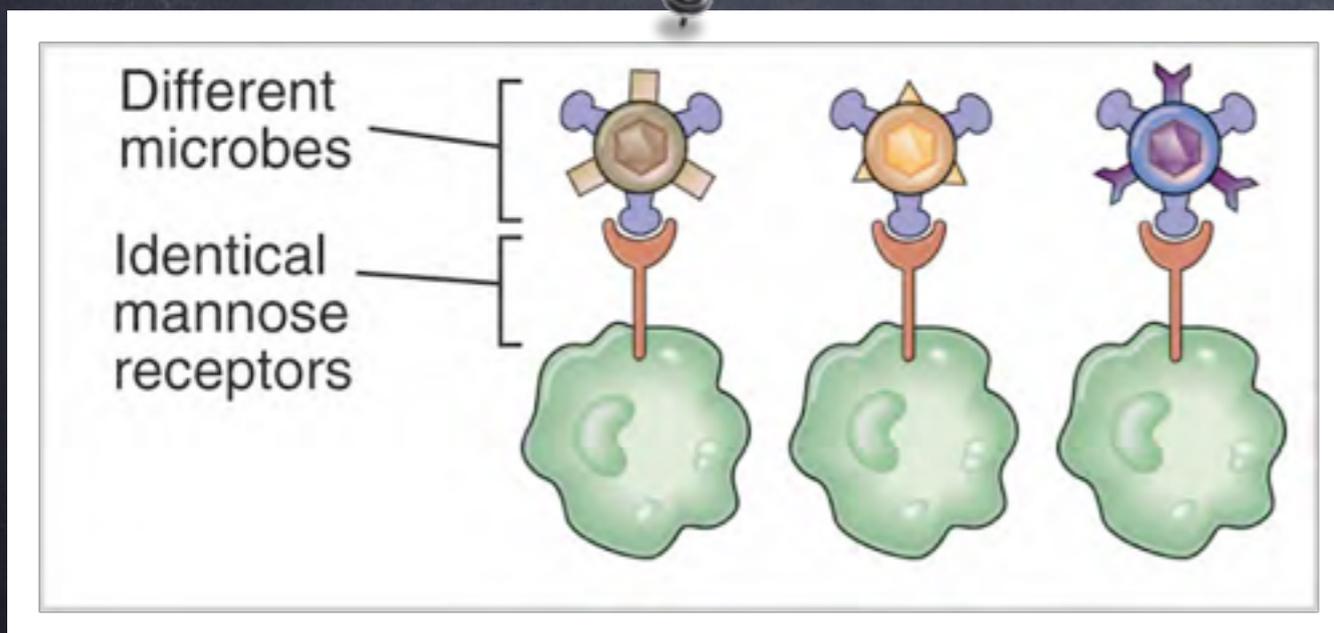
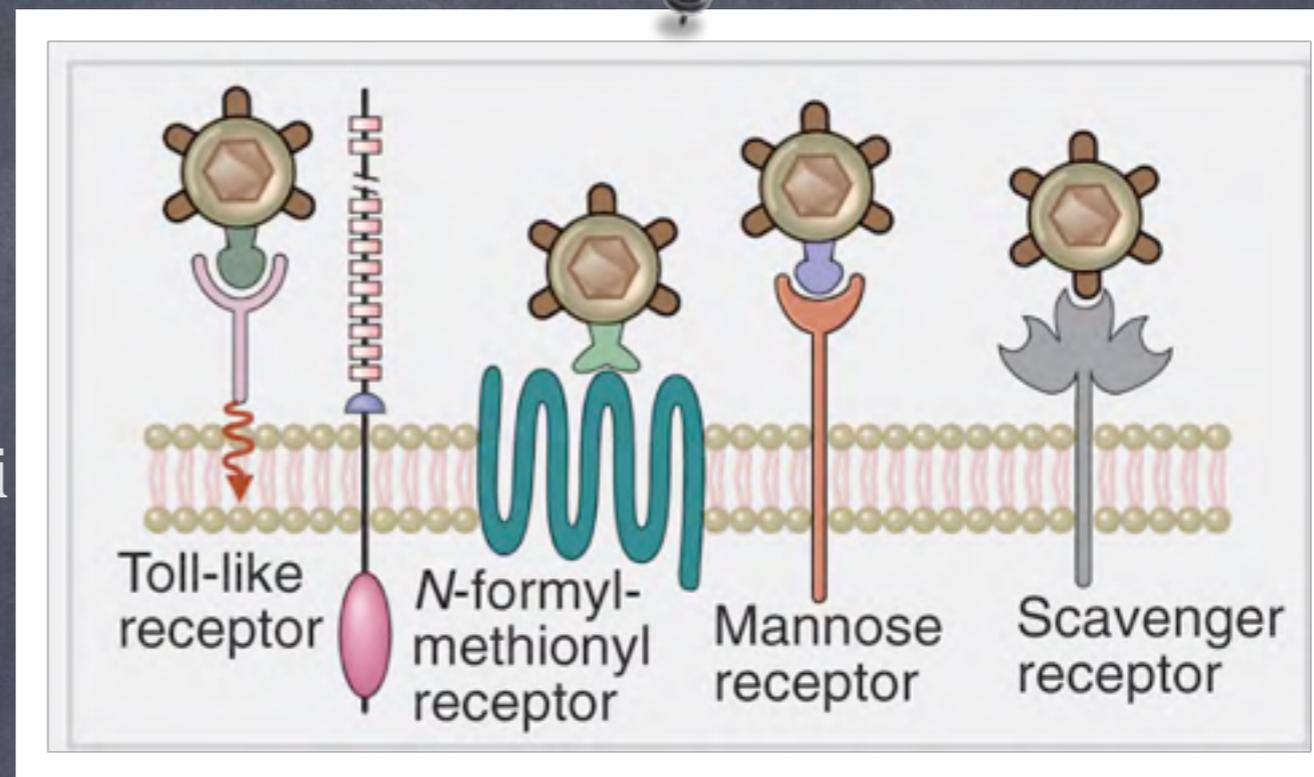
<b>Mast cell</b>		Release of granules containing histamine and other active agents
------------------	---	--

<b>Basophil</b>		Unknown
-----------------	---	---------

<b>Dendritic cell</b>		Antigen uptake in peripheral sites <b>Antigen presentation in lymph nodes</b>
-----------------------	---	--

# MECCANISMO DI RICONOSCIMENTO DEL PATOGENO

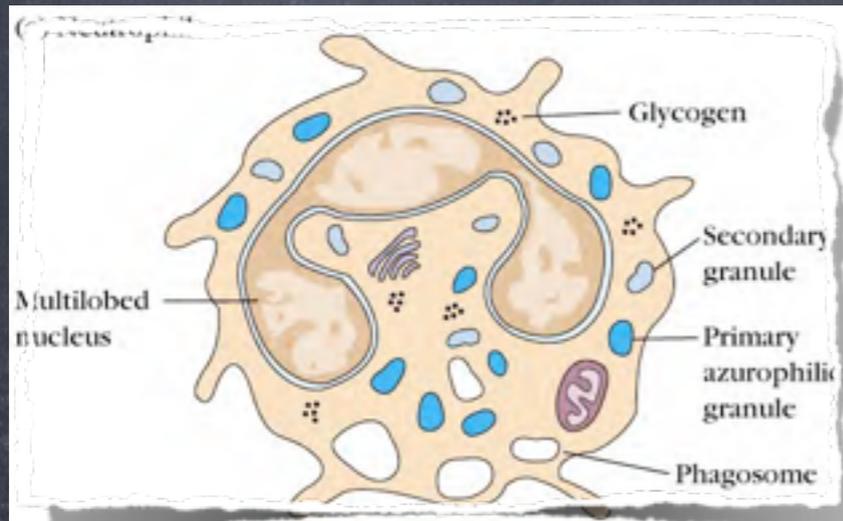
Il riconoscimento è operato da **recettori specifici** per strutture molecolari dei patogeni che non sono espresse dalle cellule di mammifero (profili molecolari). Ogni cellula esprime diversi tipi di recettori ed è pertanto capace di riconoscere profili molecolari diversi.



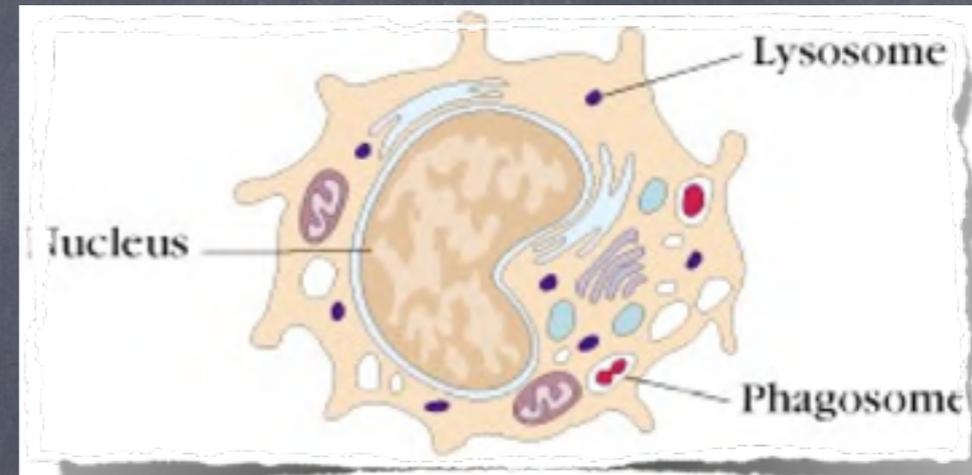
Microorganismi diversi condividono gli stessi profili molecolari e possono pertanto essere riconosciuti dallo stesso tipo di recettore.

# CELLULE ADDETTE ALLA FAGOCITOSI

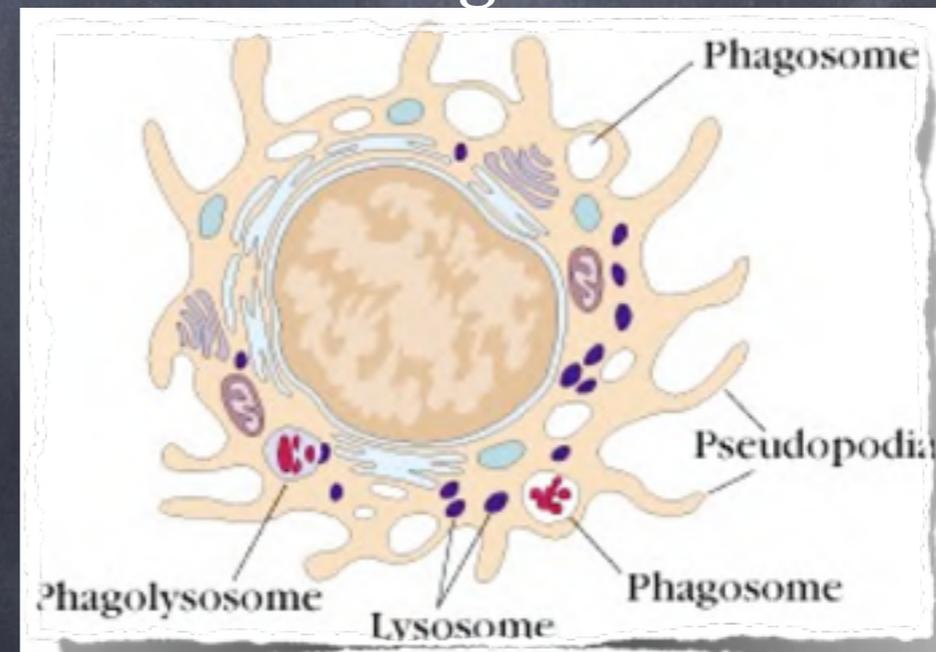
## Granulociti neutrofili (Circolanti)



## Monociti circolanti

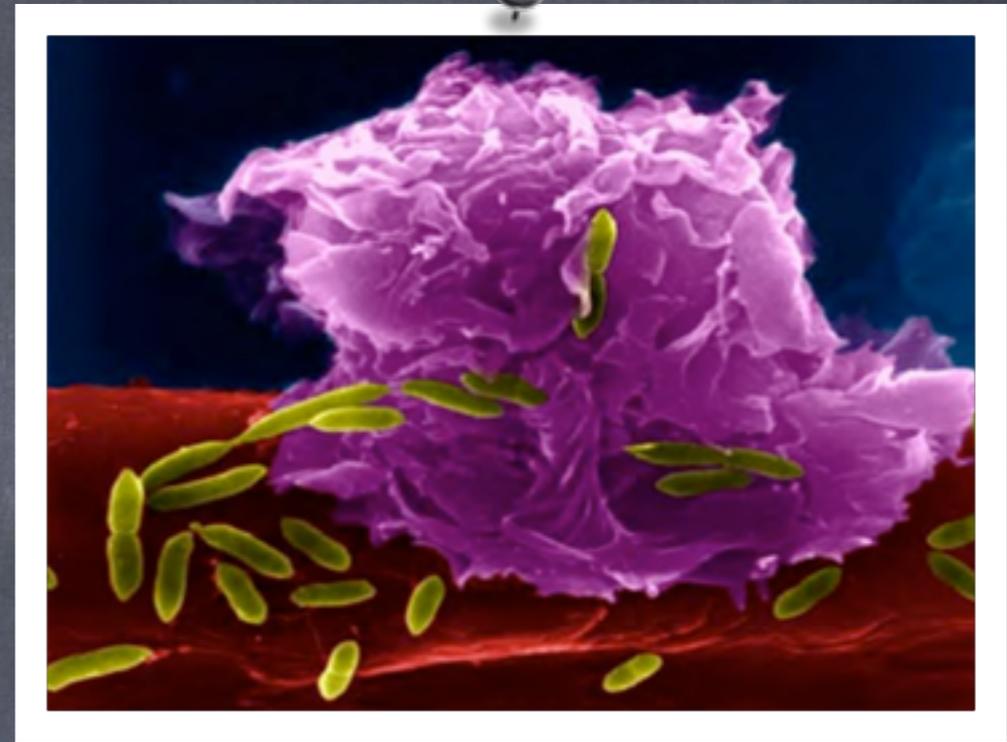
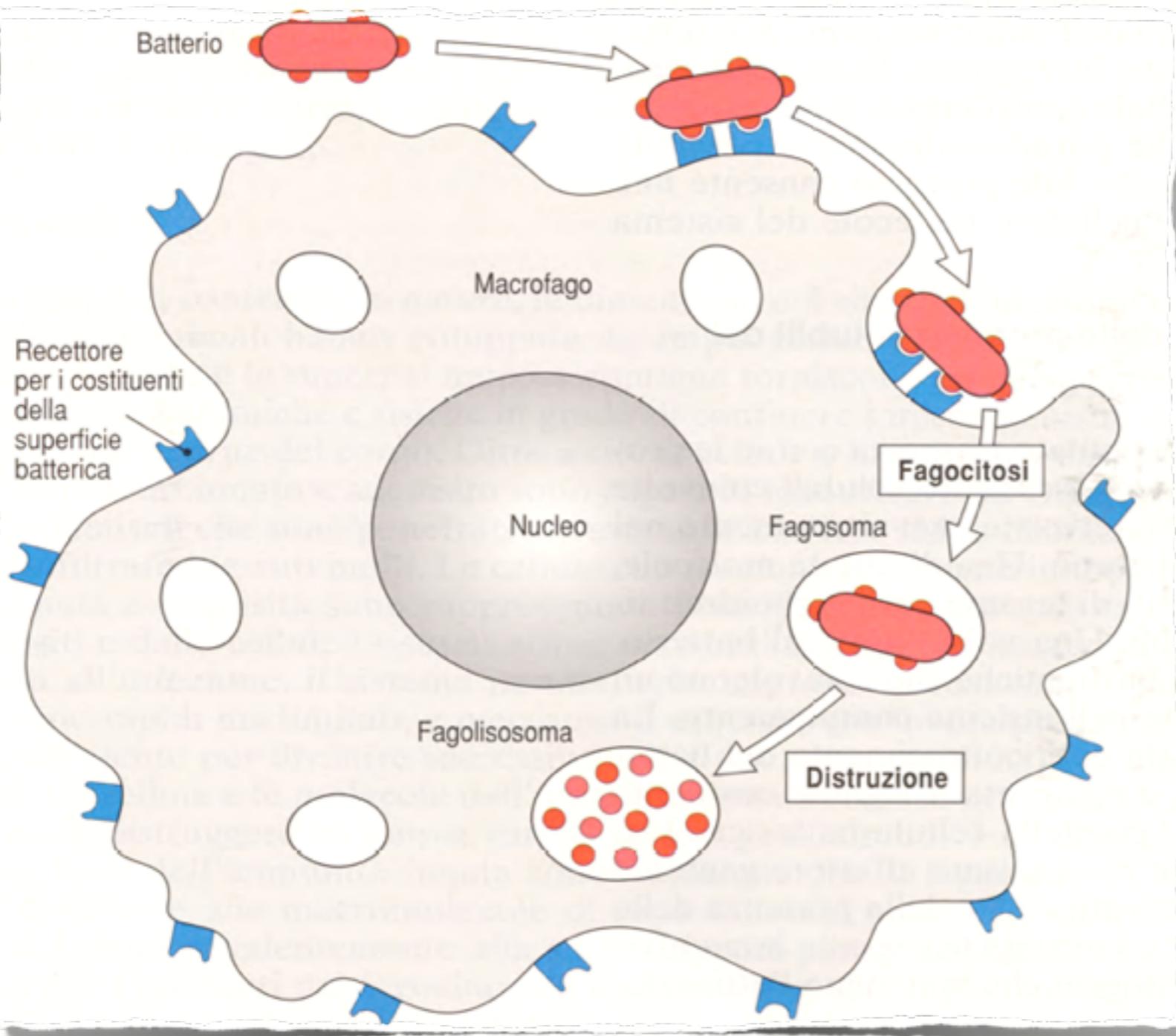


## Macrofagi tissutali



Aumento di dimensioni di 5-10 volte  
Aumento del numero di organelli (lisosomi)  
Aumento della capacità fagocitica

# FAGOCITOSI



# IMMUNITA' INNATA

## CARATTERISTICHE

- Capacità di rispondere ad un **vasto** numero di agenti patogeni grazie al riconoscimento di un limitato numero di profili molecolari non-self estremamente diffusi in natura (come LPS, glicani ricchi in mannosio, RNA a doppia elica, ecc.).
- La **rapidità di risposta** dovuta a meccanismi di riconoscimento presenti uniformemente su tutti i componenti dell'immunità aspecifica e sono completamente determinati a livello genetico senza alcun bisogno di processi maturativi di tipo epigenetico (cfr. immunità specifica).

## LIMITI

- Efficacia *non* sempre ottimale
- L'incapacità di adattarsi alle **contromisure** sviluppate dai microrganismi patogeni
- La scarsa capacità di **discriminazione** tra self e non-self, che determina lo sviluppo di danni tissutali spesso sproporzionati rispetto all'entità dello stimolo immunogeno (infezione).

# Invasione microbica:

cosa fanno le cellule dell'immunità innata che riconoscono il patogeno?

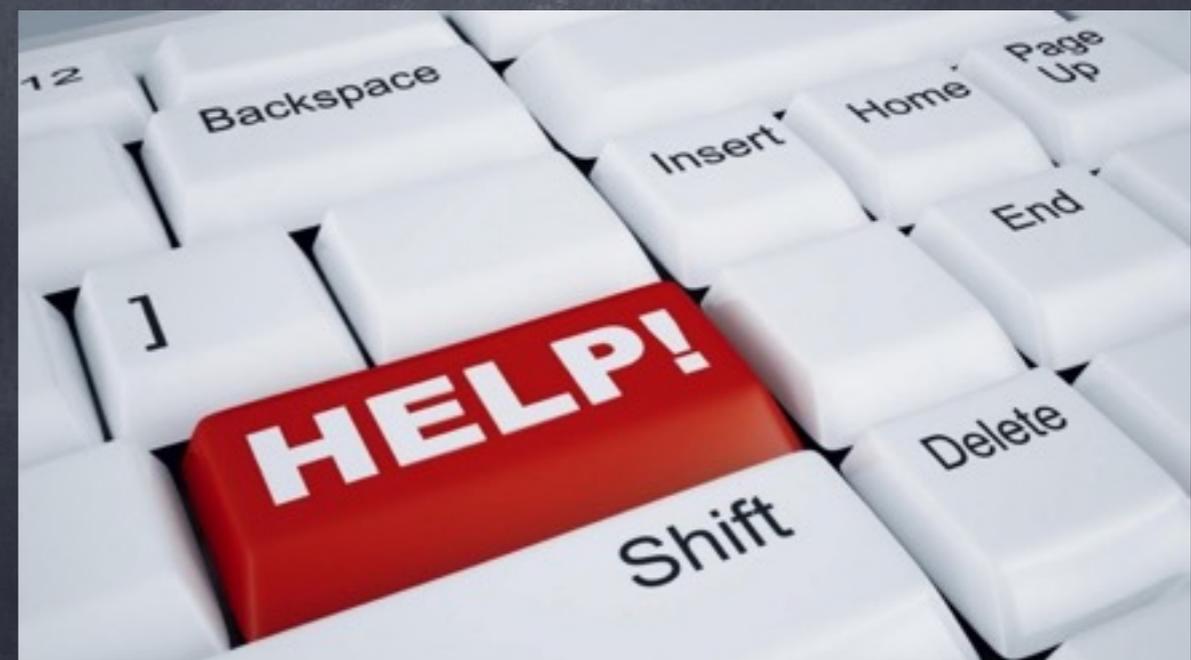


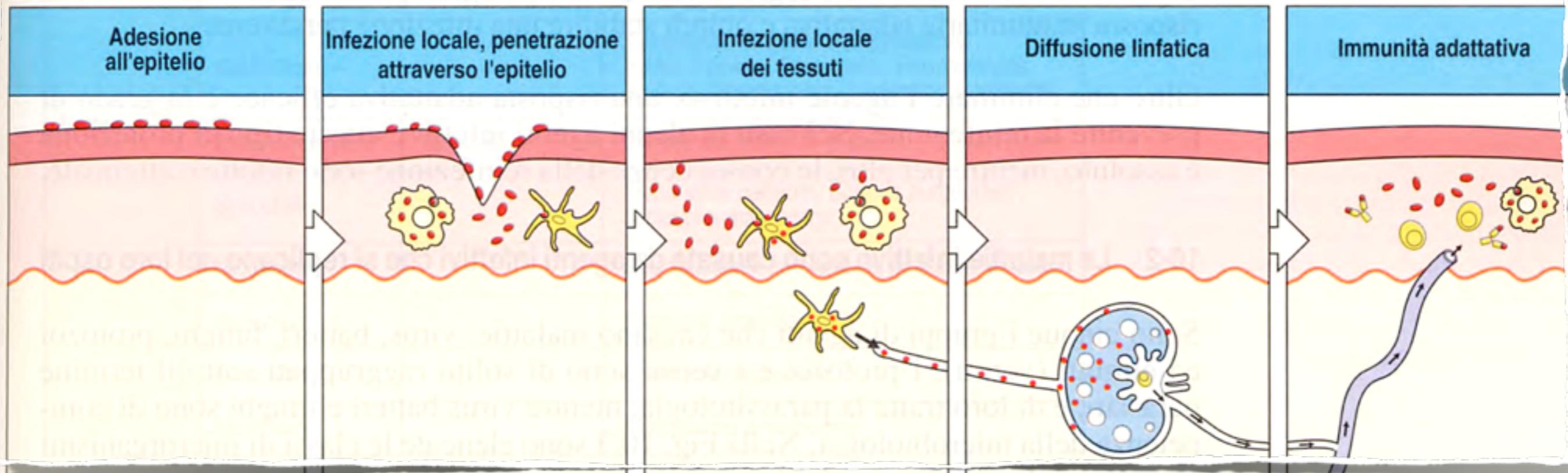
- **FAGOCITANO**

- **UCCIDONO**

(e nel caso in cui non riescano ad eradicare l'infezione)

- **CHIEDONO AIUTO**





I patogeni  
superano  
la barriera

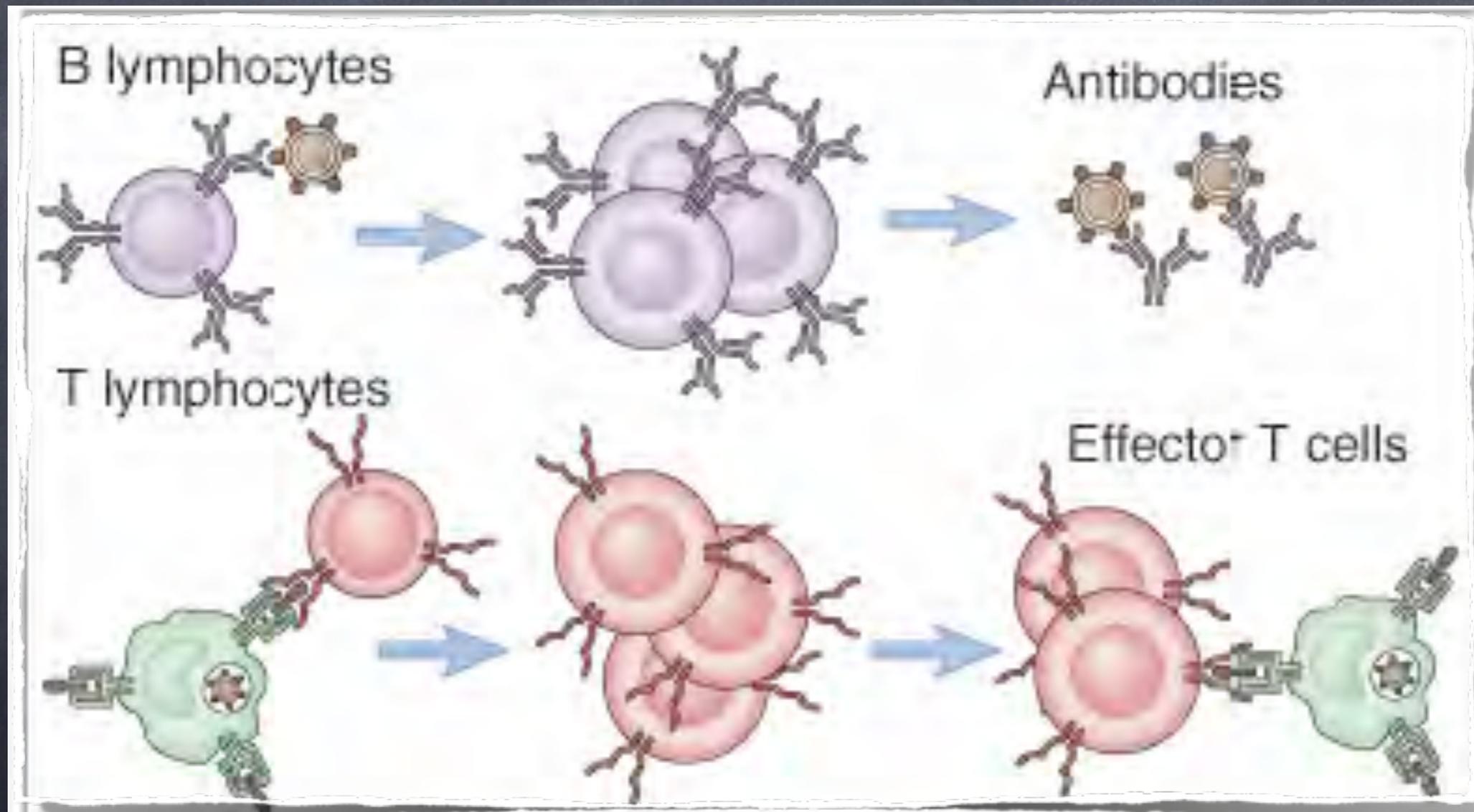
Gli antigeni  
raggiungono  
gli organi linfoidi

RISPOSTA INNATA

RISPOSTA ADATTATIVA

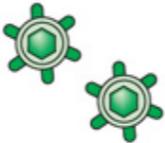
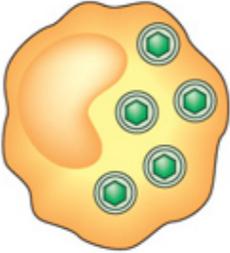
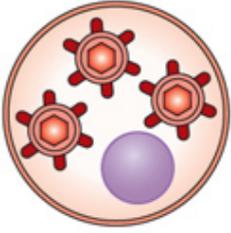
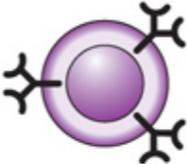
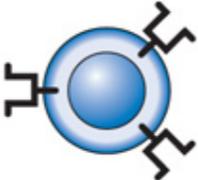
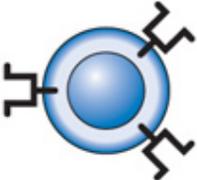
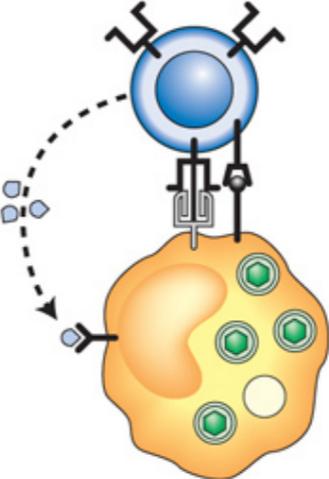
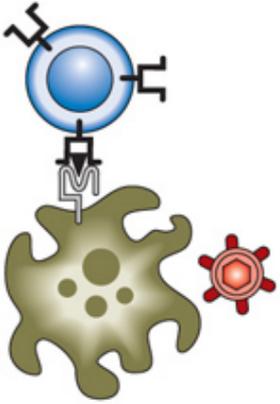
# IMMUNITA' ADATTATIVA

- Immunità umorale
- Immunità cellula-mediata



# Immunità umorale Linfociti B

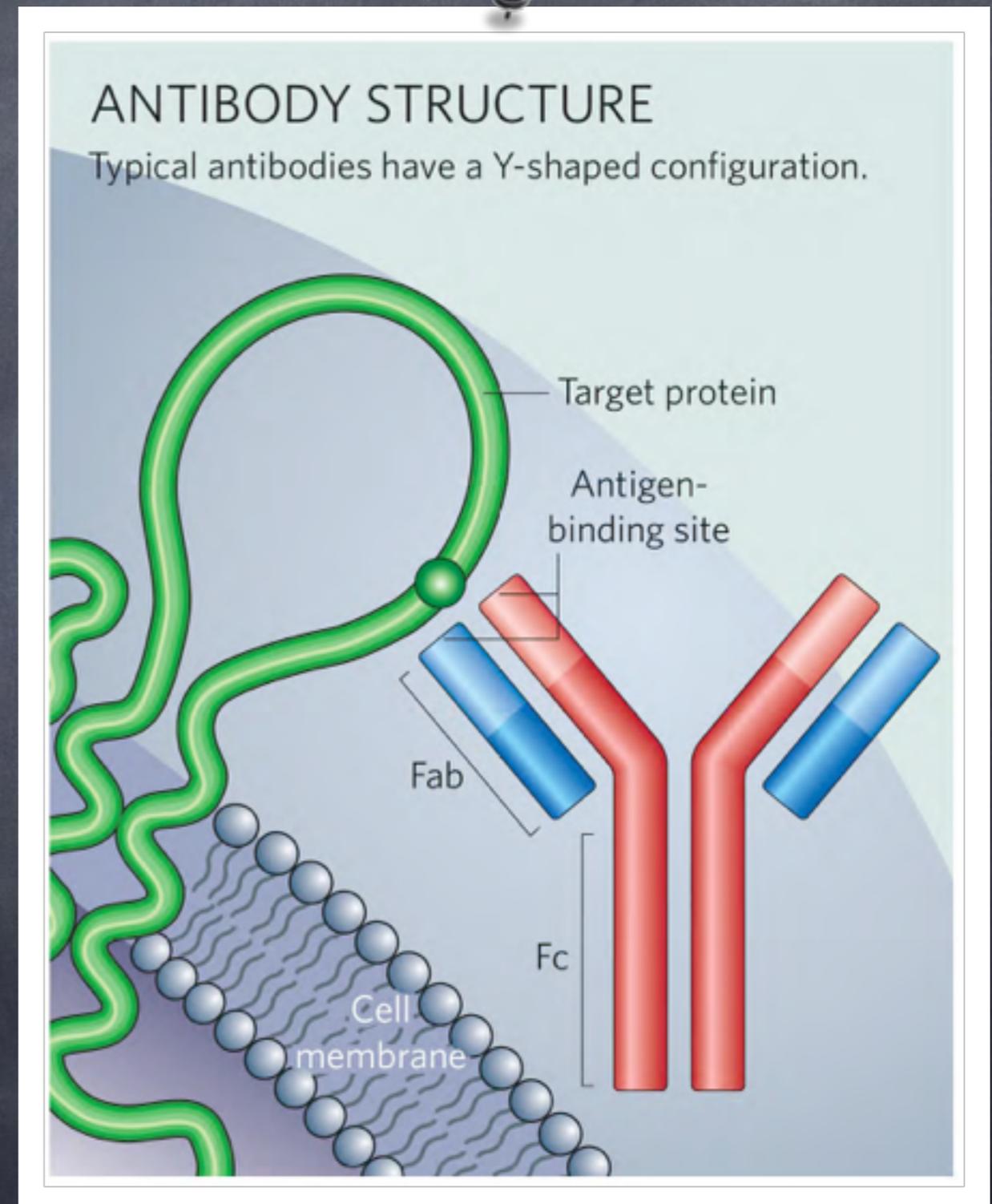
# Immunità cellula-mediata Linfociti T

	immunità umorale	immunità cellulo-mediata	
microbo	 microbi extracellulari	 microbi fagocitati all'interno di un macrofago	 microbi intracellulari (per es., virus) che si replicano in una cellula infettata
linfociti responsivi	 linfocita B	 linfocita T helper	 linfocita T citotossico
meccanismo effettore	 anticorpi secreti	 Attivazione dei macrofagi	 Uccisione delle cellule infettate
funzioni	<b>blocco dell'infezione ed eliminazione dei microbi</b>	<b>attivazione dei macrofagi e uccisione dei microbi fagocitati</b>	<b>uccisione delle cellule infettate ed eliminazione dei serbatoi di infezione</b>

**Immunità umorale:** generazione di anticorpi. Efficace quando il patogeno è nel tessuto ma non si è ancora stabilito all'interno delle singole cellule

Il *linfocita B* rileva un patogeno esterno grazie al suo *recettore* specifico e inizia la produzione di cellule clonali che in parte saranno destinate alla *memoria immunologica* e in parte andranno a formare le *plasmacellule*.

Le plasmacellule andranno a produrre *anticorpi* che andranno a svolgere una serie di funzioni



# Le funzioni degli anticorpi

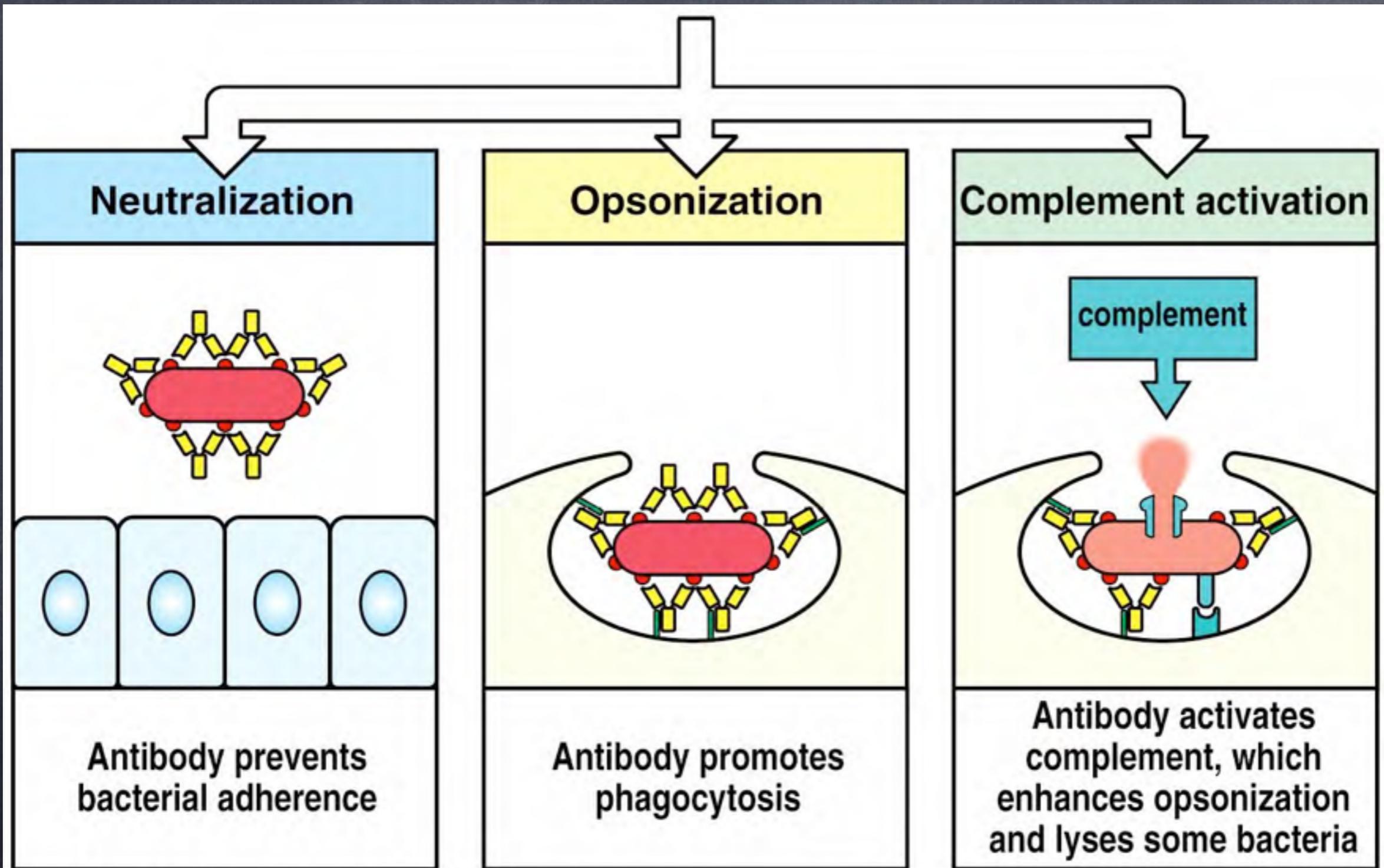
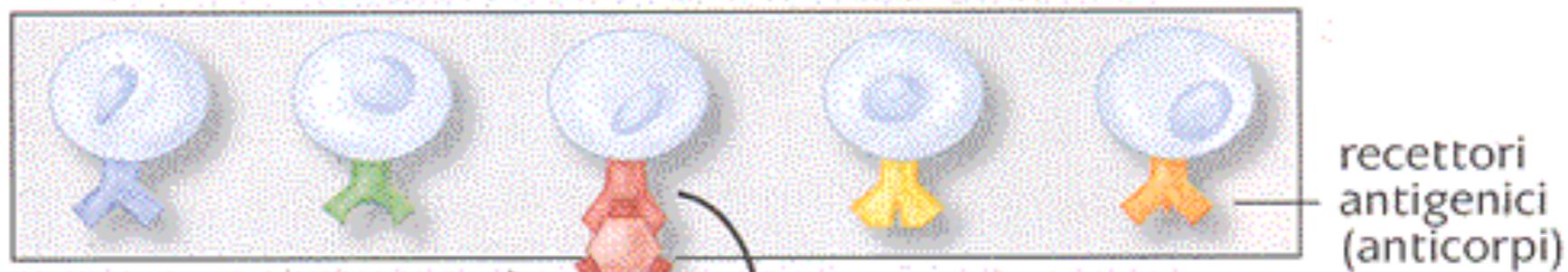


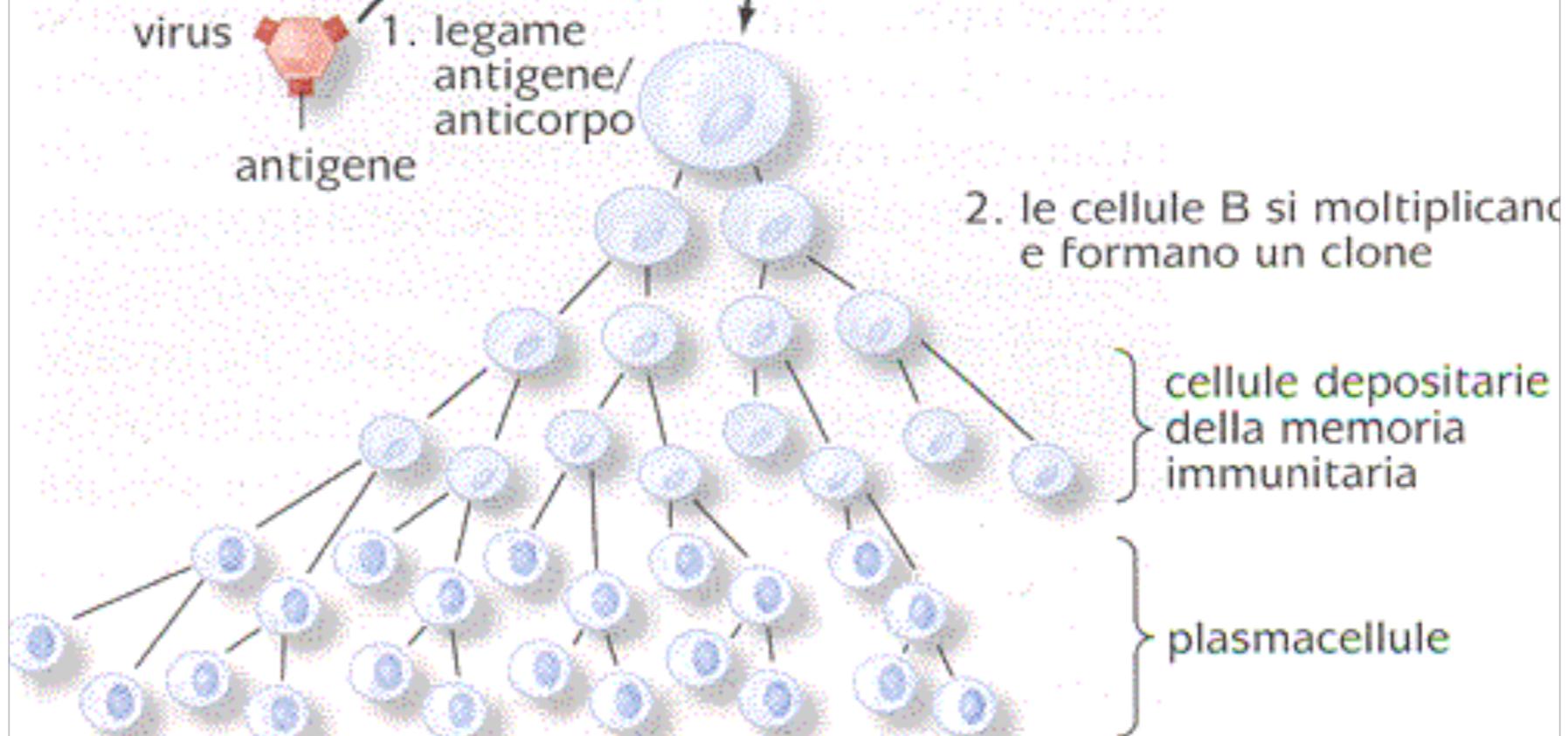
Figure 9-1 part 2 of 2 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

cellule B circolanti

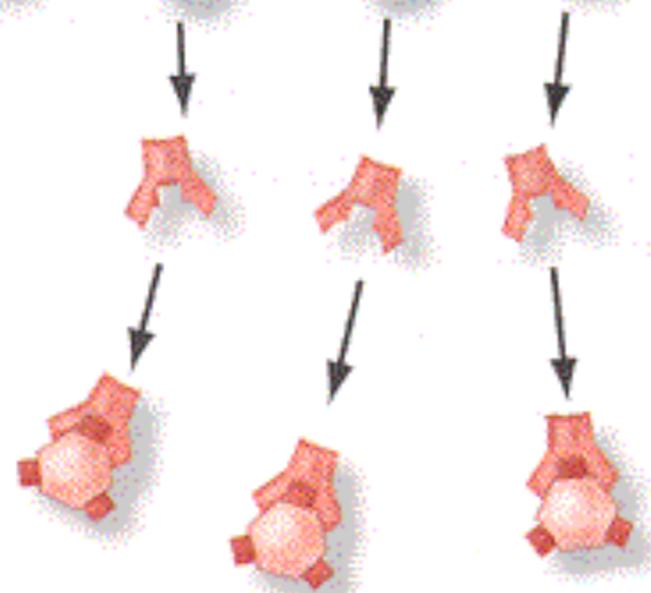


virus  
antigene

1. legame antigene/ anticorpo



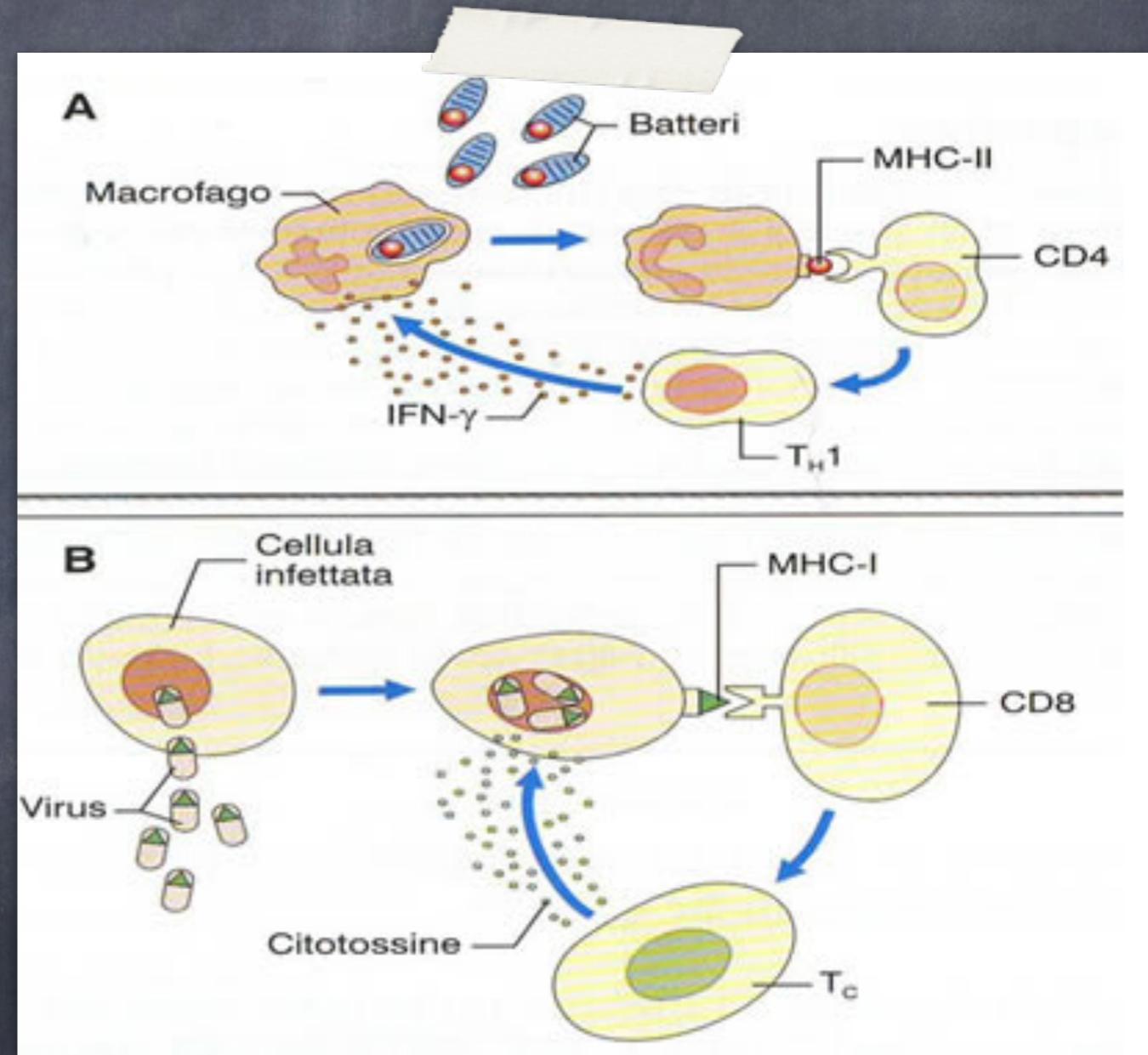
3. secrezione di anticorpi e loro immissione nella circolazione sanguigna



4. gli anticorpi attaccano i virus

## Immunità cellulo-mediata: Linfociti T helper e T citotossici efficaci per i virus ed altri patogeni localizzati a livello intracellulare.

Il riconoscimento specifico dell'antigene è attuato dai linfociti T. I linfociti della serie T, in seguito al contatto con l'antigene, si replicano e si differenziano in cellule T effettrici o regolatrici (T helper e T suppressor), distinte per il possesso di recettori specifici CD4 e CD8 e responsabili dell'immunità cellulare. L'attivazione dei due sistemi è innescata dall'accoppiamento antigene-cellula, da quello intercellulare e dall'intervento di alcuni polipeptidi noti come citochine, linfochine, monochine, interleuchine. In A è schematicamente rappresentato il meccanismo dell'immunità cellulo-mediata caratterizzato dall'esposizione, sulla membrana dei macrofagi, del complesso di istocompatibilità (MHC) di tipo II. In B è invece illustrato il meccanismo dell'immunità cellulo-mediata caratterizzato dall'esposizione, sulla membrana delle cellule infettate da un virus, dell'MHC di tipo I.



# Ricapitolando...

## IMMUNITA' INNATA

Risposta *aspecifica*

Risposta *immediata* e  
massima

Componenti  
cellulari e umorali

Assenza di memoria

Presente in tutte le forme  
di vita

## IMMUNITA' ACQUISITA

Risposta *specific*a

*Intervallo* tra esposizione e  
risposta massima

Componenti  
cellulari e umorali

*Memoria*

Presente solo nei vertebrati  
superiori (gnatostomi)

# IMMUNIZZAZIONE

Processo con cui viene indotta artificialmente in un organismo una condizione di immunità, cioè di resistenza nei confronti di determinati agenti infettivi. Tale pratica sfrutta in vario modo le reazioni di difesa immunitaria dell'organismo e viene spesso attuata allo scopo di prevenire lo sviluppo di malattie infettive, o di diminuirne la gravità, o anche di curarle quando esse sono già in atto. Si parla di **IMMUNIZZAZIONE PASSIVA** quando si iniettano nell'organismo **anticorpi preformati**; parliamo invece di **IMMUNIZZAZIONE ATTIVA** quando vi vengono invece introdotti microrganismi uccisi o attenuati, o loro prodotti, in modo da stimolare il sistema immunitario dell'organismo stesso a produrre anticorpi specifici verso le sostanze introdotte.

## I. PASSIVA vs I. ATTIVA

L'i. passiva viene attuata iniettando sieri immuni ottenuti da adatti animali nei quali vengono inoculati i microrganismi o le loro tossine: essa conferisce una protezione immediata ma temporanea, di breve durata: ad essa tuttavia si fa ricorso per proteggere quei soggetti che siano stati esposti alla possibilità dell'infezione (per es. nella profilassi della difterite o del tetano).

L'i. attiva si ottiene invece con l'iniezione dei cosiddetti vaccini: questi possono contenere microrganismi vivi opportunamente attenuati, oppure estratti batterici, oppure tossine batteriche modificate sì da inibire l'attività tossica, mantenendo però la capacità di stimolare il sistema immunitario. L'i. attiva, in quanto induce nell'organismo delle reazioni immunitarie specifiche, richiede un po' di tempo prima di essere raggiunta (15 gg), ma è in grado di conferire una protezione che dura a lungo, anche per molti anni.

# Immunizzazione

**PASSIVA:**  
anticorpi

**ATTIVA:**  
immunogeni

Preventiva

Terapeutica

Preventiva

Terapeutica

Malattie infettive

Malattie infettive  
Cancro

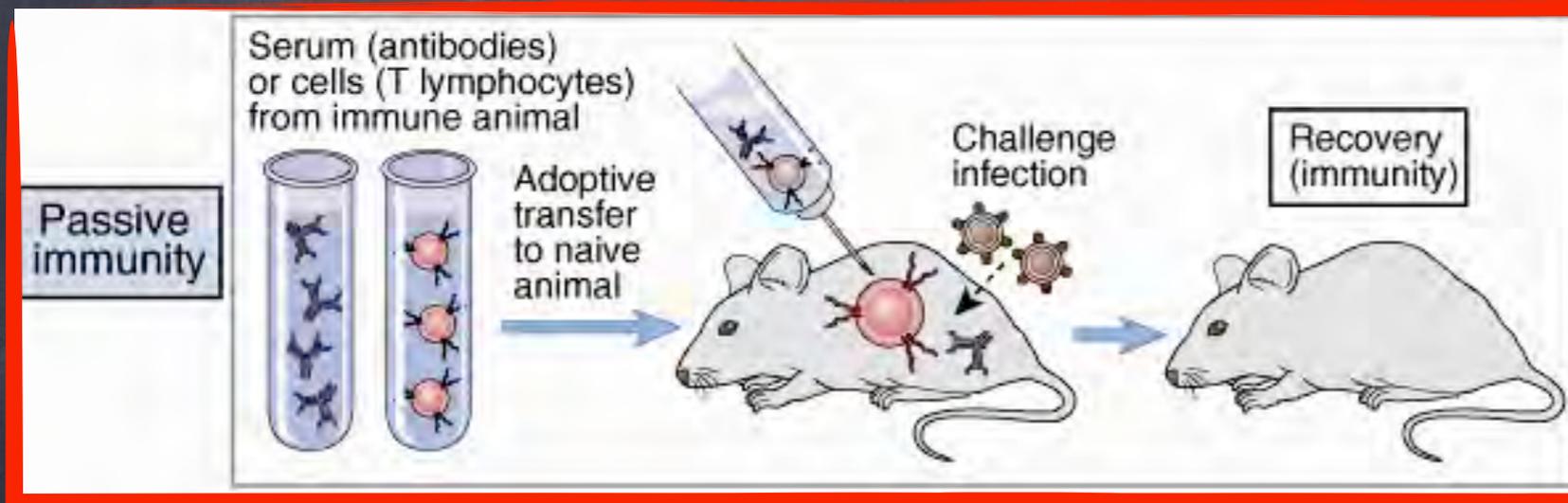
Malattie infettive  
Cancro  
Gravidanze

Malattie infettive  
Cancro  
Allergie

# I. PASSIVA vs I. ATTIVA

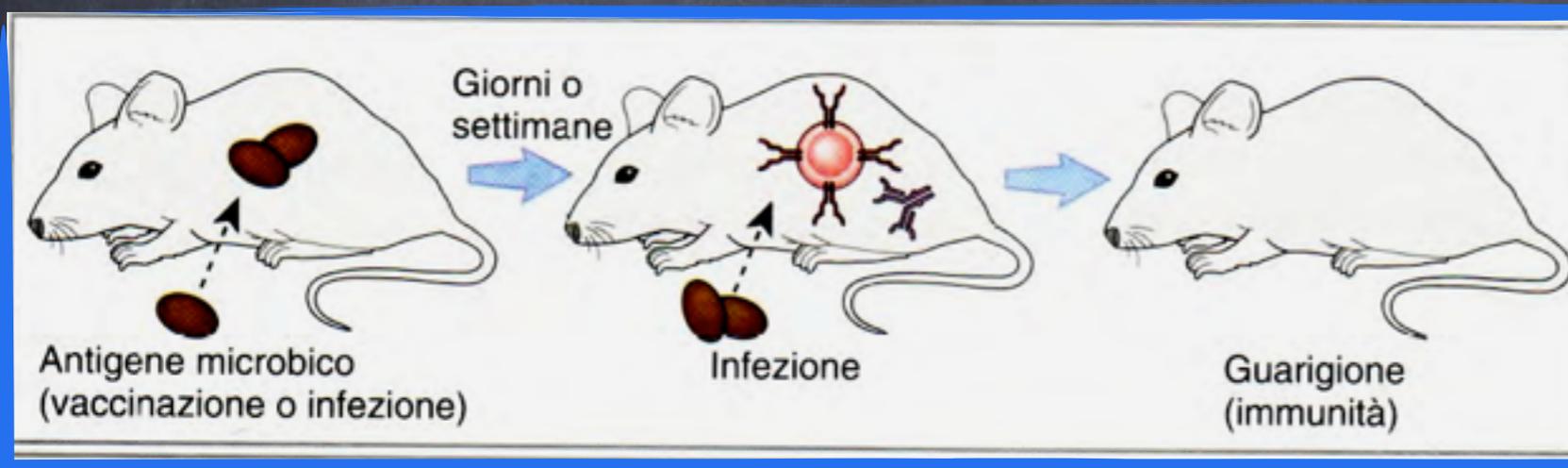
SPECIFICITA'

MEMORIA



SI

NO

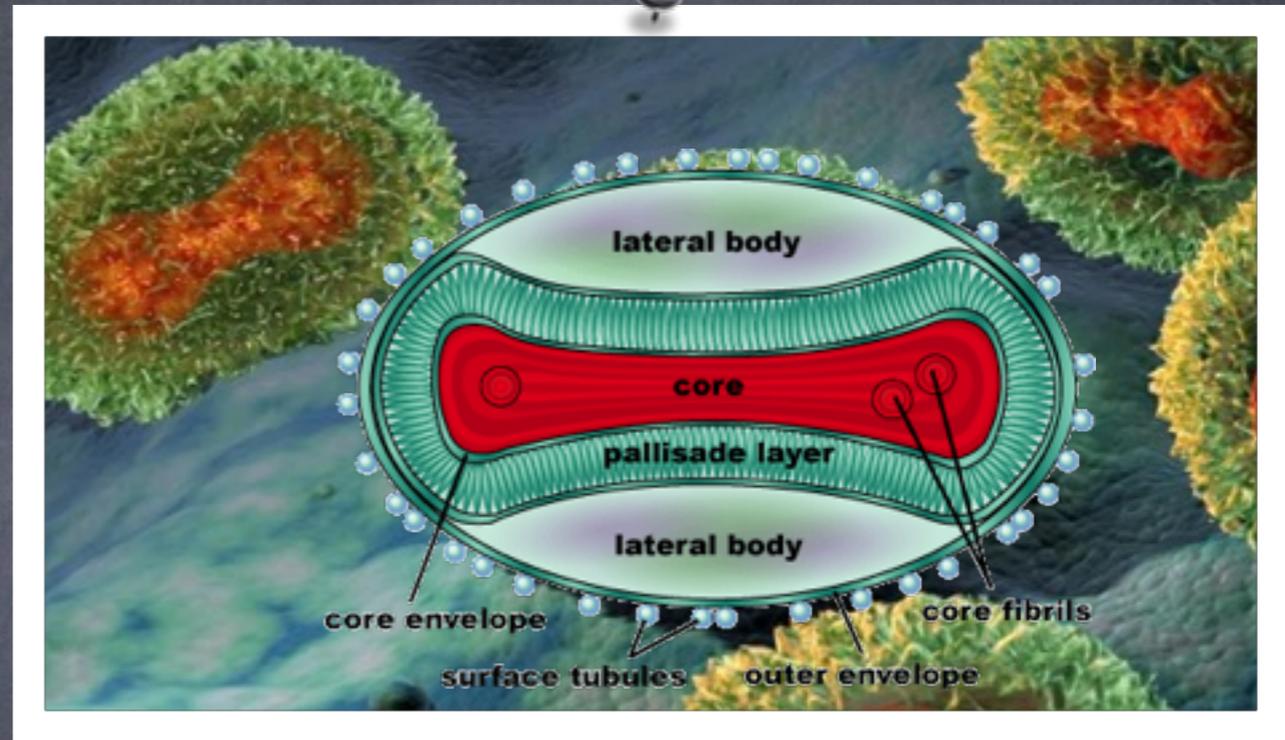


SI

SI

# VARIOLA

Il virus del vaiolo (in latino scientifico: Variola virus, in inglese: Smallpox virus) era l'agente responsabile del vaiolo umano, ormai scomparso in natura; era una specie di virus a DNA della famiglia dei Poxviridae, sottofamiglia Chordopoxvirinae, genere Orthopoxvirus.



## Morfologia

Possedeva due membrane virali: quella esterna, di struttura tubolare, presente solo nel virus all'esterno della cellula, proveniva dalla cellula stessa, mentre quella interna era propria del virus e veniva classificata "a simmetria complessa".

Il capside aveva una forma a manubrio, con ai lati degli ammassi di proteine, detti "corpi laterali", di cui si ignora la funzione. All'interno del capside c'era il DNA virale, composto da circa 186 000 paia di basi e una decina circa di enzimi coinvolti nella trascrizione del DNA[.

## Biologia

Caratteristica unica dei Poxviridae è quella di riprodursi nel citoplasma delle cellule infettate. La replicazione del DNA e la sua trascrizione avvengono grazie agli stessi enzimi virali. Alla fine della replicazione del DNA e della formazione delle sue proteine, il virus del vaiolo si autoassemblava e passava nell'apparato di Golgi dove acquisiva la membrana virale; quindi usciva all'esterno della cellula infettata. Il virus sintetizzava anche altre proteine che erano in grado di sopprimere il sistema immunitario dell'ospite. La morte della cellula avveniva per riduzione della trascrizione delle normali proteine cellulari, in quanto il meccanismo deputato alla loro sintesi veniva modificato dal virus per produrre le proprie. La moltiplicazione virale continuava finché la cellula ospite non veniva lisa rilasciando nuove particelle di virus infettante pronte ad entrare nelle cellule circostanti.

# VAIOLO

Il virus si trasmette per via aerea, mediante l'inalazione di goccioline contenenti i virioni prodotte dalla mucosa orale, nasale o faringea di un individuo infetto. Si trasmette da una persona all'altra soprattutto per contatto diretto, solitamente entro una distanza pari a due metri, ma anche tramite oggetti contaminati.

Il vaiolo non è particolarmente contagioso durante la fase prodromica e la trasmissione avviene di solito dopo l'inizio delle manifestazioni cutanee, spesso accompagnate da lesioni del cavo orale e della faringe. Il virus può essere trasmesso per tutta la durata della malattia, soprattutto durante la prima settimana di rash, quando la maggior parte delle lesioni cutanee è intatta.



Gli inglesi considerarono di utilizzare il vaiolo come arma biologica nell'assedio di Fort Pill durante la guerra franco-indiana (1754-1763) contro i francesi e i loro alleati nativi americani, mentre è stato ipotizzato che lo stesso agente patogeno sia stato utilizzato come arma durante la guerra di indipendenza americana (1775-1783).

Durante la seconda guerra mondiale gli scienziati del Regno Unito, degli Stati Uniti e del Giappone sono stati coinvolti nella ricerca per produrre un'arma biologica dal vaiolo[89]. Tuttavia non furono mai attuati piani per una produzione in larga scala, poiché si ritenne che, in presenza di un vaccino efficace, l'arma non avrebbe avuto l'efficacia sperata.

Gli europei vennero a conoscenza della Vaccinazione solo a metà del 1700.

## Lady Mary Wortley Montagu (1689-1762)

Moglie dell'ambasciatore britannico in Turchia ebbe un ruolo rilevante nella lotta contro il vaiolo.

Fu suo merito l'introduzione in Inghilterra nel 1721 della pratica della *variolizzazione*, in uso in Turchia.

Lady Montague ebbe il coraggio di inoculare il materiale estratto dalle bolle piene di pus di malati non gravi di vaiolo a suo figlio di 5 anni. Più tardi convinse il suo medico, in Inghilterra, a fare lo stesso per l'altra sua figlia di 4 anni.

*"Il vaiolo, così fatale, così diffuso tra noi, diventa completamente innocuo qui per l'invenzione della variolazione... sono sufficientemente patriota da portare questa invenzione in Inghilterra".*





**JENNER** e **PASTEUR** furono i primi a scoprire la componente fondamentale e a utilizzarla con intelligenza medica.

tuttavia tra i loro predecessori qualche intuizione c'era già stata...

**Plinio il Vecchio** ad esempio scrive che per curare la rabbia basta bere un limo formato dalla saliva di un cane che presenta quella malattia.

**Dioscoride di Anazarbo** (75 d.C) consigliava di far mangiare agli idrofobi il fegato del cane che li ha morsi

**Aetius di Antiochia** (5 sec. d.C) dice che là dove c'è il male c'è anche il rimedio (contro il veleno di uno scorpione mangiare lo scorpione stesso)

**Mitridate** si difendeva dal veleno, bevendo sangue di anatra avvelenata

**Tucidide** (429 a.C) notò che coloro che si ammalarono di peste e guarivano, difficilmente ricadevano nella stessa malattia.

**Paracelso** (1493-1541) diceva i simili guariscono i simili

**Robert Fludd** (irlandese del XVII sec.) curava i tisici con i loro sputi.



## Edward Jenner (1749-1823)

esercitava la sua professione di medico nel villaggio di Berkeley nella contea di Gloucestershire.

Essendo un medico di campagna poté osservare con molta calma e accuratezza che *le mungitrici a contatto giornalmente con le mucche portatrici della forma bovina (cow pox) della malattia erano quasi totalmente immuni dalla forma umana (small pox).*

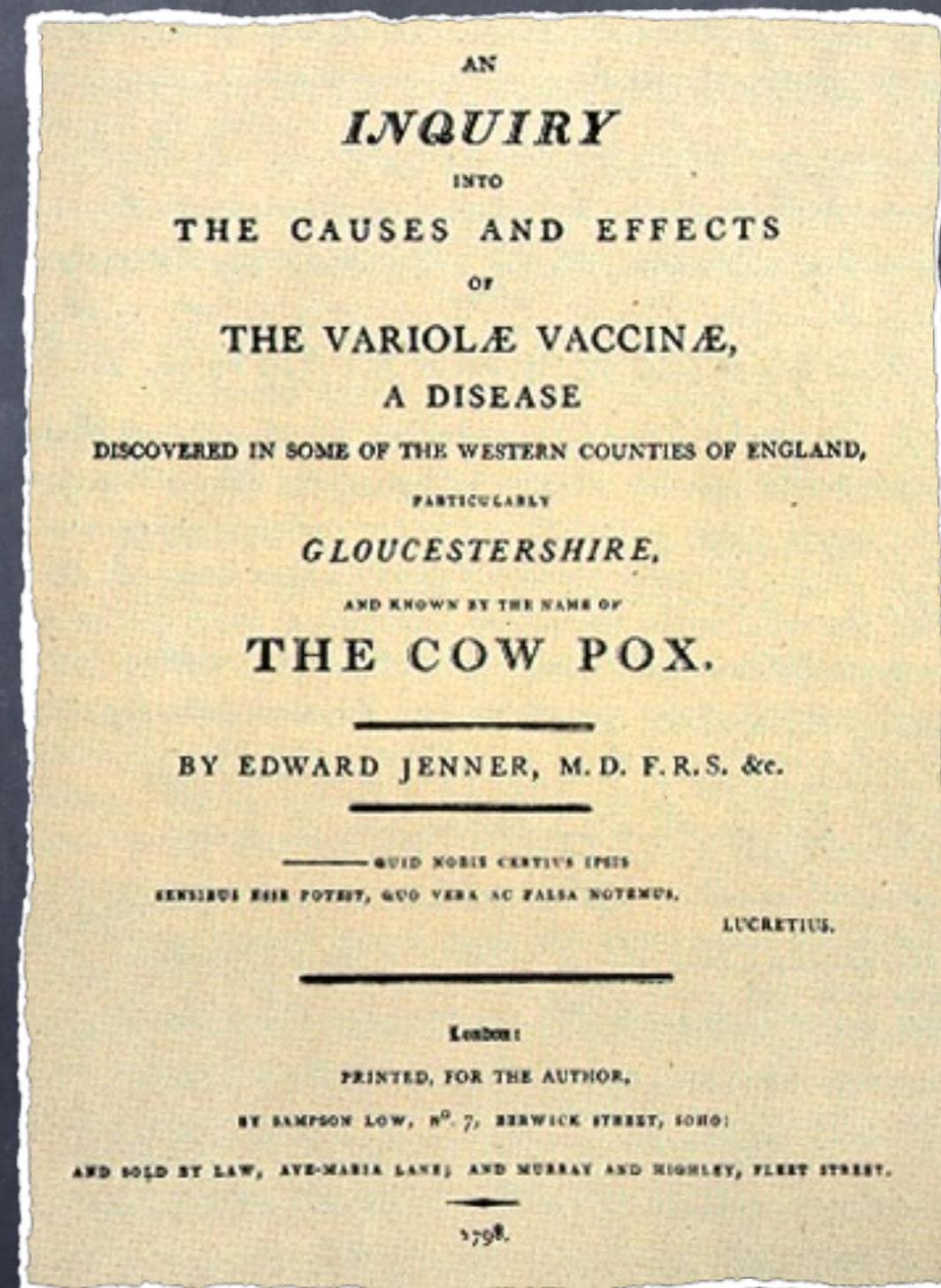
Il 14 Maggio 1796 egli innestò nel braccio di un bambino di 8 anni una piccola quantità di materiale purulento prelevato dalle ferite di una donna malata di *Vaiuolo Vaccino*, la forma di Vaiolo che colpiva i bovini e, in forma cutanea lieve, anche gli allevatori. Il bambino non ebbe nessun disturbo e in seguito Jenner dimostrò che il piccolo era diventato immune alla forma umana del Vaiolo.

Praticò altri esperimenti i cui risultati soddisfacenti, lo incoraggiarono insieme all'amico Gardner, al Dr. Worthington e Henry Hicks, Jenner a stendere una relazione che inviò alla *Royal Society*, ma che fu rifiutata poiché troppo rivoluzionaria.



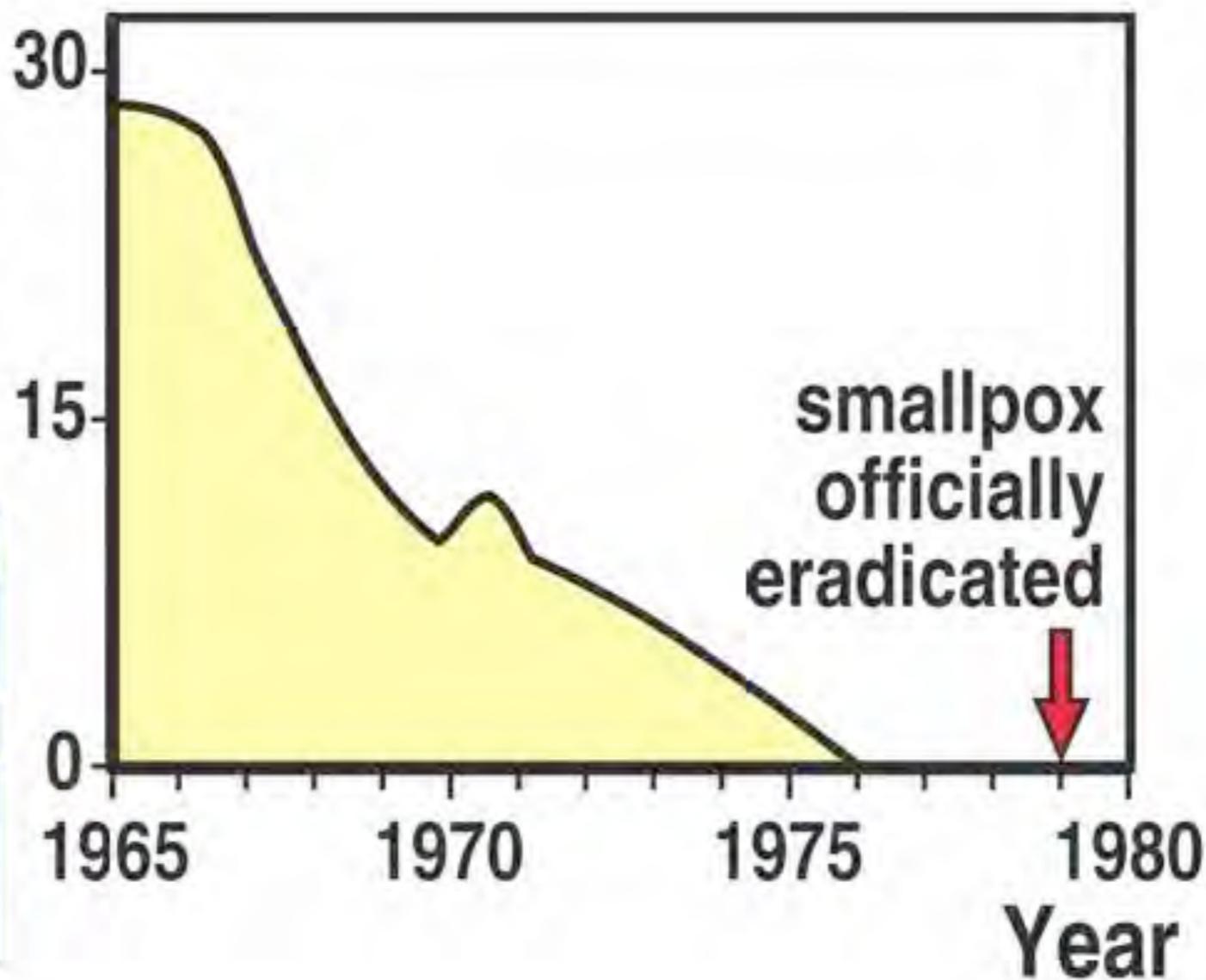


In risposta a questo rifiuto, Jenner scrisse "*An Inquiry Into Causes and Effects of the Variolæ Vaccinæ*", un'inchiesta contenente ben 23 casi in cui l'inoculazione del *cow-pox* aveva significato un'immunizzazione contro lo *smallpox*, che tutt'al più si presentava in forma lieve e durava solo qualche giorno senza gravi conseguenze. In questo documento, per la prima volta venne utilizzato il termine *virus*. Dalla pubblicazione dell'inchiesta si iniziò la pratica della vaccinazione di *cow-pox* e in soli dieci anni i casi di vaiolo si ridussero da 18'596 a 182.



## Il primo grande successo : l'eradicazione del vaiolo!

Number of countries with one or more cases per month





...si dovette aspettare quasi un secolo per avere ulteriori progressi nel campo delle vaccinazioni aperto da Jenner.

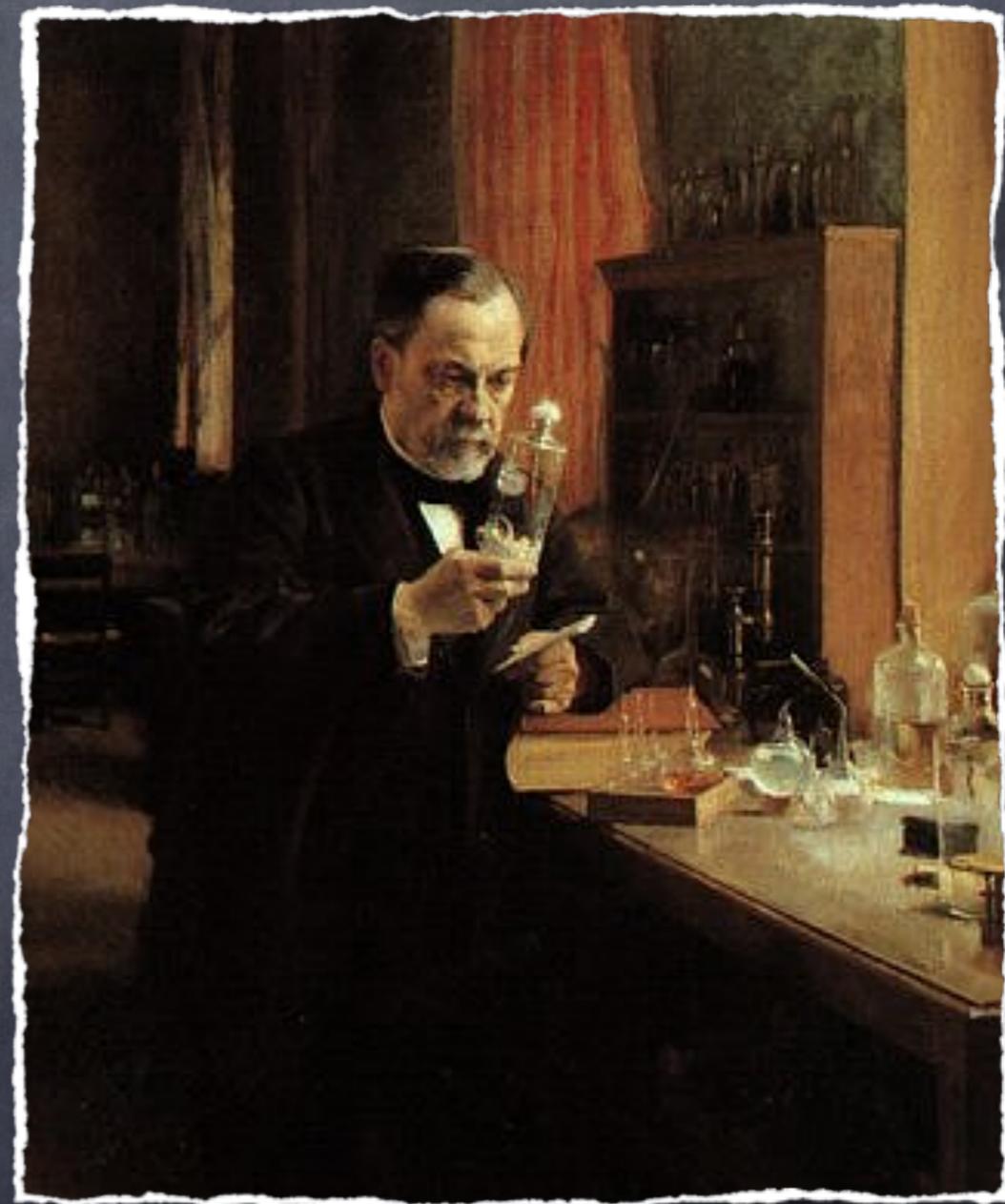
A lui si deve, oltre all'individuazione della causa delle malattie infettive, l'apertura di una nuova strada nelle vaccinazioni: la *manipolazione* dei germi.

Le ricerche di Pasteur portarono alla scoperta dei vaccini contro la **rabbia**, il colera, la varicella e il carbonchio.

## **RABBIA**

Il periodo di incubazione della rabbia va da 20 a 90 giorni e i primi sintomi sono per il primo periodo: malessere, lieve febbre e mal di testa, seguiti da ansia, eccitazione e insonnia. I seguito paralisi localizzate, soprattutto a livello dei muscoli del collo e della gola, con problemi di salivazione che sono probabilmente all'origine della "idrofobia" (paura dell'acqua)

## **Louis Pasteur (1822-1895)**





Era noto che la saliva degli animali arrabbiati conteneva il virus rabbico, che il male si comunicava con morsi e che il periodo di incubazione poteva durare da qualche giorno a parecchi mesi. Pasteur però dopo alcune ricerche scoprì che la rabbia non risiedeva soltanto nella saliva. La maggioranza degli animali che avevano ricevuto sotto la pelle una inoculazione di materia del cervello di cani arrabbiati, soccombevano alla rabbia.

Questo materiale infetto agiva meglio della saliva. Dunque Pasteur capì che l'ambiente più favorevole al virus era il cervello.

Partendo da questo presupposto decise di creare il vaccino utilizzando parti di midollo. Prelevato un frammento del midollo di un coniglio che era morto di rabbia, lo sospese con un filo in un flacone sterilizzato, l'aria del quale era mantenuta allo stato secco con dei frammenti di potassa caustica posti in fondo al vaso.

Con il passare dei giorni, man mano che il midollo si dissecava, perdeva sempre più la sua virulenza. Il virus, una volta divenuto inattivo, veniva tritato nell'acqua pura e infine inoculato sotto la pelle dei cani. Questi, al contrario di quelli non vaccinati, sopravvivevano.

Questa terapia venne sperimentata con successo su molti cani finché un giorno fu provata per la prima volta il 6 Luglio 1885 su Jospeh Meister, un bambino di 9 anni morso da un cane ammalato e a sua volta colpito da idrofobia. Dopo 12 iniezioni ed un'attesa di circa 2 settimane, nonostante l'incredulità delle persone, che rimproveravano a Pasteur l'imprudenza del suo atto, il ragazzo poté lasciare il letto completamente guarito.

Il 1 Marzo 1886, Pasteur poteva affermare davanti all'Accademia delle Scienze che, su 350 persone sottoposte al trattamento preventivo, c'era stata effettivamente una sola morte.



**Robert Koch**(1843-1910)  
medico tedesco nato ad Hannover.

Il lavoro di Pasteur è indissolubil-mente legato all'altro pilastro della moderna batteriologia: **Robert Koch**

Fu Koch, infatti, a scoprire i batteri responsabili del carbonchio, della tubercolosi e del colera. Fondamentali furono inoltre i suoi studi sulla colorazione dei batteri.

Un suo allievo, Emil Behring, fu il primo a mettere a punto un'antitossina difterica, capace di neutralizzare la tossina, prodotta dai batteri, circolante nel sangue. Anche P. Ehrlich fu allievo di Koch.

Koch ricevette il premio nobel nel 1905 segnatamente per avere sviluppato il test della tubercolina per la tubercolosi.





*Pasteur e Koch diedero così un grande impulso alla ricerca di “nuovi vaccini”*

Nel **1897** si trovò il vaccino contro il tifo, nel **1913** contro la difterite, negli anni '60 contro morbillo, rosolia e pertosse. Di particolare difficoltà fu la messa a punto di un vaccino per la *poliomielite*

Il primo vaccino efficace contro la poliomielite fu messo a punto da **Jonas Salk (1914-1995)** nel **1953**, si trattava di un **virus inattivato**.

Nel 1954 vennero effettuate due distinte sperimentazioni di massa che dimostrarono una riduzione dell'82% e del 76% dei casi di poliomielite. Tuttavia, il successo ottenuto fu ridimensionato da un errore nella preparazione del vaccino, che portò alla paralisi di 100 bambini (alcuni morirono).



La sconfitta definitiva della poliomielite si deve al vaccino di **Albert Sabin (1906-1993)**, un ebreo di origine polacca.

A differenza del Salk il nuovo vaccino era costituito da virus vivi attenuati. Le prime “cavie” umane furono lo stesso Sabin, un medico messicano ed un tecnico di laboratorio. Le prime vaccinazioni di massa iniziarono nel **1958** in Messico, Singapore e Unione Sovietica. Il successo ottenuto portò, nel 1962, all'adozione del vaccino Sabin negli USA e via via in tutti i paesi del mondo (in Italia, pur-troppo, fu adottato solo nel '64 e divenne obbligatorio nel '66).



# VACCINO

Preparato biologico ad elevato *potere antigenico* e in grado di indurre uno stato di *immunità attiva* nei confronti di determinati microrganismi patogeni

## REQUISITI FONDAMENTALI DI UN VACCINO

### INNOCUO

Non deve essere causa di malattia o morte PERDERE quegli attributi che consentono al di danneggiare l'ospite.

### PROTETTIVO

Deve proteggere contro la malattia risultante dall'esposizione al patogeno per diversi anni

### EFFICACE

INDURRE una risposta immunitaria specifica (umorale o cellulo-mediata).

Basso costo/dose

Stabilità biologica

Di facile somministrazione



# REQUISITI FONDAMENTALI PER L'EFFICACIA DI UN VACCINO

## **SPECIFICITA':**

si devono individuare determinanti antigenici specifici

## **PROTEZIONE:**

i determinanti antigenici devono indurre immunità protettiva

## **IMMUNOGENICITA':**

la formulazione deve indurre il sistema immunitario a montare una risposta effettrice, nella sede idonea

## **INDUZIONE DI MEMORIA IMMUNOLOGICA:**

la risposta immunitaria deve portare alla costituzione di memoria immunologica di lunga durata, anche in ambiente "antigen-free"

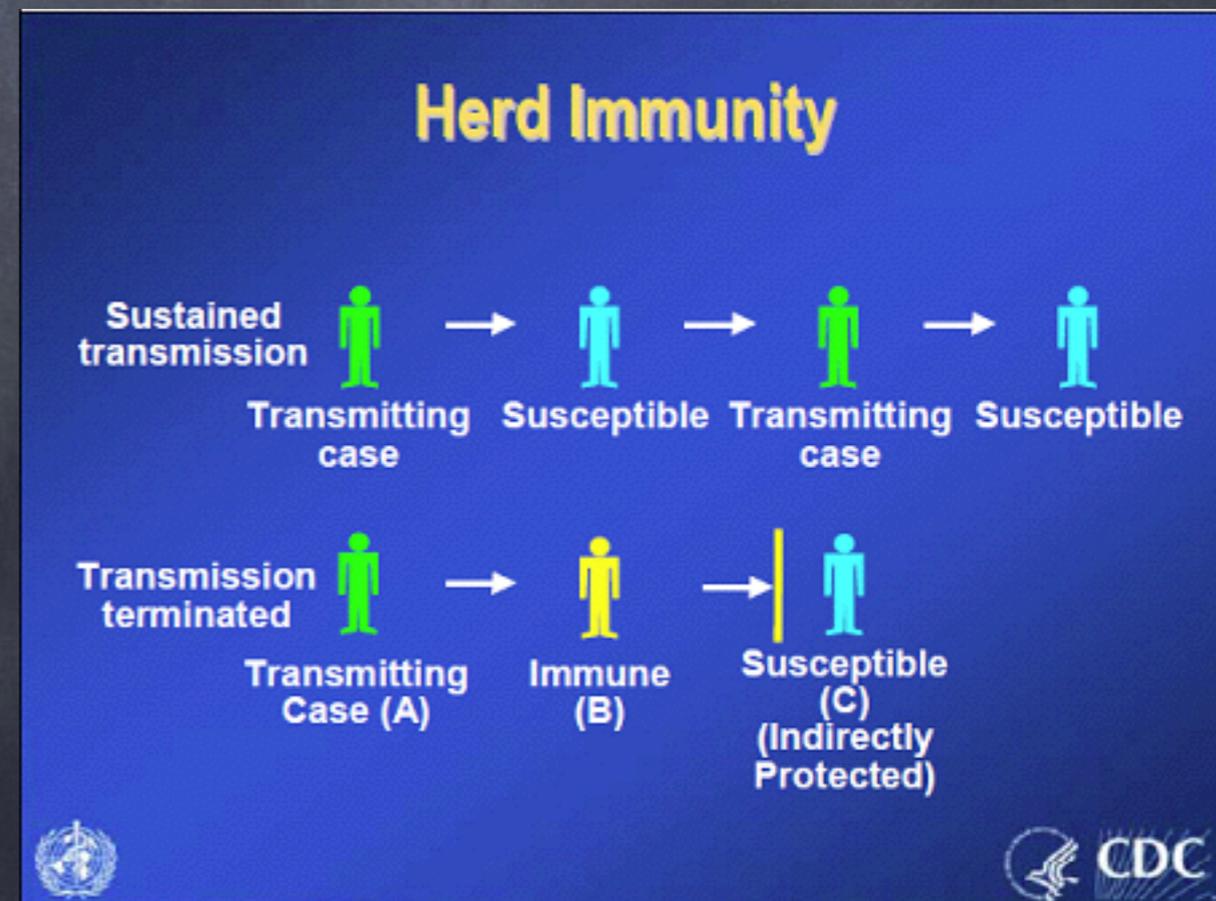
preparato vaccinale costituito dal **microrganismo** (virus, batterio, protozoo) o da **sostanze da esso prodotte** (glicoproteina, tossine)

# L'immunità di gregge (HERD immunity)

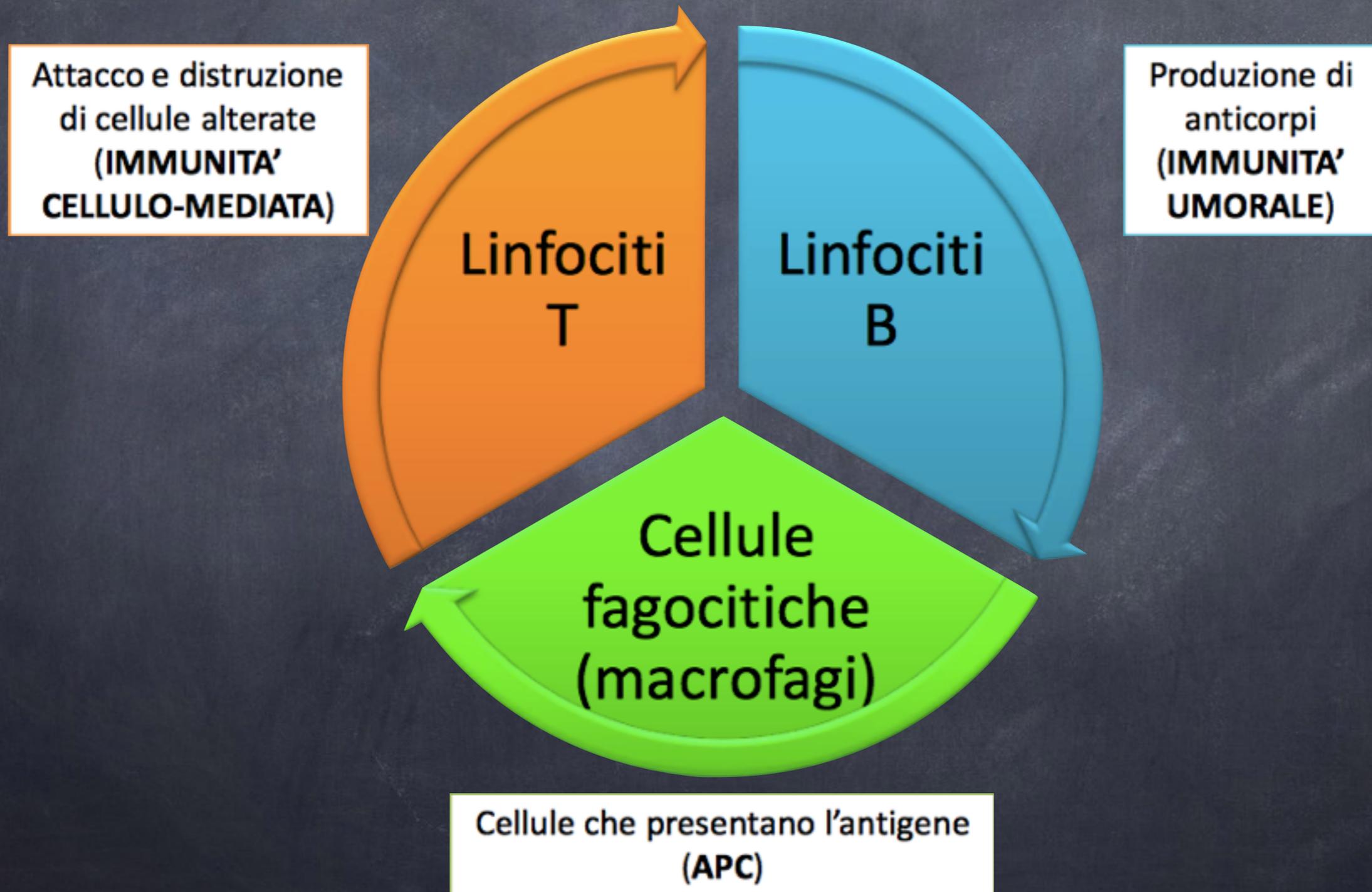
L'immunizzazione di un soggetto non torna utile soltanto per il vaccinato, ma risulta benefica per *l'intera società*: più individui suscettibili sono presenti tanto maggiori sono le possibilità di contagio e di diffusione della malattia.

Se almeno il *95% della popolazione* è vaccinata contro una determinata malattia i virus o i batteri di quella malattia non riescono a circolare. L'immunità "di gregge" protegge anche quel 5% delle persone non vaccinate.

Se invece non si riesce ad assicurare la vaccinazione al 95% con il passare del tempo le persone non vaccinate diventano molte e i virus o batteri riescono a circolare trasmettendo la malattia: si perde così il vantaggio di essere "branco"



Il preparato vaccinale attiva il sistema immunitario e determina l'immunità acquisita verso il patogeno



# Vaccini

## PROFILATTICI e TERAPEUTICI

Comunemente per vaccino si intende un preparato profilattico, ossia in grado di indurre nell'individuo sano uno stato di immunità nei confronti di una malattia, come ad esempio una infezione virale.

Nel caso di un vaccino terapeutico, invece l'obiettivo è quello di curare un soggetto già ammalato potenziandone la risposta immunitaria



# Gli antigeni proteici sono **TIMO-DIPENDENTI**

Le risposte anticorpali verso gli antigeni proteici richiedono il riconoscimento dell'antigene anche da parte dei linfociti T e una cooperazione tra linfociti T e B specifici



per questo motivo gli antigeni proteici vengono definiti

**TIMO-DIPENDENTI**

Altri tipi di antigeni come polisaccaridi e lipidi possono indurre risposte anticorpali senza bisogno di linfociti Th



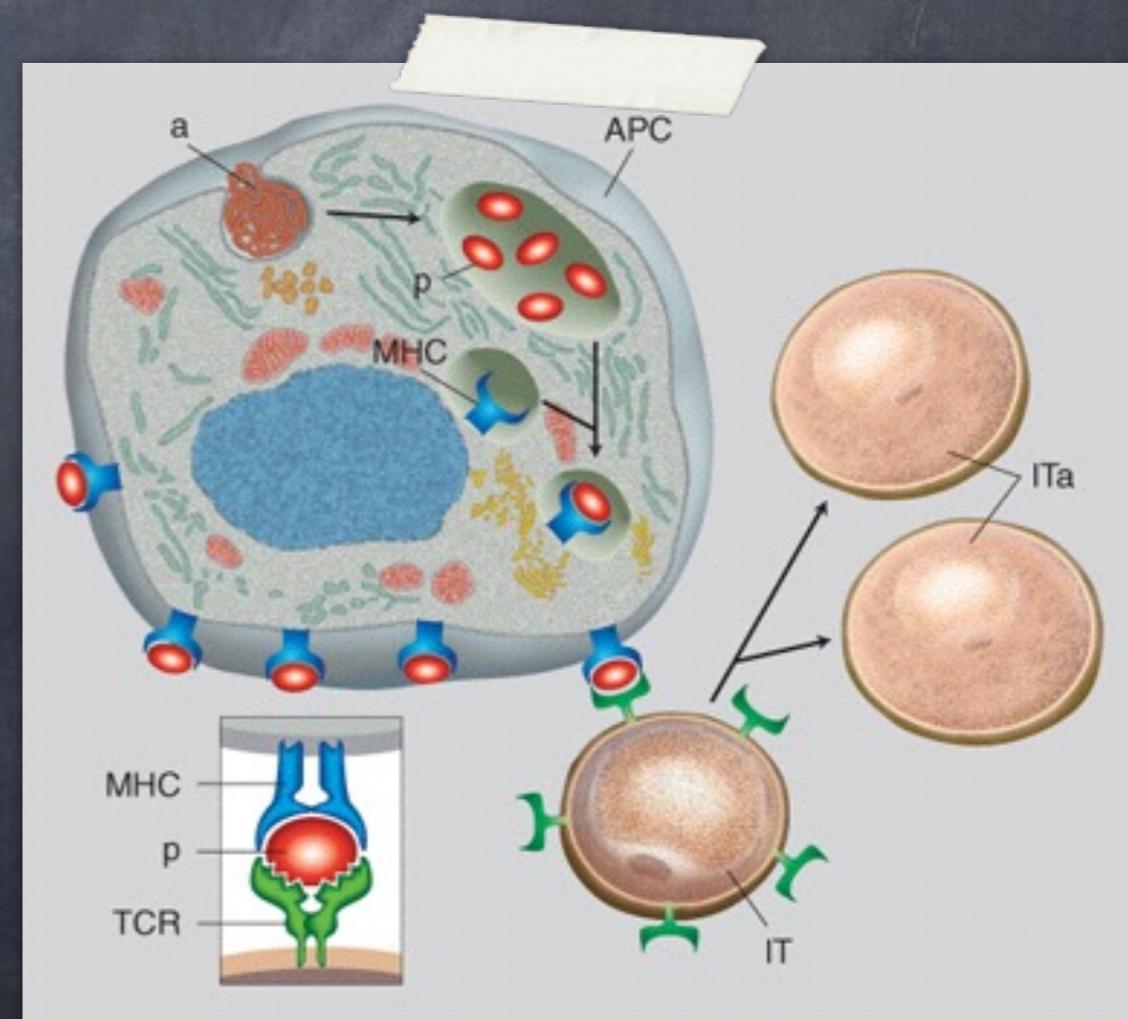
per questo motivo essi vengono definiti

**TIMO-INDIPENDENTI**

I linfociti T sono in grado di riconoscere solo frammenti peptidici derivati dagli antigeni e legati a molecole di superficie processate dai geni della classe MHC

L'esposizione dei complessi MHC/peptidi in forma riconoscibile da parte dei linfociti T è denominata presentazione dell'antigene

Le cellule che espongono l'antigene sotto questa forma sono dette APC (antigen presenting cells)



## APC (antigen presenting cells)

```
graph LR; APC[APC (antigen presenting cells)] --> MHC1[Tutte le cellule nucleate esprimono molecole MHC di classe I (questo garantisce che qualunque cellula infettata o mutata possa essere riconosciuta e uccisa dai CTL)]; APC --> MHC2[Le cellule esprimenti MHC di classe II preposte alla presentazione dell'antigene ai linfociti T CD4+ (helper) sono dette APC professionali e sono: CELLULE DENDRITICHE, MACROFAGI LINFOCITI B];
```

Tutte le cellule nucleate esprimono molecole **MHC di classe I** (questo garantisce che qualunque cellula infettata o mutata possa essere riconosciuta e uccisa dai CTL)

Le cellule esprimenti **MHC di classe II** preposte alla presentazione dell'antigene ai linfociti T CD4+ (helper) sono dette **APC professionali** e sono:

**CELLULE DENDRITICHE, MACROFAGI**

**LINFOCITI B**

# IMMUNITÀ PASSIVA

## Naturale:

acquisizione naturale di anticorpi materni da parte del feto

## Artificiale:

somministrazione, a scopo preventivo o terapeutico, di anticorpi

### **SIERO ANTITETANICO:**

- Azione molto rapida
- Durata piuttosto breve

# IMMUNITA' ATTIVA

## Naturale:

Acquisita in seguito a contatto con un patogeno

## Artificiale:

acquisita con la vaccinazione

**VACCINI  
TRADIZIONALI**

**VACCINI  
BIOTECNOLOGICI**

# TIPICI DI VACCINO TRADIZIONALE

**VACCINO ATTENUATO**: stimola sia l'immunità innata che quella adattativa. Induce una Risposta B e T

Buona immunità ma necessari **richiami**- costi mantenimento

Attenuazione per coltura *in vitro* o **diverso ospite**

Sistemi nuovi per attenuazione **per delezione** di geni invece di **mutazioni puntiformi**

**VACCINO UCCISO**: raggi gamma o formalina (ag chimici), (Causa la formazione possibile di epitopi alterati) Eliminata la virulenza; stabili; costi ridotti per mantenimento; più richiami necessari; bassa protezione batteri intracellulari; manca risposta T ma c'è solo quella B

**TOSSOIDI**: tossine chimicamente alterate (difterite, tetano, pertosse)

# TIPICI DI VACCINO TRADIZIONALE

VACCINI A SUBUNITA: proteine, peptidi e polisaccaridi

## **Proteine**

Presentano un rischio ridotto ma mantengono costi e difficoltà.

Si usa DNA ricombinante in E. coli; si può aumentare la immunogenicità;

Alterazioni proteiche con perdita epitopi discontinui e quindi assenza di risposta B ma T presente.

## **Polisaccaridi**

Facili da produrre, no effetti collaterali; sono T indipendenti Scarsa o nulla memoria.

**Peptidi**: sicuri, per assenza proteine tossiche; conservazione e trasporto ideali

Stimolano molto i linfociti T, poco B per assenza di epitopi conformazionali;

Utilizzo contemporaneo di molti peptidi, si possono ritagliare vaccini “su misura” per popolazione dominante. Utili nel richiamo

**Tabella 14.4** Tipi di vaccini e i loro pro e contro

Tipo	Descrizione	Maggiori pro	Maggiori contro
Vivo, attenuato	L'intero patogeno viene trattato per ridurre la patogenicità e aumentare l'immunogenicità; potrebbe ancora replicarsi.	Basso numero di dosi solitamente molto efficaci. Minima necessità di un adiuvante*. Fornisce epitopi riconosciuti da cellule B e T.	Richiede la catena del freddo. Possibilità che il patogeno reverta la mutazione attenuante.
Ucciso o inattivato	L'intero patogeno viene ucciso e inattivato per bloccare la replicazione, ma mantiene l'immunogenicità.	Nessuna possibilità di reversione. La catena del freddo non è richiesta. Fornisce epitopi riconosciuti da cellule B e T.	Non si replica, quindi necessita di un richiamo. Non induce una robusta risposta T.
Tossoide	Tossina di un patogeno chimicamente inattivata.	Non serve usare l'intero organismo.	Efficace solo se la malattia è causata esclusivamente dalla tossina.
Subunità	La proteina del patogeno o il polisaccaride viene purificata dalla fonte naturale o sintetizzata utilizzando la metodica del DNA ricombinante.	Evita l'utilizzo del vaccino intero. Può essere manipolato per aumentare l'immunogenicità.	Può essere molto costoso da produrre. Potrebbe non essere immunogenico come il componente naturale. Non induce una robusta risposta Tc.
Peptide	Il peptide del patogeno viene purificato dalla fonte naturale o sintetizzato utilizzando la metodica del DNA ricombinante.	Evita l'utilizzo dell'organismo intero. Composizione conosciuta. Molto stabile.	Piccole dimensioni e quantità degli epitopi. Potrebbe essere necessario legarlo a una proteina trasportatrice.
Vettore a DNA ricombinante	Vettore virale che contiene il DNA ricombinante di un antigene del patogeno. Il soggetto da vaccinare è infettato con il vettore virale e il DNA del patogeno è trascritto e tradotto nelle cellule del vaccinato come se fosse una normale proteina virale.	Evita l'utilizzo di un patogeno naturale. Si replica come un patogeno per produrre un'abbondante quantità di immunogeni. Fornisce epitopi riconosciuti da cellule B e T. Ha scarsa necessità di un richiamo e dell'utilizzo di un adiuvante.	Possibili effetti collaterali dovuti alle componenti del vettore. La presenza di anticorpi anti-vettore prodotti durante la prima somministrazione potrebbe richiedere che il richiamo sia fatto utilizzando un vettore diverso da quello originale.
DNA nudo	Piccolo plasmide che contiene il DNA ricombinante del patogeno. Il plasmide viene iniettato nel vaccinato e il DNA del patogeno viene internalizzato nelle cellule del vaccinato, e quindi trascritto e tradotto.	Facile e poco costoso da manipolare. Induce una risposta B, Th, Tc. La sequenza del plasmide agisce come adiuvante.	L'integrazione del plasmide nella cellula dell'ospite potrebbe indurre tumorigenesi.

## II. VACCINI TERAPEUTICI

I vaccini terapeutici sono stati progettati per curare o mitigare malattie già sviluppate, piuttosto che per pre-

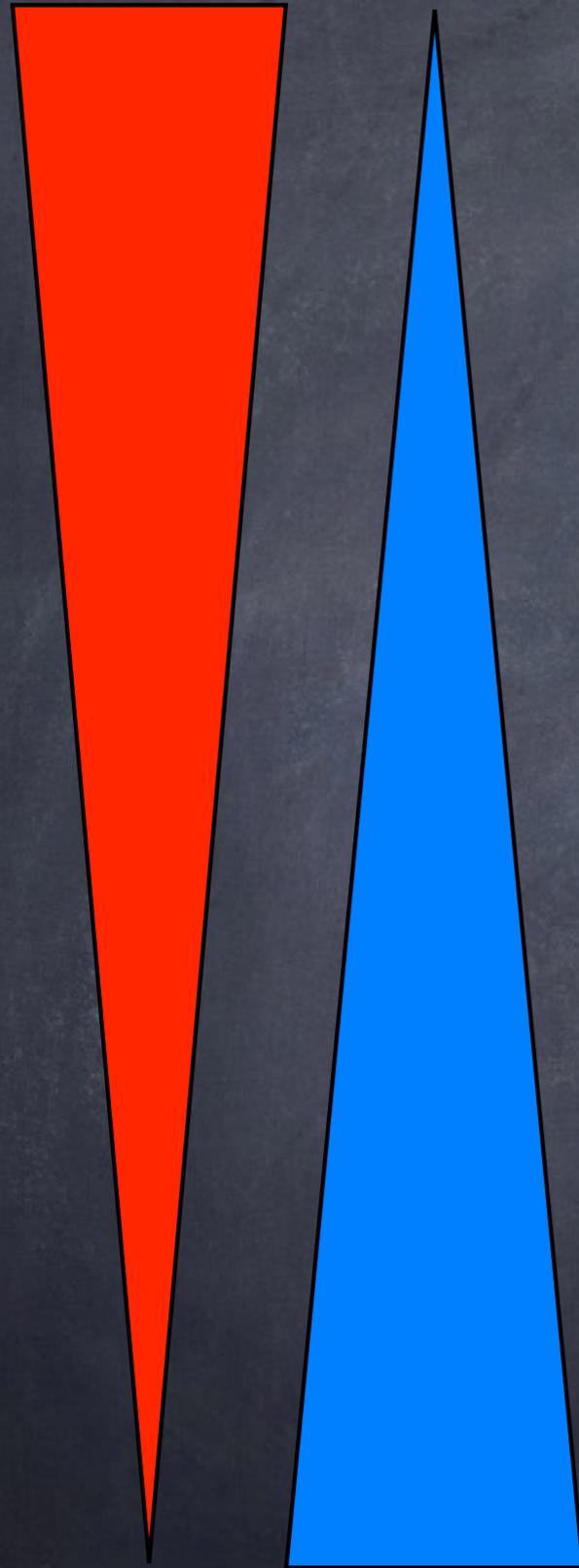
venire una malattia autoimmune cronica, sopprimere una malattia autoimmune o alleviare un'allergia. Esempi di questi potenziali vaccini terapeutici sono forniti nella Tabella 14.6.

**Tabella 14.6 Esempi di potenziali vaccini terapeutici**

Situazione	Problema	Agente del vaccino	Risposta attesa
Terapia tumorale	Inadeguate risposte antitumorali tramite le cellule NK e le CTL permettono al tumore di crescere.	Cellule tumorali di un paziente (che esprimono antigeni unici) sono prelevate e stimolate <i>in vitro</i> con cocktail di citochine per promuovere l'espressione di MHC di classe I; le cellule tumorali sono quindi inattivate e iniettate nel paziente.	Gli antigeni tumorali espressi in quantità maggiore sulle cellule tumorali trattate in questo modo dovrebbero indurre un'efficace risposta antitumorale da parte di cellule Th, Tc, B, capaci di eliminare il tumore.
Infezione cronica	Una inadeguata risposta umorale e cellulo-mediata a un patogeno durante l'infezione acuta non elimina il patogeno, permettendo l'instaurarsi di una infezione cronica.	Un antigene virale che contiene un epitopo nascosto espresso solo nella fase cronica dell'infezione.	Attivazione dei linfociti vergini che riconoscono l'epitopo nascosto. Queste cellule non sono state attivate nella fase acuta dell'infezione, ma potrebbero ora fornire la spinta necessaria all'eliminazione del patogeno.
Effetti indiretti delle infezioni	Una malattia è causata da un'inadeguata risposta immunitaria naturale a un'infezione provocata da un patogeno; ad esempio, la formazione di un'ulcera e il cancro dello stomaco sono causati da una sottostante infezione da <i>H. pylori</i> .	Componenti del patogeno che ha causato l'infezione (ad esempio, <i>H. pylori</i> ).	La risposta immunitaria che elimina <i>H. pylori</i> ha l'effetto di curare l'ulcera e prevenire lo sviluppo del cancro allo stomaco.
Malattia autoimmune	I meccanismi di tolleranza periferica falliscono, così che i linfociti autoreattivi vengono attivati e distruggono il tessuto dell'ospite.	Antigeni self somministrati oralmente oppure con una citochina che favorisce la deviazione della risposta immunitaria in senso Th2, o l'attivazione delle cellule T regolatorie.	La tolleranza orale agli antigeni self diminuisce la risposta autoimmunitaria. Le citochine indotte dalla deviazione della risposta immunitaria verso i Th2, o l'effetto immunosoppressorio delle cellule T regolatorie riducono il danno tissutale.
Allergia	Sintomi allergici sono ampiamente dovuti alla produzione di anticorpi IgE anti-allergene*, capaci di attivare i mastociti (vedi Capitolo 18).	L'allergene è somministrato con una citochina che favorisce le IgG e sopprime la produzione di IgE.	Non vengono prodotti gli anticorpi anti-allergene dell'isotipo IgE, e i mastociti non sono attivati.

\*Un allergene è un antigene che causa sintomi allergici.

# Immunogenicità



**Vivi Attenuati:**

-virali

-batterici

**Vivi Ricombinanti:**

-virali

-batterici

**SUBUNITA'**

-proteina

-peptide

-polisaccaride

Sicurezza

# VACCINI TRADIZIONALI CON M.O. ATTENUATI

Sono costituiti da microorganismi 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 indurre manifestazioni patologiche. Sono ancora usati contro morbillo, rosolia, parotite (virus), TBC e febbre tifoide (batteri)

Tecniche di attenuazione:

- a- Mediante selezione di ceppi mutanti a virulenza o tossicità ridotte es: antipolio orale, polivalente contro parotite, rosolia, morbillo
- b- Mediante mutagenesi chimica es: *Salmonella Typhi* mutato con nitrosoguanidina

Sono sufficienti dosi minime del virus che, replicandosi, provoca il raggiungimento della massa antigenica necessaria alla stimolazione ottimale del sistema immunitario.

Si possono ottenere risposte specifiche in base alla via di somministrazione del vaccino tenendo conto della naturale via di entrata del patogeno. Con somministrazioni per via naturale si ottengono un efficace stimolo e un'adeguata mobilitazione delle difese immunitarie locali, con conseguente blocco del virus alla porta d'ingresso. Un esempio è l'induzione della **produzione di IgA secretorie** a livello delle mucose nel caso di un vaccino somministrato per via orale.

I virus attenuati hanno **un'alta affinità per i tessuti embrionali**, nei quali **provocano mutazioni e malformazioni: non utilizzare in donne gravide**

Per i vaccini virali il loro materiale genetico può incorporarsi nel genoma ospite

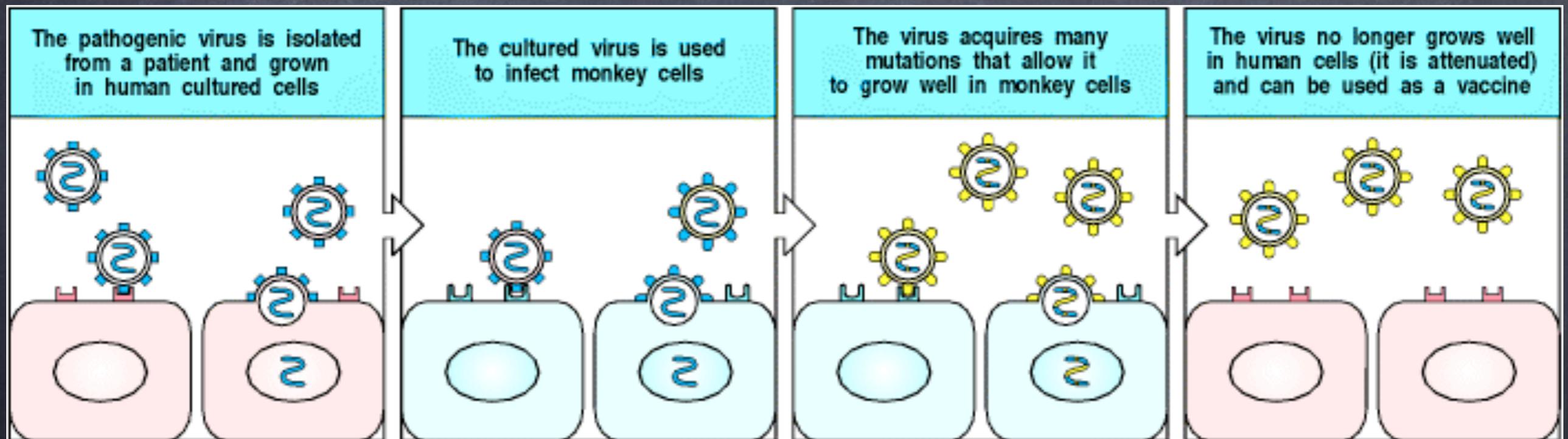
Possibile ritorno del virus attenuato ad una forma virulenta (la probabilità è molto bassa: la frequenza di reversione del vaccino polio di Sabin, che porta alla paralisi nell'ospite, è di circa **1 caso su 4.000.000** di dosi vaccino)

Sono **sensibili alla luce e al calore**. Conservazione continua al freddo

# Tecniche di ATTENUAZIONE:

Coltivazione di virus o batteri patogeni per lunghi periodi in **condizioni di coltura atipiche**. Questa procedura seleziona mutanti che crescono meglio nelle nuove condizioni di coltura, ma sono *meno capaci di crescere nell'ospite originale e non in grado di indurre la patologia* in quanto mutati in qualche tappa essenziale per la patogenesi. Questo richiede l'utilizzo di colture cellulari molto spesso di specie diverse da quella umana e che quindi possono dare problemi di contaminazione:

il **poliovirus** utilizzato nel vaccino di Sabin fu attenuato mediante coltura in cellule epiteliali di scimmia  
il **vaccino del morbillo** contiene un ceppo virale coltivato in cellule di embrione di anitra e quindi in linee cellulari umane.



Affinché l'attenuazione sia irreversibile, si sono identificati **nuovi approcci di genetica molecolare**, volti ad ottenere modificazioni mirate nei geni virali responsabili della patogenesi (ad es. per virus della rabbia, influenza, virus respiratori, ecc.).

Questo è stato ottenuto nel maiale con un **vaccino per il virus dell'herpes**, nel quale è stato rimosso il gene della timidina chinasi, enzima necessario per la crescita del virus in certi tipi di cellule.

# VACCINI TRADIZIONALI CON M.O. INATTIVATI

Sono costituiti da microorganismi uccisi con agenti fisici o chimici in modo da mantenerne comunque *l'integrità antigenica*. Attualmente sono usati contro influenza e poliomielite (vaccino di Salk) e talora contro i colera

- Inducono l'immunità senza rischi d'infezione
- Possono essere usati in pazienti non in perfette condizioni (es. immunodepressi)
- Non richiedono particolari tecniche di conservazione, potendo resistere a temperature piuttosto ostili, tipiche delle regioni dei paesi in via di sviluppo

- Sono necessarie numerose vaccinazioni con richiami semestrali o annuali
- Risposta prevelentemente umorale
- È necessario un alto titolo virale

**I metodi di inattivazione** devono *uccidere* il virus e *mantenere* la struttura degli epitopi antigenici di superficie (che saranno poi riconosciute dagli anticorpi in fase di vaccinazione).

A tale scopo sono state ideate varie tecniche, con agenti di natura chimico-fisica:

**Calore:** è una tecnica spesso non soddisfacente, poiché causa un'estesa denaturazione delle proteine, che altera gli epitopi dipendenti dalla struttura nativa delle stesse

**Formaldeide:** assieme all'uso di altri agenti alchilanti è la tecnica che ha maggior successo

**Beta-propionolattone**

**Raggi U.V.**

# VACCINI a SUBUNITA'



## TOSSOIDI:

Tossine del patogeno di origine proteica detossificate mediante trattamento chimico (formaldeide). La loro immunogenicit  viene migliorata con l'uso di adiuvanti. (tossoidi difterite e tetano)

## POLISACCARIDI delle capsule batteriche:

Sono poco immunogenici; spesso sono accoppiate con proteine vettrici contenenti epitopi Th in modo da accresce l'immunogenicit  generando una memoria immunologica.  
(Bordella pertussis)

Prodotto privato di organismi viventi  
Maggiore sicurezza  
Composizione definita  
Diversi sistemi di delivery disponibili

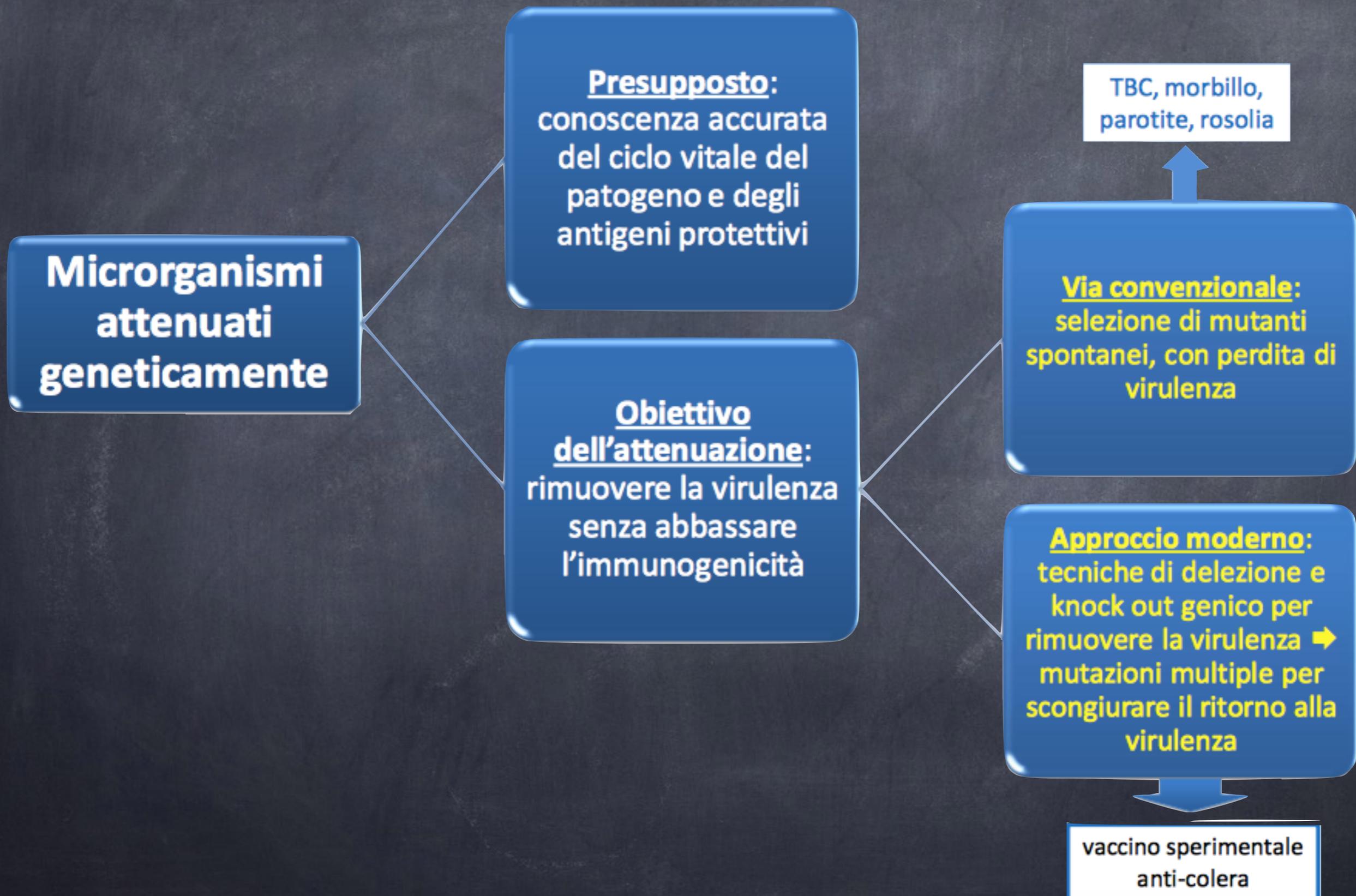
Dosi multiple tipicamente richieste  
Relativamente costosi  
Coltivazione di un patogeno richiesta per la loro produzione  
Adiuvanti richiesti



# VACCINI BIOTECNOLOGICI

Produzione di un vaccino Mediante  
INGEGNERIA GENETICA

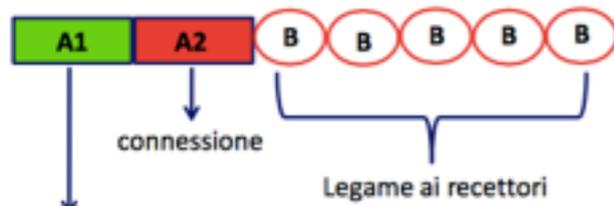
# Vaccini BIOTECNOLOGICI con M.O. vivi attenuati



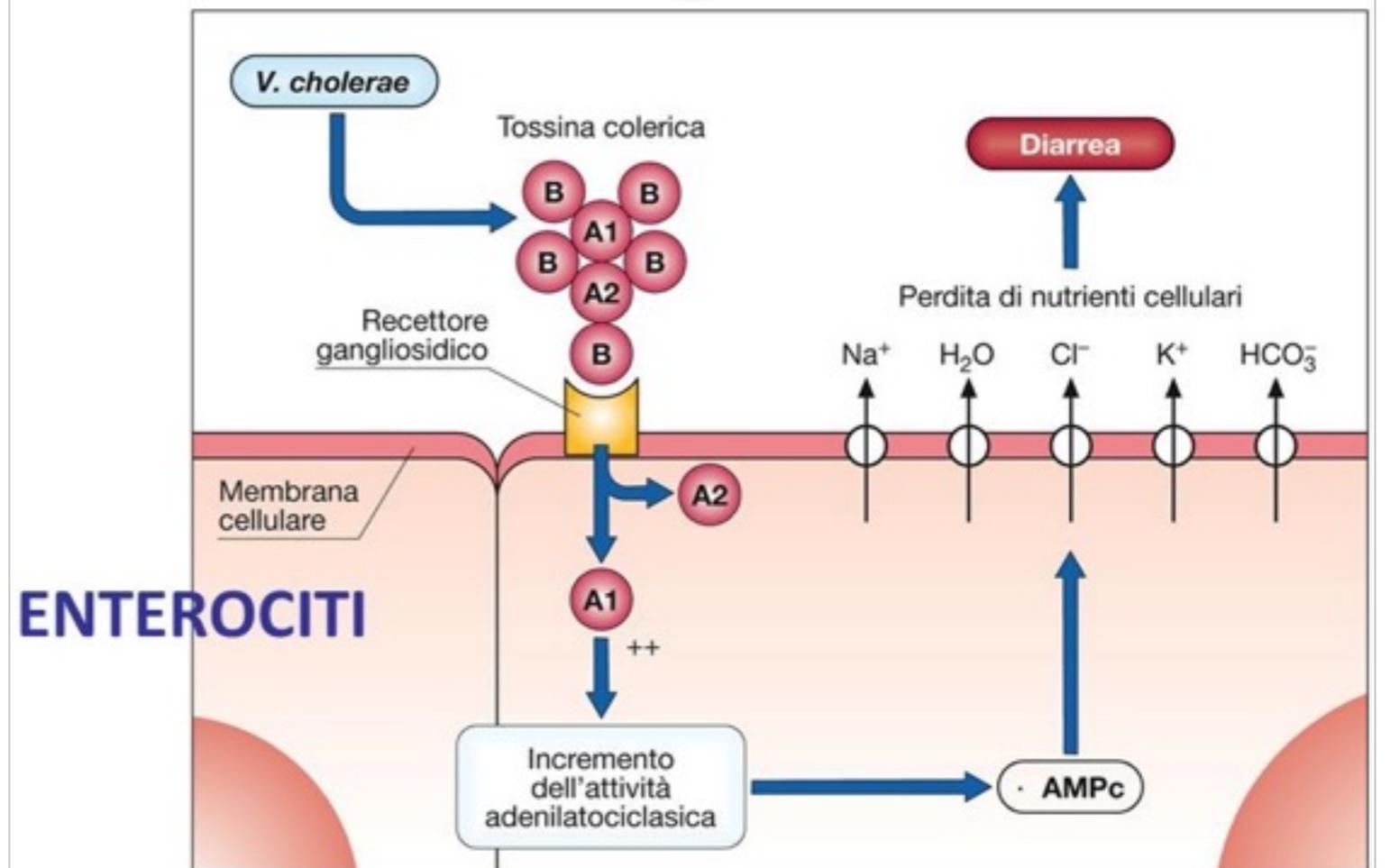
# Tossina Colerica

Vibrio Cholerae

Enterotossina colerica



**ADP-ribosilazione**  
Target: adenilato ciclasi  
aumento cAMP → aumento  
secrezione cloruro e  
bicarbonato.....



Rimozione  
sequenza  
codificante  
peptide A<sub>1</sub>  
della tossina  
colerica

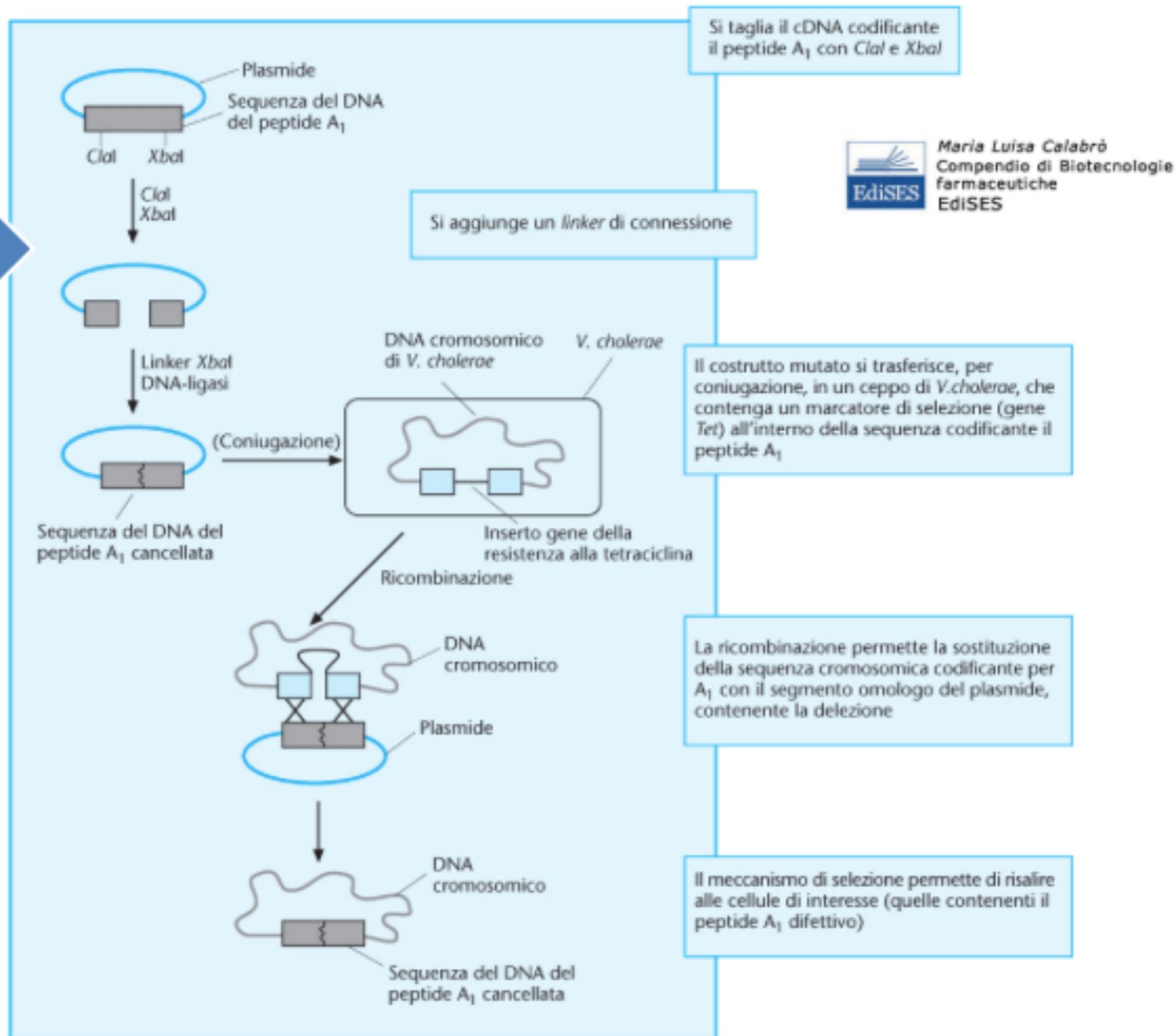


Fig.12.7. Strategia utilizzata per rimuovere parte della sequenza del DNA del peptide A<sub>1</sub> della tossina colerica da un ceppo di *Vibrio cholerae*. Il ceppo stabile così ottenuto non produce l'enterotossina, ma conserva tutte le altre caratteristiche del *Vibrio cholerae*.

# Vettori VACCINICI

**Vaccini vivi  
perfezionati  
geneticamente**

Molti vaccini di questo tipo sono oggetto di sperimentazione clinica.

**virus o batteri vivi  
inoffensivi vengono  
utilizzati come vettori  
per gli antigeni derivanti  
da altri patogeni**

Virus: *Vaccinia virus,*  
*adenovirus, alfa virus,*  
*poliovirus*

Batteri (ceppi attenuati):  
*Salmonella, Mycobacterium*

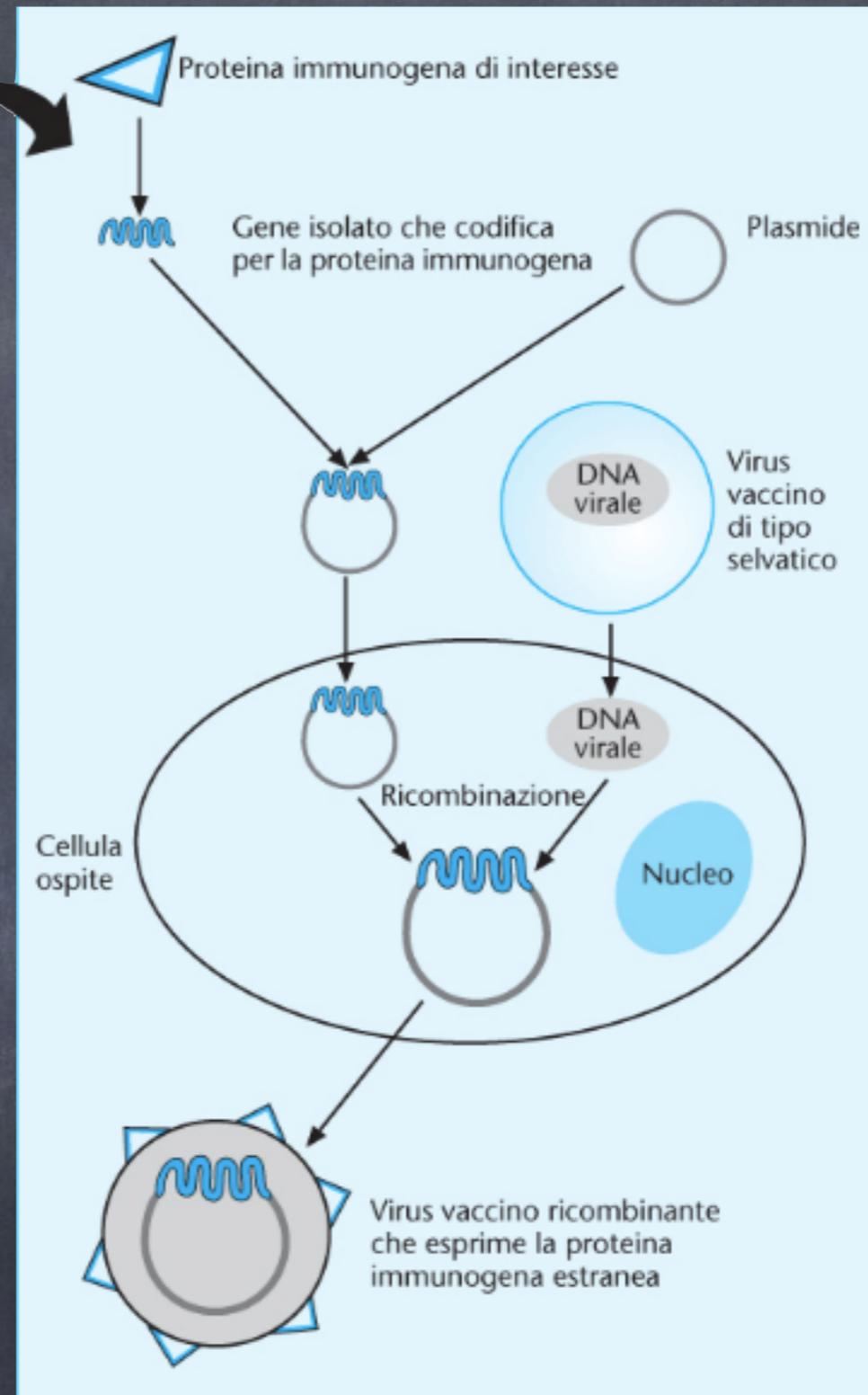
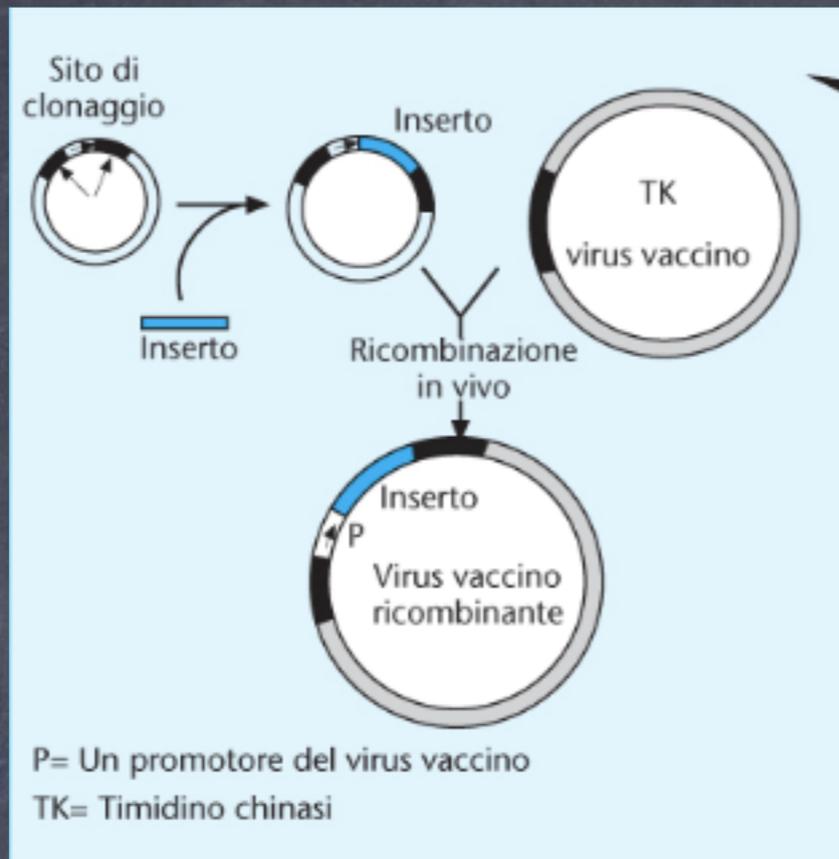
## REQUISITI DEL VETTORE VACCINICO:

capacità di trasporto e di espressione dei geni clonati

## VANTAGGI:

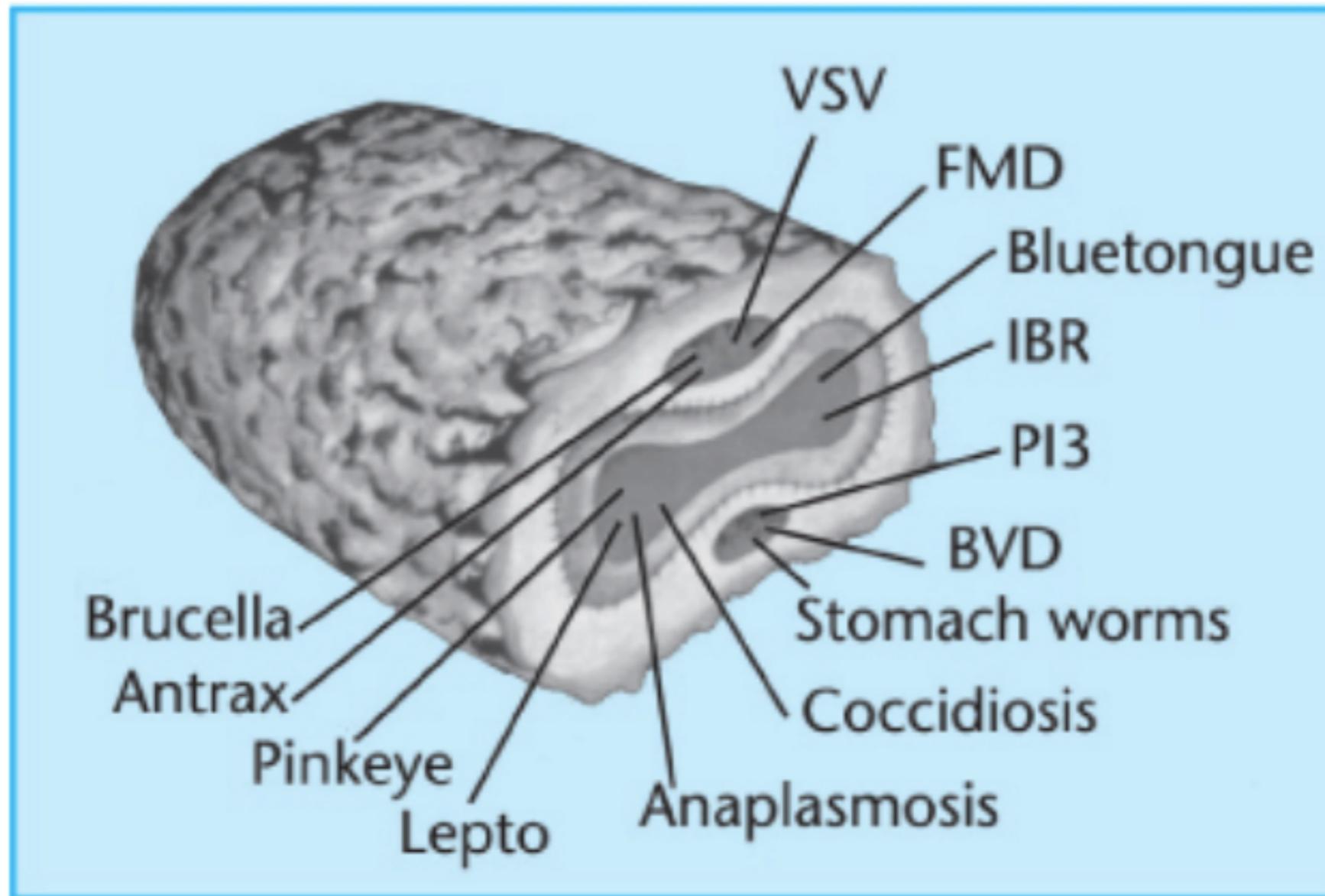
Espressione di antigeni mimando un'infezione naturale;  
Amplificazione quantità di antigene in seguito a moltiplicazione virale  
Possibilità di immunizzazione multipla

SVANTAGGI:  
Infezione negli immunodepressi



**Costruzione di un  
vettore vaccinico**

## Il vaccino del futuro



**Fig.12.9.** Il vaccino del futuro: *Vaccinia virus* ingegnerizzato per l'immunizzazione multipla nei confronti di più agenti infettivi (virus, batteri, protozoi). *Brucella*: batterio agente della brucellosi; *Anthrax*: carbonchio ematico; *Pinkeye*: cheratocongiuntivite da *M. bovis*; *Lepto*: leptosirosi; *Anaplasmosis*: infezione da *Anaplasma*; *Coccidiosis*: infezione da coccidi; *Stomach worms*: parassitosi del digerente; BVD: diarrea virale bovina; PI3: parainfluenza3; IBR: rinotracheite bovina; *Bluetongue*: virus della "lingua blu" dei ruminanti; FMD: afta epizootica; VSV: virus della stomatite vescicolare.

# Vaccini BIOTECNOLOGICI a SUBUNITA'

Vaccino costituito da **specifiche** subunità del patogeno

Gli antigeni proteici vengono espressi in cellule ospiti opportune (lieviti, batteri, cellule di mammifero) trasformandole con un plasmide contenente il gene codificante la proteina di interesse

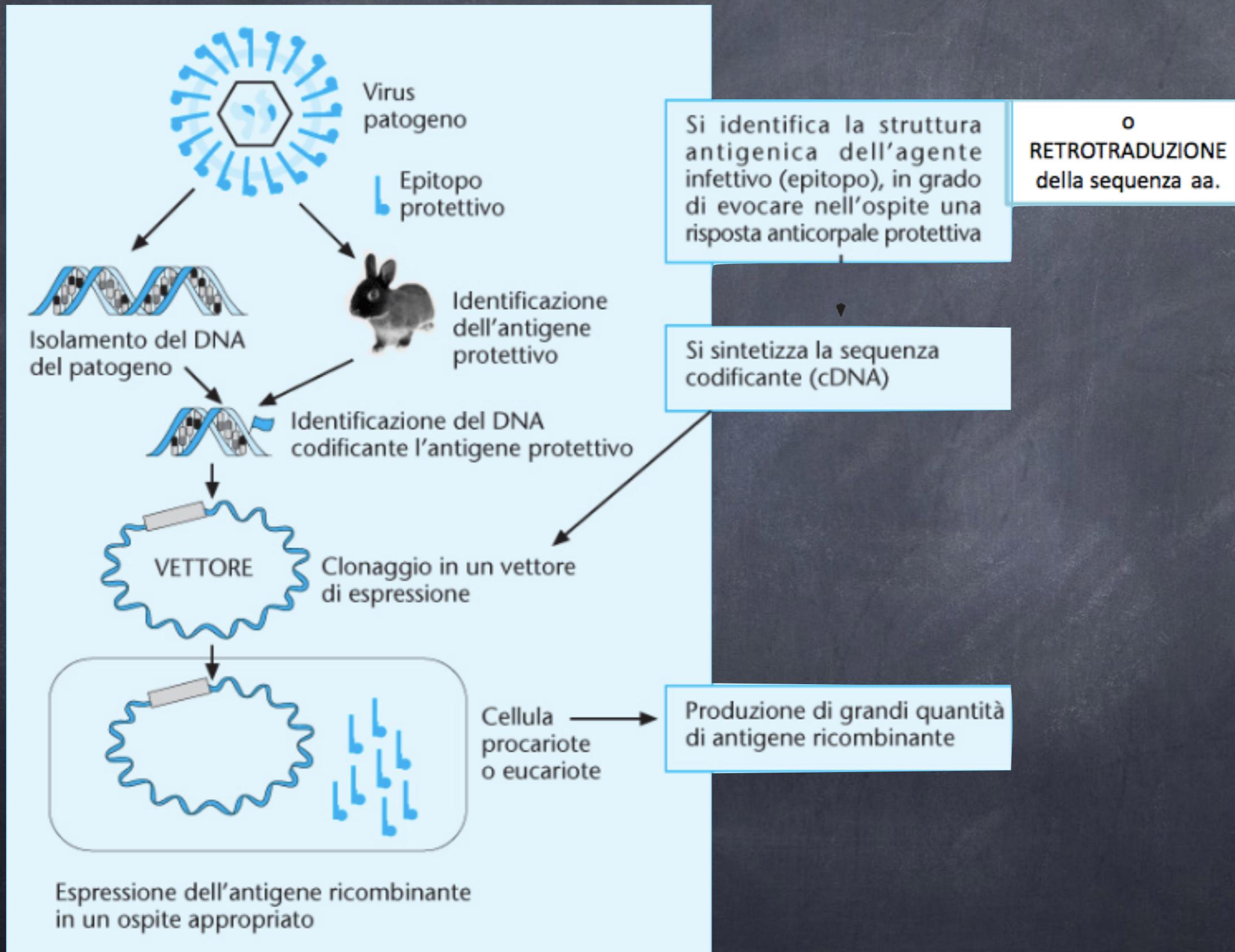
## VANTAGGI

- Sicurezza= nessun rischio di patogenicità
- Qualità costante (composizione definita)
- Rendimento elevato= produzione su larga scala
- Possibile ulteriore ingegnerizzazione
- Vari sistemi di delivery

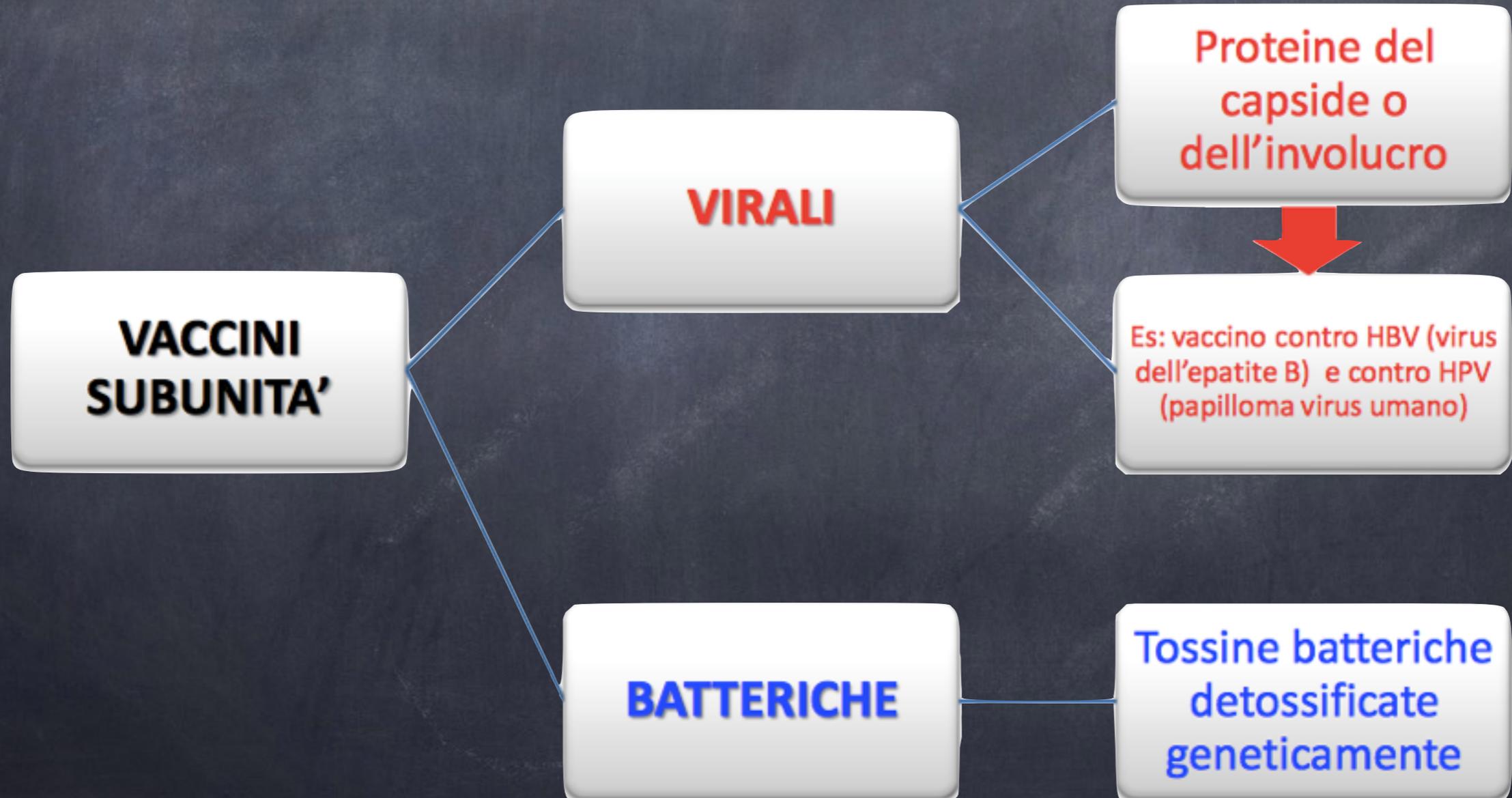
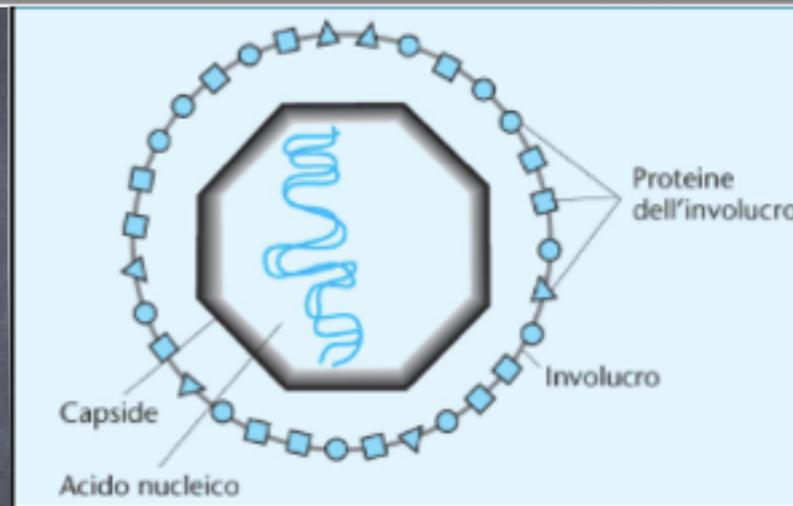
## SVANTAGGI

- Purificazione in alcuni casi costosa
- Perdita di antigenicità
- Dosi multiple tipicamente richieste
- Adjuvanti richiesti
- Scarsa conoscenza della struttura antigenica di molti patogeni

# Vaccini BIOTECNOLOGICI a SUBUNITA'

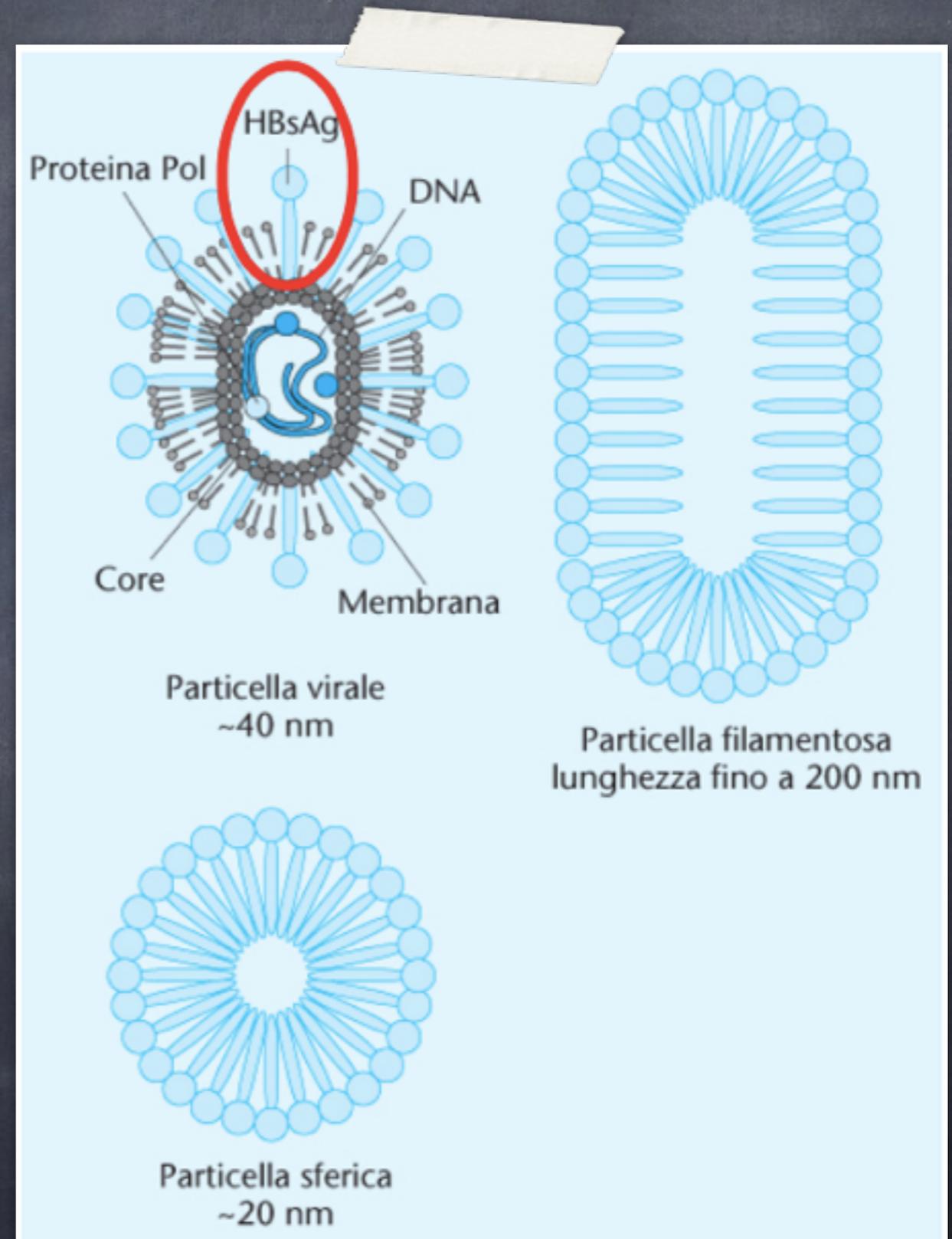


# Vaccini BIOTECNOLOGICI a SUBUNITA'

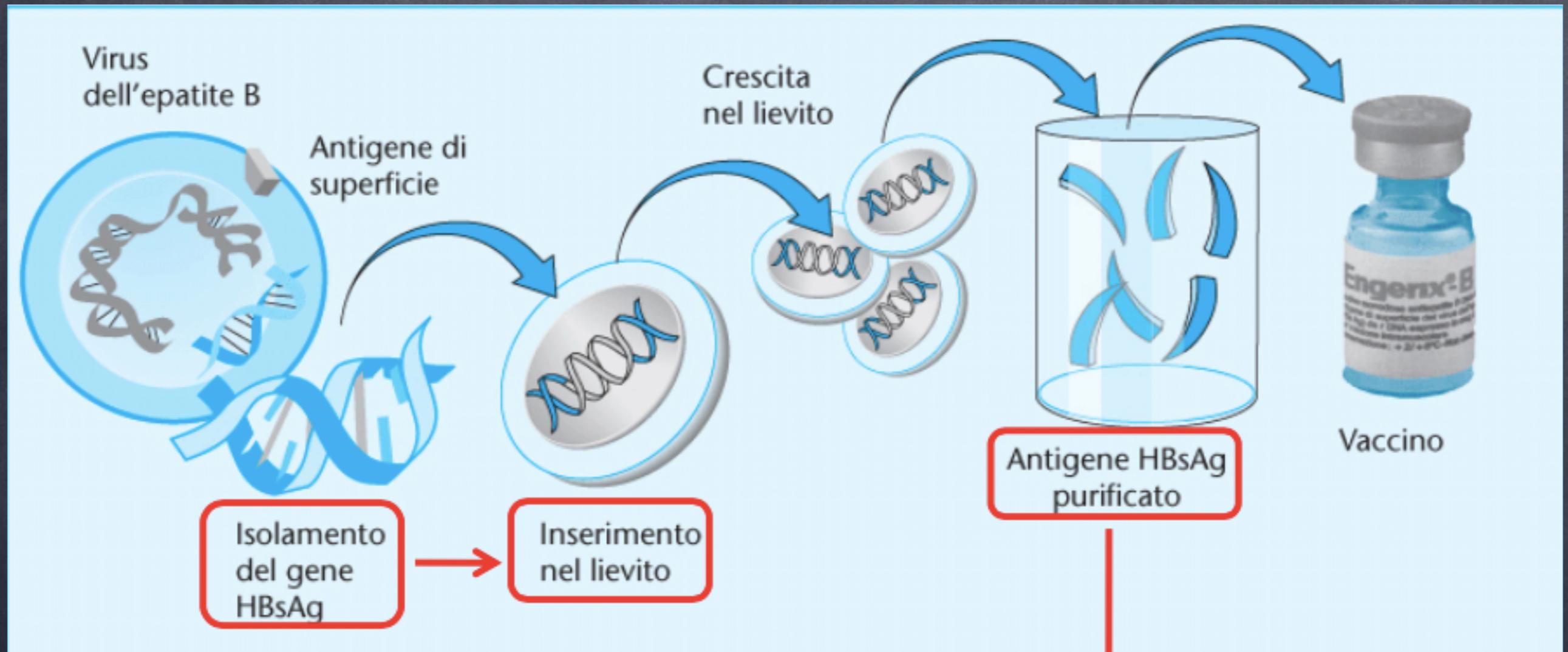


# VIRUS DELL'EPATITE B (HBV)

**HBsAg** induce, nel corso dell'infezione, anticorpi protettivi in quanto si trova non solo associato all'envelope, ma anche libero nel sangue

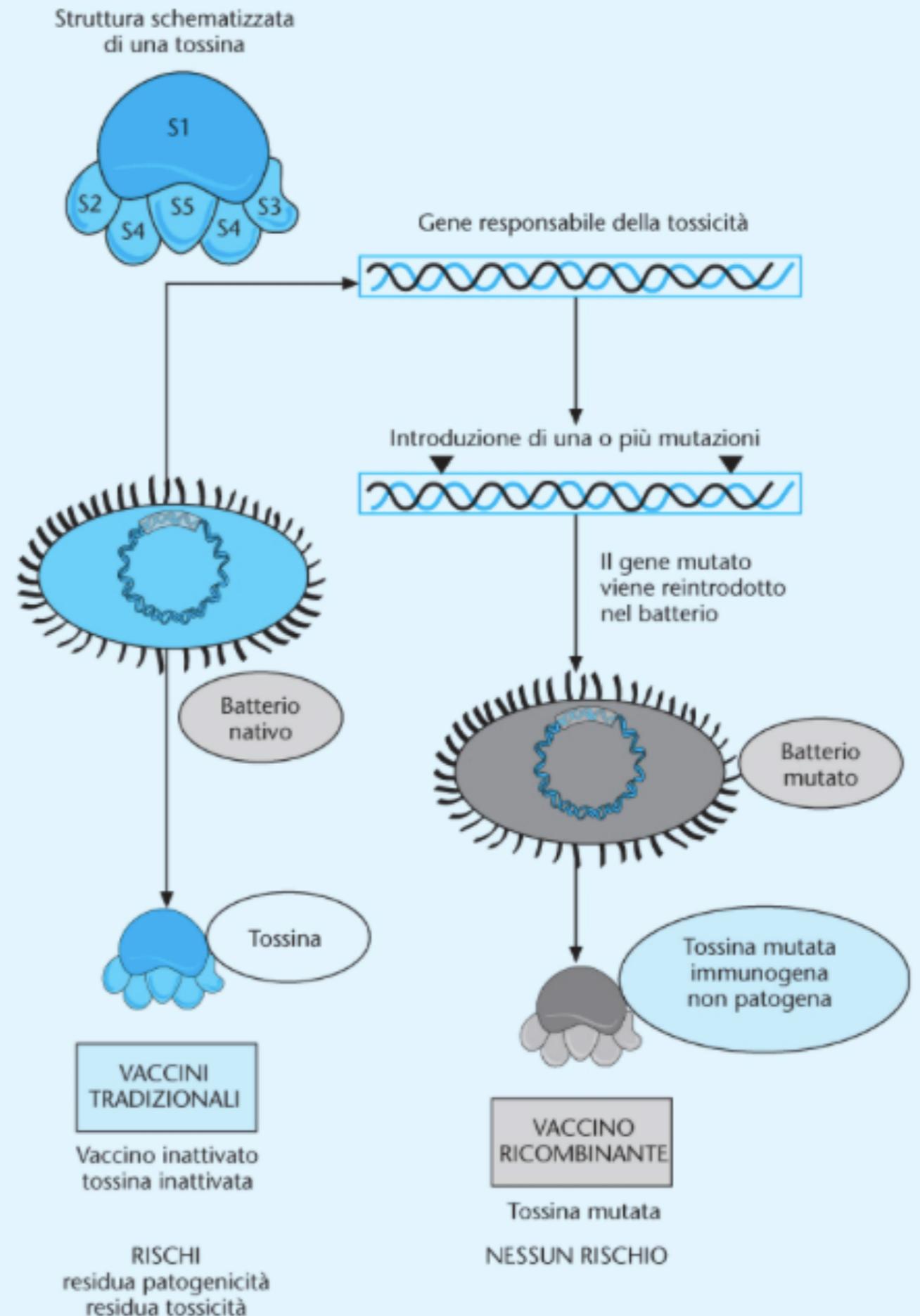


# Preparazione del vaccino a subunità ricombinante contro HBV



Dimensione particellare, conformazione tridimensionale, modificazioni post-traduzionali = alla PROTEINA NATIVA

Vaccini  
BIOTECNOLOGICI  
a SUBUNITA'  
VS  
VACCINI A  
SUBUNITA'  
TRADIZIONALI



# VACCINI CONIUGATI

Antigeni polisaccaridici coniugati chimicamente a proteine vettrici



*Pneumococco, Meningococco,  
Haemophilus influenzae*



*Mutante atossico della  
tossina difterica (CRM197)*

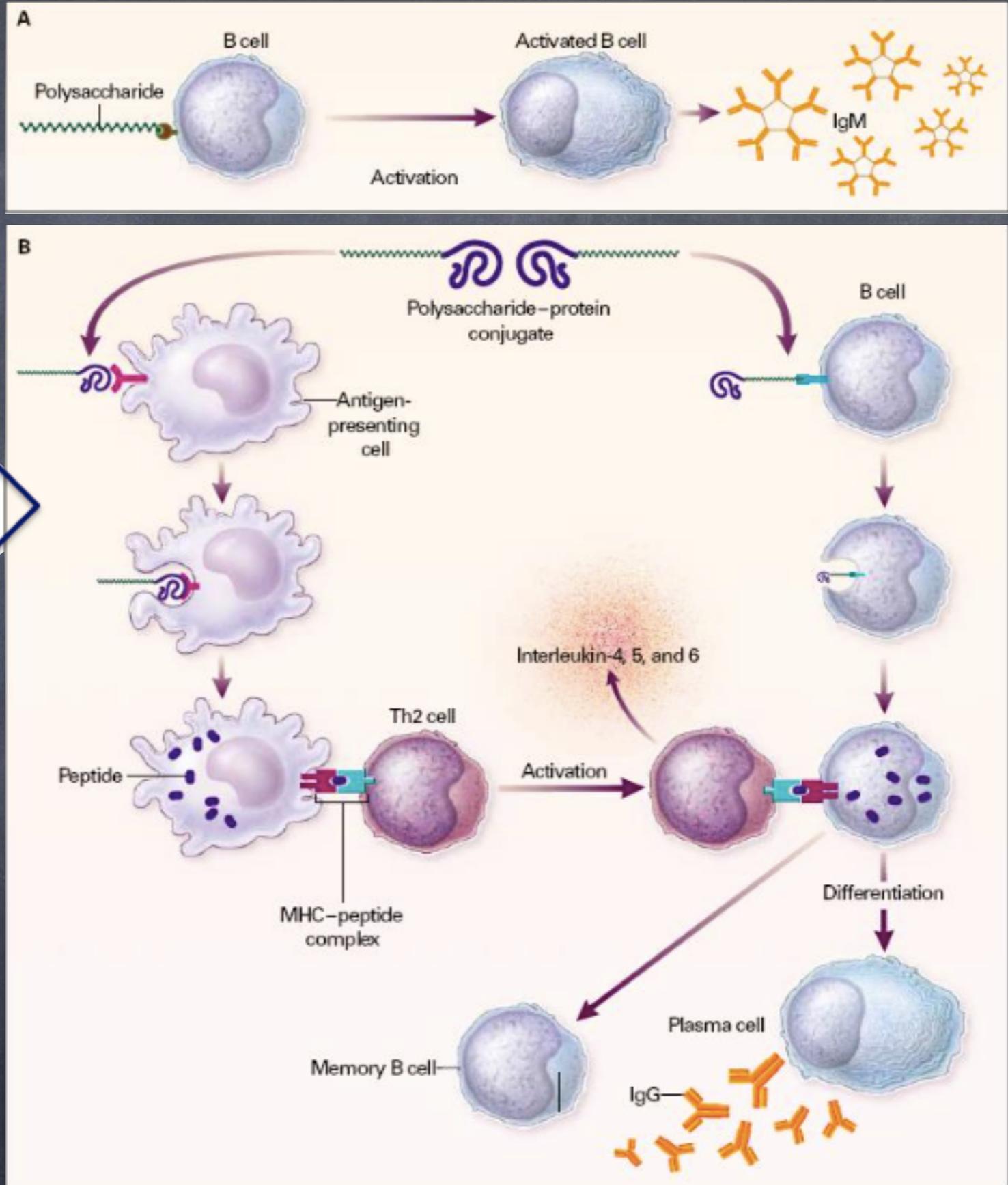
## SVANTAGGI degli antigeni polisaccaridici

- Scarsa immunogenicità
- Antigeni timo-indipendenti
- Solo risposta umorale
- Non stimolano i linfociti Th
- **NO** memoria immunologica
- Iporesponsività dopo ripetute vaccinazioni
- **NO** anticorpi protettivi nei bambini (*sistema immunitario immaturo*)

## VANTAGGI della coniugazione a proteine carrier

- Buona immunogenicità
- Antigeni timo-dipendenti
- Risposta umorale e cellulare (epitopi Th)
- **SI** memoria immunologica
- Protezione duratura nel tempo

Un antigene timo-indipendente accoppiato ad una proteina vettrice diventa capace di indurre memoria immunologica.



## VACCINO BIVALENTE (PROCOMVAX)

**antigene batterico** (polisaccaride PRP di *H. influenzae*) legato ad una proteina della membrana esterna di *Neisseria meningitidis* + **antigene virale** (proteina HBsAg del virus dell'epatite B)

**SOMMINISTRAZIONE (intramuscolare):** 3 dosi all'età di 2-4-12 mesi

**RISPOSTA IMMUNITARIA:** uguale a quella dei singoli vaccini monovalenti

## VACCINO PENTAVALENTE (QUINTANRIX)

Contro **difterite, tetano, pertosse, epatite B, malattie invasive da H. influenzae di tipo b**

**SOMMINISTRAZIONE (intramuscolare):** 3 dosi (primo e secondo anno di vita)

**RISPOSTA IMMUNITARIA:** positiva (dati limitati sulla sua persistenza)

## VACCINO ESAVALENTE (HINFANRIX HEXA)

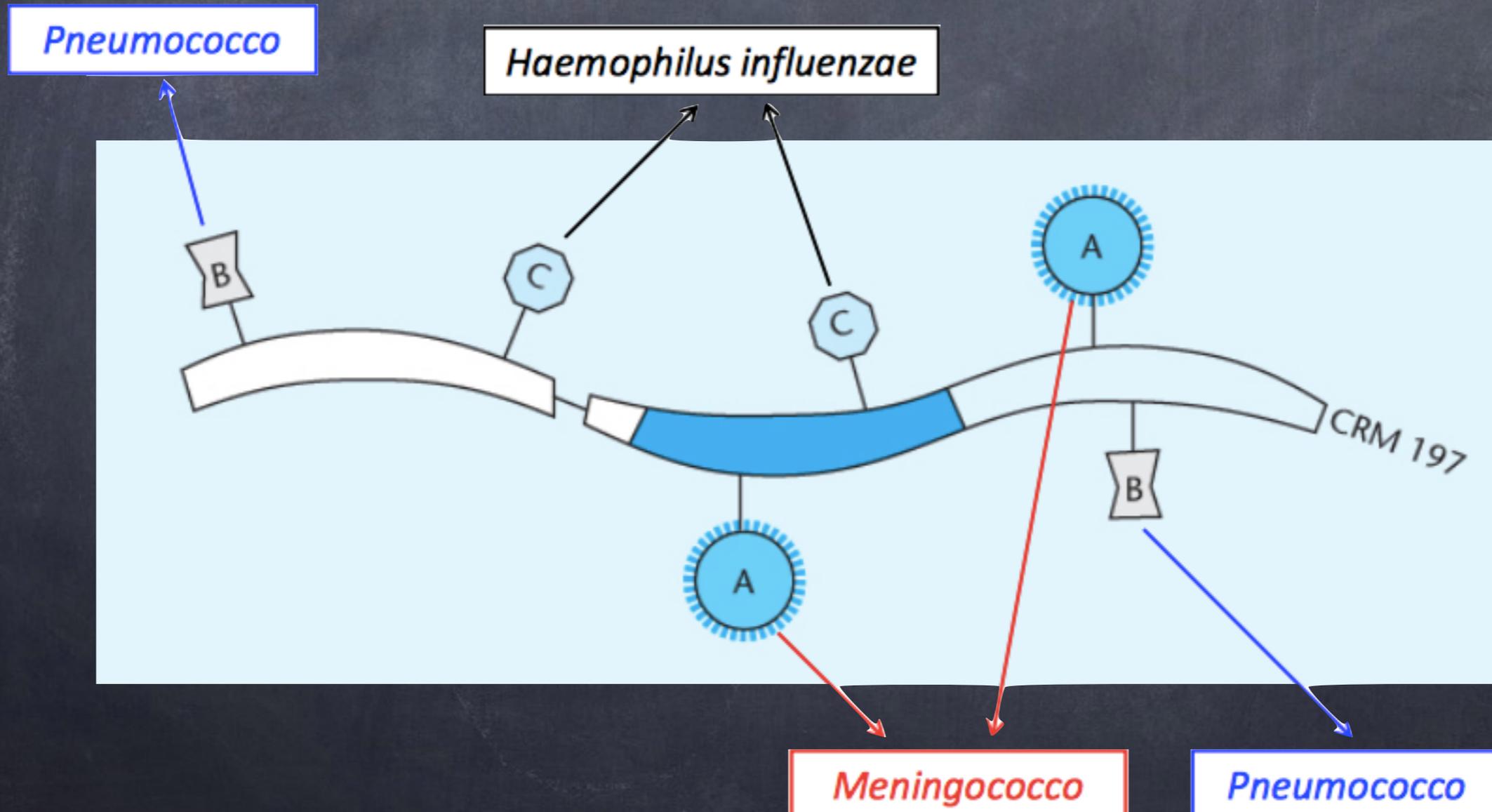
Antigeni batterici e virali contro: **difterite, tetano, pertosse, epatite B, poliomelite e malattia causata da H. influenzae di tipo b**

**EFFICACIA DEL VACCINO NEI BAMBINI:** prevenzione delle malattie infettive citate

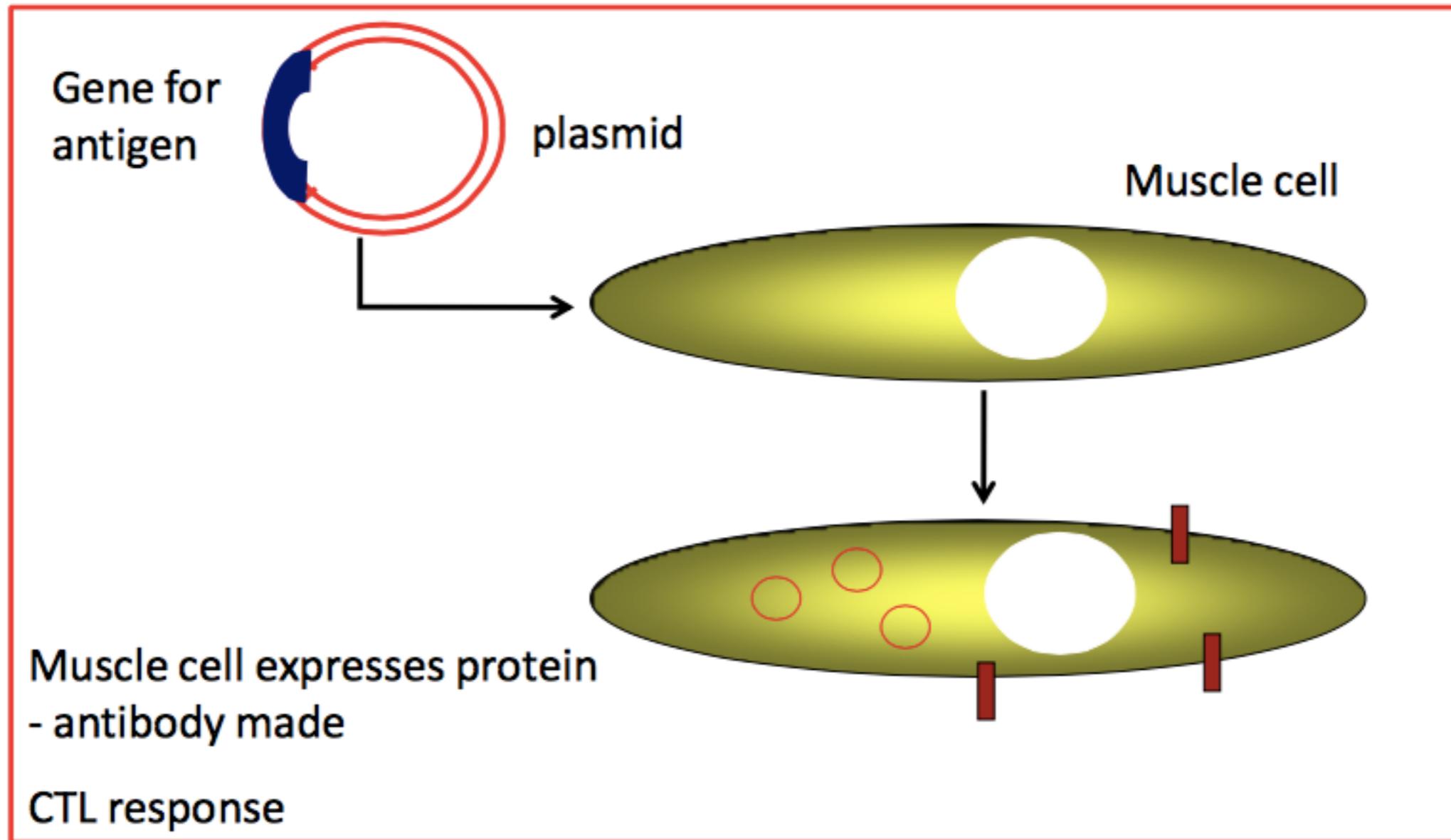
# Vaccino semisintetico multivalente coniugato CRM 197

Contiene gli antigeni polisaccaridici, provenienti dai 3 batteri

Protegge contemporaneamente da: *difterite, meningococco, pneumococco, H. influenzae*



# VACCINI GENETICI o A DNA NUDO



**Sperimentazione negli animali**

Efficace soprattutto per via parenterale  
(via preferibile: iniezione intramuscolare → basso turnover delle cellule muscolari)

## VANTAGGI

Sicurezza pari a quelli subunità

Scarsa attività immunogena intrinseca degli acidi nucleici

Induzione di risposta immunitaria a lungo termine

Induzione di risposta immunitaria umorale e cellulare

Possibilità di costruire plasmidi a più epitopi

Termostabilità

Facilità di produzione su ampia scala

I vaccini a RNA non si possono integrare nel DNA dell'ospite

## SVANTAGGI

Effetti sconosciuti dell'espressione a lungo termine

Non si conosce il destino al quale va incontro il DNA introdotto

Possibile formazione di anticorpi anti-acidi nucleici

Possibile integrazione del DNA del vaccino nel genoma dell'ospite

Limitazione ad antigeni peptidici e proteici

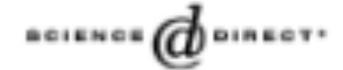
I vaccini a RNA sono meno stabili di quelli a DNA



Review

*TRENDS in Biotechnology* Vol.23 No.2 February 2005

Full text provided by [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)



# The impact of genomics on vaccine design

**Maria Scarselli, Marzia M. Giuliani, Jeannette Adu-Bobie, Mariagrazia Pizza and Rino Rappuoli**

# Le nuove FRONTIERE

## VACCINOTERAPIA

- nelle *infezioni croniche* (HIV, infezioni erpetiche, ecc.)
- nelle *neoplasie* (con antigeni, tumorali e non, in grado di stimolare la risposta immunitaria nei confronti delle cellule neoplastiche; es.: nel melanoma e nel tumore del seno)
- in *malattie croniche degenerative* (es. Alzheimer, immunizzando con la sostanza amiloide i cui depositi nel cervello sono la causa della malattia).

**IMMUNOTERAPIA:** un nuovo trattamento anticancro (dopo chemioterapia, radiazioni, chirurgia)

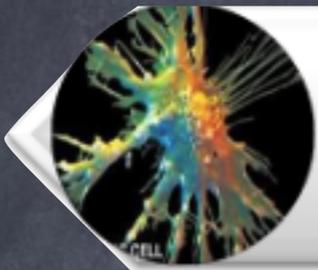
Utilizza il sistema immunitario del paziente per sconfiggere il cancro

I **VACCINI anti-cancro** (*non profilattici tradizionali*) appartengono a questa categoria di trattamento

# 4 tipi di vaccini antitumorali



**Tumor cell vaccines**  
(autologous vs allogenic)



**Dendritic cell vaccines**



**Antigen vaccines**

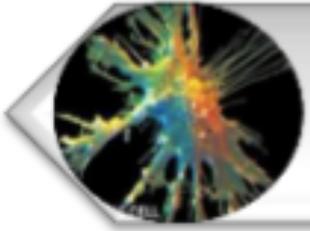


**DNA vaccines**



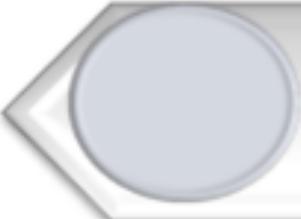
## Tumor cell vaccines (autologous vs allogenic)

- Utilizes **whole tumor cells rendered safe by irradiation.**
- Specific immune response initiated when injected into body.
- Body attacks similar cells that remain in body.
- Autologous-removed tumor cells from patient's own body.
- Allogenic-removed tumor cells from someone other than the patient.
- Many different epitopes are recognized.
- Cancers these vaccines are being studied in: *melanoma, colorectal, kidney, ovarian, breast, lung, and leukemia.*



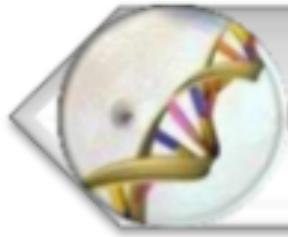
## Dendritic cell vaccines

- Dendritic cells can be generated outside of the body.
- Dendritic cells are made capable of recognizing antigen by gene therapy and exposure to antigen.
- Dendritic cells injected into the individual stimulating an immune response.
- Cancers these vaccines are being studied in: *prostate, melanoma, breast, lung, colorectal, kidney, leukemia, and non-Hodgkin lymphoma.*



## Antigen vaccines

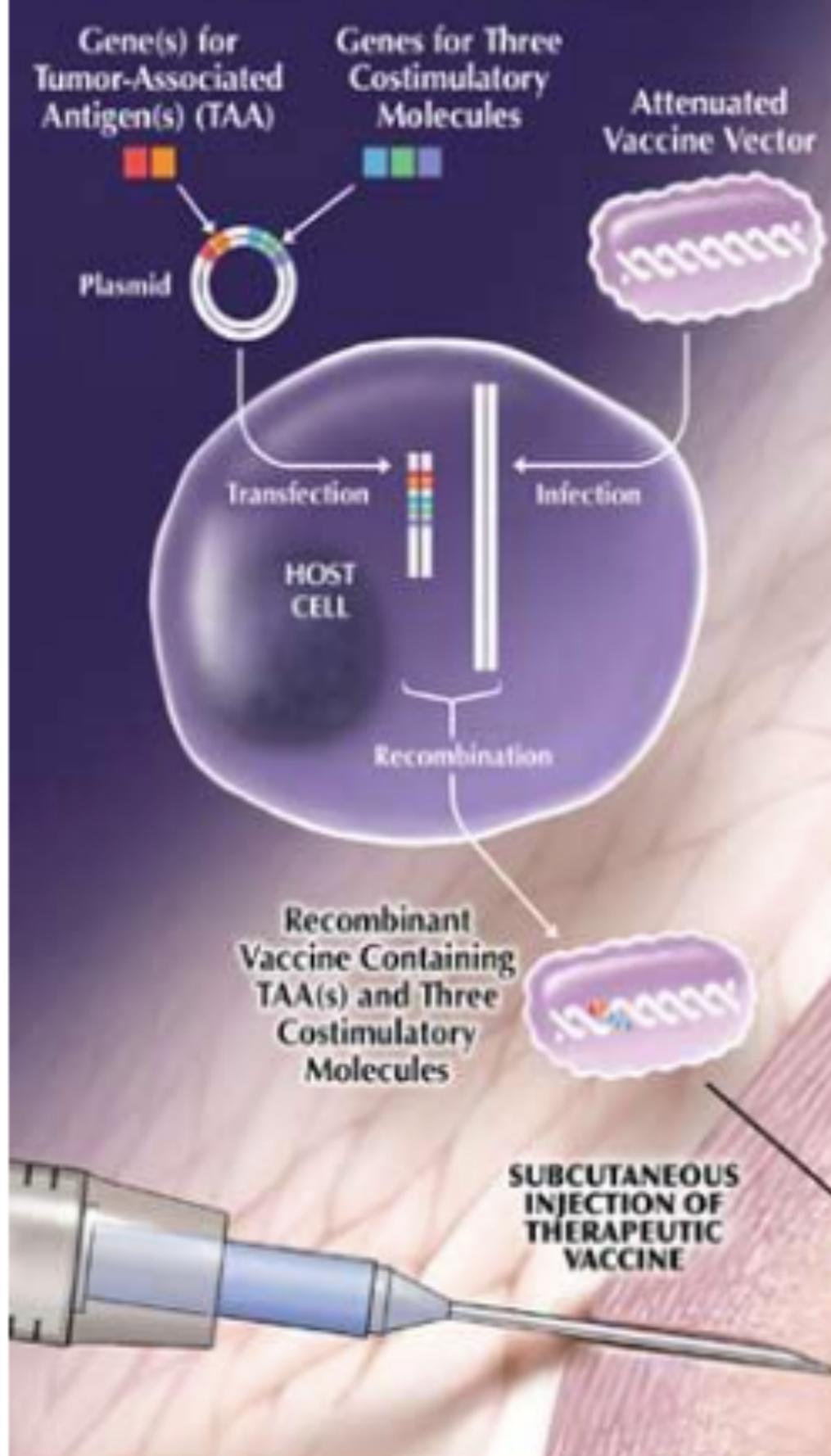
- This includes **peptide vaccines**: only one specific epitope is injected.
- Vast amounts of antigen can be created in laboratories.
- Some antigens are specific for a certain type of cancer; others may induce an immune response in several cancers.
- Cancers these vaccines are being studied in include: *kidney cancer, pancreatic cancer, melanoma, ovarian cancer, breast cancer, prostate cancer, and colorectal cancer.*



## DNA vaccines

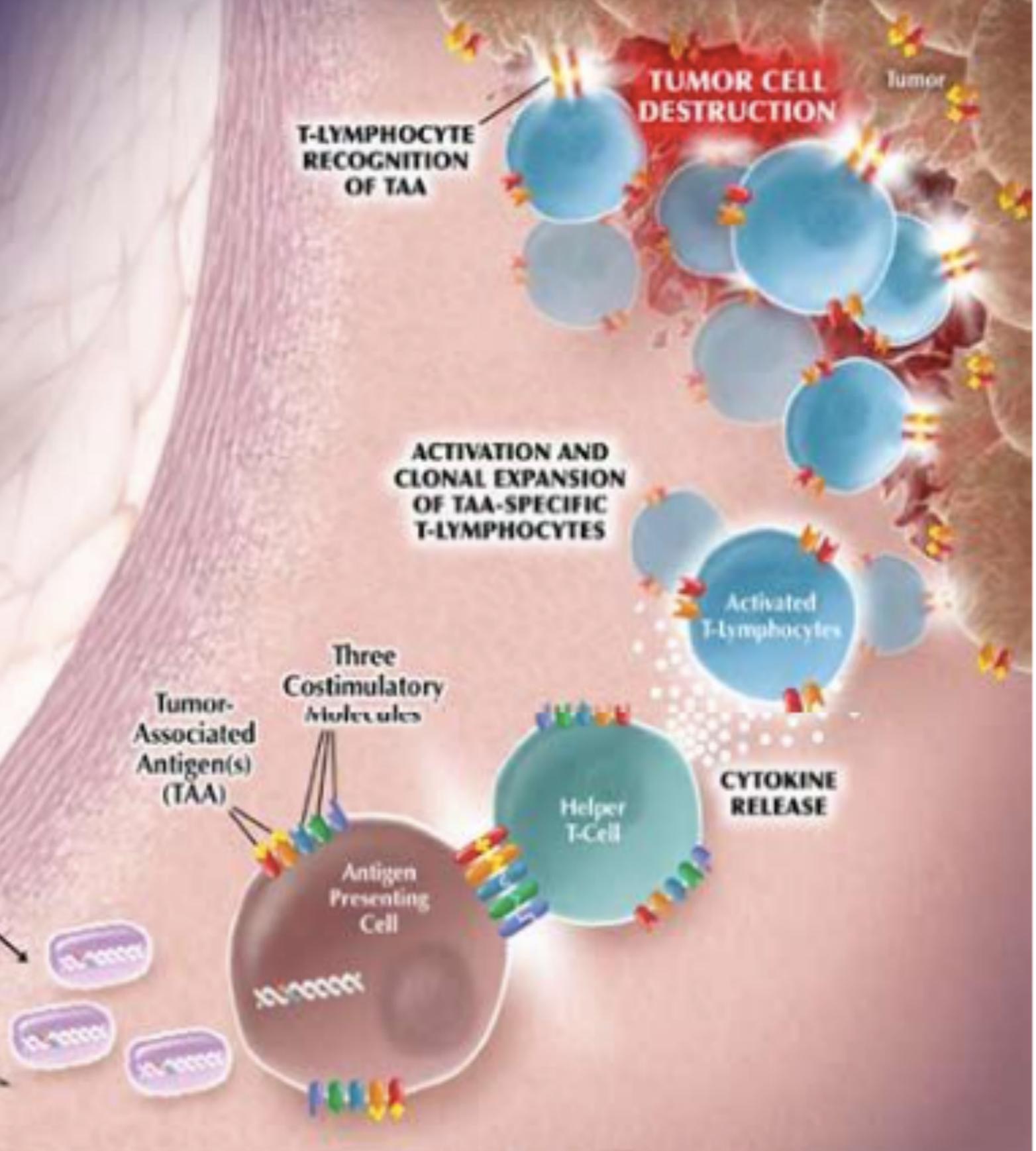
- **Introduction of tumor genes** instead of tumor antigen itself.
- Cells in the body take up the injected DNA. Specific antigens would then be made on a continuous basis.
- The idea of these vaccines is that the body would be provided with a constant supply of antigens to allow the immune response to continue against the cancer.
- Cancers these vaccines are being studied in: *prostate cancer, leukemia, melanoma, and head and neck cancer.*

# Construction of a Recombinant Cancer Vaccine



# Stimulation of Anti-Tumor Immune Response

Therion's Proposed Mechanism of Action



# EFFICACIA VACCINALE

## VIA DI SOMMINISTRAZIONE

- Orale
- Sottocutanea
- intramuscolare
- DOSE UNICA O CON DOSI DI RICHIAMO O RINFORZO

## FORMULAZIONE

- **ADDITIVI:**
  - tamponi, sali, conservanti (timerosal, fenolo, antibiotici), stabilizzanti (proteine o altri biopolimeri atti a prolungare la durata del vaccino)
- **ADIUVANTI:**
  - Materiali atti ad aumentare la risposta cellulare ed umorale contro l'antigene.
  - Il successo dei vaccini dipende anche dalla forma con la quale sono presentati e quindi dal tipo di adiuvante utilizzato.
  - Meccanismi d'azione possibili degli adiuvanti:
    - ➤ Lento rilascio dell'antigene
    - ➤ Attrazione e stimolazione di macrofagi e linfociti
    - ➤ Indirizzamento dell'antigene verso linfonodi regionali

## IMMUNOGENICITA'

- **Efficacia immunizzante** valutata in rapporto alla risposta anticorpale, stimolata negli animali da esperimento e nell'uomo

## REATTOGENICITA'

- **Reazioni locali** (nel punto di inoculazione): gonfiore, arrossamento, dolore
- **Reazioni allergiche** (generalizzate): causate da residui di proteine estranee, antibiotici o sostanze stabilizzanti

**REAZIONI AVVERSE  
DA VACCINO**  
*(rischio ridotto di  
eventi avversi  
rispetto ai farmaci)*

- Somministrato per la profilassi in individui sani, principalmente bambini
- Elevata esposizione della popolazione (somministrazione obbligatoria in molti paesi)
- Estremamente efficace nel controllo della malattia: il profilo rischio-beneficio per i vaccini varia nel tempo
- Il beneficio interessa l'individuo vaccinato e l'intera popolazione (immunità ereditaria)

**OBIETTIVI DELLA  
SORVEGLIANZA  
POST-MARKETING  
DEI VACCINI**

- Identificare eventi avversi nuovi o rari
- Stimare l'incidenza degli eventi noti o individuati (rischio assoluto)
- Stabilire una relazione causale (rischio attribuibile)
- Identificare fattori di rischio (controindicazioni)



FINE