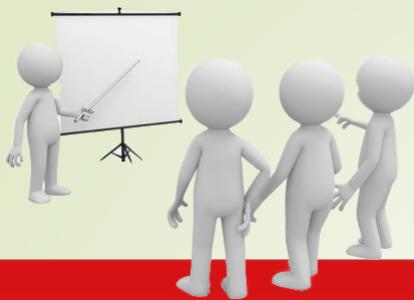




FARMACIA IMMUNOLOGIA II parte

Prof.ssa Vivian Tassio



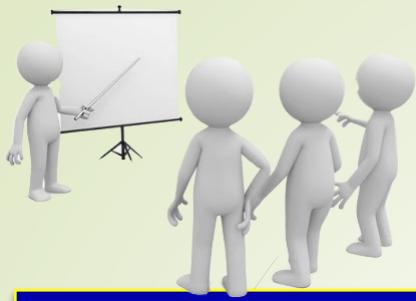


IMMUNITA' CELLULO-MEDIATA

Contrasta le infezioni
da MCO e da MCO intracellulari
(nel citoplasma di cellule infettate o
sopravvissuti all'azione litica dei fagociti)

LINFOCITI

Piccoli (7-10 μ) hanno un grande nucleo sferico, mobili.
Circolanti in tutti i tessuti e organi, pronti ad intervenire in
difesa dell'ospite contro le infezioni. Sorvegliano e riconoscono il
self dal non-self.



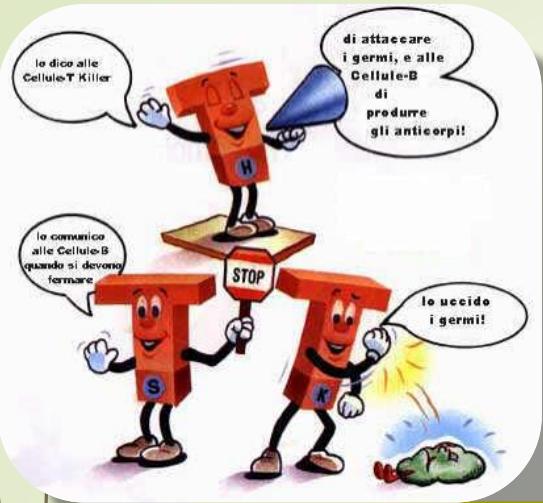
IMMUNITA' CELLULO-MEDIATA

LINFOCITI T

molto numerosi (85%), circolanti derivano da cellule staminali nel midollo osseo e timo (Timociti, quando sono residenti nel timo).

Quando maturi, passano in circolo e si distribuiscono nei vari organi linfatici periferici.

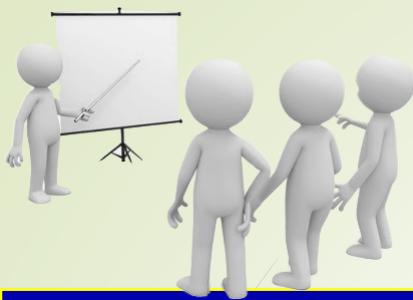
Qui riconoscono l'Ag da eliminare interagendo tramite i propri recettori (**TCR**) con quelli **MHC** (proteine del complesso maggiore di istocompatibilità che, in cellule tissutali infettate, legano molecole del patogeno e le espongono sulla membrana) delle **APC** (es. macrofagi) che presentano l'Ag → si attivano e diventano T effettori



IMMUNITA' CELLULO-MEDIATA

LINFOCITI T

- **T HELPER**, esprimono OLTRE AL TCR i corecettori CD4 (**LINFOCITI HELPER CD4+**) collaborano con i B nella produzione di Ac. Attivati solo dalle APC
- **T CITOTOSSICI** (CD8) = **LINFOCITI CD8+**, ad azione citolitica e in grado di uccidere direttamente la cellula infettata



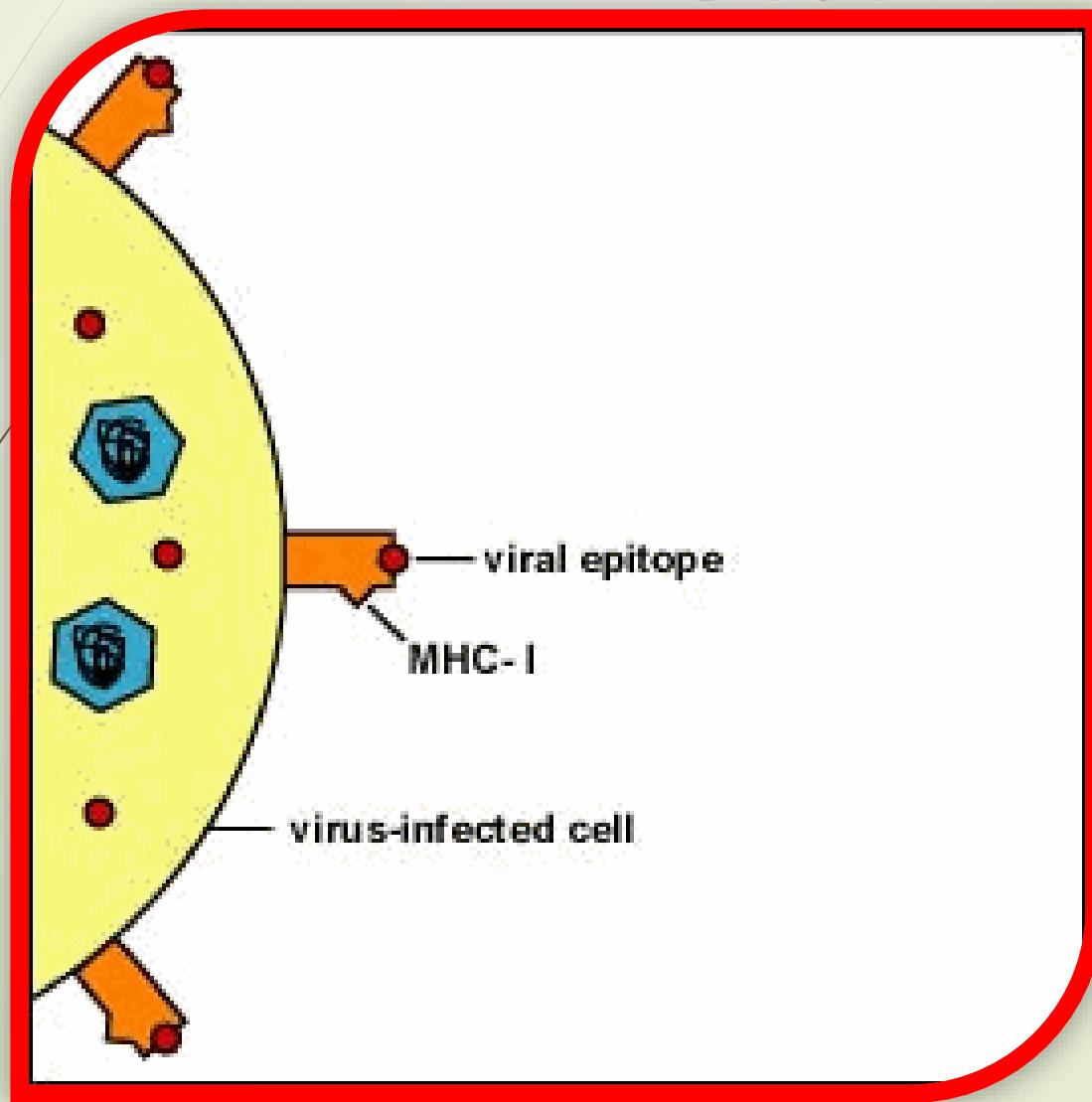
IMMUNITA' CELLULO-MEDIATA

Le **APC** captano gli antigeni → FAGOCITANO → UCCIDONO → ESPONGONO e PRESENTANO gli Ag ai **LINFOCITI T helper CD4+** sottoforma di piccoli PEPTIDI associati alle proteine del **MHC di classe II** → ATTIVAZIONE linfociti B con produzione di Ac e ATTIVAZIONE FAGOCITI per uccidere i MCO

Esiste un **MHC di classe I** presente su tutte le cellule potenzialmente infettabili da MCO intracellulari e virus; questi sono esposti da MHC di classe I e presentati ai **CD8+ citotossici** che possono attaccare direttamente la cellula infettata

IMMUNITA' CELLULO-MEDIATA

LINFOCITI T



IMMUNITA' CELLULO-MEDIATA

LINFOCITI B

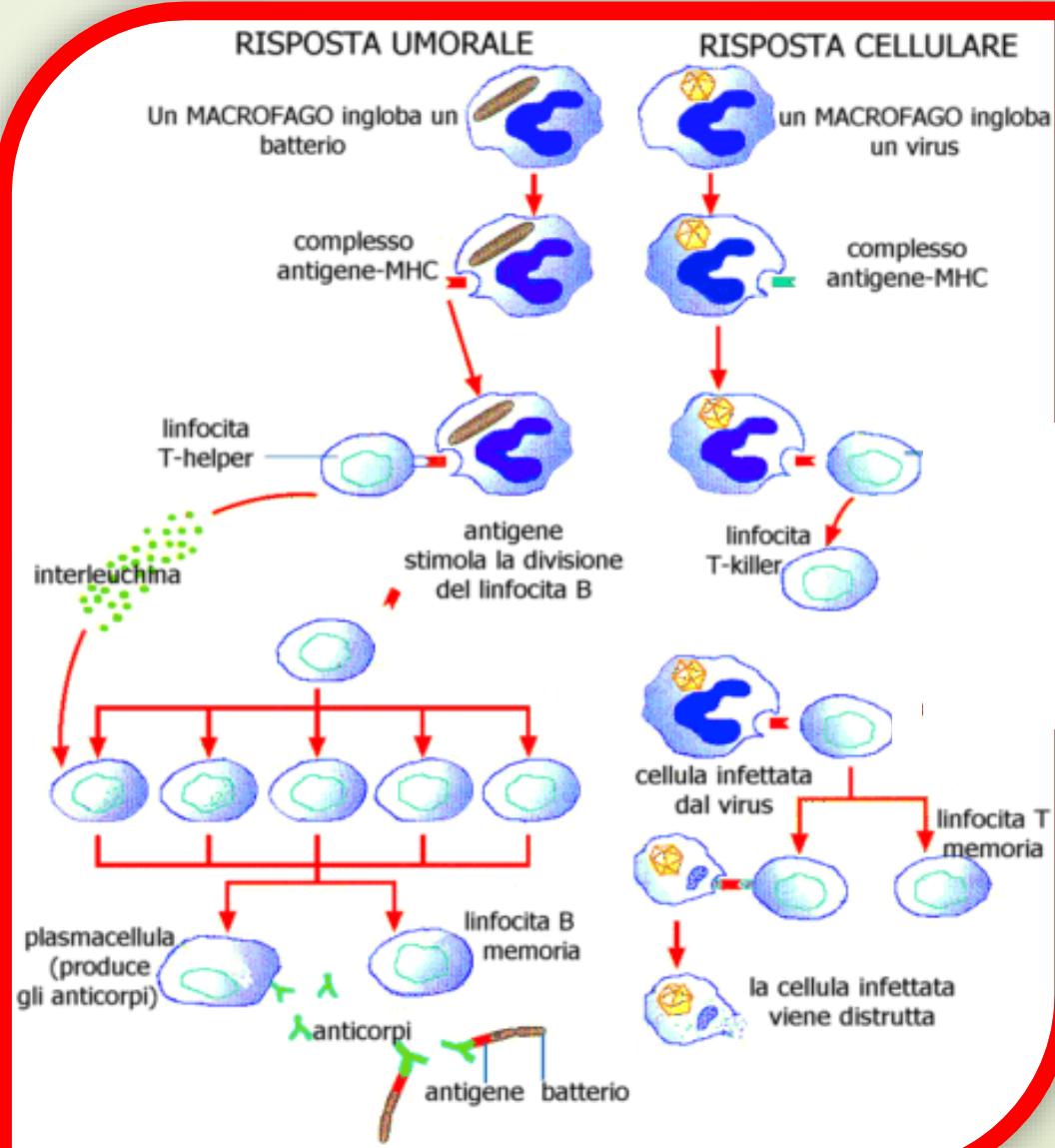


poco numerosi (15%), sedentari e, una volta attivati, si trasformano in immunoblasto, poi in plasmacellula con produzione di immunoglobuline.

→ Cloni di linfociti B che esprimono Ig diverse in grado di legare diversi Ag → partendo da un pool di geni ristretto e tramite riarrangiamento genico si ha vasta produzione di Ac diversi



IMMUNITA' CELLULO-MEDIATA





IMMUNIZZAZIONE

i modi in cui siamo protetti dalle infezioni

ATTIVA naturale: dopo infezione, si ha formazione di anticorpi da parte dell'organismo infettato attraverso un'infezione giunta a guarigione o da un'infezione inapparente

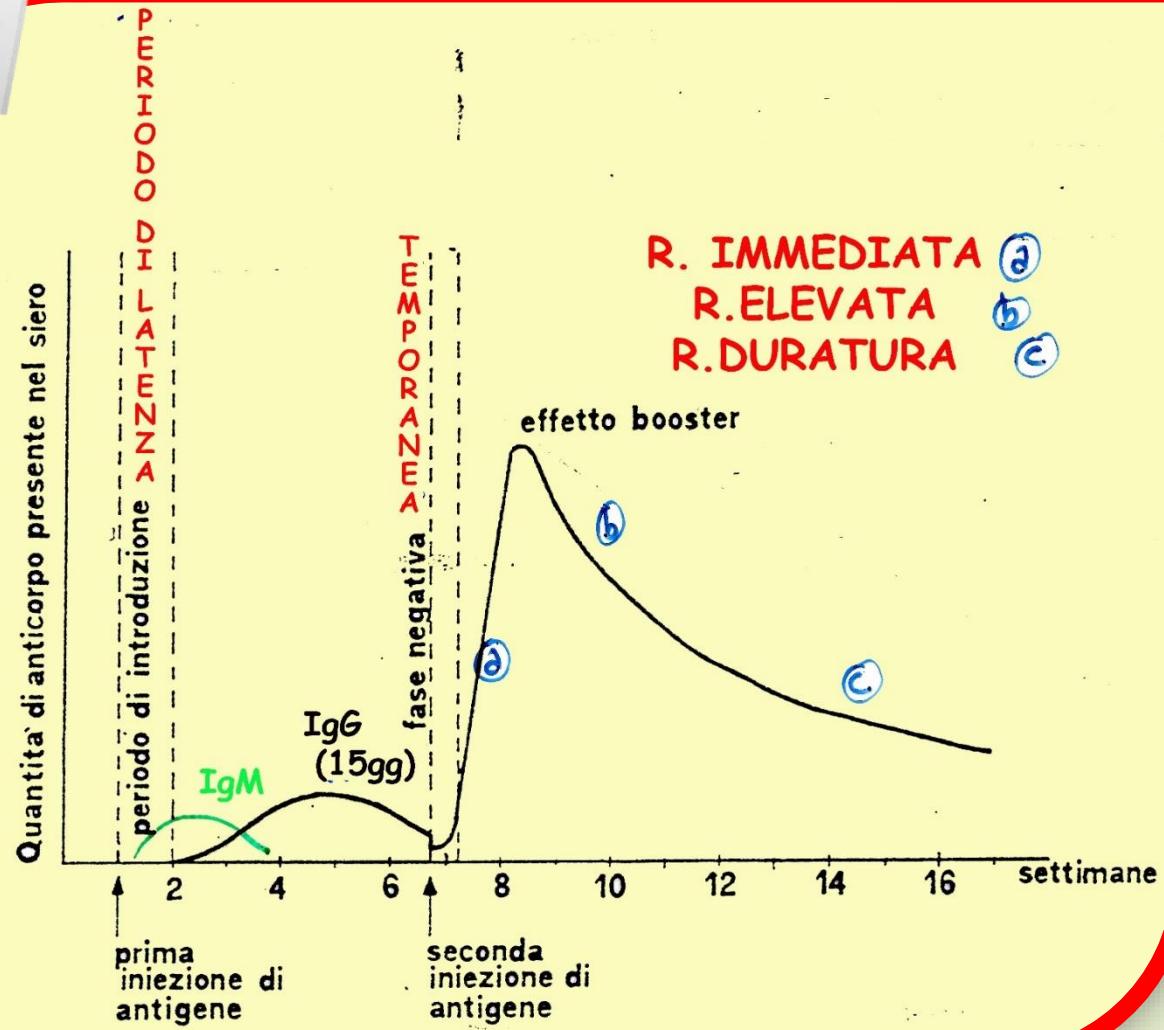
ATTIVA artificiale: dopo immissione artificiale di antigeni (vaccini)

PASSIVA naturale: passaggio di anticorpi dalla madre al feto

PASSIVA artificiale: somministrazione di anticorpi provenienti da animali o uomo (SIERI).

RISPOSTA ANTICORPALE I e II

EFFETTO BOOSTER



RISPOSTA ANTICORPALE I e II

Cinetica della produzione anticorpale

Risposta 1

nella prima esposizione all'Ag, si avvera un periodo di latenza, variabile 3/30 giorni (non vi sono nel sangue Ig in quantità rilevabile). Poi si ha un aumento del titolo di Ig (prima le IgM che poi diminuiscono e poi si formano le Ig G).

Risposta 2

quando viene introdotto di nuovo lo stesso Ag la risposta secondaria è dovuta ai linfociti T della memoria, con una rapida attivazione anche dopo anni (risposta anamnestica o effetto booster).

RISPOSTA ANTICORPALE I e II

Cinetica della produzione anticorpale



**LA RISPOSTA SECONDARIA È
IMMEDIATA, ELEVATA E
DURATURA (EFFETTO BOOSTER)**

ed è alla base della vaccinazione

RISPOSTA ANTICORPALE I e II

Al primo contatto con l'antigene (o in maniera naturale o mediante vaccinazione) si ha la risposta anticorpale I.

Al secondo contatto con lo stesso antigene si ha la risposta anticorpale II (effetto Booster con produzione di anticorpi che proteggono da un'eventuale infezione).

La vaccinazione è fondamentale per far conoscere al nostro organismo il microrganismo. In questo modo se il microrganismo (antigene) viene a contatto con il nostro corpo, il SI lo riconoscerà fin da subito (omettendo la risposta I) e provvederà subito a produrre una quantità elevata di anticorpi che eliminaranno l'antigene e gli impediranno di provocare la malattia

IMMUNIZZAZIONE

ATTIVA ARTIFICIALE

VACCINI

prodotti biologici costituiti da microrganismi interi (batteri, virus) uccisi od attenuati, o parte di essi, incapaci di provocare la malattia, ma in grado di indurre immunità protettiva contro di essa.



IMMUNIZZAZIONE

ATTIVA ARTIFICIALE

VACCINAZIONE - STORIA

I cinesi insufflavano (via nasale) polvere di croste pustolose di soggetti colpiti dal vaiolo (IV secolo A.C.).

Jenner nota che i contadini di Bristol si difendevano dal vaiolo inoculandosi il pus contenuto nelle pustole di bovini affetti da una malattia simil-vaiolo (fine '700).



Prima vaccinazione a un bambino di 8 anni, figlio del giardiniere



IMMUNIZZAZIONE

ATTIVA ARTIFICIALE

Pasteur sviluppa il primo vaccino batterico contro il *colera dei polli*. Iniettò i vibrioni del colera prelevati da una vecchia coltura (batteri attenuati) i polli non morivano e, iniettando successivamente negli stessi polli i batteri del colera *virulenti*, gli animali sopravvivevano, perché immunizzati dalla prima somministrazione (fine del XIX secolo).



IMMUNIZZAZIONE

ATTIVA ARTIFICIALE

Requisiti fondamentali di un buon vaccino

INNOCUITA'

mancanza di effetti tossici valutabili in studi preclinici (su modelli animali) ed in prove cliniche di fase I (nell'uomo).

IMMUNOGENICITA'

induzione di una significativa risposta immunitaria di tipo umorale o/e cellulo-mediata, valutabile in studi preclinici ed in prove cliniche di fase I/II.



IMMUNIZZAZIONE

ATTIVA ARTIFICIALE

Requisiti fondamentali di un buon vaccino

EFFICACIA

la risposta immunitaria che si instaura dopo la vaccinazione protegge a lungo contro la malattia con un numero minimo di richiami. Prove cliniche di fase III.



CLASSIFICAZIONE VACCINI

CLASSIFICAZIONE DI BOYD

prevede 5 classi di vaccini

Vaccini che contengono microrganismi vivi, ma inoculati per una via diversa da quella della normale infezione

Tipico esempio il vaccino contro il vaiolo. Vaccino abbandonato, ma purtroppo di nuovo disponibile dopo gli ultimi atti terroristici. Questo vaccino era stato abbandonato (per uso umano) sia poiché poteva provocare effetti collaterali gravi sia perché vaiolo è stato debellato. Solo USA e Russia possiedono ceppi virali (oggi di nuovo allo studio)



CLASSIFICAZIONE VACCINI

CLASSIFICAZIONE DI BOYD

prevede 5 classi di vaccini

Vaccini che contengono microrganismi vivi ma attenuati. (possiedono la capacità di stimolare la risposta anticorpale senza provocare malattia).

La ridotta virulenza del microrganismo si ottiene mediante ripetuti passaggi *in vitro* del ceppo selvaggio.
Esempi: vaccino anti-tuberkolosi (Bacillo di Calmette e Guérin - BCG ottenuto tramite 260 passaggi su patata biliata) e quello anti-polio di Sabin.



CLASSIFICAZIONE VACCINI

CLASSIFICAZIONE DI BOYD

prevede 5 classi di vaccini

Vaccini che contengono microrganismi uccisi e quindi inattivati.

L'uccisione del microrganismo si ottiene mediante trattamento termico o chimico (formaldeide, glutaraldeide, ecc.). In pratica si possono ottenere vaccini di questo tipo nei confronti di quasi tutti i microrganismi.

Esempi: vaccini contro la pertosse, tifo, colera (batteri) e influenza, epatite A, poliomielite Salk-IPV (virus).



CLASSIFICAZIONE VACCINI

CLASSIFICAZIONE DI BOYD

prevede 5 classi di vaccini

*Vaccini ottenuti da esotossine attenuate
(svelenate) con formolo al 4% a 37°C per 4
settimane (ANATOSSINE)*

Esempi sono i tossoidi DIFTERICO E TETANICO



CLASSIFICAZIONE VACCINI

CLASSIFICAZIONE DI BOYD

prevede 5 classi di vaccini

Vaccini che contengono componenti purificate (proteiche o polisaccaridiche) di microrganismi (vaccini subunitari). I più moderni e non pericolosi perché non contengono MCO completi

Esempi: **vaccino con polisaccaridi capsulari (A,C,W,Y)** di *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae* b, *Salmonella typhi*, *S. pneumoniae*.

VACCINO ANTI COVID-19 (a RNA)

NEWS

È stato il primo vaccino preparato e avviato alla sperimentazione sull'uomo già il 16 marzo scorso presso il Kaiser Institute di Seattle, dopo solo 63 giorni dalla pubblicazione del genoma di Sars-CoV2.

A differenza dei vaccini "classici", che prevedono la somministrazione di parti inattivate del virus, questo si basa sulla **tecnologia ad mRNA**.

Un approccio inedito ma di successo!! **Un altro vaccino simile è quello di Pfizer.**

L'approccio consiste nell'iettare all'interno del corpo degli mRNA inseriti in nanoparticelle, in questo caso mRNA-1273 (per la produzione di SPIKE di superficie), in modo da indurre l'organismo a produrre le difese necessarie contro spike e non contro il virione.

MODERNA
una giovane società
biotecnologica di
Cambridge
(Massachusetts, USA)





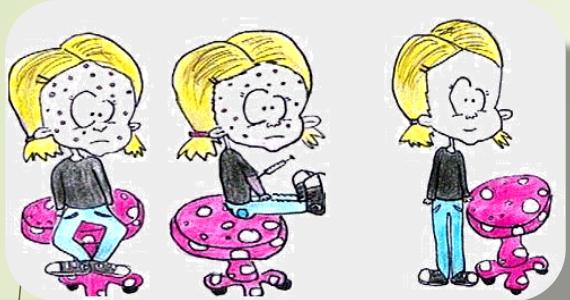
IMMUNIZZAZIONE

PASSIVA NATURALE

Si acquisisce passivamente dalla madre, con passaggio di anticorpi, da madre a feto o da madre al neonato.

Uccelli

il passaggio si avvera nel sacco vitellino (maturazione oocita), da qui all'embrione.



IMMUNIZZAZIONE

PASSIVA ARTIFICIALE

Mammiferi

1) prima 2) dopo 3) prima e dopo la nascita.

conigli, cavia, uomo - via placentare

uomo - max presenza al 4° mese di gestazione, non tutti gli anticorpi passano la placenta (IgG), buon passaggio di endotossine, virus,

cavallo, maiale, ruminanti - passaggio solo con il colostro

cane, gatto, marsupiali, topo - ambedue i meccanismi.



IMMUNIZZAZIONE

PASSIVA ARTIFICIALE

SIERI grande interesse applicativo.

Sieroprofilassi

uso prima che si manifestino i sintomi di
un'infezione.

Sieroterapia

quando la malattia è in atto.

Sieri specifici provenienti dall'animale
(ETEROLOGHI- antisieri) o provenienti dall'uomo
(OMOLOGHI).



IMMUNIZZAZIONE

PASSIVA ARTIFICIALE

SIERI grande interesse applicativo.

Sieri Antitossici

uso contro tossine come difterite, tetano
contro veleni di vipera, aracnidi, ecc.

Antibatterici - peste, meningite (impiego ridotto)

Antivirali - antirabico



IMMUNIZZAZIONE

PASSIVA ARTIFICIALE

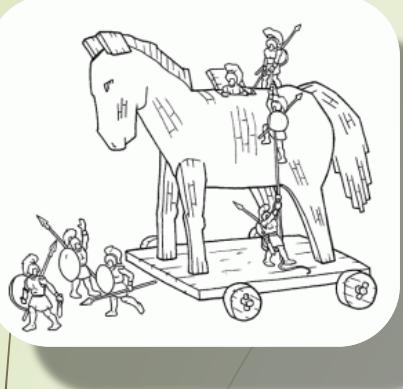
SIERI OMOLOGHI (umani)

GAMMAGLOBULINE

ottenute da pool di 1000 donatori (IgG e IgM) adulti che hanno avuto contatto con la malattia in modo naturale (hanno avuto la malattia) o artificiale (mediante vaccinazione). Contengono una concentrazione proteica del 16%. Inoculazione per via endomuscolare.

SIERI IPERIMMUNI

si ottengono da plasma di individui vaccinati ottenuti dopo 1-2 settimane (tecnica della **plasmaferesi**: estrazione di notevoli quantità di sangue e contemporanea immissione di globuli rossi).



IMMUNIZZAZIONE

PASSIVA ARTIFICIALE **SIERI ETEROLOGHI (animali)**

Sieri animali, provenienti da equini o bovini iperimmunizzati verso un determinato Antigene.

Sono rapidamente efficaci, ma di durata inferiore rispetto ai sieri umani.

Quelli del cavallo persistono 15 giorni, quelli umani 30 giorni.

Costano decisamente meno degli omologhi.



IMMUNIZZAZIONE

PASSIVA ARTIFICIALE SIERI ETEROLOGHI (animali)

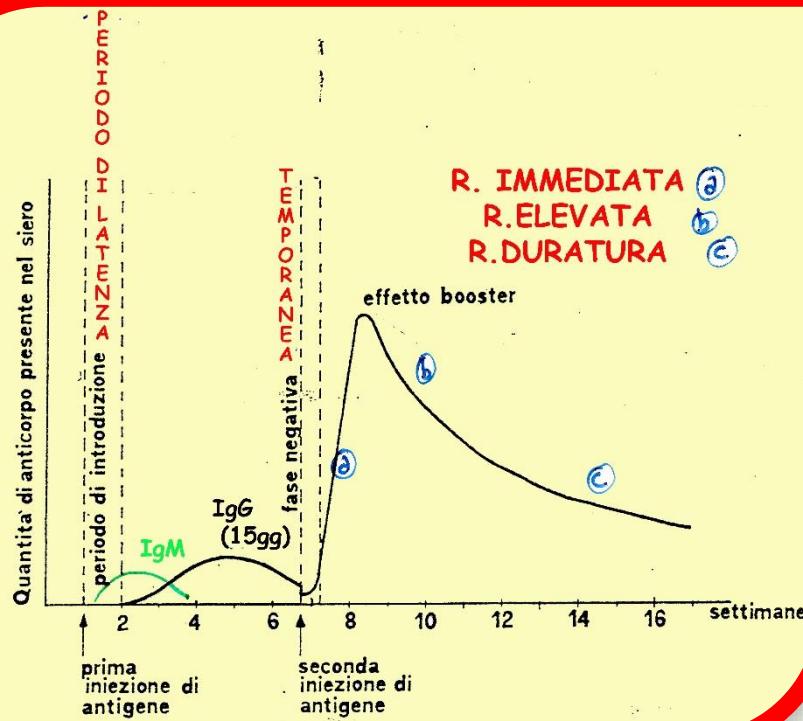
Possono dare stati di ipersensibilità!

se nell'arco della vita fosse necessario impiegare per la seconda volta un siero proveniente dalla stessa specie animale (es. il cavallo).

Questo perché il siero è costituito sia da **anticorpi** che dalle **proteine del cavallo**. Si instaura un effetto **Booster negativo** con produzione di anticorpi contro le proteine del cavallo che vengono riconosciute come **non-self** alla 2° somministrazione. Anche gli anticorpi del siero del cavallo sono proteici ma non vengono riconosciuti come **non-self** perché sono molto piccoli e una delle caratteristiche di un antigene, oltre alla natura chimica, è anche la **GRANDEZZA!!!!**



PASSIVA ARTIFICIALE EFFETTO BOOSTER NEGATIVO



Si instaura una reazione anamnestica contro i costituenti proteici presenti nel siero del cavallo, che può portare a morte (*shock anafilattico*)

I vantaggi dell'impiego dei sieri umani sono



non esiste rischio di stati di ipersensibilità



gli anticorpi umani persistono più a lungo (3-4 settimane) e quindi sono più efficaci



si ottengono gli stessi risultati degli anticorpi eterologhi con minor quantità.

Gli svantaggi sono rappresentati da



costi più elevati.



difficoltà di reperimento





IMMUNIZZAZIONE

PASSIVA ARTIFICIALE

In caso di dubbio

- ✓ uso dei sieri omologhi
- ✓ procedere ad iniettare piccole quantità (da 0.01 a 0.2 ml di siero eterologo) nel sottocutaneo, aspettare 30 minuti ed osservare se nella zona di inoculo si formano arrossamenti o papule (segno positivo - quindi non uso).

E' possibile usare il metodo di Besredka - ogni 15 minuti per 6 volte inoculare sottocute diluizioni, sempre più concentrate, di siero eterologo (ultima dose per via endomuscolare).



IMMUNIZZAZIONE

PASSIVA ARTIFICIALE

ANTICORPI MONOCLONALI

Nel caso di infezioni microbiche, possiamo selezionare l'Ac che meglio reagisce con quel determinato MCO o che meglio lo neutralizza impedendone l'adesione e l'ingresso in una cellula. È possibile espandere (moltiplicare) le plasmacellule che lo producono e quindi ampliare a dismisura la produzione dell'anticorpo.

Avremo quindi tanti anticorpi ma tutti uguali perché sintetizzati da un solo tipo di cellula (quella che abbiamo selezionato), cioè da un solo clone cellulare e quindi avremo anticorpi monoclonali.



IMMUNIZZAZIONE

PASSIVA ARTIFICIALE ANTICORPI MONOCLONALI

Ac monoclonali contro RVS (virus respiratorio sinciziale):
PALIVIZUMAB = anticorpo monoclonale murino “umanizzato” mediante tecniche di DNA ricombinante

Si usa su bambini ad alto rischio di RVS (< 2 anni) con displasia polmonare (neonati prematuri), cardiopatie congenite.

Il siero riduce l'ospedalizzazione per RVS



IMMUNIZZAZIONE PASSIVA ARTIFICIALE ANTICORPI MONOCLONALI

Ac monoclonali contro COVID 19: Gli anticorpi monoclonali in Italia sono stati autorizzati in via temporanea il 6 febbraio 2021, per il trattamento del Covid da lieve a moderato, sia in pazienti adulti che pediatrici.



IMMUNIZZAZIONE

PASSIVA ARTIFICIALE ANTICORPI MONOCLONALI

Autorizzati da fine 2021

- l'anticorpo monoclonale bamlanivimab e l'associazione di anticorpi monoclonali **bamlanivimab-etesevimab**, prodotti dall'azienda farmaceutica Eli Lilly,
- l'associazione **RONAPREVE** casirivimab e imdevimab dell'azienda farmaceutica Regeneron/Roche (adulti, adolescenti >12 anni di almeno 40 kg, a maggior rischio verso forme severe). In Italia non per la profilassi. Entro 7 giorni dai sintomi di **COVID-19**



*Per qualunque domanda o problema
puoi contattarmi al*

- Tel: 338 642 8032
- e-mail: vivian.tullio@unito.it