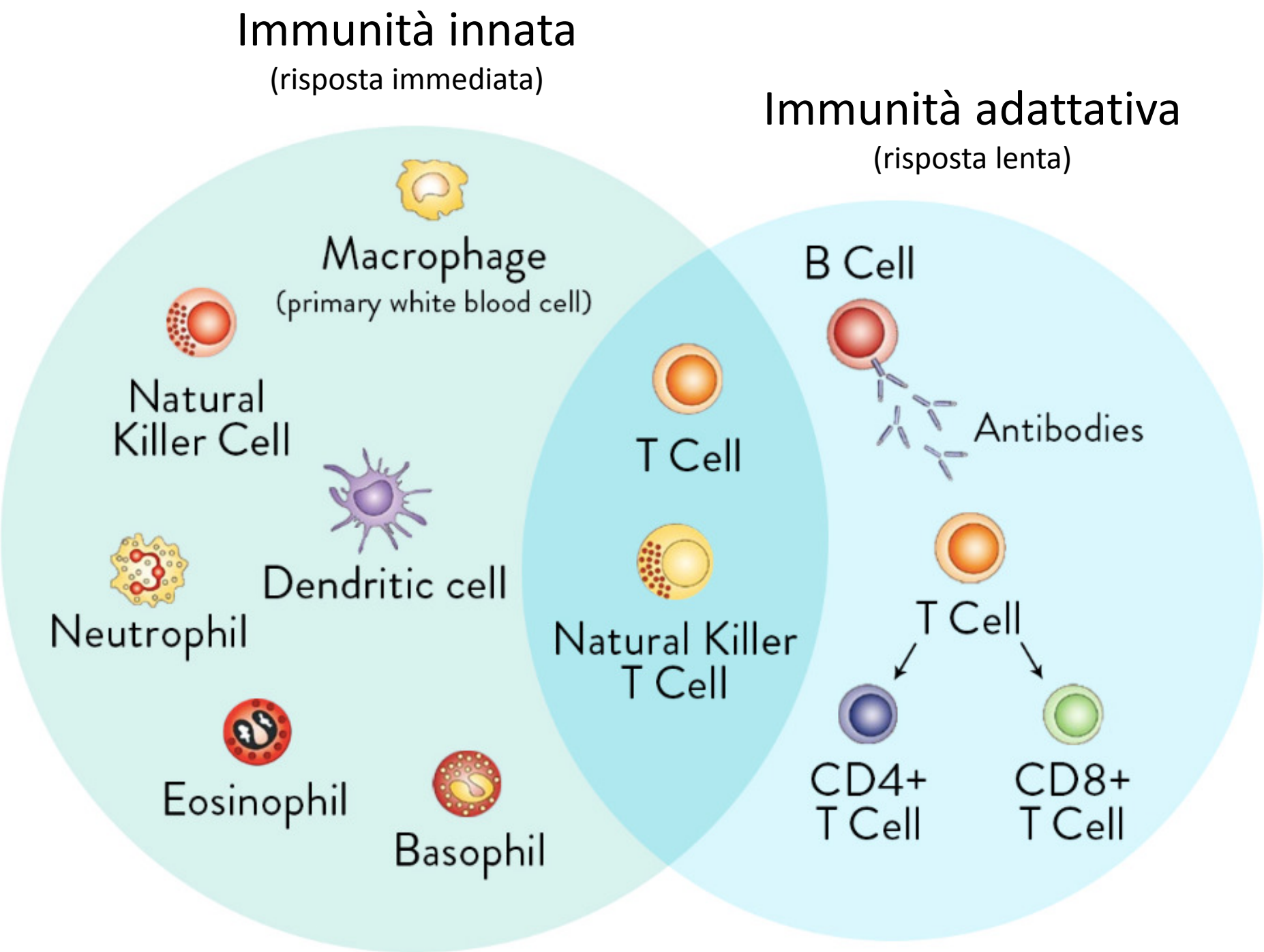
……le strategie degli umani per non farsi invadere dai "cocchi"

Chiara Azzari

Pediatric Immunology
University of Florence
Anna Meyer Children's Hospital
J.Modell Center for Immunodeficiencies

Genova 16/04/2016

Come ci difendiamo dall'infenzione
Come preveniamo l'infezione


Immunità innata
(risposta immediata)
Immunità adattativa
(risposta lenta)
Macrophage
(primary white blood cell)
Natural
Killer Cell
Dendritic cell
Neutrophil
Eosinophil
Basophil
T Cell
Natural Killer
T Cell
B Cell
Antibodies
T Cell
CD4+
T Cell
CD8+
T Cell

Il sistema immunitario innato

Il network del sistema immune innato comprende:

- **Cellule dendritiche, macrofagi (PMN), linfociti B**
- **Linfociti natural killer (NK) e cellule T regolatrici**
- **Cellule con recettore $\gamma\delta$**
- **Cellule epiteliali**

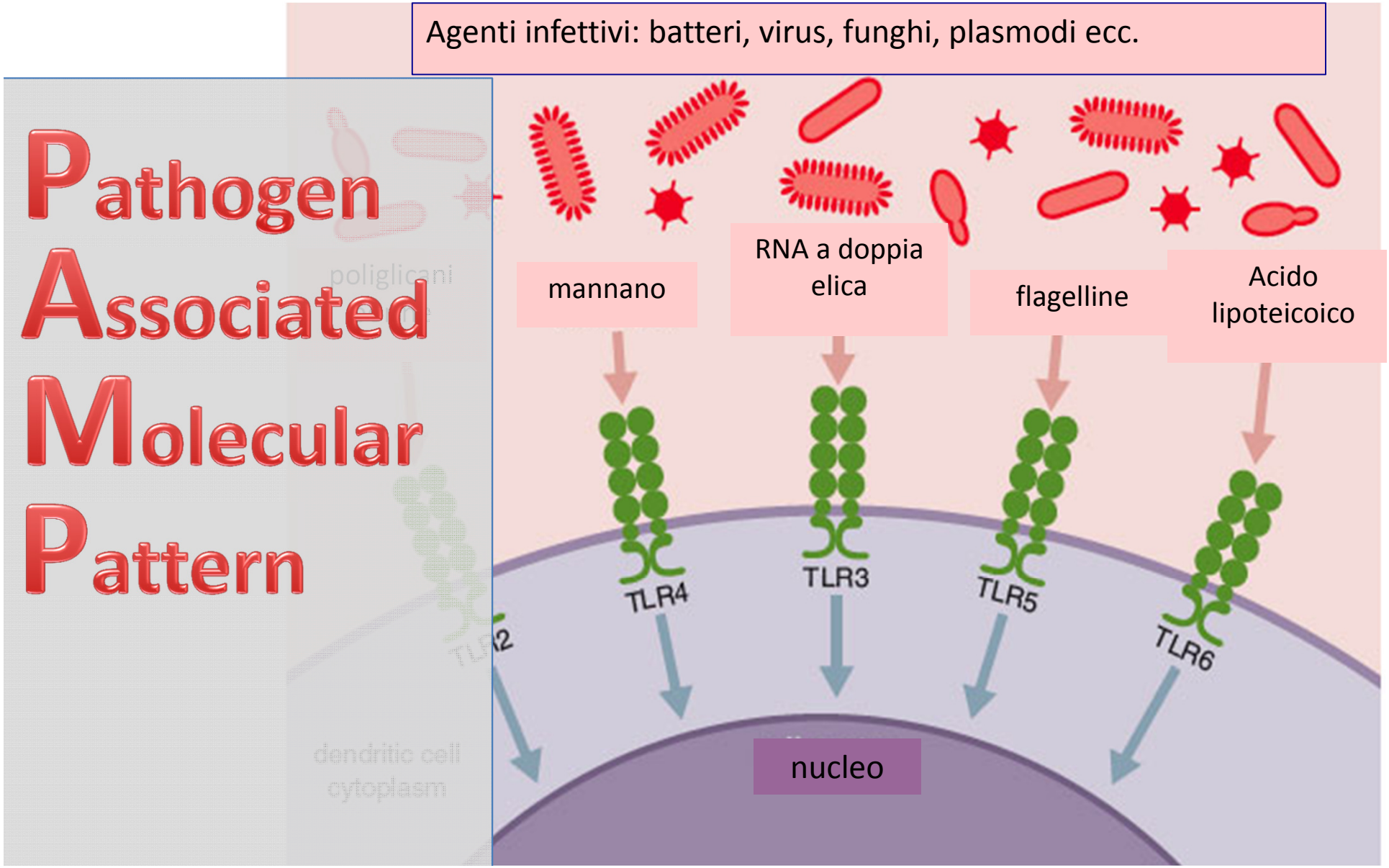
- **Citochine (IFN – α, β ecc.) e chemochine**
- **Complemento**
- **Collectine (surfactante polmonare A e D)**
- **Mannose Binding lectin (MBL)**
- **Defensine e lactoferrina**
- **altri**

Immunità innata vs adattativa

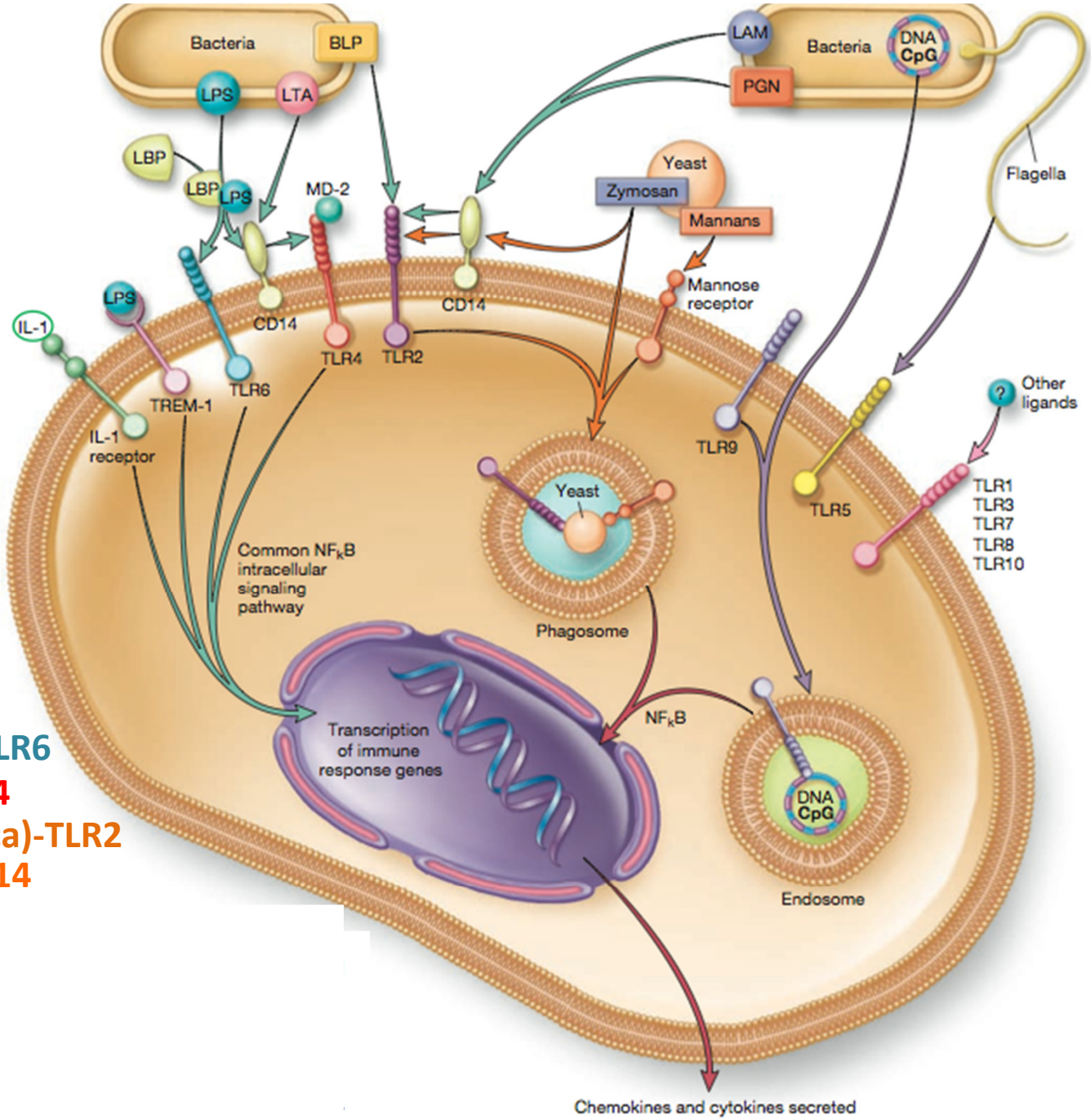
	Innata	adattativa
Discriminazione self/non-self	SI, risposta contro il non-self	SI, risposta contro il non-self
Ritardo di risposta	NO, risposta immediata	SI, risposta in alcuni giorni
specificità	Limitata; la stessa risposta è montata contro numerosi agenti infettivi	Elevata; la risposta è limitata all'agente che l'ha iniziata
Diversità	Limitata	Elevata, dipendente da un alto numero di T cell receptors e B cell receptors
Memoria	Assente, ogni esposizione genera la stessa risposta	Presente, esposizioni successive inducono risposta amplificata

Come avviene nel sistema immunitario innato il riconoscimento del patogeno?

I patogeni possiedono strutture caratteristiche, non presenti negli umani **(PAMP)**

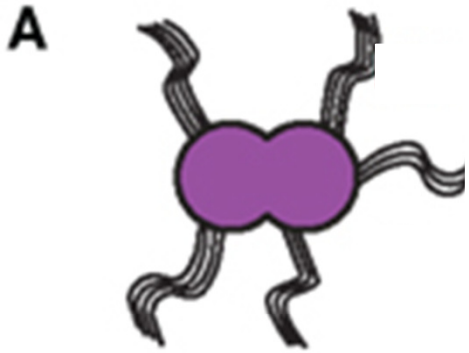


La cellula riconosce i PAMP tramite recettori specifici



LPS(Lipopolisaccaride)-TLR6
LTA(ac.lipoteicoico)-CD14
BLP(lipoproteina batterica)-TLR2
PGN(peptidoglicano)-CD14

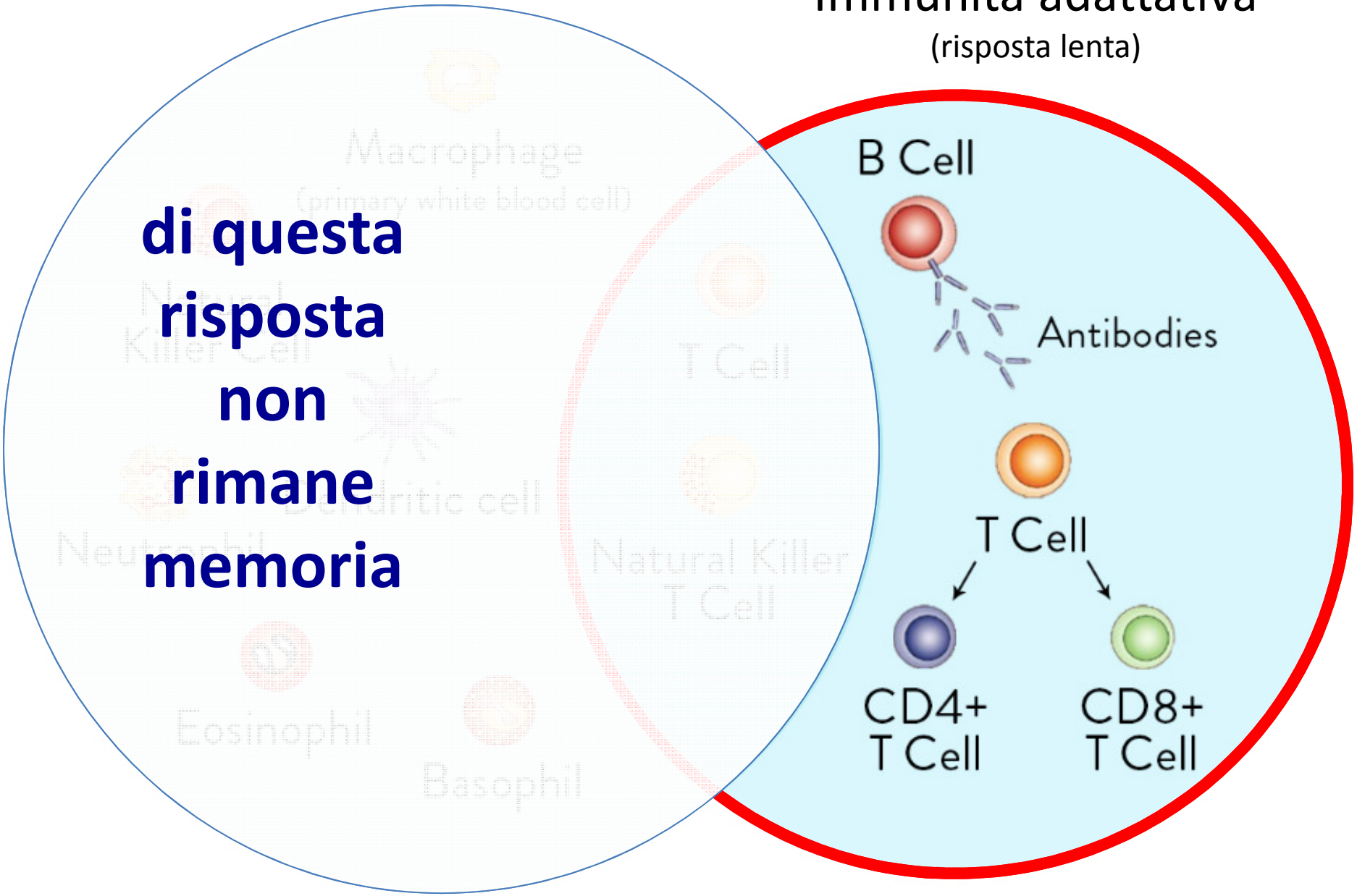
Il meningococco ha numerosi pili aggregati ("a mazzi") che facilitano l'adesione



Chen A. Et al., Front. Microbiol., 2011

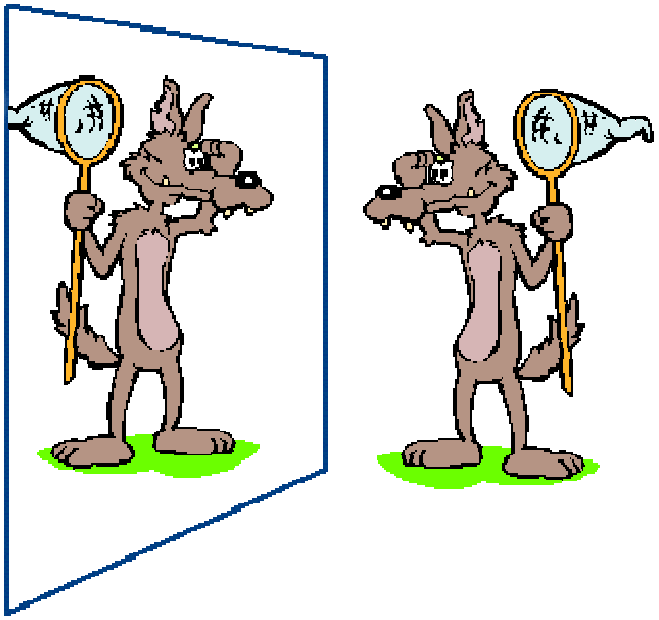
Immunità innata
(risposta immediata)

Immunità adattativa
(risposta lenta)



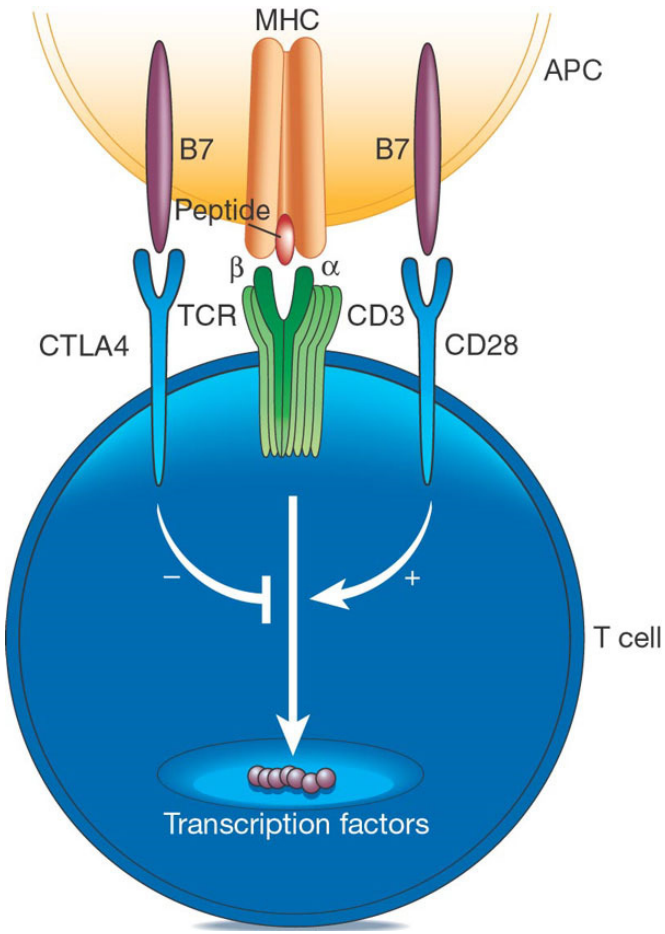
Distinguiamo self e non-self mediante i recettori dei linfociti T e B

È necessario un recettore per ciascun patogeno

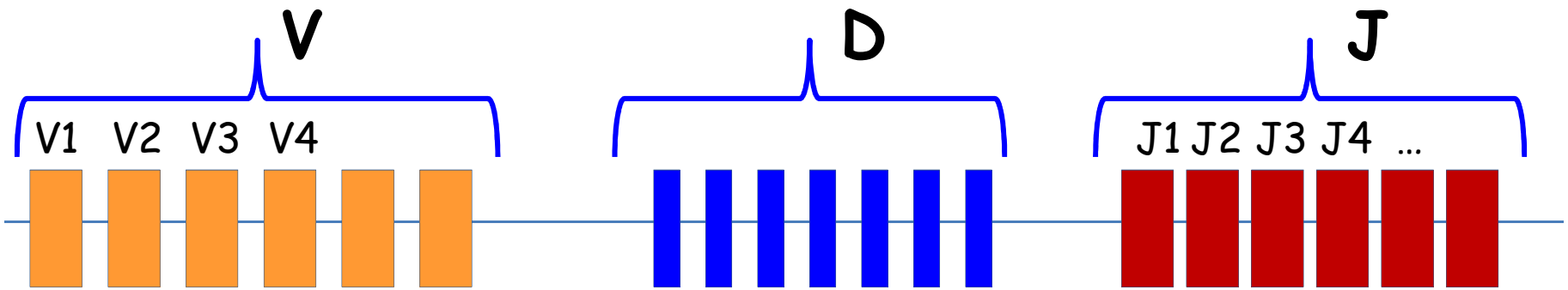


Che cos'è il T cell receptor? (recettore del linfocita T o TCR)

- E' un recettore transmembrana
- Sta sulla superficie dei T
- Riconosce gli antigeni presentati all'interno dell'HLA

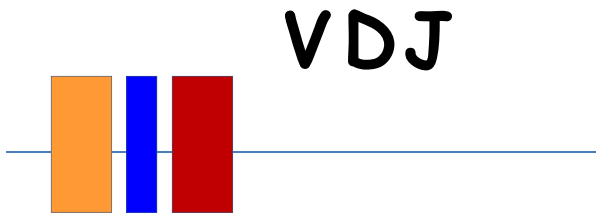


Come possiamo avere recettori per qualunque antigene ?

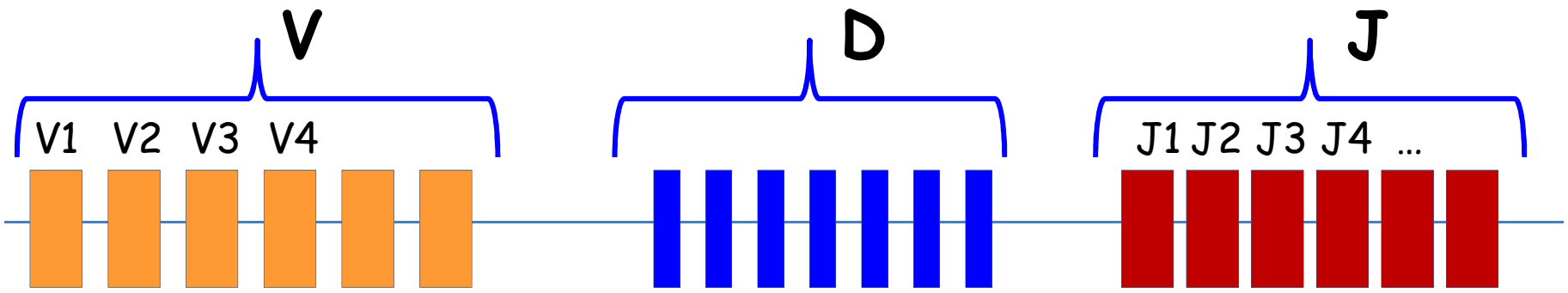


50 zone Vα (Variable) **100** Dα (Diversity) **50** zone Jα (Joint)

20 zone Vβ (Variable) **35** Dβ (Diversity) **13** zone Jβ (Joint)



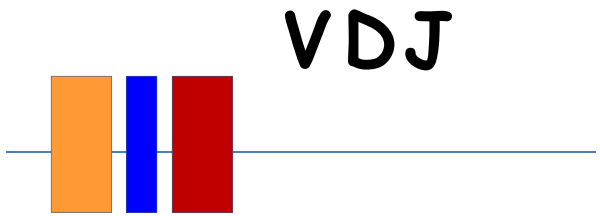
Come possiamo avere recettori per qualunque antigene ?



Step 1: Vengono casualmente eliminati segmenti D;
Si forma un legame DJ (ad un J casuale)

Step 2: Vengono casualmente eliminati segmenti V e i J non legati;

Step 3: Si forma il VDJ completo



Come possiamo avere recettori per qualunque antigene ?

CONCORSO 12
COMITATO OLIMPICO NAZIONALE ITALIANO
Totocalcio
« AL SERVIZIO DELLO SPORT »
GIOCHI DELLA GIOVENTÙ
una manifestazione creata dal CONI per tutti i giovani

PARTITE DELL'11-11-79

N.	Squadra 1ª	Squadra 2ª
1	Ascoli	Fiorentina
2	Bologna	Catanzaro
3	Cagliari	Avellino
4	Inter	Juventus
5	Lazio	Pescara
6	Napoli	Udinese
7	Perugia	Roma
8	Torino	Milan
9	Pisa	Monza
10	Taranto	Sampdoria
11	Verona	L.R.Vicenza
12	Anconitana	Cavese
13	Bolzano	Trento

FIGLIA — Concorso 12 dell'11-11-79

CONSERVATE il tagliando figlia della scheda vincente! Il pagamento dei premi avviene solo previo ritiro di tale tagliando

SPOGLIO — Concorso 12 dell'11-11-79

Scrivere 1 per indicare la vittoria della Squadra 1 Scrivere 2 per indicare la sua sconfitta Scrivere X per indicare il pareggio

MATRICE — Concorso 12 dell'11-11-79

SCHEDA PER 2-4-8 COLONNE

il CONI invita tutti i giovani a partecipare ai GIOCHI DELLA GIOVENTÙ

GIOCHI DELLA GIOVENTÙ
dai 6 ai 18 anni
tutti possono partecipare

Totocalcio:

3 risultati (1-2-X) per 13 partite porta una possibilità di risultati di 3^{13} =1.594.323

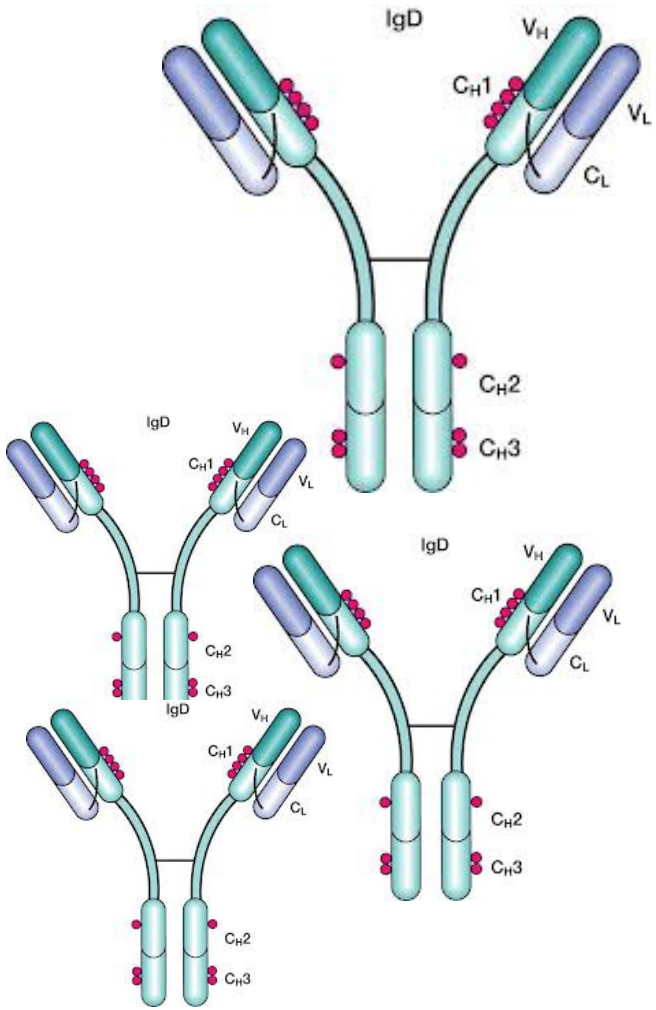
Nel TCR con 70 V, oltre 100 D, 33 J abbiamo una probabilità di combinazioni di oltre 10^9 (un miliardo)

La formazione del TCR (ricombinazione VDJ) avviene per caso

La probabilità che si formi un TCR specifico per un virus (es.CMV) è la stessa che si formi un TCR specifico per un batterio o per un antigene self (es. tiroide)

Il linfocita T stimola il linfocita B a:

1) produrre anticorpi
2) moltiplicarsi
3) produrre cellule B di memoria

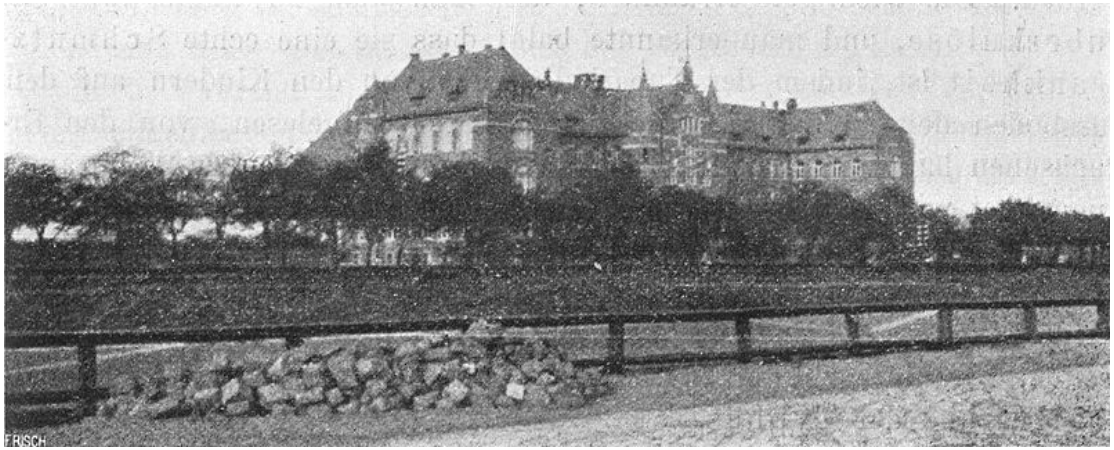


Il suo ruolo è fondamentale nella difesa contro batteri, capsulati e non capsulati

Come ci difendiamo dall'infezione meningococcica?

1. con l'immunità innata
2. con anticorpi presenti nel siero

Georg Jochman
Berlino 1905



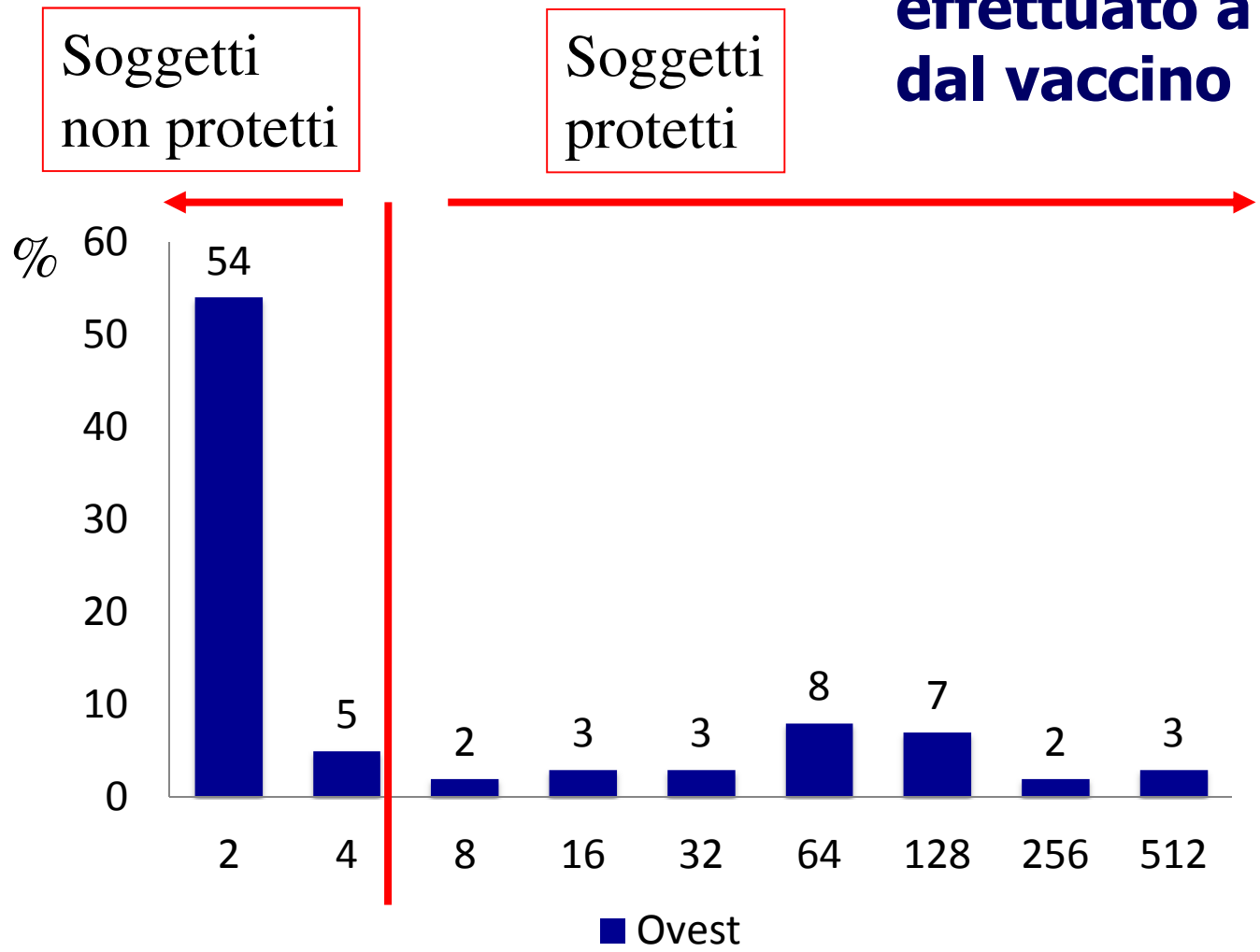
Simon Flexner, M.D., in his laboratory.
Source: http://www.amphilsoc.org/library/mole/f/flexner.htm; accessed August 21, 2006.

Simon Flexner,
USA, epidemia del 1911-1912

Quanto dura la protezione indotta dal vaccino?

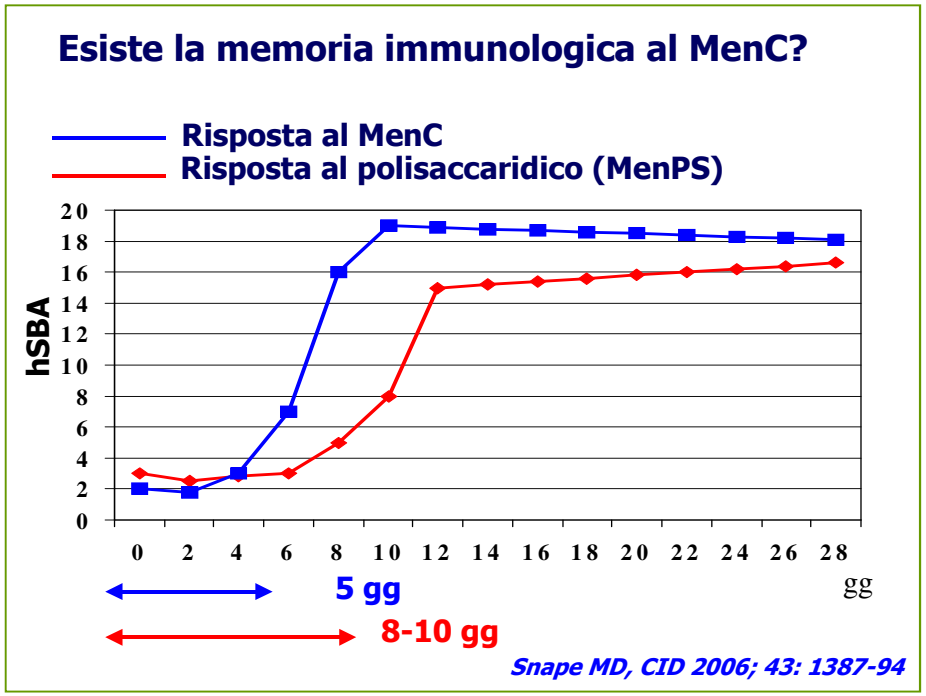
Quanto durano gli anticorpi?

Bambini vaccinati con 1 dose a 2 anni
Dosaggio anticorpale effettuato a 1,8 anni dal vaccino



Snape MD et al., PIDJ 2005; 24:128-131

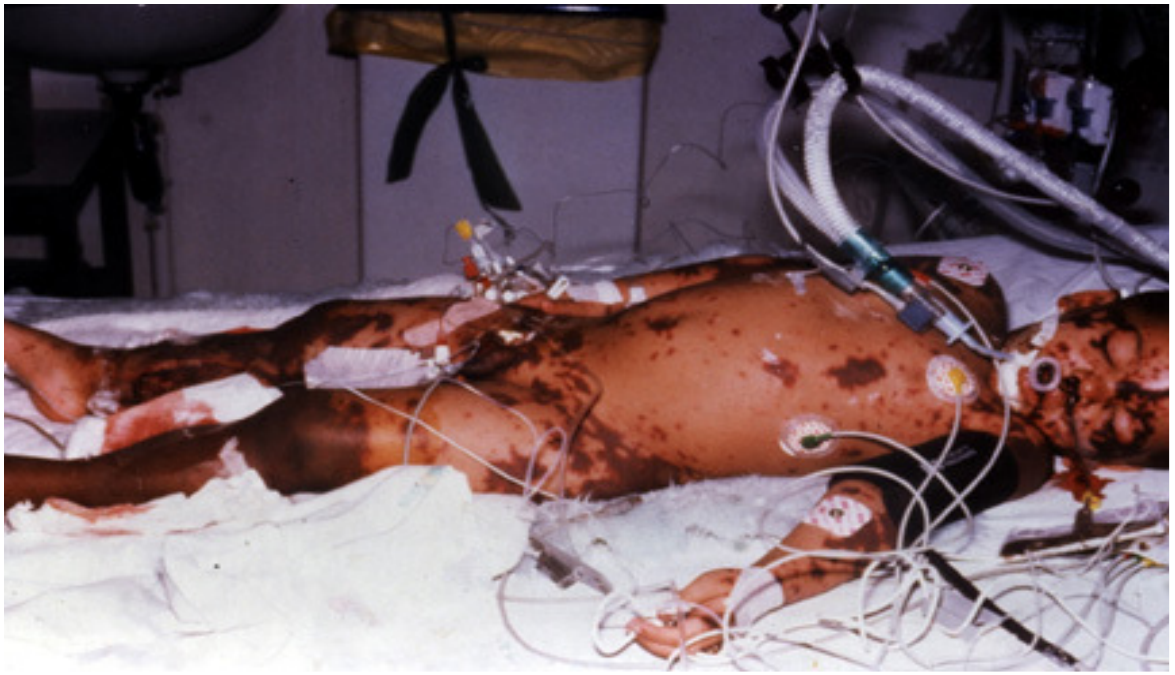
Titolo acp



La memoria immunologica è presente.
La risposta booster si verifica nel tempo previsto (5-8 gg)

La risposta al MenPS mima l'infezione naturale

La meningite/sepsi meningococcica non ci consente di aspettare 5 giorni !!!



Dobbiamo programmare un richiamo?

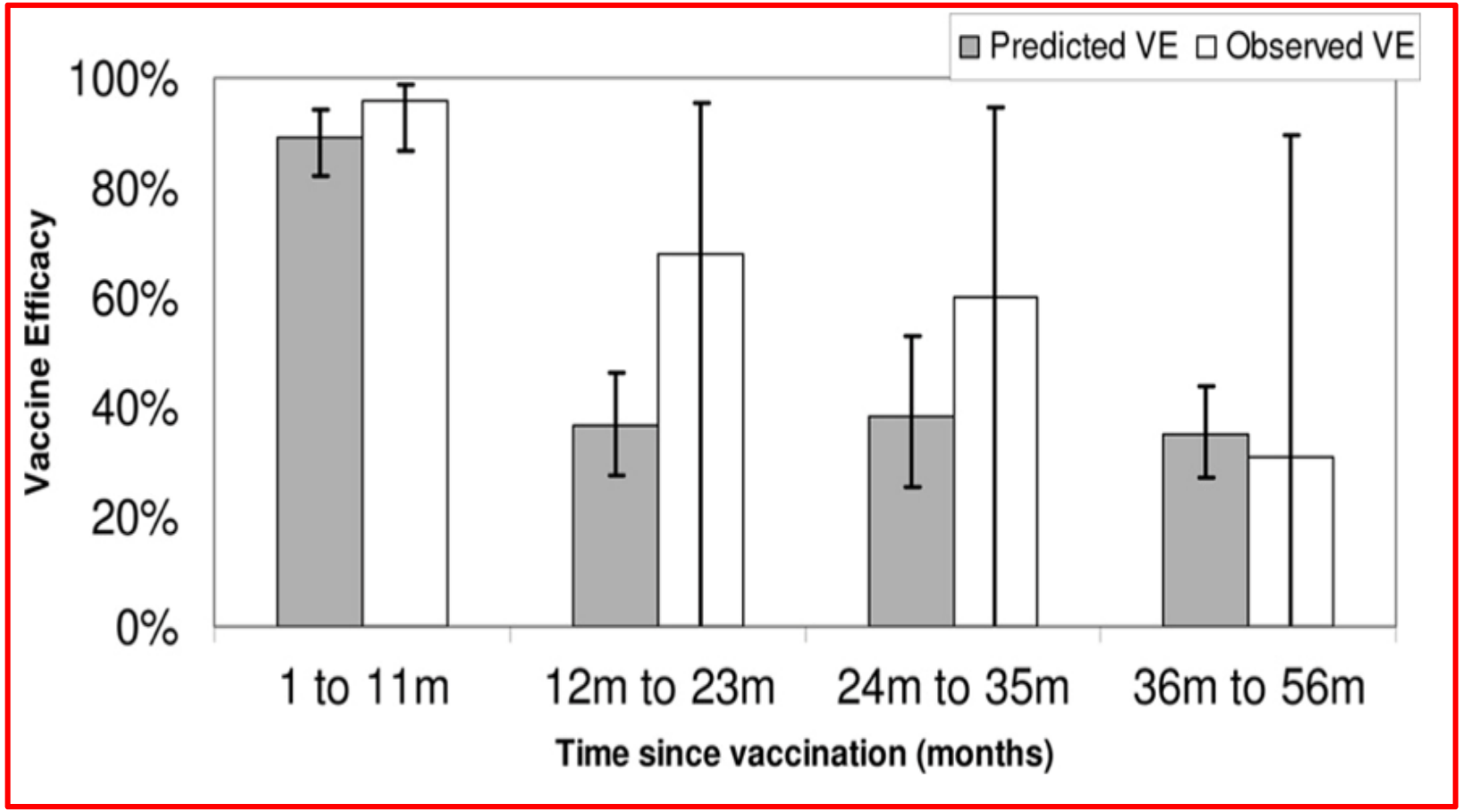
Prevalence of Serum Bactericidal Antibody to Serogroup C *Neisseria meningitidis* in England a Decade after Vaccine Introduction

Ishola D. et al., Clinical and Vaccine Immunology, 2012, 19(8): 1126-30

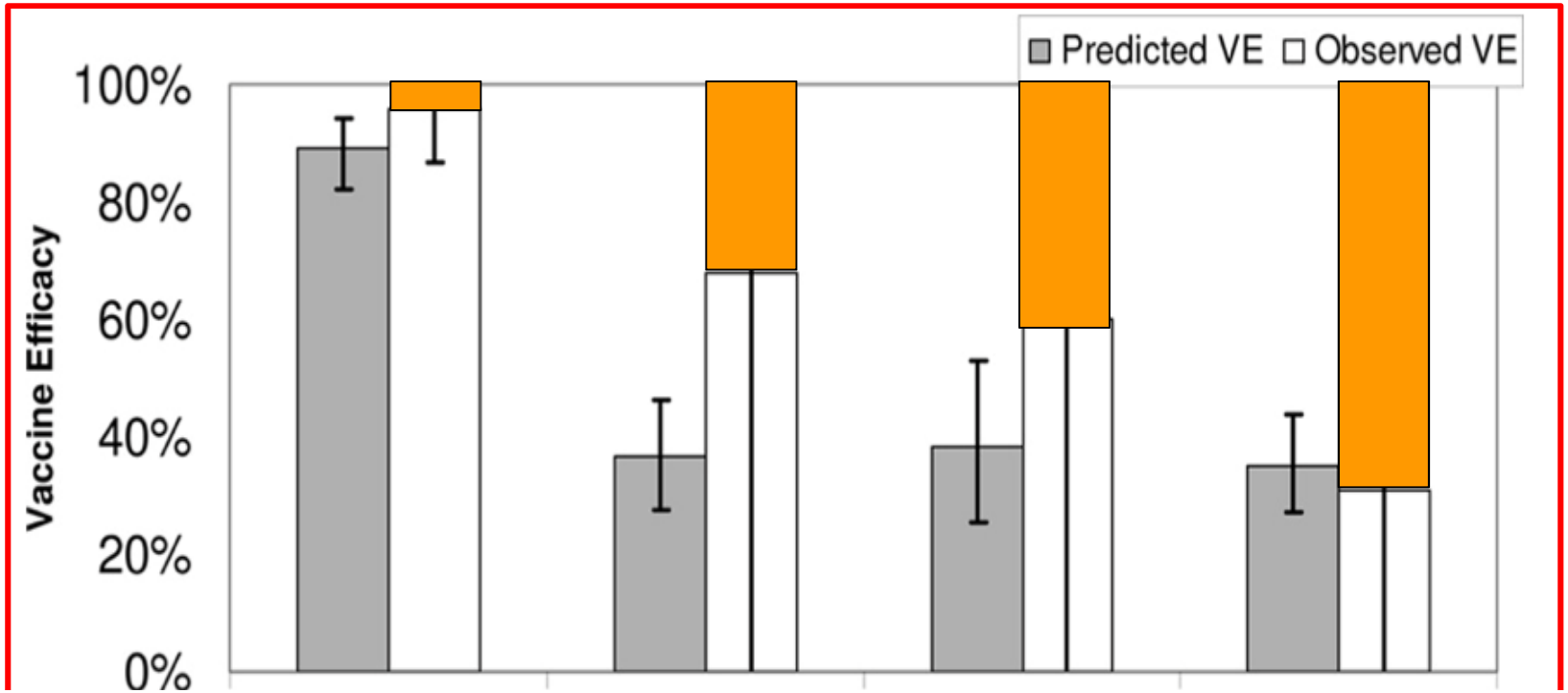
Although the incidence of serogroup C disease is currently very low (11), and modeling studies suggest that indirect protection is likely to persist for some time (6), the proportion of the childhood population without individual protection is increasing each year. There is therefore a clear need to consider introducing a booster dose in older childhood. This study suggests that this dose should be given at age 5 years or above. Further evidence from clinical trials of MCC booster doses given to children 6 to 12 years of age showed that although responses were good across all age groups, there was an age-dependent trend whereby the best boost responses occurred among the 12-year-olds (18). The response in

Dobbiamo programmare un richiamo?

Although the incidence of serogroup C disease is currently very low (11), and modeling studies suggest that indirect protection is likely to persist for some time (6)



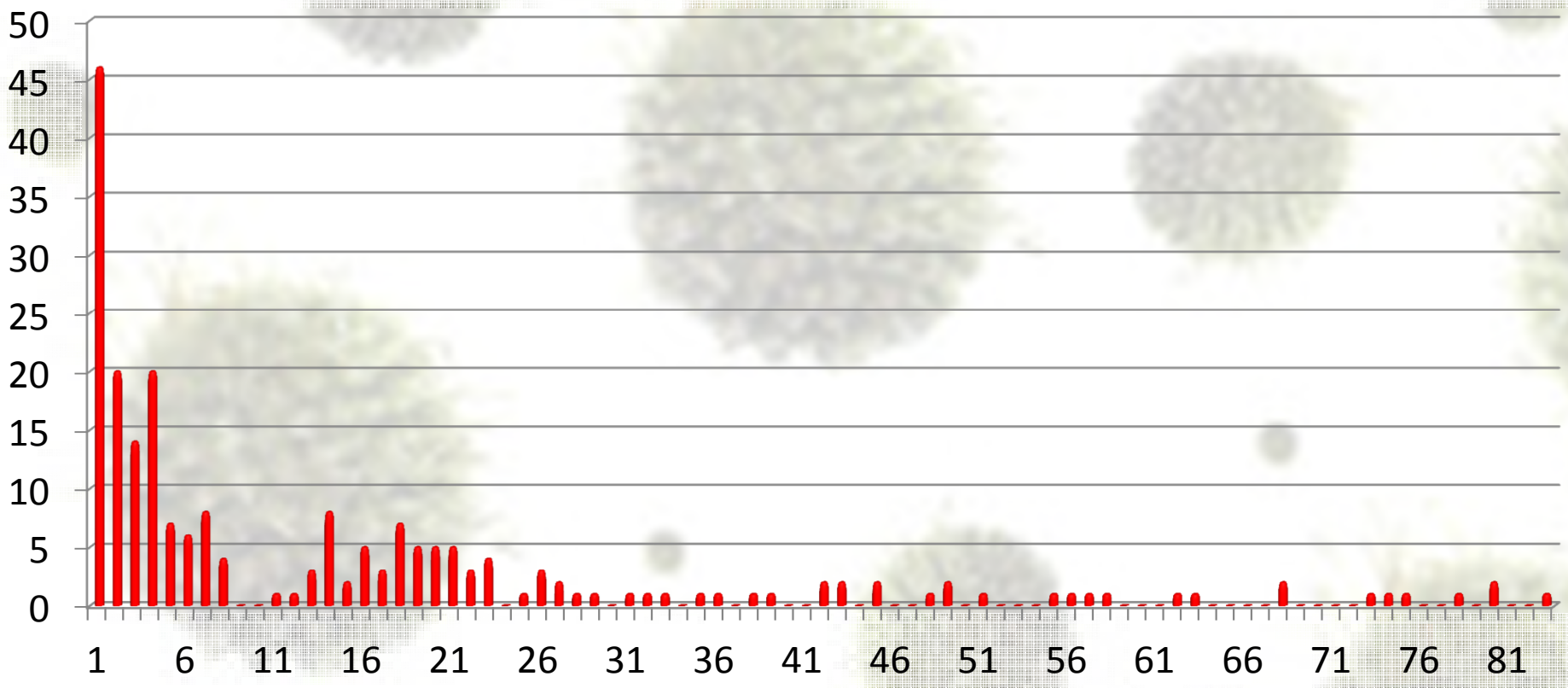
Campbell H. et al., CLIN. VACC. IMMUNOL., May 2010, p. 840–847

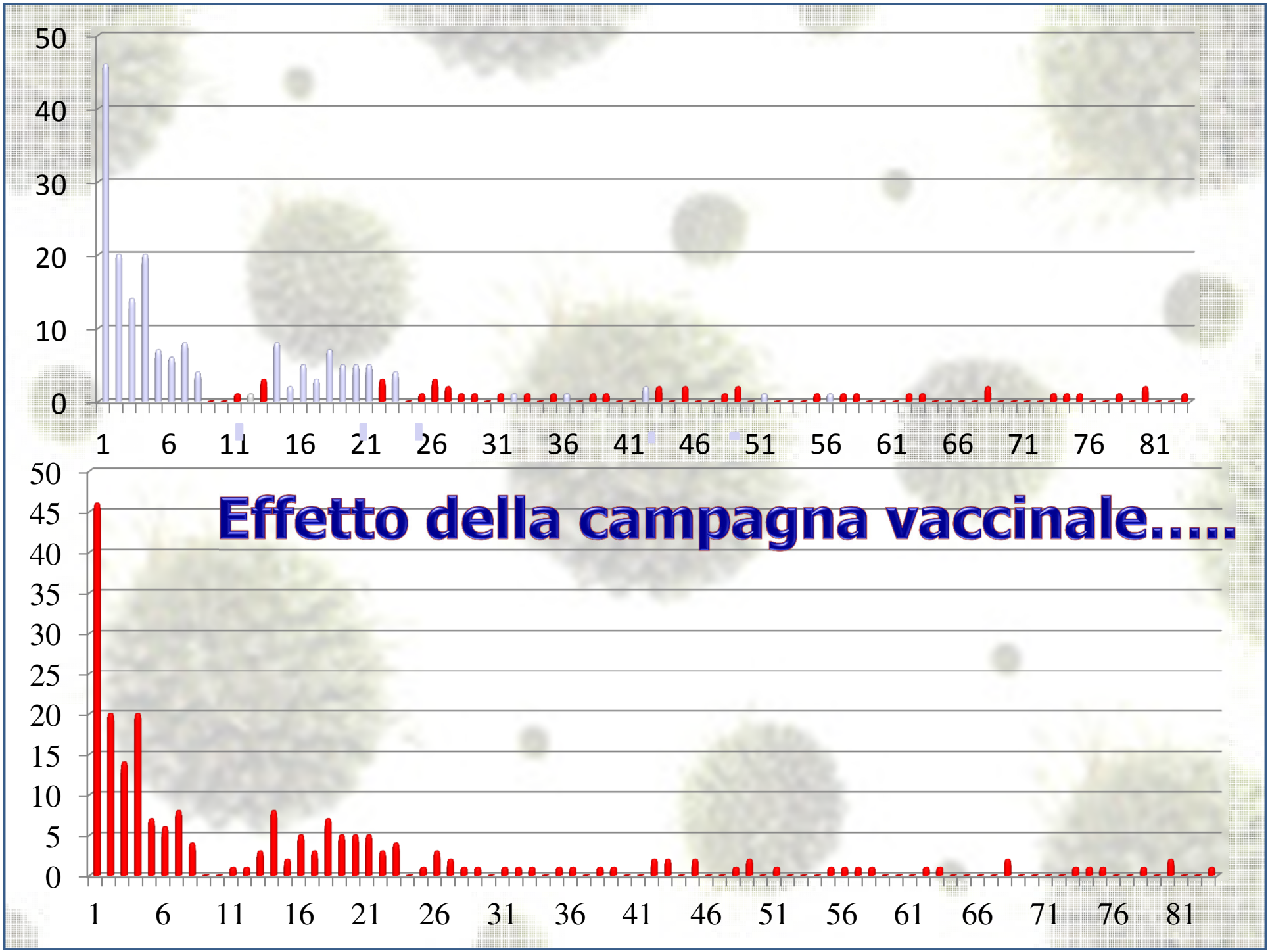


There is therefore a clear need to consider introducing a booster dose in older childhood. This study suggests that this dose should be given at age 5 years or above.
population without individual protection is increasing each year.

Campbell H. et al., CLIN. VACC. IMMUNOL., May 2010, p. 840–847

Qualche considerazione....




Effetto della campagna vaccinale.....
50
40
30
20
10
0
1 6 11 16 21 26 31 36 41 46 51 56 61 66 71 76 81
50
45
40
35
30
25
20
15
10
5
0
1 6 11 16 21 26 31 36 41 46 51 56 61 66 71 76 81

chiara.azzari @unifi.it

clementina.canessa @meyer.it

francesca.lippi @meyer.it

Division of Pediatric Immunology

University of Florence and A.Meyer Children's Hospital

Jeffrey Modell Center for Immunodeficiencies