



Napoli 11/06/2016

.....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



**Come ci
difendiamo
dall'infezione**

**Come
preveniamo
l'infezione**

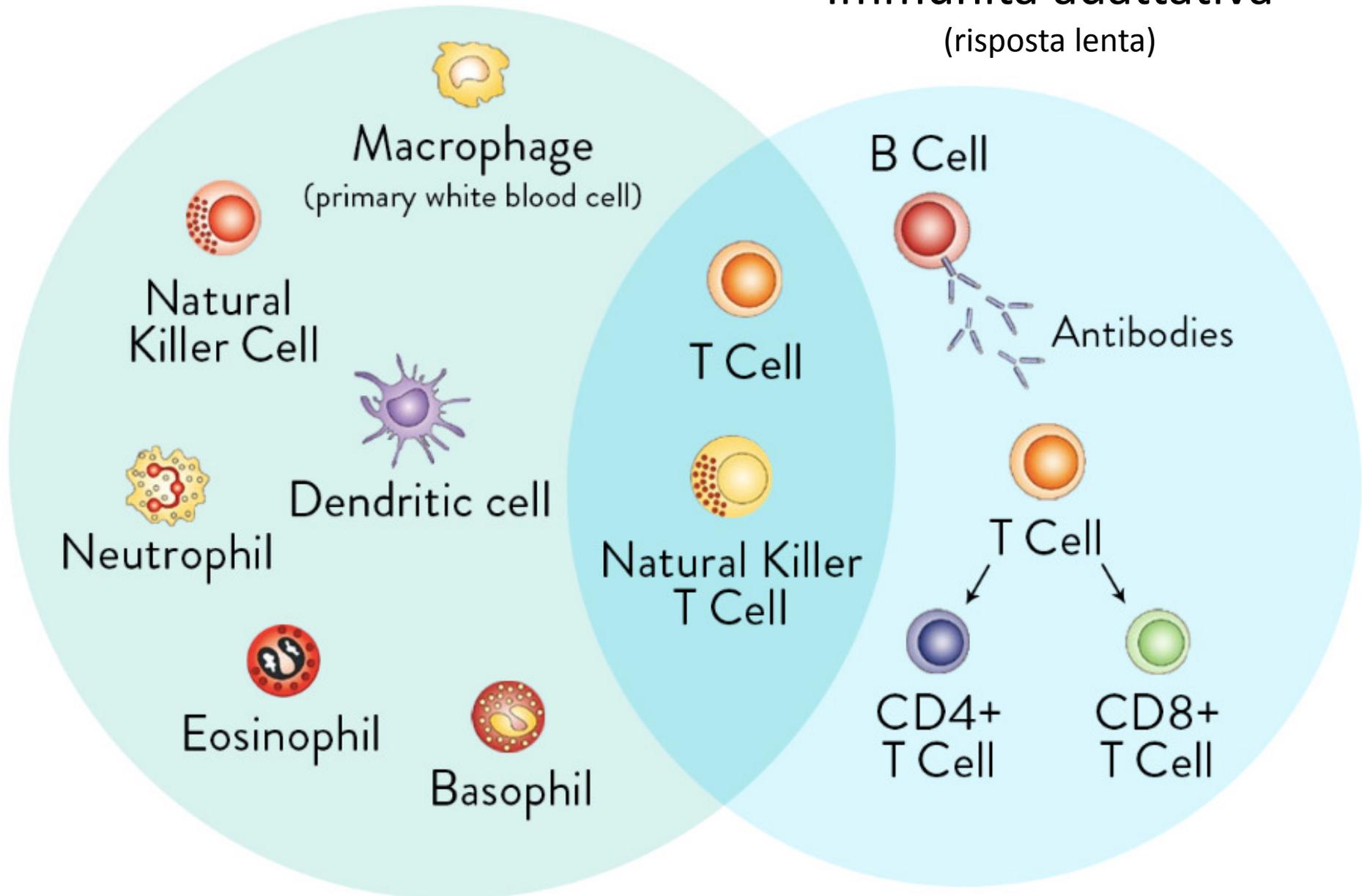


Immunità innata

(risposta immediata)

Immunità adattativa

(risposta lenta)



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

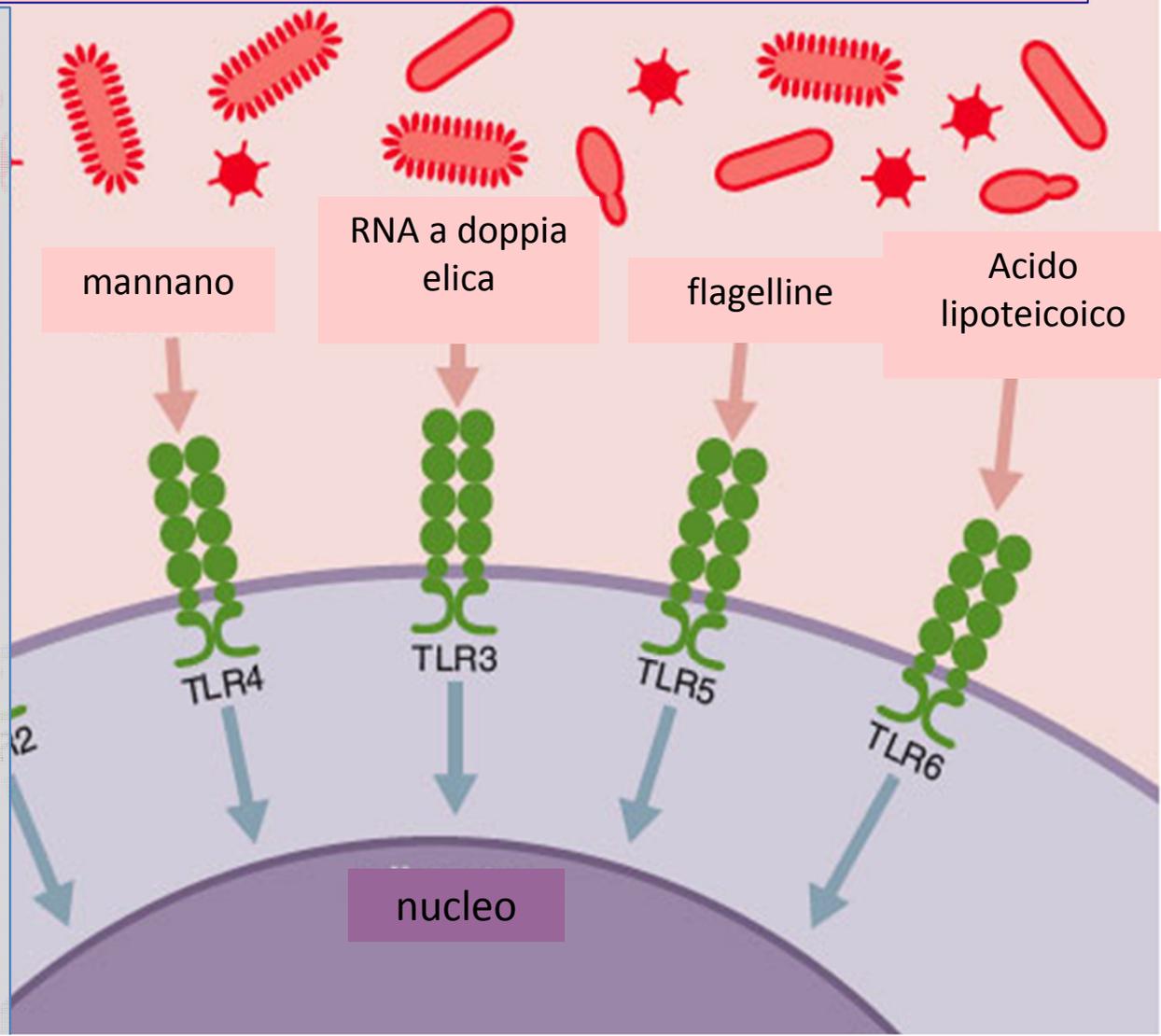


**Come avviene nel sistema immunitario innato
il riconoscimento del patogeno?**

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

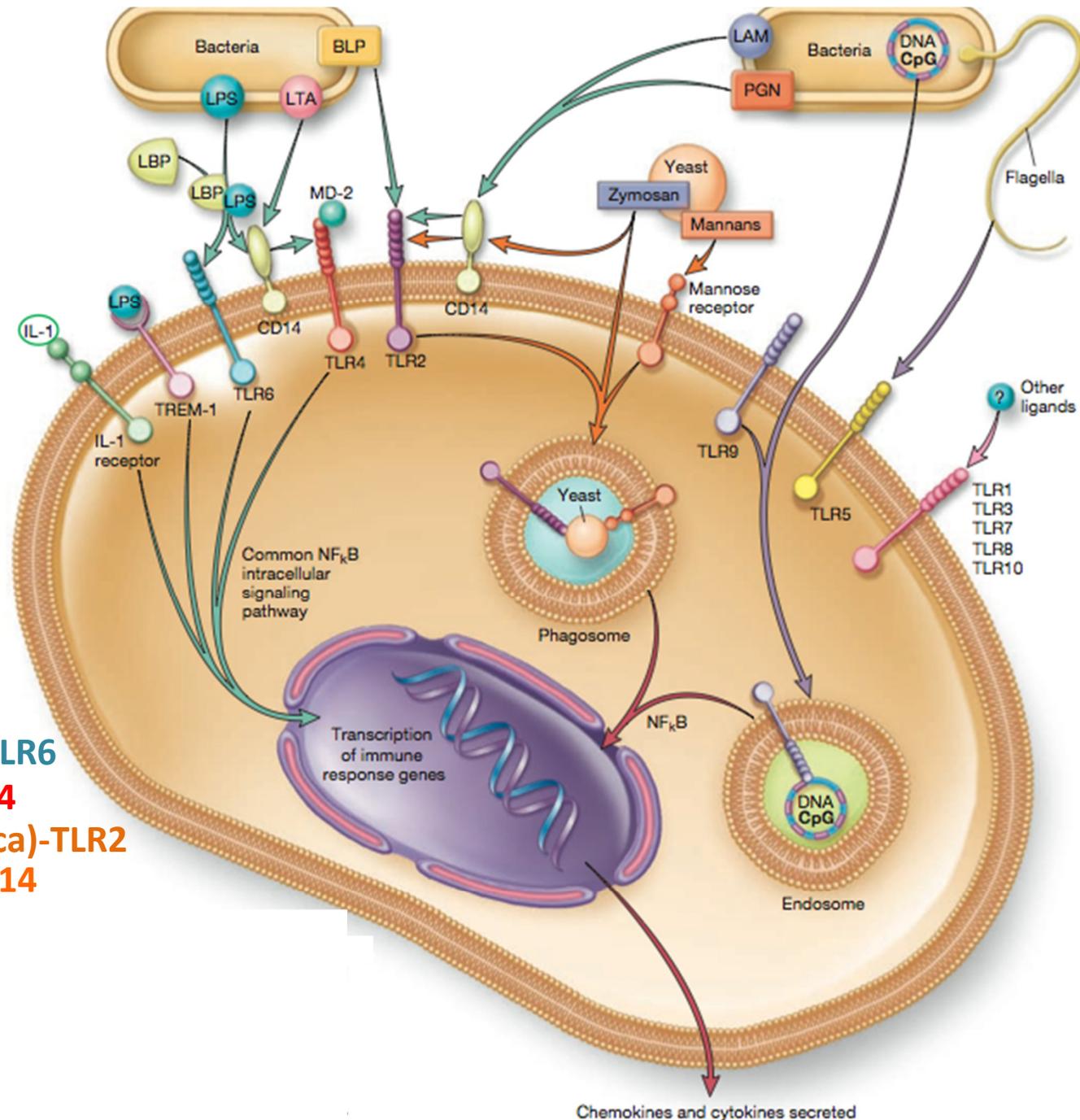
Agenti infettivi: batteri, virus, funghi, plasmodi ecc.

Pathogen Associated Molecular Pattern



La cellula riconosce i PAMP tramite recettori specifici

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



Immunità innata

(risposta immediata)

**di questa
risposta
non
rimane
memoria**

Macrophage

(primary white blood cell)

Natural
Killer Cell

Dendritic cell

Neutrophil

Eosinophil

Basophil

T Cell

Natural Killer
T Cell

Immunità adattativa

(risposta lenta)

B Cell



Antibodies



T Cell



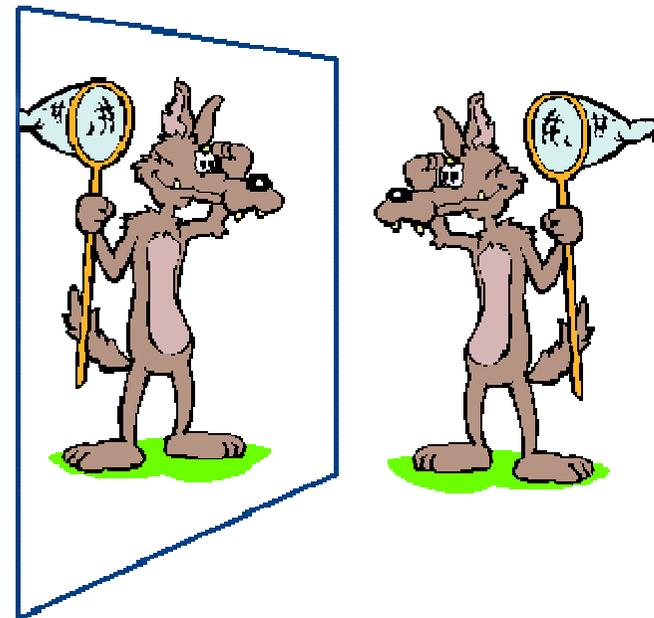
CD4+
T Cell



CD8+
T Cell

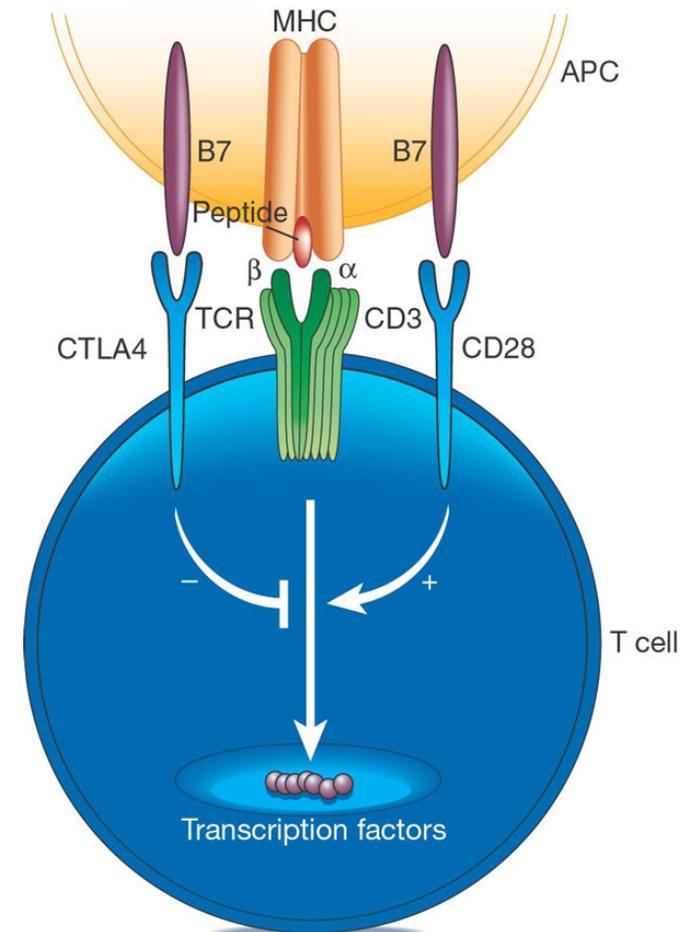
Distinguiamo self e non-self mediante i recettori dei linfociti T e B

È necessario un recettore per ciascun patogeno

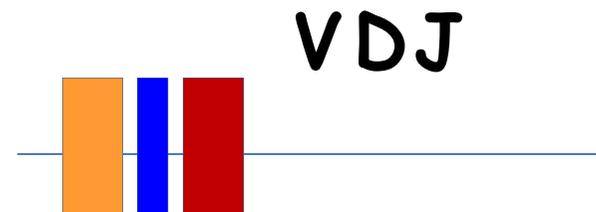
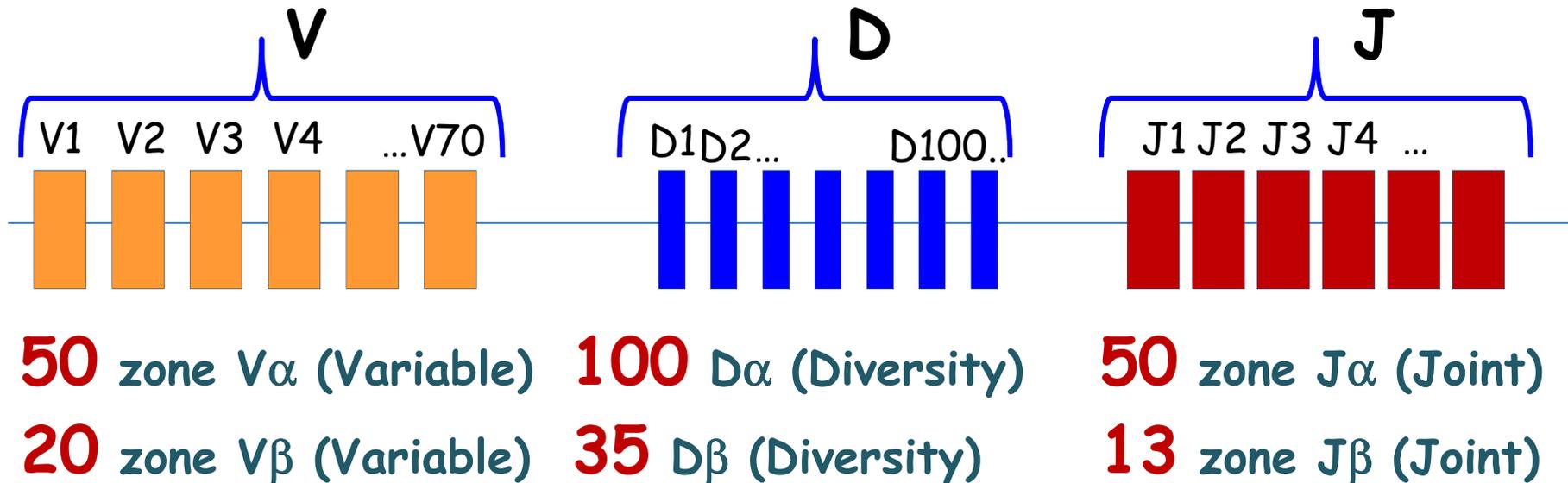


Che cos'è il T cell receptor? (recettore del linfocita T o TCR)

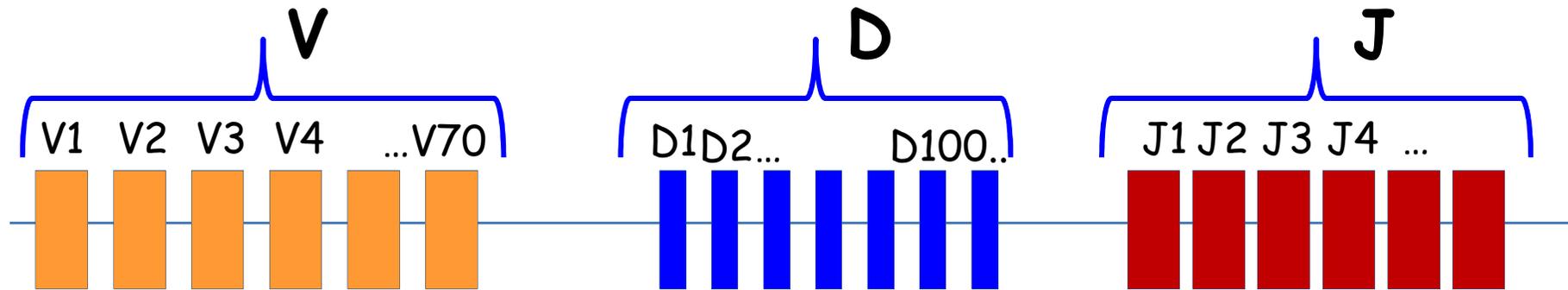
- E' un recettore transmembrana
- Sta sulla superficie dei T
- Riconosce gli antigeni presentati all'interno dell'HLA



Come possiamo avere recettori per qualunque antigene ?



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

FIGLIA **SPOGLIO** **MATRICE**
PARTITE DELL'11-11-79 Concorso 12 dell'11-11-79 Concorso 12 dell'11-11-79 Concorso 12 dell'11-11-79

N.	Squadra 1*	Squadra 2*	Concorso 12 dell'11-11-79		
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			

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)**



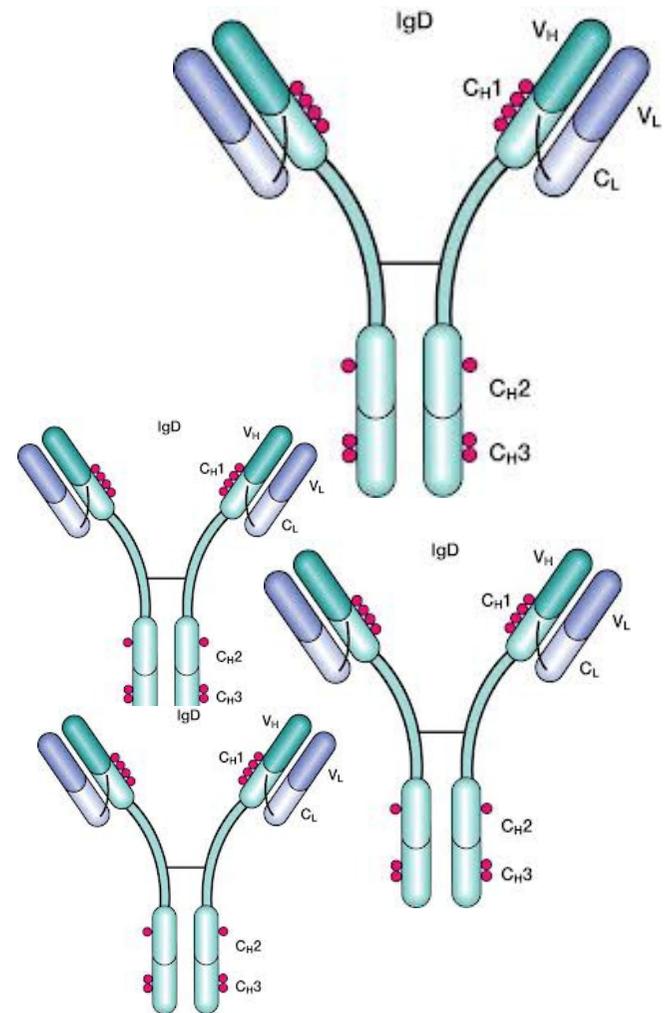
La formazione del TCR
(ricombinazione VDJ)
avviene per caso

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

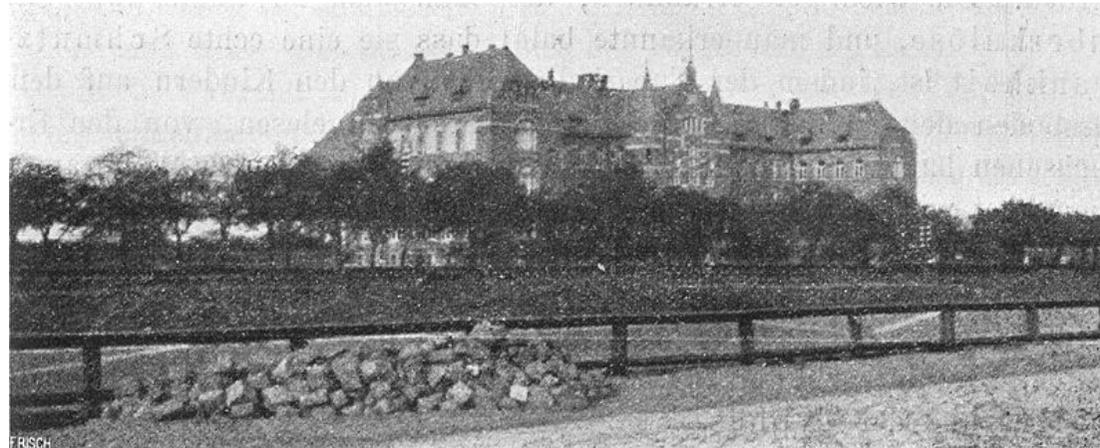
Il suo ruolo è fondamentale nella difesa contro batteri, capsulati e non capsulati



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.

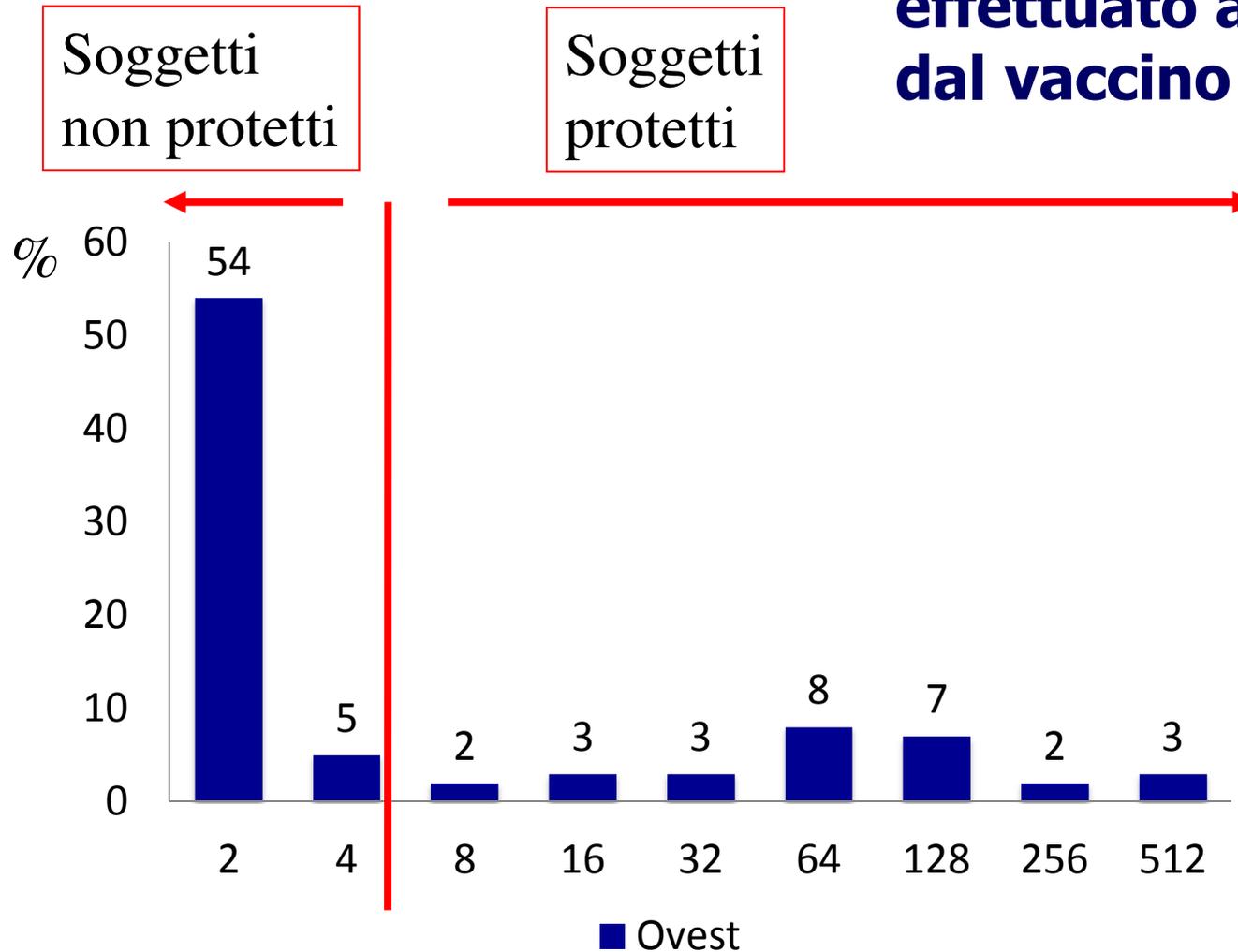
Simon Flexner,
USA, epidemia del 1911-1912

Quanto dura la protezione indotta dal vaccino?



Quanto durano gli anticorpi?

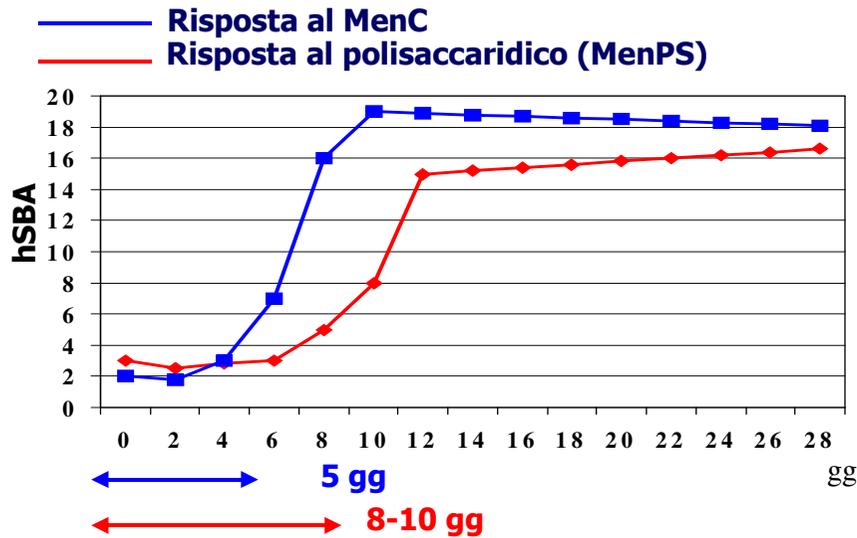
Bambini vaccinati con 1 dose a 2 anni
Dosaggio anticorpale effettuato a 1,8 anni dal vaccino



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

Titolo acp

Esiste la memoria immunologica al MenC?



Snape MD, CID 2006; 43: 1387-94

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?**



In Toscana, dal 2006 non si è mai osservato alcun caso di meningite da Meningococco C in soggetti vaccinati

Lapo, 9 anni

Firenze 6 gennaio 2015

- Da un giorno rialzo termico, astenia, cefalea ed un episodio di vomito. Condotta al DEA per comparsa di febbre alta e petecchie a volto ed arti
- Esame obiettivo all'arrivo in DEA
 - T 39,4 °C, SpO2 97%, PA 93/53, FC 146 bpm.
 - Condizioni generali buone, orientato e vigile. Segni meningei negativi. Elementi petecchiali in aumento durante l'osservazione. Obiettività toracica ed addominale nella norma

- Niente di rilevante all'anamnesi fam e pat remota
- Eseguite tutte le vaccinazioni previste dal calendario regionale tra cui: **Vaccino anti meningo C a 13 mesi**
- Esami ematici
 - GB 18520/microl, N 93,3%, L 2,9%, PCR 16,4 mg/dL
 - Azotemia 50 mg/dL, creatinina 0,71 mg/dL
 - PT 47%, aPTT 33 s, INR 1,59 U, AT III 77%
 - Fibrinogeno 454 mg/dL, D Dimeri 2649 ng/mL
 - Elettroliti, transaminasi nella norma

rapido peggioramento delle condizioni cliniche
ed incremento delle petecchie

sepsi

PCR per meningococco: positiva su sangue

il bambino peggiora necessario il trasferimento in rianimazione poi gradualmente la situazione clinica si stabilizza fino ad una positiva conclusione

**Sepsi meningococcica
quale sierogruppo?**

Meningococco sierogruppo C

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

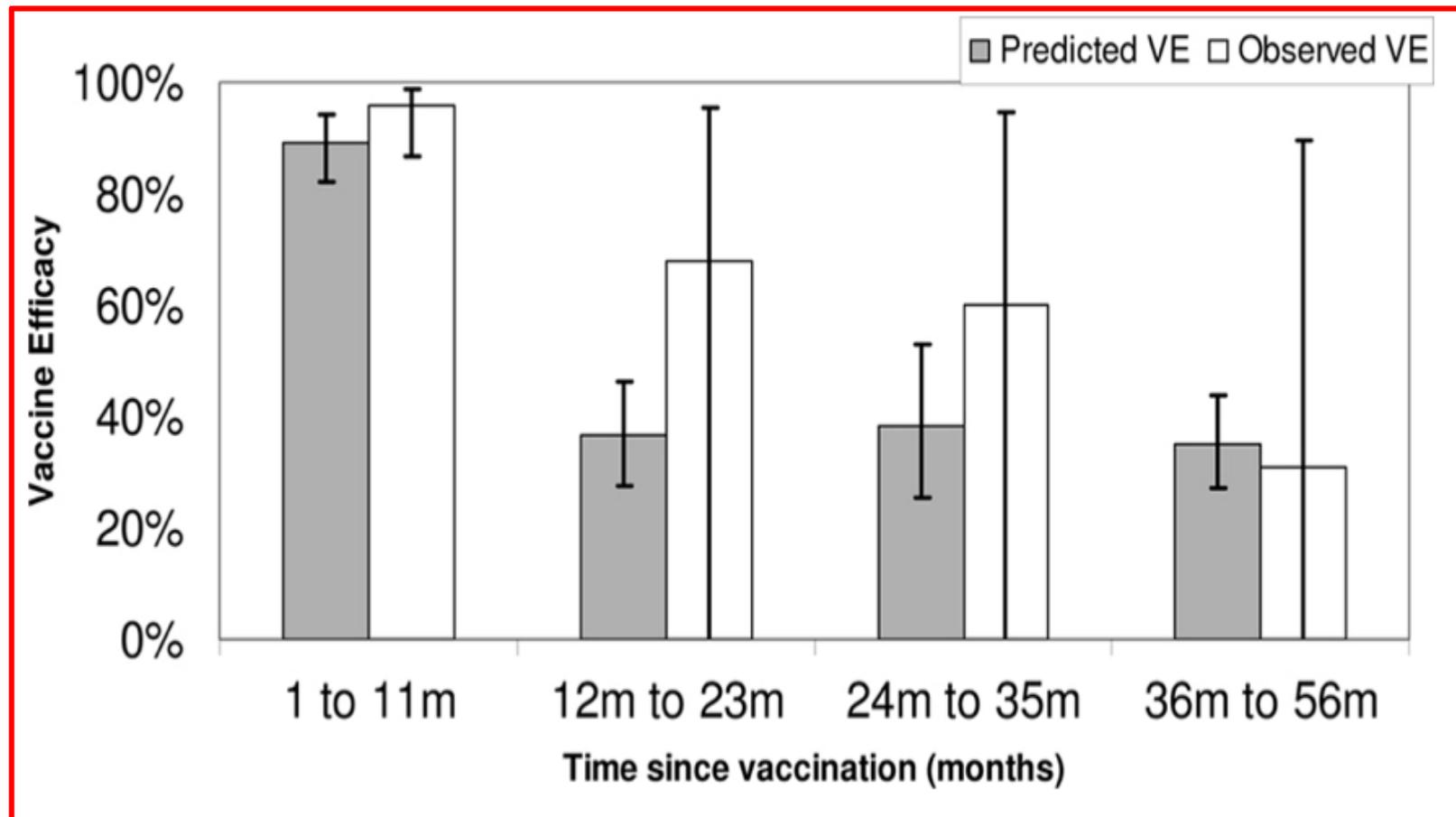
Ishola D. et al., *Clinical and Vaccine Immunology*, 2012, 19(8): 1126-30

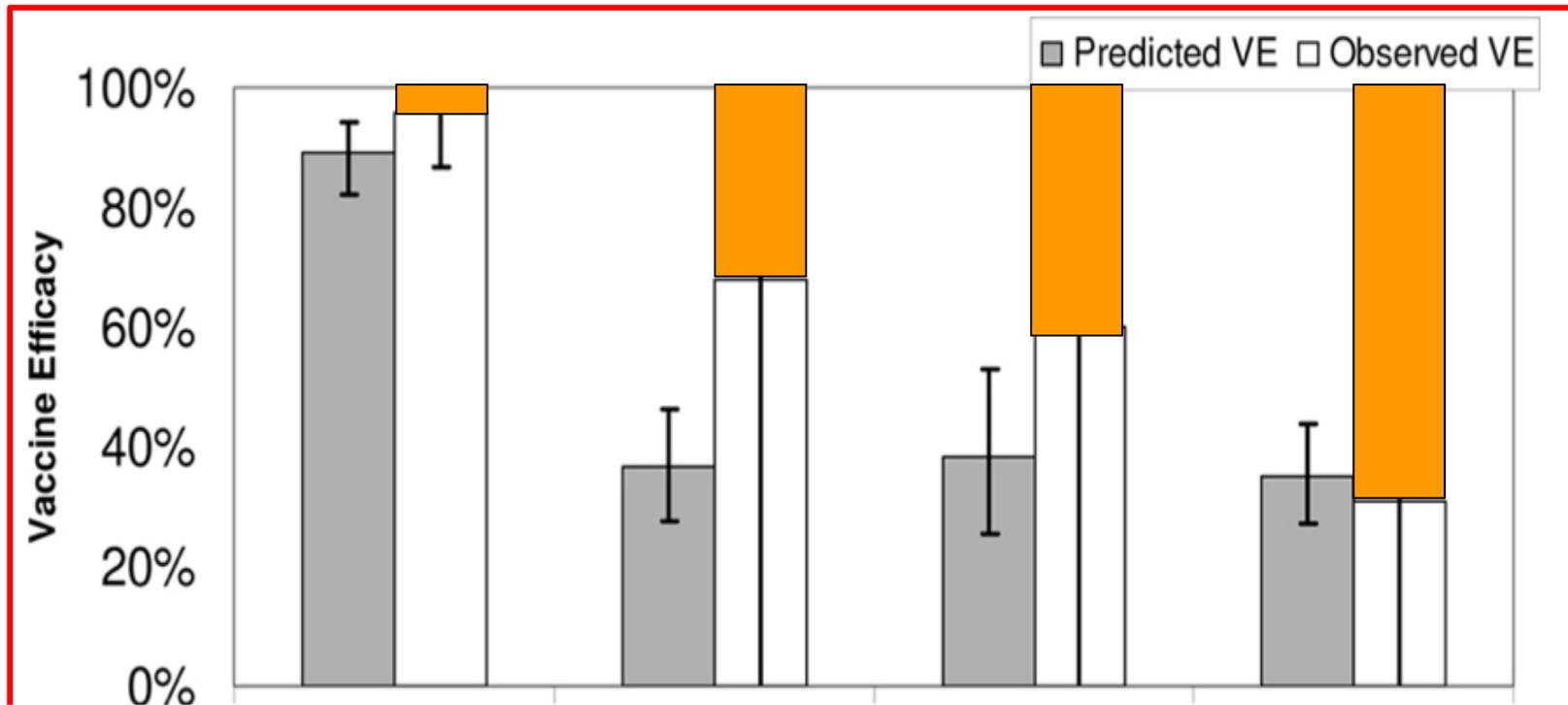
Although the incidence of serogroup C disease is currently very low (11), and modeling studies suggest that indirect protection is likely to persist for some time (6), the proportion of the childhood population without individual protection is increasing each year. There is therefore a clear need to 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)

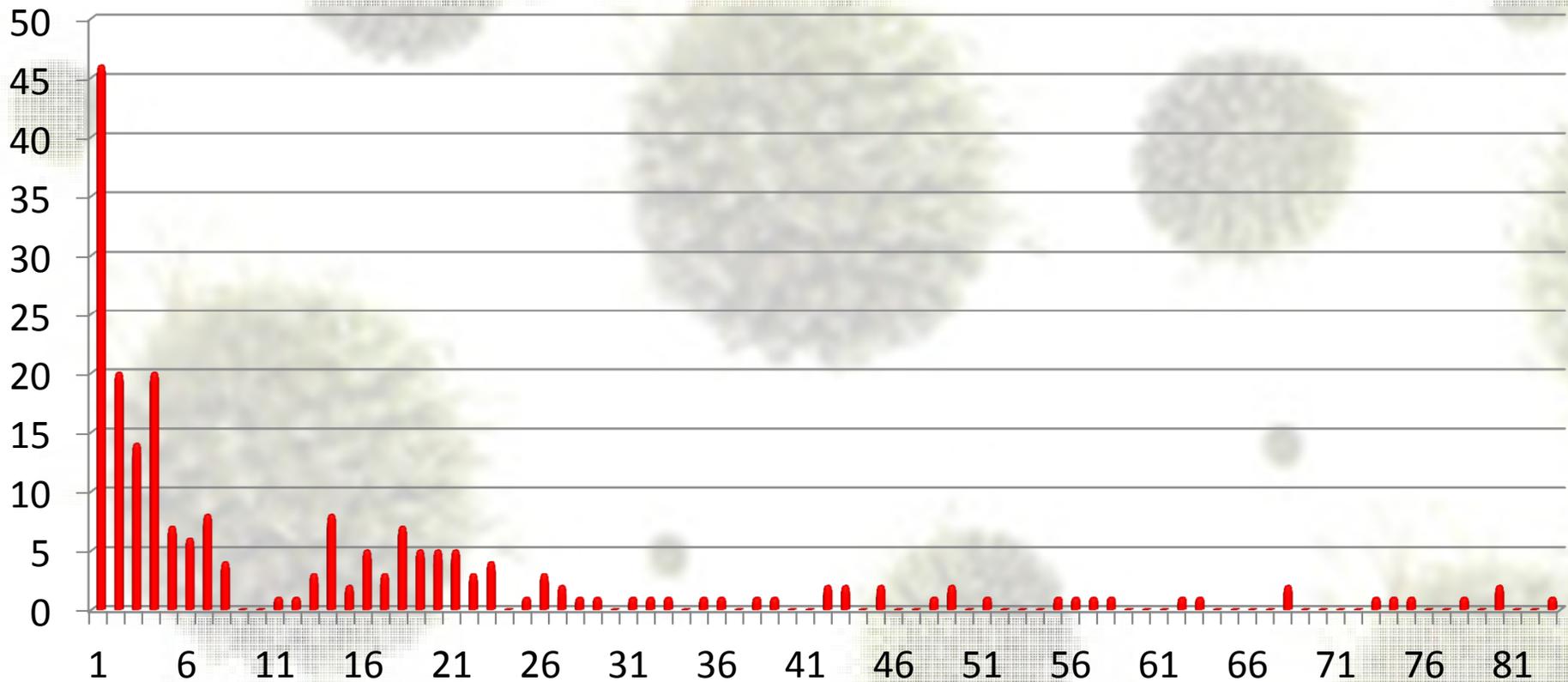


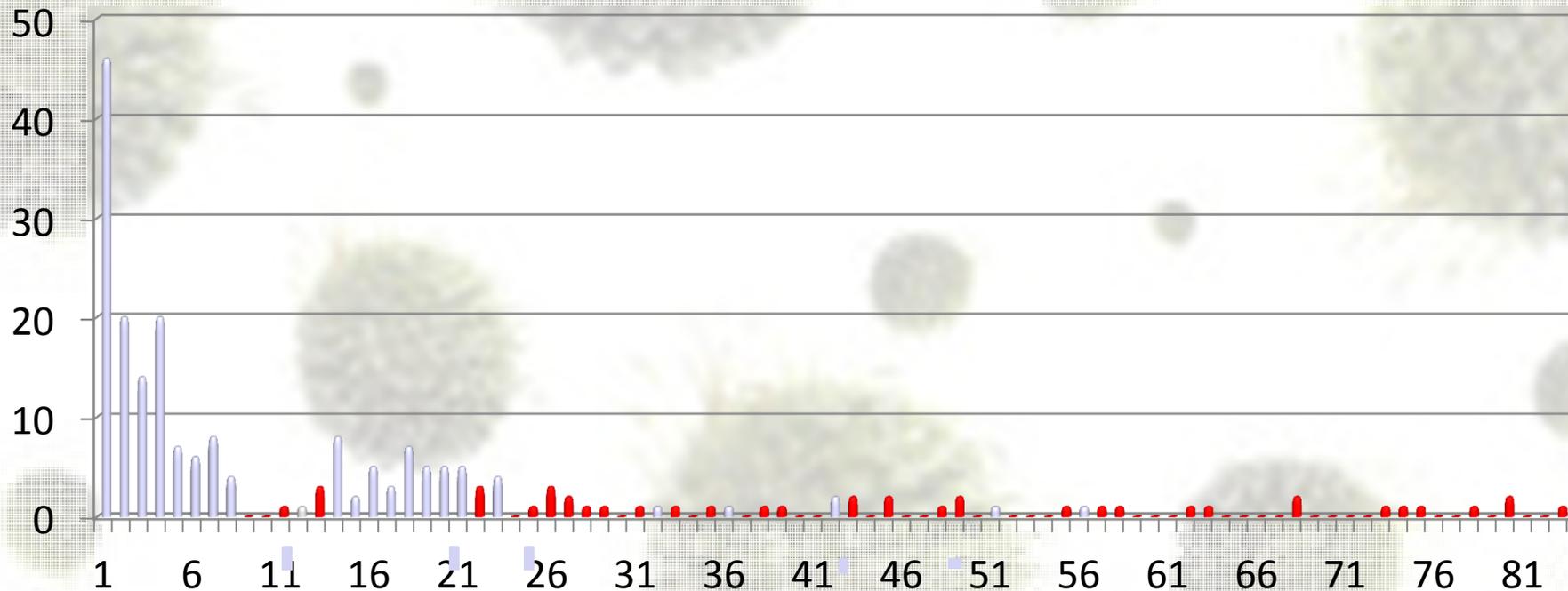


There is therefore a clear need to consider introducing a booster dose in older childhood. This study suggests that this dose should be given at age 5 years or above.

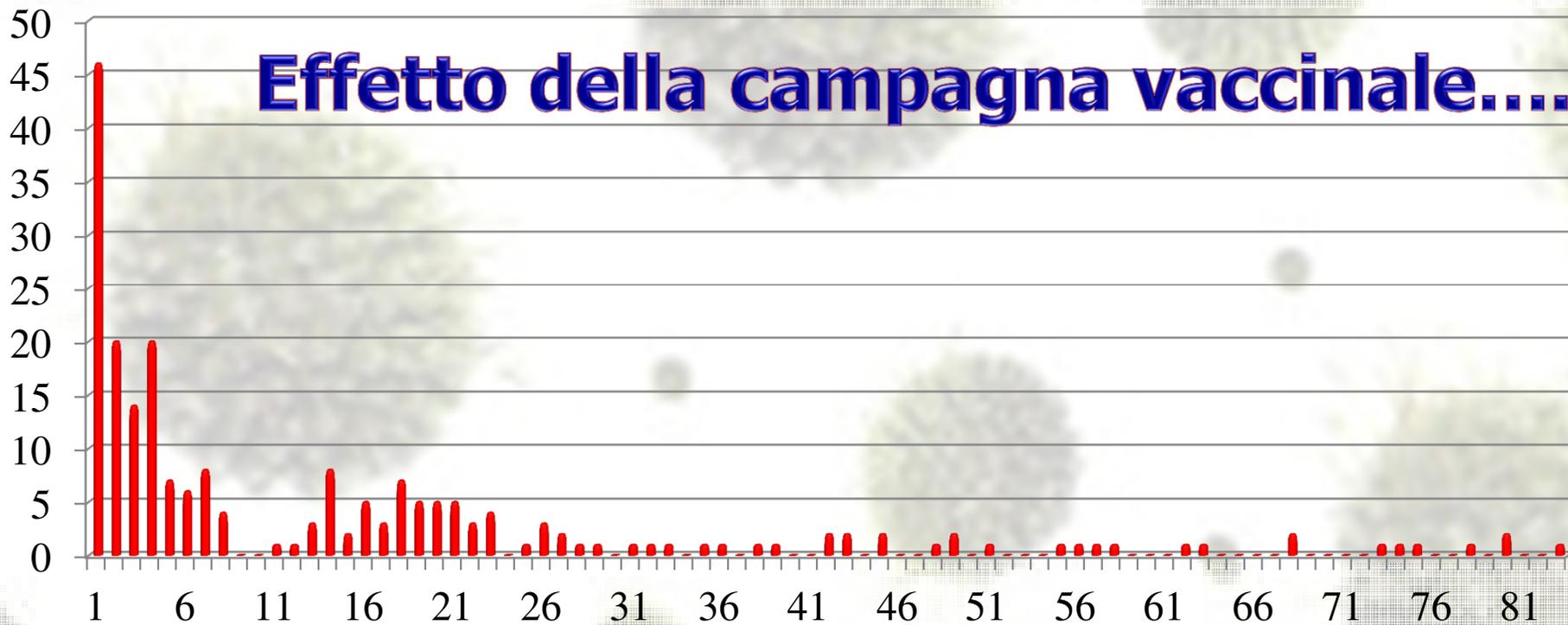
population without individual protection is increasing each year.

Qualche considerazione.....





Effetto della campagna vaccinale.....



fimp Federazione
Italiana
Medici *Pediatrici*

VACCINI E VACCINAZIONI

GENOVA
16 aprile 2016

ANCONA
7 maggio 2016

NAPOLI
11 giugno 2016



Vaccinando su e giù
per lo stivale

2ª edizione

Napoli 11/06/2016

.....le strategie degli umani
per non farsi invadere dai
“cocchi”

Chiara Azzari

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

**grazie
per la vostra
attenzione**

