



I Lincei per la Scuola
Fondazione



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI BRESCIA



UNIVERSITÀ
CATTOLICA
del Sacro Cuore
SEDE di BRESCIA

“I LINCEI PER UNA NUOVA DIDATTICA NELLA SCUOLA: UNA RETE NAZIONALE”

POLO DI BRESCIA - a.s. 2020 / 2021

Programma di Scienze

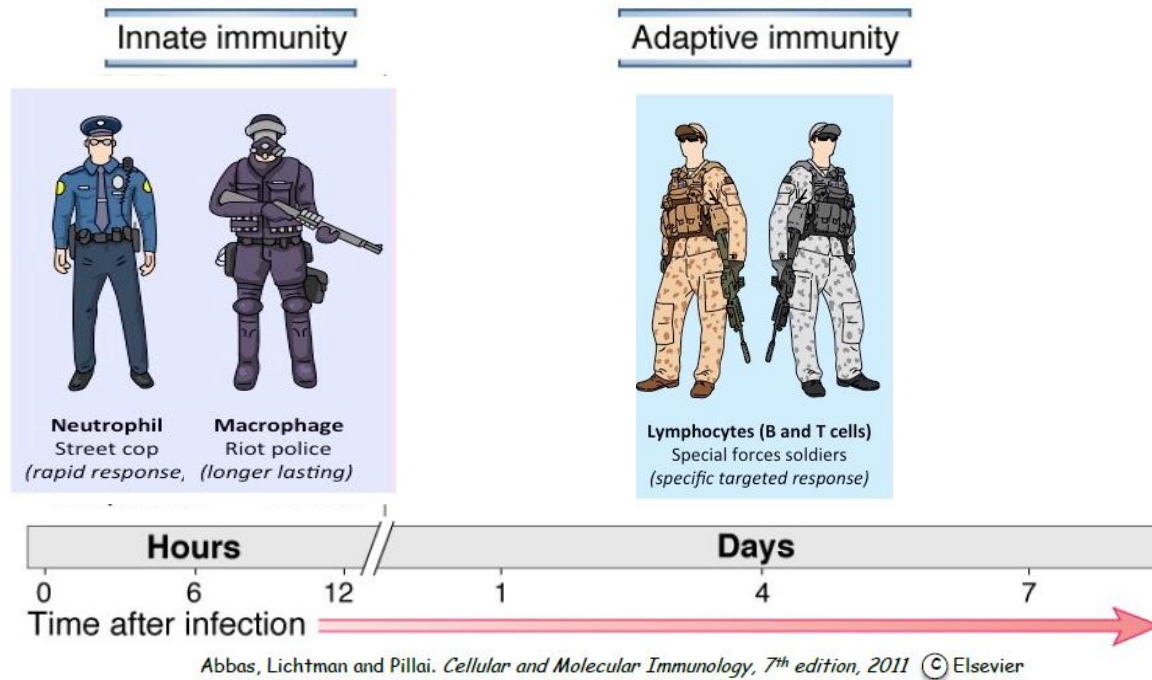
Referente: Prof. Roberto Bresciani (roberto.bresciani@unibs.it)

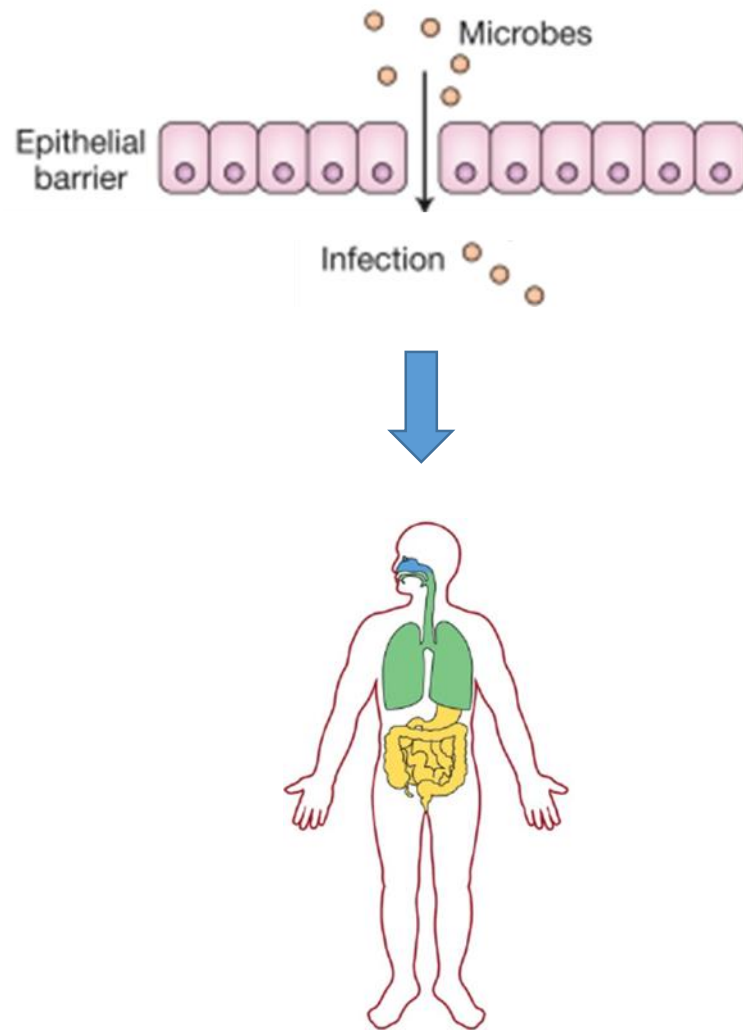
Il sistema immunitario: l'amico invisibile (parte 2)

Dott.ssa Laura Tiberio (laura.tiberio@unibs.it)

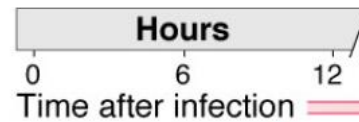
25 Marzo 2021

La risposta immunitaria





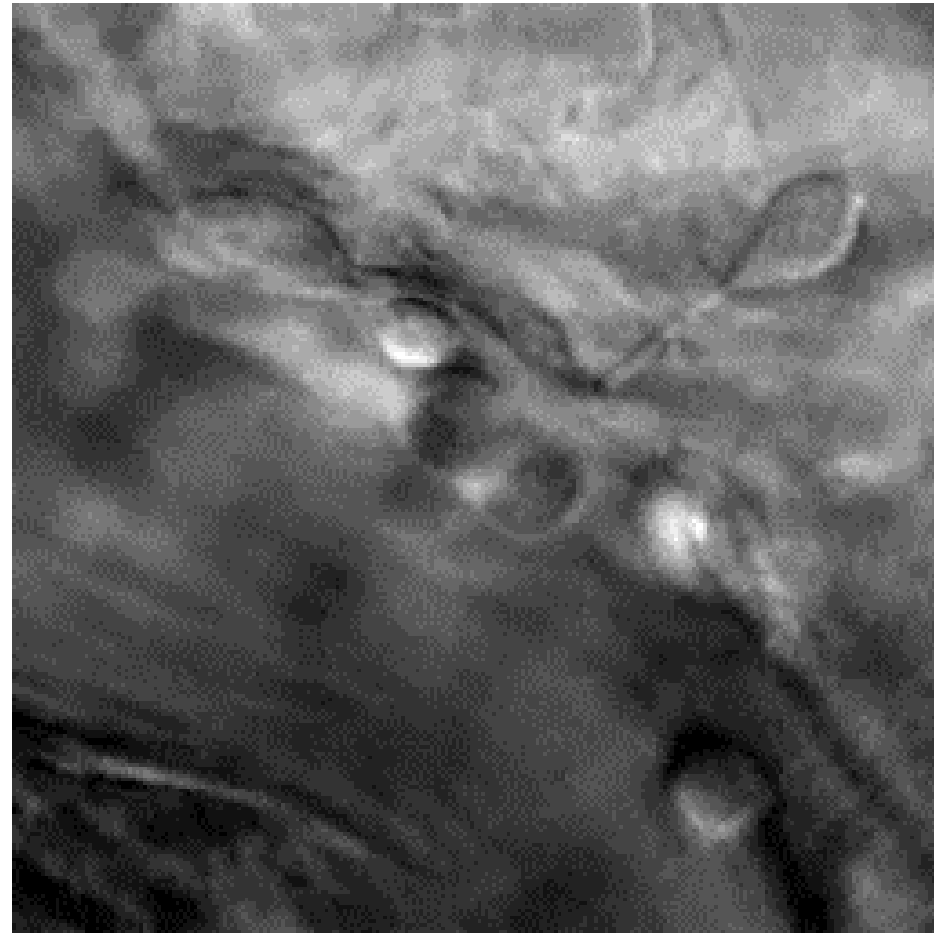
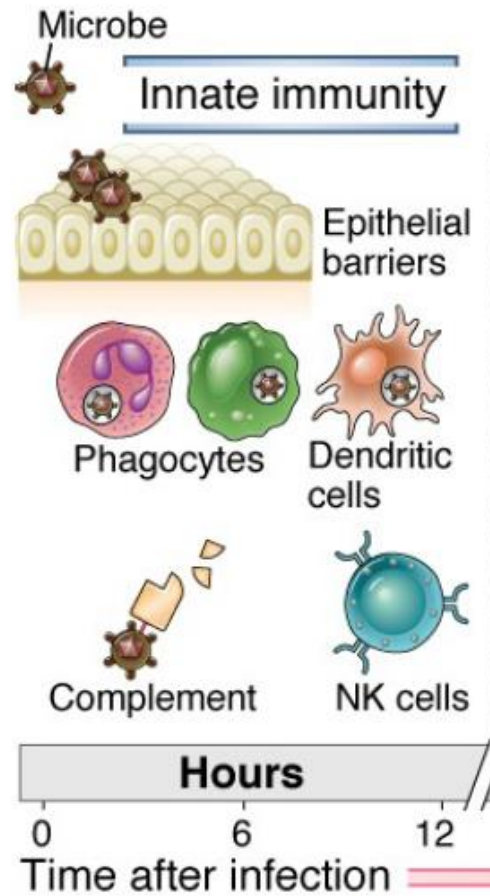
Il sistema immunitario entra in funzione!



Abbas, Lichtman and Pillai. *Cellular and Molecular Immunology*, 7th edition, 2011 © Elsevier



Il sistema immunitario entra in funzione!



Abbas, Lichtman and Pillai. *Cellular and Molecular Immunology*, 7th edition, 2011 © Elsevier



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI BRESCIA

Le diverse componenti dell'immunità sono importanti per fronteggiare la grande varietà di minacce biologiche e non biologiche a cui il nostro organismo deve fare fronte

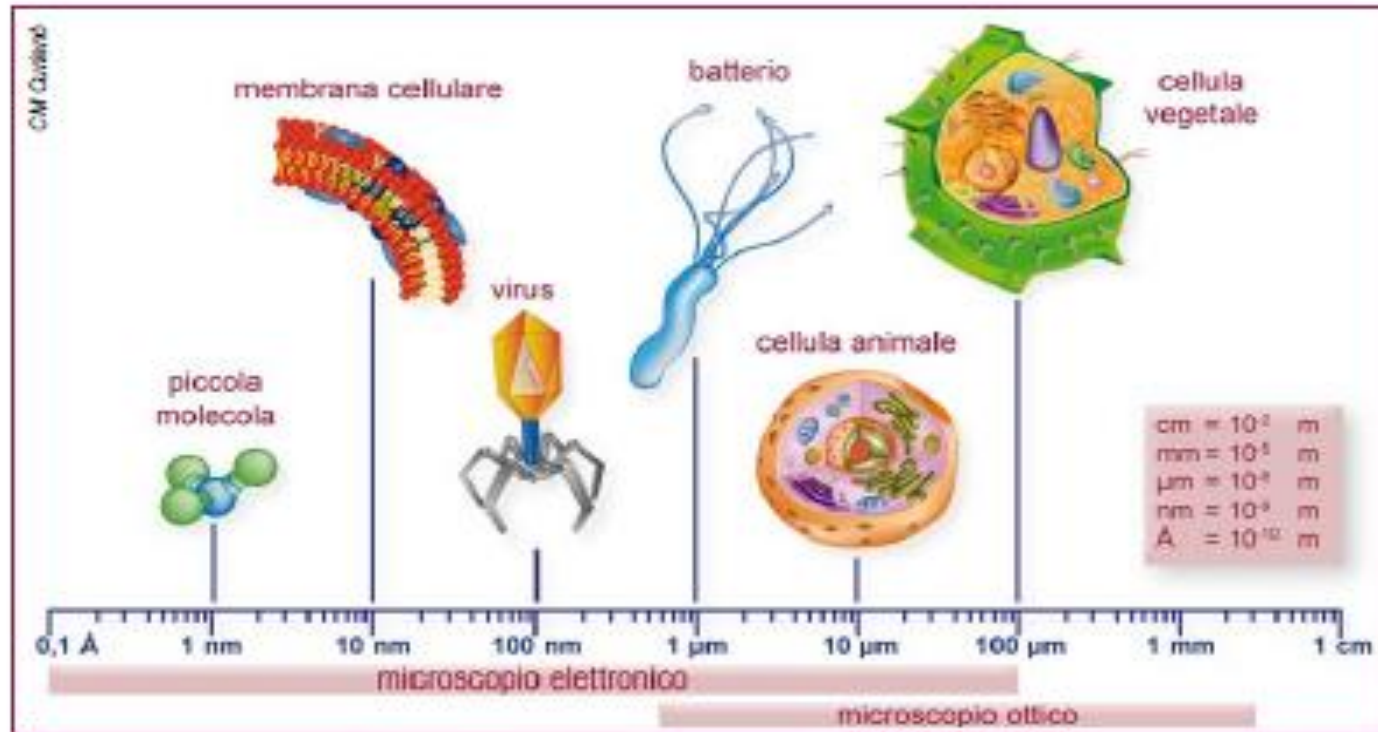
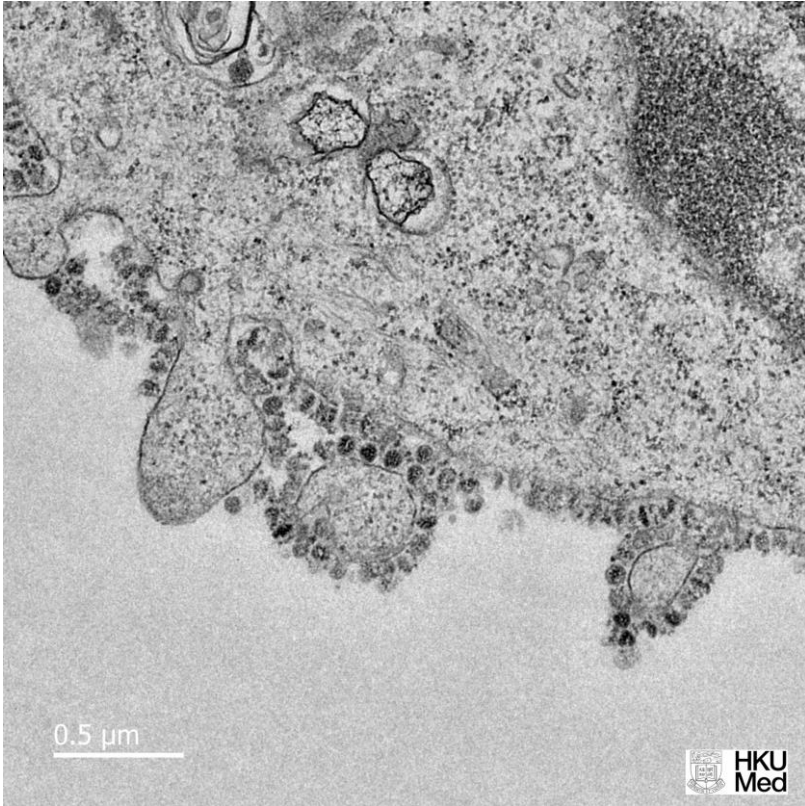
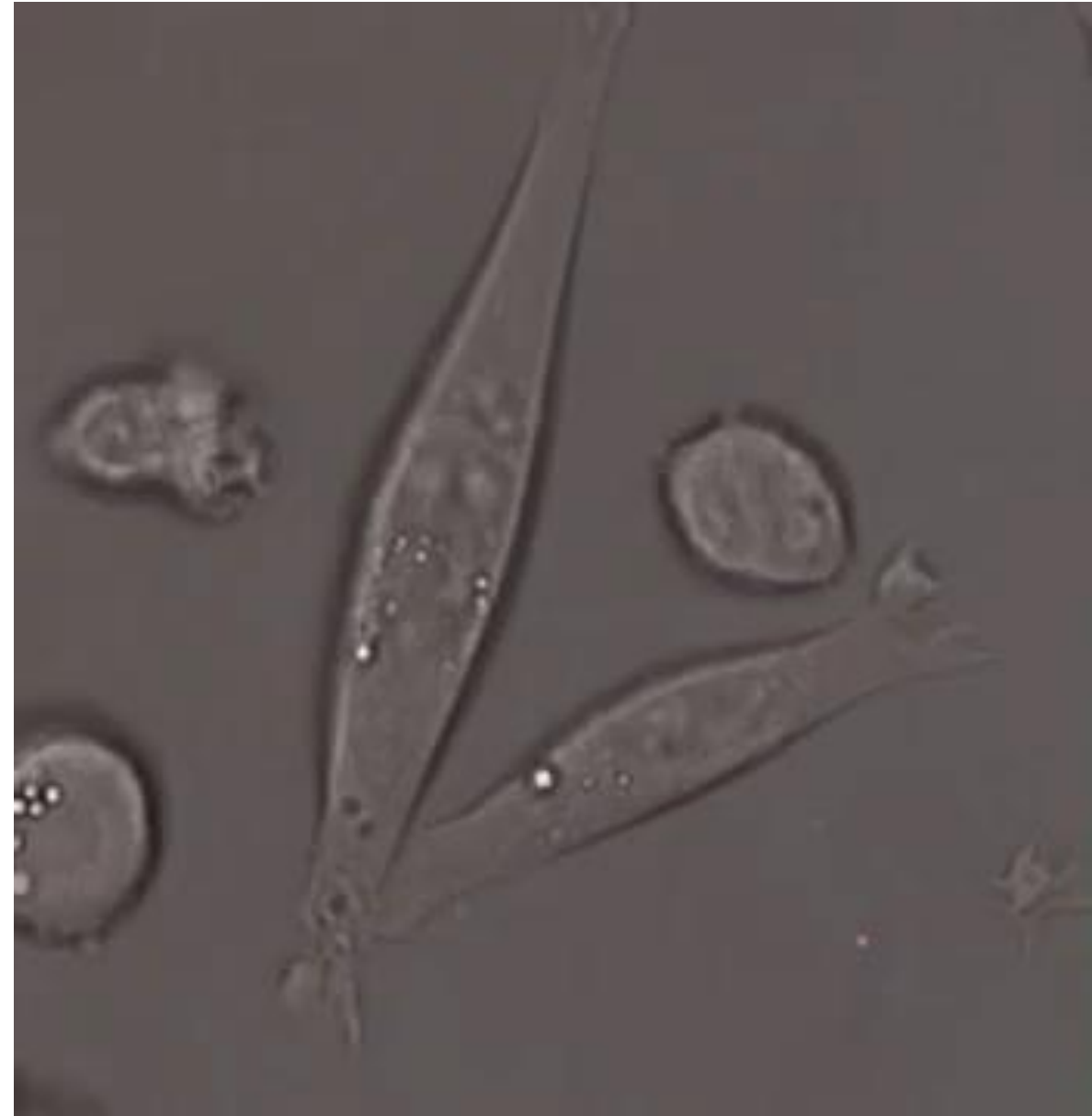


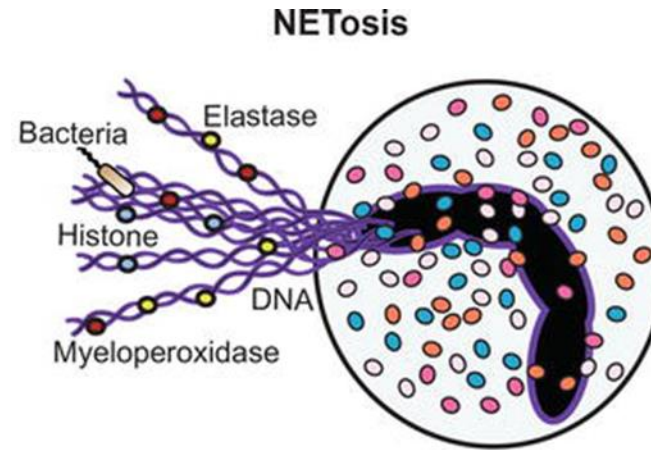
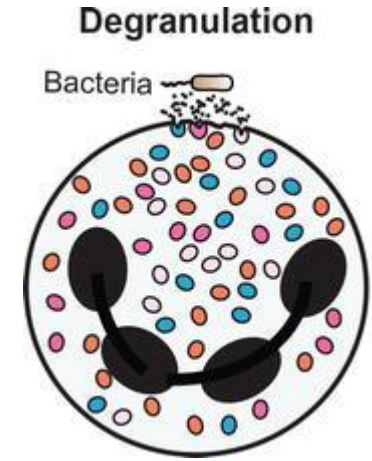
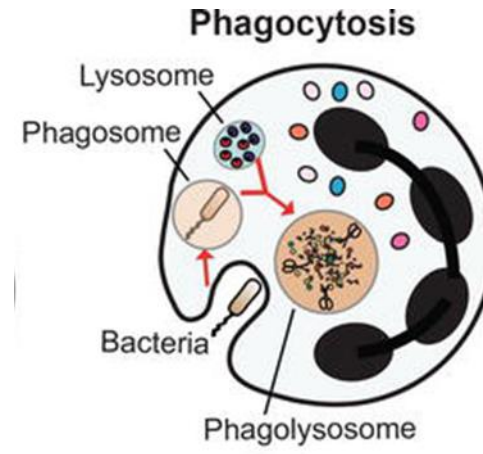
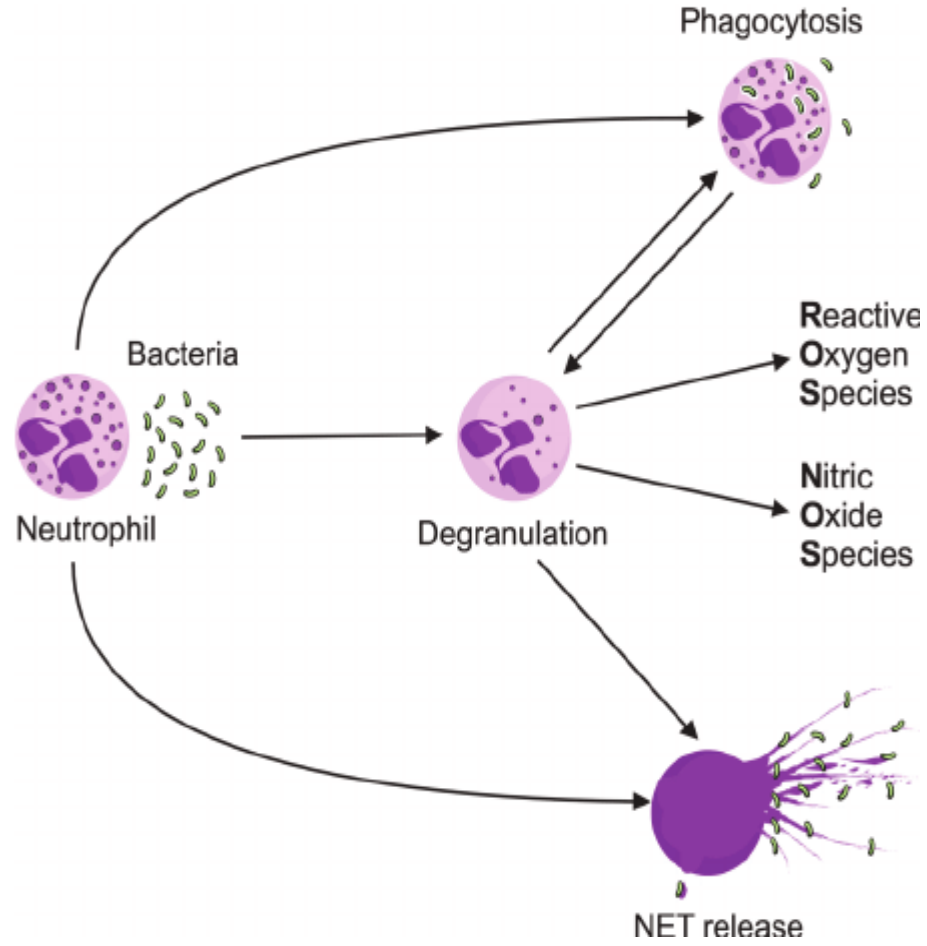
Figura 1. Virus e batteri: le dimensioni

VIRUS



An electron microscopic image of the 2019 novel coronavirus grown in cells at The University of Hong Kong. Source: The University of Hong Kong





BACTERI



<https://www.youtube.com/watch?v=7tw5gXrkC3E>

FUNGHI

Neutrofili e funghi

<https://youtu.be/1gRH6d-L43c>

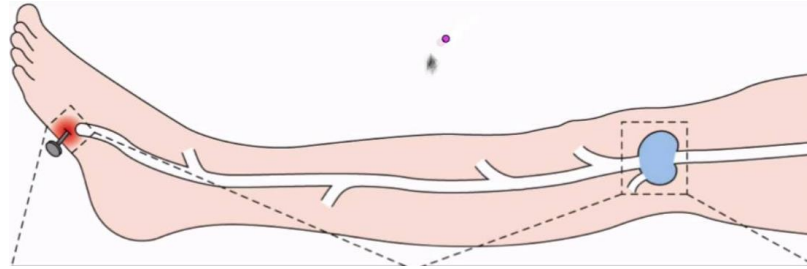
PARASSITI



Verso la risposta immunitaria ADATTATIVA



Lymphocytes (B and T cells)
Special forces soldiers
(specific targeted response)



Verso la risposta immunitaria ADATTATIVA

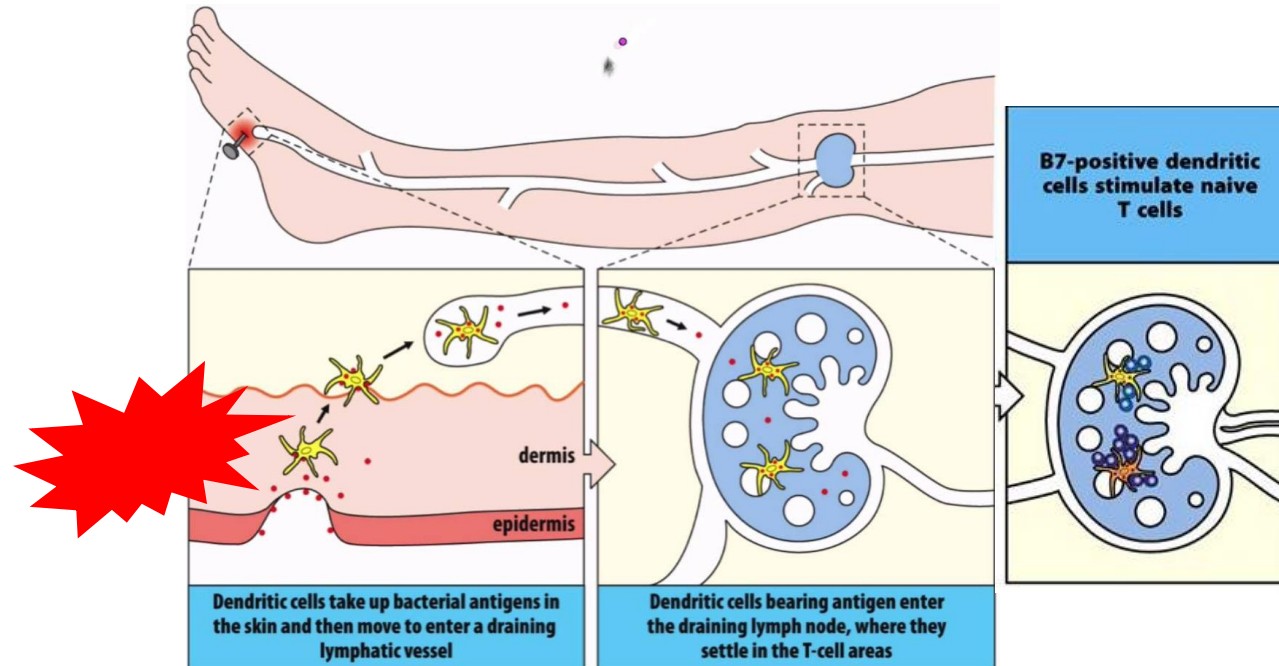
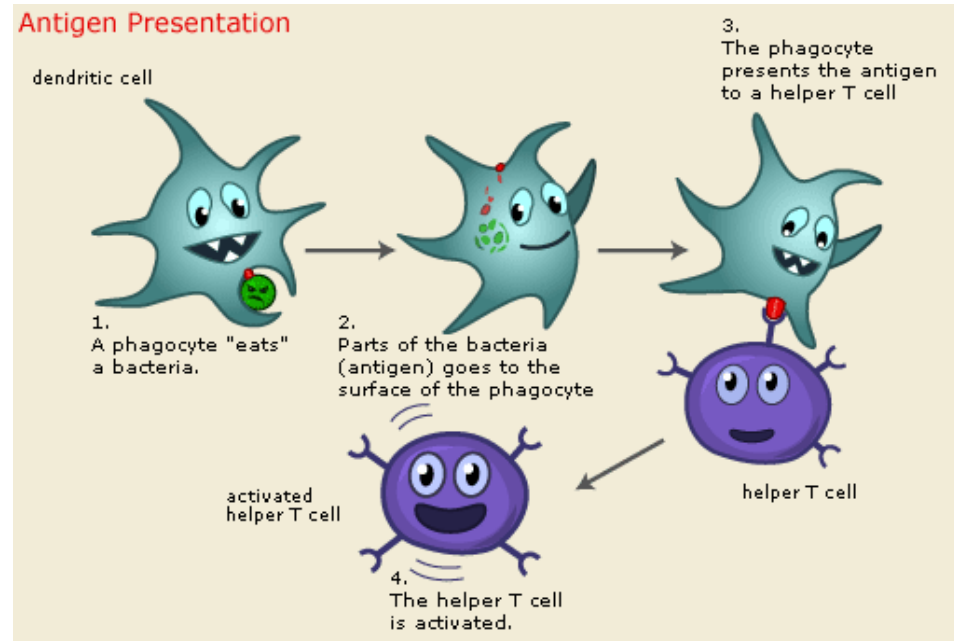


Figure 8.1 The Immune System, 4th ed. (© Garland Science 2015)

Verso la risposta immunitaria ADATTATIVA



<https://www.nobelprize.org/educational/medicine/immunity/images/detail/agp.gif>

Verso la risposta immunitaria ADATTATIVA

Le cellule dell'immunità adattativa (linfociti T e B)
riconoscono «porzioni» di microorganismo

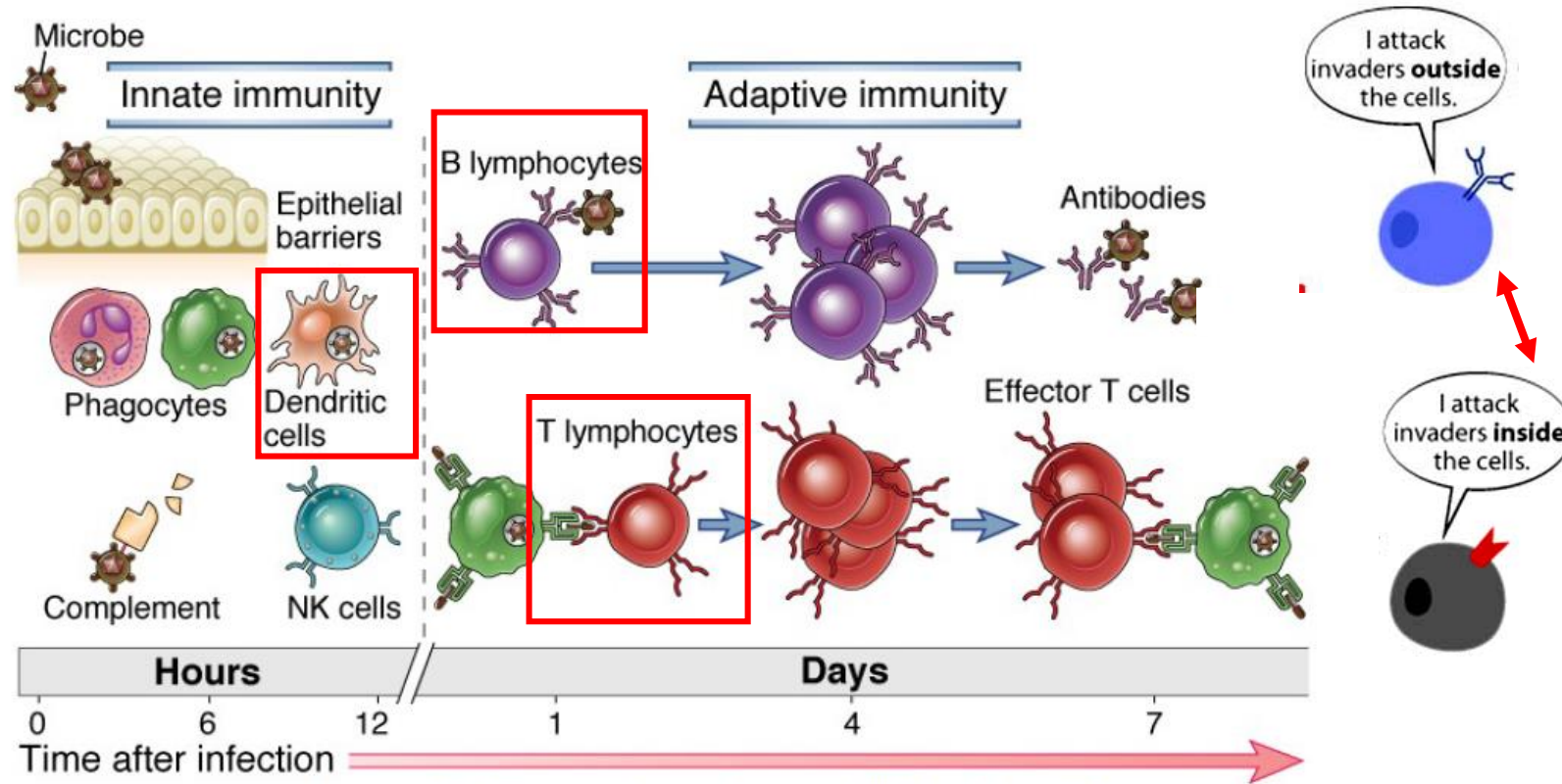
=

gli ANTIGENI

(in media, un microorganismo contiene circa 2000 antigeni)

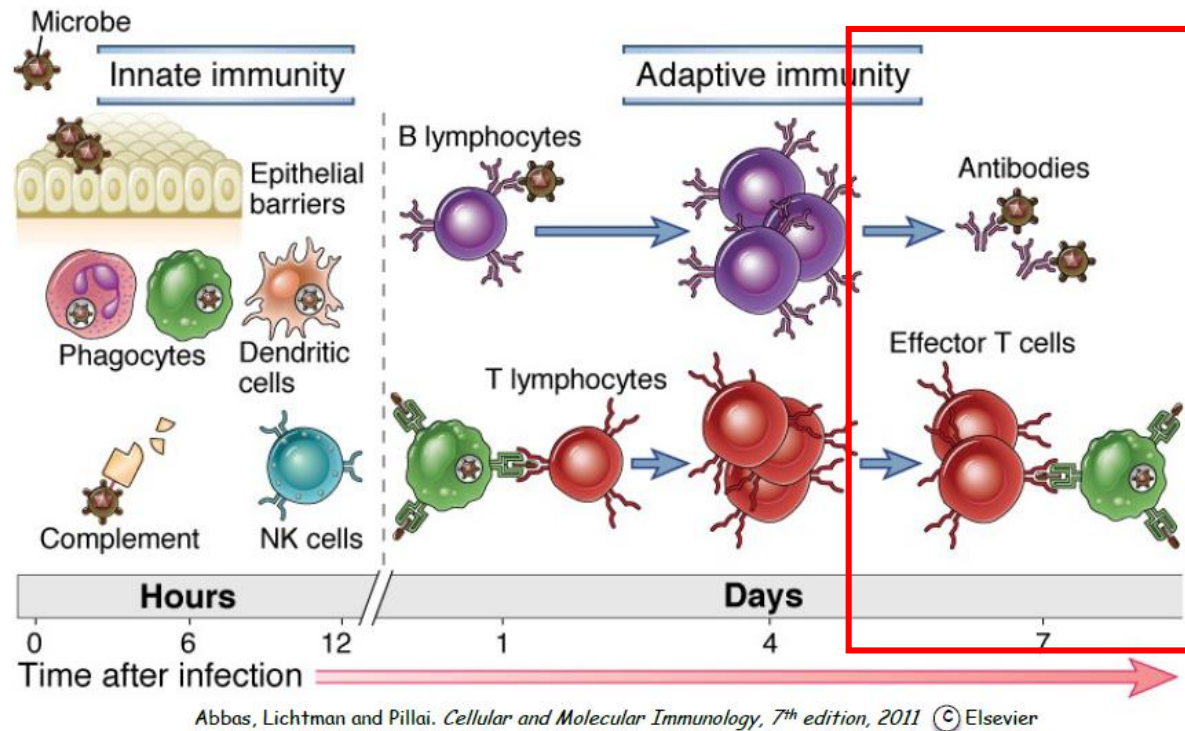


Verso la risposta immunitaria ADATTATIVA



Abbas, Lichtman and Pillai. *Cellular and Molecular Immunology*, 7th edition, 2011 © Elsevier

La risposta immunitaria ADATTATIVA:



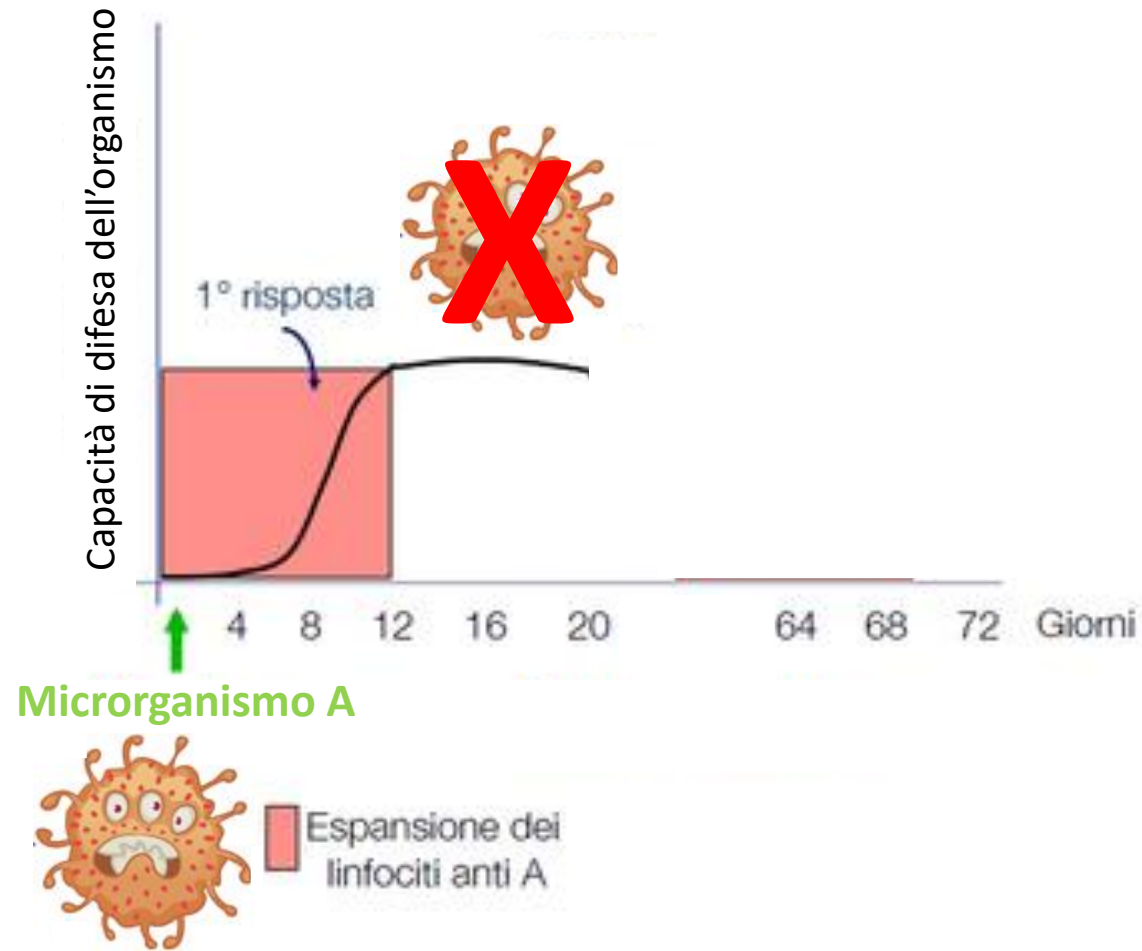
Molto «precisa»
Molto potente
«Lenta»!

Memoria immunitaria

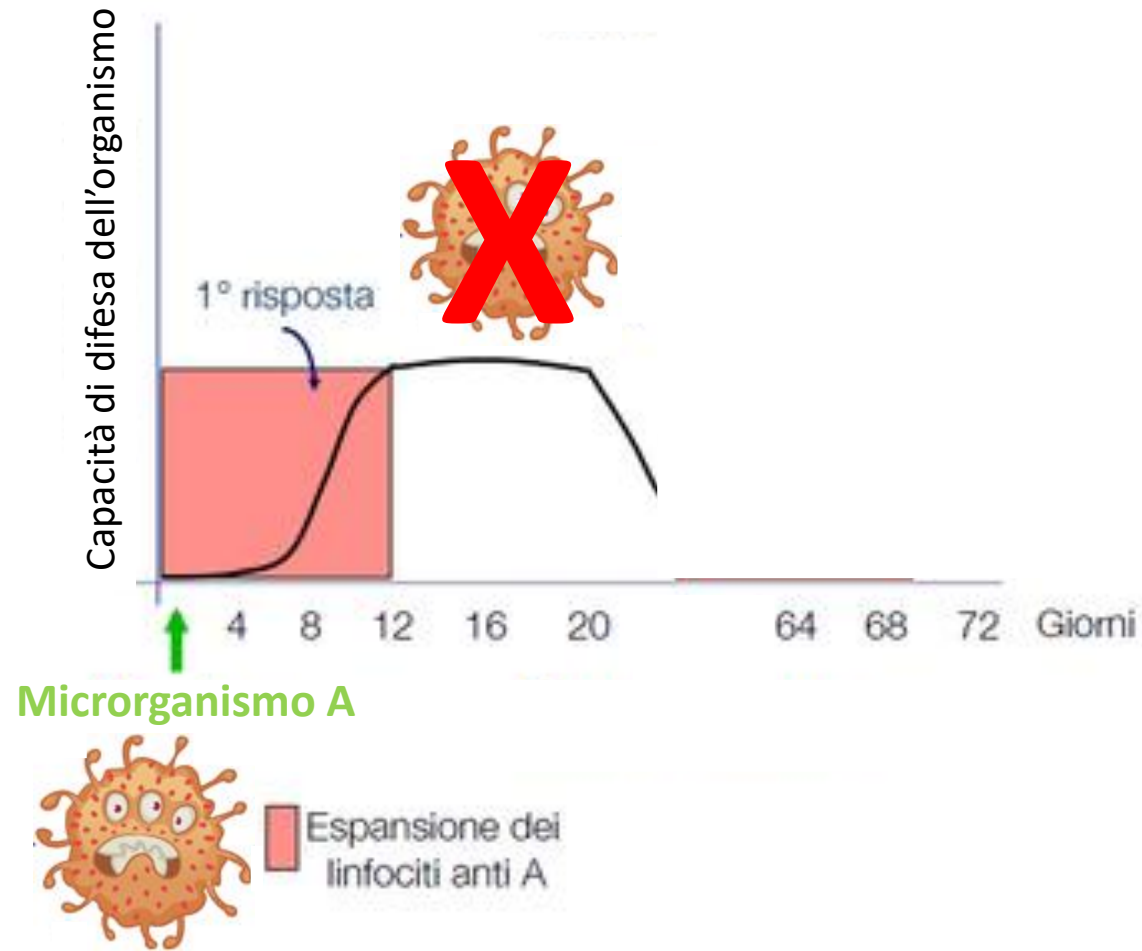


UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI BRESCIA

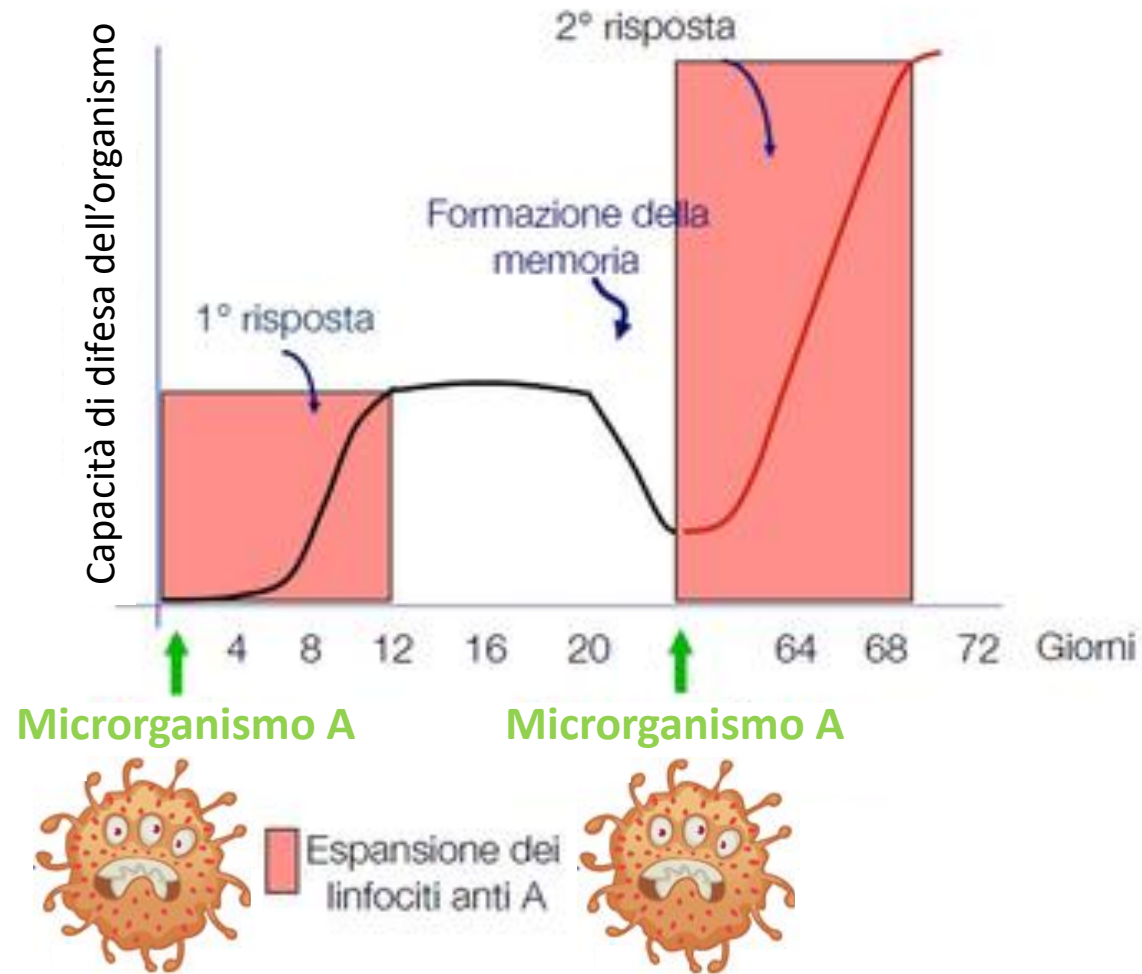
COME FUNZIONA UNA RISPOSTA IMMUNITARIA



COME FUNZIONA UNA RISPOSTA IMMUNITARIA



La MEMORIA IMMUNITARIA



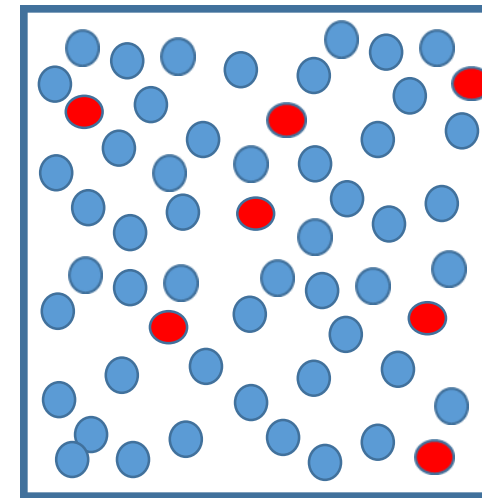
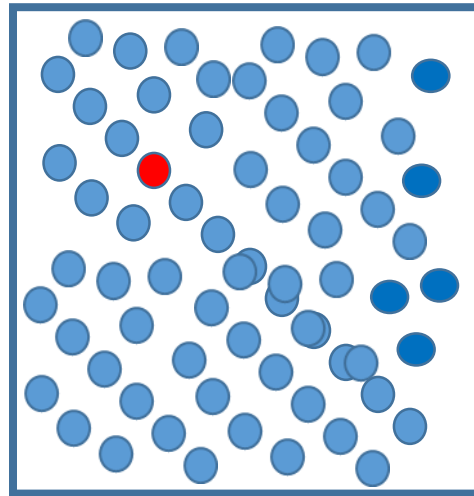
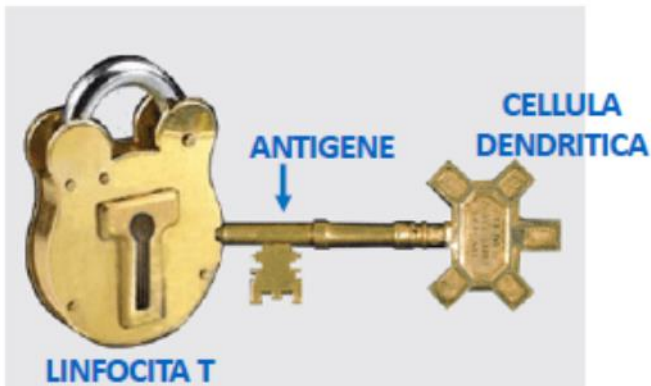
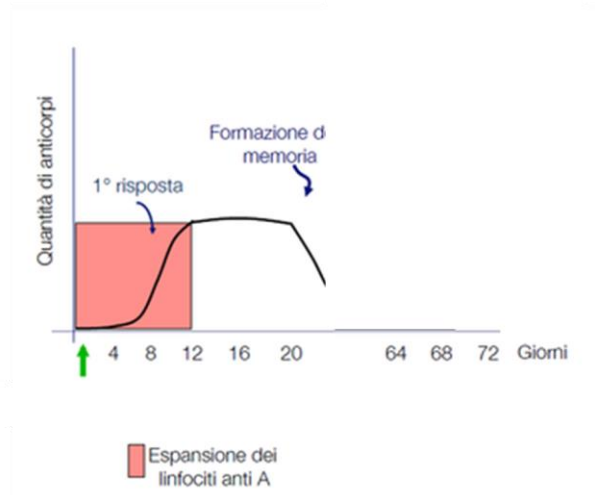
La MEMORIA IMMUNITARIA

Vantaggi della risposta secondaria:

Maggiore velocità

Maggiore specificità

Maggiore efficacia



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI BRESCIA

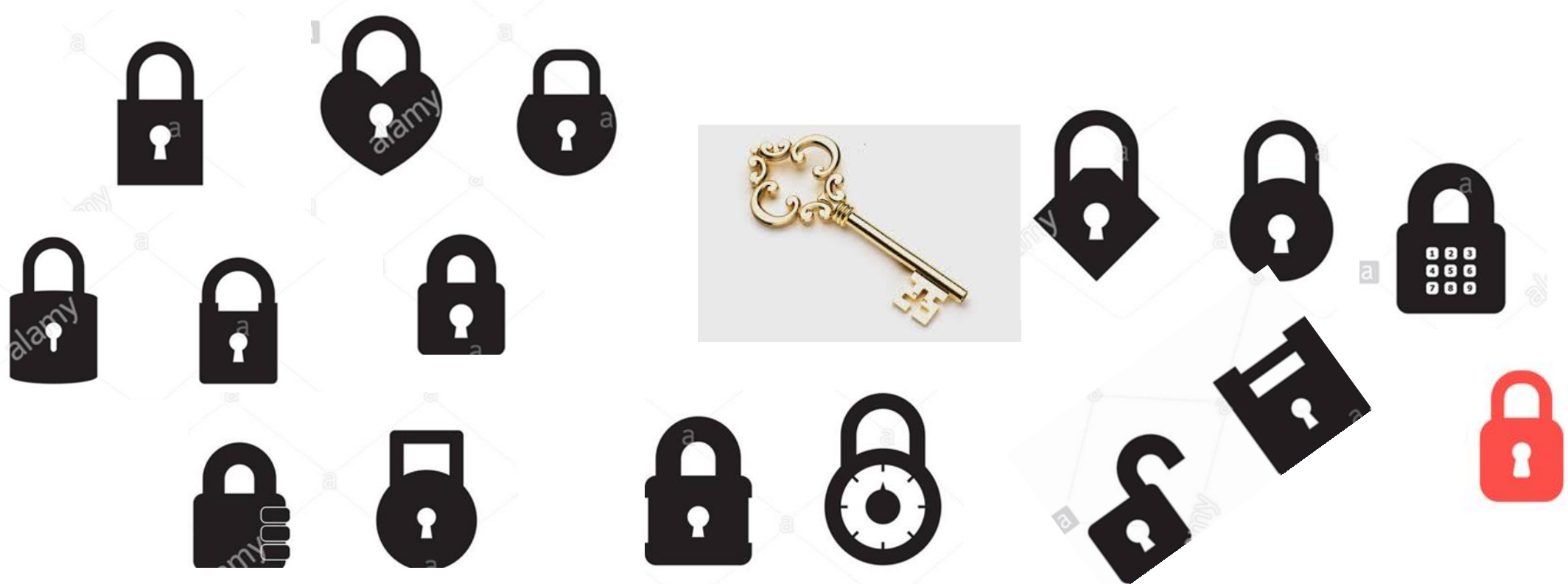
La MEMORIA IMMUNITARIA

Vantaggi della risposta secondaria:

Maggiore velocità

Maggiore specificità

Maggiore efficacia



La MEMORIA IMMUNITARIA

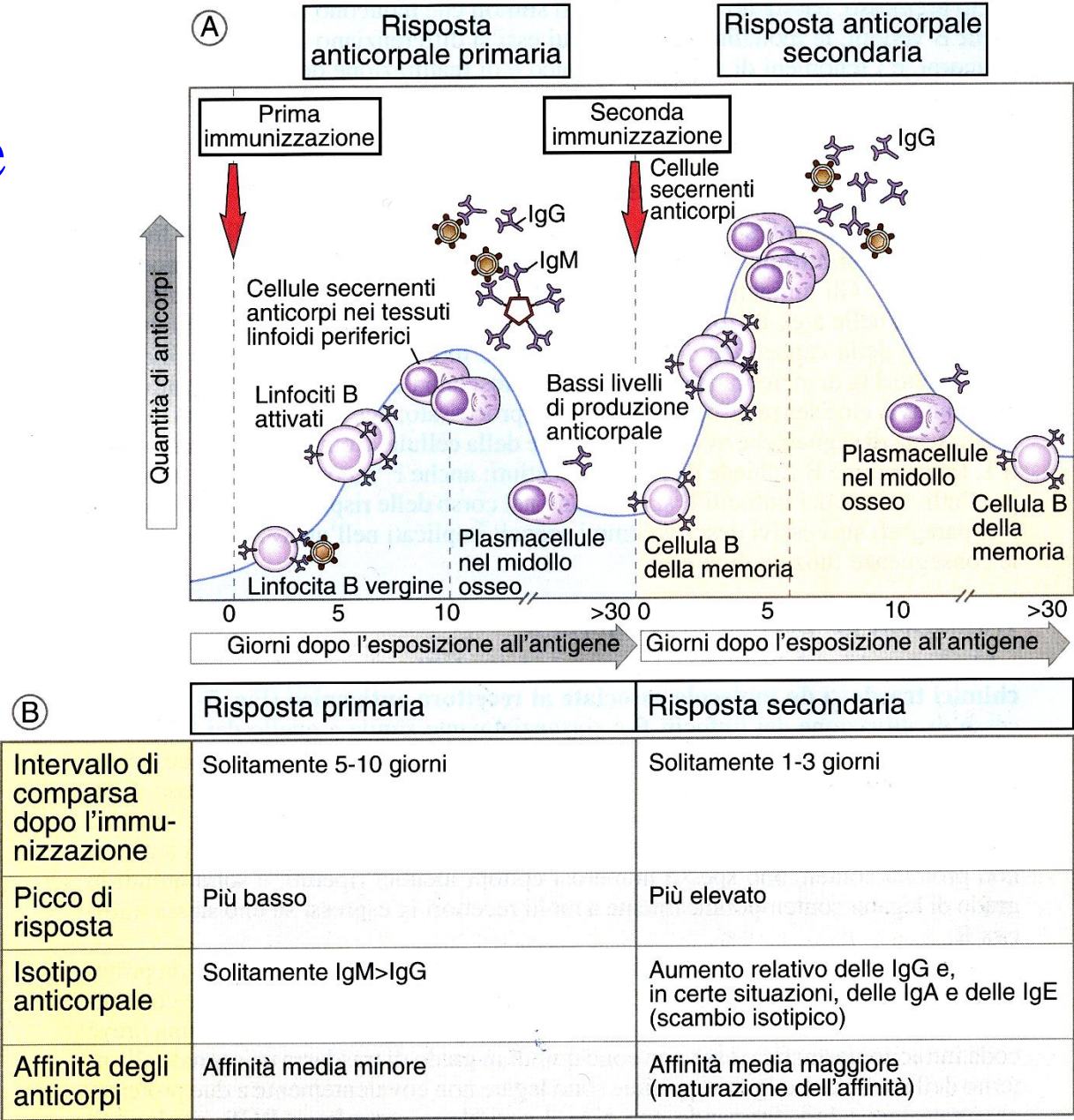
Vantaggi della risposta secondaria:

Maggiore velocità

Maggiore specificità

Maggiore efficacia

Caratteristiche
delle risposte
anticorpali
primarie e
secondarie



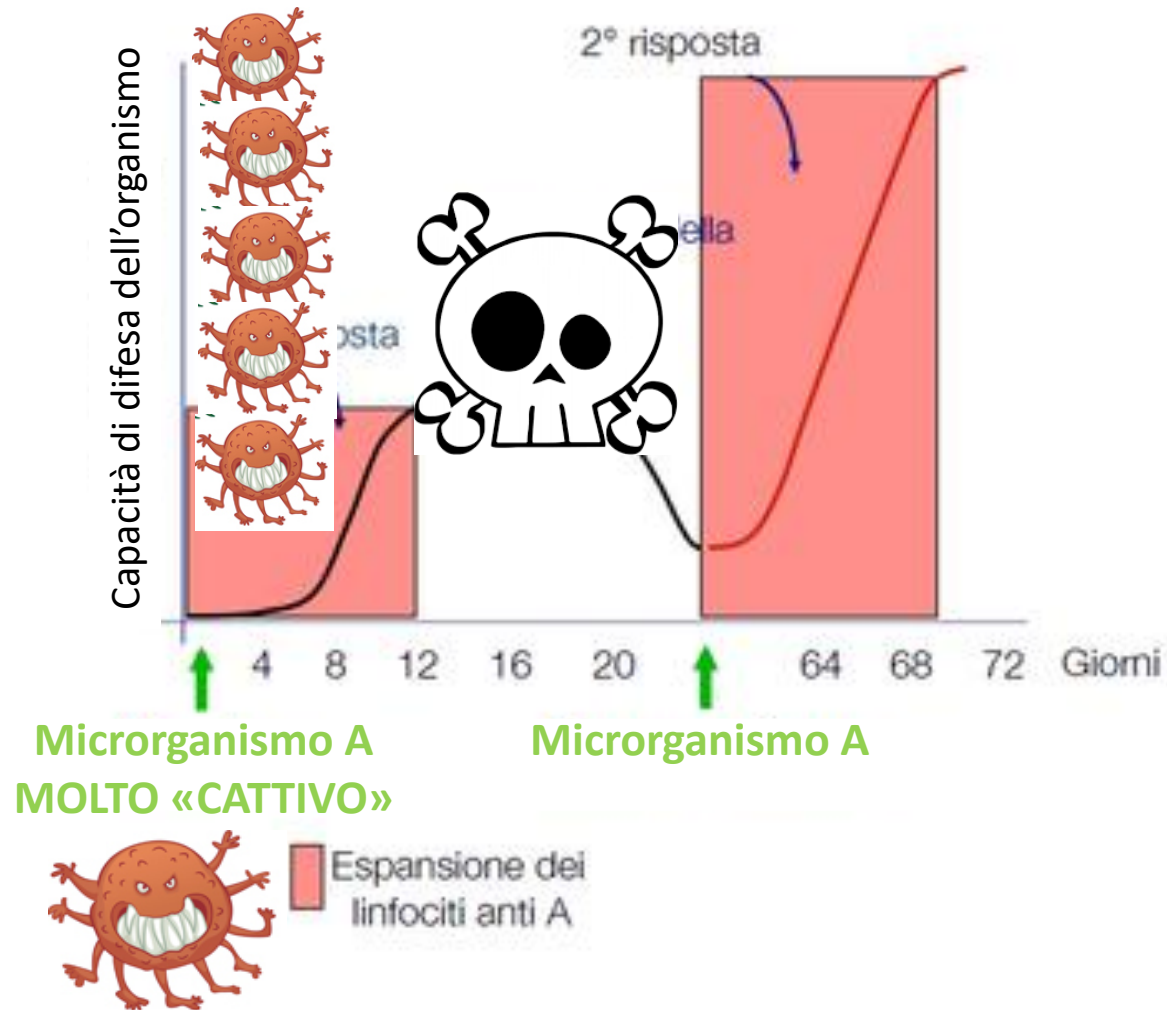
Microbi che invadono le mucose
IgA

Batteri da fagocitare
IgG

Virus da neutralizzare
IgG

Parassiti
IgE

.....MA il sistema immunitario puo' fallire.....



Microrganismo	Meccanismo di resistenza	
Micobatteri	Inibizione della fusione dei fagosomi con i lisosomi	<p>Fagosoma contenente i micobatteri</p> <p>Lisosomi contenenti enzimi microbicidi</p> <p>I micobatteri sopravvivono all'interno del fagosoma</p>
Herpes simplex virus (HSV)	Inibizione della presentazione dell'antigene: peptidi derivati da HSV inibiscono il trasportatore TAP	<p>Proteine citosoliche</p> <p>Proteasoma</p> <p>TAP</p> <p>ER</p> <p>Inibizione della presentazione dell'antigene</p> <p>Inibizione dell'attività del proteasoma: EBV, CMV</p> <p>Inibizione del trasportatore TAP: HSV</p> <p>Rimozione di MHC di classe I dall'ER: CMV</p>
Cytomegalovirus (CMV)	Inibizione della presentazione dell'antigene: inibizione dell'attività del proteasoma; rimozione delle molecole MHC di classe I dal reticolo endoplasmatico (RE)	
Epstein-Barr virus (EBV)	Inibizione della presentazione dell'antigene: inibizione dell'attività del proteasoma	
Epstein-Barr virus (EBV)	Produzione di IL-10, inibizione dell'attivazione dei macrofagi e delle cellule dendritiche	<p>Linfociti B infettati da EBV</p> <p>Macrofagi</p> <p>EBV</p> <p>IL-10</p> <p>Inibizione dell'attivazione dei macrofagi</p>
Pox Virus	Inibizione dell'attivazione delle cellule effettrici; produzione di forme solubili di recettori per citochine	<p>Pox virus</p> <p>Inibizione dell'attivazione citochino-mediata delle cellule effettrici</p>

Meccanismi di resistenza: chi è più furbo?



Meccanismo di elusione immunitaria	Esempi	
Variazione antigenica	Molti virus, per esempio influenza, HIV <i>Neisseria gonorrhoeae</i> , <i>E. coli</i> , <i>Salmonella typhimurium</i>	
Inibizione dell'attivazione del complemento	Molti batteri	
Resistenza alla fagocitosi	Pneumococco	

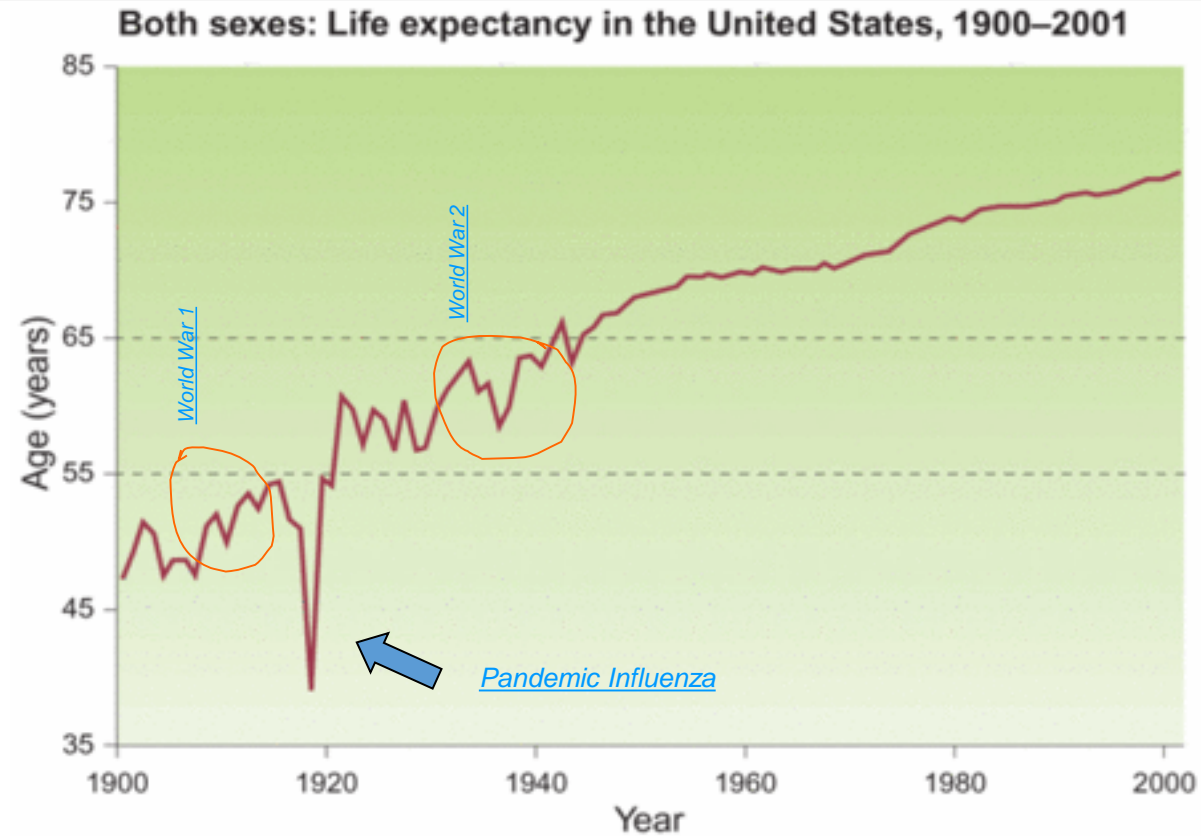
.....MA il sistema immunitario puo' fallire.....



By Myrabella - Own work, CC BY-SA 3.0,

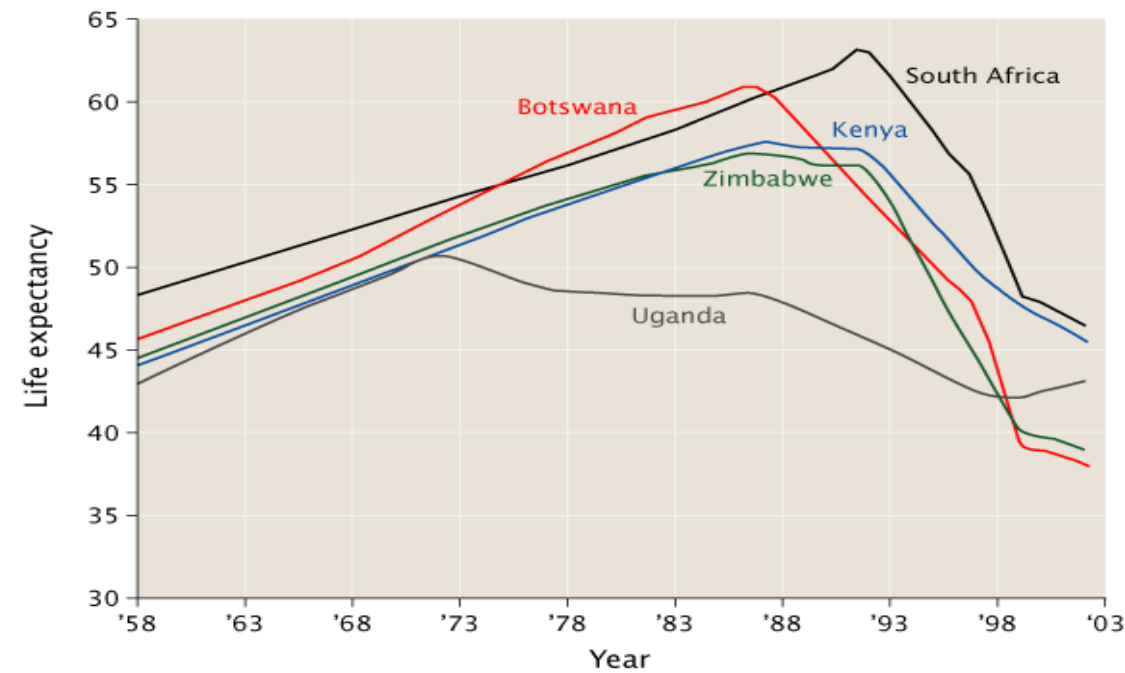
.....MA il sistema immunitario puo' fallire.....

Pandemic influenza in 1918 had an impact on life expectancy greater than both World Wars



.....MA il sistema immunitario puo' fallire.....

HIV in Africa is the tragic example of the impact of Infectious Diseases on life expectancy



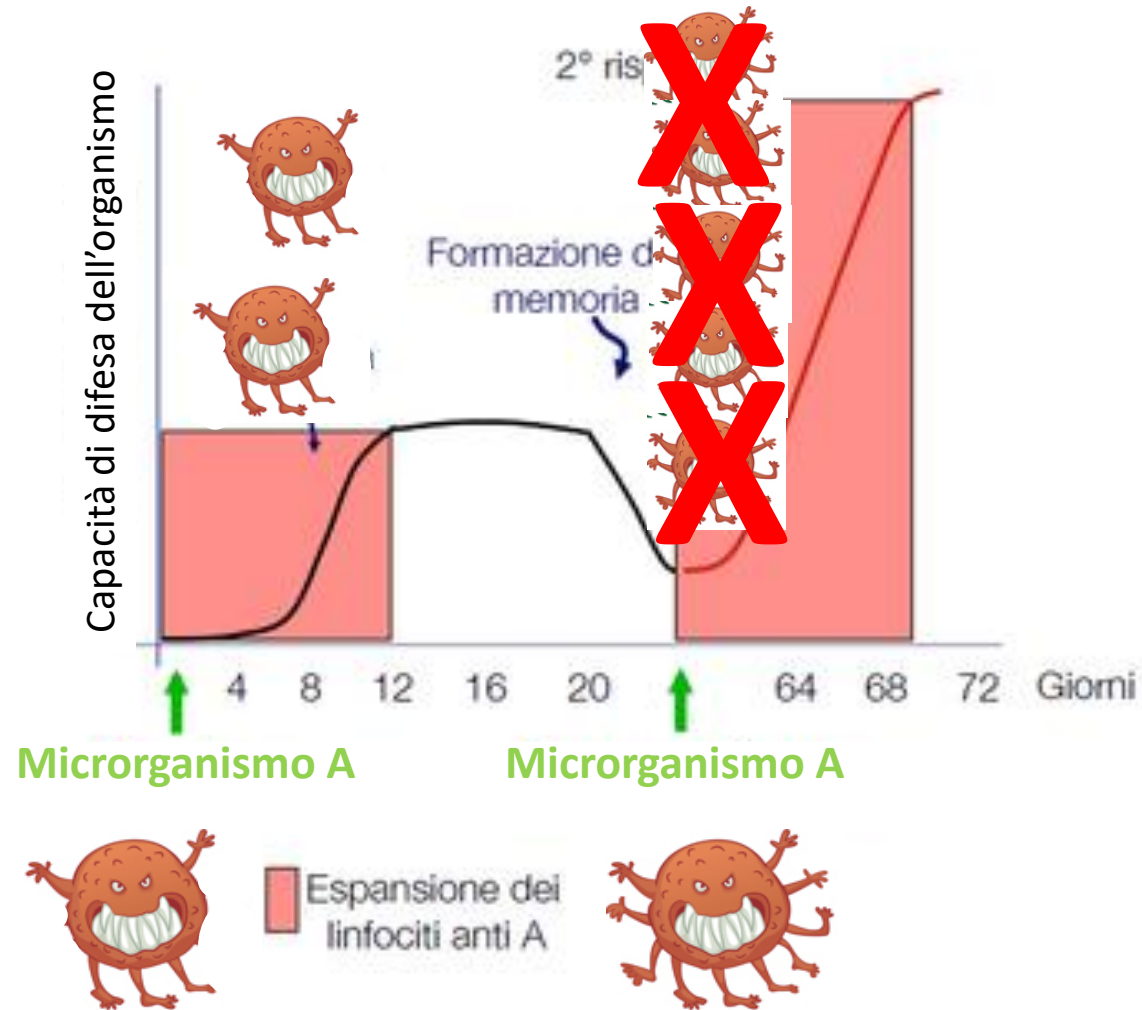
Source: World Bank World Development Indicators, 2004

Insegnare a volare.....

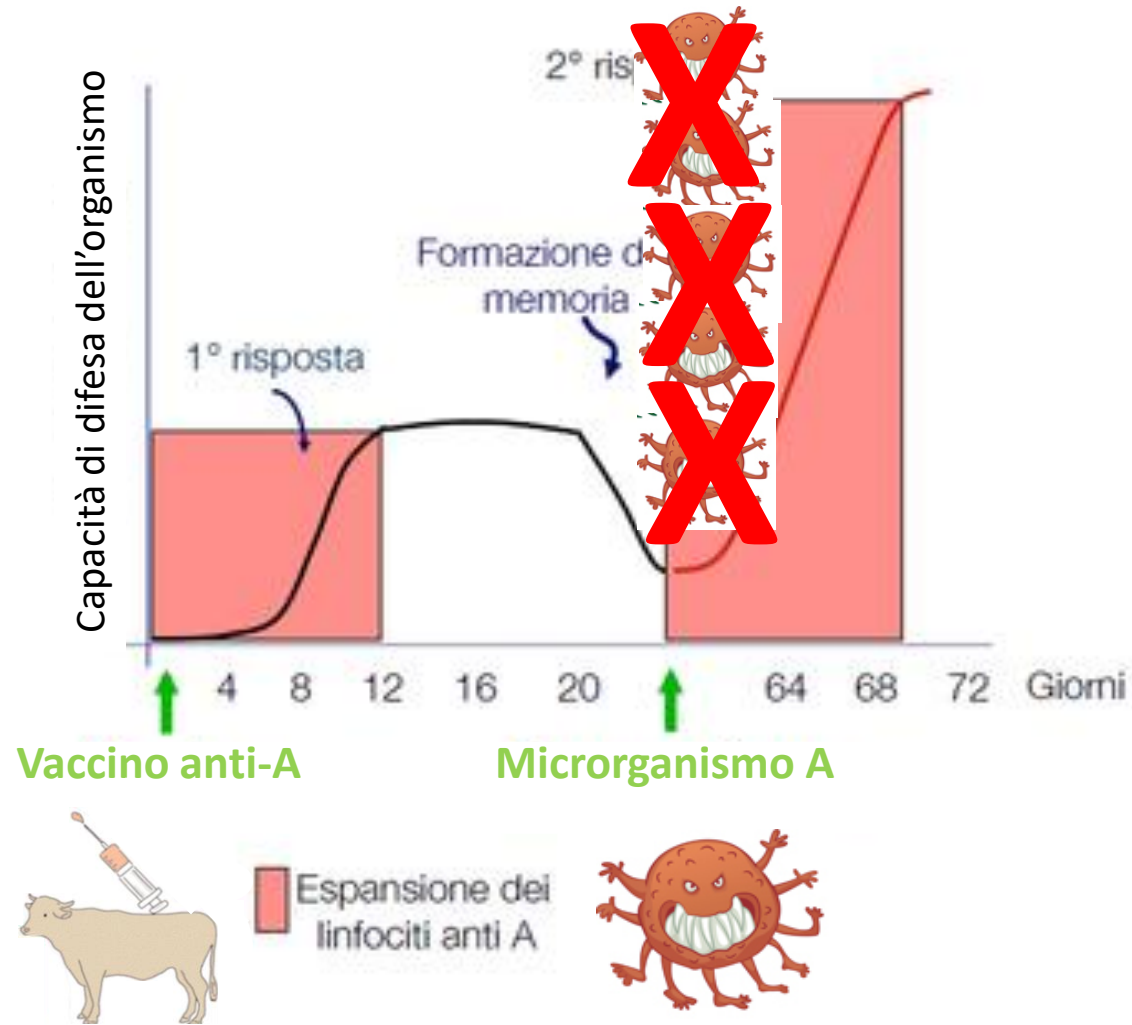


UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI BRESCIA

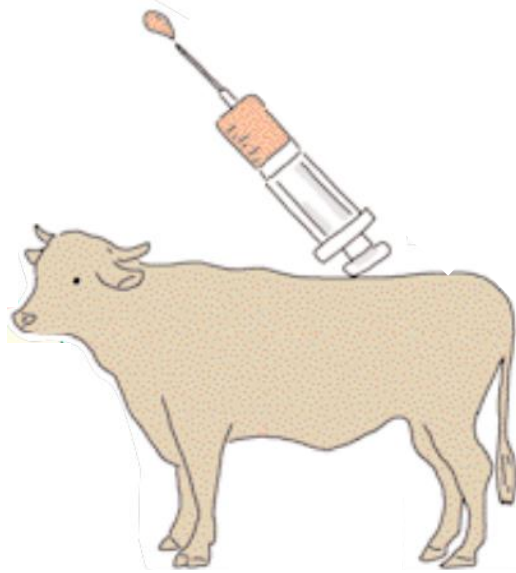
Insegnare a «volare».....



I vaccini MIMANO una normale risposta immunitaria



COSA CONTIENE UN VACCINO?

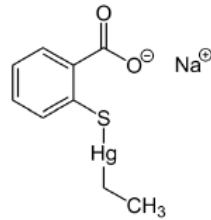


- 1) ANTIGENI
- 2) ADIUVANTI
- 3) STABILIZZANTI
(albumina, zuccheri, lipidi)
- 4) ANTIBIOTICI
(bassissime dosi)

Dal 2002, i vaccini non contengono più
etilmercurio

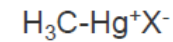


COSA CONTIENE UN VACCINO?



Etilmercurio

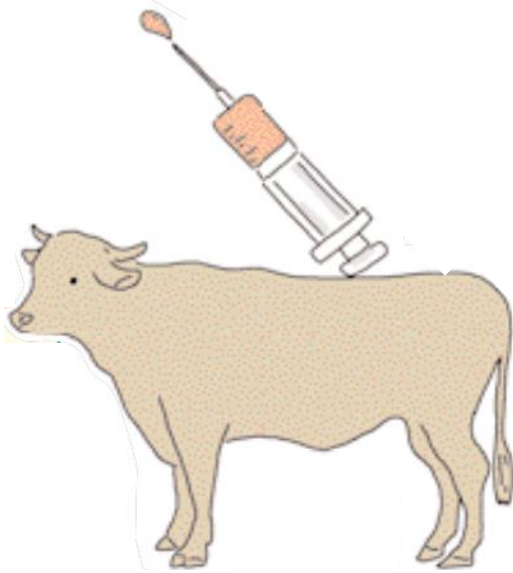
Rapidamente metabolizzato
dal fegato
Non si accumula
Non tossico
Usato come batteriostatico
fino al 1998 nei vaccini
pluridose



Metilmercurio

Si accumula lungo la catena
alimentare
Metabolizzato con estrema
lentezza
Tossico e teratogeno

COSA CONTIENE UN VACCINO?



1) ANTIGENI

2) ADIUVANTI

3) STABILIZZANTI

(albumina, zuccheri, lipidi)

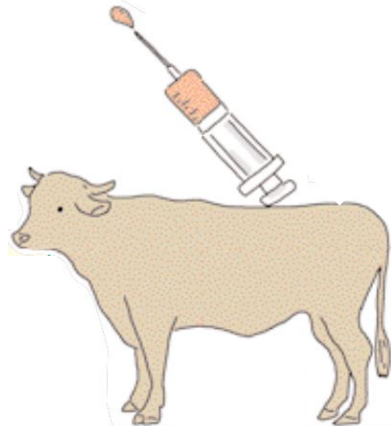
4) ANTIBIOTICI

(bassissime dosi)

Dal 2002, i vaccini non contengono più
etilmercurio



COSA CONTIENE UN VACCINO?



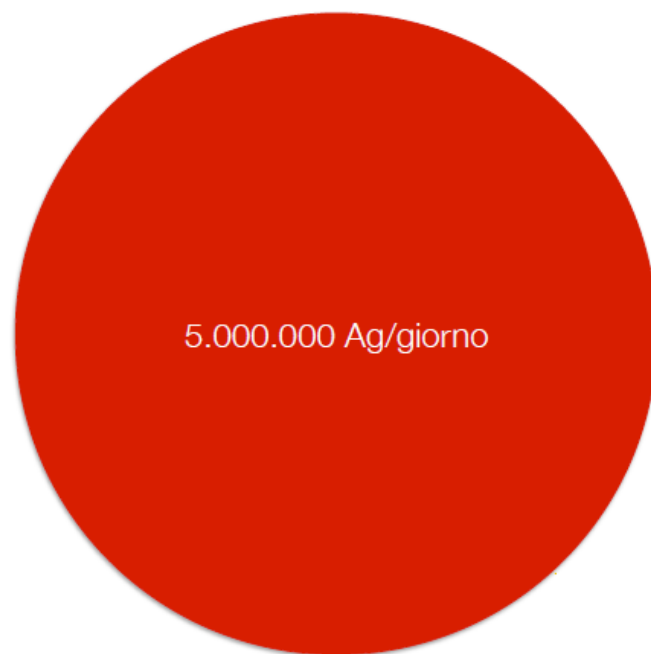
1) ANTIGENI

L'insieme dei 14 vaccini
somministrati attualmente
contiene in totale 160 antigeni



in media, un
microorganismo contiene
circa 2000 antigeni

“Non c’è il rischio di sovraccaricare il bimbo?”



5.000.000 Ag/giorno

Batteri nel nostro corpo

200 Ag

Vaccino per il vaiolo

160 Ag

Tutti i vaccini
oggi

TIPI DI VACCINI

Classificazione in base alla natura degli antigeni contenuti

germi vivi e attenuati	germi uccisi	antigeni purificati	tossoidi
<ul style="list-style-type: none">• antipolio "Sabin"• antitifoideo• anti morbillo• anti parotite• anti rosolia	<ul style="list-style-type: none">• antipolio "Salk"• antirabbico,• antinfluenzale• anti-colera	<ul style="list-style-type: none">• anti pneumococco• anti meningococco• anti h. influenzae• anti epatite B• antinfluenzale	<ul style="list-style-type: none">• antitetanico• antidifterico



From Jenner to Pasteur to Hilleman

Isolate

Inactivate

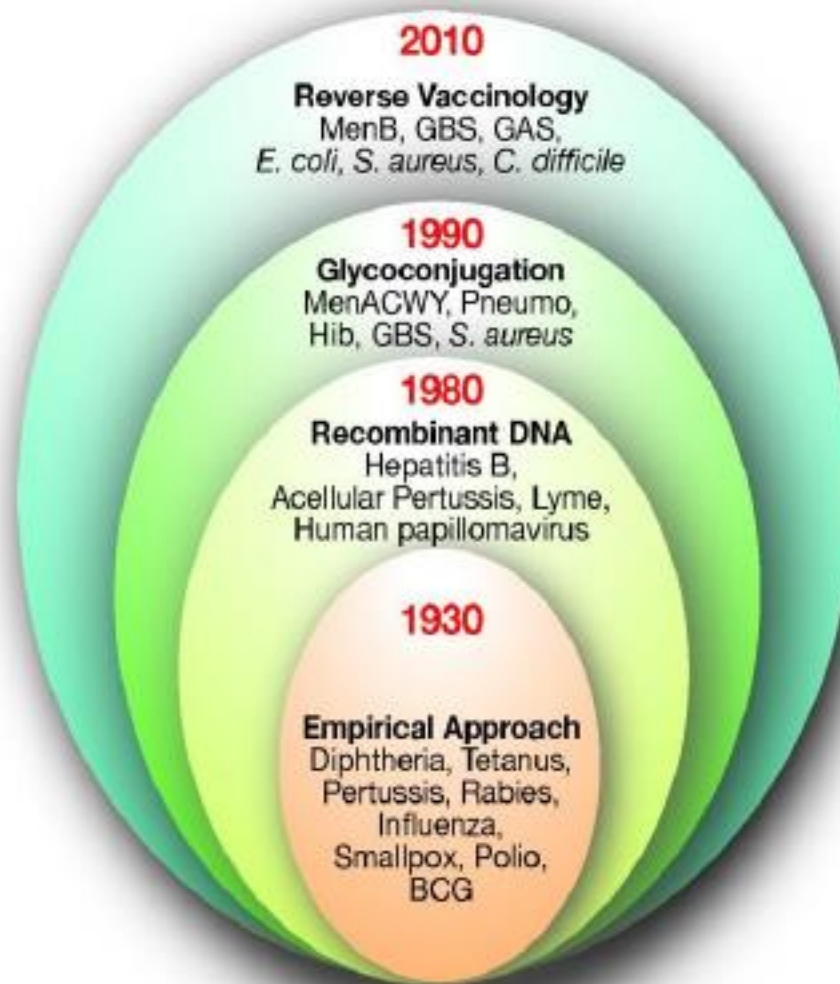
Inject the microorganism causing disease

1930

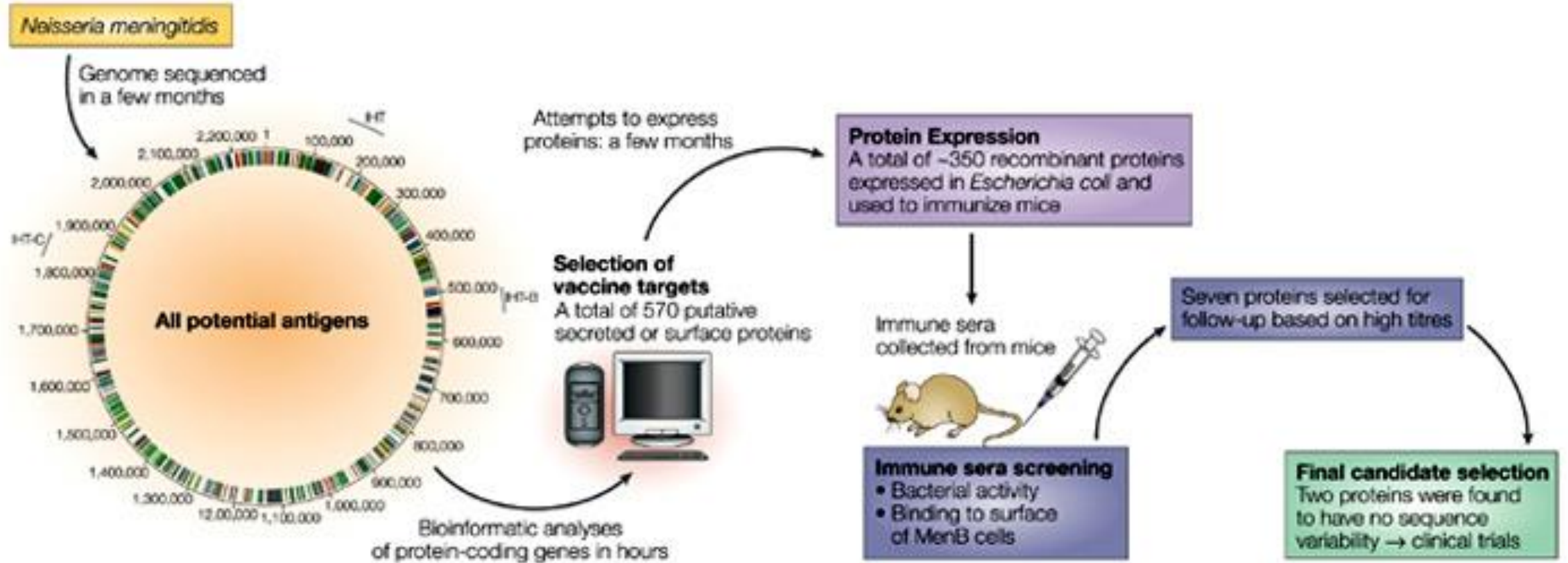
Empirical Approach

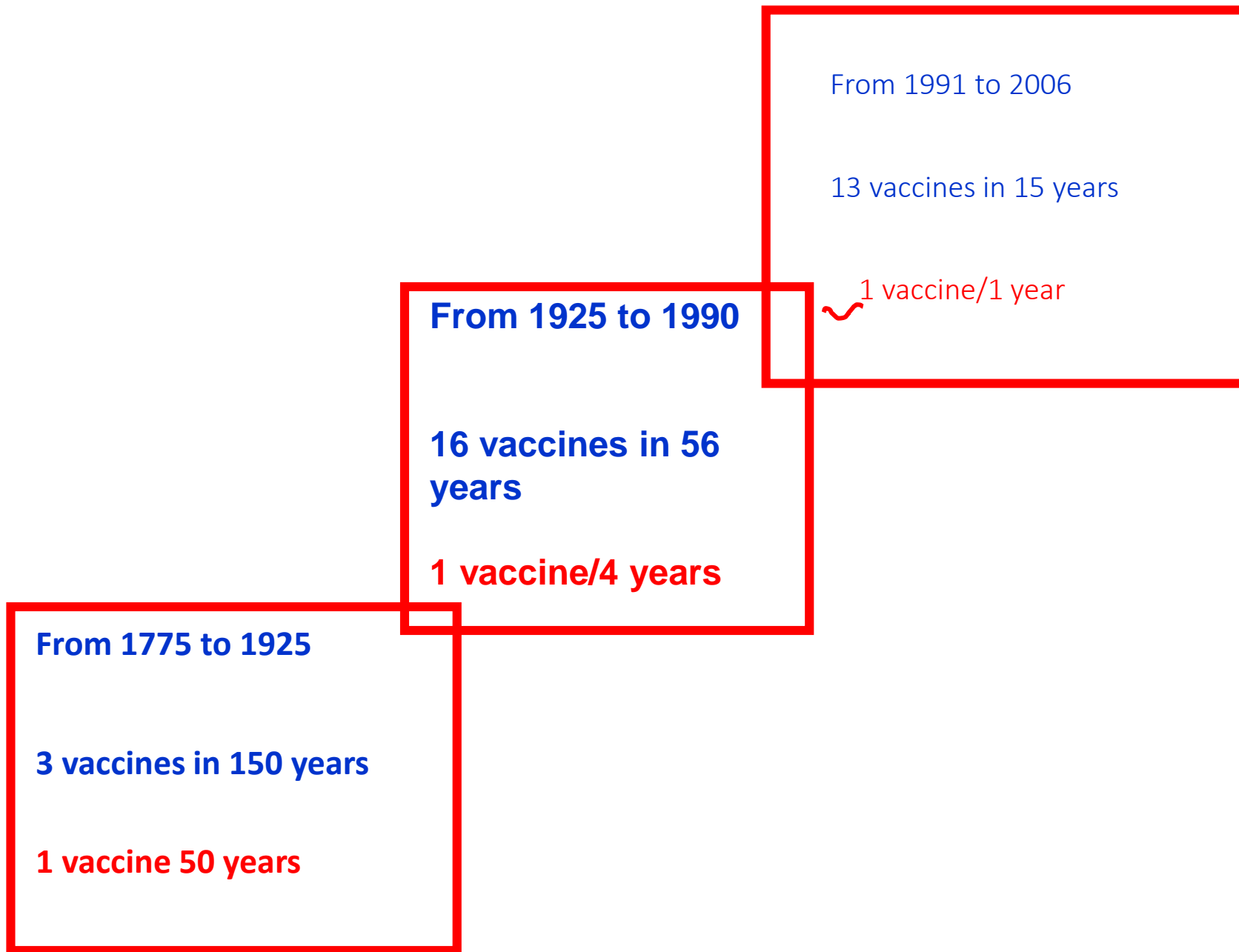
Diphtheria, Tetanus,
Pertussis, Rabies,
Influenza,
Smallpox, Polio,
BCG

During the last 30 years, several new technologies made possible vaccines that were previously impossible



«Reverse vaccinology»





Alcune infezioni per le quali non sono ancora disponibili vaccini efficaci	
Malattia	Mortalità annua stimata
Malaria	889.000
Schistosomiasi	41.000
Infestazione con vermi intestinali	6.000
Tubercolosi	1,5 milioni
Malattia diarroica	2,2 milioni
Infezioni respiratorie	4 milioni
HIV/AIDS	2 milioni
Morbillo [†]	400.000

Fig. 16.22 Malattie per le quali sono ancora necessari vaccini efficaci.

[†]I vaccini attuali per il morbillo sono efficaci ma sensibili al calore, il che rende difficile il loro uso nei paesi tropicali; la stabilità al calore sta migliorando. I dati della mortalità sono quelli stimati più recenti disponibili (2004) (*The Global Burden of Disease: 2004 Update*. World Health Organization; 2008).

Infectious diseases without vaccines

VIRAL

HIV
Cytomegalovirus
Herpes simplex

Genital herpes
HCV
Parainfluenza
Respiratory syncytial virus
Rotavirus
Ebola virus
Zika virus

Coronavirus (SARS)

BACTERIA

Leprosy
Gonorrhea
Urinary infections

Enterotoxigenic E. Coli
Streptococcus pyogenes
Streptococcus mutans
Streptococcus agalactiae
Pseudomonas

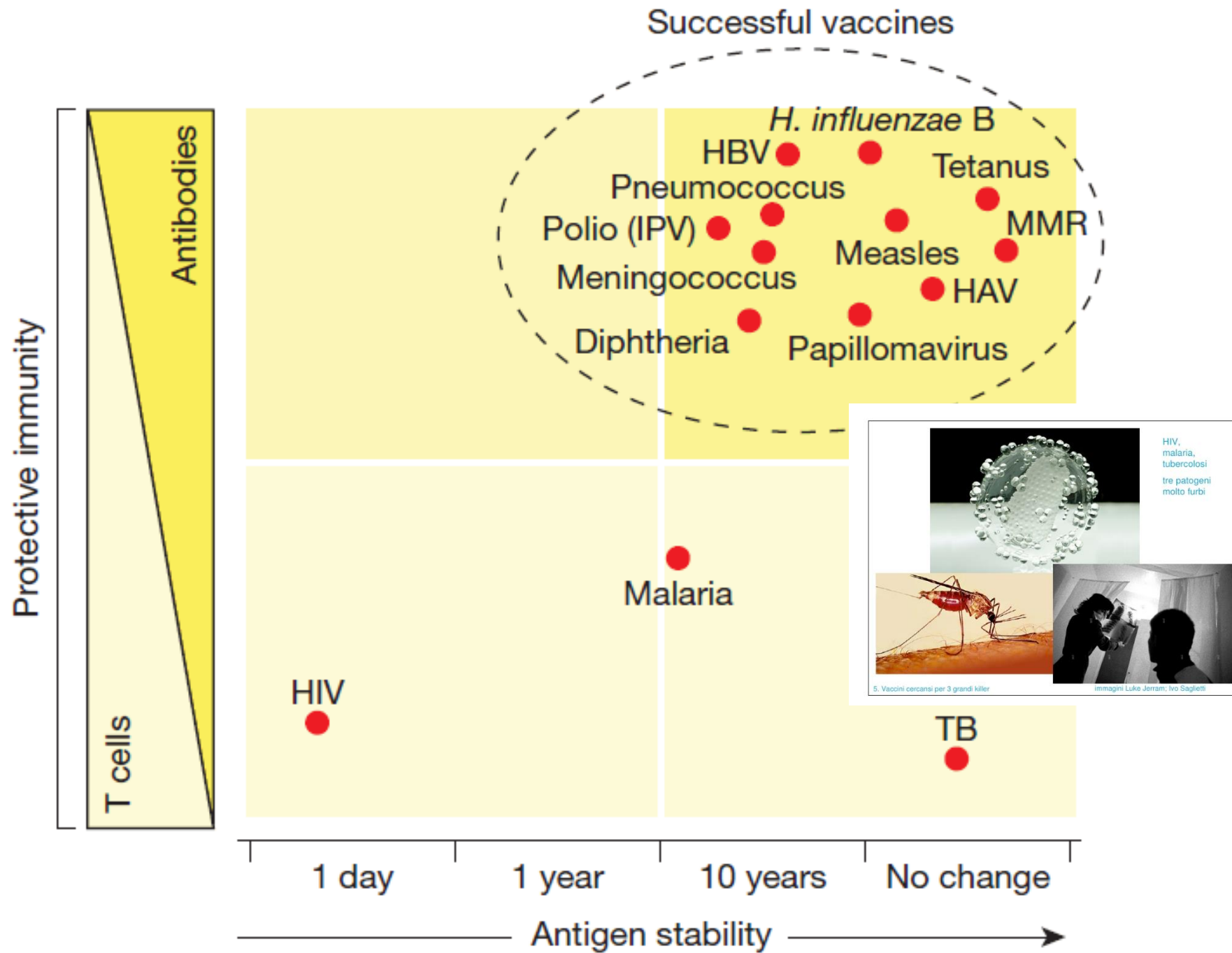
Shigella

Campylobacter
Lyme disease
H. pylori
S. aureus
Chlamydia
Klebsiella

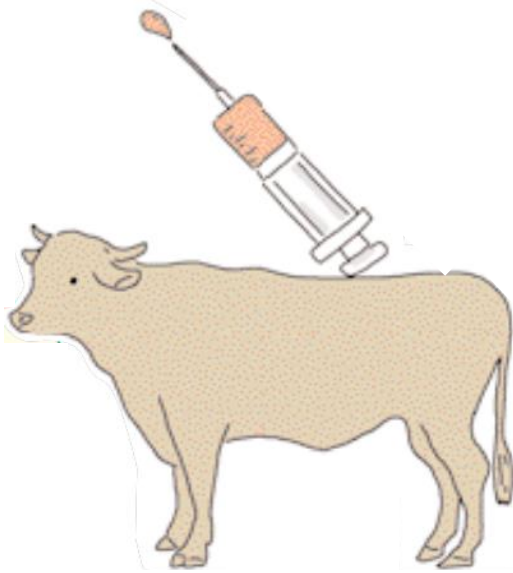
PARASITIC

Ascaris
Malaria

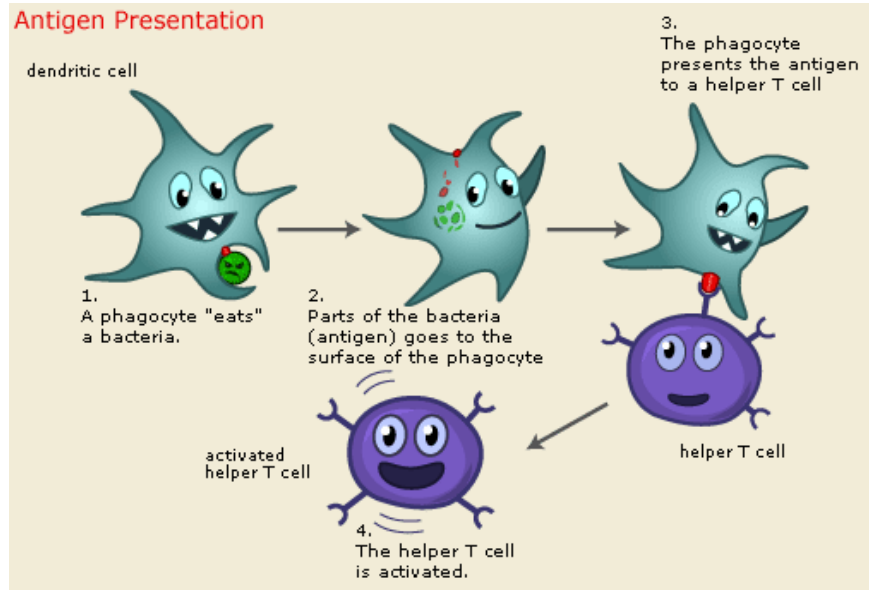
Schistosomes
Hookworm
Trichuris
Filarias
Giardia
Leishmania



COSA CONTIENE UN VACCINO?



- 1) ANTIGENI
- 2) ADIUVANTI
(Sali di alluminio)

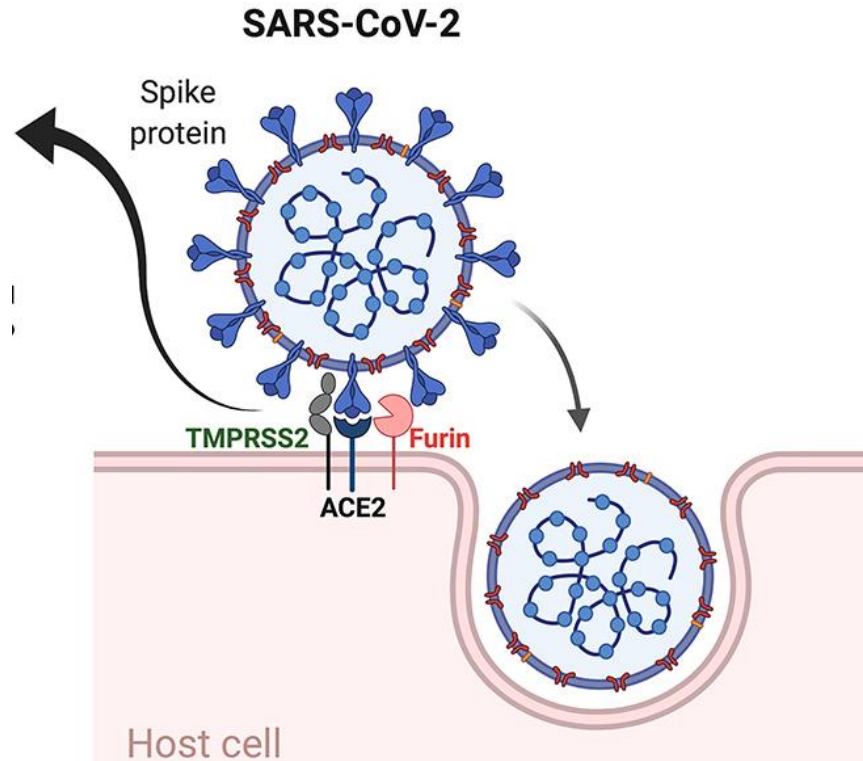


Pausa?



VACCINI ANTI SARS-CoV2

I virus hanno bisogno di «aggrapparsi» alle cellule umane per poter entrare e replicarsi



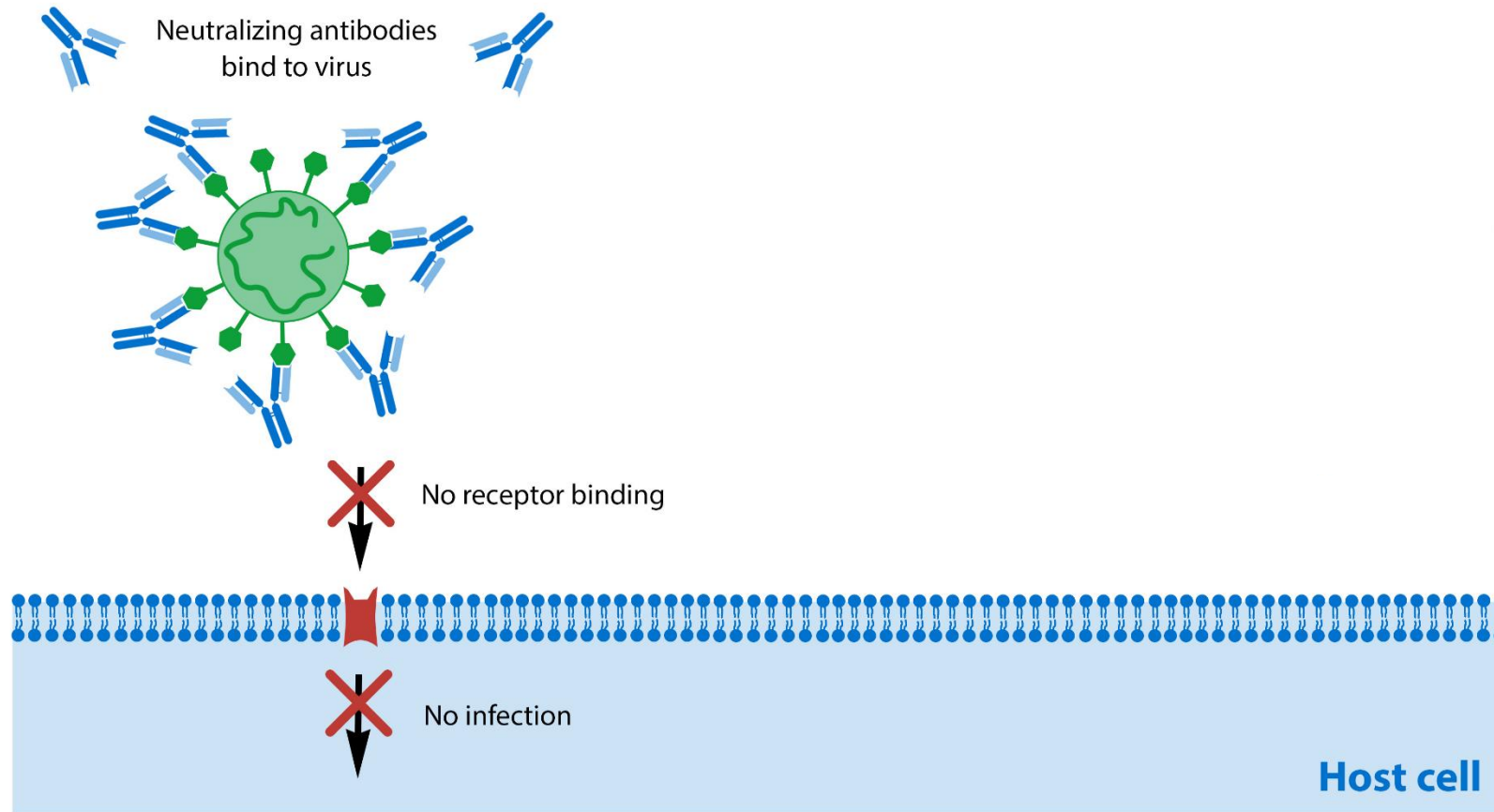
Source: <https://www.degruyter.com/view/journals/cclm/58/9/article-p1415.xml> (modified)

**OBIETTIVO:
INDURRE LA
PRODUZIONE DI
ANTICORPI CHE
BLOCCHINO
L'INGRESSO DEL
VIRUS NELLE
CELLULE**



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI BRESCIA

A COSA SERVONO GLI ANTICORPI?

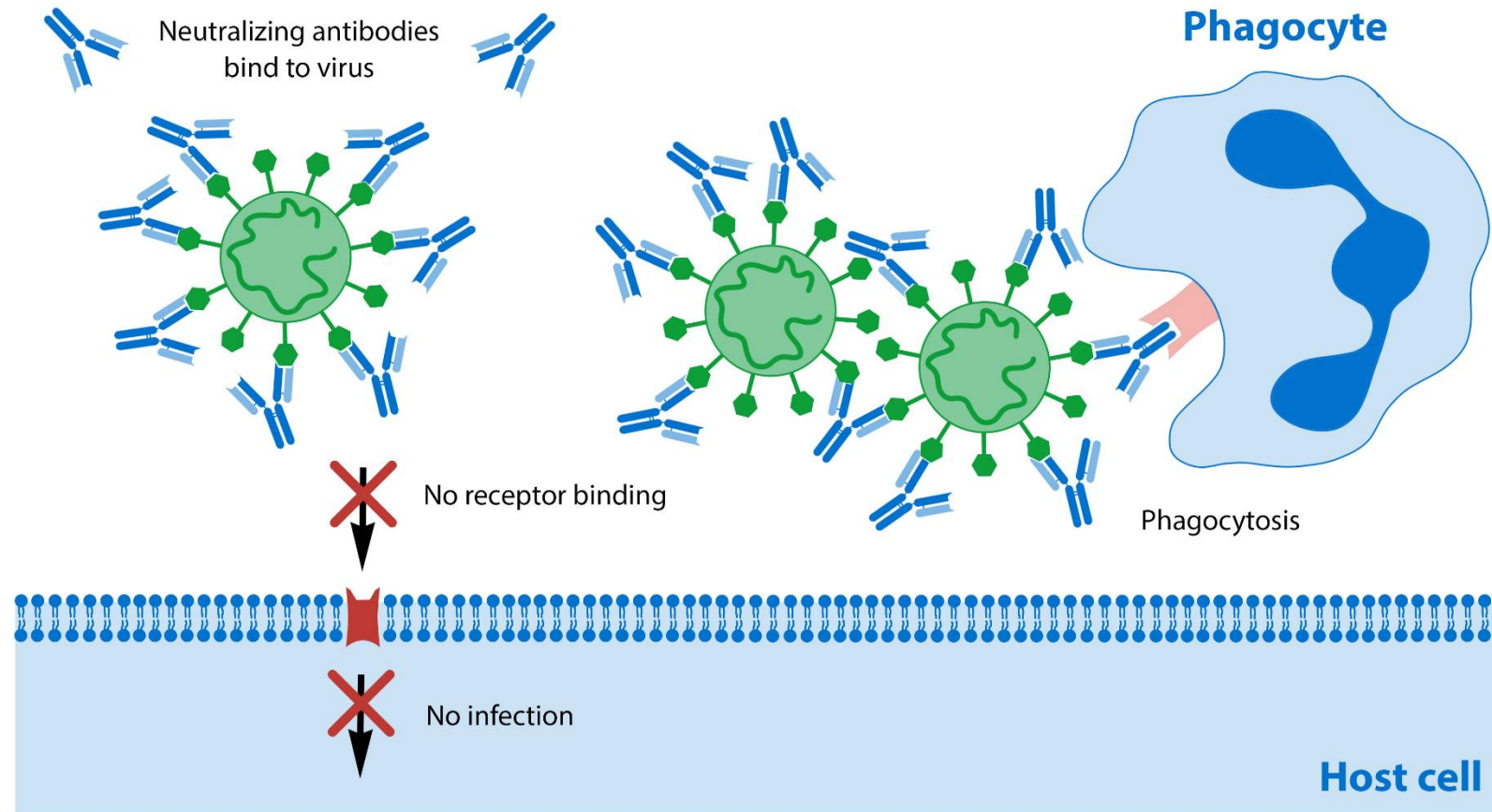


Source: <https://www.fluidic.com/resources/What-are-neutralizing-antibodies/>



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI BRESCIA

A COSA SERVONO GLI ANTICORPI?



Source: <https://www.fluidic.com/resources/What-are-neutralizing-antibodies/>

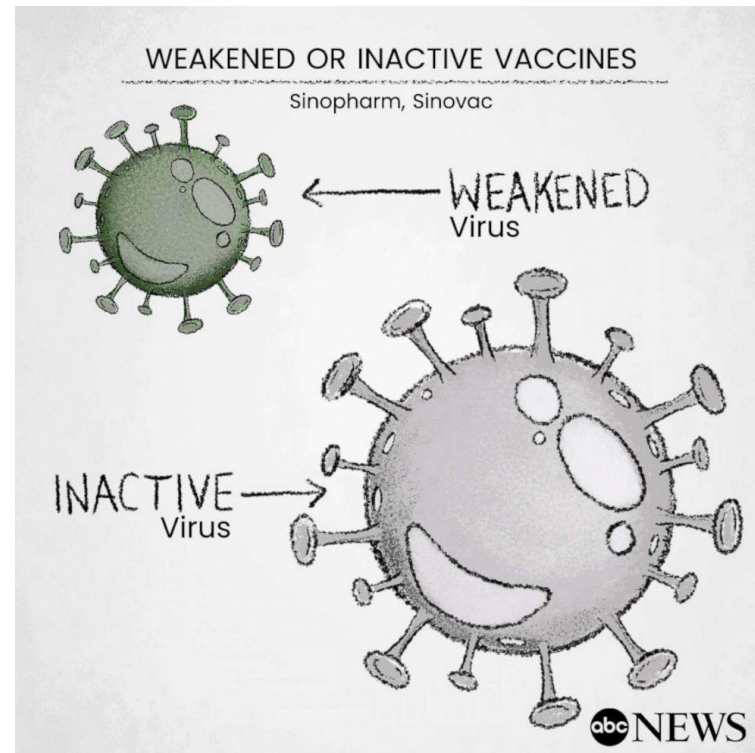


UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI BRESCIA

VACCINI ANTI-SARS-CoV-2

Classificazione in base alla natura degli antigeni contenuti

germi vivi e attenuati	germi uccisi
<ul style="list-style-type: none">• antipolio "Sabin"• antitifoideo• anti morbillo• anti parotite• anti rosolia	<ul style="list-style-type: none">• antipolio "Salk"• antirabbico,• antinfluenzale• anti-colera

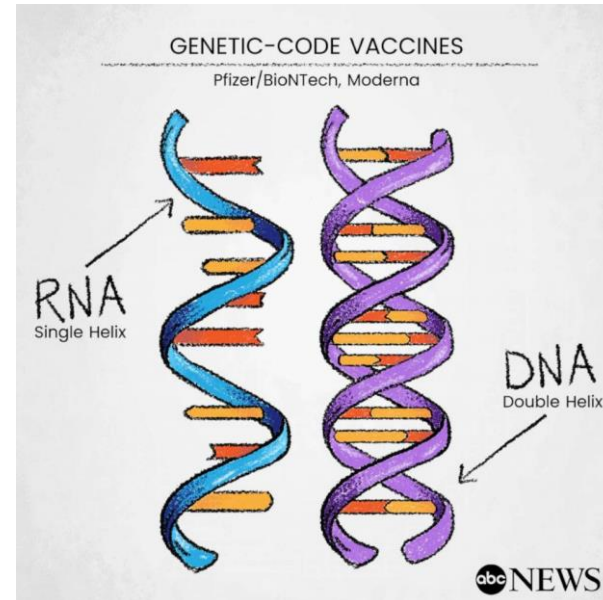
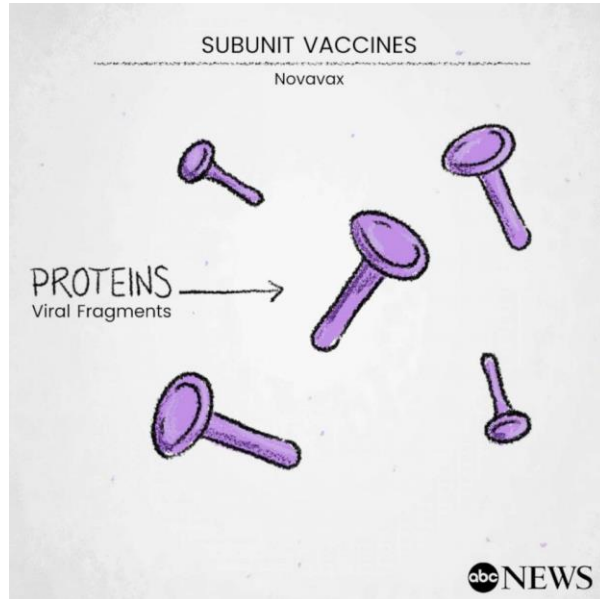


VACCINI ANTI-SARS-CoV-2

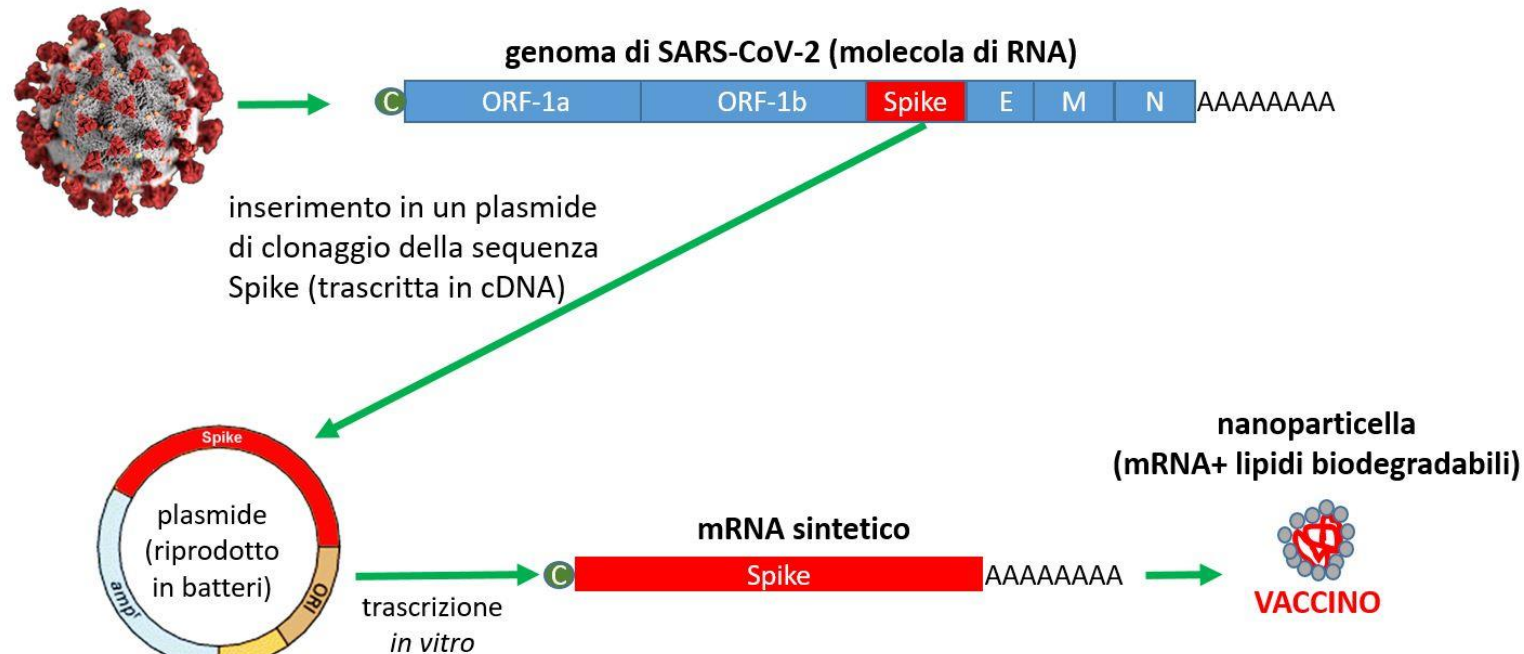
Classificazione in base alla natura degli antigeni contenuti

antigeni purificati

- anti pneumococco
- anti meningococco
- anti h. influenzae
- anti epatite B
- antinfluenzale



COME SI PRODUCE UN VACCINO A RNA?

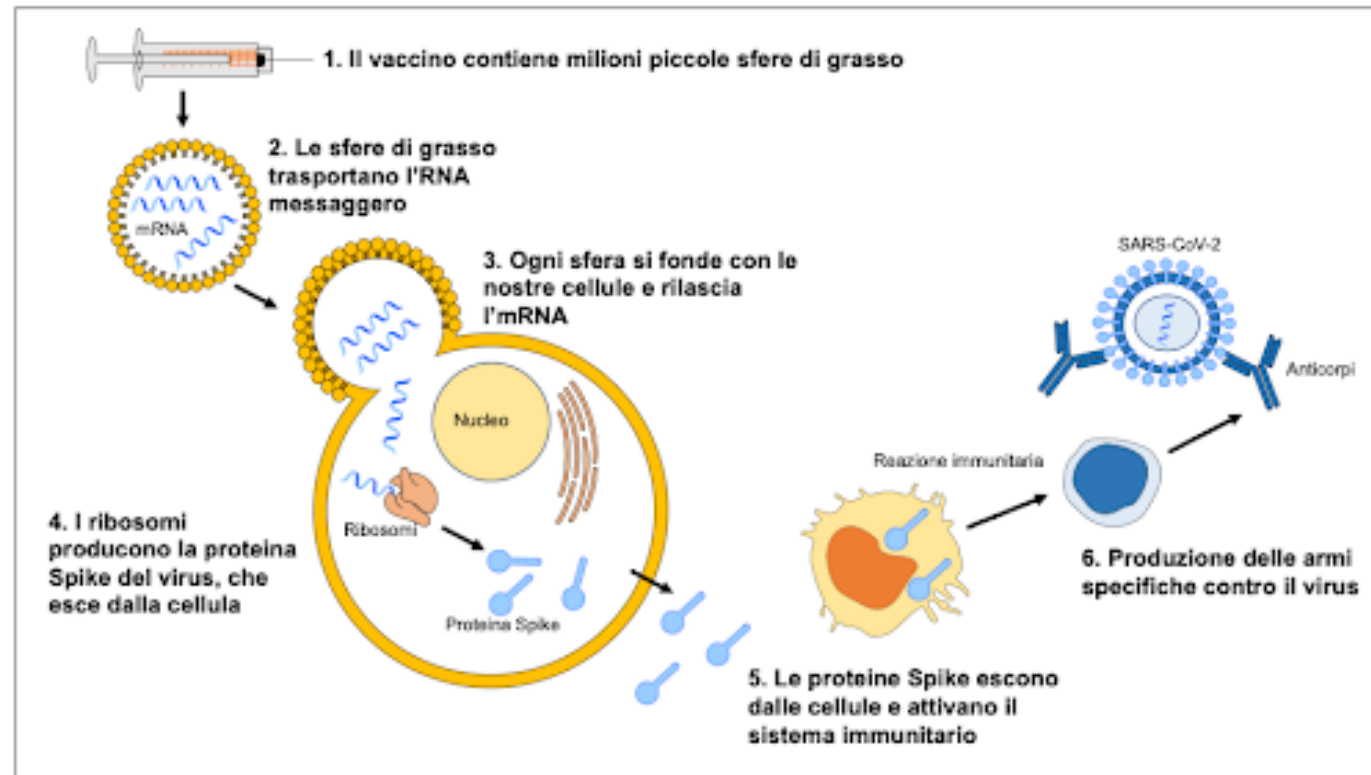


Source: <https://sibbm.zanichelli.it/italiano/2020/08/23/vaccino-covid-19/>



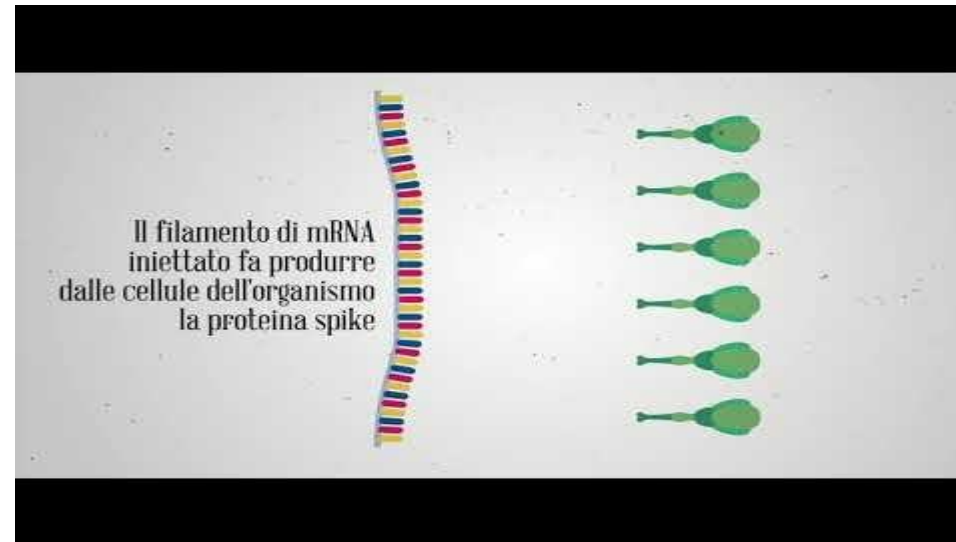
UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI BRESCIA

COME FUNZIONA UN VACCINO A RNA?



Source; <http://www.ospedalebambinogesu.it/nuovo-coronavirus-i-vaccini-a-rna-come-funzionano-e-perche-sono-sicuri#.YBAHoXZKjIU>

COME FUNZIONA UN VACCINO A RNA?



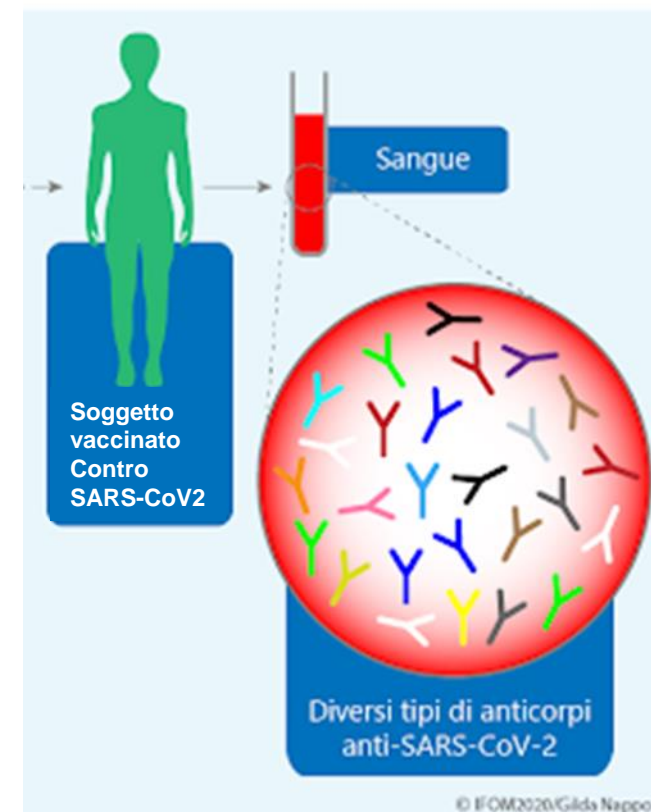
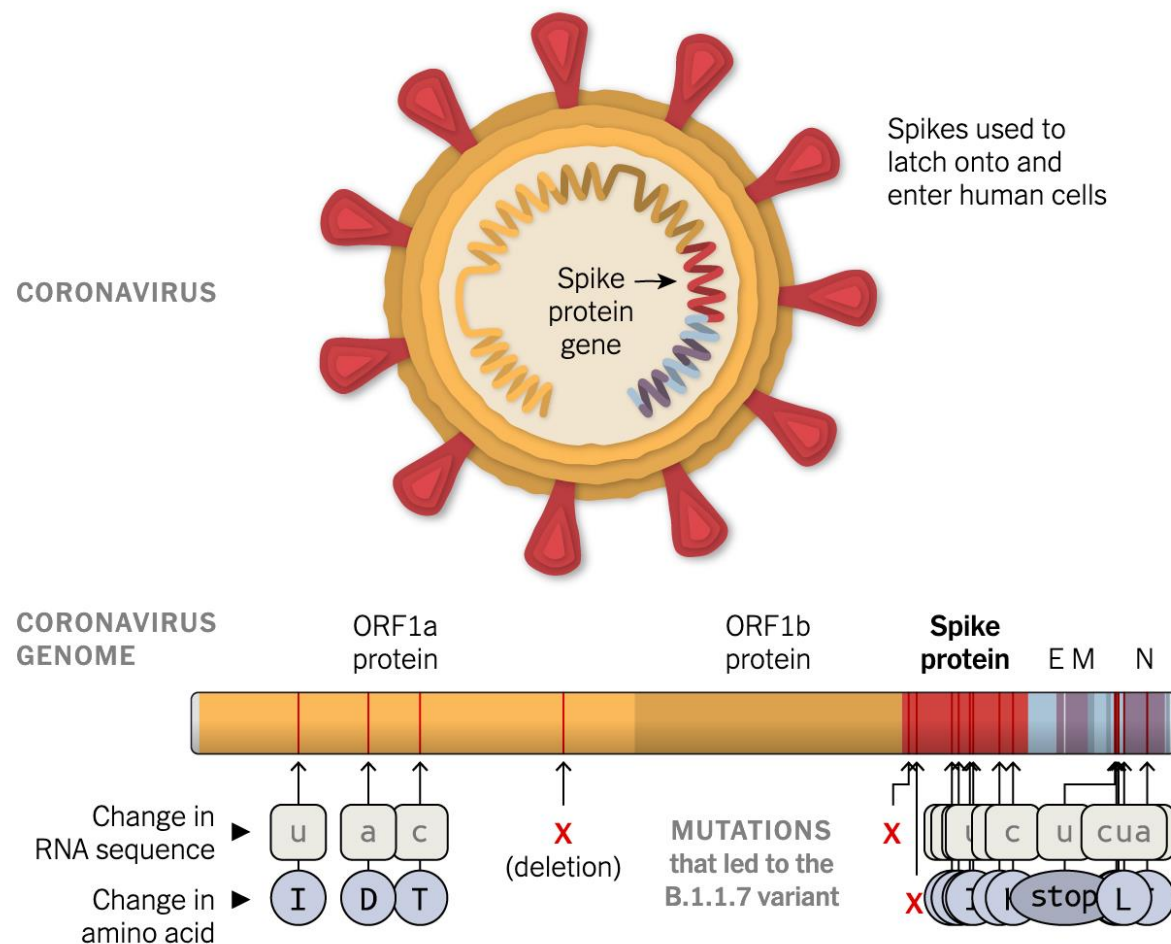
<https://www.youtube.com/watch?v=AbFugsBJkfM&feature=youtu.be>

Source; <http://www.ospedalebambinogesu.it/nuovo-coronavirus-i-vaccini-a-rna-come-funzionano-e-perche-sono-sicuri#.YBAHoXZKjIU>



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI BRESCIA

VACCINI A RNA vs VARIANTI VIRALI



Source: <https://www.nytimes.com/2020/12/21/health/new-covid-strain-uk.html>



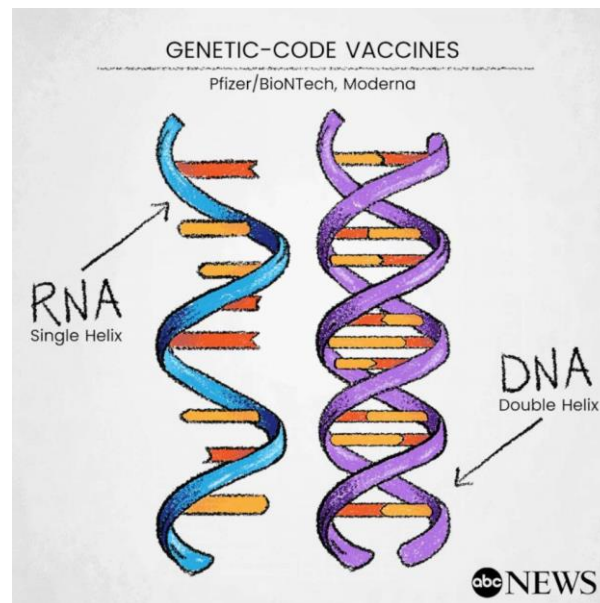
UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI BRESCIA

VACCINI ANTI-SARS-CoV-2

Classificazione in base alla natura degli antigeni contenuti

antigeni purificati

- anti pneumococco
- anti meningococco
- anti h. influenzae
- anti epatite B
- antinfluenzale

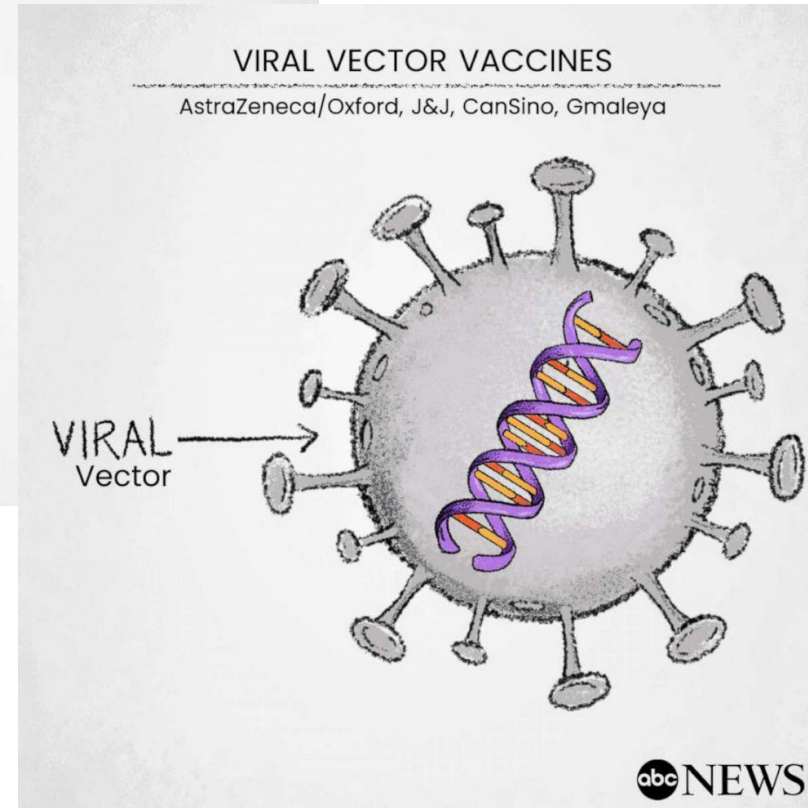
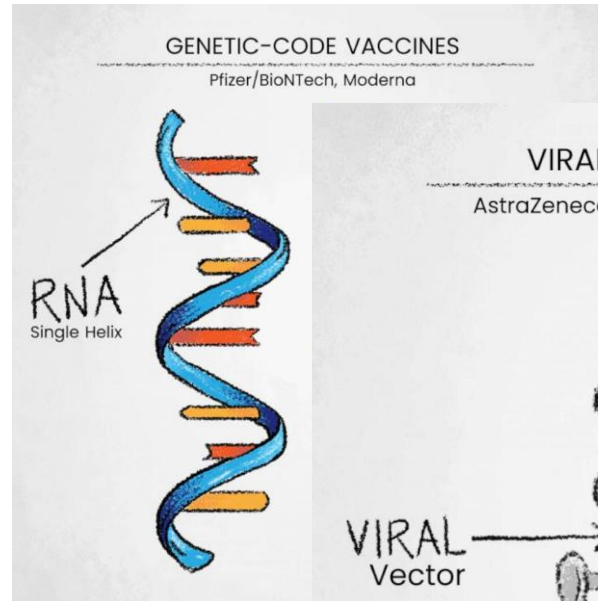


VACCINI ANTI-SARS-CoV-2

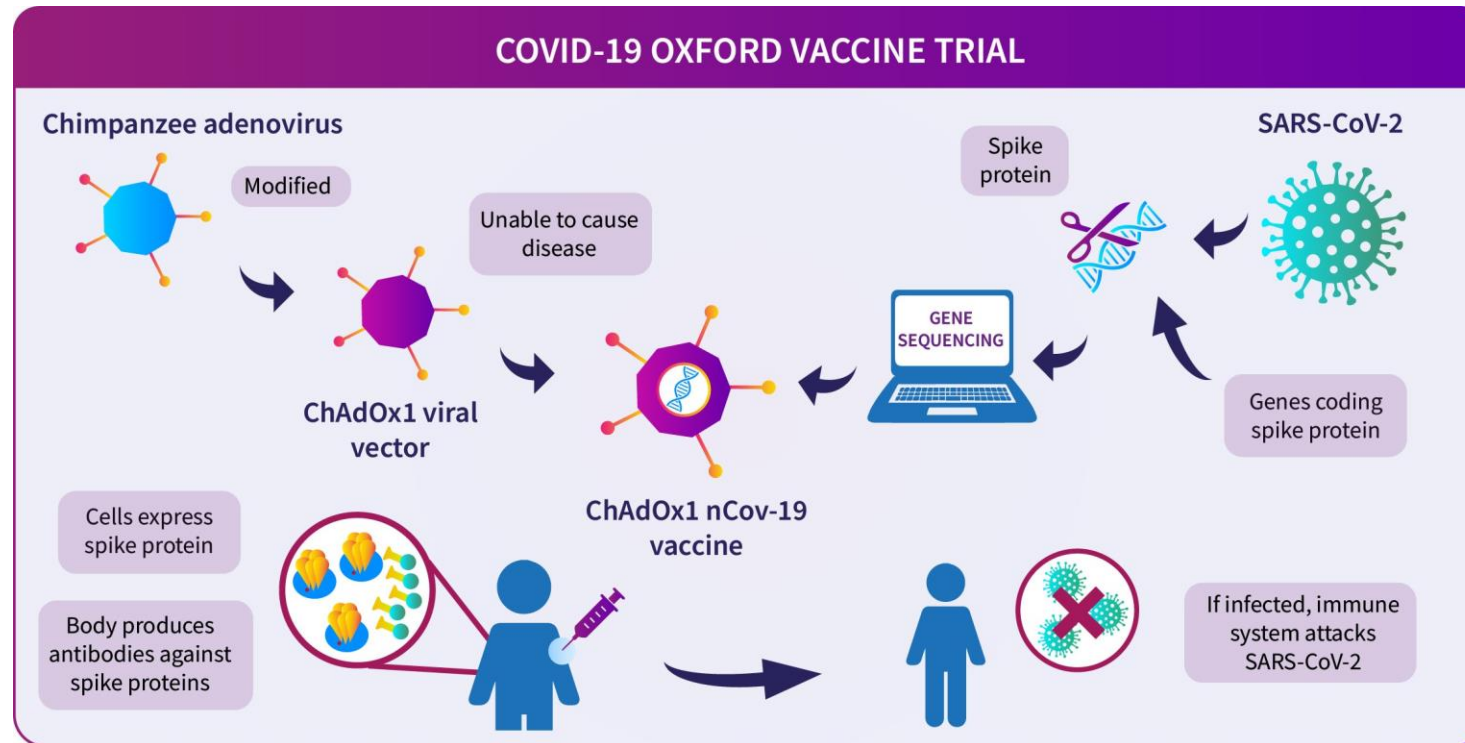
Classificazione in base alla natura degli antigeni contenuti

antigeni purificati

- anti pneumococco
- anti meningococco
- anti h. influenzae
- anti epatite B
- antinfluenzale



VACCINI ANTI-SARS-CoV-2



Fonte: <https://covid19vaccinetrial.co.uk/home>



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI BRESCIA

VACCINI ANTI-SARS-CoV-2 A CONFRONTO

BNT162b2

Pfizer/BioNTech



€€



Vaccino a mRNA incapsulato

Contiene mRNA codificante per la proteina Spike, avvolto in nanoparticelle lipidiche.

Una volta assorbito dalle cellule, i ribosomi leggono il mRNA e producono la proteina Spike, che viene identificata come estranea dal sistema immunitario e stimola la produzione di anticorpi



*Efficacia nel prevenire la malattia COVID-19 dalla variante standard, in un trial di fase 3 con 43000 volontari

Dosaggio

- 2 dosi da 0,3 ml
- A distanza di 21 giorni
- Età > 16 anni

Stoccaggio

- -80°C: 6 mesi
- +2-8°C: 5 giorni
- 25°C: 2 ore

@H3_Surgical_Team. Ultimo aggiornamento 11/03/2021

mRNA-1273

Moderna



€€€



Vaccino a mRNA incapsulato

Contiene mRNA codificante per la proteina Spike, avvolto in nanoparticelle lipidiche.

Una volta assorbito dalle cellule, i ribosomi leggono il mRNA e producono la proteina Spike, che viene identificata come estranea dal sistema immunitario e stimola la produzione di anticorpi



*Efficacia nel prevenire la malattia COVID-19 dalla variante standard, in un trial di fase 3 con 30000 volontari (trial COVE)

Dosaggio

- 2 dosi da 0,5 ml
- A distanza di 28 giorni
- Età > 18 anni

Stoccaggio

- -20°C: 7 mesi
- +2-8°C: 30 giorni
- +25°C: 12 ore

@H3_Surgical_Team. Ultimo aggiornamento 11/03/2021

ChAdOx1 /

AZD1222

Oxford/AstraZeneca

€



Vaccino a vettore virale

Contiene un virus innocuo per l'uomo (adenovirus di Chimpanzé modificato) al cui interno c'è il DNA necessario per produrre la proteina Spike. Le cellule infettate dal virus producono la proteina Spike, che stimola la produzione di anticorpi da parte del sistema immunitario.



*Efficacia complessiva nel prevenire la malattia COVID-19 sintomatica (dati del trial D8110C00001 su 32,449 partecipanti. Il trial ha dimostrato anche un'efficacia del 100% nel prevenire le forme di malattia più severe

Dosaggio

- 2 dosi
- A distanza di 12 settimane
- Età > 18 anni

Stoccaggio

- +2-8°C: 6 mesi
- +25°C: 6 ore

@H3_Surgical_Team. Ultimo aggiornamento 23/03/2021

JNJ-78436735 /

Ad26.COV2.S

Johnson&Johnson

€



Vaccino a vettore virale

Contiene un virus innocuo per l'uomo (adenovirus Ad26) al cui interno c'è il DNA necessario per produrre la proteina Spike.

Le cellule infettate dal virus producono la proteina Spike, che stimola la produzione di anticorpi da parte del sistema immunitario.



*Efficacia complessiva nella variante standard
**Efficacia complessiva nella variante "sudafricana" (B.1.351)

Dosaggio

- 1 dose
- Età > 18 anni

Stoccaggio

- -20°C: 2 anni
- +2-8°C: 3 mesi

@H3_Surgical_Team. Ultimo aggiornamento 11/03/2021



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI BRESCIA

VACCINI ANTI-SARS-CoV-2 A CONFRONTO

Sputnik V

Sputnik V / Gam-Covid-Vac



Vaccino a vettore virale

Contiene un virus innocuo per l'uomo (adenovirus Ad26 per la prima dose e Ad5 per la seconda) al cui interno c'è il DNA necessario per produrre la proteina Spike. Le cellule infettate dal virus producono la proteina Spike, che stimola la produzione di anticorpi da parte del sistema immunitario.



 @H3_Surgical_Team. Ultimo aggiornamento 11/03/2021

NVX-CoV2373

Novavax



Vaccino a subunità virale

Contiene delle nanoparticelle alle quali sono legate copie di proteina Spike preformate (coltivate e purificate in laboratorio), con l'aggiunta di una sostanza adiuvante che stimola la risposta immunitaria (denominata saponina).



*Efficacia complessiva nella variante standard
 **Efficacia complessiva nella variante "inglese" (B.1.1.7)
 ***Efficacia complessiva nella variante "sudafricana" (B.1.351)



 @H3_Surgical_Team. Ultimo aggiornamento 12/03/2021

BBIBP-CoV

Sinopharm



Vaccino a virus inattivato

Contiene copie del virus SARS-CoV-2 inattivato chimicamente (mediante una sostanza chiamata beta-propiolattone). Il virus non può replicare, ma mantiene tutte le proteine che scatenano la reazione immunitaria.



 @H3_Surgical_Team. Ultimo aggiornamento 11/03/2021

CoronaVac

SinoVac



Vaccino a virus inattivato

Contiene copie del virus SARS-CoV-2 inattivato chimicamente (mediante una sostanza chiamata beta-propiolattone). Il virus non può replicare, ma mantiene tutte le proteine che scatenano la reazione immunitaria.

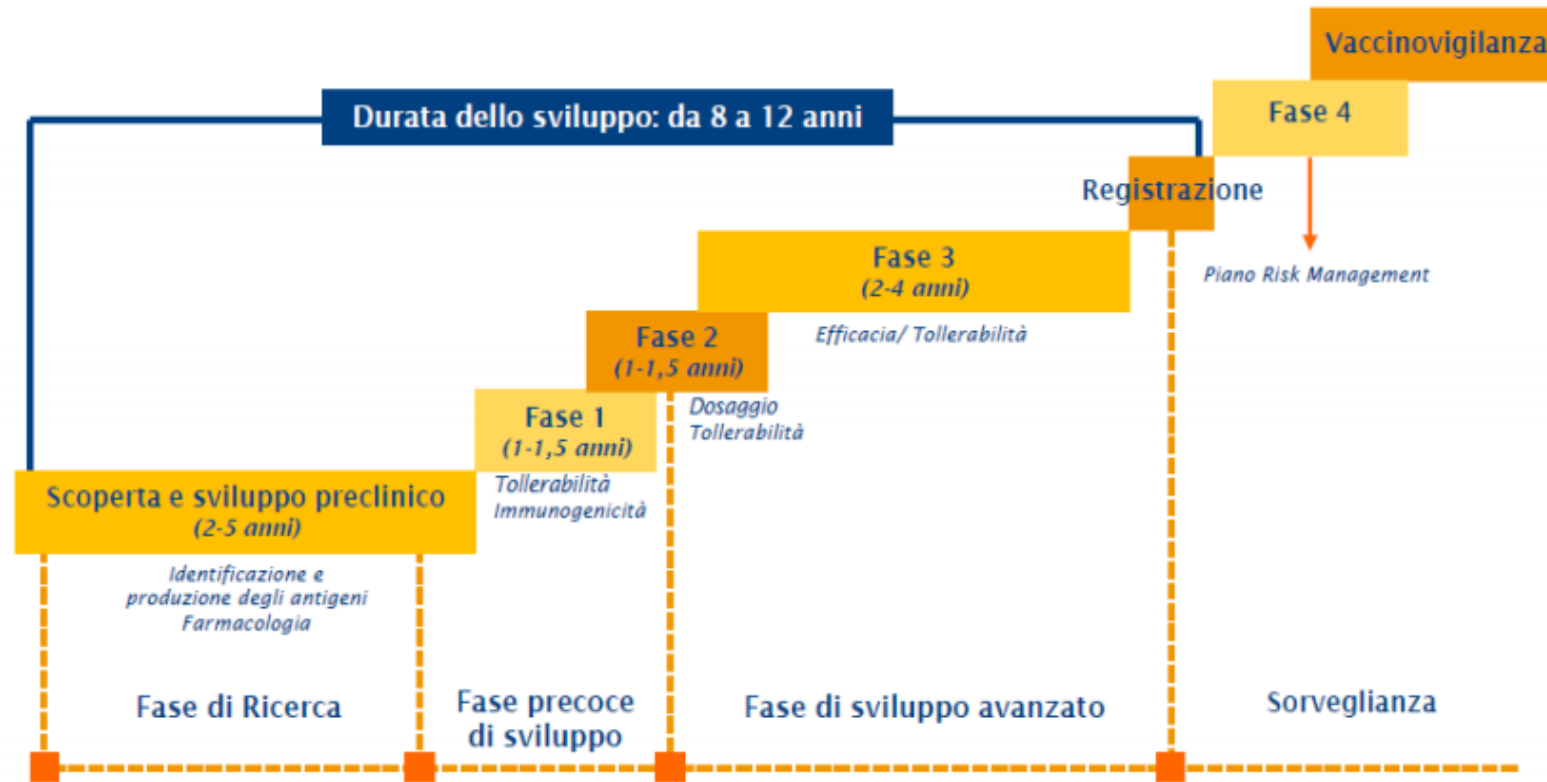


 @H3_Surgical_Team. Ultimo aggiornamento 11/03/2021

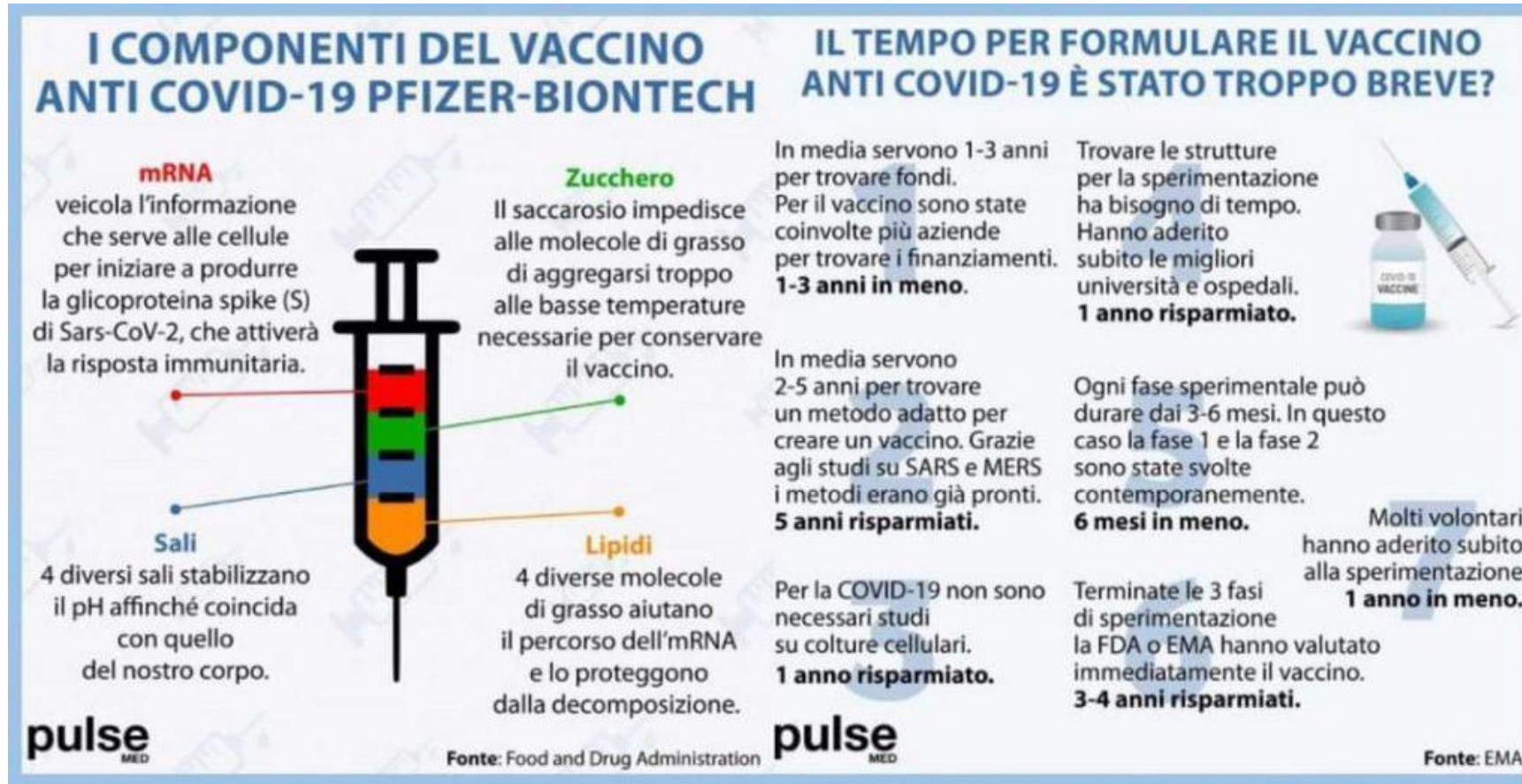
<https://h3-surgical-team.it/divulgazione/coronavirus/news-coronavirus/>

<https://youtu.be/LUDsxAtsHnY>

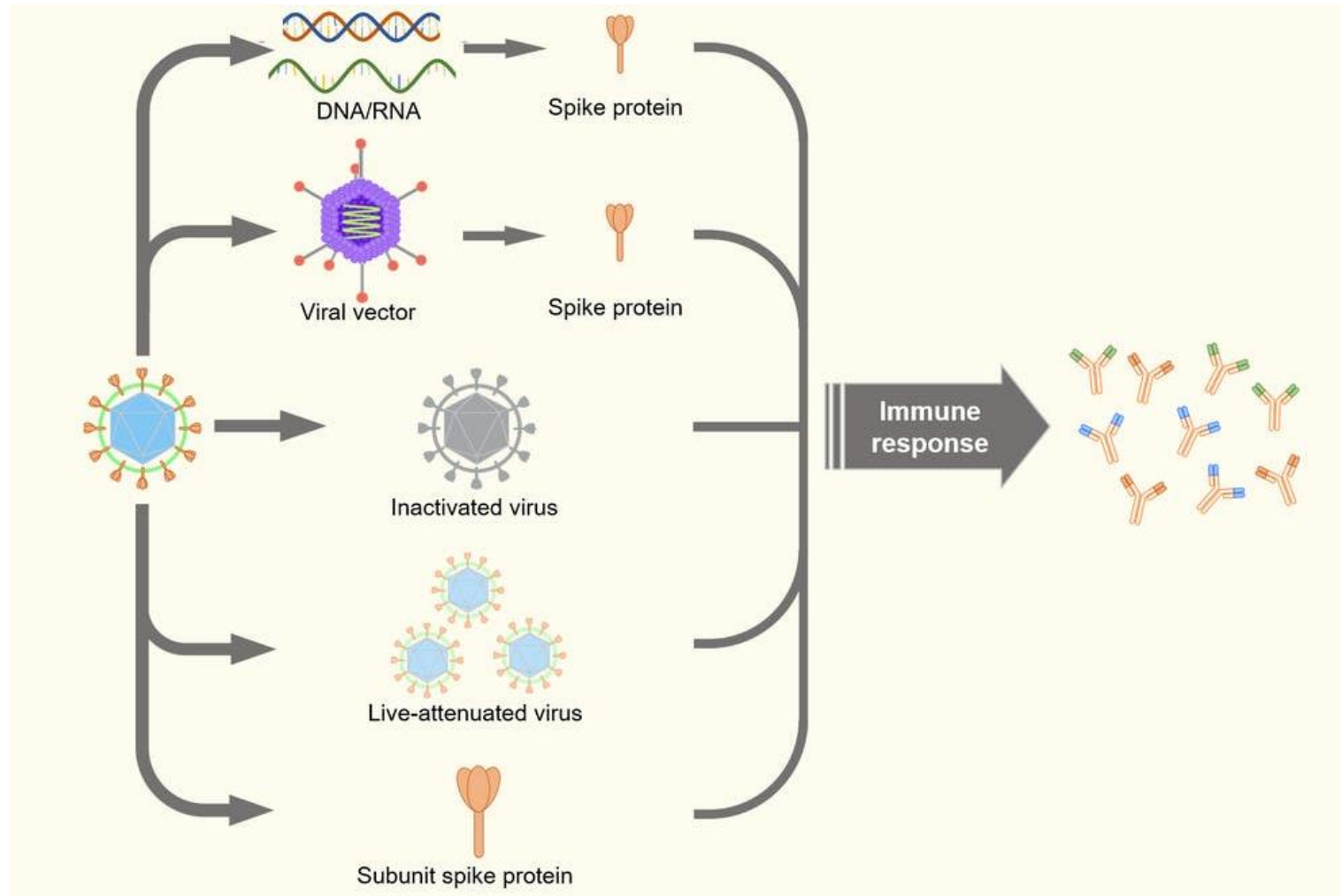
QUANTO CI VUOLE PER AVERE UN VACCINO?



QUANTO CI VUOLE PER AVERE UN VACCINO?



RIASSUMENDO.....



Source: <https://theconversation.com/from-adenoviruses-to-rna-the-pros-and-cons-of-different-covid-vaccine-technologies-145454>



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI BRESCIA

IL VACCINO FUNZIONA?.....

Casi settimanali tra gli operatori sanitari e i non sanitari

Proporzione settimanale dei casi rispetto al picco della settimana del 2 novembre

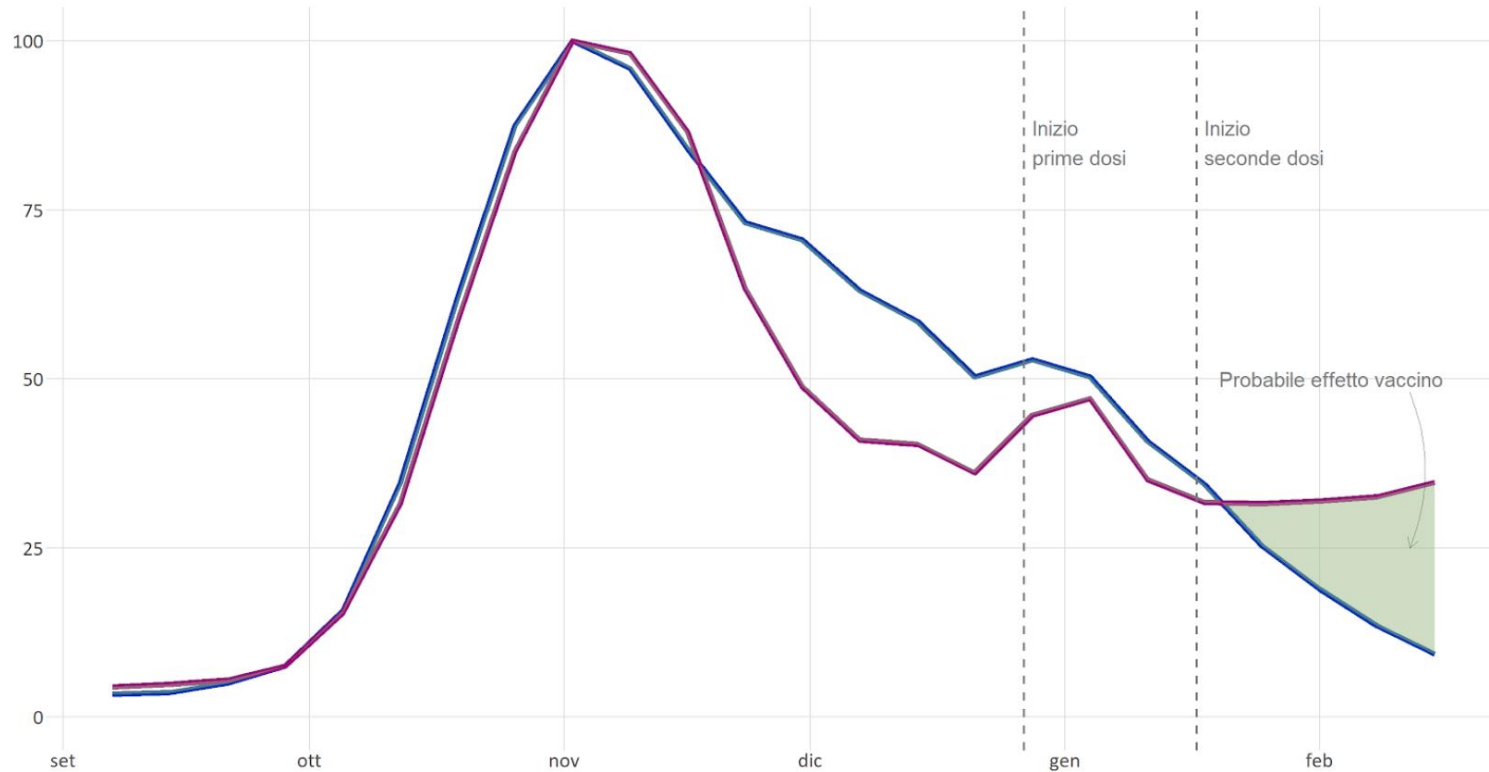
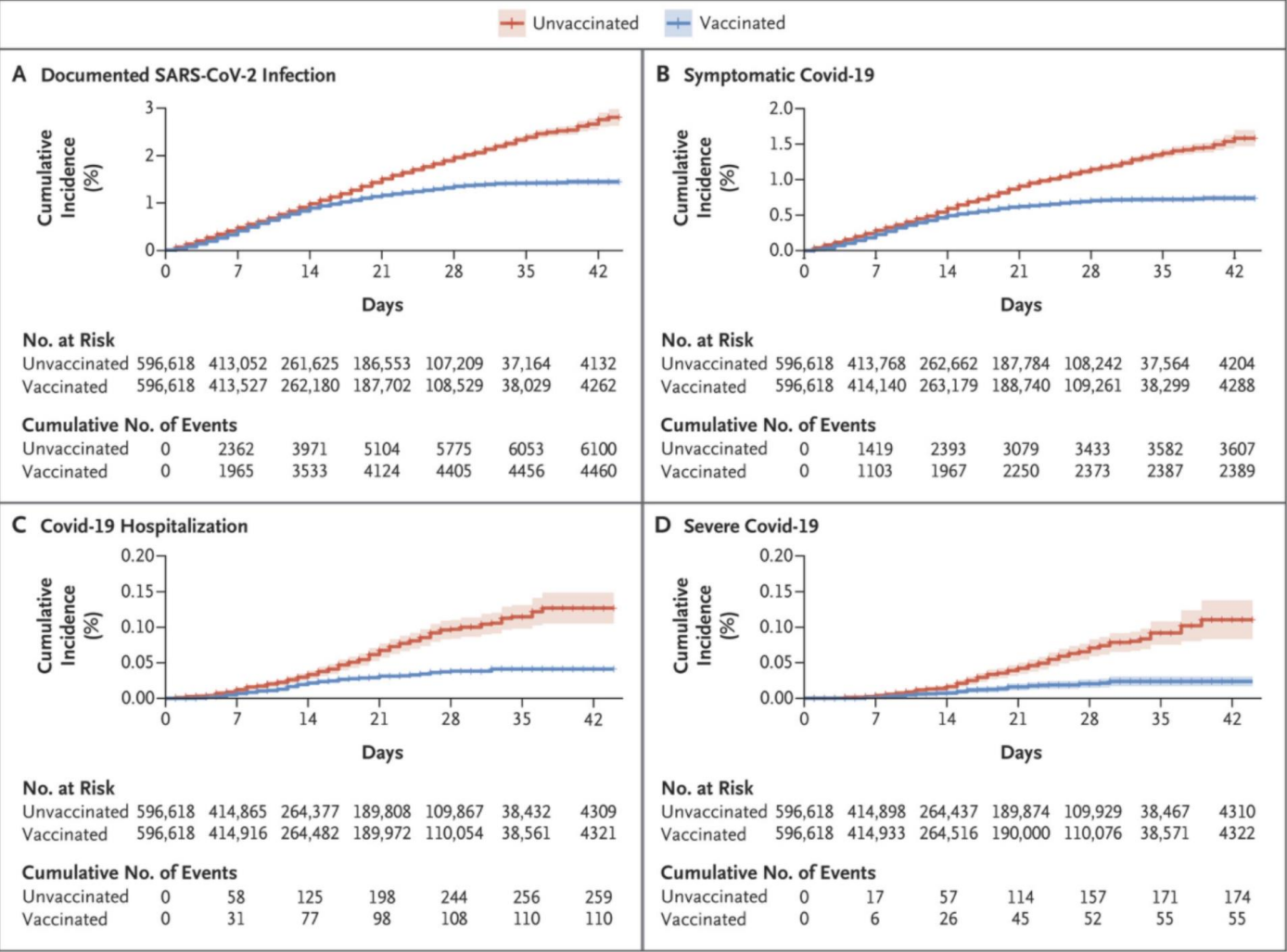


Grafico 1. Confronto tra l'andamento dei casi settimanali tra gli operatori sanitari e i non sanitari – Fonte: Iss

Andamento in Israele....

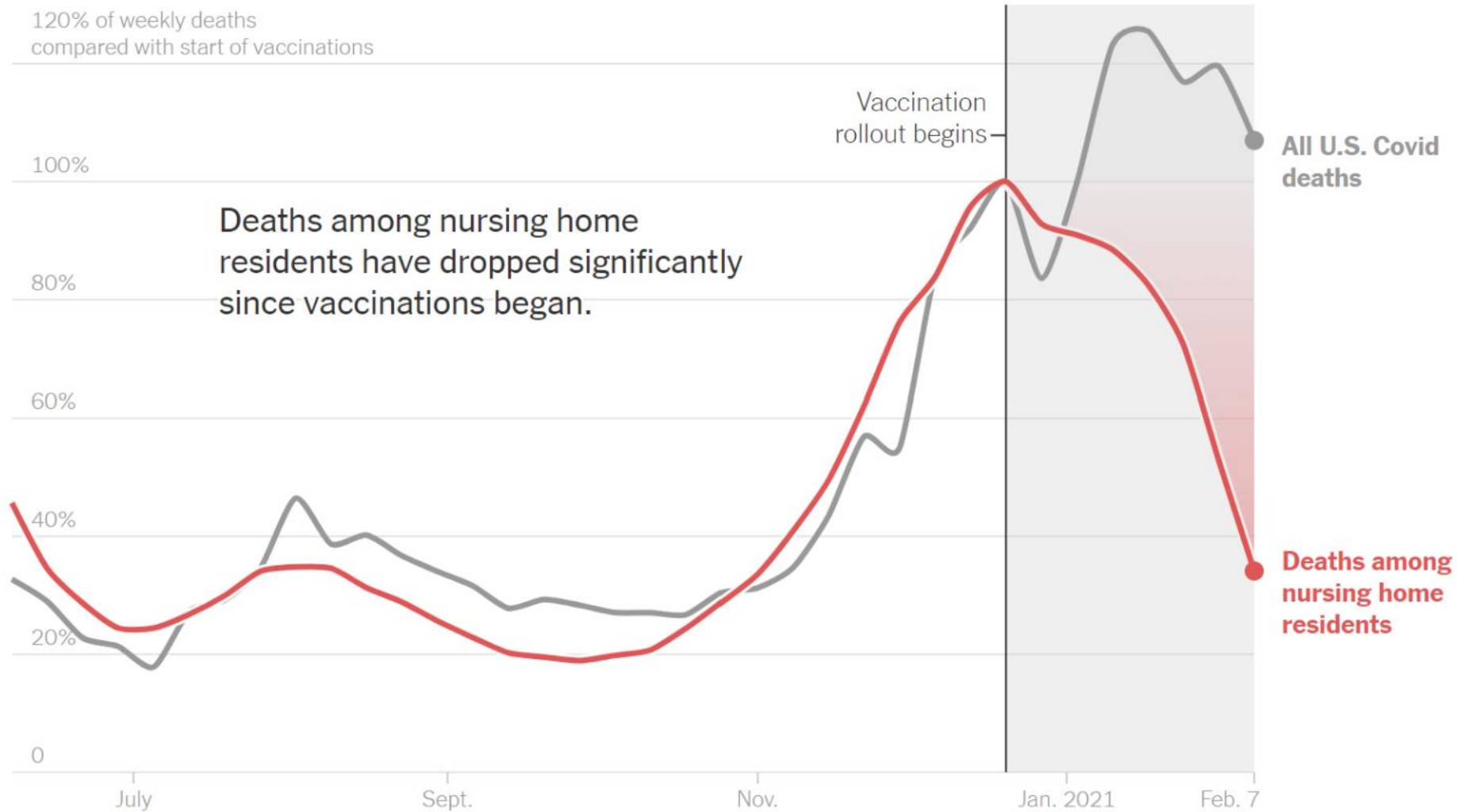
(Fonte New England Journal of Medicine)



(Fonte Facebook)



Andamento negli USA.....



New York Times database; U.S. Department of Health and Human Services Data shown is normalized compared with the weekly deaths for the week ending Dec. 20, 2020 and is through Feb. 7.

Andamento nel Regno Unito....

The UK's vaccine effect: hospital admissions and deaths are falling much faster in older groups than younger ones, with the same pattern now visible in cases

Cases, hospital admissions and deaths as a percentage of winter peak, by age group

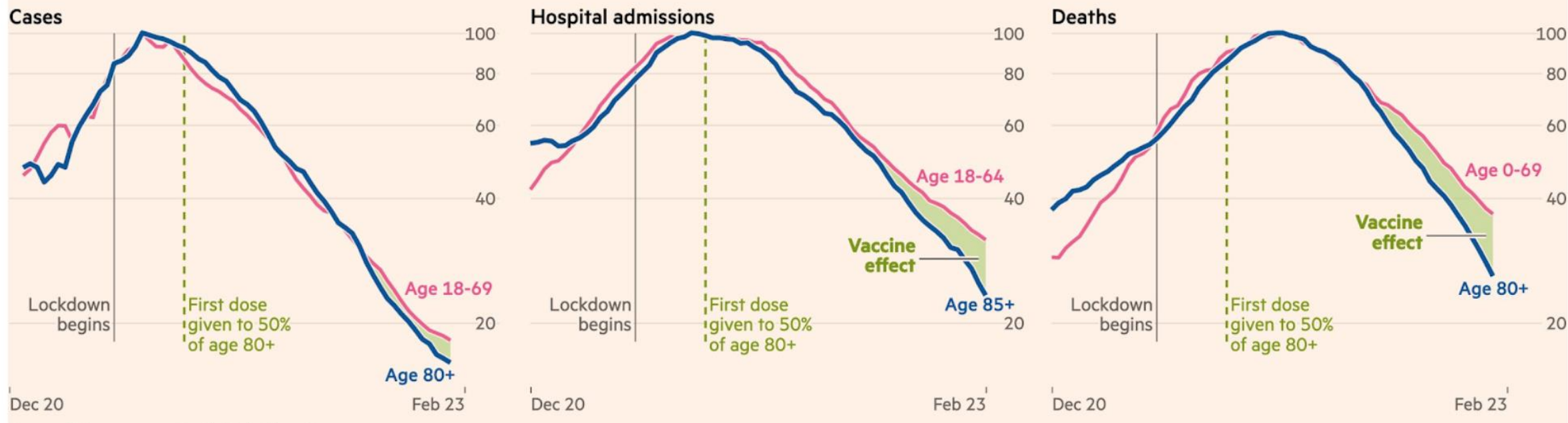


Grafico 4. Gli effetti della campagna vaccinale in Gran Bretagna – Fonte: Financial Times

Per alleggerire un po' l'atmosfera

<https://youtu.be/GJrC0xAAXoU>



**UNO DEI DUE CONTIENE IL MICROCHIP CHE
REGISTRA TUTTO CIÒ CHE FAI E DICI E SA SEMPRE
DOVE SEI**