

Ma basta la memoria immunologica?

P. Castiglia
Università di Sassari

16^o

Convegno
pediatrico

Firenze 11-12 novembre 2011

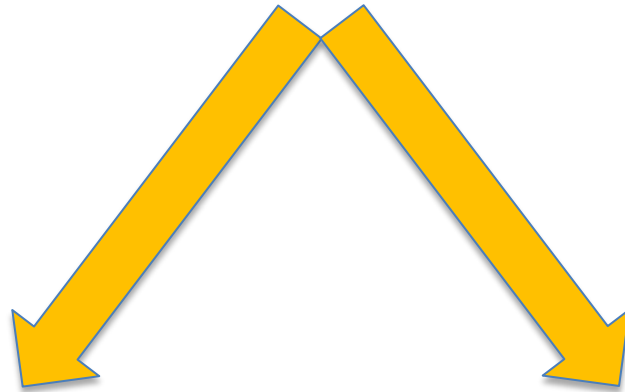
quello che ci si chiede è:
è necessario garantire alti titoli
anticorpali o esiste una memoria
immunologica che sia in grado di
proteggerci a lunga distanza?

un titolo
anticorpale
protettivo?



o basta la
memoria
immunologica?

Ma questo dipende da cosa intendiamo
per memoria immunologica

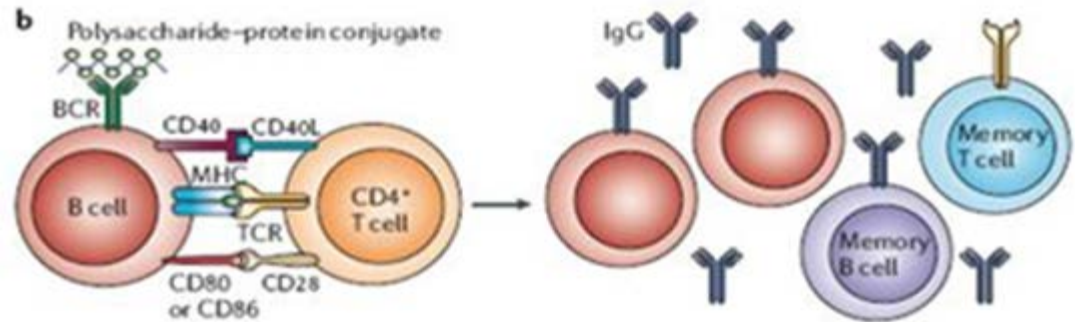
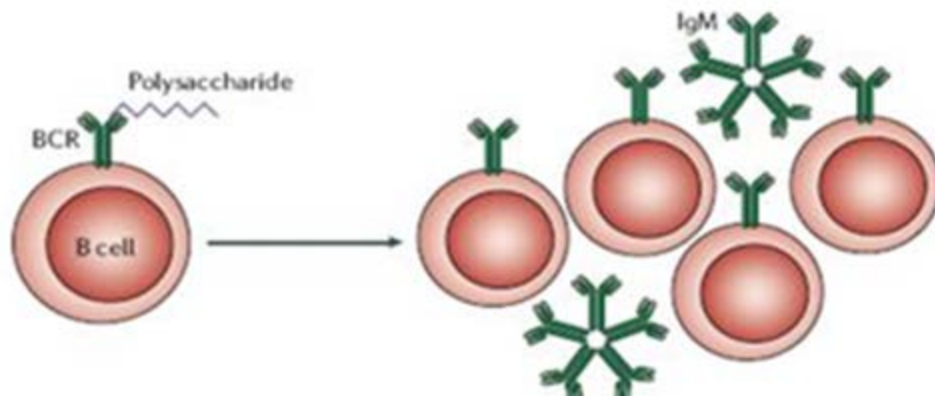


la sua mera
esistenza?

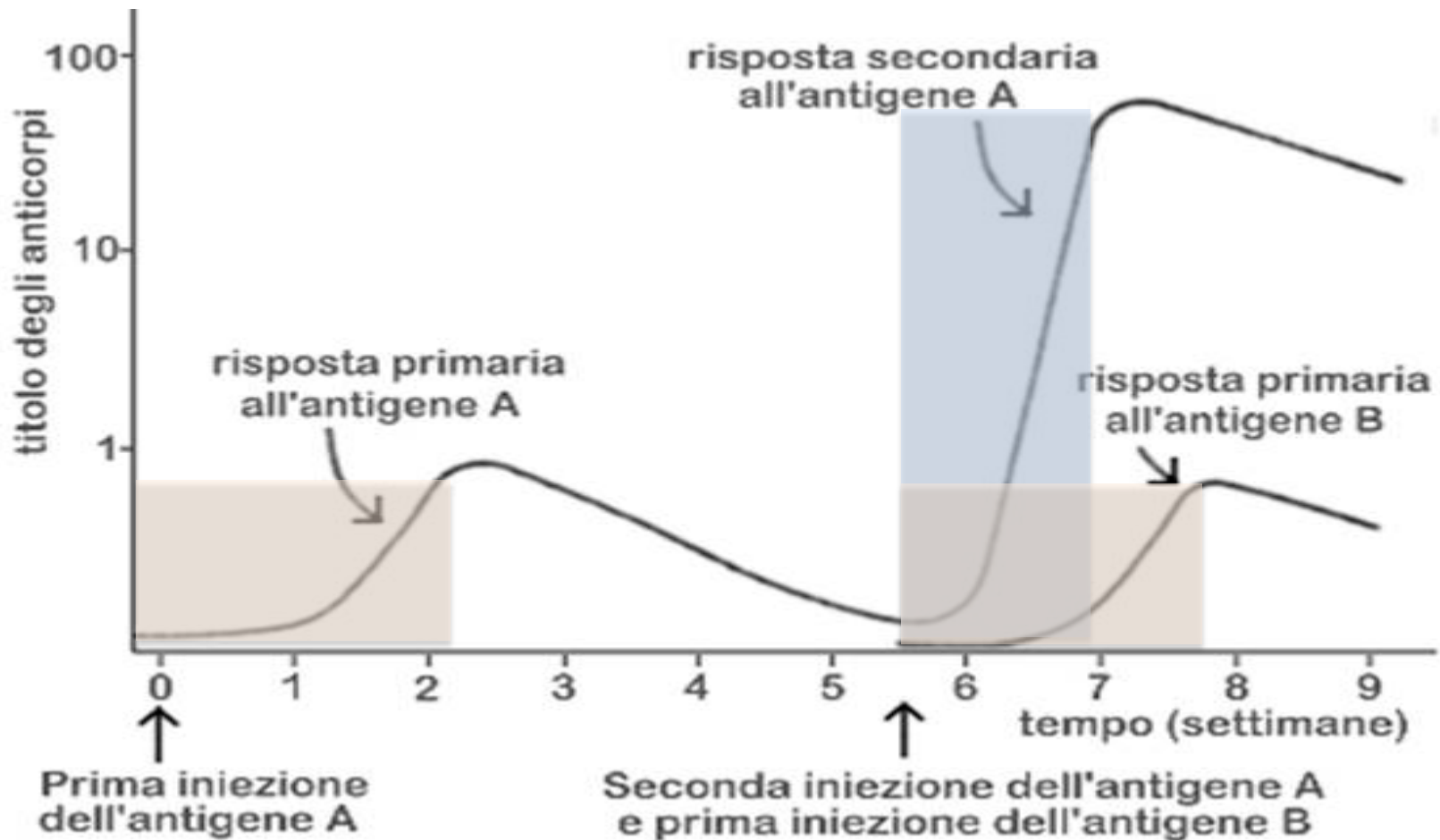
la sua
capacità
protettiva?

Un vaccino deve essere in grado di far sviluppare cellule memoria la cui validità ed efficacia sia valida per un lungo periodo.
Tali cellule sono rappresentate sia dai **Linfociti B memoria** che dai **Linfociti T memoria (CD4 e CD8)**

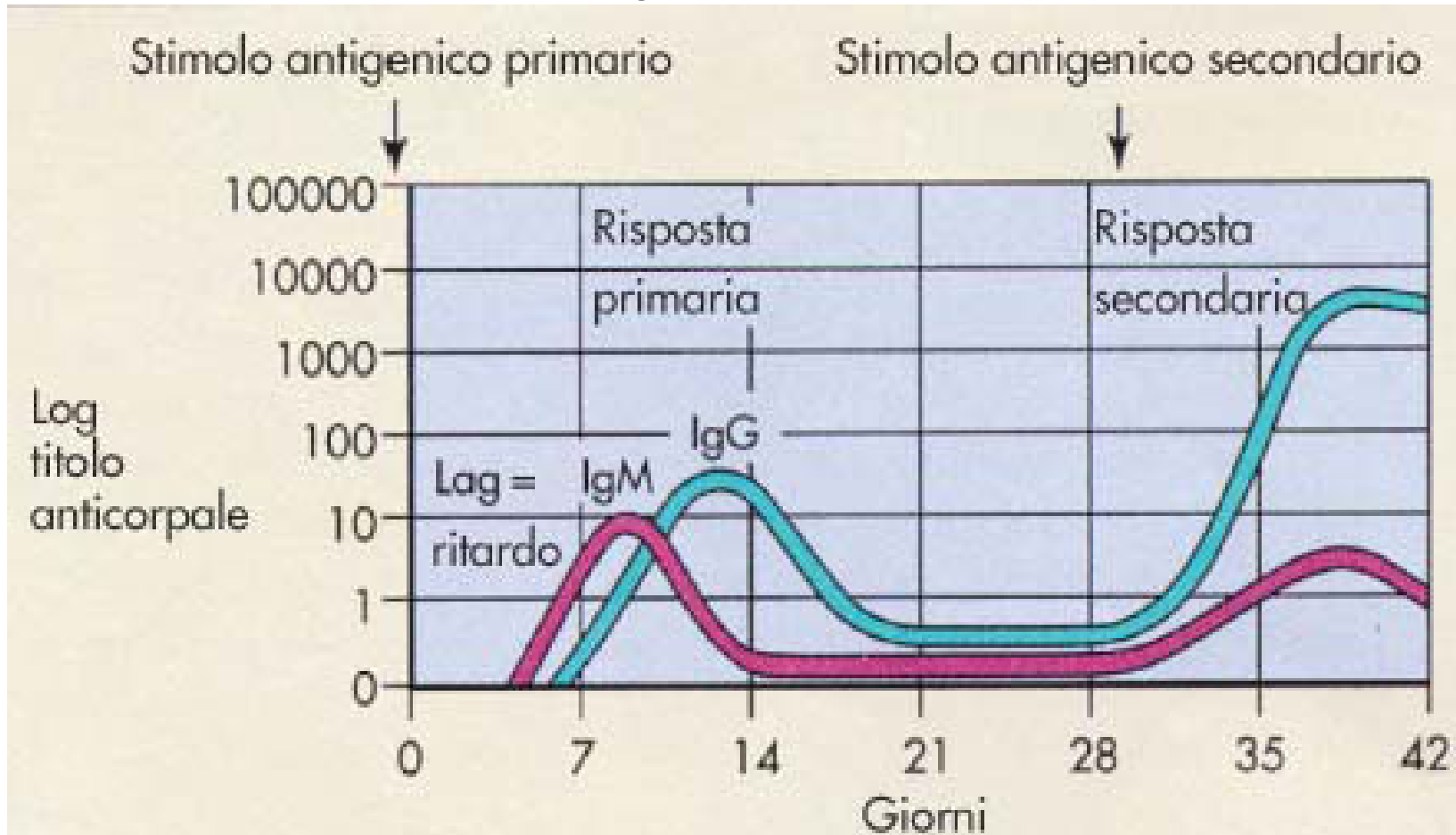
a



E' ben nota la cinetica anticorpale dopo il primo o successivi incontri con l'antigene



- Cell B immune memory is characterized by:
- 1) More rapid production of Abs
 - 2) A switch in Abs production (IgM→IgG)
 - 3) Higher Abs level



Pertanto non solo in termini quantitativi, ma anche in termini qualitativi

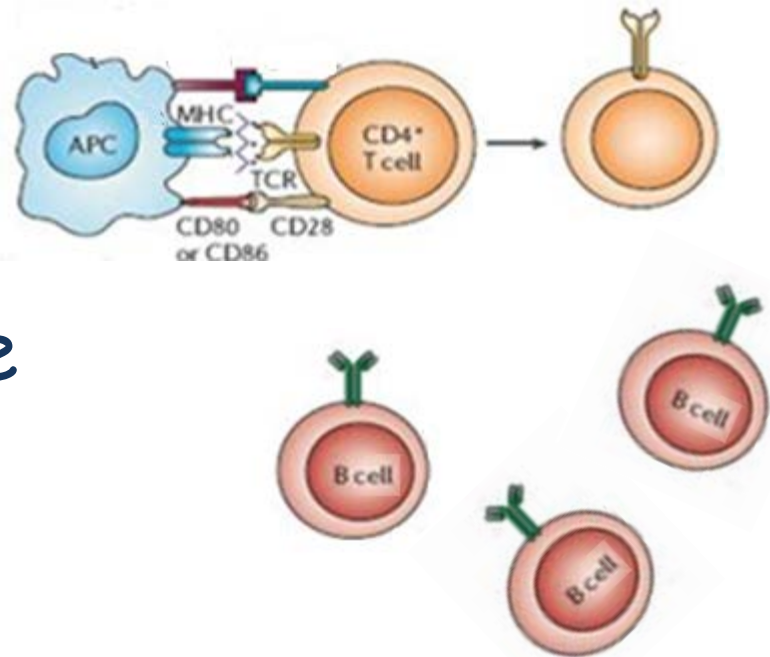
Una risposta misurabile in termini di incremento dei titoli anticorpali da memoria immunologica è rilevabile, a seconda del tipo di vaccino utilizzato (Tetano, Haemophilus, ecc.), tra **2 e 7 gg** dalla somministrazione, in dipendenza del tipo di antigene e delle caratteristiche dell'ospite

Steven R et Al. Cell Immunol 1979;45:142-150

Pichichero et Al. Pediatr Infect Dis J 1999;18:1106-1108

Anderson P et Al J Pediatr 1985;107:157-166

Nel periodo
intercorrente tra la
stimolazione antigenica
e l'incremento
anticorpale l'antigene
viene presentato nei
linfonodi dalle APC alle
cellule della
memoria T e B



Aspetti particolari della risposta secondaria delle cellule B della memoria

Maturazione dell'affinità: in condizioni di stimolazioni ripetute e sufficientemente distanziate, col tempo, la diminuzione dell'Ag porta a stimolare le Cellule con migliore affinità epitopica

Mancato incremento Abs: si verifica in quelle situazioni in cui già la risposta primaria ha portato a titoli molto elevati (controllo)

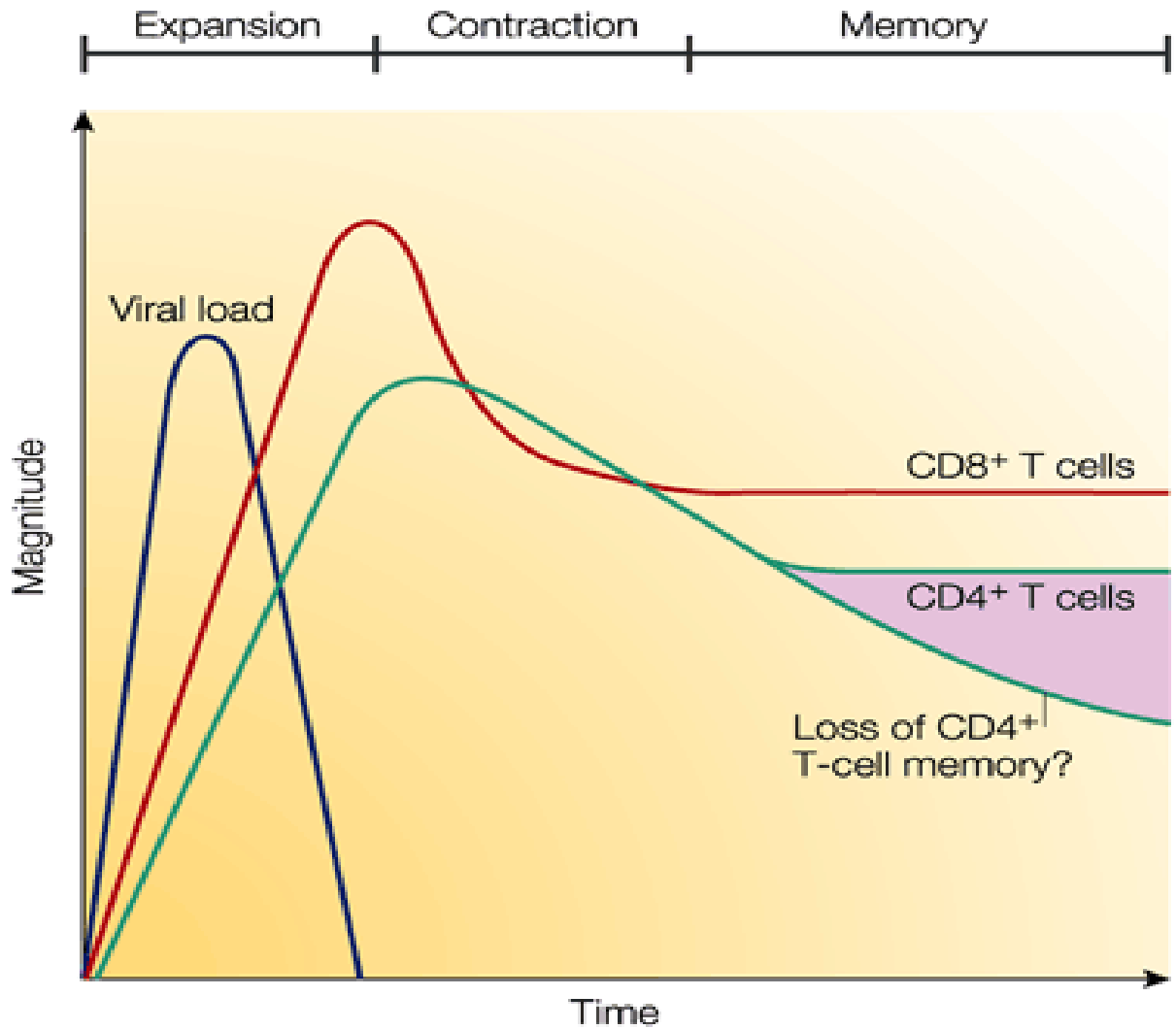
Persistenza duratura di Abs diverse teorie:

- Ipotesi "treadmill" (*cattura Ag* \leftrightarrow *rilascio Ag*)
- Sequestro di cellule B da parte del midollo osseo
- Attivazione policlonale delle cellule B

Take home messages cellule B della memoria

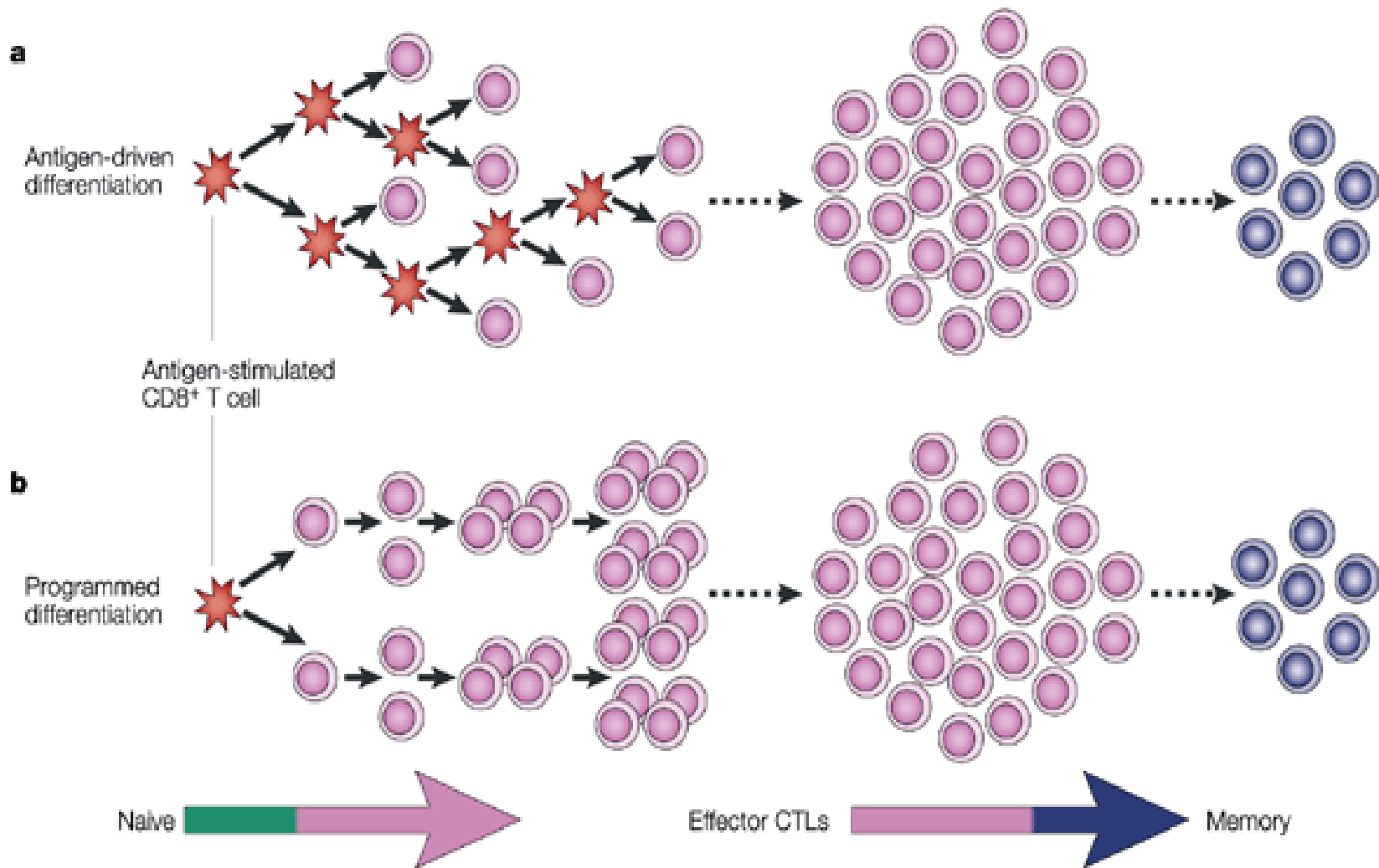
- Più rapida produzione di Abs
- Switch da una produzione eminente di IgM ad una produzione di IgG
- Risposta con maggiore affinità per Ag
- Più alta produzione di Abs rispetto alla risposta primaria (salvo risposte primarie forti)
- Persistenza più duratura Abs
- Questa produzione avviene in un range **tra 2 e 7gg** dalla stimolazione

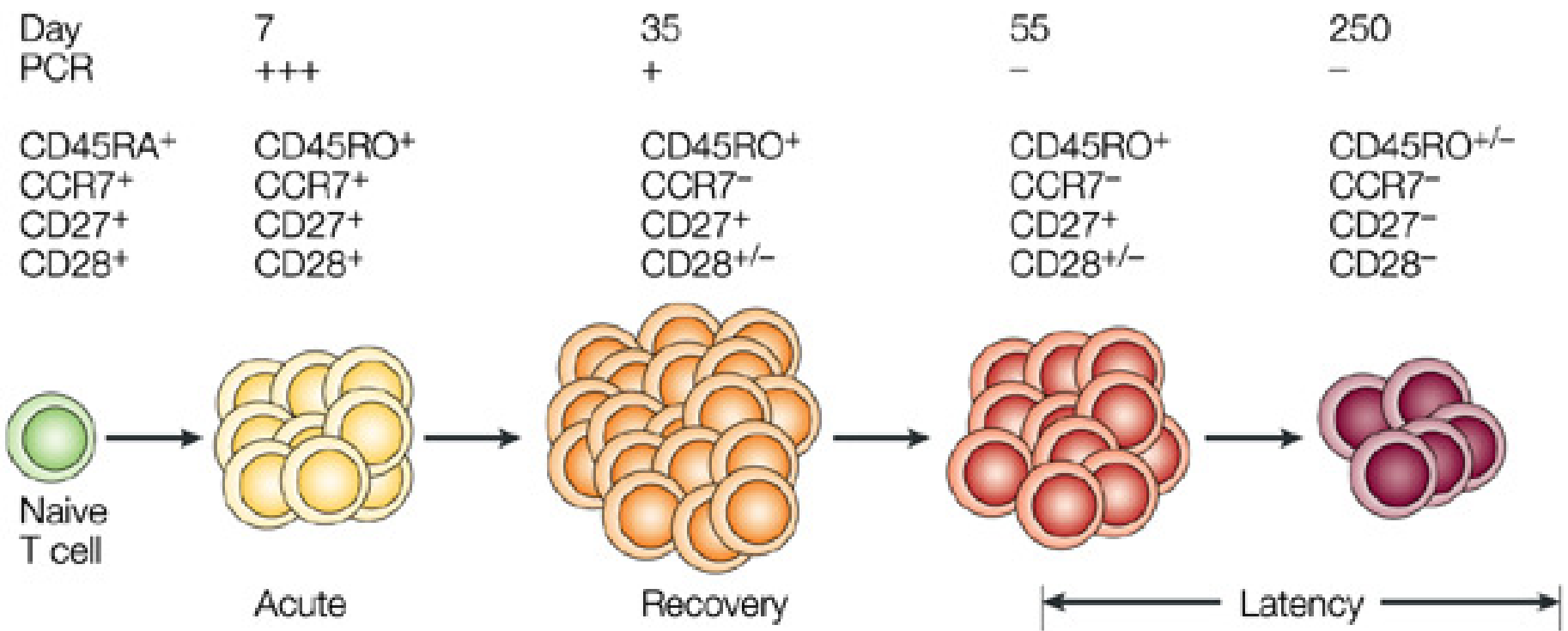
Cinetica dei Linfociti T memoria (CD4 e CD8)



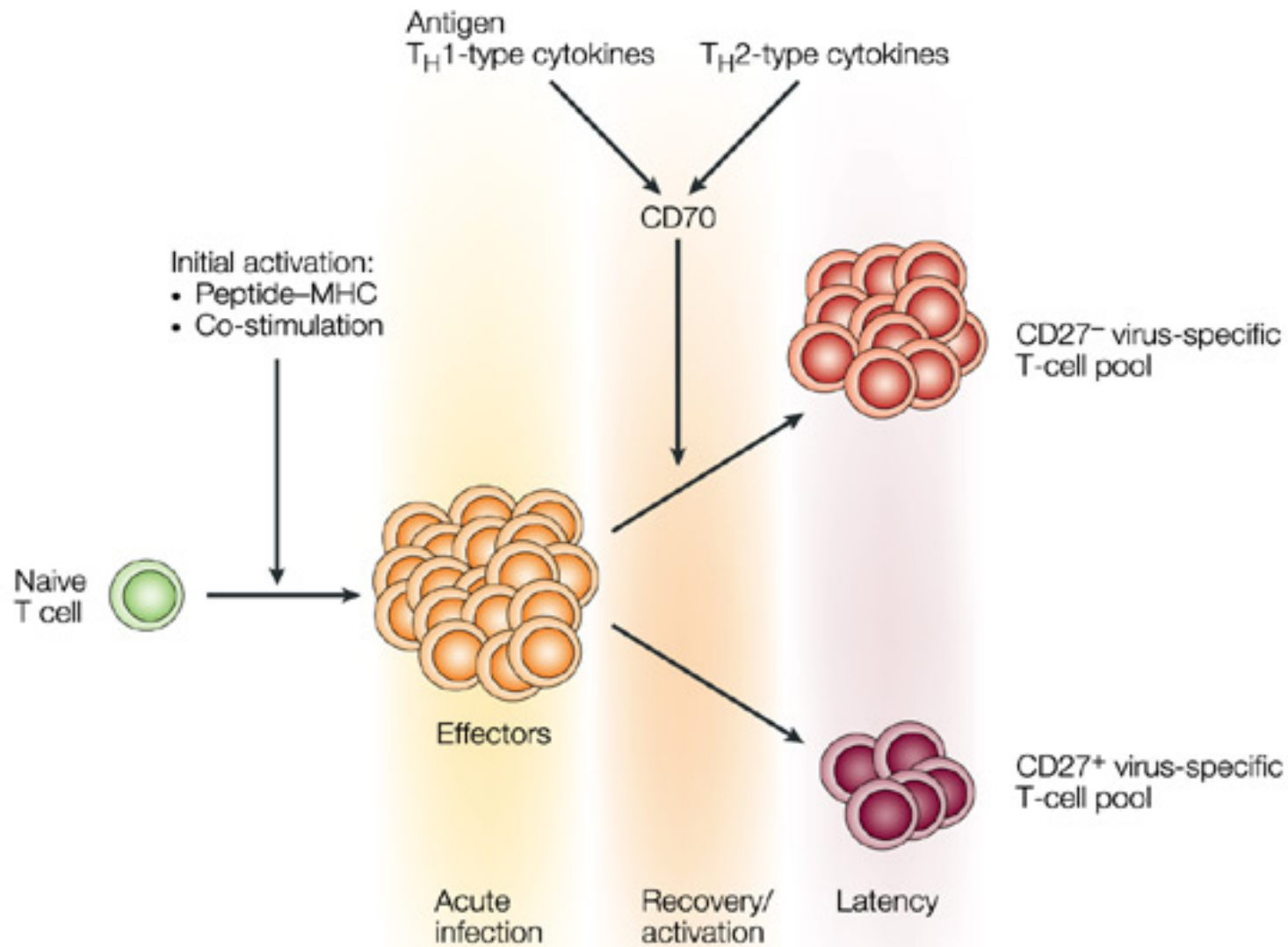
Nature Reviews | Immunology

Kaech SM et al Nat Rev 2002





Nature Reviews | Immunology



Take home messages cellule T della memoria

- Le cellule **effetttrici** si trovano nei tessuti, mentre quelle **centrali** nei linfonodi
- Sia i CD4 che i CD8 memoria **rispondono più rapidamente**,
 - CD4 → **più ampio spettro** di citochine
 - CD8 → **maggiore numero** di molecole citotossiche
- Questa attività è dimostrata in vitro **dopo 2gg** dalla stimolazione
- Può essere antigene indipendente, e dosi elevate di antigene possono "bruciarla"

Boosting naturali

- Reinfezioni subcliniche
- Colonizzazioni asintomatiche
- Esposizione ad un microrganismo antigenicamente cross-reattivo

Boosting artificiali

- Vaccinazione

Modelli diversi di malattia

- Malattie per le quali è consolidata la protezione anticorpale (**Tetano**)
- Malattie per le quali la memoria immunologica sembra essere sufficiente (**Epatite B**)
- Malattie per le quali è consolidata la memoria immunologica ma non basta (**Meningococco**)
- Malattie per le quali non sono ancora del tutto noti i meccanismi di protezione (**HPV**)

Esempio del TETANO



[CDC Home](#)

[Search](#)

[Health Topics A-Z](#)

MMWR™

Recommendations and Reports

December 15, 2006 / 55(RR17);1-33

Preventing Tetanus, Diphtheria, and Pertussis Among Adults: Use of Tetanus Toxoid, Reduced Diphtheria Toxoid and Acellular Pertussis Vaccine

Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) and Recommendation of ACIP, supported by the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC), for Use of Tdap Among Health-Care Personnel

ACIP has recommended that adults receive a booster dose of tetanus toxoid-containing vaccine every 10 years, or as indicated for wound care, to maintain protective levels of tetanus antitoxin (≥ 0.15 IU/mL), and that adults with uncertain history of primary vaccination receive a 3-dose primary series

Esempio dell'HBV

Vaccine 28 (2010) 623–631



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

Vaccine

journal homepage: www.elsevier.com/locate/vaccine



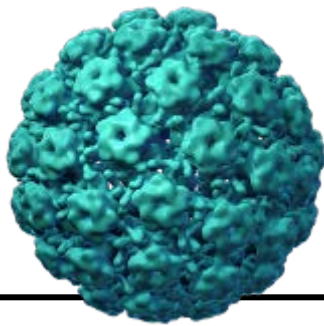
Review

Long-term protection provided by hepatitis B vaccine and need for booster dose: A meta-analysis

Jalal Poorolajal^{a,*}, Mahmood Mahmoodi^a, Reza Majdzadeh^a, Siavosh Nasserri-Moghaddam^b,
AliAkbar Haghdooost^c, Akbar Fotouhi^a

A B S T R A C T

The duration of protection provided by hepatitis B vaccine is still unknown but can be estimated through long-term follow-up studies. Electronic databases and conference databases to December 2008 were searched. Reference lists of articles were screened and the studies authors and manufacturers were contacted for additional unpublished references. Randomized clinical trials and prospective cohort studies addressing the long-term protective effect of hepatitis B vaccine were included in this meta-analysis. We assessed 42 separate cohorts involving overall 11,090 subjects; 34 cohorts involving 9356 subjects were included in the final meta-analysis. Results indicate that the overall cumulative incidence of HBV breakthrough infection 5–20 years post-primary vaccination was 0.007 [95% CI: 0.005 to 0.010] with a variation among studies from 0 to 0.094. Available data do not allow us to exclude an increased risk for infection with time since vaccination. We conclude that the protection provided by three or four doses of monovalent HB vaccine persists for at least two decades in the great majority of immunocompetent individuals. Additional studies are needed for assessing vaccine efficacy for longer periods of time and the need of booster doses in different subgroups of population.



Esempio dell'HPV

bivalente

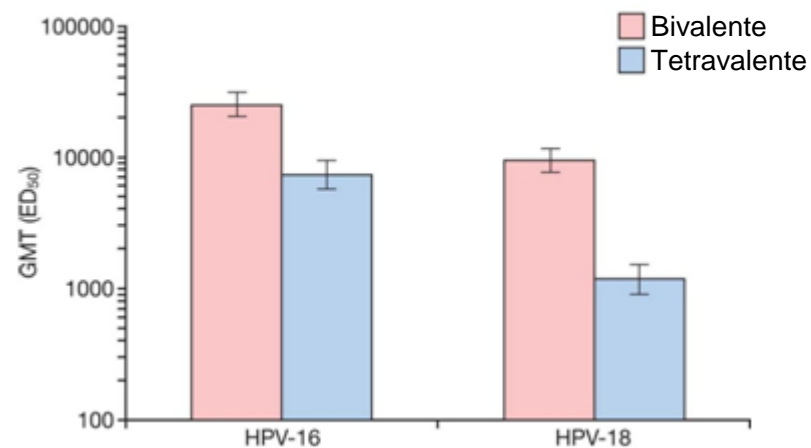
tetravalente

Composizione	20 µg HPV 16 20 µg HPV 18	40 µg HPV 16 20 µg HPV 18 20 µg HPV 6 40 µg HPV 11
Schedula	0, 1, 6 mesi	0, 2, 6 mesi
Adiuvante	AS04: 500 µg Alluminio idrossido + 50 µg MPL	Alum: 225 µg Alluminio idrossifosfato solfato
Outcome studi clinici	Non confrontabili	
Immunogenicità	Superiore	

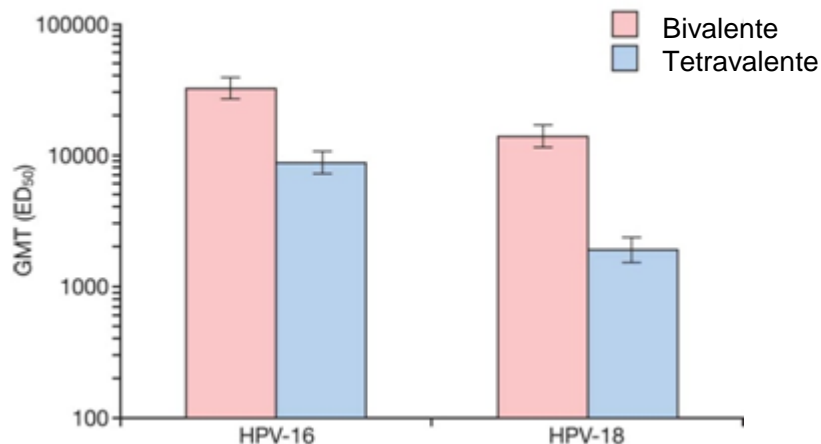
Livelli anticorpi neutralizzanti verso HPV-16 e 18, a confronto

Età (anni)	tipoHPV	GMT ratio
18–26	16	3.7
	18	7.3
27–35	16	3.4
	18	8.0
36–45	16	2.2
	18	5.7

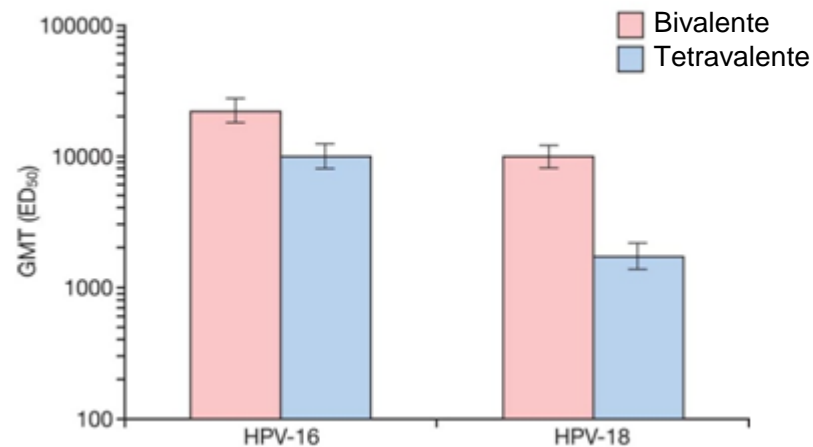
(b) 27–35 years



(a) 18–26 years

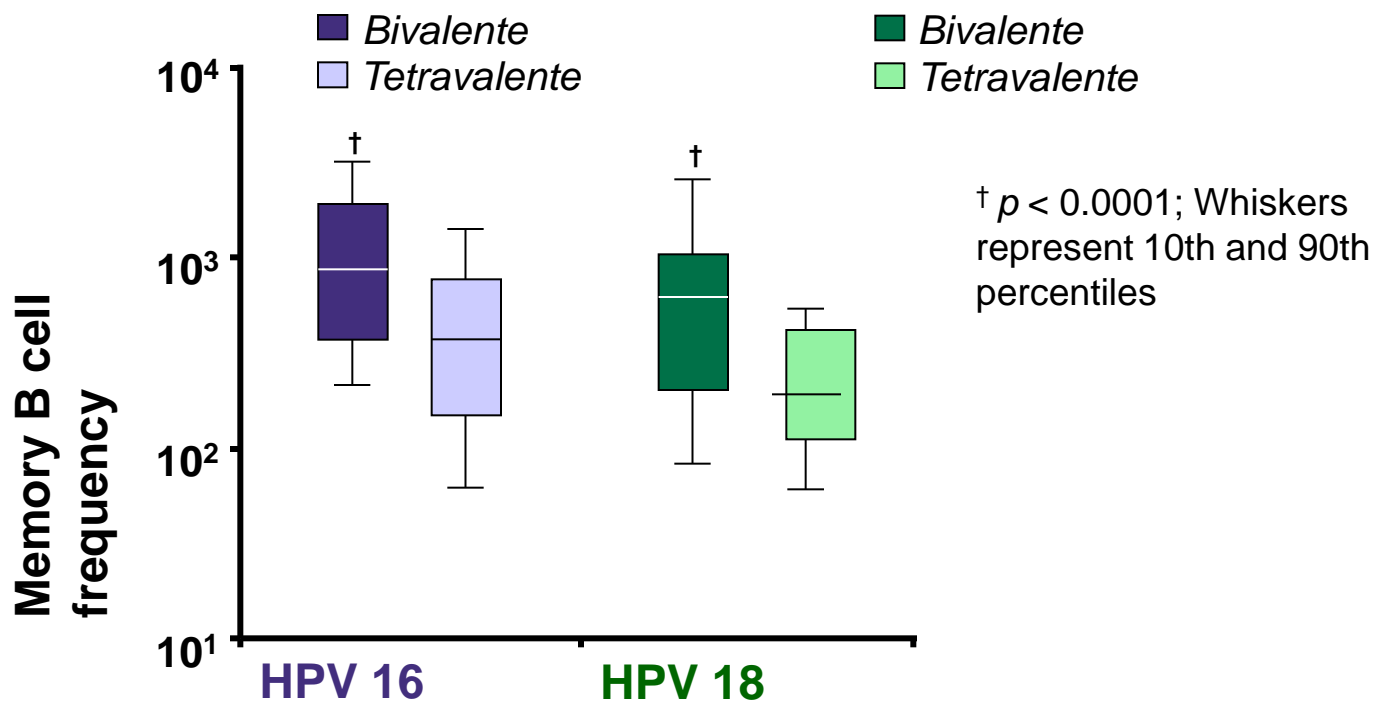


(c) 36–45 years



Frequenza di cellule B di memoria specifiche per HPV 16 e HPV 18 nei responders*

- Mese 7: con *Bivalente* era 2.7 volte più alta che con *il Tetravalente* sia verso HPV 16 che HPV 18 (coorte ATP)



* Responders = donne con cellule B specifiche non misurabili, prima della vaccinazione

Studi di efficacia: caratteristiche.

Caratteristiche	Biv. 001/007	Tetrav. 007	PATRICIA	FUTURE I	FUTURE II
Vaccino	Bivalente	Tetraivalente	Bivalente	Tetraivalente	Tetraivalente
Fase di studio	II	II	III	III	III
Partecipanti	1.002	241	18.644	5.455	12.167
Età media	20 (15-25)	20 (16-23)	20 (15-25)	20 (16-24)	20 (15-26)
partner sessuali	≤ 6	≤ 4	≤ 6	≤ 4	≤ 4
Frequenza dello screening	6 mesi	6 mesi	12 mesi	6 mesi	12 mesi
Follow up	76 mesi	60 mesi	39 mesi	48 mesi	36 mesi
I endpoint	Incidenza di infezioni da HPV16/18	Infezioni persistenti (4 mesi) da HPV6/11/16/18 e lesioni genitali esterne o interne (CIN)	HPV16/18 CIN2+	HPV6/11/16/18 CIN1+	HPV16/18 CIN2+
II endpoint	Infezione persistente (6 mesi), CIN1+, CIN2-3+, effetti avversi.	Effetti avversi	Infezione persistente (6 mesi) o CIN1+, effetti avversi	Effetti avversi	Effetti avversi

Dati di efficacia

Popolazioni "ideali"



Tetaval.

Endpoint	ATP	PPR	MITT	ITT	TVC	USP	PPSP
007	Infezione persistente (4 mesi)	96		94			
	CIN1+, AIS	100		100			
FUTURE I	CIN1+, AIS	100	100	98	62, 83		98
	CIN2/3+	100	100		30, 12		100
FUTURE II	HPV16 CIN1+, HPV18 CIN1+		94	95	44	98	100, 95
	CIN2/3+		100, 97		57, 45		95, 98

Bivalente

001/007	Infezione persistente (6 mesi)	96		94			
	Infezione persistente (12 mesi)	100		94			
	CIN1+, CIN2+				100		
PATRICIA	Infezione persistente (6 mesi)			80		80	
	Infezione persistente (12 mesi)			76			
	HPV 16 CIN1+, HPV18 CIN1+		94, 100	89, 90			
	CIN2/3+		100			90	

Esempio del Meningococco

Il padre: «Il mio Matteo, un gigante, si è spento in dieci ore». La Procura di Milano ha aperto un'inchiesta

Meningite: muore a 14 anni, grave un amico

Domenica mattina avevano giocato a calcio, poi la crisi. Duecento persone in osservazione ad Abbiategrasso



Un caso di meningite a scuola

On...
tari chiuse...
meningite. La notizia nel piccolo paese si è trasmessa in un baleno e preoccupazione e allarmismo hanno così preso il sopravvento. I genitori spaventati ieri hanno infatti preferito tenere a casa i propri figli e fare saltare loro le lezioni. Qualche giorno fa uno scolaro è stato colpito dalla patologia, che causa l'infiammazione della meningite, fortunatamente in maniera lieve. Ricoverato all'ospedale San Francesco il bambino è stato tenuto sotto osservazione e pare abbia iniziato a rispondere positivamente alla terapia prescritta dai medici. Stando ai risultati delle analisi effettuate sul piccolo paziente la forma batterica che lo ha colpito non sarebbe contagiosa. In un primo momento anche il sindaco Francesco Berria aveva pensato di emettere un'ordinanza di chiu-

CORRIERE DELLA SERA

MERCOLEDI' 20 NOVEMBRE 2002

Un caso di meningite a Porcellana

Una scolara di seconda elementare è stata colpita dal male

SASSARI. Un caso di meningite nelle scuole elementari di Porcellana. La malattia di origine batterica è stata riscontrata...

...tomi significativi, tra i quali l'aumento della temperatura. Il medico scolastico ha già avvertito tutte le famiglie dei compa...

Fulminata dalla meningite

Disperata e inutile corsa dei genitori da Tempio a Sassari

Oggi l'autopsia chiarirà gli ultimi dubbi

Imago mortis



...a peste, fame et bello,
libera nos Domine



Il burden della Malattia meningococcica

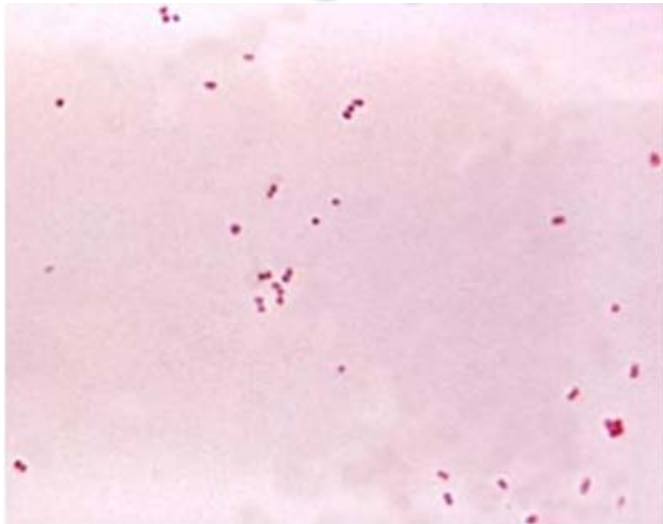
- È causata da diversi sierogruppi di *Neisseria meningitidis*¹
- Ha un'incidenza compresa generalmente tra 0,5 e 5 casi per 100,000 abitanti, che tuttavia aumenta considerevolmente durante le epidemie (fino al 2%)¹
- Ha una distribuzione globale¹
- È associata a una mortalità e a una morbosità significative, soprattutto negli adolescenti e nei bambini piccoli
 - Circa dal 5% al 14% dei casi ha un esito fatale^{1,2}
 - Circa dal 10% al 20% dei sopravvissuti riporta sequele significative^{1,2}

1. CDC. Meningococcal disease. 2006. CDC. Meningococcal disease. 2006.
http://www.cdc.gov/ncidod/dbmd/diseaseinfo/meningococcal_t.htm

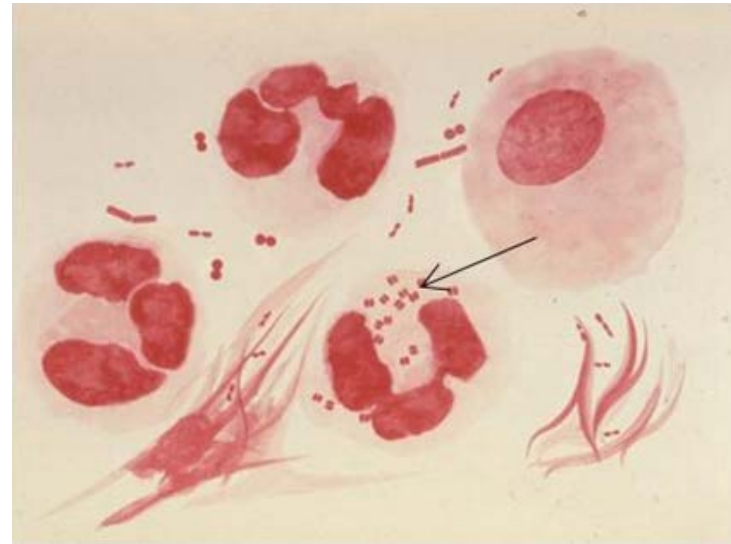
2. Meningococcal vaccines: polysaccharide and polysaccharide conjugates vaccine. Weekly epidemiological record 4/11/2002, No. 40, 2002, 77, 329-340 European Union Invasive Bacterial Infections Surveillance Network (EUIBIS). Invasive *Neisseria meningitidis* in Europe. London: Health Protection Agency; 2006 [http://www.euibis.org/documents/2006_meningo.pdf].

Aspetti eziologici

Neisseria meningitidis



Forme extracellulari



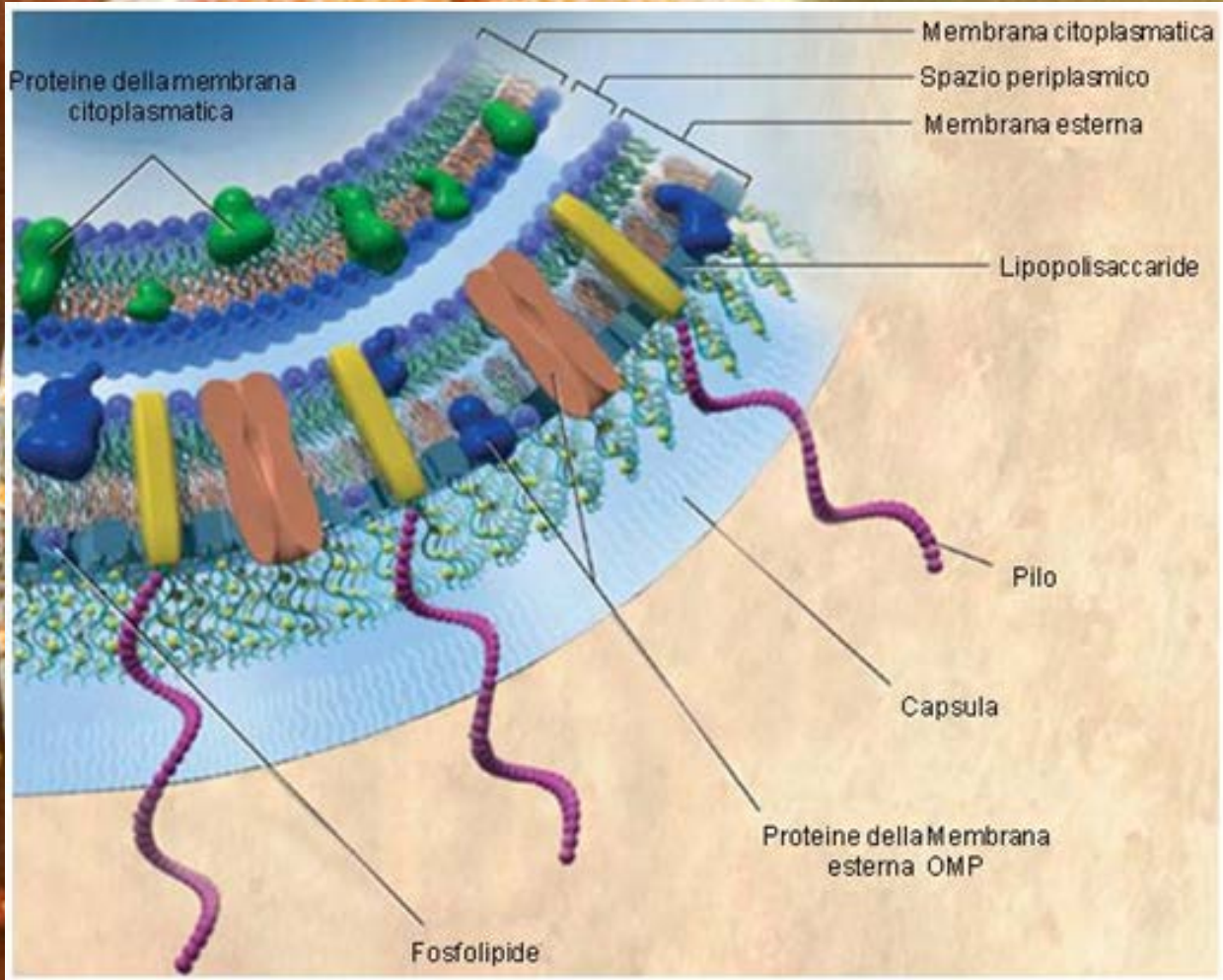
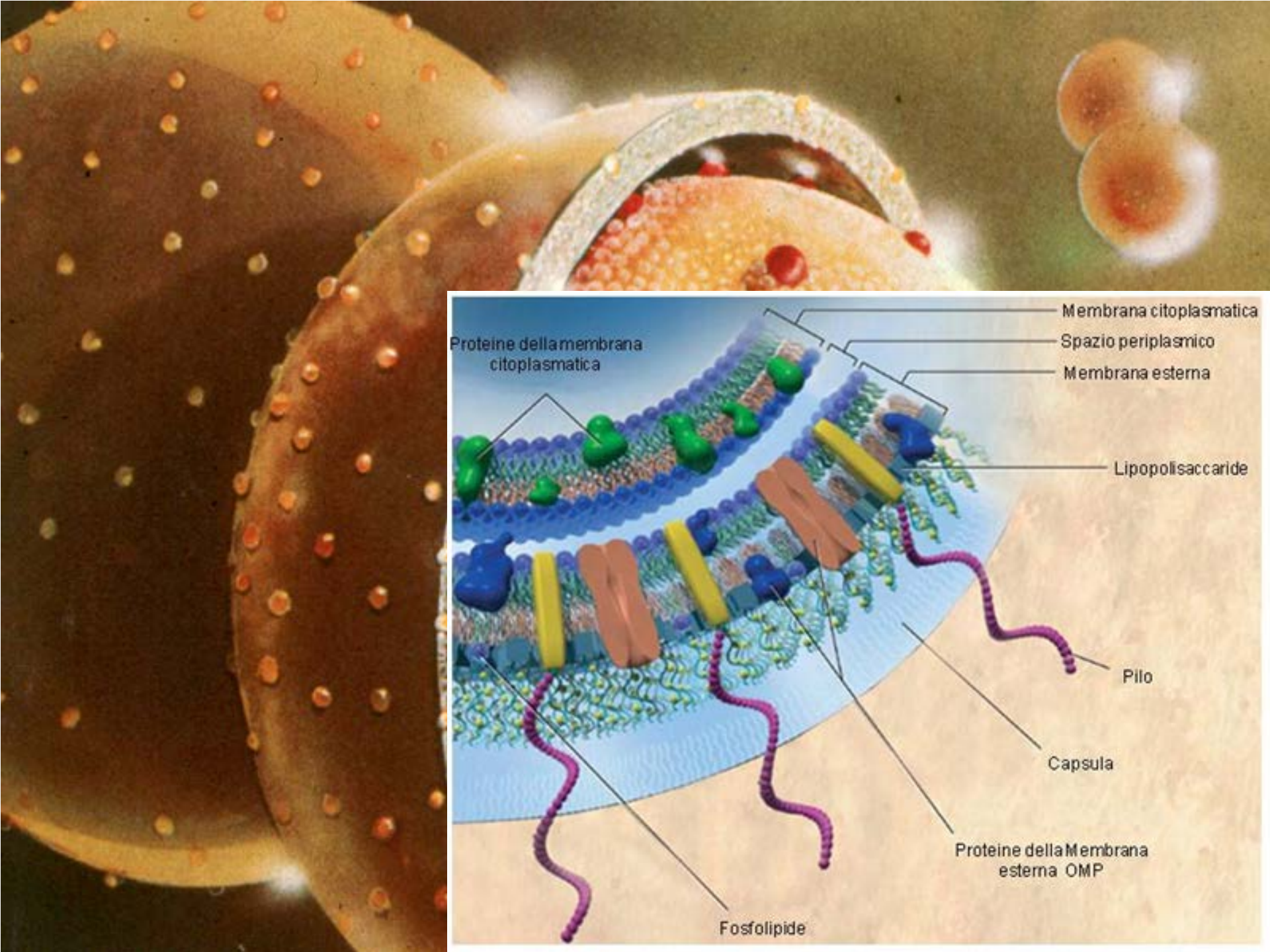
Forme intracellulari

[*Diplococcus intracellularis* (Weichselbaum A, 1887)]

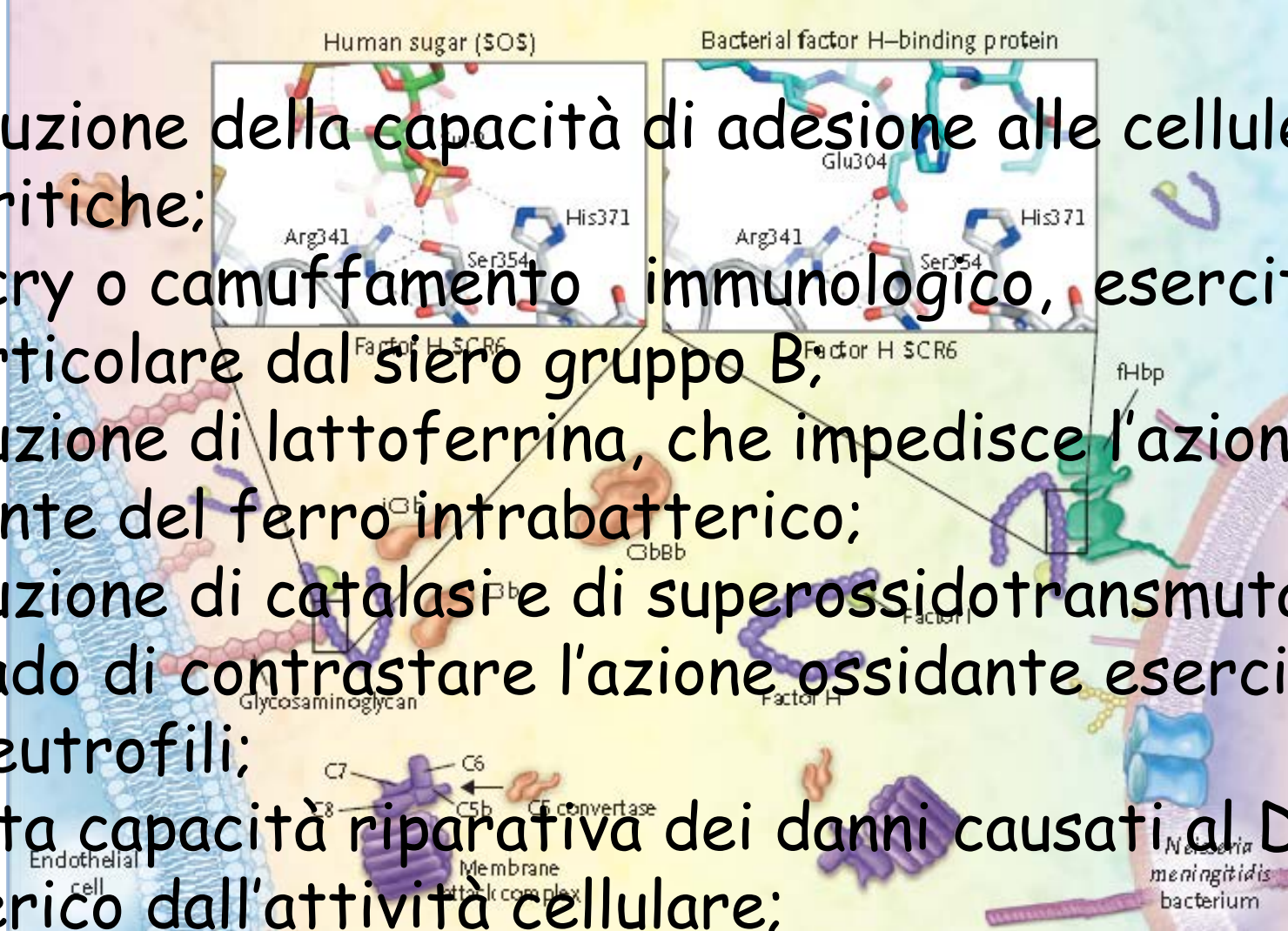
Capsula:

- di natura polisaccaridica
- principale fattore di virulenza
- complessa variabilità antigenica

13 sierogruppi,
di cui 5 patogeni
A, B, C, W₁₃₅, Y



- diminuzione della capacità di adesione alle cellule dendritiche;
- mimicry o camuffamento immunologico, esercitato in particolare dal siero gruppo B;
- produzione di lattoferrina, che impedisce l'azione chelante del ferro intrabatterico;
- produzione di catalasi e di superossidotransmutasi, in grado di contrastare l'azione ossidante esercitata dai neutrofili;
- elevata capacità riparativa dei danni causati al DNA batterico dall'attività cellulare;
- diminuita capacità di attivazione della via alternativa del complemento, principale attività di difesa innata contro i patogeni, per sottrazione del fattore H ad opera di ligandi;



In assenza di patologia respiratoria nel nasofaringe

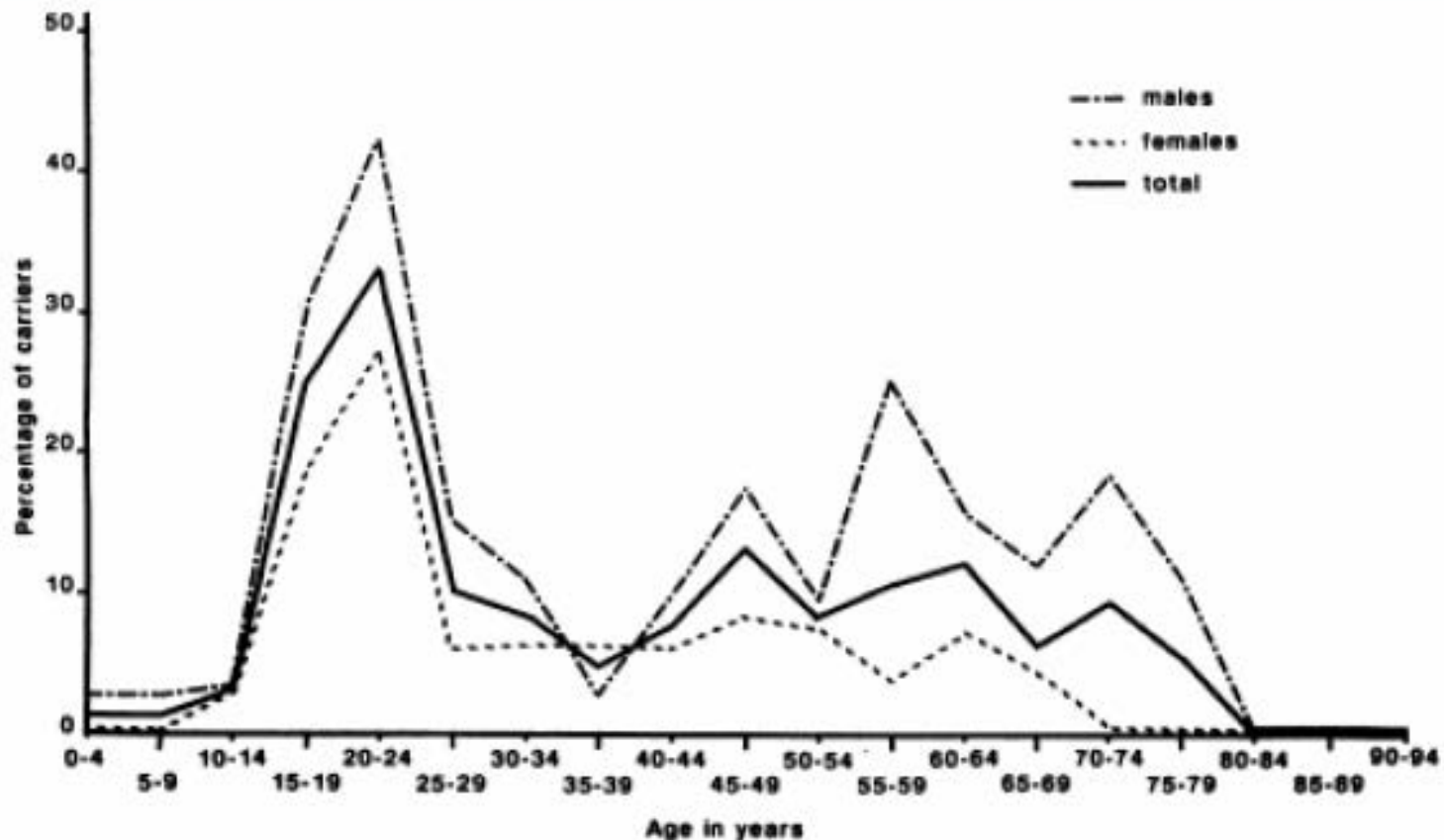
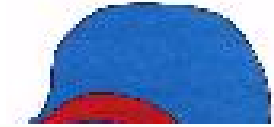
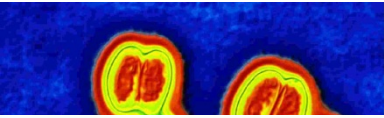
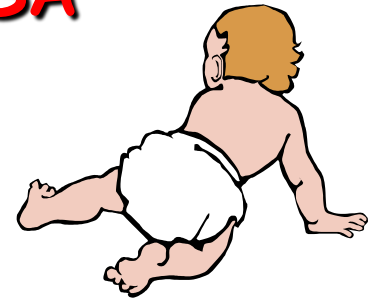


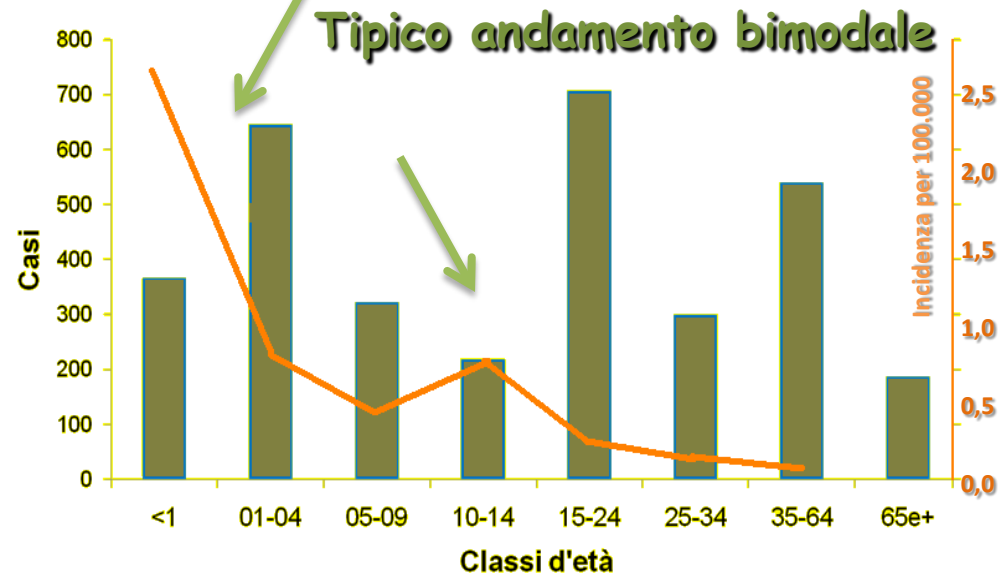
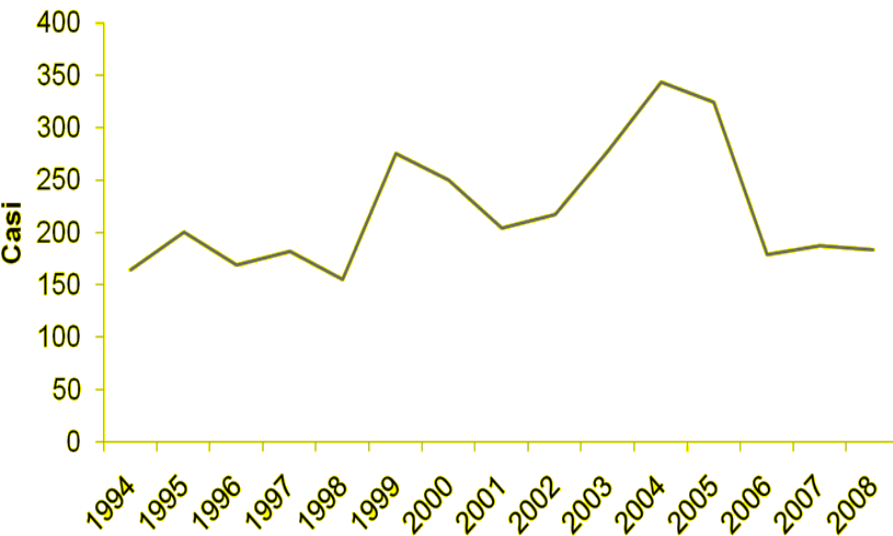
FIG. 1. Percentages of carriers of *N. meningitidis* according to age among males, females, and all participants in a random sample of the Norwegian population.

Aspetti epidemiologici (età)

Età infantile la più colpita da infezione meningococcica, con tassi di incidenza di malattia al 4°-6° mese di vita variabili tra valori di 16/100.000 negli USA a valori di 50/100.000 in UK (epoca pre-vaccinazione di massa)

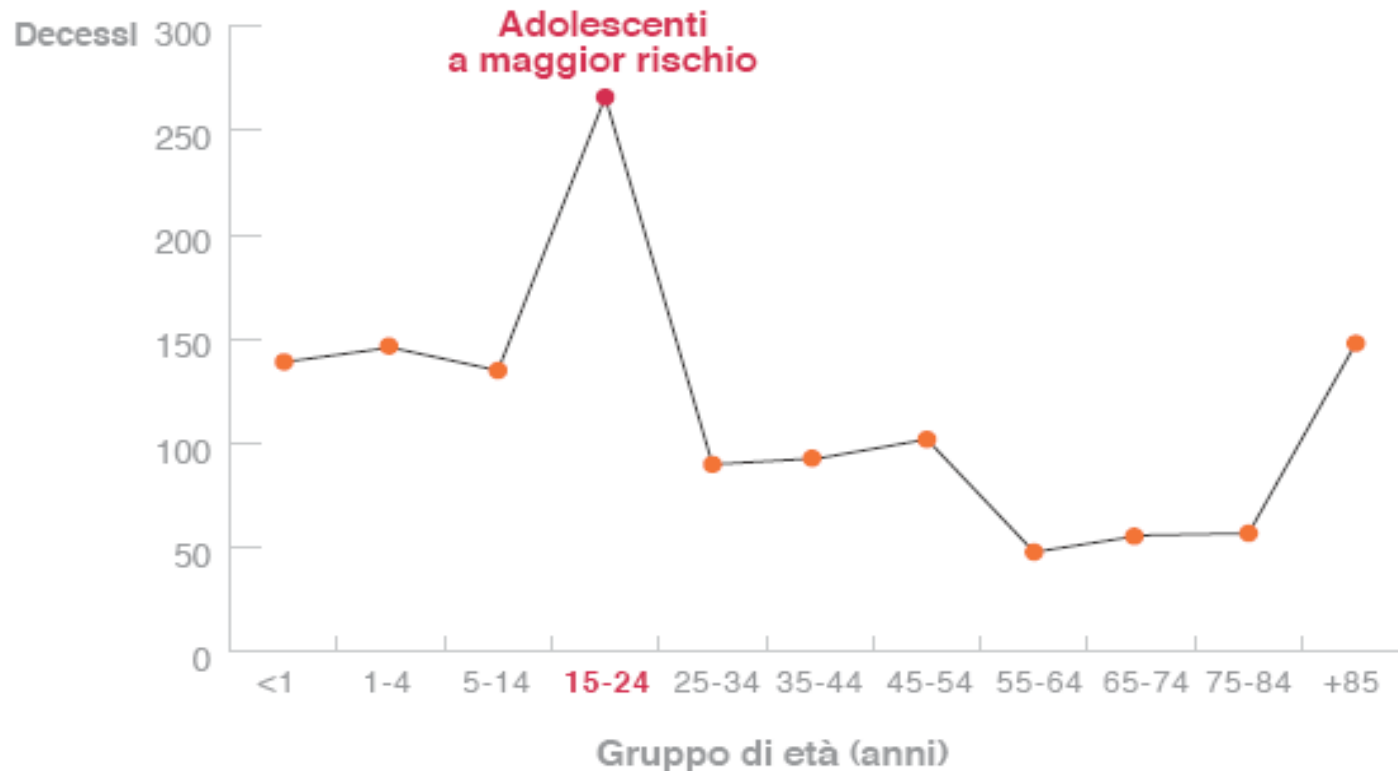


Andamento Italia

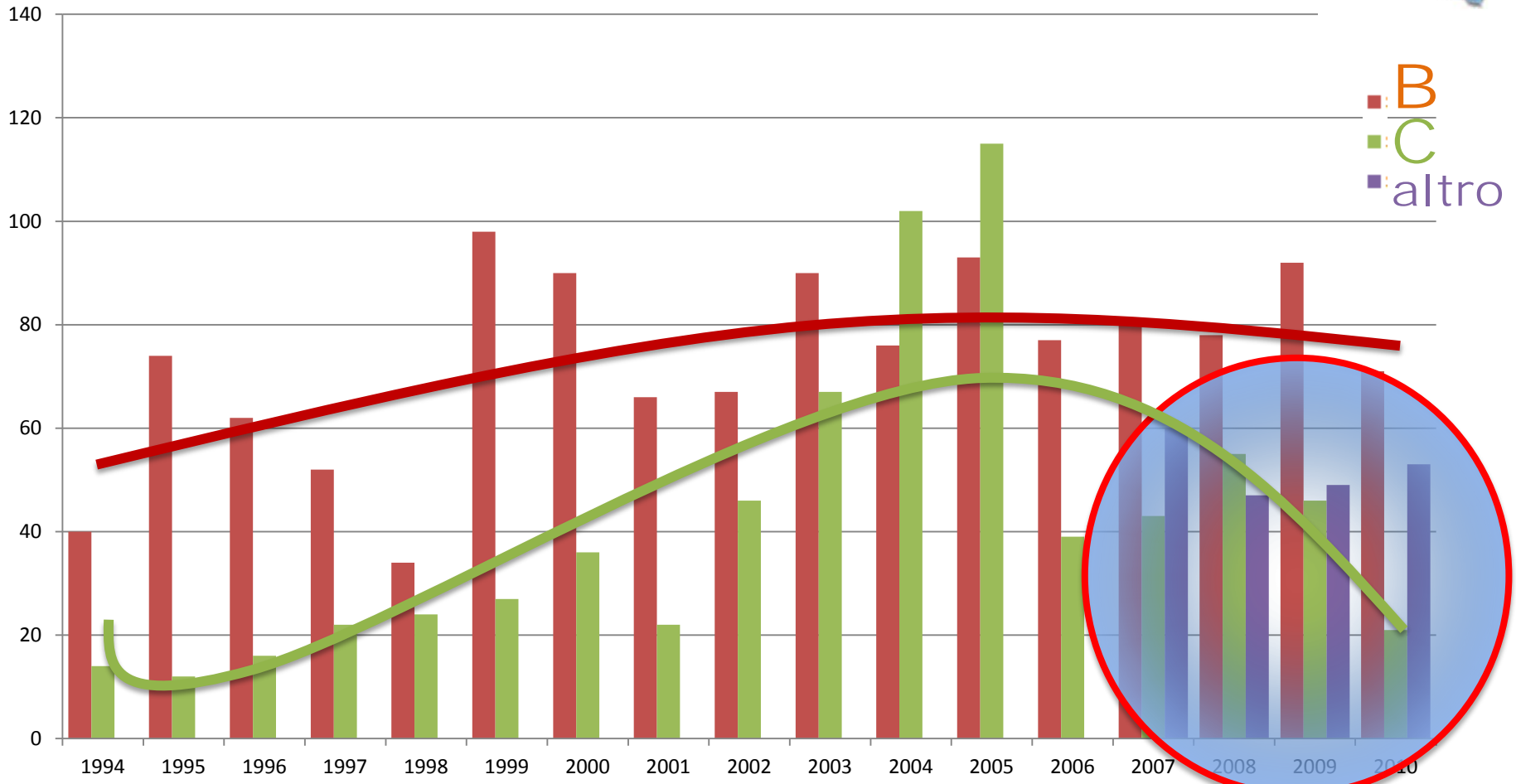


Quasi un quarto delle infezioni meningococciche negli adolescenti ha un esito fatale

Letalità età-specifica da malattia meningococcica negli Stati Uniti, 1997-2001^{5,14}



Distribuzione dei sierogruppi di meningococco negli anni in Italia



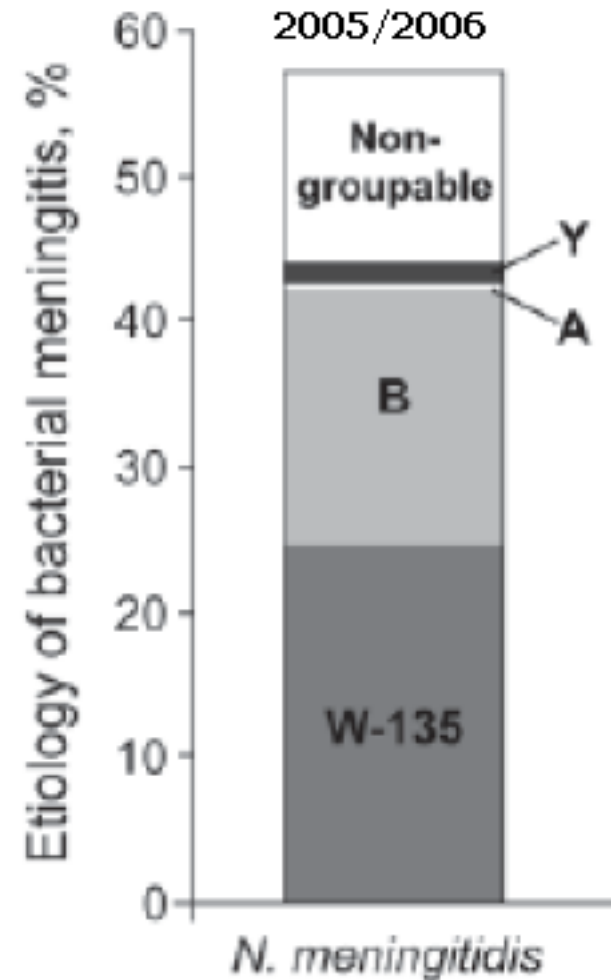
Cambiamento del pattern epidemiologico in Turchia

Nel 1990

- **il sierogruppo C era quello prevalente**

dal 2000

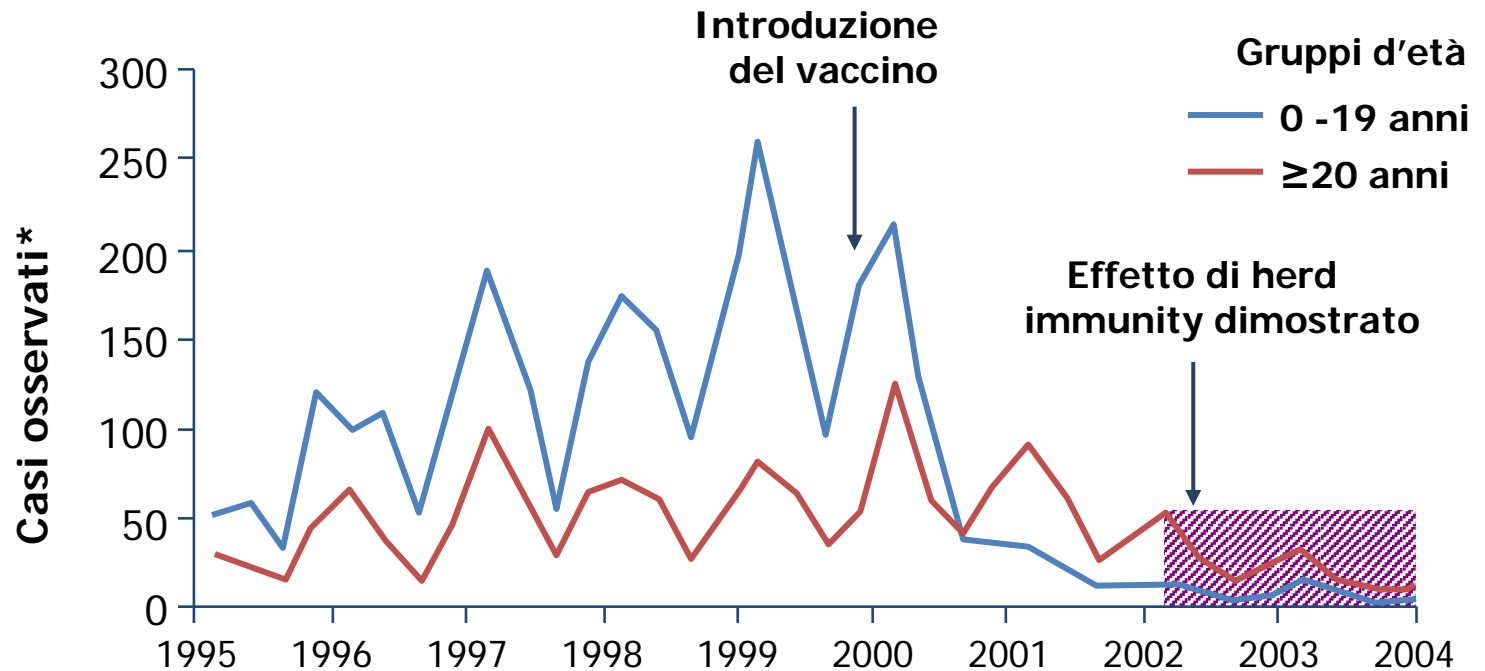
- **A seguito dell'epidemia di W135 associata al pellegrinaggio il C è praticamente sparito sostituito dal W-135**



Take home messages epidemiologici

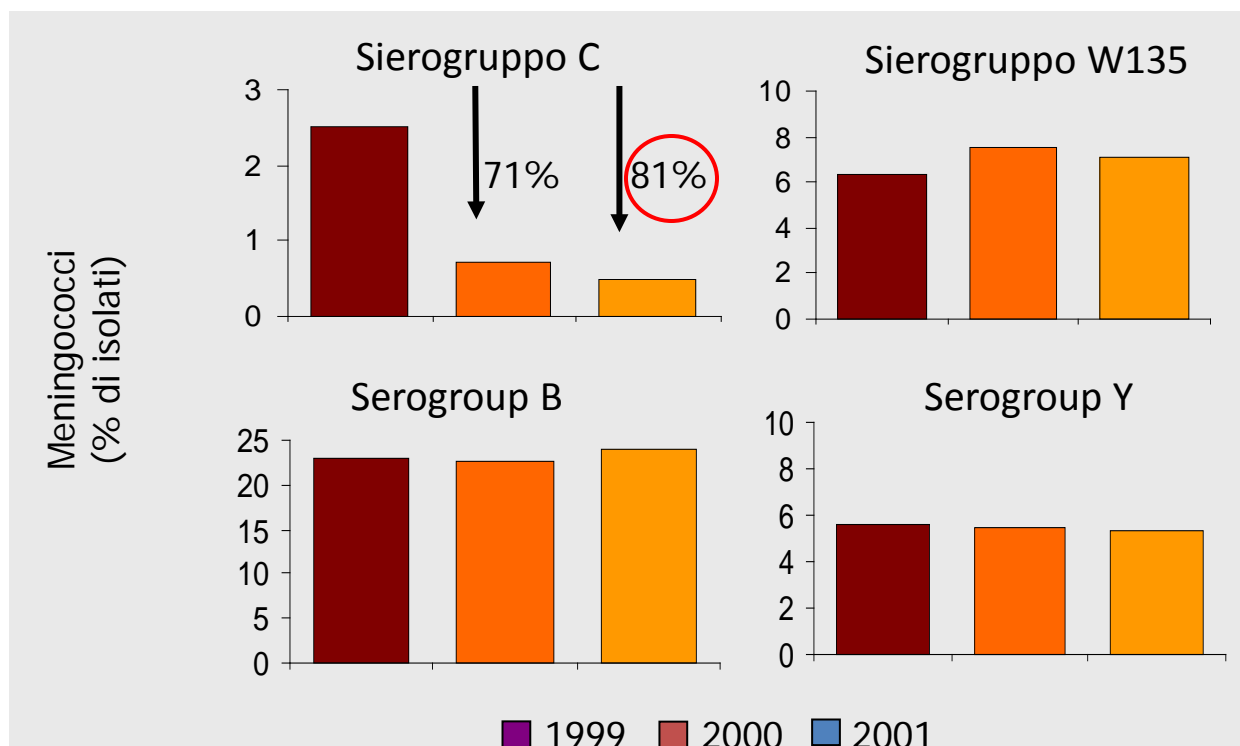
- La distribuzione dei sierogruppi **varia nello spazio** sia a livello globale che regionale,
- la distribuzione dei sierogruppi **varia nel tempo**
- L'incidenza della malattia meningococcica è **massima nei neonati**
- **Gli adolescenti** rappresentano il principale serbatoio nella popolazione e fra di essi la letalità è elevata

Cosa possiamo aspettarci da un vaccino MenC coniugato?



Oltre all'effetto diretto sui vaccinati, una riduzione delle infezioni nella popolazione non vaccinata del 67%

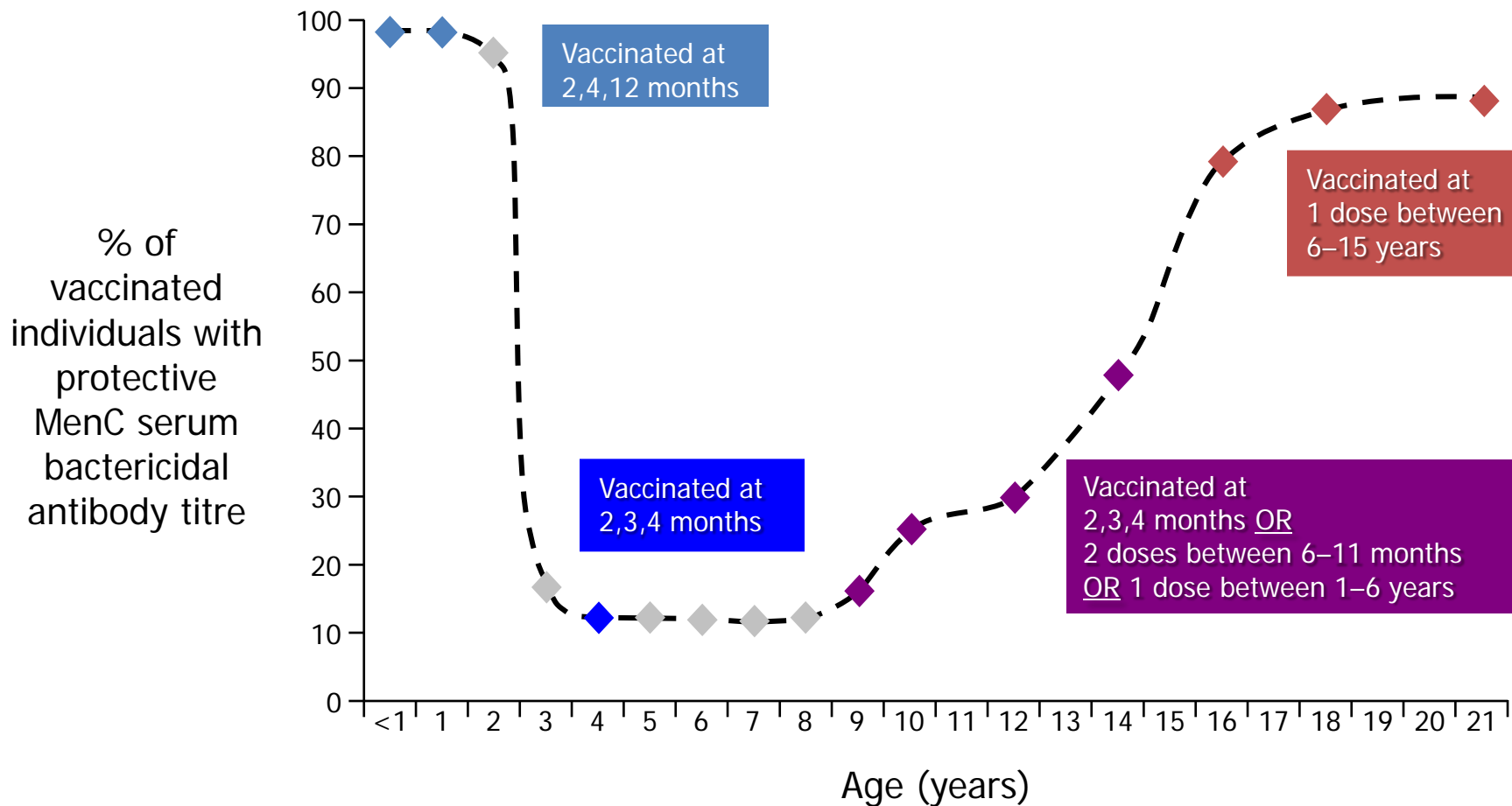
Stato di Portatore: Diminuzione del carriage a seguito di vaccinazione contro sierogruppo C con vaccino coniugato (UK)



- Diminuendo il numero di portatori diminuisce il rischio di diffondere la malattia meningococcica
- Gli adolescenti hanno un tasso di portatore del **18%** (categoria che più contribuisce alla propagazione del meningococco)

Primed Infants Need a Booster Dose to Provide Persistent Levels of Protective Antibody Titers Later in Life

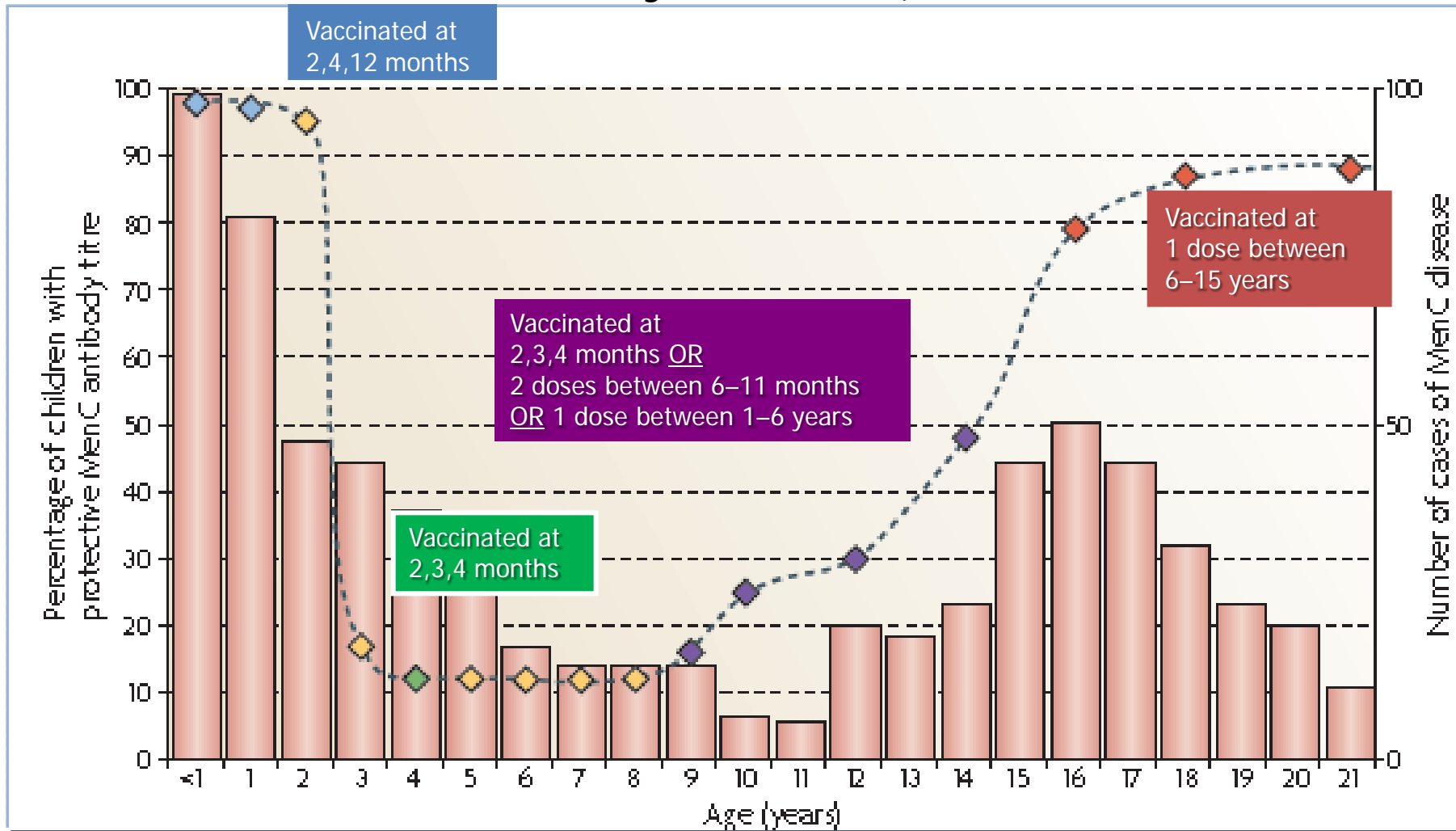
England and Wales, 2008



*Blue=SBA titer $\geq 1:4$ (human complement assay); Green, Purple, Red=SBA titer $\geq 1:8$ (rabbit complement assay); Grey=extrapolated data.

Primed Infants Need a Booster Dose to Provide Persistent Levels of Protective Antibody Titers Later in Life

England and Wales, 2008



*Blue=SBA titer $\geq 1:4$ (human complement assay); Green, Purple, Red=SBA titer $\geq 1:8$ (rabbit complement assay); Grey=extrapolated data. Bar: MenC cases in 1998-1999

Pollard AJ, et al. *Nat Rev Immunol.* 2009;9:213-220.



....Recommendations for Use of Meningococcal Conjugate Vaccines.... (ACIP)

Weekly

January 28, 2011 / 60(03);72-76

Weekly

August 5, 2011 / 60(30);1018-1019



agli adolescenti



una dose a 11-12 aa
dose booster a 16 aa

2-54 aa a rischio:

- Deficit del complemento
- Asplenia anatomica o funzionale
- Adolescenti con infezione da HIV



2 dosi a distanza di 2
mesi

Bambini viaggiatori
o residenti
in aree endemiche
o epidemiche



una dose



UK - Green Book

(aggiornamento luglio 2010 tabella pag 247)

Raccomandazione

Vaccino meningococcico quadrivalente		
età	Vaccino coniugato (Menveo)	Vaccino polisaccaridico
Bambini sotto l'anno di età	“off label” <input type="checkbox"/> Prima dose (0.5 ml) <input type="checkbox"/> Seconda dose (0.5 ml) a distanza di un mese	Non raccomandato
Bambini 1- 5 anni di età	“off label” <input type="checkbox"/> singola dose (0.5 ml)	Non raccomandato
Bambini 5 -10 anni di età	“off label” (ma da preferire) <input type="checkbox"/> singola dose (0.5 ml)	Singola dose (0.5 ml)
Bambini sopra gli 11 anni di età e adulti	(da preferire) <input type="checkbox"/> singola dose (0.5 ml)	Singola dose (0.5 ml)

Regione Basilicata

- ❑ **Schedula vaccinale pediatrica**
 - 13° mese : offerta attiva e gratuita di 1 dose vaccino di monovalente Men C coniugato
 - 14° anno di età : offerta attiva e gratuita di 1 dose vaccino di tetravalente Men ACYW₁₃₅ coniugato

- ❑ **Offerta attiva e gratuita alle Categorie a rischio**
 - *Asplenia funzionale o anatomica*
 - *Talassemia e anemia falciforme*
 - *Malattie da alterazione della cascata da complemento*
 - *Immunodepressione (i.e trapianti d'organo o terapia anti-neoplastica, compresa corticosteroidea ad alte dosi)*
 - *Altre (come soggetti affetto da diabete, soggetti affetti da HIV , immunodeficienze congenite)*

- ❑ **Viaggiatori**

IL PIANO NAZIONALE VACCINI 2012-2014

Vaccino	Nascita	3° mese	5° mese	6° mese	11° mese	13° mese	15° mese	5-6 anni	11-18 anni	>65 anni	Ogni 10 anni
DTPa		DTPa	DTPa		DTPa			DTPa ¹	dTpa		dT ²
IPV		IPV	IPV		IPV			IPV			
HBV	HBV ³	HBV	HBV		HBV						
Hib		Hib	Hib		Hib						
MPR						MPR		MPR	MPR ⁴		
PCV		PCV	PCV		PCV						
Men C						Men C ⁵			Men C ⁵		
HPV									HPV ⁶ (3 dosi)		
Influenza										Influenza	
Varicella									Var ⁷ (2 dosi)		

Take home messages vaccini disponibili

I vaccini meningococcici coniugati sono

- immunogenici e ben tollerati
- inducono protezione di gruppo
- riducono lo stato di portatore

L'epidemiologia attuale suggerisce l'uso di un vaccino antimeningococcico coniugato C nell'infanzia ed uno tetravalente coniugato ACW135Y negli adolescenti e nelle categorie a rischio di tutte le età

Conclusioni (I)

- L'efficacia della memoria immunologica nel prevenire i casi clinici dipende dal microrganismo, dall'ospite e dall'epidemiologia della malattia
- Vi sono casi in cui è necessario un titolo anticorpale protettivo (Tetano)
- Vi sono malattie per le quali la memoria immunologica sembra sufficiente (HBV)
- Vi sono malattie per le quali il fenomeno appare in equilibrio fra titoli anticorpali e memoria immunologica (HPV)
- Vi sono malattie per le quali sembrano necessarie entrambi le componenti (Meningococco)
- I vaccini coniugati contro meningococco C hanno dimostrato un'elevata efficacia sul campo nel prevenire le infezioni invasive sia nei vaccinati che in soggetti non immunizzati, grazie al fenomeno della protezione di gruppo

Conclusioni (II)

- Una vaccinazione universale dell'infanzia con una singola dose nel corso del 2 anno di vita ed una dose, preferibilmente con tetravalente coniugato, nell'adolescenza sembrerebbe la scelta più opportuna
- La protezione è ottenibile solo attraverso tutte e tre le caratteristiche immunologiche inducibili con una vaccinazione per mezzo di vaccini meningococcici polisaccaridici coniugati: la memoria immunologica, l'herd protection ed il titolo anticorpale protettivo
- L'aver una buona memoria immunologica infatti non è di per sé sufficiente ad eliminare il rischio di malattia invasiva, in quanto la risposta delle cellule B richiede almeno 5-7 giorni per attivarsi in maniera completa
- L'accumularsi di nuove evidenze epidemiologiche porterà presumibilmente all'allargamento delle indicazioni d'uso di tali preparati nel prossimo futuro, ma un richiamo in età adolescenziale per chi è stato vaccinato nell'infanzia appare la scelta corretta

