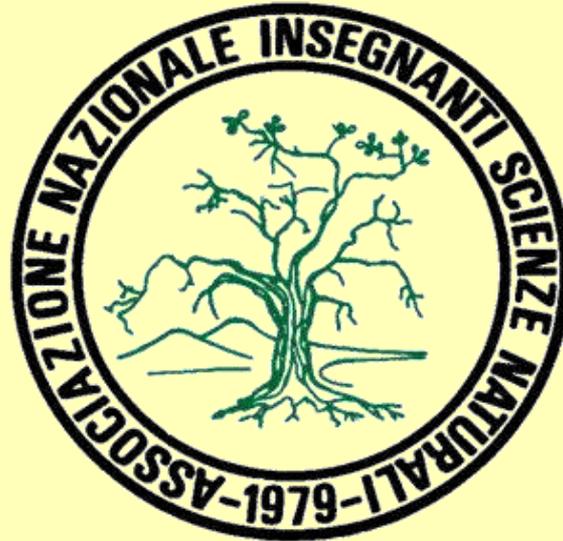


Associazione ISSA

Seminario di formazione



Dal sistema immunitario al SARS-CoV-2

Prof. Vincenzo Boccardi

Specialista in Microbiologia

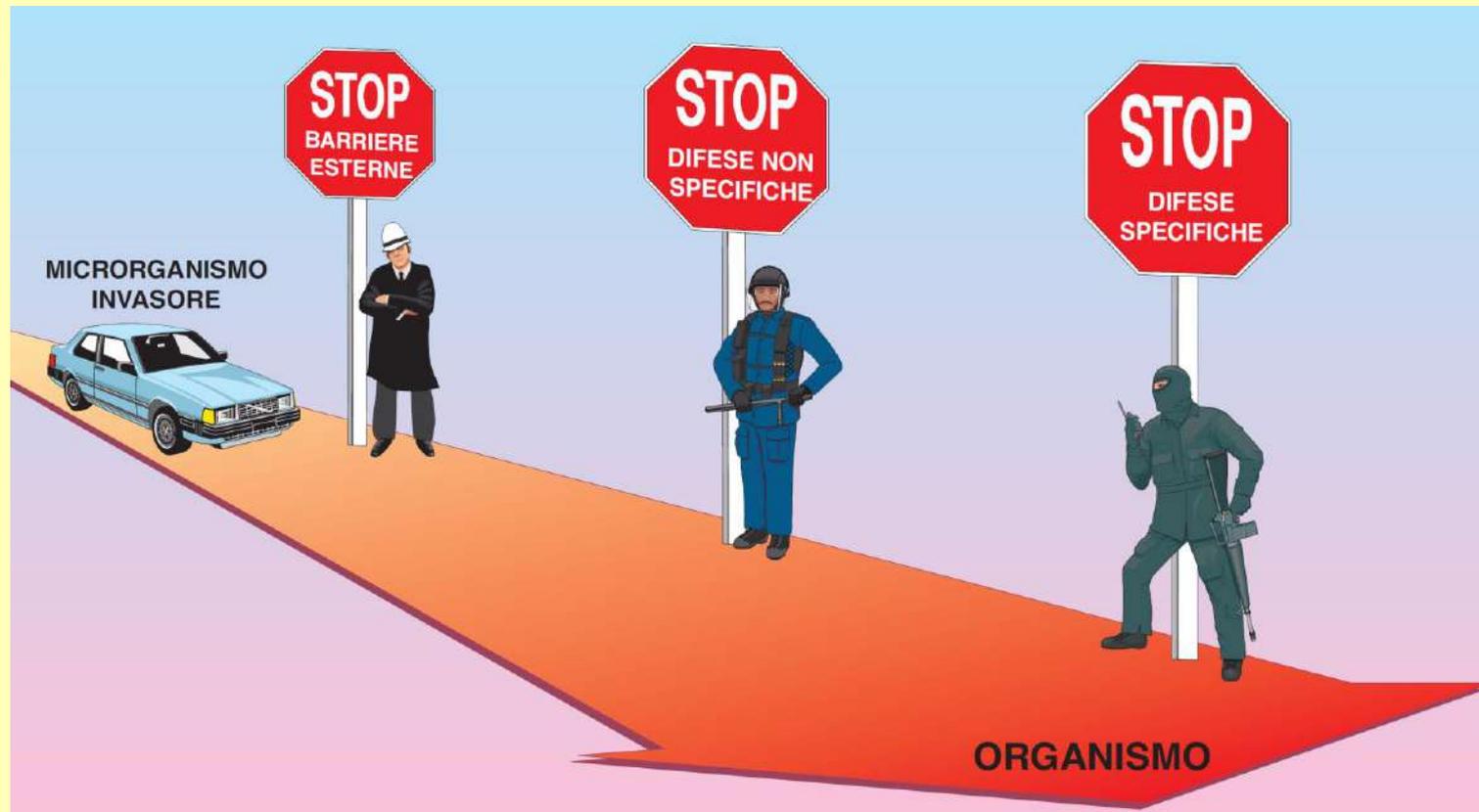
Dirigente Scolastico S.S.S. 1° «Pirandello Svevo» - Napoli

Responsabile Nazionale *Olimpiadi delle Scienze Naturali*

Tre linee di difesa dell'organismo

- 1° livello: **barriere esterne** (cute e mucose), che impediscono l'ingresso dei microbi nell'organismo;
- 2° livello: **difese non specifiche** (fagocitosi, processo infiammatorio, febbre), che contrastano tutti i microrganismi invasori;
- 3° livello: **difese altamente specifiche** (immunità umorale e immunità cellulare), che sono rivolte contro un singolo tipo di microrganismo.

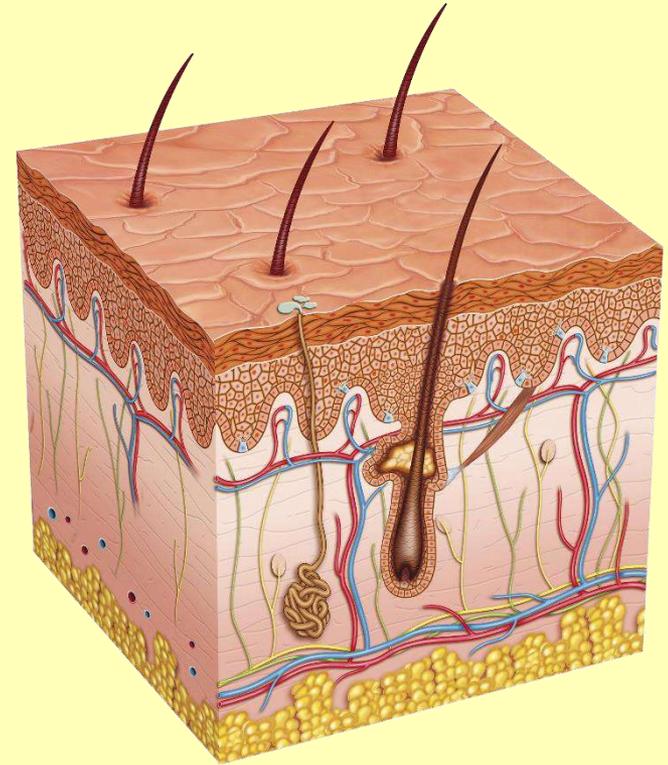
Per poter penetrare all'interno del corpo, un microrganismo deve superare tre «posti di blocco»



LE BARRIERE ESTERNE

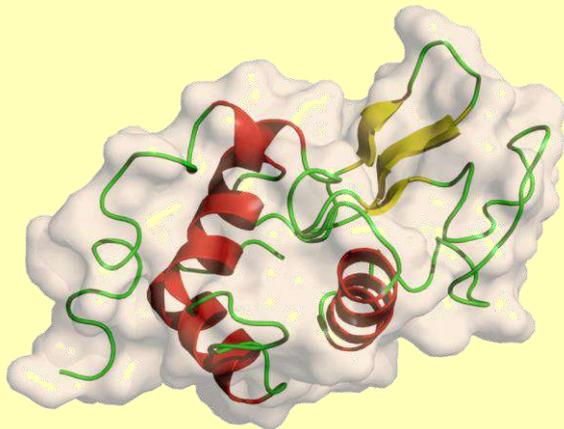
Il primo livello di difesa è costituito dalla **cute** e dalle **muose** degli apparati digerente e respiratorio, che impediscono agli agenti estranei di penetrare nell'organismo.

La cute, o pelle, è costituita esternamente da cellule epiteliali morte cheratinizzate e disidratate. L'assenza su di essa di acqua e sostanze nutritive impedisce la crescita microbica. Inoltre le secrezioni delle ghiandole sudoripare e di quelle sebacee contengono acido lattico e acidi grassi, sostanze che creano un ambiente sfavorevole allo sviluppo di batteri e funghi. Per questo motivo è importante avere cura della cute, tenendola pulita, senza ricorrere però a continui e ingiustificati lavaggi con sapone che la rendono secca e fragile, asportando il velo di sebo presente sulla sua superficie. Inoltre, è importante disinfettare e proteggere eventuali ferite, perché potrebbero essere una via d'ingresso nell'organismo per i microbi.

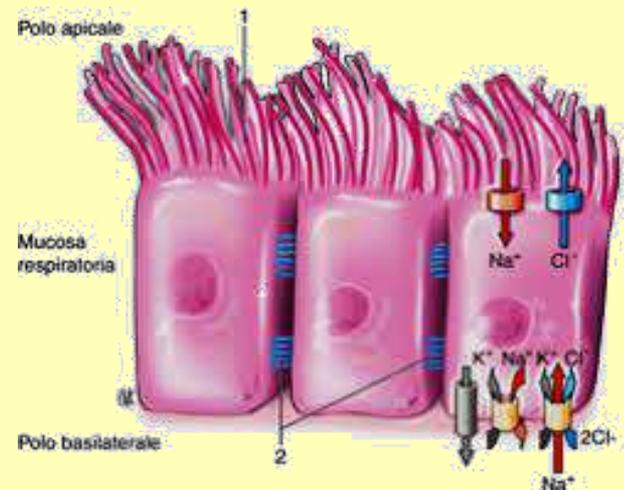
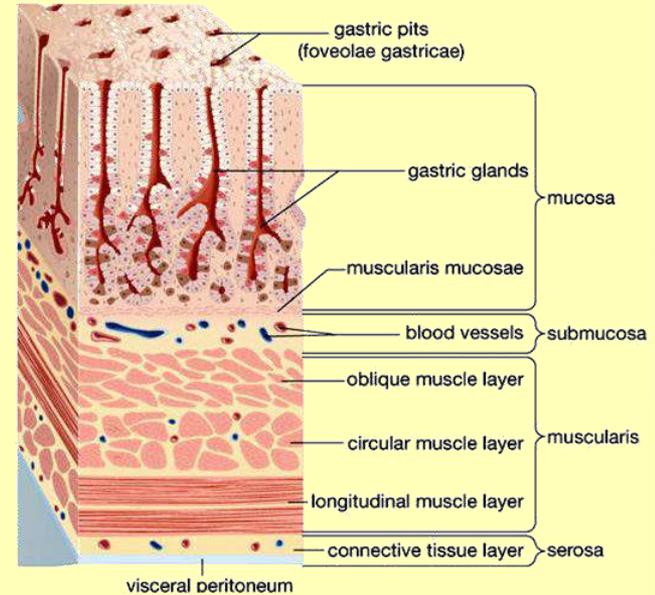


LE BARRIERE ESTERNE

Anche le mucose rappresentano un'efficace linea difensiva; infatti il muco che secernono contiene sostanze ad azione antibatterica, come il **lisozima**, che agisce sulle pareti batteriche scindendo il peptidoglicano, una complessa molecola di natura proteica e polisaccaridica, di cui sono costituite. Nell'apparato respiratorio il muco stesso è in grado di inglobare i microrganismi estranei, che sono poi convogliati verso l'esterno dalle ciglia che rivestono la superficie della mucosa. Inoltre l'acidità del succo gastrico rappresenta uno sbarramento abbastanza efficace alla progressione dei microbi ingeriti con gli alimenti.



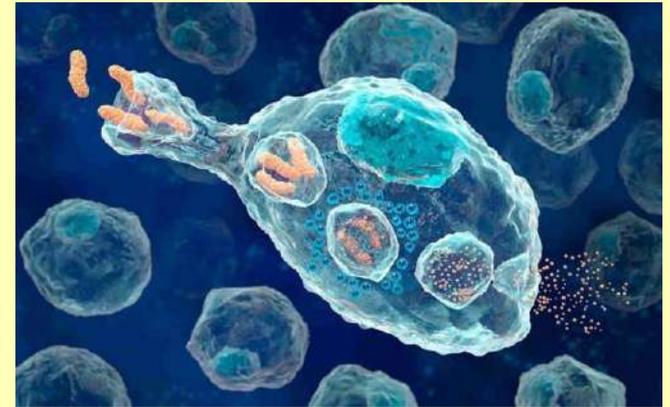
Lisozima



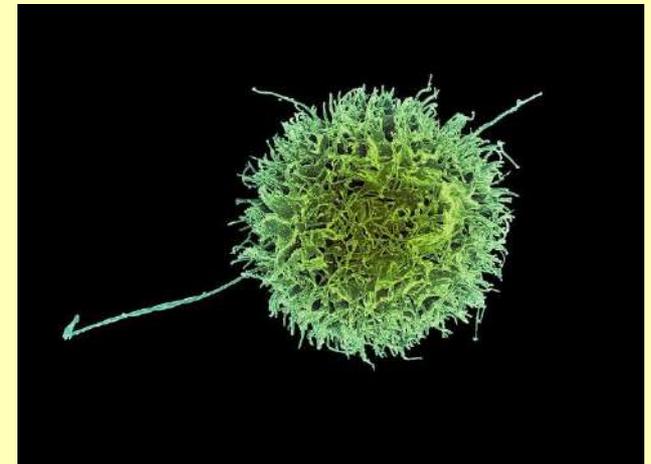
Le difese non specifiche

LA FAGOCITOSI

I microrganismi che riescono a oltrepassare la prima linea di difesa dell'organismo ne incontrano una seconda costituita principalmente dai **granulociti neutrofili** e dai **macrofagi**, globuli bianchi presenti nel liquido intercellulare, provenienti dalla circolazione sanguigna e da quella linfatica. Essi sono specializzati nella **fagocitosi** dei microrganismi: dopo averli inglobati nei fagosomi li demoliscono grazie agli enzimi idrolitici contenuti nei loro lisosomi. Quando invece una cellula viene infettata da un virus, dalla superficie della sua membrana sporgono le proteine virali che, in questo caso, vengono riconosciute da particolari globuli bianchi, le **cellule natural killer**. Esse aderiscono esternamente alla cellula infettata e secernono delle proteine che formano ampi pori nella sua membrana plasmatica distruggendola.



Un macrofago. I macrofagi secernono **citochine** ad attività proinfiammatoria e presentano l'**antigene** ai **linfociti T helper**.

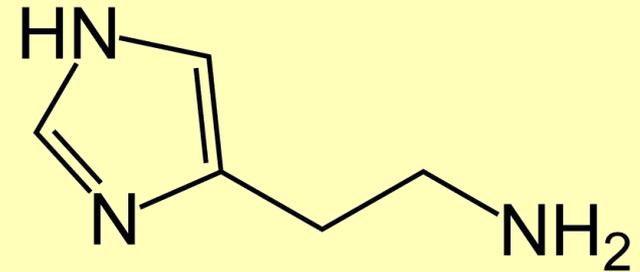


Un **linfocita NK**



IL PROCESSO INFIAMMATORIO

Tra le difese non specifiche un ruolo chiave è svolto dal **processo infiammatorio**, una complessa reazione da parte di un tessuto vascolarizzato in risposta a uno stimolo lesivo (Figura 2). Esso ha lo scopo di rendere inefficaci o di distruggere fattori nocivi di natura chimica, fisica e biologica, e successivamente di riparare eventuali danni subiti dai tessuti colpiti. Quando la cute o una mucosa vengono lesionate, come ad esempio in seguito a una ferita, le cellule della zona danneggiata liberano una serie di sostanze chimiche, tra le quali l'**istamina**, che fanno aumentare in quell'area il flusso di sangue e la permeabilità dei capillari. Tali sostanze attraggono i globuli bianchi, che si accumulano nella zona lesa e iniziano a fagocitare attivamente batteri e frammenti di tessuto degenerato. Dopo un certo numero di batteri ingeriti, i globuli bianchi muoiono, formando il **pus**. Nel frattempo la ferita si gonfia e si arrossa e si formano coaguli di sangue che chiudono i vasi danneggiati e rivestono la ferita, proteggendola.

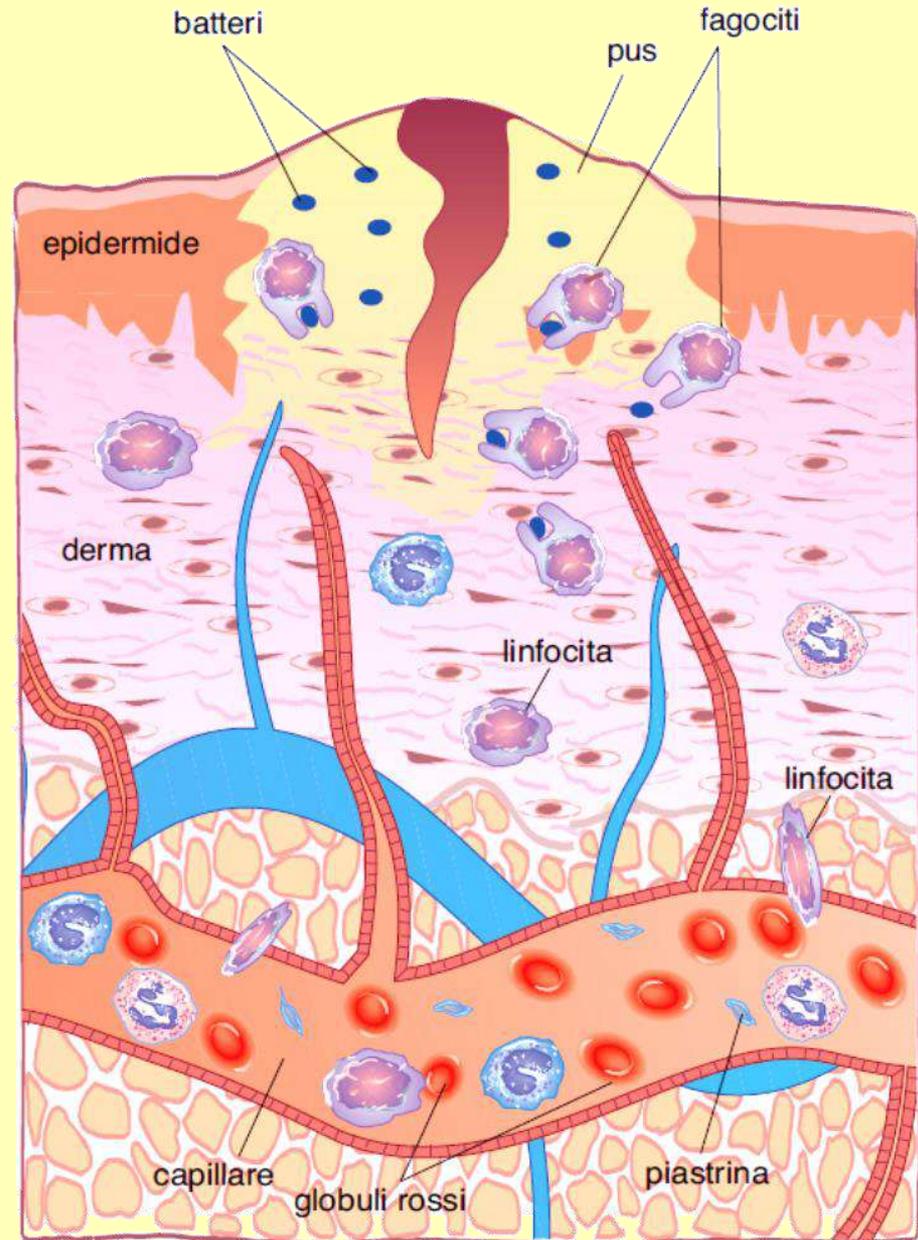
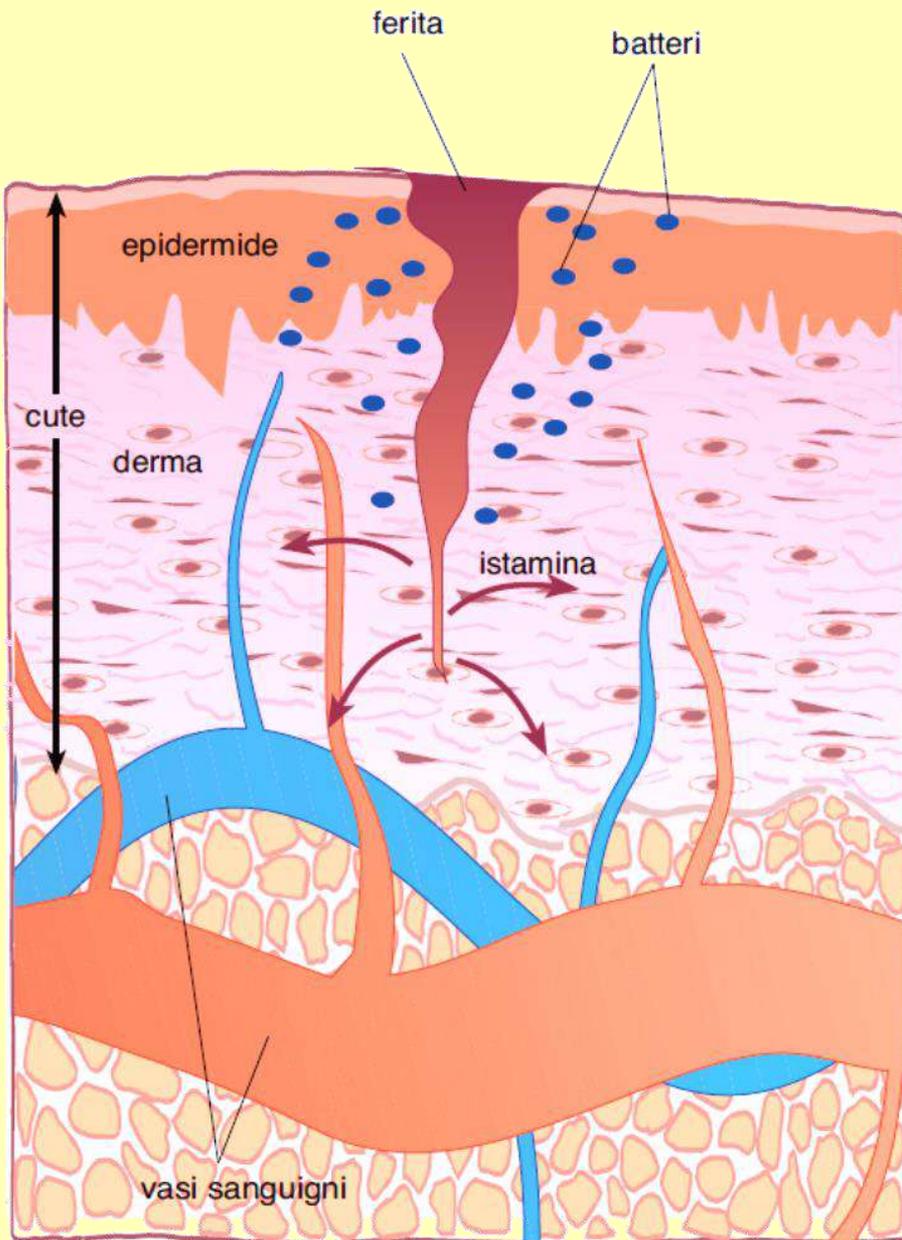


Curiosità

I sintomi dell'infiammazione

L'infiammazione si manifesta, di regola, con quattro sintomi classici: **arrossamento** e **calore**, per l'aumentato afflusso ematico nella zona colpita rispetto alle zone adiacenti, dovuto alla dilatazione dei vasi **tumefazione**, provocata dall'accumulo di liquido che fuoriesce dai vasi sanguigni (essudato), ricco di granulociti neutrofili e di macrofagi, in conseguenza dell'alterazione della permeabilità dei capillari presenti nell'area infiammata **dolore**, causato dalla stimolazione delle terminazioni nervose.

IL PROCESSO INFIAMMATORIO



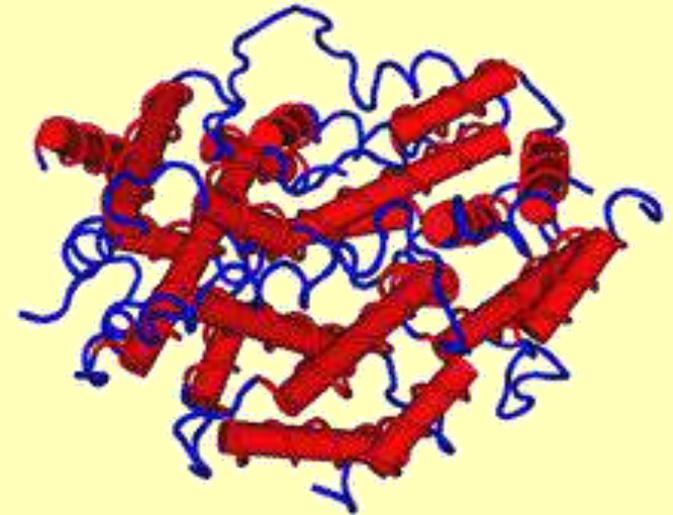
LA FEBBRE

Se anche la risposta infiammatoria è debellata dai microrganismi aggressori, questi ultimi hanno via libera per invadere i diversi distretti del corpo. In tal caso l'organismo reagisce con la **febbre** che, contrariamente a quanto si crede, non fa parte delle armi del microrganismo aggressore. Alcuni globuli bianchi del sangue rispondono all'infezione riversando nel sangue un vero e proprio ormone che agisce a livello ipotalamico, dove ha sede il centro di regolazione della temperatura. Tale centro è un vero e proprio "termostato", che normalmente è tarato intorno ai 36,6 °C e che viene ora regolato su una temperatura di qualche grado più alta. La febbre svolge il duplice effetto di ostacolare la crescita batterica e di stimolare le cellule del sistema immunitario.



L'INTERFERONE

Un'ultima sostanza, attiva unicamente contro le infezioni virali, è l'**interferone**, una proteina che agisce in modo aspecifico, la cui produzione è incrementata dalla febbre. Quando una cellula è invasa da un virus, libera interferone che si lega, per mezzo di particolari recettori, sulla membrana delle cellule vicine. Tale legame le stimola a produrre enzimi antivirali che agiscono inibendo la traduzione dell'RNA messaggero del virus in proteine (Figura 3). L'interferone fino a poco tempo fa era disponibile solo in piccolissime quantità, poiché doveva essere estratto da tessuti infettati con virus; oggi invece può essere prodotto in quantità molto maggiori grazie alla tecnologia del DNA ricombinante.



Interferone γ umano

Le citochine

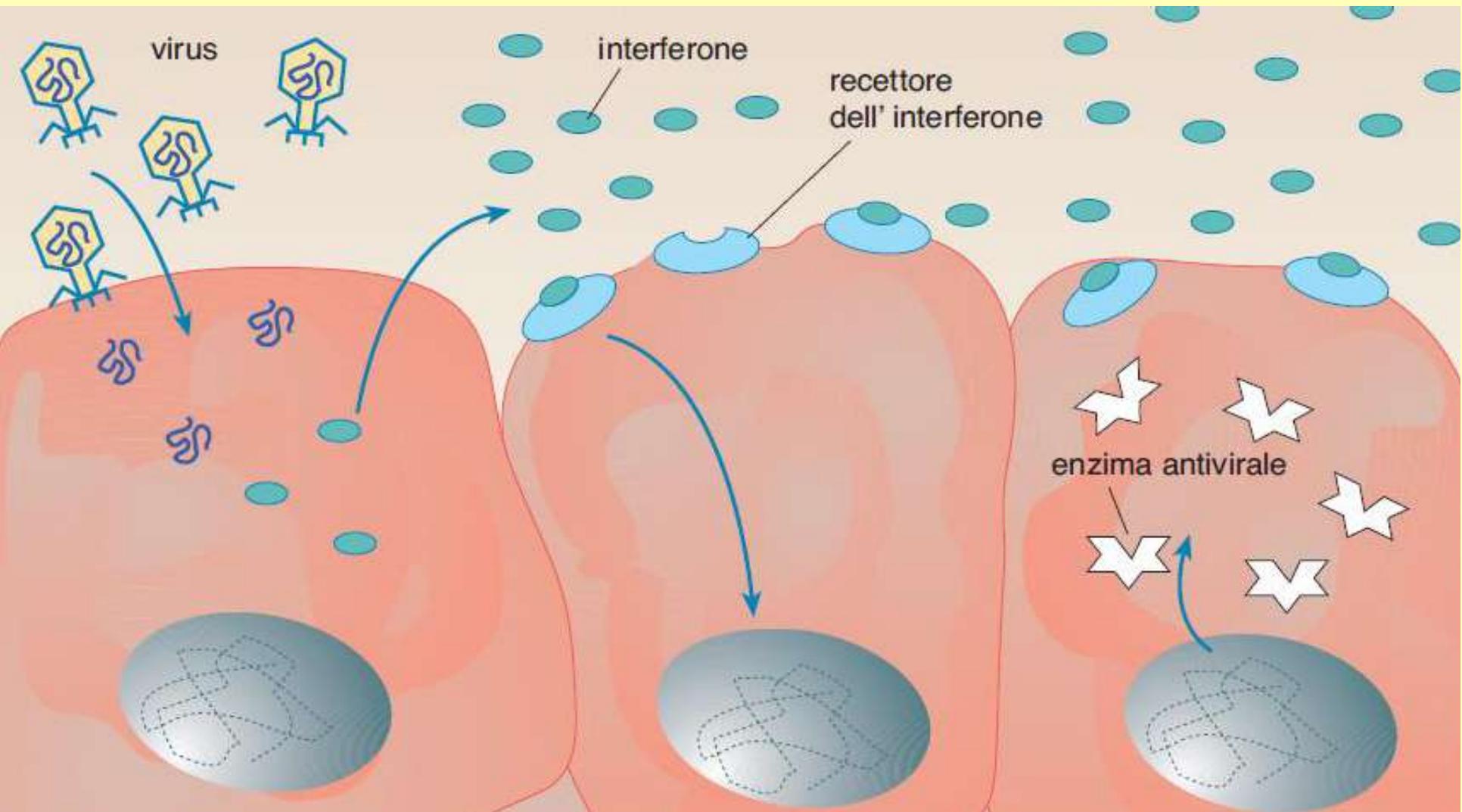
Piccole molecole di natura proteica, capaci di legarsi a specifici recettori posti sulla membrana e deputate a fornire istruzioni precise alle cellule. Per questo loro ruolo vengono definite “*parole molecolari*”.

Le citochine vengono prodotte da diversi tipi di cellule e una volta libere nell'organismo comunicano sia con le cellule adiacenti, sia con quelle poste a distanza, sia con quelle di origine, inducendo specifiche reazioni.

Le citochine possono essere distinte in diversi gruppi quali:

- **Emopoietine**, cui appartengono fattori di crescita come l'eritropoietina e diverse interleuchine.
- **Interleuchine**
- Famiglia dei **fattori di necrosi tumorale** (TNF).
- Famiglia delle **chemochine**.
- **Interferoni**, che comunicano alla cellula la resistenza agli attacchi virali.

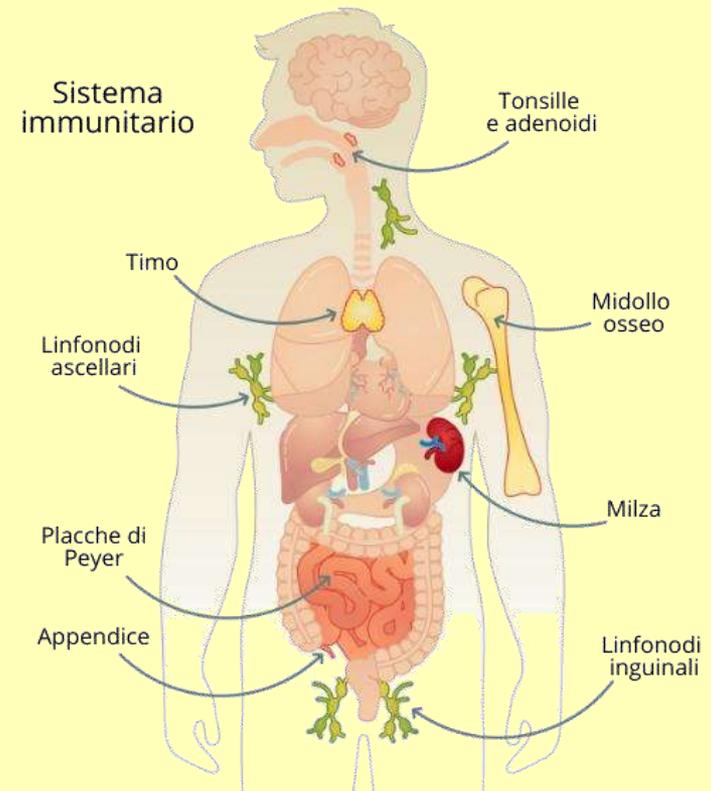
L'INTERFERONE



Le difese specifiche

IL SISTEMA IMMUNITARIO

Il **sistema immunitario** è costituito dall'insieme di cellule e di molecole che nei vertebrati sono in grado di discriminare tra ciò che è proprio (**self**) e ciò che non lo è (**non self**), eliminando le componenti estranee (**antigeni**) per mantenere l'integrità dell'organismo. Il sistema immunitario è anche in grado di individuare e neutralizzare le cellule alterate o anormali. Esso comprende i **linfociti B** e i **linfociti T** (globuli bianchi deputati alla funzione difensiva), il **sangue** e la **linfa** che li trasportano, e alcuni organi, come il **timo** e il **midollo osseo**. Altri organi, detti secondari, sono disseminati in tutto il corpo: sono la **milza**, i **linfonodi**, le **tonsille** e il **sistema linfatico del tubo digerente** (*placche del Peyer*).



La risposta del sistema immunitario contro gli agenti estranei differisce dalle altre difese del corpo per l'*elevata specificità*; esso infatti è in grado di riconoscere un particolare invasore e di predisporre una serie di mezzi di attacco specifici.

La sua azione si esplica attraverso i linfociti B e T. I primi si differenziano nel midollo osseo¹ e sono responsabili dell'**immunità umorale**, ossia mediata da particolari molecole, gli **anticorpi**, contenuti nei liquidi dell'organismo. I linfociti T si differenziano nel timo e sono responsabili dell'**immunità cellulare**, cioè mediata da cellule. In entrambi i casi la **risposta immunitaria** può essere suddivisa in **tre fasi**:

1. riconoscimento: il sistema immunitario riconosce specificamente le molecole estranee (**non self**) dell'invasore, distinguendole dalle proprie (**self**);

2. attacco: il sistema immunitario produce **anticorpi** rivolti contro le molecole dell'invasore che viene così debellato;

3. memoria: il sistema immunitario "ricorda" l'attacco subito ed è in grado di reagire molto più velocemente a un successivo attacco dello stesso invasore, impedendo future infezioni.

RICONOSCIMENTO

ATTACCO

MEMORIA

La prima fase: l'attacco 5 classi di Ig

Il sistema immunitario è in grado di riconoscere e attaccare le cellule estranee grazie a particolari molecole proteiche: gli **anticorpi**. Essi possono trovarsi liberi nel plasma, dove vengono complessivamente indicati come **immunoglobuline (Ig)**, oppure legati alla superficie dei linfociti.² Si distinguono in cinque classi: IgA, IgD, IgE, IgG, IgM (Tavola I).

IgA



La molecola di IgA è generalmente un dimero costituito da due monomeri. Le IgA abbondano nelle secrezioni dell'apparato digerente e di quello respiratorio, costituendo una prima linea difensiva a livello delle mucose. Esse sono contenute anche nel latte materno e, pur non essendo assorbite, proteggono il neonato dalle infezioni intestinali. La secrezione delle IgA è facilitata da una particolare proteina che collega insieme i due monomeri e che conferisce alla molecola la capacità di poter attraversare le mucose.

IgD



La molecola di IgD è costituita da un solo monomero. La loro funzione è ancora ignota.

IgE



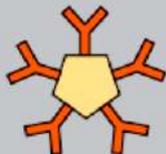
La molecola di IgE è costituita da un solo monomero. Le IgE sono responsabili delle reazioni allergiche. Esse determinano la liberazione di istamina da parte di alcune cellule (mastociti e granulociti basofili) presenti nelle mucose, scatenando la risposta allergica.

IgG



La molecola di IgG è formata da un solo monomero. Le IgG sono gli anticorpi più diffusi nel sangue. Sono gli unici anticorpi che possono attraversare la placenta, passando dalla madre al neonato.

IgM

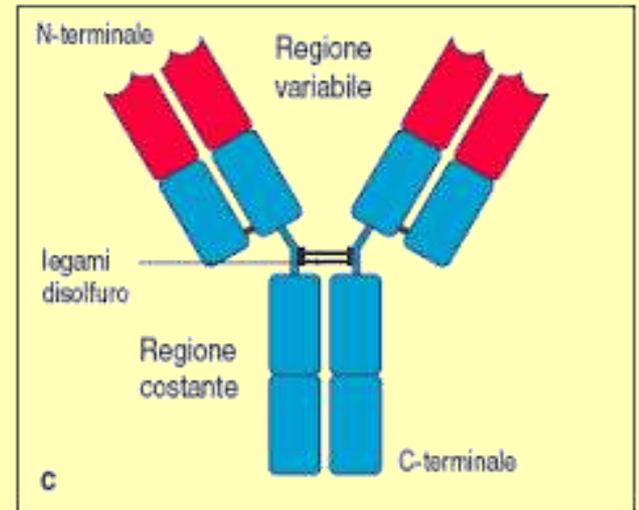


Le molecole di IgM sono costituite da cinque monomeri. Le IgM sono i primi anticorpi a essere prodotti nel corso di una risposta immunitaria. Una molecola di IgM possiede 10 siti di legame per l'antigene.

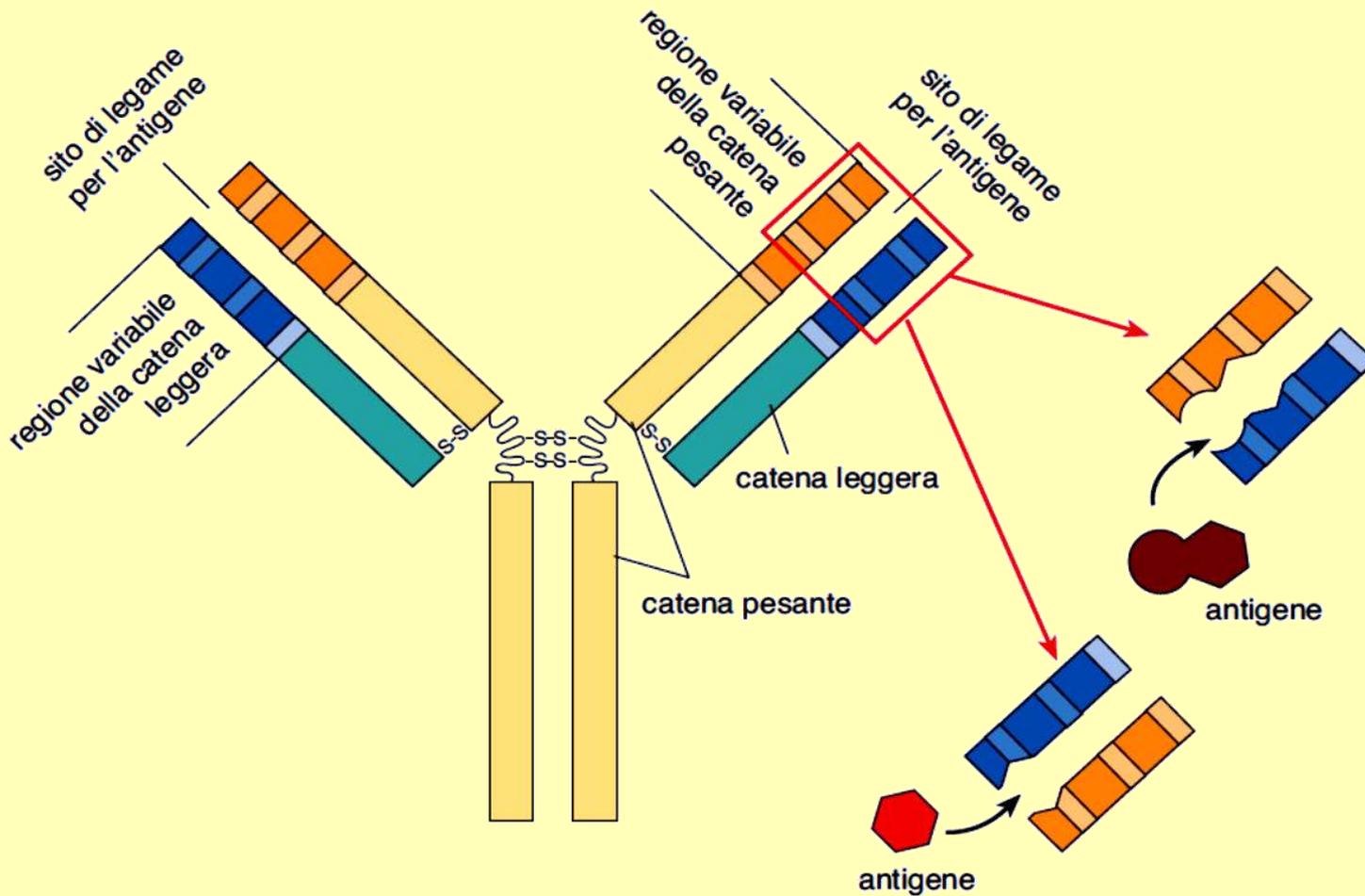
² In realtà gli anticorpi si trovano solo sulla superficie dei linfociti B. Sui linfociti T sono presenti molecole simili agli anticorpi, dette recettori T, ma costituite solo da due catene peptidiche di dimensioni pressoché uguali.

La molecola anticorpale

La struttura base degli anticorpi è formata da una molecola (Figura 4), costituita da quattro catene polipeptidiche uguali a due a due. Quelle più lunghe sono dette **catene pesanti (H)**, le altre due **catene leggere (L)**. Entrambi i tipi contengono una **regione costante**, molto simile in tutti gli anticorpi della stessa classe, e una **regione variabile**, specifica di un particolare anticorpo. Le quattro catene si uniscono sia con legami deboli sia con alcuni ponti disolfuro, dando origine a una molecola a forma di Y: il gambo è costituito da una porzione delle regioni costanti delle catene pesanti, le due braccia contengono ciascuna un sito di legame formato dalla combinazione delle regioni variabili di una catena pesante e di una leggera. Tali siti sono specifici come i siti attivi di un enzima; pertanto una molecola anticorpale può legare solo un particolare antigene. Questi ultimi sono in genere costituiti da grosse molecole, come proteine, polisaccaridi, glicoproteine e lipoproteine. Alcuni anticorpi, come le IgM e le IgA, sono formati da più monomeri legati insieme.



La molecola anticorpale



◀ **Figura 4**

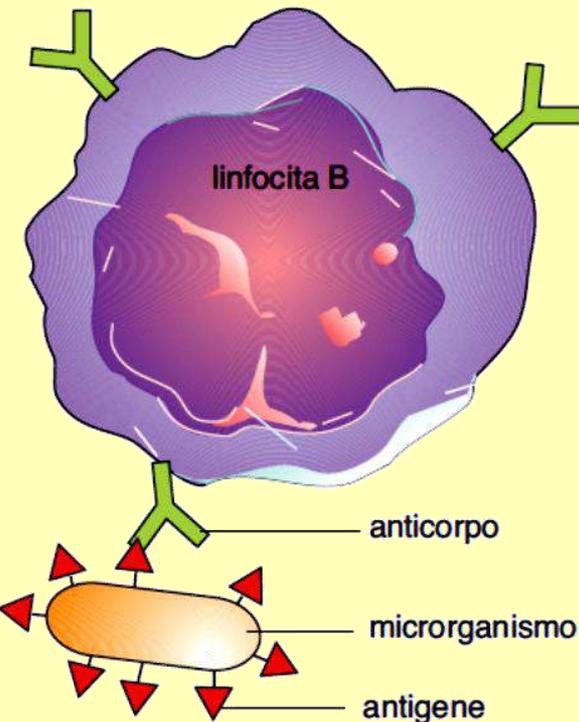
La struttura della molecola di un anticorpo. Gli anticorpi sono proteine formate da quattro catene polipeptidiche, due pesanti e due leggere, disposte a formare una Y. Le regioni variabili delle quattro catene formano all'estremità dei due bracci due siti di legame per l'antigene. Poiché tali regioni hanno una composizione in amminoacidi, e quindi una conformazione che varia da anticorpo ad anticorpo, i siti di legame sono altamente specifici.

Una molecola, due funzioni

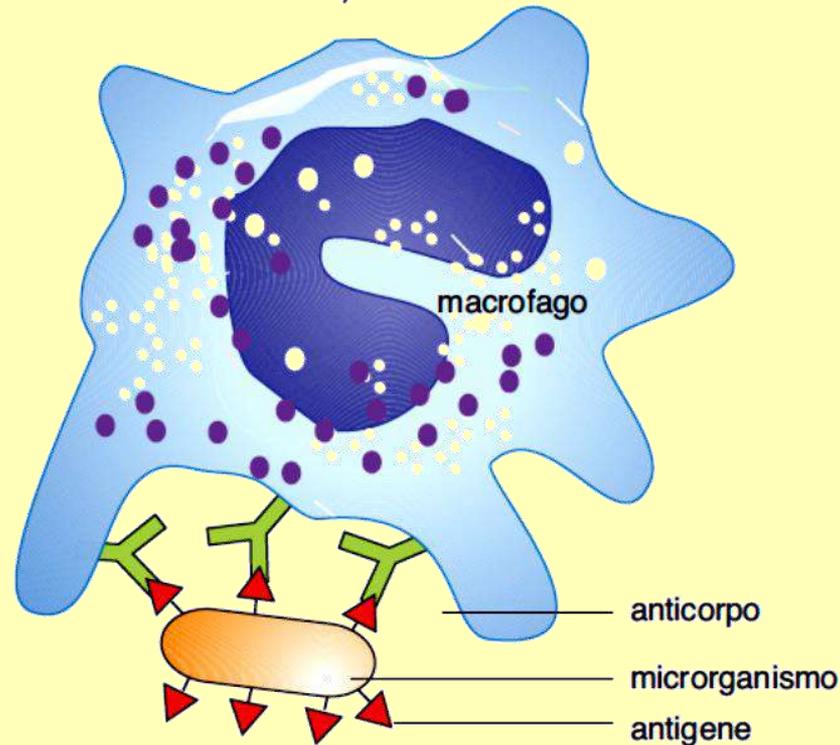
L'attività di un anticorpo è dovuta alla regione del gambo, che conferisce alle varie classi diverse capacità, come quella di ancorarsi alla membrana plasmatica o quella di facilitare la fagocitosi da parte dei macrofagi. L'anticorpo è pertanto una molecola complessa che svolge in realtà due diverse funzioni (Figura 5):

- funzione **recettrice**: grazie al suo sito di legame l'anticorpo può riconoscere un solo antigene estraneo tra milioni;
- funzione **effettrice**: il legame tra un antigene e un anticorpo determina una serie di eventi che portano alla distruzione dei microrganismi che possiedono quel determinato antigene o alla neutralizzazione degli antigeni tossici.

a) recettore



b) effettrice



◀ **Figura 5**

Gli anticorpi sono sia recettori sia effettori. a) L'anticorpo che sporge dalla superficie di un linfocita B riconosce gli antigeni estranei presenti sulla superficie di un microrganismo invasore.

b) Gli anticorpi del plasma legano gli antigeni della superficie del microrganismo stimolando nel macrofago la fagocitosi.

Un'ampia scelta: milioni di anticorpi diversi

Il sistema immunitario non produce anticorpi confezionandoli su misura in funzione degli antigeni estranei, ma molto più semplicemente si limita a sintetizzarne milioni tutti diversi. Ogni individuo ha infatti un'ampia varietà di linfociti differenti, ciascuno in grado di produrre un solo tipo di anticorpo.



Il problema della variabilità degli anticorpi



**OLIMPIADI DELLE SCIENZE NATURALI – TRIENNIO BIOLOGIA –
GARA ONLINE 2021**

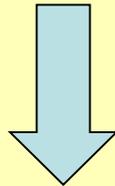
[http://olimpiadi.anisn.it/news/CHIAVI TRIENNIO BIO 2020 online.pdf](http://olimpiadi.anisn.it/news/CHIAVI_TRIENNIO_BIO_2020_online.pdf)

La seconda fase: l'attacco

L'immunità umorale e l'immunità cellulare

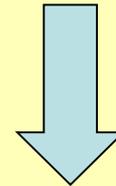
Il sistema immunitario esplica la sua attività mediante due linee di attacco: l'immunità umorale e l'immunità cellulare, attuate rispettivamente dai linfociti B e dai linfociti T.

IMMUNITA' UMORALE



LINFOCITI B

IMMUNITA' CELLULARE



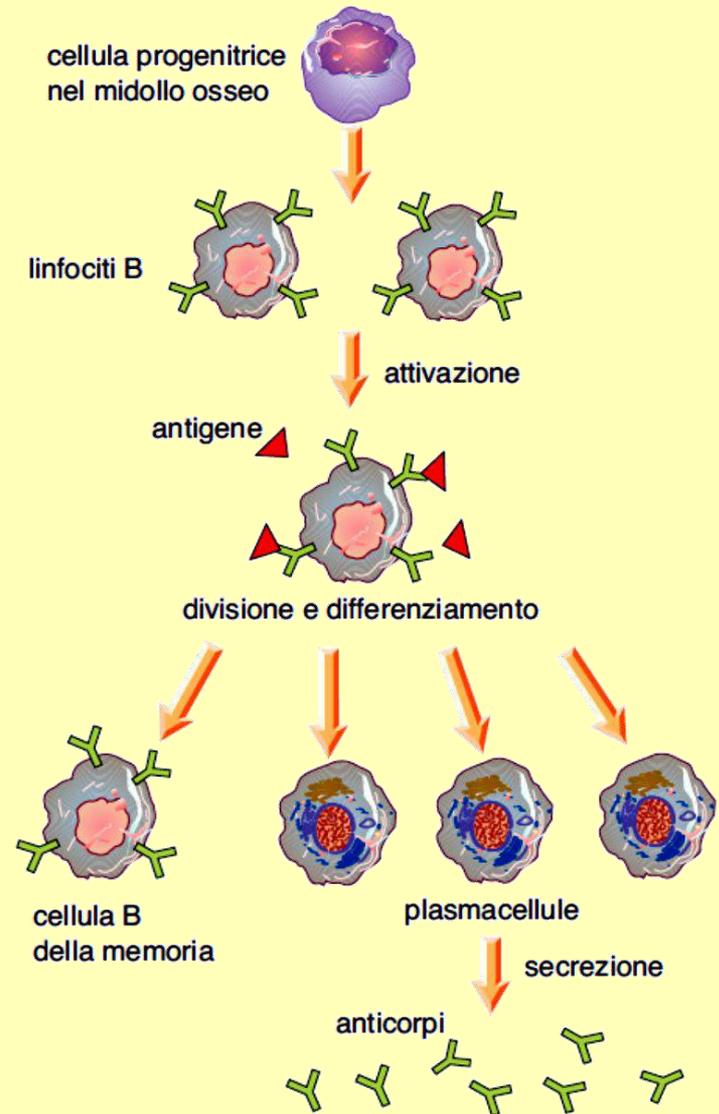
LINFOCITI T

L'immunità umorale

Come abbiamo visto, dalla membrana dei linfociti B sporgono le molecole di anticorpo che essi sono in grado di sintetizzare. Quando un antigene penetra nell'organismo, si lega ai pochi linfociti B che esibiscono l'anticorpo ad esso complementare. Tale legame e la presenza di linfociti T inducono il linfocita B a moltiplicarsi rapidamente dando origine a un clone di cellule discendenti, tutte geneticamente uguali, caratterizzate dal fatto di produrre lo stesso anticorpo. Tale modello è noto come *teoria della selezione clonale*. In altre parole, l'antigene estraneo si comporta come un cliente di un grande negozio di abbigliamento, nel quale trova un grosso assortimento di abiti già confezionati (gli anticorpi) che misura uno per volta fino a trovare quello della sua taglia.

La maggior parte dei cloni si differenzia in **plasmacellule**, le quali sono ricche di reticolo endoplasmatico in cui vengono prodotte grandi quantità di anticorpi specifici, poi riversati nel circolo sanguigno. La rimanente parte va a costituire le **cellule B della memoria** (Figura 8) responsabili dell'immunità duratura nei confronti di quell'antigene.

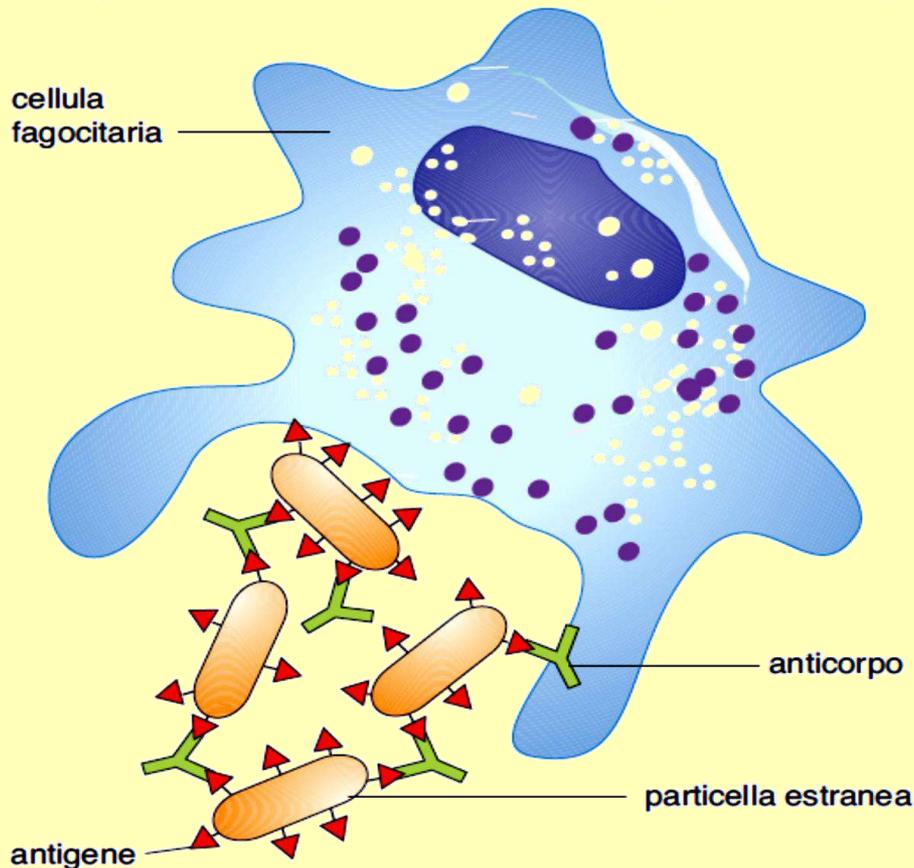
IMMUNITÀ UMORALE (contro batteri, tossine, virus)



▲ **Figura 8** - In seguito alla stimolazione da parte di un antigene, i linfociti B, responsabili dell'immunità umorale, danno origine alle plasmacellule e alle cellule B della memoria.

4 meccanismi di azione

I meccanismi d'azione degli anticorpi circolanti nel sangue possono essere suddivisi in quattro categorie.



▲ **Figura 9** - Il fenomeno dell'agglutinazione batterica. L'agglutinazione delle particelle batteriche è possibile poiché gli anticorpi, avendo due siti di legame per l'antigene, possono fare da ponte tra due cellule differenti. I batteri agglutinati sono poi fagocitati.

1. Agglutinazione: gli anticorpi che ricoprono le particelle estranee, possedendo due siti di legame, possono fare da ponte tra due particelle diverse causando l'agglomeramento. Si formano così degli ammassi che sono poi inglobati dalle cellule fagocitarie (Figura 9).

2. Stimolazione della fagocitosi: l'anticorpo ricopre le particelle che risultano così più facilmente fagocitabili. È probabile che a promuovere la fagocitosi siano i gambi degli anticorpi che, sporgendo dalle particelle, vengono riconosciuti dalle cellule fagocitarie.

3. Neutralizzazione: molte tossine, prodotte da numerosi batteri e altri microrganismi, possono essere inattivate dagli anticorpi che le legano con il loro sito attivo. Le molecole anticorpali possono anche ricoprire un virus che, in questo modo, perde la sua capacità di legarsi alla membrana della cellula ospite.

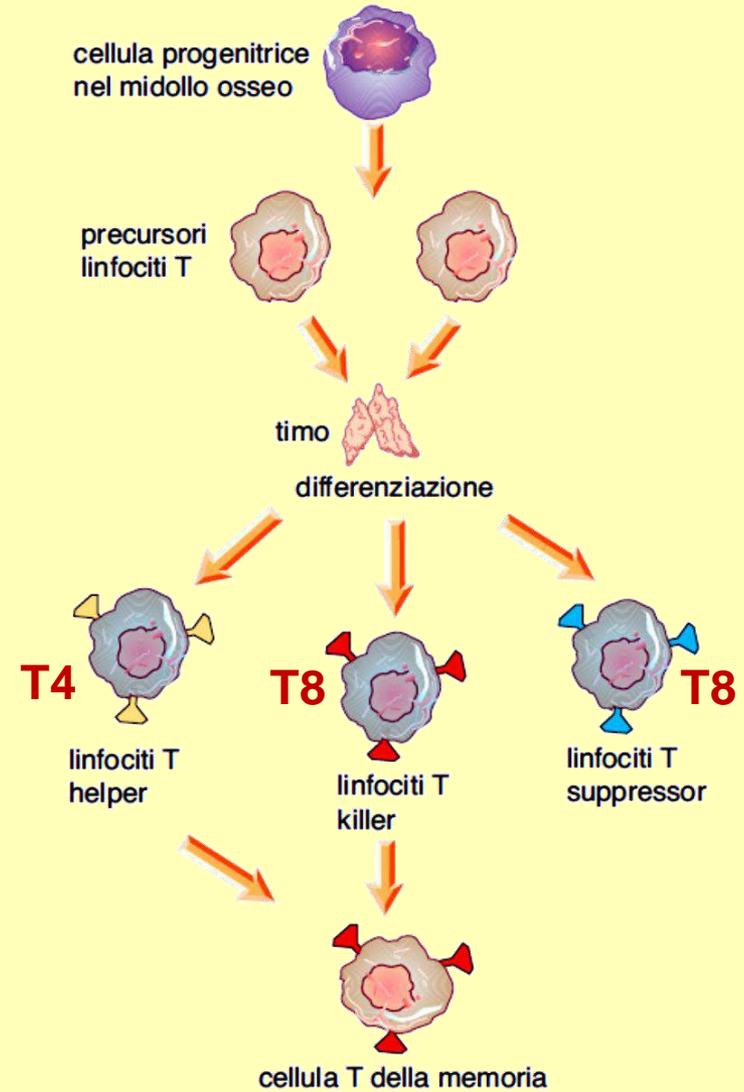
4. Attivazione del complemento: è costituito da una serie di proteine non anticorpali presenti nel plasma sanguigno che sono in grado di reagire con i complessi antigene-anticorpo. Solo gli anticorpi delle classi IgM e IgG sono in grado di attivarlo e, quando ciò avviene, si innesca una cascata di reazioni che determina diversi effetti; tra questi vi è il richiamo di globuli bianchi fagocitari e la formazione di particolari enzimi che creano dei pori nella membrana plasmatica determinando la dissoluzione delle cellule estranee.

Gli anticorpi del sangue possono legarsi solo a molecole o a microrganismi che circolano in esso o nei tessuti, ma non possono agire a livello intracellulare.

L'immunità cellulare

L'immunità cellulare rappresenta la principale linea difensiva contro le cellule tumorali e quelle infettate da virus e svolge un ruolo importante anche contro le infezioni dovute a funghi e protozoi. La sua azione si esplica mediante tre tipi di linfociti effettori, i **linfociti T killer** (o *citotossici*), i **linfociti T helper** (o *coadiuvanti*), e i **linfociti T suppressor** (o *soppressori*) (Figura 10). Essi si differenziano in base alla varietà di due tipi di glicoproteine che presentano sulla loro superficie. Il primo tipo ne determina la funzione ed esiste in due forme denominate **T4** e **T8**: i linfociti T helper presentano la glicoproteina T4, mentre i linfociti T killer e i suppressor la T8. Il secondo tipo di glicoproteina è un recettore la cui struttura è simile a quella degli anticorpi e che permette al linfocita di riconoscere gli antigeni estranei. Quando i linfociti T helper legano un antigene, liberano una serie di sostanze proteiche, dette **interleuchine**, che agiscono come ormoni, stimolando la proliferazione e il differenziamento dei linfociti T killer già attivati e dei linfociti B. La loro azione consiste pertanto in un'amplificazione della risposta immunitaria sia cellulare sia umorale che, altrimenti, sarebbe blanda e inefficace. L'AIDS è una malattia così grave, proprio perché il virus che lo causa distrugge specificamente i linfociti T helper.

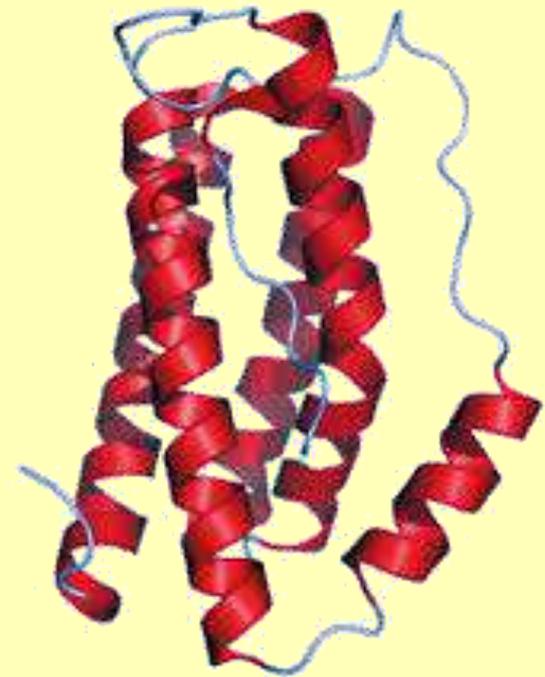
IMMUNITÀ CELLULARE (contro virus, funghi, protozoi, cellule trasformate)



▲ **Figura 10** - I linfociti T, responsabili dell'immunità cellulare, possono produrre quattro diversi tipi di cellule, i linfociti T killer, i T helper, i T suppressor e le cellule T della memoria.

Linfociti T killer e T suppressor

I linfociti T killer si attivano quando legano gli antigeni presenti sulle cellule infettate differenziandosi in cellule T della memoria, che come le cellule B hanno il compito di proteggere l'organismo da future infezioni, e linfociti attivati. Questi ultimi sono i principali responsabili dell'attacco nell'immunità cellulo-mediata, infatti liberano una serie di proteine che determinano la rottura della membrana plasmatica delle cellule infettate. Essi possono rilasciare sostanze che attirano i macrofagi, le **linfocine**, oltre a interferone e a una serie di sostanze citotossiche, che distruggono direttamente le cellule bersaglio. I linfociti T suppressor hanno infine il compito di disattivare la risposta immunitaria, sia nei linfociti T killer sia nei linfociti B, anche se il loro ruolo non è ancora del tutto chiaro. Come abbiamo visto i due tipi di risposta immunitaria sono collegati tra loro da una complessa rete di comunicazioni.

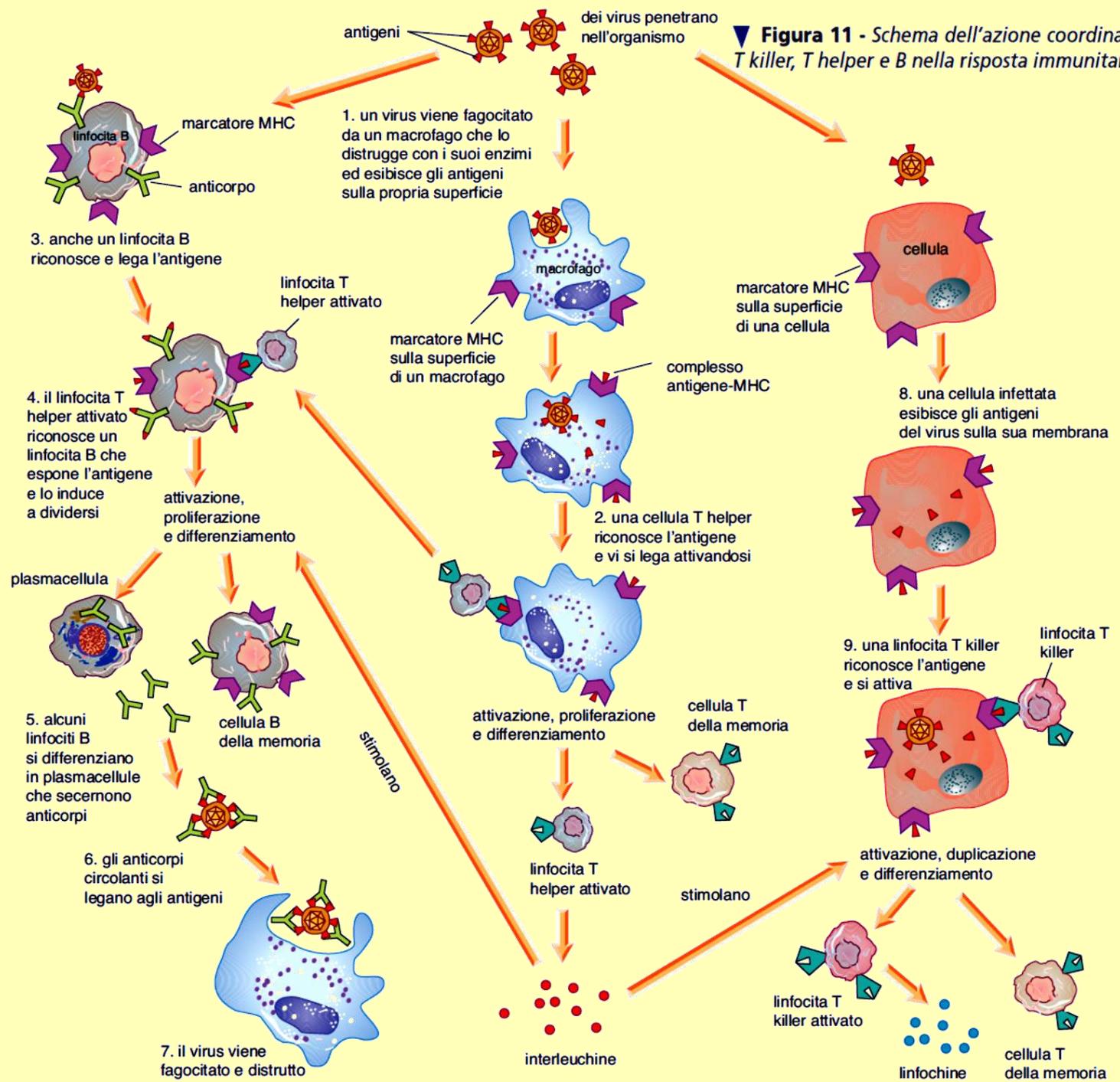


Interleuchina 6

Protocollo d'azione per l'azione concertata di risposta del sistema immunitario

- **Fase 1:** un antigene estraneo è fagocitato da un macrofago che lo esibisce sulla sua superficie; in questo modo viene riconosciuto da un linfocita T helper che si attiva.
- **Fase 2:** l'antigene è riconosciuto anche dai linfociti B; contemporaneamente lo stesso antigene, presente sulle cellule infettate, è riconosciuto dai linfociti T killer.
- **Fase 3:** i linfociti T helper attivati si moltiplicano e liberano interleuchine.
- **Fase 4:** le interleuchine liberate dai linfociti T helper stimolano la proliferazione e il differenziamento dei linfociti T killer e dei linfociti B, entrambi già stimolati dal legame con l'antigene.
- **Fase 5:** le plasmacellule, derivate dai linfociti B, producono gli anticorpi che distruggono l'invasore; i linfociti T killer rilasciano sostanze citotossiche, che attaccano le cellule infette, e linfocine che richiamano i macrofagi.

Figura 11 - Schema dell'azione coordinata dei linfociti T killer, T helper e B nella risposta immunitaria.



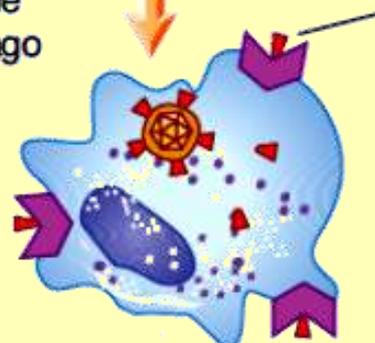
1 – Un macrofago esibisce gli antigeni virali sulla sua superficie



1. un virus viene fagocitato da un macrofago che lo distrugge con i suoi enzimi ed esibisce gli antigeni sulla propria superficie

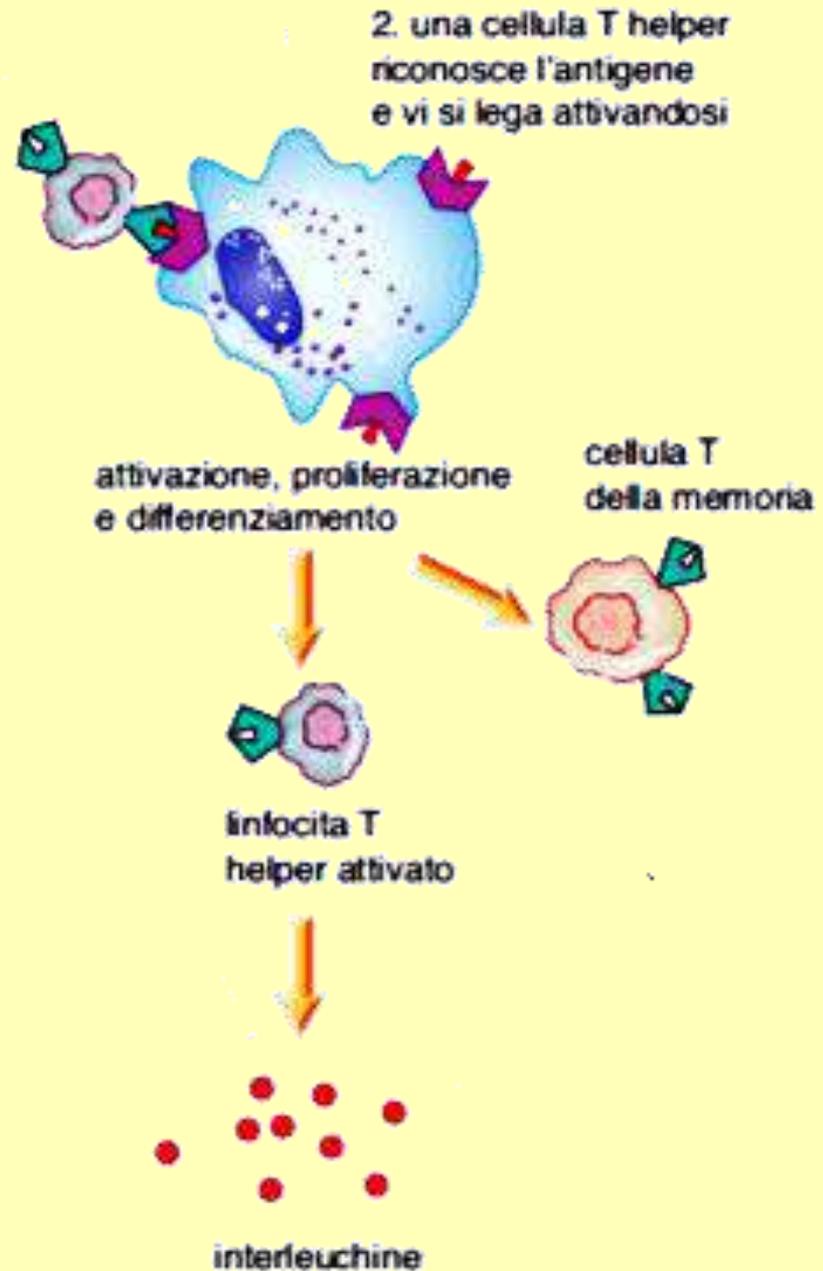


marcatore MHC sulla superficie di un macrofago

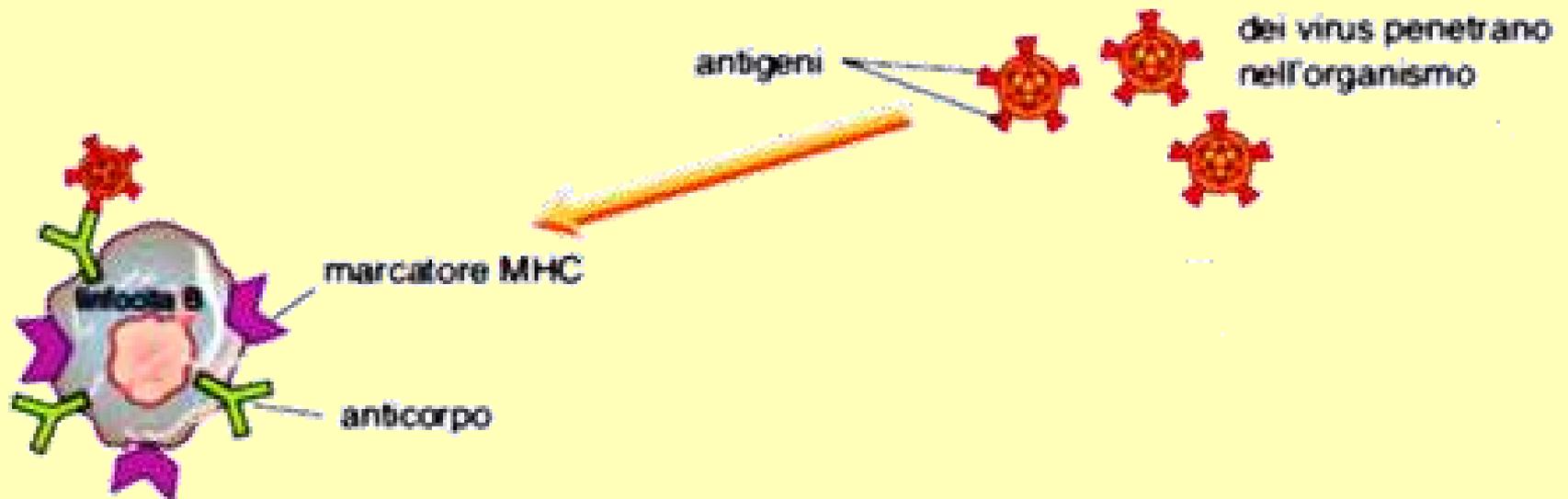


complesso antigene-MHC

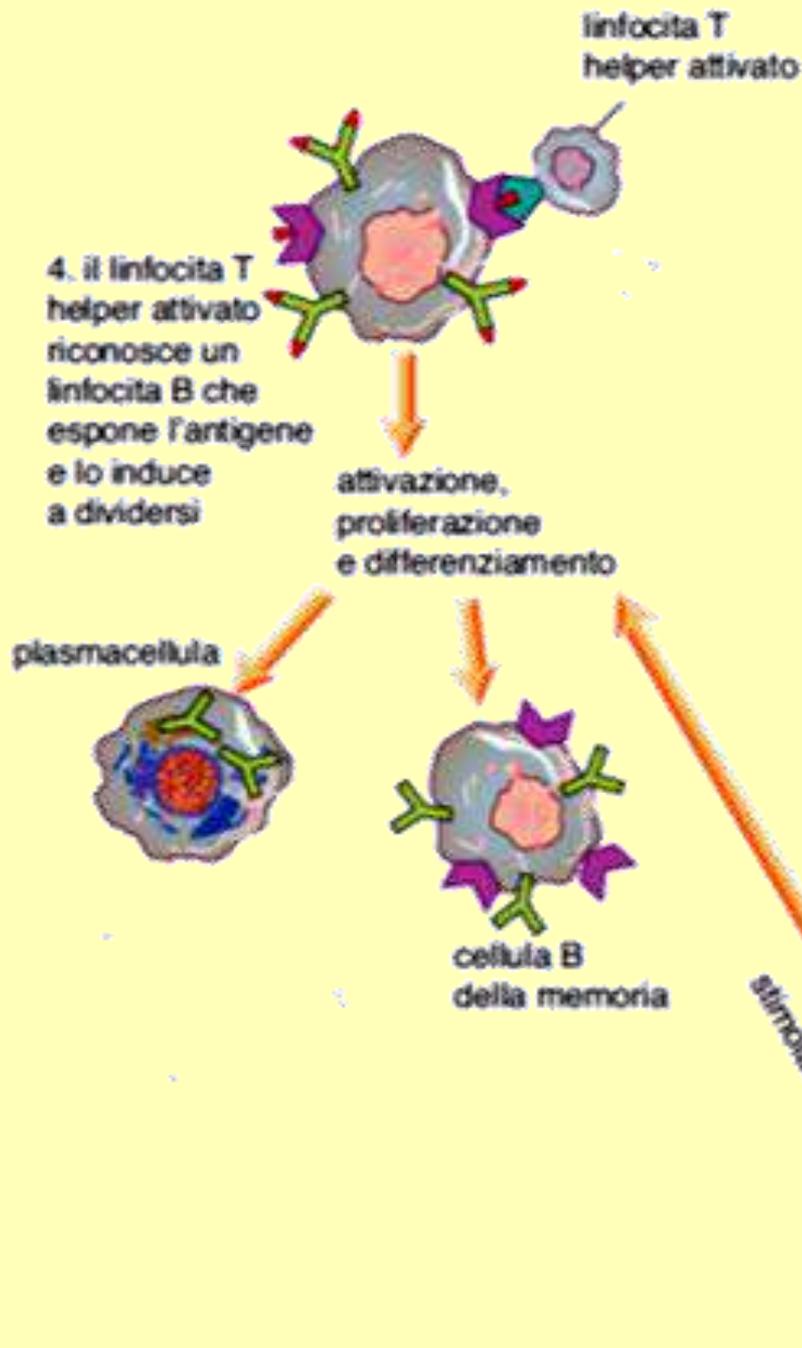
2 - Una cellula T helper si attiva



3 – Un linfocita B lega l'antigene



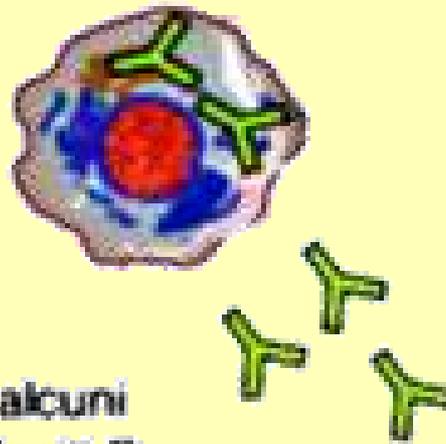
3. anche un linfocita B
riconosce e lega l'antigene



4 - Il linfocita T helper attivato attiva a sua volta il linfocita B che si differenzia

5 - La plasmacellula secreta anticorpi

plasmacellula



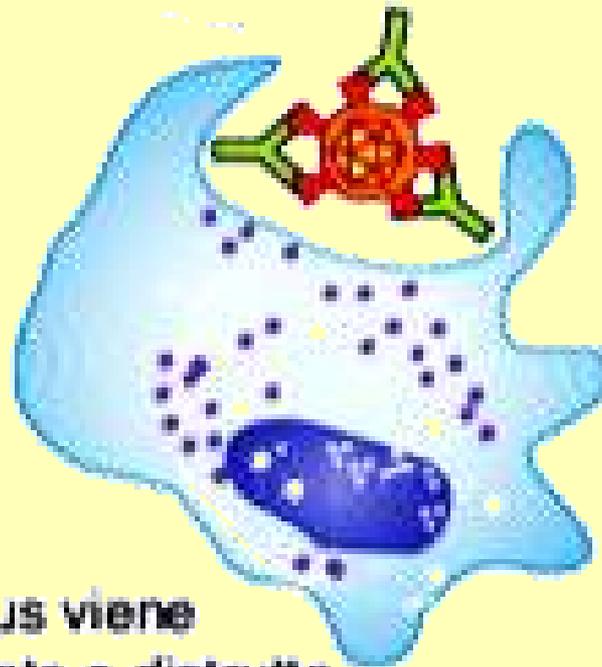
5. alcuni
linfociti B
si differenziano
in plasmacellule
che secernono
anticorpi

6 – Gli anticorpi legano gli antigeni virali



6. gli anticorpi
circolanti si
legano agli antigeni

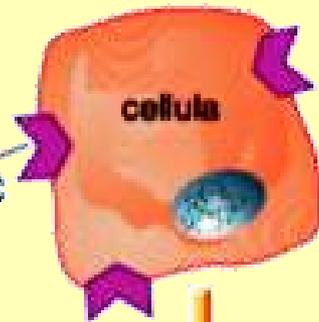
7 – Il virus è fagocitato



7. il virus viene
fagocitato e distrutto

antigeni del virus penetrano nell'organismo

8 – Una cellula viene infettata ed esibisce gli antigeni virali



8. una cellula infettata esibisce gli antigeni del virus sulla sua membrana



9 – Un linfocita T killer si attiva

9. una linfocita T killer riconosce l'antigene e si attiva



attivazione, duplicazione e differenziamento

stimolano



La terza fase: la memoria



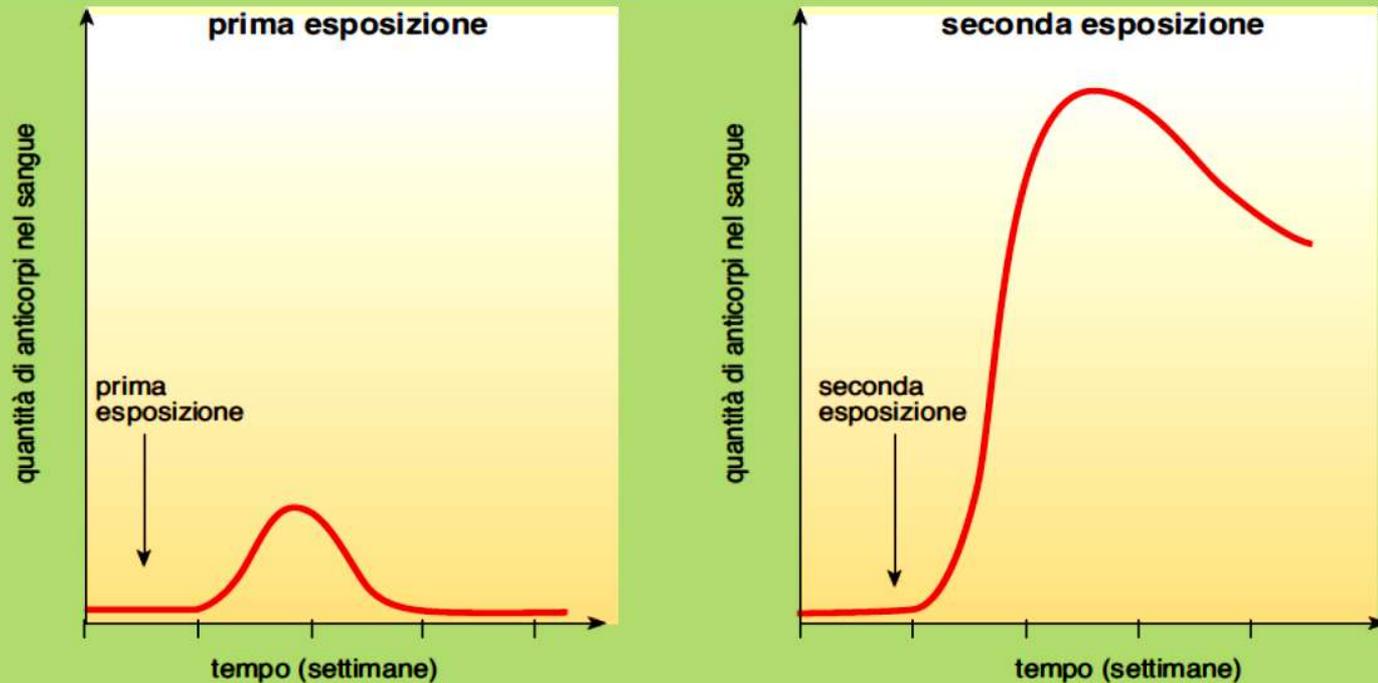
Quando un organismo subisce un secondo attacco da parte di un microrganismo invasore, la risposta del sistema immunitario è molto più rapida ed efficace. Molte malattie, infatti, si contraggono una sola volta nella vita, poiché conferiscono una protezione permanente (**immunità**), garantita dalle cellule della memoria B e T. Queste ultime, infatti, vivono per diversi anni a differenza delle plasmacellule e dei linfociti T killer, la cui vita è di soli pochi giorni.

La terza fase: la memoria

Mentre un primo contatto con un antigene trova solo pochi linfociti T e B capaci di reagire specificamente con esso e di attivarsi, a un successivo attacco la presenza delle cellule della memoria determina una risposta più rapida e intensa (Figura 13). Ciò è dovuto sia a una maggiore presenza di anticorpi circolanti sia al fatto che le cellule della memoria reagiscono all'antigene più velocemente dei linfociti che lo hanno incontrato per la prima volta: un microrganismo invasore viene così debellato prima che possa dare sintomi evidenti di infezione. Ma se l'immunità dura spesso tutta la vita (o comunque per tempi lunghi) come mai di alcune malattie, come il raffreddore e l'influenza, ci si ammala frequentemente? La risposta sta nella grande capacità dei virus che le causano di mutare, modificando la propria composizione antigenica; di conseguenza ogni volta si presenta un virus leggermente diverso che trova impreparato il nostro sistema immunitario.



La terza fase: la memoria



◀ **Figura 13**
Risposta immunitaria primaria e secondaria. Una prima esposizione a un antigene estraneo determina una risposta ritardata e non molto intensa. Una seconda esposizione determina una risposta più rapida ed efficace grazie all'attivazione delle cellule della memoria formatesi con la prima risposta.

Concetti alla prova

1. L'immunità umorale è dovuta a:

- a) i linfociti T;
- b) i linfociti B;
- c) le immunoglobuline;
- d) le plasmacellule.

Concetti alla prova

1. L'immunità umorale è dovuta a:

a) i linfociti T;

 b) i linfociti B;

c) le immunoglobuline;

d) le plasmacellule.

Concetti alla prova

2. Il complemento è:

a) un antigene;

b) un linfocita B;

c) un linfocita T;

d) una serie particolare di proteine non anticorpali presenti nel plasma sanguigno.

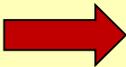
Concetti alla prova

2. Il complemento è:

a) un antigene;

b) un linfocita B;

c) un linfocita T;

 d) una serie particolare di proteine non anticorpali presenti nel plasma sanguigno.

Concetti alla prova

2. Il complemento è:

a) un antigene;

b) un linfocita B;

c) un linfocita T;

d) una serie particolare di proteine non anticorpali presenti nel plasma sanguigno.

Concetti alla prova

3. L'immunità cellulare è dovuta a:



a) i linfociti T;

b) i linfociti B;

c) le immunoglobuline;

d) le plasmacellule.

Concetti alla prova

4. I linfociti T helper:

- a) elaborano linfocine;
- b) elaborano interleuchine;
- c) distruggono le cellule infette;
- d) sopprimono la risposta immunitaria.

Concetti alla prova

4. I linfociti T helper:

- a) elaborano linfocine;
-  b) elaborano interleuchine;
- c) distruggono le cellule infette;
- d) sopprimono la risposta immunitaria.

Concetti alla prova

Abbinamenti

- | | |
|--------------------------|--|
| a) Linfocita T helper. | 1) Fagocitosi. |
| b) Linfocita B. | 2) Elabora linfocine. |
| c) Linfocita suppressor. | 3) Glicoproteina T4. |
| d) Linfocita T killer. | 4) Sopprime la risposta immunitaria. |
| e) Macrofago. | 5) Può innescare la produzione di anticorpi. |

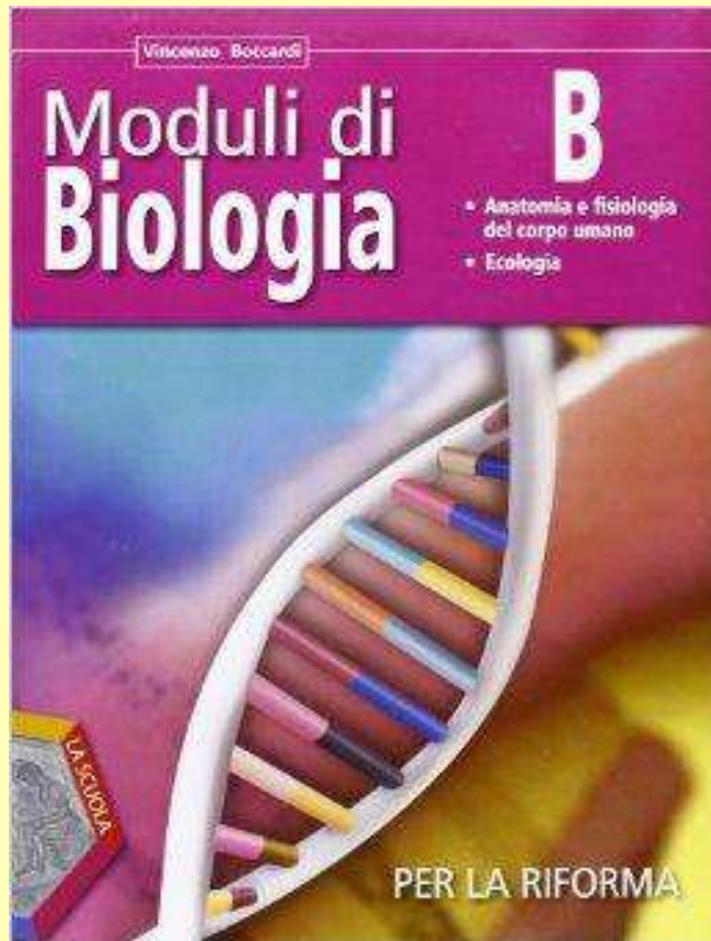
Concetti alla prova

Abbinamenti

- | | |
|-----------------------------|--|
| a) Linfocita T helper. | 1) Fagocitosi. |
| b) Linfocita B. | 2) Elabora
linfocine. |
| c) Linfocita
suppressor. | 3) Glicoproteina T4. |
| d) Linfocita T killer. | 4) Sopprime la rispo-
sta immunitaria. |
| e) Macrofago. | 5) Può innescare la
produzione di an-
ticorpi. |

CHIAVE: a3 – b5 – c4 – d2 - e1

Tutte le immagini e i testi, quando non diversamente indicato, sono tratti da:
V. Boccardi, “Moduli di Biologia PER LA RIFORMA – Volume B: Anatomia e fisiologia del corpo umano – Ecologia”, pagine 280, La Scuola, 2011



Per contattare l'autore:

boccardiv@yahoo.it

Sito:

www.vincenzoboccardi.altervista.org

Sito Olimpiadi

www.anisn.it

CORONAVIRIDAE

Include il genere *Coronavirus*.

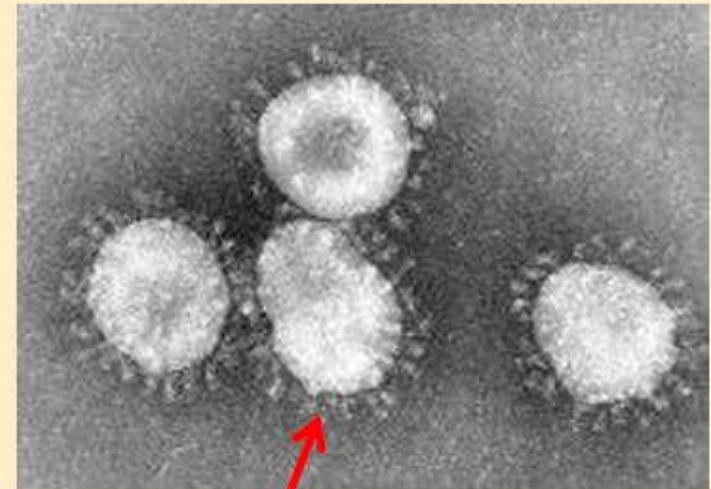
Virus a simmetria **elicoidale** con **envelope**.

Ø 80-100 nm

Genoma **ssRNA(+)** di 16-31 Kb (codifica per 7 proteine virali: molto grande!).

Il nome deriva dall'aspetto del virus al M.E.: morfologia formata dagli spike virali, glicoproteine che attraversano il pericapside, dette **proteine S**, con proprietà emoagglutinanti e di fusione.

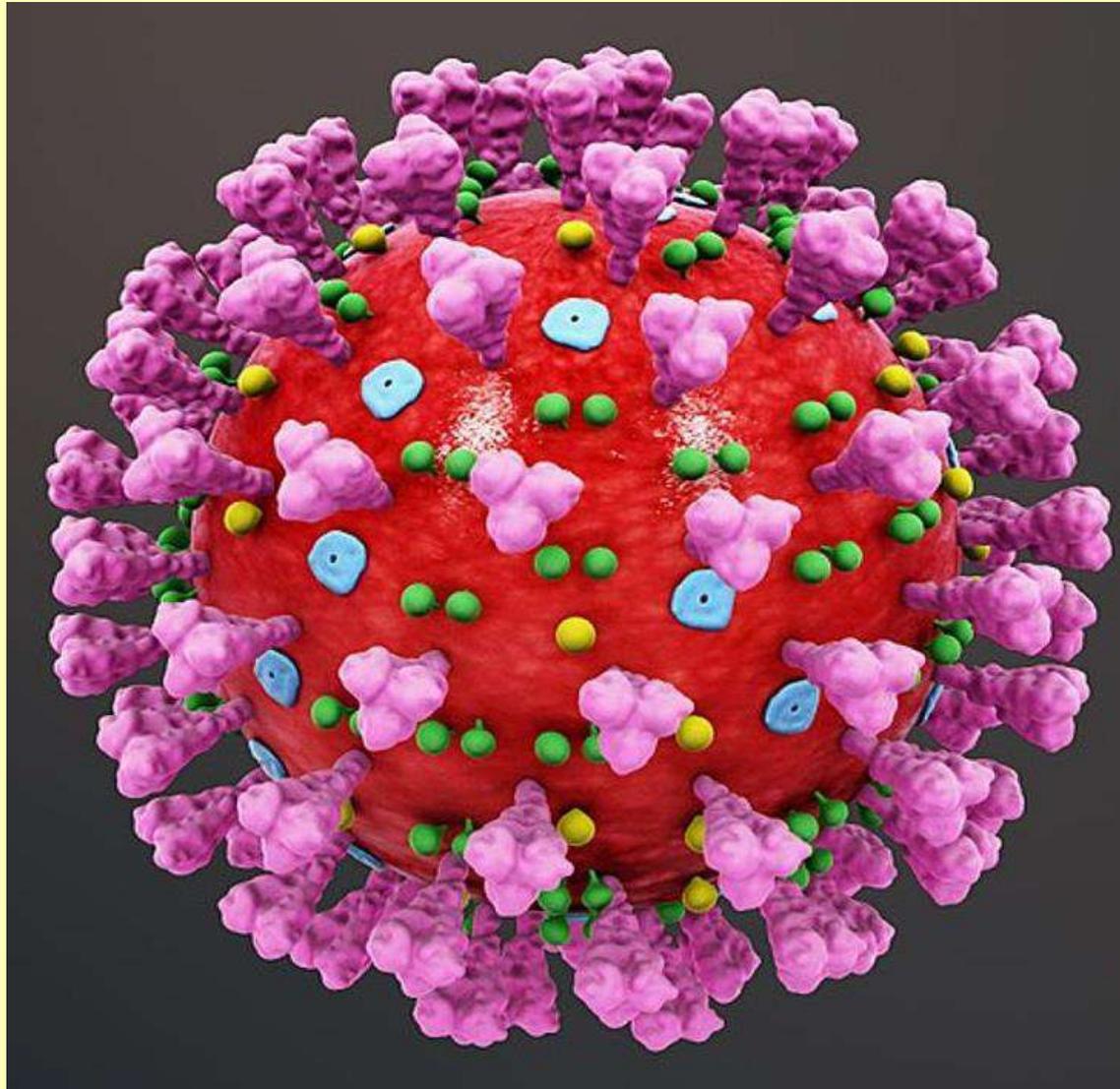
Tra nucleocapside e pericapside si interpone un rivestimento proteico costituito dalla **proteina M** (matrice).

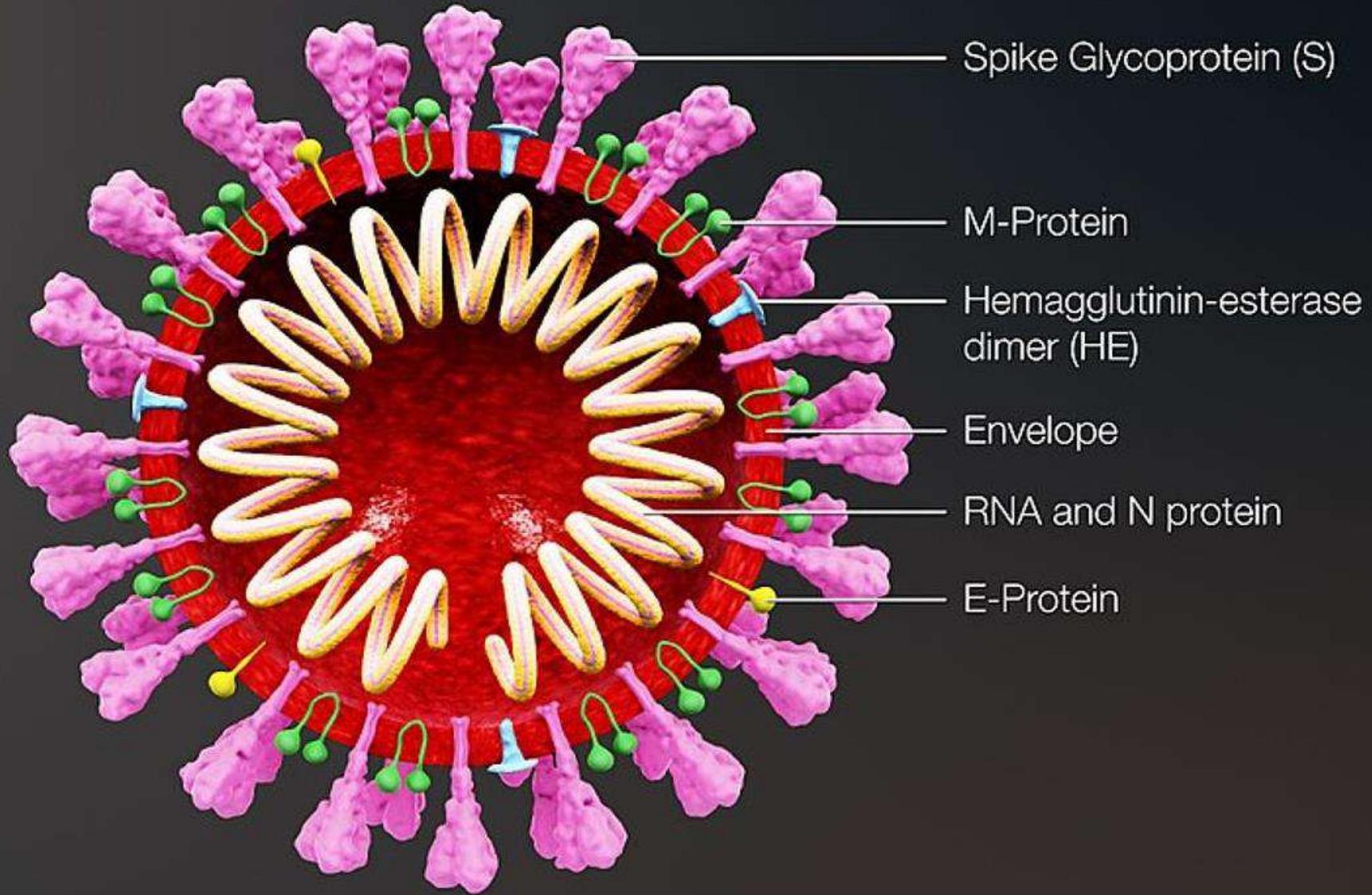


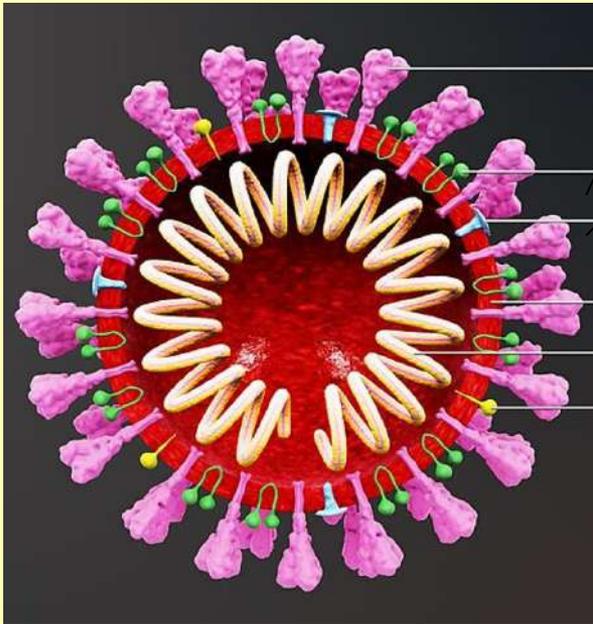
Spike di proteina S

Patologie: nella stragrande maggioranza dei casi indistinguibili da un semplice raffreddore da rinovirus, tuttavia fa parte di questo genere il virus della **SARS** (*Severe acute respiratory syndrome*).

La struttura del virus SARS-CoV-19







Glicoproteina S (“spike”): il virus presenta sulla superficie delle spicole , della lunghezza di circa 20 nm. formate dalla **glicoproteina S** (“spike”, dall’inglese “punta”, “spuntone”). **Tre** glicoproteine S unite compongono un **trimero**; i trimeri di questa proteina formano le strutture che, nel loro insieme, somigliano a una **corona** che circonda il virione. La **glicoproteina S** è quella che **determina la specificità del virus per le cellule epiteliali del tratto respiratorio** consentendo a SARS-CoV-2 di **legare il recettore ACE2** (*angiotensin converting enzyme 2*), espresso dalle cellule dei capillari dei polmoni.

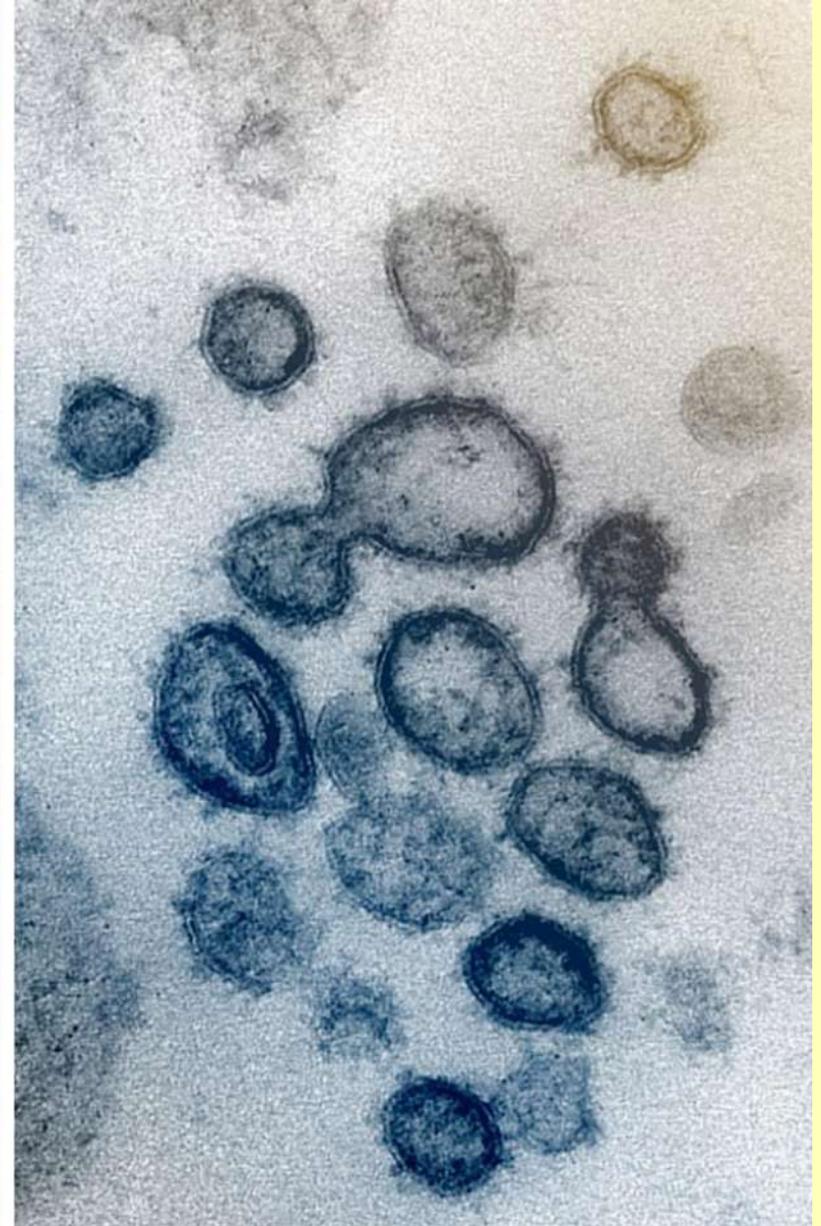
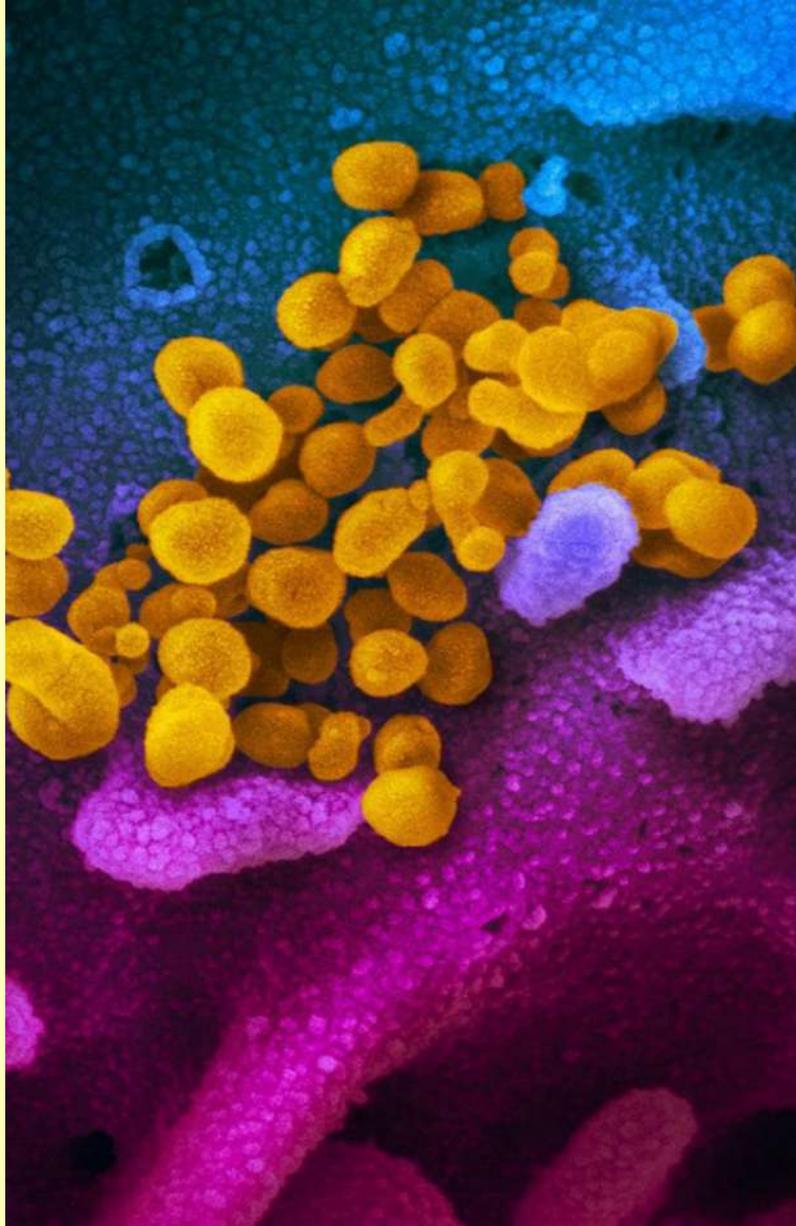
Proteina M: è una **proteina di membrana (M)** che attraversa il rivestimento (envelope) interagendo all’interno del virione con il complesso RNA-proteina N.

Dimero emagglutinina-esterasi (HE): è una proteina del rivestimento, più piccola della glicoproteina S, che svolge una funzione importante durante la fase di rilascio del virus all’interno della cellula ospite

Envelope: è il rivestimento del virus, costituito da una membrana che il virus “eredita” dalla cellula ospite dopo averla infettata

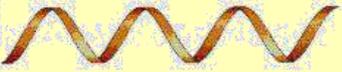
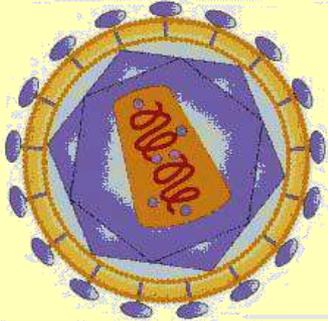
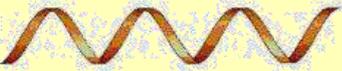
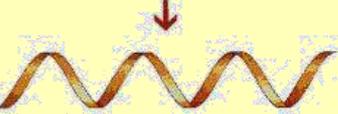
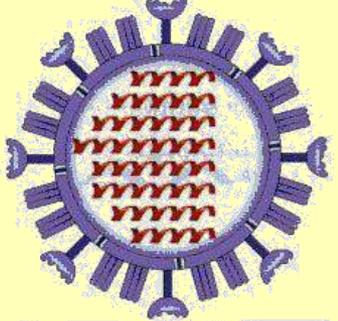
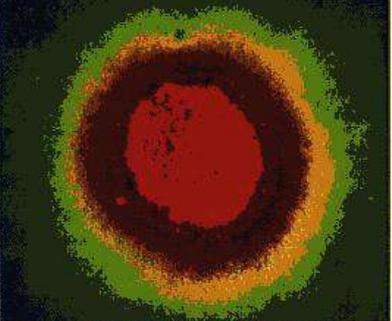
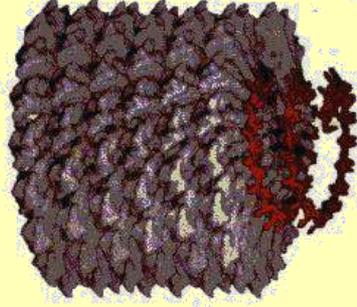
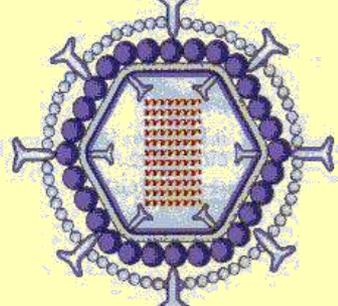
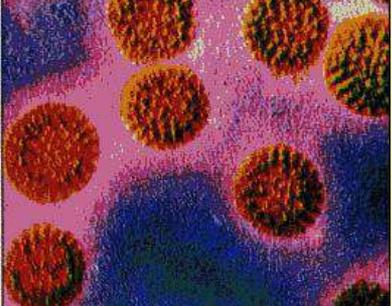
RNA e proteina N: il genoma dei Coronavirus è costituito da un **singolo filamento di RNA a polarità positiva** di grande taglia (da 27 a 32 kb nei diversi virus); non sono noti virus a RNA di taglia maggiore. L’RNA dà origine a 7 proteine virali ed è **associato alla proteina N**, che ne aumenta la **stabilità**.

Proteina E: è una proteina che aiuta la glicoproteina S (e quindi il virus) ad attaccarsi alla membrana della cellula bersaglio.



Microscopie a scansione (a sinistra) ed elettronica (a destra) che mostrano particelle di SARS-CoV-2 che emergono dalla superficie di cellule infettate.

Credit: Rocky Mountain Laboratories (RML), United States National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID)

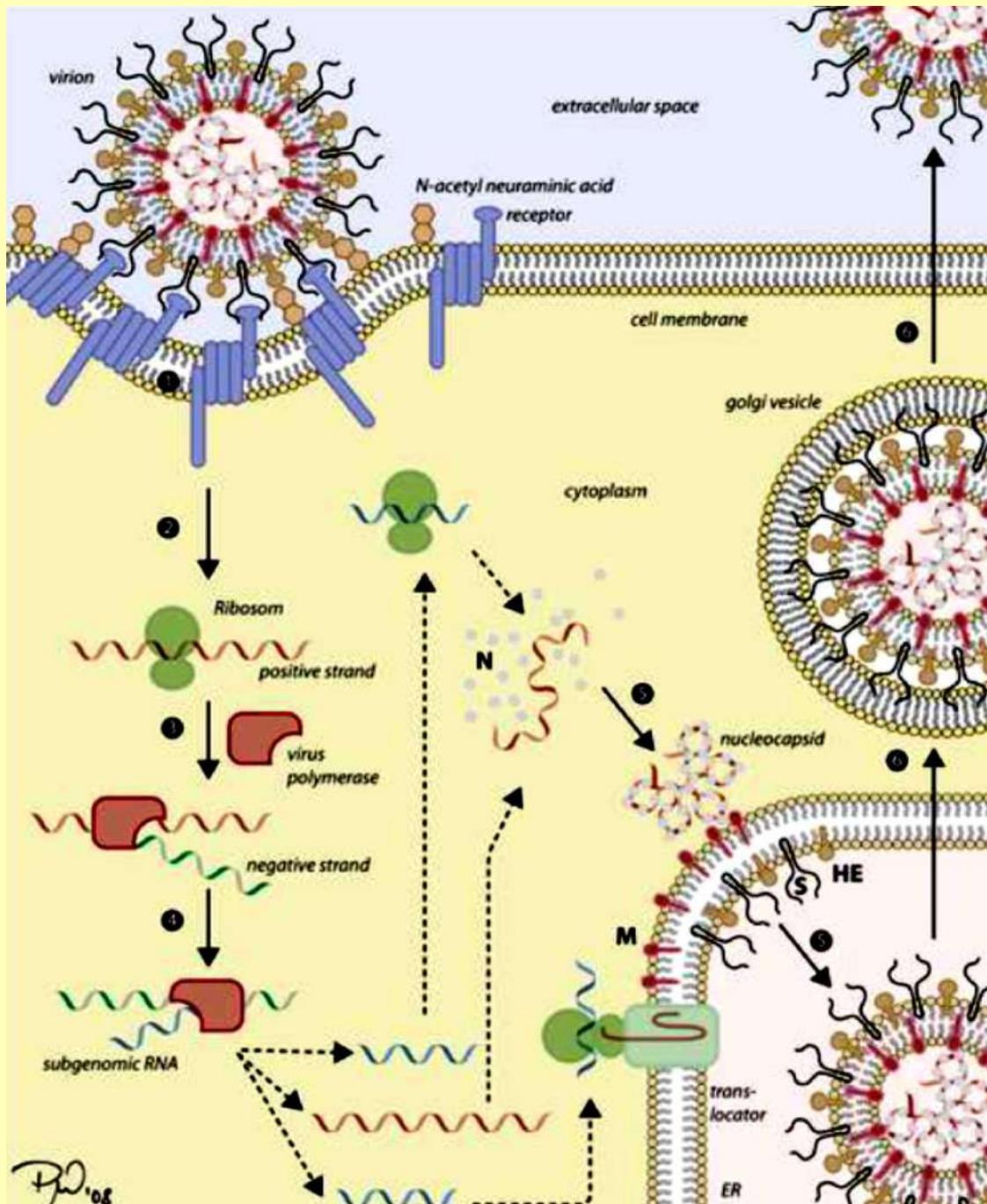
Tipo di genoma	Passaggi necessari per la produzione di mRNA virale	Esempi		
 <p>RNA retrovirus</p>	<p>Trascrizione inversa</p>  <p>Trascrizione</p>  <p>mRNA</p>	HIV		
 <p>RNA a filamento negativo</p>	<p>Produzione di RNA complementare</p>  <p>Il nuovo filamento prodotto è l'mRNA</p>	Virus dell'influenza		
 <p>RNA a filamento positivo</p>	<p>Il filamento è usato come mRNA</p>	Virus del mosaico del tabacco		
 <p>RNA a doppio filamento</p>	<p>Un filamento è usato come mRNA</p>	Rotavirus		

REPLICAZIONE DI UN VIRUS CON GENOMA A RNA (+)

1. Traduzione dell'RNA genomico in un precursore poliproteico.
2. Scissione proteolitica e formazione delle proteine strutturali e funzionali.
3. Trascrizione dell'RNA genomico in RNA (-) (antigenoma) ad opera della RNA polimerasi-RNA dipendente (RpRd) neoformata.
4. Sintesi di nuovo RNA (+)
5. Assemblaggio delle proteine strutturali e dei nuovi genomi.

LA REPLICAZIONE DEI CORONAVIRUS

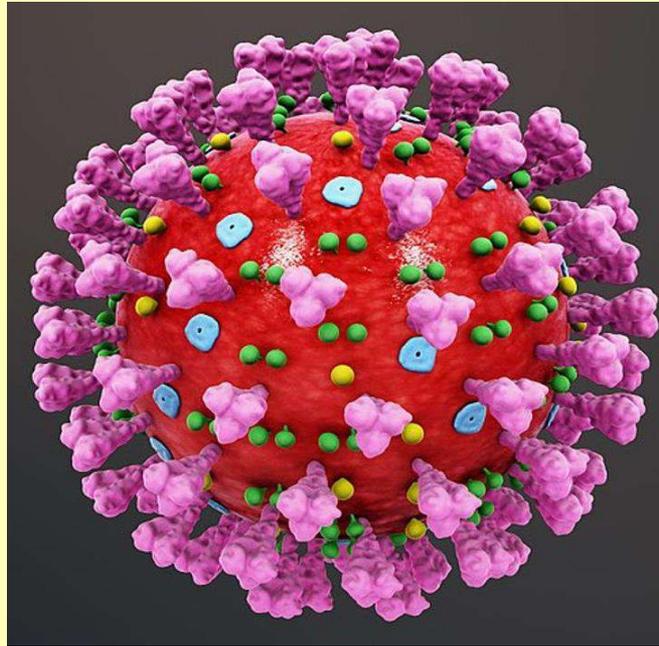
- Il virus si lega al recettore cellulare tramite la **proteina S**.
- Non è ancora chiaro se il virus entra per fusione o per endocitosi.
- Il genoma RNA(+) viene tradotto e determina la sintesi di una **RNA polimerasi RNA dipendente (RpRd)** che produce RNA(-) usando il genoma del virus come stampo.
- L'RNA(-) prodotto serve come stampo per trascrivere **RNA(+) subgenomici** che servono per sintetizzare le altre proteine del virus (**S, M e HE**).
- L'RNA(-) prodotto serve anche come stampo per trascrivere **RNA(+) genomico**.
- La proteina N si lega all'RNA genomico per stabilizzarlo.
- Le proteine S, M ed HE sono inglobate nella membrana del **RE**.
- Si assemblano i nucleocapsidi elicoidali che gemmano nel lume del RE circondandosi della sua membrana
- Le nuove particelle virali sono rilasciate all'esterno della cellula per esocitosi.



Aspetti della replicazione dei coronavirus

- La **RNA polimerasi virale** (RpRd) è la prima proteina virale ad essere prodotta quando l'RNA virale viene tradotto dall'apparato biosintetico della cellula infettata.
- L'RNA virale, essendo (+), può infatti immediatamente fungere da mRNA,
- Subito dopo la traduzione si arresta per la presenza di un **codone di STOP**: per tale motivo il trascritto è detto **nested** (nidificato).
- Successivamente il genoma viene replicato e poi nuovamente tradotto in una lunga **poliproteina** che viene processata da una **proteasi virale**.
- L'RNA polimerasi virale utilizza quindi il filamento (+) per produrre un filamento (-) che funge da stampo per la trascrizione di numerose copie del genoma virale a filamento (+).
- Durante la replicazione del virus vengono alterati i processi di trascrizione e traduzione delle proteine cellulari, il ciclo cellulare, il citoscheletro, i meccanismi dell'apoptosi, e a livello generale si alterano la coagulazione sanguigna e la risposta immunitaria e si attivano processi infiammatori e reazioni da stress.

La replicazione di SARS-CoV-2



Virus SARS-CoV-2

- Proteina S
- Proteina M
- Proteina E
- RNA Virale
- Proteina N
- Rivestimento

Membrana cellulare

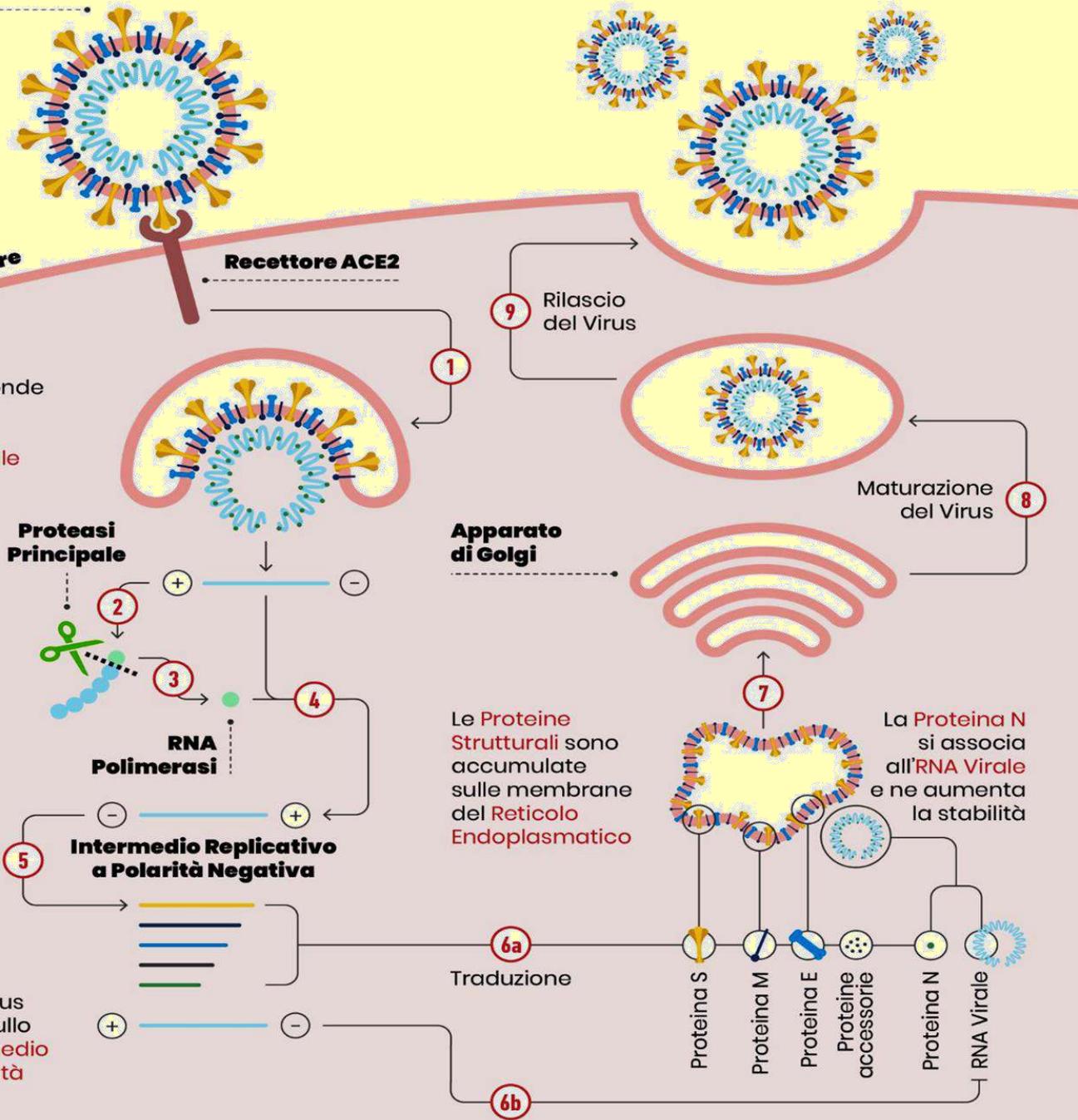
Recettore ACE2

Il **Rivestimento** si fonde con la **Membrana cellulare**: viene rilasciato l'**RNA Virale**

L'**RNA Virale** viene tradotto in **Poliproteine**, tra le quali una **Proteasi Principale** che taglia le **Poliproteine**

Da questi tagli è generata la **RNA Polimerasi**, essenziale per la replicazione del virus

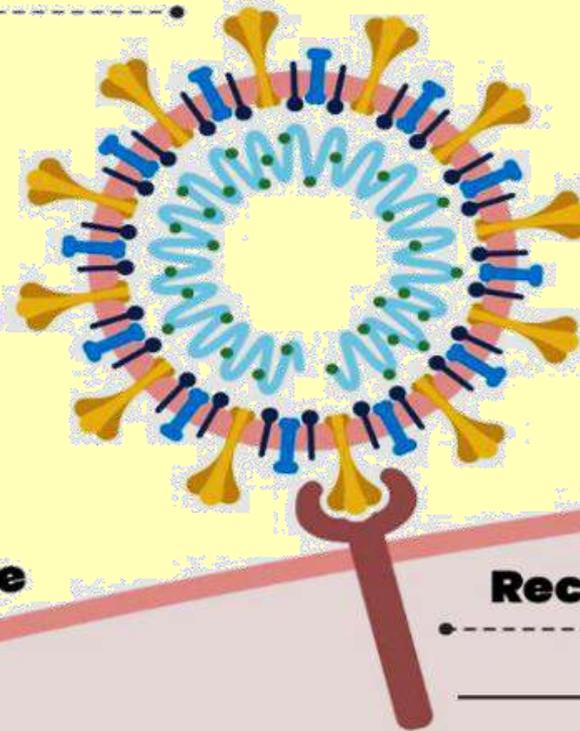
Le nuove copie del genoma del virus sono sintetizzate sullo stampo dell'**Intermedio Replicativo a Polarità Negativa**



1. Ingresso del virus e rilascio dell'RNA virale

Virus SARS-CoV-2

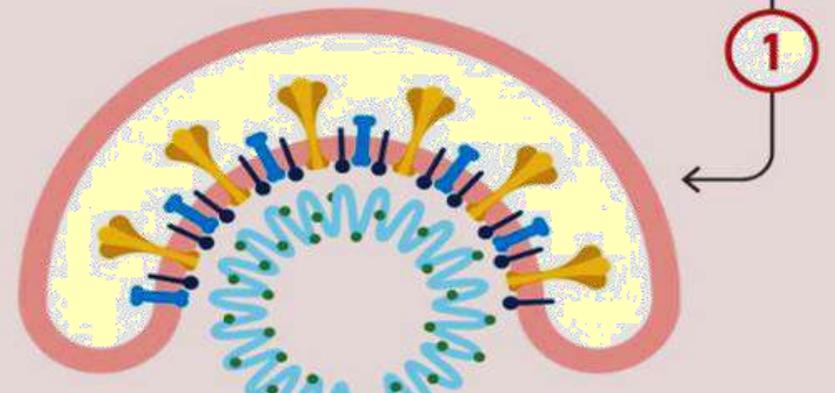
- Proteina S
- Proteina M
- Proteina E
- RNA Virale
- Proteina N
- Rivestimento



Membrana cellulare

Recettore ACE2

Il **Rivestimento** si fonde con la **Membrana cellulare**: viene rilasciato l'**RNA Virale**

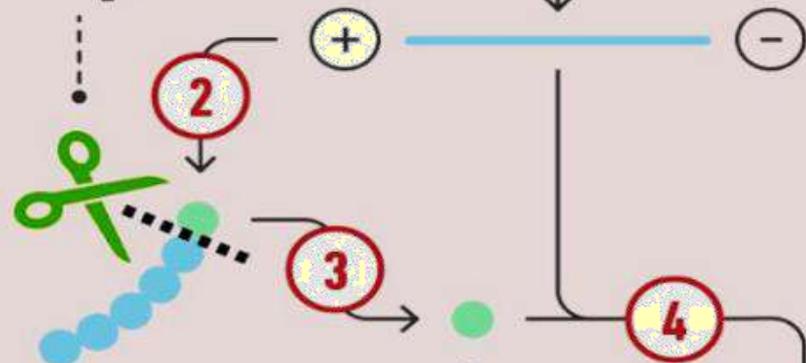


2. Traduzione dell'RNA virale in poliproteina
3. Taglio della poliproteina e formazione della RNA polimerasi virale
4. Sintesi di un intermedio replicativo a polarità negativa

L'RNA Virale viene tradotto in Poliproteine, tra le quali una Proteasi Principale che taglia le Poliproteine

Da questi tagli è generata la RNA Polimerasi: essenziale per la replicazione del virus

Proteasi Principale

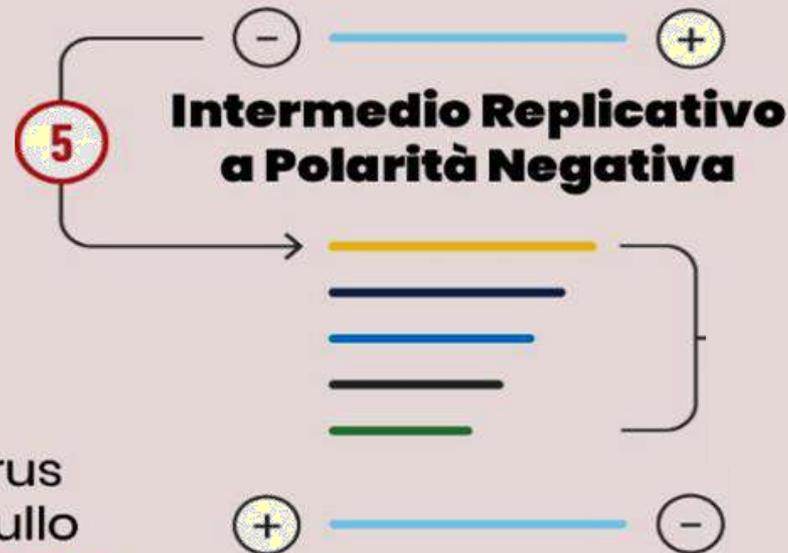


RNA Polimerasi

Intermedio Replicativo a Polarità Negativa

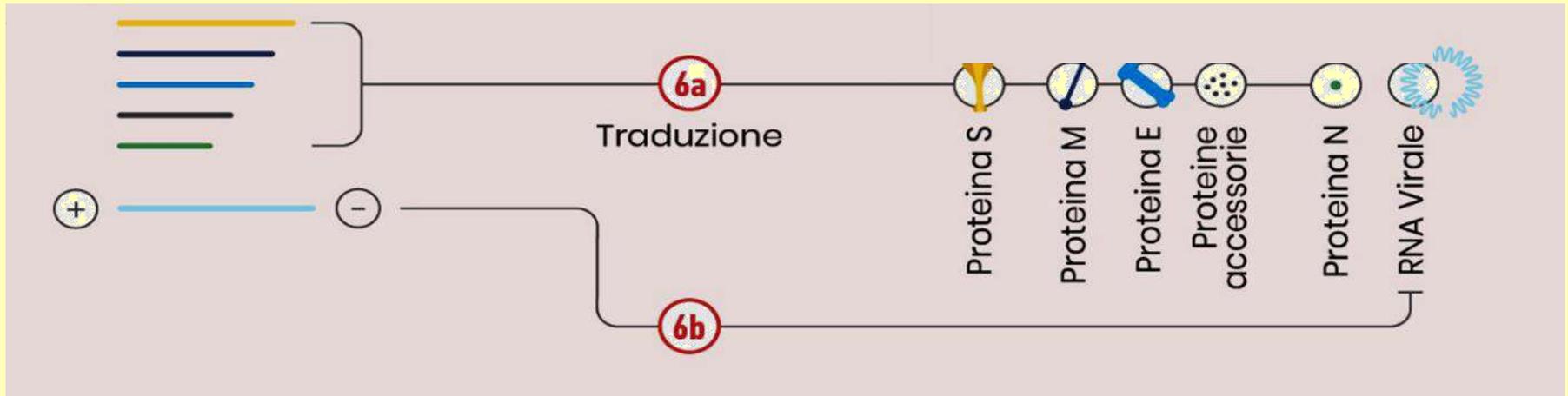


5. Sintesi di nuove copie del genoma virale sullo stampo a polarità negativa

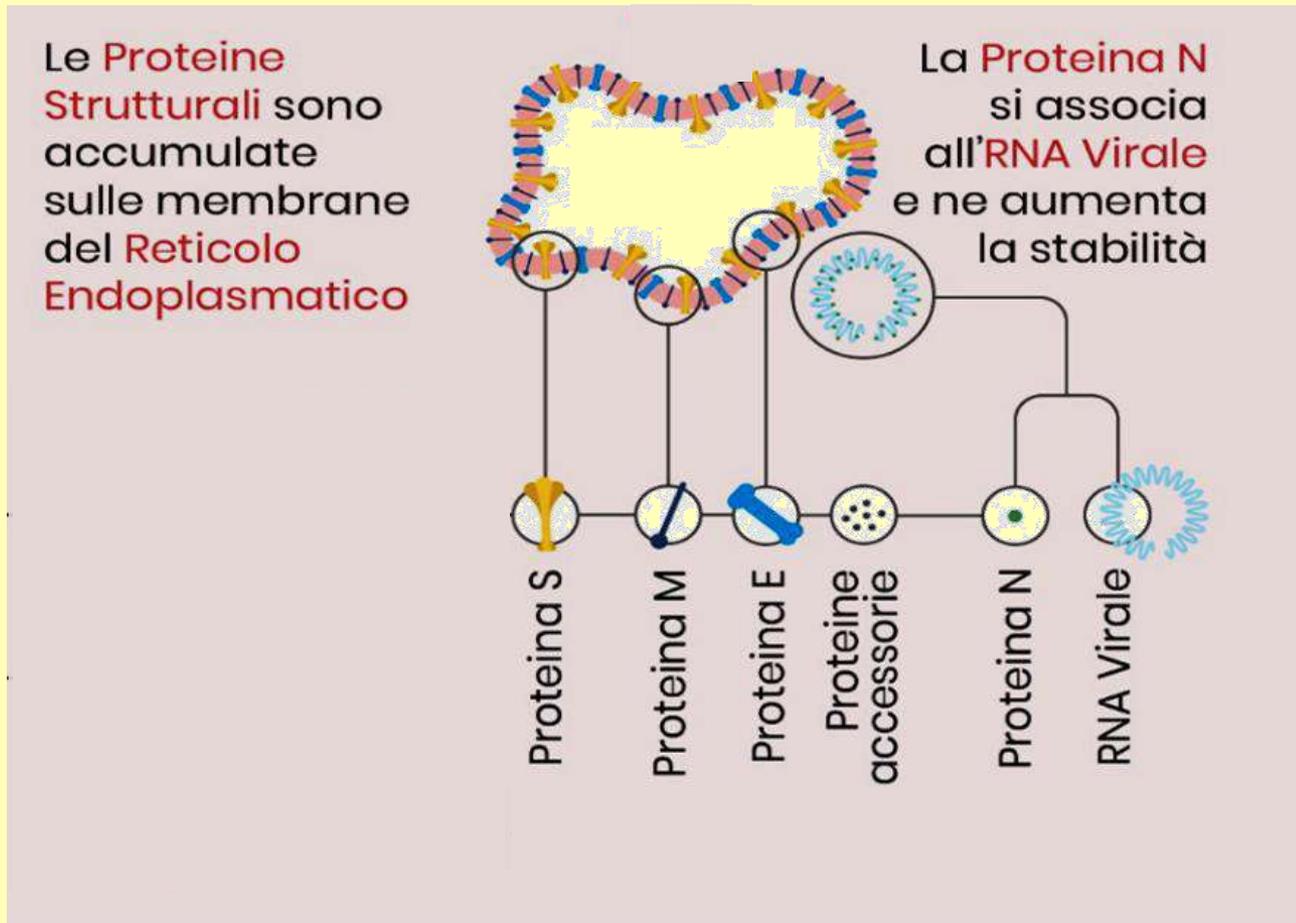


Le nuove copie del genoma del virus sono sintetizzate sullo stampo dell'**Intermedio Replicativo a Polarità Negativa**

6. Traduzione dell'RNA virale neosintetizzato e sintesi delle proteine virali

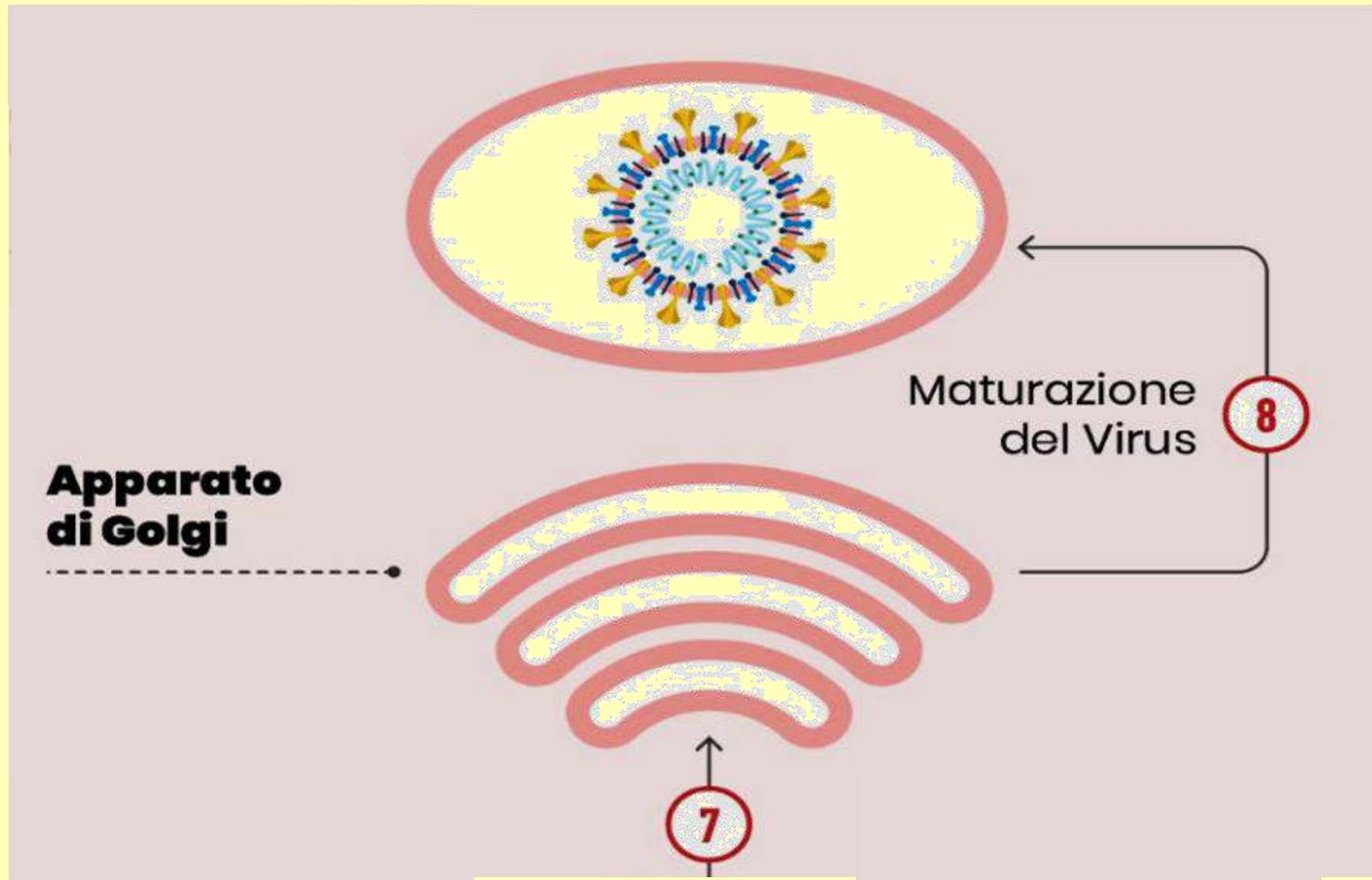


7. Accumulo delle proteine virali sulle membrane del RE

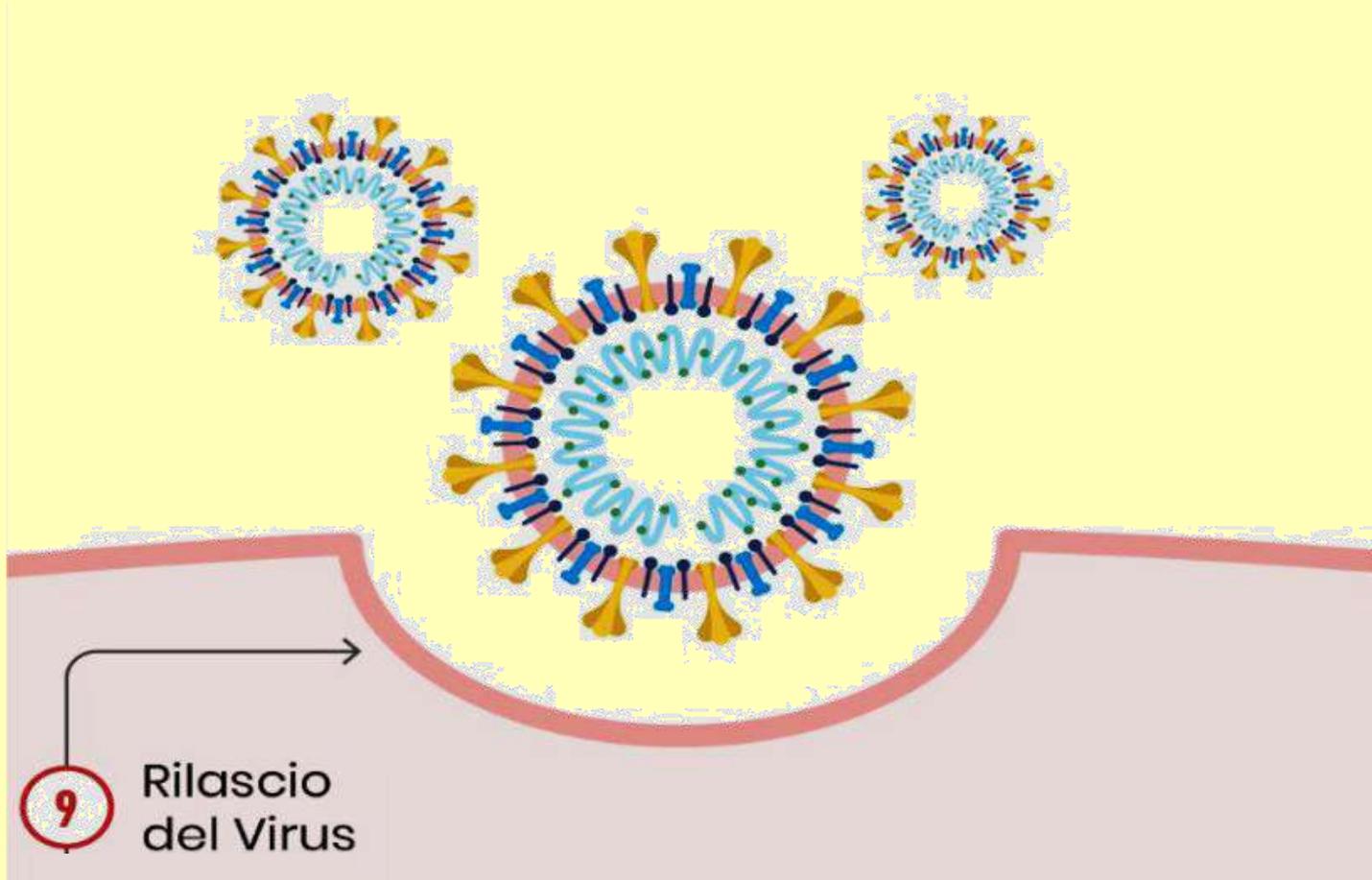


7. Migrazione nel Golgi

8. Maturazione del virus



9. Rilascio del virus



Largo spettro dei sintomi da SARS-CoV-2

Perdita dell'olfatto e gusto

Problemi gastrointestinali

Nebbia cerebrale

Coaguli sanguigni

Problemi cardiovascolari

Il recettore ACE2, la porta di ingresso di SARS-CoV-2, è diffuso in moltissimi tipi cellulari

Elevata contagiosità di SARS-CoV-2

- SARS-CoV e MERS-CoV hanno un picco virale tra 7 e 10 giorni dopo l'inizio dei sintomi.
- SARS-CoV-2 ha invece un picco precoce dopo soli 3-5 giorni dall'inizio dei sintomi: ciò vuol dire che **i livelli del virus sono estremamente alti già prima della comparsa dei sintomi.**

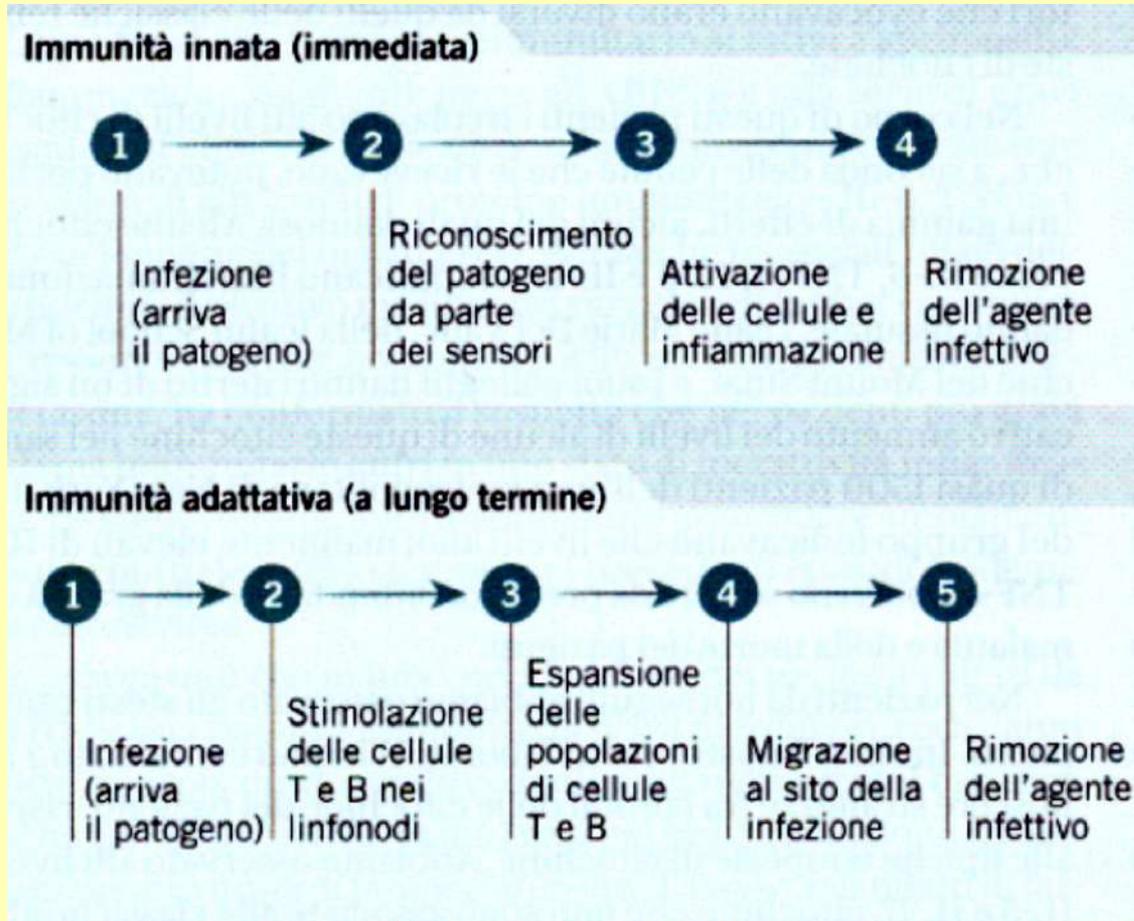
Meccanismo patogenetico di SARS-CoV-2: SARS-CoV-2 rivolge il Sistema Immunitario contro se stesso

SARS, MERS e COVID:

In alcuni pazienti (5%) il sistema immunitario si attiva a sproposito (iperattività infiammatoria) generando una reazione immunitaria priva di freni e scatenando una infiammazione che può determinare l'**ARDS** (*Acute Respiratory Distress Syndrome*), una polmonite da distress respiratorio acuto.

Ecco perché farmaci antiinfiammatorio come i **cortisonici** hanno avuto qualche successo seppur limitato.

Meccanismo patogenetico di SARS-CoV-2



VELOCE

LENTA

Meccanismo patogenetico di SARS-CoV-2

Una difesa che si rivolge contro se stessi



Possibili citochine coinvolte: Interferone di tipo I (IFN-1), IL-6, TNF- α , IL- β , IL-12

Il **tucilizumab** blocca un recettore cellulare a cui si lega IL-6, una delle principali citochine.

Nel 95% dei casi il S.I. innato riesce ad eliminare il virus SARS-CoV-2

Nel 5% dei casi si ha una **produzione eccessiva di citochine** («*tempesta di citochine*») che danneggia i polmoni ed altri tessuti. Si possono anche avere accumuli di **fibrina**, che causa la coagulazione del sangue, e **perdite di fluidi** dagli alveoli che scatenano l'insufficienza respiratoria.

Aumento eccessivo di **monociti** (triplo del normale) che attivano la produzione di **bradichinina** e secernono le **NET** (*Neutrophil extracellular trap*), ragnatele di DNA, proteine antimicrobiche ed enzimi, che catturano ed eliminano i patogeni ma possono anche danneggiare i tessuti

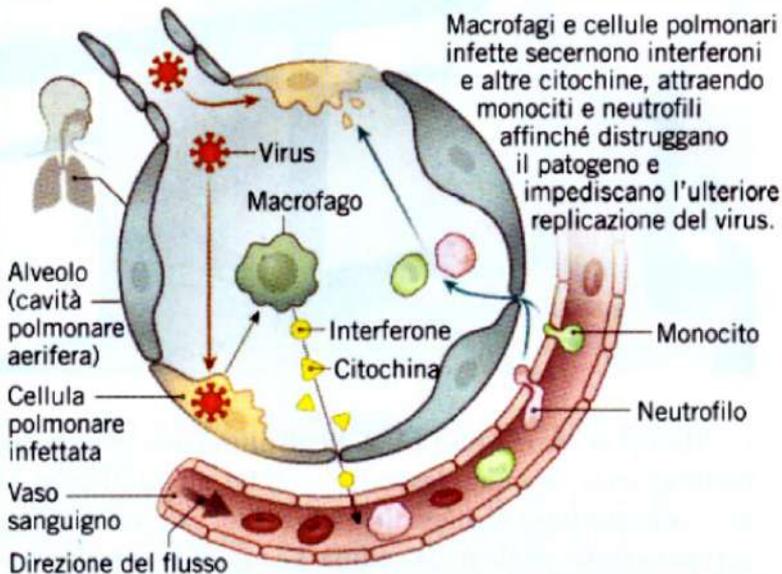
Aumento di **bradichinina**, una molecola che induce anch'essa risposta infiammatoria e che fa aumentare la permeabilità dei vasi sanguigni

Diminuzione dei **linfociti T**.

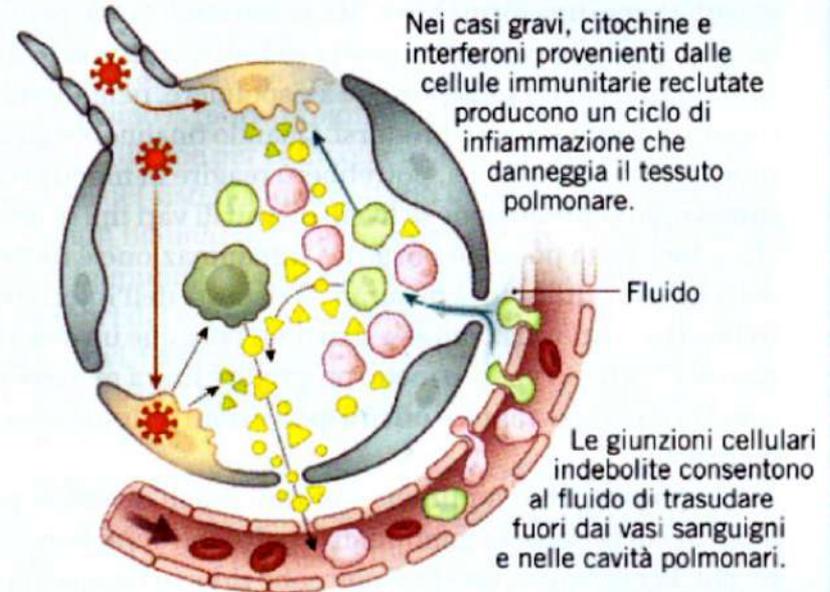
Immunità innata e tempeste immunitarie

Quando funziona a dovere, il sistema immunitario disarmava e distrugge SARS-CoV-2. Ma il virus è in grado di aggirare questo processo calibrato, e lasciarsi alle spalle il caos. Poi sul sito dell'infezione arrivano quantità eccessive di proteine di segnalazione, le citochine, aggravando i danni. L'infiammazione delle cellule polmonari infette danneggia i tessuti, e i vasi sanguigni adiacenti perdono fluidi, che invadono la cavità polmonare.

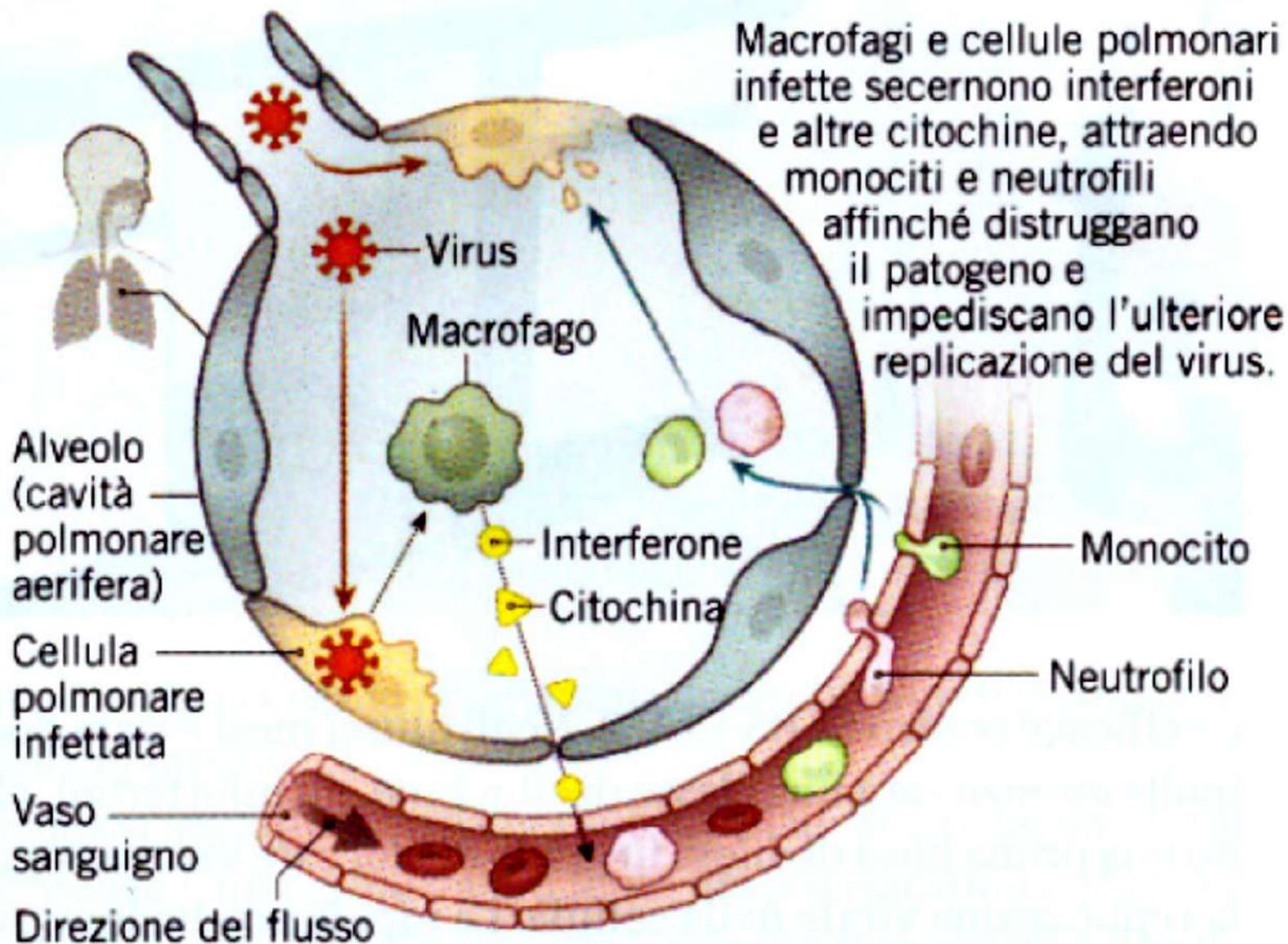
Risposta immunitaria benefica



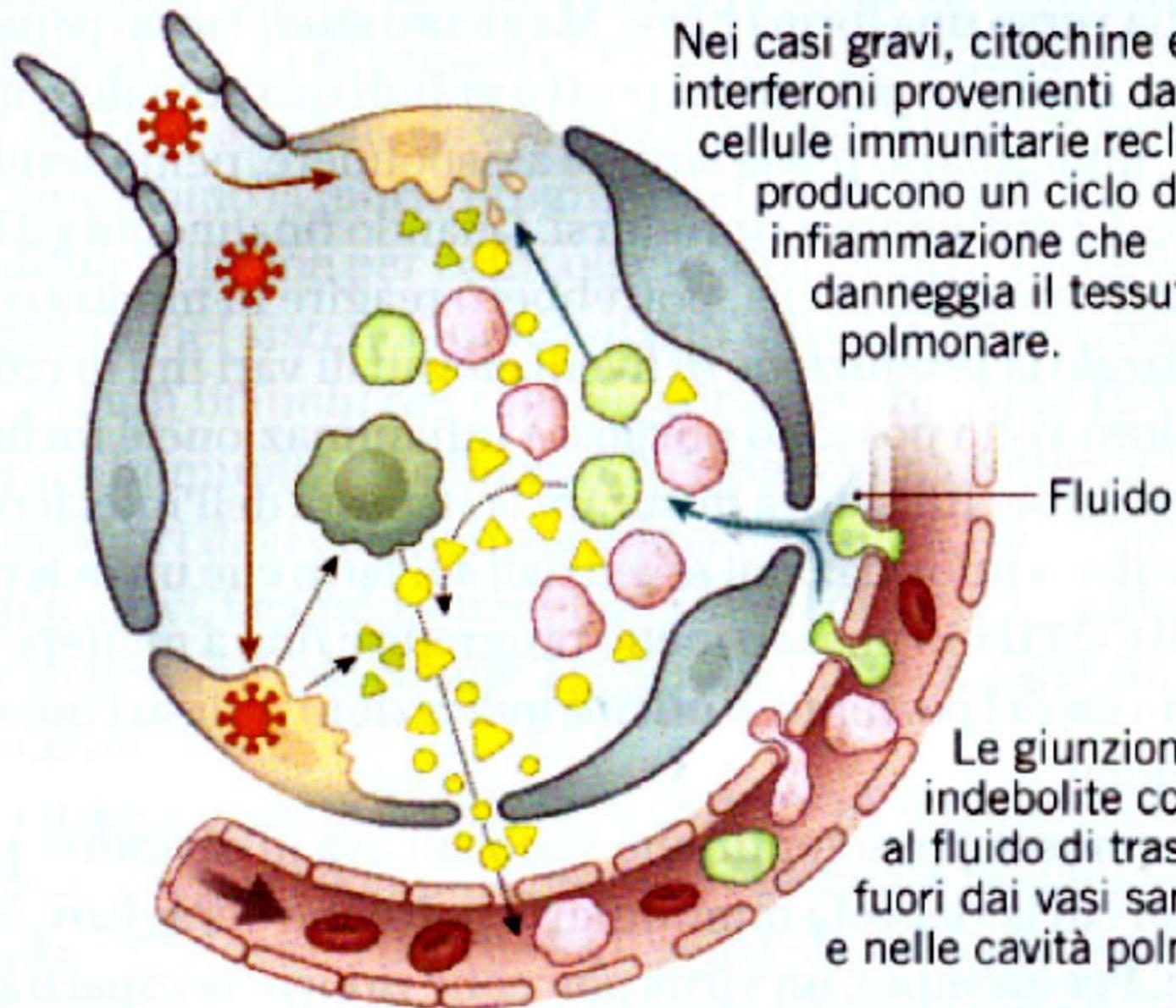
Risposta immunitaria dannosa



Risposta immunitaria benefica



Risposta immunitaria dannosa



Nei casi gravi, citochine e interferoni provenienti dalle cellule immunitarie reclutate producono un ciclo di infiammazione che danneggia il tessuto polmonare.

Fluido

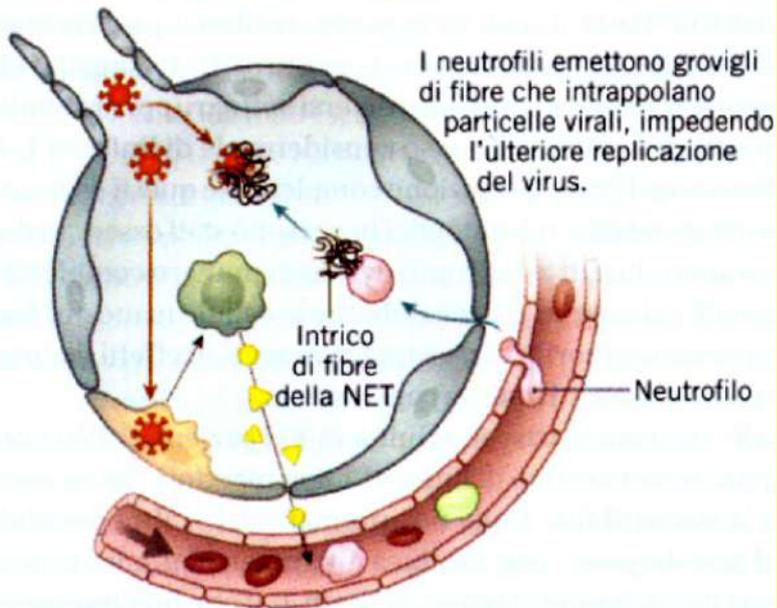
Le giunzioni cellulari indebolite consentono al fluido di trasudare fuori dai vasi sanguigni e nelle cavità polmonari.

Le ragnatele che intrappolano i microbi

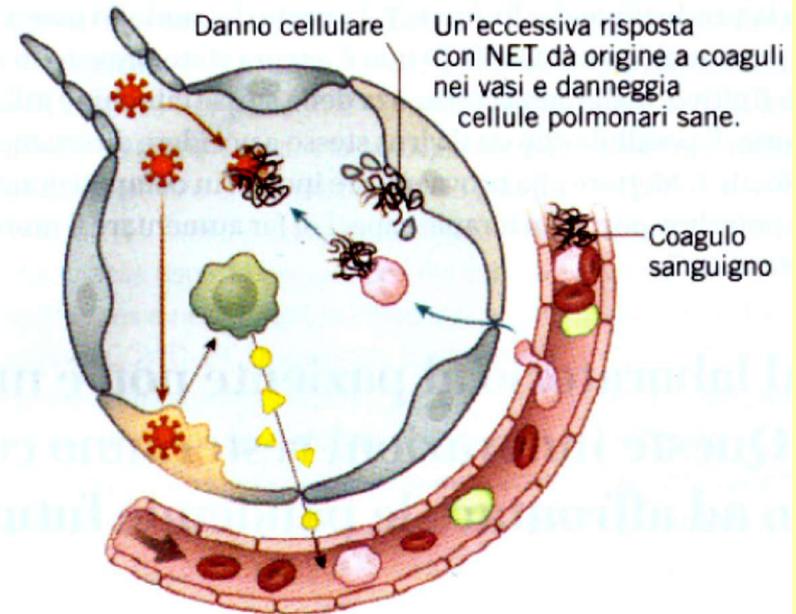
I globuli bianchi detti neutrofili, che ingeriscono i patogeni, aumentano eccessivamente di numero nel sangue di alcuni malati di COVID-19. La loro presenza aiuta a prevedere la progressione verso le forme più gravi. Queste cellule possono estrarre ragnatele di fibre (NET) che catturano ed eliminano patogeni. Ma quando l'infiammazione è grave le NET possono diventare tossiche, producendo coaguli e danneggiando le cellule polmonari

Probabilmente i neutrofili partecipano alla formazione dei coaguli sanguigni rilasciando filamenti di DNA che formano strutture simili a ragnatele, chiamate **trappole extracellulari dei neutrofili** (*neutrophil extracellular trap*, **NET**). Essi smontano il loro nucleo e dispiegano il DNA in lunghi filamenti, che servono da stimolo e da struttura portante per il legame delle piastrine e l'attivazione della fibrina. Di conseguenza, i NET accelerano la trombosi e rendono più stabili i coaguli.

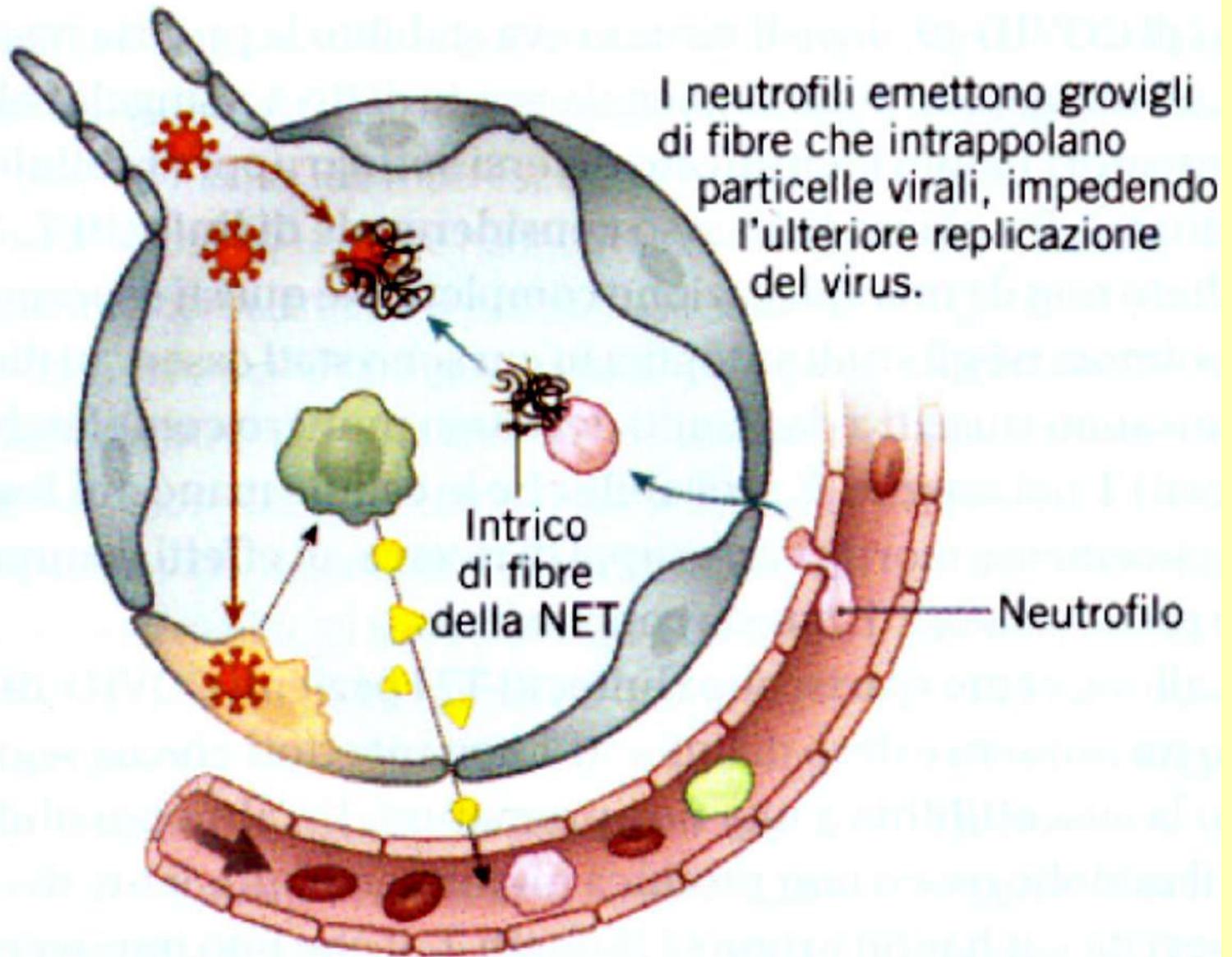
Trappole extracellulari dei neutrofili (NET): risposta benefica



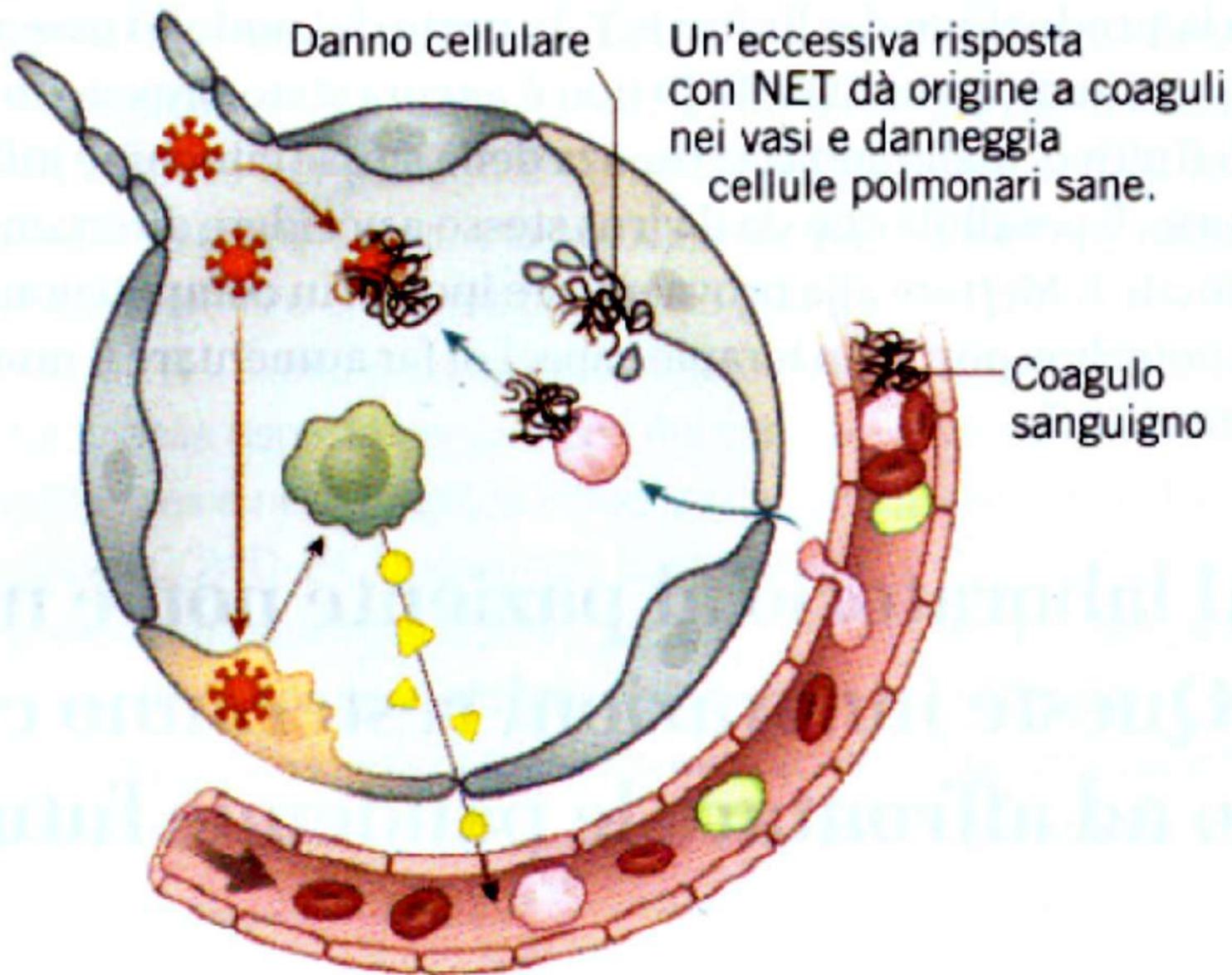
NET: risposta dannosa



Trappole extracellulari dei neutrofili (NET): risposta benefica



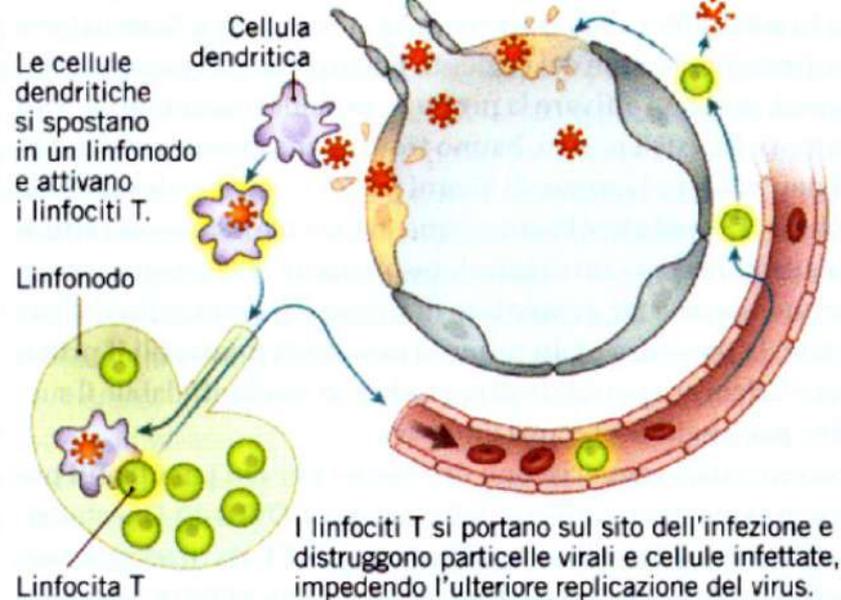
NET: risposta dannosa



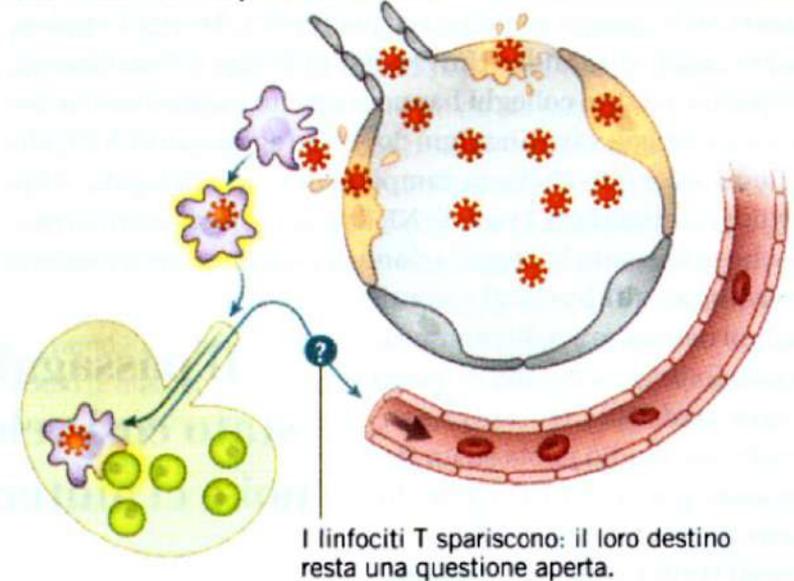
Protezione a lungo termine e perdita di linfociti T

La risposta immunitaria adattativa innesca la produzione di linfociti T, che arrivano per combattere il virus dopo un certo intervallo di latenza dall'inizio dell'infezione. Una volta attivati dalle cellule dendritiche, i linfociti T si spostano dai linfonodi verso le cellule infette. In COVID-19 il numero dei linfociti T che arrivano sul posto per svolgere il proprio ruolo è assai ridotto: i motivi non sono chiari e i ricercatori continuano a investigare.

Risposta benefica dei linfociti T



Interruzione della risposta dei linfociti T

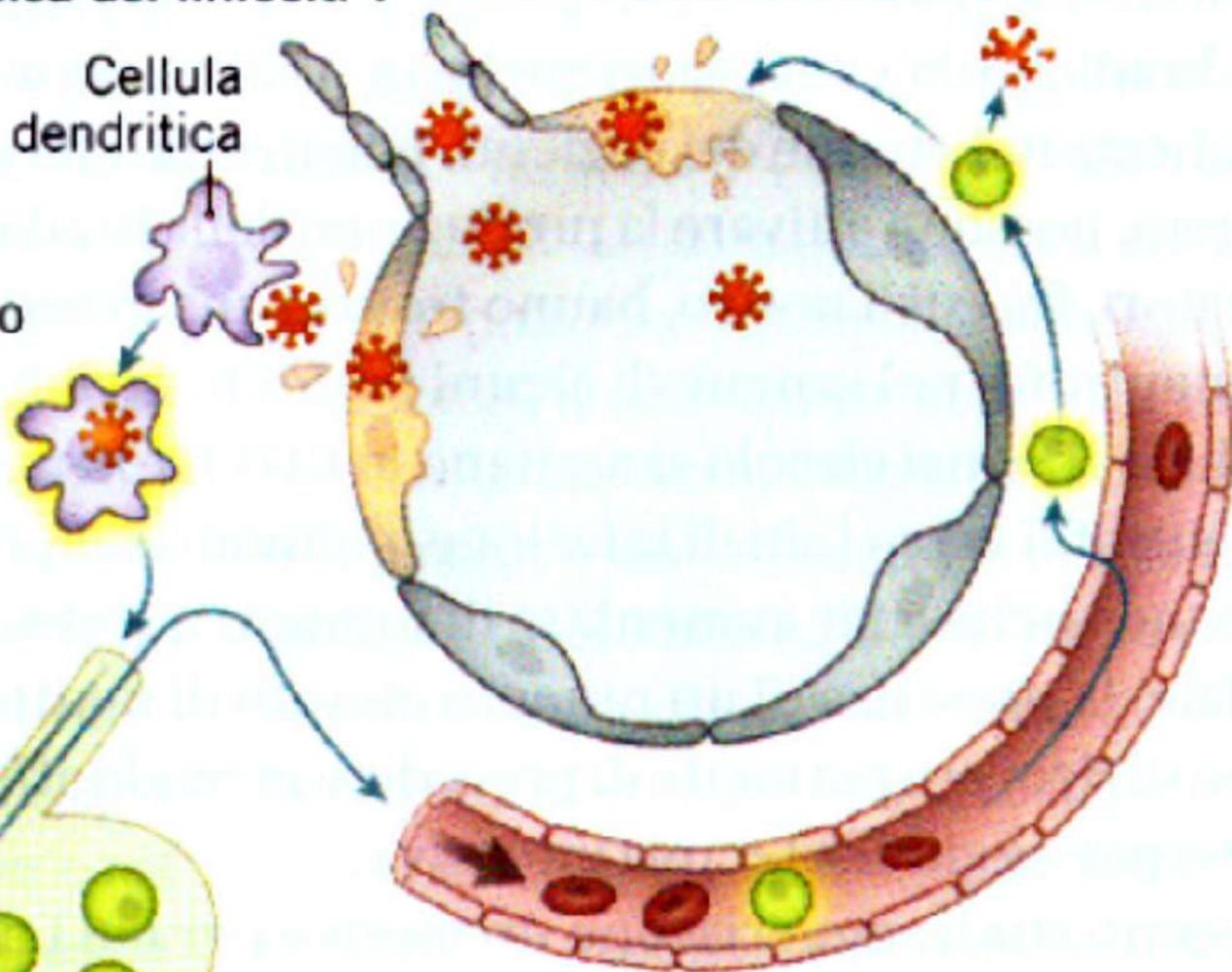


Risposta benefica dei linfociti T

Le cellule dendritiche si spostano in un linfonodo e attivano i linfociti T.

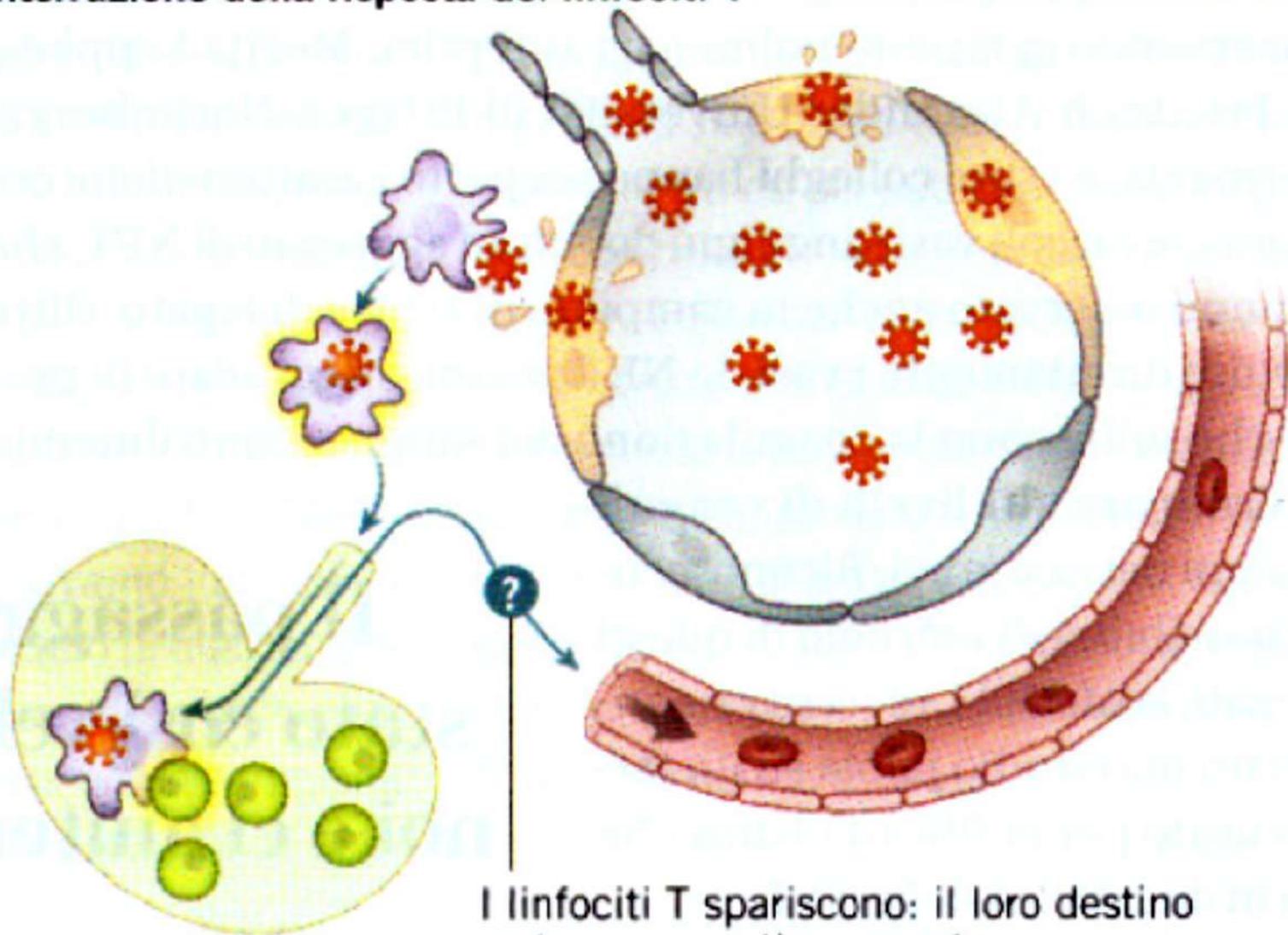
Linfonodo

Linfocita T



I linfociti T si portano sul sito dell'infezione e distruggono particelle virali e cellule infettate, impedendo l'ulteriore replicazione del virus.

Interruzione della risposta dei linfociti T



I linfociti T spariscono: il loro destino resta una questione aperta.

Vaccini contro i coronavirus

Negli ultimi 17 anni si sono già verificate altre due epidemie dovute a coronavirus : l'epidemia di **SARS**, nel 2003, e la **MERS** (Middle East Respiratory Syndrome), nel 2012. Tuttavia, queste due epidemie sono state così efficientemente controllate che i vaccini prodotti per limitarne la diffusione non sono stati utilizzati. Infatti, il vaccino contro il SARS-CoV si è fermato alle fasi I e II dei clinical trial^{1,2}, mentre quello contro il MERS-CoV è ancora in fase di sperimentazione. Il SARS-CoV-2 (d'ora in poi CoV-2) è per l'80% identico a suo fratello SARS-CoV, che causa la SARS.

Vaccini attenuati: contengono una versione viva ma indebolita di SARS-CoV-2, ottenuta rimuovendo i geni responsabili della virulenza (ESEMPI vaccini contro la tubercolosi e il morbillo). Al momento sono in corso di sperimentazione.

4 TIPI DI VACCINI

un unico obiettivo: produrre anticorpi contro la proteina S

Vaccini inattivati: contengono una versione inattiva del SARS-CoV-2, ottenuta coltivando il virus in laboratorio e rendendolo inattivo con l'impiego di metodi fisici o chimici. (ESEMPI vaccini contro la poliomielite, l'epatite A e l'influenza). Sono in corso di sperimentazione in Cina e in India". Il vaccino dell'azienda cinese Sinovac Biotech è un candidato vaccino anti Covid-19 inattivato.

Vaccini a subunità: contengono la proteina S di SARS-CoV-2 o parti di essa, che il sistema immunitario utilizza per indurre l'immunità, (ESEMPI vaccini anti SARS e MERS). Questa tecnologia è ancora agli studi clinici di prima fase".

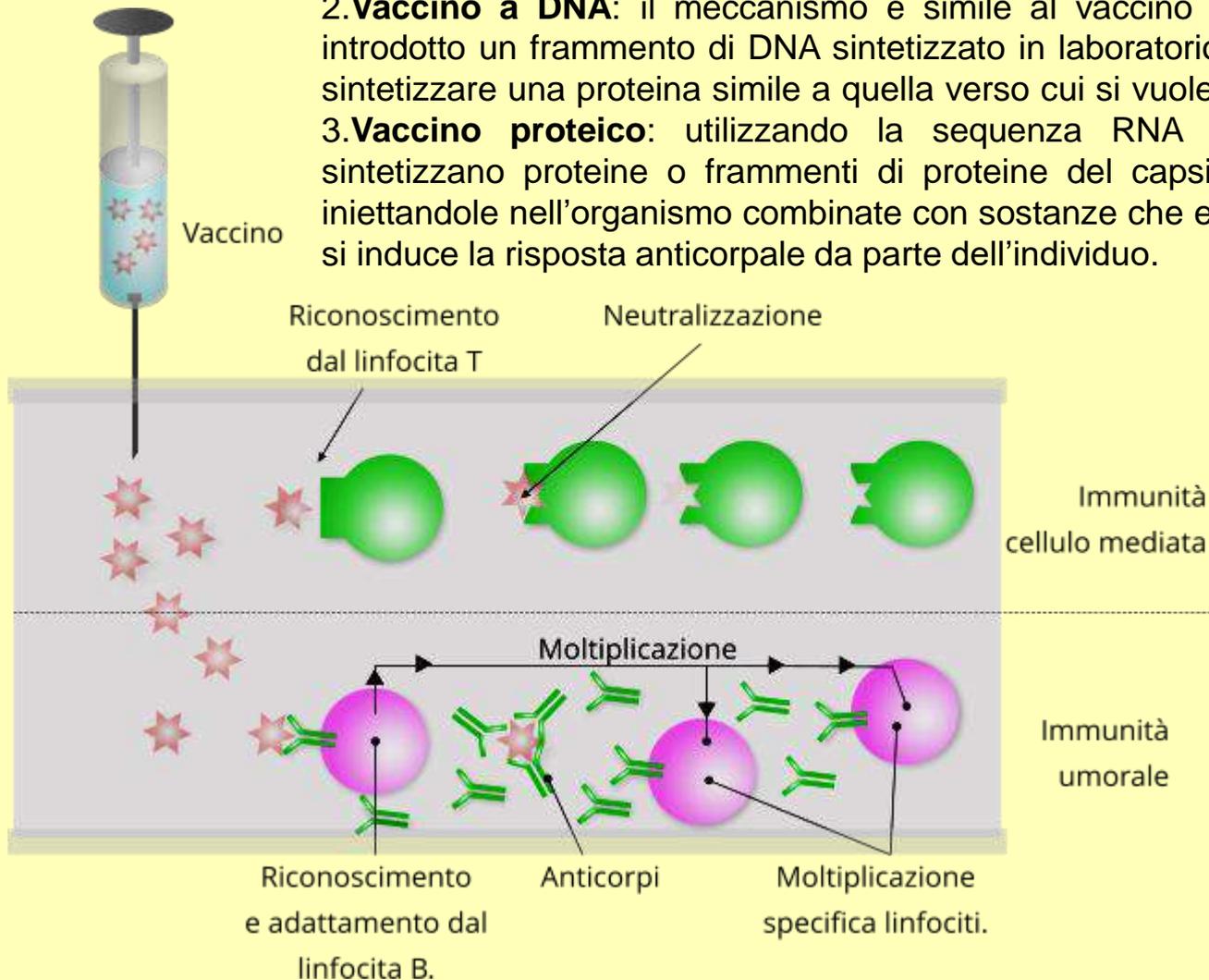
Vaccini genetici: trasferiscono all'individuo la parte del materiale genetico di SARS-CoV-2 che contiene le istruzioni necessarie per sintetizzare la proteina S. Nei **vaccini a mRNA** (Pfizer e Moderna) il materiale genetico del virus viene veicolato nella cellula attraverso nanoparticelle di lipidi che si fondono con la membrana cellulare. Nei **vaccini a vettore virale** (AstraZeneca), invece, si utilizzano come vettori virus innocui, come gli adenovirus, opportunamente modificati attraverso tecniche di ingegneria genetica. Sono meno costosi perché è più facile produrre un mRNA che produrre l'intera proteina e poi purificarla".

Tre tipologie di vaccini genetici contro SARS-CoV2

1. **Vaccino a RNA:** si utilizza di una sequenza di RNA sintetizzata in laboratorio che, una volta iniettata nell'organismo umano, induce le cellule a produrre una proteina simile a quella verso cui si vuole indurre la risposta immunitaria (producendo anticorpi che, conseguentemente, saranno attivi contro il virus)

2. **Vaccino a DNA:** il meccanismo è simile al vaccino a RNA. In questo caso viene introdotto un frammento di DNA sintetizzato in laboratorio in grado d'indurre le cellule a sintetizzare una proteina simile a quella verso cui si vuole indurre la risposta immunitaria

3. **Vaccino proteico:** utilizzando la sequenza RNA del virus (in laboratorio), si sintetizzano proteine o frammenti di proteine del capside virale. Conseguentemente, iniettandole nell'organismo combinate con sostanze che esaltano la risposta immunitaria, si induce la risposta anticorpale da parte dell'individuo.



La sperimentazione clinica del vaccino

Normalmente inizia dopo circa 2-5 anni dalle ricerche iniziali sulla risposta immunitaria, cui seguono altri 2 anni di prove pre-cliniche che coinvolgono la sperimentazione animale.

Fase preclinica: viene testata la risposta immunitaria e/o i meccanismi avversi su organismi viventi complessi non umani.

Fase di sperimentazione clinica sull'uomo: si realizza in **3 fasi**, in base al modello sperimentale adottato, la quantità di componente somministrata e la numerosità del campione di popolazione coinvolta:

- **Fase I:** prima somministrazione del vaccino sull'uomo per valutare la tollerabilità e la sicurezza del prodotto (il numero dei soggetti coinvolti è molto ridotto)
- **Fase II:** se la fase I ha mostrato risultati positivi, il vaccino viene somministrato ad un numero maggiore di soggetti (sempre eseguito) per valutare la risposta immunitaria prodotta, la tollerabilità, la sicurezza e definire le dosi e i protocolli di somministrazione più adeguati.
- **Fase III:** se la fase II ha mostrato risultati soddisfacenti, il vaccino viene somministrato a un numero elevato di persone allo scopo di valutare la reale funzione preventiva del vaccino.

Vaccini a mRNA e a DNA a confronto

Vaccini a RNA (Pfizer e Moderna)

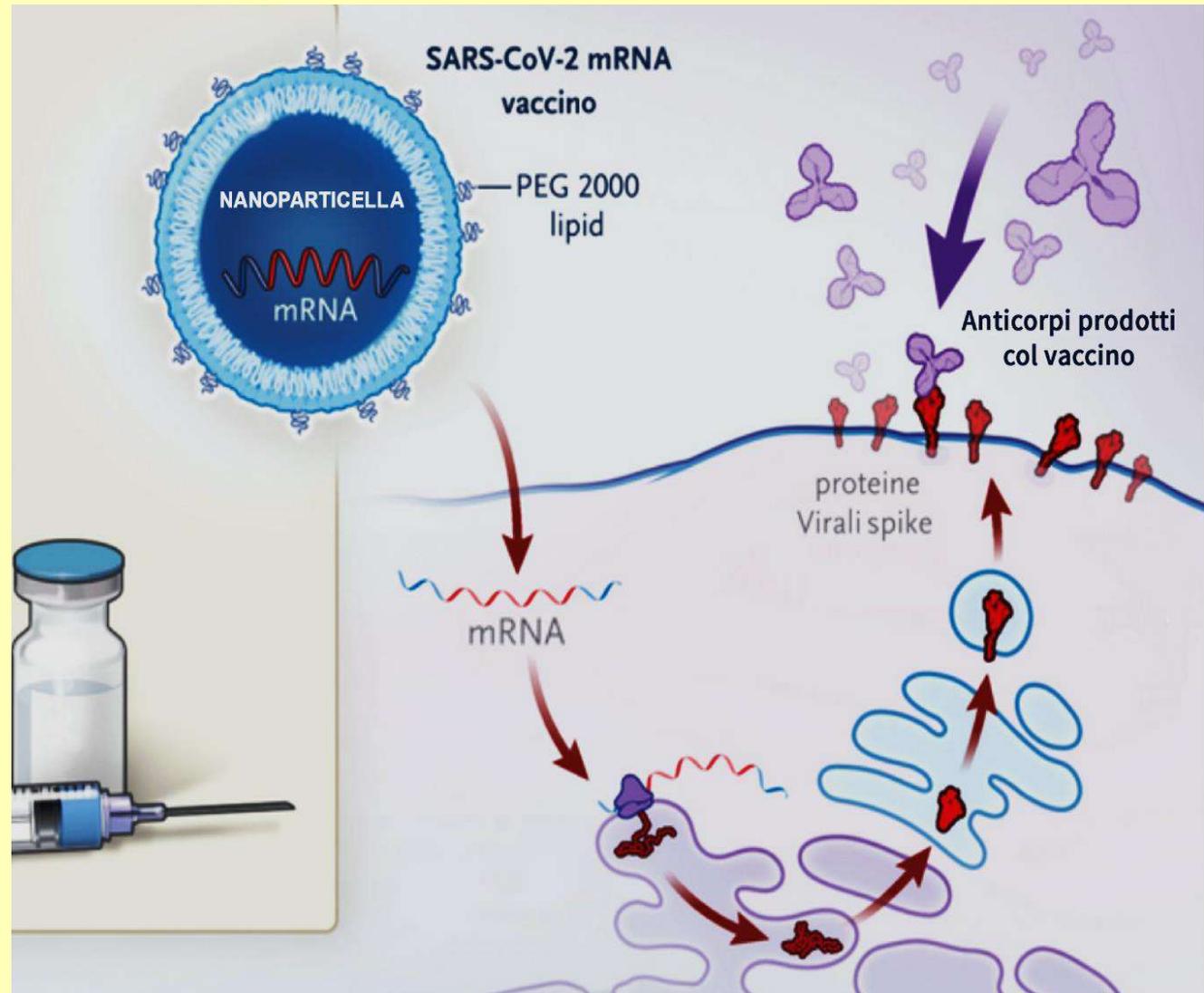
1. L'informazione necessaria per produrre gli antigeni che stimoleranno la produzione di anticorpi è contenuta nell'RNA
2. Si inietta l'mRNA necessario a far produrre la **proteina "spike"** di Sars-Cov-2 e generare la conseguente risposta immunitaria.
3. Richiedono accortezze particolari per il **trasporto** e la **conservazione** (bassissime temperature)

Vaccini a DNA a vettore virale (AstraZeneca)

1. L'informazione necessaria per produrre gli antigeni che stimoleranno la produzione di anticorpi è contenuta nel DNA
2. Si utilizza un **virus** reso innocuo contenente al suo interno una sequenza di DNA utile a fare produrre la **proteina "spike"** di SARS-CoV-2 e generare la conseguente risposta immunitaria.
3. Possono essere distribuiti e conservati come un qualsiasi altro vaccino oggi in commercio

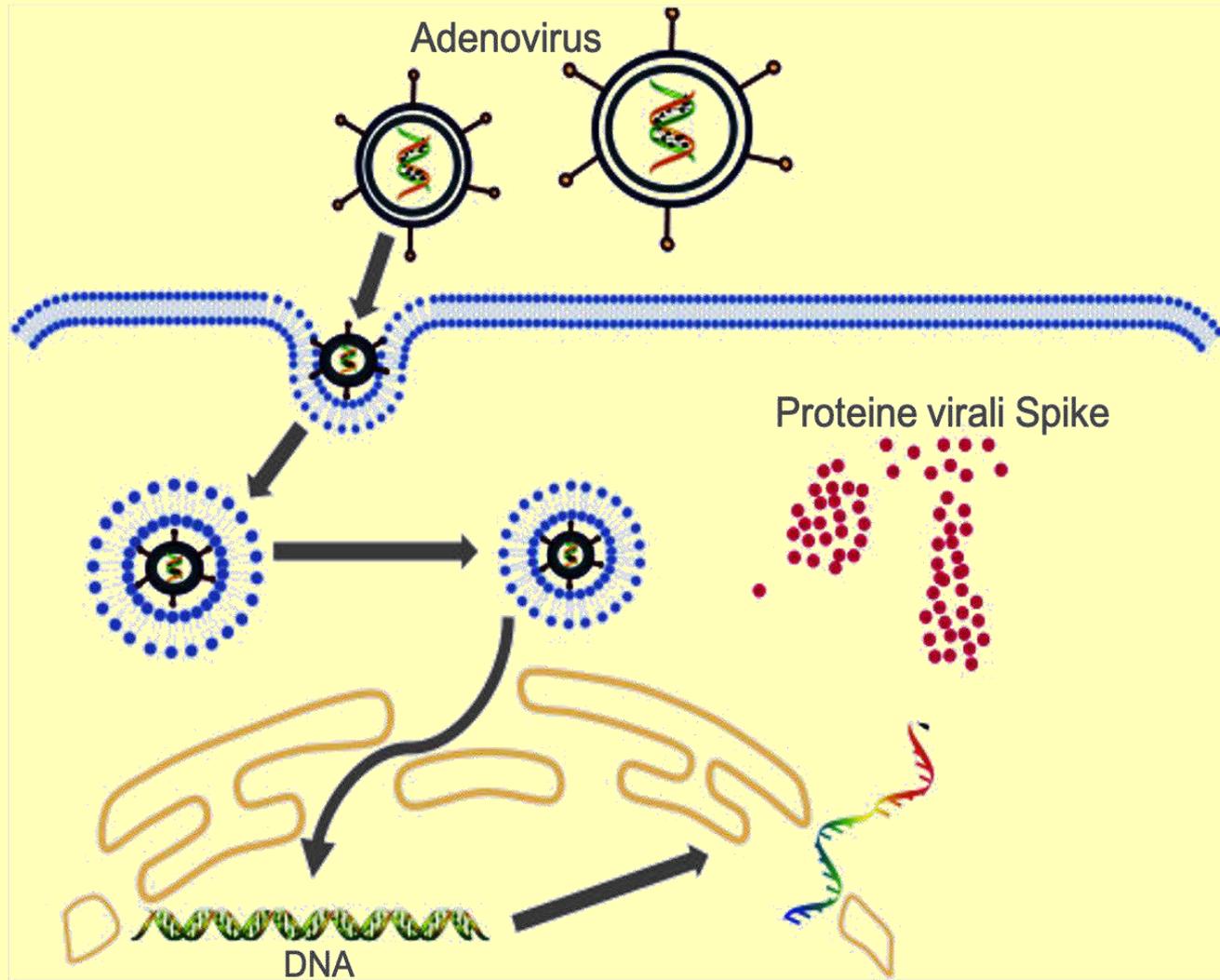
L'mRNA contiene le informazioni genetiche per far sì che il nostro organismo riesca a produrre "in autonomia" la proteina S (*spike*); quest'ultima è il bersaglio contro cui vengono indirizzati i nostri anticorpi. L'mRNA non è capace di riprodursi da solo nelle cellule dell'ospite, ma può solo indurre la sintesi delle proteine *spike*. Esso ha una vita molto breve e nell'arco di 8-10 ore si degrada.

Vaccini a mRNA: Pfizer e Moderna

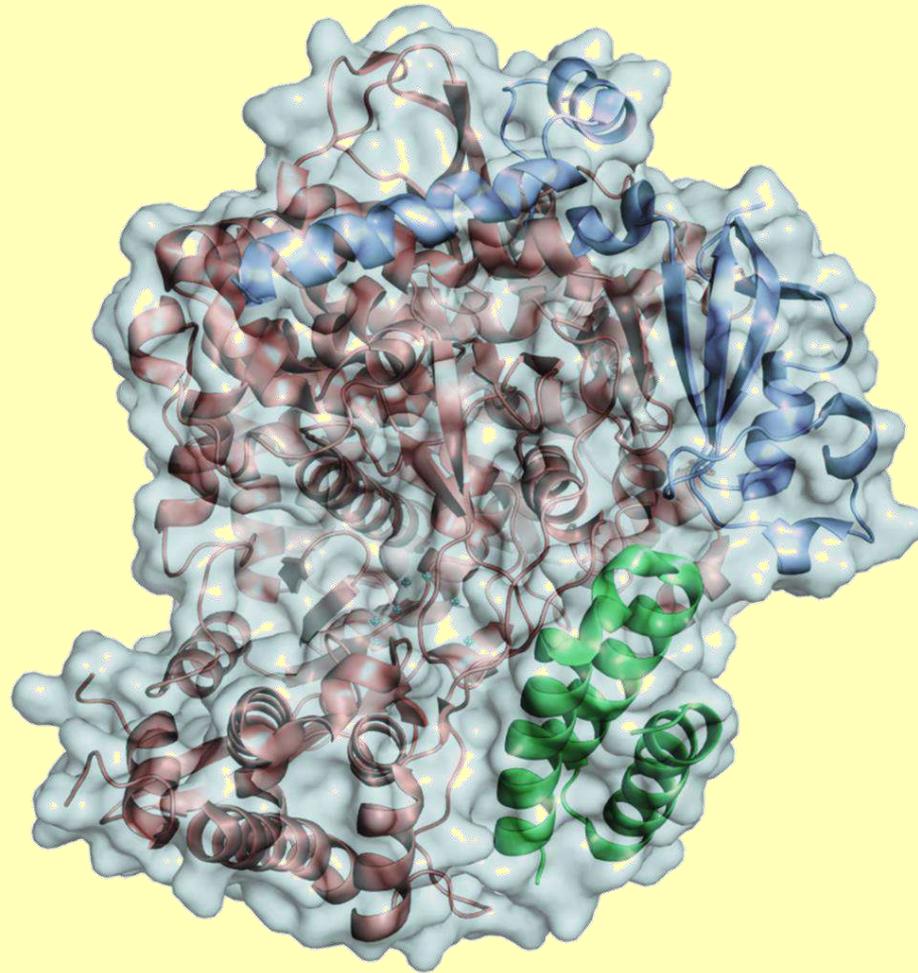


Il vaccino AstraZeneca utilizza come veicolo per introdurre nell'organismo l'informazione genetica virale necessaria a produrre le proteine spike un adenovirus, nello specifico il virus che causa il raffreddore nello scimpanzé ma risulta innocuo per l'uomo, in quanto incapace di replicarsi. Anche lo stampo per produrre le proteine virali è diverso: l'informazione genetica infatti è un filamento di DNA cui è stato introdotto il gene della proteina virale spike.

Vaccini a DNA: AstraZeneca

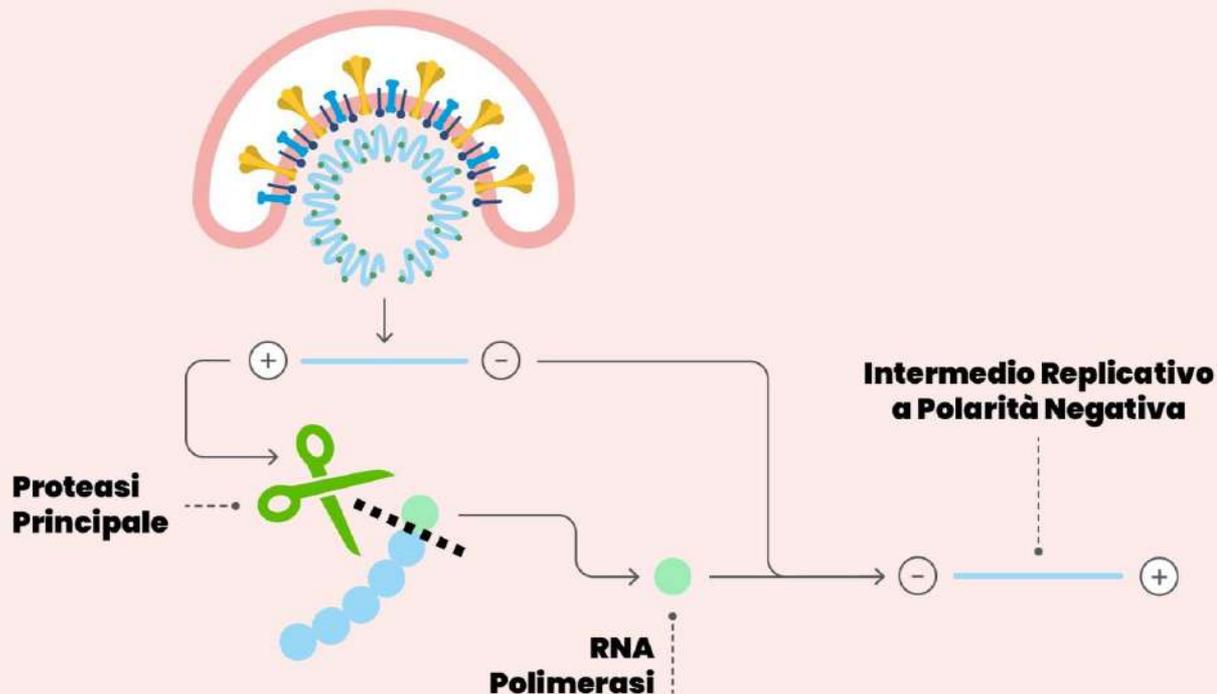


L'RNA polimerasi RNA dipendente di SARS-CoV-19



La struttura della RNA polimerasi di SARS-CoV-2, un enzima composto da tre subunità proteiche che formano un eterotrimerico attivo.

Il problema delle varianti RpRd: una fotocopiatrice distratta



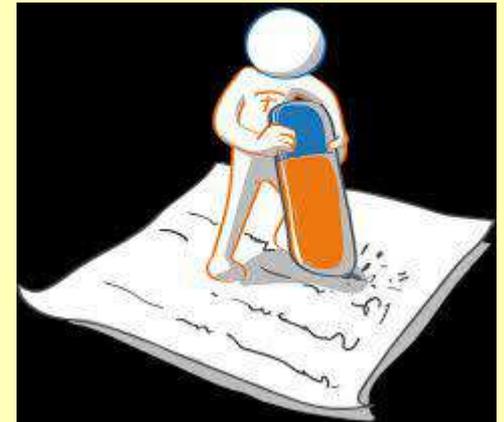
Quando l'RNA polimerasi copia il materiale genetico virale, può commettere degli **errori** che fanno sì che la copia presenti delle differenze rispetto all'originale. Queste **mutazioni** si ripercuotono sulla **struttura e sulla funzione delle proteine del virus**. Quando la mutazione interessa la **proteina Spike** l'effetto sulla sua struttura e funzione può essere particolarmente significativo. Le mutazioni possono essere **neutre, vantaggiose o svantaggiose**. Un virus mutato si diffonderà maggiormente se la mutazione gli dà un vantaggio per il suo ciclo vitale, come una maggiore capacità di infettare le cellule umane e una minore capacità di provocare danni all'organismo ospite (un virus altamente letale è infatti destinato a scomparire per mancanza di ospiti).

RpRd: una inattesa funzione di proofreading

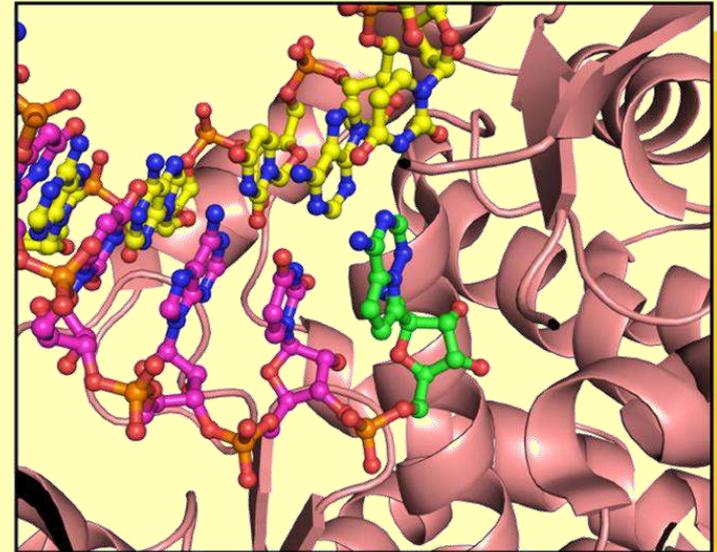
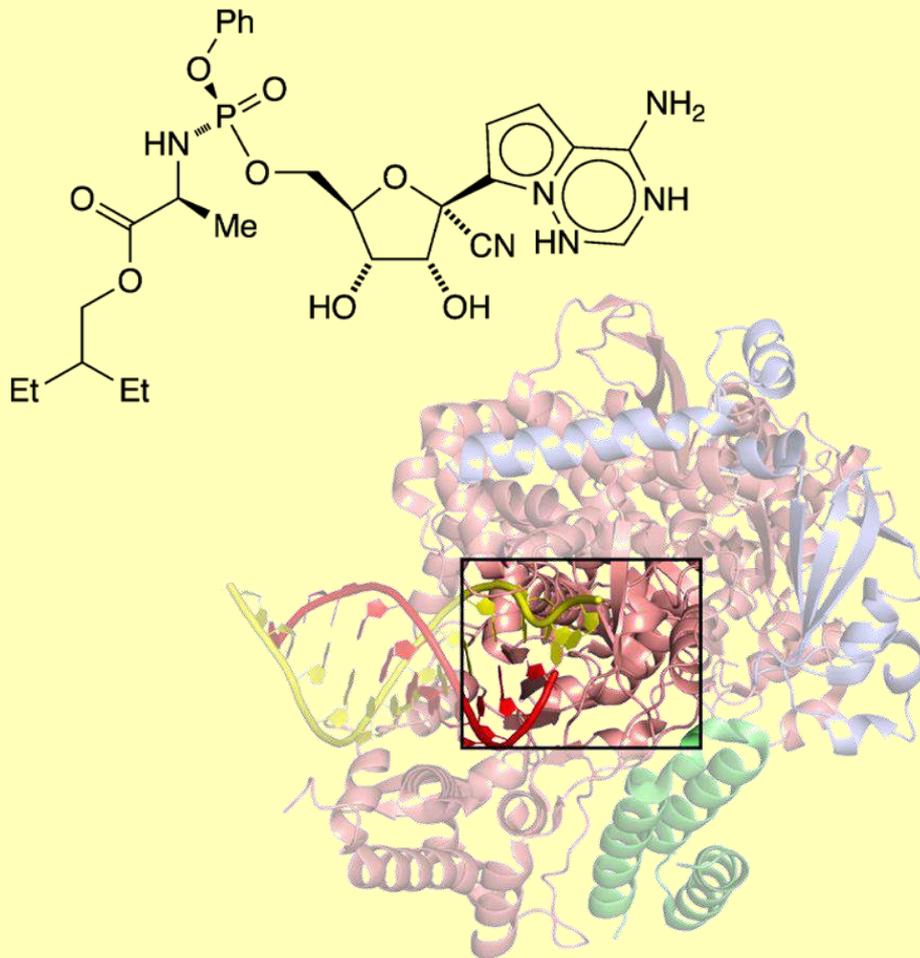
I CoV codificano sedici proteine non strutturali (nsp 1-16) con attività di sintesi e modificazione dell'RNA note o previste. E' stato proposto che esse siano anche responsabili dell'evoluzione dei loro grandi genomi.

In particolare la proteina **nsp14-ExoN**, con attività esonucleasica, è essenziale per la fedeltà della replicazione e funge probabilmente da mediatore diretto da o regolatore di un meccanismo che effettua la **correzione di bozze** durante la replicazione del complesso RNA virale, un processo senza precedenti nella biologia dei virus a RNA.

La scoperta di una proteina, distinta dalla RpRd virale, che regola la fedeltà della replicazione fa intravedere inoltre la possibilità che la fedeltà di replicazione del genoma ad RNA di SARS-CoV-2 possa essere adattabile ai diversi ambienti di replicazione e alle pressioni selettive, piuttosto che essere un processo fisso.



Farmaci antivirali: il Remdesivir



Il **Remdesivir** è una molecola sviluppata per inibire l'enzima RNA polimerasi del virus dell'Ebola ma che è in grado di bloccare anche le polimerasi di altri virus: è **un ottimo esempio di antivirale con bersaglio RpRd**. Il Remdesivir impedisce la copiatura completa del materiale genetico **inserendosi nella copia del RNA che viene creata e agendo come un segnale di "stop"**, impedendo cioè che il lavoro della RNA polimerasi possa proseguire.