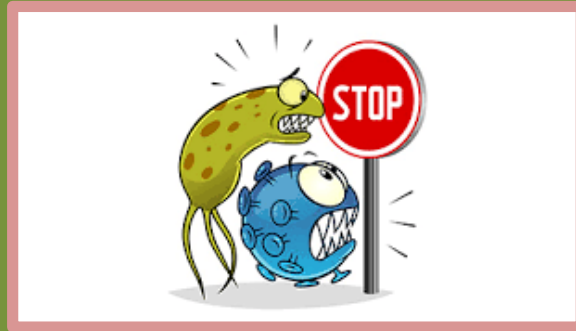


# VACCINI

- Introduzione (1-8)
- Evoluzione tecnologica
- Stato attuale
- Dai vaccini alla vaccinologia

# PERCHÉ I VACCINI



**SONO IL PRINCIPALE STRUMENTO DI  
SANITÀ PUBBLICA PER LA  
PREVENZIONE E IL CONTAGIO DELLE  
MALATTIE INFETTIVE**

# PERCHÉ I VACCINI



**I VACCINI SONO L'INTERVENTO MEDICO A  
BASSO COSTO CHE RISULTA  
MAGGIORMENTE EFFICACE NEL RIDURRE IL  
CARICO DI MALATTIA E MORTE NEL  
MONDO**

# PERCHÉ I VACCINI



# I VACCINI REALIZZANO L'IMMUNITÀ DI GREGGE.

**LA VACCINAZIONE IMPEDISCE AL  
MICROBO DI TRASMETTERSI, PERCHÉ  
REALIZZA L'IMMUNIZZAZIONE DI UN ALTO  
NUMERO DI PERSONE**

```
graph TD; Root[ ] --- L((AMBIENTE DEGLI ESSERI UMANI)); Root --- R((AMBIENTE MICROBICO)); L --- E[EQUILIBRIO INSTABILE]; R --- E;
```

**AMBIENTE  
DEGLI ESSERI  
UMANI**

**AMBIENTE  
MICROBICO**

**EQUILIBRIO INSTABILE**

**SISTEMI APERTI ALLA INTERAZIONE**

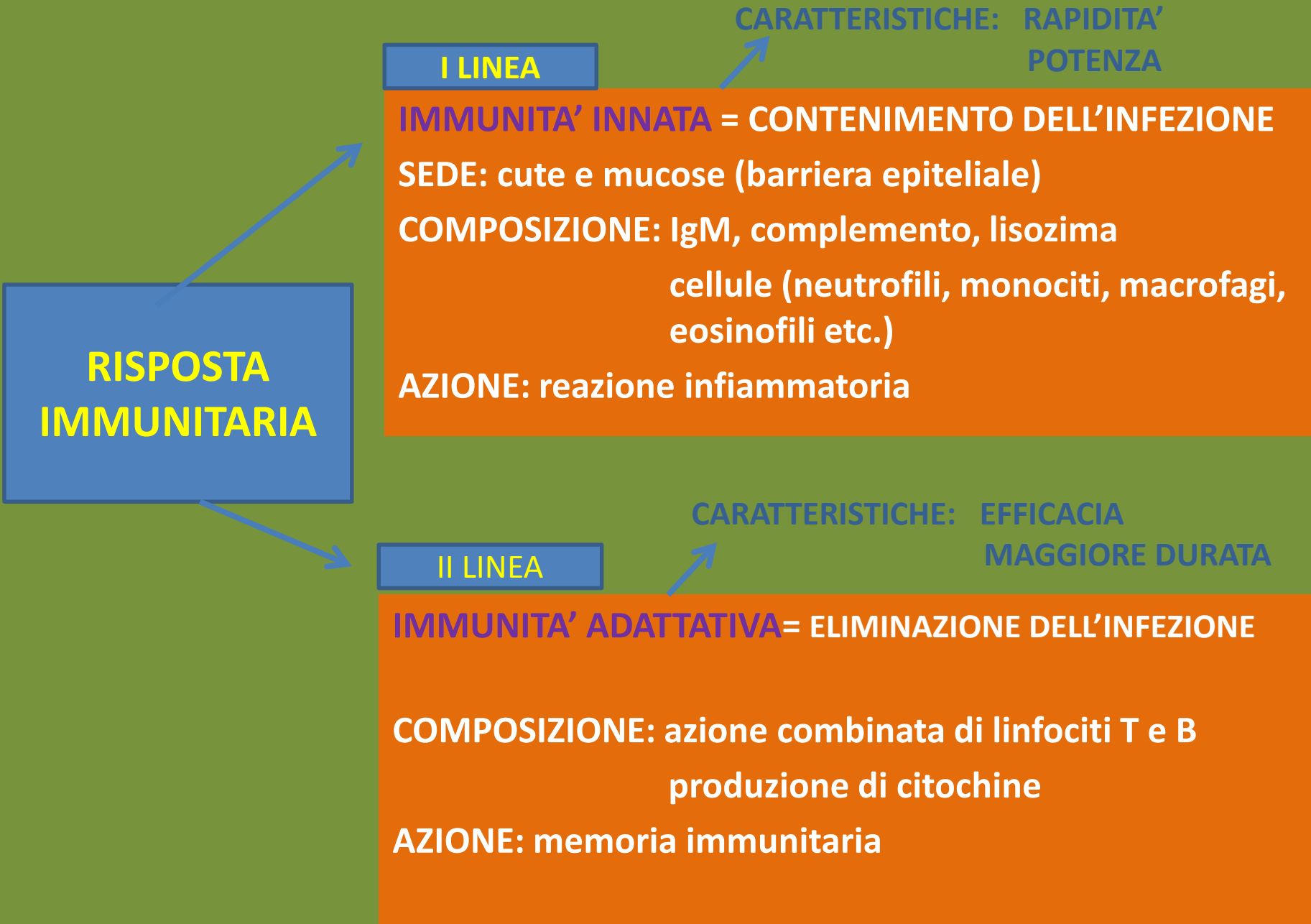
**SISTEMI SEPARATI MA INTERAGENTI**

**CONCETTO DI CONTINUUM**

# LA **MEMORIA IMMUNITARIA** E' LA BASE DELLA VACCINAZIONE

LA VACCINAZIONE E' UNA PROCEDURA PER  
INDURRE UNA EFFICACE E DURATURA  
**ESPANSIONE** DELLA MEMORIA IMMUNITARIA E  
MANTENERE UN NUMERO ELEVATO DI  
ANTICORPI CHE REAGISCONO CONTRO UN  
MICROBO

# RISPOSTA IMMUNITARIA



## I LINEA

CARATTERISTICHE: RAPIDITA'  
POTENZA

**IMMUNITA' INNATA** = CONTENIMENTO DELL'INFEZIONE

SEDE: cute e mucose (barriera epiteliale)

COMPOSIZIONE: IgM, complemento, lisozima

cellule (neutrofili, monociti, macrofagi,  
eosinofili etc.)

AZIONE: reazione infiammatoria

## II LINEA

CARATTERISTICHE: EFFICACIA  
MAGGIORE DURATA

**IMMUNITA' ADATTATIVA** = ELIMINAZIONE DELL'INFEZIONE

COMPOSIZIONE: azione combinata di linfociti T e B

produzione di citochine

AZIONE: memoria immunitaria

# EVOLUZIONE TECNOLOGICA DEI VACCINI

## VARIOLIZZAZIONE

1

Far inalare ai bambini una polvere ottenuta dalle croste delle lesioni vaiolose (XVII-XVIII sec.)

2

Introduzione nella cute scarnificata di pus raccolto dalle pustole di persone colpite da casi lievi di vaiolo

# INTERPRETAZIONE

**CON QUESTO METODO VENIVANO INTRODOTTI  
VIRUS UCCISI O ATTENUATI, IN GRADO DI  
STIMOLARE UNA RISPOSTA IMMUNITARIA E LA  
PRODUZIONE DI ANTICORPI**

# EVOLUZIONE TECNOLOGICA DEI VACCINI

## VACCINI DI PRIMA GENERAZIONE

BASE: Louis Pasteur  
Edward Jenner

Impiego di virus uccisi o vivi attenuati

**PROBLEMA:** durata breve della immunità innata

- Inoculare quantità più elevate di vaccino

Impiego di tossine estratte da microorganismi:

TOSSINE - TOSSOIDI

# VACCINI DI SECONDA GENERAZIONE

**COLTURE CELLULARI IN VITRO  
VIRUS ATTENUATI**

**ESEMPI: morbillo  
rosolia  
varicella  
parotite**

## **VANTAGGI DEI VIRUS ATTENUATI**

- 1. Mantengono la capacità di replicarsi in vivo**
- 2. Stimolano in maniera ottimale il sistema immunitario**
- 3. Inducono una memoria immunitaria più efficace e duratura.**

# PERCHE' NUOVE TECNOLOGIE VACCINALI?

## PROBLEMI:

1. Non è stato possibile ottenere la crescita in coltura
2. Ipervariabilità
3. Vivono all'interno delle cellule:
  - Immunità anticorpale non è protettiva
  - Necessario coinvolgimento di linfociti T e fagociti

## ESEMPI: Virus epatite C (HCV)

Virus immunodeficienza (HIV)

Paramixovirus

Coronavirus

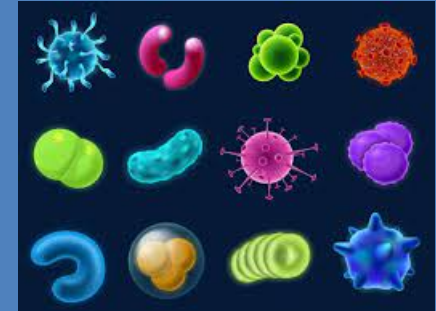
Virus ebola

Mers

Sars

# TECNOLOGIE VACCINALI

1. Vaccini polisaccaridi coniugati
2. Reverse vaccinology
3. Vaccini a DNA
4. Vaccini ad RNA
5. Vaccini di nuova concezione



## VACCINI POLISACCARIDI O TECNICA CONIUGATIVA

Vaccini contro batteri

Bambini nei primi anni di vita

**PROBLEMA:** scarsa capacità dei polisaccaridi di indurre risposta immunitaria efficace

**SOLUZIONE:**

Polisaccaride della

capsula batterica + proteine

mutanti inattivi di  
tossina difterica e  
tetanica

## ESEMPI DI VACCINI CON TECNICA CONIUGATA

- Meningococco
  - Haemophilus influenzae tipo B
  - Pneumococco
- (John Robbins – NIH – USA)

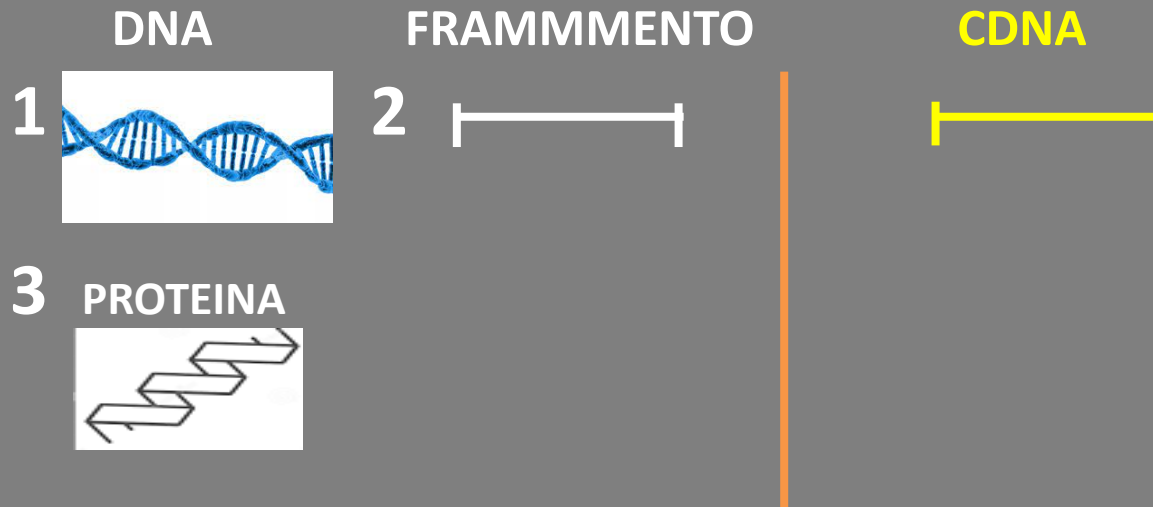
# **REVERSE IMMUNOLOGY**

**RINO RAPPUOLI – NOVARTIS – SIENA**  
**MENINGOCOCCO TIPO B**

- 1. Sequenziamento genoma batterico**
- 2. Individuazione di proteine di superficie**
- 3. Preparazione di vaccini usando queste  
proteine**

# VACCINI A DNA

1. Fare una copia del frammento di DNA che codifica per la produzione della proteina virale che provoca l'infezione (CDNA)



2. Legare il CDNA ad un virus attenuato
3. Elettroporazione (piccola e brevissima scossa elettrica nel luogo dell'inoculo)

**EFFETTI:**

- Produzione di anticorpi
- Produzione di linfociti T killer o citotossici

# VACCINI A RNA

RNA virale  
(Coronavirus)



Proteina  
(Spike)

---

Somministrare RNA specifico virale  
alle cellule umane usando liposomi

---

SCOPI



Produzione rapida di vaccini



Risposta anticorpale ottimale

# VACCINI DI NUOVA CONCEZIONE

## 1. VACCINI MUCOSALI

### CELLULE DENDRIDICHE



Cattura sostanze estranee



Attivazione linfociti  
citotossici

SCOPO: bloccare i microbi prima che entrino

## 2. VACCINI CON VETTORI VIRALI

\_\_\_\_\_ gene per la proteina infettante



X



Virus inattivati

X = tratto del genoma del virus vettore

## VETTORE VIRALE:

Adenovirus  
RNA



Coronavirus RNA



↓  
Parte codificante per proteina spike

## PROPRIETA' DEL VIRUS MODIFICATO

1. Forniscono adiuvanti naturali
2. Producono una immunità duratura
3. Rilascio della proteina che sarà in grado di indurre una memoria immunitaria specifica ed efficace

# ADIUVANTI

**DEFINIZIONE:** estratti crudi di micobatteri, oli minerali, idrossido di alluminio

**AZIONE:** interazione con particolari recettori espressi dalle cellule della immunità innata

# ADIUVANTI CLASSICI

## SALI DI ALLUMINIO – (ALUM) - Glenny 1921

Effetto deposito – Intrappolano il vaccino nel sito di infezione.

Condizioni di uso: tossine batteriche

## LIPOSOMI

Composizione: vescicole di colesterolo, lipidi in cui viene inserito il vaccino

## VIROSOMI

Liposomi che contengono proteine presenti sulla superficie del virus

# ADIUVANTI MODERNI

**OBIETTIVO:** Favorire la attivazione dei linfociti T.

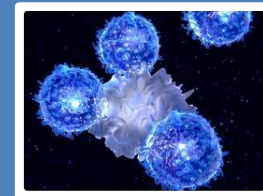
**TIPI:**

1. LPS Lipopolisaccaride dei batteri  
Gram-negativi → FEBBRE
2. Lipide A – Monofosforilato → NO FEBBRE
3. Imidochinoline
4. Sequenze nucleotidiche – citosina fosfato  
guanina
5. Combinazione di adiuvanti: squalene,  
olio naturale  
biodegradabile

# OBIETTIVI FUTURI

**A** Neonati  
Anziani  
Persone affette da immunodeficienza  
Persone in trattamento per tumori

- Persistenti per lunghi periodi
- Contro parassiti e funghi
- Contro microbi con variabilità antigenica
- Agenti a livello di mucose



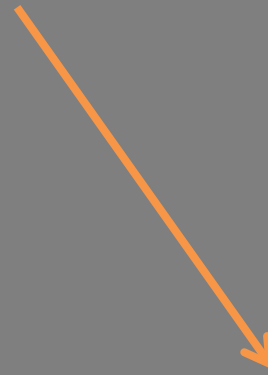
## VACCINAZIONE À LA CARTE:

Basata sulle caratteristiche genetiche e sulla valutazione del rischio individuale di contrarre malattie

# VALUTAZIONE EPIDEMIOLOGICA



**EFFICACIA**



**EFFETTI AVVERSI**

# CELLULE DELLA IMMUNITA' INNATA

1. Macrofagi
2. Cellule dendritiche
3. Granulociti
4. Cellule epiteliali
5. Cellule linfatiche della immunità innata

**FUNZIONE: portatrici di recettori che interagiscono con adiuvanti**

**VACCINI DI PRIMA E SECONDA GENERAZIONE NON NECESSITANO DI ADIUVANTI**

**VACCINI DI TERZA GENERAZIONE NECESSITANO DI ADIUVANTI**

# EFFICACIA DEI VACCINI

VAIOLO → ERADICATO

DIFTERITE → RIDUZIONE DEL 99%  
TETANO

---

**JENNER** Prima dimostrazione di efficacia su un solo bambino  
**STUDIO ECOLOGICO:** Osservazione della riduzione del numero dei casi di una malattia

---

**STUDI CLINICI RANDOMIZZATI PER EFFICACIA TEORICA**  
(Punto di riferimento)  
**COSA E'?**

‘Confrontare una coorte di persone vaccinate con un'altra costituita da persone non vaccinate per valutare il rapporto fra tassi di incidenza della malattia nei due gruppi’

**‘UN NUOVO VACCINO POTREBBE  
DIFFICILMENTE ESSERE COMMERCIALIZZATO  
SENZA AVER PASSATO IL VAGLIO DI UNO  
STUDIO CONTROLLATO’**

**(CIT. ‘I VACCINI FANNO BENE’ – FORNI ET. AL. Pag. 45)**

**EVENTI CHE DIMOSTRANO L’EFFICACIA**

- 1. INFEZIONE**
- 2. MALATTIA**
- 3. DECESSO**

**EFFICACIA IN PRATICA = EFFETTO SULLA POPOLAZIONE**

**A.** Confrontare l'incidenza della malattia prima e dopo l'introduzione del vaccino

**MODI:**

**B.** Stima del rischio relativo  
Incidenza nei vaccinati  
Incidenza nei non vaccinati

# **EVENTI AVVERSI**

## **LEGISLAZIONE EUROPEA**

**I DOCUMENTO - BENEFIT RISK EVALUATION REPORT**

**II DOCUMENTO – RISK MANAGEMENT PLANS**  
(attività di vigilanza)

1. Identificazione
2. Caratterizzazione
3. Prevenzione
4. Minimizzazione dei rischi

**III DOCUMENTO – POST AUTHORIZATION SAFETY STUDIES**

**‘...segnalazioni possono essere inviate dai medici, operatori sanitari, pazienti, online tramite la piattaforma dell’agenzia italiana del farmaco’  
AIFA.VIGIFARMACO : [www.vigifarmaco.it](http://www.vigifarmaco.it)**

---

## **NESSO DI CAUSALITA’**

**‘...la valutazione del nesso di causalità tra la vaccinazione e l’evento avverso è infatti il punto centrale per determinare la sicurezza di un vaccino ’**

# LE SFIDE DELLA VACCINOLOGIA

TUBERCOLOSI

AIDS

MALARIA

**STRATEGIE:** 'comprendere meglio il funzionamento del sistema immunitario ed i meccanismi per attivarlo...imparando dal comportamento dei microbi come innescare risposte protettive'

(Cit. idem pag. 52)

IMPARARE DAL NEMICO

# **TUBERCOLOSI**

## **BCG: Anni '20**

- 1. Protegge i bambini dalla Tbc miliare e meningite tubercolare**
- 2. Non è significativa la difesa verso gli adulti**
- 3. Non previene la tubercolosi**

## **OBIETTIVO OMS 2035**

- 1. Riduzione del 95% della mortalità**
- 2. Riduzione del 90% dell'incidenza**

## **PROBELMA DELLA TUBERCOLOSI**

1. Il microbatterio sopravvive all'interno delle cellule, in particolare le cellule del sistema immunitario
1. Gli anticorpi non sono in grado di penetrare nelle cellule

## **NUOVE POSSIBILITA'**

1. Vaccini ceppi geneticamente modificati
1. Vaccini proteine di superficie
1. Somministrazione in vena del vaccino (scimmie rhesus)

# MALARIA

Plasmodium trasmesso dalla malarìa

Artemisinina

ARMI:

Vaccini: RTS, S/ASO1, Ff5PZ

VACCINO:

Frammento virus epatite

+

Frammento di proteina fase eritrocitaria  
del plasmodio

LIPOSOMA

Dà una protezione del 50% che svanisce dopo 3-4 anni

NECESSITA' DI STRATEGIE DIVERSE

## **VACCINI CONTRO I TUMORI**

- 1. Prevenzione di infezioni che portano allo sviluppo di tumori  
(Virus HCV - Carcinoma del fegato)**
- 2. Induzione di una reazione immunitaria contro le anomalie cellulari correlate con la trasformazione neoplastica**

## PIANI VACCINALI

### Plasmodium trasmesso dalla malaria

- Strategie proattive o preventive
- Definizione delle persone che devono essere vaccinate e dell'età
- Piano nazionale prevenzione vaccinale 2017-2019
- Obbligatorietà o libera adesione

IMMUNITA'  
PROATTIVA



Immunità di comunità = 95% delle  
persone sono vaccinate

Parametro  $R_0$  =  
numero di persone contagiate da un  
singolo individuo in una popolazione in  
assenza di intervento

# STRATEGIE REATTIVE

- 1. VACCINAZIONE AD ANELLO
- 2. PIANI PANDEMICI – SCELTA DELLE CATEGORIE A RISCHIO
- FASCE D'ETA'?

CHE FARE??



# **PUNTI BASE DA VALUTARE PER DECIDERE SE VALGA LA PENA!!**

---

## **DATI DI PARTENZA**

- 1. GRAVITA', FREQUENZA E NUMERO DI MORTI CAUSATI DALLA MALATTIA**
- 2. DIFFICOLTA' BIOLOGICHE E TECNICHE DA RISOLVERE, STIMA DELLA EFFICACIA E SICUREZZA**
- 2. COSTO IN RAPPORTO AI VANTAGGI GLOBALI E QUINDI GUADAGNI PER LA DITTA**

**TEORICAMENTE PRIMA CHE UN NUOVO VACCINO POSSA  
ENTRARE IN COMMERCIO DEVONO PASSARE DIECI ANNI  
DALL'INIZIO DEL PROGETTO**

**PRATICAMENTE**

**2000 = 6 MILIARDI DI DOLLARI**

**2020 = 20 MILIARDI DI DOLLARI**

**‘Per motivi economici le ditte non hanno interesse a produrre vaccini che siano adatti alle necessità di salute delle aree del mondo abitate da popolazioni che hanno un potere d’acquisto estremamente limitato’**

# **GAVI – GLOBAL ALLIANCE FOR VACCINES AND IMMUNIZATION 2017**

**Cooperazione fra enti ed istituzioni  
pubbliche e private nel campo  
delle vaccinazioni, attiva in 73 nazioni**



**AL G8 NEL 2005 E' STATO PROPOSTO DALL'ITALIA AI MINISTRI FINANZIARI:**

**'L'impegno a creare nel medio-lungo periodo un mercato di vaccini ancora da mettere a punto per le malattie che colpiscono principalmente le nazioni povere'**

**LE INFORMAZIONI PRESENTATE ALLA COMUNE RIFLESSIONE SONO TUTTE DAL LIBRO:**

**I VACCINI FANNO BENE  
FORNI-MANTOVANI-MORETTA-REZZA  
ED. LA NAVE DI TESEO (2020)**

**TRATTO DAL  
DOCUMENTO VACCINI DELL'ACCADEMIA ITALIANA DEI LINCEI**