

**Corso di Immunologia - III anno**  
**Prof. Paolini**

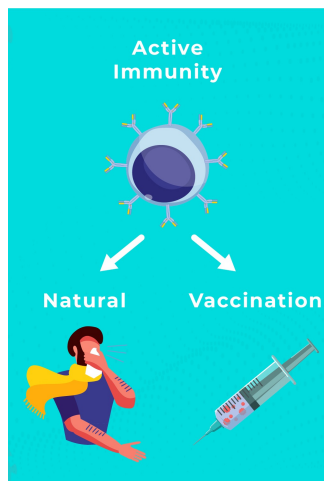
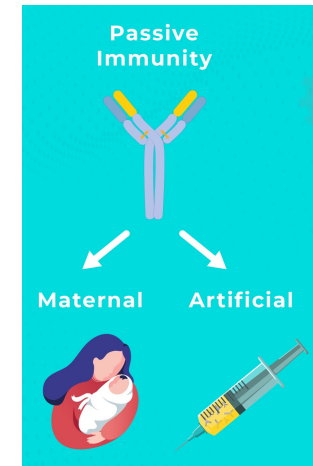
**Lezione 29/11/2024**

**"I vaccini"**

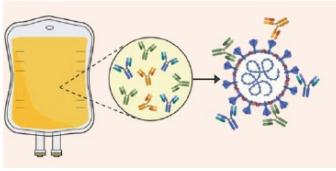
**Il materiale presente in questo documento viene distribuito esclusivamente ad uso interno e per scopi didattici.**

# La protezione nei confronti di un patogeno può essere acquisita mediante immunizzazione passiva o attiva

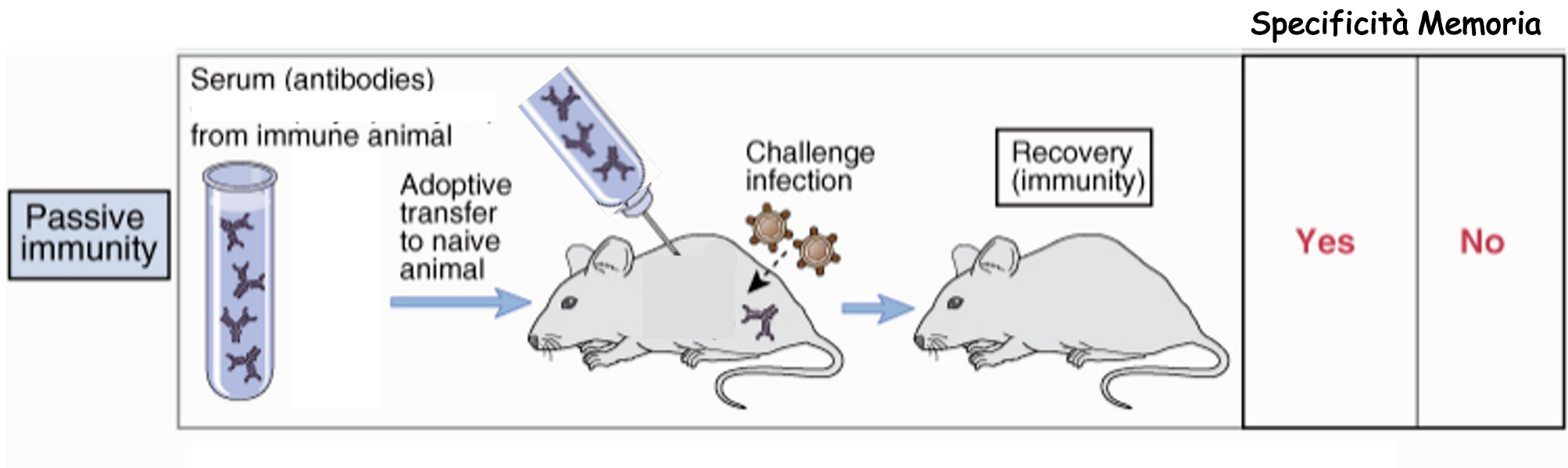
Immunizzazione **passiva**: si ottiene trasferendo in un individuo **anticorpi** specifici per un dato antigene ottenuti da un donatore precedentemente immunizzato (il sistema immunitario del ricevente non viene stimolato).



Immunizzazione **attiva**: condizione che si attua stimolando il sistema immunitario di un individuo e che induce uno stato di memoria.



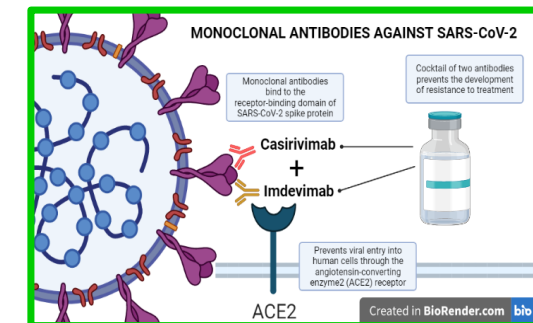
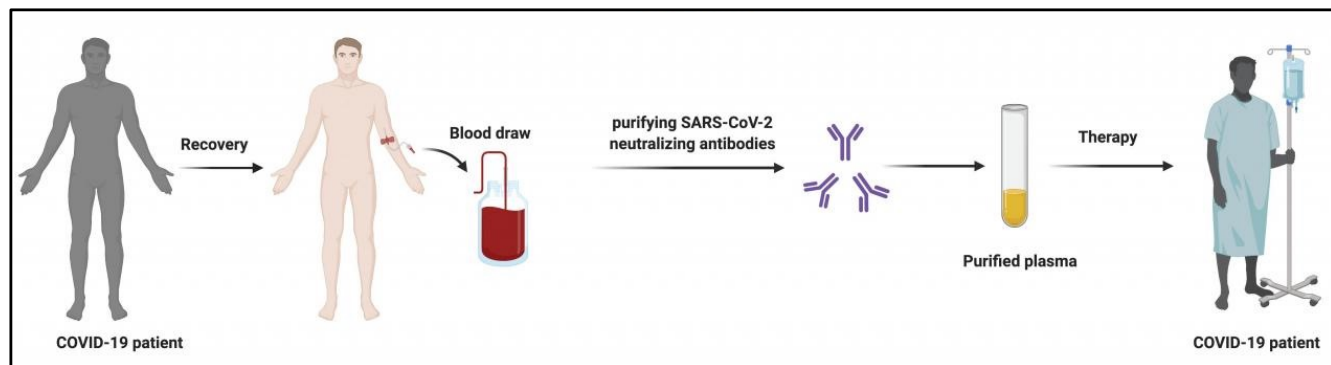
# Immunizzazione passiva: rapida e transiente



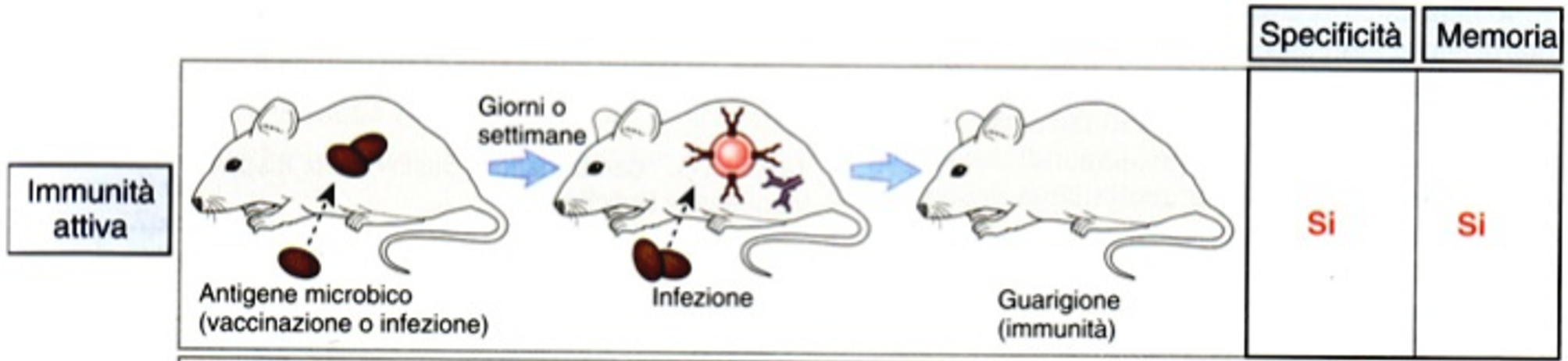
# Esempi di anti-sieri o anticorpi usati per l'immunizzazione passiva

Agent/Disorder	Antibody source
Anthrax toxins	Human polyclonal antibodies
Black widow spider toxin	Horse antivenin (antivenom antibodies)
Botulism toxin	Horse antitoxin
Cytomegalovirus	Human polyclonal antibodies
Digoxin overdose	Sheep anti-digoxin Fab fragments
Diphtheria toxin	Horse antitoxin antibodies
Measles	Pooled human immunoglobulin
Rabies virus	Human or horse polyclonal antibodies
SARS-CoV-2 virus	Human convalescent plasma (polyclonal) or anti-SARS-CoV-2 monoclonal antibodies
Tetanus toxin	Pooled human immunoglobulin or horse antitoxin
Varicella zoster virus	Human polyclonal antibodies

L'immunizzazione passiva contro SARS-CoV-2 si ottiene traferendo plasma da persona convalescente o anticorpi monoclonali neutralizzanti

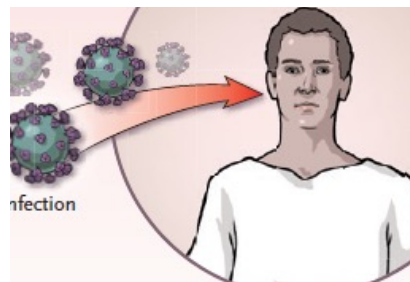


# Immunizzazione attiva: lenta e duratura



L'immunità si acquisisce:

naturalmente  
esposizione ad infezione

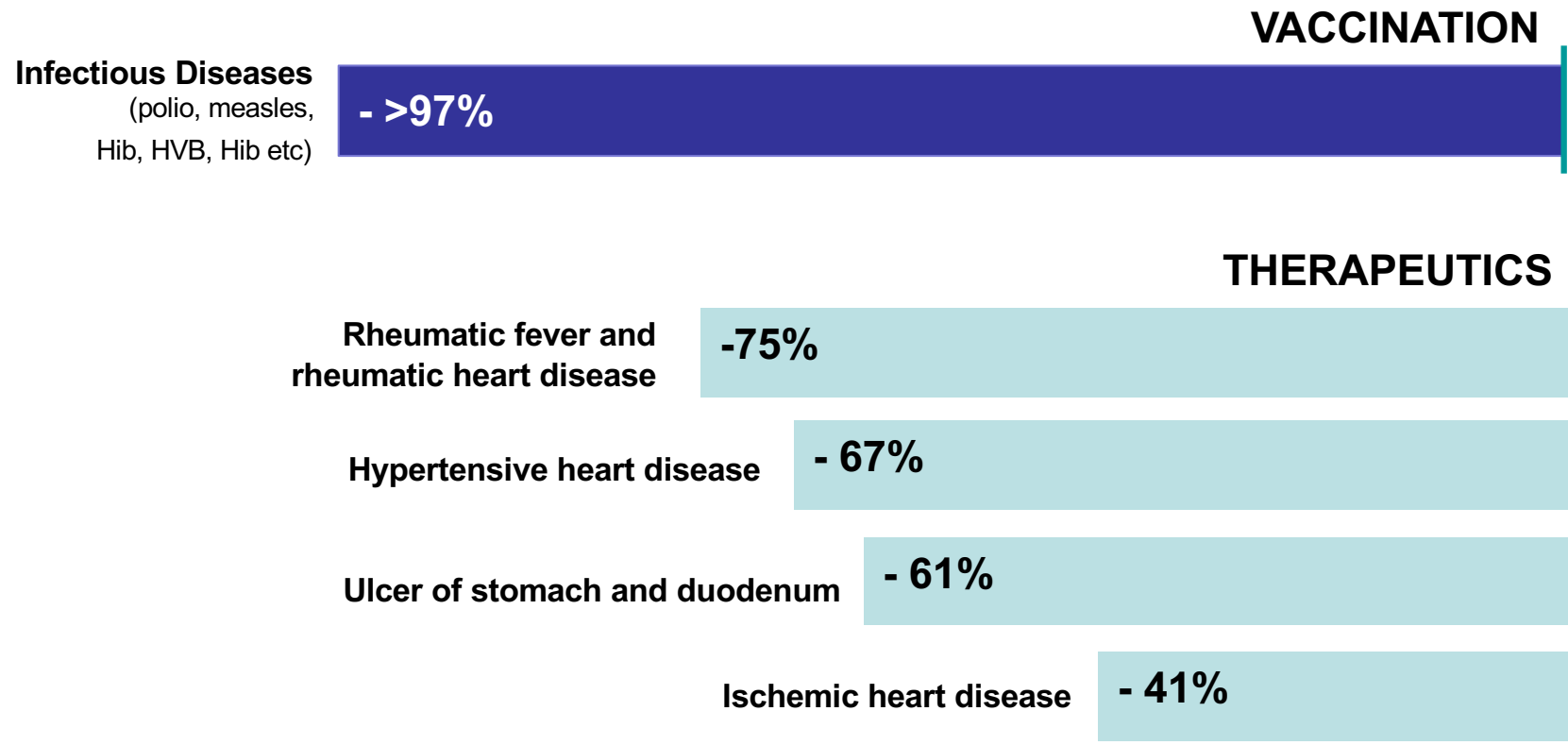


artificialmente  
vaccinazione



# La vaccinazione rappresenta l'intervento medico di maggior successo

**1965-1999: Calo della letalità per malattie infettive grazie a farmaci e trattamenti innovativi.**



# La vaccinazione rimane ad oggi il più efficace metodo di intervento medico

So far saved >700 million disease cases,  
>150 million deaths



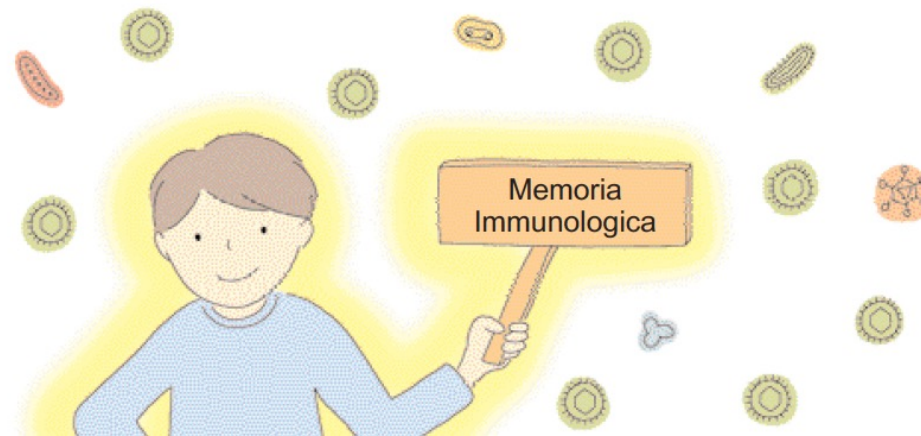
2011-2020 vaccines will save  
**25 million deaths**

- 2.5 million/year
- 7000/day
- 300/hour
- **5/min**

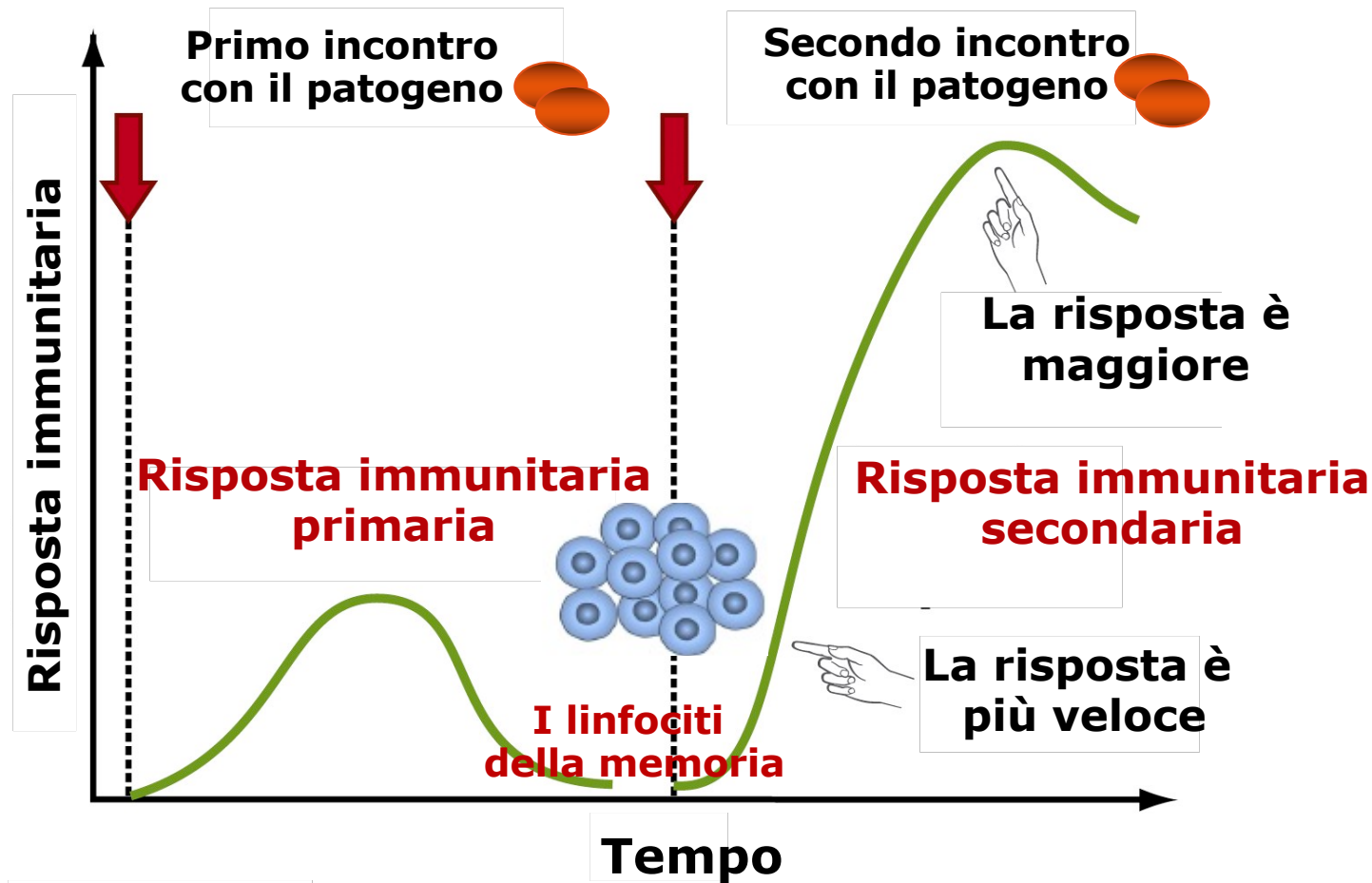


# Le basi scientifiche della vaccinazione

Una questione di... memoria!





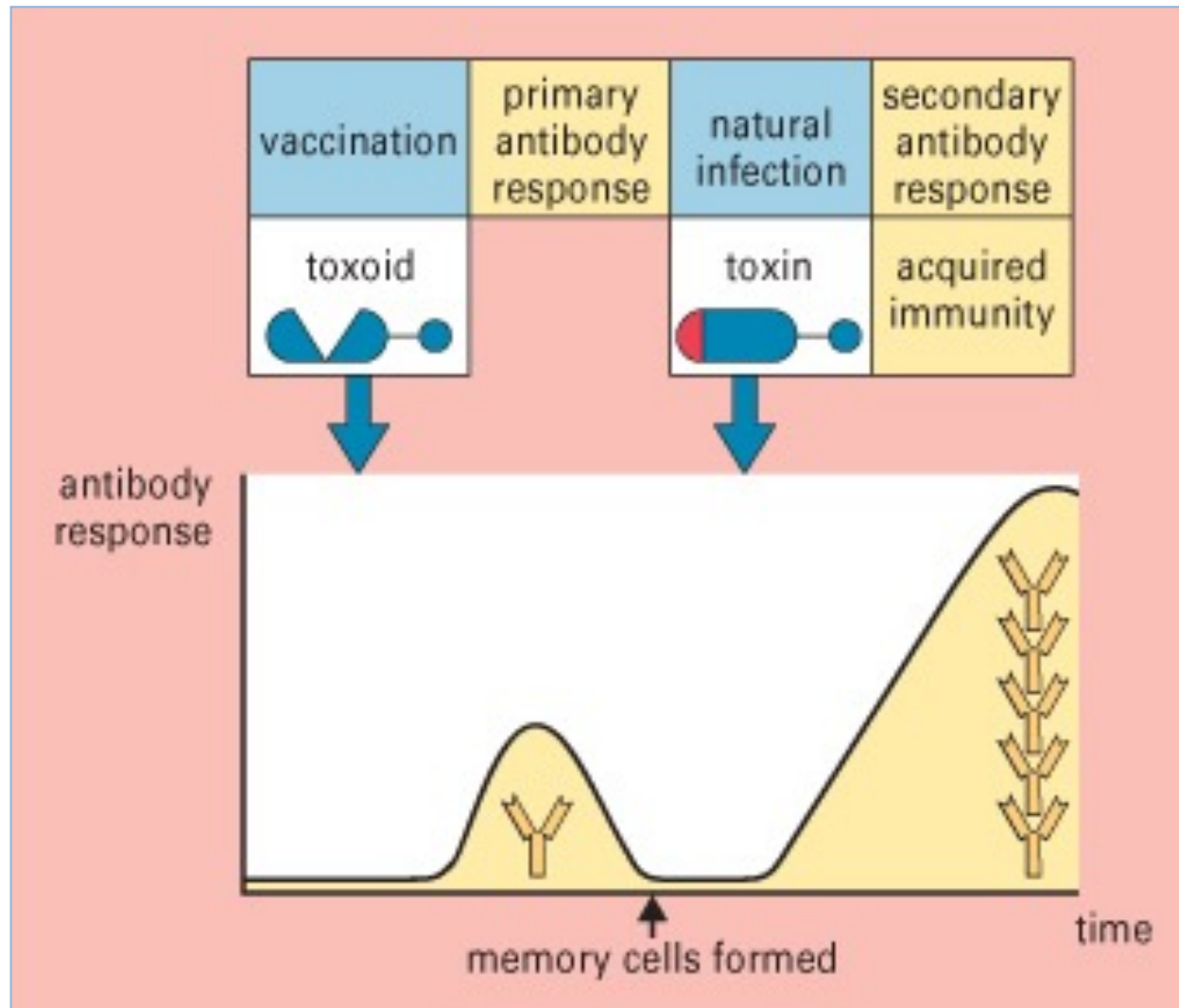


Primaria - lungo periodo di latenza; prevalgono IgM seguite da un graduale scambio isotipo; bassa affinità.

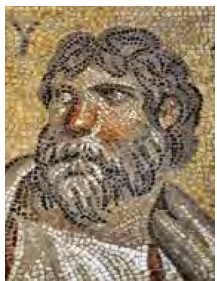
Secondaria - breve periodo di latenza; risposta più intensa; prevalgono le IgG sulle IgM; elevata affinità.

**La memoria immunologica garantisce una risposta secondaria più rapida ed intensa!**

# Anche i vaccini generano memoria immunologica!



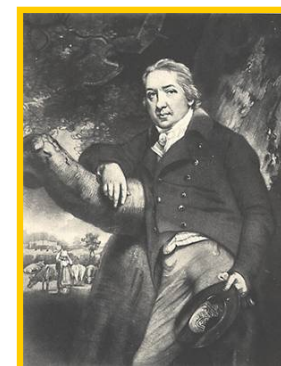
# Le pietre miliari dell'immunizzazione



430 a.C.  
Tucidide riporta l'esistenza di un'acquisita protezione nei confronti della peste



1000 d.C.  
Antiche pratiche orientali consistevano nell'avvolgere neonati in abiti di chi aveva contratto il vaiolo per proteggerli dalla malattia. Negli individui adulti era praticata la «variolizzazione» che consisteva nel soffiare la polvere di croste estratte da persone malate con forme lievi di vaiolo nelle narici di persone sane.



1796  
Edward Jenner dimostra che è possibile conferire protezione nei confronti del vaiolo umano usando materiale proveniente da pustole di vaiolo bovino e definì questa pratica «vaccinazione»



## 14 maggio 1796: Jenner testa la vaccinazione sull'uomo



**Edward Jenner** il 14 maggio del 1796 praticò un'inoculazione in un bambino di 8 anni James Phipps usando materiale prelevato da una pustola di vaiolo bovino, anziché umano.

*«Al settimo giorno il ragazzo lamentò dolori all'ascella e al nono soffrì di brividi di freddo ed ebbe un leggero mal di testa. Per tutto l'intero giorno egli fu visibilmente malato e passò una notte abbastanza inquieta, ma il giorno seguente stava perfettamente bene»*

Jenner procedette dunque ad una **seconda inoculazione**, usando questa volta **pus del vaiolo umano**; il bambino non si ammalò.

Nel 1798, Jenner pubblicò a sue spese il libretto dal titolo "Ricerche sulle cause e sugli effetti del vaiolo vaccino", attirando su di sé l'attenzione e l'interesse dei governi di tutta l'Europa e ben presto il metodo proposto da Jenner fu ufficialmente riconosciuto come valido.

**Jenner denominò questa pratica "vaccinazione"  
(protezione conferita dal vaiolo vaccino)**

## Louis Pasteur

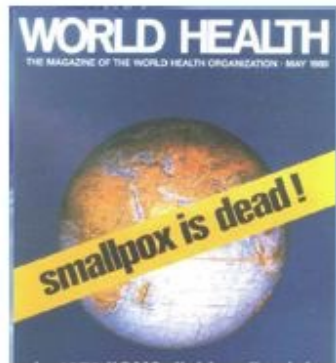
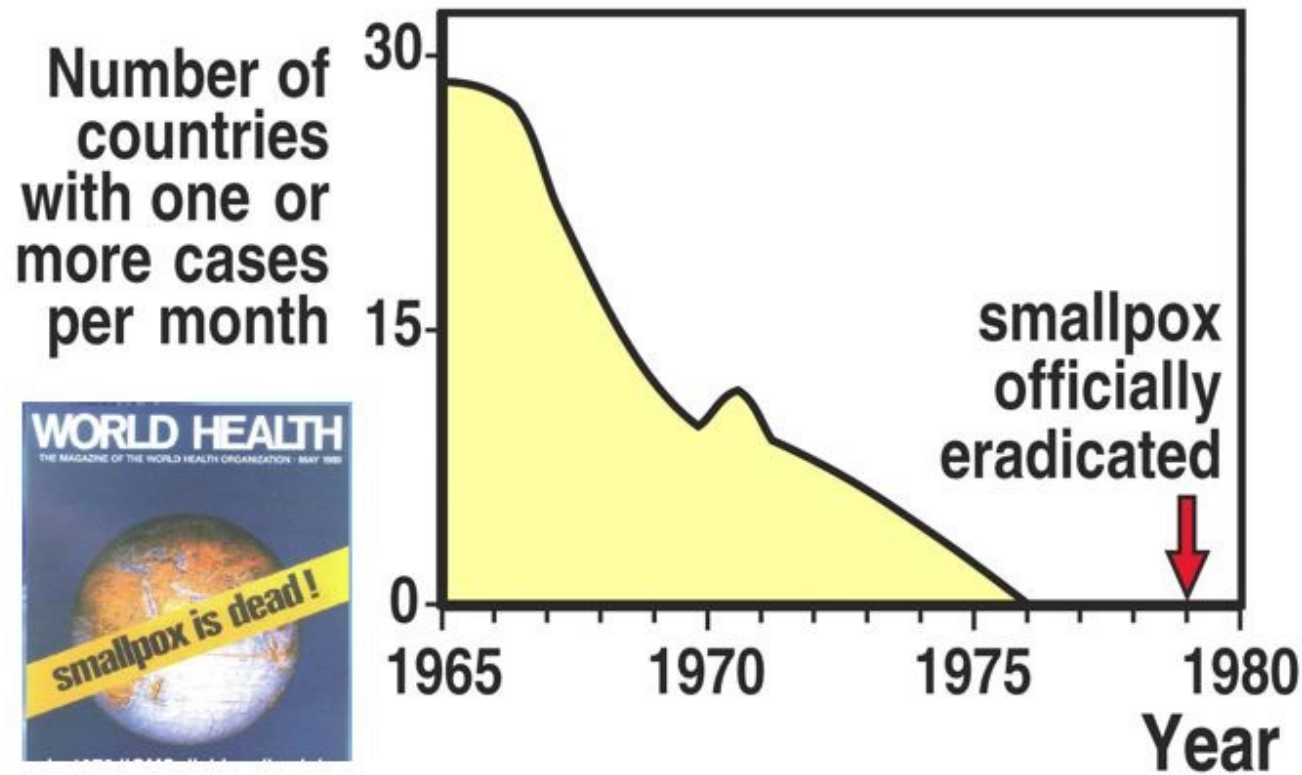
Il 6 Luglio 1885 somministra il vaccino anti-rabbico a **Joseph Meister**, un ragazzo di 9 anni



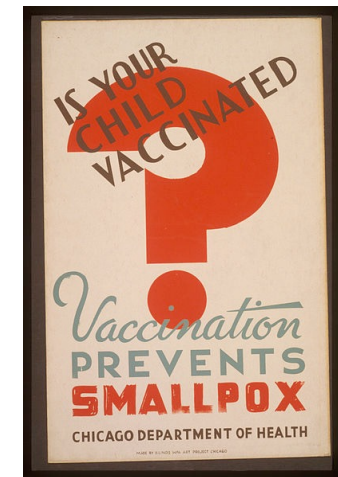
**Gli studi di Jenner e di Pasteur hanno iniziato l'era della prima generazione di vaccini, basati sull'impiego di microbi attenuati**

e 200 anni dopo la scoperta di Jenner .....

Il primo grande successo : l'eradicazione del vaiolo!



1979: eradicazione del vaiolo !!



# La poliomielite: malattia infettiva paralizzante e potenzialmente mortale



Un reparto per il trattamento con polmone d'acciaio dei pazienti colpiti da paralisi flaccida ai muscoli dei polmoni durante un'epidemia di poliomielite nei primi anni cinquanta.

La marcia delle monetine per combattere la polio

# 1955 un secondo grande successo: il vaccino anti-polio di Salk (ucciso)



I risultati di una sperimentazione che coinvolse 2 milioni di bambini vennero annunciati in una storica conferenza stampa il 12 aprile 1955: il vaccino era sicuro ed efficace.

Who holds the patent of this vaccine?  
The vaccine belongs to the people, there is no patent. On the other hand, could the Sun be patented?



## 1963: il vaccino anti-polio di Sabin



Dopo i test negli animali Sabin sperimenterà il vaccino antipolio su se stesso, sul collega Alvarez e su un tecnico di nome Haydy. «Tre emarginati: un ebreo, un messicano e un negro» commenterà Sabin stesso, a proposito di quelle prime tre cavie umane, in un'intervista rilasciata anni dopo.

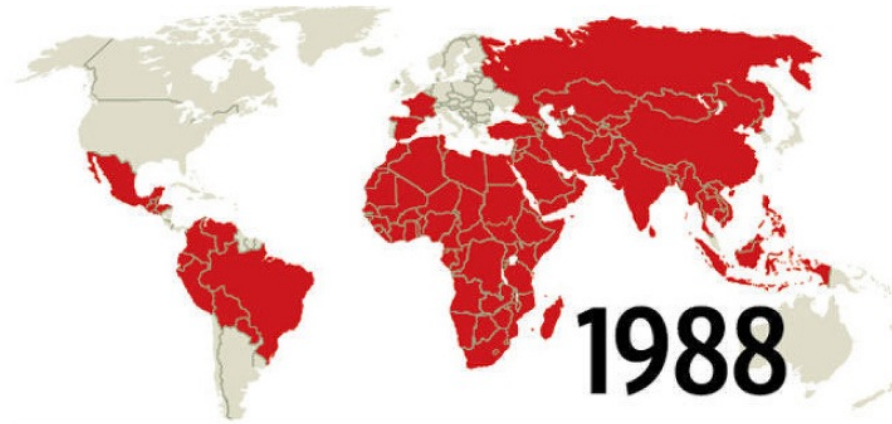
# Eradication of poliovirus: next goal of WHO

## The polio endgame

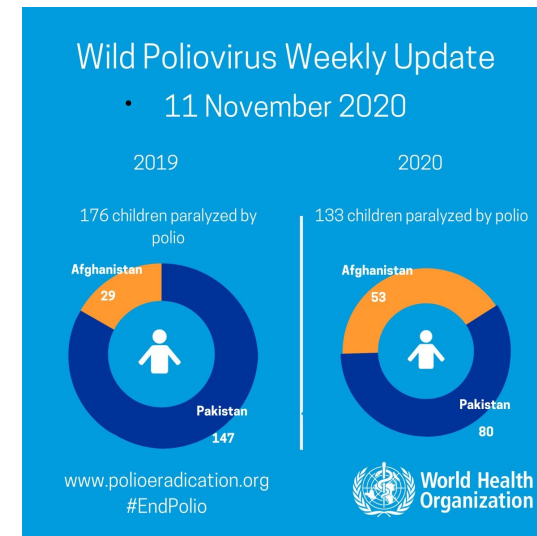
Since 1988, when the WHO resolved to eradicate polio, its footprint has shrunk dramatically. It is only considered endemic in Afghanistan, Pakistan and Nigeria (which hasn't seen a case since 2016). Last year there were only 22 new cases reported.

	1988	2017
■ Endemic countries	125	3

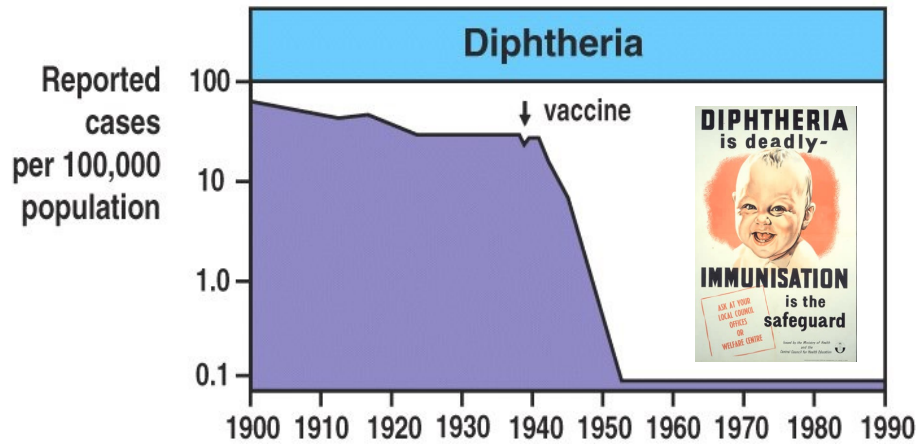
SOURCE: World Health Organization  
TORONTO STAR GRAPHIC



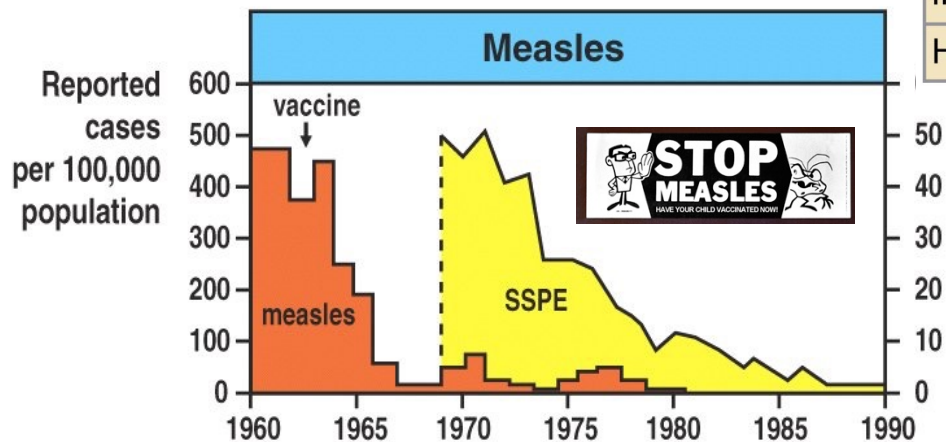
Il 25 agosto 2020 l'OMS ha annunciato che anche il continente africano è polio-free !!



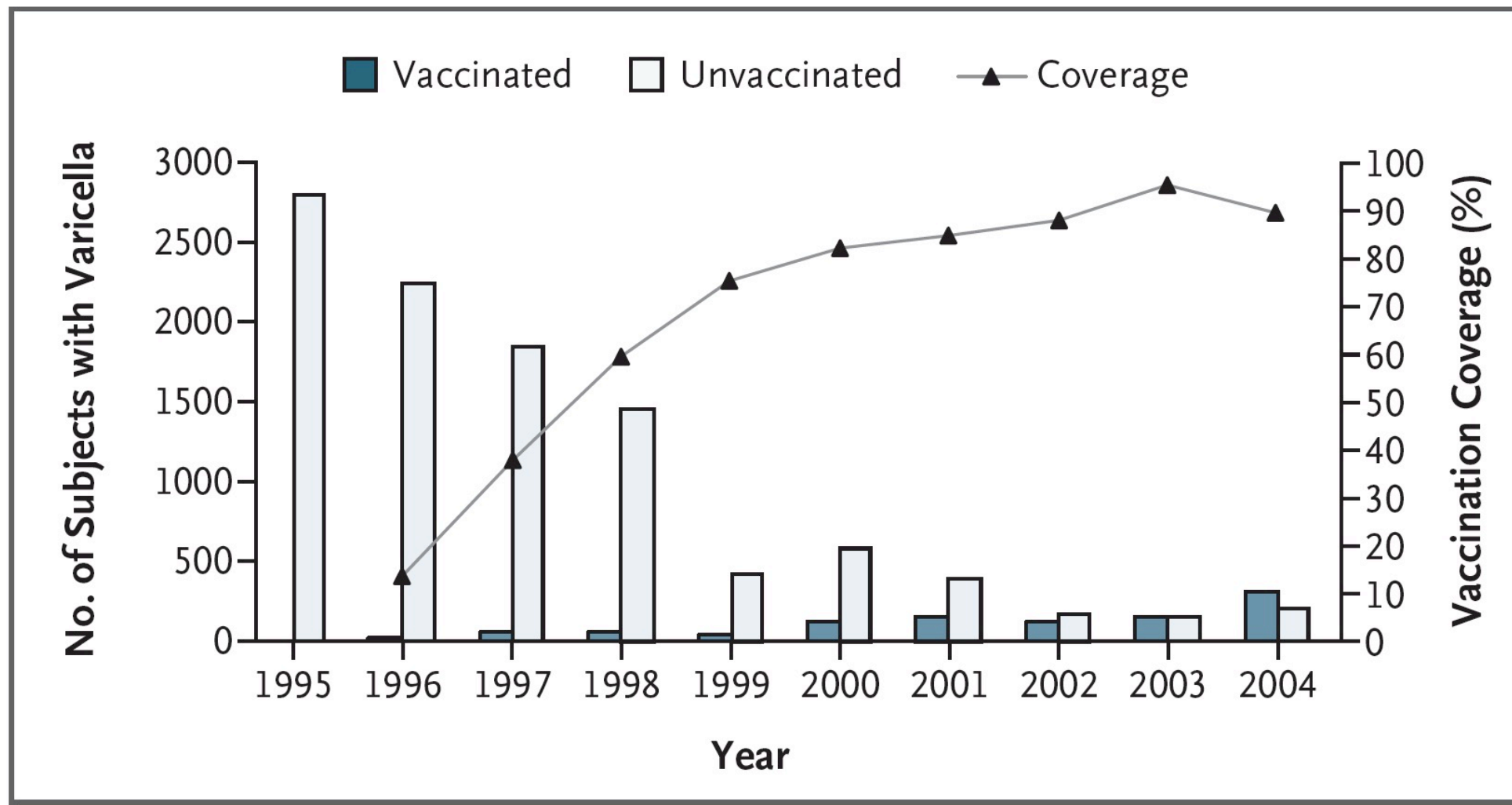
# Impatto della vaccinazione sulle malattie infettive



Disease	Maximum number of cases (year)	Number of cases in 2004	Percent change
Diphtheria	206,939 (1921)	0	-99.99
Measles	894,134 (1941)	37	-99.99
Mumps	152,209 (1968)	236	-99.90
Pertussis	265,269 (1934)	18,957	-96.84
Polio (paralytic)	21,269 (1952)	0	-100.0
Rubella	57,686 (1969)	12	-99.98
Tetanus	1,560 (1923)	26	-98.33
Haemophilus influenzae type B	~20,000 (1984)	16	-99.92
Hepatitis B	26,611 (1985)	6,632	-75.08



## Disease incidence according to vaccination coverage: **the herd effect!**



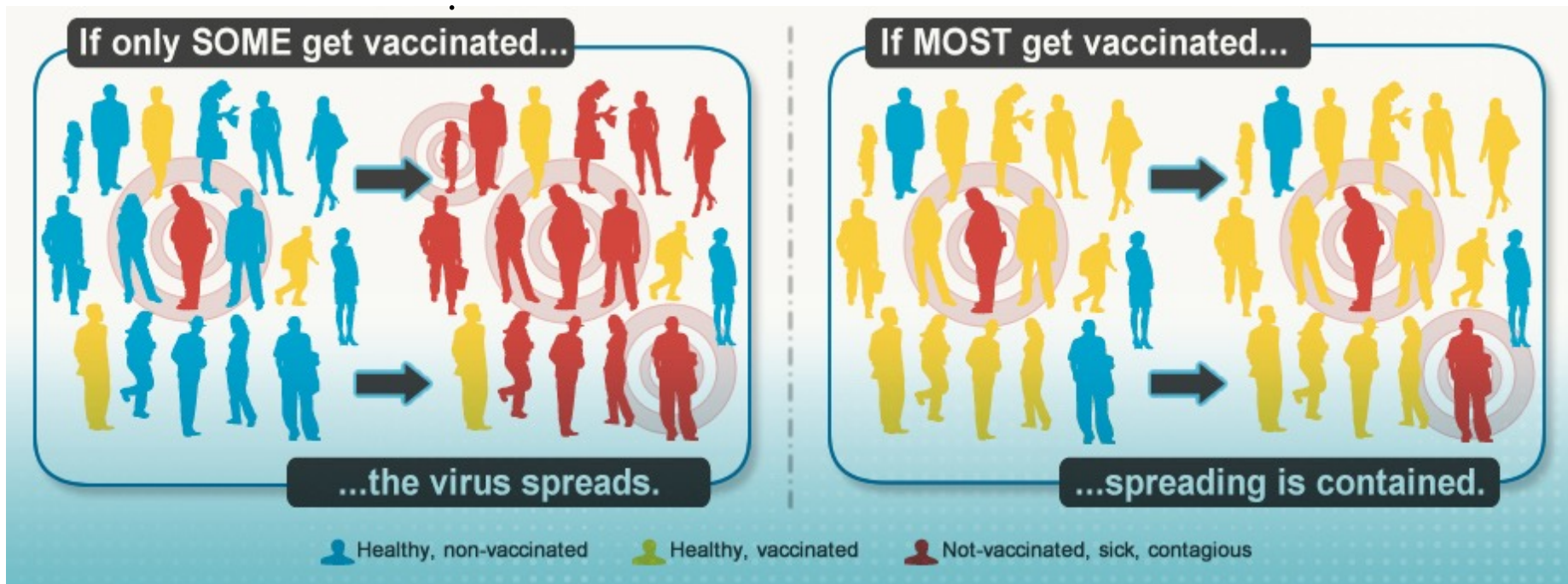
L'introduzione del vaccino per la varicella nel 1996 ha portato ad una graduale diminuzione dell'incidenza annuale di questa malattia anche tra i soggetti non vaccinati grazie all'immunità di gregge!!

# Il valore sociale del vaccino: l'immunità di gregge!

Questo è Luca.  
Lui è immunodepresso e  
non può fare certi vaccini.  
Ma grazie all'immunità di gregge  
è protetto dalla maggioranza delle malattie.



Vaccinando non stai  
solo proteggendo te stesso e  
i tuoi figli, ma anche chi  
non può esser vaccinato.



# Nel mondo occidentale i vaccini affrontano una grave crisi

Nel 1998 Andrew Wakefield, un medico britannico ha pubblicato su Lancet, una prestigiosa rivista britannica, uno studio epidemiologico su una possibile relazione tra la vaccinazione MPR e l'insorgenza dell'autismo. Successivamente i dati e le conclusioni dello studio di Wakefield sono stati dimostrati falsi e lo studio è stato smentito ripetutamente oltre che ritirato dalla rivista che lo aveva pubblicato (*The Editors of the Lancet, 2010*). Inoltre sull'integrità di Wakefield, sono stati sollevati dubbi gravissimi che hanno portato alla sua espulsione dall'ordine dei medici del suo Paese.



THE LANCET

Online First Current Issue All Issues Special Issues Multimedia Information for Authors

All Content Search Advanced Search

< Previous Article Volume 351, No. 9103, p637-641, 28 February 1998 Next Article >

Early Report

**RETRACTED: Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children**

Dr AJ Wakefield, FRCS<sup>ed</sup>, SH Murch, MB, A Anthony, MB, J Linnell, PhD, DM Casson, MRCP, M Malik, MRCP, M Berelowitz, FRCPsych, AP Dhillon, MRCPath, MA Thomson, FRCP, P Harvey, FRCP, A Valentine, FRCP, SE Davies, MRCPath, JA Walker-Smith, FRCP

Altmetric: 1,055

DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(97\)11096-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(97)11096-0)

Article Info

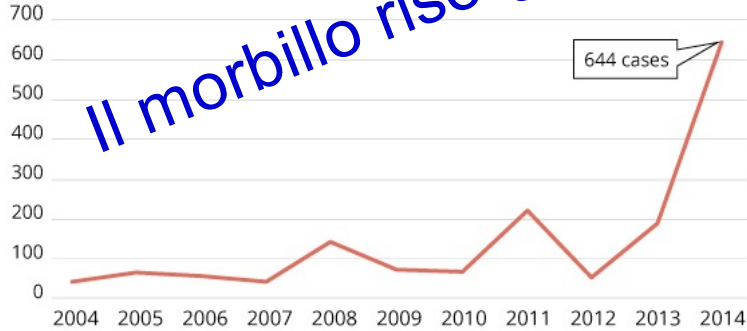


Una vera e propria bufala!

# Ma quali sono state le conseguenze?

## Measles Cases Increased Dramatically In 2014

U.S. Measles cases by year\*



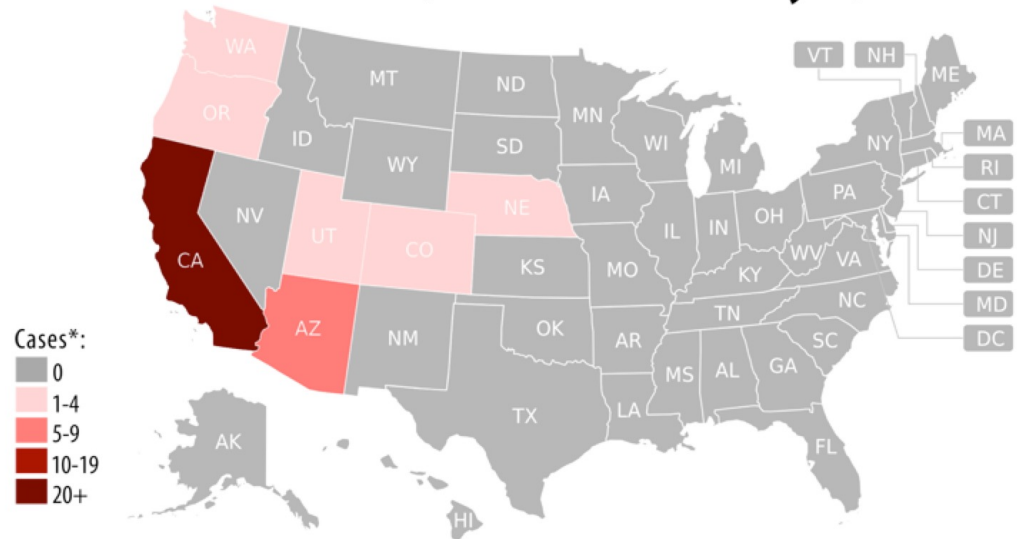
Il morbillo risorge!

\*Provisional data from 27 states reported to CDC's National Center for Immunization and Respiratory Diseases (NCIRD)

## The Disneyland Measles outbreak



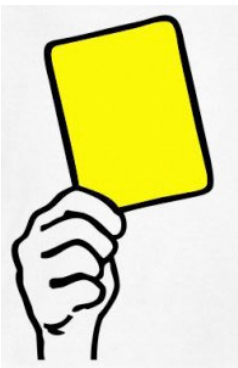
## U.S. Multi-state Measles Outbreak December 28, 2014 - February 6, 2015



From December 28 to February 6, 2015, 114 people from 7 states [AZ (7), CA (99), CO (1), NE (1), OR (1), UT (3), WA (2)] were reported to have measles and are considered to be part of a large, ongoing outbreak linked to an amusement park in California\*.

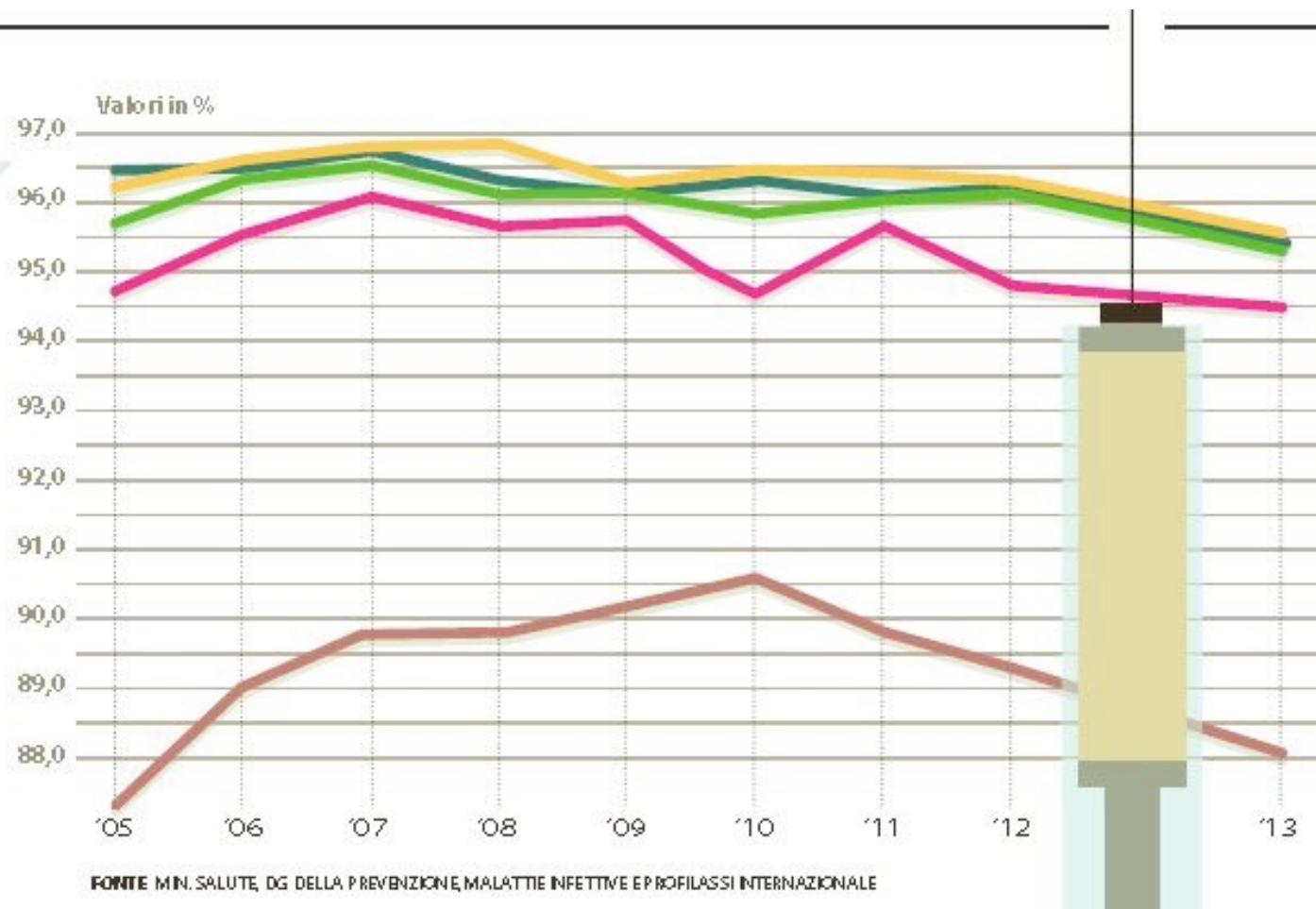
\*Provisional data reported to CDC's National Center for Immunization and Respiratory Diseases





# L'OMS ammonisce l'ITALIA per il calo delle vaccinazioni precipitate sotto la soglia di sicurezza

## Il calo delle vaccinazioni





## LA NUOVA LEGGE SUI VACCINI (L. 119/2017)

Con la nuova legge sui vaccini, approvata nell'estate del 2017, le vaccinazioni obbligatorie in Italia sono passate da 4 a 10:

### Vaccini obbligatori

- Il vaccino anti-tetanico;
  - Il vaccino anti-difterico;
  - Il vaccino anti-poliomielite;
  - Il vaccino contro l'epatite B
- 
- L'emofilo influenza di tipo B (HIB);
  - La pertosse;
  - Il morbillo;
  - La parotite;
  - La rosolia;
  - La varicella

### Vaccini raccomandati

- Il meningococco C;
  - Il meningococco B;
  - Lo pneumococco;
  - I rotavirus
- 
- Il virus del papilloma (HPV)
  - L'influenza
  - L'epatite A (per alcune categorie)

# Calendario Nazionale Vaccinale (aggiornamento al 20 marzo 2023)

	2 mesi	3 mesi	4 mesi	5 mesi	6 mesi	10 mesi	12 mesi	13/14 mesi	5 anni	6 anni	11 anni	12-18 anni	19-59 anni	50-64 anni	60 anni	65 anni	66 anni e più
Esavalente: Difterite, Tetano, Pertosse, Poliomielite, Epatite B, Haemophilus influenzae di tipo b (DTaP-IPV-HBV-Hib)																	
Rotavirus (RV)		1															
Pneumococco coniugato (PCV)																	2
Meningococco B (MenB)		3															
Morbillo, Parotite, Rosolia, Varicella (MMRV o MMR+V)							4										
Meningococco ACWY (MenACWY)							5										
Difterite, Tetano, Pertosse, Poliomielite (DTaP-IPV/dTap-IPV)									6				7				
Papillomavirus (HPV)											8						
Difterite, Tetano, Pertosse adulto (dTaP)															9		
Influenza (FLU)																	11
Herpes Zoster (HZV)																	12

 Vaccinazione raccomandata per età

<sup>1</sup> RV: Ciclo vaccinale a 2 o 3 dosi in base al vaccino utilizzato, a partire dalla 6<sup>a</sup> settimana di vita e da completarsi entro le 24 o 32 settimane di vita a seconda del prodotto utilizzato

<sup>2</sup> PCV: una sola dose ogni anno almeno a partire dalla coorte dei 65enni. L'offerta va eventualmente integrata con schedula sequenziale (PCV+PPSV) in funzione della tipologia di vaccino PCV utilizzato.

<sup>3</sup> MenB: la vaccinazione può essere iniziata non prima dei 2 mesi di età. La schedula indicata prevede comunque la seconda dose a non meno di due mesi dalla prima e la dose di richiamo ad almeno 6 mesi di distanza dalla serie primaria.

<sup>4</sup> Prima dose a 12 mesi compiuti. I bambini che hanno ricevuto una dose di vaccino MMR prima del loro primo compleanno devono ricevere altre due dosi (una dose a 12-15 mesi di età e un'altra dose separata da almeno 28 giorni).

<sup>5</sup> MenACWY: ad almeno 12 mesi compiuti.

<sup>6</sup> È possibile utilizzare dai 4 anni anche la formulazione tipo adulto (dTaP), a condizione che i genitori siano adeguatamente informati dell'importanza del richiamo all'adolescenza e che siano garantite elevate coperture vaccinali in età adolescenziale.

<sup>7</sup> Utilizzare la formulazione per adulto dTpa.

<sup>8</sup> HPV: 2 o 3 dosi in base all'età. La vaccinazione di recupero (catch up), è raccomandata per le donne almeno fino a 26 anni compiuti anche utilizzando l'occasione opportuna della chiamata al primo screening per la prevenzione dei tumori del collo dell'utero, e per gli uomini almeno fino a 18 anni compresi, qualora non siano stati precedentemente vaccinati o non abbiano completato il ciclo vaccinale.

<sup>9</sup> dTpa: 1 dose ogni 10 anni.

<sup>10,11</sup> FLU: si vedano le raccomandazioni fornite annualmente con circolare del Ministero della Salute.

<sup>12</sup> HZV: il vaccino a virus vivo attenuato ZVL è somministrato in singola dose; il vaccino ricombinante adiuvato (RZV) è somministrato in due dosi a distanza di due mesi, e non più di sei (da 1 a 2 mesi nei soggetti che sono o che potrebbero diventare immunodeficienti o immunodepressi a causa di malattia o terapia). Offrire la vaccinazione prioritariamente ai soggetti a rischio a partire dai 18 anni di età e ogni anno alla coorte dei 65enni.

# Vaccines for every age

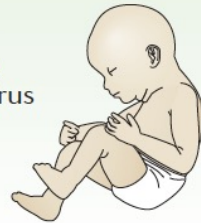
## Pre-birth

- Cytomegalovirus
- Group B streptococcus
- Hepatitis B virus
- Influenza virus
- Meningococcus serogroups A, B, C, Y and W135
- Pertussis
- Respiratory syncytial virus
- Tetanus



## Infants and children

- Diphtheria
- Group A streptococcus
- *H. influenzae* type b
- *Helicobacter pylori*
- Hepatitis A virus
- Hepatitis B virus
- Inactivated poliovirus vaccine
- Influenza virus
- Measles
- Meningococcus serogroups A, B, C, Y and W135
- Mumps
- Pertussis
- Pneumococcus
- Respiratory syncytial virus
- Rotavirus
- Rubella
- Tetanus
- Varicella zoster virus



## Adolescents

- Cytomegalovirus
- Diphtheria, tetanus acellular pertussis
- Epstein–Barr virus
- Herpes simplex virus
- Human papilloma virus
- Influenza virus
- Meningococcus serogroups A, B, C, Y and W135
- Parvovirus B19



## Adults

- Diphtheria
- Hepatitis B virus
- Influenza virus
- Meningococcus serogroups A, B, C, Y and W135
- Pertussis
- Respiratory syncytial virus
- Tetanus



## Elderly

### Recurrent infections:

- Group B streptococcus
- Influenza virus
- Meningococcus serogroups A, B, C, Y and W135
- Pneumococcus
- Respiratory syncytial virus
- Varicella zoster virus

### Antibiotic resistance:

- *Acinetobacter baumannii*
- *C. difficile*
- *Candida* spp.
- Enterotoxigenic *E. coli*
- *Klebsiella pneumoniae*
- *P. aeruginosa*
- *S. aureus*

### Cancer:

- Breast cancer
- Colorectal cancer
- Prostate cancer



# Le malattie infettive sono tra le cause principali di morte nel mondo

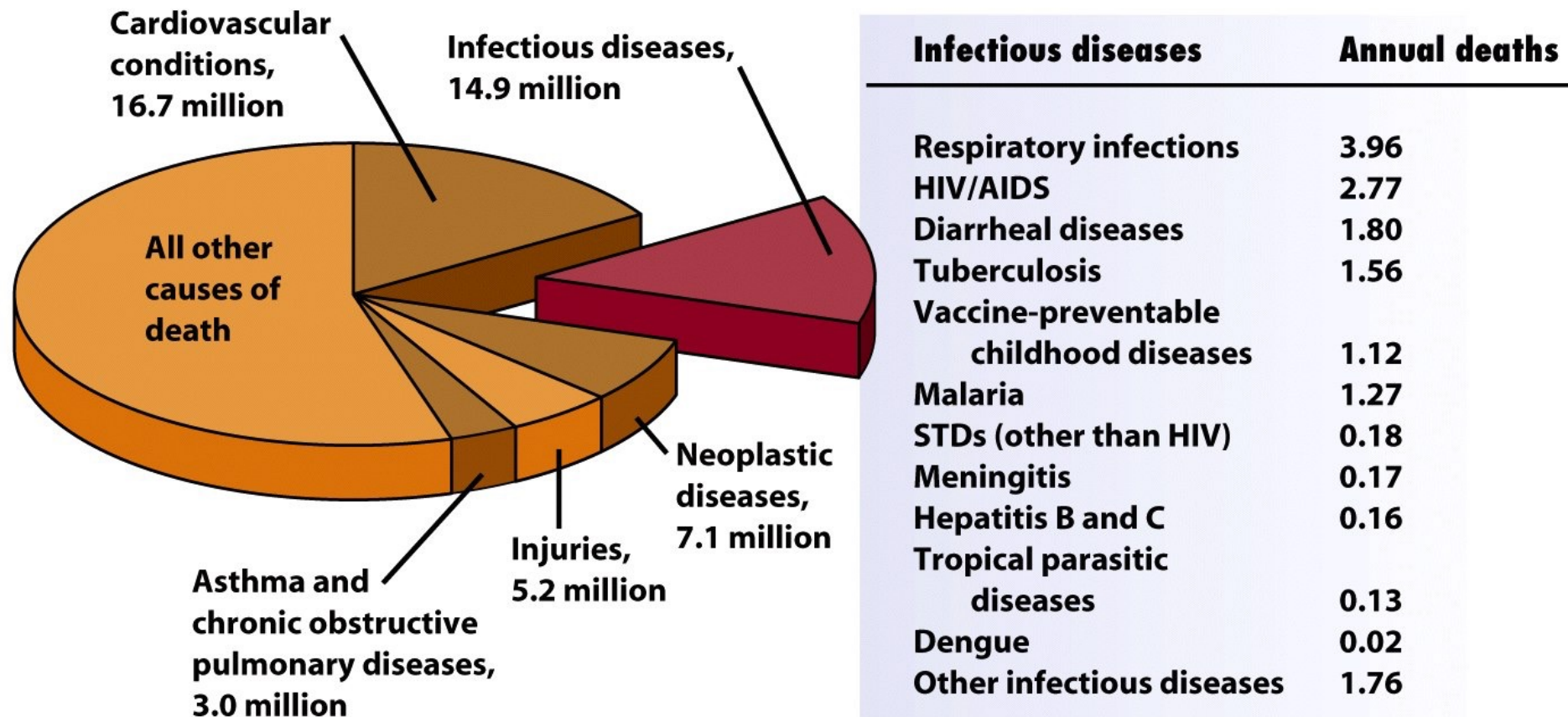


Figure 18-1  
 Kuby IMMUNOLOGY, Sixth Edition  
 © 2007 W. H. Freeman and Company

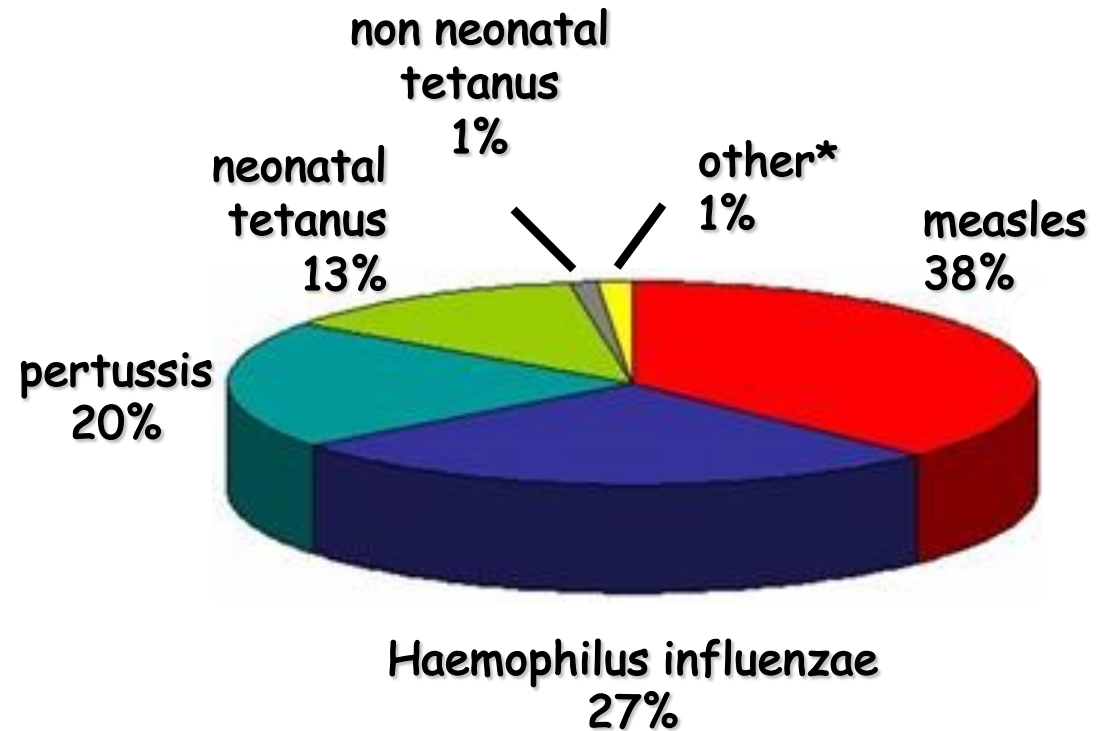
# Vaccine-preventable diseases **STILL** are an important cause of death

Estimated annual deaths worldwide of children under 5 years of age, by pathogen	
Pathogen	Deaths (thousands)
<i>Pneumococcus</i> *	841
Measles	530
<i>Haemophilus (strains a-f)</i> †	945
Rotavirus†	800
Malaria	700
HIV	500
RSV	500
<b>Pertussis</b>	285
<b>Tetanus</b>	201
Tuberculosis	100

\*Bold signifies pathogens for which an effective vaccine exists.

†A licensed vaccine is being tested for possible side effects.

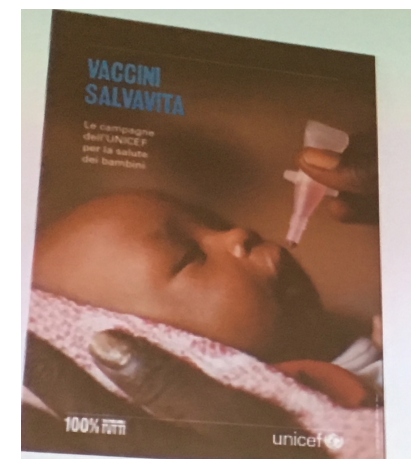
SOURCE: Data derived from WHO publications.



\*other= polio, diphtheria, yellow fever

In 2000, WHO estimated that 1.5 million of deaths among children under 5 years were due to diseases that could have been prevented by routine vaccination.

This represents 14% of global total mortality in children under 5 years of age.





**An innovative public-private partnership**

"To save children's lives and protect people's health through the widespread use of vaccines"

E' nata nel 2000, opera in 72 Paesi e finora ha raccolto quasi 10 miliardi. Ha contribuito ad immunizzare circa 300 milioni di bambini contro malattie mortali come la difterite, il tetano, la pertosse, e l'epatite B dimezzando la mortalità infantile a livello mondiale.





# La sfida continua: malattie infettive per le quali vaccini efficaci non sono ancora disponibili

Malattia	Mortalità annuale
Malaria*	1,124,000
Schistosomiasi	15,000
Worm infestation	12,000
Tuberculosi	1,644,000
Diarrea	2,001,000
Malattia respiratoria	3,947,000
HIV	2,866,000

**Riquadro 3.** Oggi questi sono i numeri della malaria nel mondo:

- Quasi metà della popolazione mondiale è a rischio
- 250 milioni di persone sono infettate ogni anno
- 1 milione di persone soprattutto bambini, muoiono ogni anno

(Center for Disease Control and Prevention, 2017).

**Riquadro 2.** I numeri dell'infezione tubercolare nel mondo sono impressionanti:

- 125.000 nuovi casi d'infezioni al giorno
- 2 miliardi di persone – più di 1/4 dell'umanità! – infette in modo latente, ossia in cui l'infezione viene tenuta sotto controllo dal sistema immunitario
- 25.000 nuovi casi di malattia tubercolare al giorno, ovvero 9 milioni all'anno
- 4.000 morti al giorno, ovvero circa 1-1.5 milioni di morti all'anno, soprattutto bambini

(Center for Disease Control and Prevention, 2017).

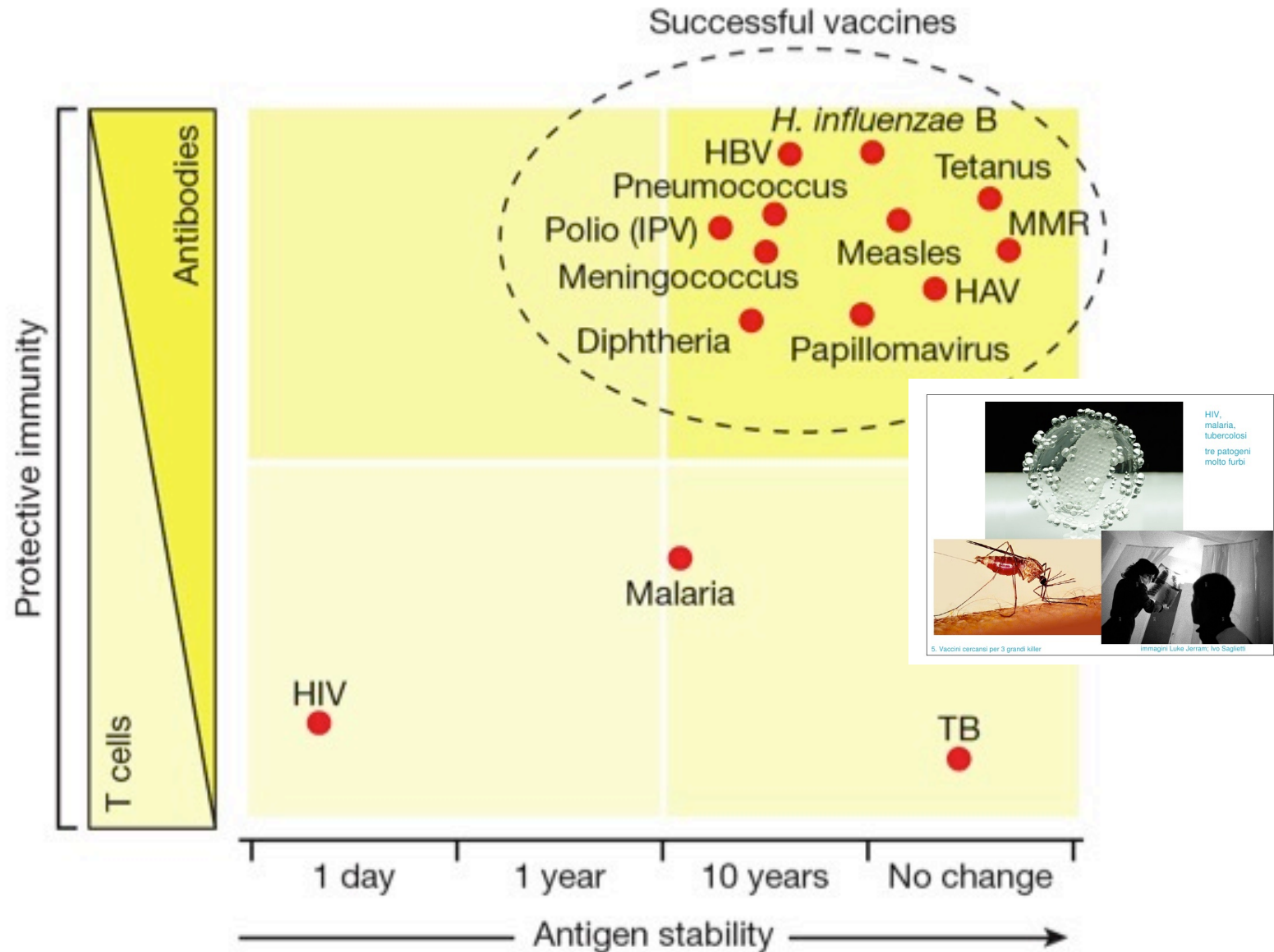
**Riquadro 4.** La fotografia numerica dell'infezione da HIV parla da sola

- Più di 35 milioni di persone infettate nel mondo
- 2,3 milioni di nuove diagnosi ogni anno
- 1,6 milioni di morti ogni anno

(Center for Disease Control and Prevention, 2017).



Successful vaccines have been developed against those pathogens that can be treated by antibodies and have a stable antigen repertoire



# Quali sono le caratteristiche del vaccino ideale?

<b>Sicurezza</b>	Non deve causare la malattia o la morte; gli effetti collaterali non devono essere peggiori dei sintomi della malattia causata dal patogeno.
<b>Protezione</b>	Deve proteggere contro la malattia causata dall'esposizione al patogeno vivo.
<b>Protezione nel tempo</b>	La protezione contro la malattia deve durare molti anni.
<b>Induzione di anticorpi neutralizzanti</b>	Alcuni patogeni (es. Poliovirus) infettano cellule che non possono essere sostituite (neuroni). La produzione di anticorpi neutralizzanti è essenziale in questi casi.
<b>Induzione di una risposta protettiva mediata dai linfociti T</b>	Alcuni patogeni, come quelli intracellulari, sono eliminati in maniera più efficace con risposte cellulo-mediate
<b>Considerazioni pratiche</b>	Basso costo, stabilità biologica, facilità di somministrazione, pochi effetti collaterali

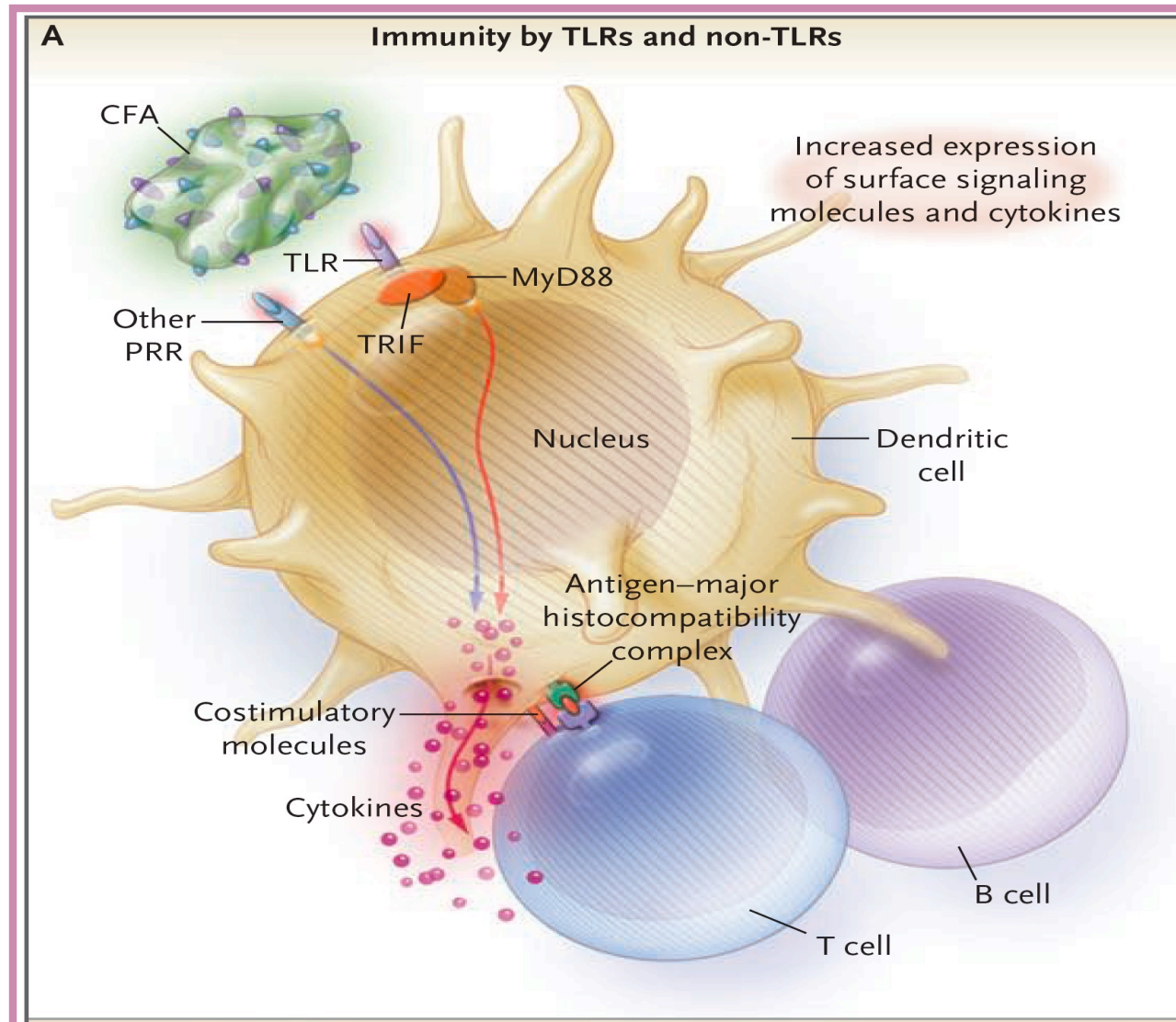
Factors that influence the immunogenicity of proteins		
Parameter	Increased immunogenicity	Decreased immunogenicity
Size	Large	Small (MW<2500)
Dose	Intermediate	High or low
Route	Subcutaneous > intraperitoneal > intravenous or intragastric	
Composition	Complex	Simple
Form	Particulate	Soluble
	Denatured	Native
Similarity to self protein	Multiple differences	Few differences
Adjuvants	Slow release	Rapid release
	Bacteria	No bacteria
Interaction with host MHC	Effective	Ineffective



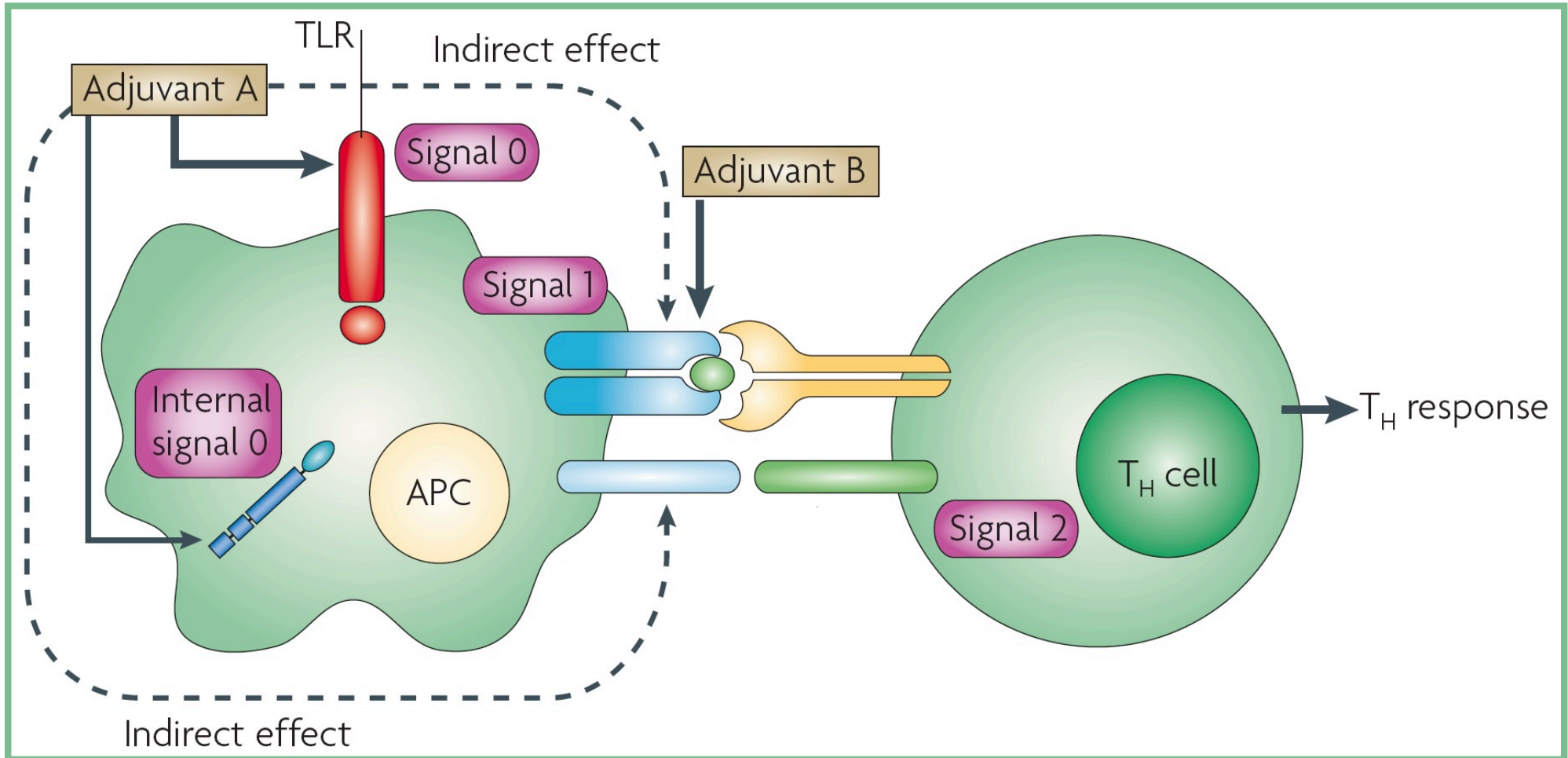
Figure A-2 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

# What do adjuvants do?

- determine a slow release of antigen
- stimulate innate immunity



# Adjuvant actions



**Type A adjuvants (TLR agonists): APC activation**

**Type B adjuvants (liposomes, mineral salts and emulsions): favor antigen capture and presentation**

# The perfect mix: recent progress in adjuvant research

Adjuvants				
Year licensed	Name	Class	Contents	In vaccines against
1924	Alum	Mineral salt	Aluminum phosphate or hydroxide	Many infectious diseases
1997	MF59	Oil-in-water emulsion	Squalene, polysorbate 80, sorbitan trioleate	Influenza
2000	Virosomes	Liposomes	Lipids, hemagglutinin	Influenza, hepatitis A
2005	AS04	Alum-absorbed TLR4 agonist	Aluminum hydroxide, monophosphoryl lipid A	Hepatitis B, human papilloma
2009	AS03	Oil-in-water emulsion	Squalene, polysorbate 80, $\alpha$ -tocopherol	Influenza
In development	CpG 7909	TLR9 agonist	CpG nucleotides	
	Imidazoquinolines	TLR7 and TLR8 agonist	Small molecules	
	PolyIC	TLR3 agonist	Double-stranded RNA analogs	
	Pam3Cys	TLR2 agonist	Lipopeptide	
	Flagellin	TLR5 agonist	Bacterial protein linked to antigen	

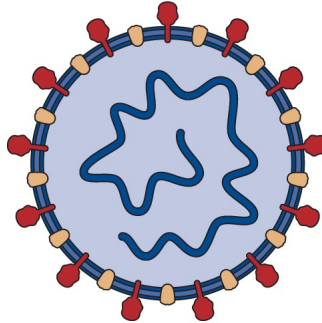
# I VACCINI

In base alla loro costituzione si distinguono in:

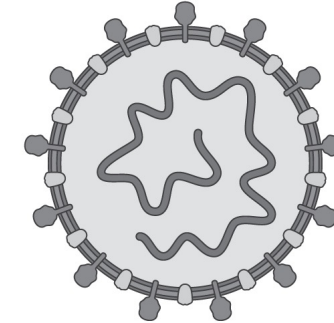
- ✓ Vaccini costituiti dall'agente infettivo "intero"
  - virus o batteri vivi attenuati
  - virus o batteri uccisi
- ✓ Vaccini costituiti da componenti o da prodotti dell'agente infettante
  - costituenti di prodotti naturali
  - sostanze ottenute sinteticamente

# Vaccini di "prima generazione" sono costituiti da microbi vivi ma attenuati o uccisi

(a) Live, attenuated



(b) Killed, inactivated



## Caratteristica

### Vaccini attenuati (vivi)

### Vaccini inattivati (uccisi)

Produzione

Selezione di microrganismi avirulenti:  
il patogeno viene cresciuto in condizioni di coltura avverse o fatto passare per tempi prolungati attraverso diversi ospiti

Il patogeno è inattivato da sostanze chimiche o mediante raggi X

Numero di immunizzazioni richieste

Generalmente richiede una sola immunizzazione

Necessitano dell'uso di adiuvanti

Richiede molteplici immunizzazioni

Stabilità relativa

Meno stabile

Più stabile (vantaggioso per i paesi del Terzo Mondo dove mancano impianti di refrigerazione)

Tipo di immunità indotta

Induce immunità umorale e cellulo-mediata

Induce prevalentemente una risposta umorale

Rischio di reversione

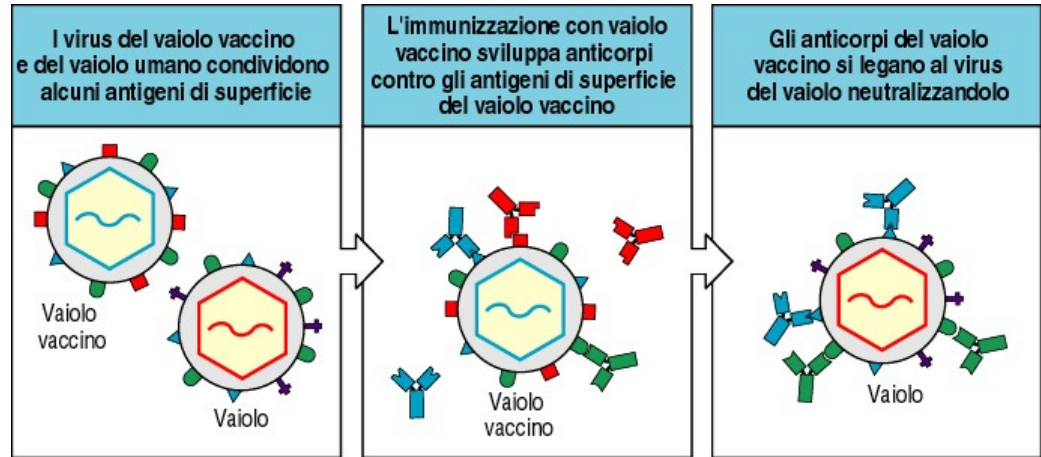
Può revertire a una forma virulenta

Non può revertire a una forma virulenta



# Come si generano vaccini attenuati?

## 1. Usando un virus di specie diversa



## 2. Crescendo il virus in una specie diversa

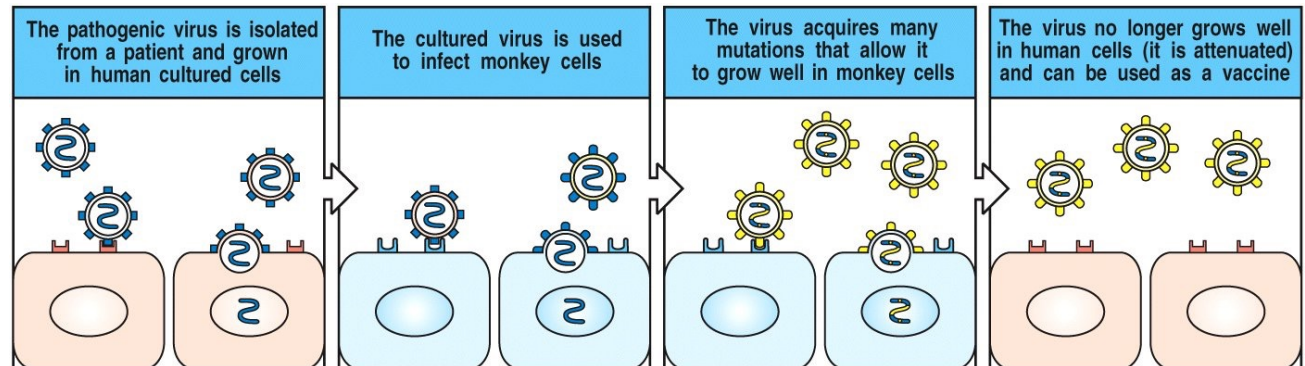
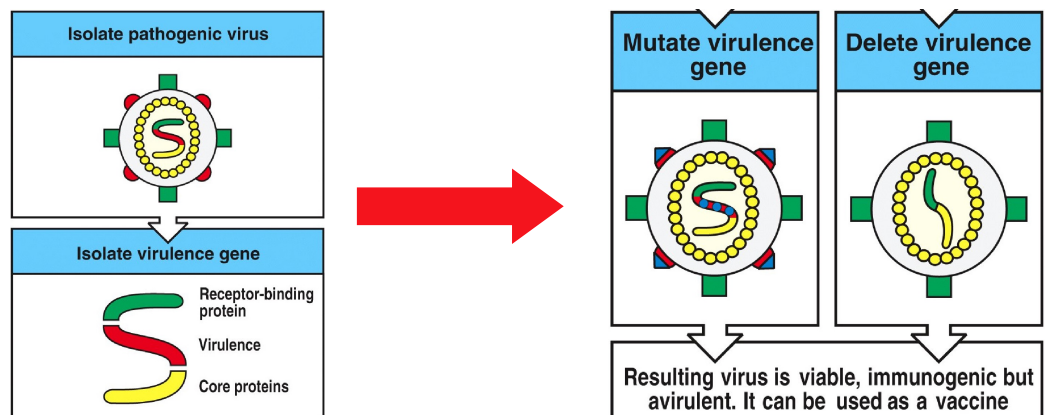


Figure 14-24 Immunobiology, 6/e. © Garland Science 2005

## 3. Mutando i geni della virulenza



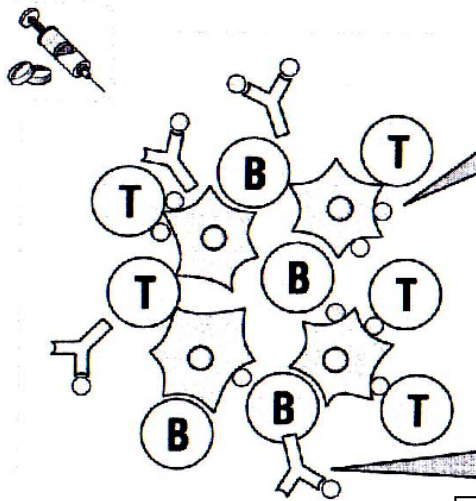
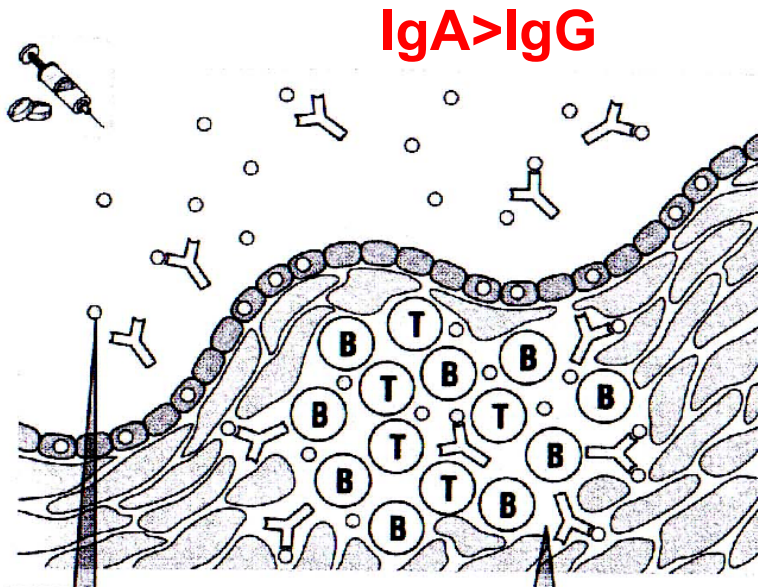
# Confronto tra vaccini attenuati e inattivati

Caratteristica	Vaccini attenuati (vivi)	Vaccini inattivati (uccisi)
Produzione	Selezione di microrganismi avirulenti: il patogeno viene cresciuto in condizioni di coltura avverse o fatto passare per tempi prolungati attraverso diversi ospiti	Il patogeno è inattivato da sostanze chimiche o mediante raggi X
Numero di immunizzazioni richieste	Generalmente richiede una sola immunizzazione	Richiede molteplici immunizzazioni
Stabilità relativa	Meno stabile	Più stabile (vantaggioso per i paesi del Terzo Mondo dove mancano impianti di refrigerazione)
Tipo di immunità indotta	Induce immunità umorale e cellulo-mediata	Induce prevalentemente una risposta umorale
Rischio di reversione	Può revertire a una forma virulenta	Non può revertire a una forma virulenta

Morbillo  
Parotite  
Poliomielite (vaccino di Sabin)  
Rotavirus  
Rosolia  
Tubercolosi  
Varicella  
Febbre gialla

Colera  
Epatite A  
Influenza  
Peste  
Poliomielite (vaccino di Salk)  
Rabbia

# Confronto tra vaccino anti-Polio: attenuato (Sabin) o inattivato (Salk)



Il **vaccino attenuato** è un “mix” di 3 ceppi virali diversi che si riproducono nell’apparato digerente dopo la somministrazione per via orale (secondo la normale via di infezione).

Il **vaccino attenuato** produce una forte risposta IgA, esattamente dove la protezione è necessaria.

**IgG > IgA**  
Il **vaccino inattivato** (ucciso) è somministrato per via intramuscolare e arriva ai linfonodi.

Il **vaccino inattivato** produce risposte IgG, che risultano meno efficaci.

Efficacia ridotta, indicato nei soggetti immunodepressi.



## Sabin

(vaccino antipolio orale trivalente, OPV)

## Salk

(vaccino antipolio inattivato, IPV)



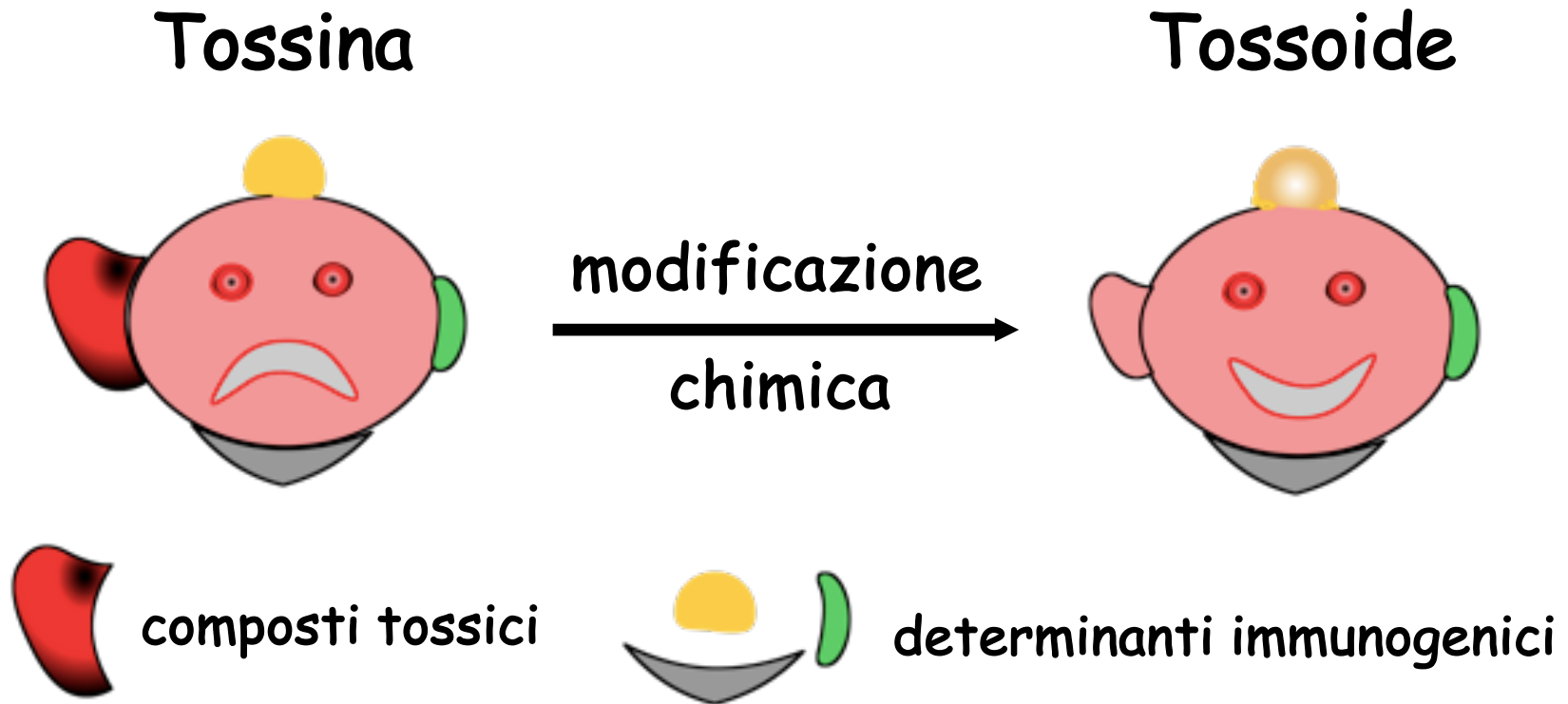
## Vaccini di "seconda generazione"

Questi vaccini sono preparati con l'impiego di macromolecole purificate dal patogeno o con tecniche di ingegneria genetica e del DNA ricombinante, e comprendono:

- tossine modificate geneticamente,
- vaccini coniugati,
- vaccini a base di peptidi,
- vaccini a DNA/RNA

# Vaccini a base di esotossine batteriche

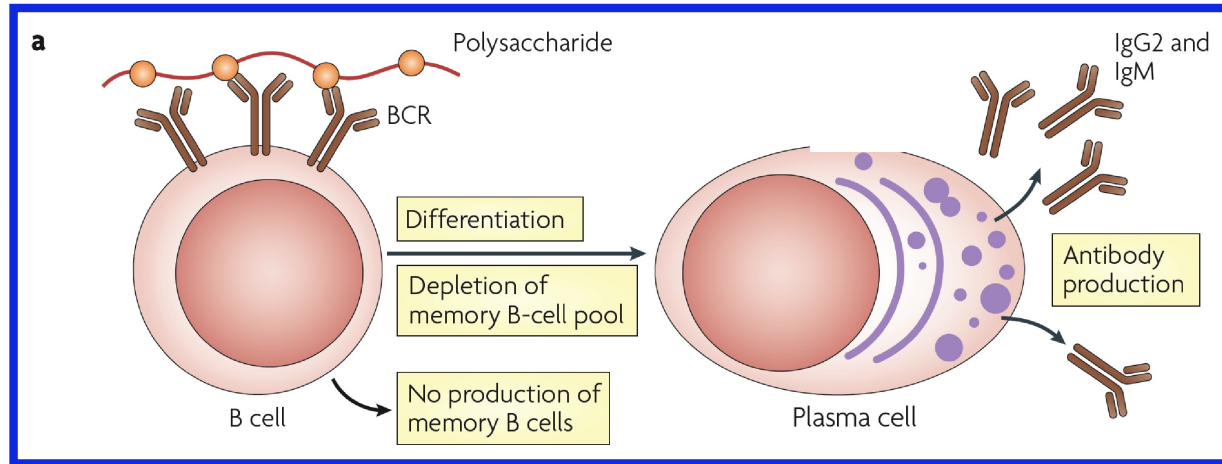
## Modificazione della tossina in tossoide



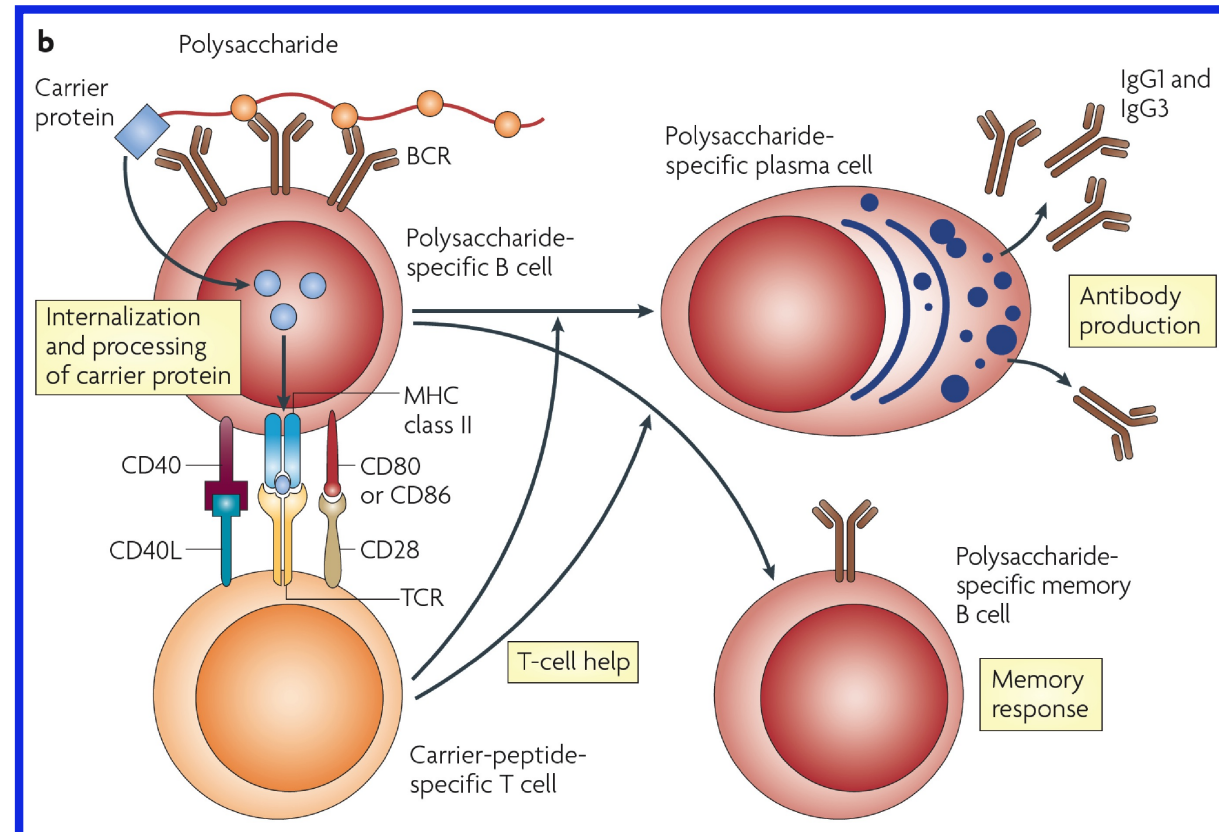
Esempi: vaccini contro il tetano, la difterite e la pertosse

# Vaccini coniugati

a base di polisaccaridi.....

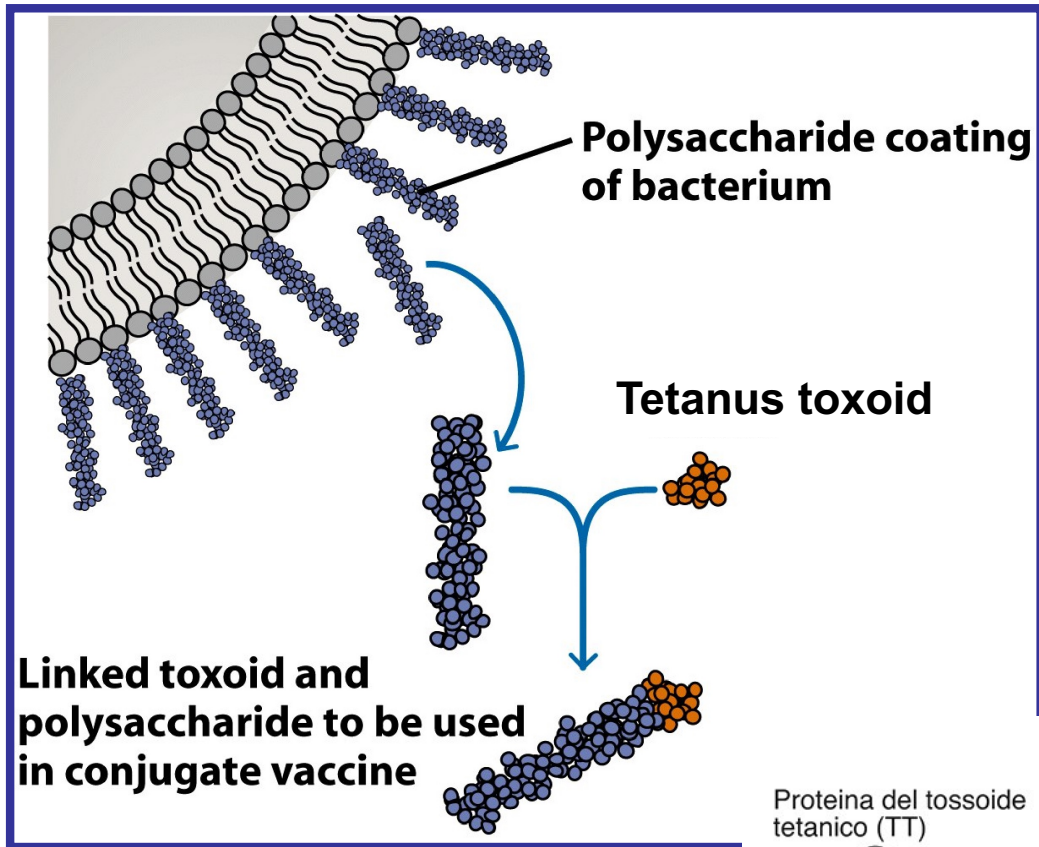


...e proteine

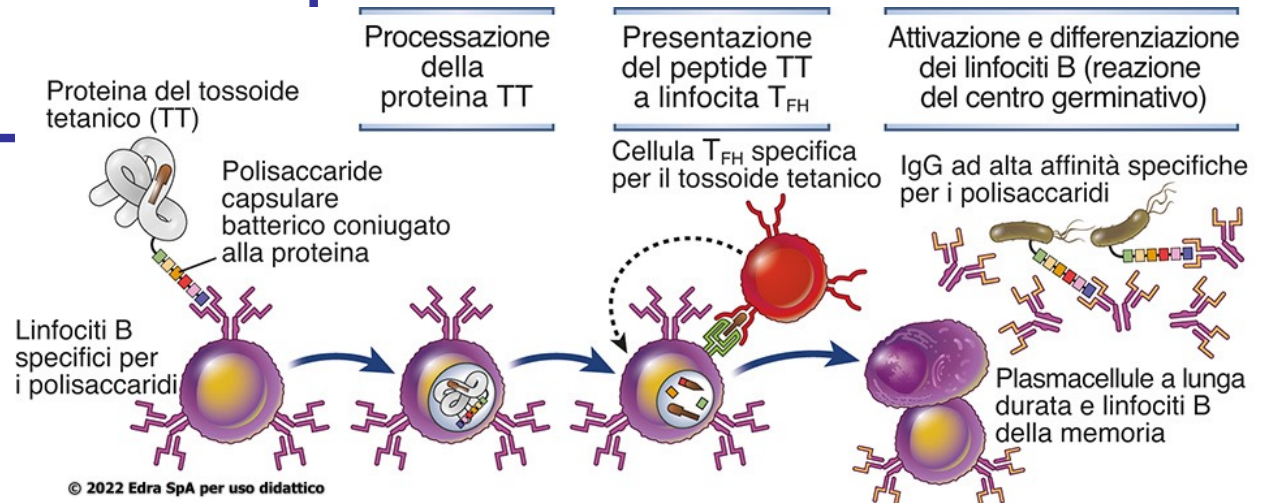


Esempi: vaccini contro pneumococco e meningococco C

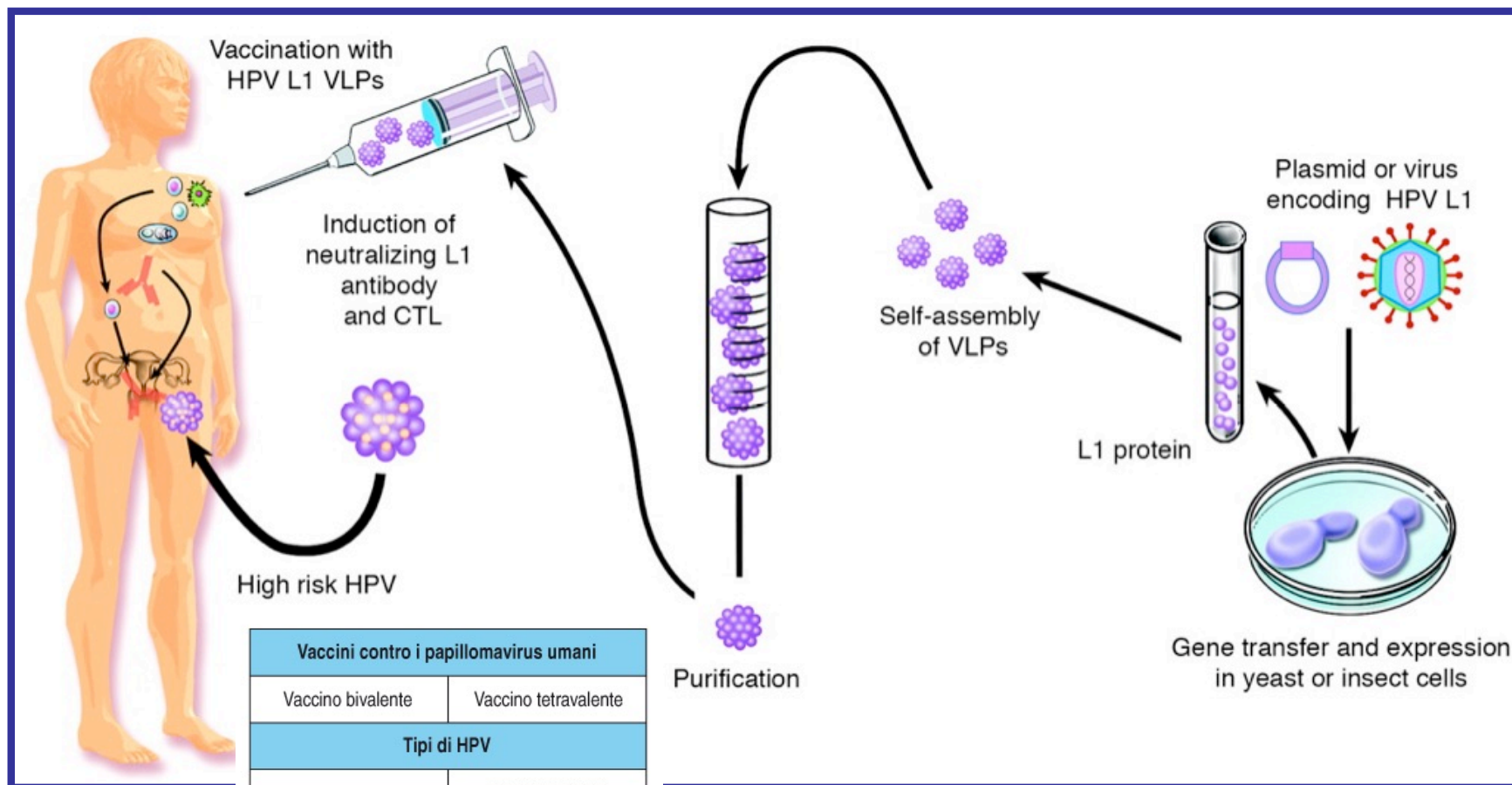
# Vaccini coniugati polisaccaride/proteina contro *Haemophilus influenzae*



*Haemophilus influenzae* è la principale causa di meningite batterica in bambini di età inferiore ai 5 anni.



# HPV vaccine consisting of L1 (capsid protein) Virus-Like Particles (VLP)



Vaccini contro i papillomavirus umani	
Vaccino bivalente	Vaccino tetravalente
Tipi di HPV	
HPV16, HPV18	HPV16, HPV18 HPV6, HPV11
Ajuvante	
Idrossido di alluminio	Idrossisolfato amorfo
Estensione della protezione	
70% dei carcinomi della cervice uterina	70% dei carcinomi della cervice uterina 90% delle verruche genitali



# Vaccini a base di peptidi sintetici

Approccio sperimentale: «reverse vaccinology»

Saggio di immunogenicità  
in topolini

Sviluppo di un vaccino

1-2  
anni

Espressione di  
nuove  
proteine

Identificazione  
nuove proteine

Analisi al computer



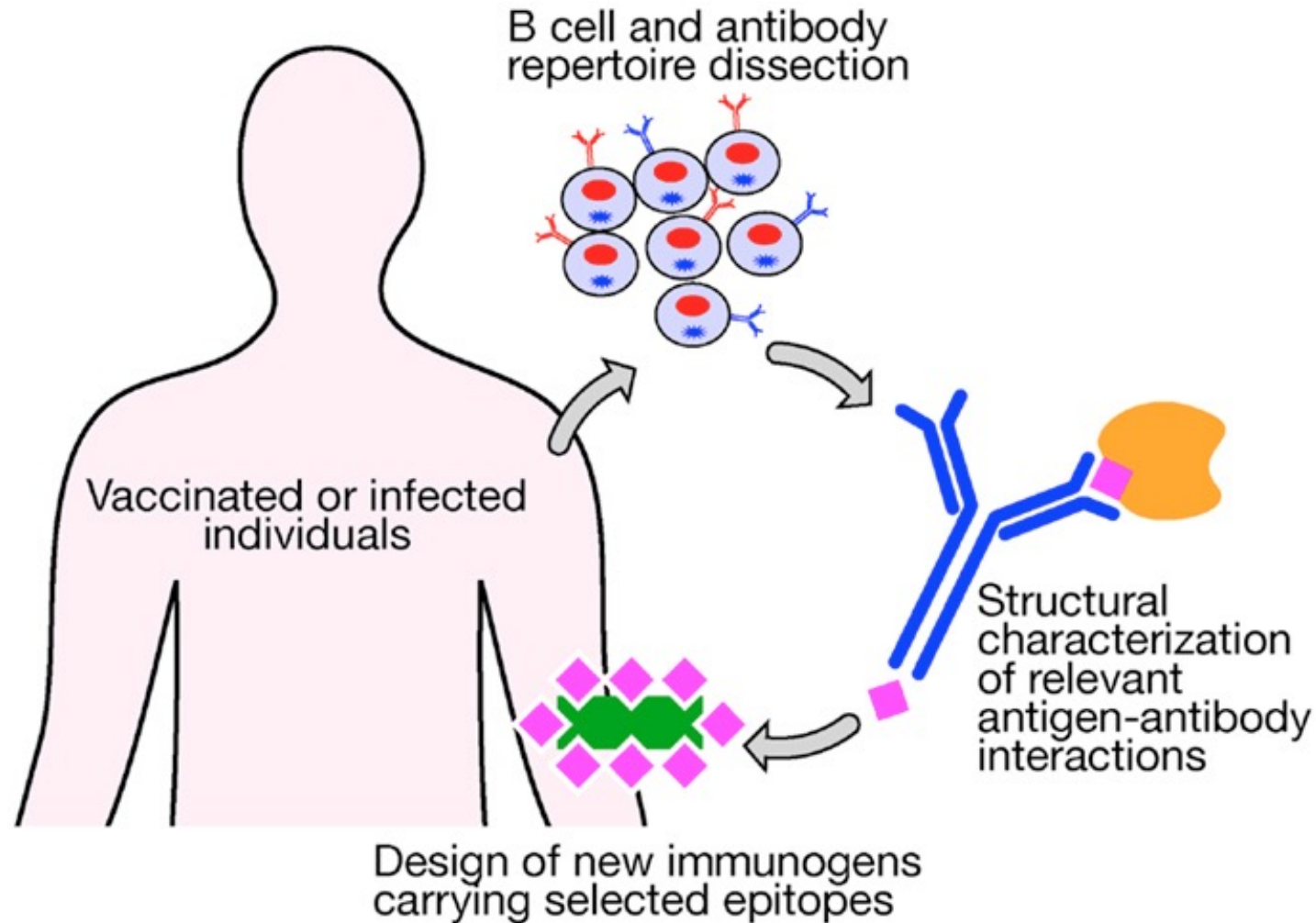
Sequenza  
dell'intero  
genoma  
batterico

Rino Rappuoli 2014

RICONOSCIMENTI

Premio Galeno Italia a Novartis per il vaccino  
anti-meningococco B

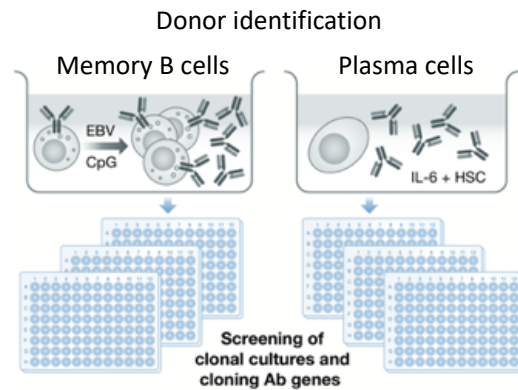
# Second generation reverse vaccinology



Rino Rappuoli et al. J Exp Med 2016;213:469-481

Questa metodologia è utilizzata attualmente come strategia per la preparazione di vaccini contro la malaria

# Antibodies as tools for vaccine against different infectious diseases

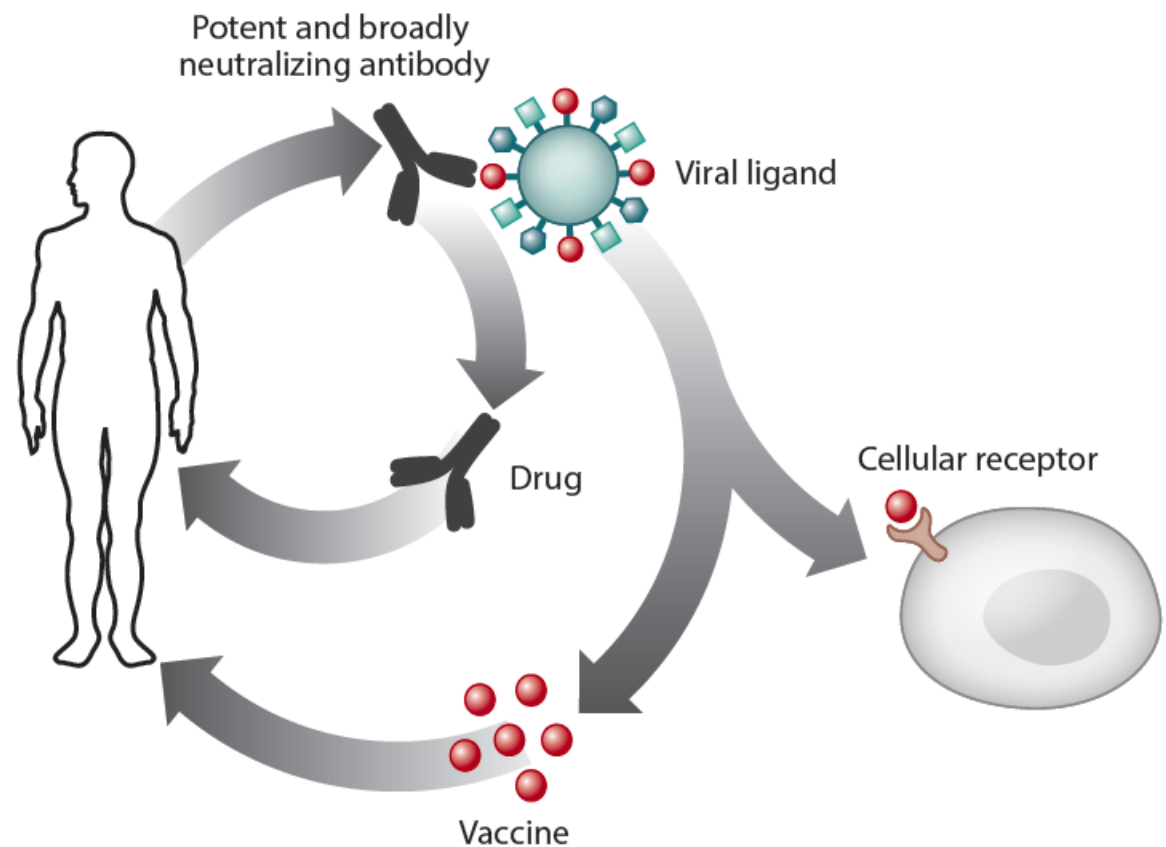


## In humans:

- Mab114 (Ansuvimab) - Ebola
- FY1 - Pan-influenza
- LJP538 & LJP539 - HCMV
- S309 - SARSCoV2

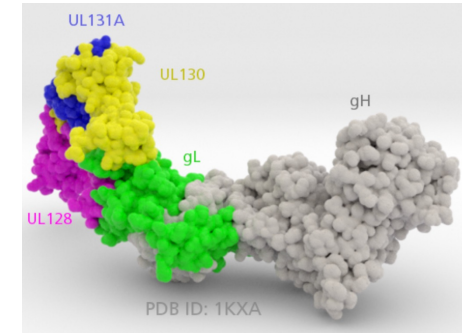
## Preclinical:

SARS, MERS, Influenza, RSV/MPV, PIV1-4, Measles, Rabies, DENV1-4, Zika, JCV/BKV, Norovirus, Toxins (tetanus, diphtheria, anthrax), *P. falciparum*, and bacteria.



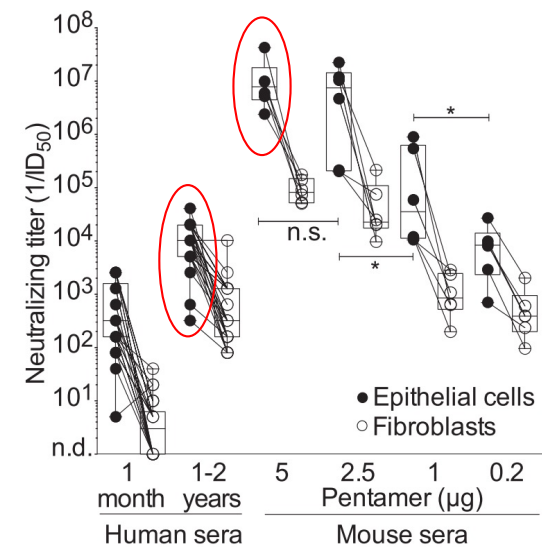
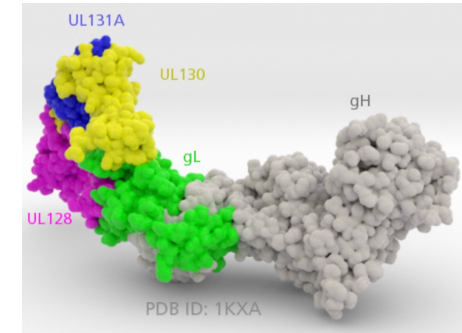
# Antibody-guided vaccine design

- Potent neutralizing antibodies identify the HCMV pentamer as a critical target for vaccine development (*J Virol* 2009)



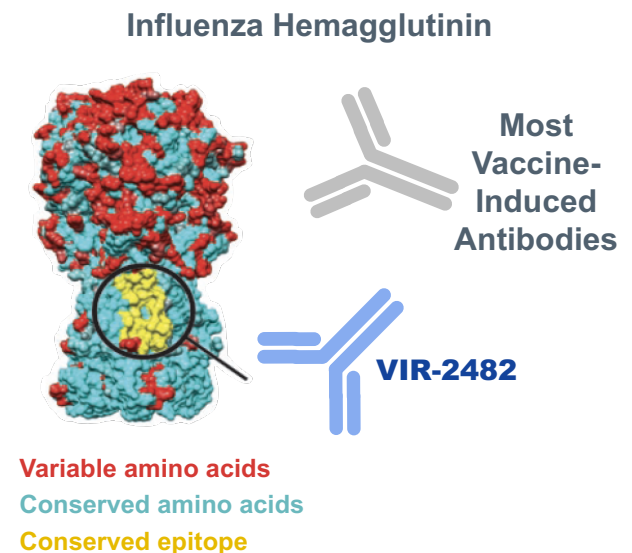
# Antibody-guided vaccine design

- Potent neutralizing antibodies identify the HCMV pentamer as a critical target for vaccine development (*J Virol* 2009)
- A pentamer vaccine induces in mice neutralizing titers 300 fold higher than those found in CMV infected patients (*PNAS* 2014)



# Antibody-guided vaccine design

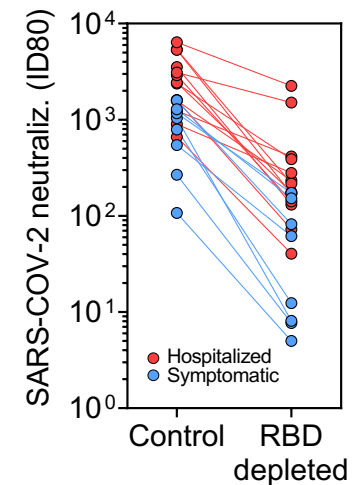
- Potent neutralizing antibodies identify the HCMV pentamer as a critical target for vaccine development (*J Virol* 2009)
- A pentamer vaccine induces in mice neutralizing titers 300 fold higher than those found in CMV infected patients (*PNAS* 2014)
- Broadly neutralizing antibodies identify a conserved region in the stem of influenza hemagglutinin relevant for a universal influenza vaccine (*JCI* 2010, *Science* 2011, *Cell* 2016)



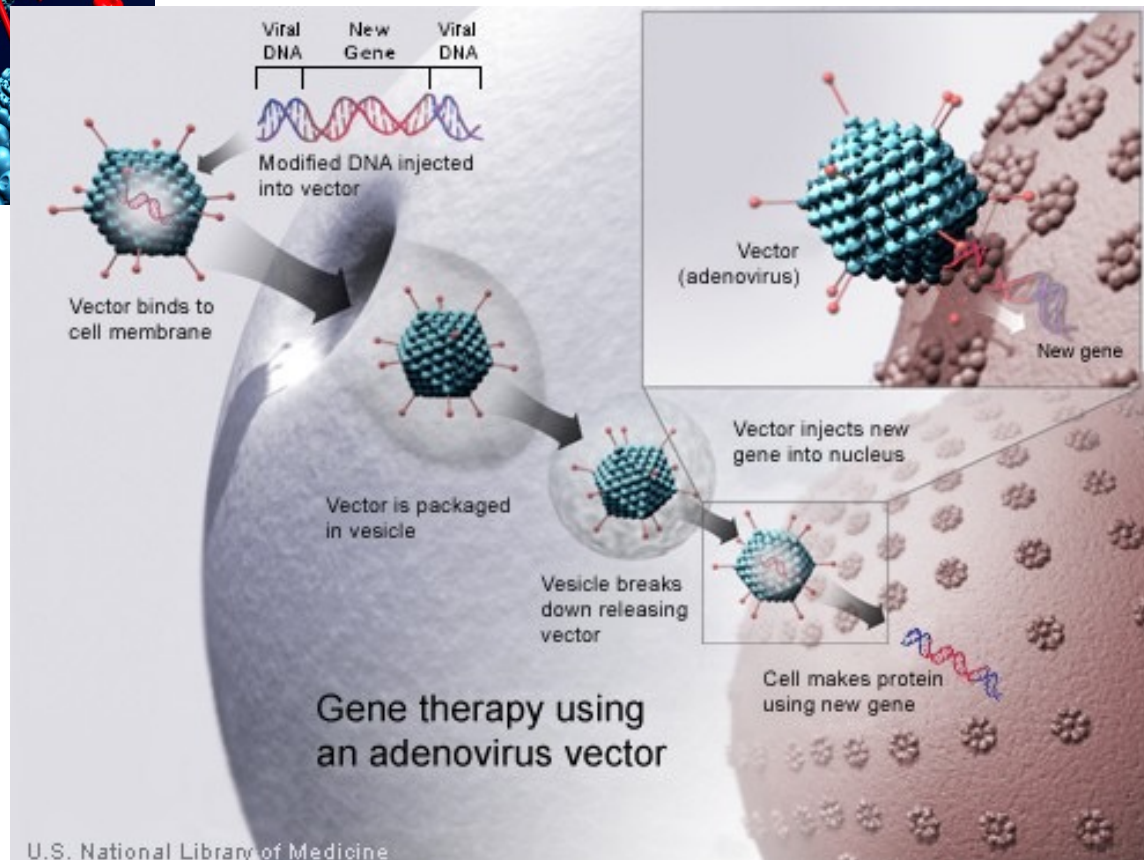
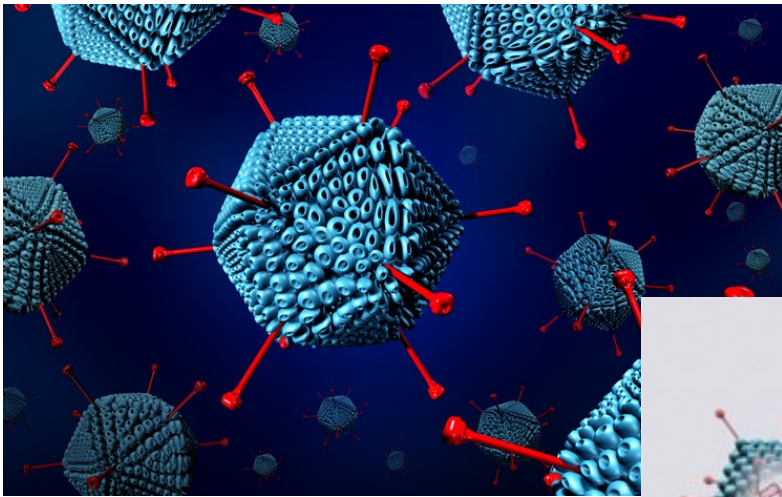
# Antibody-guided vaccine design

- Potent neutralizing antibodies identify the HCMV pentamer as a critical target for vaccine development (*J Virol* 2009)
- A pentamer vaccine induces in mice neutralizing titers 300 fold higher than those found in CMV infected patients (*PNAS* 2014)
- Broadly neutralizing antibodies identify a conserved region in the stem of influenza hemagglutinin relevant for a universal influenza vaccine (*JCI* 2010, *Science* 2011, *Cell* 2016)
- The finding that most neutralizing antibodies recognize the RBD of SARS-CoV2 provides a rationale for developing an RBD-based vaccine (*Cell* 2020)

Adsorption with RBD removes ≈90% of serum neutralizing activity



# Vaccini a RNA/DNA: basati sull'utilizzo di un vettore virale





# THE RACE FOR CORONAVIRUS VACCINES

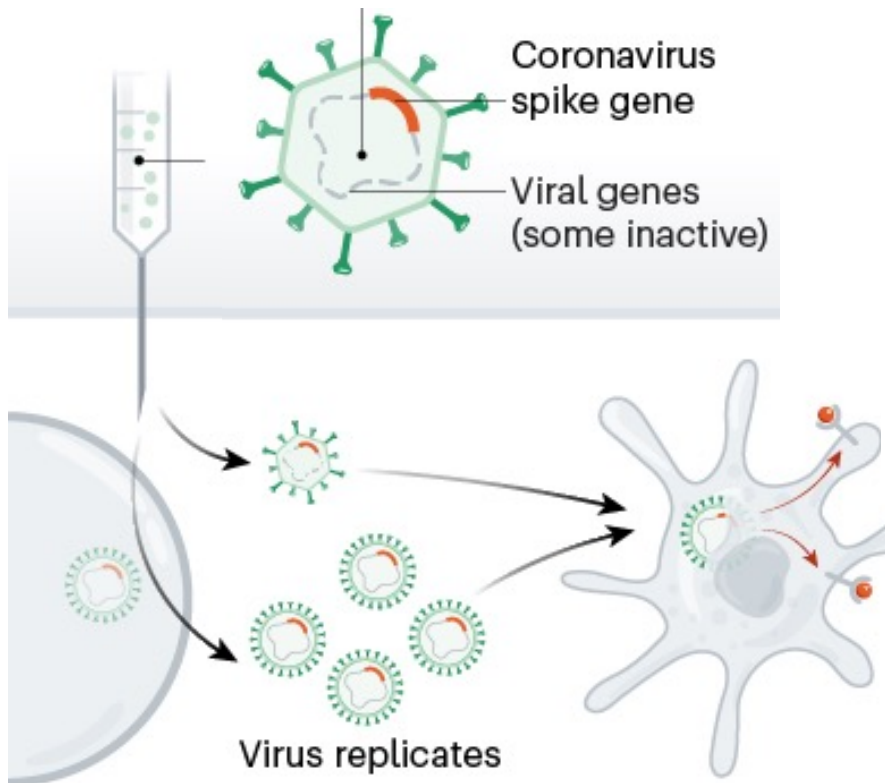
By Ewan Callaway;  
design by Nik Spencer.

More than 90 vaccines are being developed against SARS-CoV-2 by research teams in companies and universities across the world. Researchers are trialling different technologies, some of which haven't been used in a licensed vaccine before. At least six groups have already begun injecting formulations into volunteers in safety trials; others have started testing in animals. *Nature's* graphical guide explains each vaccine design.

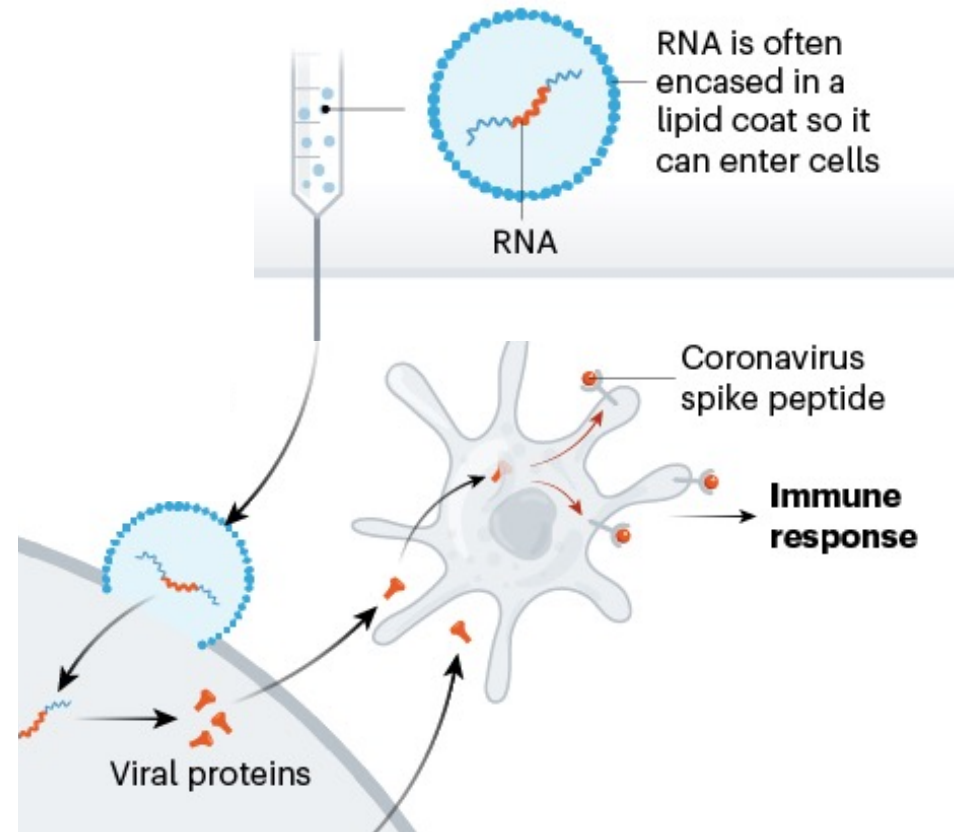
## I vaccini anti-SARS-CoV-2 vaccini a RNA che utilizzano un vettore virale



### Adenoviral vector



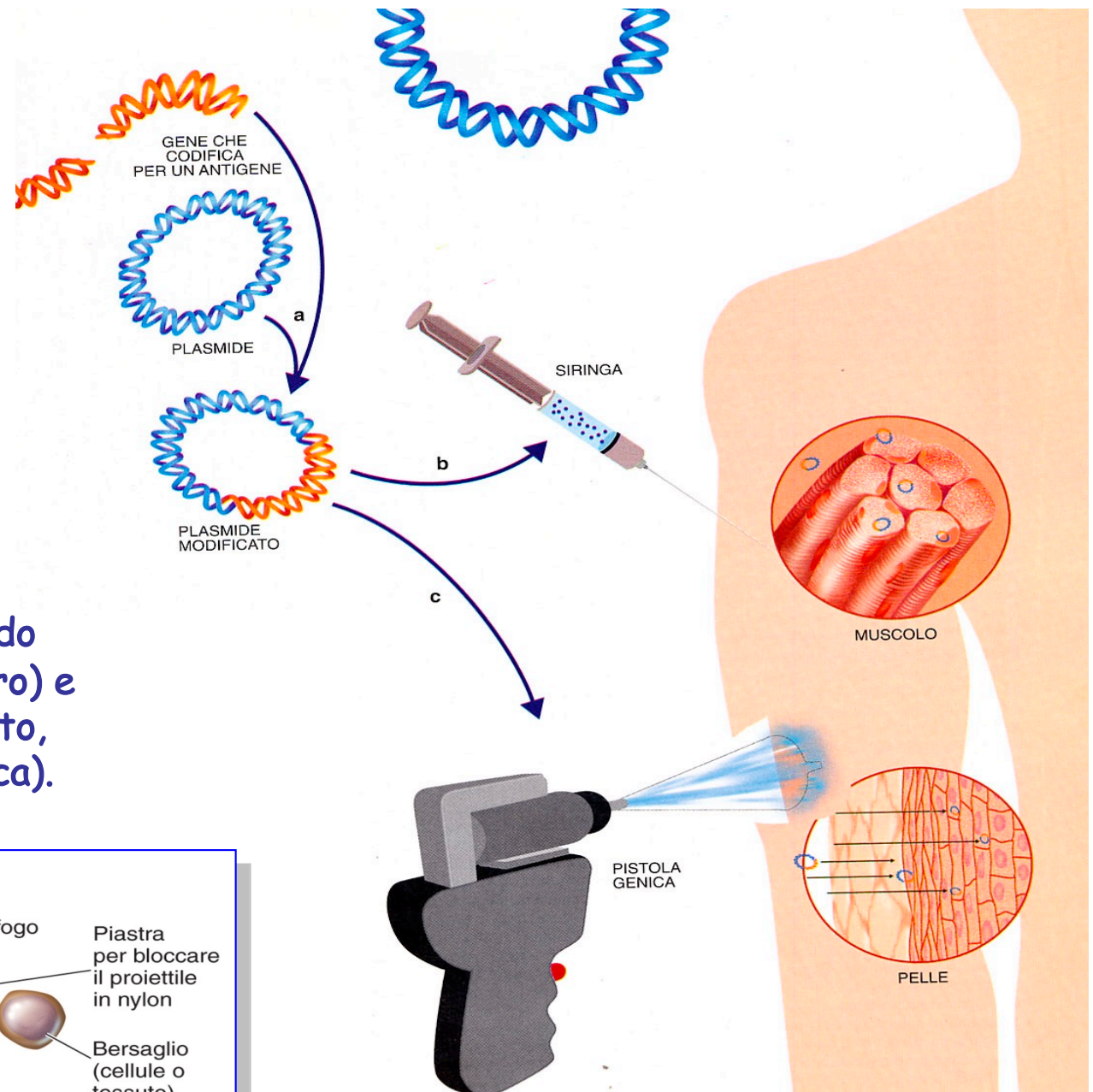
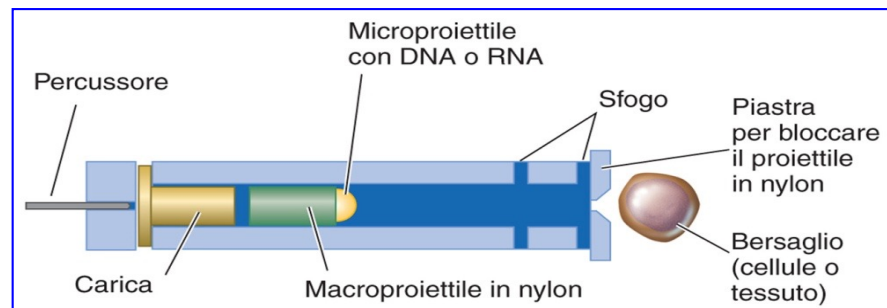
### Liposome



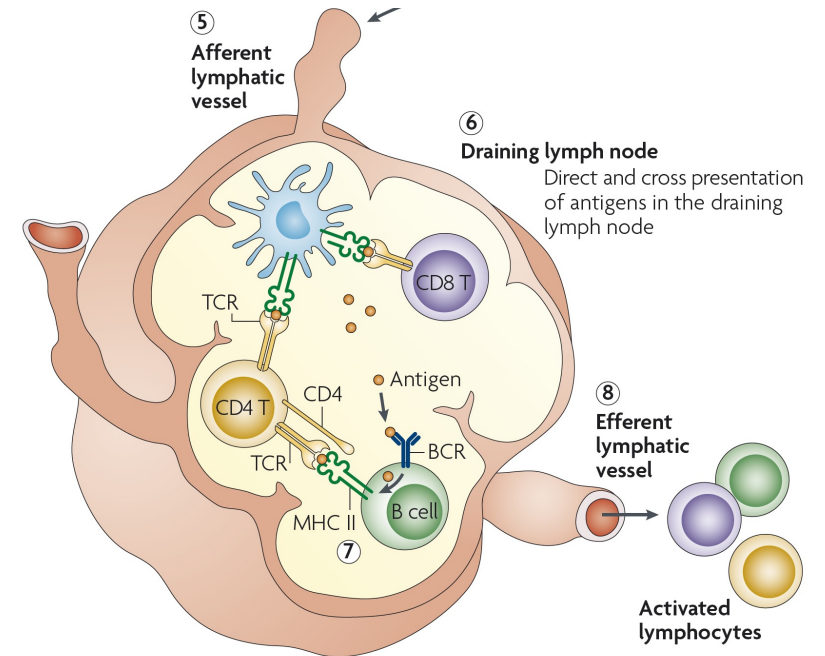
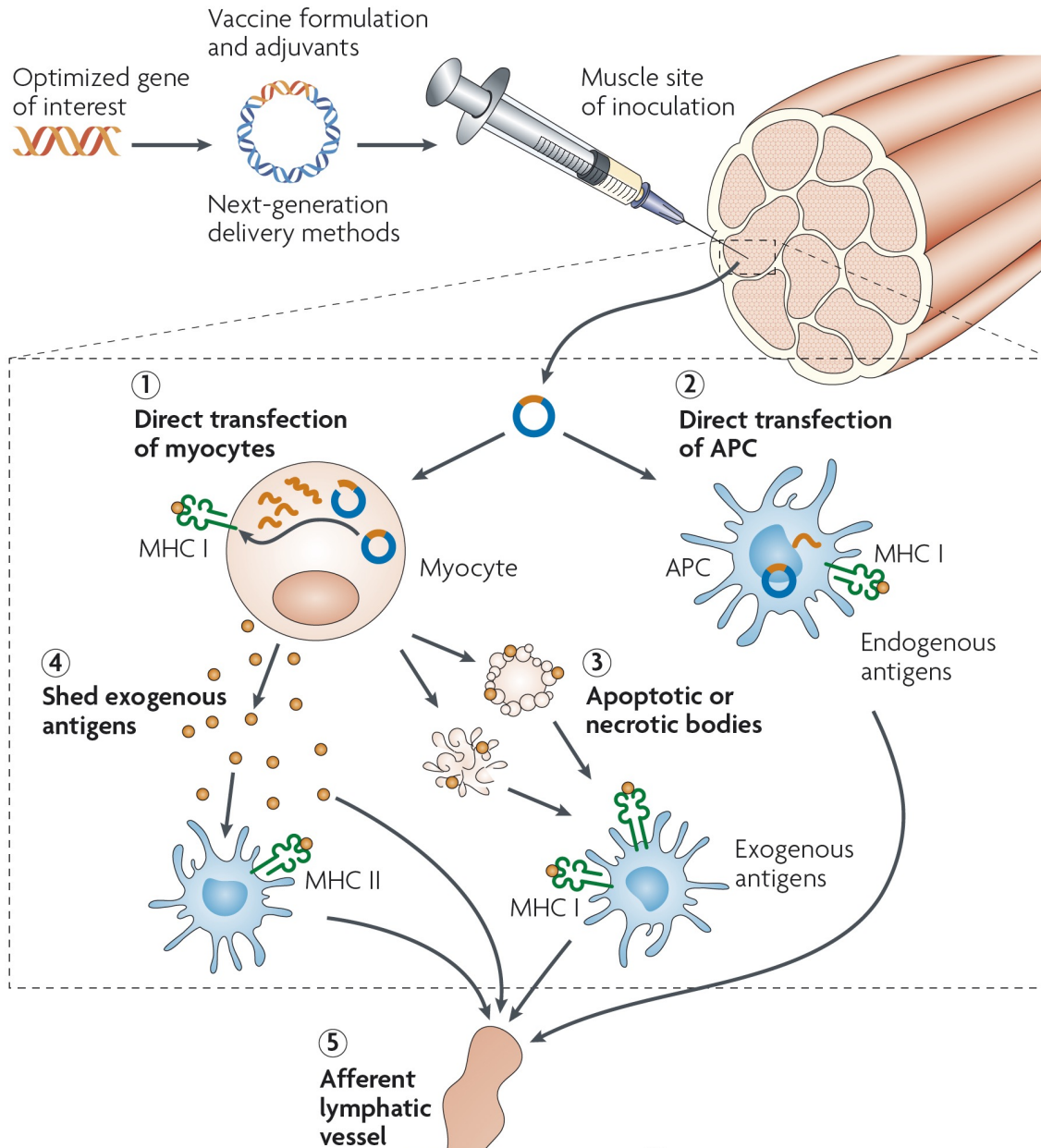
# Vaccini a DNA

Il DNA viene inoculato per via sottocutanea, intradermica o intramuscolo.

Il DNA viene coniugato ad un solido inerte (solitamente particelle d'oro) e inoculato sotto getto pressurizzato, mediante "gene gun" (pistola genica).



# I vaccini a DNA inducono immunità cellulare e umorale



## Vantaggi:

- Più facili da preparare
- Più facili da somministrare
- Più sicuri
- Meno costosi
- Nessun rischio di malattia
- Inducono risposte protettive complete (attivazione di entrambe le branche, B e T, dell'immunità)

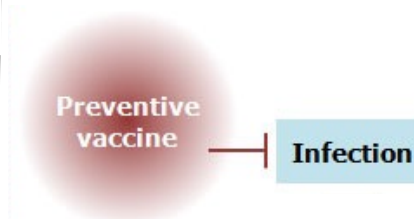
## Sperimentazioni di vaccini a DNA nell'uomo

La tabella elenca molti dei test sull'uomo di cui gli autori sono a conoscenza. Tutti i vaccini candidati sono in una fase precoce di sperimentazione, atta a valutare la sicurezza e le risposte immunitarie, e tutti sono stati finora ben tollerati.

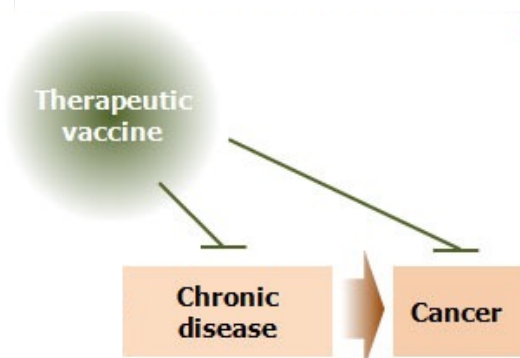
Non è ancora incominciato alcun protocollo sperimentale relativo all'efficacia di questi vaccini nella prevenzione o nel trattamento di malattie. La maggior parte degli studi è al momento in corso.

Obiettivo del vaccino	Proteine codificate dai geni immunizzanti	Risposte immunitarie ottenute finora
prevenzione dell'epatite B	antigene di superficie del virus dell'epatite B	risposte umorali e cellulari
prevenzione dell'herpes simplex	glicoproteina dell'herpes	analisi immunologiche in corso
prevenzione dell'infezione da HIV	proteine dell'involucro e regolatrici; o proteine del nucleo ed enzimi coinvolti nella replicazione virale	risposte cellulari (alla fine, tutti i geni verranno probabilmente valutati in un singolo vaccino)
prevenzione dell'influenza	emoagglutinine	analisi immunologiche in corso (la sperimentazione è finita)
prevenzione della malaria	proteina del rivestimento dello sporozita	risposte cellulari
terapia anti-HIV	proteine dell'involucro e regolatrici; o proteine tat, nef e regolatrici	risposte umorali nella prima sperimentazione elencata (che è finita); risposte cellulari in altre prove
terapia anti-HIV	proteine dell'involucro, regolatrici e del nucleo, ed enzimi coinvolti nella replicazione virale	il vaccino è stato associato a una terapia farmacologica aggressiva; analisi immunologiche in corso
terapia dell'adenocarcinoma del seno e dei colon	antigene carcinoembrionale (CEA)	risposte cellulari
terapia per il linfoma a cellule B	immunoglobuline	risposte umorali
terapia per il linfoma cutaneo a cellule T (CTCL)	recettore delle cellule T	analisi immunologiche in corso (la sperimentazione è finita)
terapia per il cancro della prostata	antigene di membrana prostata-specifico	analisi immunologiche in corso

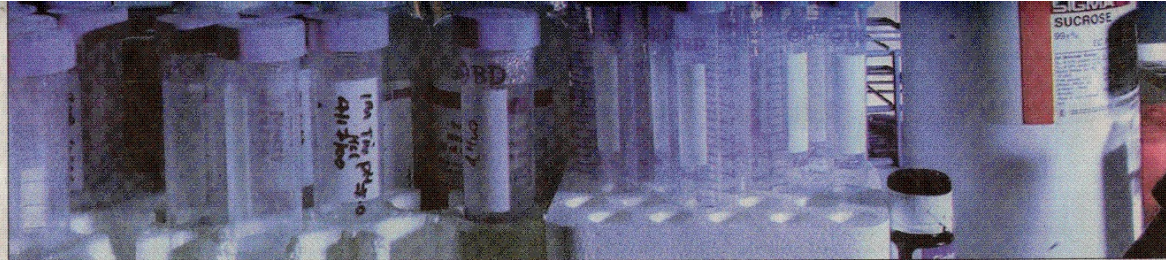
## Vaccini profilattici



## Vaccini terapeutici



# Cancer Vaccines: new therapeutic vaccines may enhance the antitumor immune response



Dr. Heinz-Josef Lenz is a leading researcher in cancer vaccines. As scientists gain a deeper understanding of how the human immune system works, a new generation of experimental cancer vaccines are showing promise as potentially safer, more effective treatments for many types of malignancies.

## Vaccine next wave in cancer treatment

**I**t seemed like such a sensible way to fight cancer: Enlist a patient's immune system to attack malignant tumors.

But sensible doesn't necessarily mean easy — and scientists' attempts to elicit such a tumour-fighting response have been fraught with disappointment for decades.

Today, however, as scientists gain a deeper understanding of how the human immune system works, a new generation of experimental cancer vaccines are showing promise as potentially safer, more effective treatments for many types of malignancies.

These therapies don't offer a cure for patients and they don't prevent disease, like conventional vaccines. But experts hope eventually these therapeutics may be powerful enough to

destroy tumours and prevent recurrences of the disease without the debilitating side-effects of current treatments.

The vaccines currently are available only to patient volunteers in research studies, and scientists have more hurdles to overcome before such treatments become standard practice. If all goes well, however, the first of these vaccines could receive U.S. government approval within a few years.

Unlike the scattershot effect of chemotherapy or radiation, which kills both healthy and cancerous tissue with significant side effects for patients, these vaccines are designed to destroy only malignant cells.

"This opens up a whole new front in the war on cancer," says Dr. Heinz-Josef Lenz, an oncologist at the University of South-

**"This opens up  
a whole new front  
in the war on cancer."**

**DR. HEINZ-JOSEF LENZ  
ONCOLOGIST**

ern California.

Last June, Chuck Bittick, 63, was diagnosed with advanced colon cancer that had spread to his stomach, a condition that typically is fatal within two years. After surgery failed to remove all his cancer, he felt standard therapy didn't offer him much hope. So the Yorba Linda, Calif., man volunteered for a U.S. clinical trial in which a cancer vaccine was used in combination with chemotherapy.

For four months, Bittick underwent weekly chemotherapy treatments and vaccine injections

every six weeks. Within 12 weeks of beginning therapy last September, his cancer disappeared. "I thought my life was going to be over in a couple of years," says Bittick.

"Now I just want to get back to surfing and being normal."

Researchers can't say for sure whether the vaccine eradicated Bittick's tumour. Lenz, a researcher in the trial, said it is very rare to see that degree of tumour shrinkage in such a short time with patients given chemotherapy alone.

"We think the vaccine worked synergistically with the chemo," he says.

Scientists are testing these treatments on patients with advanced cancers who have exhausted conventional treatments. But they are also hopeful these therapies someday may be

used to treat cancer patients at an earlier stage, when their immune systems haven't been depleted by fighting tumours, or ravaged by toxic chemotherapy.

"The most benefit from these therapies will probably be after surgery, to prevent a relapse," says Dr. Johannes Vieweg, a urologist and immunologist at Duke University in Durham, N.C., who is testing a vaccine for prostate and kidney cancer.

Scientists long have been intrigued by the idea of rallying a patient's immune system because they knew it often eliminated small tumours on its own. "We occasionally see spontaneous remissions, particularly in melanoma and kidney cancers," says Vieweg.

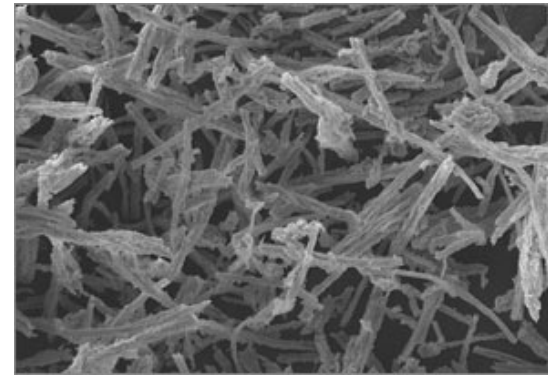
"The body can cure itself."

• Los Angeles Times

# La nuova era dell'immunologia:

**VACCINI 3D**

Insieme all'antigene tumorale vengono iniettate sottopelle delle nanoparticelle a base di silice che polimerizzano creando una struttura ricca di micropori e nicchie all'interno delle quale possono annidarsi fino a decine di milioni di cellule dendritiche.



Si formano così micro-impalcature dove le cellule del sistema immunitario vengono attivate nel miglior modo possibile: **i vaccini-3D**

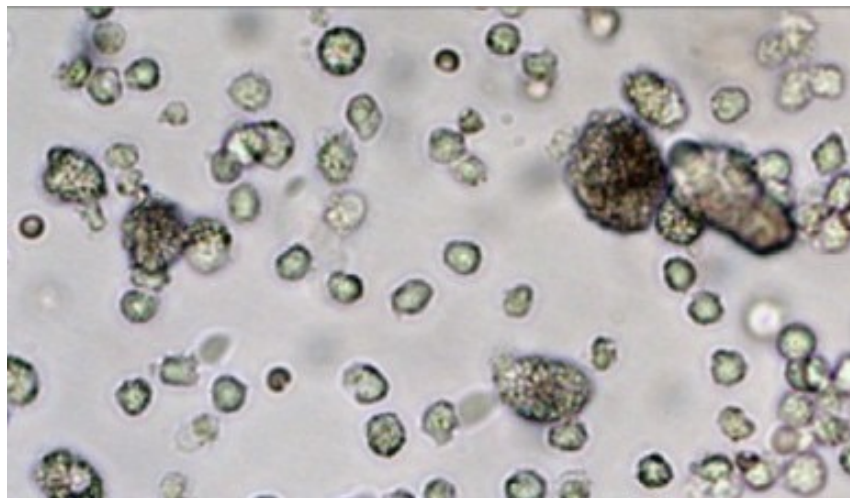
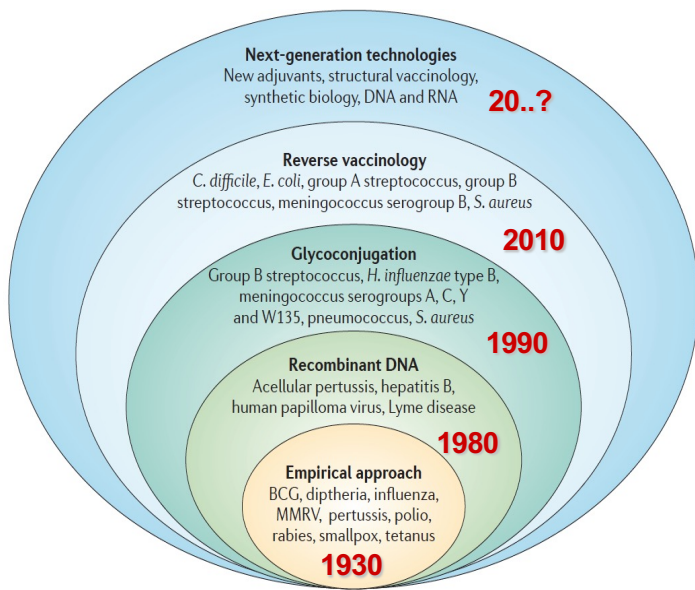


Immagine al microscopio di cellule dendritiche rinvenute nelle strutture dei vaccini 3D a tre giorni dall'iniezione. (Foto: [Wyss Institute at Harvard University](#)).



## Challenges in the vaccination field

- ❖ To **enhance** antibody-mediated and cell-mediated responses
- ❖ To augment the **quality** of T cell responses
- ❖ To efficiently elicit **mucosal** immunity
- ❖ To design **therapeutic** vaccines, beside preventive ones (HIV, tumors)

# Activity Instructions

**Think** about how the following terms and phrases relate to each other and then use scratch paper to draw a concept map using these terms and phrases: (10 minutes)

- Protective immunity
- Maternal antibodies
- Vaccination
- Passive immunity
- Active immunity
- Antiserum
- Convalescent plasma
- Primary exposure
- Secondary exposure
- Natural exposure
- Humoral immunity
- Cellular immunity
- Memory lymphocytes