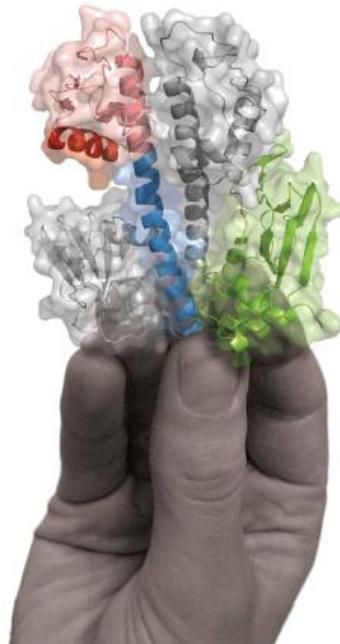




SAPIENZA  
UNIVERSITÀ DI ROMA



la Scienza a portata di mano



**Comunicazione  
delle  
Scienze Biomediche**

**Prof.ssa Cristina Carboni**

*I vaccini (parte I)*

Anno Accademico 2023-2024

Il materiale presente in questo documento viene distribuito solamente per uso interno ed esclusivamente a scopo didattico.

# Le vaccinazioni in Italia



- • Difterite
- • Tetano
- • Pertosse (acellulare )
- • Poliomielite
- • Haemophilus influenzae di tipo b (Hib)
- • Epatite B
- • Morbillo + Parotite + Rosolia (+Varicella) (MPR+V)  
Varicella obbligatoria per i nati dal 2017 in poi
- • Pneumococco (eptavalente)
- • Meningococco (gruppo B e C)
- • Rotavirus
- • Papilloma (HPV)

**esavalente**

**tetravalente**

- Vaccinazioni obbligatorie
- Vaccinazioni obbligatorie dal 2017
- Vaccinazioni consigliate (2018)

Altre vaccinazioni sono consigliate:

-  
-  
...

	Vaccino	0gg-30gg	3° mese	4° mese	5° mese	6° mese	7° mese	11° mese	13° mese	15° mese	6° anno	12°-18° anno	19-49 anni	50-64 anni	> 64 anni	Soggetti ad aumentato rischio	
difterite-tetano-pertosse	DTPa**		DTPa		DTPa			DTPa			DTPa***	dTpaIPV	1 dose dTpa**** ogni 10 anni			(1)	
	IPV		IPV		IPV			IPV			IPV						
Haemophilus influenzae b	Epatite B	EpB-EpB*	Ep B		Ep B			Ep B								(2)	
	Hib		Hib		Hib			Hib								(3)	
	Pneumococco		PCV		PCV			PCV							PCV+PPSV	(4) ^^	
	MPRV								MPRV		MPRV					(6) ^	
	MPR								oppure MPR		oppure MPR					(5) *****	
	Varicella								+ V		+ V					(6)^	
	Meningococco C								Men C <sup>§</sup>			Men ACWY coniugato				(7)	
	Meningococco B^A			Men B	Men B		Men B		Men B								
	HPV												HPV: 2-3 dosi (in funzione di età e vaccino)				(8)
	Influenza															1 dose all'anno	(9) °°
	Herpes Zoster															1 dose#	(10)
Rotavirus			Rotavirus## (due o tre dosi a seconda del tipo di vaccino)														
Epatite A																(11)	

- IPV = vaccino antipolio inattivato
- Ep B = vaccino contro il virus dell'epatite B
- Hib = vaccino contro le infezioni invasive da *Haemophilus influenzae* tipo b
- DTPa = vaccino antidifterite-tetano-pertosse acellulare
- dTpa = vaccino antidifterite-tetano-pertosse acellulare, formulazione per adulti
- dTpa-IPV = vaccino antidifterite-tetano-pertosse acellulare e polio inattivato, formulazione per adulti
- MPRV = vaccino tetravalente per morbillo, parotite, rosolia e varicella
- MPR = vaccino trivalente per morbillo, parotite, rosolia
- V = vaccino contro la varicella
- PCV = vaccino pneumococcico coniugato
- PPSV = vaccino pneumococcico polisaccaridico
- MenC = vaccino contro il meningococco C coniugato
- MenB = vaccino contro il meningococco B
- HPV = vaccino contro i papillomavirus
- Influenza = vaccino contro l'influenza stagionale
- Rotavirus = vaccino contro i rotavirus

	Co-somministrare nella stessa seduta
	Somministrare in seduta separata
	Vaccini per categorie a rischio

**Vaccinazione...**

**Vaccino...**

**Vaccinato....**

# Vaccinazione: definizione

- **La vaccinazione è una pratica clinica di immunizzazione ideata per aiutare artificialmente l'organismo a difendere sé stesso.**
- **Consiste nella somministrazione di un preparato antigenico (non patogenico), che mima l'infezione da parte di un organismo patogeno. Ha lo scopo di stimolare una risposta immunitaria protettiva e specifica contro di esso, senza indurre malattia.**
- **E' la manipolazione della risposta immunitaria con la maggiore percentuale di successo, nonché quella più frequentemente ed ampiamente utilizzata.**
- **Diverse applicazioni: infezioni, tumori, allergie, ...**

# Come sono nati i vaccini?

## Le pietre miliari dell'immunizzazione

- ◆ 3000BC
  - ◆ Evidence of sniffing powdered small pox crust in Egypt
- ◆ 2000BC
  - ◆ Sniffing of small pox crust in China
- ◆ 1500
  - ◆ Turks introduce variolation
- ◆ 1700
  - ◆ Introduction of variolation in England and later in the US \*
- ◆ 1780
  - ◆ Edward Jenner discovers small pox vaccine

**Una storia che ha radici antichissime!**

\* La *variolizzazione* o *vaiolizzazione* era un metodo di protezione dal vaiolo, adoperato prima della vaccinazione jenneriana, consistente nell'inoculare, nel soggetto da immunizzare, del materiale prelevato da lesioni vaiolose o dalle croste di pazienti non gravi.



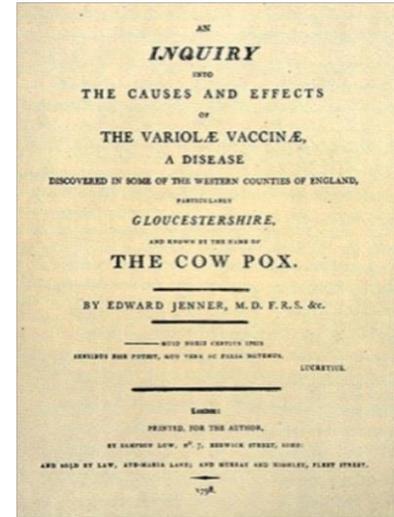
**Edward Jenner** il 14 maggio del 1796 praticò una inoculazione in un bambino di 8 anni, James Phipps, usando materiale da una pustola di vaiolo bovino, anziché umano.

**Il ragazzo contrasse il vaiolo bovino e si rimise completamente dopo sei settimane di convalescenza.**

Jenner procedette dunque ad una **seconda inoculazione**, usando questa volta **il siero di pustole umane**; il ragazzo non ebbe nessun sintomo della malattia, dimostrando che **l'immunizzazione con vaiolo bovino conferiva immunità verso il vaiolo umano.**

## Vaccinazione: cenni storici

# Edward Jenner



Jenner chiamò il materiale usato per l'inoculo ***Vaccinia*** (da «vacca», il nome latino) e denominò questa pratica **“vaccinazione”** (da *virus del vaiolo vaccino*)



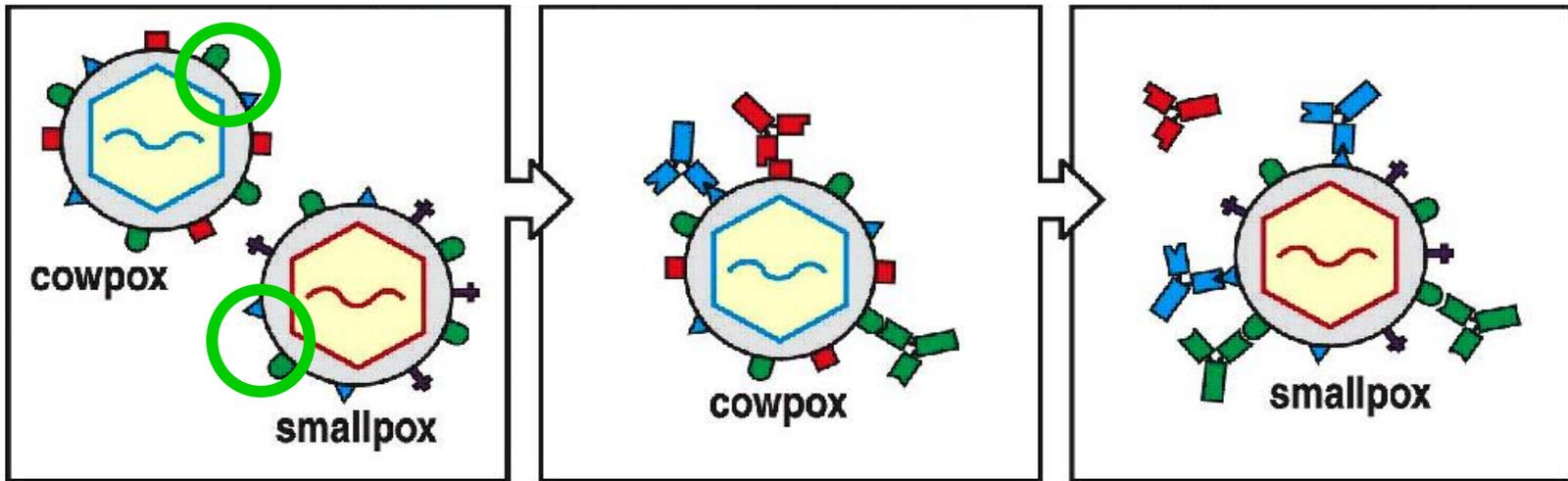
## Il principio del funzionamento del vaccino contro il vaiolo

**La vaccinazione con il virus del vaiolo vaccino induce la formazione di anticorpi neutralizzanti diretti contro il virus del vaiolo umano!**

I virus del vaiolo bovino e umano condividono alcuni antigeni di superficie

L'immunizzazione con il virus del vaiolo bovino induce anticorpi contro i suoi antigeni di superficie

Alcuni degli anticorpi contro il virus del vaiolo bovino legano e neutralizzano il virus del vaiolo umano



*Cowpox: virus del vaiolo bovino*

*Smallpox: virus del vaiolo umano*

## Vaccinazione: cenni storici



- 1796, **Edward Jenner** sperimentò il vaccino per il vaiolo (induzione di immunità protettiva con l'inoculo di materiale da una pustola di vaiolo bovino anziché umano).



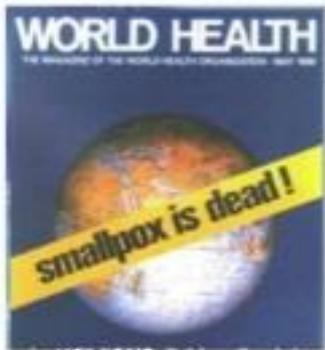
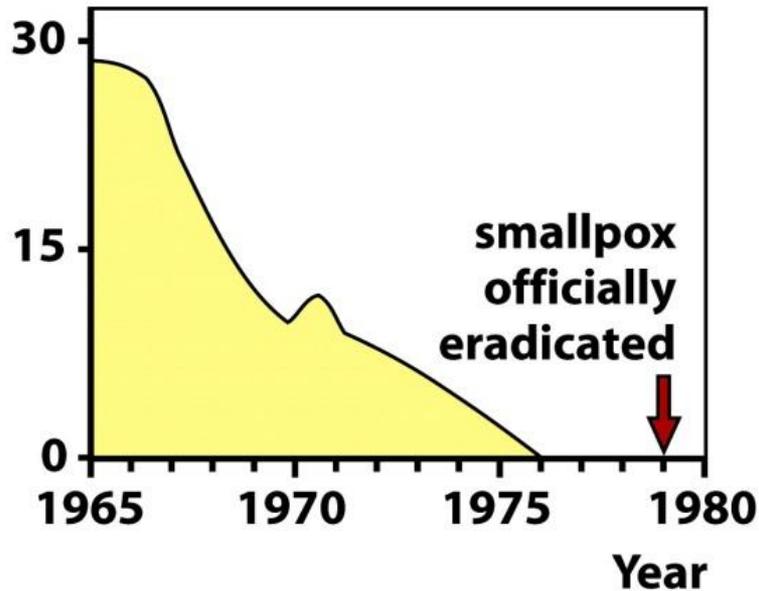
- **Louis Pasteur** (1822-1895) utilizzò la parola *vaccino* in maniera più generale, per preparazioni immunizzanti (es, contro la rabbia).
  - Sviluppò l'approccio sperimentale di “**attenuazione**” (mantenimento del patogeno in condizioni non favorevoli di crescita e/o passaggi in ospiti meno suscettibili).
- Nel **1979**, il primo grande successo della vaccinazione è ufficiale:



Prima della messa a punto del vaccino, il **10%** della popolazione mondiale umana veniva uccisa o sfigurata dall'infezione con il **virus del vaiolo**.



Number of countries with one or more cases per month



**Dal 1979 il virus è completamente eradicato!**

**1979:** l'OMS annuncia ufficialmente **l'eradicazione del virus del vaiolo umano**.

200.000 operatori sanitari coinvolti nella vaccinazione dell'intera popolazione mondiale.

# Next goal of WHO: eradication of poliovirus



## 1955: Il vaccino Salk anti-poliomelite (virus inattivato)



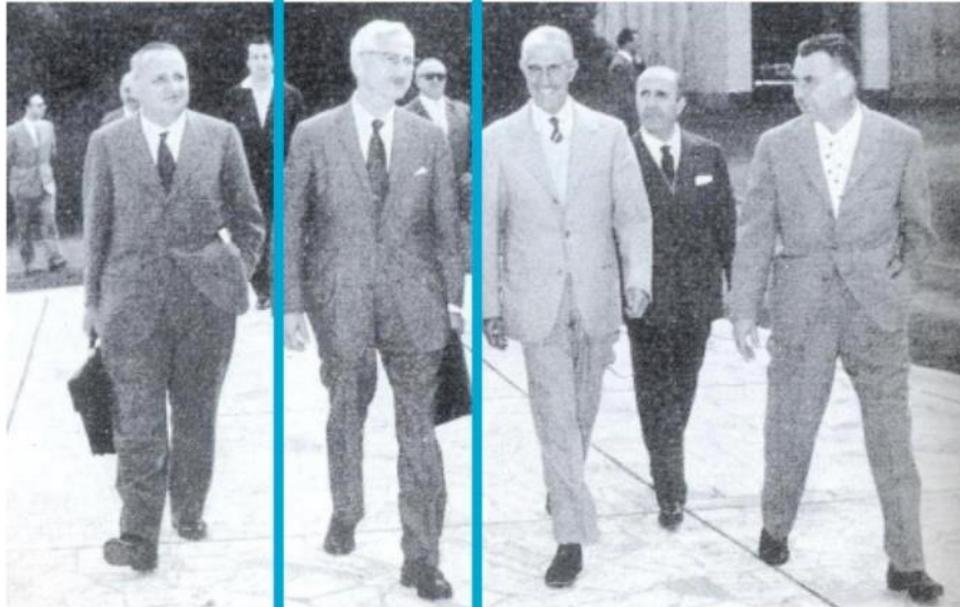
Chi detiene il brevetto su questo vaccino?

Il vaccino appartiene alla gente, non c'è nessun brevetto

D'altronde si potrebbe brevettare il Sole?

# 1963: Il vaccino Sabin anti-poliomelite

(virus attenuato)



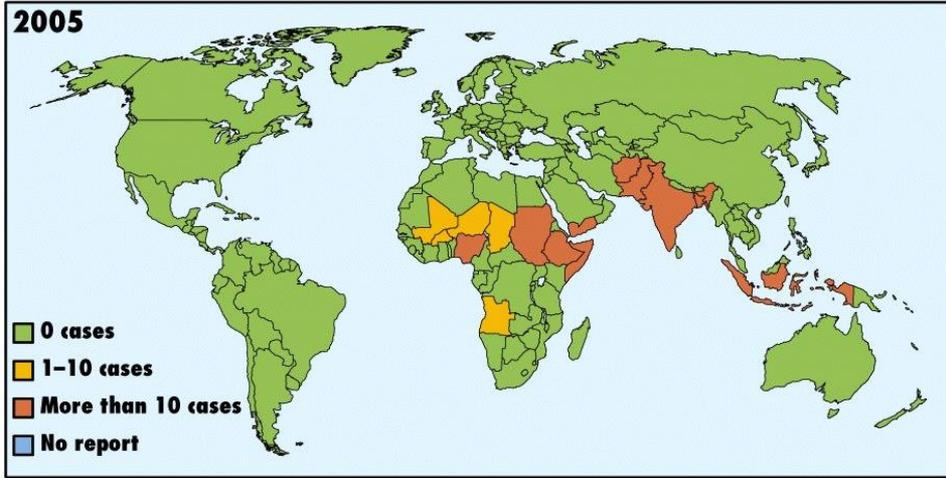
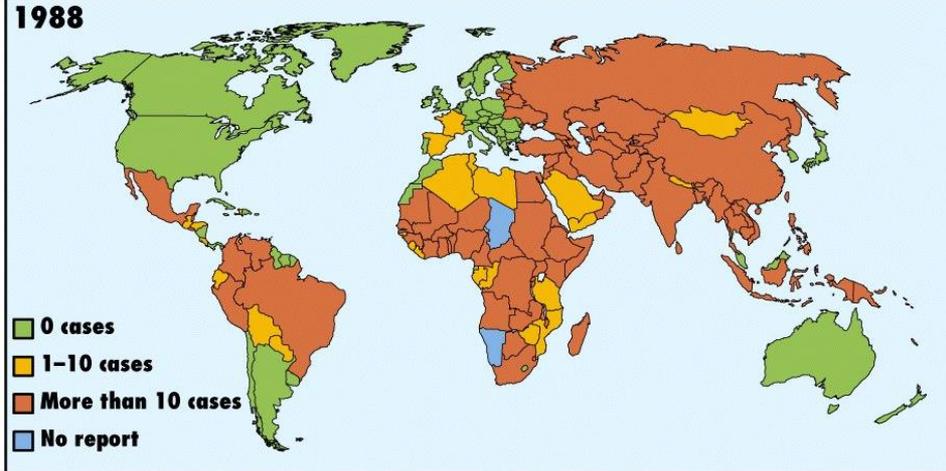
Dopo i test negli animali Sabin sperimenterà il vaccino antipolio su se stesso, sul collega Alvarez e su un tecnico di nome Haydy. «Tre emarginati: un ebreo, un messicano e un negro» commenterà Sabin stesso, a proposito di quelle prime tre cavie umane, in un'intervista rilasciata anni dopo.

# Next goal of WHO: eradication of poliovirus



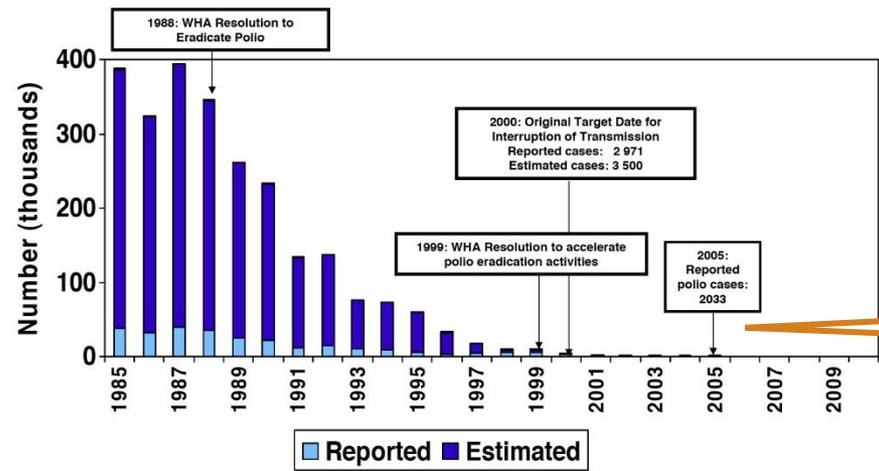
1988; resolution to eradicate polio

## Reported polio cases



Progress in Polio Eradication, Estimated and Reported Polio Cases, 1985-2005

Slide Date: October 06



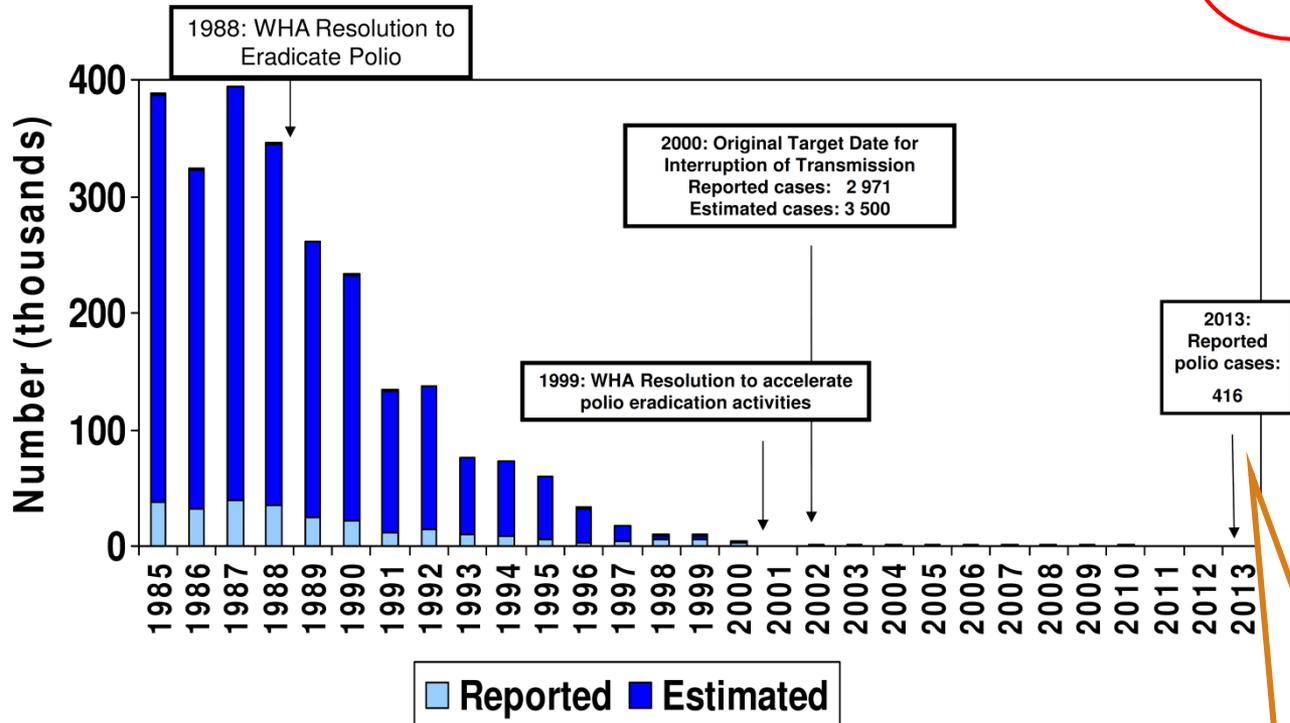
In 2005, there were 2033 reported polio cases

Source: WHO/IVB database, 2006  
192 WHO Member States.





# Progress in Polio Eradication, Estimated and Reported Polio Cases, 1985-2013

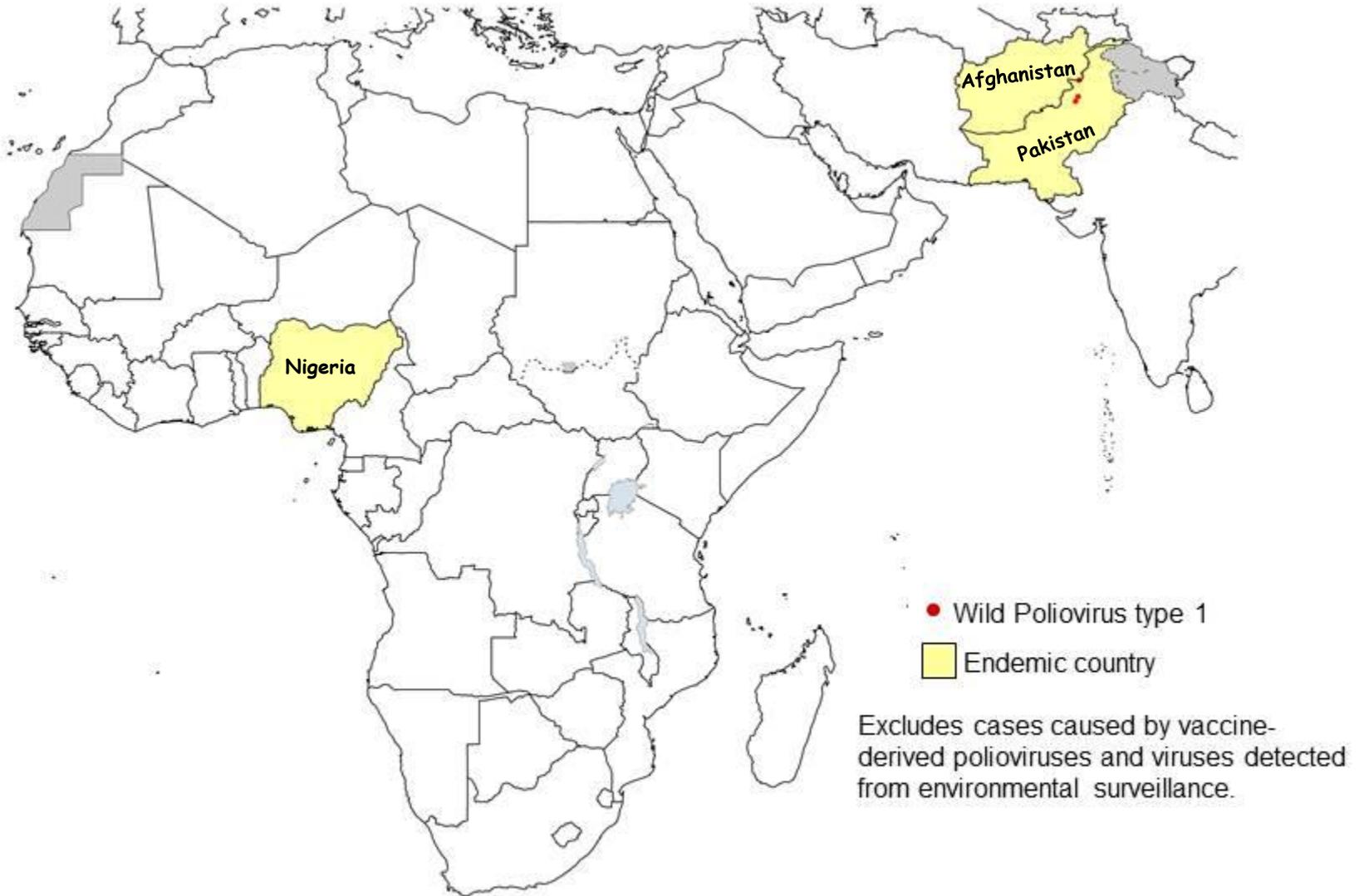


In 2013,  
416 cases



# Wild Poliovirus – 2015

## 01 January – 27 January



# Wild Poliovirus – 2015

01 January – 27 January



**1988**

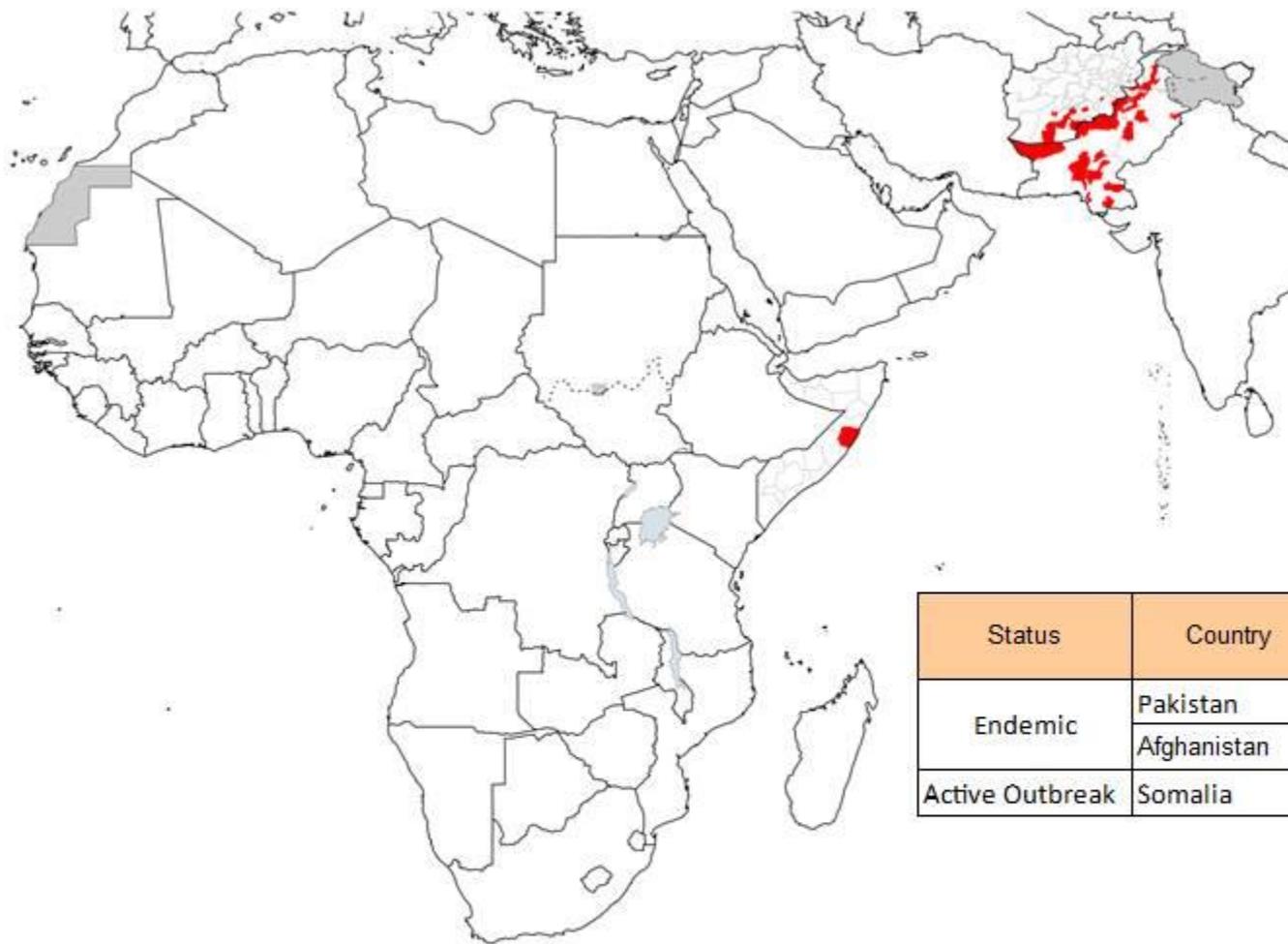
- 350,000 cases
- 125 endemic countries
- World Health Assembly voted to eradicate polio



**2014**

- 359 cases reported
- 3 endemic countries
- 6 countries re-infected
  - Somalia, Ethiopia, Syria, Cameroon, Iraq, Equatorial Guinea

# Districts with Cases Caused by Wild Polioviruses<sup>1</sup>, Previous 6 Months<sup>2</sup>



Status	Country	Onset of most recent case
Endemic	Pakistan	07-Jan-2015
	Afghanistan	04-Dec-2014
Active Outbreak	Somalia	11-Aug-2014

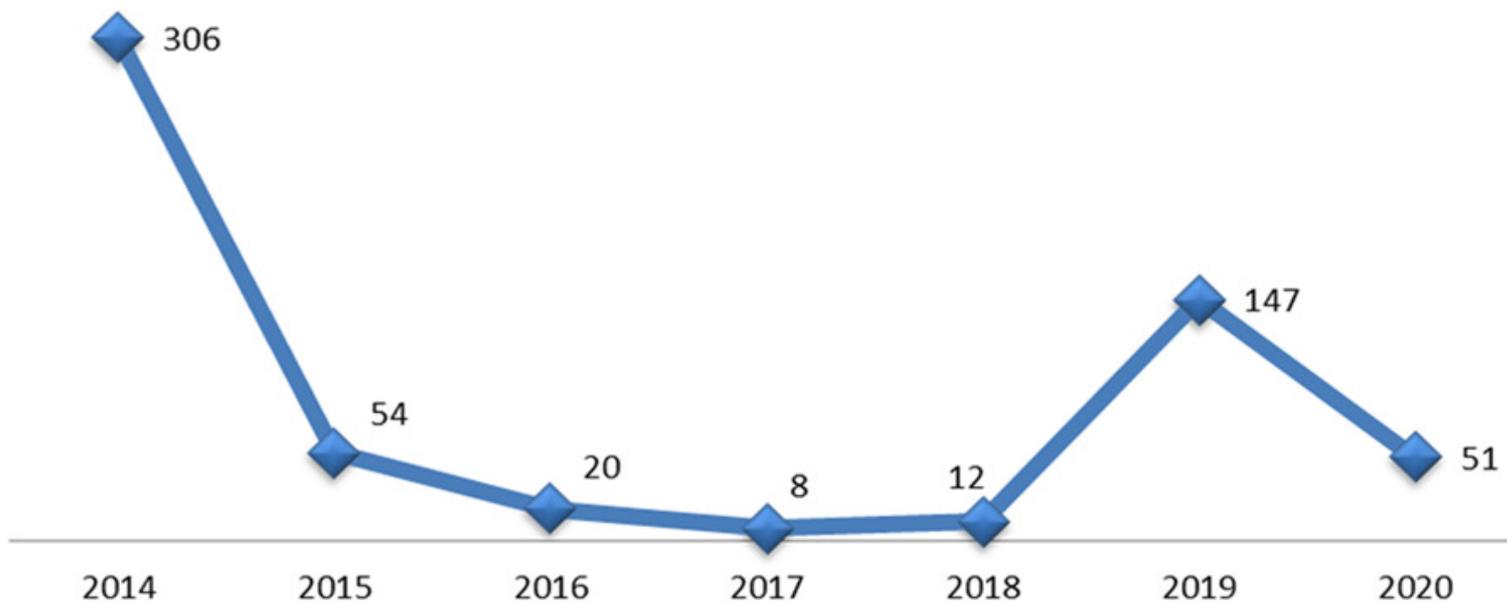
■ Poliovirus type 1

<sup>1</sup>Excludes cases caused by vaccine-derived polioviruses and viruses detected from environmental surveillance.

<sup>2</sup>Onset of paralysis 28 July 2014 – 27 January 2015

# Situation of Polio in Pakistan

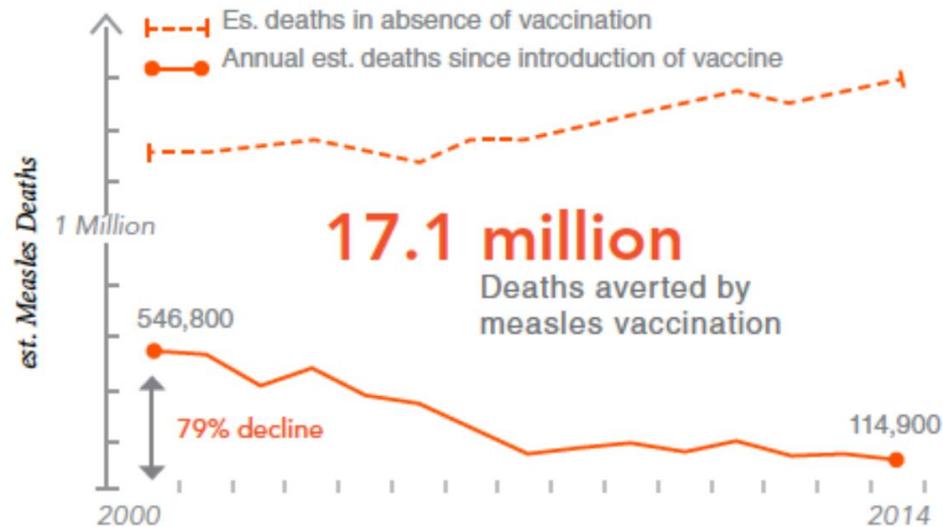
◆ Polio Cases



## The Global Impact of Vaccines in Reducing Vaccine-Preventable Disease Morbidity and Mortality

2000-2014

Annual estimated measles deaths declined 79%,  
from 546,800 to 114,900.

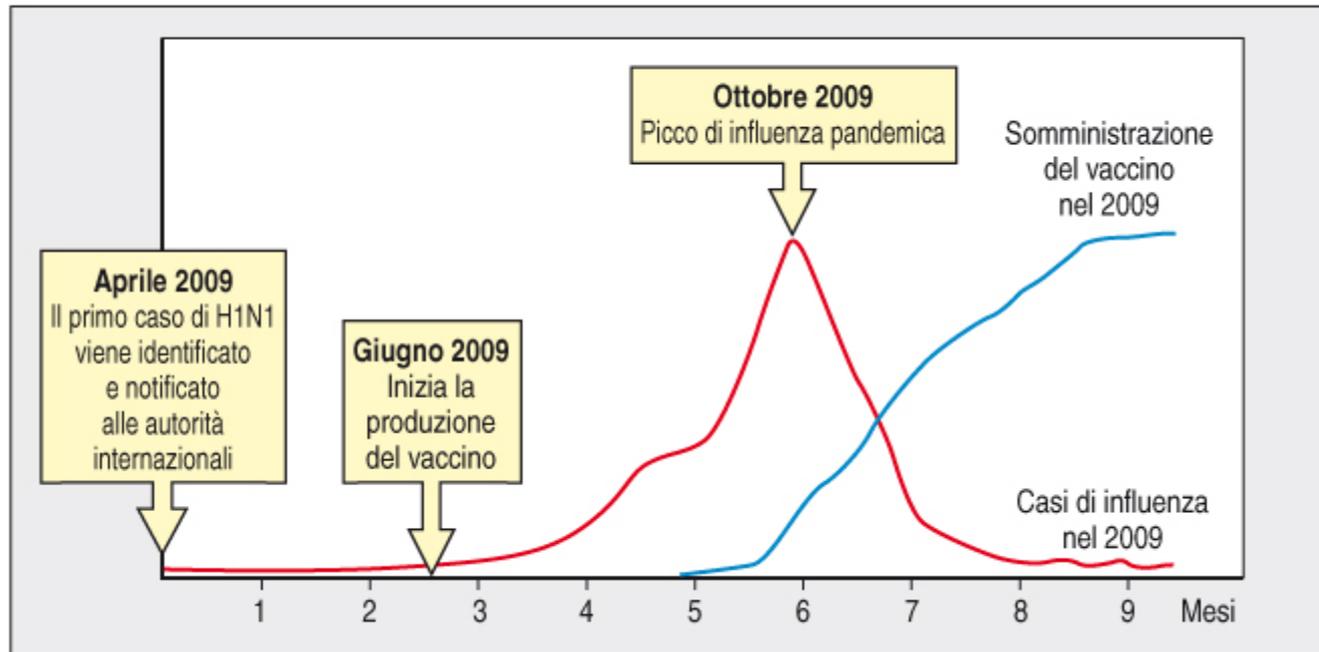


Source: MMWR 2015; 64:1246-51

Morbillo

**Andamento temporale della pandemia del 2009 causata dal virus H1N1 («influenza suina») e dello sviluppo del suo vaccino (USA)**

**Influenza**



*Dati riferiti agli USA*

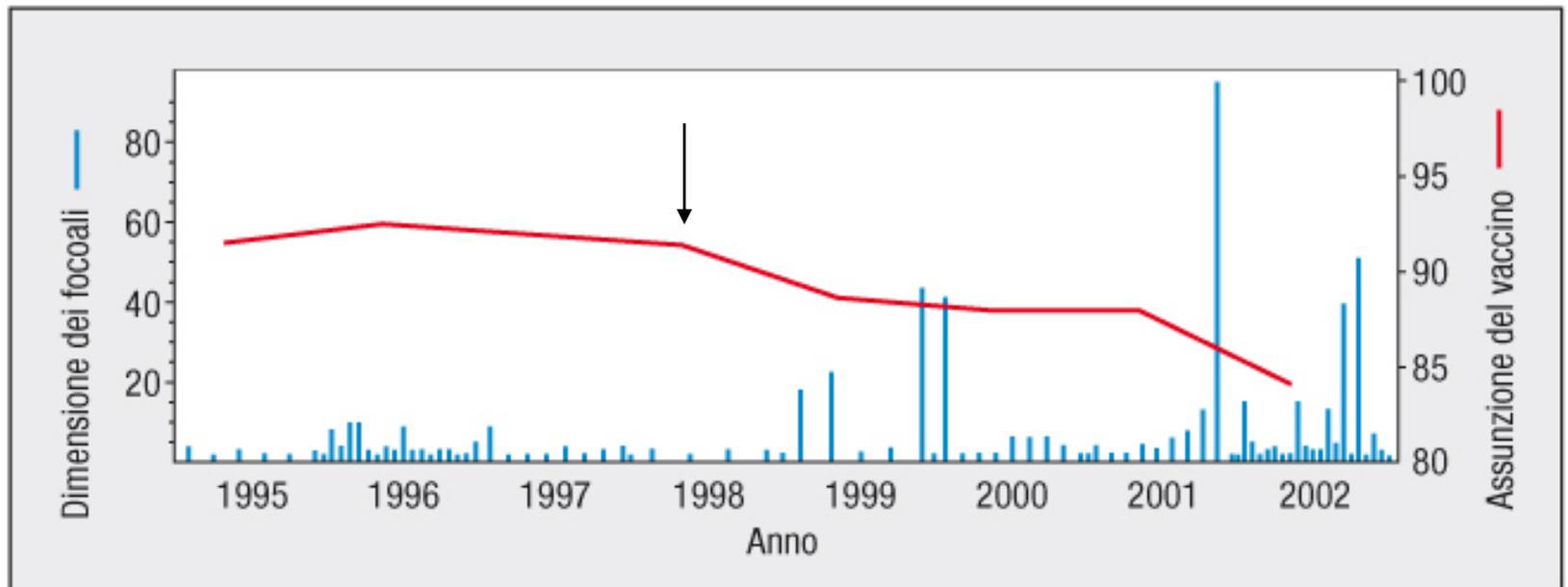
**Nonostante i successi ottenuti...**

**Nel mondo occidentale i vaccini affrontano  
una crisi maggiore**

**Vittime del loro stesso successo!**

**Poca memoria e scarsa consapevolezza della  
potenziale gravità delle malattie infettive e  
delle loro complicanze**

**Non appena è diminuito il numero di bambini vaccinati contro il **morbillo**,  
l'incidenza delle infezioni da morbillo è aumentata**



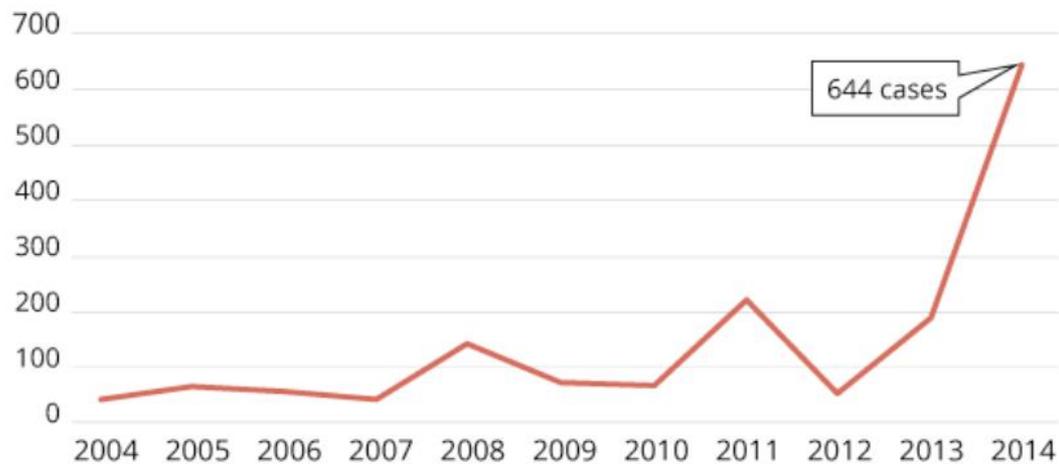
*Dati riferiti alla Gran Bretagna*

Ma quali sono le conseguenze?

**Il morbillo risorge!**

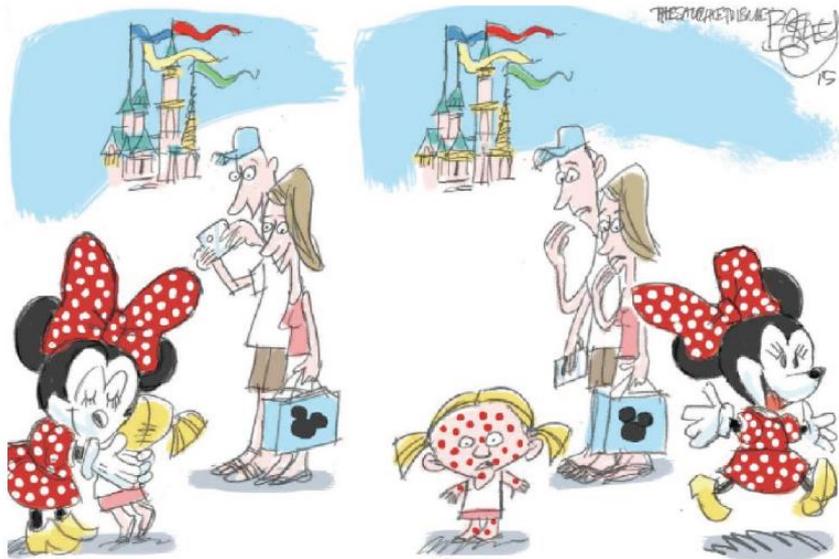
## Measles Cases Increased Dramatically In 2014

U.S. Measles cases by year\*

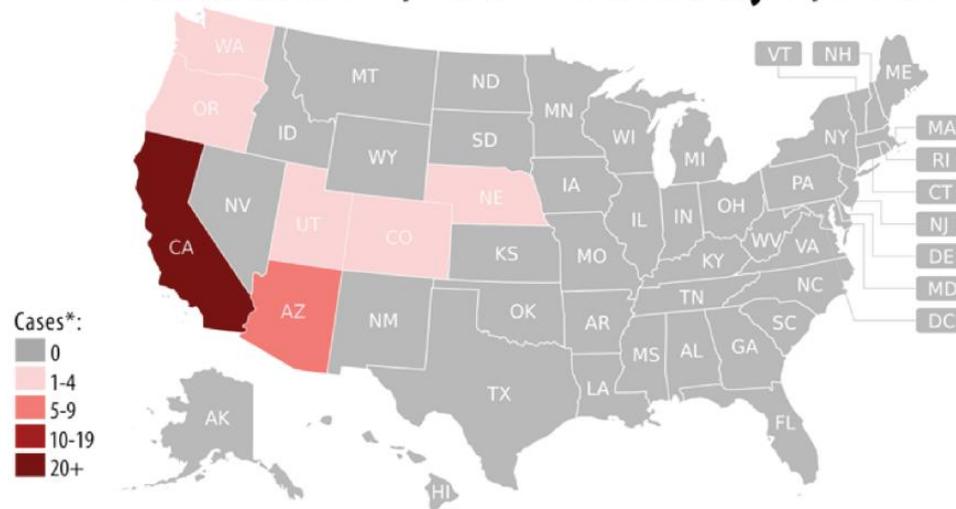


\*Provisional data from 27 states reported to CDC's National Center for Immunization and Respiratory Diseases (NCIRD)

# 2014-2015 The Disneyland Measles outbreak



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

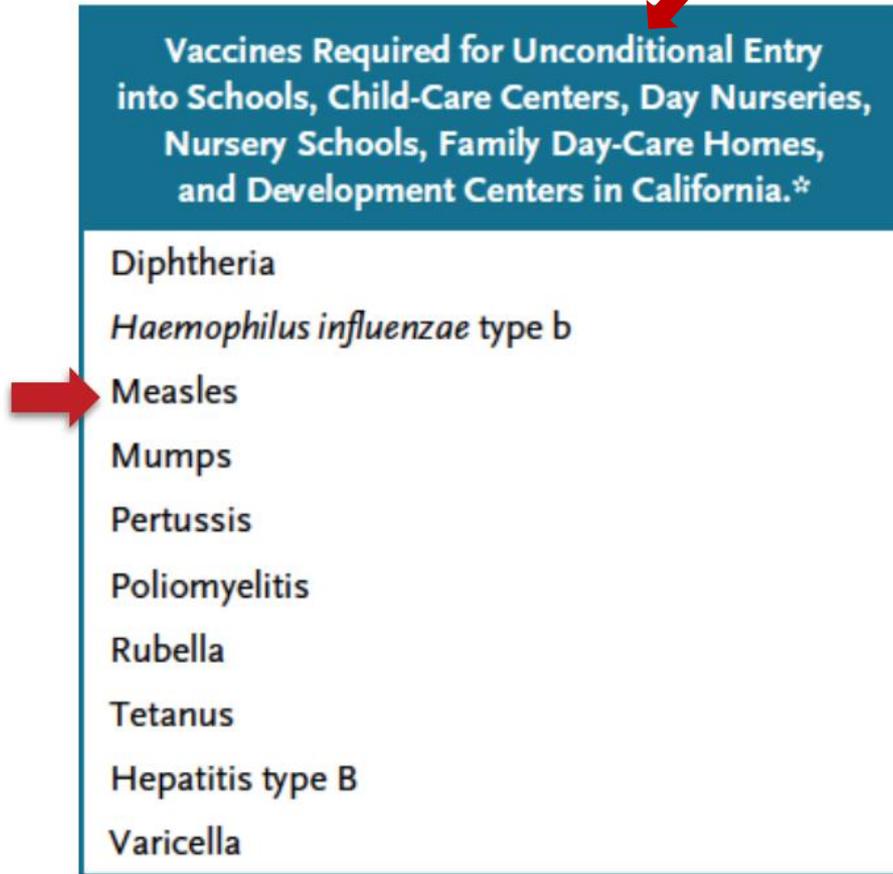


From December 28 to February 6, 2015, 114 people from 7 states [AZ (7), CA (99), CO (1), NE (1), OR (1), UT (3), WA (2)] were reported to have measles and are considered to be part of a large, ongoing outbreak linked to an amusement park in California\*.

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



# Shifting Vaccination Politics — The End of Personal-Belief Exemptions in California



Vaccines Required for Unconditional Entry into Schools, Child-Care Centers, Day Nurseries, Nursery Schools, Family Day-Care Homes, and Development Centers in California.\*

Diphtheria
<i>Haemophilus influenzae</i> type b
Measles
Mumps
Pertussis
Poliomyelitis
Rubella
Tetanus
Hepatitis type B
Varicella

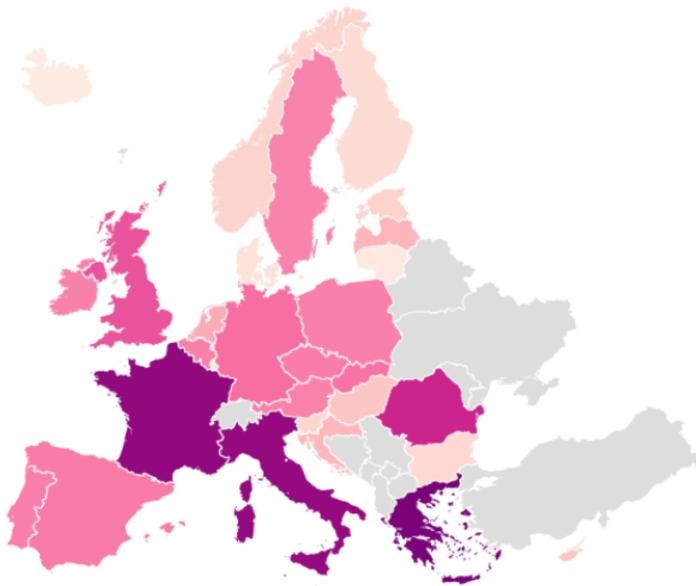
*la mia libertà finisce dove inizia quella degli altri*

## Segnalati **2.295 casi di morbillo in Italia nel 2018**

Secondo i dati dell'ultimo bollettino mensile dell'Istituto Superiore di Sanità dal 1 gennaio al 30 settembre del 2018 sono stati segnalati 2.295 casi di morbillo in Italia e fra coloro per i quali è noto lo stato vaccinale, il 91,1% non era vaccinato, il 5,6% aveva effettuato una sola dose, l'1,4% aveva ricevuto entrambe le dosi e l'1,9% non ricorda se e quando ha ricevuto il vaccino.

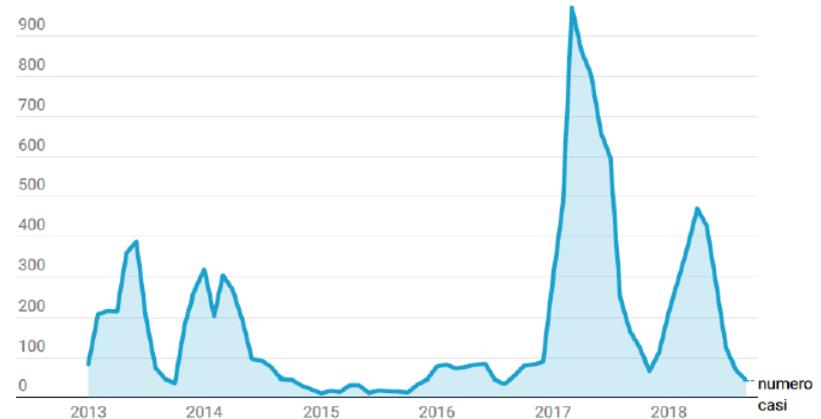
### La mappa del morbillo in Europa

(Contagi registrati tra il settembre 2017 e agosto 2018)

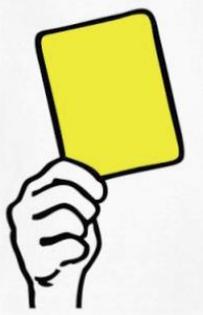


Source: European Centre for Disease Prevention and Control • [Get the data](#) • Created with Datawrapper

### Casi di morbillo tra gennaio 2013 e settembre 2018



Source: Istituto Superiore di Sanità • [Get the data](#) • Created with Datawrapper



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

## Il calo delle vaccinazioni



FONTE: MIN. SALUTE, DG DELLA PREVENZIONE E MALATTIE INFETTIVE E PROFILASSI INTERNAZIONALE

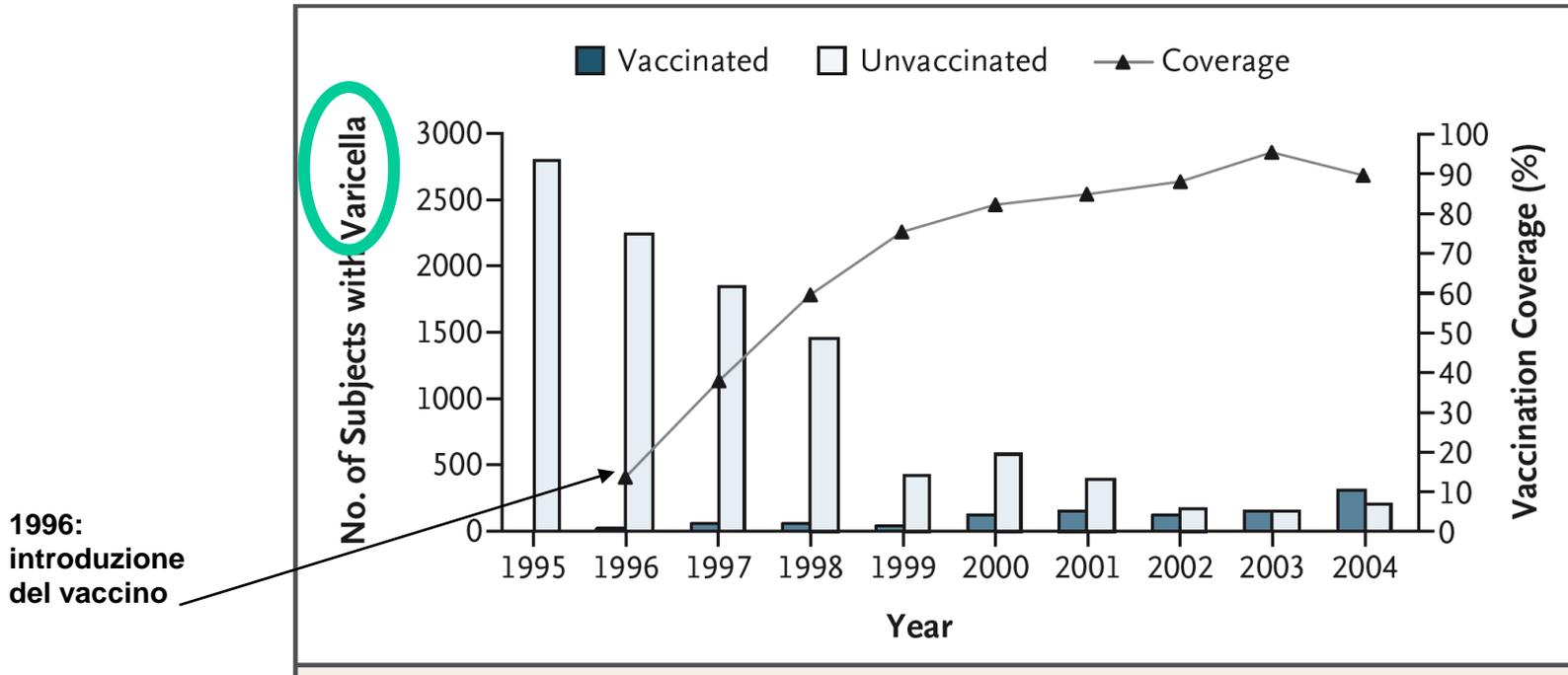


## Coperture vaccinali critiche

Morbillo	95%
Poliomielite	80-86%
Parotite	75-86%
Difterite	85%
Rosolia	83-85%
Vaiolo	80-85%
Hib	70%

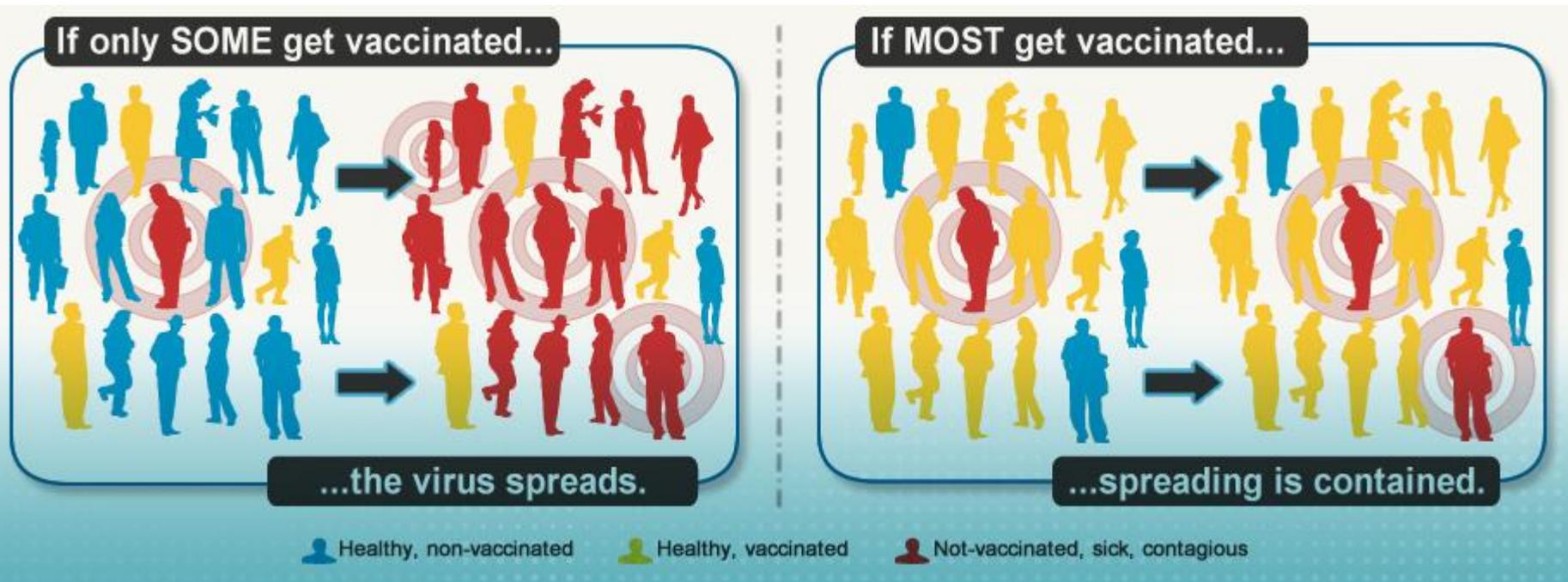
**COVID-19?**

# L'incidenza delle malattie dipende dalla copertura vaccinale: l'immunità di guppo (o di gregge, herd immunity)



Se diminuisce il numero degli individui vaccinati, la percentuale della popolazione non immunizzata aumenta al punto da causare la perdita dell'immunità di guppo.

# Il valore sociale della vaccinazione: L'effetto "gregge"



**BETTER SAFE THAN SORRY?**

## Rapporto benefici-rischi della vaccinazione

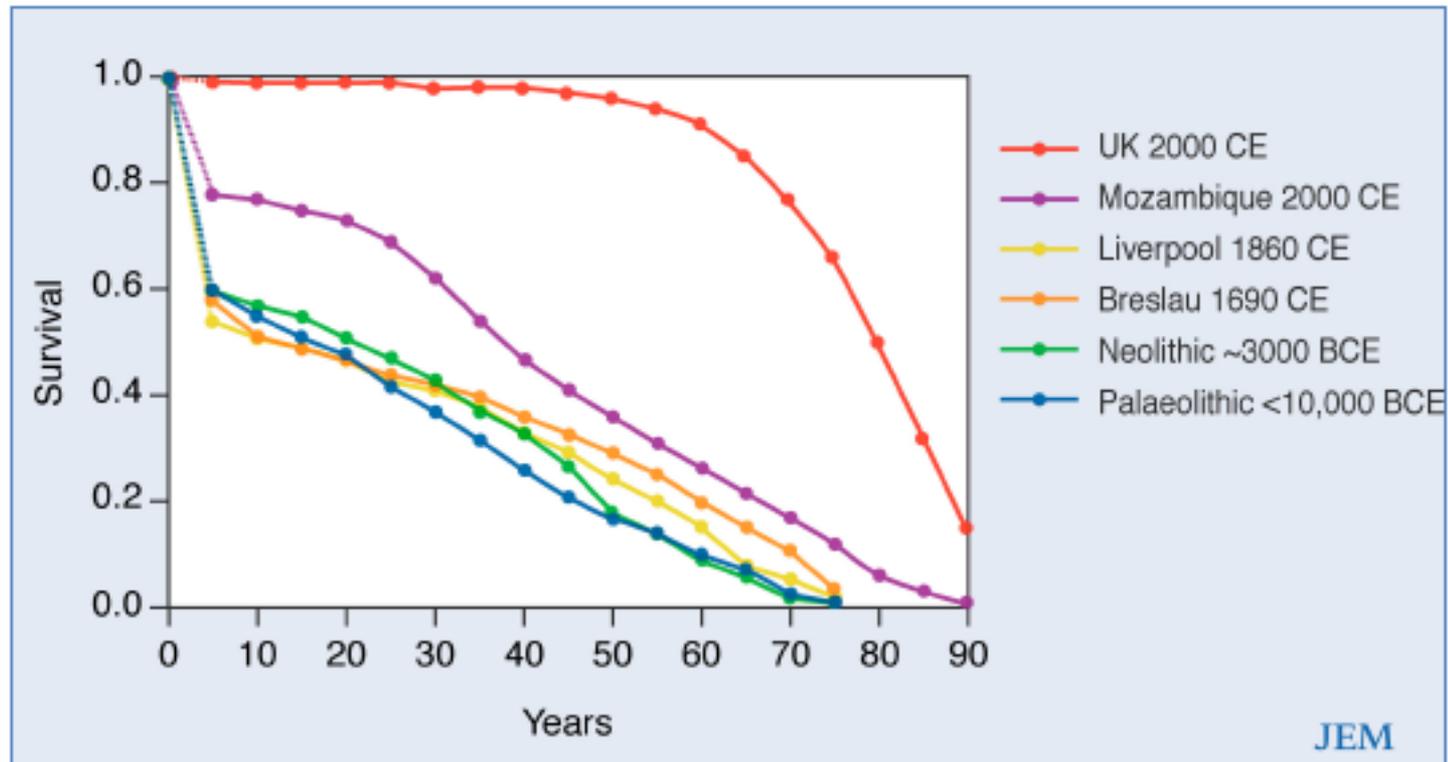
<b>Malattia</b>	<b>Rischio da malattia (benefici della vaccinazione)</b>	<b>Rischio da vaccino</b>
<b>Morbillo</b>	Polmonite: 1/20 Encefalite: 1/2000 + gravi conseguenze Morte: 1/3000	Encefalite: <1/1.000.000 Trombocitopenia transitoria: 1/30.000
<b>Parotite</b>	Encefalite: 1/300 Orchite: 1/4 Giovani maschi: rischio sterilità	
<b>Rosolia</b>	Morte fetale Malformazioni: 1/4 all'inizio della gravidanza	
<b>Difterite</b>	Morte: 1/20	(DPT) Pianto inconsolabile: 1/100
<b>Tetano</b>	Morte: 3/100	Convulsioni con recupero 1/1750
<b>Pertosse</b>	Morte: 1/10 Encefalite: 1/20 Polmonite: 1/8	Encefalopatia: 0-10/1.000.000
<b>Meningite</b>	Morte: 1/10 Complicanze: 1/4 (amputazioni, ritardo mentale, emiplegia, sordità)	Parestesia transitoria: <1/10.000

**WHO**  
**United Nations Headquarters,**  
**New York 25-27 September 2015**



World Health Organization (WHO) has estimated that *vaccines* have *saved more than 500 million lives in the past 50 years* and that they currently *save an estimated 2.5 million lives annually*, even with non-optimal use

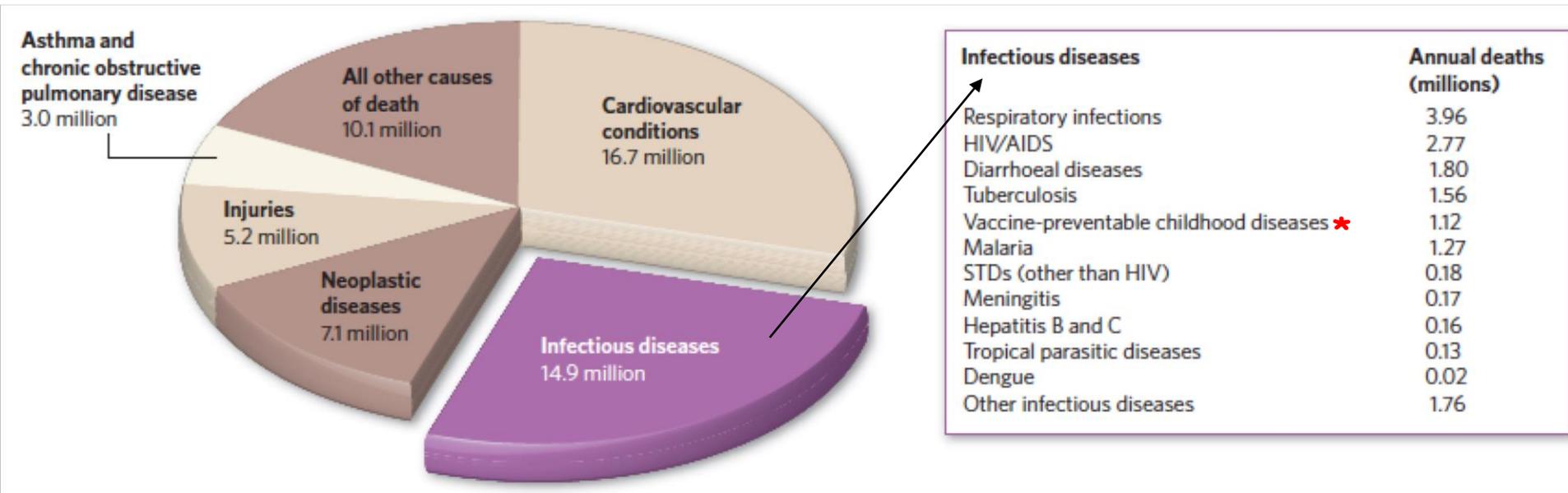
## Mortality curves at various periods of human history



Increased life expectancy primarily reflects progress in the control of **infectious diseases** based on three factors:

- 1- the development of **hygiene**, beginning in the mid-19th century;
- 2- the development of **vaccines**, beginning in the late 19th century;
- 3- the development of **anti-infectious drugs**, beginning in the early 20th century.

# Le malattie infettive sono (ancora oggi!) tra le cause principali di morte nel mondo

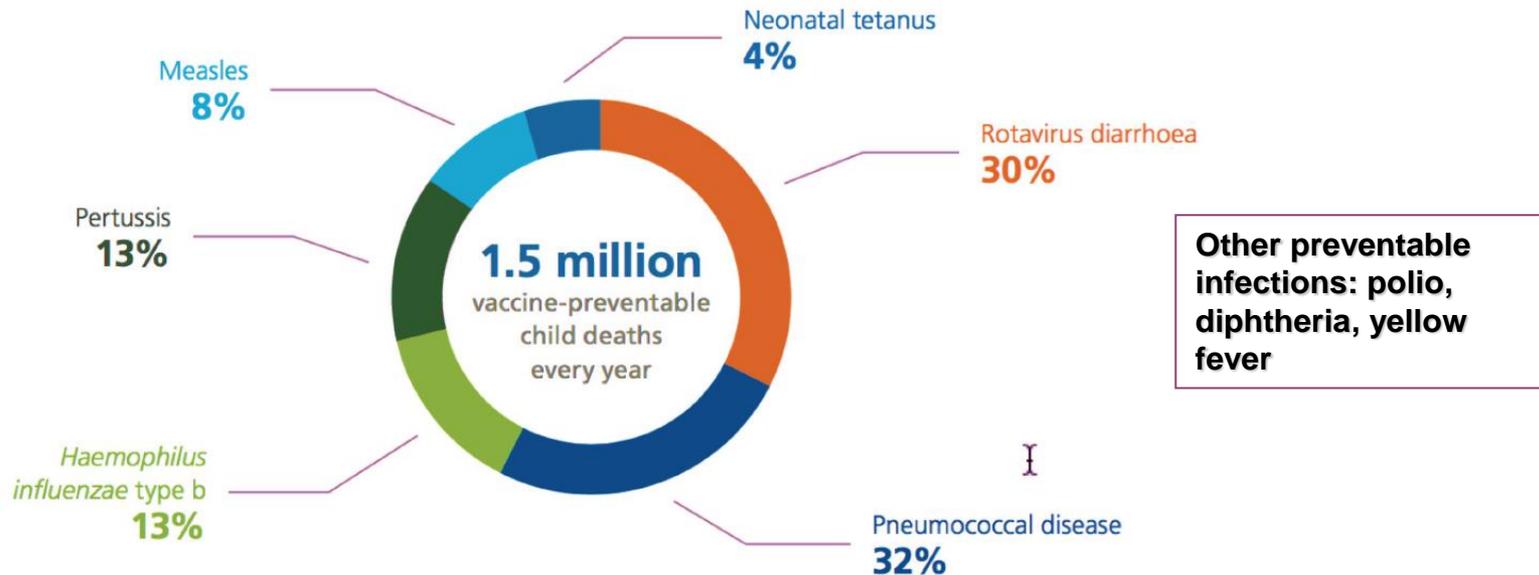


About 15 millions (>25%) of annual deaths worldwide are caused by infectious diseases

\* Le malattie che potrebbero essere **prevenute** con un vaccino sono (ancora oggi!) una importante causa di morte

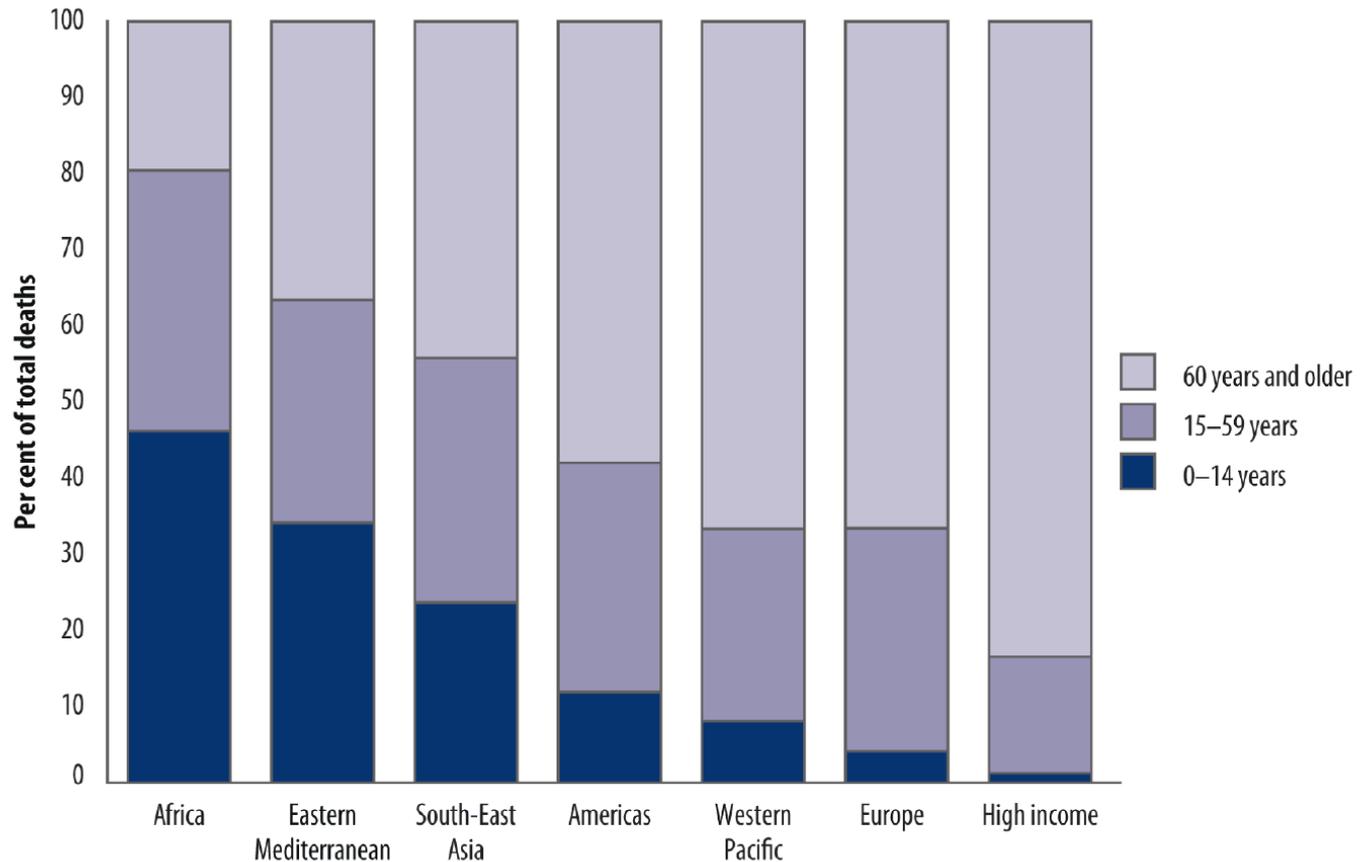
Six leading vaccine-preventable diseases

Percentage of global child deaths



- In 2019 an estimated 5.2 million children under 5 years died mostly from **preventable** and treatable causes:
- preterm birth complications, birth asphyxia/trauma, congenital anomalies;
  - **pneumonia, diarrhoea and malaria, etc. (approximately 15%)**

## Infectious diseases remain an important cause of death in some regions of the world

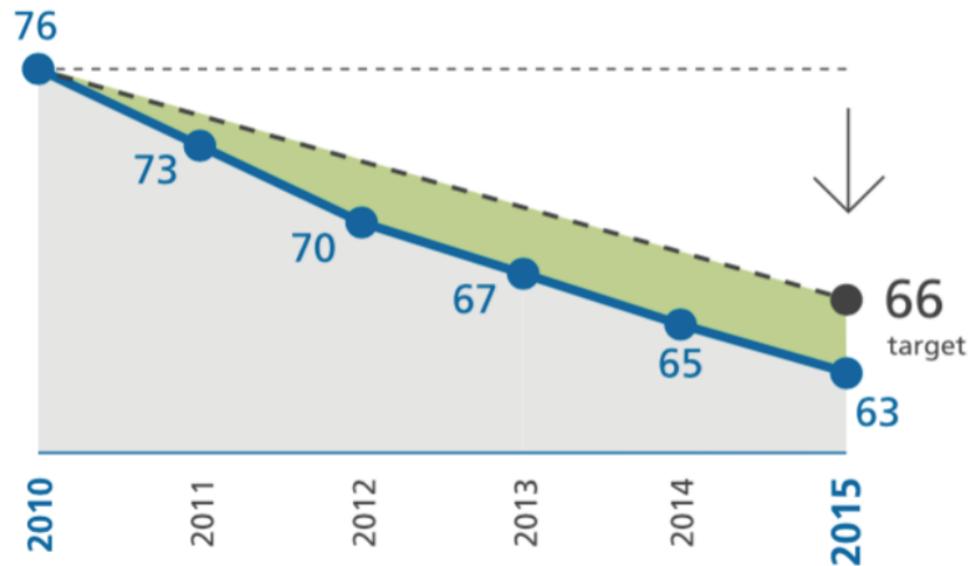


The ***difference in life expectancy*** at birth between high- and low-income countries was ***20 years*** in 2011; 60.2 in low-income countries and 80.2 in high-income countries

## REDUCED CHILD MORTALITY

### Under-five mortality rate

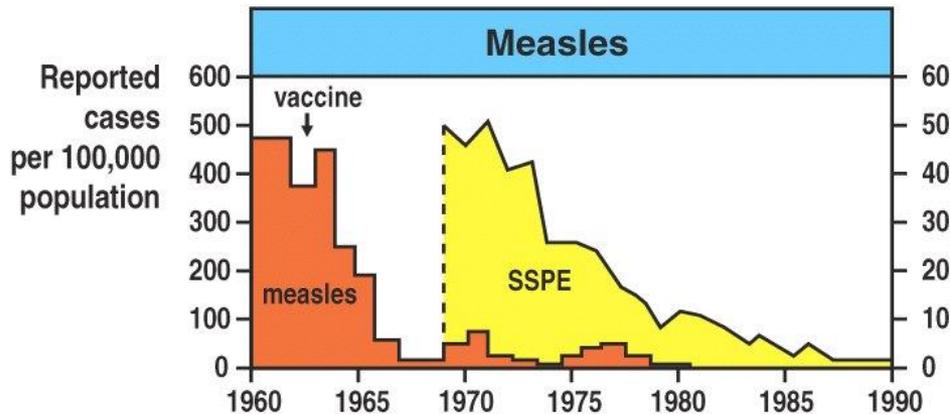
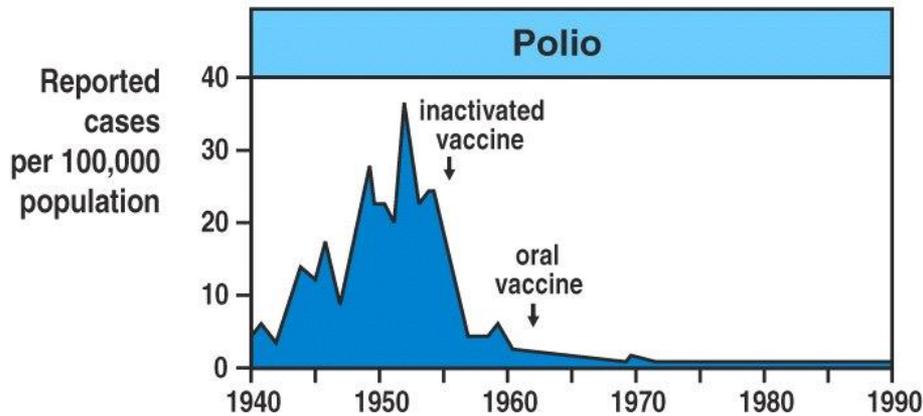
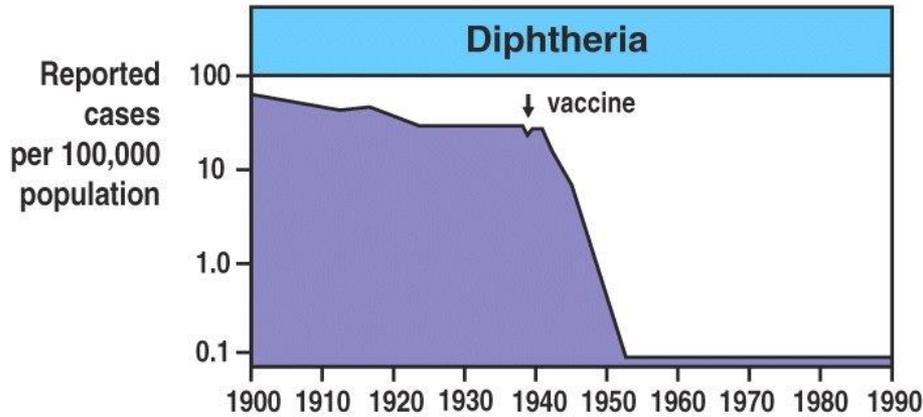
In Gavi-eligible countries (per 1,000 live births)



Sources: The United Nations Inter-agency Group for Child Mortality Estimation, United Nations Population Division; World Population Prospects

**Acceleration in the number of new vaccine introductions as well as the increased coverage with the existing vaccines, has contributed to the substantial reduction in under-5 mortality rates**

# Impatto della vaccinazione sulle malattie infettive



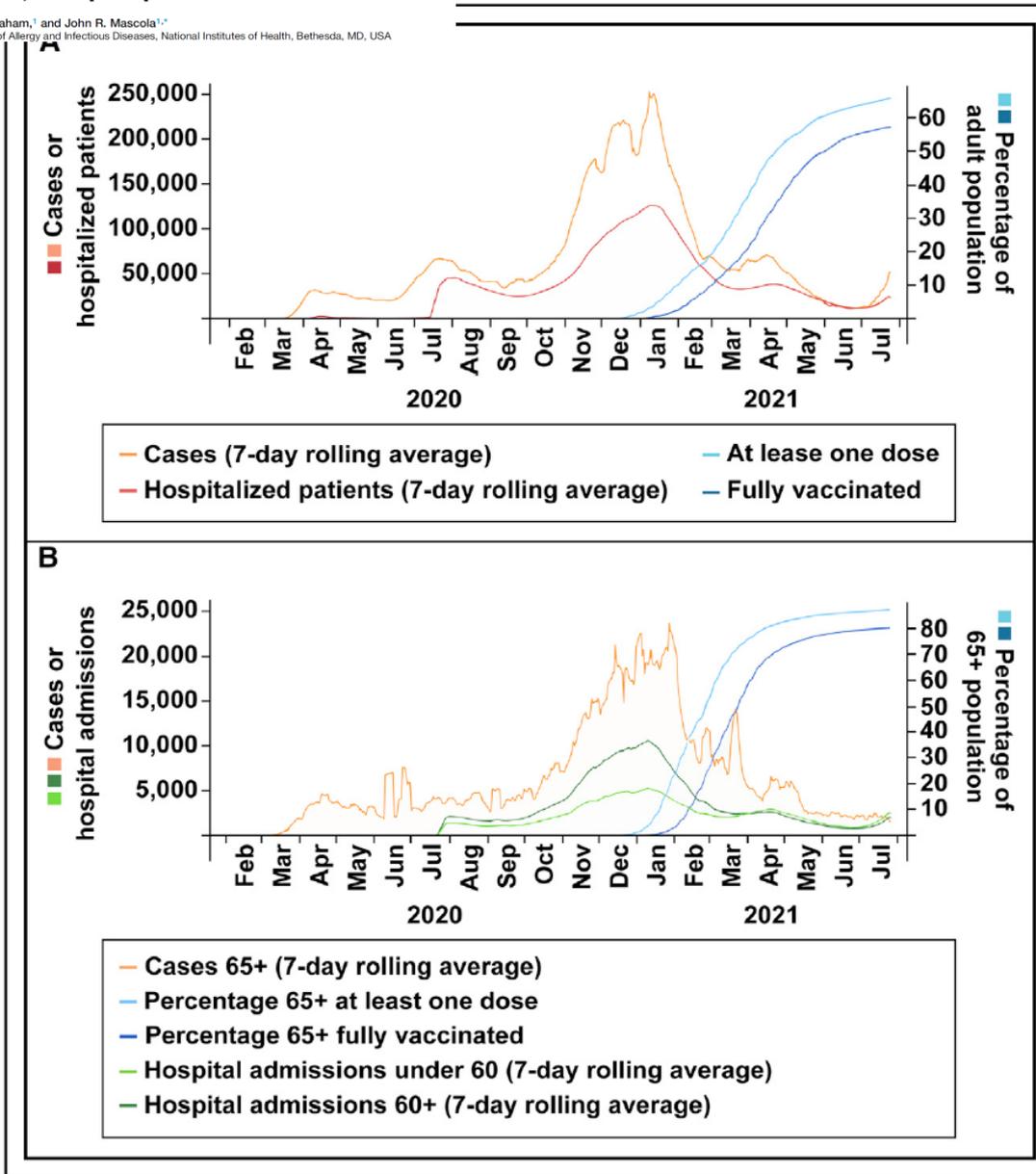
Disease	Max. number of cases	Number of cases in 2003	Percent change
Diphtheria	206,939 (1921)	1	-99.99
Measles	894,134 (1941)	42	-99.99
Mumps	152,209 (1968)	194	-99.90
Pertussis	265,269 (1934)	8,483	-96.80
Polio (paralytic)	21,269 (1952)	0	-100.0
Rubella	57,686 (1969)	8	-99.97
Tetanus	1,560 (1923)	14	-99.10
<i>Haemophilus influenzae</i> type B	~20,000 (1984)	20	-99.90
Hepatitis B	26,611 (1985)	6,711	-75.03

SSPE: Pan-encefalite Sclerosante Subacuta

Figure 1-33 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Perspective  
**Accelerated COVID-19 vaccine development: milestones, lessons, and prospects**

Karin Bok,<sup>1</sup> Sandra Sitar,<sup>1</sup> Barney S. Graham,<sup>1</sup> and John R. Mascola<sup>1,\*</sup>  
<sup>1</sup>Vaccine Research Center, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA



**Figure 2. Graphical timeline of COVID-19 cases and hospitalizations and percentage of population receiving vaccine**

(A) Adult population age 18 and over.

(B) Age-specific reported cases (age  $\geq 65$ ), hospital admissions ( $>60$  and  $<60$ ), and percentage of population vaccinated ( $\geq 65$ ). Source: Aggregate metrics sourced from HHS Protect. Jurisdictions not reporting age-specific vaccine administration information omitted from population percentages. Totals may not represent full values.

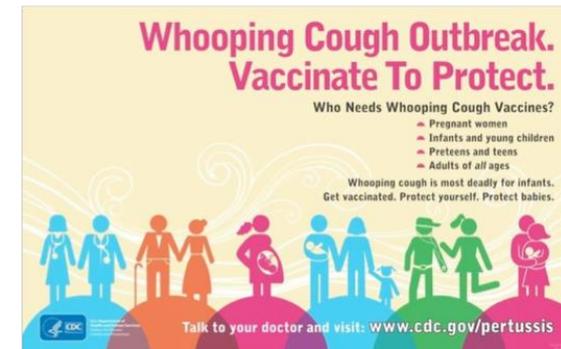
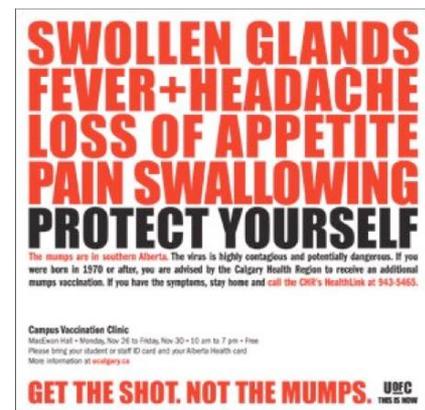


Pay 1 million \$ for vaccination during childhood



Save 4 millions \$

(Font: WHO)



## Acquisizione dell'immunità

*Naturalmente*

*passiva*

(esclusivamente umorale: di tipo connatale per il passaggio transplacentare di anticorpi, o di tipo postnatale con l'assunzione di anticorpi con il colostro)

*attiva*

(da pregresse infezioni anche clinicamente non evidenti)

*Artificialmente*

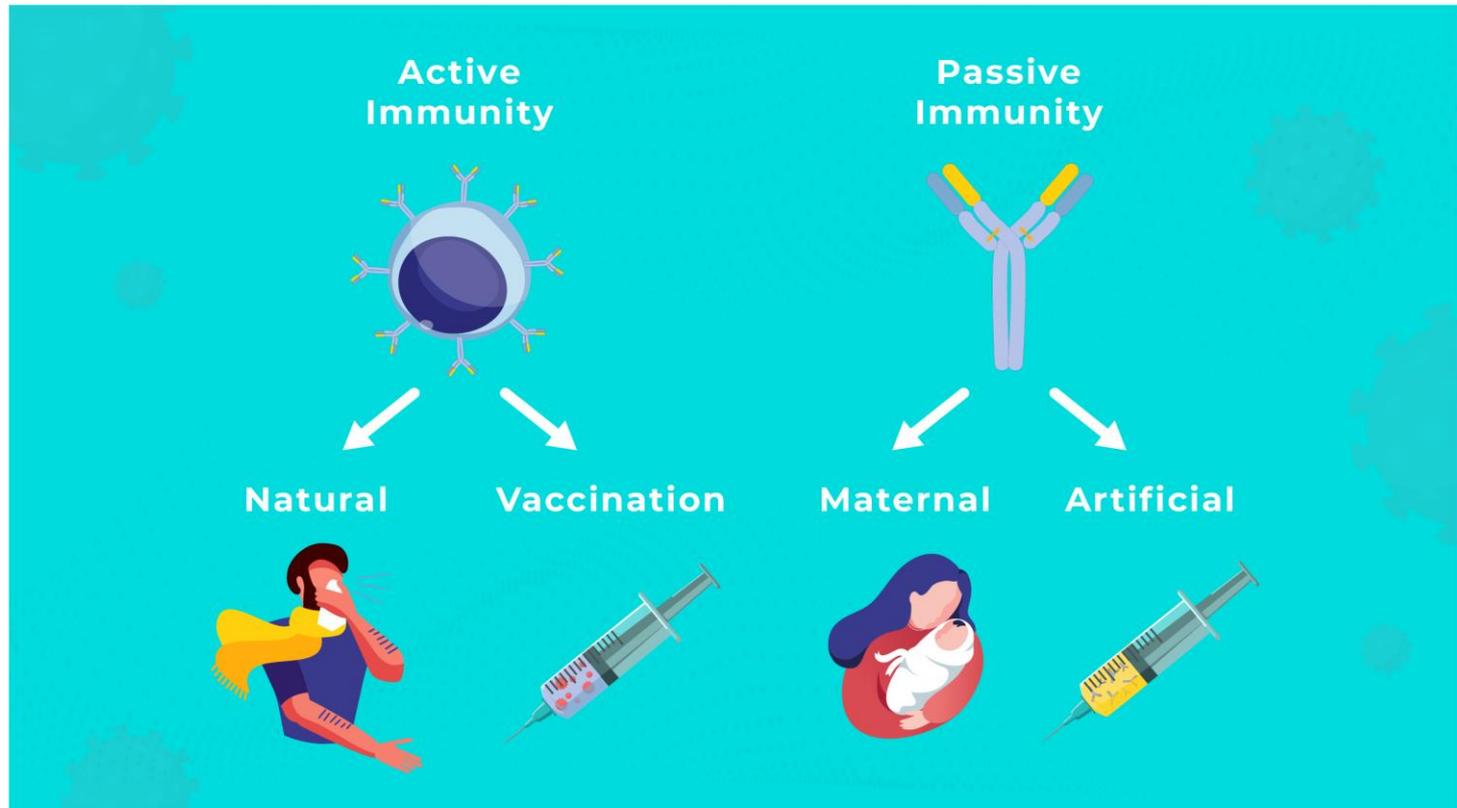
*passiva*

(esclusivamente umorale, per somministrazione di sieri immuni o preparazioni di gammaglobuline)

*attiva*

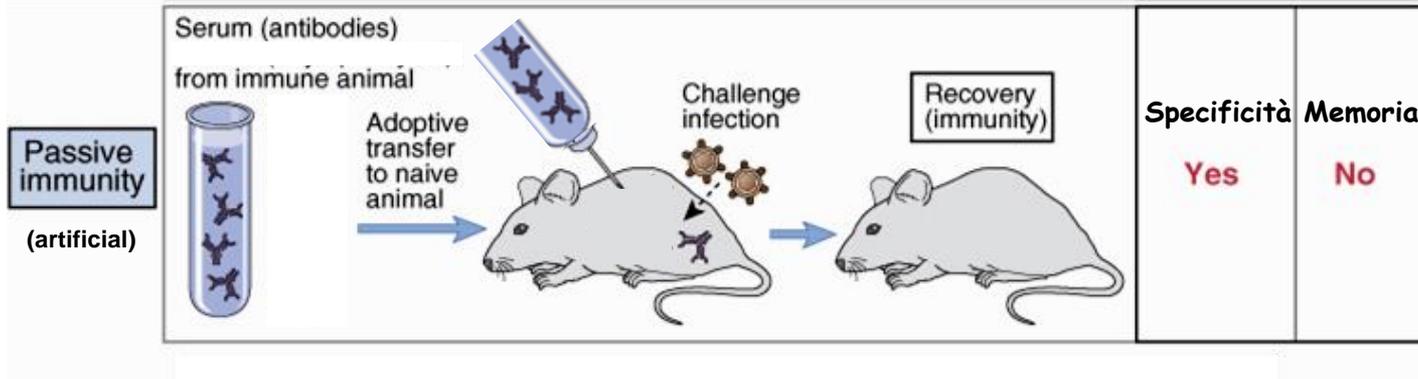
(in seguito a vaccinazione)

## Acquisizione dell'immunità





# Immunizzazione passiva: rapida e transiente



## Vaccines

• **Passive immunity**  
 adaptive immunity conferred by the transfer of immune products, such as antibody or sensitized T cells, from an immune individual to a non-immune one.

- Natural maternal antibody
- Immune globulin
- Humanized monoclonal antibody
- Antitoxin

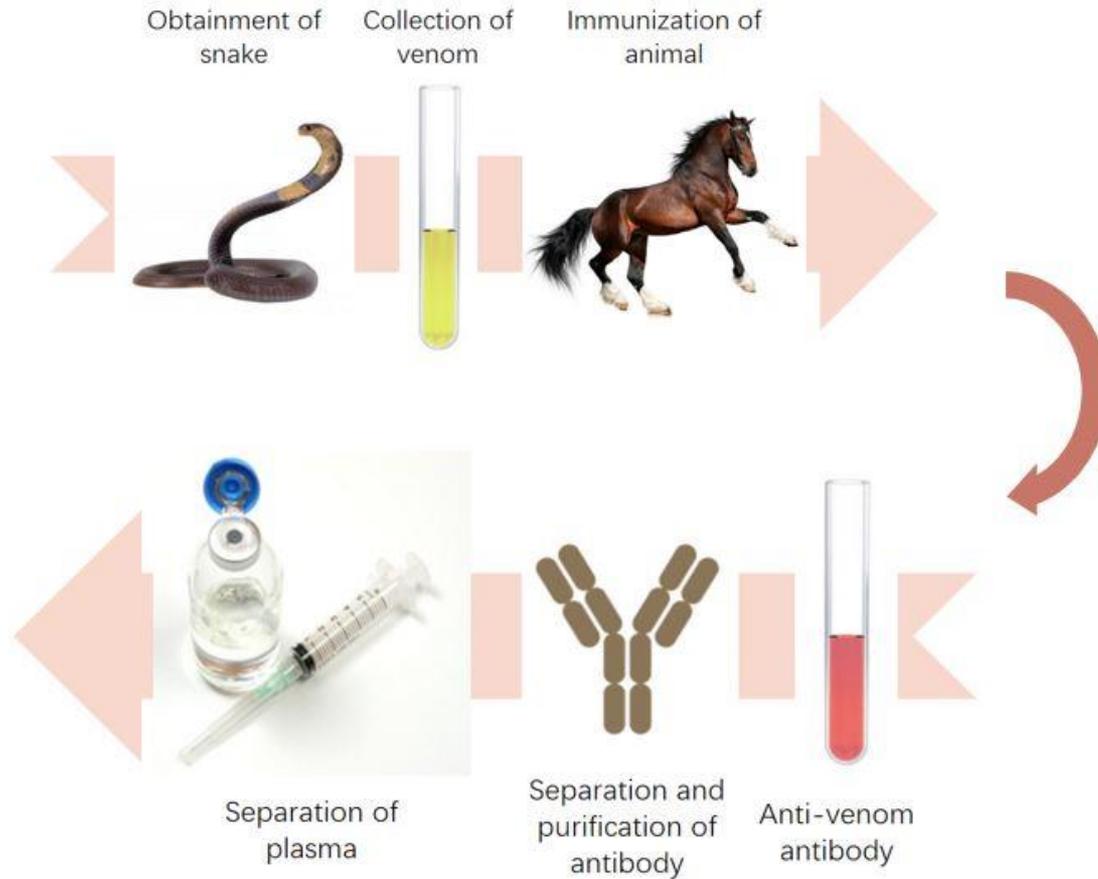
TABLE 19-2 Common agents used for passive immunization	
Disease	Agent
Black widow spider bite	Horse antivenin
Botulism	Horse antitoxin
Cytomegalovirus	Human polyclonal Ab
Diphtheria	Horse antitoxin
Hepatitis A and B	Pooled human immunoglobulin
Measles	Pooled human immunoglobulin
Rabies	Human or horse polyclonal Ab
Respiratory disease	Monoclonal anti-RSV*
Snake bite	Horse antivenin
Tetanus	Pooled human immunoglobulin or horse antitoxin
Varicella zoster virus	Human polyclonal Ab

\*Respiratory syncytial virus  
 SOURCE: \*Adapted from A. Casadevall, 1999, *Clinical Immunology* 93:5.

Table 19-2  
 Kuby IMMUNOLOGY, Sixth Edition  
 © 2007 W. H. Freeman and Company

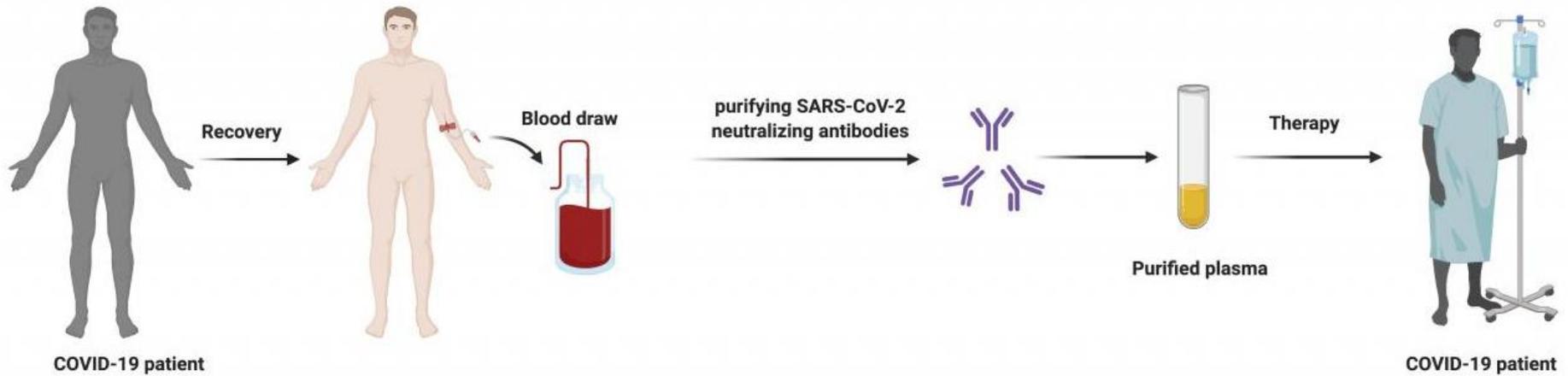


## Un esempio di come si ottengono anticorpi anti-veleno





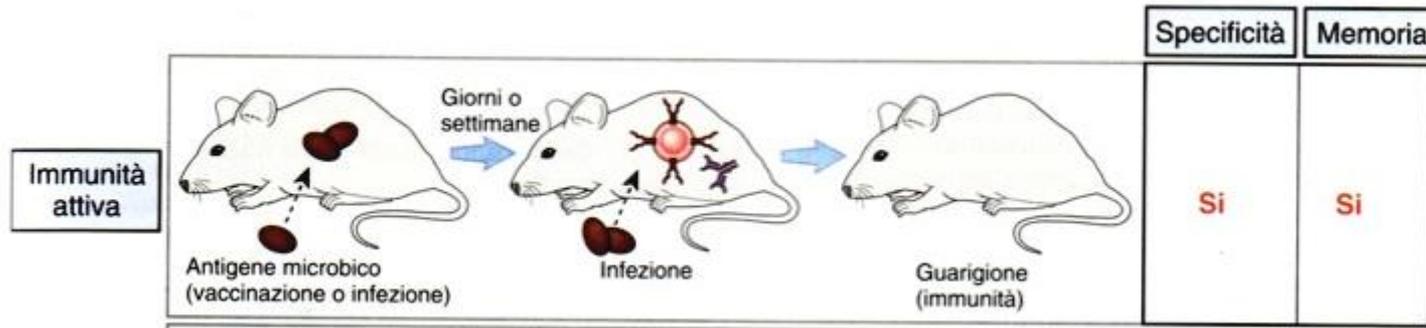
## The convalescent plasma option for COVID-19 treatment



**Immunizzazione passiva!**



## Immunizzazione attiva: lenta e duratura



L'immunizzazione attiva si acquisisce:

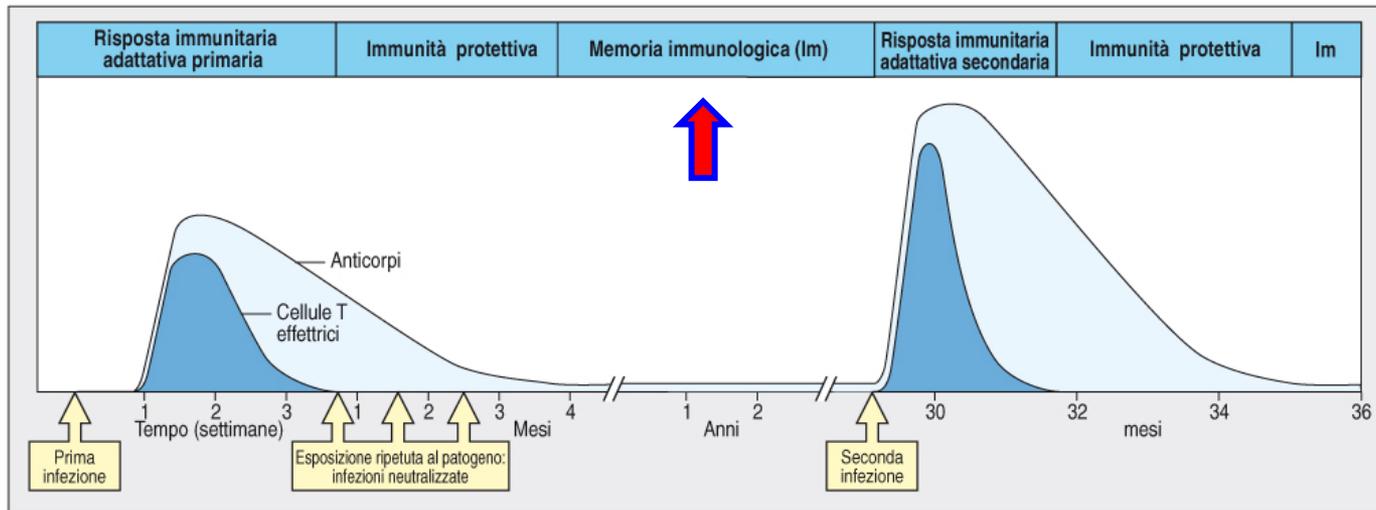
Naturalmente:  
esposizione ad infezione

Artificialmente:  
vaccinazione

**Ma come funzionano i vaccini?**

**Una questione di... memoria!**

# Storia di una infezione "naturale"



> velocità  
> efficienza

Il mantenimento della memoria forse dipende dal **sequestro dell'antigene**, o **riesposizione**, o **CROSS-reattività**

# Memoria immunologica

## Risposta primaria vs. secondaria (cellule B)

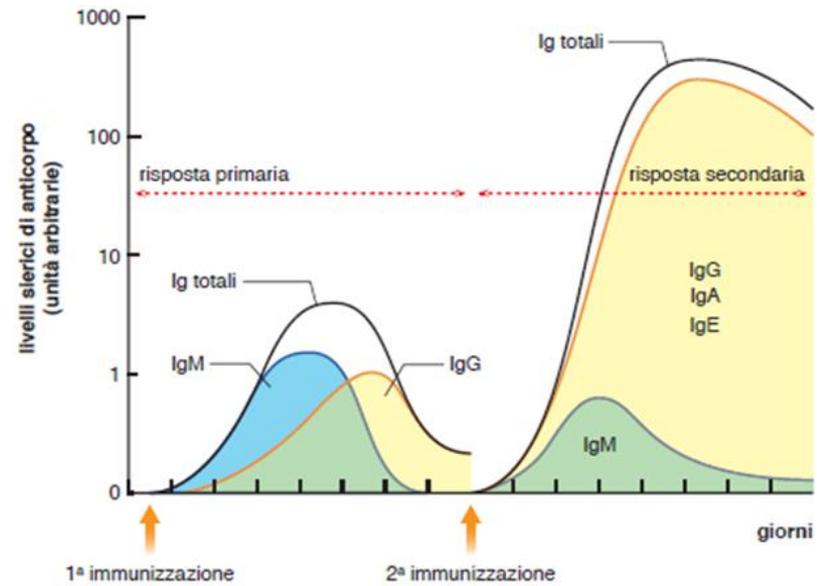
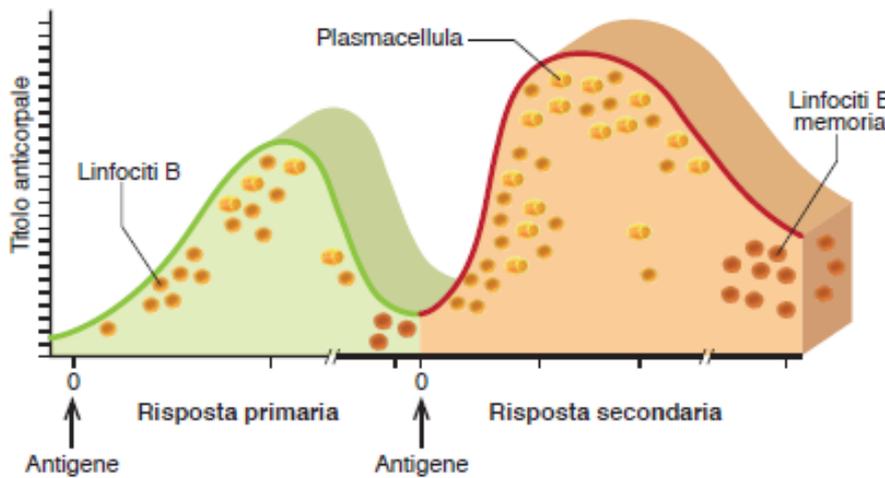
	Fonte di cellule B	
	Donatore non immunizzato Risposta primaria	Donatore immunizzato Risposta secondaria
Frequenza delle cellule B antigene-specifiche	1 su $10^4$ – 1 su $10^5$	1 su $10^2$ – 1 su $10^3$
Isotipo dell'anticorpo prodotto	IgM, IgG, IgA, IgE	IgG, IgA, IgE
Affinità dell'anticorpo	Bassa	Alta
Ipermutazione somatica	Bassa	Alta

**La risposta secondaria delle cellule B è migliore perché:**

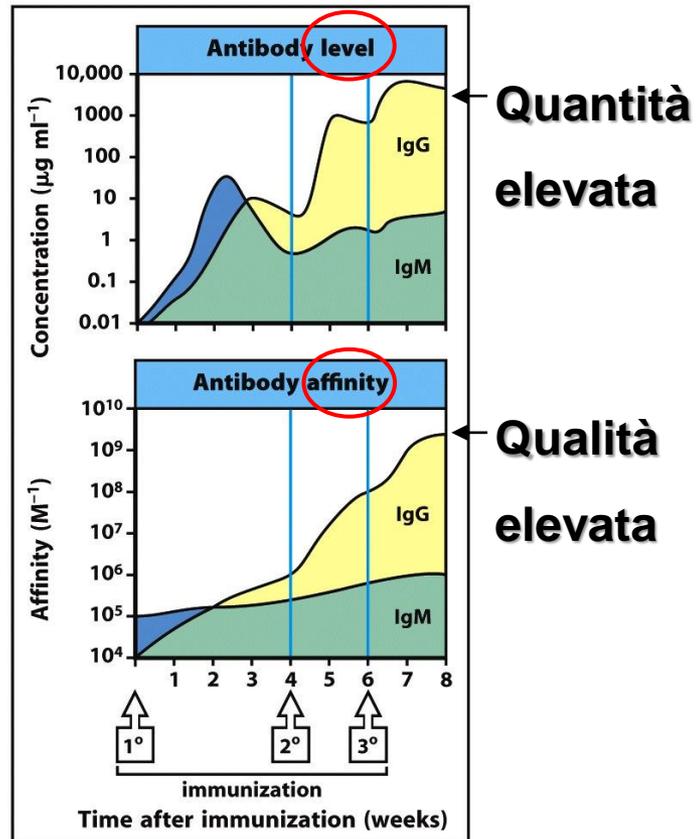
- **ci sono più cellule B antigene-specifiche**
- **sono migliori (anticorpi a più alta affinità per l'antigene)**

# Memoria immunologica

## Risposta primaria vs. secondaria (cellule B)

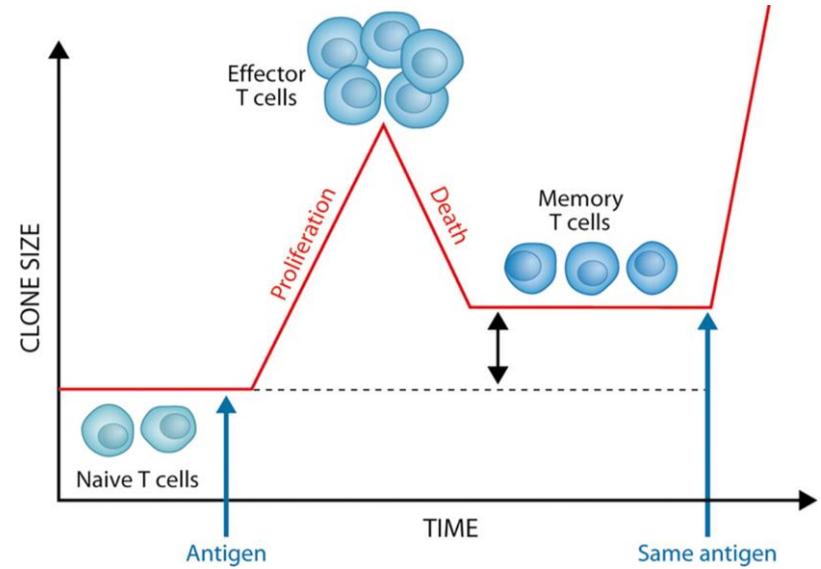
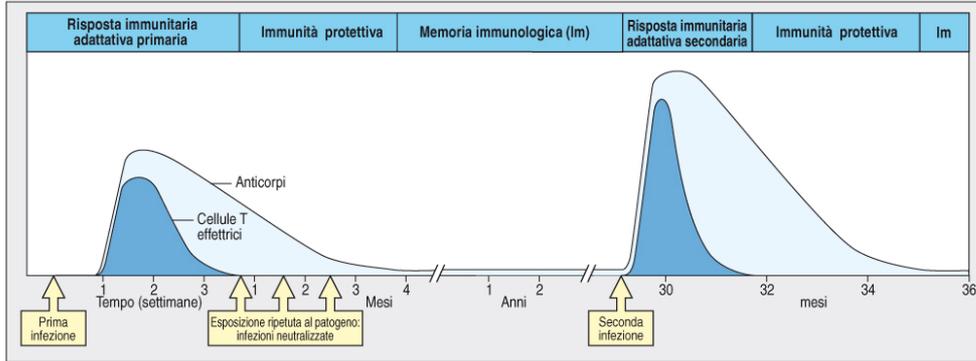


Quantità e affinità degli anticorpi aumentano con immunizzazioni successive con lo stesso antigene



# Memoria immunologica

## Risposta primaria vs. secondaria (cellule T)

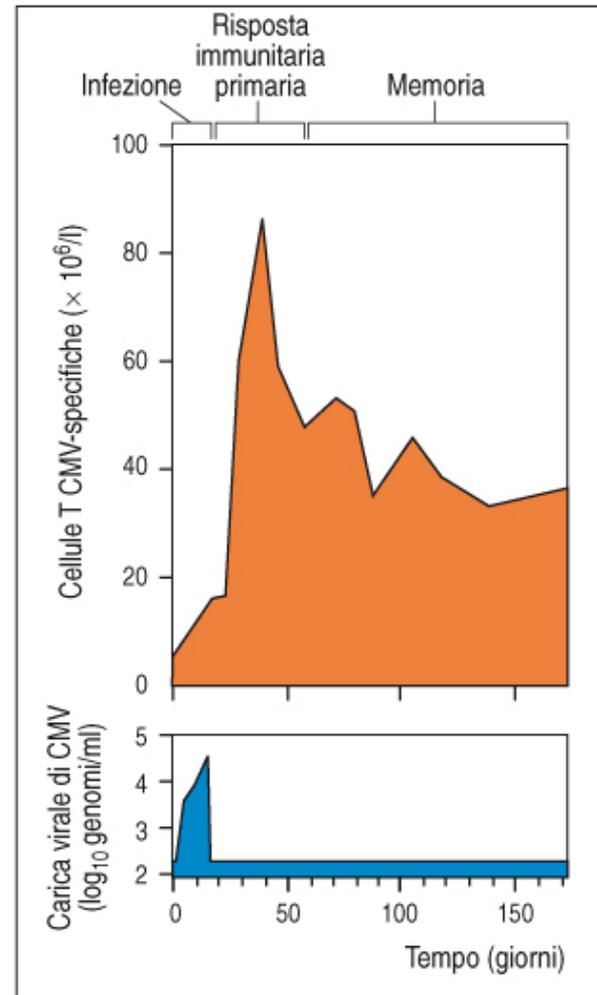


# Memoria immunologica

## Risposta primaria vs. secondaria (cellule T)

Anche i linfociti T della memoria rimangono per molto tempo dopo che l'infezione virale è stata controllata o il virus eliminato

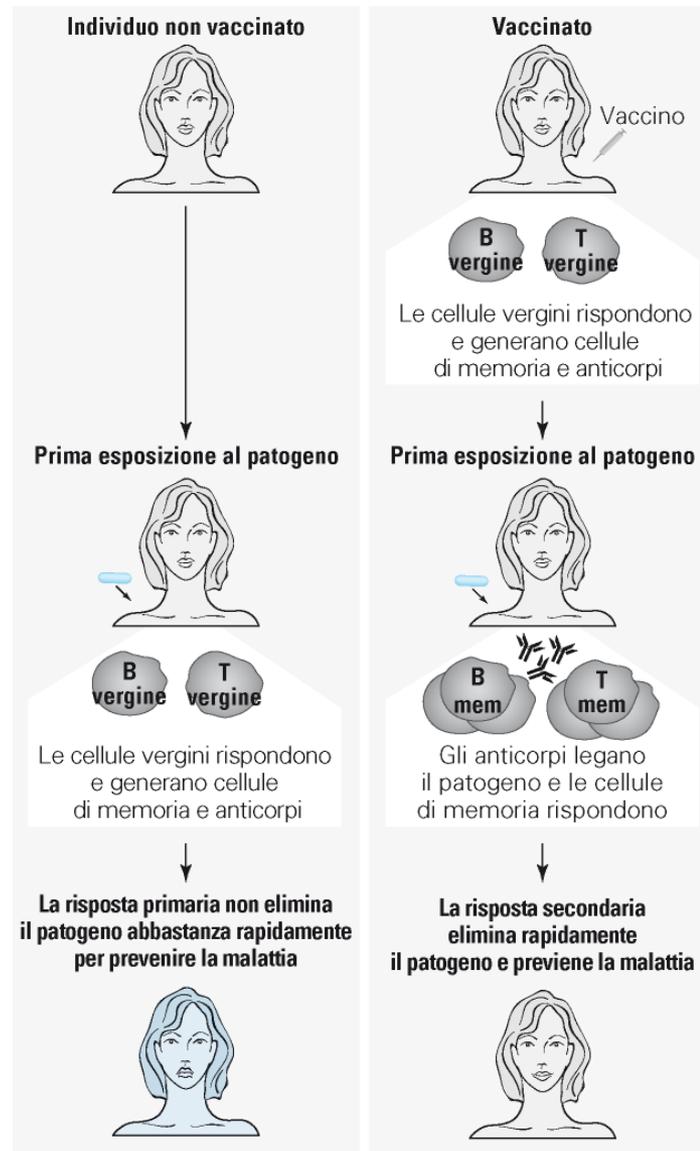
Il caso mostrato si riferisce alla infezione da *citomegalovirus*



## Differenze tra la risposta immunitaria primaria e secondaria

Differenze tra le risposte immunitarie primaria e secondaria	
Risposta primaria	Risposta secondaria
Inizialmente rispondono poche cellule patogeno-specifiche	Numerose cellule patogeno-specifiche rispondono immediatamente
Gli anticorpi patogeno-specifici vengono prodotti successivamente	Sono già presenti anticorpi patogeno-specifici
Vengono prodotti anticorpi privi di switching isotipico e iper-mutazione somatica con varie affinità verso il patogeno	Gli anticorpi hanno subito switching isotipico e hanno un'alta affinità per il patogeno
Alta soglia di attivazione	Bassa soglia di attivazione
Le cellule T effettrici capaci di migrare nel tessuto infetto vengono generate successivamente	Sono già presenti cellule T effettrici che possono entrare immediatamente nel tessuto infetto
L'immunità innata lavora da solo fin quando non viene generata una risposta adattativa	Vi è una stretta cooperazione tra immunità innata e adattativa sin dall'inizio

# Con la vaccinazione cerchiamo volutamente il primo incontro...



## **Caratteristiche immunologiche di una vaccinazione di successo**

- **Attivazione o infezione delle cellule presentanti l'antigene (APC), per ottenere il processamento degli antigeni e presentare i peptidi in associazione con MHC di classe I e II.**
- **Attivazione sia dei linfociti T che dei linfociti B, allo scopo di ottenere una buona resa di linfociti di memoria.**
- **Capacità di generare linfociti T citotossici (CD8+) e T helper (CD4+), che riconoscono una varietà di determinanti antigenici, allo scopo di superare le potenziali variazioni dovute al polimorfismo MHC.**

## Quali sono le caratteristiche di un vaccino ideale?

Features of effective vaccines		Features of effective vaccines	
Safe	Vaccine must not itself cause illness or death	Induces neutralizing antibody	Some pathogens (such as poliovirus) infect cells that cannot be replaced (eg, neurons). Neutralizing antibody is essential to prevent infection of such cells
Protective	Vaccine must protect against illness resulting from exposure to live pathogen		
Gives sustained protection	Protection against illness must last for several years	Induces protective T cells	Some pathogens, particularly intracellular, are more effectively dealt with by cell-mediated responses
		Practical considerations	Low cost per dose Biological stability Ease of administration Few side-effects

Figure 14-23 part 1 of 2 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Figure 14-23 part 2 of 2 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

## **Alcuni tipi di vaccini per patogeni comuni**

## **Alcuni tipi di vaccini per patogeni comuni**

- 1. Vaccini attenuati (vivi, interi)**
- 2. Vaccini inattivati (uccisi, interi)**
- 3. Vaccini coniugati e a subunità**
- 4. Vaccini 2.0**

## Alcuni tipi di vaccini per patogeni comuni

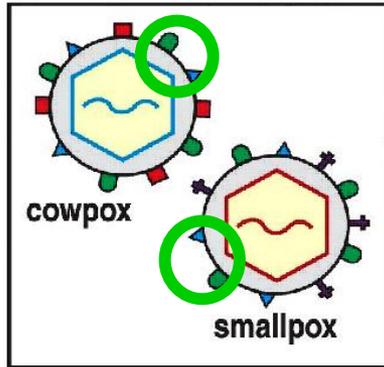
1. **Vaccini attenuati (vivi, interi):** immunogenici, ma non patogenici (il patogeno è **MUTATO**). Stimolano sia la risposta innata che adattativa (sia umorale che cellulo-mediata). Ci sono alcuni rischi di reversione della mutazione attenuante. Una singola dose non è sufficiente per una immunità duratura: necessità di un richiamo. Necessitano della “catena del freddo”. Es., VACCINO DI JENNER; ROSOLIA, ROTAVIRUS, ANTI-POLIO (Sabin).

## 1. Alcuni esempi di: vaccini attenuati (vivi, interi)

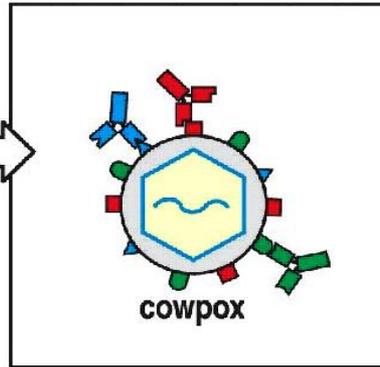


### Generazione del vaccino con virus attenuato

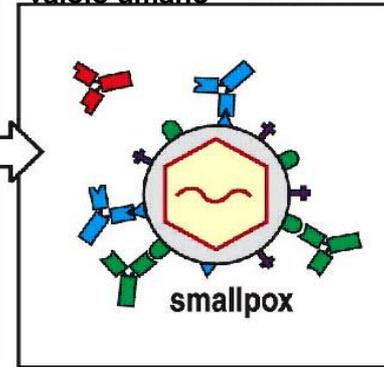
I virus del vaiolo bovino e umano condividono alcuni antigeni di superficie



L'immunizzazione con il virus del vaiolo bovino induce anticorpi contro i suoi antigeni di superficie



Alcuni degli anticorpi contro il virus del vaiolo bovino legano e neutralizzano il virus del vaiolo umano



*Cowpox: virus del vaiolo bovino*  
*Smallpox: virus del vaiolo umano*

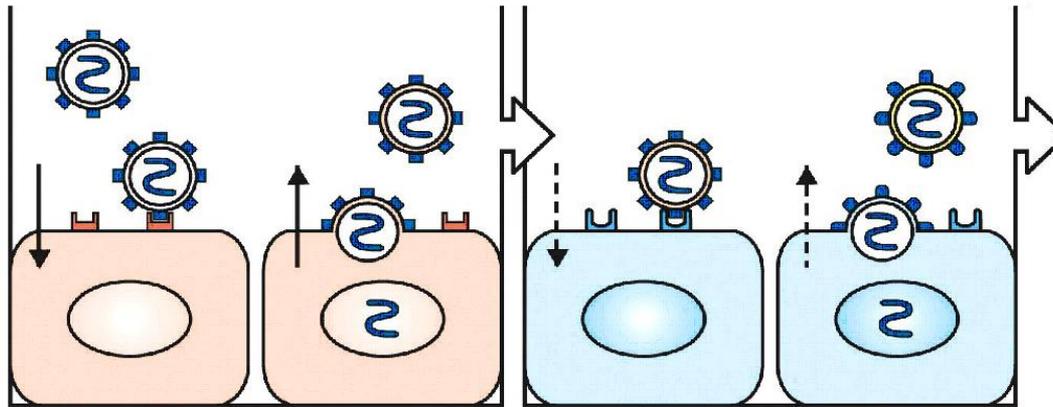
**La vaccinazione con il virus del vaiolo vaccino induce la formazione di anticorpi neutralizzanti diretti contro il virus del vaiolo umano!**

## 1. Alcuni esempi di: vaccini attenuati (vivi, interi)

### Generazione del vaccino con virus attenuato

Il virus patogeno è isolato da un paziente e cresciuto in cellule umane in coltura.

Il virus patogeno cresciuto in coltura è utilizzato per infettare cellule di scimmia.



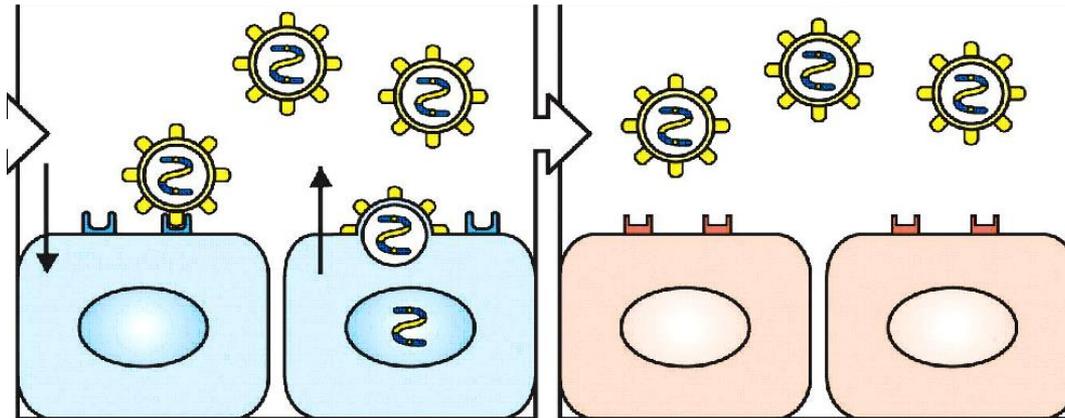
Questo passaggio da solo può indurre mutazioni e attenuare il virus (**rosolia, rotavirus**)

## 1. Alcuni esempi di: vaccini attenuati (vivi, interi)

### Generazione del vaccino con virus attenuato.

Il virus subisce molte mutazioni che gli permettono di “adattarsi” e di crescere bene nelle cellule di scimmia.

Il virus così adattato, non è più in grado di crescere in cellule umane (è attenuato) e può essere usato come vaccino.



## 1. Alcuni esempi di: vaccini attenuati (vivi, interi)

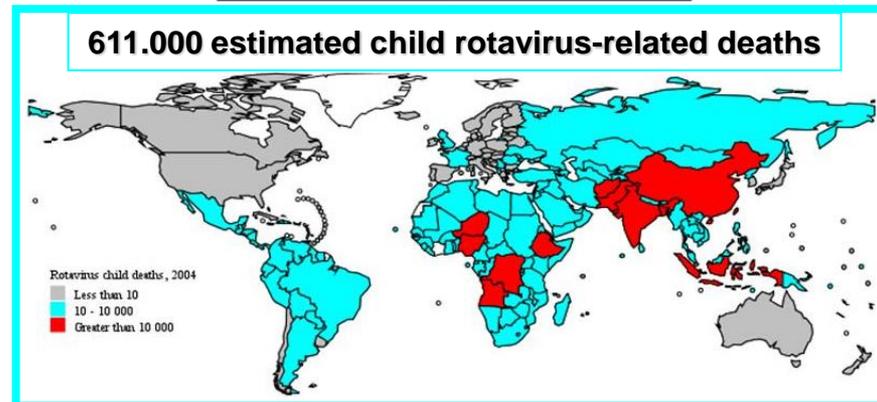
### Il rotavirus

FONTE:



Mortalità infantile annuale per infezione da rotavirus	
Paese	Decessi annuali (2008)
India	99.000
Nigeria	41.000
Pakistan	39.000
Repubblica Democratica del Congo	33.000
Etiopia	28.000
Afghanistan	25.000
Uganda	11.000
Bangladesh	10.000
Indonesia	10.000
Angola	9000

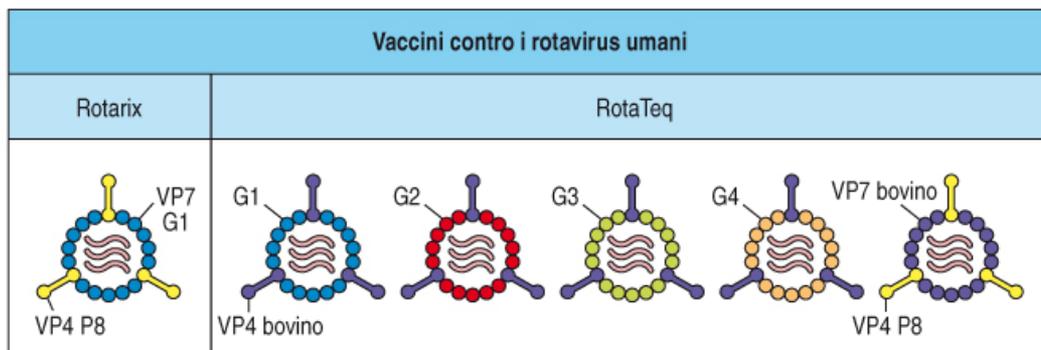
sotto i 5 anni di età



## 1. Alcuni esempi di: vaccini attenuati (vivi, interi)

### I vaccini contro l'infezione da rotavirus

- Il rotavirus è un virus a RNA (11 molecole di dsRNA) ed è responsabile di una grave forma di diarrea infantile.
- **VP4** e **VP7** sono le proteine di rivestimento a più elevato potere immunogenico, ma sono molto variabili e danno luogo a diversi siero-tipi (come per l'influenza)
- Sebbene esistano circa 40 varianti naturali di rotavirus, soltanto 5 sono responsabili del 90% dei casi di malattia ed entrambi i vaccini contengono gli antigeni dei ceppi più diffusi.



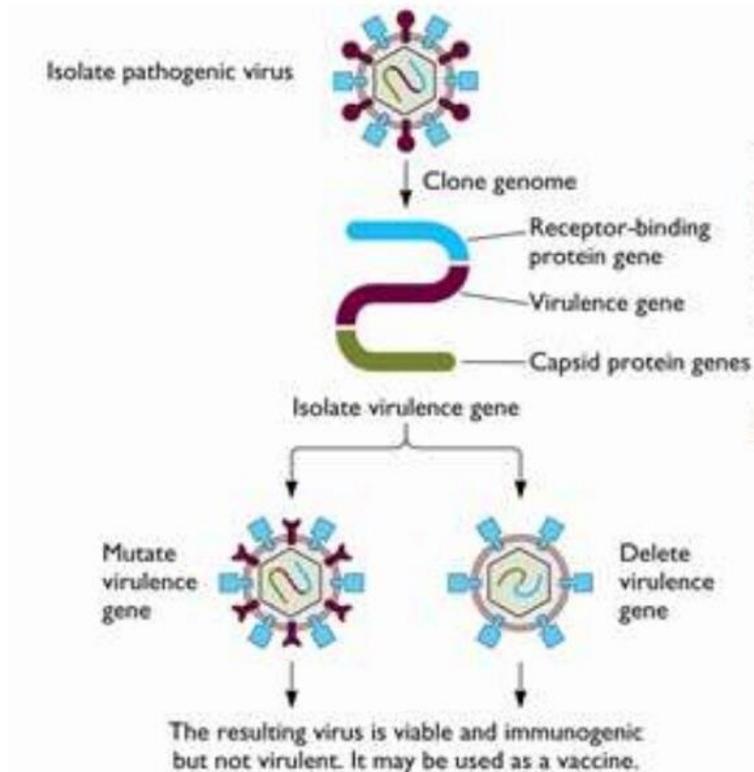
Il vaccino Rotarix è un rotavirus umano attenuato (crescita in coltura) che contiene le varianti più comuni delle glicoproteine VP4 (P8) e VP7 (G1).

Il vaccino RotaTeq segue la tradizione jenneriana (miscela di cinque ceppi di rotavirus bovino che non provocano malattia nell'uomo). Ogni ceppo è stato ingegnerizzato per esprimere una differente variante comune delle glicoproteine VP4 o VP7 del virus umano. Le componenti del virus bovino sono disegnate **in viola**.

## 1. Alcuni esempi di: vaccini attenuati (vivi, interi)

La produzione di ceppi di **virus vivi attenuati** mediante le tecniche del **DNA ricombinante**:

mutazioni o delezioni di geni che regolano la virulenza.

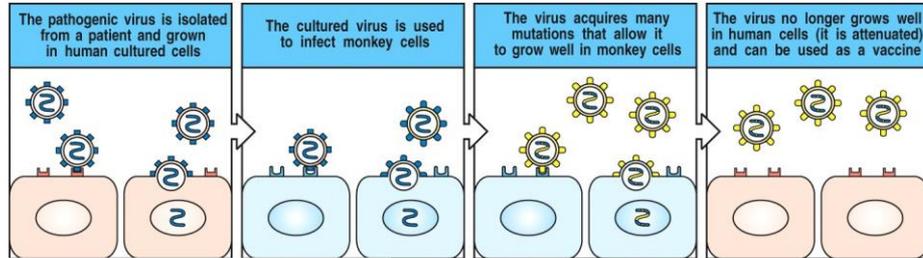


1. Isolate virus
2. Clone genome
3. Isolate virulence gene
4. Mutate or delete virulence gene
5. Resulting virus is
  - Viable
  - Immunogenic
  - Not virulent
  - Can be used as a vaccine

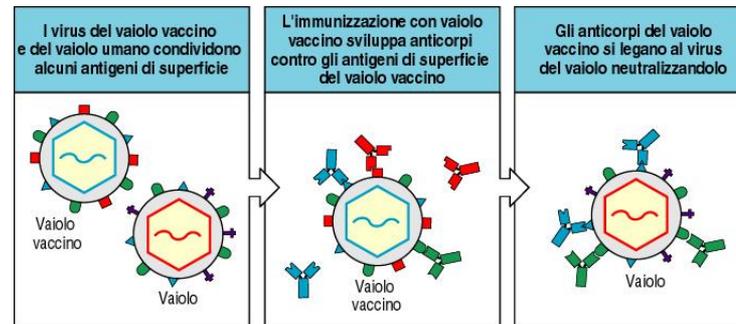
Più di 2000 genomi batterici e virali sequenziati negli ultimi anni!

# Riassumendo... come si genera un vaccino attenuato?

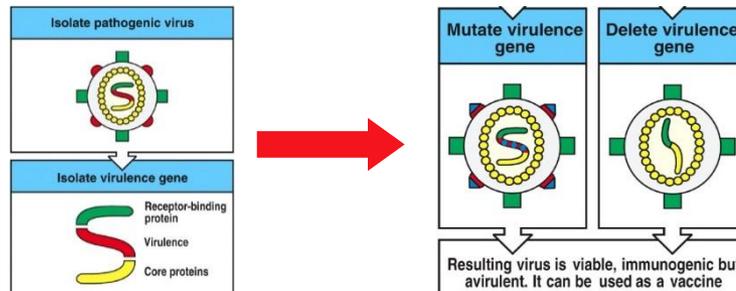
## 1. Crescita in specie diverse



## 2. Uso di un patogeno simile



## 3. Mutazioni nei geni della virulenza



## Alcuni tipi di vaccini per patogeni comuni

- 1. Vaccini attenuati (vivi, interi):** immunogenici, ma non patogenici. Stimolano sia la risposta innata che adattativa (sia umorale che cellulo-mediata). Ci sono alcuni rischi di reversione della mutazione attenuante. Una singola dose non è sufficiente per un'immunità duratura: necessità di un richiamo. Necessitano della “catena del freddo”. Es., ROSOLIA, ROTAVIRUS, ANTI-POLIO (Sabin).
- 2. Vaccini inattivati (uccisi, interi):** calore, fissazione chimica (formaldeide), radiazioni gamma. Non danno in genere una robusta risposta T CD8+ perché il patogeno non entra nelle cellule (risposta Th e B > CTL). Nessuna possibilità di reversione. Non si replica, e quindi necessita di richiami frequenti (costi più elevati). Più stabili, la “catena del freddo” non è richiesta. Es., ANTI-POLIO (Salk).

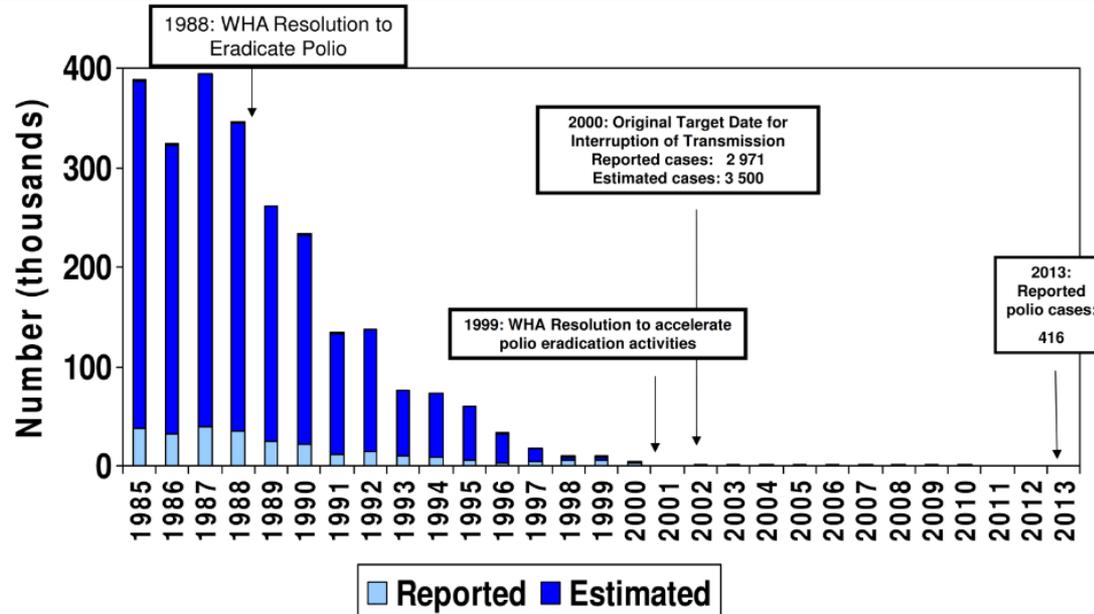


Jonas Salk (1914-1995)



Albert B. Sabin (1906-1993)

## Progress in Polio Eradication, Estimated and Reported Polio Cases, 1985-2013





# POLIO VACCINES

## SALK (1954)



- injected

- can't infect cells →  $IgG$



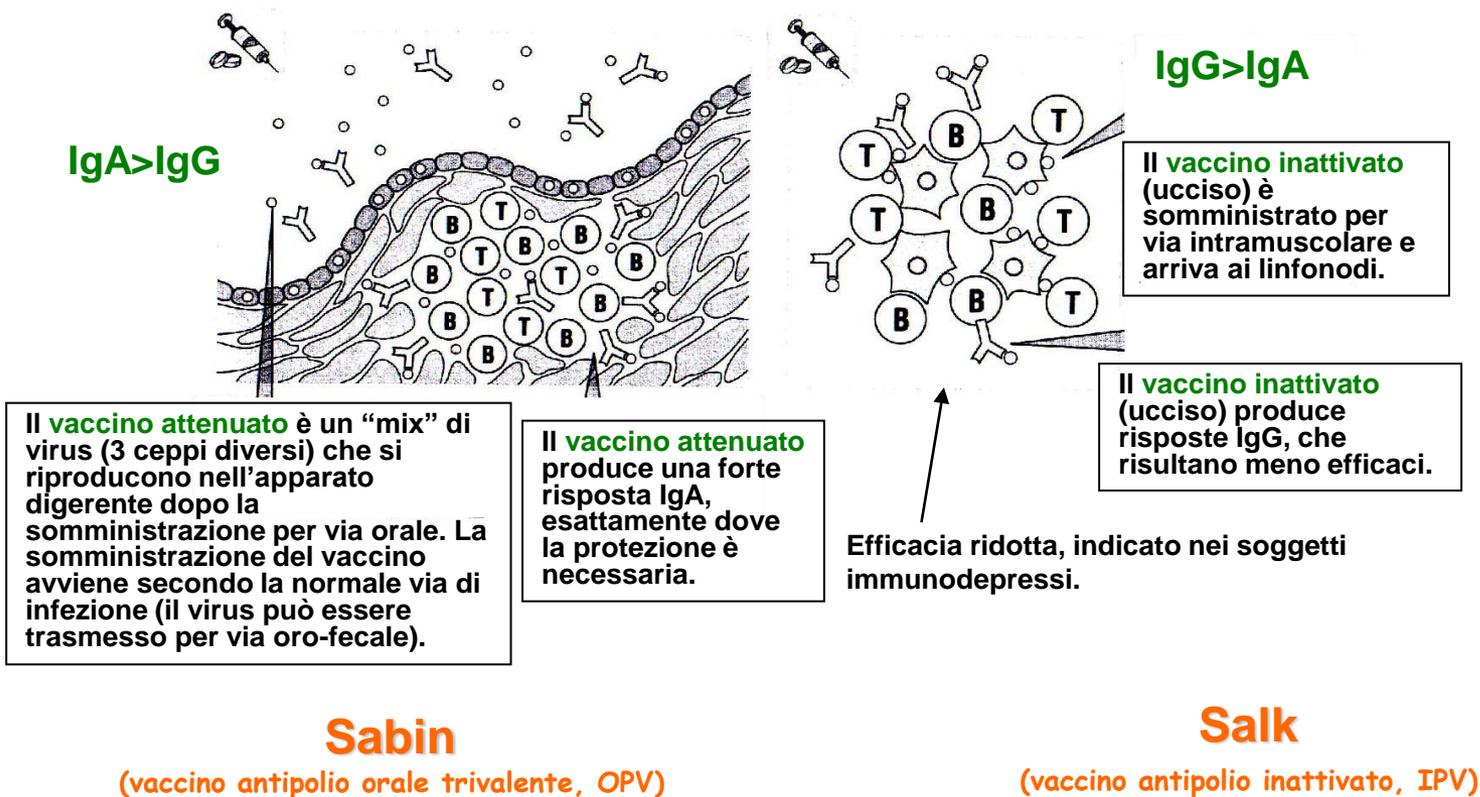
## SABIN (1961)



- given orally "gut immunity"

- can infect cells →  $IgA$   
 $IgG$

## Confronto tra vaccino anti-Polio attenuato o inattivato



## Confronto tra vaccino anti-Polio attenuato o inattivato

### Sabin

(vaccino antipolio attenuato orale trivalente, OPV)

### Salk

(vaccino antipolio inattivato, IPV)

- Le mutazioni che occorrono nell'infezione della popolazione umana generano dei ceppi a ridotta patogenicità, che rappresentano delle forme naturali di virus attenuati che possono essere usati come candidati per vaccini.
- Il ceppo Sabin 2, uno dei tre ceppi vivi attenuati del virus della poliomelite che formano il vaccino antipolio orale, è di questo tipo.
- Nel 2007 con l'antipolio di Sabin si è verificata in Nigeria una delle più grosse epidemie di poliomelite causate da un ceppo vaccinale. Fu causata dal ceppo 3, che differisce dal ceppo naturale per soli 10 nucleotidi. Una sola mutazione, che ha riportato uno dei 10 nucleotidi a quello originario, ha ripristinato la patogenicità.
- Ciò può avvenire anche durante la preparazione del vaccino, che tuttavia è controllata.
- Il ceppo 1 differisce invece per 57 nucleotidi, e quindi la reversione è meno probabile.
- Salk/IPV è più sicuro e quindi in alcuni protocolli di vaccinazione si somministra IPV, e poi Sabin/OPV se necessario.



# Confronto tra vaccini attenuati e inattivati

## 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 (o due) 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 ( <b>T CD8+ e CD4+, anticorpi</b> )	Induce prevalentemente una risposta umorale ( <b>T CD4+, anticorpi</b> )
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  
**Vaiolo**

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

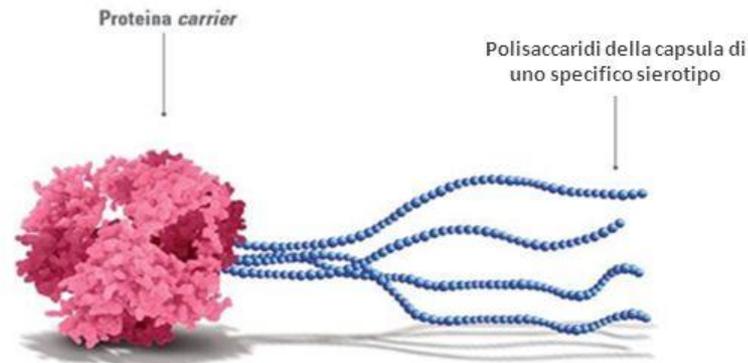
## Alcuni tipi di vaccini per patogeni comuni

1. **Vaccini attenuati (vivi, interi):** immunogenici, ma non patogenici. Stimolano sia la risposta innata che adattativa (sia umorale che cellulo-mediata). Ci sono alcuni rischi di reversione della mutazione attenuante, Una singola dose non è sufficiente per un'immunità duratura: necessità di un richiamo. Necessitano della “catena del freddo”. Es., ROSOLIA, ROTAVIRUS, ANTI-POLIO (Sabin).
2. **Vaccini inattivati (uccisi, interi):** calore, fissazione chimica (formaleide), radiazioni gamma. Non danno in genere una robusta risposta T CD8+ perché il patogeno non entra nelle cellule (risposta Th e B > CTL). Nessuna possibilità di reversione. Non si replica, quindi necessita di richiami frequenti (costi più elevati). Più stabili, la “catena del freddo” non è richiesta. Es., ANTI-POLIO (Salk).
3. **Vaccini a subunità:**
  - a. **Vaccini coniugati:** porzioni specifiche di un microorganismo (spesso carboidrati complessi) legati a proteine di trasporto/*carrier* (vaccino coniugato: polisaccaride+proteina di trasporto). Questo tipo è utilizzato per i vaccini pediatrici recenti. Es., *Haemophilus influenzae* (meningite batterica) e pneumococchi.
  - b. **Vaccini a subunità:** proteine specifiche “sicure” di microorganismi possono risultare efficaci. Scarsa risposta T CD8+ e basso potere adiuvante naturale. Es., HBV, HPV.

## I vaccini coniugati

La coniugazione di un polisaccaride a una proteina *carrier* trasforma la risposta immunitaria in una risposta T-dipendente, che ha il vantaggio di generare :

- anticorpi ad alta affinità
- memoria immunologica
- responsività a eventuali dosi di richiamo

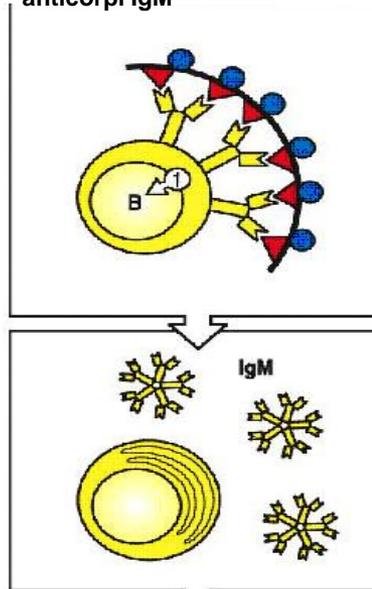


## A cosa servono i vaccini coniugati?

I bambini al di sotto di 1-2 anni producono una risposta debole ad antigeni non proteici e polimerici (es. polisaccaridi complessi). Questi antigeni mancano di “epitopi T”, e sono comuni ai batteri capsulati (antigeni T-indipendenti).

I vaccini “coniugati” hanno l’obiettivo di produrre anticorpi che si possano legare alla capsula e fissare il complemento: le IgG! Hanno una durata più lunga e sono più protettive.

Antigeni T-indipendenti  
attivano i linfociti B a produrre  
anticorpi IgM

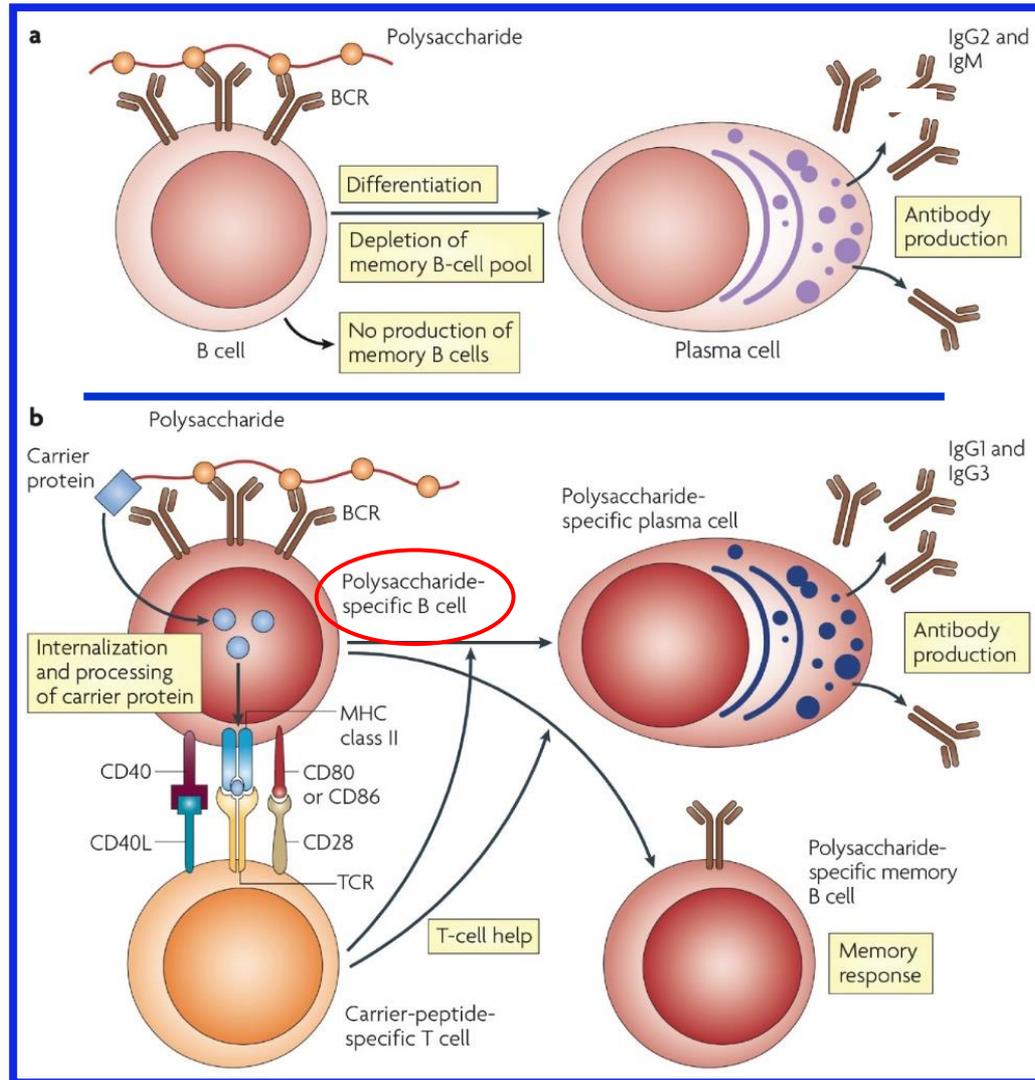


Batteri capsulati:  
meningococco (*Neisseria meningitidis*), pneumococco (*Streptococcus pneumoniae*), salmonelle, *E. coli*, *Haemophilus influenzae*, ecc.

### 3a. Alcuni esempi di vaccini coniugati

## Vaccini coniugati

**Senza T helper!**



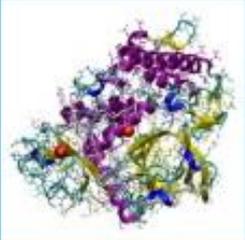
**Bassa affinità, per lo più IgM ad emivita breve**

**Con T helper!**

**Alta affinità, per lo più IgG ad emivita lunga**

**Pneumococco (*Streptococcus pneumoniae*) e Meningococco (*Neisseria meningitidis*).**

## Le proteine carrier

Tetanus Toxoid (TT)	Diphtheria Toxoid (DT)	Cross-Reactive Material 197 (CRM <sub>197</sub> )	<i>N. meningitidis</i> Outer Membrane Protein (OMP)	Non-Typeable <i>H. influenzae</i> Derived Protein D (PD)
				
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Derived from <i>Clostridium tetani</i></li> <li>• Inactivated with formalin</li> <li>• Purified with ammonium sulfate and filter sterilized prior to conjugation process</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Derived from <i>Corynebacterium diphtheriae</i></li> <li>• Detoxified with formaldehyde</li> <li>• Purified by ammonium sulfate fractionation and diafiltration</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Enzymatically inactive, nontoxic mutant of diphtheria toxin</li> <li>• Requires no formaldehyde detoxification</li> <li>• Obtained at near 100% purity</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Outer membrane protein complex derived from <i>N. meningitidis</i> serogroup B strain 11</li> <li>• Purified by detergent extraction, ultracentrifugation, diafiltration, and sterile filtration</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antigenically conserved surface lipoprotein found in all <i>H. influenzae</i></li> <li>• Used in a nonacylated, antigenically active form</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 140 kD</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 63 kD</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 63 kD</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 37 kD</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 42 kD</li> </ul>

## La meningite (*Neisseria m.*)

- Tra gli agenti batterici che causano la meningite il più temuto è *Neisseria meningitidis* (meningococco), oltre a *Streptococcus pneumoniae* (pneumococco) e *Haemophilus influenzae*.
- Del meningococco esistono diversi sierogruppi: A, B, C, Y, W135, X.
- Il più aggressivo è il meningococco di sierogruppo C, che insieme al B è il più frequente in Italia e in Europa. Secondo l'ISS, nel 2015 si sono verificati in Italia quasi 200 casi di malattia invasiva da meningococco, la maggior parte dei quali causati dai sierogruppi B e C.
- Le categorie più a rischio sono i bambini piccoli e gli adolescenti, ma anche i giovani adulti. Per il sierogruppo B, la maggior parte dei casi si concentra fra i bambini più piccoli, al di sotto dell'anno di età.
- Esistono tre tipi di **vaccino anti-meningococco**:
  - il **vaccino coniugato** contro il meningococco di sierogruppo C (MenC): è quello utilizzato più frequentemente;
  - il **vaccino coniugato** tetravalente, che protegge dai sierogruppi A, C, W e Y;
  - il **vaccino coniugato** contro il meningococco di sierogruppo B.

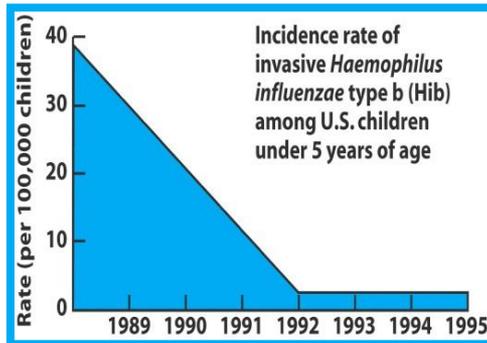


**Meningite, come e quando difendersi con la vaccinazione**  
ISS 29/12/2016

### 3a. Alcuni esempi di vaccini coniugati

## La meningite (*Haemophilus i.*)

- *Haemophilus influenzae* è la principale causa di meningite batterica in bambini di età inferiore ai 5 anni. L'infezione può causare sordità e gravi difetti neurologici.
- Vaccino *Hib*: è costituito dal polisaccaride capsulare di tipo b legato covalentemente al tossoide tetanico (TT), che funziona da adiuvante aumentando l'immunogenicità del polisaccaride.
- Poiché il tossoide può essere processato e presentato ai linfociti T helper, si avrà la produzione non solo di IgM, ma anche di IgG (opsonine, attivazione complemento). Dall'introduzione di questo vaccino negli Stati Uniti, l'incidenza della meningite è drasticamente diminuita.



**Tetanus Toxoid (TT)**



- Derived from *Clostridium tetani*
- Inactivated with formalin
- Purified with ammonium sulfate and filter sterilized prior to conjugation process
- 140 kD

## Alcuni tipi di vaccini per patogeni comuni

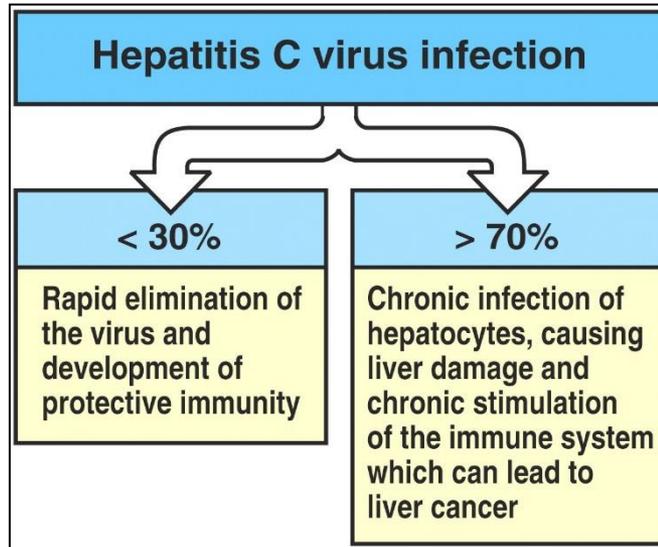
1. **Vaccini attenuati (vivi, interi):** immunogenici, ma non patogenici. Stimolano sia la risposta innata che adattativa (sia umorale che cellulo-mediata). Ci sono alcuni rischi di reversione della mutazione attenuante, Una singola dose non è sufficiente per un'immunità duratura: necessità di un richiamo. Necessitano della “catena del freddo”. Es., ROSOLIA, ROTAVIRUS, ANTI-POLIO (Sabin).
2. **Vaccini inattivati (uccisi, interi):** calore, fissazione chimica (formaleide), radiazioni gamma. Non danno in genere una robusta risposta T CD8+ perché il patogeno non entra nelle cellule (risposta Th e B > CTL). Nessuna possibilità di reversione. Non si replica, quindi necessita di richiami frequenti (costi più elevati). Più stabili, la “catena del freddo” non è richiesta. Es., ANTI-POLIO (Salk).
3. **Vaccini a subunità:**
  - a. **Vaccini Coniugati:** porzioni specifiche di un microorganismo (spesso carboidrati complessi) legati a proteine di trasporto/”carrier” (vaccino coniugato: polisaccaride+proteina di trasporto). Questi sono i vaccini utilizzati per i vaccini pediatrici recenti. Es., *Haemophilus influenzae* (meningite batterica) e pneumococchi.
  - b. **Vaccini a subunità:** proteine specifiche “sicure” di microorganismi possono risultare efficaci. Scarsa risposta T CD8+ e basso potere adiuvante naturale. Es., HBV, HPV.

## ANTI-TUMOR IMMUNIZATION



- **Therapeutic vaccines:** Augmentation of anti-tumor immune response
- **Prophylactic vaccines:** Prevention of tumor transformation

## Vaccino a subunità



**Non è disponibile un vaccino contro HCV!**

**E' invece disponibile un vaccino efficace contro HBV. Il virus non è facilmente coltivabile in laboratorio, ma l'antigene di superficie HBsAg può essere espresso come proteina ricombinante, purificato, e usato come immunogeno.**

**Buona efficacia!**

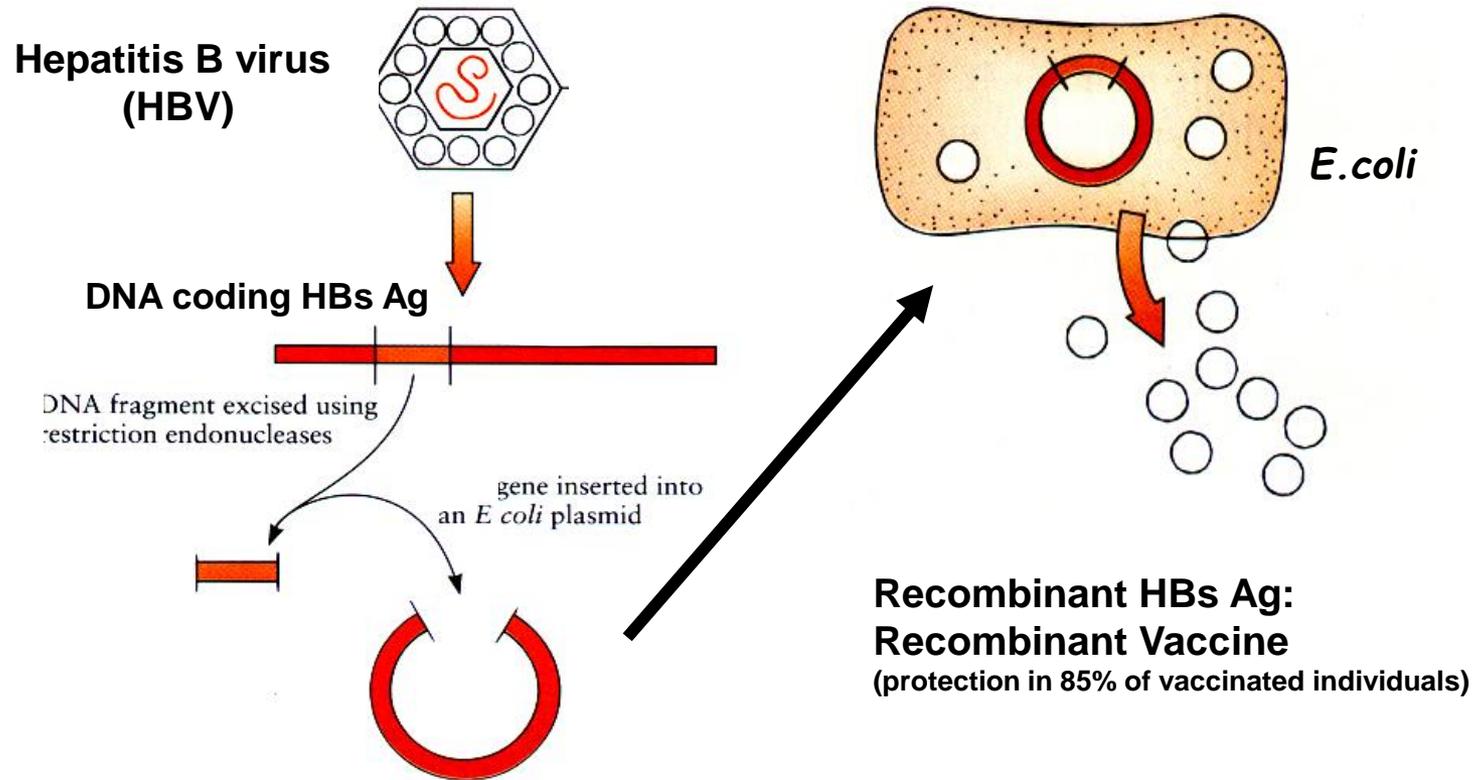
***Questo vaccino, è stato il primo vaccino "ricombinante", e anche la prima "immunizzazione anti-cancro".***

**La patogenesi dell'epatite B e dell'epatite C sono simili:**

**i virus sono diffusi e tumorigenici.**

**I virus dell'Epatite B e C, sono responsabili dell'85% dei casi di carcinoma epatico.**

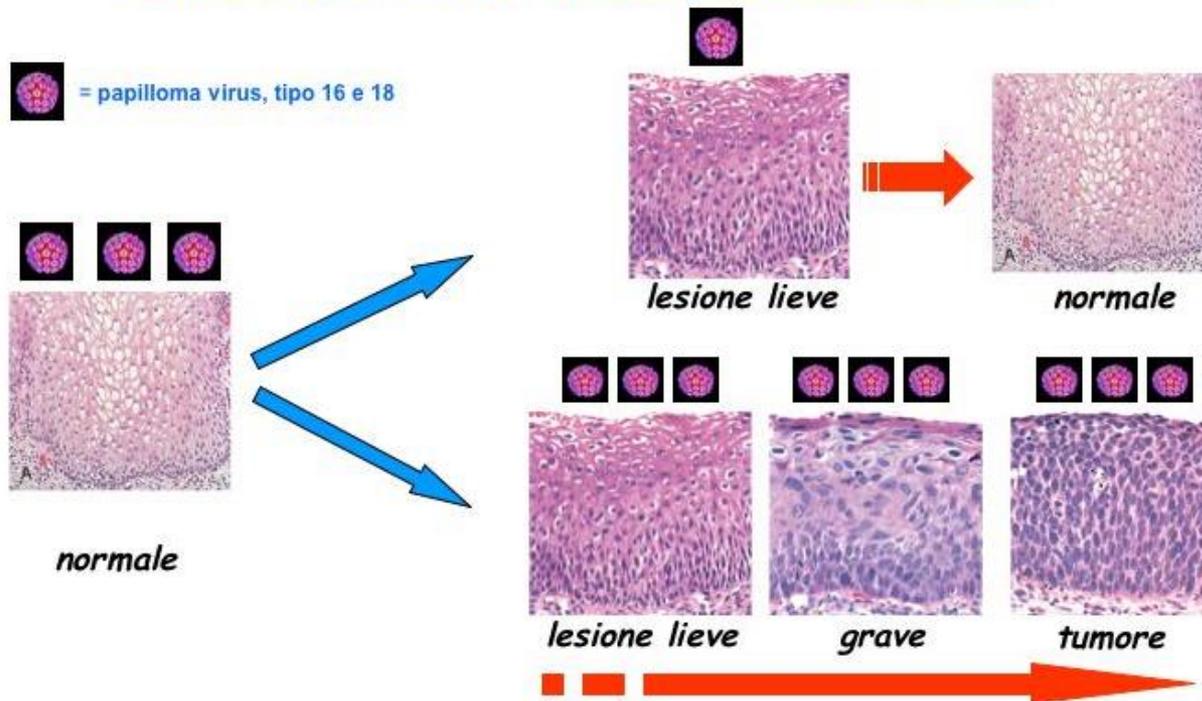
#### 4. Alcuni esempi di: vaccini a subunità



HBsAg: Antigene di superficie del virus dell'epatite B

## LE LESIONI PRE-NEOPLASTICHE DELLA CERVICE UTERINA POSSONO PROGREDIRE IN NEOPLASIA

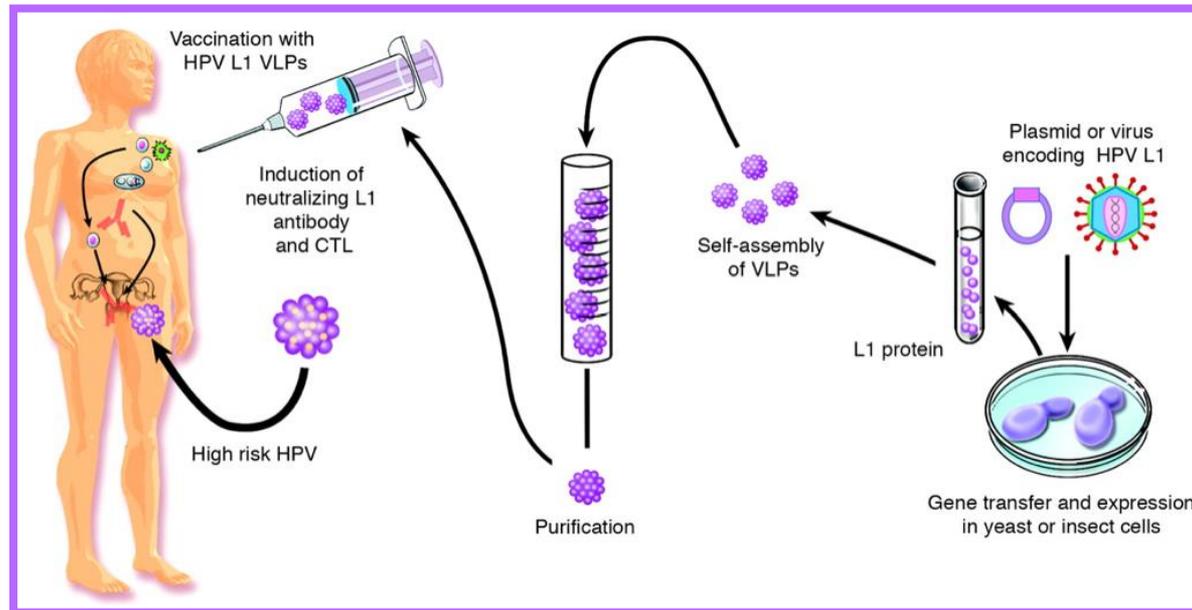
Fattore eziologico due forme del **papilloma virus**, tipo 16 e 18, responsabili del 70% dei tumori della cervice uterina



#### 4. Alcuni esempi di: vaccini a subunità

## HPV vaccine consisting of L1 (capsid protein) Virus-Like Particles (VLP) from HPV-16 and HPV-18

- HPV: virus a DNA responsabile di varie lesioni, comunemente note con il nome di condilomi, che si possono riscontrare a livello dell'apparato genitale femminile e maschile. Infezione a prevalente trasmissione sessuale.
- Sono noti più di 20 ceppi virali alcuni dei quali, tra cui il ceppo 16 e 18, hanno un elevato potere trasformatore (ceppi oncogeni o *high-risk*). Anche i ceppi 31, 33, 45, 52 e 58 hanno potere trasformatore.
- I ceppi *high-risk* sono responsabili dell'85% dei tumori della cervice uterina (Fonte: AIFA/EMA)



(ad es., da HPV16 o HPV18)

## La ricerca che cura

Virus del papilloma



Nel nostro Paese sono disponibili due vaccini:

•Bivalente (CERVARIX): somministrato solo alle femmine, contenente i sierotipi 16 e 18 (responsabili di oltre il 70% di tutti i tumori del collo dell'utero). Si inietta per via intramuscolare nella regione deltoidea del braccio.

Proteina L1 del Papillomavirus1 umano di tipo 16 20 microgrammi

15 Proteina L1 del Papillomavirus1 umano di tipo 18 20 microgrammi

•Quadrivalente (GARDASIL): per maschi e femmine, contenente i sierotipi 6, 11 (responsabili di oltre il 90% dei condilomi ano-genitali), 16, 18. Si inietta per via intramuscolare nell'area anterolaterale superiore della coscia.

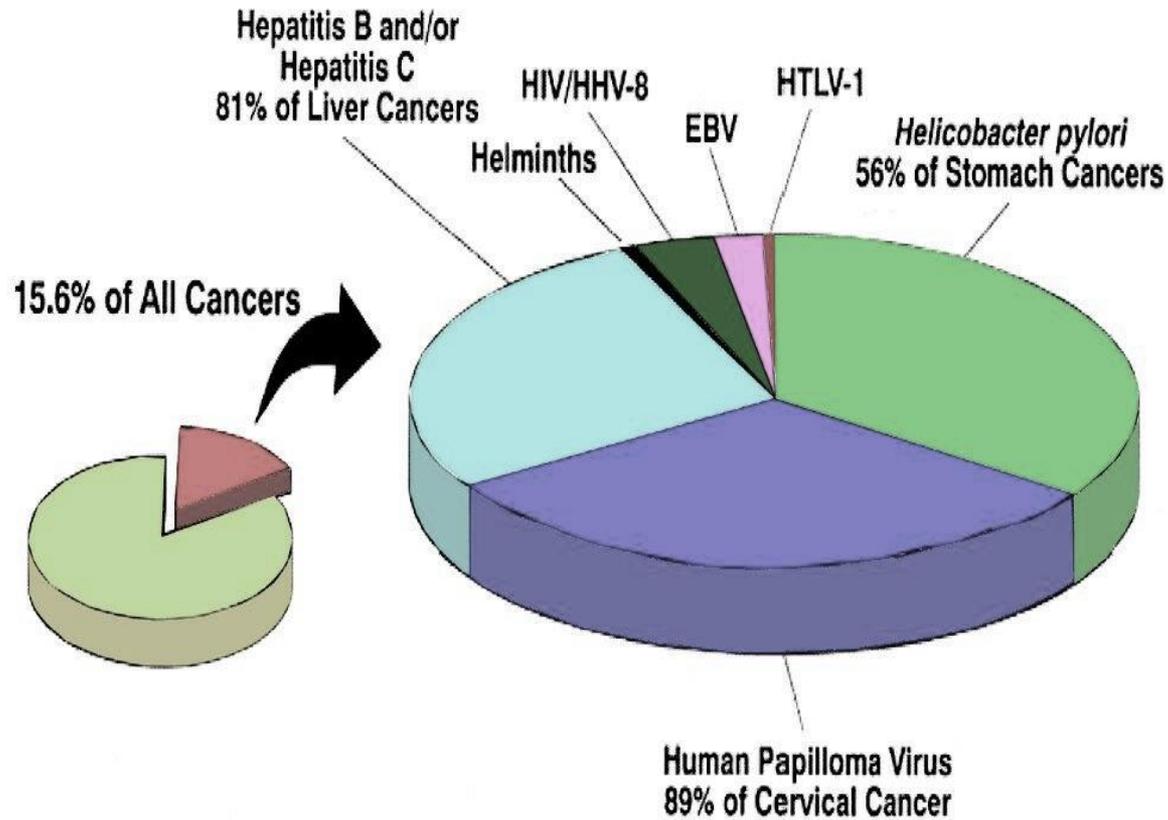
Proteina L1 Tipo 6 di Papillomavirus Umano 20 microgrammi

Proteina L1 Tipo 11 di Papillomavirus Umano 40 microgrammi

Proteina L1 Tipo 16 di Papillomavirus Umano 40 microgrammi

Proteina L1 Tipo 18 di Papillomavirus Umano 20 microgrammi

# Infectious causes of cancer



Viruses associated with human cancers		
Virus	Associated tumors	Areas of high incidence
DNA viruses		
Papillomavirus (many distinct strains)	Warts (benign) Carcinoma of uterine cervix	Worldwide Worldwide
Hepatitis B virus	Liver cancer (hepatocellular carcinoma)	Southeast Asia Tropical Africa
Epstein-Barr virus	Burkitt's lymphoma (cancer of B lymphocytes). Nasopharyngeal carcinoma  B-cell lymphoproliferative disease	West Africa Papua New Guinea Southern China Greenland (Inuit) Immunosuppressed or immunodeficient patients
RNA viruses		
Human T-cell leukemia virus type 1 (HTLV-1).  Human immunodeficiency virus (HIV-1) and human herpes virus 8 (HHV8)	Adult T-cell leukemia/lymphoma.  Kaposi's sarcoma	Japan (Kyushu) West Indies  Central Africa

**Circa il 15%  
dei tumori  
sono causati  
da infezioni  
virali**

## **PROPHYLACTIC VACCINATION**

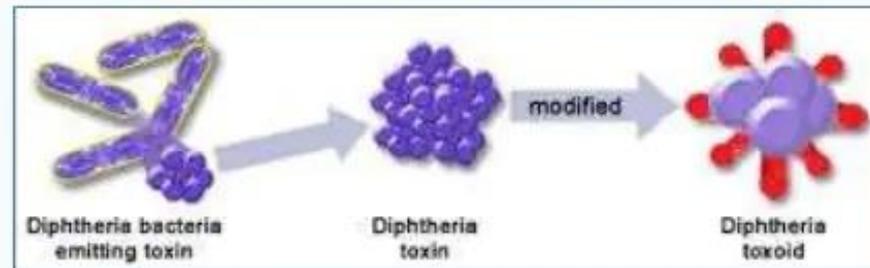
### **PREVENTION OF NEOPLASTIC TRANSFORMATION BY VACCINES**

- **Identification of infectious agents as cause (viruses and bacteria)**
- **Biology of preneoplastic lesions: definition of lesions with high risk of transformation**
- **Identification of novel molecular targets expressed in the pre-neoplastic lesions and recognized by the immune system**

## Vaccini a base di esotossine batteriche

### Inactivated exotoxins/Toxoid

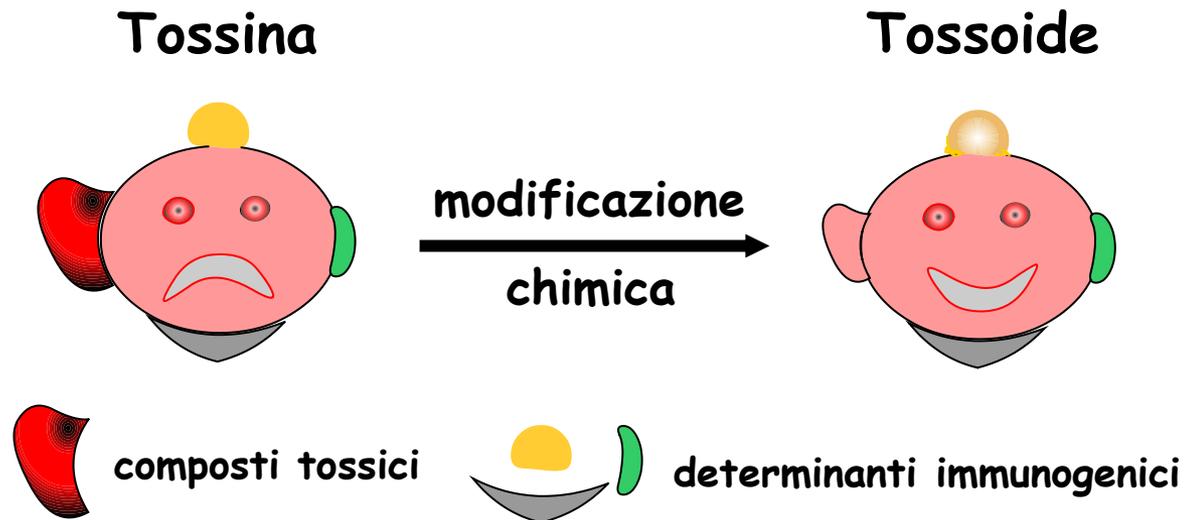
- Toxoids are vaccines which consist of exotoxins that have been inactivated, either by heat or chemicals. These vaccines are intended to build immunity against the toxins, but not necessarily the bacteria that produce the toxins.
- Some examples are botulinum antitoxin and diphtheria antitoxin.



**Fig: Modification of toxin to toxoid**

## Vaccini a base di esotossine batteriche

Modificazione della tossina in tossoide



**Esempi: vaccini contro la difterite, il tetano e la pertosse (DTP)**

# Strategie di vaccinazione (virus)

La strategia di Jenner non è attuabile per la maggior parte dei virus patogeni, poiché solo per pochissimi di essi esiste una controparte naturale priva di rischio.

