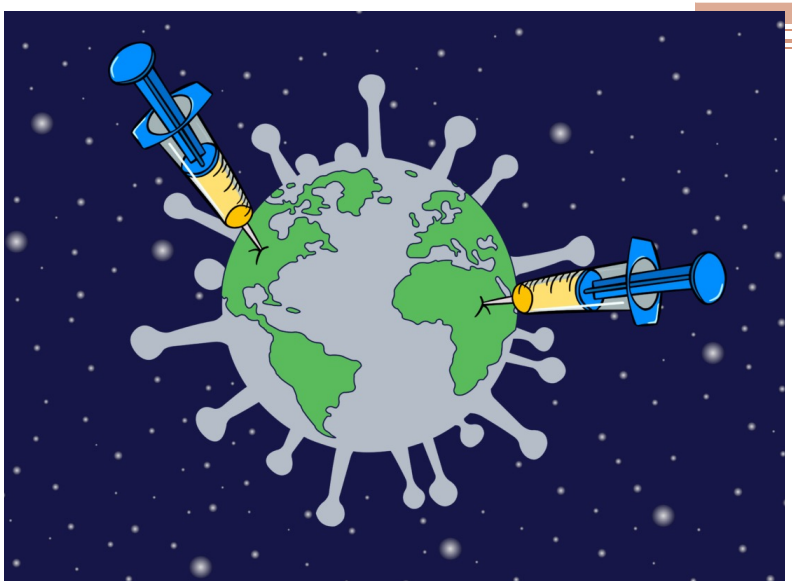
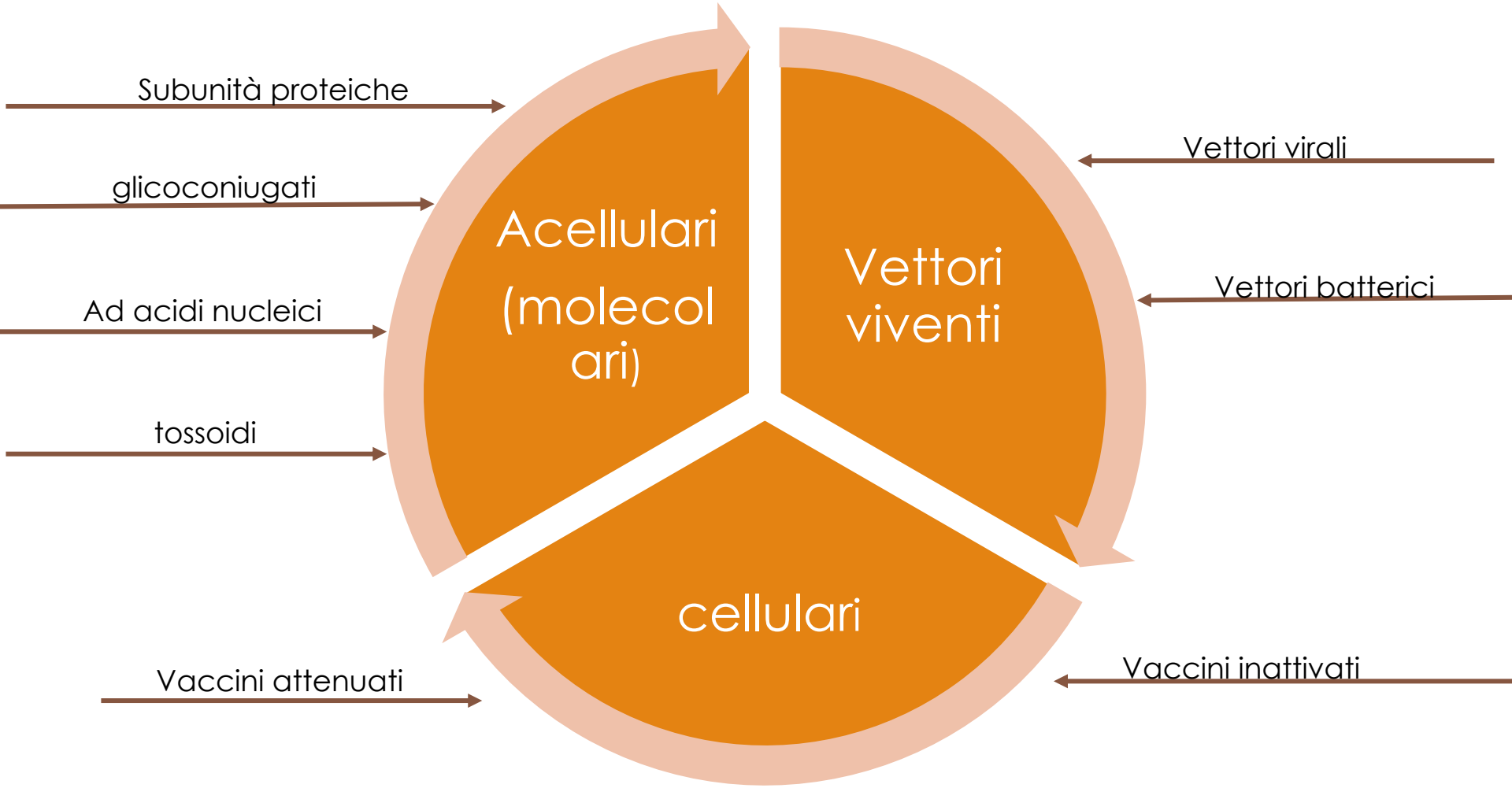
I VACCINI : la lezione della poliomelite



TIPOLOGIA DEI VACCINI



TIPOLOGIA DEI VACCINI

vaccini attenuati	vaccini inattivati	Vaccini a subunità	Vaccini ad acidi nucleici	Tossoide	Vettori vaccinali
• Polio orale (OPV) • Morbillo • Rotavirus • Febbre gialla	• Pertosse (cellulare) • Polio virus inattivato (IPV)	• Pertosse acellulare • Meningococco B (coniugato, MeningococcoC • Pneumococco (coniugato) • Epatite B	• a DNA • a RNA	• Tossoide tetanico • Tossoide Difterico	• Vettori virali • Vettori batterici • Vettori cellulari (vaccini per il cancro)

I vaccini interi inattivati

Pertosse (whole cell wP)

Poliomielite (IPV)

Generalità

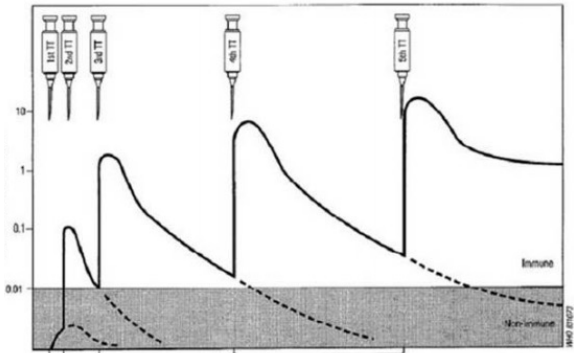
Patogeno (batterio o virus) inattivati attraverso un processo fisico o chimico in condizioni di laboratorio

Risposta immunitaria

- Non sempre inducono una risposta immunitaria
- Risposta immunitaria non sempre permanente
- Possono essere richieste diverse iniezioni
- Necessario l'uso di
  - un'adiuvante

Sicurezza e stabilità

- Non inducono la malattia
- Più stabili rispetto ai vaccino viventi



La poliomielite esisteva sia dai tempi più antichi - deformazioni ossee osservate in reperti del 3700 a.C.

- mummia egiziana del 3700 a.c. circa affetta da esiti di polio

- stele egizia della XVIII dinastia -tra il 1580 e il 1350 a. C., raffigura il **sacerdote Rouma,** intarsiato in un bassorilievo di pietra

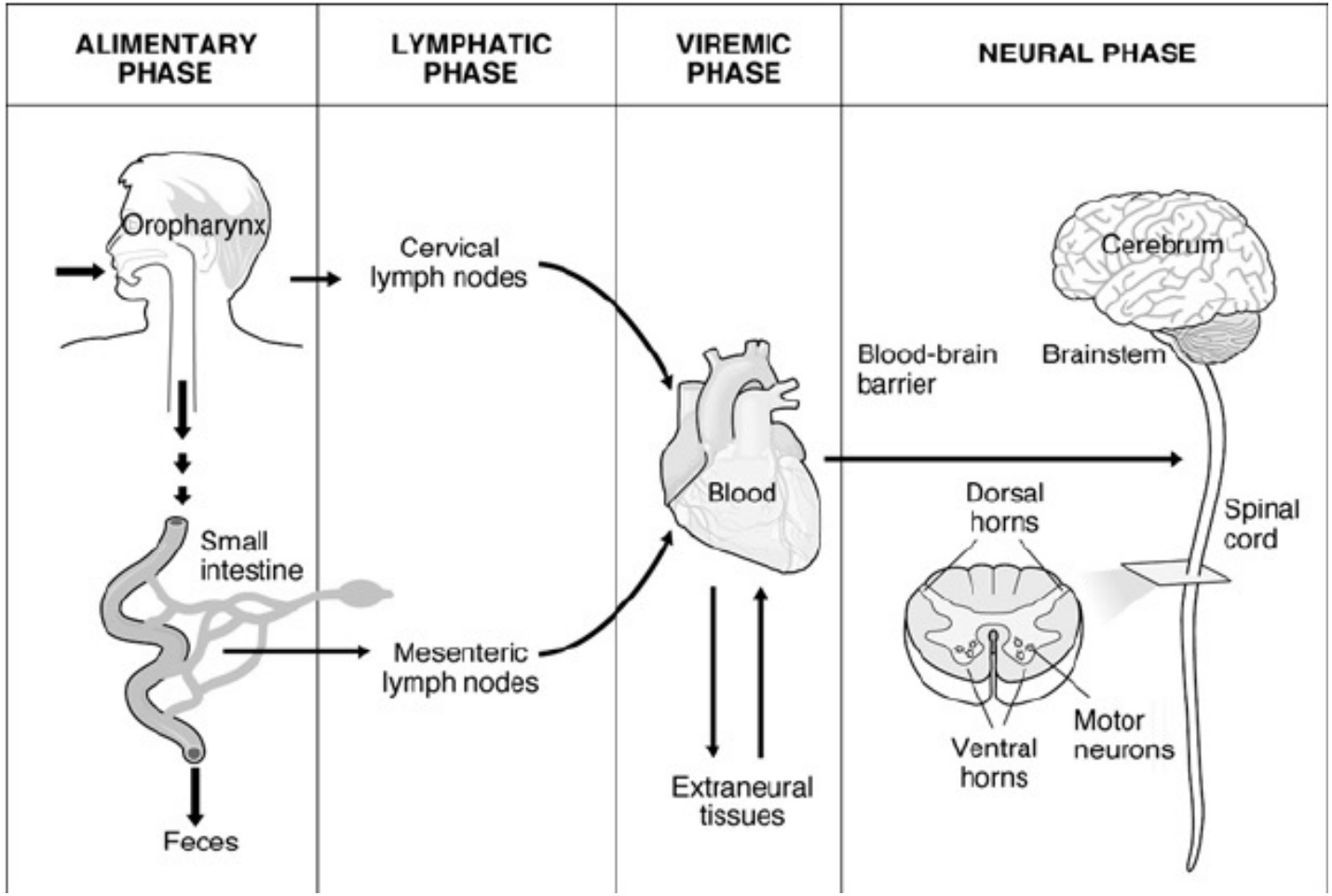
che si appoggia a un bastone con la gamba destra atrofica e accorciata ed il piede in posizione equina, tipico esito della poliomielite

La poliomielite

- Virus della famiglia dei **Picornaviridae**
  genere ***Enterovirus***
  specie ***poliovirus***
  3 sierotipi: PV1, PV2 et PV3

- L'infezione viene trasmessa per contatto inter-umano, per via oro-fecale
- Il virus si moltiplica nell'intestino e può dare origine ad una poliomelite:

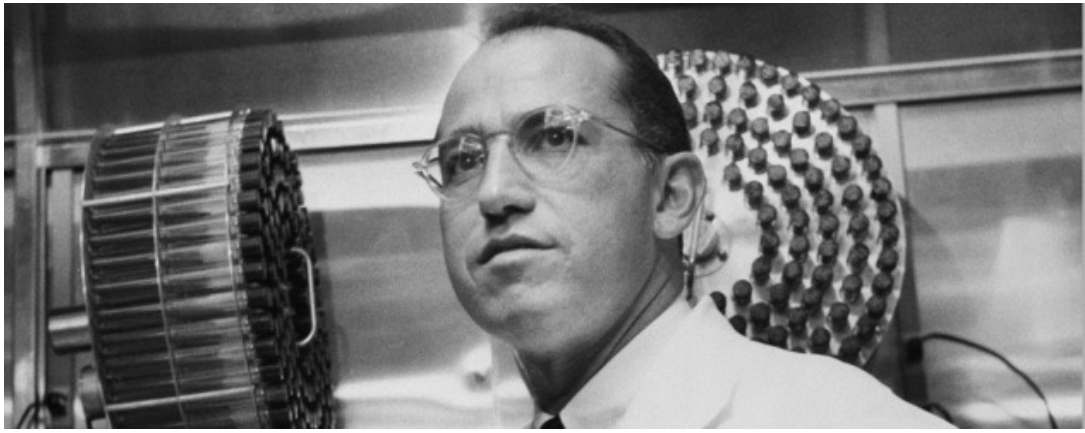
- ASINTOMATICA
- SINTOMATICA:
  - Malattia acuta febbrile (90% dei casi)
  - Poliomelite non paralitica (meningite a liquor limpido) nel 5-10% dei casi
  - Poliomelite paralitica, nello 0,1-1% dei casi


ALIMENTARY PHASE
LYMPHATIC PHASE
VIREMIC PHASE
NEURAL PHASE
Oropharynx
Cervical lymph nodes
Small intestine
Mesenteric lymph nodes
Feces
Blood
Extraneural tissues
Blood-brain barrier
Cerebrum
Brainstem
Spinal cord
Dorsal horns
Ventral horns
Motor neurons

Nobel laureates John Enders, Ph.D. '30, S.D. '56, and Thomas Weller, M.D. '40.

Thomas Weller, Frederick Robbins, John Enders , vincitori del premio Nobel nel 1954 per aver sviluppato le culture cellulari sulle quali può crescere il virus della poliomelite

Il Vaccino di Salk (Jhonas salk- 1914-19995)



Dal 1950 Jonas Edward Salk professore di virologia nell'Università di Pittsburg, si dedicò allo studio del vaccino. Si avvalse dello studio di Thomas Weller, Frederick Robbins, John Enders per studiare il virus

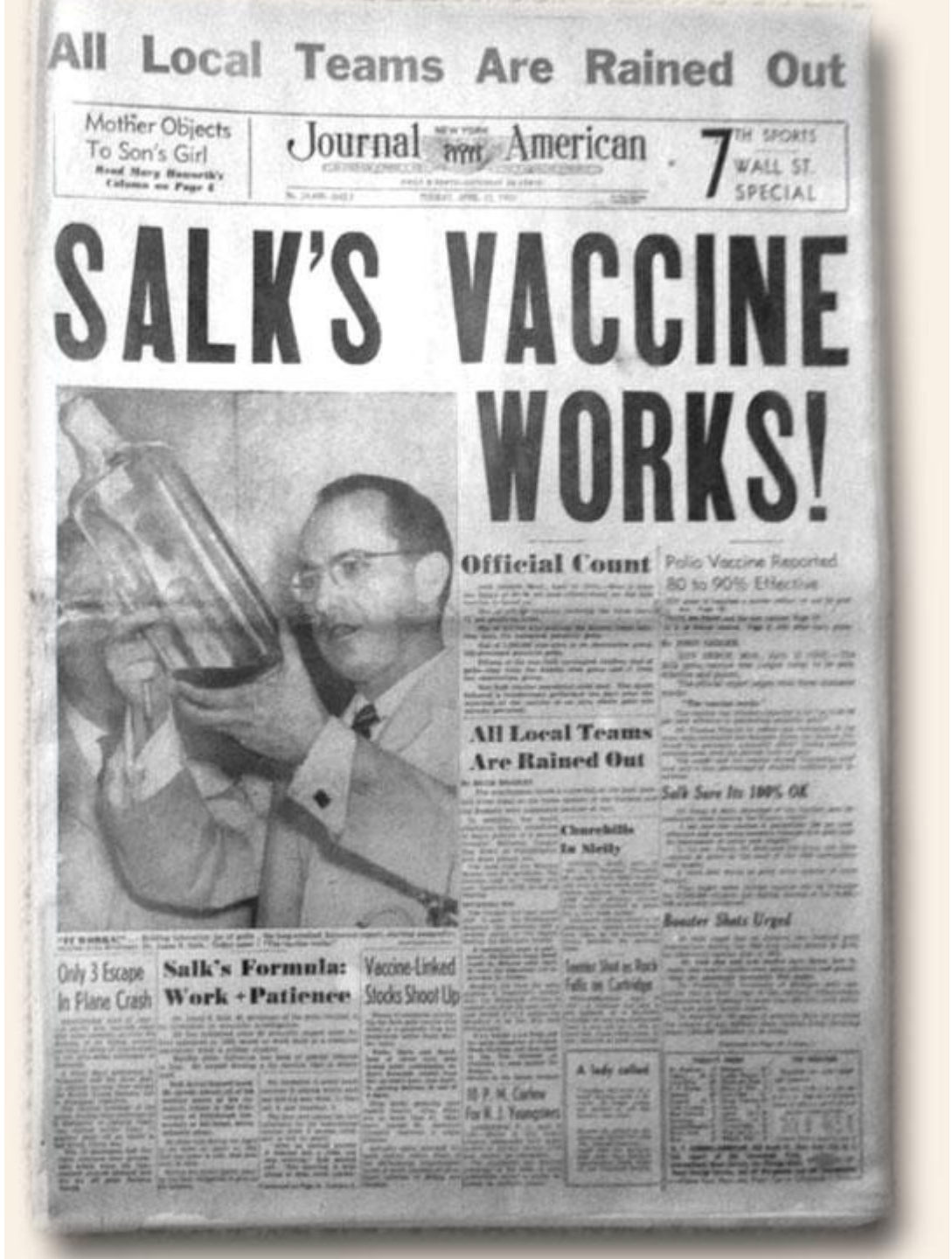
Le sue ricerche attiraronono l'attenzione della potente Fondazione nazionale per la paralisi infantile, voluta da una delle vittime più celebri della poliomielite, il presidente degli Stati Uniti, Franklin Delano Roosevelt, colpito dal virus nel 1921, all'età di 39 anni, che inizia a sostenerlo con ingenti finanziamenti..

Lo scopo della NFIP era la raccolta di fondi per la lotta contro la poliomielite. In seguito l'opera caritatevole delle NFIP prese il nome di marcia delle monetine 'March of Dimes'
Il 20 gennaio di ogni anno -compleanno di Roosevelt, tutti i cittadini erano invitati a versare dieci centesimi -un 'dime', per combattere la polio.

"Fight Infantile Paralysis"
It did not conquer him
JOIN the
MARCH
of DIMES
"FIGHT
INFANTILE
PARALYSIS"
NATIONAL FOUNDATION
FOR INFANTILE PARALYSIS

Join THE MARCH OF DIMES
They need
YOU!

1956



All Local Teams Are Rained Out

Mother Objects To Son's Girl

Journal American

7TH SPORTS WALL ST. SPECIAL

SALK'S VACCINE WORKS!

Official Count

Polio Vaccine Reported 80 to 90% Effective

All Local Teams Are Rained Out

Salk Sure Its 100% OK

Churchills In Sicily

Booster Shots Urged

Only 3 Escape In Plane Crash

Salk's Formula: Work + Patience

Vaccine-Linked Stocks Shoot Up

Swimmer Shot as Rock Falls on Cartridge

10 P. M. Curfew For N. J. Youngsters

A lady called

Salk era animato da un genuino spirito umanitario

- Questo atteggiamento si rispecchia nella sua decisione di non brevettare il vaccino, lasciando a disposizione di tutti la sua scoperta.

- Poco dopo l'annuncio del 12 aprile, a un giornalista che in un'intervista televisiva gli chiedeva il perché di questa decisione, Salk rispose

'Si può forse brevettare il sole?'

Se Salk avesse brevettato il suo vaccino, avrebbe guadagnato - secondo alcune stime **- 7 miliardi di dollari**.

Inactivated Polio Vaccine IPV

- → Tre *poliovirus* virulenti
  - → Mahoney (type 1 *poliovirus*)
  - → MEF-1 (type 2 *poliovirus*)
  - → Saukett (type 3 *poliovirus*)
- → Coltura in cellule Vero (cellule renali di scimmia)
- → Inattivati con formaldeide
- → Miscela di oilio minerale

- **+ + + :**
  - Induce la produzione di anticorpi sierici anti-polio
  - Previene la disseminazione dal sangue e quindi le forme paralitiche
  - Senza effetti secondari
- **- - - :**
  - Costoso
  - Deve essere distribuito da personale medico
  - Immunità breve: necessità di fare boost
  - Non sviluppa un' immunità locale e quindi non previene l' infezione a livello intestinale

TUTTAVIA……

In seguito alla rinuncia alla brevettazione Lla licenza fu concessa alle case farmaceutiche Eli Lilly, Parke-Davis, Wyeth, Pitman Moore, Cutter.
Il 26 aprile 1954, appena due settimane dopo la distribuzione del vaccino - cinque bambini in California rimasero paralizzati dopo il vaccino antipoliomielitico Salk.
il vaccino proveniva dai Laboratori Cutter.
Il vaccino fu immediatamente ritirato, ma 380 dosi erano già state somministrate.
L'Epidemic Intelligence Service of the Communicable Diseases Center (un precursore del Center for Diseases Control and Prevention) fu interpellato perché indagasse fu così scoperto che due lotti della produzione, corrispondenti a 120 dosi, contenevano polio-virus vivi.
Si ebbero 40 casi di polio abortiva, con mal di testa, rigidità nucale, febbre e debolezza muscolare; 50 bambini restarono permanentemente paralizzati e 5 persero la vita.

Questo rappresentò uno dei peggiori disastri farmacologici degli Stati Uniti. Frammenti di cellule avevano ostacolato un'adeguata esposizione delle particelle virali alla formaldeide - I requisiti federali per la produzione del vaccino furono severamente rivisti

The Cutter Incident, 1955. Polio vaccine manufacturer Cutter Laboratories caused 40,000 cases of polio.

"In April 1955 more than 200 000 children in five Western and mid-Western USA states received a polio vaccine in which the process of inactivating the live virus proved to be defective. Within days there were reports of paralysis and within a month the first mass vaccination programme against polio had to be abandoned. Subsequent investigations revealed that the vaccine, manufactured by the California-based family firm of **Cutter Laboratories, had caused 40 000 cases of polio**, leaving 200 children with varying degrees of paralysis and killing 10." —Michael Fitzpatrick, "The Cutter Incident: How America's First Polio Vaccine Led to a Growing Vaccine Crisis", Journal of the Royal Society of Medicine, 2006

In Italia il vaccino di Salk fu introdotto nel 1956 anche se la sua introduzione era stata autorizzata con una legge pubblicata, il 15 novembre 1955, sulla Gazzetta Ufficiale.

Il vaccino Salk presto in Italia

Potrà essere prodotto su larga scala anche nei nostri stabilimenti - Nessun brevetto proteggerà il farmaco antipoliomielitico - I primi campioni già spediti a Roma

Verona 1959. Sabato 18 aprile 1959 **L'Arena lanciava un appello**: «Necessaria una quarta iniezione per la difesa antipoliomielitica». Il servizio era firmato da Roberto Morgante, illustre medico veronese e valido scrittore, morto a 96 anni nel febbraio 2021, che spiegava come lo stesso virologo newyorkese Jonas Salk (1914-1995), scopritore del primo vaccino antipolio, avesse raccomandato una quarta dose. «I francesi, per parte loro, non avevano aspettato la conferma di Salk», aggiungeva Morgante, «e da due anni praticavano la quarta vaccinazione di richiamo».

I vaccini viventi attenuati (LAV)

Tubercolosi

Poliomielite (Orale)
Morbillo
Rotavirus
Febbre gialla

Generalità

- Disponibili dagli anni 50

Patogeno (batterio o virus) attenuato in condizioni di laboratorio

Si moltiplicano nel soggetto vaccinato

non inducono malattia

Risposta immunitaria

- Potente, quasi quanto indotta dal patogeno selvatico
- Stimolazione antigenica continua che permette una buona produzione di cellule della memoria
- Immunità cellulo-mediata per i microorganismi intracellulari

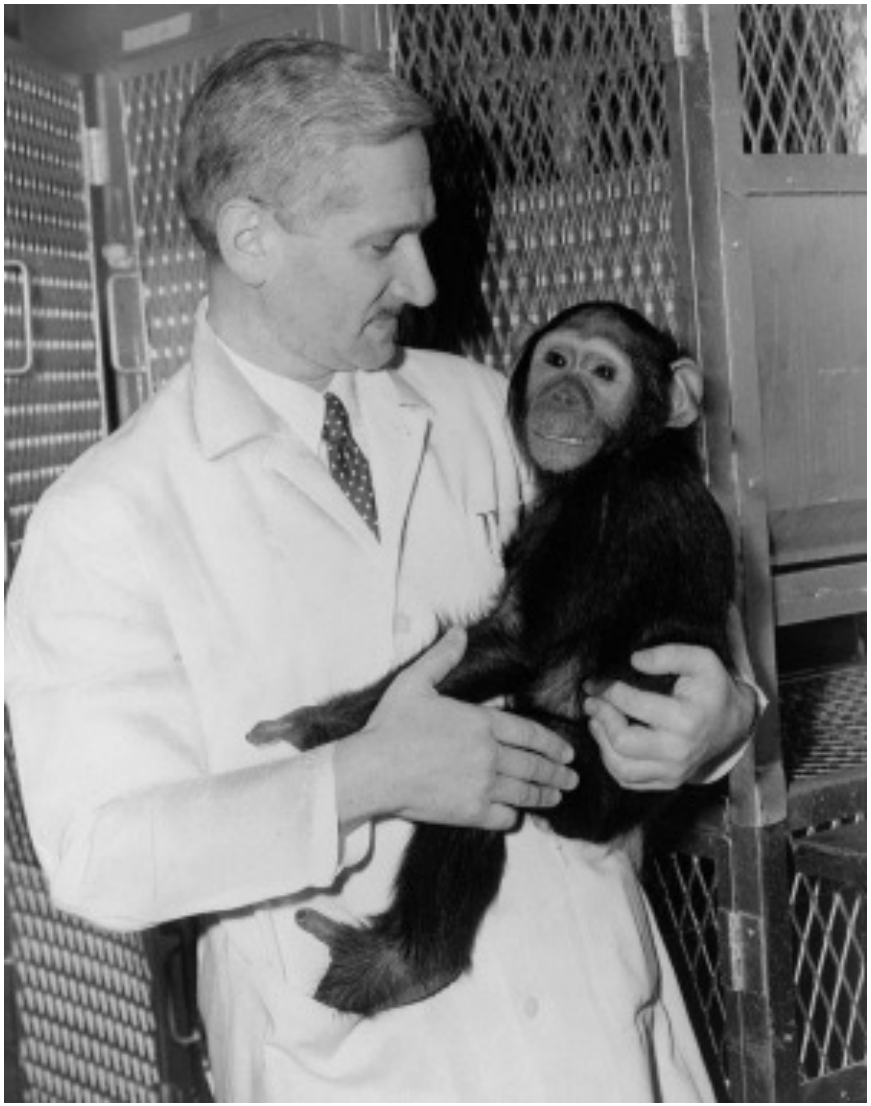
Sicurezza e stabilità

- Possibile, anche se rara, reversione nella variante virulenta (nel passato)
- Non adatto per individui immunodepressi (es. HIV)
- Di solito non adatto per donne in gravidanza

Il vaccino di Sabin

Allo stesso tempo, Sabin aveva fatto dei progressi con il vaccino attenuato ed i trials, effettuati dapprima in Messico nel 1955 e poi nel 1957 in URSS, avevano dato risultati altamente soddisfacenti. Quindi il suo vaccino soppiantò lentamente quello di Salk e per la prima volta nella storia il Governo Federale degli USA entrò nella politica dei vaccini e stanziò dei fondi per promuovere la diffusione del vaccino.

CDC: centers for Disease Control and Prevention



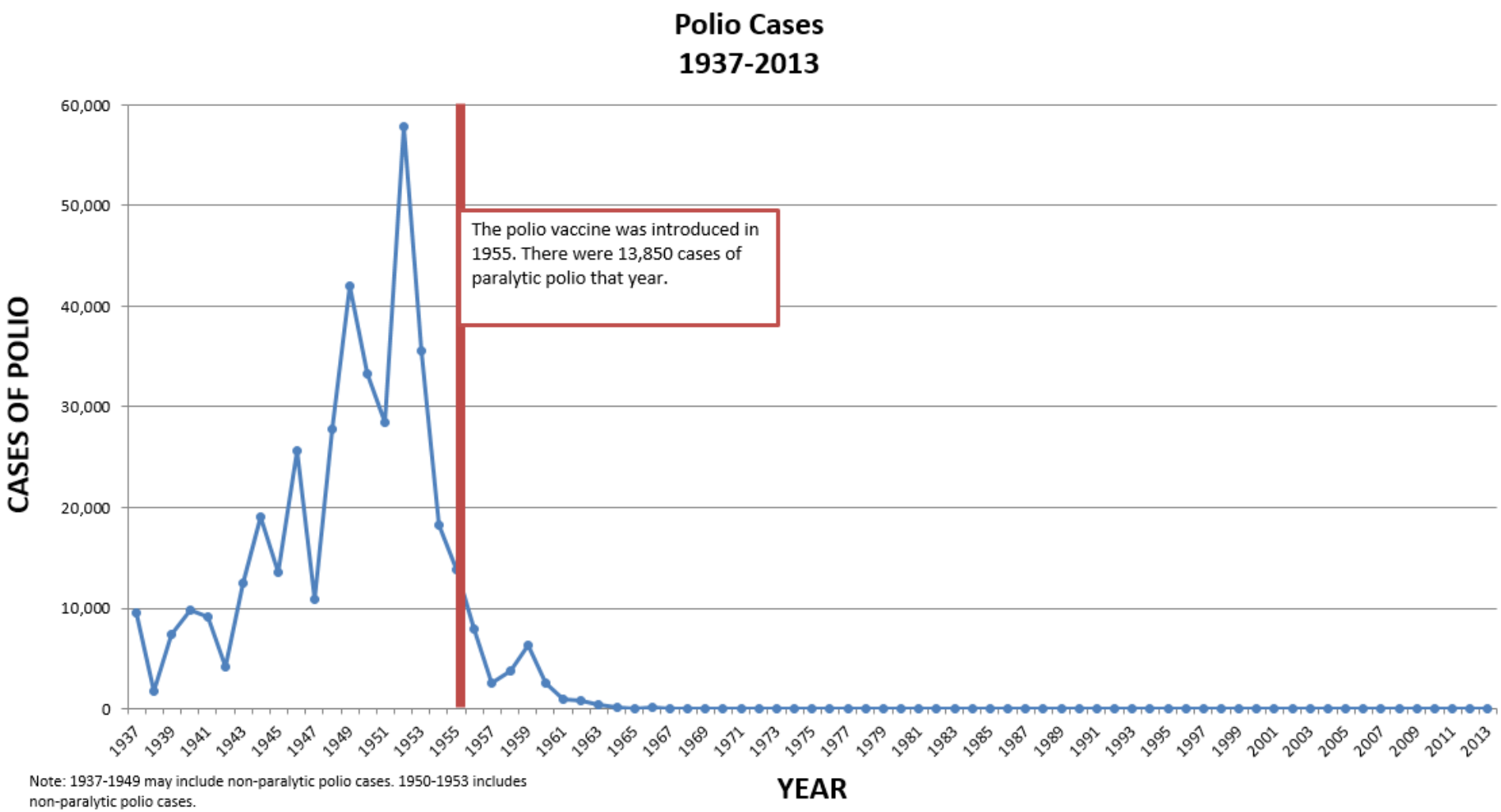
Sabin non brevettò la sua invenzione, rinunciando allo sfruttamento commerciale da parte delle industrie farmaceutiche, cosicché il suo prezzo contenuto ne garantisse una più vasta diffusione della cura:

'Tanti insistevano che brevettassi il vaccino, ma non ho voluto. È il mio regalo a tutti i bambini del mondo'

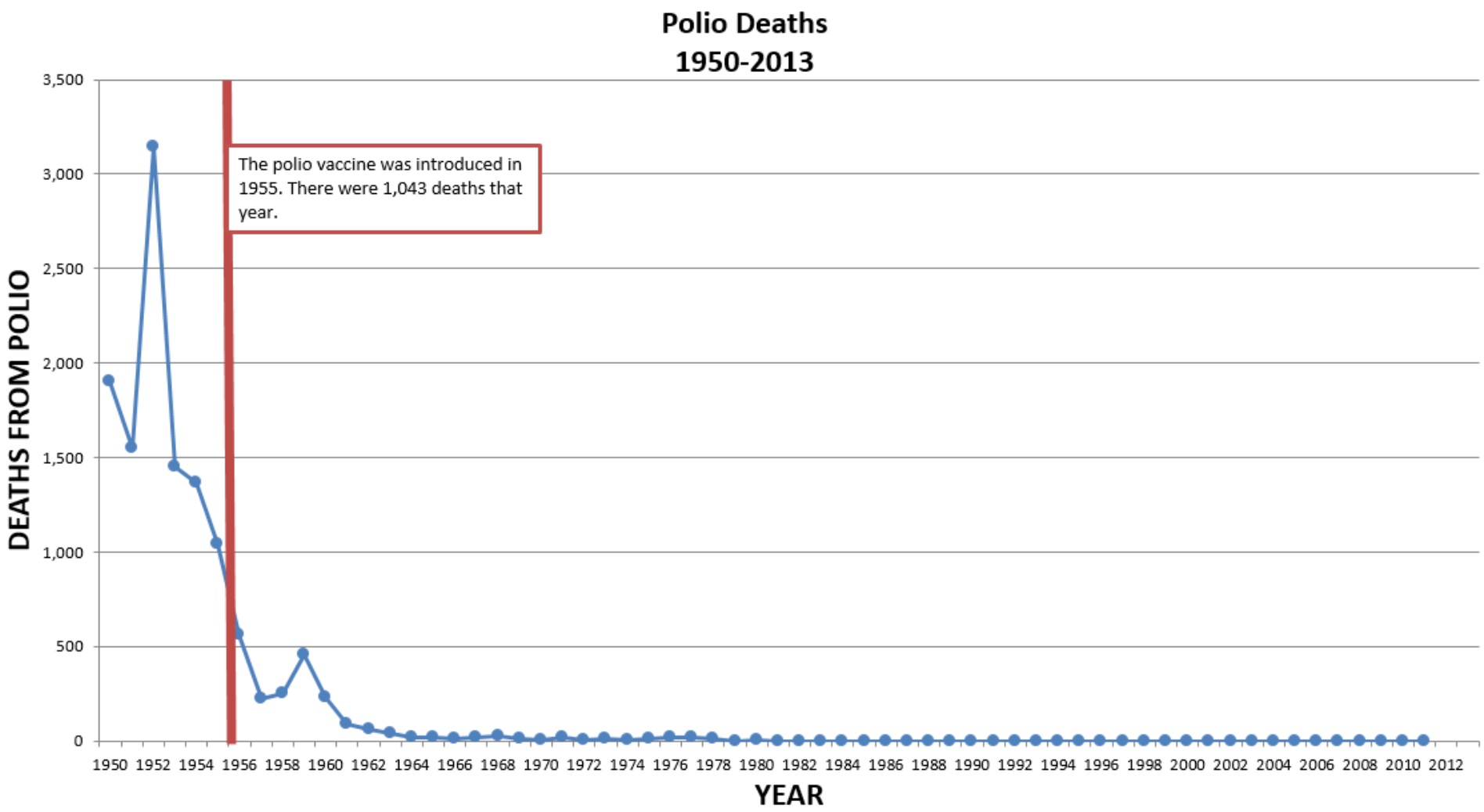
In Italia il vaccino Sabin venne adottato nella primavera del 1964, quando ebbe inizio una campagna di vaccinazione di massa su bambini di 4 mesi e sei anni.
L'effetto fu veramente impressionante, perché già nel II semestre dello stesso anno i casi dichiarati di poliomielite in Italia furono 212 contro i 1800 e i 2300 dello stesso periodo degli anni precedenti

Vaccino orale contro la poliomielite
OPV Oral Vaccine Poliovirus

- <u>Vantaggi:</u>
  - Immunità di lunga durata a livello intestinale
  - Limita la circolazione del virus
  - Poco costoso
  - Puo' essere somministrato anche da personale non medico
- <u>Svantaggi:</u>
  - Richiede specifiche tecniche di conservazione
  - Non adatto a persone con immunodeficienze
  - Instabilità genetica e fenotipica.



Note: 1937-1949 may include non-paralytic polio cases. 1950-1953 includes non-paralytic polio cases.


Polio Deaths
1950-2013
The polio vaccine was introduced in 1955. There were 1,043 deaths that year.
DEATHS FROM POLIO
3,500
3,000
2,500
2,000
1,500
1,000
500
0
1950 1952 1954 1956 1958 1960 1962 1964 1966 1968 1970 1972 1974 1976 1978 1980 1982 1984 1986 1988 1990 1992 1994 1996 1998 2000 2002 2004 2006 2008 2010 2012
YEAR

Effetti collaterali

- ✓ Dal 1954 al 1962 i lotti dell'IPV e dell'OPV sono stati preparati su colture cellulari primarie di scimmia (monkey kidney cells) derivate da scimmie che erano state infettate dal **virus SV40** (live simian papovavirus 40). Questi virus possono causare tumori neuronali nelle scimmie ed alcuni di questi virus anche nell'uomo. Per lungo tempo si è dibattuto se la possibile contaminazione dell'SV40 avesse potuto determinare un incremento dei tumori neuronali nella popolazione vaccinata. Nel 1997 un meeting all'NHI concluse che nessun effetto era misurabile. Dal '62 i lotti di vaccino sono controllati per SV40.

Gli ultimi due casi di poliomelite negli USA sono stati registrati nel **1979** (una persona della comunità degli Amish) e nel Perù nel 1991 (un bambino di 5 anni)

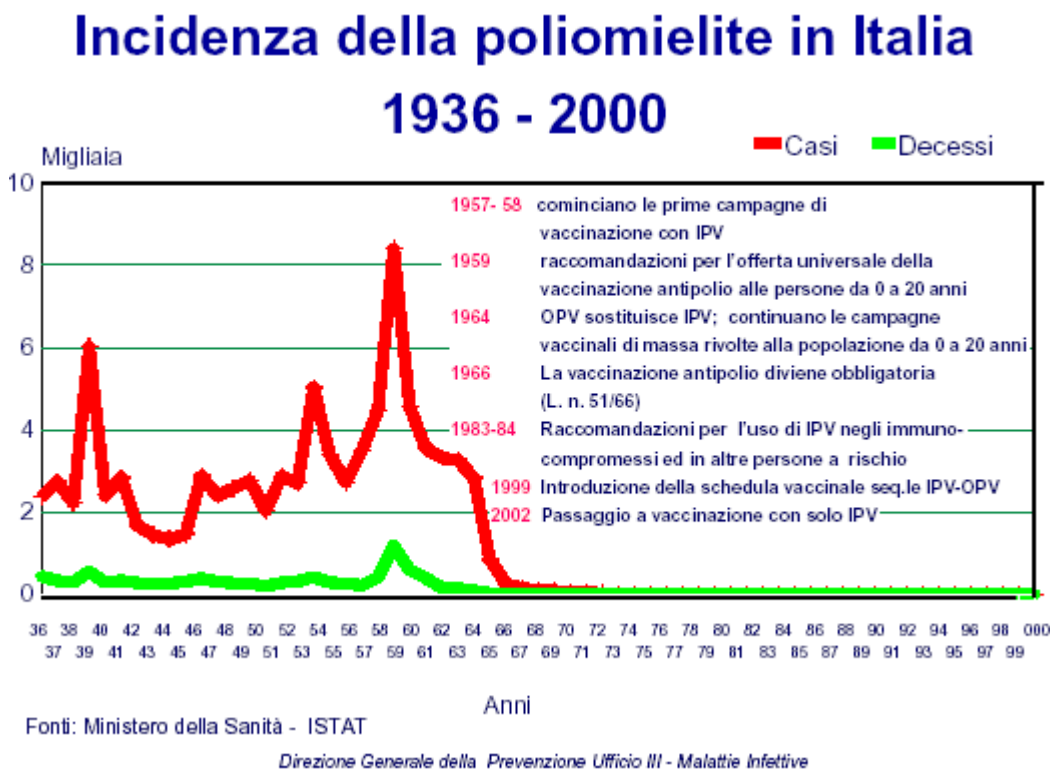
La vaccinazione contro la poliomielite

- L'OMS avviò il **Programma di eradicazione della poliomielite** (Global Polio Eradication Initiative : GPEI)
- www.polioeradication.org

- In Italia la vaccinazione contro la poliomielite è **obbligatoria dal 1966**
- Dal 2002 il vaccino attenuato **è stato sostituito** con un vaccino inattivato più sicuro **(IPV).** Le raccomandazioni dell'OMS sono state di usare gli OPV inattivati.
- In Italia, l'ultimo caso di poliomielite autoctona si è verificato nel **1983**

L'Italia e l' Europa sono state dichiarate polio-free il 21 giugno 2002 a Copenhagen, dall'Oms

Nello stesso anno l'Italia abbandonava completamente il vaccino tipo Sabin per adottare l'immunizzazione di base con quattro somministrazioni di Salk



- Nel mondo I casi di poliovirus selvatico sono diminuiti di oltre il 99% dal 1988, da una stima di 350.000 casi in più di 125 paesi endemici **a 6 casi segnalati nel 2021**.

- Dei 3 ceppi di poliovirus selvatico (tipo 1, tipo 2 e tipo 3), il poliovirus di tipo 2 è stato eradicato nel **1999** e il poliovirus di tipo 3 è stato eradicato nel **2020**.

- L'ultimo caso noto di WPV2 risale al 1999 nel nord dell'India e WPV2 è stato dichiarato debellato dalla Global Certification Commission (GCC) nel 2015.

- Nel 2022, il poliovirus selvatico endemico di tipo 1 rimane in due paesi: **Pakistan** e **Afghanistan**

- **Nel 2022 in Pakistan** sono stati osservati 20 casi di WP1 e 22 in **Afghanistan.**

- l'OMS ha avvertito un possibile rischio per il Malawi ed il Mozambico per le migrazioni dal Pakistan.

PROBLEMATICHE: I CEPPI DERIVATI DAL VACCINO OPV
i cDVPV (circulating Vaccine Derived Polioviruses)

- Nonostante gli indubbi vantaggi dell’OPV ci sono state delle criticità.

- OPV viene escreto nelle feci e, nelle comunità con servizi igienico-sanitari di bassa qualità, ciò significa che può essere diffuso da persona a persona e contribuire effettivamente a proteggere la comunità.

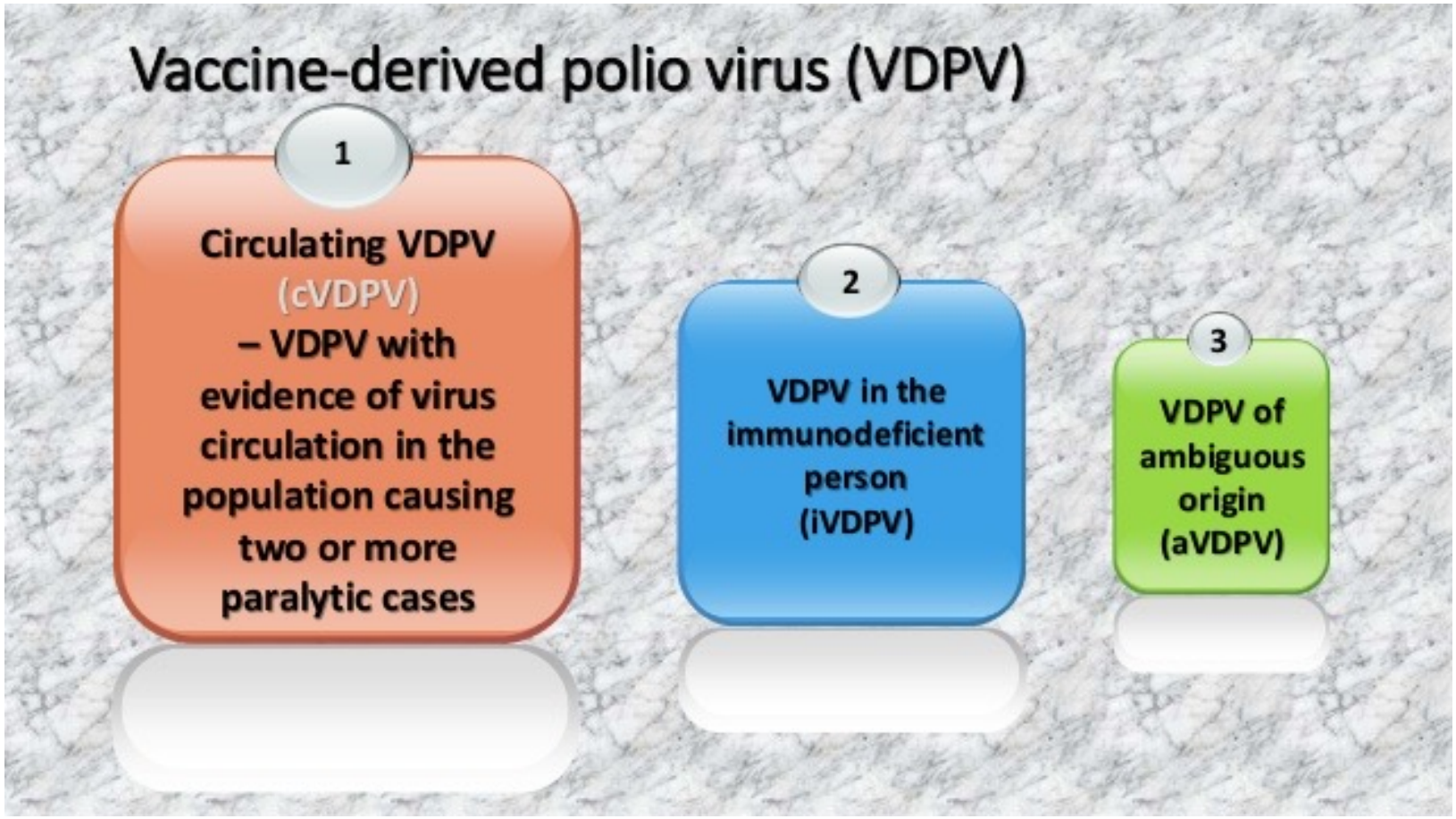
- Tuttavia, nelle comunità con bassi tassi di immunizzazione, poiché il virus si diffonde da un bambino non vaccinato all'altro per un lungo periodo di tempo (spesso nel corso di circa 12-18 mesi), può mutare e assumere una forma che può causare paralisi proprio come il poliovirus selvaggio. Questo poliovirus mutato può quindi diffondersi nelle comunità, portando a cVDPV

https://polioeradication.org/tools-and-library/current-research-areas/vaccine-derived-polioviruses/

http://polioeradication.org/wp-content/uploads/2017/09/GPEI-cVDPV-factsheet_September-2017.pdf

https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/polio/hcp/vaccine-derived-poliovirus-faq.html

VACCINE DERIVED POLIOVIRUS: VDPV



- → **Comparsa di ceppi patogeni derivati dal vaccino VDPV**
- **cVDPV/iVDPV/aVDPV (Vaccine Derived Polioviruses)**

- Ceppi vaccinali derivati dal poliovirus (cVDPV)
- Immunodeficienza relazionabile ai ceppi vaccinali derivati da poliovirus (iVDPV)
- " Ambiguous vaccine-derived poliovirus" (aVDPV).
  - → **VAPP (vaccine-associated paralytic poliomyelitis): un caso per 2,7 milioni di dose somministrate**

- **1. Circulating vaccine-derived poliovirus (cVDPV)**
- il vaccino può essere escreto con le feci dei bambini vaccinati e può divenire circolante nella comunità. Quando c'è l'evidenza della trasmissione da persona a persona i ceppi virali vengono chiamati "circulating vaccine-derived polioviruses" (**cVDPV**).

- Tuttavia quanto più l'incidenza delle immunodeficienze è alta tanto più c'è la possibilità che i virus circolino nella popolazione. Questo aumenta la sopravvivenza di questi virus, la possibilità che mutino o scambino materiale genetico con altri *enterovirus*.
- Se la popolazione è vaccinata non c'è rischio per la circolazione dei virus selvatici e di queste forme attenuate.

2. Immunodeficiency-related vaccine-derived poliovirus (iVDPV)

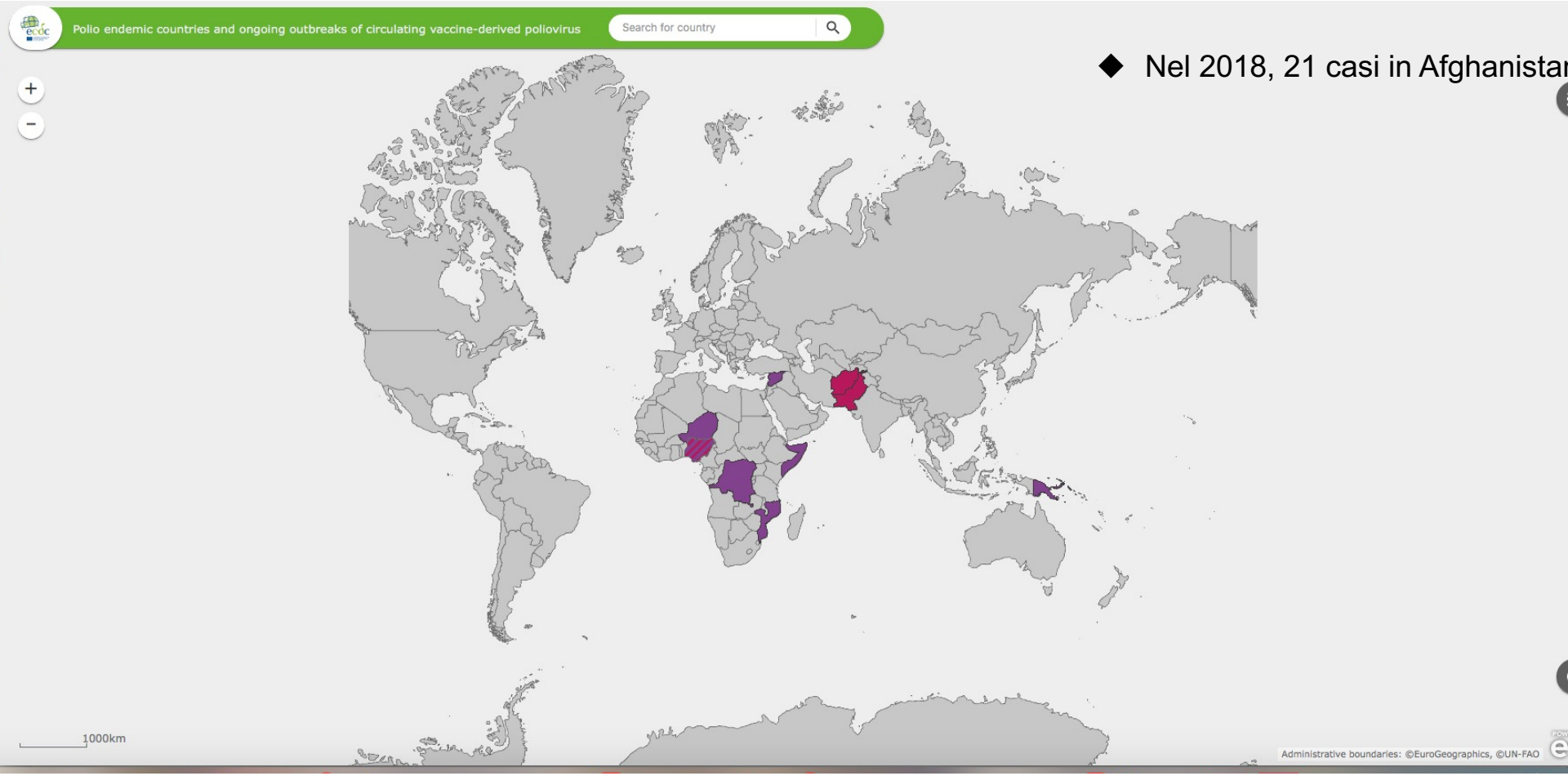
Una replicazione prolungata dei virus derivati dal vaccino è stata osservata in un piccolo numero di persone con disturbi primari di deficienza immunitaria. I disturbi immunitari in questi pazienti sono alla base della loro incapacità di sviluppare una corretta risposta immunitaria. Questo fa si che queste persone non siano in grado di eliminare l'infezione da virus del vaccino intestinale, che di solito è debellata entro sei-otto settimane. Queste persone quindi espellono i iVDPVs per periodi prolungati. Il verificarsi degli iVDPV è molto raro.

Sono stati documentati solo 111 casi in tutto il mondo dal 1962.

Di questi pazienti, la maggior parte ha interrotto l'escrezione degli iVDPV entro sei mesi o è deceduta

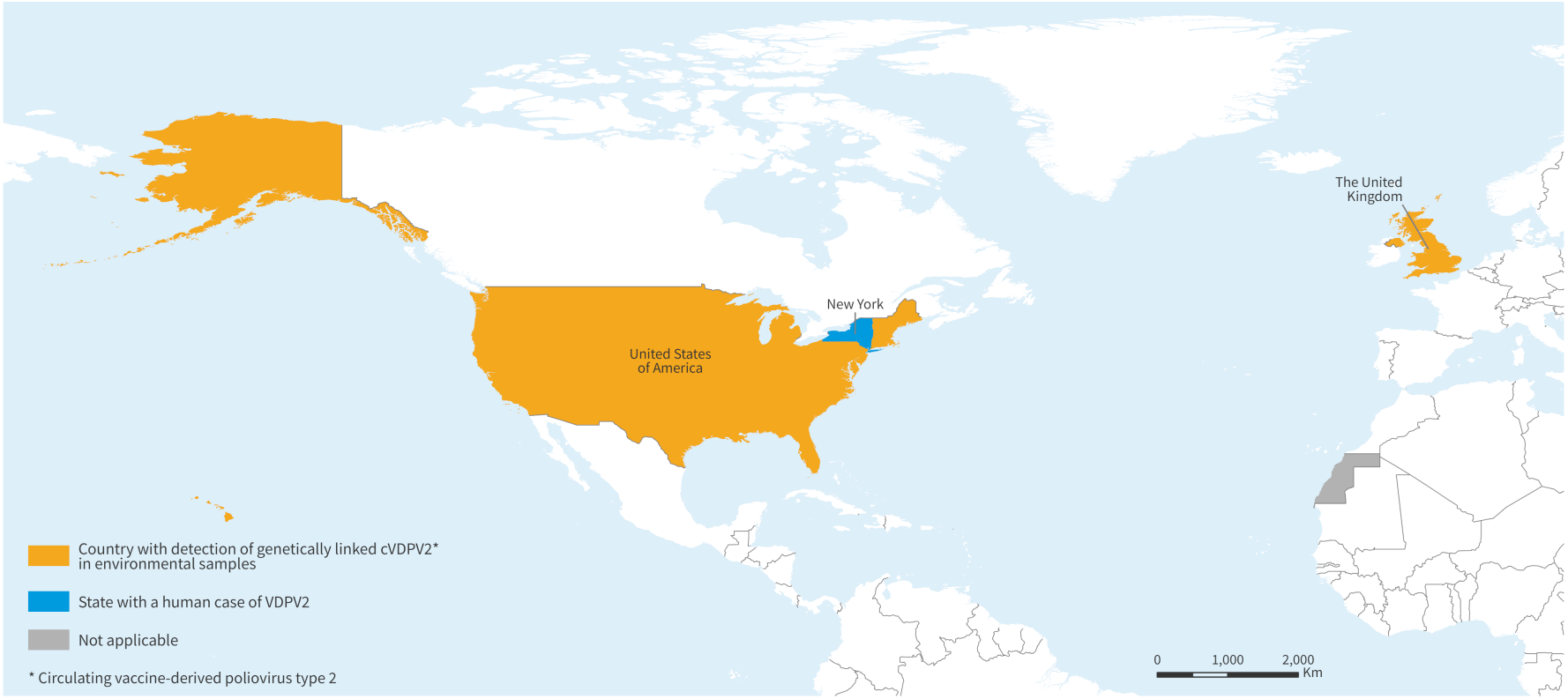
3. **Ambiguous vaccine-derived poliovirus (aVDPV**)

"Ambiguous vaccine-derived polioviruses" (aVDPVs) sono forme derivate dal vaccino del poliovirus che sono state isolate da persone in assenza di immunodeficienze, oppure isolate da liquami, la cui provenienza non è stata accertata.



- Nel 2018, 21 casi in Afghanistan

Situazione al 5 Febbraio 2019; in viola i paesi in cui circolano i cVDPV (Congo, Mozanbico, Niger, Nigeria, Papua Nuova Guinea, Somalia Siyria) ed in rosso il virus endemico (Afghanistan, Pakistan, Nigeria)



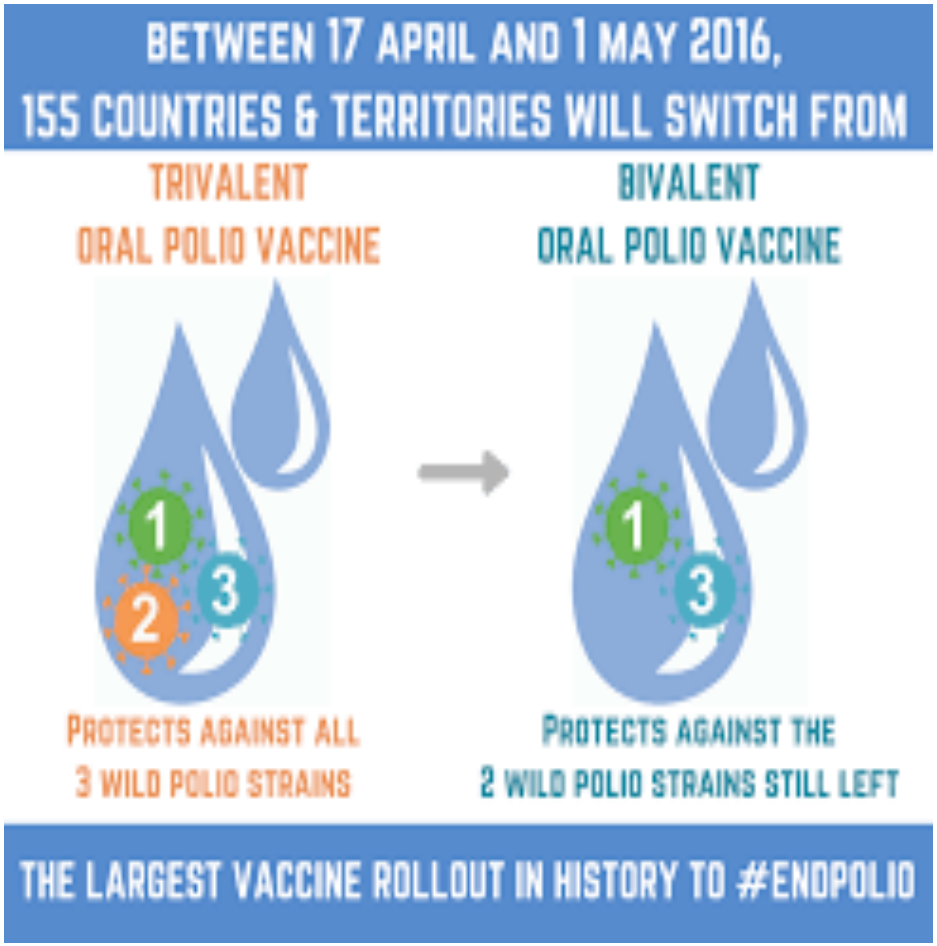
The designations employed and the presentation of the material in this publication do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of WHO concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted and dashed lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.

Data Source: United Kingdom Health Security Agency, United States Centers for Disease Control and Prevention, World Health Organization
Map Production: WHO Health Emergencies Programme
Map Date: 14 September 2022

World Health Organization

© WHO 2022, All rights reserved.

https://polioeradication.org/wp-content/uploads/2022/03/weekly-polio-analyses-cVDPV-20220308.pdf



+ IPV

Il passaggio da tOPV a bOPV è stato associato all'introduzione dell'IPV all'età di 14 settimane. E' stato presupposto che l'IPV possa fornire immunità contro il tipo 2 dopo la rimozione dell'OPV di tipo 2 (OPV2), come raccomandato dallo Strategic Advisory Group of Experts on Immunization (SAGE).

E' stato prospettato che l'introduzione dell'IPV possa contribuire a ridurre i rischi associati al ritiro dell'OPV di tipo 2 e ad accelerare l'eradicazione aumentando l'immunità ai poliovirus di tipo 1 e 3.

E' ora stato introdotto un nuovo OPV2 dove il virus è stato stabilizzato. La sua immunogenicità contro il cVDPV2 è ancora sotto esame.

https://www.who.int/news/item/02-02-2023-statement-of-the-thirty-fourth-polio-ihr-emergency-committee