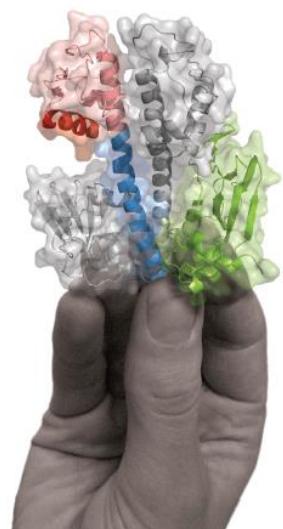




SAPIENZA  
UNIVERSITÀ DI ROMA



la Scienza a portata di mano



## Comunicazione delle Scienze Biomediche

Prof.ssa Cristina Cerboni

### *I vaccini*

Anno Accademico 2025-2026

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

25-26 novembre 2025

3 dicembre 2025



**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, ...

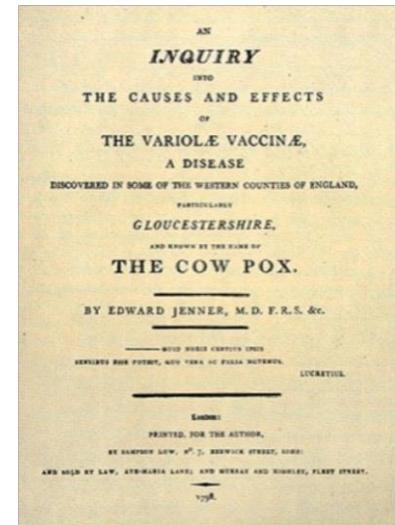
## Edward Jenner



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 il vaiolo bovino conferiva immunità verso il vaiolo umano**.



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

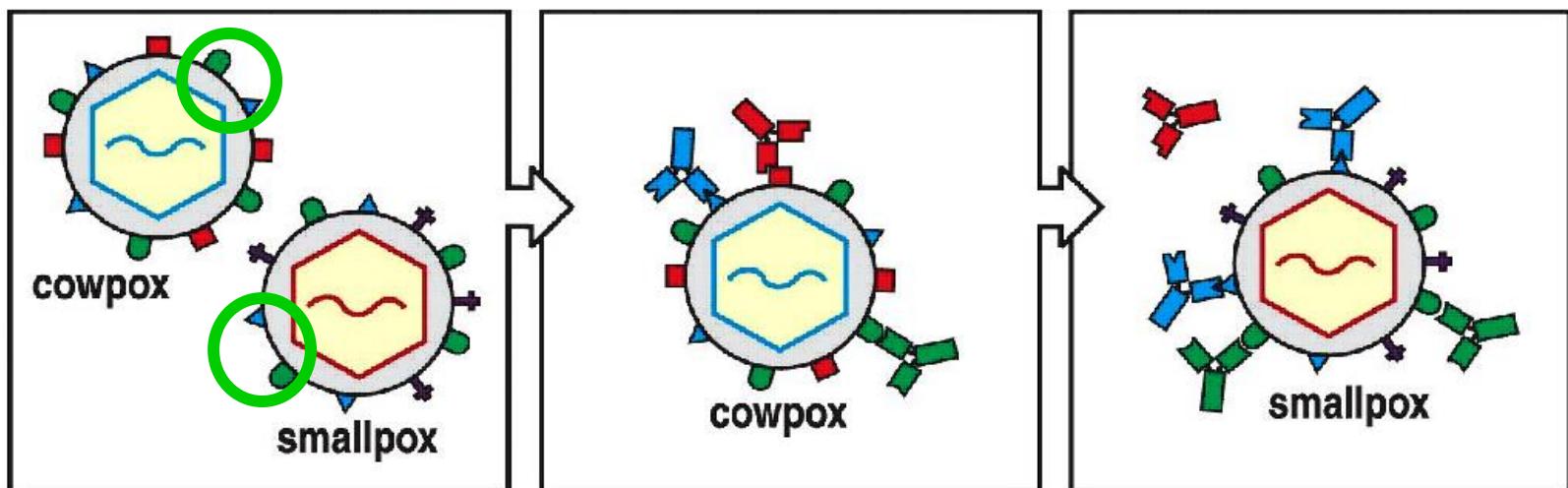


## La vaccinazione con il virus del vaiolo vaccino induce la formazione di anticorpi neutralizzanti diretti contro il virus del vaiolo umano!

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*

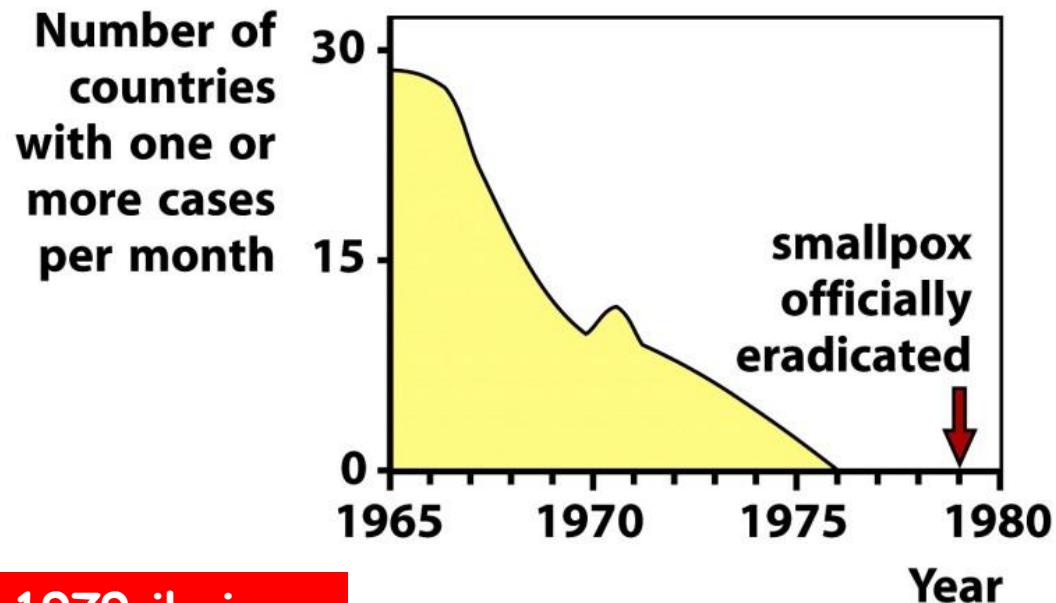
## Vaccinazione: cenni storici



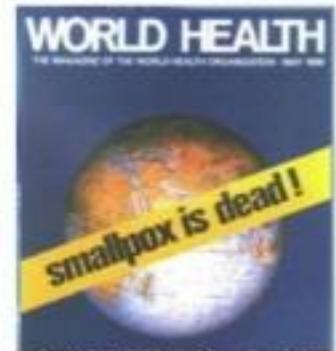
- 1796, **Edward Jenner** sperimentò il vaccino per il vaiolo (induzione di immunità protettiva con l'inoculo di materiale da una pustola di vaiolo bovino anziché umano).
- **Louis Pasteur** (1822-1895) utilizzò la parola *vaccino* in maniera più generale, per preparazioni immunizzanti (es, contro la 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**.



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.

## **Le vaccinazioni disponibili**

# 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
- }
- esavalente**
- tetravalente**
- • Pneumococco (eptavalente)
  - • Meningococco (gruppo B e C)
  - • Rotavirus
  - • Influenza
  - • Papilloma (HPV)

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

**Altre vaccinazioni 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					
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 + V	oppure MPR + V					(5) ****	
Varicella															(6)^
Meningococco C								Men C§		Men ACWY coniugato					(7)
Meningococco B*^		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 <i>Haemophilus influenzae</i> 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



La tabella illustra il calendario delle vaccinazioni nell'età infantile utilizzato in Italia, aggiornato secondo il Piano Nazionale Vaccini 2012-2017.



## CALENDARIO VACCINALE PER ETA' DELLA REGIONE DEL VENETO

VACCINO	SIGLA	NUOVO NATO										BAMBINO		ADOLESCENTE			ADULTO				
		0 mese 61° gg	2° mese 76° gg	2° mese 76° gg	4° mese 121° gg	5° mese 151° gg	6° mese	10° mese	12° mese	13° mese	5 anni	6 anni	11 anni	13 anni	16 anni	18-26 anni	27-59 anni	60-64 anni	65 anni <sup>1</sup>	> 65 anni	
Epatite B	HepB	2																			
Difterite, Tetano, Pertosse, Poliomielite, Epatite B, Haemophilus tipo b <sup>3</sup>	DTaP-HepB-IPV-Hib		1		2			3													
Rotavirus	RV		Ciclo a 2 o 3 dosi <sup>4</sup>																		
Pneumococco coniugato	PCV		1		2			3											1 <sup>5</sup>		
Meningococco B <sup>6</sup>	MenB			1		2			3						1 <sup>7</sup>	2	8	8			
Morbilli, Parotite, Rosolia, Varicella <sup>9</sup>	MMRV o MMR+V							1		2											
Meningococco ACWY	MenACWY							1								1 <sup>10</sup>					
Epatite A <sup>11</sup>	HepA								1												
Difterite, Tetano, Pertosse, Poliomielite	DTaP-IPV o dTaP-IPV									4					5						
Papilloma Virus	HPV											1	2		12		12				
Difterite, Tetano, Pertosse	dTaP																	richiamo ogni 10 anni			
Herpes Zoster	RZV																	1	2		
Influenza <sup>13</sup>	FLU									annuale		annuale							annuale		

Gli anni, i mesi e i giorni di vita si intendono compiuti. **Le vaccinazioni evidenziate in rosso sono obbligatorie (legge n. 119/2017)**

Le raccomandazioni vaccinali per età devono essere integrate con quelle relative alle specifiche condizioni sanitarie, al rischio professionale/comportamentale o per viaggi internazionali.

<sup>1</sup> In occasione della chiamata per i 65 anni di età è raccomandata la verifica dello stato vaccinale generale incluso per il tetano.

<sup>2</sup> Per i natati da madre HBsAg positiva si raccomanda la somministrazione di una dose di vaccino entro le 12-24 ore di vita, in contemporanea con le IG specifiche. La seconda dose di vaccino dovrà essere somministrata a distanza di 4 settimane dalla prima dose, a partire dalla terza dose, dal 61° giorno di vita, seguendo il calendario con il vaccino esavalente.

<sup>3</sup> Ciclo vaccinale applicabile dal 61° giorno di vita fino al 90° giorno di vita (dalle 8 alle 12 settimane di vita), con un intervallo di almeno 8 settimane per la seconda dose e almeno 6 mesi per la dose di richiamo (3<sup>a</sup>dose).

<sup>4</sup> Ciclo vaccinale a 2 o 3 dosi in base al tipo di vaccino utilizzato. Il ciclo di base può essere iniziato a 6 settimane e deve terminare entro le 24 o 32 settimane di vita.

<sup>5</sup> L'offerta va eventualmente integrata con schedula sequenziale (PCV+PPSV) in funzione della tipologia di vaccino PCV utilizzato.

<sup>6</sup> È possibile proporre la vaccinazione anti MenB rispettivamente al 61° e al 121° giorno in co-somministrazione con Esavalente, Rotavirus e Pneumococco.

<sup>7</sup> La chiamata attiva per la vaccinazione anti Men B nell'adolescente avverrà a partire dalla coorte del 2009, includendo in prospettiva futura anche l'eventuale dose di richiamo per i soggetti già immunizzati secondo il calendario del nuovo nato.

<sup>8</sup> L'avvio dell'offerta passiva per la vaccinazione anti Men B per coorti dei natati dal 2008 al 1997 avverrà progressivamente con le modalità previste dalla Pianificazione Regionale approvata ad hoc.

<sup>9</sup> La vaccinazione MPRV al 12° mese di vita può essere somministrata anche come vaccino trivalente MPR+V in presenza di specifiche indicazioni previste dalla "Guida alle Controindicazioni alle Vaccinazioni".

<sup>10</sup> Una dose offerta al compimento del 13° anno di vita sia per gli adolescenti mai vaccinati in precedenza sia ai già immunizzati secondo il calendario del nuovo nato con MenC o MenACWY.

<sup>11</sup> Bambini e adolescenti, da 1 a 16 anni di età, originari da Paesi ad alta endemia per Epatite A che rientrano nel Paesi di origine. La vaccinazione per Epatite A può essere co-somministrata con gli altri vaccini previsti da calendario.

<sup>12</sup> Offerta passiva su richiesta e offerta attiva alle donne 25enni in occasione della prima chiamata allo screening cervicale.

<sup>13</sup> Vaccinazione proposta annualmente secondo la Circolare Ministeriale ponendo particolare attenzione ai soggetti rientranti nelle condizioni e nelle categorie di rischio.

# Il lungo elenco di vaccini disponibili per le malattie infettive nell'uomo

Vaccini disponibili per malattie infettive nell'uomo			
Malattie batteriche	Tipi di vaccini	Malattie virali	Tipi di vaccini
Difterite ( <i>Corynebacterium diphtheriae</i> )	Tossoide	Febbre gialla	Virus attenuato
Tetano ( <i>Clostridium tetani</i> )	Tossoide	Morbillo	Virus attenuato
Pertosse ( <i>Bordetella pertussis</i> )	Batteri uccisi. Vaccino a subunità composto da tossoide della pertosse	Parotite	Virus attenuato
Febbre paratifoide ( <i>Salmonella paratyphi</i> )		Rosolia	Virus attenuato
Tifo epidemico ( <i>Rickettsia prowazekii</i> )	Batteri uccisi	Poliomielite	Virus attenuato (Sabin) o virus ucciso (Salk)
Colera ( <i>Vibrio cholerae</i> )	Batteri uccisi o estratto cellulare	Varicella	Virus attenuato
Peste ( <i>Yersinia pestis</i> )	Batteri uccisi o estratto cellulare	Influenza	Virus inattivato
Tuberculosi ( <i>Mycobacterium tuberculosis</i> )	Ceppo bovino attenuato di <i>Mycobacterium tuberculosis</i> (BCG)	Rabbia	Virus inattivato (umano) Virus attenuato (cani e altri animali) Virus vaccinico vivo ricombinante (animali)
Febbre tifoide ( <i>Salmonella typhi</i> )	Vaccino a subunità polisaccaridiche Vaccino orale vivo attenuato	Epatite A	Vaccino a subunità (antigene dell'epatite ricombinante)
Meningite ( <i>Neisseria meningitidis</i> )	Polisaccaride capsulare purificato	Epatite B	Vaccino a subunità (antigene dell'epatite ricombinante)
Polmonite batterica ( <i>Streptococcus pneumoniae</i> )	Polisaccaride capsulare purificato Polisaccaride coniugato a proteina	Papillomavirus umano	Vaccino a subunità (proteine di rivestimento del virus)
Meningite ( <i>Haemophilus influenzae</i> )	Polisaccaride di <i>H. influenzae</i> coniugato a proteina	Rotavirus	Virus attenuato Virus vivo ricombinante

## ... e vaccini non ancora disponibili!

### *VIRAL*

*HIV*  
*Cytomegalovirus*  
*Herpes simplex*

*Genital herpes*  
*HCV*  
*Parainfluenza*  
*Respiratory syncytial virus*  
*Rotavirus*  
*Ebola virus*  
*Zika virus*

### *BACTERIAL*

*Leprosis*  
*Gonorrhea*  
*Urinary infections*

*Enterotoxigenic E. Coli*  
*Streptococcus pyogenes*  
*Streptococcus mutans*  
*Streptococcus agalactiae*  
*Pseudomonas*  
*Shigella*

### *PARASITIC*

*Ascaris*  
*Malaria*

*Schistosomes*  
*Hookworm*  
*Trichuris*  
*Filarias*  
*Giardia*  
*Leishmania*

# 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)

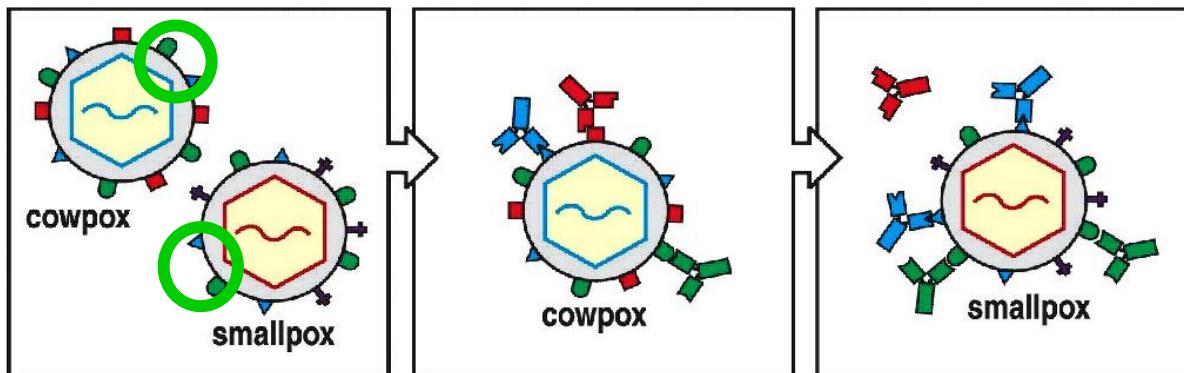


### Generazione del vaccino con virus attenuato

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

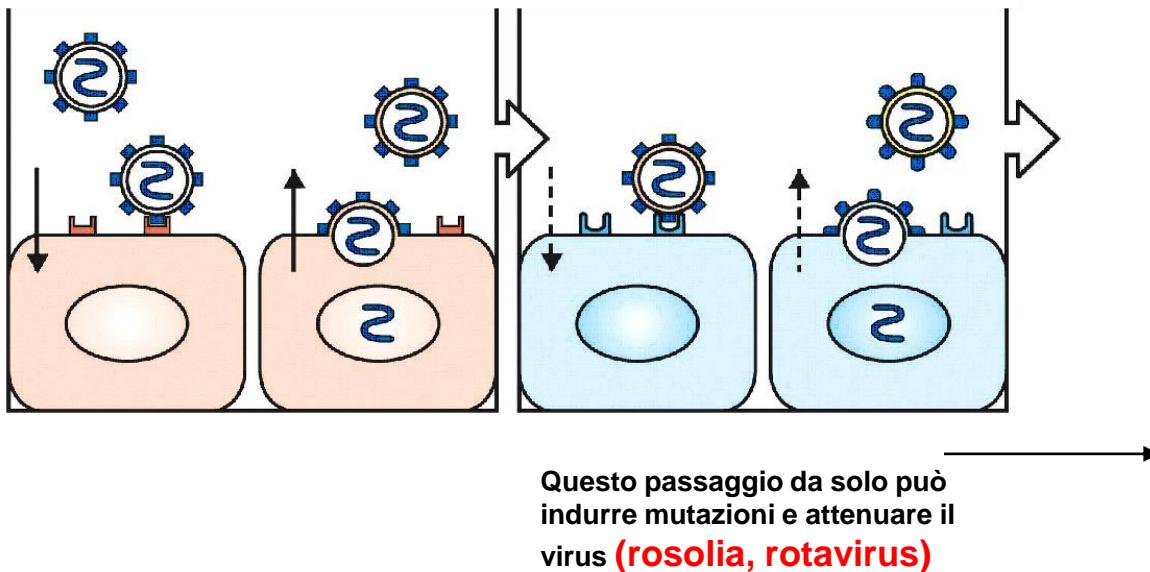
La vaccinazione con il virus del vaiolo vaccino induce la formazione di anticorpi neutralizzanti diretti contro il virus del vaiolo umano!

## 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.

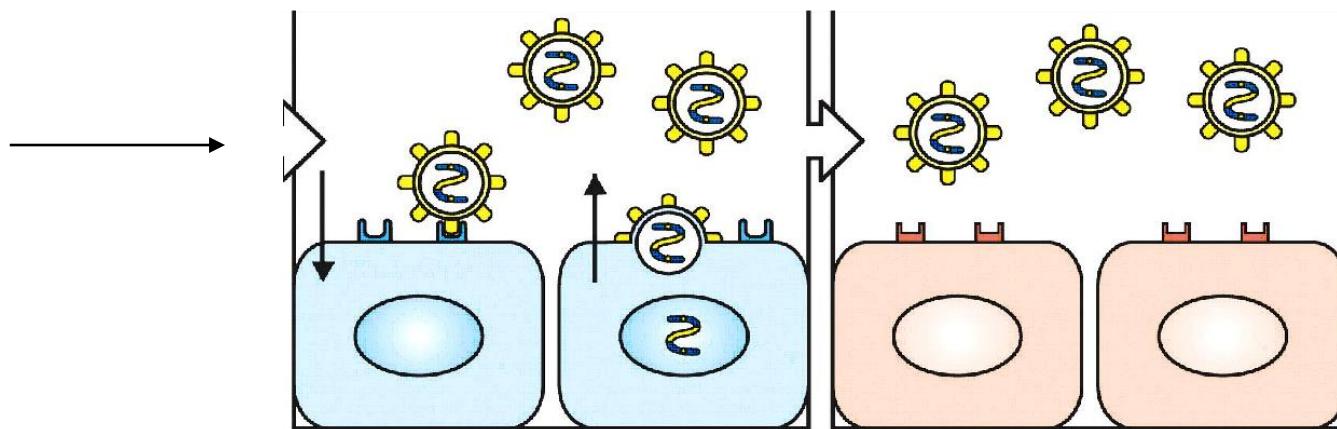


## 1. Alcuni esempi di: vaccini attenuati (vivi, interi)

### Generazione del vaccino con virus attenuato

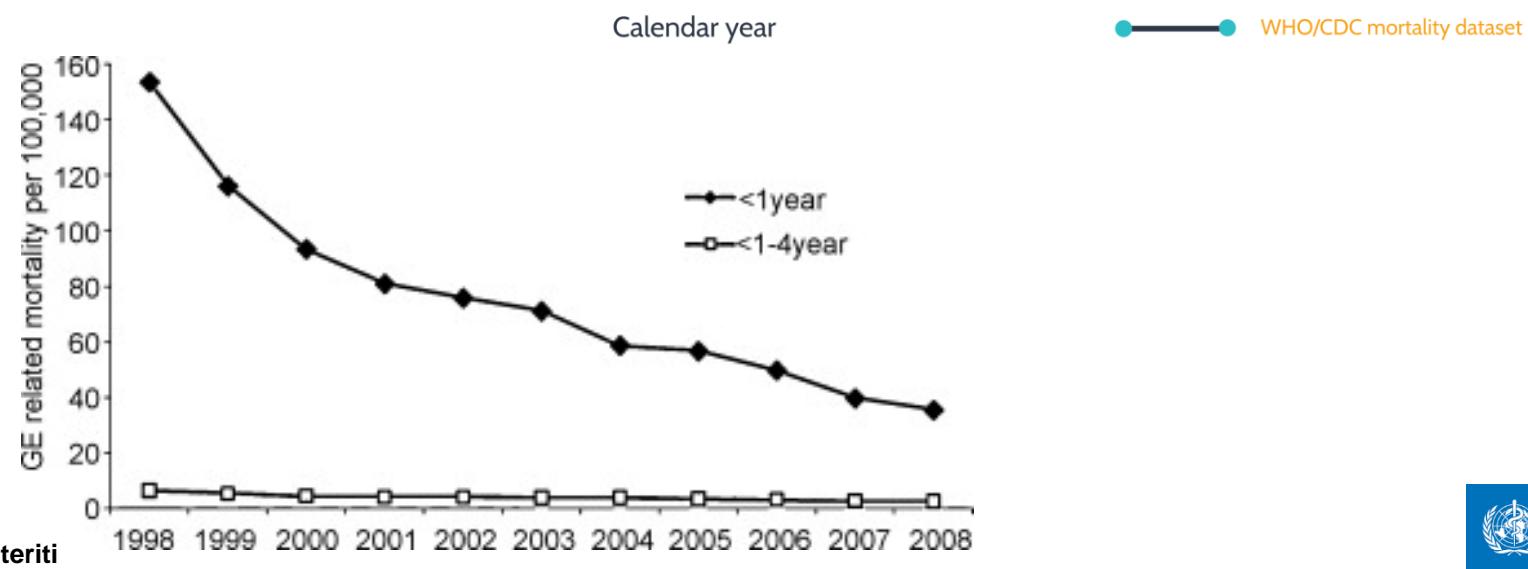
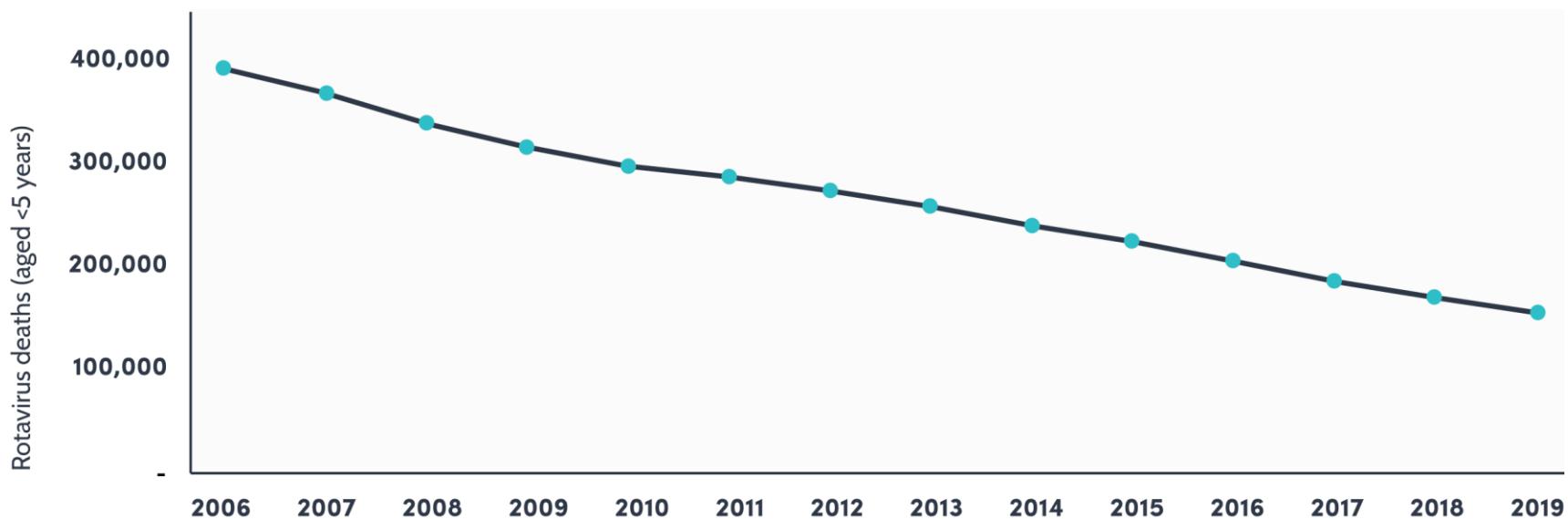
Il virus subisce molte mutazioni che gli permettono di “adattarsi” e di crescere bene nelle cellule di scimmia.

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)

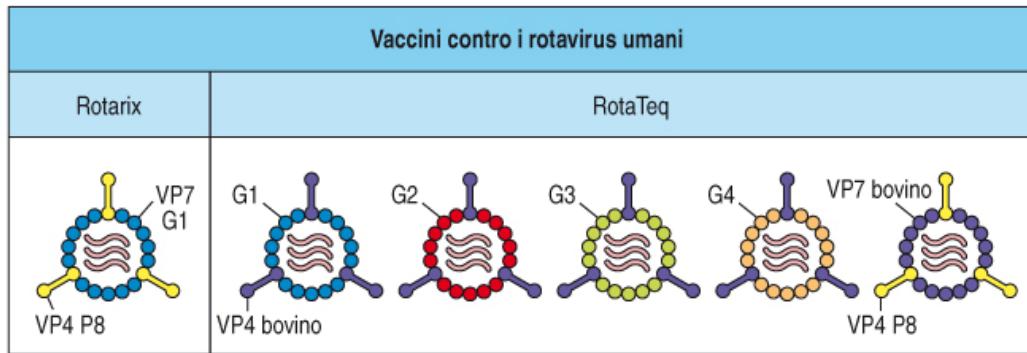
### Il rotavirus



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

### I vaccini contro l'infezione da rotavirus

- Il rotavirus è un virus responsabile di una grave forma di diarrea infantile.
- Il genoma è costituito da RNA (11 molecole di dsRNA che si riassortiscono generando numerose varianti del virus).
- 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 e VP7 (varianti P8 e G1).

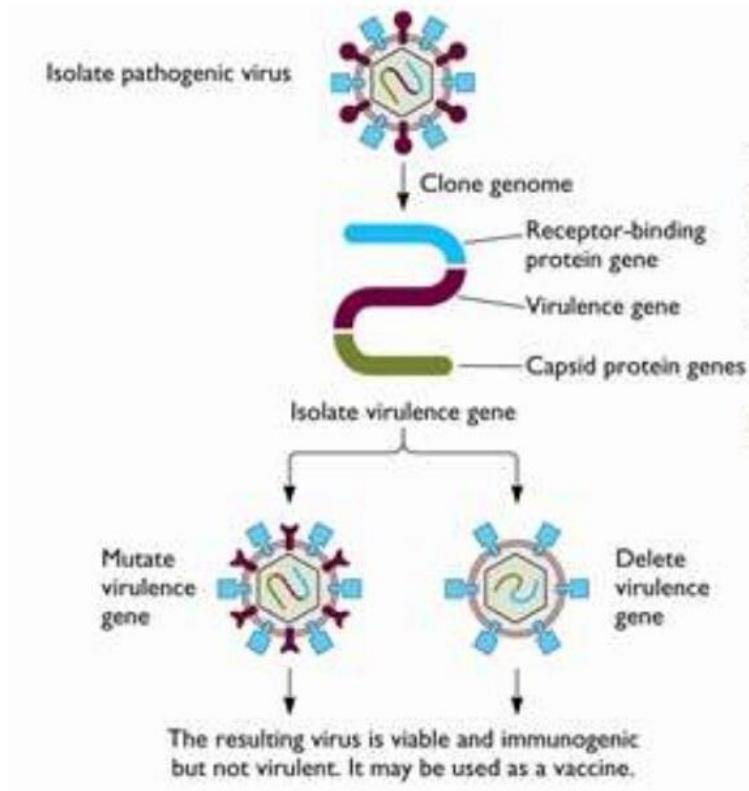
Il vaccino RotaTeq segue la tradizione jenneriana (miscela di cinque ceppi di rotavirus bovino che non provocano malattia nell'uomo). Ogni ceppo è stato ingegnerizzato per esprimere una differente variante comune delle glicoproteine VP4 o VP7 del virus umano

Entrambi vengono somministrati oralmente e danno una protezione dell'85-98%.

## 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.**

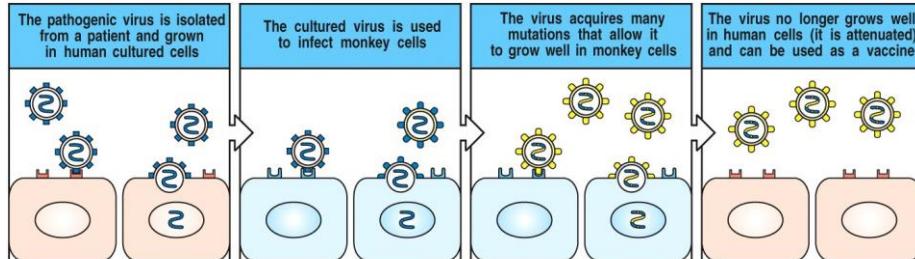


1. Isolate virus
2. Clone genome
3. Isolate virulence gene
4. Mutate or delete virulence gene
5. Resulting virus is
  - Viable
  - Immunogenic
  - Not virulent
  - Can be used as a vaccine

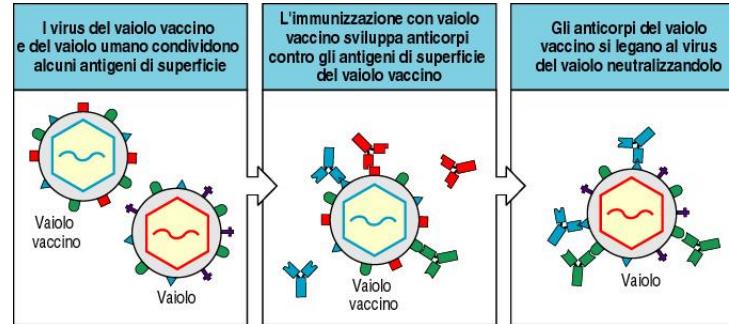
Più di 2000 genomi batterici e virali sequenziati negli ultimi anni!

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

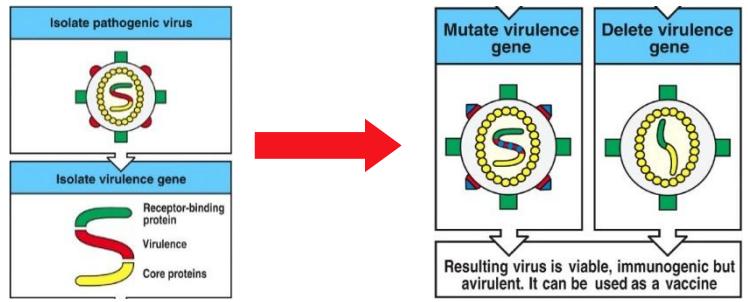
## 1. Crescita in specie diverse



## 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).

Next goal of WHO:  
eradication of poliovirus

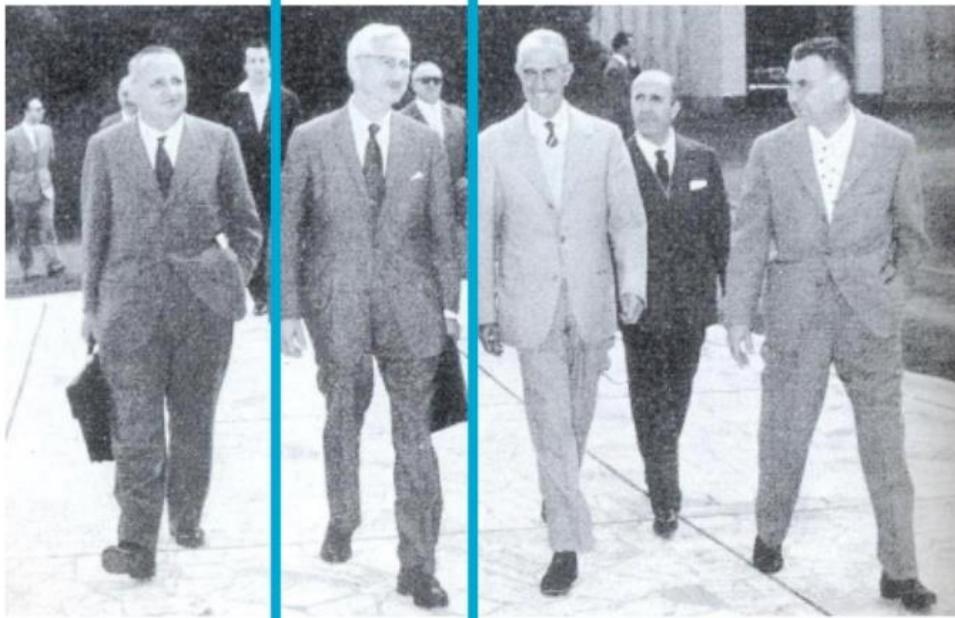


# 1955: Il vaccino Salk anti-poliomelrite



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



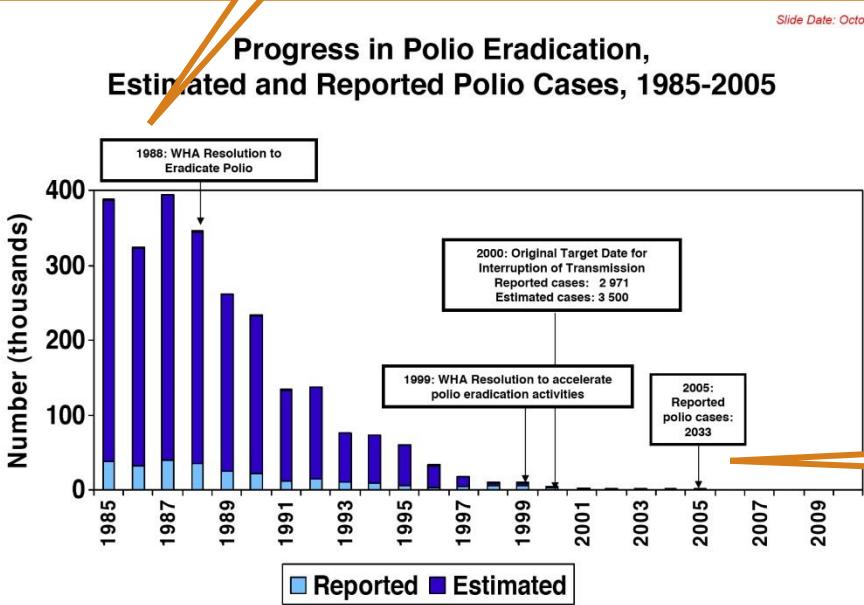
Dopo i test negli animali Sabin sperimenterà il vaccino antipolio su se stesso, sul collega Alvarez e su un tecnico di nome Haydy. «Tre emarginati: un ebreo, un messicano e un negro» commenterà Sabin stesso, a proposito di quelle prime tre cavie umane, in un'intervista rilasciata anni dopo.

# Next goal of WHO: eradication of poliovirus



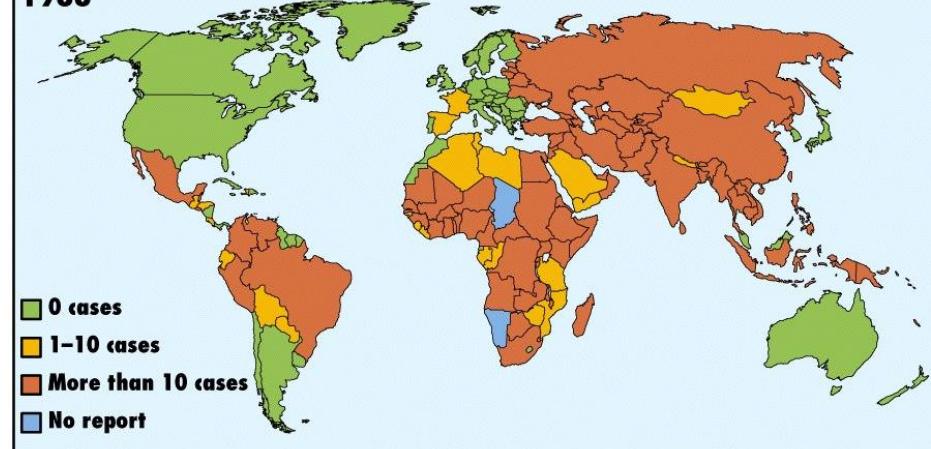
1988; resolution to  
eradicate polio

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

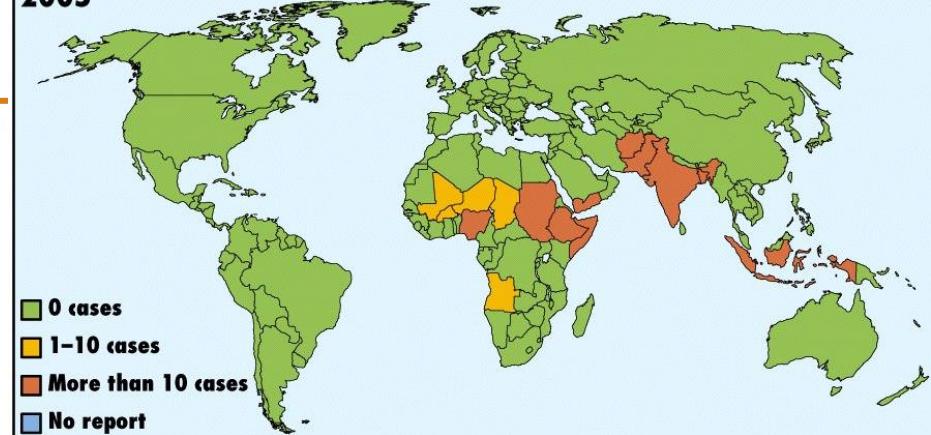


Reported polio cases

1988



2005

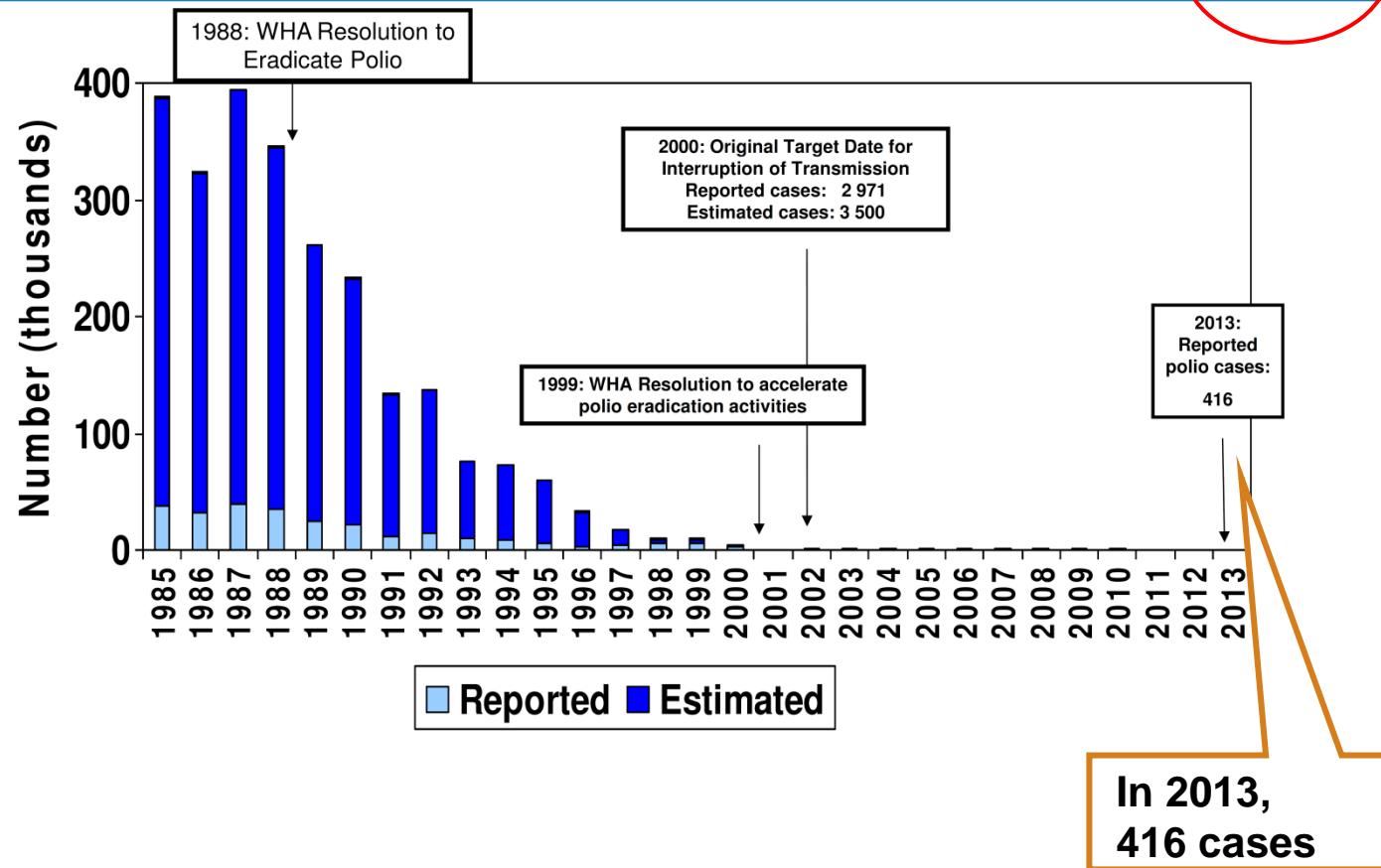


In 2005, there were  
2033 reported polio  
cases





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





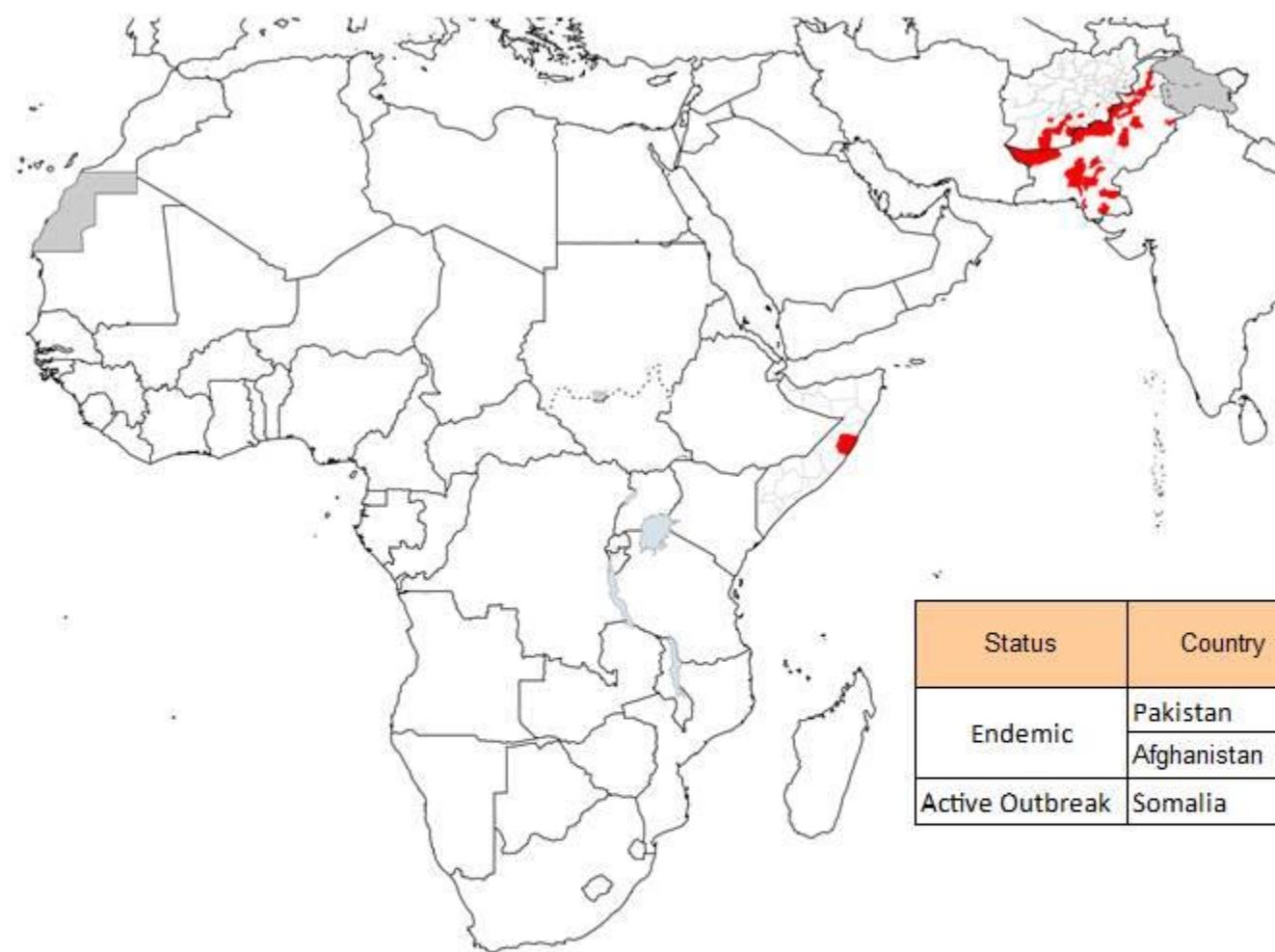
## 1988

- 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

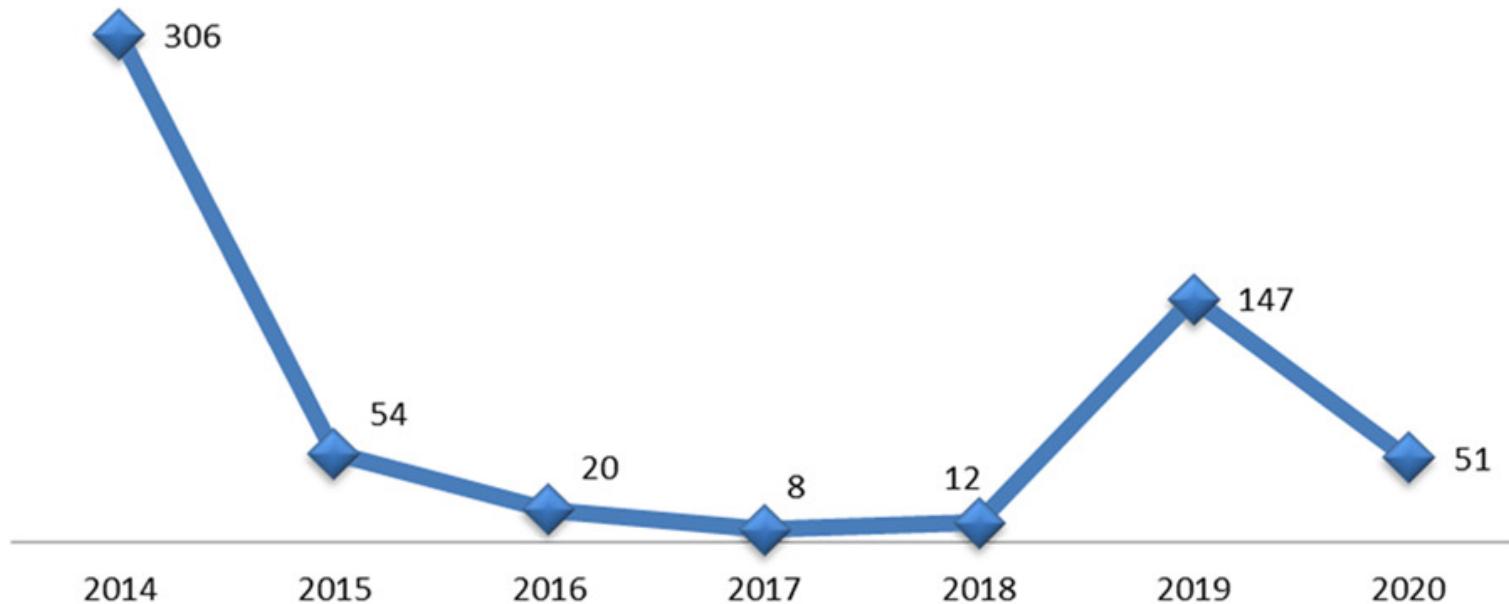
■ Poliovirus type 1

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

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

## Situation of Polio in Pakistan

Polio Cases







Jonas Salk (1914-1995)



Albert B. Sabin (1906-1993)

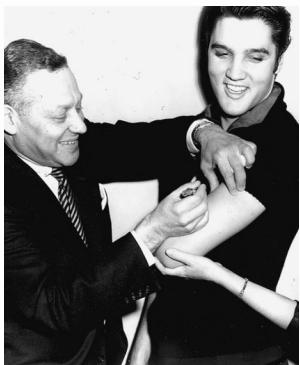
# POLIO VACCINES

## SALK (1954)



- injected

- can't infect cells → IgG $\gamma\gamma\gamma$



## SABIN (1961)

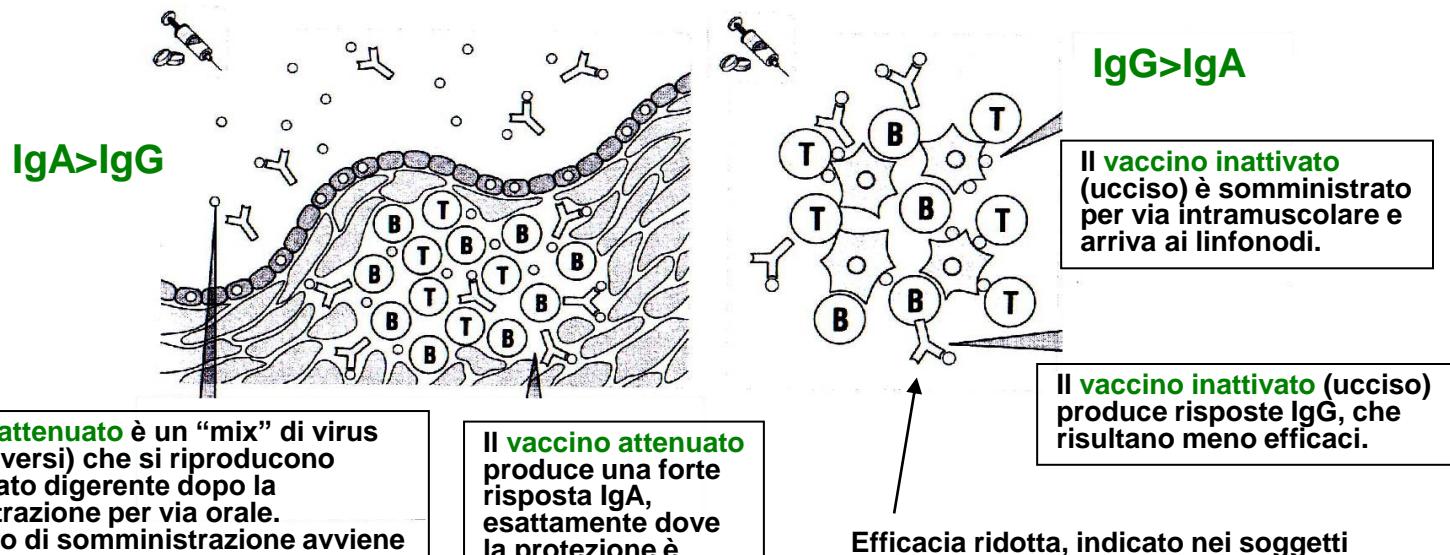


- given orally "gut immunity"

- can infect cells → IgA $\gamma\gamma\gamma$   
IgG $\gamma\gamma\gamma$



## Confronto tra vaccino anti-Polio attenuato o inattivato



Sabin

(vaccino antipolio orale trivalente, OPV)

Salk

(vaccino antipolio inattivato, IPV)

## 1/2. Alcuni esempi di: vaccini attenuati o inattivati

### 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.



Quale si somministra in Italia?

# Confronto tra vaccini attenuati e inattivati

## Vaccini attenuati (vivi)

## Vaccini inattivati (uccisi)

Produzione	Selezione di microrganismi avirulent: 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**

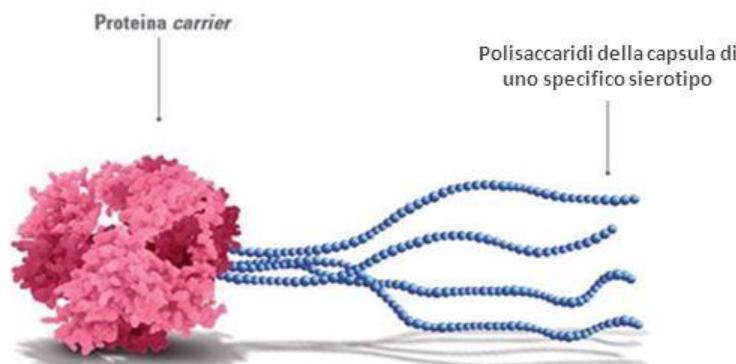
# Alcuni tipi di vaccini per patogeni comuni

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 adiuвante 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



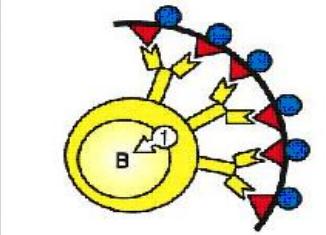
### 3a. Alcuni esempi di vaccini coniugati

## A cosa servono i vaccini coniugati?

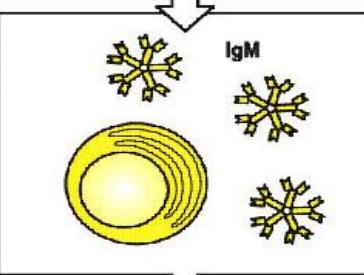
I bambini al di sotto di 1-2 anni producono una risposta debole ad antigeni non proteici e polimerici (es. polisaccaridi complessi). Questi antigeni sono comuni ai batteri capsulati ma mancano di “epitopi T” (antigeni T-indipendenti).

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



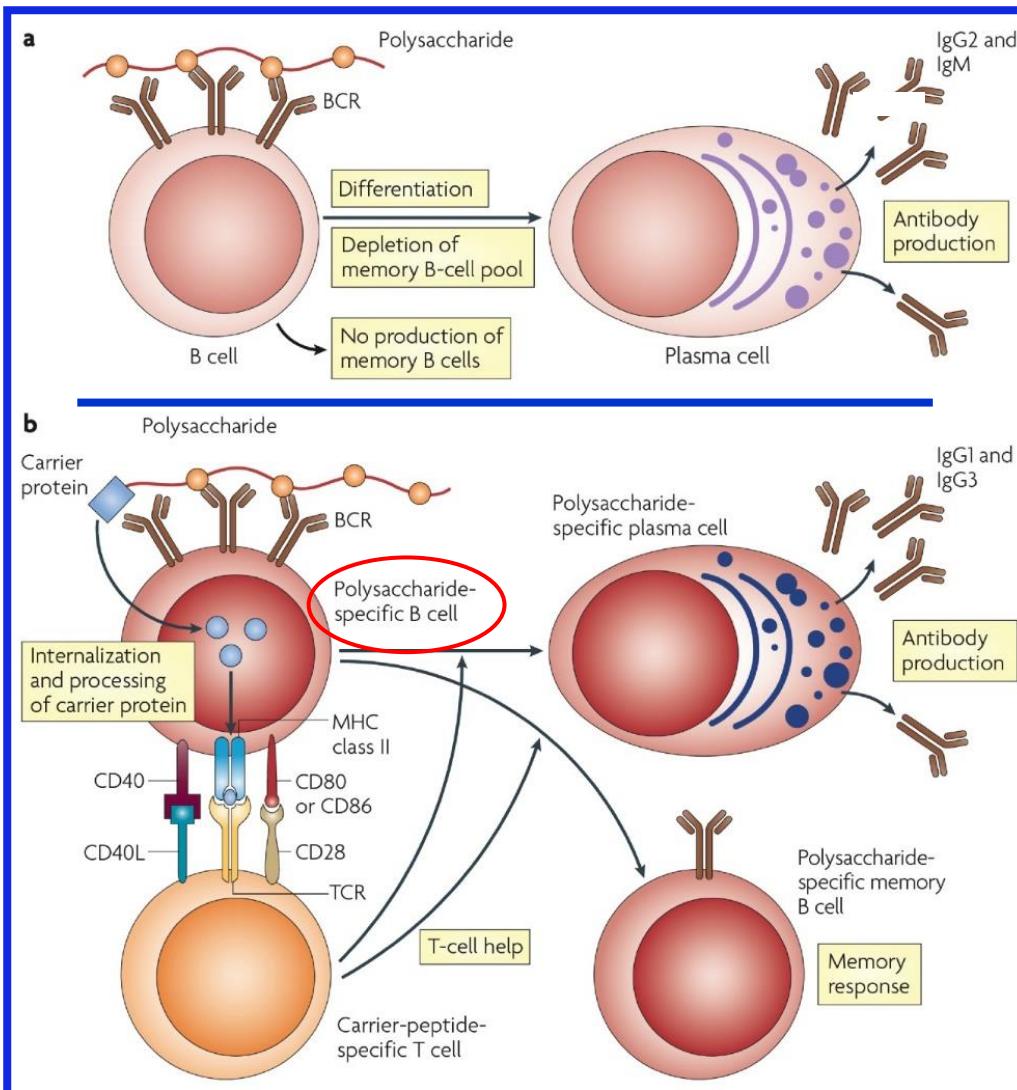
Batteri capsulati:  
meningococco (*Neisseria meningitidis*),  
pneumococco (*Streptococcus pneumoniae*),  
salmonelle,  
*E. coli*,  
*Haemophilus influenzae*,  
ecc.



### 3a. Alcuni esempi di vaccini coniugati

## Vaccini coniugati

Senza T helper!



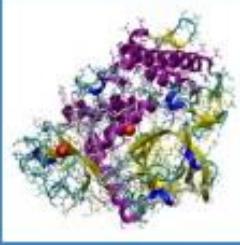
Bassa affinità, per lo più IgM ad emivita breve

Con T helper!

Alta affinità, per lo più IgG ad emivita lunga

Pneumococco (*Streptococcus pneumoniae*)  
Meningococco (*Neisseria meningitidis*)  
Hib (*Haemophilus influenzae*)

## Le protéine 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> <li>140 kD</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> <li>63 kD</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> <li>63 kD</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> <li>37 kD</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> <li>42 kD</li> </ul>

### 3a. Alcuni esempi di vaccini coniugati

## La meningite (*Neisseria m.*)

- Tra gli agenti batterici che causano la meningite il più temuto è *Neisseria meningitidis* (meningocco), oltre a *Streptococcus pneumoniae* (pneumococco) e *Haemophilus influenzae*.
- Del meningocco esistono diversi sierogruppi: A, B, C, Y, W135, X.
- Il più aggressivo è il meningocco 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 meningocco, 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-meningocco**:
  - il **vaccino coniugato** contro il meningocco 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 meningocco di sierogruppo B.



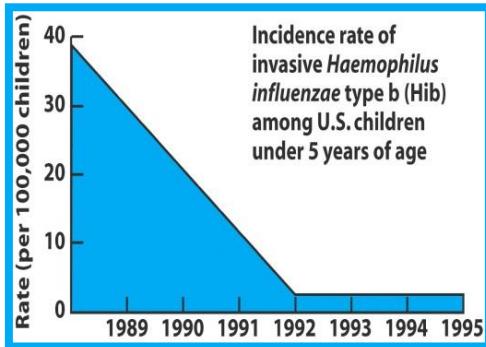
L'ISTITUTO SUPERIORE DI SANITA'

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 tosseido tetanico (TT), che funziona da adiuvante aumentando l'immunogenicità del polisaccaride.
- Poiché il tosseido 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 <i>Clostridium tetani</i>
• Inactivated with formalin
• Purified with ammonium sulfate and filter sterilized prior to conjugation process
• 140 kD

# Alcuni tipi di vaccini per patogeni comuni

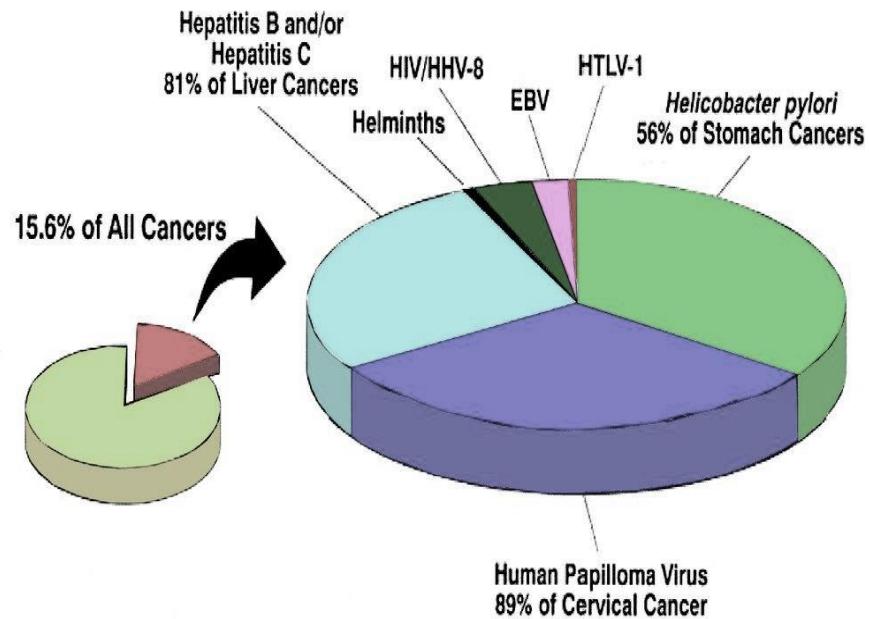
- 1. Vaccini attenuati (vivi, interi):** immunogenici, ma non patogenici. Stimolano sia la risposta innata che adattativa (sia umorale che cellulo-mediata). Ci sono alcuni rischi di reversione della mutazione attenuante, Una singola dose non è sufficiente per un'immunità duratura: necessità di un richiamo. 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 adiuvente naturale. Es., HBV, HPV.

# ANTI-TUMOR IMMUNIZATION



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

Infectious causes  
of cancer!

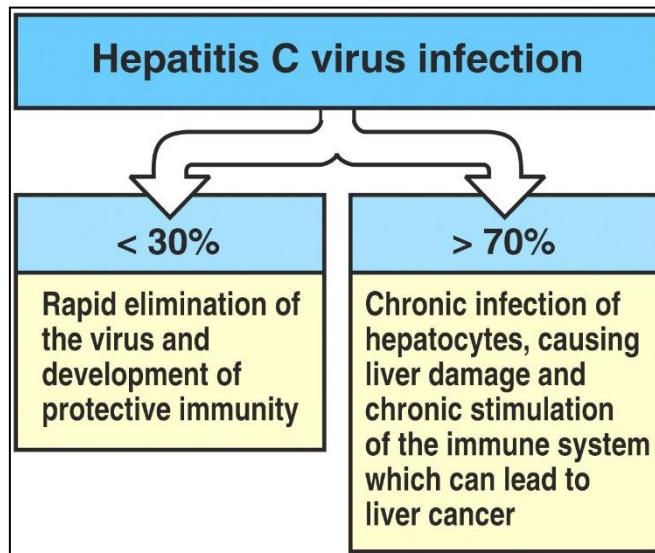


**Circa il 15%  
dei tumori  
sono causati  
da infezioni  
virali**

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

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

## Vaccino a subunità



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

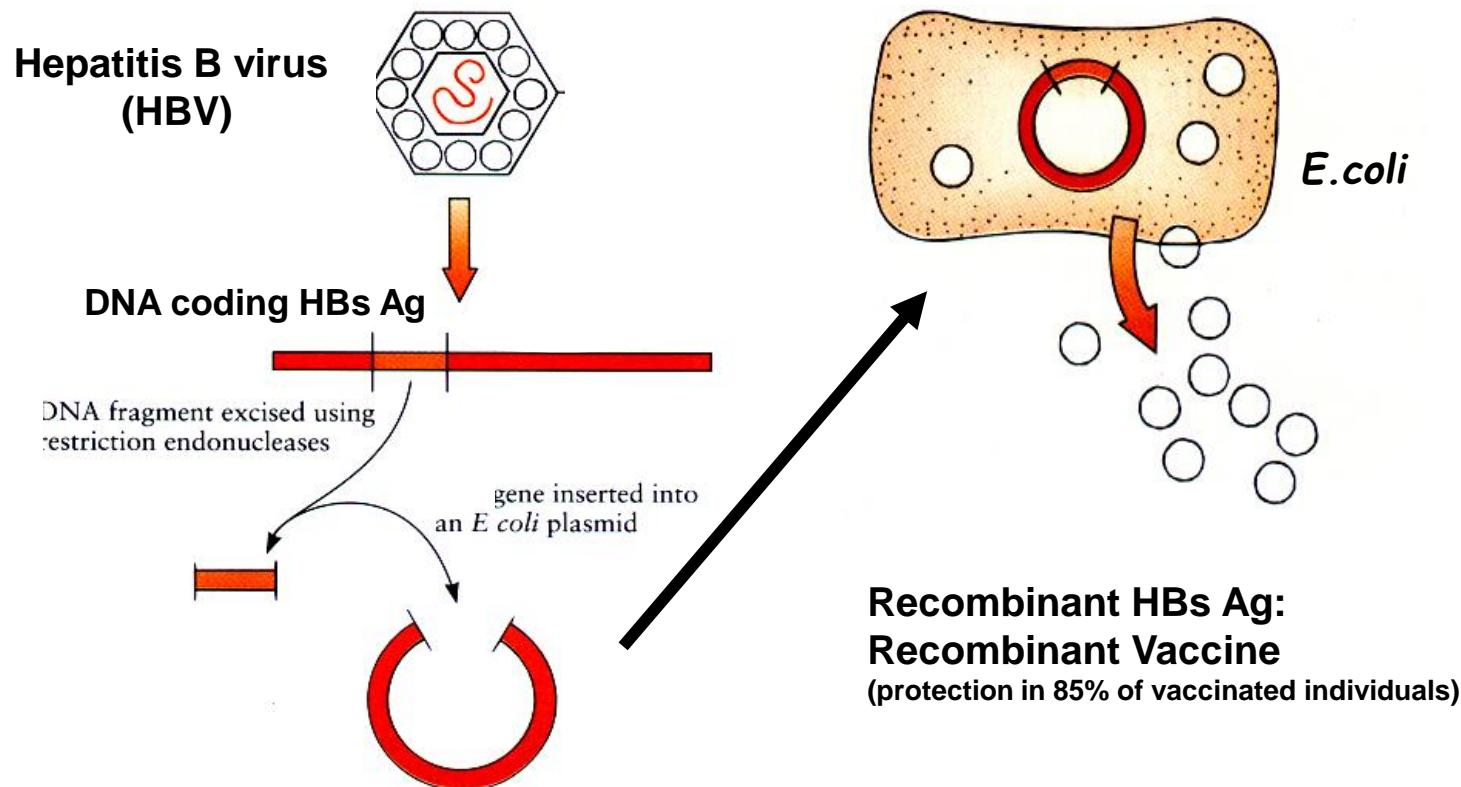
E' invece disponibile un vaccino efficace contro HBV. Il virus non è facilmente coltivabile in laboratorio, ma l'antigene di superficie HBsAg può essere espresso come proteina ricombinante, purificato, e usato come immunogeno.  
**Buona efficacia!**

*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

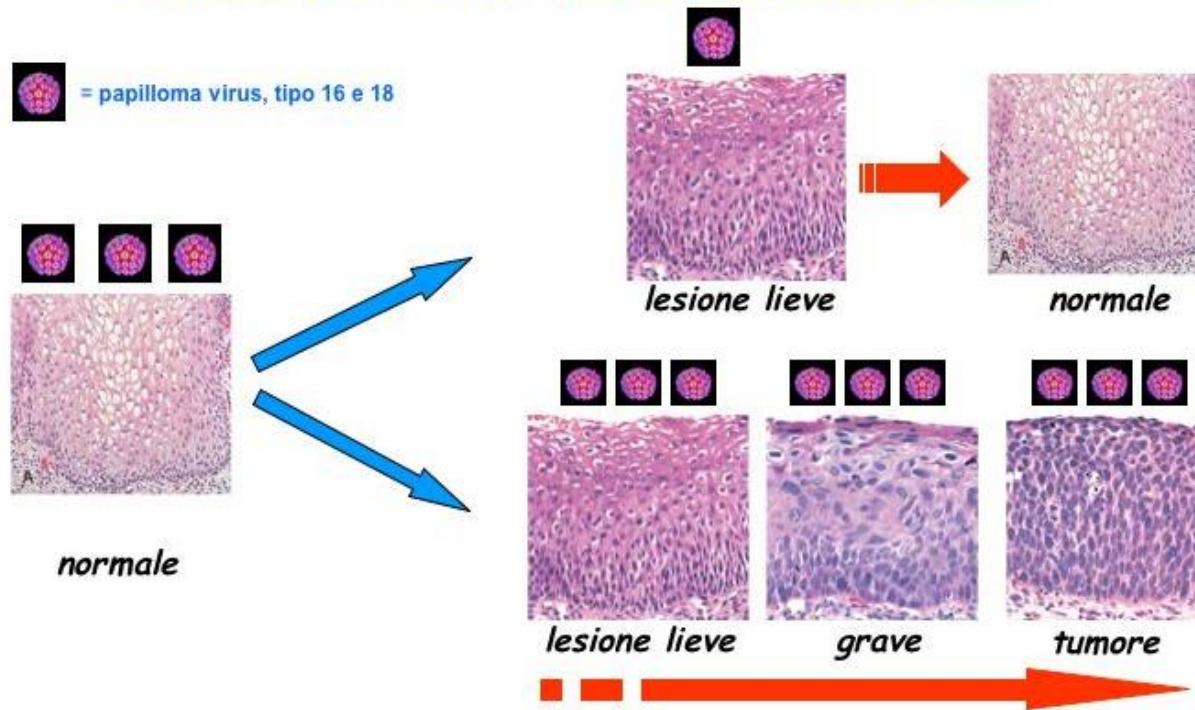


**HBsAg:** Antigene di superficie del virus dell'epatite B

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

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

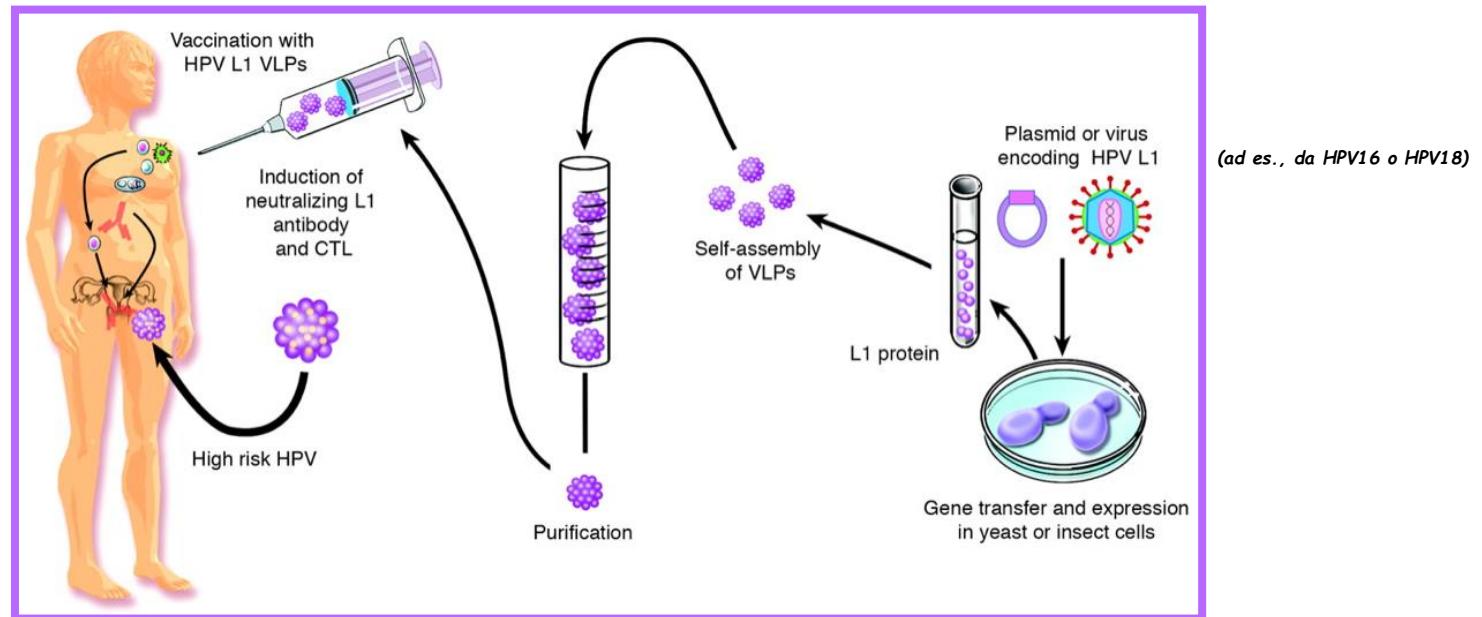
Fattore eziologico due forme del **papilloma virus**, tipo 16 e 18, responsabili del 70% dei tumori della cervice uterina



#### 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 100 ceppi virali alcuni dei quali, tra cui il ceppo 16 e 18, hanno un elevato potere trasformante (ceppi oncogeni o *high-risk*). Anche i ceppi 31, 33, 45, 52 e 58 hanno potere trasformante.
- I ceppi *high-risk* sono responsabili dell'85% dei tumori della cervice uterina (Fonte: AIFA/EMA)
- Il 99% dei tumori della cervice uterina sono HPV+.



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

I vaccini possono prevenire la trasformazione neoplastica indotta da virus

Virus del papilloma



### La ricerca che cura

Nel nostro Paese sono disponibili tre tipi di vaccini anti-HPV:

- **Bivalente (CERVARIX):** 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 Papillomavirus umano di tipo 16 20 microgrammi

Proteina L1 del Papillomavirus umano di tipo 18 20 microgrammi

- **Quadrivalente (GARDASIL):** contenente - oltre ai sierotipi 16 e 18 - anche il 6 e l'11 (responsabili di oltre il 90% dei condilomi ano-genitali). 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

- **Nonavalente (GARDASIL 9):** Protegge da un numero maggiore di tipi di HPV, includendo quelli del vaccino quadrivalente (6, 11, 16, 18) e aggiungendo altri cinque tipi ad alto rischio oncogeno (31, 33, 45, 52, 58).

## 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.

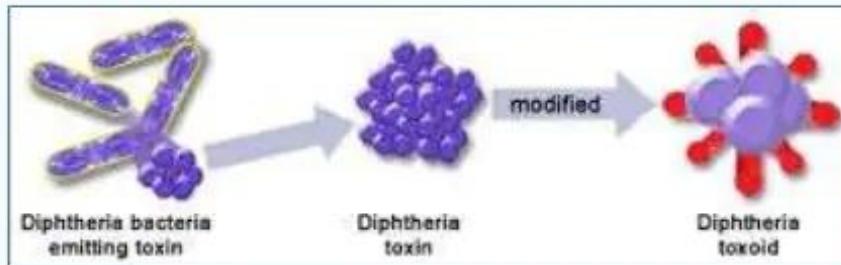


Fig: Modification of toxin to toxoid

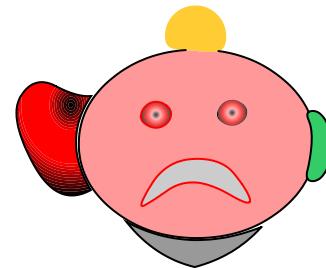
(Ref: Kuby, www2a.cdc.gov)

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

### Vaccini a base di esotossine batteriche

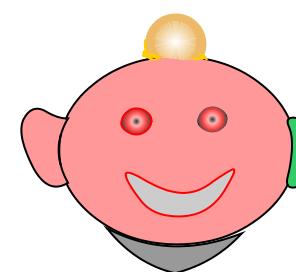
Modificazione della tossina in tosseide

Tossina



modificazione  
chimica

Tossoide



composti tossici

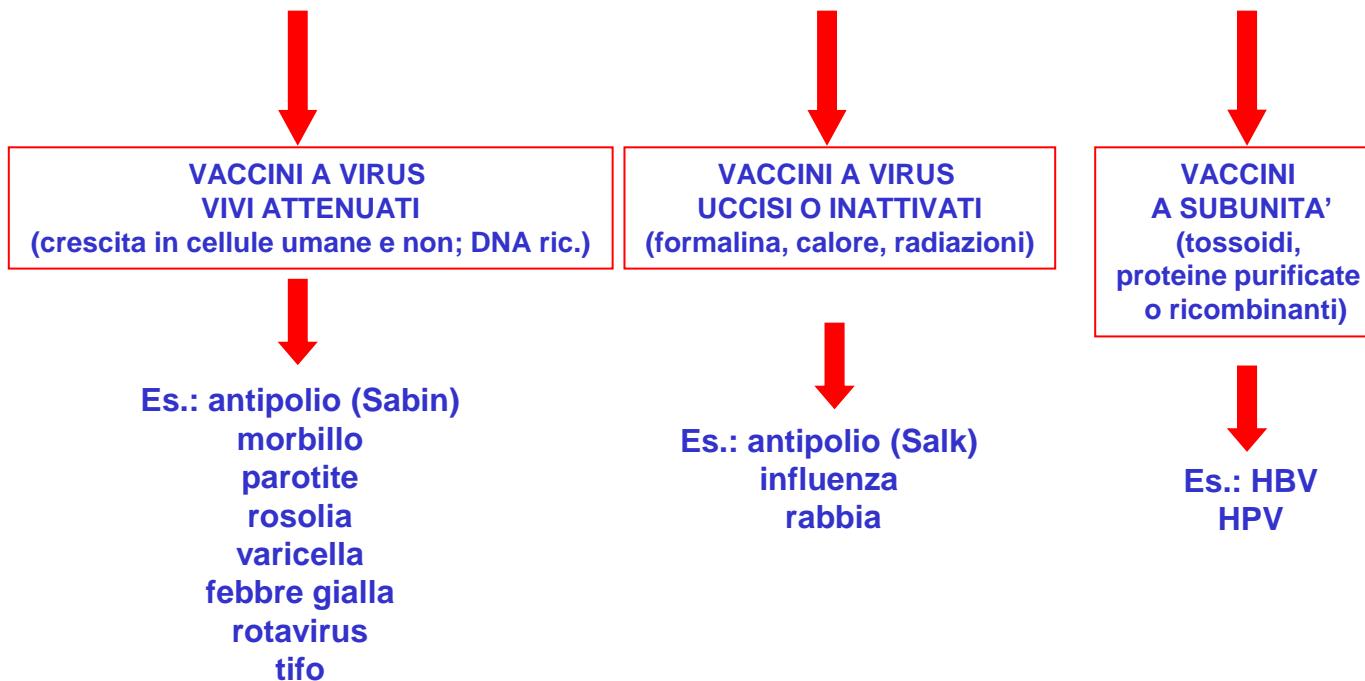


determinanti immunogenici

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.



## **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**

## «I vaccini 2.0»:

- Vaccinologia inversa
- Vaccini a DNA
- Vaccini a RNA

## **Vaccini a base di peptidi sintetici**

- Conoscere la sequenza aminoacidica o nucleotidica **dell'antigene**
- Identificare gli epitopi immunodominanti (bioinformatica)

### **Approccio sperimentale:**

- Identificazione degli antigeni riconosciuti da anticorpi presenti nel siero dei pazienti
- Frammentazione della proteina nativa (con mezzi chimici o con digestione enzimatica)
- Sintesi di tutti i possibili peptidi
- Analisi dell'efficacia *in vitro* e *in vivo*
- Sintesi in laboratorio dei peptidi migliori da utilizzare come vaccini

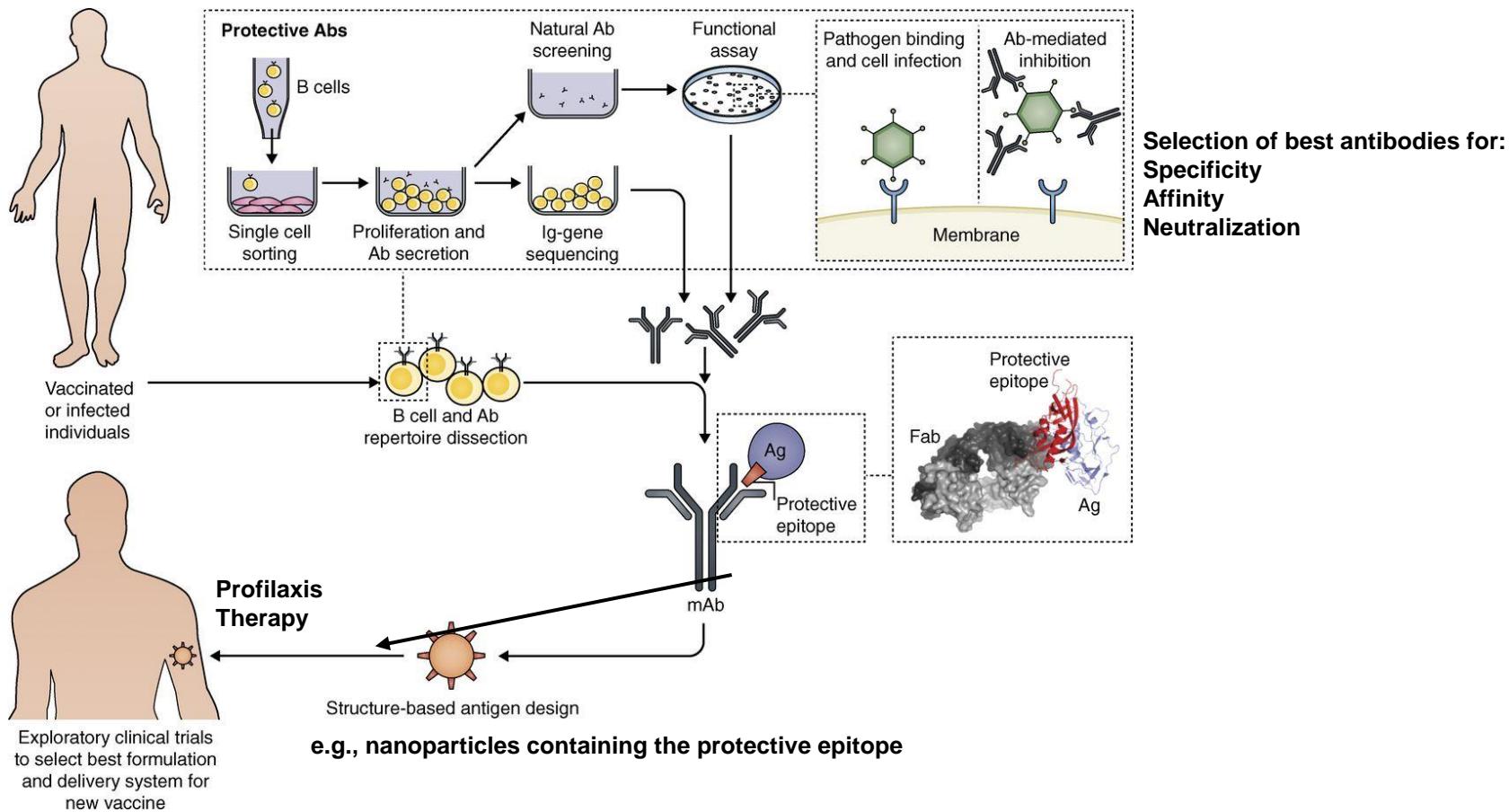
## Oppure...

- Conoscere la sequenza genomica **del patogeno**
- Identificare gli epitopi immunodominanti (bioinformatica)

### Approccio sperimentale:

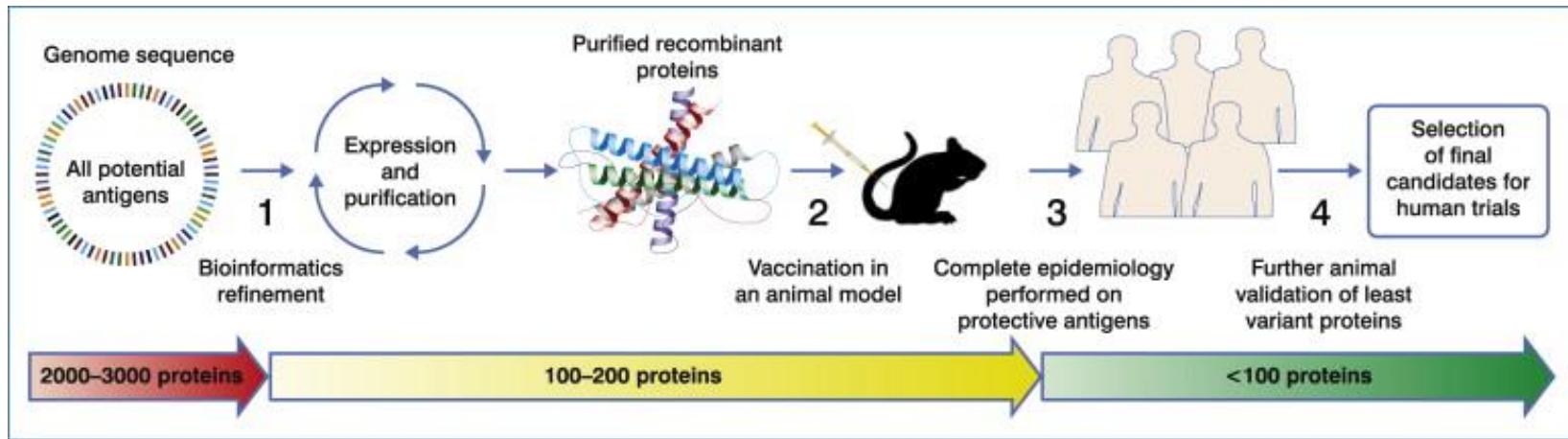
- Predizione bioinformatica per identificare i geni che potrebbero codificare proteine con epitopi immunodominanti
- Tecniche del DNA ricombinante e vettori di espressione per la sintesi delle proteine
- Identificazione degli epitopi immunodominanti
- Analisi dell'efficacia *in vitro* e *in vivo*

# Interplay of B cell technology and structural biology in vaccine design



Questa metodica è definita **vaccinologia analitica o inversa** (metodo agnóstico): si isolano anticorpi senza sapere contro quale antigene sono stati generati. Questa metodologia è utilizzata attualmente come strategia per la preparazione di vaccini contro la malaria.

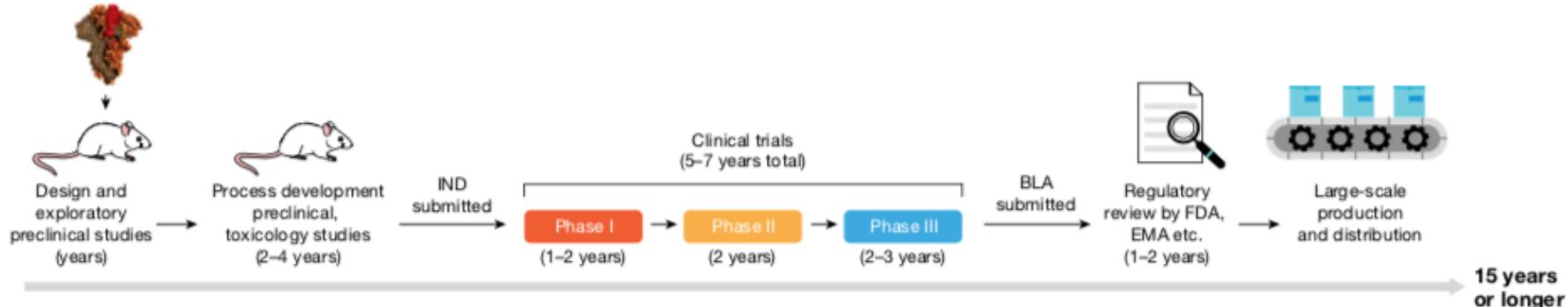
# Reverse vaccinology



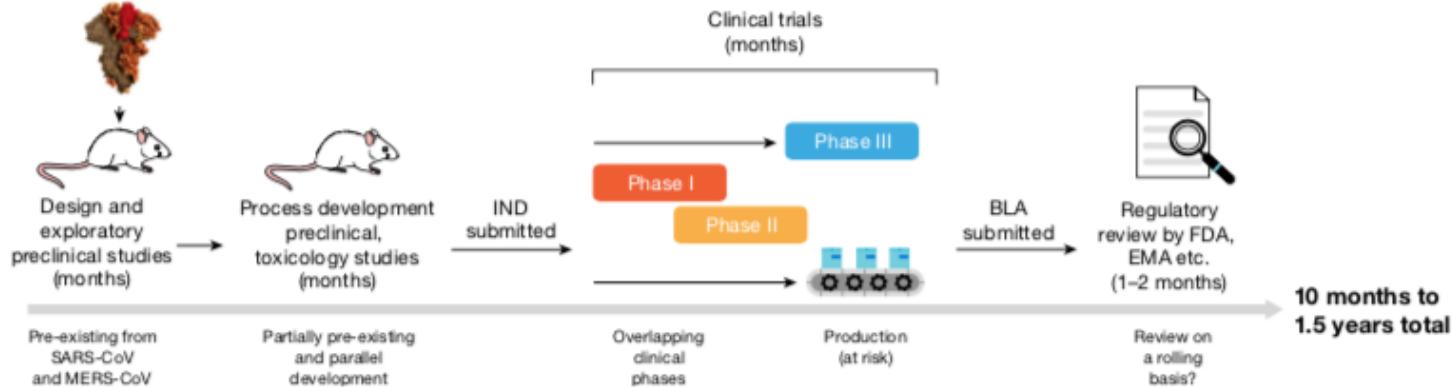
1-2 years vs. 5-15 years

# Traditional and accelerated vaccine-development pipelines

## Traditional development



## SARS-CoV-2 vaccine development



IND=Investigational new drug  
BLA= Biological licence application

## SARS-CoV-2 vaccines in development

<https://doi.org/10.1038/s41586-020-2798-3> Florian Krammer<sup>✉</sup>

Received: 23 August 2020

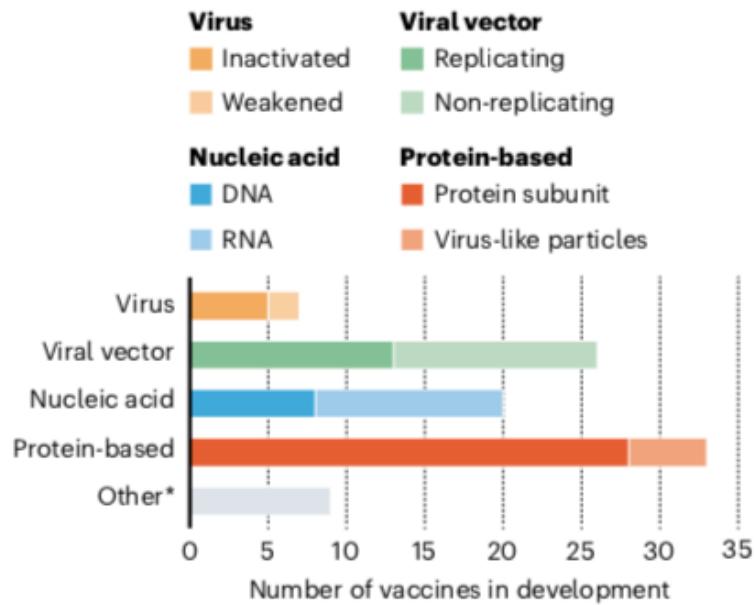
Accepted: 17 September 2020

Published online: 23 September 2020

Check for updates

Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) was first reported in late 2019 in China and is the causative agent of the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. To mitigate the effects of the virus on public health, the economy and society, a vaccine is urgently needed. Here I review the development of vaccines against SARS-CoV-2. Development was initiated when the genetic sequence of the virus became available in early January 2020, and has moved at an unprecedented speed: a phase I trial started in March 2020 and there are currently more than 180 vaccines at various stages of development. Data from phase I and II trials are already available for several vaccine candidates, and many have moved phase III trials. The data available so far suggest that effective and safe vaccines might become available within months, rather than years.

## An array of vaccines to fight Sars-CoV-2!



\* Other efforts include testing whether existing vaccines against poliovirus or tuberculosis could help to fight SARS-CoV-2 by eliciting a general immune response (rather than specific adaptive immunity), or whether certain immune cells could be genetically modified to target the virus.

# THE RACE FOR CORONAVIRUS VACCINES

By Ewen 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.

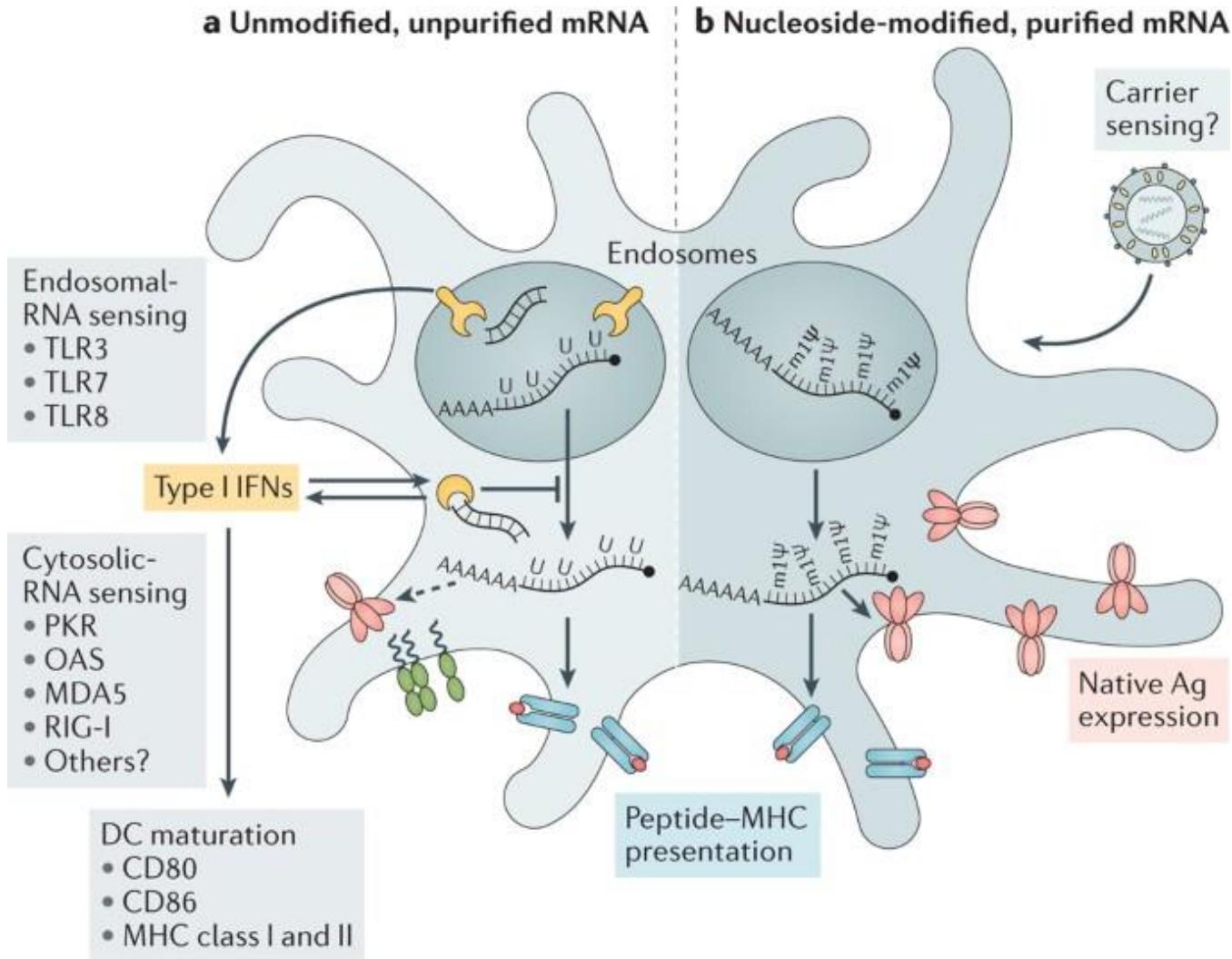
Callaway E, *Nature* 2020

More than 180 vaccine candidates against SARS-CoV-2. The World Health Organization (WHO) maintains a working document that includes most of the vaccines in development and is available at <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>.

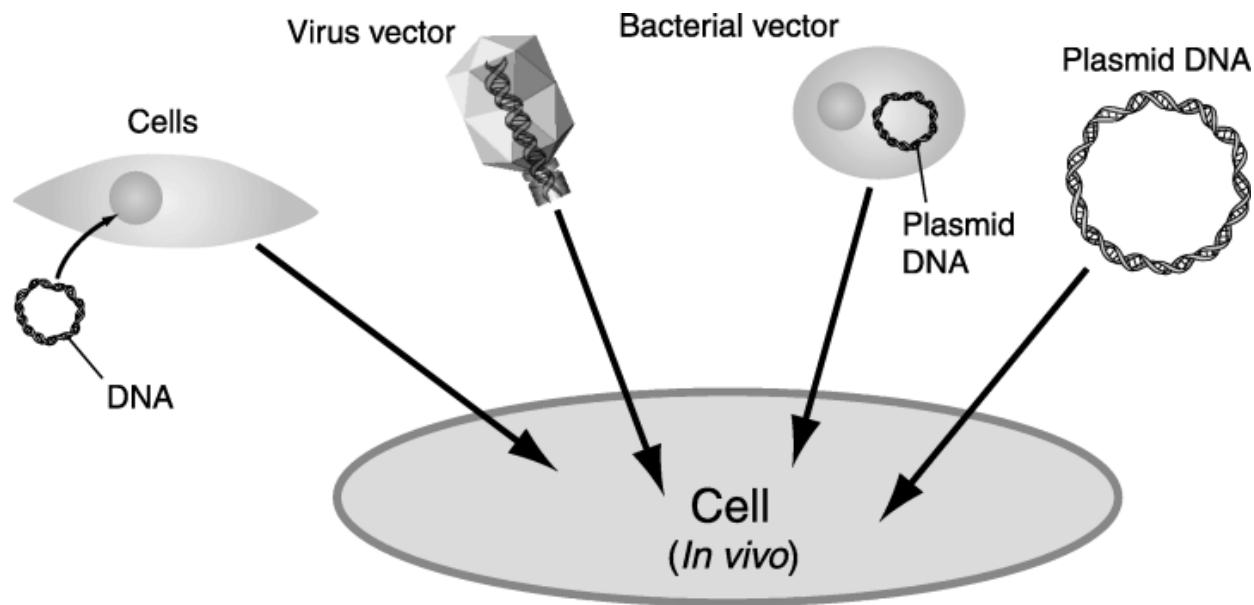
# RNA vaccines

## RNA Vaccines

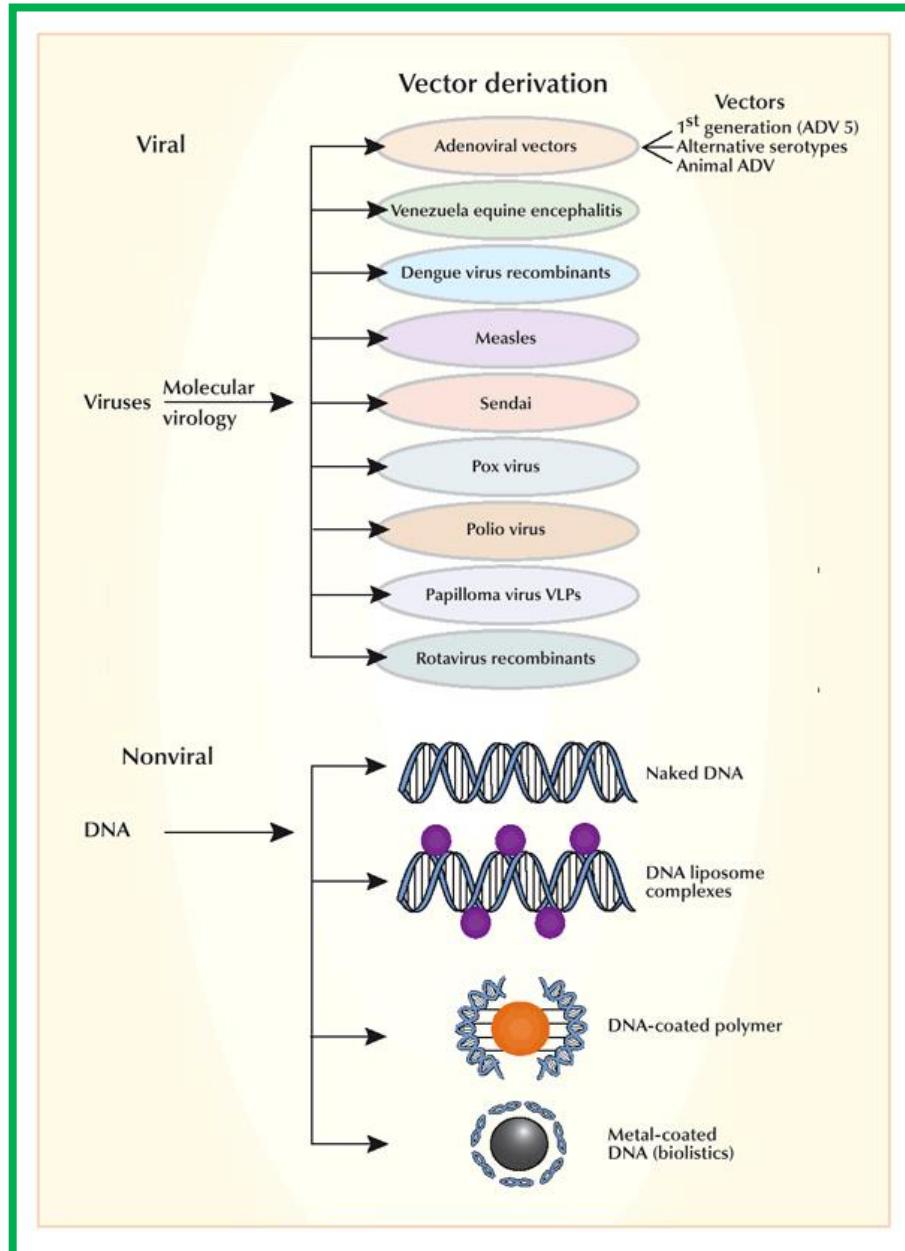
Method Name	Method Diagram	Description of Method	Results
RNA Engineering	<p>1-methyladenosine 4-acetylcytidine Pseudouridine</p> <p>5' G PPP Kozak coding sequence AAAAAA<sub>150-250</sub> 3'</p>	Adding 5' cap and Kozak sequences and 3' poly-A sequence to mimic structure of endogenous mRNA to avoid detection by innate immune sensors, and adding modified nucleosides to increase RNA stability	Widely used in vaccine design
Thermostable RNA		Freeze-drying RNA and incubation with various biomolecules increase RNA stability even at high temperature	Widely used in vaccine design
Dendritic Cell Vaccines		RNA is transfected into dendritic cells in-vitro, which can then activate CD4 T cells and stimulates antibody production in vivo.	Most explored for use as cancer vaccines- several in clinical trials.
Self Replicating RNA		The structural proteins in the genome of an RNA virus are replaced with the coding sequence for the antigen- the viral polymerase can keep producing RNA which amplifies and maintains the amount of the antigenic protein.	Pre-clinical testing has shown effectiveness in inducing protection.



## Vaccini a DNA

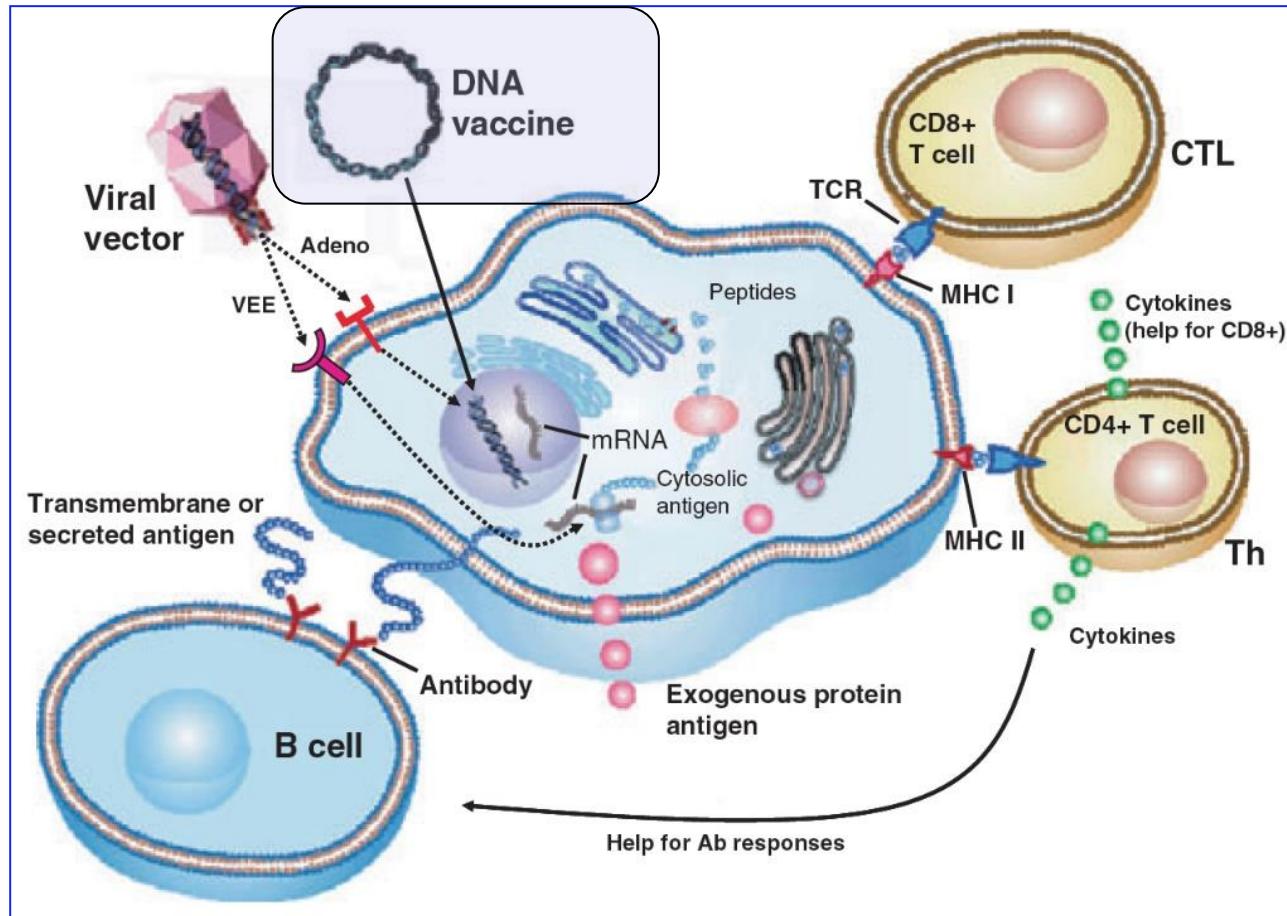


## Alcuni esempi di vaccini a DNA

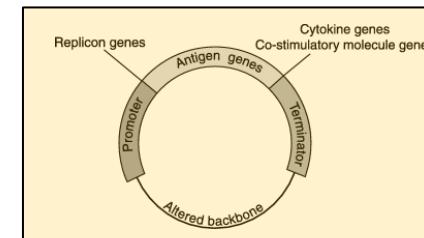


## Vaccini a DNA

### Meccanismo di generazione di linfociti T citotossici, T helper, anticorpi



I vaccini a DNA possono indurre sia risposte cellulo-mediate che la produzione di anticorpi

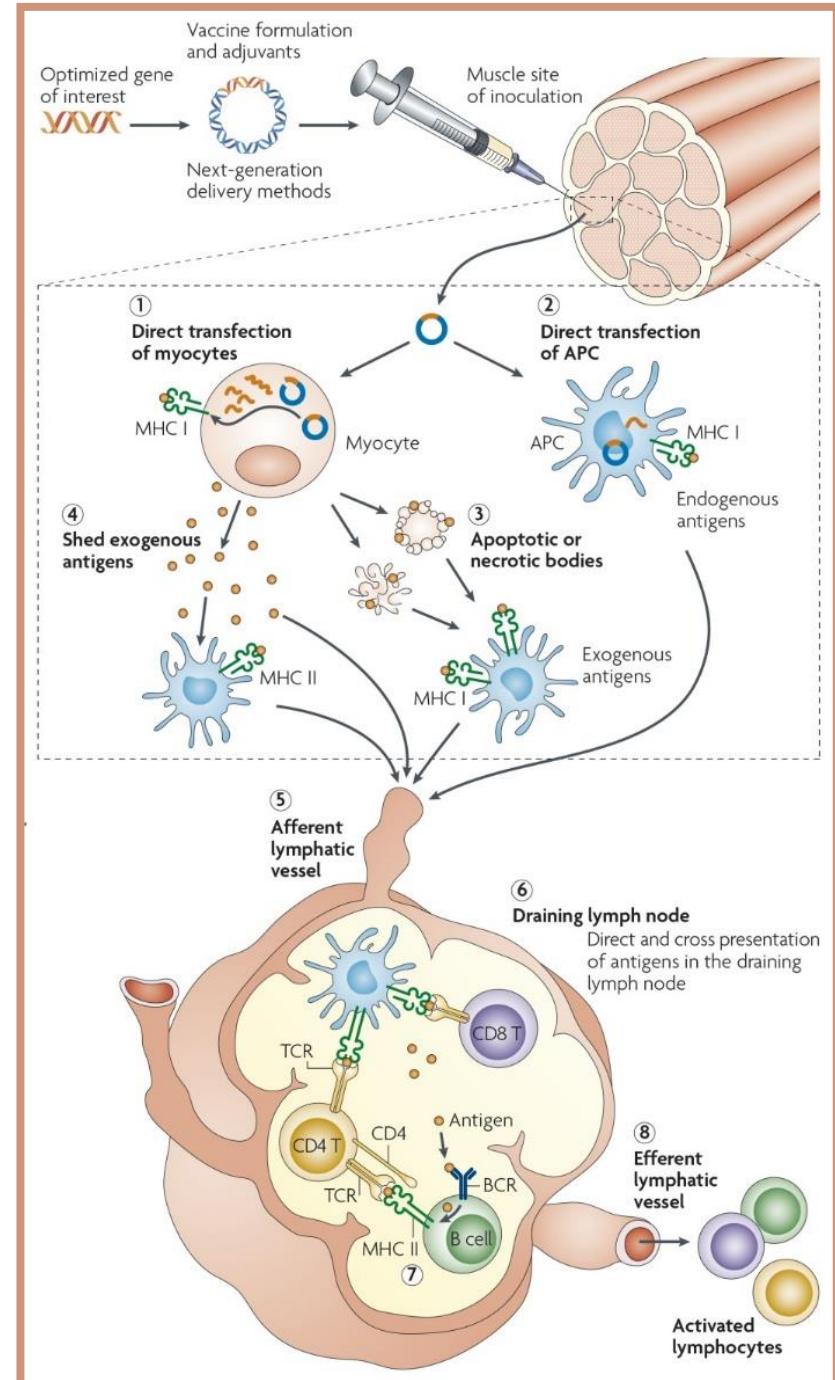


# Vaccini a DNA

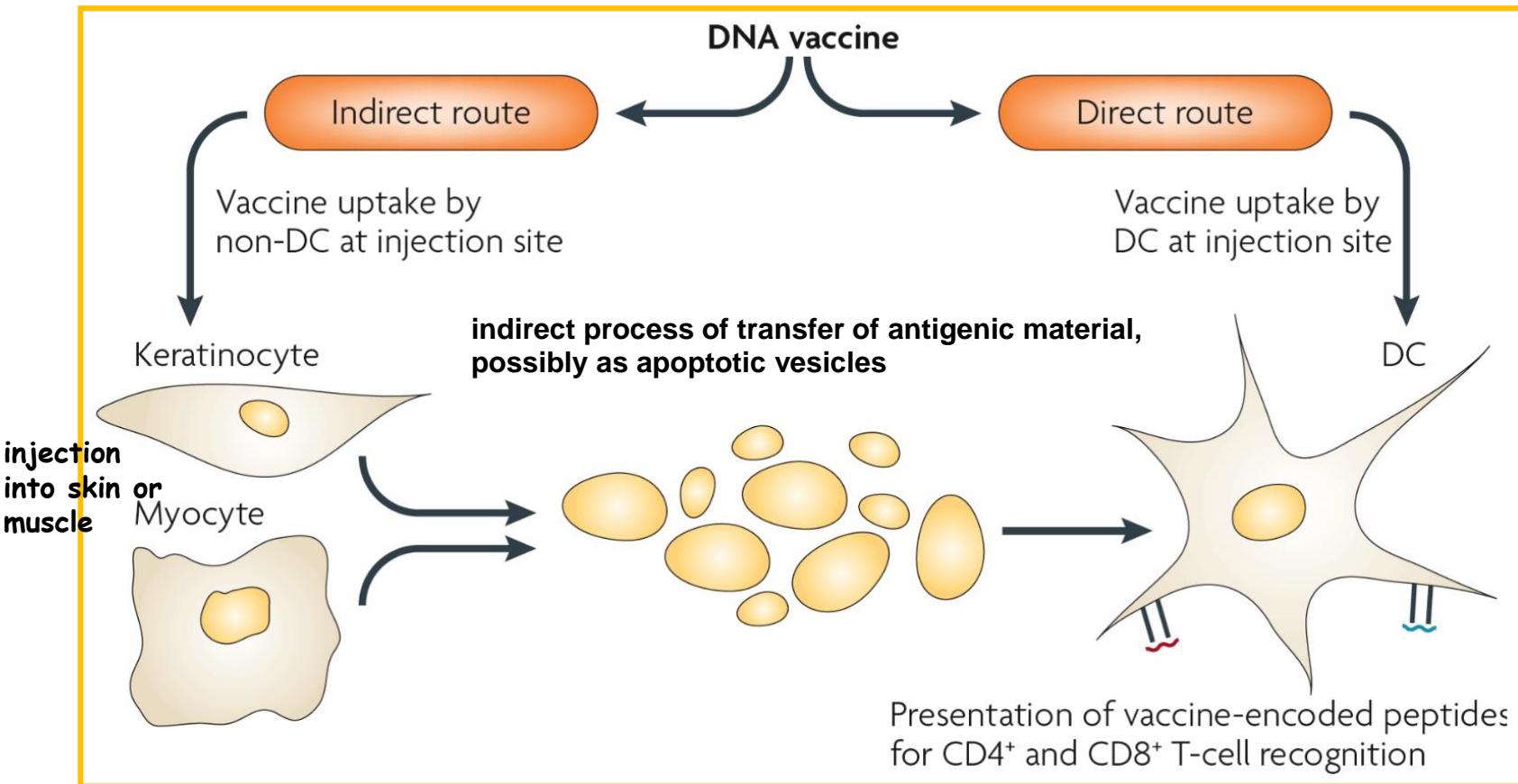
## Meccanismo di generazione di linfociti T citotossici, T helper, anticorpi

### Vantaggi:

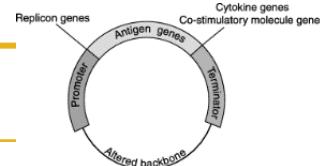
- Più facili da preparare
- Più facili da somministrare
- Più sicuri
- Meno costosi
- Nessun rischio di malattia
- Inducono risposte protettive complete (attivazione di entrambe le branche, B e T, dell'immunità)



# Mechanism of antigen presentation for the generation of T lymphocytes following DNA vaccination

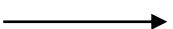


## Advantages of DNA vaccines



<b>design</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>❖ simple engineering &amp; design modification</li></ul>
<b>manufacture</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>❖ rapid production and formulation;</li><li>❖ reproducible, large-scale production and isolation</li></ul>
<b>safety</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>❖ unable to revert into virulent form (like live vaccine);</li><li>❖ does not require toxic treatment (like inactivated vaccine);</li><li>❖ no significant adverse events in clinical trials (many thousands vaccinated so far)</li></ul>
<b>stability &amp; mobility</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>❖ more temperature stable than conventional vaccines;</li><li>❖ long shelf-life;</li><li>❖ easy storage and transport;</li><li>❖ likely not require a cold chain</li></ul>
<b>immunogenicity</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>❖ induction of antigen-specific T and B cell responses similar to those elicited by live attenuated vaccines</li><li>❖ efficacy in humans not as robust as in mice</li></ul>

It can be used in heterologous **prime-boost** regimens



# PRIME-BOOST STRATEGY



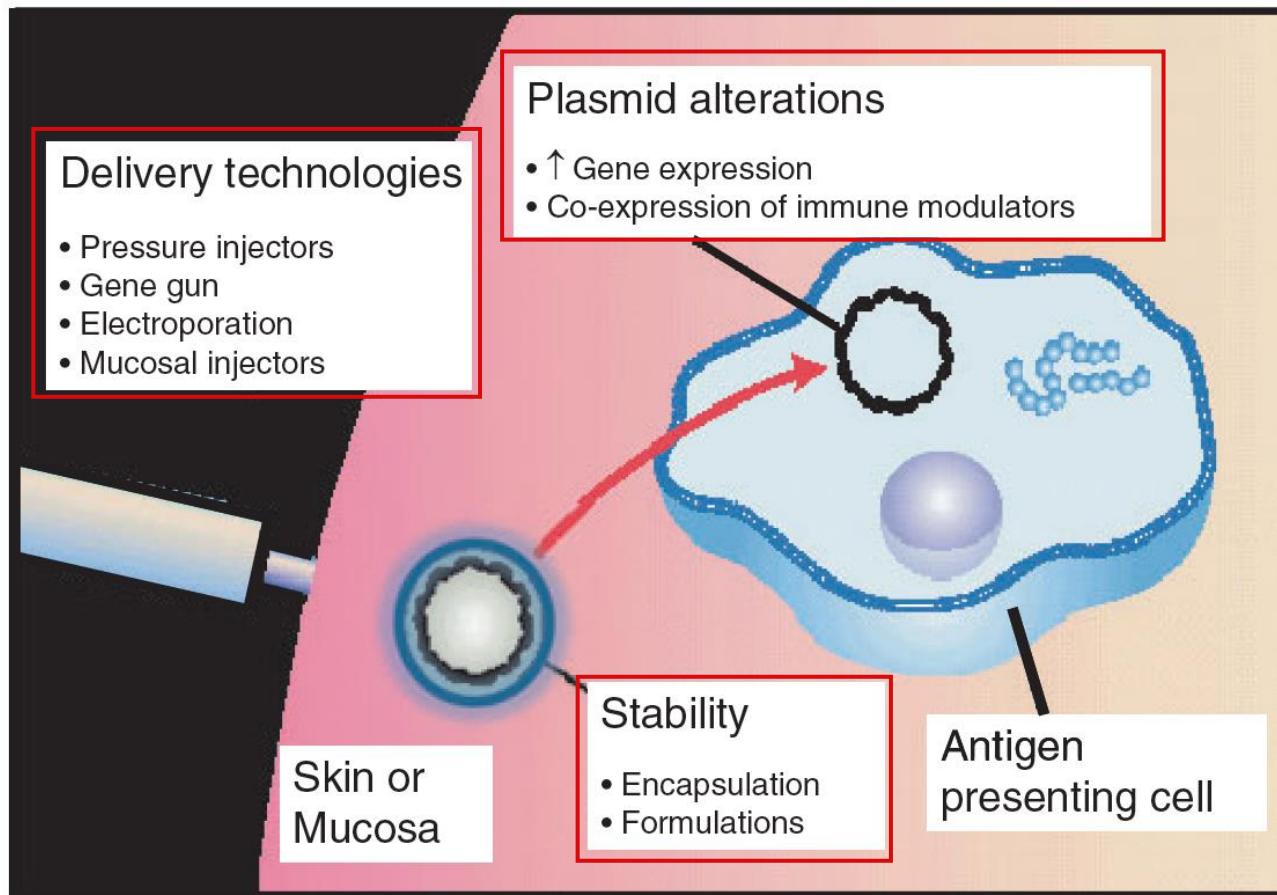
*Immense potential to elicit high titer of T and B responses. Need for two different agents in the correct order and interval*

---

DNA vaccines not used in humans, but some success with veterinary applications (horses, fish, dogs, chickens)

## Approaches to increase the potency of DNA vaccines

alternate delivery devices to increase the transfection rate and change the site of inoculation



itself to increase expression or immunogenicity

*formulations to augment the stability of the plasmid or to enable the delivery of the plasmid mucosally*

## **“Vaccine design”: considerazioni**

### **Efficacia:**

- Anticorpi:                           **attenuato > ucciso > subunità > DNA/RNA**
- T citotossici:                       **attenuato > DNA/RNA > ucciso > subunità**

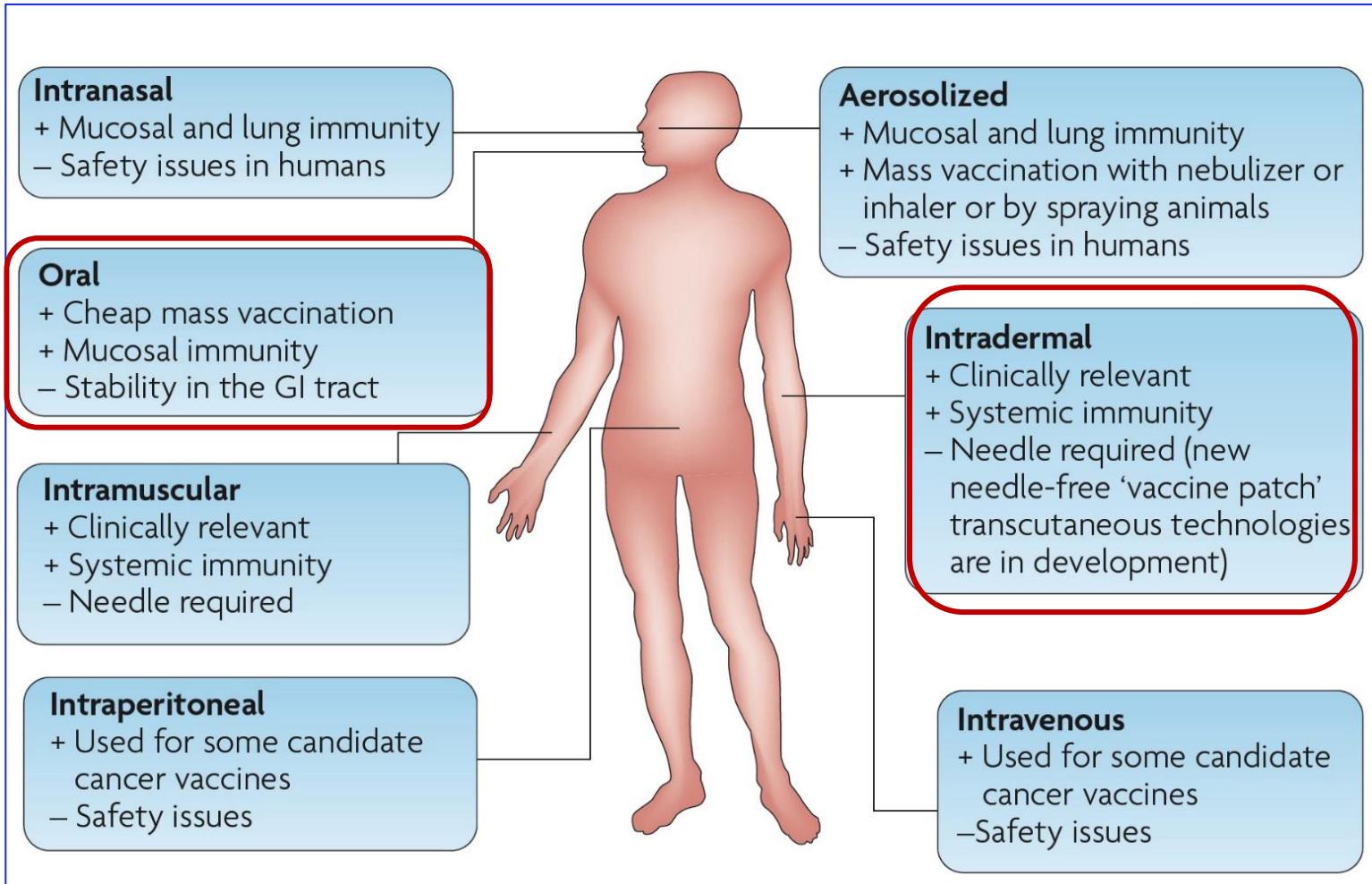
### **Tossicità:** **(infiammazione)**

**attenuato > ucciso > DNA/RNA > subunità**

### **Sicurezza:** **(biologica)**

**subunità > ucciso > DNA/RNA > attenuato**

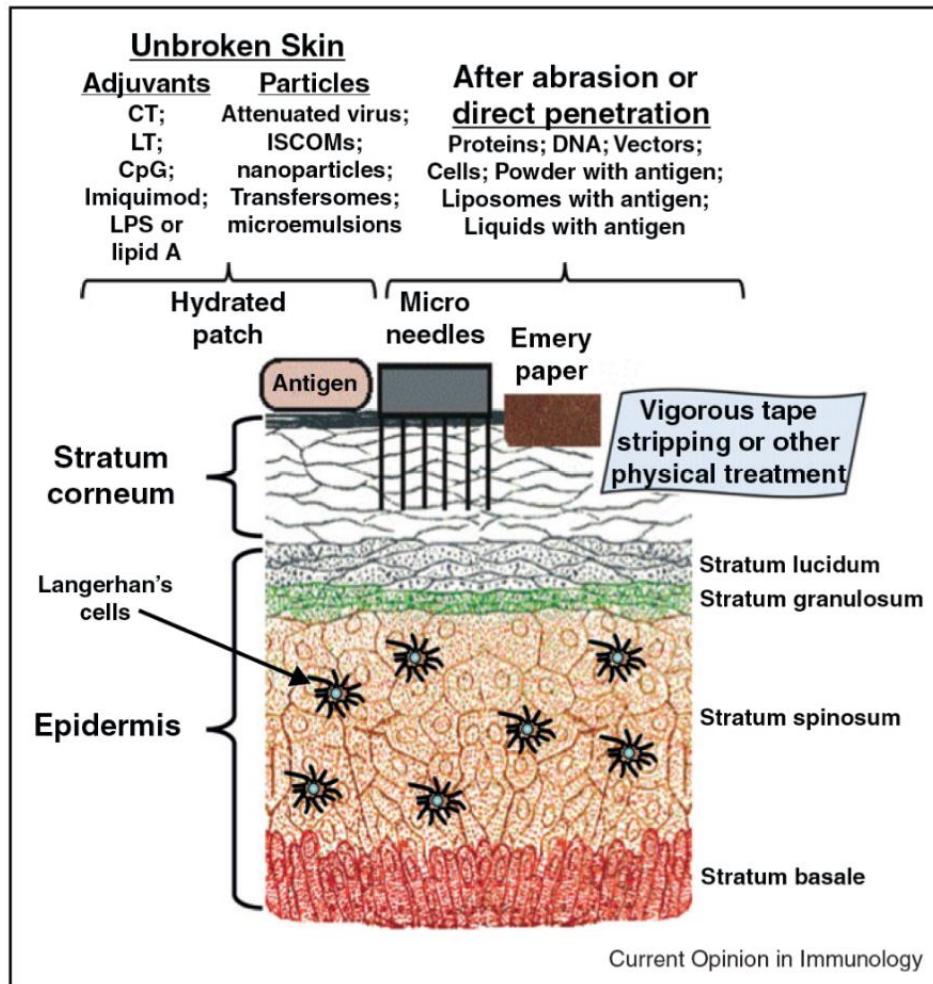
# Possible routes of immunization for human vaccines



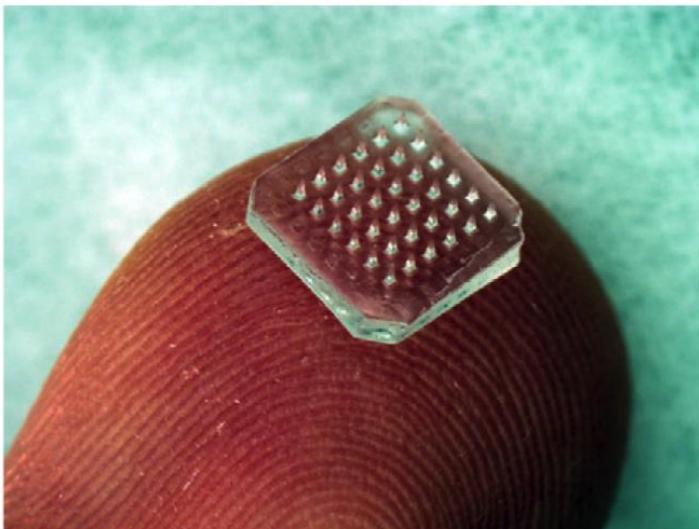
**Potential advantages (+) and disadvantages (-)**

## Alternatives to vaccination with a needle

- transcutaneous immunization

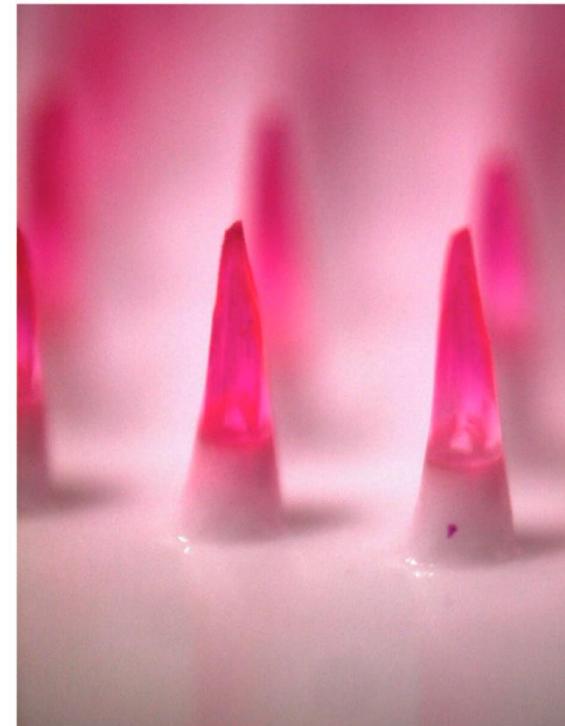


**A patch containing 36 dissolving microneedles is shown on a fingertip**



**The microneedles dissolve within minutes after insertion into skin to release encapsulated drug or vaccine. Each microneedle is 900- $\mu\text{m}$  tall.**

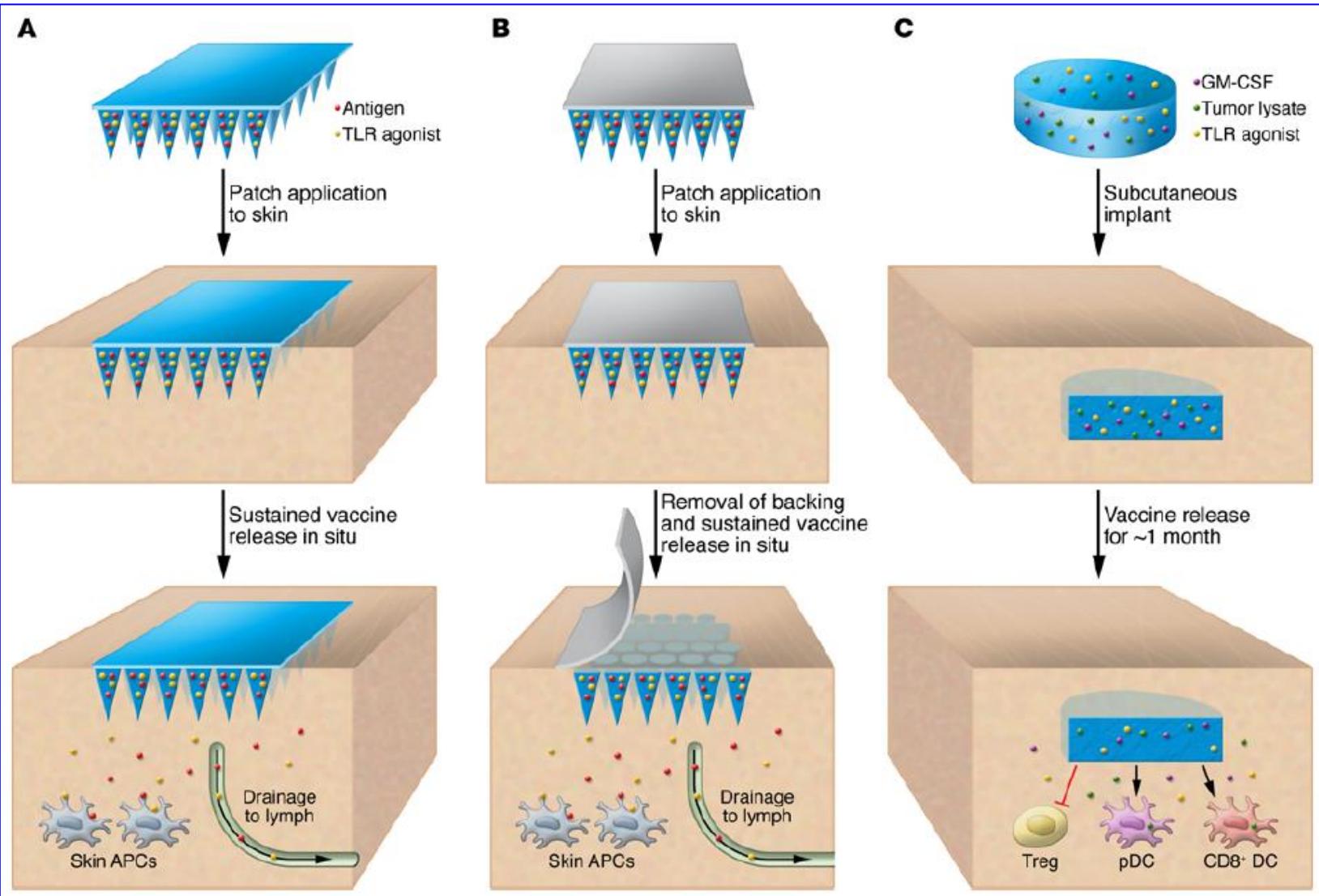
*(Image courtesy of Jeong-Woo Lee, Laboratory for Drug Delivery, Georgia Institute of Technology.)*



**Microscope image shows dissolving microneedles encapsulating a pink dye used to simulate how a drug or vaccine would be incorporated into the needles. Each microneedle is 650- $\mu\text{m}$  tall.**

*(Image courtesy of Sean Sullivan, Laboratory for Drug Delivery, Georgia Institute of Technology.)*

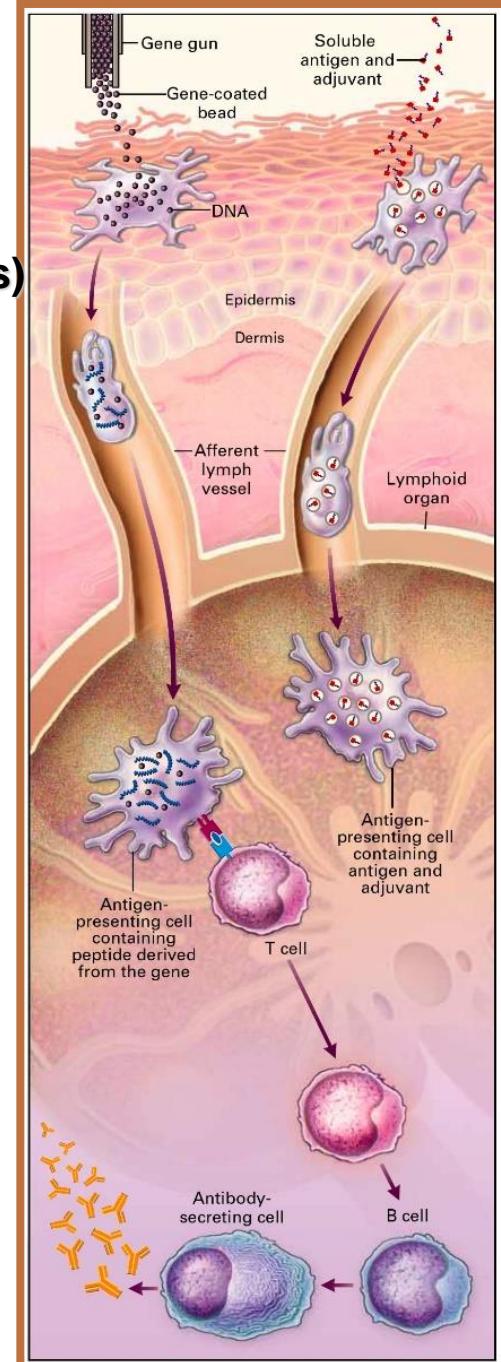
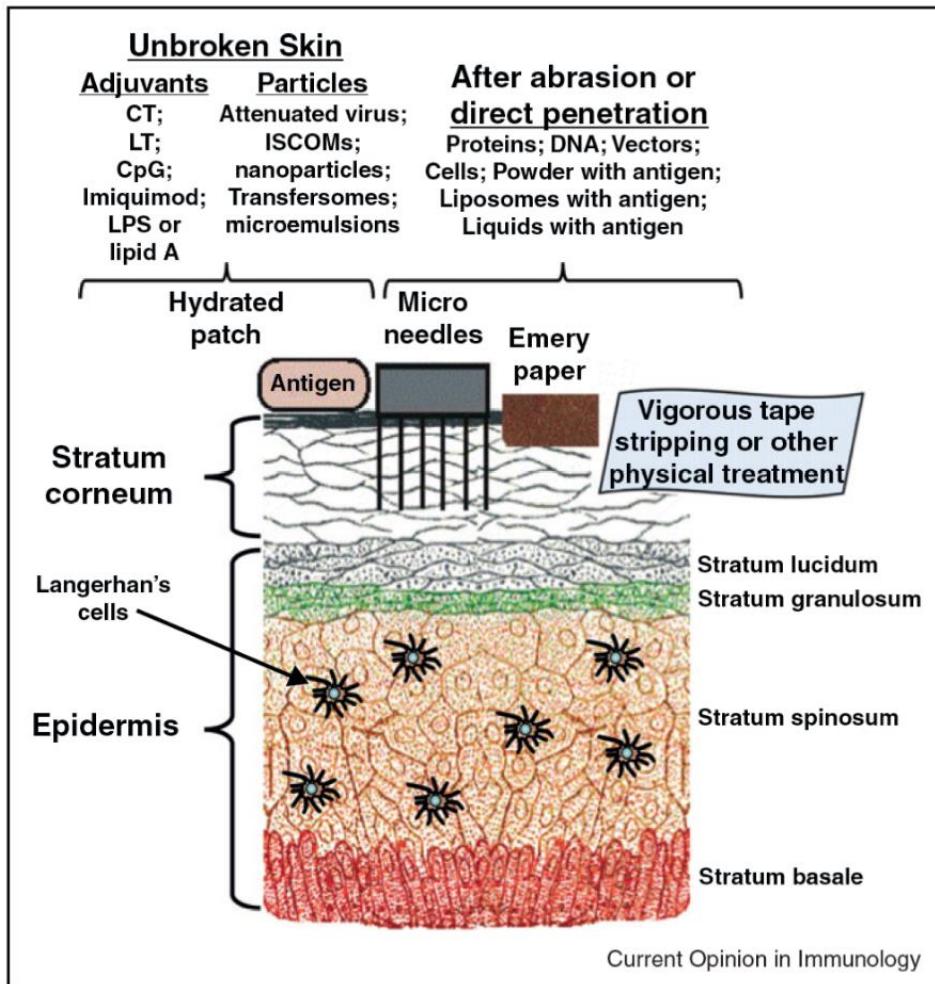
# Alternatives to vaccination with a needle



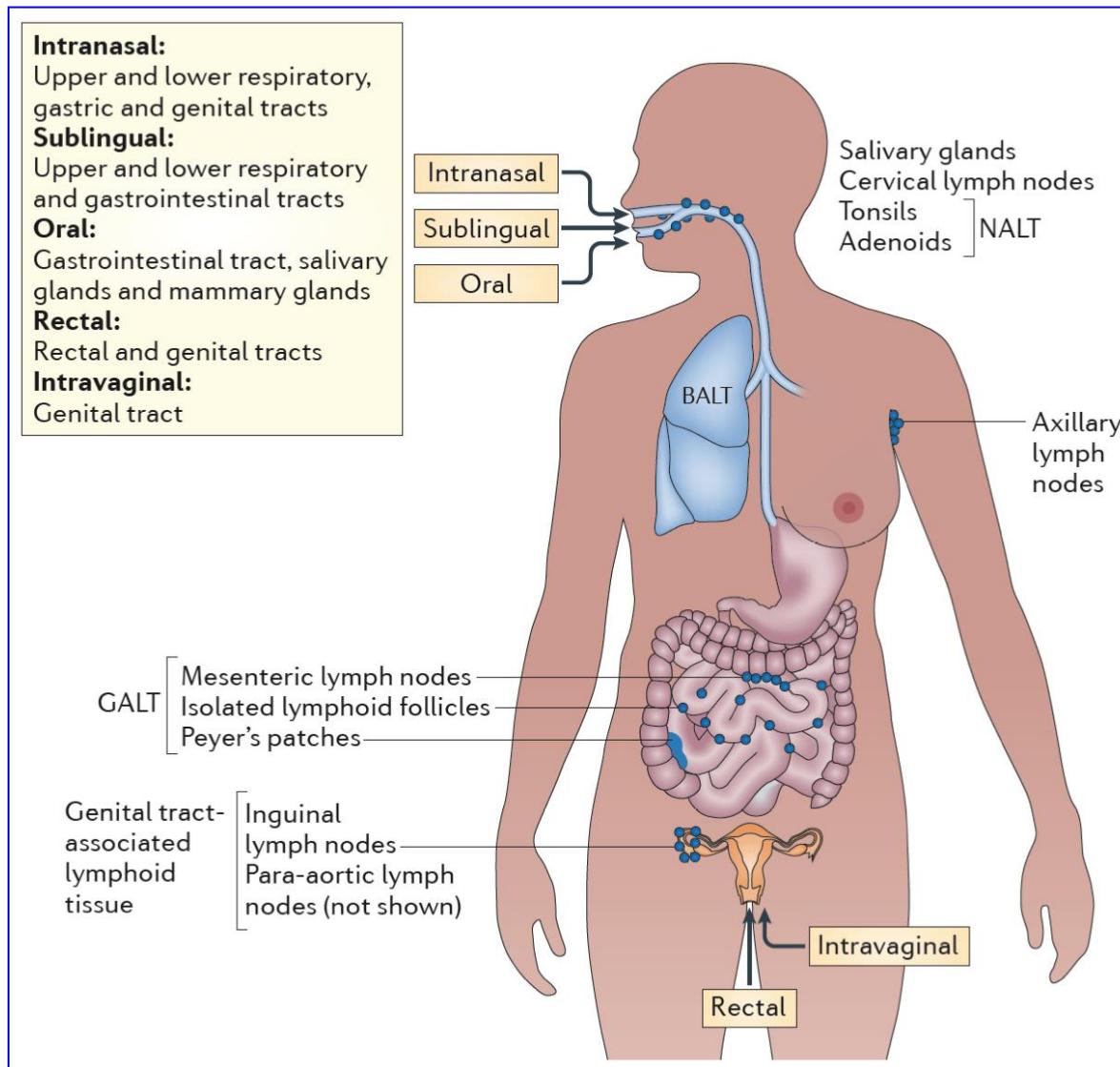
## Alternatives to vaccination with a needle

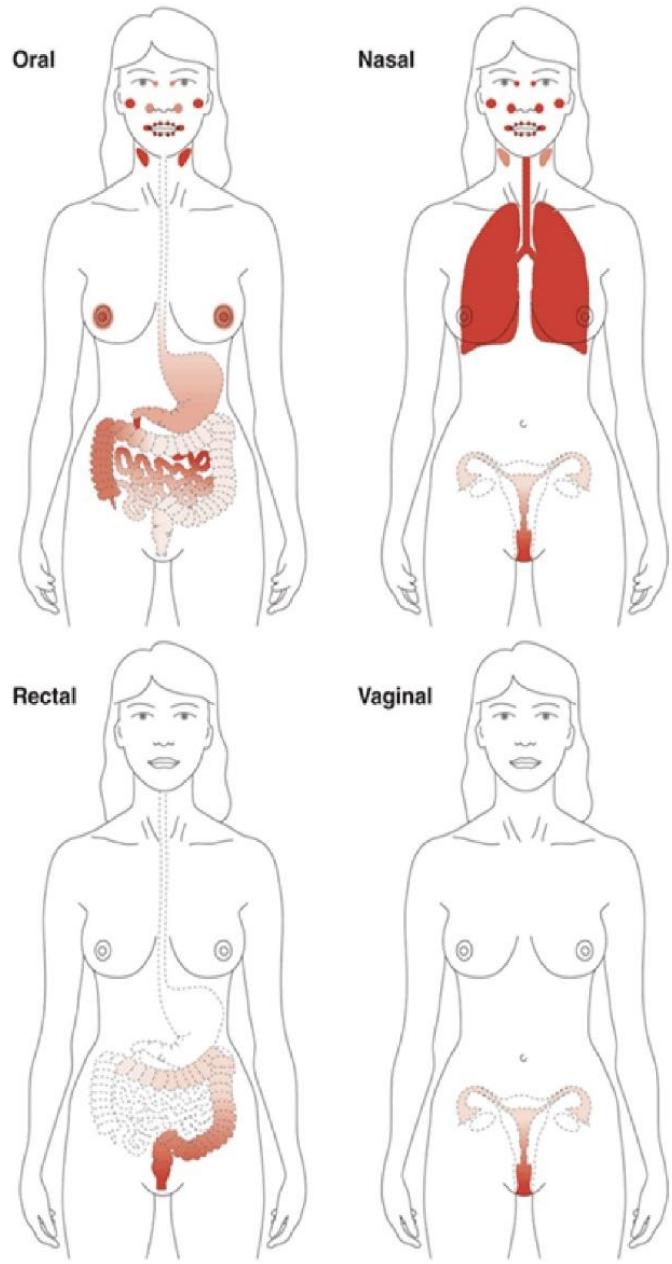
- transcutaneous immunization

- “gene gun”  
(DNA vaccines)



# Mucosal immunization routes and compartmentalization of effector functions



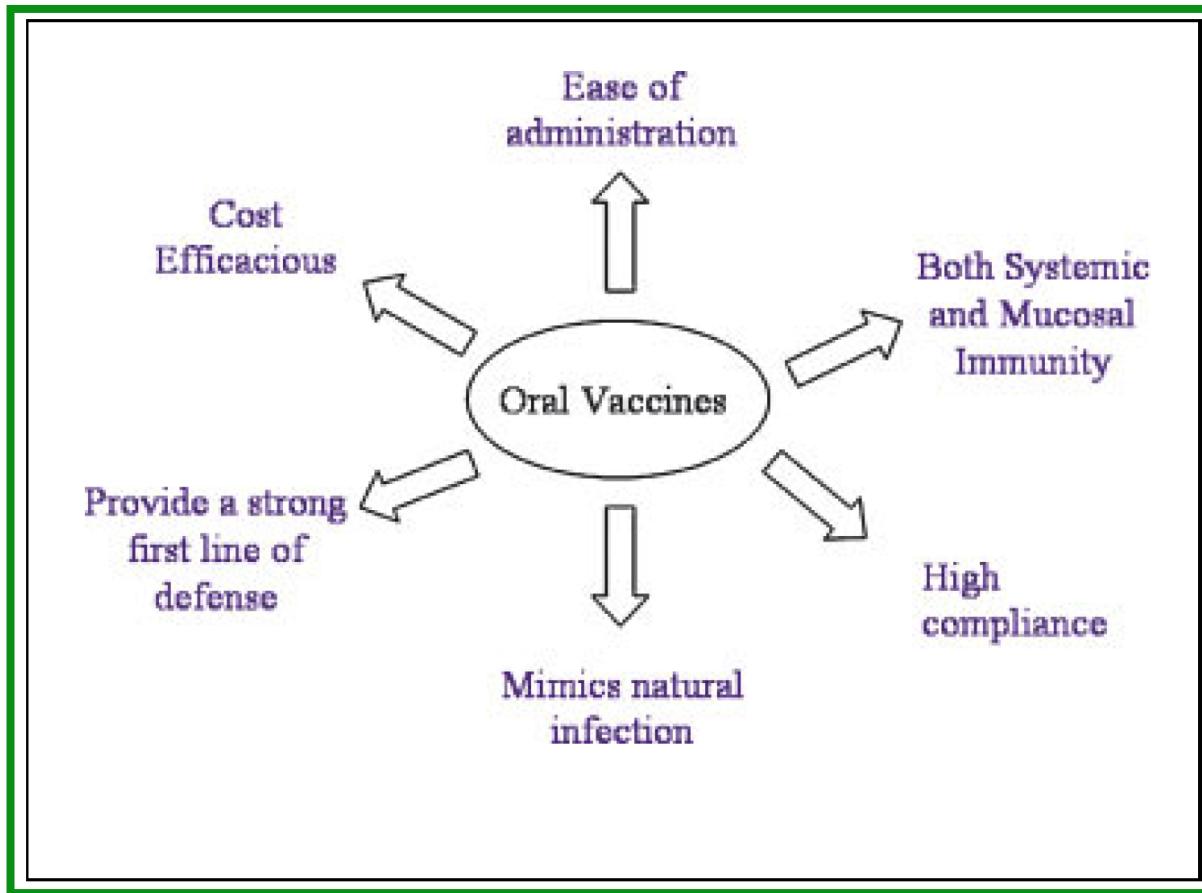


## Expression of mucosal IgA immune responses after different routes of vaccination

- ❖ In humans, immunization studies with cholera toxin B subunit by different mucosal routes have clearly shown that the **strongest response takes place at the directly vaccine-exposed mucosa** and the second-best responses at adjacent mucosae or at specifically interconnected inductive-expression mucosal systems (ex., the gut-mammary gland link in lactating women)
- ❖ A notable exception is the fact that nasal mucosal immunization not only stimulates an immune response in the respiratory tract, but also can give rise to a strong genital-vaginal mucosal immune response.

*Shading indicates strength of response*

# Oral vaccines: why?



N.B. serum Abs do not efficiently protect against mucosal infections!

## Possible alternative (needle-free) routes for vaccination

Table 4 Nonparenteral routes of administration

Route	Example of use
Intranasal	Live influenza
Aerosol	Measles
Oral	Rubella
Transcutaneous (patches, microneedles, powder)	Plants transgenic for Hepatitis BsAg Hepatitis B, anthrax

Table 1. Edible transgenic plant vaccines

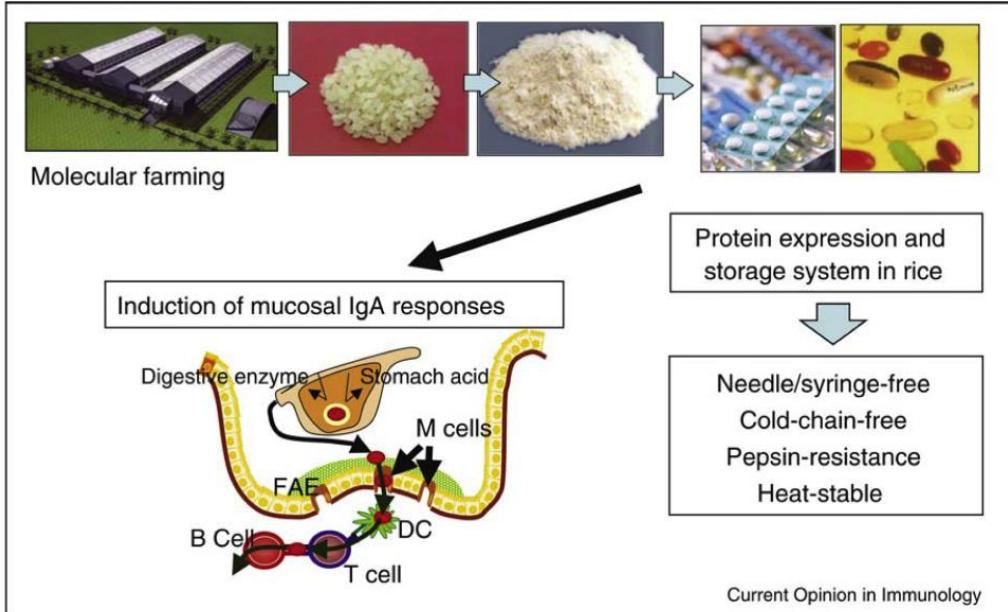
Vaccine	Edible plant
Norwalk virus particle	Potato
Heat-labile enterotoxin B subunit	Tomato
Cholera toxin B subunit	Potato
Enterotoxigenic <i>Escherichia coli</i> fimbrial subunit	Maize
Japanese cedar pollen peptide	Soybean
	Rice
	Potato
	Soybean
	Rice

➤ NO requirement of professional skill and syringe/needle for administration

➤ NO requirement for cold-chain (or refrigeration storage)

➤ HIGHER physico-chemical stability

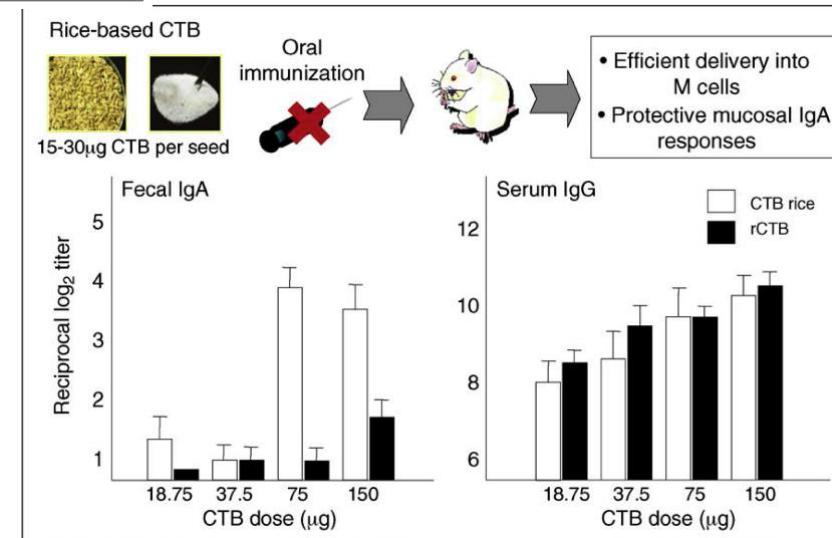
# Overview of rice-based mucosal vaccine development



**Highly sophisticated and closed soilless farming facility with artificial sunlight should be suitable technical advancement for the rice-based transgenic vaccine system**

**Mucosal and serum anti-CT-B-specific antibody responses induced by rice-based oral vaccine administration in mice**

**Orally administered rice-based Cholera Toxin B subunit (CTB) (or MucoRice-CTB)**



**recombinant cholera Toxin B-subunit (CTB)**

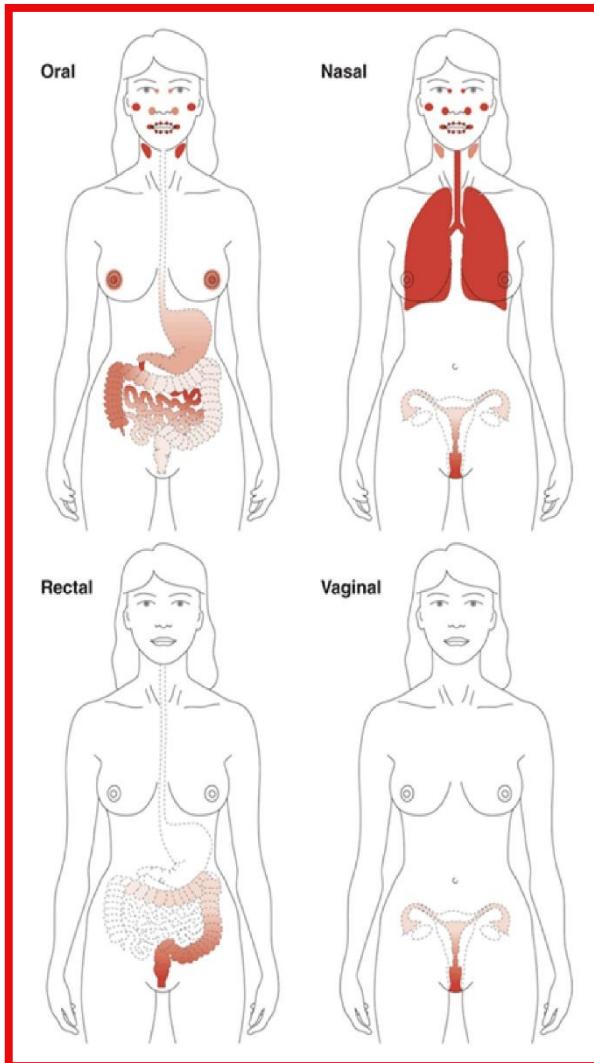
# After 20 years, golden rice nears approval

Bangladesh may become the first country to adopt transgenic rice enriched in vitamin A



A serving of golden rice contains half the beta-carotene children need daily.

- Golden rice, a genetically modified (GM) crop that could help prevent childhood blindness and deaths in the developing world.
- Golden rice was developed in the late 1990s to combat vitamin A deficiency, the leading cause of childhood blindness, by equipping the plant with beta-carotene genes from maize
- Low levels of vitamin A also contribute to deaths from infectious diseases such as measles.
- Spinach, sweet potato, and other vegetables supply ample amounts of the vitamin, but in some countries, particularly those where rice is a major part of the diet, vitamin A deficiency is still widespread.
- in Bangladesh it affects about 21% of children



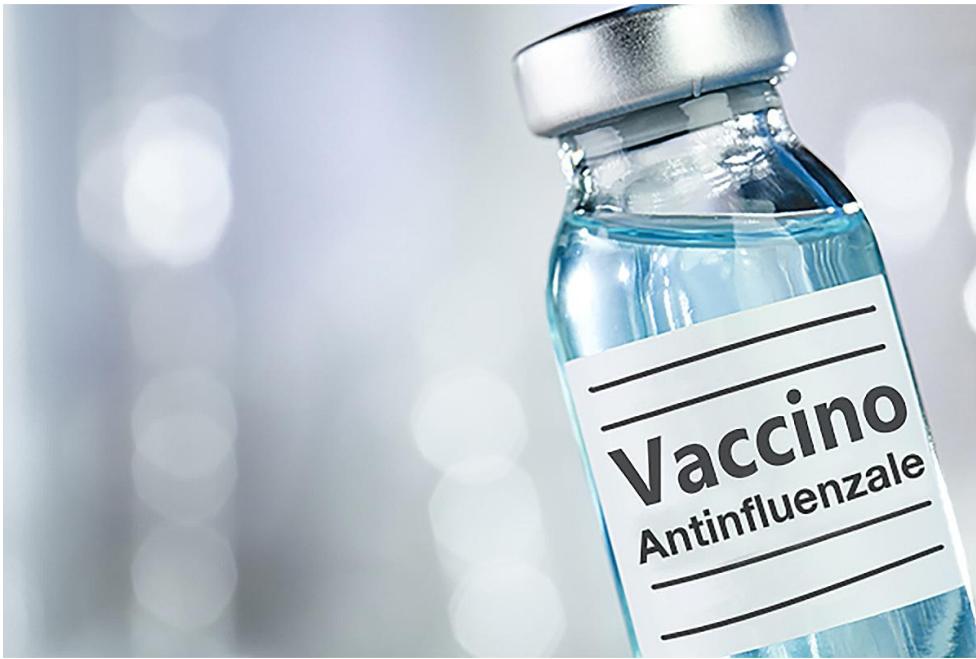
## Expression of mucosal IgA immune responses after different routes of vaccination

**Table 2. Currently approved oral/nasal vaccine against mucosal infectious diseases**

Pathogen	Administration route	
	Oral	Nasal
<b>Polio virus</b>	Live attenuated polio virus – (strain: Sabin)	–
<b>Vibrio cholera</b>	Heat or formalin inactivated <i>V. cholerae</i> O1 (strain: Inaba and Ogawa) and cholera toxin B subunit (CT-B) (Dukoral®)	–
<b>Rotavirus</b>	Live attenuated rotavirus – Strain: human rotavirus 89-12 (RotaRix®) Bovine rotavirus WC3 (RotaTeq®)	–
<b>Influenza virus</b>	–	Live attenuated influenza virus (strain: Fashion species) (FluMist®)

## Final considerations...

- ❖ Intramuscular immunization still is the main approach to human vaccination (with minor exceptions such as *Mycobacterium bovis* bacille Calmette–Guérin (BCG) vaccine that are routinely given intradermally).
- ❖ Work is now progressing to develop needle-free transcutaneous devices, such as patches coated with vaccine that can be self-applied in the absence of a trained individual — an obvious advantage for mass and emergency vaccination.
- ❖ Certain cancer vaccines may also be administered intravenously, but in general the safety concerns remain high for this route.
- ❖ Mucosal immunity may be enhanced in the gastrointestinal (GI) and respiratory tracts through the use of oral or aerosolized vaccines. This may enhance protective immunity to certain pathogens (i.e., tuberculosis infection in the lungs or HIV infection in mucosal tissue).
- ❖ Recombinant adenovirus human serotype 41 (HAdV-41), a natural enteric pathogen, may prove to be a more suitable vector for the oral route, given that it has been reported to stimulate immune responses under acidic conditions.
- ❖ However, there is still much work to be done in terms of demonstrating and maintaining vaccine safety, efficacy, stability and dosing before these routes of vaccination can be widely used in humans.
- ❖ Keeping the costs of using any of these less standard routes of administration in humans low while maintaining vaccine efficacy and, more importantly, safety poses considerable challenges for recombinant viral-vector technologies, and much proof-of-concept research is still required.

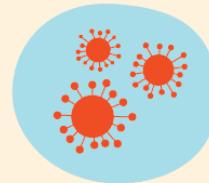


I vaccini  
anti-influenzali

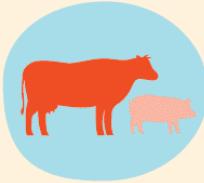
# Different Types of Flu



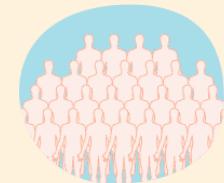
Seasonal Flu



Influenza C



Influenza D



Flu Pandemic



Influenza A



Influenza B

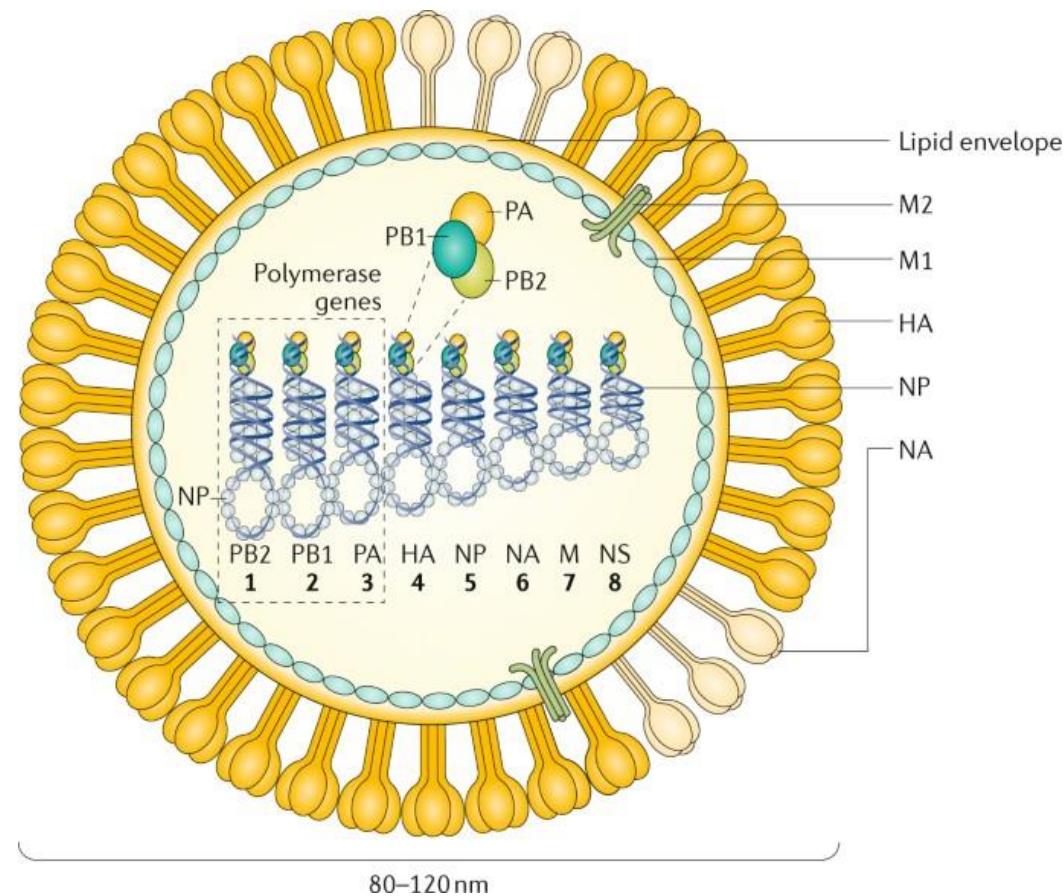


H1N1 Swine Flu



H5N1 Bird Flu

# Il virus dell'influenza



## I virus influenzali

- Esistono quattro tipi di virus influenzali: A, B, C and D.
- I virus dell'influenza umana A e B causano epidemie stagionali di malattia quasi ogni inverno negli Stati Uniti (e in Europa).
- I virus dell'influenza A sono gli unici virus influenzali noti per causare pandemie influenzali (epidemie globali di malattia influenzale). Una pandemia può verificarsi quando emerge un virus dell'influenza A nuovo e molto diverso, in grado di infettare e diffondersi in modo efficiente tra le persone.
- I virus dell'influenza di tipo C generalmente causano malattie lievi e non si ritiene che causino epidemie di influenza umana.
- I virus dell'influenza di tipo D colpiscono principalmente i bovini e non sono noti per infettare o causare malattie nell'Uomo.

# Circulating Influenza Viruses

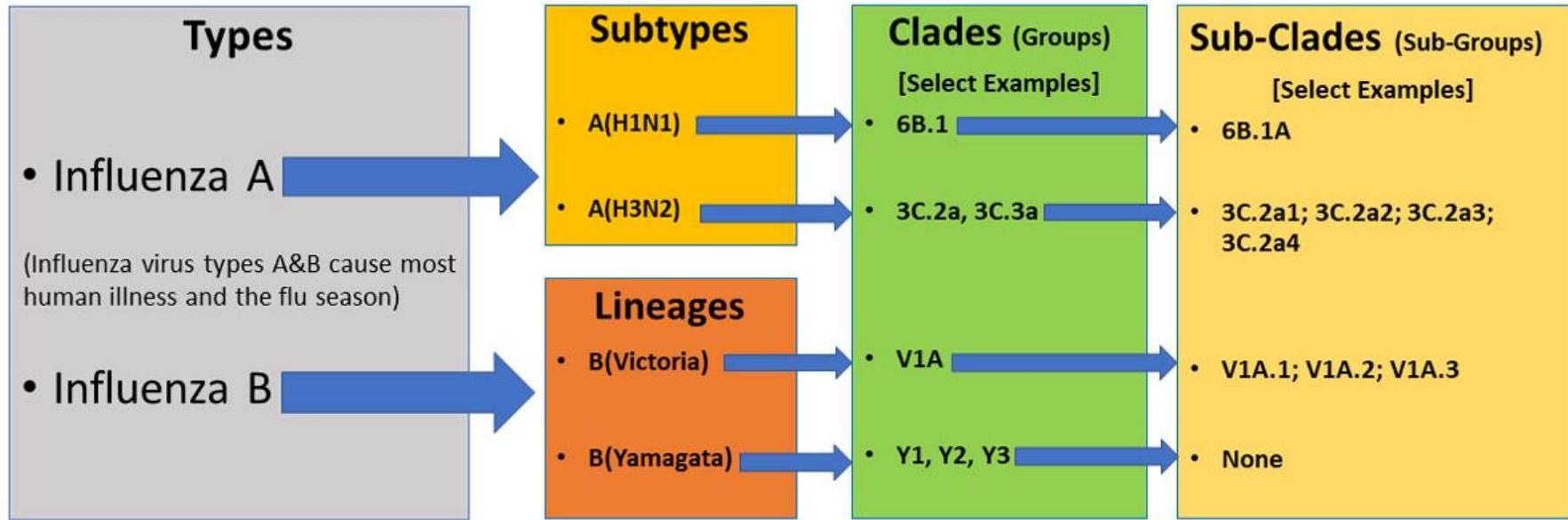
## Influenza A

- I virus dell'influenza A (H1N1) attualmente in circolazione sono correlati al virus pandemico H1N1 del 2009 che è emerso nella primavera del 2009 e ha causato una pandemia influenzale. Questo virus, scientificamente chiamato "virus A (H1N1) pdm09" o più generalmente "2009 H1N1", da allora ha continuato a circolare stagionalmente. Questi virus H1N1 hanno subito nel tempo cambiamenti genetici e antigenici relativamente piccoli.
- Di tutti i virus influenzali che circolano abitualmente e causano malattie nell'Uomo, i virus dell'influenza A (H3N2) tendono a cambiare più rapidamente, sia geneticamente che antigenicamente. Negli ultimi anni questi virus hanno formato molti gruppi separati e geneticamente differenti, che continuano a «co-circolare».

## Influenza B

- I virus dell'influenza B non sono suddivisi in sottotipi, ma sono classificati in due linee: B/Yamagata e B/Victoria. Analogamente ai virus dell'influenza A, i virus dell'influenza B possono essere ulteriormente classificati in gruppi e sottogruppi.
- I virus dell'influenza B cambiano più lentamente in termini di proprietà genetiche e antigeniche rispetto ai virus dell'influenza A, ed in particolare ai virus dell'influenza A (H3N2).
- I dati degli ultimi anni sulla sorveglianza dell'influenza mostrano la co-circolazione dei virus dell'influenza B di entrambe le linee negli Stati Uniti e in tutto il mondo. Tuttavia, la percentuale di virus dell'influenza B di ciascuna linea in circolazione può variare in base alla posizione geografica.

# I virus influenzali stagionali umani

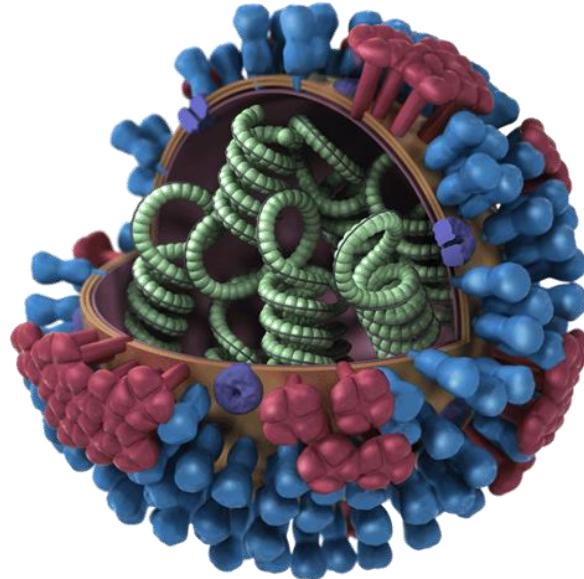


**Esistono due tipi di virus influenzali (A, B) che nell'Uomo causano la maggior parte delle malattie e che sono responsabili della stagione influenzale ogni anno:**

- I virus dell'influenza A, ulteriormente classificati in sottotipi
- I virus dell'influenza B, ulteriormente classificati in due «linee»: B/Yamagata e B/Victoria.
- Entrambi i virus dell'influenza A e B possono essere ulteriormente classificati in gruppi e sottogruppi.

# I virus influenzali

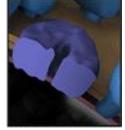
- I virus dell'influenza A sono suddivisi in sottotipi, in base a due proteine della superficie del virus: **emagglutinina (H)** e **neuraminidasi (N)**.
- Esistono **18 sottotipi diversi di emagglutinina e 11 di neuraminidasi (H1-18 e N1-11)**.
- Sebbene esistano potenzialmente 198 diverse combinazioni di sottotipi di influenza A ( $18 \times 11$ ), in natura ne sono stati rilevati solo 131.
- Attualmente, i sottotipi di virus dell'influenza A che circolano abitualmente tra gli individui includono: **A (H1N1) e A (H3N2)**.
- I sottotipi di influenza A possono essere ulteriormente suddivisi in diversi *clade* e *subclade* genetici (o «gruppi» e «sottogruppi»).



Hemagglutinin



Neuraminidase



M2 Ion Channel

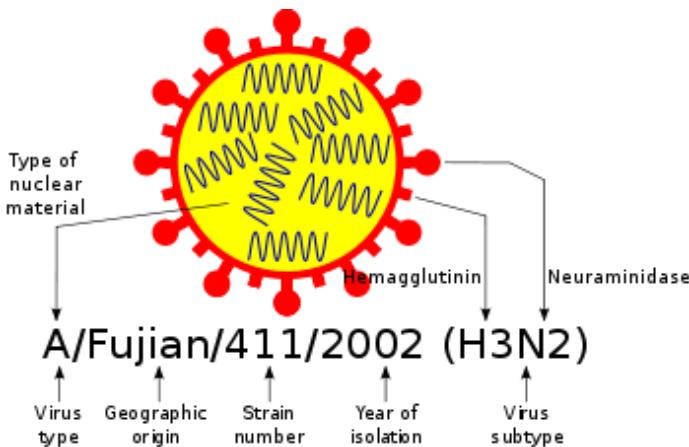


RNP

**HA:** glicoproteina espressa sulla superficie del virus. Responsabile del legame all'acido sialico (o acido neuraminico) della cellula (e quindi dell'ingresso del virus). Media anche la fusione in endosomi-lisosomi e il rilascio del genoma del virus all'interno della cellula.

**NA:** enzima che taglia i gruppi di acido sialico dalle glicoproteine a cui si è attaccata HA. Media l'ingresso del virus nella cellula.

# Denominare i virus influenzali



- Il *Center for Disease Control* (CDC, Atlanta, USA) segue una convenzione riconosciuta a livello internazionale per la denominazione dei virus influenzali. Questa convenzione è stata accettata dall'OMS nel 1979.
- L'approccio utilizza i seguenti aspetti:

- Il tipo antigenico (es., A, B, C, D)
- L'ospite di origine (es., suini, equini, polli, ecc.). Per i virus di origine umana, non viene fornita alcuna denominazione di origine. Per esempio:

(Esempio anatra): *influenza aviaria A (H1N1)*, *A / duck / Alberta / 35/76*

(Esempio umano): *influenza stagionale A (H3N2)*, *A / Perth / 16/2019*

- Origine geografica (es. Denver, Taiwan, Sidney, ecc.)
- Numero di ceppo (es. 7, 15, ecc.)
- Anno di raccolta (es., 57, 2009, ecc.)
- Per i virus dell'influenza A, la descrizione degli antigeni H ed N è fornita tra parentesi (es.: virus dell'influenza A(H1N1) o virus dell'influenza A(H5N1))
- Al virus pandemico del 2009 è stato assegnato un nome distinto: *A(H1N1)pdm09* per distinguere dai virus dell'influenza stagionale A(H1N1) che circolavano prima della pandemia.
- Quando gli esseri umani sono infettati da virus influenzali che normalmente circolano nei suini (suini), questi virus sono chiamati virus varianti e sono designati con una lettera "v" (ad esempio: un virus A (H3N2)v).

# Influenza virus & its antigenic variation

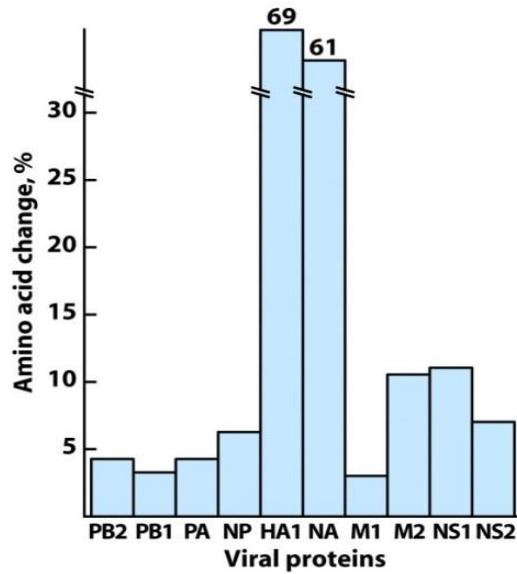
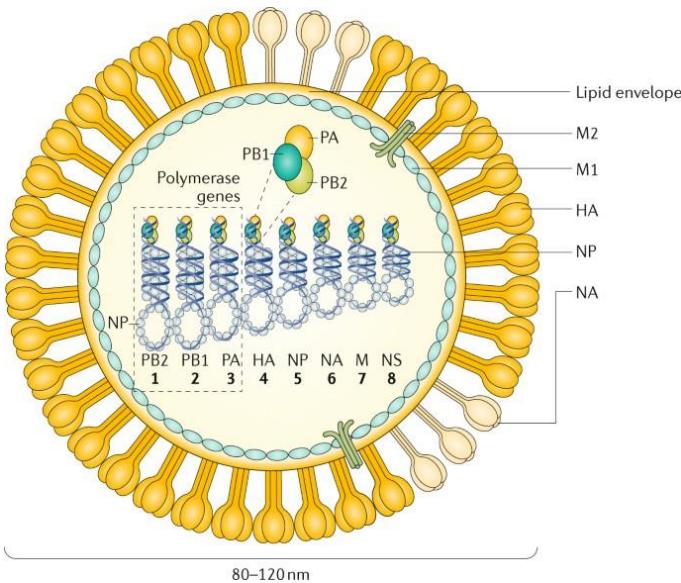
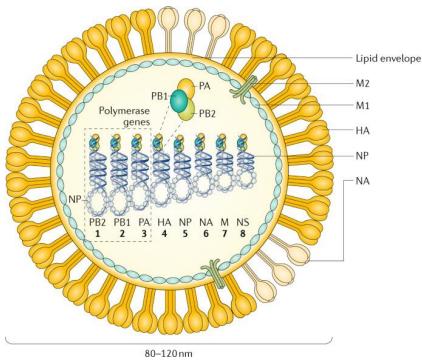


TABLE 18-2

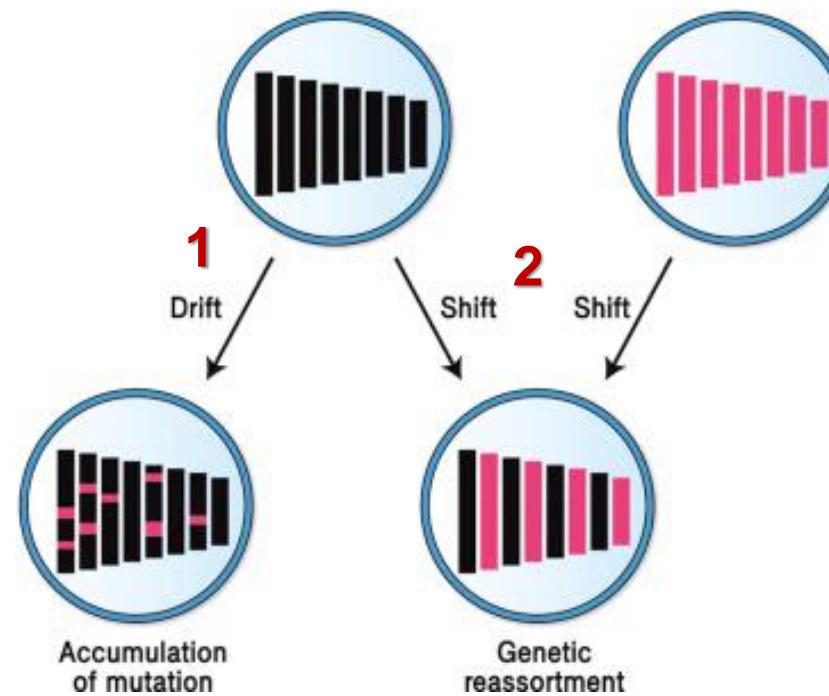
Species	Virus strain designation	Antigenic subtype
Human	A/Puerto Rico/8/34	H0N1
	A/Fort Monmouth/1/47	H1N1
	A/Singapore/1/57	H2N2
	A/Hong Kong/1/68	H3N2
	A/USSR/80/77	H1N1
	A/Brazil/11/78	H1N1
	A/Bangkok/1/79	H3N2
	A/Taiwan/1/86	H1N1
	A/Shanghai/16/89	H3N2
	A/Johannesburg/33/95	H3N2
	A/Wuhan/359/95	H3N2
	A/Texas/36/95	H1N1
	A/Hong Kong/156/97	H5N1
Swine	A/Sw/Iowa/15/30	H1N1
	A/Sw/Taiwan/70	H3N2
Horse (equine)	A/Eq/Prague/1/56	H7N7
	A/Eq/Miami/1/63	H3N8*
Bird	A/Fowl/Dutch/27	H7N7
	A/Tern/South America/61	H5N3
	A/Turkey/Ontario/68	H8N4
	A/Chicken/Hong Kong/258/97	H5N1†

\*H3N8 has recently been shown to cause flu-like illness in dogs; the species shift occurred with no reassortment of genes.

†As of 2006, a dangerous new H5N1 avian strain has infected approximately 175 humans with 50% mortality.



## Le mutazioni nei virus dell'influenza



# 1: la deriva antigenica (antigenic drift)

Il virus dell'influenza infetta rapidamente molte persone.

Poiché l'immunità protegge dalla re-infezione, il virus esaurirà rapidamente gli ospiti da infettare.



"La soluzione è mutare in modo tale che ogni anno vengano presentati nuovi antigeni".

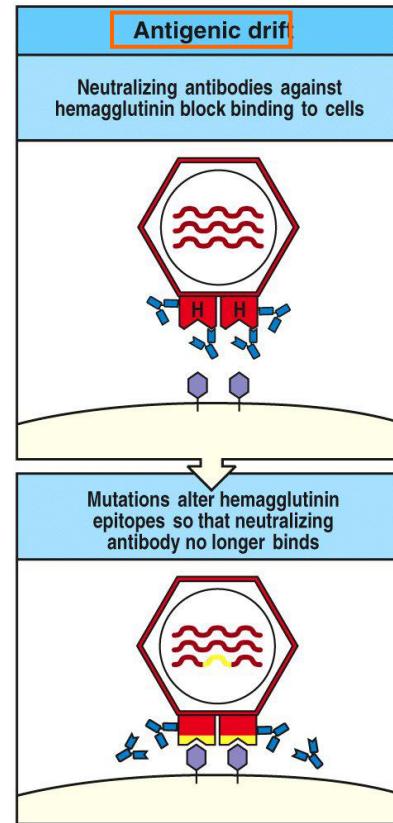
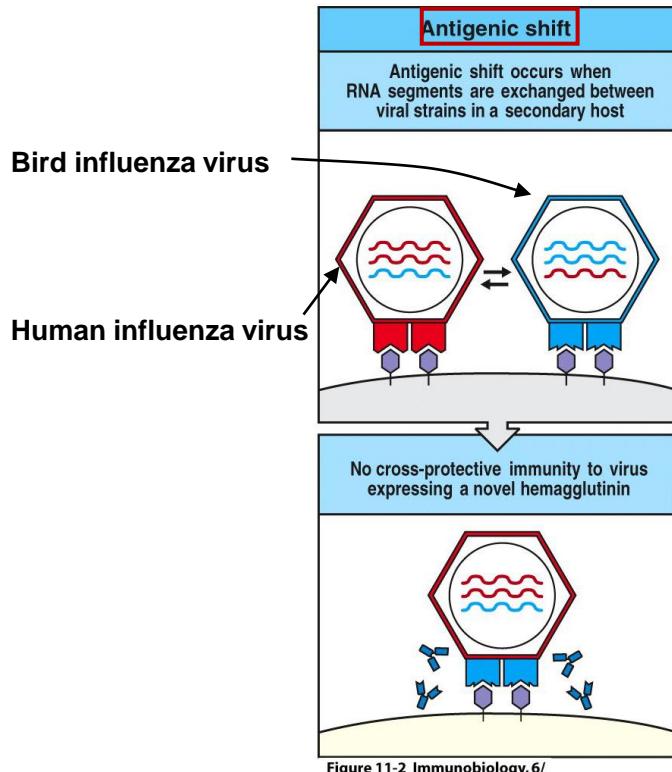


Figure 11-2 Immunobiology, 6/

**La deriva antigenica** lascia alcuni epitopi del ceppo precedente. Pertanto, una precedente esposizione (immunità) a ceppi correlati può mitigare la gravità della malattia e dei sintomi ...  
..ma consente comunque al virus di replicarsi e diffondersi.

# SCAMBIO DI SEGMENTI GENICI

## 2: lo shift antigenico (antigenic shift)



Lo **shift antigenico** è facilitato dalla divisione del genoma in 8 segmenti.

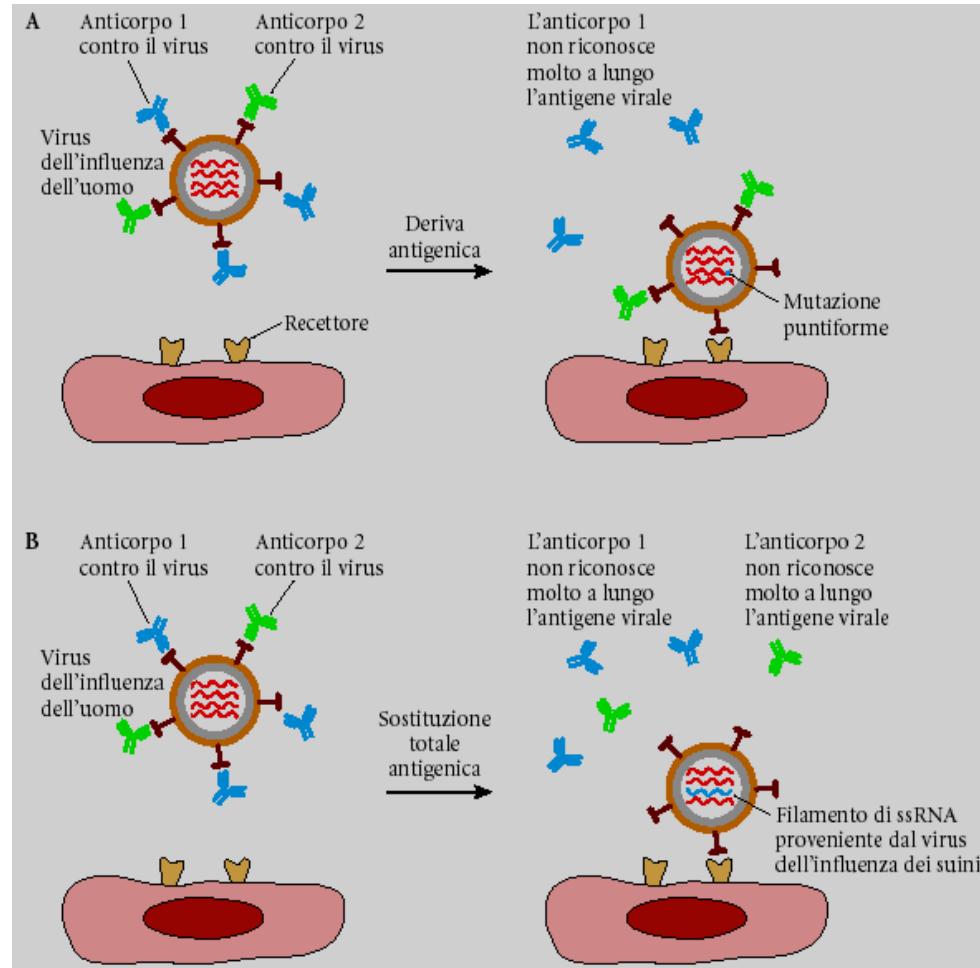
Può avvenire durante una co-infezione con due ceppi diversi (ad es. nei suini e nell'Uomo) e generare virus che non condividono epitopi con ceppi precedenti (nessuna reazione crociata).

Pertanto, non esiste una protezione parziale derivante dalle infezioni precedenti, e la malattia è molto più grave rispetto agli anni in cui c'è solo deriva antigenica.

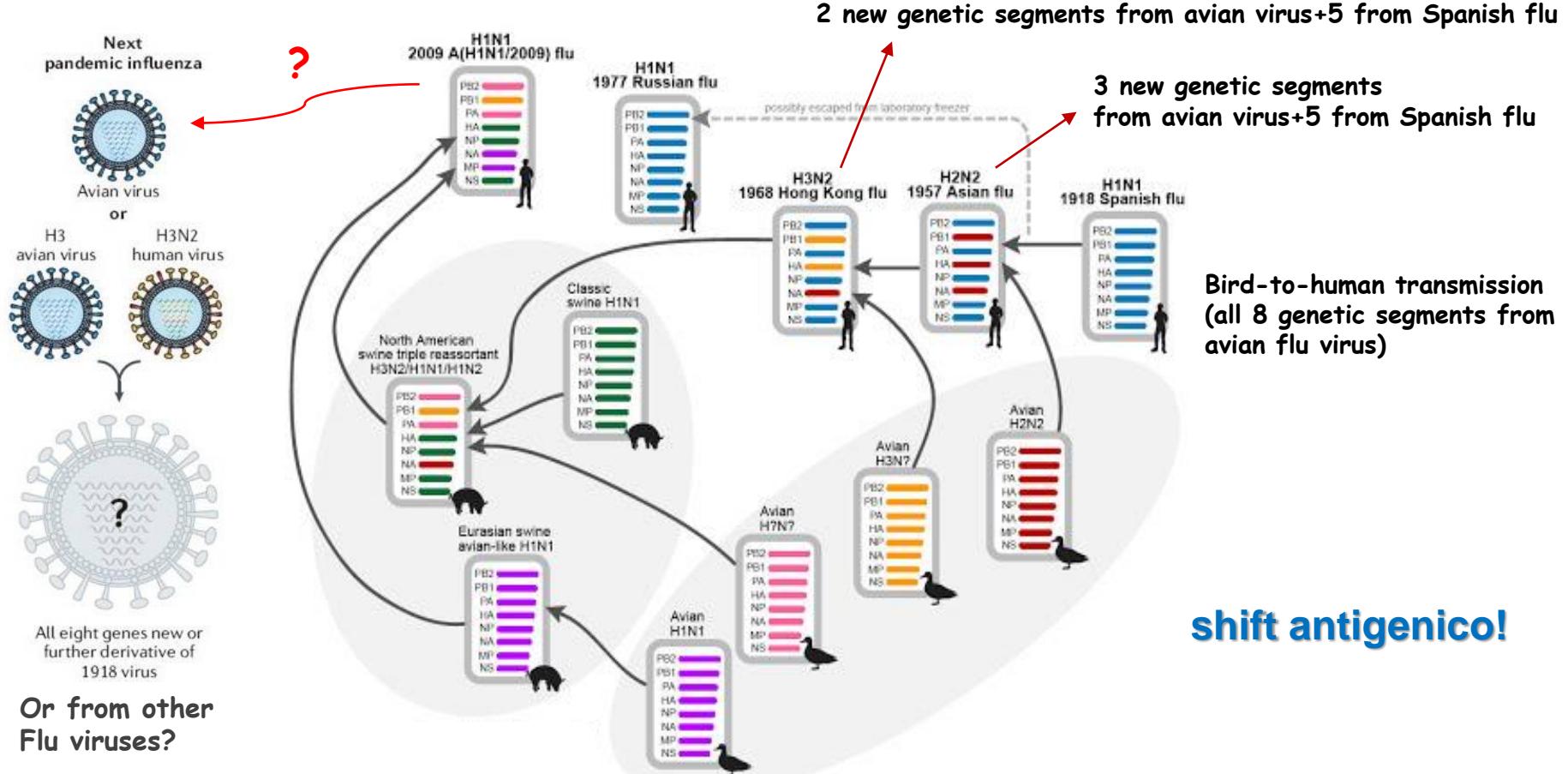
La pandemia influenzale del **1918-19** ha ucciso più di 40 milioni di individui... la peggiore pandemia del secolo scorso.

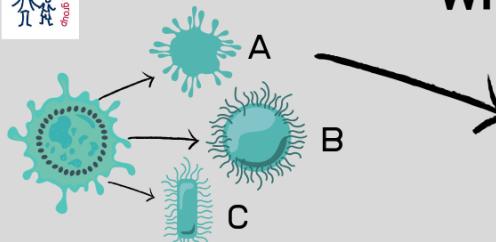
Cambiamenti antigenici importanti anche **nel 1957 e nel 1968**.

## 1. DERIVA ANTIGENICA (ANTIGENIC DRIFT) (mutazioni di epitopi)



# Storia del riassortimento genetico dei ceppi di virus influenzali pandemici



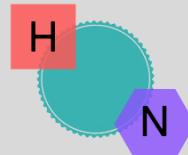


Flu is a complicated virus.  
There are three basic types: A,  
B and C

## Why is it difficult to make flu vaccines?

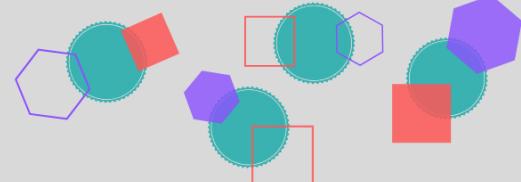


Influenza type A is the most complex. On the surface of the virus there are two types of protein shapes that help to invade the body's cells: H and N



Type A is the most dangerous; it can cause serious disease and triggers worldwide pandemics

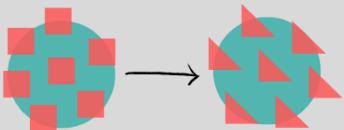
There are 18 different types of the H protein shape and 11 different types of the N protein shape



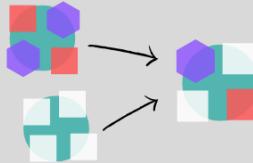
Flu virus A can make up to 144 different combinations of H and N proteins

### The flu virus can also change quickly and easily

'antigenic drift' – a gradual process of genetic change that leads to even more variety for each type



Different types of virus can also combine their genetic material to make a new sub-type – this is called 'antigenic shift'



Each year's flu vaccine is made 6 months before the coming flu season using estimations about the type of virus expected to circulate



years the vaccine matches the strains causing illness that winter



# CDC Yearly Lab Work on Flu Viruses

More than 1 million patient specimens are tested in clinical labs participating in CDC domestic disease surveillance.\*



1,000,000

About 100,000 specimens are tested in 93 state/local public health labs.

100,000

CDC conducts full genetic sequencing on about 7,000 flu viruses each year.

7,000



2,000

CDC tests about 2,000 flu viruses to determine their immune properties.

50

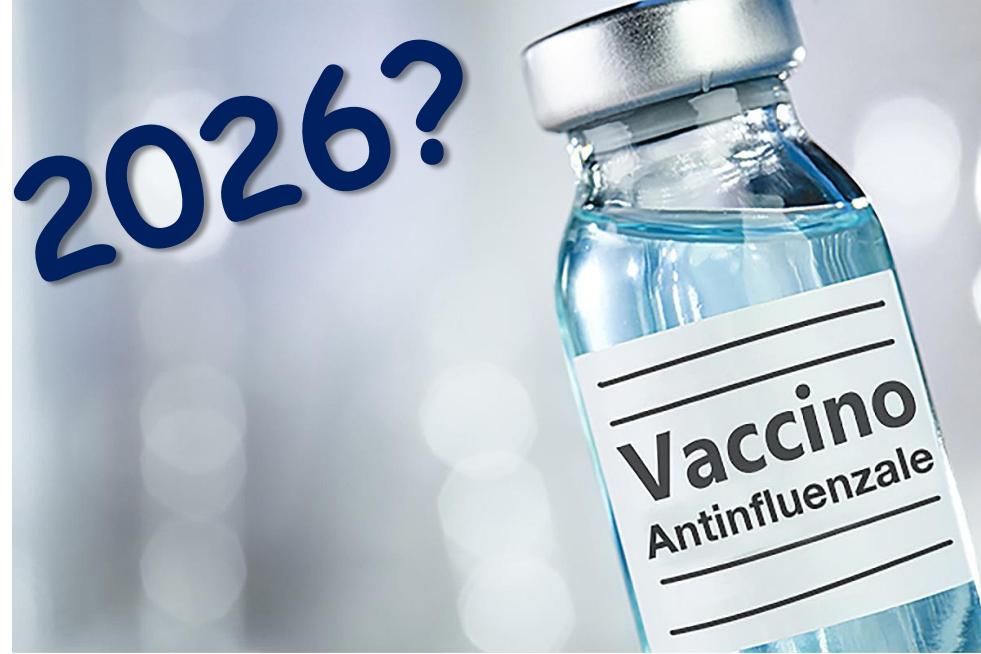
CDC prepares as many as 50 viruses for possible use in vaccine production.



\*2017-2018 influenza data as reported by CDC's Influenza Division, National Center for Immunization and Respiratory Diseases (NCIRD)

## I vaccini

- Ad ogni stagione, nei vaccini antinfluenzali sono inclusi:
  - un virus dell'influenza A (H1N1),
  - un virus dell'influenza A (H3N2)
  - uno o due virus dell'influenza B (a seconda del vaccino).
- Un vaccino antinfluenzale può proteggere dai virus influenzali simili a quelli usati per preparare il vaccino.
- I vaccini contro l'influenza stagionale non proteggono dai virus dell'influenza C o D.
- Inoltre, i vaccini antinfluenzali NON proteggono da infezioni e malattie causate da altri virus, che possono anche causare sintomi simili all'influenza. Ci sono molti altri virus oltre all'influenza che possono provocare malattie simil-influenzali che si diffondono durante la stagione influenzale.



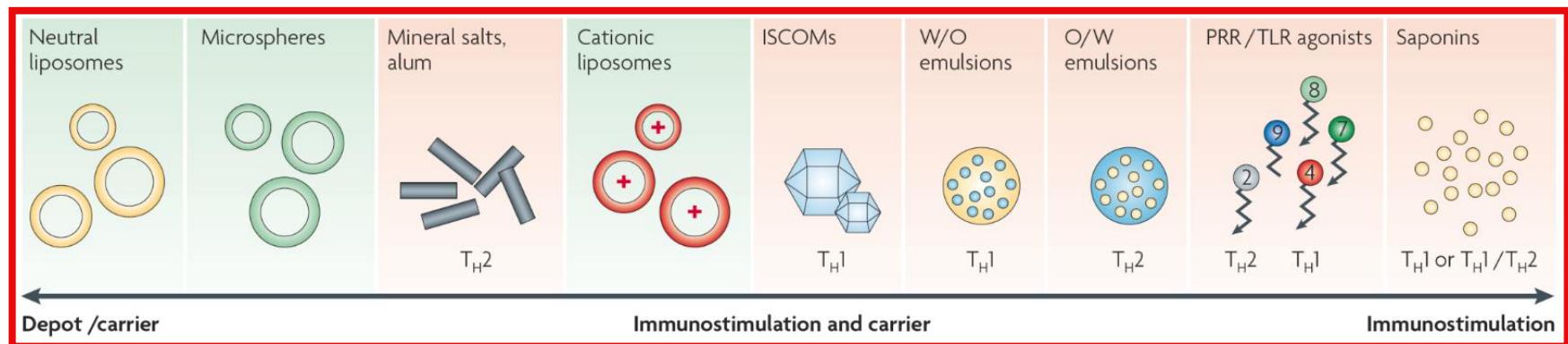
**I vaccini  
anti-influenzali**

## **Gli adiuvanti**

# Gli adiuvanti

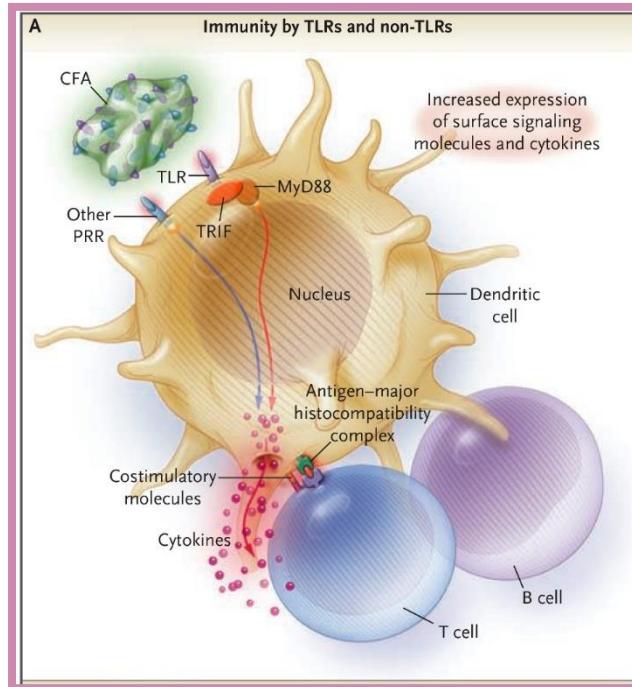
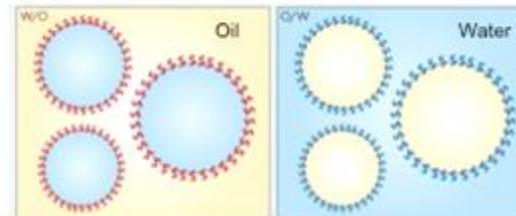
- Adiuvante di Freund
- Idrossido di Alluminio
- Citochine/chemochine
- Prodotti batterici
- CpG
- Liposomi

**Gli adiuvanti sono sostanze che, quando somministrate con l'antigene, ne aumentano l'immunogenicità**



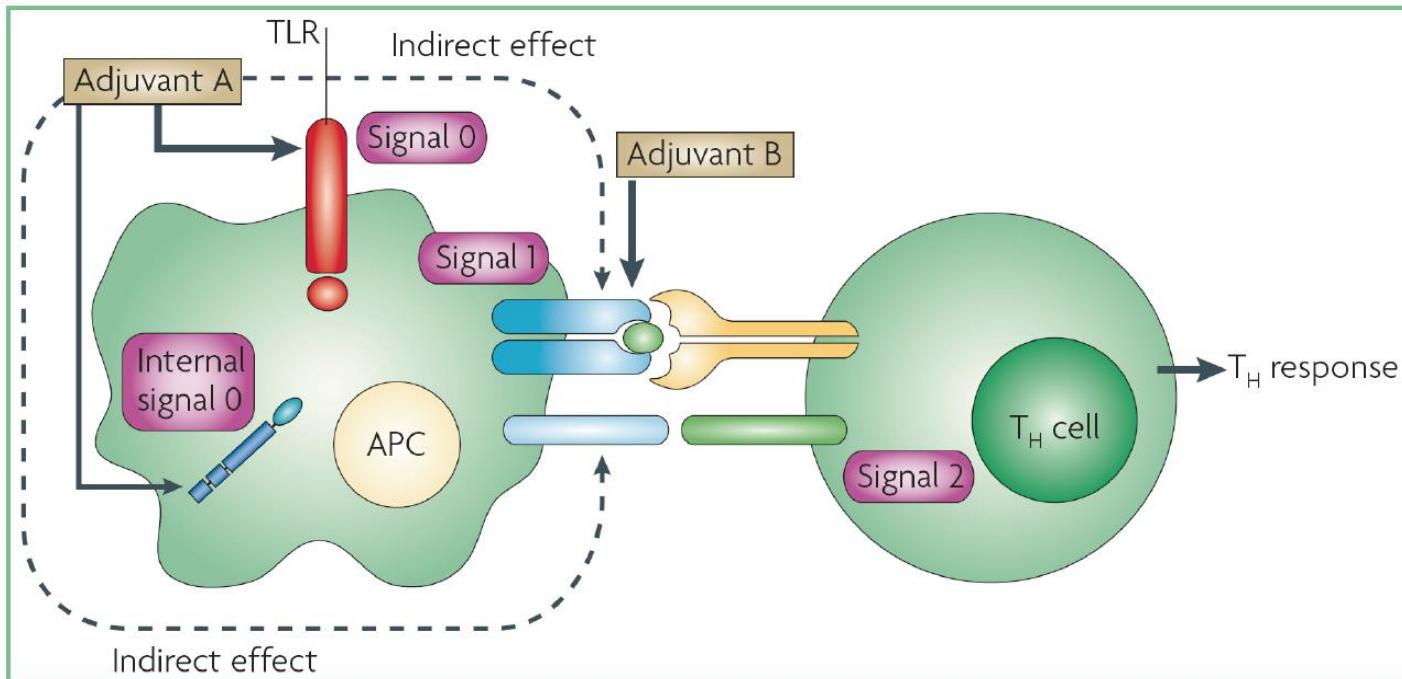
# Come funzionano gli adiuvanti?

Adjuvant name	Composition	Mechanism of action
Incomplete Freund's adjuvant	Water-in-oil emulsion	Delayed release of antigen; enhanced uptake by macrophages
Complete Freunds adjuvant	Water-in-oil emulsion with dead mycobacteria	Delayed release of antigen; enhanced uptake by macrophages; induction of co-stimulators in macrophages



- 1. Determinano un lento rilascio dell'antigene.**
- 2. Stimolano l'immunità innata (attivazione/maturazione delle APC).**
- 3. Aumentano la cattura dell'antigene (liposomi, microsfere).**
- 4. Forniscono segnali co-stimolatori o citochine.**

# Come funzionano gli adiuvanti?



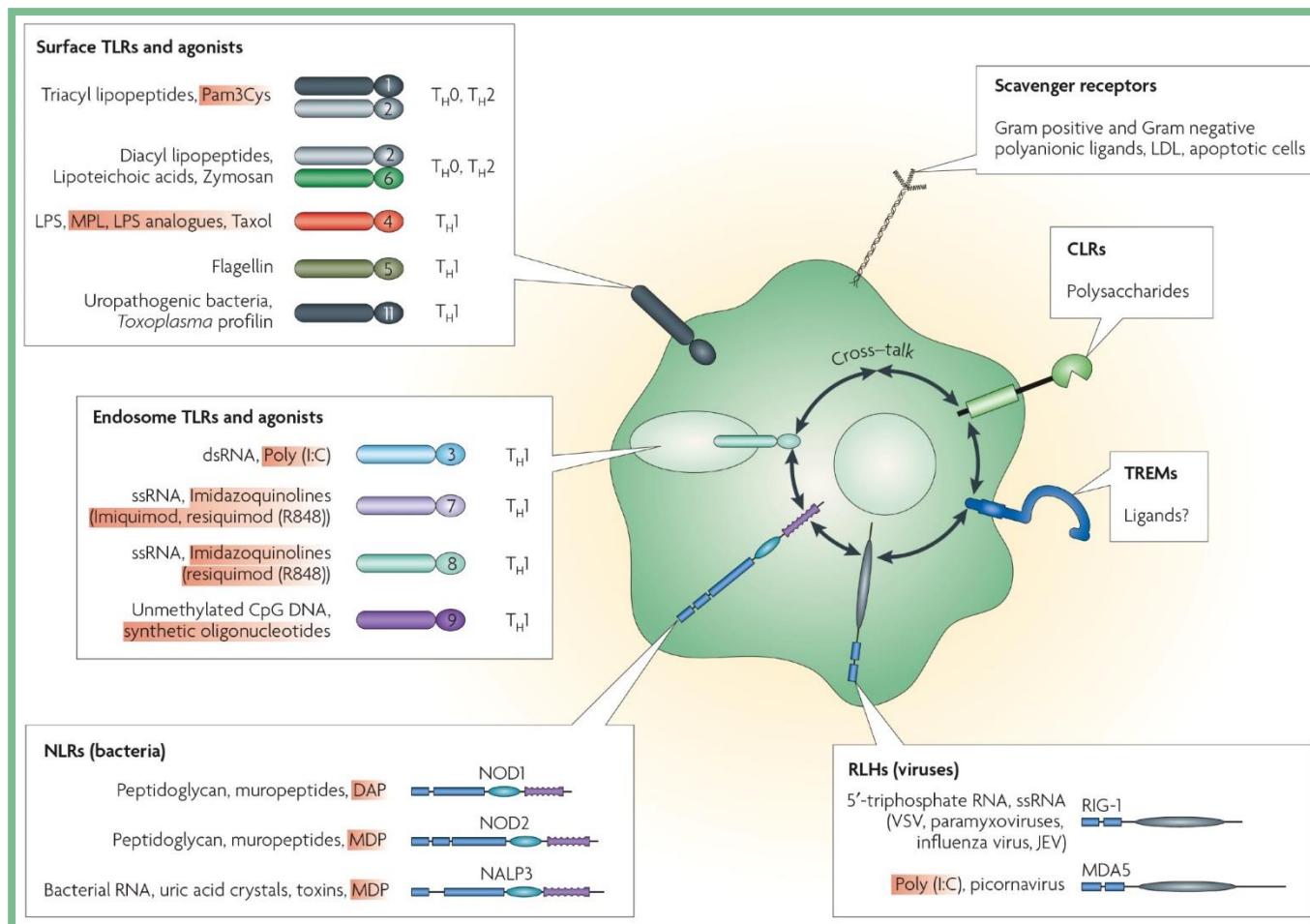
**A: attiva le APC**

**B: favorisce la presentazione dell'antigene (liposomi, ISCOM)**

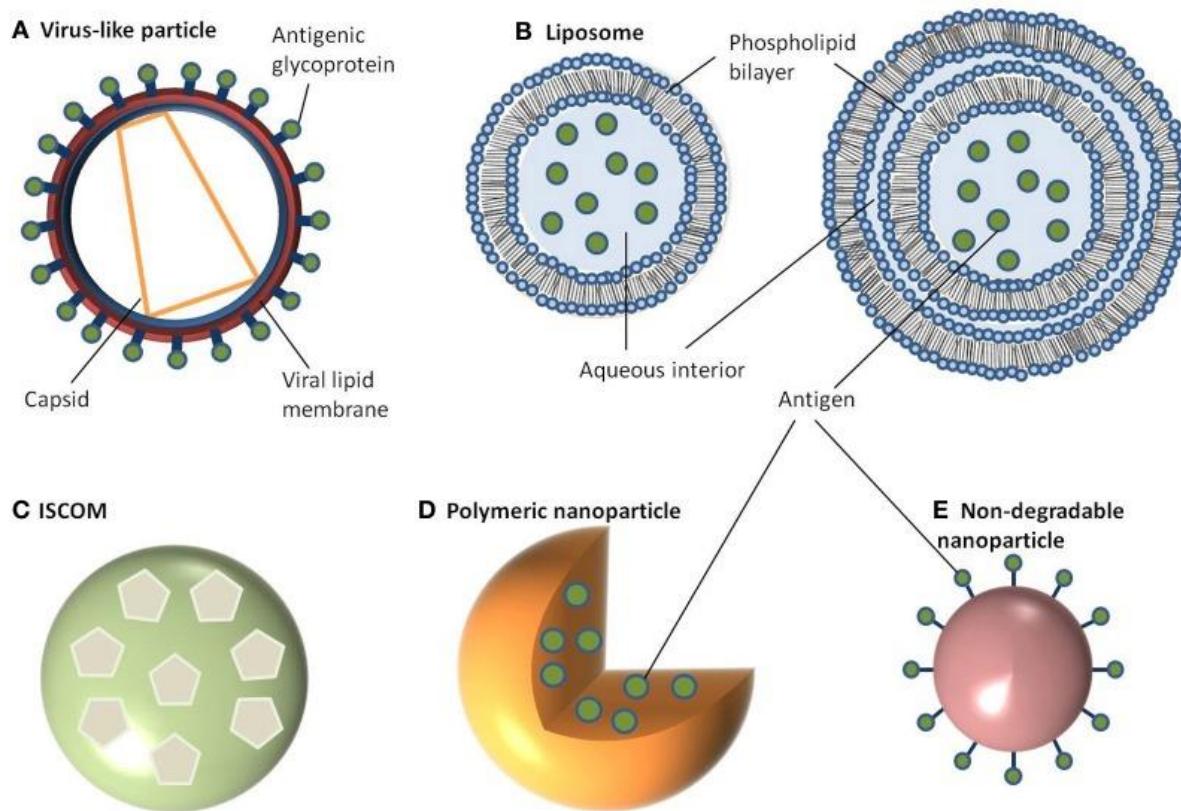
## Il mix perfetto: i progressi nella ricerca sugli adiuvanti

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 (LPS modificato)	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	

## Agonisti dei PRR come adiuvanti



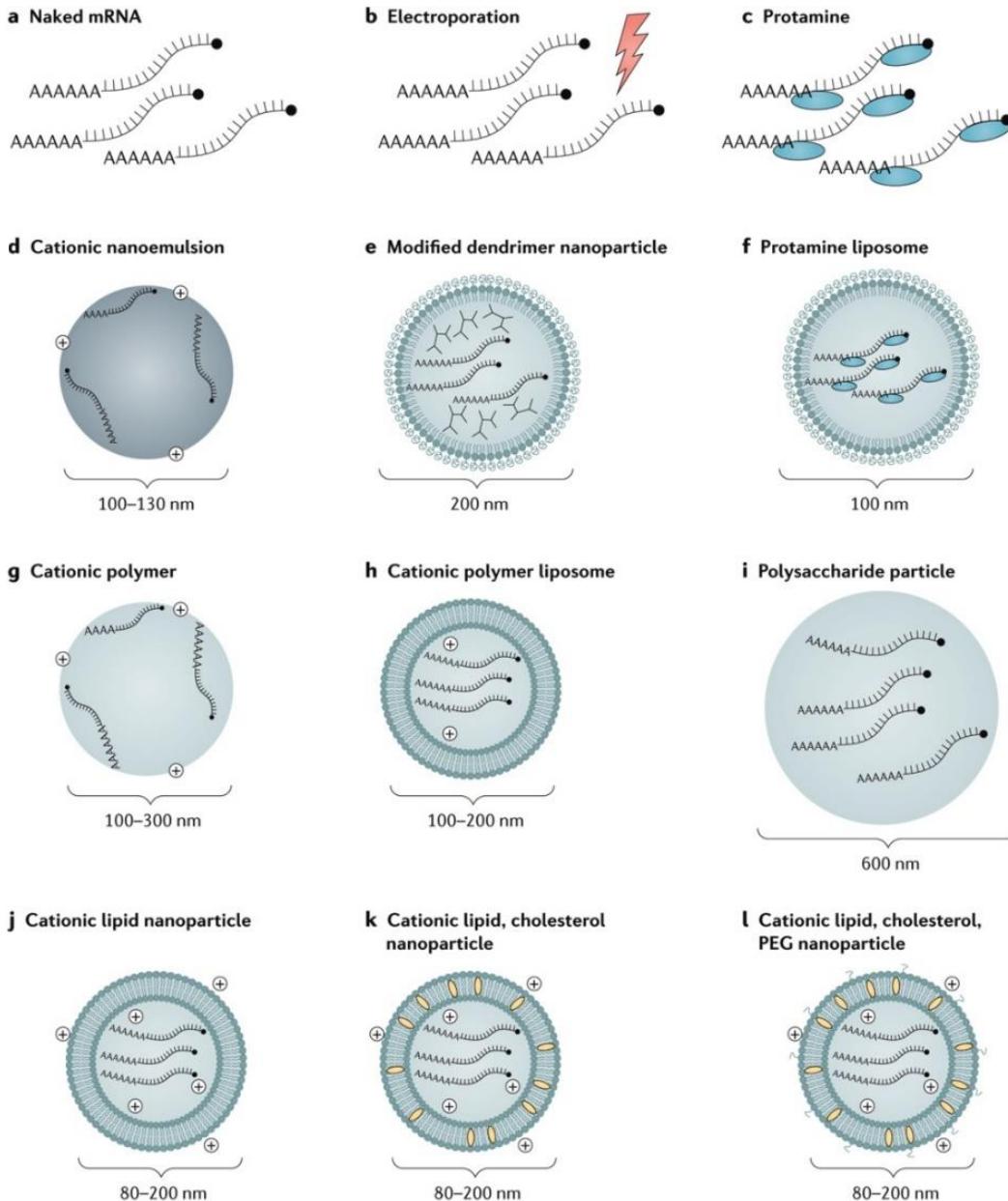
## Rappresentazione schematica dei diversi sistemi di rilascio basati su nanoparticelle

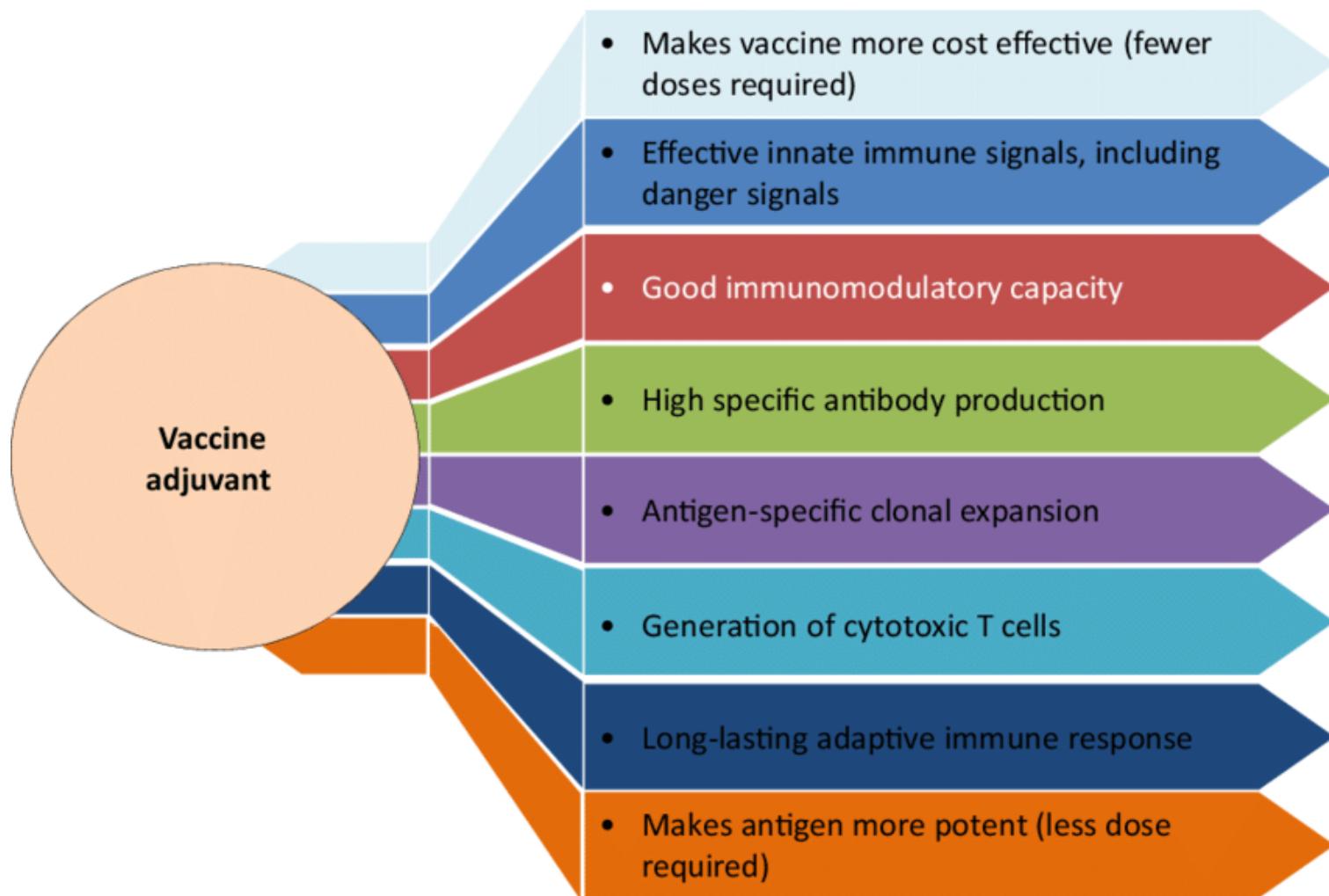


Data la scarsa immunogenicità dei vaccini a peptidi e la scarsa efficacia dei vaccini a subunità di indurre una risposta cellulo-mediata, sono state sviluppate nuove tecnologie: ad es., complessi antigeno/anticorpo su matrice solida che espongono epitopi sia per linfociti T che per linfociti B, o vescicole lipidiche (liposomi) o immunostimolanti (*immunostimulating complex-iscom*).

# mRNA vaccines — a new era in vaccinology

Norbert Pardi<sup>1</sup>, Michael J. Hogan<sup>1</sup>, Frederick W. Porter<sup>2</sup> and Drew Weissman<sup>1</sup>

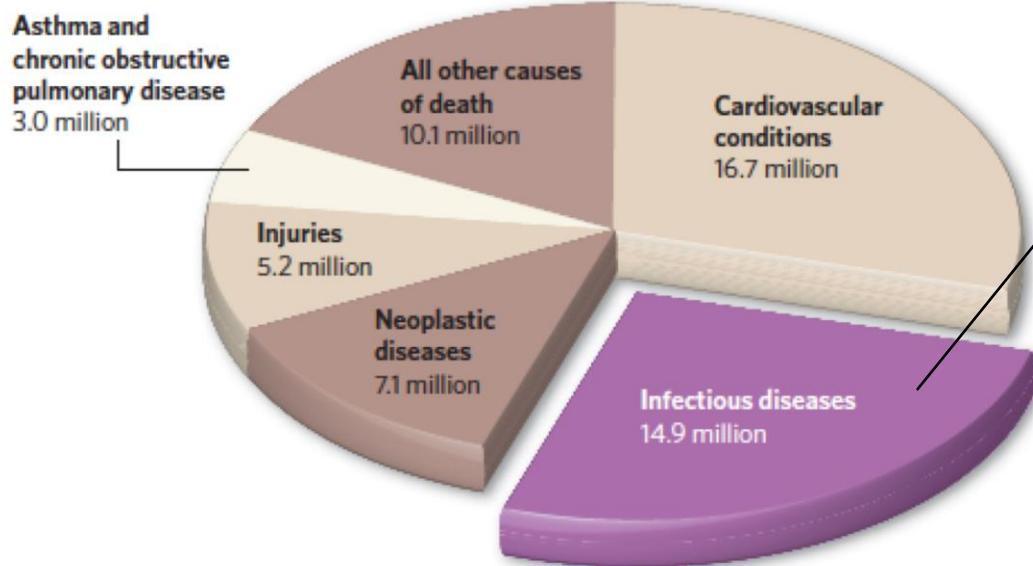




**Alcune considerazioni...**

**...E alcuni numeri**

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



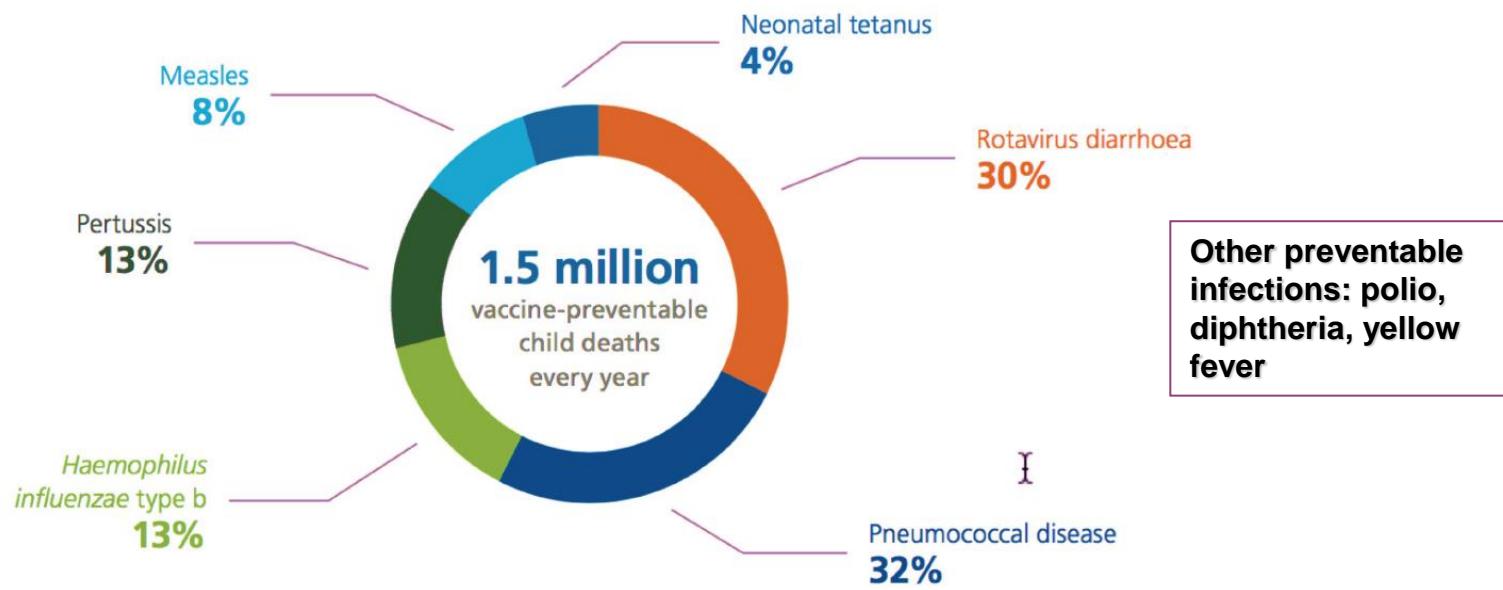
Infectious diseases	Annual deaths (millions)
Respiratory infections	3.96
HIV/AIDS	2.77
Diarrhoeal diseases	1.80
Tuberculosis	1.56
Vaccine-preventable childhood diseases *	1.12
Malaria	1.27
STDs (other than HIV)	0.18
Meningitis	0.17
Hepatitis B and C	0.16
Tropical parasitic diseases	0.13
Dengue	0.02
Other infectious diseases	1.76

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%)**

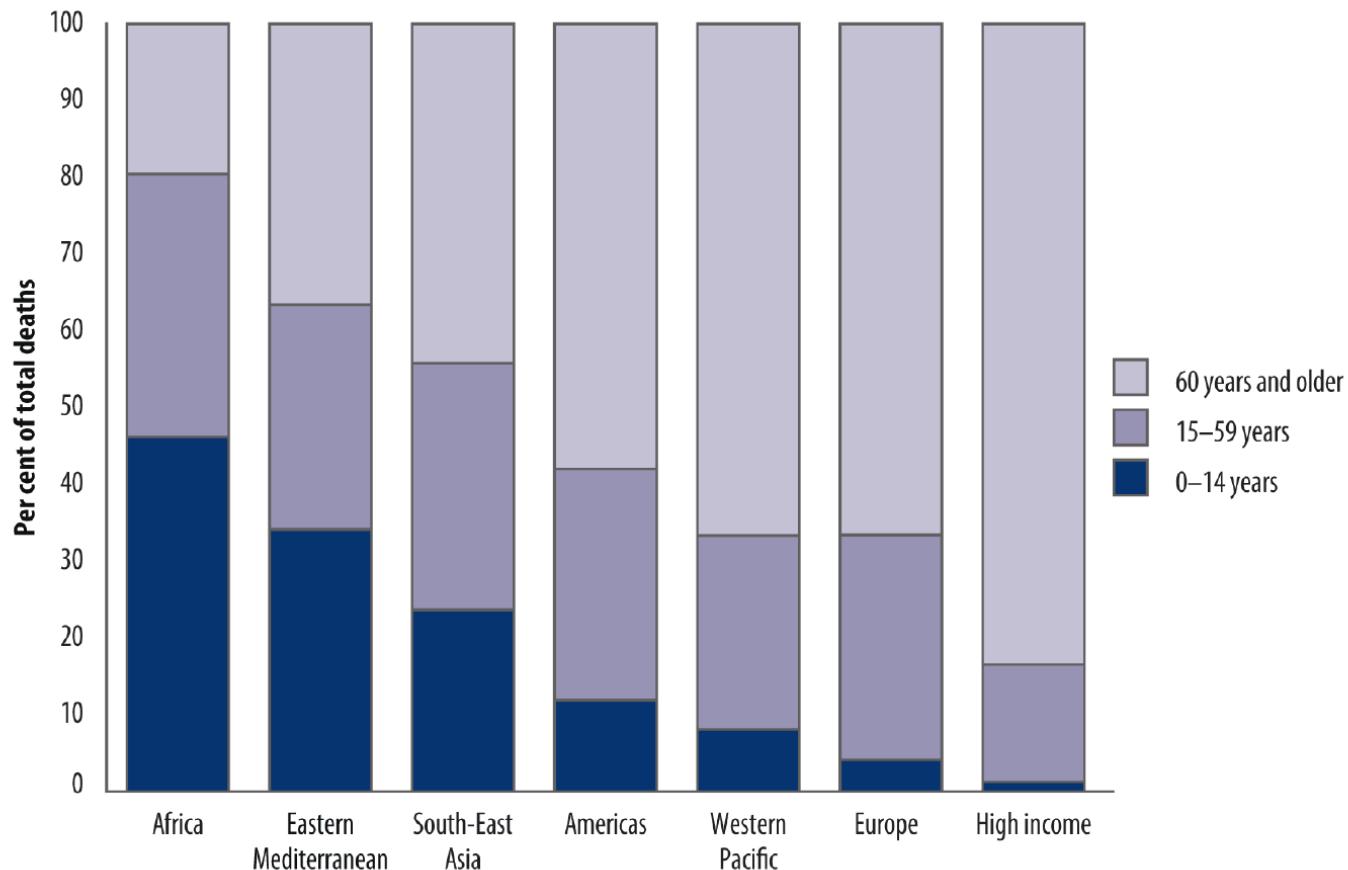
**WHO**

**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

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

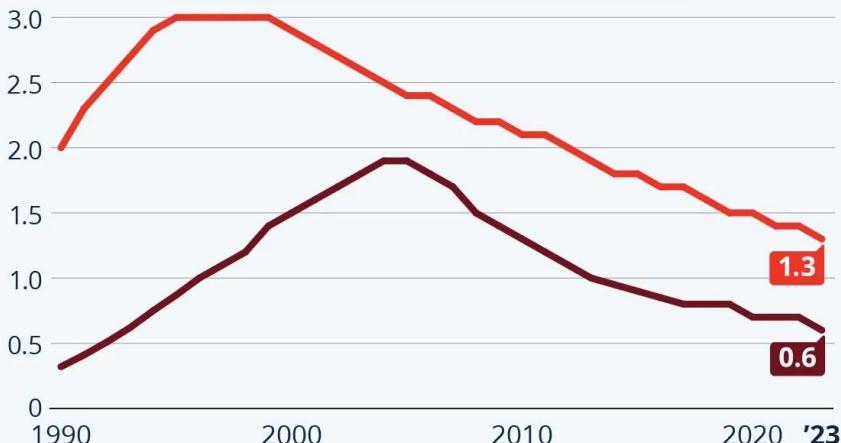


The *difference in life expectancy* at birth between high- and low-income countries was *20 years* in 2011; 60.2 in low-income countries and 80.2 in high-income countries

# New Annual HIV Infections Still Above the One-Million Mark

Estimated number of new global HIV infections and AIDS-related deaths (in millions)

— New HIV infections — AIDS-related deaths



Source: UNAIDS

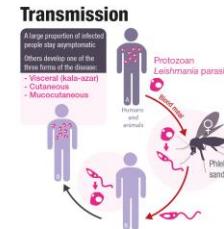


statista

## Unveiling

the neglect of  
leishmaniasis

Over 1 billion  
people at risk  
in endemic areas



Poverty  
Poor housing  
Population mobility  
Malnutrition  
Weak immune system  
increases the risks  
of transmission &  
**disease development**



Countries reporting cases of cutaneous leishmaniasis (CL) in 2015  
Countries collectively reporting 90% of CL cases in 2015  
Countries reporting cases of mucocutaneous leishmaniasis in 2015



Countries reporting cases of visceral leishmaniasis (VL) in 2015  
Countries collectively reporting 90% of VL cases in 2015

Visceral leishmaniasis

Fatal in 95% of cases if left untreated

Co-infection with HIV

= poor prognosis

→ India, Brazil, Ethiopia and the state of Bihar in India

50 000–90 000 new cases estimated each year, worldwide

90–97% survival chance with timely treatment

Success story!

Kala-azar elimination programme in South-East Asia

Reduction in mortality of reported cases since 2000:

61% India

46% Nepal

87% Bangladesh



**Need funding and R&D**

Limited and non-optimal diagnosis and treatment currently available  
Intensive disease management involved  
Programme implementation difficult in countries with resource-limited settings

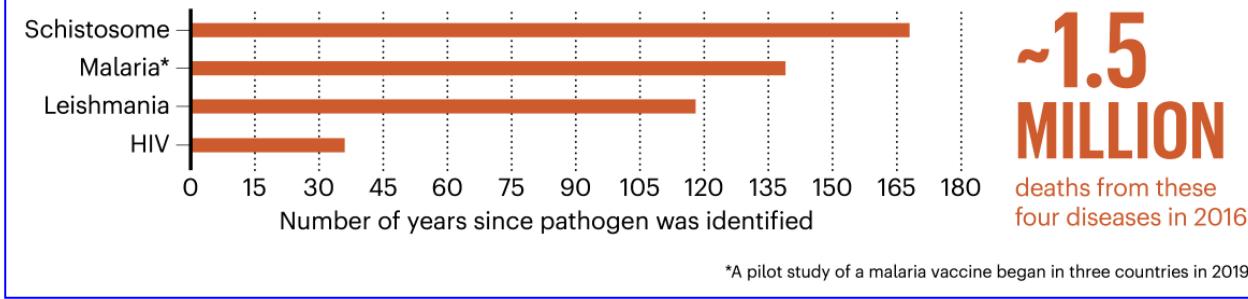
Prevention and control strategies

Social mobilization & strengthening partnerships

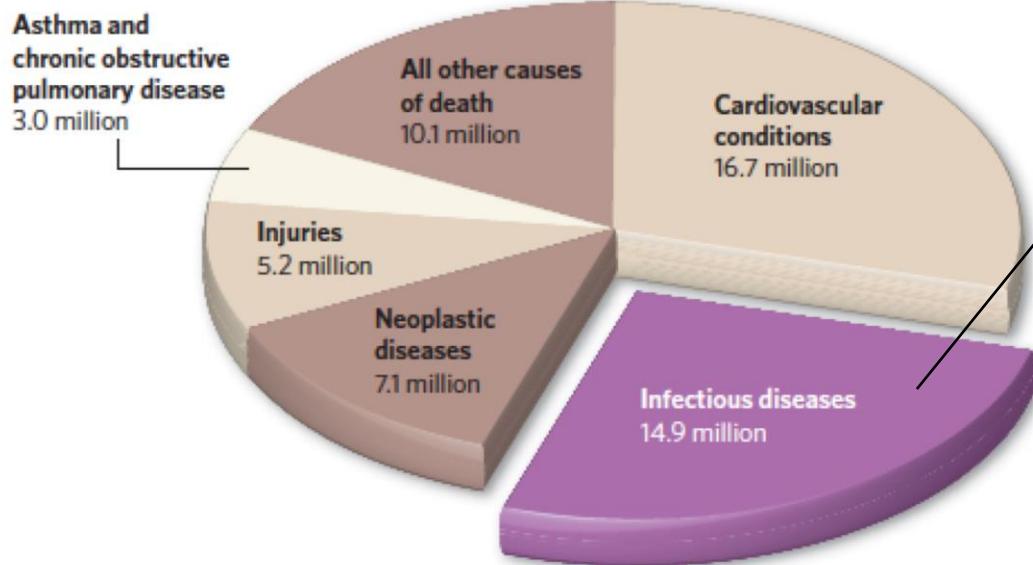
Control of animal reservoir hosts

Vector control

© UNAIDS 2017  
Some rights reserved. This work is available under the CC BY-NC-SA 3.0 IGO license.



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



Infectious diseases	Annual deaths (millions)
Respiratory infections	3.96
HIV/AIDS	2.77
Diarrhoeal diseases	1.80
Tuberculosis	1.56
Vaccine-preventable childhood diseases *	1.12
Malaria	1.27
STDs (other than HIV)	0.18
Meningitis	0.17
Hepatitis B and C	0.16
Tropical parasitic diseases	0.13
Dengue	0.02
Other infectious diseases	1.76

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

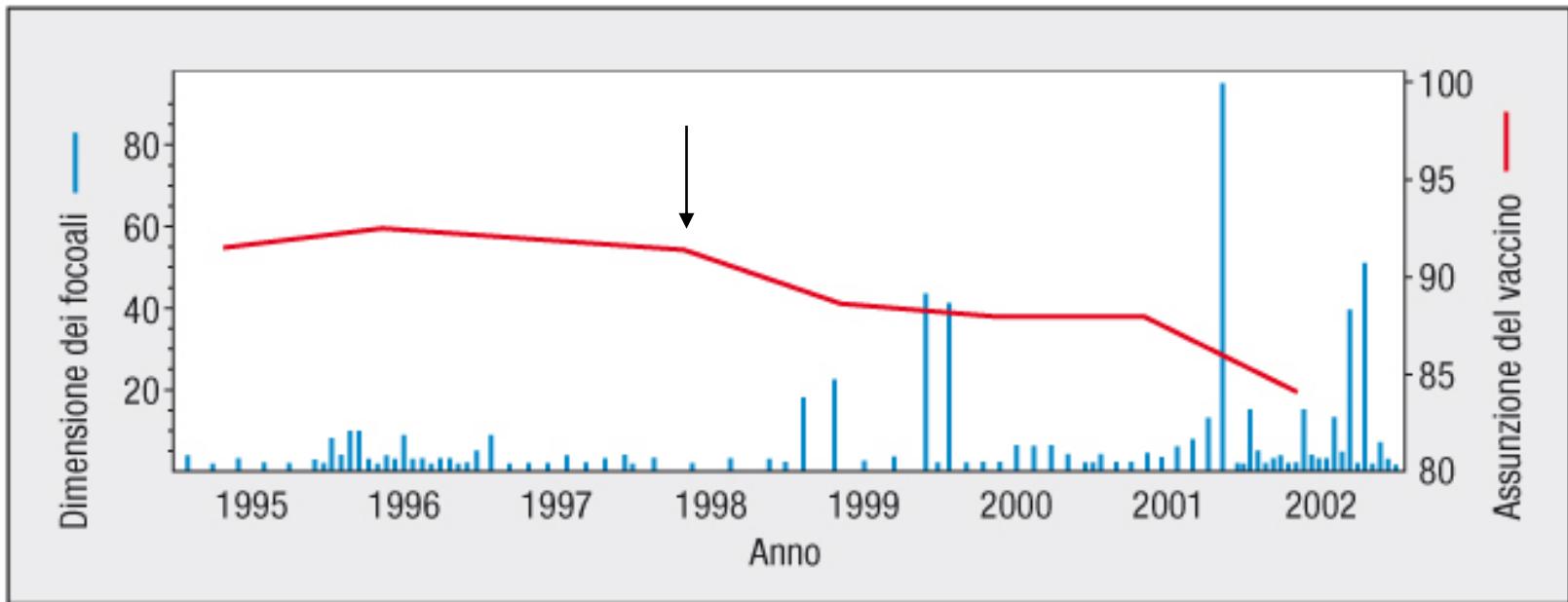
**Nonostante i successi ottenuti...**

## **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**



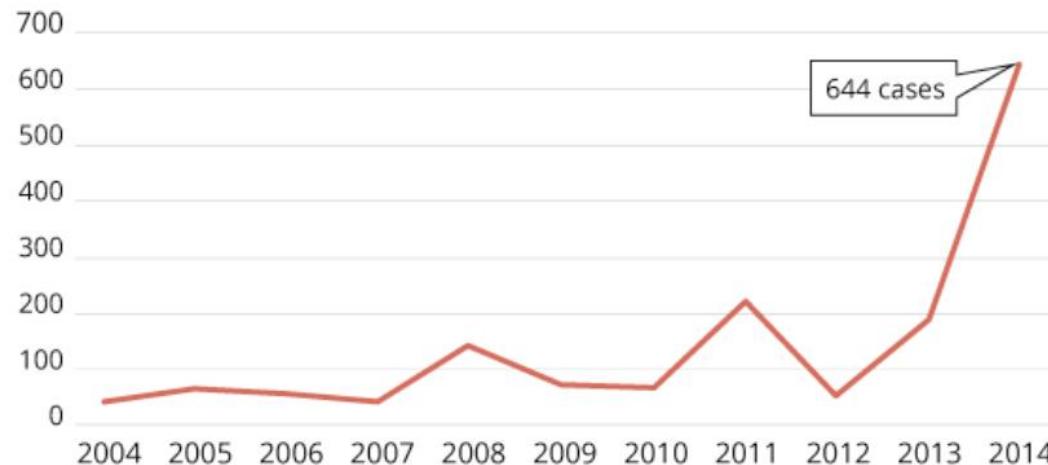
*Dati riferiti alla Gran Bretagna*

*Ma quali sono le conseguenze?*

**Il morbillo risorge!**

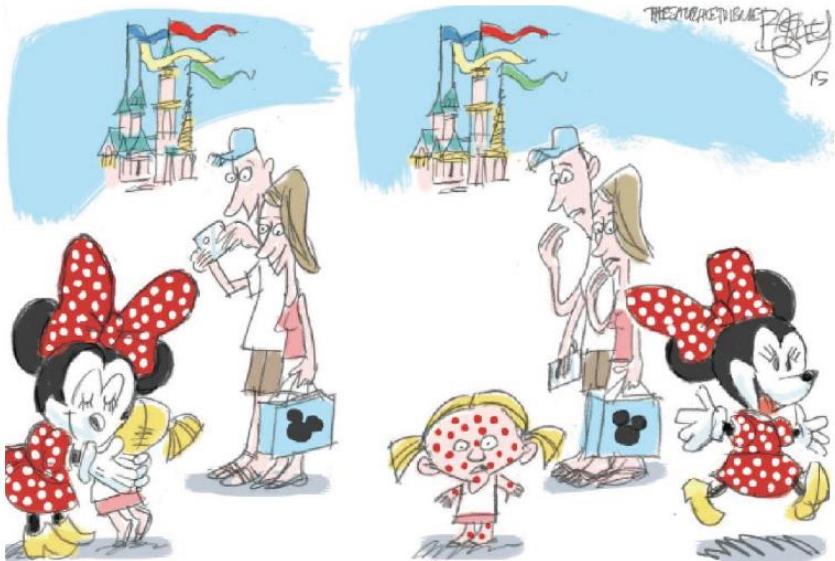
## Measles Cases Increased Dramatically In 2014

U.S. Measles cases by year\*

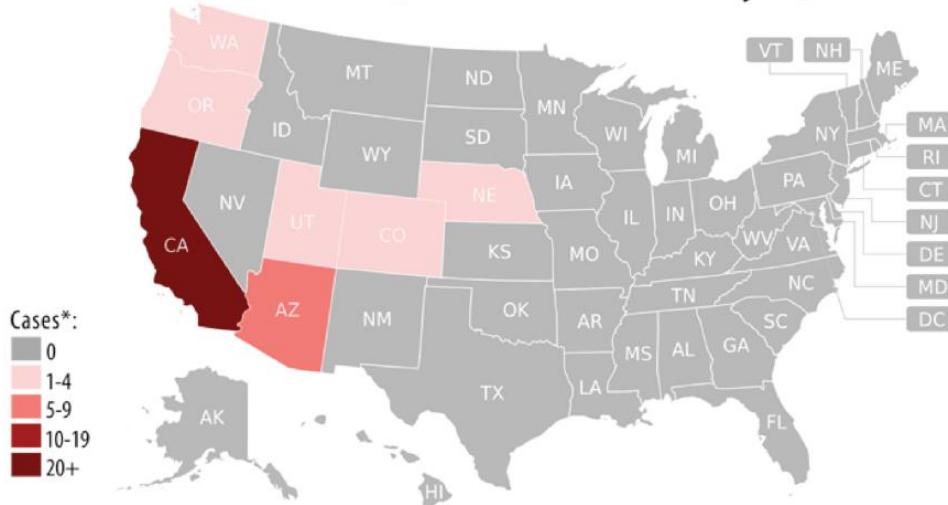


\*Provisional data from 27 states reported to CDC's National Center for Immunization and Respiratory Diseases (NCIRD)

# 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

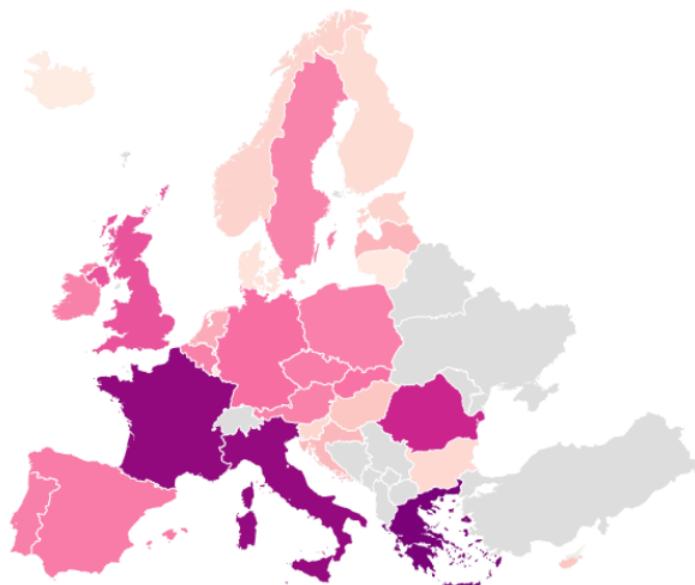
la mia libertà *finisce dove inizia quella degli altri?*

## 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.

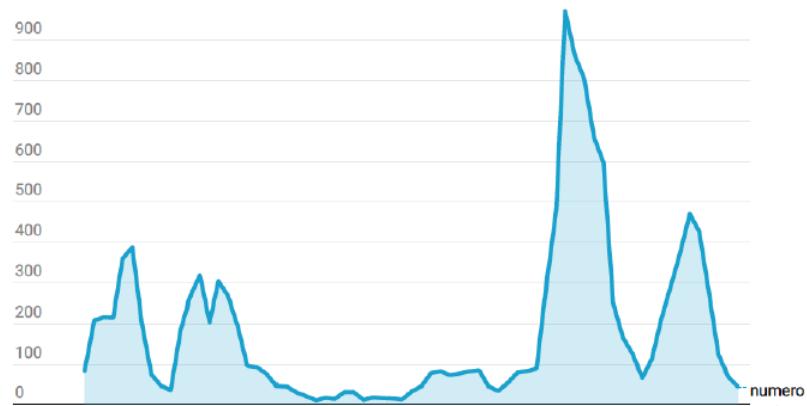
### La mappa del morbillo in Europa

(Contagi registrati tra il settembre 2017 e agosto 2018)

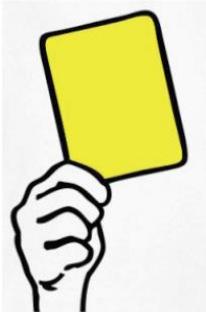


Source: European Centre for Disease Prevention and Control • [Get the data](#) • Created with Datawrapper

Casi di morbillo tra gennaio 2013 e settembre 2018

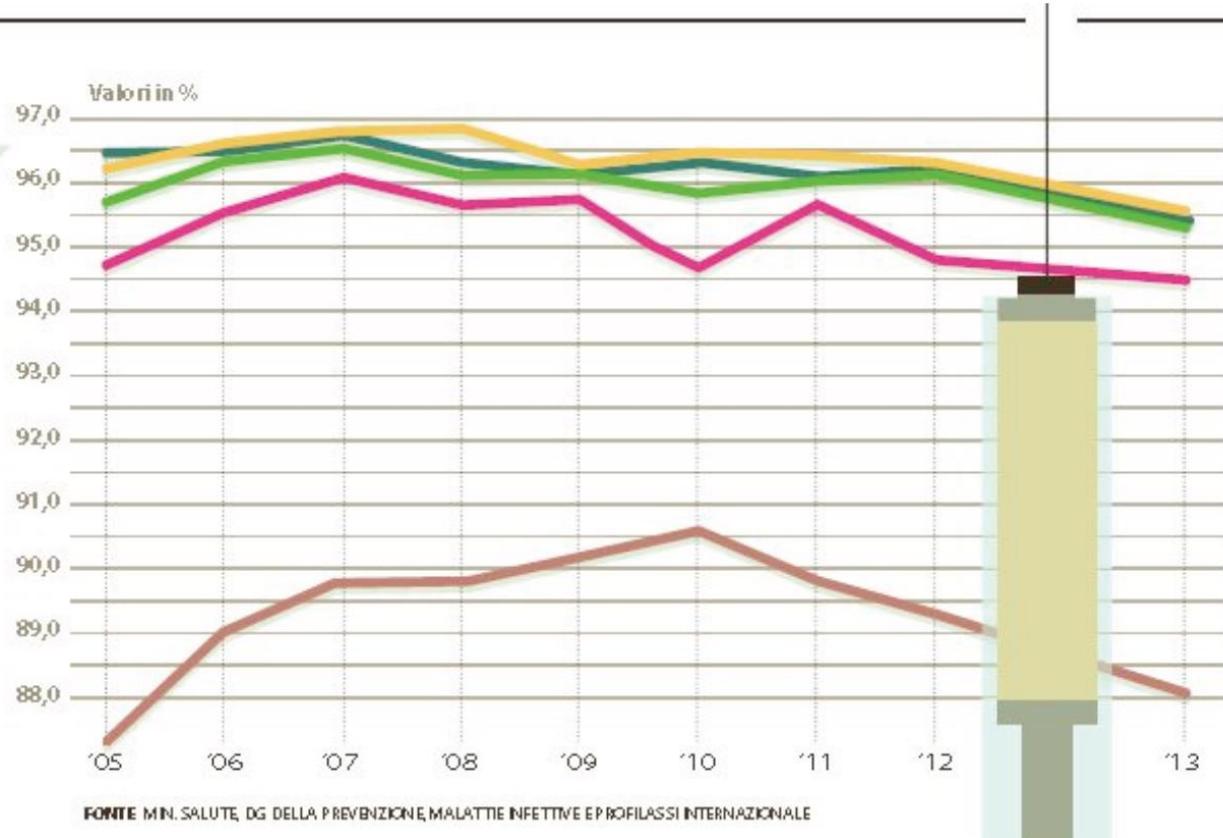


Source: Istituto Superiore di Sanità • [Get the data](#) • Created with Datawrapper



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

## Il calo delle vaccinazioni

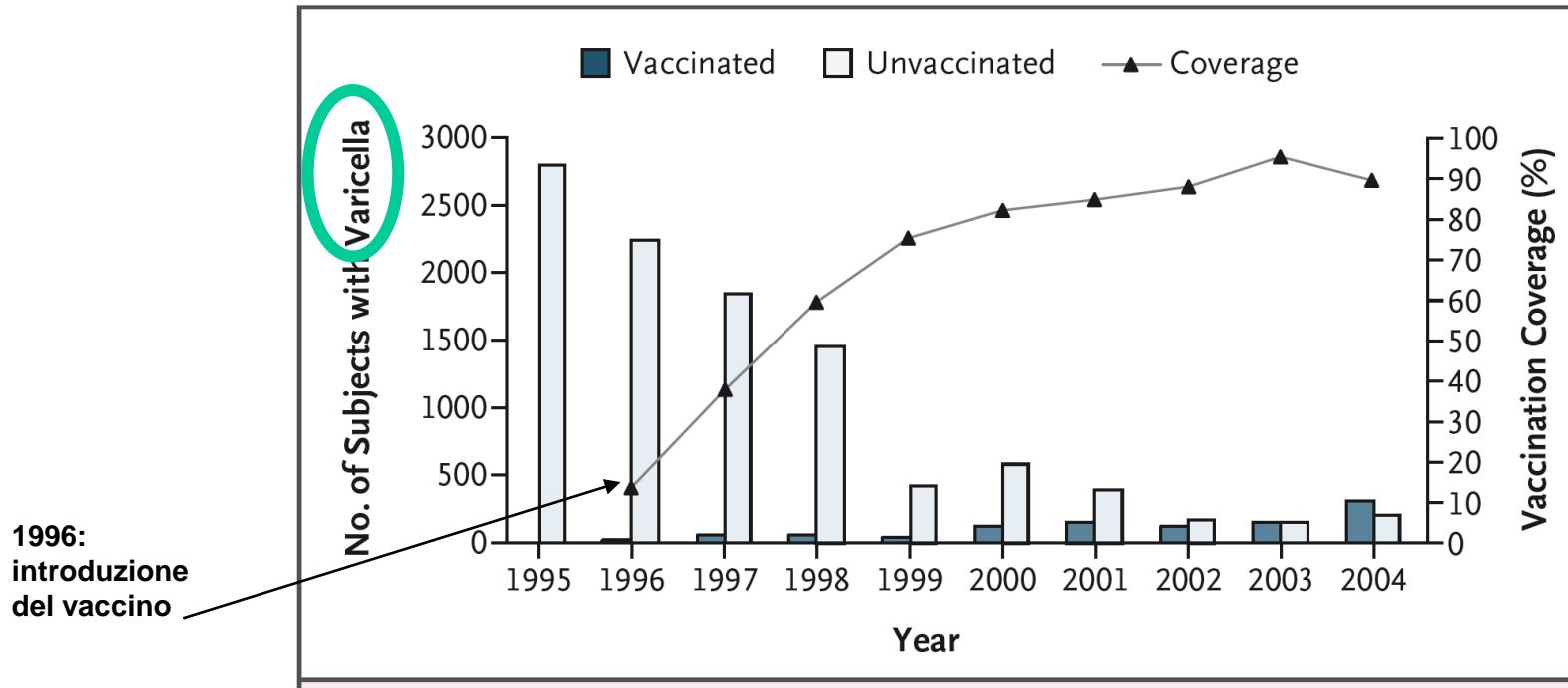




## Coperture vaccinali critiche

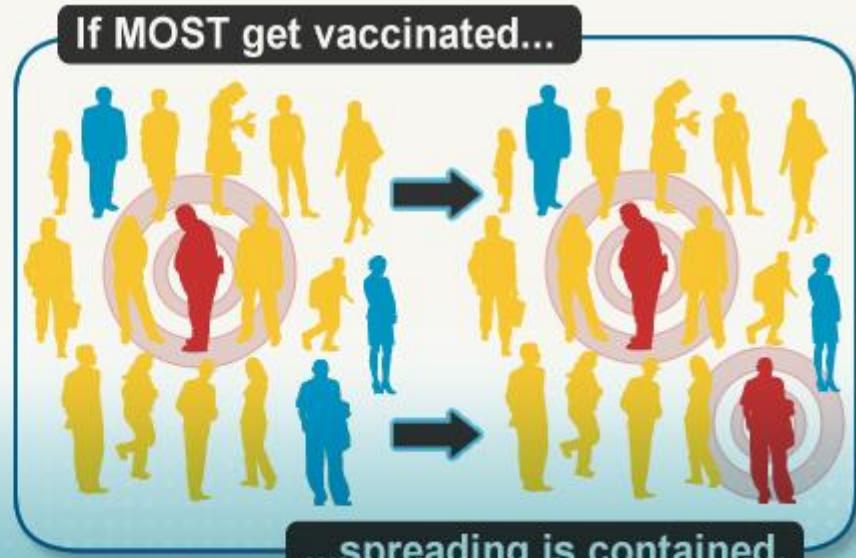
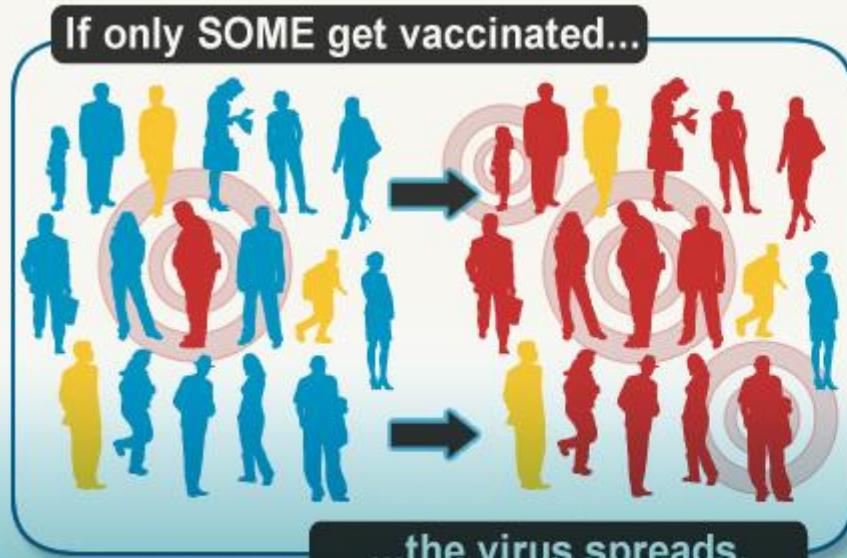
Morbillo	95%
Poliomielite	80-86%
Parotite	75-86%
Difterite	85%
Rosolia	83-85%
Vaiolo	80-85%
Hib	70%
COVID-19?	

# 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 gruppo.

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



Healthy, non-vaccinated

Healthy, vaccinated

Not-vaccinated, sick, contagious

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



BETTER SAFE THAN SORRY?

## Rapporto benefici-rischi della vaccinazione

<b><i>Malattia</i></b>	<b><i>Rischio da malattia (benefici della vaccinazione)</i></b>	<b><i>Rischio da vaccino</i></b>
<b>Morbo di scarlattina</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, emiplagia, sordità)	Parestesia transitoria: <1/10.000