

Immunoterapia

e

VACCINAZIONI

Immunoterapia passiva

Componenti effettrici solubili o cellulari dell'immunità, generate in un altro individuo della stessa specie, di specie diversa o generate mediante tecniche di biologia cellulare/molecolare, vengono trasferite in un soggetto vergine al fine di prevenire la conseguente malattia

Immunizzazione passiva

TABELLA 20.2 AGENTI COMUNI USATI
PER L'IMMUNIZZAZIONE PASSIVA

Malattia	Agente
Morso di vedova nera	Antiveleno di cavallo
Botulismo	Antitossina di cavallo
Difterite	Antitossina di cavallo
Epatite A e B	Miscela di gammaglobuline immuni umane
Morbillo	Miscela di gammaglobuline immuni umane
Rabbia	Miscela di gammaglobuline immuni umane o di cavallo
Morso di serpente	Antiveleno di cavallo
Tetano	Miscela di gammaglobuline immuni umane o antitossina di cavallo
Cytomegalovirus	anticorpi policlonali umani
Varicella zoster	anticorpi policlonali umani
Virus respiratorio sinciziale	anticorpi monoclonali

Profilassi post-esposizione in individui non immuni.

Immunodeficienze congenite o acquisite a carico linfociti B

Immunizzazione passiva

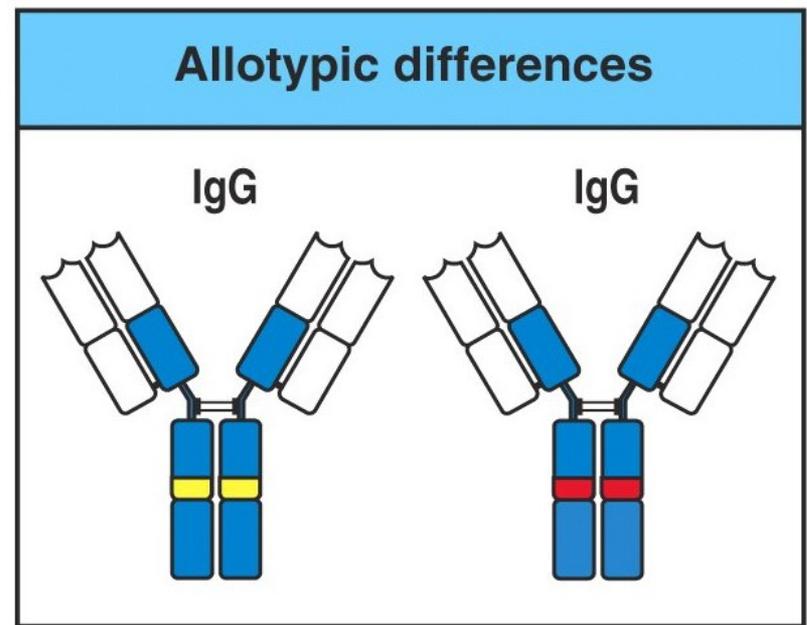
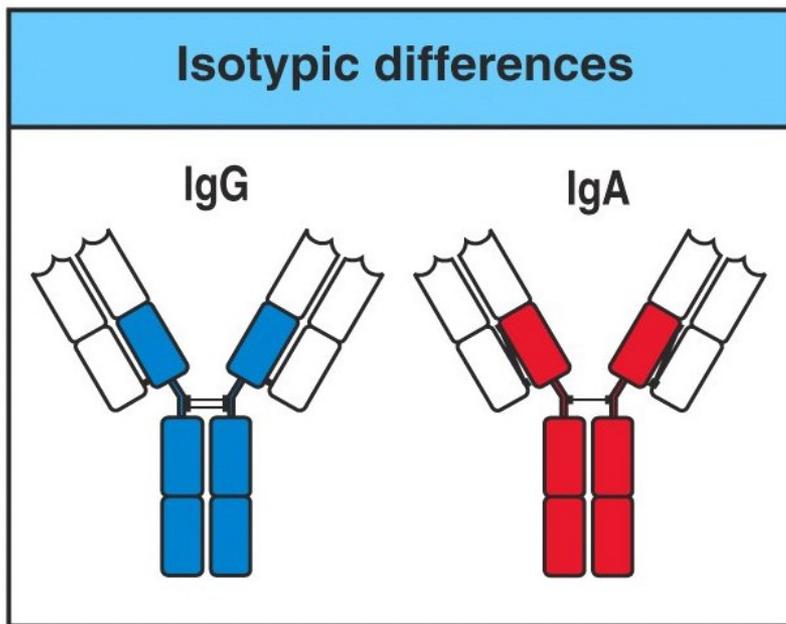
TABELLA 20.2 AGENTI COMUNI USATI
PER L'IMMUNIZZAZIONE PASSIVA

Malattia	Agente
Morso di vedova nera	Antiveleno di cavallo
Botulismo	Antitossina di cavallo
Difterite	Antitossina di cavallo
Epatite A e B	Miscela di gammaglobuline immuni umane
Morbillo	Miscela di gammaglobuline immuni umane
Rabbia	Miscela di gammaglobuline immuni umane o di cavallo
Morso di serpente	Antiveleno di cavallo
Tetano	Miscela di gammaglobuline immuni umane o antitossina di cavallo
Cytomegalovirus	anticorpi policlonali umani
Varicella zoster	anticorpi policlonali umani
Virus respiratorio sinciziale	anticorpi monoclonali

Immunoglobuline immuni umane: anticorpi derivati da sangue umano a seguito di frazionamento di grandi quantità di plasma

Antitossina: anticorpi derivati da siero di animali immunizzati

Anticorpi monoclonali umanizzati

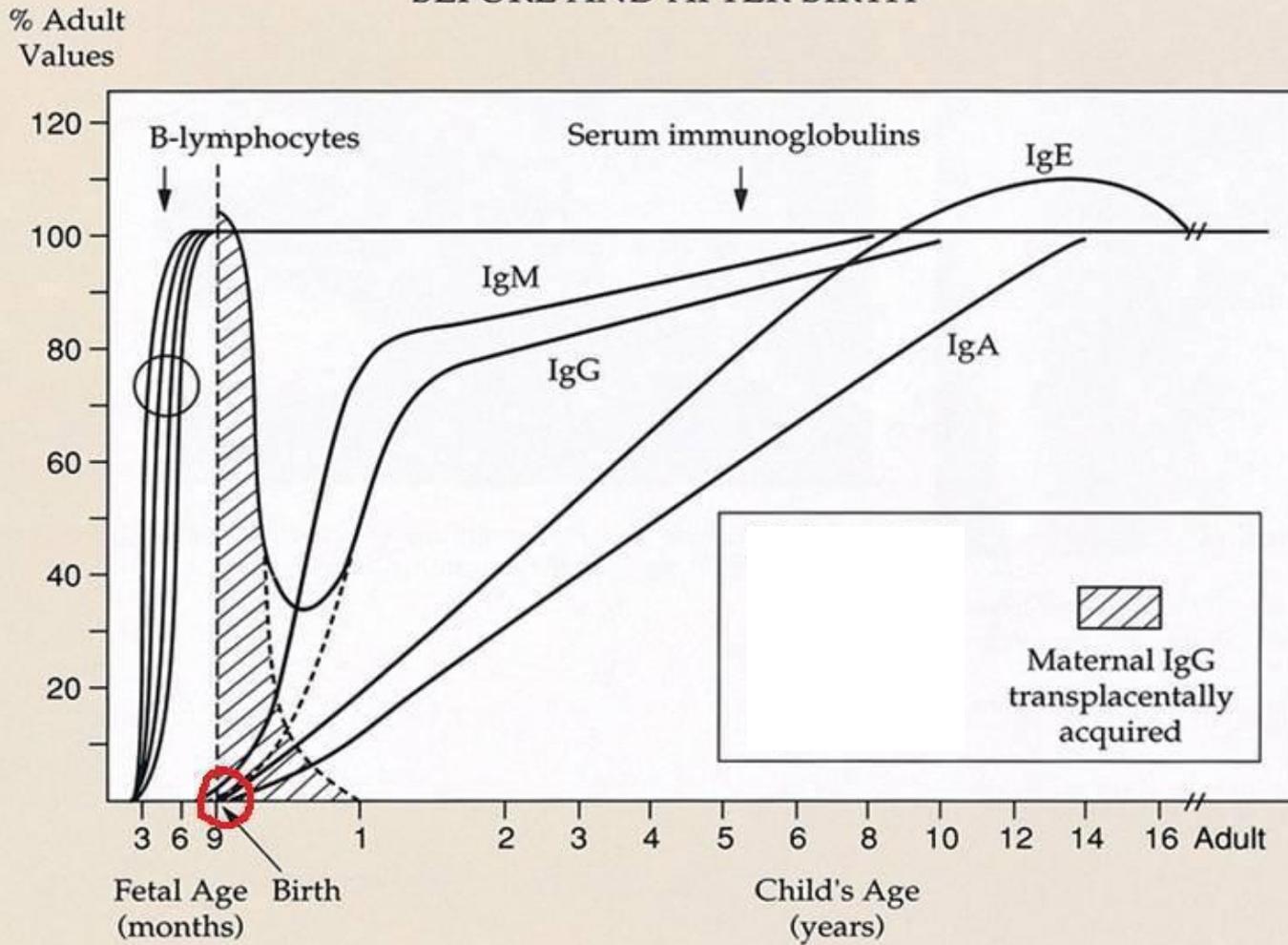


- Siero equino: malattia da siero poche settimane dopo il trattamento
- Siero umano: necessità di elevate quantità, probabilità di contaminazione con HIV e virus dell'epatite
- Di recente è stato introdotto l'utilizzo di **anticorpi umani monoclonali** per la cura di malattie.

IMMUNIZZAZIONE PASSIVA NATURALE: Livelli delle Immunoglobuline circolanti

Età	IgG	IgA	IgM (mg/dl)
Cordone Ombelicale	1112 (862 - 1434)	Non dosabili	9 (5-14)
1-3 mesi	468 (231 - 497)	24 (8 - 74)	74 (26 - 210)
4-6 mesi	434 (222-846)	20 (6-60)	62 (28-39)
7-12 mesi	569 (351-919)	29 (10-85)	89 (38-204)
13-24 mesi	801 (264-1509)	54 (17-178)	128 (48-337)
2-3 anni	889 (462-1710)	68 (27-173)	126 (62-257)
4-5 anni	1117 (528-1959)	98 (37-257)	119 (49-292)
6-8 anni	1164 (633-1016)	113 (41-315)	121 (56-261)
9-11 anni	1164 (707-1919)	127 (60-270)	129 (61-276)
12-16 anni	1105 (640-1909)	136 (61-301)	132 (59-297)

ONTOGENY OF SERUM IMMUNOGLOBULIN LEVELS BEFORE AND AFTER BIRTH



Vaccinazione

Pratica medica volta a stimolare il sistema immunitario di un individuo con un agente patogeno inattivato, incapace di indurre malattia ma in grado di suscitare una memoria immunologica che proteggerà quel soggetto da ulteriori contatti con il patogeno vero e proprio.

Vaccinazione

L'obiettivo di una vaccinazione è

- allenare il sistema immunitario a rispondere ad un'infezione.
- Riprodurre lo stimolo in modo quanto più fedele
- Evitare, per quanto possibile, i disturbi e rischi associate all'infezione

Se la simulazione è fedele, la risposta immune sarà simile a quella fisiologica

-In alcuni casi ci si accontenta di una risposta parziale, non per bloccare l'infezione in sé, ma per bloccarne gli aspetti più pericolosi

Vaccino

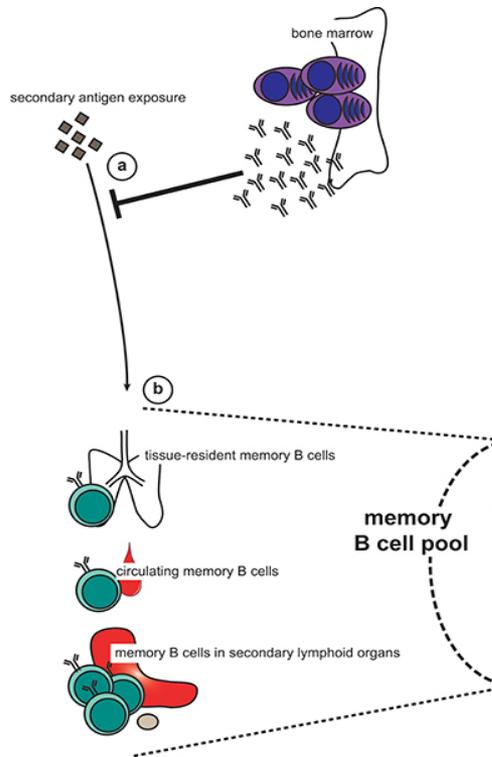
“Un preparato contenente microorganismi viventi e attenuati, o uccisi o ancora parti di essi o loro prodotti modificati in grado di stimolare un'attiva risposta da parte del sistema immunitario”

*(R.Gasparini, P.Bonani,
R.C.Coppola, “Le vaccinazioni”,
Società Editrice Universo,2013)*

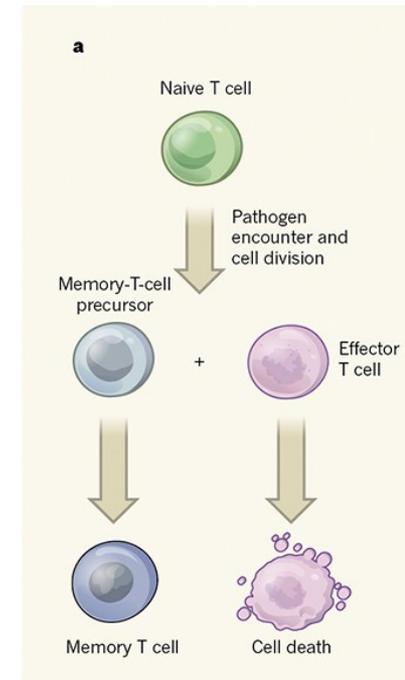
- la vaccinazione è una stimolazione immunitaria che **non** si traduce in malattia
- virus e batteri continueranno ad attaccarci ma saremo in grado di fermarli perché il nostro sistema ha attivato un meccanismo chiamato **“memoria immunitaria”**

Le cellule della memoria

Pre-existing antibodies secreted by long-lived plasma cells (LLPCs) constitute the first line of defense



b) memory B cells will be engaged. This can happen either directly in the affected tissue (tissue-resident memory and circulating memory B cells), or when antigen is carried to secondary lymphoid organs



Modified from Front. Immunol., 31
July 2019 |

<https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01787>

Modified from Nature **552**, 337-339
(2017)

doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-017-08280-8>

Efficacia della Vaccinazione



VAIOLO

**Pustole pelle, cavo orale, faringe:
danno diretto del virus**

**Fine '700 aumento casi di vaiolo in
Europa: 15-20% di letalità.
Ma anche complicazioni: cicatrici, cecità**

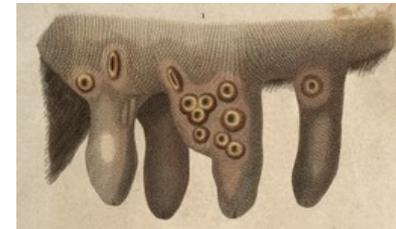
**Grazie alle vaccinazioni tra il XIX° e il
XX° secolo, **il vaiolo è ufficialmente stato
eradicato nel 1979****

**Campioni custoditi nei laboratori
americani e russi e il dibattito sulla loro
sorte resta aperto**

Edward Jenner 1798



JENNER, studente di medicina inocula un estratto della pustola del vaiolo delle vacche al figlio della portinaia



I mungitori di vacche, se venivano a contatto con il vaiolo bovino, diventavano immuni al vaiolo umano.

Da qui il nome **vaccinazione**



Vaccinazioni: principio di base

Proteggere dalle infezioni
Memoria immunologica

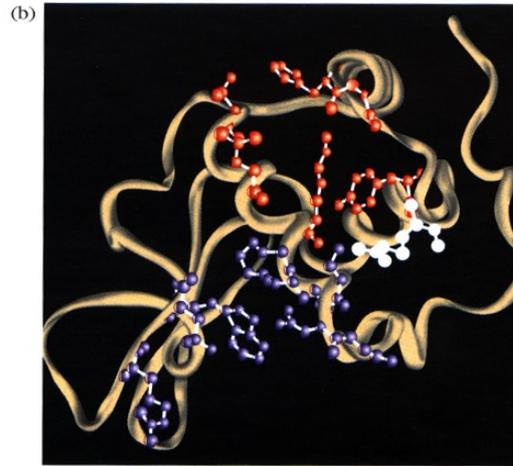
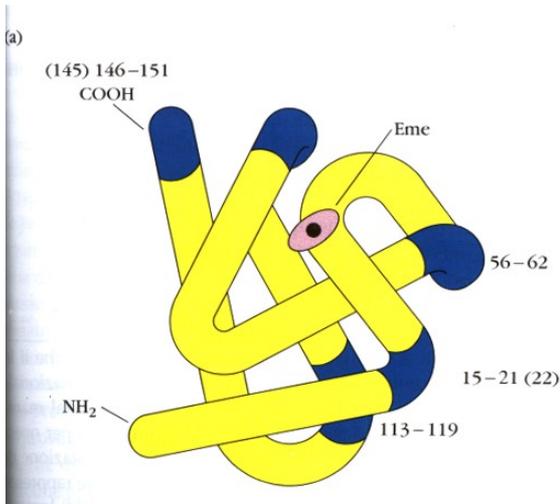
Proprietà di un vaccino efficace

- **Immunogenicità**
- **Sicurezza** (rischio relativo del vaccino rispetto all'infezione)
- **Durata**
- **Costi rispetto ai benefici**

Caratteristiche dell'antigene

- Il principale tipo di antigene responsabile di una risposta immune è una proteina o una glicoproteina.
- polisaccaridi e glicolipidi sono bersagli altrettanto importanti nei processi immunitari che proteggono da infezioni

ANTIGENE (Ag)



- Estraneità
- Grandezza molecolare
- Complessità molecolare
- Accessibilità

- Quanto più l'immunogeno è vicino al patogeno naturale tanto più intensa e duratura nel tempo sarà risposta
- (ex **poliovirus di Sabin**: il virus attenuato persiste allo stato latente nell'organismo del vaccinato, stimolando permanentemente la memoria del vaccinato) non necessita richiamo

Condizioni che favoriscono l'efficienza dell'antigene ad indurre una RI

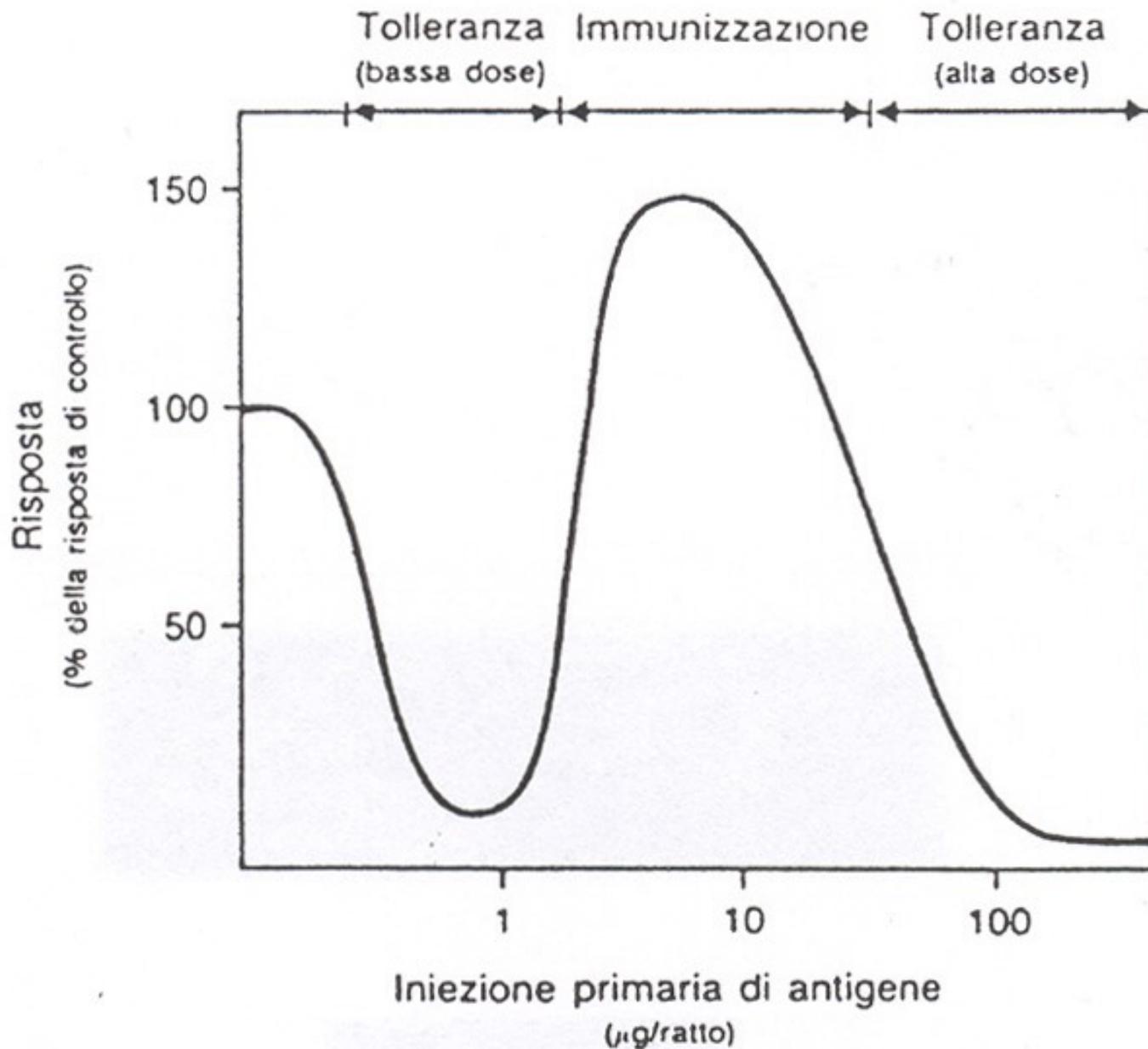
- Genotipo del ricevente
- Dose
- Via di somministrazione
- Adiuvanti

Genotipo del ricevente

- Gli epitopi riconosciuti variano considerevolmente in maniera dipendente dal tipo di HLA dell'individuo.



DOSE



Via di somministrazione

Intravenosa, intramuscolare, intradermica, sottocutanea, intraperitoneale

Gli Ag devono essere introdotti in un sito anatomico in cui è molto probabile che incontrino le cellule ed i tessuti immunitari che massimizzeranno l'efficienza della risposta

- Intravenosa gli Ag vengono eliminati velocemente (gg o ore)

Nell'uomo

- A seconda del tipo, i vaccini possono essere somministrati:
- **per bocca** (ad esempio l'antipolio tipo Sabin);
- **per iniezione intramuscolare** (ad esempio i vaccini antipolio tipo Salk, antidifterite-tetano-pertosse, antiepatite B);
- **per iniezione sottocutanea** (ad esempio il vaccino antimorbillo-parotite-rosolia).
- **Intradermica** (BCG)

Adiuvanti

- Induzione di una reazione locale innata con aumentata espressione di molecole costimolatorie e produzione di citochine

Adiuvanti

tipo di adiuvante	di routine nell'uomo	sperimentali* o troppo tossici† per l'impiego nell'uomo
sali inorganici	idrossido di alluminio	
	fosfato di alluminio	idrossido di berillio
	fosfato di calcio	
prodotti batterici	<i>Bordetella pertussis</i> (con tossoidi della difterite e del tetano)	<i>Mycobacterium bovis</i> e olio† (adiuvante completo di Freund) muramil dipeptide (MDP†)
		IL-1 IL-2 IL-12 IFN γ

- Prolungano la persistenza dell'antigene
- Intensificano i segnali costimolatori
- Inducono la formazione di granulomi
- Stimolano in modo non specifico la proliferazione linfocitaria

Adiuvante incompleto di Freund

miscela dell'antigene in un'emulsione d'acqua ed oli minerali

ALLUMINIO!!!!

PRODOTTO

QUANTITA' DI ALLUMINIO

Latte materno

0,01 - 0,05 mg/L

Latte in formula derivato dal latte bovino

0,06 - 0,15 mg/L

Latte in formula di soia

0,46 - 0,93 mg/L

Vaccino Prevenar

0,125 mg/dose

Vaccino DTaP

0,17 - 0,625 mg/dose

Vaccino HIB

0,225 mg/dose

Vaccino Hep B

0,25 - 0,5 mg/dose

Vaccino DTaP/IPV/HIB

1,5 mg/dose



TIPI di VACCINI

- Microrganismi vivi attenuati
 - Microrganismi uccisi
 - Componenti o parti di microrganismi
 - Ricombinanti
 - A DNA o RNA
- 

VACCINI CON MICRORGANISMI VIVI ATTENUATI

SONO COSTITUITI DA VIRUS O DA BATTERI CHE MANTENGONO LA CAPACITÀ DI MOLTIPLICARSI NELL'ORGANISMO DEL VACCINATO, STIMOLANDO LE SUE DIFESE IMMUNITARIE, MA SONO INCAPACI DI PROVOCARE MANIFESTAZIONI CLINICHE.

L'ATTENUAZIONE È OTTENUTA ATTRAVERSO PASSAGGI SERIATI IN ANIMALI ADATTI O IN TERRENI DI COLTURA PARTICOLARI.

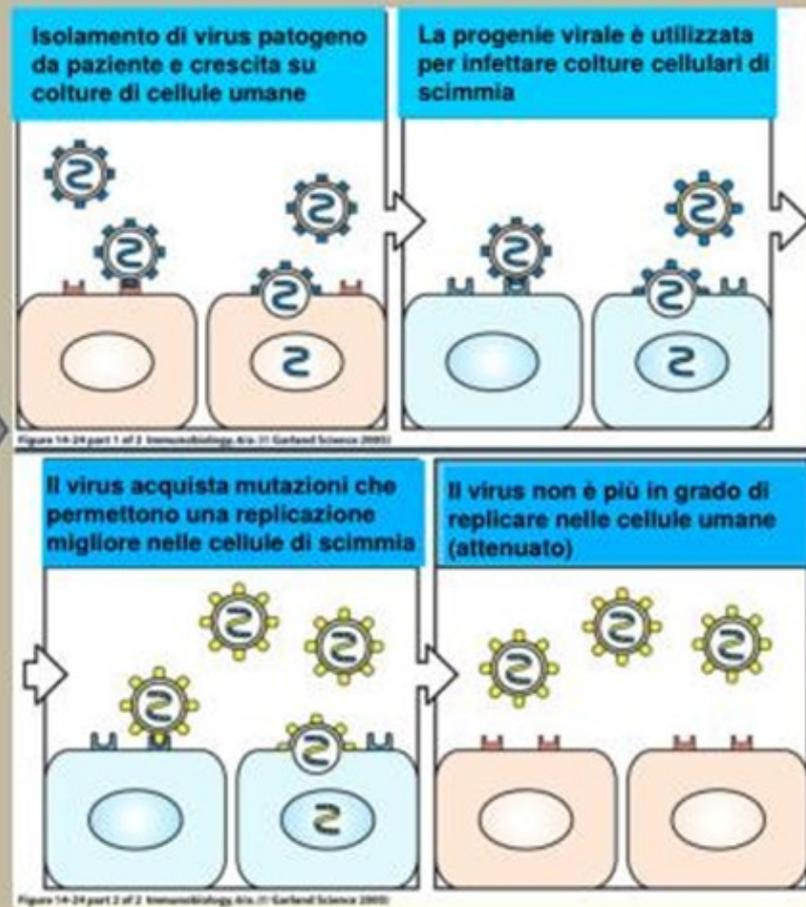
L'IMMUNITÀ CHE DERIVA DA VACCINI DI QUESTO TIPO È IN GENERE SOLIDA E DURATURA.

PROBLEMI:

- Il vaccino vivo attenuato può **provocare malattie in persone con sistema immunitario compromesso**
Ex. pazienti sottoposti a chemioterapia, AIDS, persone anziane...

Metodi di attenuazione

- Isolamento di **mutanti naturalmente attenuati**. (Instabilità genetica e possibile emergenza di mutanti revertanti)
- Coltivazione per la selezione di **mutanti a ridotta virulenza**. (Instabilità genetica e possibile emergenza di mutanti revertanti)
- Creazione di mutazioni specifiche o delezioni di geni indispensabili per la virulenza mediante tecniche di **ingegneria genetica**. (Revertanti improbabili)



Efficiacia e sicurezza

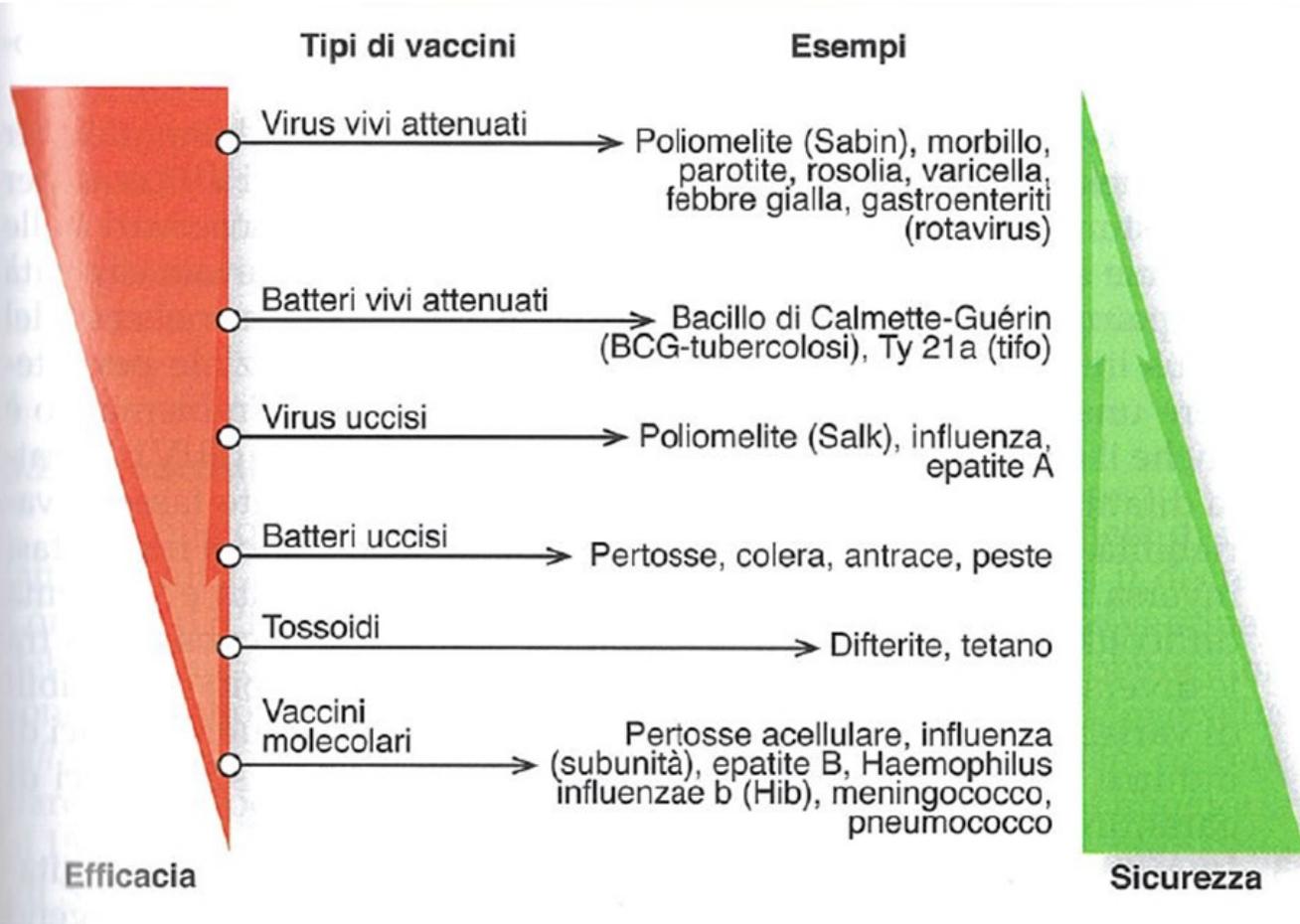


FIGURA 7.8.

Efficiacia e sicurezza dei principali tipi di preparazioni usati a scopo vaccinale. La figura riporta alcuni esempi delle più comuni preparazioni usate per l'allestimento dei vaccini, e sottolinea come l'efficiacia sia maggiore quanto più la sostanza utilizzata per la vaccinazione è vicina al patogeno naturale. L'ovvia conseguenza di ciò che è la vaccinazione con derivati quali sub-componenti molecolari, per quanto più sicura in termini di possibili effetti collaterali, richiede inoculi di richiamo a distanza per mantenere la memoria immunitaria.

VACCINI CON MICRORGANISMI UCCISI

SONO COSTITUITI DA VIRUS O DA BATTERI UCCISI CON MEZZI

- FISICI (CALORE, RAGGI UV);
- CHIMICI (FORMOLO, FENOLO, ACETONE, BETAPROPIOLATTONE).

OGGI SI FA RICORSO A QUESTI PRODOTTI QUANDO NON È POSSIBILE OTTENERE UNA ATTENUAZIONE STABILE DEL MICRORGANISMO. GENERALMENTE NON CONFERISCONO UNA IMMUNITÀ PARAGONABILE A QUELLA OTTENIBILE CON I VACCINI VIVI ED ATTENUATI.

VACCINI IN USO: (COLERA), RABBIA, POLIO SALK

Efficiacia e sicurezza

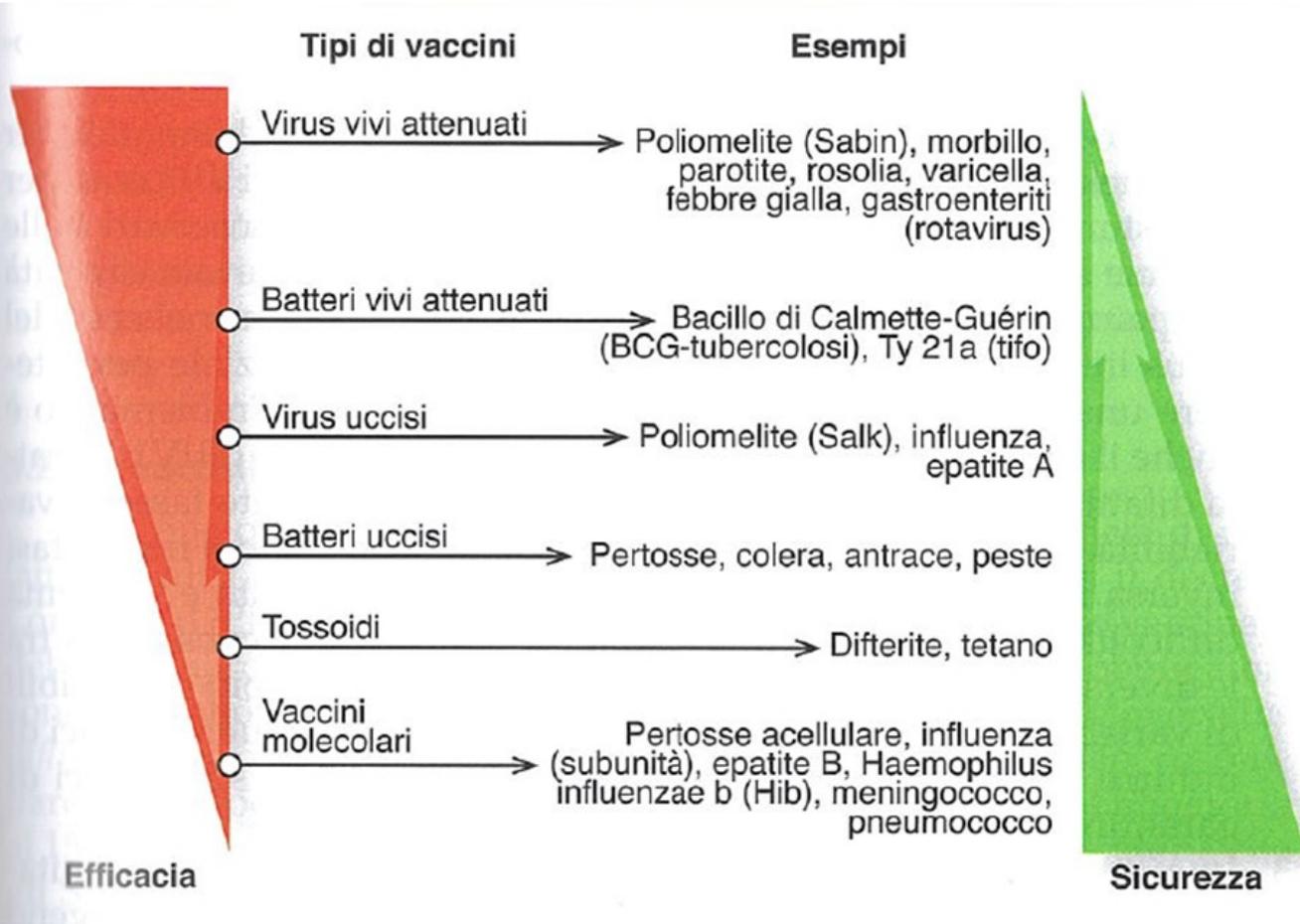


FIGURA 7.8.

Efficiacia e sicurezza dei principali tipi di preparazioni usati a scopo vaccinale. La figura riporta alcuni esempi delle più comuni preparazioni usate per l'allestimento dei vaccini, e sottolinea come l'efficiacia sia maggiore quanto più la sostanza utilizzata per la vaccinazione è vicina al patogeno naturale. L'ovvia conseguenza di ciò che è la vaccinazione con derivati quali sub-componenti molecolari, per quanto più sicura in termini di possibili effetti collaterali, richiede inoculi di richiamo a distanza per mantenere la memoria immunitaria.

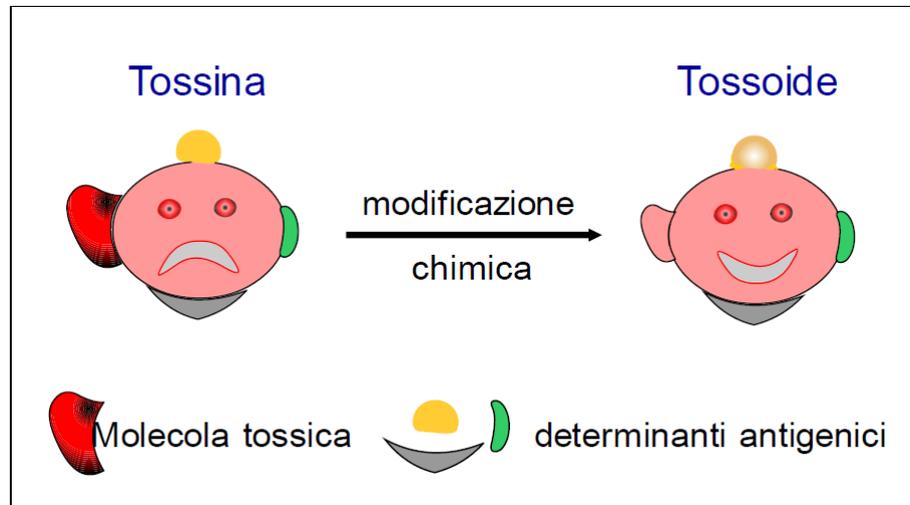
TABELLA 20.5 CONFRONTO TRA VACCINI ATTENUATI (VIVI) E INATTIVATI (UCCISI)

Caratteristica	Vaccino attenuato	Vaccino inattivato
Produzione	Il patogeno virulento viene fatto crescere in condizioni di coltura anormali per selezionare organismi non virulenti	Il patogeno virulento viene inattivato mediante prodotti chimici o irradiazione con raggi γ
Necessità di richiami	Generalmente richiede un solo richiamo	Richiede richiami multipli
Stabilità relativa	Meno stabile	Più stabile (vantaggioso per i paesi del Terzo Mondo dove è limitata la refrigerazione)
Tipo di immunità indotta	Produce immunità umorale e cellulo-mediata	Produce principalmente immunità umorale
Tendenza alla reversione	Può ritornare alla forma virulenta	Non può ritornare alla forma virulenta

Vivo attenuato	Morbillo Parotite Poliomielite (vaccino di Sabin) Rotavirus Rosolia Tubercolosi Varicella Febbre gialla
Inattivato	Colera Epatite A Influenza Peste Poliomielite (vaccino di Salk) Rabbia

Vaccini a subunità

- **TOSSOIDI**
- Proteine come la tossina tetanica e difterica vengono trattate chimicamente.
- Conservano le loro proprietà immunogeniche ma perdono le loro proprietà tossiche



Efficiacia e sicurezza

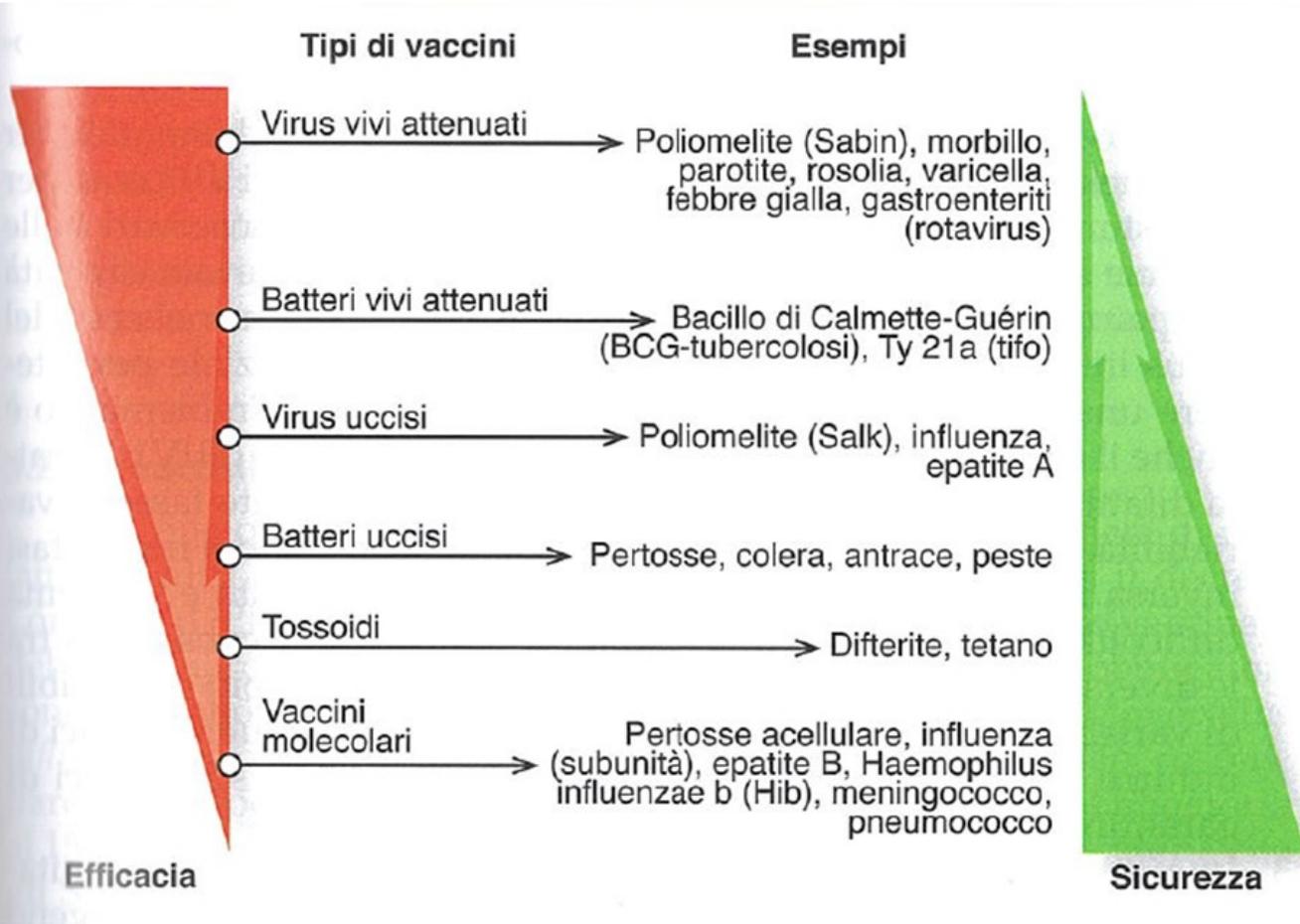


FIGURA 7.8.

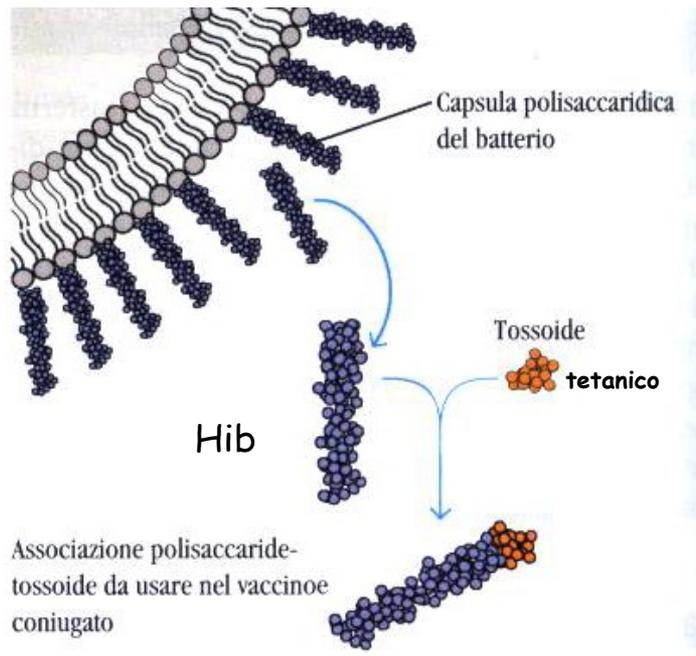
Efficiacia e sicurezza dei principali tipi di preparazioni usati a scopo vaccinale. La figura riporta alcuni esempi delle più comuni preparazioni usate per l'allestimento dei vaccini, e sottolinea come l'efficiacia sia maggiore quanto più la sostanza utilizzata per la vaccinazione è vicina al patogeno naturale. L'ovvia conseguenza di ciò che è la vaccinazione con derivati quali sub-componenti molecolari, per quanto più sicura in termini di possibili effetti collaterali, richiede inoculi di richiamo a distanza per mantenere la memoria immunitaria.

Vaccini a subunità

- **Componenti purificate:** vaccini eccellenti e sicuri ma possono essere costosi da produrre

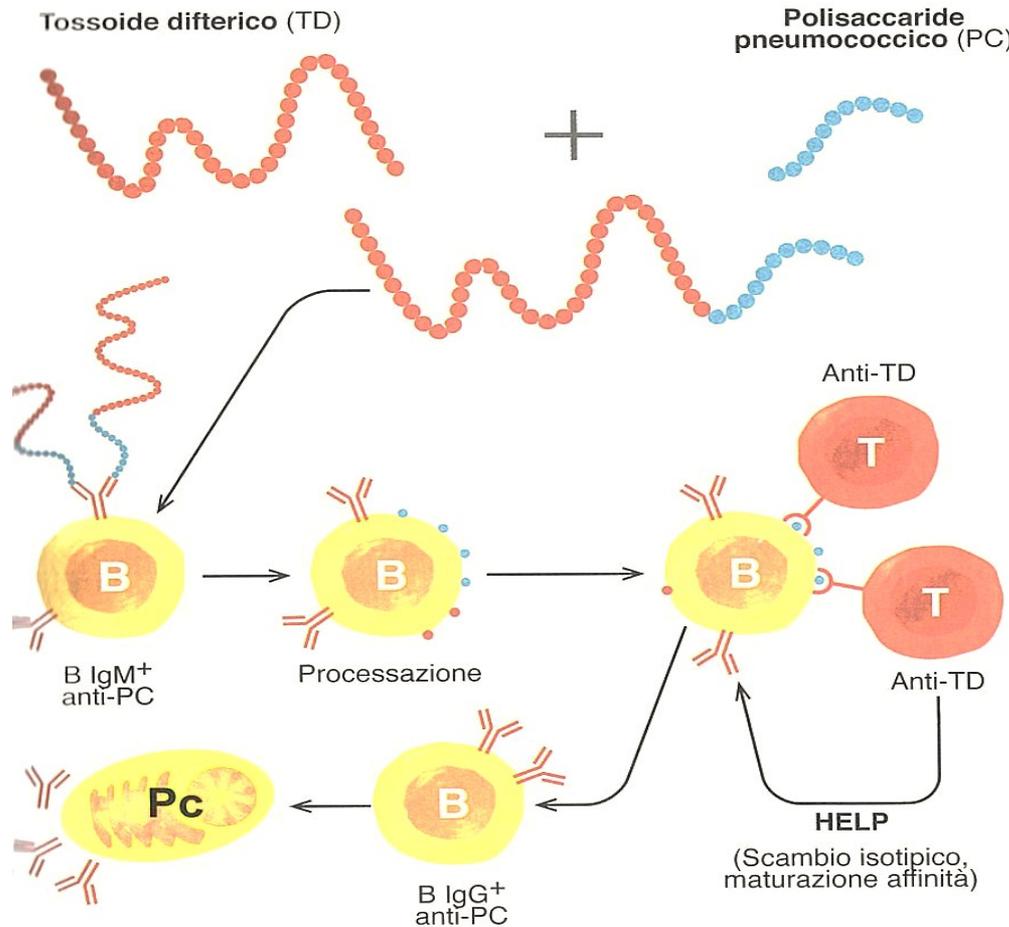
(Meningococco, *Neisseria meningitidis*: miscela di polisaccaridi capsulari purificati;

Streptococcus pneumonie: 23 polisaccaridi capsulari)



Recenti progressi nella **coniugazione dei polisaccaridi** a carriers di proteine hanno portato allo sviluppo di un vaccino altamente di successo contro *H. influenza*.

Vaccini a subunità



Il vaccino anti-pneumococcico prevede l'utilizzo della tipologia contro i **13 ceppi più comuni**, combinato con una particolare tossina difterica

Vaccini a subunità

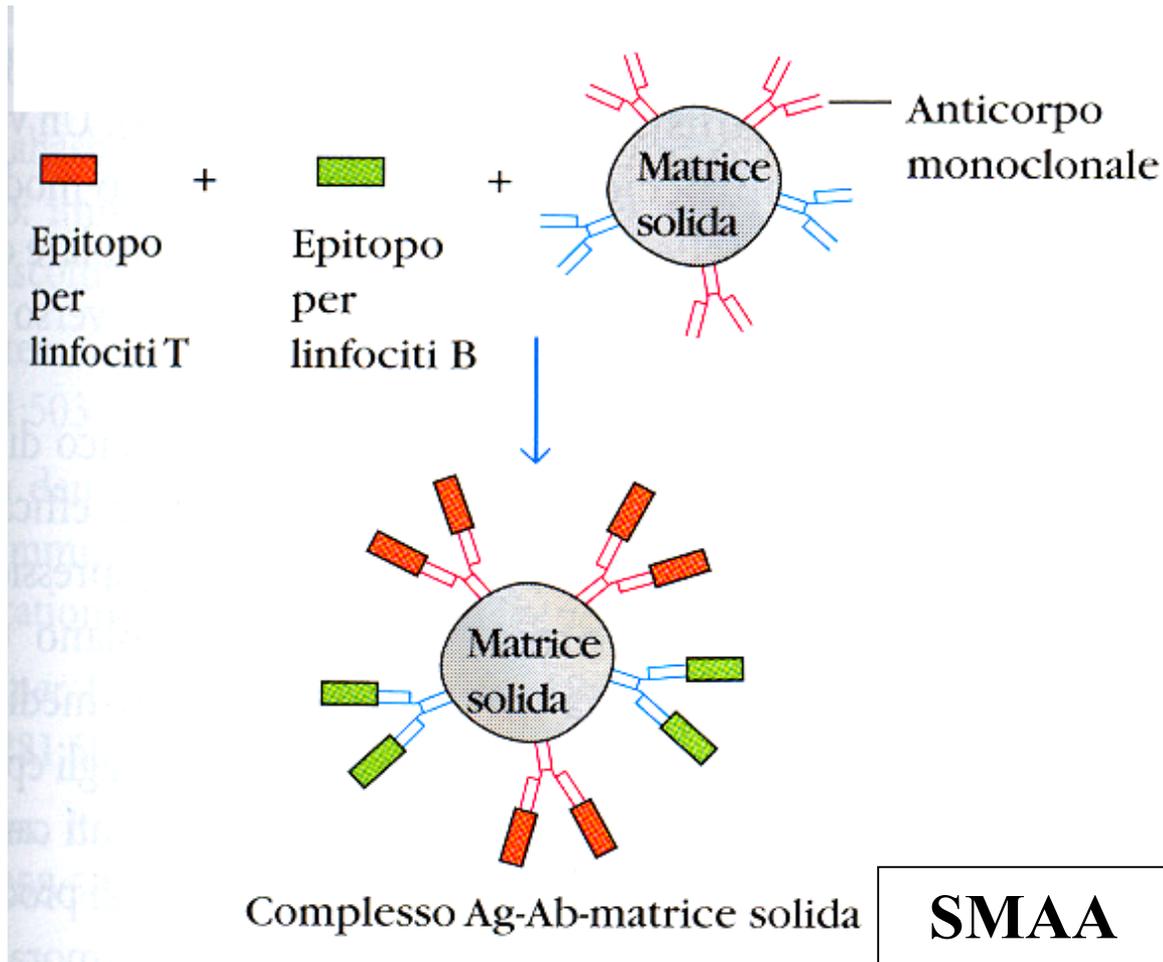
Mediante la tecnica del **DNA ricombinante** è possibile clonare e far esprimere in batteri, lieviti o cellule di mammifero qualsiasi gene che codifica determinanti antigenici (ex HBsAg)

I **peptidi sintetici** non sono immunogenici come le proteine e difficilmente inducono una risposta sia umorale che cellulo-mediata

Vaccini composti da subunità multivalenti

Conferiscono immunità cellulare e umorale

Vaccini con peptidi sintetici e vaccini con proteine ricombinanti tendono ad essere poco immunogenici

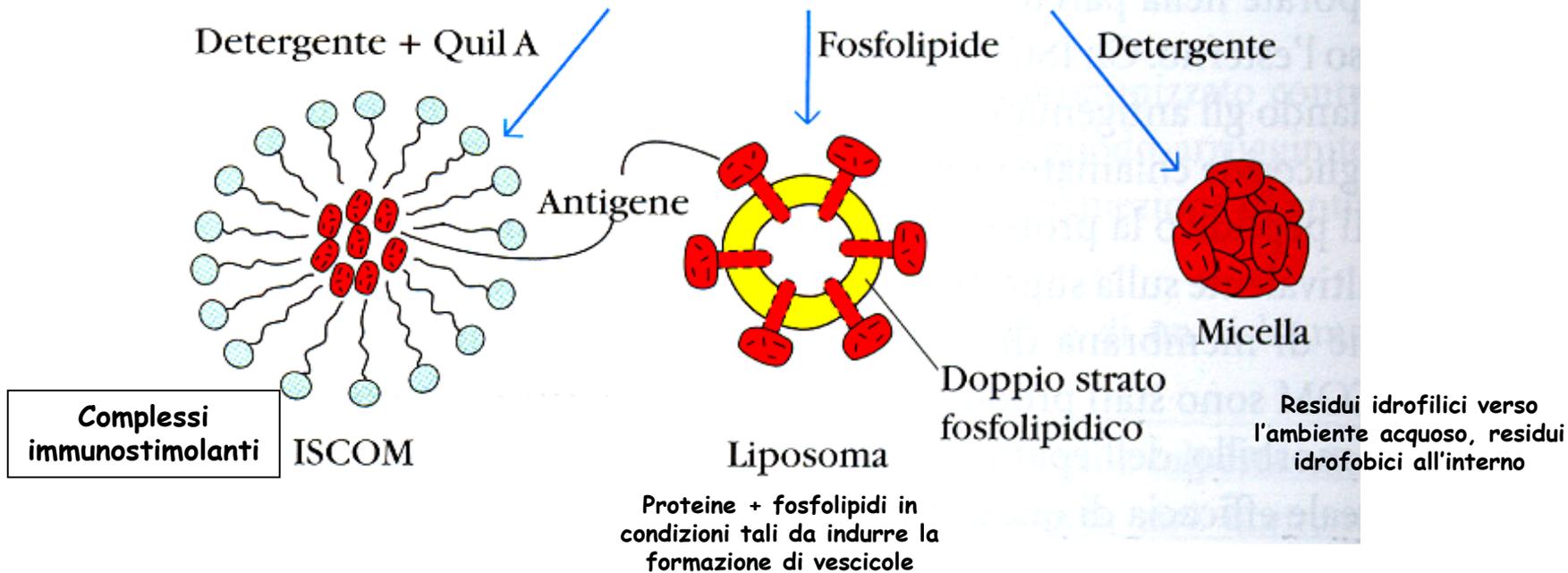


La loro natura corpuscolata ne aumenta l'immunogenicità facilitando la fagocitosi

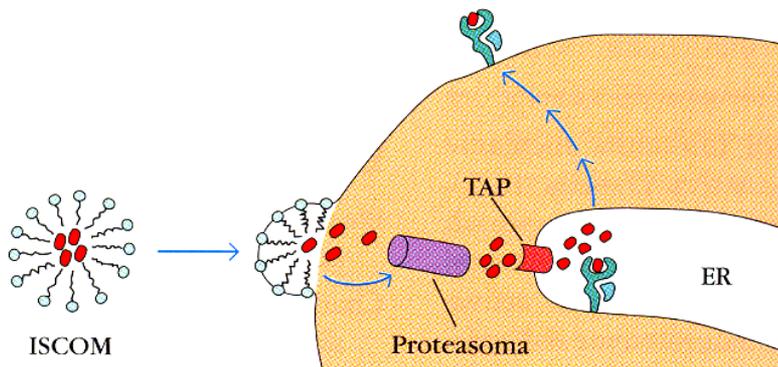
HIV,
influenza,
morbillo,
epatite B
(sperimentali)

Vaccini composti da subunità multivalenti

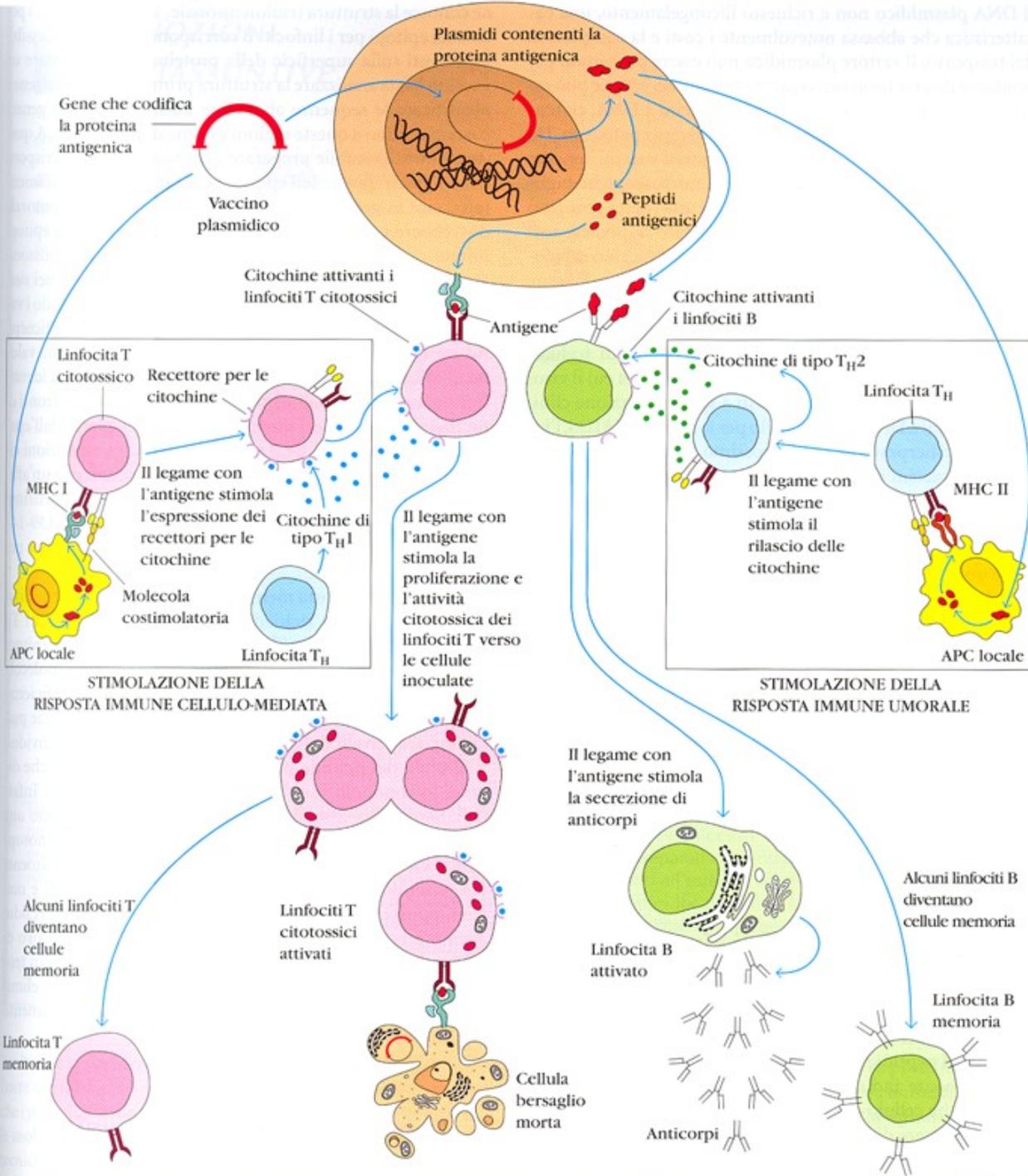
Peptidi antigenici o antigeni di membrana estratti mediante detergente



(c) ISCOM rilascia l'antigene all'interno della cellula

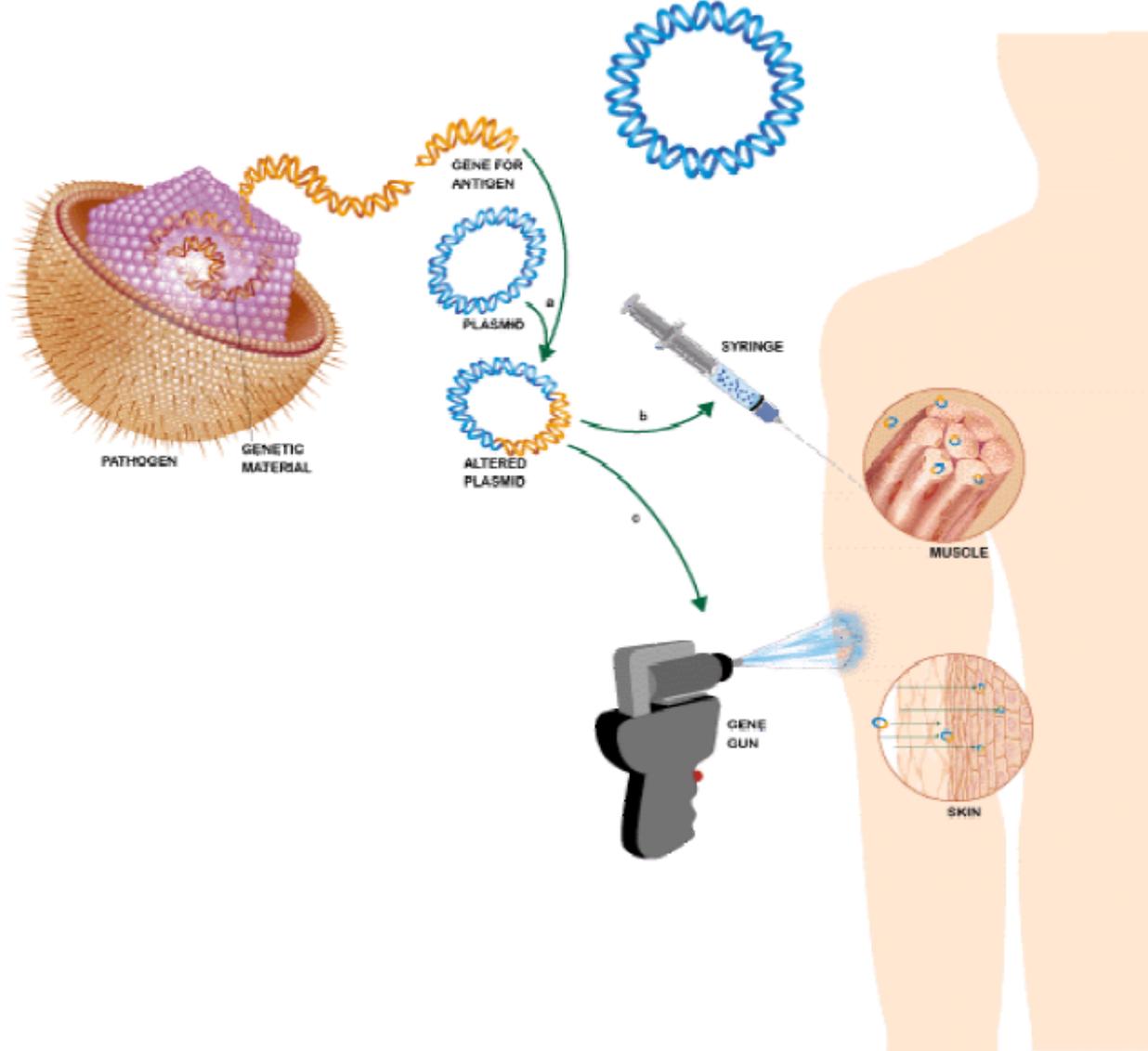


VACCINI A DNA



Alcuni plasmidi riescono ad entrare nelle cellule che presentano l'antigene

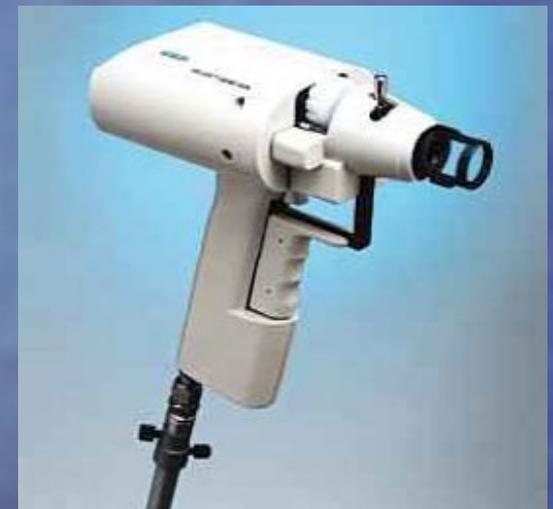
Il DNA plasmidico che circonda i geni antigeni rafforza la risposta immunitaria stimolata dagli antigeni (elevata frequenza di coppie CpG non metilate)



DNA plasmidico rivestito da microscopiche biglie d'oro

La pistola genica inietta i plasmidi sulle cellule più superficiali: cute e mucose.

•Iniezione:
 inserisce direttamente i geni in una cellula e in quelle adiacenti al punto di inserzione dell'ago.



Vaccini a DNA

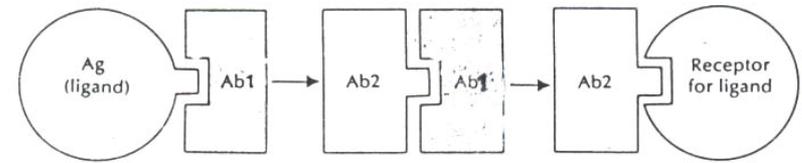
		ALTRI
DNA	In sperimentazione clinica	Robusta risposta immune umorale e cellulo-mediata; basso costo
Vettore ricombinante	In sperimentazione clinica	Mima l'infezione naturale dando luogo a una robusta risposta immune

- Poco costosi
- DNA plasmidico si conserva a RT
- Possono essere creati vaccini multivalenti mediante l'inserimento di più geni in un unico plasmide
- No aghi e siringhe
- Solo antigeni proteici
- DNA immunogenico
- Possono attivare oncogéni

Le più diffuse preparazioni antigeniche per vaccini

tipo di antigene		esempi di vaccini
naturali		vaiolo bovino (per vaiolo umano) bacillo murino (per TBC; storico)
microrganismi vivi	attenuati	*poliomielite (Sabin; vaccino orale) *morbillo, *parotite, *rosolia febbre gialla 17D varicella-zoster (herpesvirus umano 3) *BCG (per TBC)
microrganismi uccisi/inattivati	virus	*poliomielite (Salk), rabbia, influenza, epatite A, tifo
	batteri	*pertosse, febbre tifoide, colera, peste
subunità microbiche	polisaccaridi capsulari	pneumococco meningococco <i>Haemophilus influenzae</i>
	antigene di superficie	*epatite B
tossoidi		*tetano, *difterite
prodotti mediante DNA ricombinante	gene clonato ed espresso	*epatite B (lievito-derivato)
	gene espresso in vettori di clonazione	sperimentale
	il solo DNA	sperimentale
anti-idiotipo		sperimentale

*Comunemente adottati in molti paesi



Poiché i determinanti idiotopici dell'anticorpo 2 mimano gli epitopi dell'antigene iniziale l'anticorpo 2 potrebbe essere usato come vaccino al posto dell'antigene.

- Utile per
 - Antigeni tossici
 - Antigeni di difficile e costosa purificazione
 - Antigeni poco immunogenici come gli antigeni polisaccaridici che verrebbero sostituiti da antigeni proteici più immunogenici

Fig. 19.1 Per l'allestimento dei vaccini viene impiegata un'ampia varietà di preparati antigenici.

Efficiacia e sicurezza

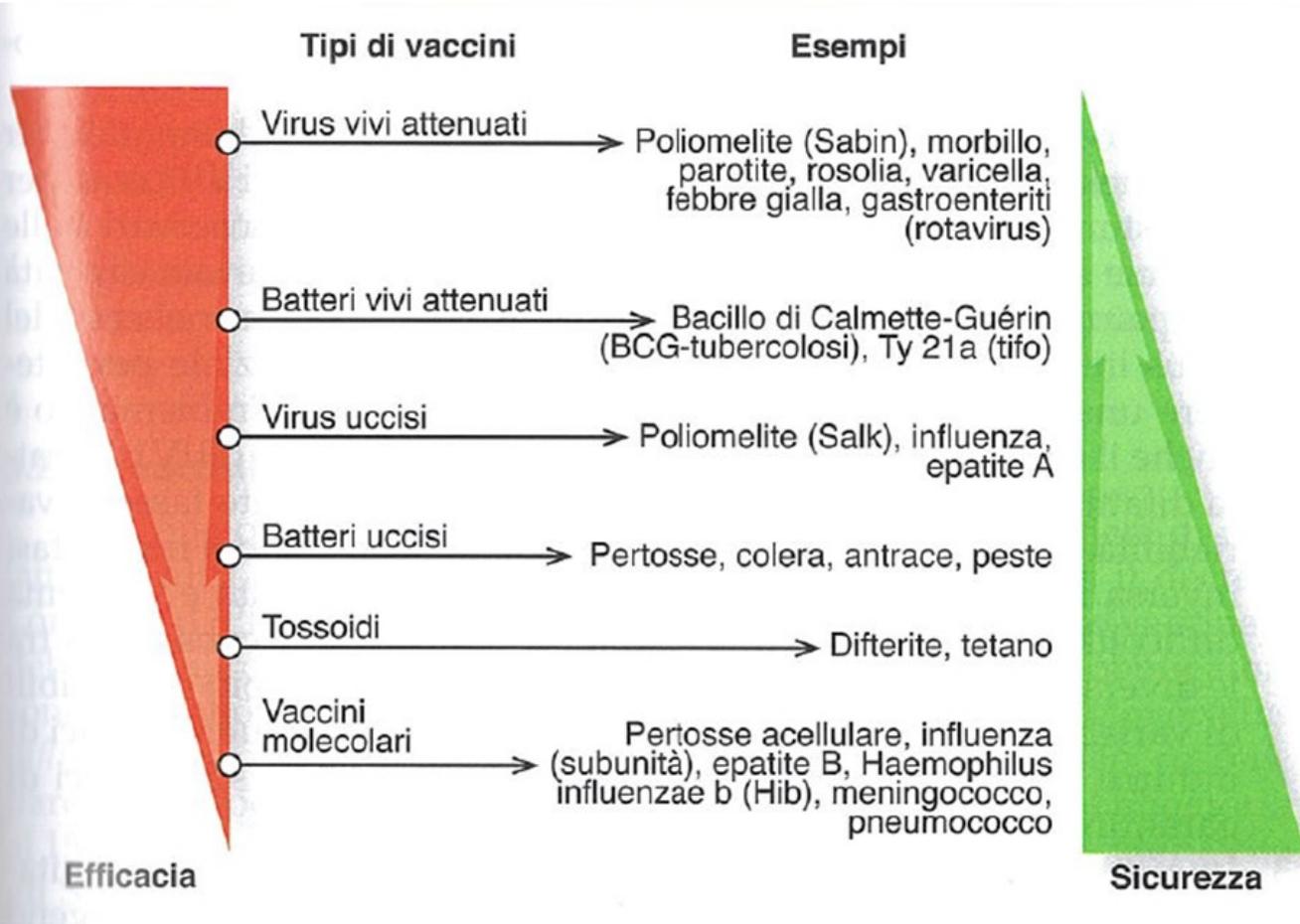


FIGURA 7.8.

Efficiacia e sicurezza dei principali tipi di preparazioni usati a scopo vaccinale. La figura riporta alcuni esempi delle più comuni preparazioni usate per l'allestimento dei vaccini, e sottolinea come l'efficiacia sia maggiore quanto più la sostanza utilizzata per la vaccinazione è vicina al patogeno naturale. L'ovvia conseguenza di ciò che è la vaccinazione con derivati quali sub-componenti molecolari, per quanto più sicura in termini di possibili effetti collaterali, richiede inoculi di richiamo a distanza per mantenere la memoria immunitaria.

Nuove strade della vaccinologia

VACCINI ALLA MAMMA PER PROTEGGERE IL NEONATO

Anticorpi trasmessi dalla mamma proteggono il bambino nei primi 6 mesi

Con minore ricircolo di alcune infezioni, la mamma può non essere immune:

vaccinare la mamma per proteggere il lattante:

Influenza, pertosse, streptococco B, RSV, Covid-19

VACCINI TERAPEUTICI

Quando l'infezione è in atto

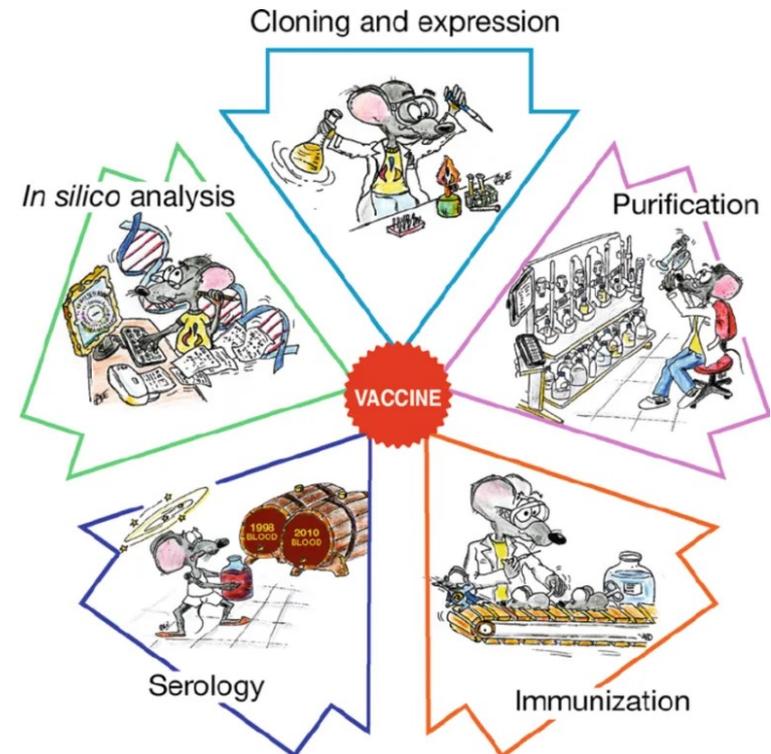
- HBV, Herpes simplex, Herpes Zoster

Reverse vaccinology: un successo italiano

si basa sulla scoperta di un nuovi potenziali antigeni a partire dalle informazioni contenute nel genoma di un patogeno

Permette di scegliere le sequenze conservate in diverse varianti

Identificare epitopi nascosti nel germe nativo (vaccinologia strutturale)



La reverse vaccinology

- è stata sviluppata da Rino Rappuoli mentre eseguiva gli studi per sviluppare un vaccino contro il sottotipo B della *Neisseria meningitidis* (anche noto come Men B), il batterio che provoca quasi la metà delle infezioni da meningite meningococcica a livello globale.
- Cinquanta anni di studi su questo batterio erano riusciti ad identificare solo una dozzina di proteine sulla sua superficie, che potevano essere utili per lo sviluppo di un vaccino - fino al 1995, quando Rino Rappuoli ha chiesto l'intervento del famoso esperto di biologia molecolare Craig Venter per sequenziare l'intero genoma del batterio.
- Nel giro di 18 mesi sono stati identificati 90 antigeni da studiare per un potenziale vaccino per Men B.

Decreto legge 7 giugno 2017, n. 73
"Disposizioni urgenti in materia di prevenzione vaccinale"

IL CALENDARIO VACCINALE

Piano Nazionale 2017/2019



#IoVaccino

	0-30 giorni	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 a rischio
ESAVALENTE	DTPa (difterite-tetano-pertosse)														3° trimestre di ogni gravidanza
	IPV (poliomielite)														
	Epatite B	*													
	HiB (Haemophilus influenzae B)														
PNEUMOCOCCO															PCV+PPSV
ROTA VIRUS		2 o 3 dosi a seconda del vaccino													
MENINGOCOCCO B		**													Dosi da scheda tecnica
MPR								***							2 dosi a 4 settimane
VARICELLA								***							2 dosi a 4 settimane
MPRV								***							2 dosi a 4 settimane
MENINGOCOCCO C/ACWY								****							Dosi da scheda tecnica
HPV															Dosi da scheda tecnica
INFLUENZA															1 dose annua Dosi da scheda tecnica
HERPES ZOSTER															1 dose dai 50 anni
EPATITE A															Dosi da scheda tecnica

* Nel figlio di madri HBsAg positive, somministrare entro le prime 12-24 ore di vita, contemporaneamente alla Ig, la 1° dose di vaccino e completare il ciclo (dalla 3° dose seguito il calendario).

** Il numero di dosi dipende dall'età di inizio. Oltre i 24 mesi ne bastano due.

*** MPR-V oppure MPRV

**** Dose singola di Men C o ACWY. Nel soggetto a rischio si può iniziare dal 3° mese con 3 dosi, di cui l'ultima dopo l'anno.

Le vaccinazioni

Come da testo emendato in commissione Sanità al Senato



10 OBBLIGATORIE

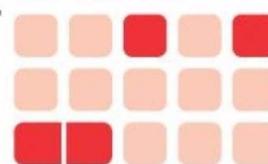
- ▶ Anti-poliomelitica
- ▶ Anti-difterica
- ▶ Anti-tetanica
- ▶ Anti-epatite B
- ▶ Anti-pertosse
- ▶ Anti Haemophilus influenzae tipo B

ESAVALENTE

QUANDO



3 dosi



(3, 5 e 11-12 mesi di vita)

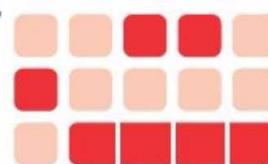
- ▶ Anti-morbillo
- ▶ Anti-rosolia
- ▶ Anti-parotite
- ▶ Anti-varicella

MPRV

QUANDO



4 dosi



3, 4, 6 e 12-15 mesi

4 RACCOMANDATE

- ▶ Anti-meningococcica B
- ▶ Anti-meningococcica C
- ▶ Anti-pneumococcica
- ▶ Anti-rotavirus

ANCHE GLI ADULTI HANNO BISOGNO DI VACCINARSI.



Protezione di comunità

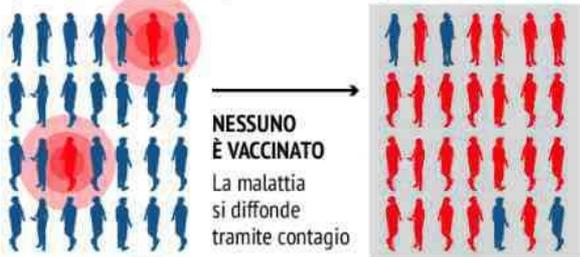
COS'È L'IMMUNITÀ DI GREGGE

Più persone sono vaccinate e meno si trasmette il virus

Non vaccinato
ma ancora sano

Vaccinato
e sano

Malato
e contagioso

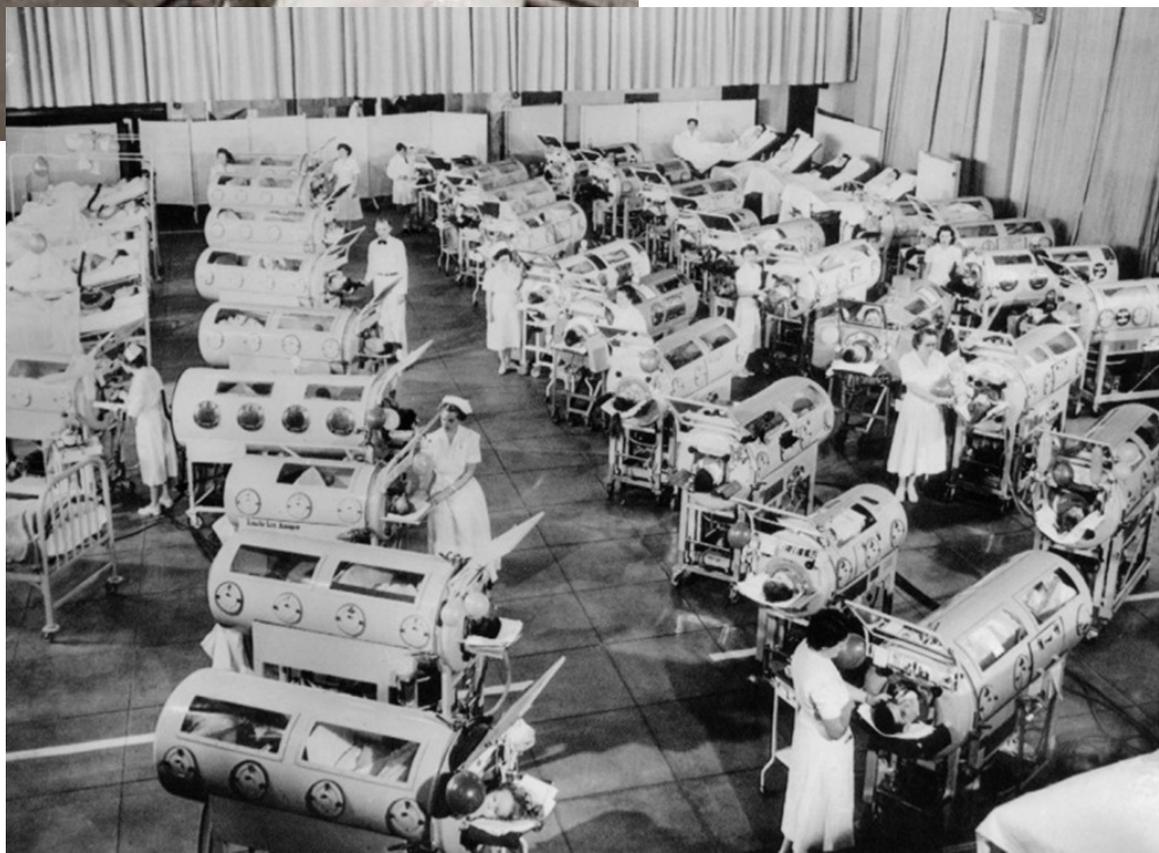


L'EGO - HUB

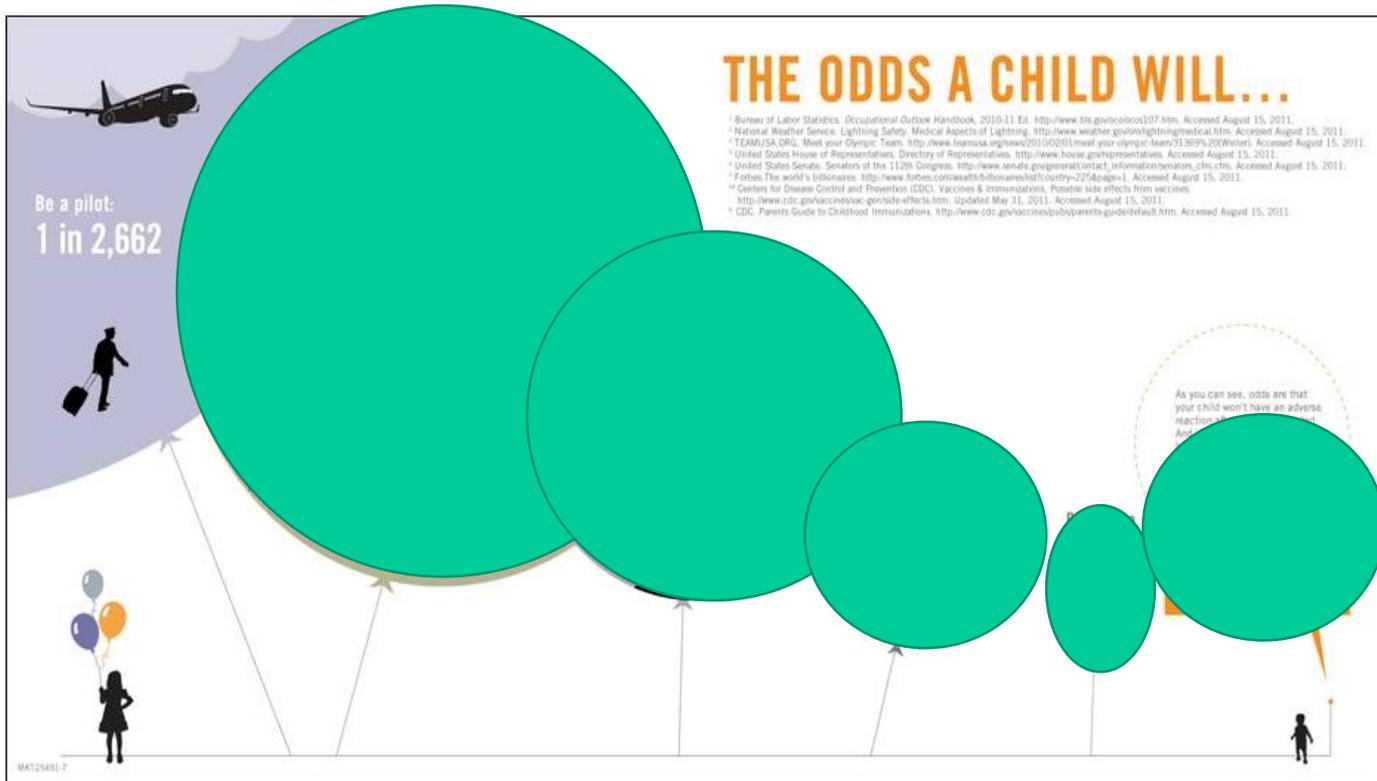


Dal pdv biologico la vaccinazione porta all'eradicazione del patogeno quando la quota dei vaccinati supera il 95%

Malattia	Rischio da malattia (= benefici della vaccinazione)	Rischio da vaccino
Morbillo	Polmonite: 1/20 Encefalite: 1/2.000 + gravi conseguenze Morte: 1/3.000	Encefalite: <1/1.000.000 Trombocitopenia transitoria: 1/30.000
Parotite	Encefalite: 1/300 Orchite: 1/4 Giovani maschi: rischio sterilità	
Rosolia	Morte fetale Malformazioni in 1/4 all'inizio della gravidanza	
Difterite	Morte: 1/20	(DTP) Pianto inconsolabile: 1/100
Tetano	Morte: 3/100	Convulsioni con recupero: 1/1.750
Pertosse	Morte: 1/20 Encefalite, rischio epilessia: 1/20 Polmonite: 1/8	Encefalopatia: 0-10/1.000.000
Meningite	Morte: 1/10 Complicanze: 1/4 (amputazioni, ritardo mentale, emiplegia, sordità, ecc.)	Parestesia transitoria, ecc.: <1/10.000



Probabilità' che...



- <https://www.vaccinarsi.org/scienza-conoscenza/malattie-prevenibili/>

Come si costruisce un vaccino

SCEGLIERE IL BERSAGLIO:

Molecole specifiche dell'organismo associate a virulenza (tossine, recettori) e in grado di indurre immunità (**Antigeni** = antibody-generators)

SIMULARE L'INFEZIONE:

- Organismi **vivi attenuati** (inducono immunità, ma sono meno pericolosi). Da iniettare o applicare su mucose (orale, respiratoria)
- Organismi **uccisi** (stimolo poco intenso e poco focalizzato: poca immunità e qualche rischio)
- Parti di organismo (**estratti purificati, proteine ricombinanti**)
 - Da iniettare insieme a sostanze che richiamano il sistema immunitario (adiuvanti) (non imitano infezione cellulare, ma sono sufficienti a stimolare anticorpi bloccanti)
- **Acidi nucleici trasportati da virus innocui** (adenovirus umani o di altri primati)
- **Acidi nucleici trasportati da membrane artificiali** (liposomi, virosomi)
 - L'acido nucleico stesso o la componente lipidica possono fungere da adiuvanti

IL TEMPO PER FORMULARE IL VACCINO ANTI COVID-19 È STATO TROPPO BREVE?

In media servono 1-3 anni per trovare fondi. Per il vaccino sono state coinvolte più aziende per trovare i finanziamenti.
1-3 anni in meno.

In media servono 2-5 anni per trovare un metodo adatto per creare un vaccino. Grazie agli studi su SARS e MERS i metodi erano già pronti.
5 anni risparmiati.

Per il Covid-19 non sono necessari studi su colture cellulari.
1 anno risparmiato.

Trovare le strutture per la sperimentazione ha bisogno di tempo. Hanno aderito subito le migliori università e ospedali.
1 anno risparmiato.

Ogni fase sperimentale può durare dai 3-6 mesi. In questo caso la fase 1 e la fase 2 sono state svolte contemporaneamente.
6 mesi in meno.

Terminate le 3 fasi di sperimentazione la FDA o EMA hanno valutato immediatamente il vaccino.
3-4 anni risparmiati.

Molti volontari hanno aderito subito alla sperimentazione
1 anno in meno.



Alcune basi

Infezioni ed età: bilanciamento tra pro e contro

Per difenderci dalle infezioni



Maggior repertorio

Maggior vivacità dell'immunità naturale:

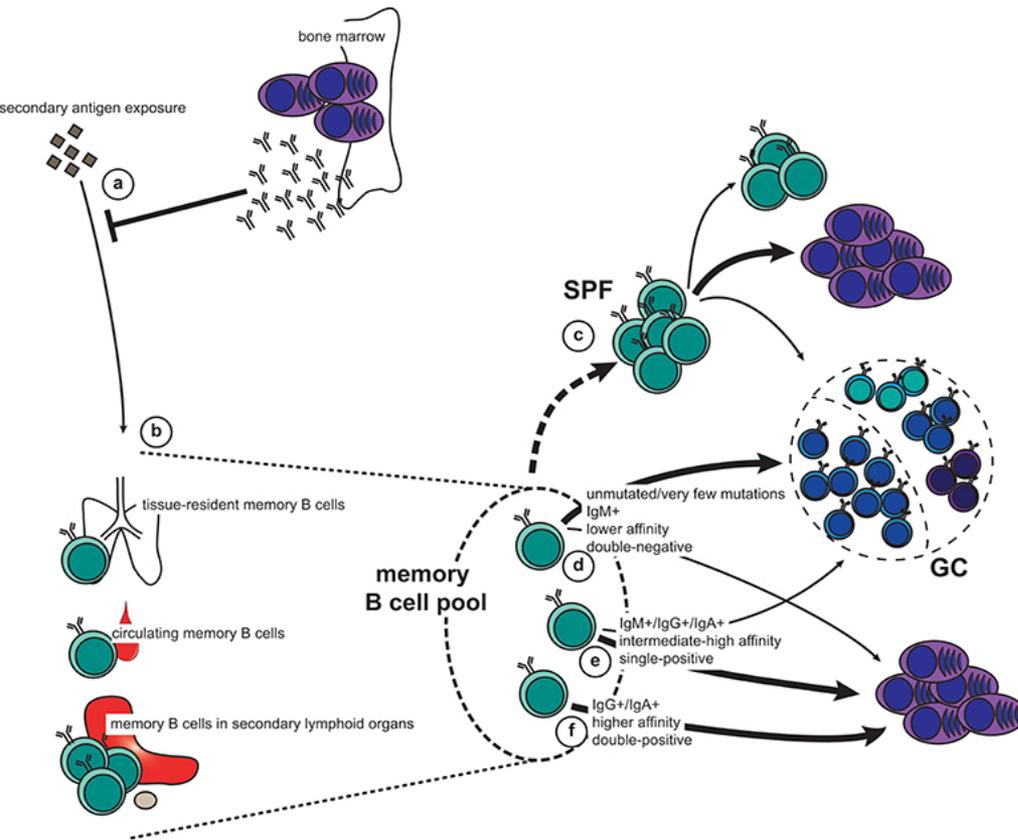
- Vantaggio rispetto a germi nuovi
- Tutto è sconosciuto

Maggior memoria:

- Vantaggio con germi simili a quelli conosciuti
- Difficoltà con germi nuovi, pandemie



Le cellule B della memoria



- Figure 2. The memory recall response to secondary antigen exposure. (a,b) Pre-existing antibodies secreted by long-lived plasma cells (LLPCs) constitute the first line of defense (a). If this is not sufficient for immediate neutralization and elimination of the antigen, memory B cells will be engaged. This can happen either directly in the affected tissue (tissue-resident memory and circulating memory B cells), or when antigen is carried to secondary lymphoid organs (b). (c) Activated B cells in lymph nodes can form subcapsular sinus proliferative foci (SPF) upon antigen-dependent re-activation. Although it is unclear which memory subset constitute the SPF, it is known that the main output is plasmablasts, but that this is also the fostering site for new memory B cells as well as cells entering GCs. (d–f) Depending on their phenotype, different fate decisions will be made by the reactivated memory B cells: new germinal centers (GCs) are typically formed by IgM⁺, usually unmutated, CD80⁻PD-L2⁻ (double-negative) memory B cells of lower affinity (d). In addition, both IgM⁺ and switched memory B cells that express either CD80 or PD-L2 (single-positive) have retained the capacity to seed GCs (e). However, the bulk of these cells, together with some of the IgM⁺ double-negative memory B cells, will differentiate directly into plasmablasts (c,d). Finally, switched, high-affinity memory B cells that are double positive for CD80 and PD-L2 exclusively form new plasmablasts (f).

I VACCINI DISPONIBILI



#IoVaccino

ESAVALENTE

Difterite

Epatite B

Haemophilus Influenzae B

Pertosse

Poliomielite

Tetano

PNEUMOCOCCO

Pneumococco

ROTAVIRUS

Rotavirus

MENINGOCOCCO B

Meningococco B

MPR

Morbillo

Parotite

Rosolia

VARICELLA

Varicella

MENINGOCOCCO C/ACWY

Meningococco C o ACWY

HPV

Papilloma Virus

INFLUENZA

Influenza

HERPES ZOSTER

Herpes zoster per adulti

EPATITE A

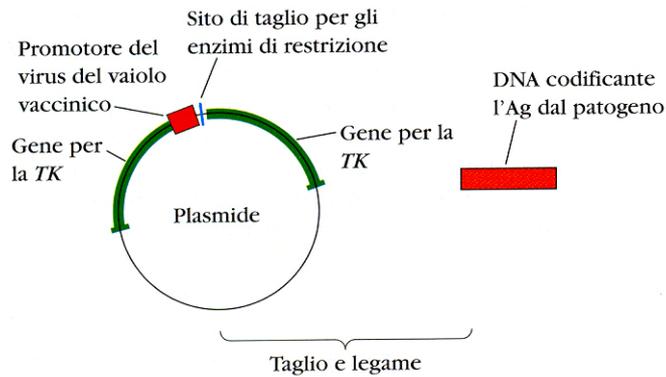
Epatite A

TBE

Encefalite da zecche

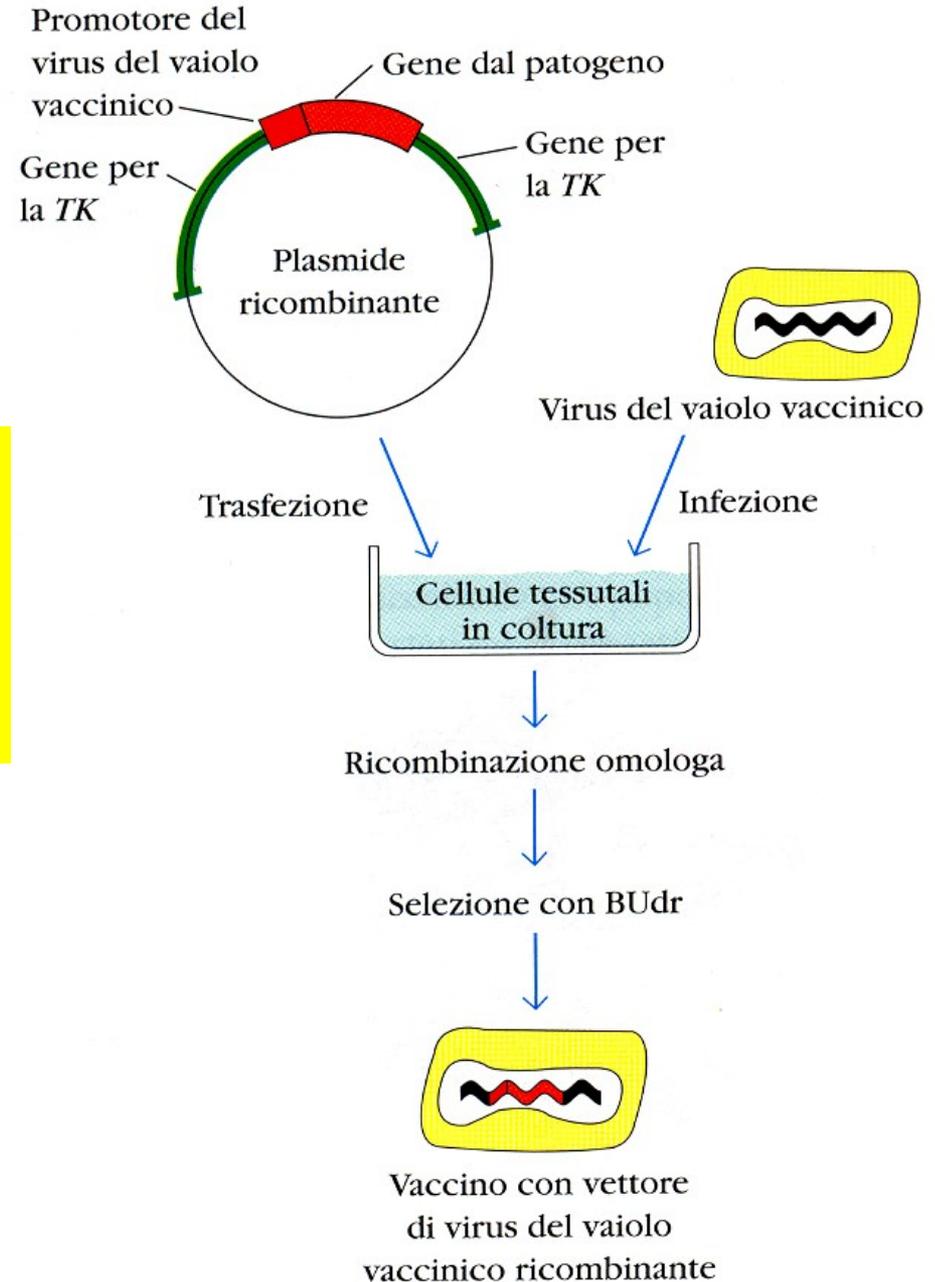
Per categorie a rischio

VACCINI CON VETTORI VIVI RICOMBINANTI



Quando le cellule in coltura vengono incubate con plasmide e virus per ricombinazione omologa il gene che codifica l'antigene si inserisce al posto del gene per la timidina kinasi. La BUdr uccide tutte le cellule TK+.

Si usa un ceppo virale geneticamente modificato in modo che i geni essenziali per suscitare la malattia vengano rimossi mentre vengono mantenuti i geni necessari per la capacità di crescere e replicarsi



POLIOMIELITE («virosi intestinale»)

- Rischio di paralisi flaccida 1-5% , mortalita' acuta 0.1-1%
- Rischi vaccino : reazione locale

Possiamo abbassare la guardia ?



Cristiani riformisti
integralisti

POLIOMIELITE : Olanda 1992

Epidemia di poliomielite in comunita' NON vaccinata

In Olanda nel 1992 fu colpita una piccola comunita' religiosa che aveva rifiutato di vaccinare i propri figli e 72 persone tra bambini e adulti si ammalarono di poliomielite: 2 morirono e 59 restarono paralizzati per sempre. Si ipotizza che il virus fosse stato introdotto nella comunita' da persone con infezioni asintomatiche o da alimenti contaminati, entrambi provenienti da Paesi dove la malattia era ancora endemica. Un solo caso si registrò tra gli altri olandesi, in quanto quasi il 100% dei bambini erano vaccinati.



Morbillo & Rosolia *News*

Aggiornamento mensile

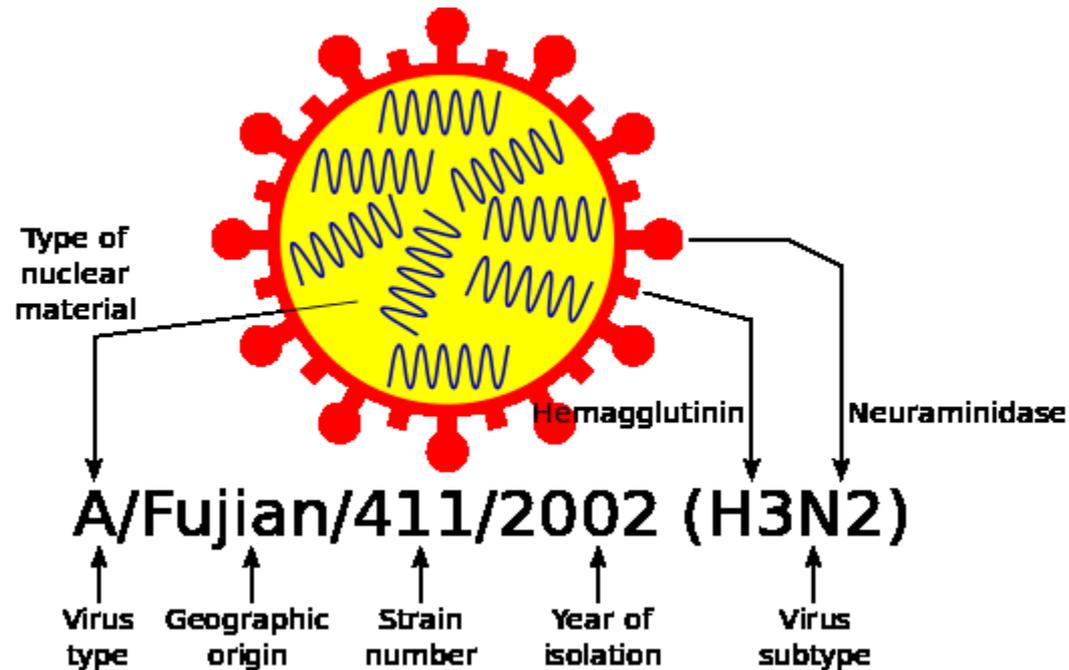
Dal 1 gennaio al 30 novembre 2018 sono stati segnalati in Italia **2.427 casi di morbillo** (incidenza 44 casi per milione di abitanti), di cui 51 nel mese di novembre 2018.

- ⇒ Circa il 50% dei casi è stato segnalato dalla Sicilia (1.214 casi) con l'incidenza più elevata (242 casi per milione).
- ⇒ L'età mediana dei casi è di 10 anni.
- ⇒ L'età minima è stata osservata in bambini sotto l'anno di età (340 casi per milione).
- ⇒ Circa il 47% dei casi ha riportato almeno una complicanza; sono stati segnalati otto decessi.
- ⇒ Sono stati segnalati 107 casi tra operatori sanitari.

Italia 2018 : 2427 casi di morbillo / 8 morti

Virus Influenzali

- Alla famiglia Orthomyxoviridae appartengono tre tipi di virus influenzali: Influenzavirus A, Influenzavirus B e Influenzavirus C. Influenza A e C infettano diverse specie, mentre l'Influenza B quasi esclusivamente infetta l'uomo.
- I virus A e B presentano in superficie 2 glicoproteine:
 - Emoagglutinina (contrassegnata con la lettera H)
 - Neuraminidasi (contrassegnata con la lettera N)



ceppi virali contenuti nei vaccini per l'emisfero settentrionale

Stagione influenzale	Ceppi virali	Note
2019-2020	A/Brisbane/02/2018 (H1N1) A/Kansas/14/2017 (H3N2) B/Colorado/06/2017 (lineaggio B/Victoria)	Nel quadrivalente vi è anche il B/Phuket/3073/2013 (lineaggio B/Yamagata)
2018-2019	A/Michigan/45/2015 (H1N1)pdm09 A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016 (H3N2) B/Colorado/06/2017 (lineaggio B/Victoria)	Nel quadrivalente vi è anche B/Phuket/3073/2013-like (lineaggio B/Yamagata)
2017-2018	A/Michigan/45/2015 (H1N1) A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2) B/Brisbane/60/2008 (lineaggio B/Victoria)	
2016-2017	A/California/7/2009 (H1N1) A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2) B/Brisbane/60/2008 (lineaggio B/Victoria)	
2015-2016	A/California/7/2009 (H1N1) pdm09 A/Switzerland/9715293/2013 (H3N2) B/Phuket/3073/2013 (lineaggio B/Yamagata).	
2014-2015	A/California/7/2009 (H1N1) A/Texas/50/2012 (H3N2) B/Massachusetts/2/2012 (lineaggio B/Yamagata)	
2013-2014	A/California/7/2009 (H1N1) A/Victoria/361/2011 (H3N2) B/Massachusetts/2/2012	
	A/California/7/2009 (H1N1)	

Pandemia	Data	Decessi	Sottotipo	Indice di gravità della pandemia (Pandemic Severity Index) ^[21] .	Tasso di letalità associato (intervallo)
Asiatica (russa)	1889–1890	1 milione	forse H2N2	3	<1%
Spagnola	1918–1920	da 40 a 100 milioni	H1N1	Categoria 5	>2%
Asiatica	1957–1958	da 1 a 1,5 milioni	H2N2	Categoria 2	0,1% - 0,5%
COVID-19	2019-in corso		SARS-CoV-2	Categoria 3	4.9%
Suina	2009–?	migliaia	H1N1	Categoria 1	meno di 0,1%

COVID-19 19.04.2021

Casi

141 Mln 141.000.000

Guarigioni

80,4 Mln 80.400.000

Decessi

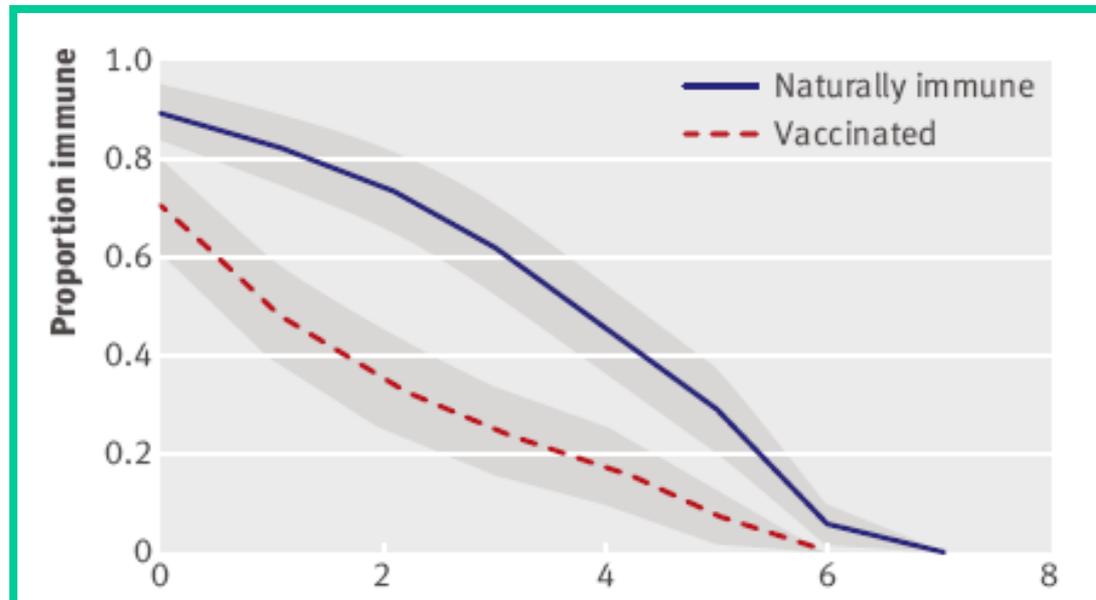
3,01 Mln

Gli studi di fase quarta (o studi post-autorizzativi)

vengono condotti dopo la commercializzazione e hanno l'obiettivo di verificare l'efficacia e la sicurezza del vaccino nelle sue reali condizioni d'uso, di valutarne l'utilizzo in particolari sottogruppi di popolazioni e condizioni patologiche (per esempio in corso di malattie del sistema immunitario che potrebbero modificare l'efficacia e la sicurezza del vaccino) e il rapporto costo-beneficio rispetto alla malattia e/o ad altri vaccini.

Problema :

In era vaccinale i neonati sono meno protetti dalla pertosse perche' la mamma trasmette meno anticorpi protettivi e/o e' esposta alla malattia e la contagia :



Soluzione ;

richiamo vaccinale a ogni gravidanza

naturally immune women still immune as a function of time to loss of immunity. Shaded area is 95% confidence interval

QUALI SONO ATTUALMENTE I RISCHI PER I NOSTRI BAMBINI DI AMMALARSI DI UNA MALATTIA COME LA POLIOMIELITE E LA DIFTERITE, ORMAI SCOMPARE NEI PAESI SVILUPPATI? PERCHÉ QUESTE DUE VACCINAZIONI CONTINUANO AD ESSERE PRATICATE?

La **difterite** è un'infezione molto contagiosa e potenzialmente letale che attacca di solito le prime vie respiratorie. Nei casi più gravi, può coinvolgere il sistema nervoso, il cuore e il rene.

Paesi con difterite endemica

REGIONE PAESI

- Africa: Algeria, Angola, Egitto, Eritrea, Etiopia, Guinea, Niger, Nigeria, Sudan, Zambia e altri Paesi dell'Africa sub-Sahariana
- America: Bolivia, Brasile, Colombia, Repubblica Dominicana, Ecuador, Haiti, Paraguay
- Asia/Sud Pacifico: Bangladesh, Bhutan, Myanmar, Cambogia, Cina, India, Indonesia, Laos, Malesia, Mongolia, Nepal, Pakistan, Papua Nuova Guinea, Filippine, Thailandia, Vietnam Medio Oriente Afghanistan, Iran, Iraq, Arabia Saudita, Siria, Turchia, Yemen
- Europa: Albania, Armenia, Azerbaigian, Bielorussia, Estonia, Georgia, Kazakistan, Kirghizistan, Lettonia, Lituania, Moldavia, Russia, Tagikistan, Turkmenistan, Ucraina, Uzbekistan