

IMMUNIZZAZIONE

- *immunità naturale attiva*
- *immunità naturale passiva: (es. allattamento)*
- *immunità artificiale attiva: vaccinazione*
- *immunità artificiale passiva: sieroterapia*

IMMUNIZZAZIONE PASSIVA ARTIFICIALE

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

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

Cytomegalovirus	anticorpi policlonali umani
Varicella zoster	anticorpi policlonali umani
Virus respiratorio sinciziale	anticorpi monoclonali

IMMUNIZZAZIONE PASSIVA ARTIFICIALE

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

Profilassi post-esposizione in individui non immuni.

Immunodeficienze congenite o acquisite a carico linfociti B

Cytomegalovirus anticorpi policlonali umani

Varicella zoster anticorpi policlonali umani

Virus respiratorio sinciziale anticorpi monoclonali

TABELLA 20.1 ACQUISIZIONE DELL'IMMUNITÀ
MEDIANTE IMMUNIZZAZIONE PASSIVA E ATTIVA

Tipo	Acquisita mediante
Immunizzazione passiva	Anticorpi materni naturali Siero immune artificiale
Immunizzazione attiva	Infezione naturale Infezione artificiale: organismi attenuati organismi inattivati macromolecole microbiche purificate antigeni microbici clonati (da soli o in vettori) peptidi sintetici anticorpi anti-idiotipo complessi multivalenti



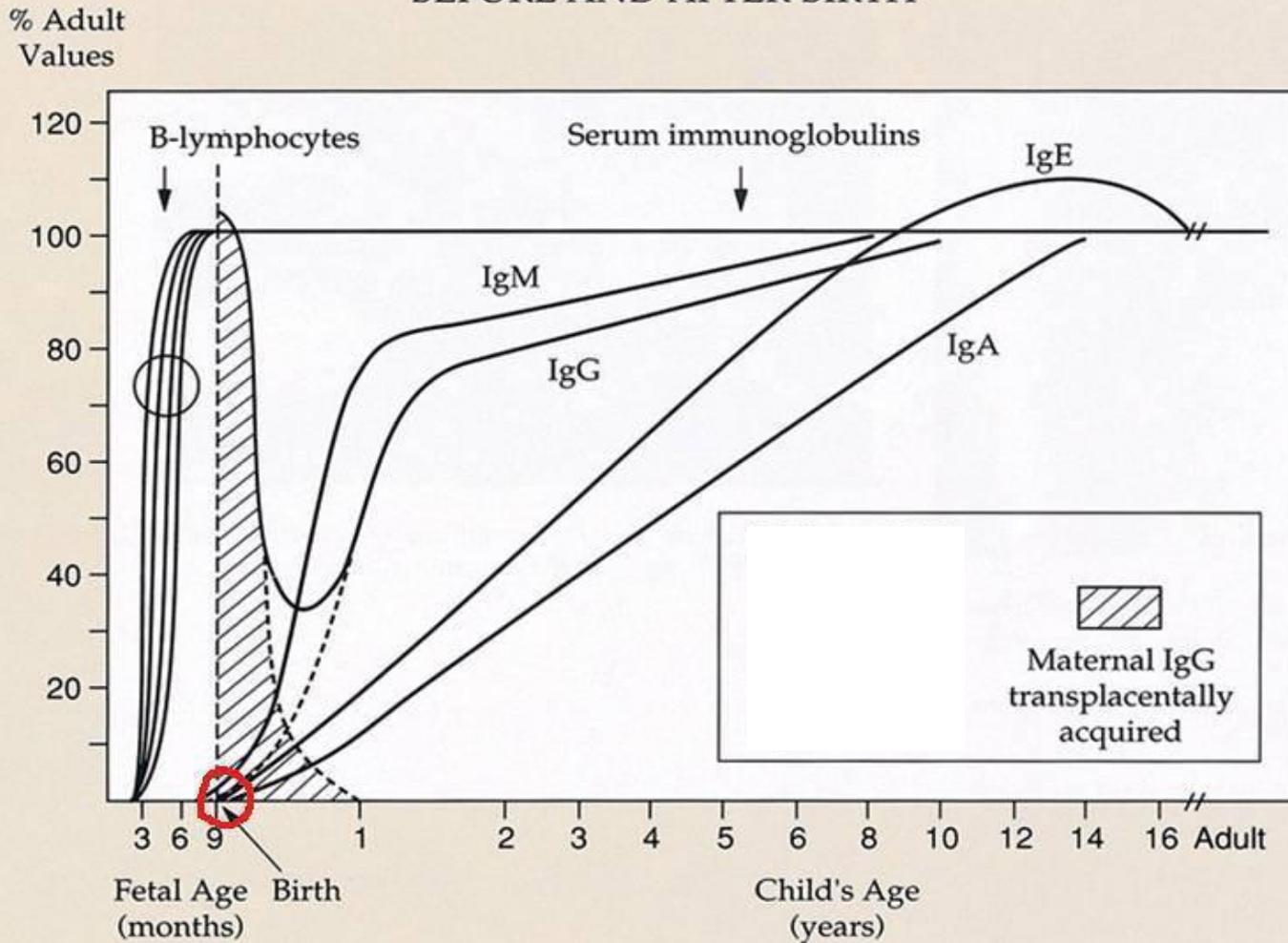
Un **neonato** può acquisire immunità in tre modi:

- **naturale passivo:** attraverso gli anticorpi materni. Tale immunità però è di durata relativamente breve (ovvero finché gli anticorpi non vengono degradati) e quindi non conferisce una lunga protezione;
- **naturale attivo:** venendo in contatto con un certo microrganismo e sviluppando anticorpi o linfociti specifici verso di esso;
- **artificiale:** mediante l'utilizzo di vaccini e sieri.

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





Colonizzazione del fegato fetale da parte di cellule staminali ematopoietiche a 5 settimane

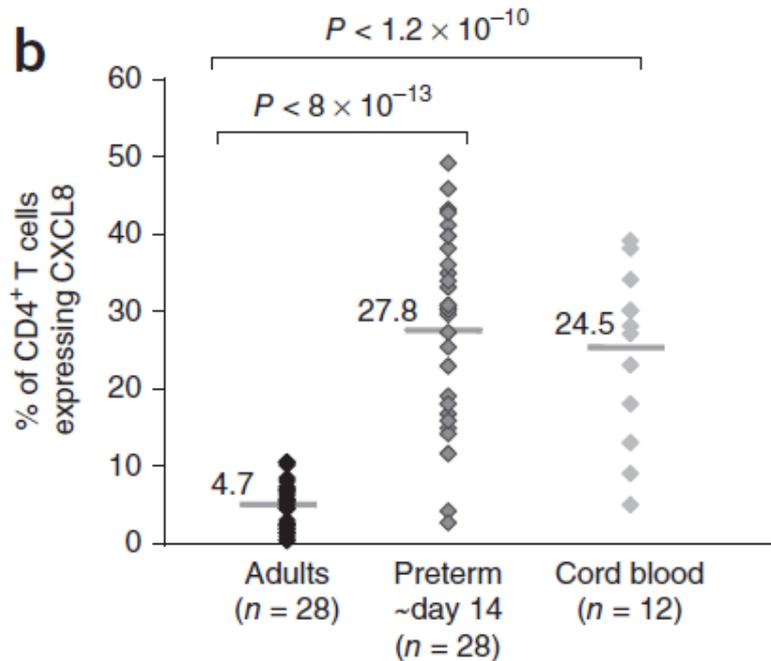


Diffusione di cellule staminali nel circolo embrionario

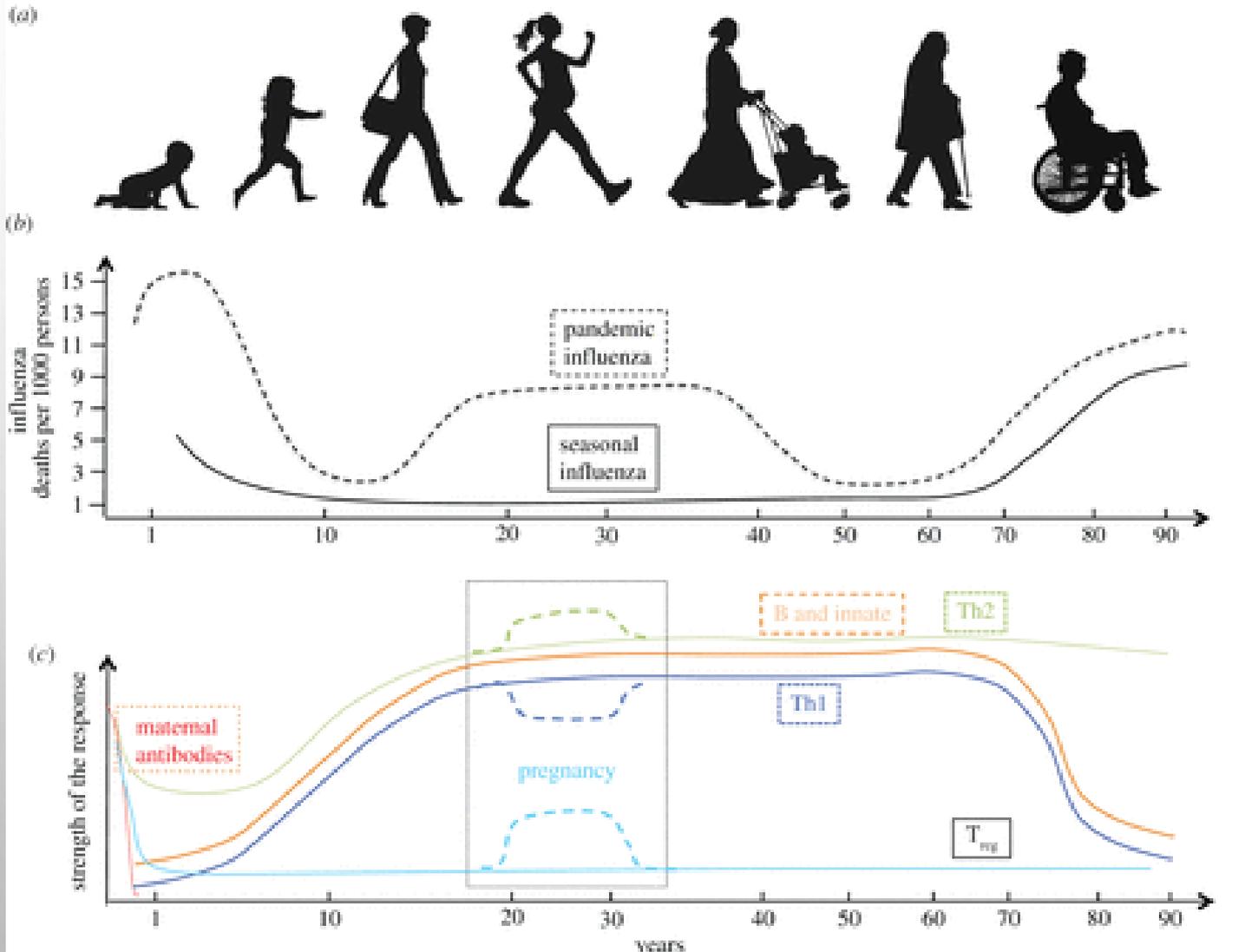


Interleukin-8 (CXCL8) production is a signatory T cell effector function of human newborn infants

Deena Gibbons^{1,2}, Paul Fleming^{3,4}, Alex Virasami⁵, Marie-Laure Michel^{1,2}, Neil J Sebire⁵, Kate Costeloe^{3,4}, Robert Carr⁶, Nigel Klein^{5,7} & Adrian Hayday^{1,2}



THE SEVEN AGES OF A WOMAN



PREGNANCY PARADIGM

TOLLERANZA MATERNO-FETALE



Pro-inflammatory
cytokines
(e.g. IL-1 β , IL-2,
IL-6, IL-8, TNF- α ,
IFN- α , IFN- γ)

Anti-inflammatory
cytokines
(e.g. IL-4, IL-10, IL-13, TGF- β)

Preeclampsia
Recurrent Pregnancy Loss
Preterm Labor
Gestational Diabetes

**Cytokine
Balance**



MICROBIOME IN PREGNANCY

Oral microbiota:

Viable counts ↑
Porphyromonas gingivalis ↑
Aggregatibacter actinomycetemcomitans ↑
Candida ↑

Placental microbiota:

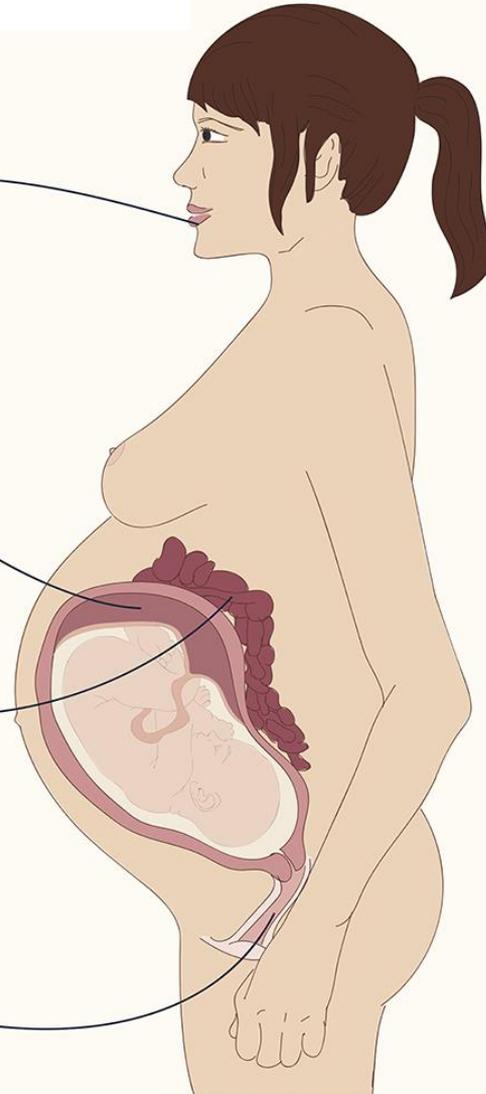
Presence of aerobic and anaerobic bacteria

Gut microbiota:

Actinobacteria ↑
Proteobacteria ↑
Faecalibacterium ↓
 α -diversity ↓
 β -diversity ↑

Vaginal microbiota:

Lactobacillus ↑
 α -diversity ↓
 β -diversity ↓
Stability ↑



IMMUNITÀ ATTIVA: VACCINAZIONI

PROTEGGERE DALLE INFEZIONI

E CREARE MEMORIA IMMUNOLOGICA



Edward Jenner, 1796

E poi Pasteur... Salk e
tanti altri...

LA VACCINAZIONE HA COME OBIETTIVO QUELLO DI CREARE IN UN SOGGETTO **RECETTIVO** AD UNA DETERMINATA MALATTIA INFETTIVA, UNA IMMUNITÀ **ATTIVA** PROVOCANDO LE MODIFICAZIONI UMORALI E TESSUTALI NECESSARIE PER ASSICURARE LA DIFESA **SPECIFICA** DELL'ORGANISMO CONTRO L'AGENTE DELLA INFEZIONE STESSA (e memoria immunologica).

SVILUPPO DI UN VACCINO: COSA TENERE A MENTE...

Il principale tipo di antigene responsabile di una risposta immune è una **proteina** o una **glicoproteina**.

Altri tipi di antigeni come polisaccaridi e glicolipidi sono bersagli altrettanto importanti nei processi immunitari che proteggono da infezioni ma per lo più sono antigeni proteici a stimolare il più ampio spettro di risposte immuni

- Peptidi
- Zuccheri
- Lipidi
- Acidi nucleici

GENOTIPO DEL RICEVENTE

- GLI EPITOPPI RICONOSCIUTI VARIANO CONSIDERevolmente IN MANIERA DIPENDENTE DAL TIPO DI HLA DELL'INDIVIDUO: NON SOLO « C'È RISPOSTA COMPLETA?» MA ANCHE «TUTTI GLI INDIVIDUI RISPONDONO?»

ANDARE A MISURARE IL TITOLO ANTICORPALE NON È INDICE ASSOLUTO DI RISPOSTA AL VACCINO!

TIPI DI VACCINI

- MICRORGANISMI VIVI ATTENUATI
- MICRORGANISMI UCCISI
- COMPONENTI O PARTI DI MICRORGANISMI
- RICOMBINANTI
- A DNA O RNA

VACCINI CON MICRORGANISMI VIVI E ATTENUATI

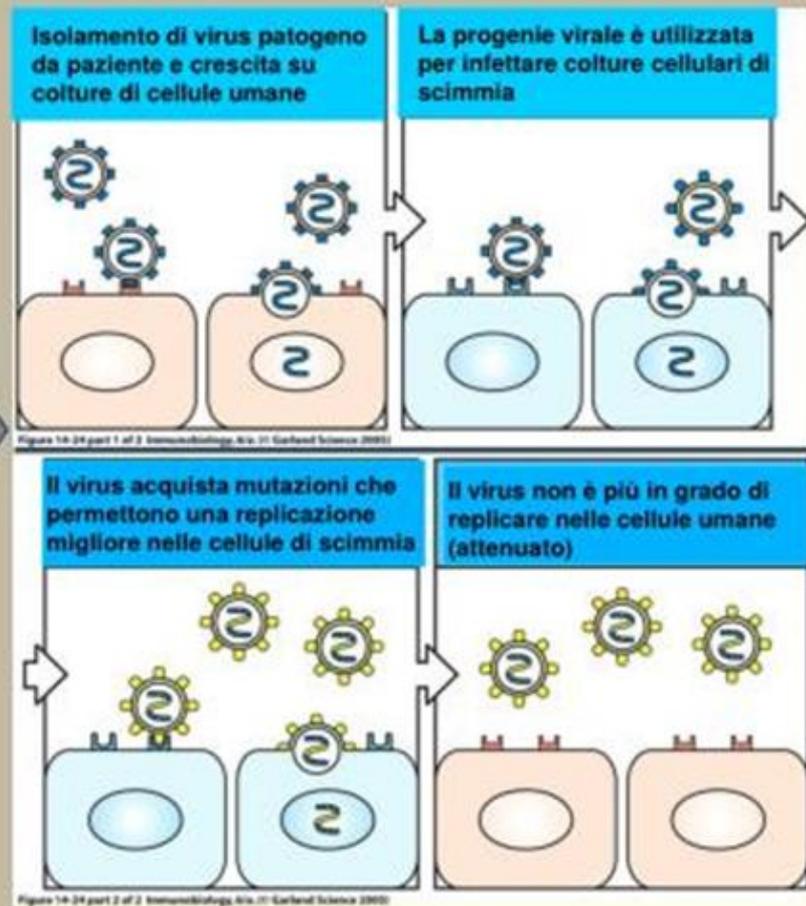
SONO COSTITUITI DA VIRUS O DA BATTERI CHE MANTENGONO LA CAPACITÀ DI MOLTIPLICARSI NELL'ORGANISMO DEL VACCINATO, STIMOLANDO LE SUE DIFESE IMMUNITARIE, MA SONO INCAPACI DI PROVOCARE MANIFESTAZIONI CLINICHE. L'ATTENUAZIONE È OTTENUTA ATTRAVERSO PASSAGGI SERIATI IN ANIMALI ADATTI O IN TERRENI DI COLTURA PARTICOLARI.

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

VACCINI IN USO: (POLIO SABIN); TBC; **MORBILLO**; ROSOLIA; PAROTITE, VARICELLA.

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)



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: (TIFO, COLERA), RABBIA, **POLIO SALK**

VACCINI COSTITUITI DA ANTIGENI PURIFICATI O SUBUNITÀ

HANNO AVUTO UN NOTEVOLE SVILUPPO NEGLI ULTIMI ANNI; LA LORO PRODUZIONE RICHIEDE RAFFINATE TECNICHE DI PURIFICAZIONE DELLE COMPONENTI BATTERICHE O VIRALI.

NEL CASO DEGLI ANTIGENI POLISACCARIDICI BATTERICI, OCCORRE SUPERARE LA TIMO-INDIPENDENZA DI QUESTI ANTIGENI CONIUGANDOLI CON MOLECOLE CARRIER.

VACCINI IN USO: MENINGOCOCCO, HIB, PNEUMOCOCCO.

Vaccini con componenti purificate

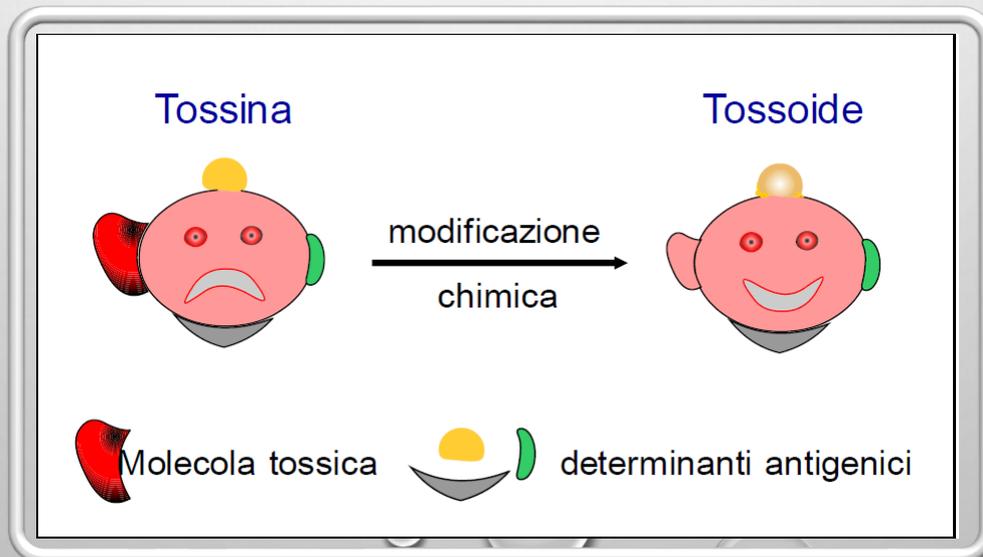
Allestiti con componenti purificate dell'agente patogeno, implicate nella patogenicità e/o nella virulenza:

- Adesine
- Invasine
- Antigeni capsulari
- Esotossine detossificate (anatotossine o tossoidi)
- Proteine capsidiche e pericapsidiche virali

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



VACCINI A SUBUNITÀ

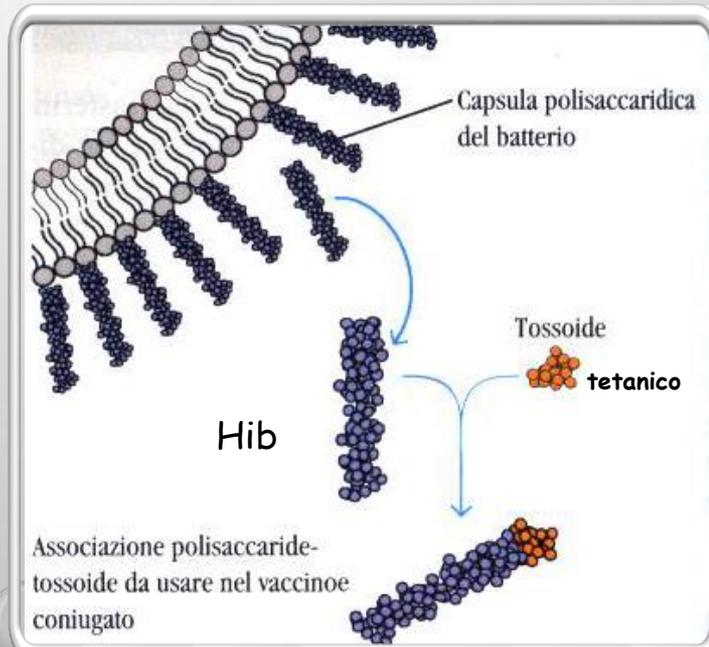
COMPONENTI PURIFICATE: VACCINI ECCELLENTI E SICURI MA POSSONO ESSERE COSTOSI DA PRODURRE

(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.

MACROMOLECOLE PURIFICATE

Tossoidi	Difterite Tetano	Il sistema immunitario viene stimolato a riconoscere la tossina batterica
Subunità (esotossina inattivata)	Epatite B Pertosse Polmonite streptococcica	Antigeni specifici; basso rischio di effetti collaterali
Coniugato	<i>Haemophilus influenzae</i> tipo B Polmonite streptococcica	Il sistema immune viene stimolato precocemente a riconoscere determinati batteri



Alcuni vaccini con componenti purificate

ANATOSSINE

- Vaccino antidifterico
- Vaccino antipertussico
- Vaccino antitetanico

POLISACCARIDI CAPSULARI

- Vaccino antimeningococcico
- Vaccino antipneumococcico

VACCINI RICOMBINANTI

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 (HBsAg)

I PEPTIDI SINTETICI NON SONO IMMUNOGENICI COME LE PROTEINE E DIFFICILMENTE INDUCONO UNA RISPOSTA SIA UMORALE CHE CELLULO-MEDIATA

I VACCINI CONTRO HPV SONO COMPOSTI DA PROTEINE PURIFICATE DA ALCUNI TIPI DI HPV, CHE FORMANO PARTICELLE SIMIL-VIRALI (VLP, VIRUS-LIKE PARTICLES) ASSOCIATE A SOSTANZE ADIUVANTI

VACCINI A DNA O RNA

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

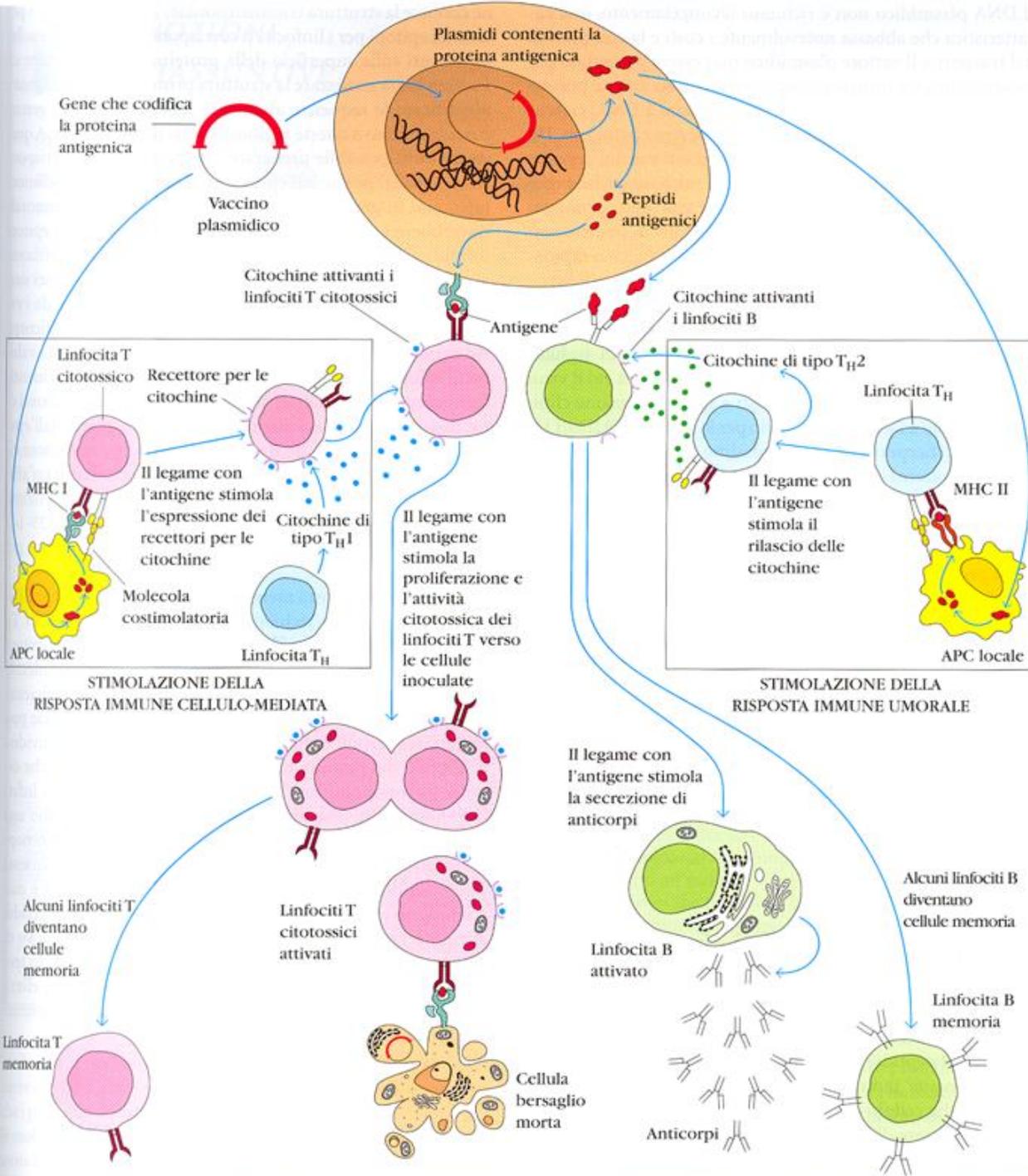
•DNA PLASMIDICO SI CONSERVA A RT

•POSSONO ESSERE CREATI VACCINI MULTIVALENTI MEDIANTE L'INSERIMENTO DI PIU GENI IN UN UNICO PLASMIDE



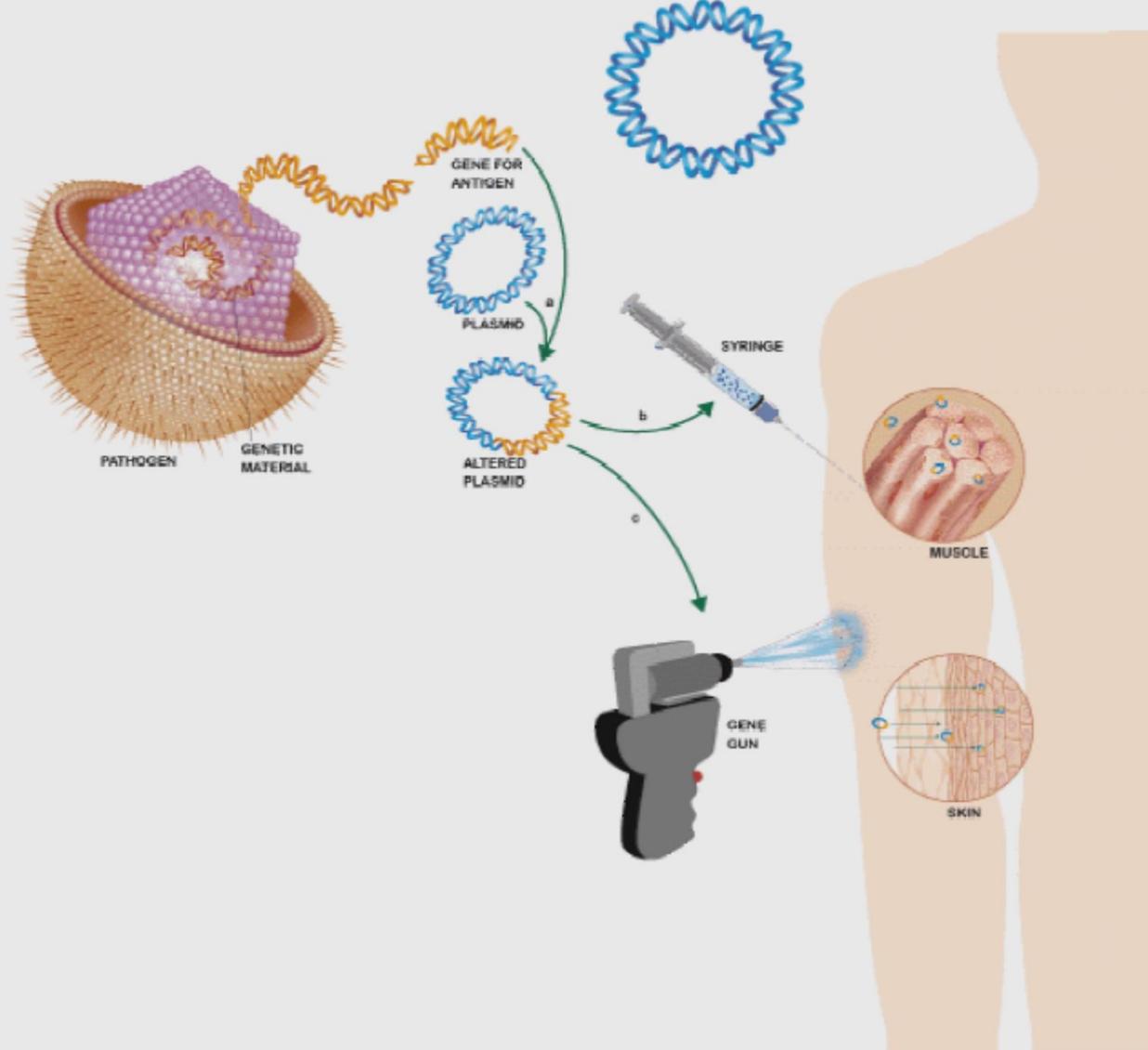
- NO AGHI E SIRINGHE
- SOLO ANTIGENI PROTEICI
- DNA IMMUNOGENICO
- POSSONO ATTIVARE ONCOGÉNI

VACCINI A DNA



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

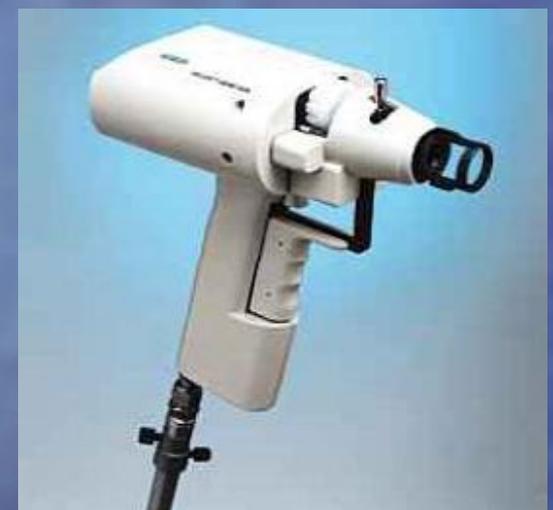
Il DNA plasmidico che circonda i geni antigeni rafforza la risposta immunitaria stimolata dagli antigeni (elevata frequenza di coppie CpG non metilate)



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.



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 fosfato di calcio	Adiuvante incompleto di Freund miscela dell'antigene in un'emulsione d'acqua ed oli minerali idrossido di berillio
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†)
mediatori naturali (citochine)		IL-1 IL-2 IL-12 IFN γ

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

Niente più Tiomersale (MERCURIO)

Thimerosal o Thiomersal o sodio-etilmercurio-tiosalicilato (C₉H₉HgNaO₂S)
è un composto organo-mercuriale

Due molecole estremamente tossiche per l'uomo, come la tossina colerica CT (causa del colera) e la tossina termolabile LT dell'*Escherichia coli* enterotossigeno (causa della diarrea del viaggiatore), somministrate a livello della mucosa (nasale e orale), inducono una potentissima risposta immunitaria contro sé stesse e contro le molecole somministrate insieme. Le tecniche dell'ingegneria genetica hanno consentito di detossificare queste molecole: mediante mutagenesi mirata è stato possibile generare mutanti (per es., l'LTK63, con mutazione serina-lisina in posizione 63 della subunità A, oppure l'LTR72, con mutazione alanina-arginina in posizione 72 della subunità A) privi del potere tossico ma ancora provvisti dell'azione immunogena e adiuvante in molte specie animali, tanto che stanno entrando nella fase di sperimentazione clinica sull'essere umano.

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

VIE DI SOMMINISTRAZIONE

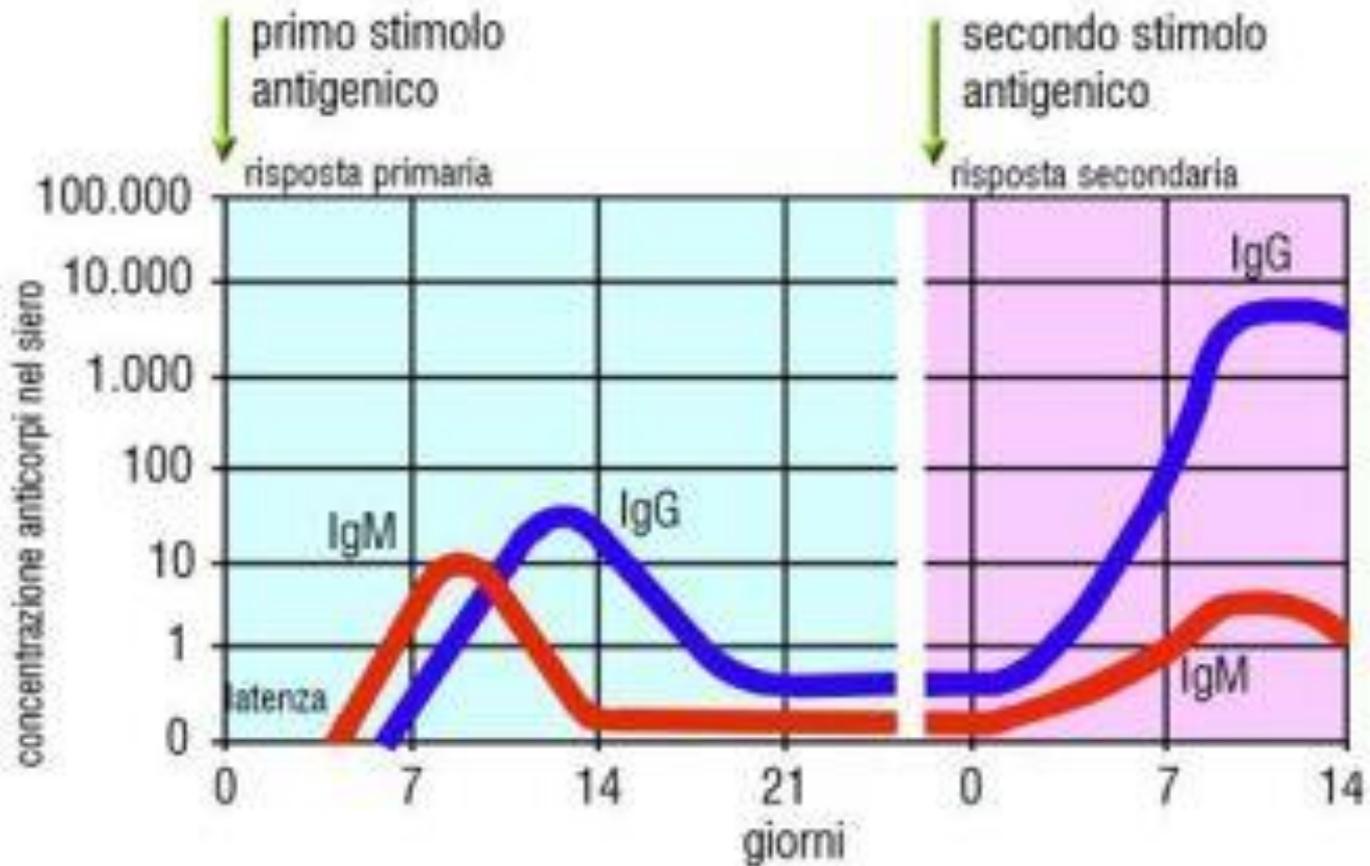
GLI AG DEVONO ESSERE INTRODOTTI IN UN SITO ANATOMICO IN CUI È MOLTO PROBABILE CHE INCONTRINO LE CELLULE ED I TESSUTI IMMUNITARI CHE MASSIMIZZERANNO L'EFFICIENZA DELLA RISPOSTA

LA VIA DI SOMMINISTRAZIONE VIENE SCELTA PER OGNI TIPO DI VACCINO IN MODO DA OTTIMIZZARE LA RISPOSTA IMMUNOLOGICA E PUÒ ESSERE:

- ORALE (AD ESEMPIO L'ANTIPOLIO TIPO SABIN);
- INTRADERMICA (BCG)
- SOTTOCUTANEA (AD ESEMPIO IL VACCINO ANTIMORBILLO-PAROTITE-ROSOLIA).
- INTRAMUSCOLARE (AD ESEMPIO I VACCINI ANTIPOLIO TIPO SALK, ANTIDIFTERITE-TETANO-PERTOSSE, ANTIEPATITE B)

ALCUNE VACCINAZIONI PREVEDONO LA SOMMINISTRAZIONE DI UNA DOSE UNICA, ALTRE PREVEDONO PIÙ DOSI DI RINFORZO O RICHIAMO

RICHIAMO



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

* Nei figli 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.

La riduzione della accettazione delle vaccinazioni è in larga misura dovuta proprio alla loro straordinaria efficacia



Le vaccinazioni sono state così assolutamente efficaci da aver fatto perdere la memoria, in meno di una generazione, delle malattie che hanno prevenuto e della loro gravità

**BISOGNA FARE
ATTENZIONE**



1. EX PRETERMINE

- STESSO CALENDARIO VACCINALE DEI NATI A TERMINE
- MONITORAGGIO RESPIRATORIO PER 48-72 ORE SE NATI <28 SETTIMANE O PESO < 1500 g (apnee, bradicardia, desaturazione)



2. SOGGETTO IMMUNODEPRESSO



Alto livello di immunosoppressione

- Immunodeficienze primitive combinate B e T linfociti (es SCID)
- Chemioterapia antitumorale
 - Soggetti con infezione da HIV di età ≥ 6 anni con conta di linfociti T CD4+ inferiori a 200 cellule/mm³ e neonati e bambini fino a 5 anni con percentuale di linfociti T CD4+ inferiori al 14%
- Terapia corticosteroidica a dose ≥ 20 mg di prednisone o equivalente ≥ 7 giorni* (o > 2 mg/Kg/die per soggetti di peso inferiore 10Kg)**
- Terapia con modulatori immunobiologici (per esempio inibitori TNF-come adalimumab, certulizumab, infliximab, etanercept e golimumab) e anticorpi anti-B-linfociti (rituximab)
 - Trapianto organi solidi nei 3-6 mesi successivi
 - Trapianto di cellule staminali emopoietiche nei 2 mesi successivi e frequentemente per un periodo più a lungo; riceventi trapianto di cellule staminali possono essere considerati immunosoppressi ad alto livello per un periodo maggiore in rapporto al tipo di trapianto (più lungo per il trapianto allogenico che autologo), dipendente dal tipo di trapianto, tipo di donatore e fonte di cellule staminali, complicazioni post trapianto come *Graft versus Host disease* (GVHD) e il suo trattamento

1. IMMUNODEFICIENZE CONGENITE (T e B)

2. PAZIENTI ONCOLOGICI

3. PAZIENTI SOTTOPOSTI A TERAPIE IMMUNOSOPPRESSIVE

→ **NON SOMMINISTRARE Vaccini vivi attenuati: rischio di sviluppare la malattia (PERICOLOSI!)**

→ **Sì Vaccini inattivati: ma possibile inefficacia (NON PROTEZIONE!)**

Elenco VACCINI VIVI ATTENUATI

VIRUS

MORBILLO

PAROTITE

ROSOLIA

VARICELLA

FEBBRE GIALLA

BATTERI

BCG

TIFO

immunità di gregge



I VACCINI SONO VITTIME DEL LORO SUCCESSO

DIFTERITE: → MORTE 1:20

TETANO → MORTE 1-3:100

PERTOSSE → MORTE 1:20-1:50; ENCEFALITE 1:20; POLMONITE 1:8

VACCINO DTP → ENCEFALOPATIA 1-10:10⁶

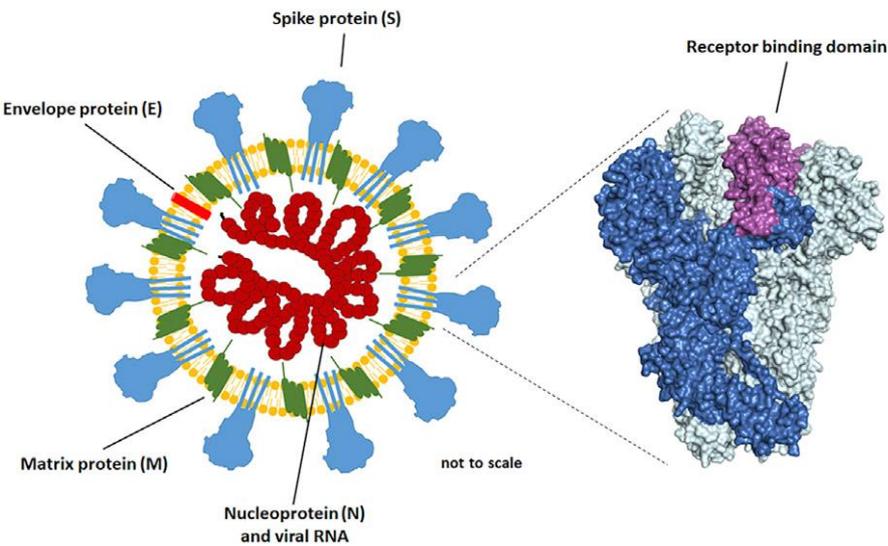
MORBILLO → MORTE 1:3000; ENCEFALITE 1:2000; POLMONITE 1:20

PAROTITE → ENCEFALITE 1:300; ORCHITI ED EPIDIDIMITI

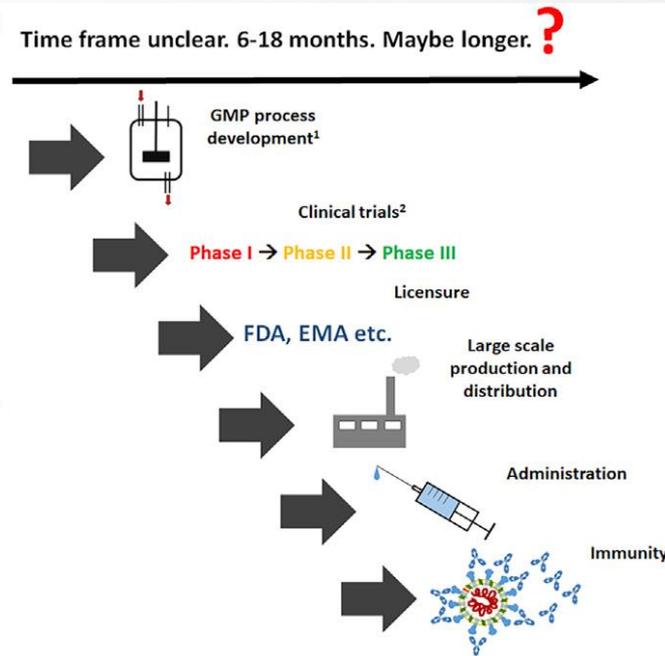
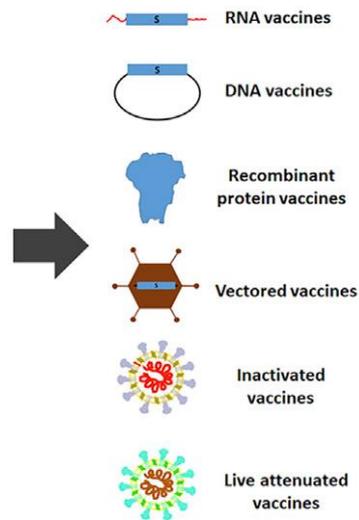
ROSOLIA → TERATOGENA E ABORTIVA

VACCINO MDR → ENCEFALITE O REAZIONE ALLERGICA SEVERA 1:10⁶

VACCINI COVID-19



Current stage: Development of vaccine candidates and pre-clinical testing



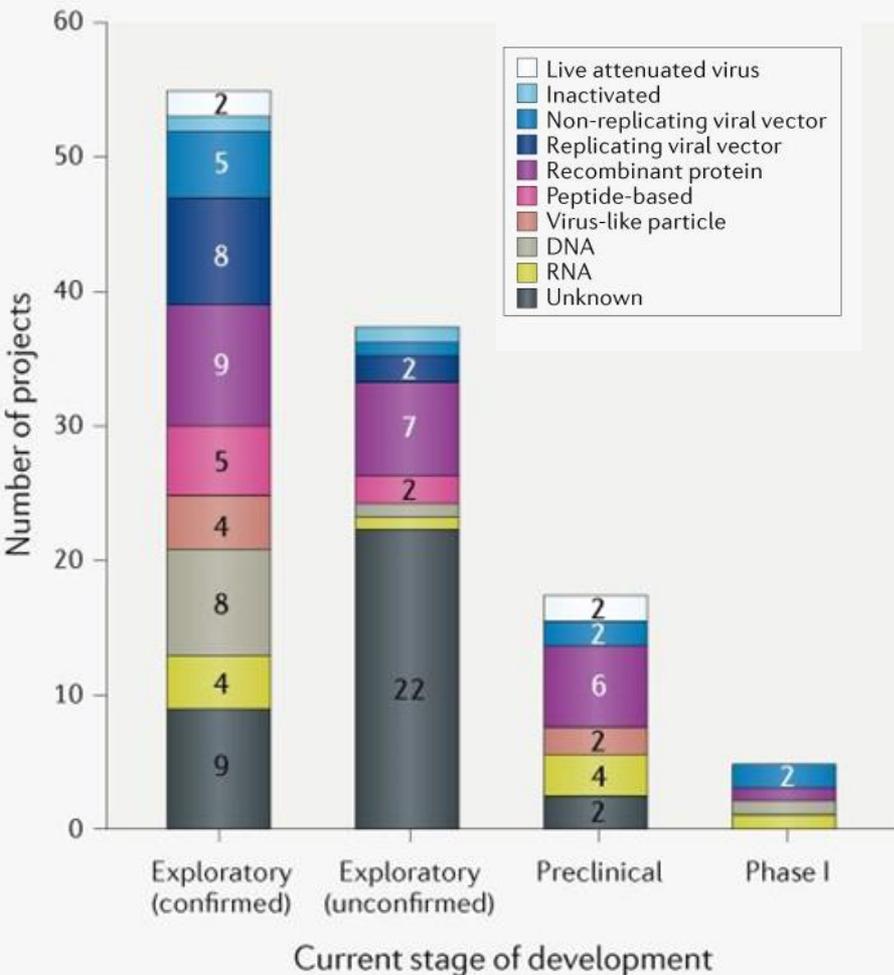
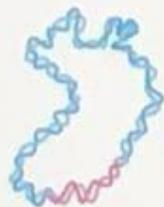


TABLE 1 | CLINICAL-PHASE VACCINE CANDIDATES FOR COVID-19

Candidate	Vaccine characteristics	Lead developer	Status
mRNA-1273	LNP-encapsulated mRNA vaccine encoding S protein	Moderna	Phase I (NCT04283461)
Ad5-nCoV	Adenovirus type 5 vector that expresses S protein	CanSino Biologicals	Phase I (NCT04313127)
INO-4800	DNA plasmid encoding S protein delivered by electroporation	Inovio Pharmaceuticals	Phase I (NCT04336410)
LV-SMENP-DC	DCs modified with lentiviral vector expressing synthetic minigene based on domains of selected viral proteins; administered with antigen-specific CTLs	Shenzhen Geno-Immune Medical Institute	Phase I (NCT04276896)
Pathogen-specific aAPC	aAPCs modified with lentiviral vector expressing synthetic minigene based on domains of selected viral proteins	Shenzhen Geno-Immune Medical Institute	Phase I (NCT04299724)

aAPC, artificial antigen-presenting cell; CTL, cytotoxic T lymphocyte; DC, dendritic cell; LNP, lipid nanoparticle; S protein, SARS-CoV-2 spike protein. Source: ClinicalTrials.gov website; WHO.

Vaccine Platform Technologies in Development for COVID-19



Genetic immunization
(DNA and RNA vaccines)
NIAID/Moderna, CureVac/NIAID,
Inovio/Beijing Advaccine



Recombinant protein
Baylor and collaborators



Viral vector
(ex: adenovirus)
Johnson & Johnson,
Jenner/NIAID



Nanoparticle
(viral protein on particle)
Novavax



Live attenuated
Codagenix

Selected development programs

Table 1. Overview of Vaccine Production Platforms and Technologies for SARS-CoV-2

Platform	Target	Existing, Licensed Human Vaccines Using the Same Platform	Advantages	Disadvantages
RNA vaccines	S protein	No	No infectious virus needs to be handled, vaccines are typically immunogenic, rapid production possible.	Safety issues with reactogenicity have been reported.
DNA vaccines	S protein	No	No infectious virus needs to be handled, easy scale up, low production costs, high heat stability, tested in humans for SARS-CoV-1, rapid production possible.	Vaccine needs specific delivery devices to reach good immunogenicity.
Recombinant protein vaccines	S protein	Yes for baculovirus (influenza, HPV) and yeast expression (HBV, HPV)	No infectious virus needs to be handled, adjuvants can be used to increase immunogenicity.	Global production capacity might be limited. Antigen and/or epitope integrity needs to be confirmed. Yields need to be high enough.
Viral vector-based vaccines	S protein	Yes for VSV (Ervebo), but not for other viral vectored vaccines	No infectious virus needs to be handled, excellent preclinical and clinical data for many emerging viruses, including MERS-CoV.	Vector immunity might negatively affect vaccine effectiveness (depending on the vector chosen).
Live attenuated vaccines	Whole virion	Yes	Straightforward process used for several licensed human vaccines, existing infrastructure can be used.	Creating infectious clones for attenuated coronavirus vaccine seeds takes time because of large genome size. Safety testing will need to be extensive.
Inactivated vaccines	Whole virion	Yes	Straightforward process used for several licensed human vaccines, existing infrastructure can be used, has been tested in humans for SARS-CoV-1, adjuvants can be used to increase immunogenicity.	Large amounts of infectious virus need to be handled (could be mitigated by using an attenuated seed virus). Antigen and/or epitope integrity needs to be confirmed.

- UN VACCINO A BASE DI mRNA, CHE ESPRIME L'ANTIGENE BERSAGLIO IN VIVO DOPO L'INIEZIONE DI mRNA INCAPSULATO IN NANOPARTICELLE LIPIDICHE, CO-SVILUPPATO DA MODERNA E DAL CENTRO DI RICERCA SUI VACCINI PRESSO IL NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH, È ATTUALMENTE IL PIÙ VICINO, E RECENTEMENTE È STATO AVVIATO UNO STUDIO CLINICO DI FASE I (CLINICALTRIALS.GOV: NCT04283461). CUREVAC STA LAVORANDO A UN VACCINO SIMILE MA È ANCORA IN FASE PRECLINICA. ULTERIORI APPROCCI NELLA FASE PRECLINICA COMPREDONO VACCINI A BASE DI PROTEINE RICOMBINANTI (INCENTRATI SULLA PROTEINA S, AD ESEMPIO EXPRESS2ION, IBIO, NOVAVAX, BAYLOR COLLEGE OF MEDICINE, UNIVERSITY OF QUEENSLAND E SICHUAN CLOVER BIOPHARMACEUTICALS), BASATI SU VACCINI A VETTORI VIRALI (INCENTRATI SULLA PROTEINA S, AD ES. VAXART, GEOVAX, UNIVERSITÀ DI OXFORD E CANSINO BIOLOGICS), VACCINI A DNA (INCENTRATI SULLA PROTEINA S, AD ES. INOVIO E APPLIED DNA SCIENCES), VACCINI VIVI ATTENUATI (CODAGENIX CON IL SERUM INSTITUTE DELL'INDIA, ECC.) E VACCINI VIRALI INATTIVATI.
- DOWNLOADED FROM [HTTP://SCIENCE.SCIENCEMAG.ORG/](http://science.sciencemag.org/) ON APRIL 19, 2020



E' vero che le vaccinazioni :

- fanno venire l'autismo ?
- contengono sostanze dannose ?
- sono troppe tutte insieme per un bambino piccolo ?
- non vale la pena farle per ..le malattie dei bambini
- indeboliscono il sistema immune?
- fanno l'interesse di *big pharma* e non dei bambini

I misfatti... la pseudoscienza



Andrew Wakefield

Early report

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

A J Wakefield, S H Murch, A Anthony, J Linnell, D M Casson, M Malik, M Beresowitz, A P Dillon, M A Thomson, P Harvey, A Valentine, S E Davies, J A Walker-Smith

Summary

Background We investigated a consecutive series of children with chronic enterocolitis and regressive developmental disorder.

Methods 12 children (mean age 6 years [range 3-10], 11 boys) were referred to a paediatric gastroenterology unit with a history of normal development followed by loss of acquired skills, including language, together with diarrhoea and abdominal pain. Children underwent gastroenterological, neurological, and developmental assessment and review of developmental records. Haecoscscopy and biopsy sampling, magnetic resonance imaging (MRI), electroencephalography (EEG), and lumbar puncture were done under sedation. Barium follow-through radiography was done where possible. Biochemical, haematological, and immunological profiles were examined.

Findings Onset of behavioural symptoms was associated, by the parents, with measles, mumps, and rubella vaccination in eight of the 12 children, with measles infection in one child, and otitis media in another. All 12 children had intestinal abnormalities, ranging from lymphoid nodular hyperplasia to aphthoid ulcers. Histology showed patchy chronic inflammation, ranging from 11 children and reactive ileal lymphoid hyperplasia to seven, but no granulomas. Biopsies were also positive for possible postviral or vaccinal encephalitis. There were no focal neurological abnormalities and EEGs were normal. Abnormal laboratory results were mostly raised urinary methylmalonic acid, which in age-matched controls ($p < 0.001$), and in four children, and a low level of folate in four children, and a low level of folate in one child.

Interpretation This study identifies a gastrointestinal disease spectrum that is associated with regressive developmental disorder in a group of previously normal children, which is generally associated in time with measles, mumps, and rubella triggers.

Lancet 2001; 357: 83-91
See Comment page 815

Inflammatory Bowel Disease Study Group, University Departments of Medicine and Histopathology (A J Wakefield, S H Murch, A Anthony, J Linnell, D M Casson, M Malik, M Beresowitz, A P Dillon, M A Thomson, P Harvey, S E Davies, J A Walker-Smith), Child and Adolescent Psychiatry (M Anthony), Neurology (S H Murch), and Radiology (A Valentine) units, Royal Free Hospital and School of Medicine, London NW3 2AF, UK

Correspondence to: Dr A J Wakefield

Introduction

We saw several children who, after a period of apparent normality, lost acquired skills, including communication. They all had gastrointestinal symptoms, including abdominal pain, diarrhoea, vomiting and, in some cases, food intolerance. We present the clinical findings, and gastroenterological features, in these children.

Patients and methods

12 children, including details of immunisations and vaccination status, were assessed. The determination of pervasive developmental disorder was made on the basis of a review of prospective developmental records, which had been assessed professionally elsewhere, or these assessments were used as the basis for their behavioural diagnosis.

MRI or MAT under sedation with midazolam and propofol, showed ileum and terminal ileum mucosal hyperplasia were taken from the terminal ileum, ascending, transverse, descending, and sigmoid colon, and from the rectum. The procedure was recorded by video or still images, and were compared with images of the previous, or normal, colonoscopies (four normal colonoscopies and three in children with ulcerative colitis, in which the findings reported normal appearance in the terminal ileum. Barium follow-through radiography was possible in some cases.

Under sedation, colonic magnetic resonance imaging (MRI), electroencephalography (EEG) (including stool, head and auditory, and sensory-evoked potentials (where compliance made this possible)), and lumbar puncture were done.

Laboratory investigations

Thyroid function, serum long-chain fatty acids, and cerebrospinal fluid lactate were measured to exclude known causes of childhood neurodegenerative disease. Urinary methylmalonic acid was measured in random urine samples from eight of the 12 children and 18 age-matched and sex-matched normal controls, by a modification of a technique described previously.¹ Chromatograms were compared digitally as compared, to analyse the methylmalonic acid zones from cases and controls. Urinary methylmalonic acid concentrations in patients and controls were compared by a two-sample *t* test. Urinary folate was estimated by enzyme spectrophotometric assay.

Children were screened for antinuclear antibodies and boys were screened for fragile-X, if this had not been done

THE LANCET • Vol 357 • February 24, 2001 837

EDITORIAL

Wakefield's article linking MMR vaccine and autism was fraudulent

BMJ 2011; 342 doi: 10.1136/bmj.c7452 (Published 5 January 2011)
Cite this as: BMJ 2011;342:c7452

BMJ Series | Child and adolescent psychiatry

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

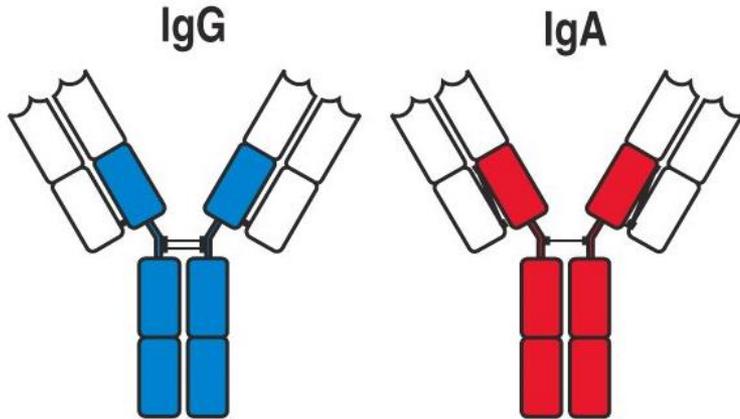
LA **DIFTERITE** È UN'INFEZIONE MOLTO CONTAGIOSA E POTENZIALMENTE LETALE CHE ATTACCA DI SOLITO LE PRIME VIE RESPIRATORIE. NEI CASI PIÙ GRAVI, PUÒ COINVOLGERE IL SISTEMA NERVOSO, IL CUORE E IL RENE.

PAESI CON DIFTERITE ENDEMICA

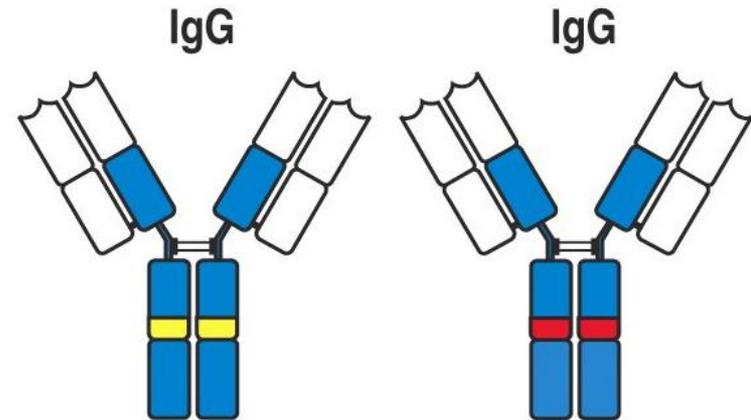
REGIONE PAESI

- 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

Isotypic differences



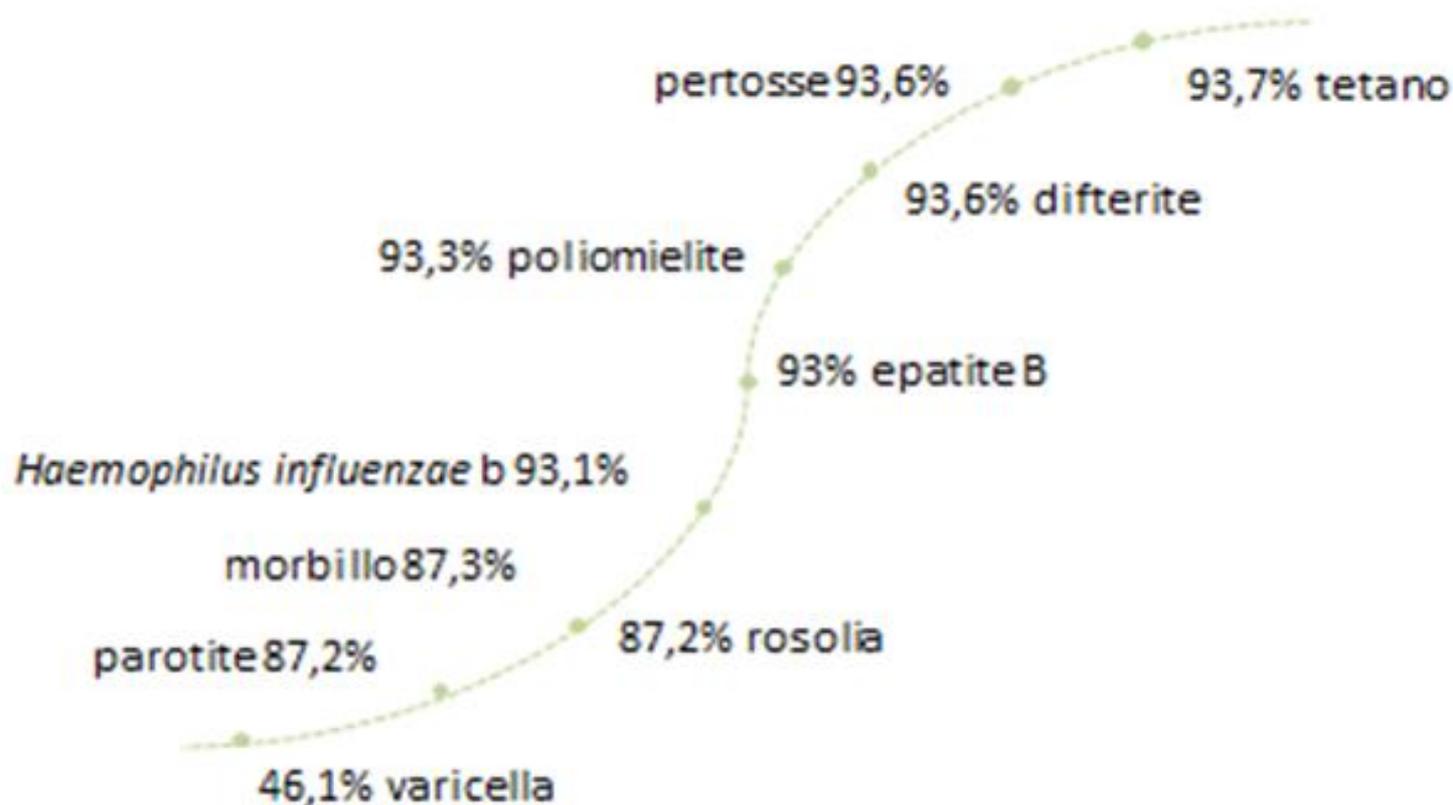
Allotypic differences



- 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.

Dove eravamo nel 2017

La copertura media nazionale delle vaccinazioni erano* pericolosamente sotto la soglia raccomandata dall'OMS del 95%:



Proprietà di un vaccino efficace

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

DOSE

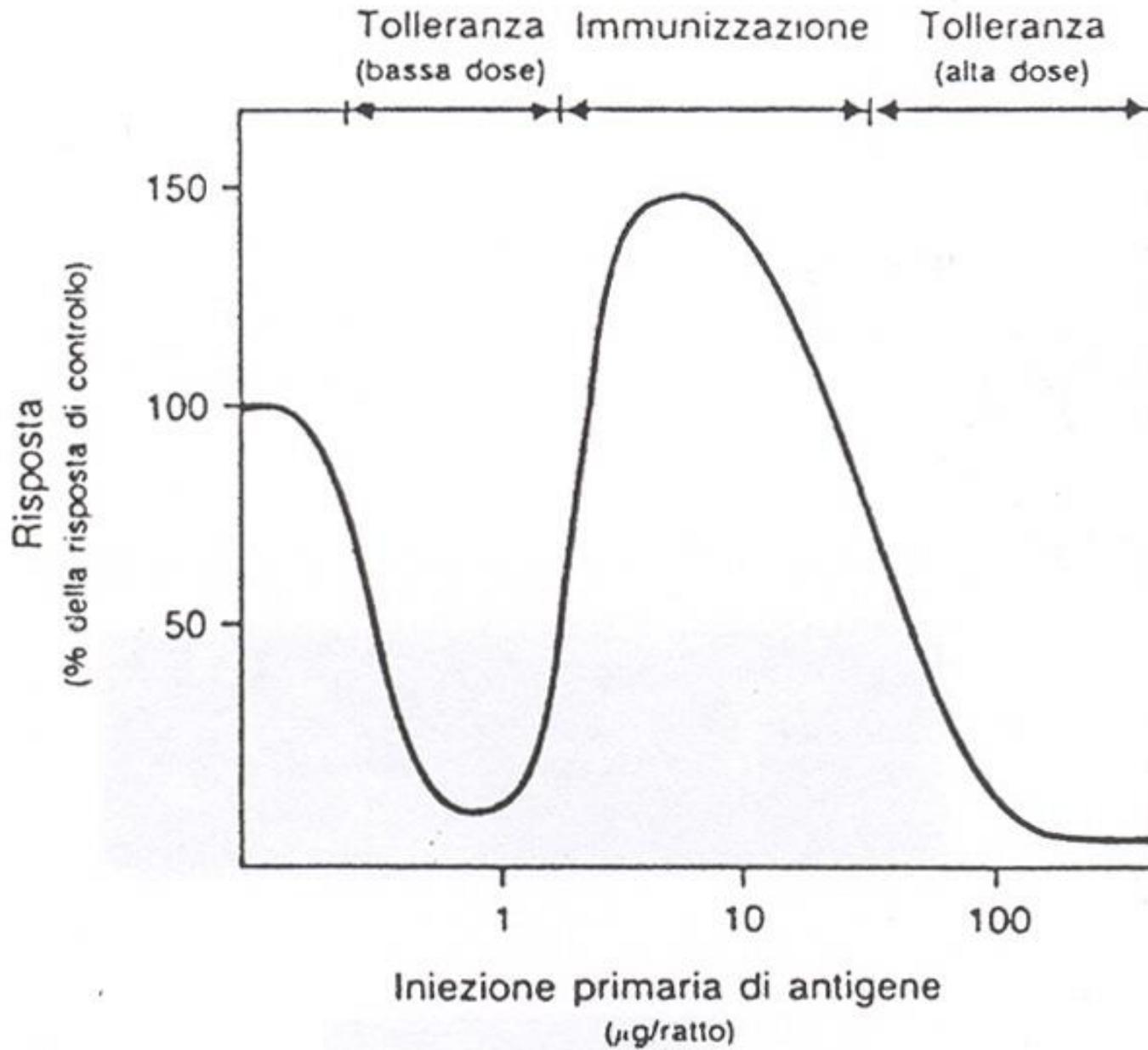


TABELLA 20.5 CONFRONTO TRA VACCINI ATTENUATI (VIVI) E INATTIVATI (UCCISI)

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

Inattivato

Poliomielite (vaccino di Sabin)
 Rotavirus
 Rosolia
 Tubercolosi
 Varicella
 Febbre gialla
 Colera
 Epatite A
 Influenza
 Peste
 Poliomielite (vaccino di Salk)
 Rabbia

PROBLEMI:

• **Possono provocare malattie in persone con sistema immunitario compromesso**

Ex. pazienti sottoposti a chemioterapia, AIDS, persone anziane...

• Il microrganismo intero contiene molecole patogene non coinvolte nello sviluppo dell'immunità: **reazioni allergiche.**