

ACCADEMIA NAZIONALE DEI LINCEI

Rapporto: *I Vaccini*

Gruppo di lavoro (*ordine alfabetico*):

Guido Forni (Linceo, Coordinatore)

Alberto Mantovani (Linceo, Università Humanitas, Milano)

Lorenzo Moretta (Linceo, Ospedale pediatrico Bambino Gesù, Roma)

Giovanni Rezza (Istituto Superiore di Sanità, Roma)

Si ringraziano Paolo Ascenzi, Univ. Roma 3; Carmen Belloni, Univ. Torino; Maurizio Brunori, Sapienza Univ., Roma; Gianni Bussolati, Univ. Torino; Piero Cappuccinelli, Univ. Sassari; Pietro Caramello, Ospedale Amedeo di Savoia, Torino; Monica Florianello, Humanitas Univ., Milano; Massimo Follis, Univ. Torino; Mara Giaccheri, Torino; Pier Luigi Lollini, Univ. Bologna; Lorenzo Mantovani, Univ. Milano-Bicocca; Fabrizio Marcucci, Roma; Maria Merlo, Torino; Cesare Montecucco, Univ. Padova; Mario Primicerio, Univ. Firenze per gli importanti contributi alla stesura e alla discussione e per la lettura critica di parti del documento.

Corrispondenza: Documento "I Vaccini", Accademia Nazionale dei Lincei, Via della Lungara 10, 00165 Roma; E-mail: segreteria@lincei.it

INDICE

	Pagina
Abbreviazioni	3
0. RIASSUNTO DEGLI ARGOMENTI TRATTATI	4
1. INTRODUZIONE	8
2. LA TECNOLOGIA DELLA VACCINAZIONE	9
2a. Le basi scientifiche della vaccinazione: la <i>memoria immunitaria</i>	9
2b. Evoluzione tecnologica dei vaccini	11
2b1. La variolizzazione	11
2b2. Vaccini basati su microbi uccisi, attenuati e tossine inattivate	12
2b3. Polisaccaridi coniugati	13
2b4. La “ <i>Reverse Vaccinology</i> ”	13
2b5. Vaccini a DNA	13
2b6. Vaccini a RNA	14
2b7. I vaccini di nuova concezione	14
2c. Gli adiuvanti	14
2ca. Sali di alluminio (<i>Alum</i>)	15
2cb. Liposomi e virosomi	15
2cc. Adiuvanti che agiscono sui particolari recettori della cellula	16
2cd. Adiuvanti moderni	16
2d. Le sfide per i nuovi vaccini	17
3. I VACCINI: SFIDE VINTE, PERSE E BATTAGLIE IN CORSO	19
3a. Benefici e rischi dei vaccini: una valutazione epidemiologica	19
3a1. Dall’osservazione empirica alle prove di efficacia: gli studi randomizzati controllati	19
3a2. La valutazione dell’efficacia in pratica	20
3a3. Eventi avversi e sorveglianza attiva	20
3a4. L’analisi dei rischi e dei benefici dei vaccini	21
3b. La difficoltà di creare vaccini che proteggano verso malattie devastanti, antiche nuove	22
3b1. Una sfida che continua: la tubercolosi	22
3b2. Il caso della malaria	23
3b3. L’AIDS: vittorie e sconfitte	24
3c. I vaccini contro i tumori	25
3c1. Prevenzione primaria dei tumori	26
3c1a. Il caso del carcinoma del fegato	26
3c1b. Il carcinoma della cervice dell’utero	26
3c1c. Il virus di Epstein-Barr	28
3c1d. <i>Helicobacter pylori</i>	28
3c2. I vaccini nella prevenzione secondaria dei tumori	28
3c3. I vaccini nella terapia dei tumori clinicamente diagnosticati	29
3d. Le strategie di vaccinazione routinaria, di vaccinazione reattiva e di vaccinazione in attesa di una pandemia	29
3d1. Strategie proattive: i Piani Vaccinali Nazionali	30

	Pagina
3d2. Coperture vaccinali e controllo delle malattie prevenibili da vaccini: l'importanza del numero riproduttivo di base (R_0)	31
3d3. Strategie di vaccinazione reattiva	31
3d4. I piani pandemici	32
4. I VACCINI E LA SALUTE GLOBALE	32
4a. La vaccinazione tra tecnologia, finanza e politica	32
4b. La "Global Alliance for Vaccines and Immunisation (GAVI)"	34
4c. I vaccini per i Paesi più poveri	35
4d. L'importanza dell'ultimo miglio.	37
4e. Primo obiettivo globale: ridurre la mortalità infantile	37
4f. Perché la salute globale passa dalle donne?	38
4g. La meningite, un problema globale	39
4h. Vaccini per le epidemie che potrebbero emergere	40
5. MOVIMENTI D'OPINIONE CONTRO I VACCINI: PERCHÉ?	40
5a. L'alterata percezione del rapporto rischio/beneficio	42
5b. La convinzione dell'inefficacia dei vaccini e i timori sulla loro pericolosità	42
5c. La lotta contro gli interessi canaglia delle multinazionali del farmaco	44
5d. Il rispetto della natura	45
5e. La difesa della libertà individuale contro l'atteggiamento paternalistico e dispotico delle istituzioni	45
5f. La lotta contro i vaccini al tempo di Internet	46
5g. Tradizione, politica e religione contro i vaccini	46
6. CONCLUSIONE: Il periglioso viaggio dei vaccini tra dati epidemiologici, problemi politici e Internet	47
REFERENZE	49

Abbreviazioni: AIDS, Acquired Human Immunodeficiency Syndrome; AIFA, Agenzia Italiana del Farmaco; Alum, Sali di alluminio; AMC, Advanced Market Commitment; ART, Anti-Retroviral Therapy; BCG, il Bacillo di Calmette-Guérin; COMILVA, Coordinamento del Movimento Italiano per la Libertà di Vaccinazione; CEPI, Coalition for Epidemic Preparedness Innovations; CIN, Cervical Intraepithelial Neoplasia; CpG, citosina fosfato - guanina; DCIS, Ductal Carcinoma In Situ; DTP, Difterite, Tetano, Pertosse; EBV, Epstein Barr Virus; GAVI, Global Alliance for Vaccines and Immunisation; l'HBsAg, B surface antigen o antigene Australia; HBV, Hepatitis B virus; HCV, Hepatitis C Virus; HIB, Heamophilus influenzae tipo B; HIV, Human Immunodeficiency Virus; HPV, Human Papilloma Virus; IFFIm, International Finance Facility for Immunization; ILC, Innate Lymphoid Cells; LEA, livelli essenziali di assistenza; LPS, Lipopolisaccaride; MERS, Middle East Respiratory Syndrome; MPR, Morbillo, Parotite, Rosolia; NIH, National Institutes of Health; NTD, Neglected Tropical Diseases; OMS: Organizzazione Mondiale della Sanità; PPD, Purified Protein Derivative; PNPV, Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale; PRR, Pattern Recognition Receptors; RSV, virus respiratorio sinciziale; SARS, Severe Acute Respiratory Syndrome; TLR, Toll-like receptor; TNF, Tumor Necrosis Factor; UNICEF, United Nations International Children's Emergency Fund.

I VACCINI: Riassunto degli argomenti trattati

Lo scopo di questo documento dell'Accademia Nazionale dei Lincei è di mettere a disposizione della comunità i pilastri sui quali si fonda lo sviluppo dei vaccini, oltre che di condividere alcune delle sfide dell'attuale ricerca in immunologia e in vaccinologia.

Grazie alla concomitanza di fattori diversi, l'aspettativa di vita nelle nazioni più ricche è raddoppiata negli ultimi cento anni. Tra i fattori che concorrono al raggiungimento di questo risultato, i vaccini sono l'intervento medico a più basso costo che ha permesso di sconfiggere malattie che provocano disastrose epidemie: secondo le stime dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, i vaccini salvano nel mondo 5 vite ogni minuto, 7.200 ogni giorno. Un concetto chiave legato ai vaccini è la condivisione: perché la protezione sia efficace la maggior parte della popolazione deve essere vaccinata. Il fatto che nelle nazioni più povere non tutti abbiano accesso ai vaccini costituisce un grave problema di salute globale e un'ingiustizia sociale.

L'induzione della memoria immunitaria. Quando i microbi (virus, batteri, protozoi, parassiti...) superano le barriere della cute e delle mucose e resistono alle rapide reazioni iniziali del sistema immunitario, si mette in moto una nuova linea di difesa basata sull'azione combinata dei linfociti B e T. Se uno di questi linfociti riconosce il suo bersaglio, si attiva e inizia a dividersi generando una famiglia (un "clone") di nuovi linfociti diretti contro il bersaglio riconosciuto inizialmente. In questo modo l'invasione viene contrastata da un'estesa famiglia di linfociti che producono elevate quantità di anticorpi oppure che guidano una complessa reazione e uccidono con precisione il loro bersaglio. La persistenza di queste popolazioni espanse di linfociti (la memoria immunitaria) e la presenza di un alto titolo di anticorpi permettono di eliminare una successiva invasione degli stessi microbi con un'efficacia e rapidità tali da far sì che spesso una persona non si accorga neanche di queste successive invasioni.

Evoluzione tecnologica dei vaccini. Lo scopo dei vaccini è indurre un'efficace e persistente memoria immunitaria. L'innovazione tecnologica ha permesso di preparare vaccini sempre più efficaci e tollerati. Si è passati dall'uso empirico di materiale di origine animale, come ad esempio quello ricavato dalle pustole del vaccino bovino, utilizzato per immunizzare contro il vaiolo, a vaccini costituiti da microbi interi, inattivati o attenuati da una serie di passaggi su colture cellulari (ad esempio il vaccino anti-poliomielite orale o anti-febbre gialla). Sia per rendere più improbabili gli effetti collaterali, sia per indurre una memoria immunitaria più precisa, si tende ad abbandonare i vaccini basati su microbi interi, per portarsi verso vaccini basati su molecole o piccoli aggregati molecolari che si trovano sulla superficie dei microbi, spesso ottenuti con la tecnologia del DNA ricombinante, come per esempio nel caso del vaccino contro il virus dell'epatite B (HBV) o contro il virus del papilloma (HPV).

La sfida dei nuovi vaccini. Attualmente esistono vaccini solo contro 25 specie di microbi che causano malattia negli esseri umani: è però prevedibile che nei prossimi vent'anni saranno disponibili vaccini molto innovativi. La messa a punto di vaccini contro microbi verso cui non c'è ancora un vaccino efficace non si prospetta, però, come un'impresa facile, perché rimangono da affrontare microbi che hanno evoluto strategie ingegnose per sfuggire alle potenti reazioni della memoria immunitaria. I nuovi vaccini dovranno anche essere in grado di indurre memorie immunitarie efficaci in persone fragili, come neonati, anziani, persone affette da immunodeficienza o da tumore. La memoria immunitaria indotta dai nuovi vaccini dovrà anche essere efficace verso parassiti e funghi, dovrà agire contro i microbi che presentano una grande variabilità delle strutture molecolari, dovrà persistere per lunghi periodi, possibilmente per

tutta la vita, evitando la necessità dei richiami, dovrà proteggere le mucose, bloccando i microbi prima che riescano a invadere. I nuovi vaccini dovranno anche essere somministrabili per vie diverse dall'iniezione con ago e siringa e dovranno essere sempre più sicuri.

Valutazione dell'efficacia e dei rischi. Quando viene creato un nuovo vaccino la sua efficacia è valutata con studi complessi, basati sulla comparazione dell'incidenza della malattia in un gruppo (coorte) di persone vaccinate e in un'altra coorte costituita da persone non vaccinate: se il vaccino funziona, l'incidenza di malattia sarà molto più elevata nella coorte di non vaccinati. I dati epidemiologici permettono anche di stimare con continuità i rischi di una vaccinazione. Ad esempio, il rischio di encefalite a seguito dell'infezione da virus del morbillo è di circa 1 caso ogni mille persone ammalate, mentre quello a seguito della vaccinazione è meno di 1 caso ogni milione di persone vaccinate.

La difficoltà di creare vaccini che proteggano verso malattie devastanti, antiche e nuove. Nonostante i numerosi studi fatti in passato e in corso, non si è ancora ottenuto un vaccino completamente efficace contro la tubercolosi. Questo è un problema di portata globale, perché attualmente due miliardi di persone, più di un quarto dell'umanità, sono infetti dal micobatterio della tubercolosi che uccide quattromila persone al giorno. Duecentocinquanta milioni di persone si ammalano ogni anno di malaria, infezione dovuta a parassiti del genere *Plasmodium* trasmessa da una zanzara. Ogni anno oltre un milione di persone, soprattutto bambini, muore di malaria. Anche contro la malaria non si è ancora riusciti a mettere a punto un efficace vaccino preventivo, benché promettenti vaccini siano attualmente in corso di sperimentazione. Nel mondo più di 35 milioni di persone sono infette dall'Human Immunodeficiency Virus (il virus HIV), con 2,3 milioni di nuove infezioni ogni anno e con oltre 1 milione e seicentomila persone che muoiono di AIDS. Le attuali terapie basate sulla combinazione di farmaci anti-retrovirali sono efficaci ma economicamente fuori portata per gli abitanti delle nazioni più povere. Nonostante le numerose scoperte, i finanziamenti e le pressioni dei malati, trent'anni non sono bastati per ottenere un vaccino contro il virus HIV, virus che si difende cambiando in continuazione.

I vaccini contro i tumori. I vaccini possono prevenire le infezioni croniche da parte di microbi che causano lo sviluppo di tumori. Il carcinoma del fegato, che rappresenta il 4% di tutti i tumori umani, insorge nell'80% dei casi dopo un'infezione da parte del virus dell'epatite B (HBV, Hepatitis B virus), virus che, nel mondo, infetta oltre 300 milioni di persone. I dati epidemiologici indicano che, quando viene completato il ciclo di vaccinazioni utilizzando i nuovi vaccini contro l'HBV, la protezione contro il carcinoma del fegato conferita dal vaccino è praticamente totale. L'infezione da parte del virus del papilloma umano (HPV, Human Papilloma Virus) è estremamente diffusa; però, solo nel 5-10% dei casi le donne che risultano positive ai tests per HPV sviluppano lesioni intraepiteliali della cervice dell'utero con diversi gradi di potenziale trasformazione neoplastica. Comunque, nel mondo, il carcinoma della cervice dell'utero è il tumore femminile più diffuso dopo quello alla mammella. Dal 2007 sono disponibili vaccini che prevengono efficacemente l'infezione da HPV mentre però non sono in grado di curarla quando la persona è già stata infettata. Mentre tutti questi vaccini sono diretti contro microbi, altri studi clinici recenti suggeriscono che vaccini diretti contro le anomalie che compaiono durante la trasformazione in senso tumorale delle cellule dell'organismo umano possono essere in grado di rallentare, o di inibire completamente, la progressione delle lesioni pre-neoplastiche. Invece, nonostante i numerosi studi, l'unico vaccino attualmente approvato per la terapia dei tumori è un vaccino contro il carcinoma metastatico della prostata. Le procedure necessarie per la sua preparazione sono complesse e costose, mentre l'efficacia terapeutica di questo vaccino è limitata.

Le strategie di vaccinazione. Ogni nazione mette a punto piani di prevenzione vaccinale che definiscono chi deve essere vaccinato e a quale età. In Italia il Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2017-2019, programmato dal Ministero della Salute e attuato dalle Regioni e Province Autonome, adotta il cosiddetto "Calendario per la Vita", uno schema di protezione vaccinale teso a coprire non solo i più giovani ma anche le persone anziane. Oltre alla vaccinazione contro la varicella, contro i rotavirus, l'HPV e il meningococco B, è stata introdotta anche la vaccinazione contro la cosiddetta triade maledetta dell'anziano: l'influenza, la malattia invasiva da pneumococco e lo zoster. A differenza di questi piani di vaccinazione programmata, gli interventi che vengono attivati quando scoppiano focolai epidemici o vere pandemie hanno il carattere di urgenza. A fronte di una limitata disponibilità del vaccino può essere necessario decidere quali sono le fasce di popolazione che debbano essere protette in modo prioritario.

La salute globale passa dai vaccini. Nel 1990 dodici milioni di bambini al di sotto dei 5 anni sono morti nel mondo. Vent'anni dopo il numero di bambini morti è sceso a 7 milioni e mezzo. In questa riduzione della mortalità infantile ha giocato un ruolo importante la diffusione delle vaccinazioni, in particolare della vaccinazione contro difterite, tetano, pertosse (il vaccino DTP) e di quella contro il morbillo. Proprio per rendere i vaccini maggiormente disponibili nelle nazioni più povere, è nata la "Global Alliance for Vaccines and Immunisation" (GAVI). Grazie a innovativi sistemi di finanziamento la GAVI sta incidendo significativamente sulla riduzione della mortalità globale, rendendo disponibili vaccini che sono specificamente adatti a combattere i tipi di microbi endemici nelle nazioni più povere. Lo sviluppo di un nuovo vaccino che conferisce una persistente memoria immunitaria contro il meningococco ha praticamente eliminato le epidemie di meningite in 15 nazioni africane, liberando 300 milioni di persone da un vero e proprio incubo. I finanziamenti della GAVI hanno anche permesso che alle multinazionali produttrici di vaccini si affiancassero produttori in Paesi in via di sviluppo, come India, Brasile, Cuba e altri, favorendo la produzione di vaccini specifici per le aree più sfortunate del pianeta.

La vaccinazione tra tecnologia, costi e politica. In effetti, lo sviluppo di un nuovo vaccino - dalla progettazione fino a raggiungere il mercato - ha un costo che varia dai 200-900 milioni di euro e richiede uno sforzo scientifico e tecnologico di circa 10 anni a fronte di una probabilità di entrare sul mercato non superiore al 6%. E' ovvio, quindi, che per decidere se sviluppare un nuovo vaccino, le imprese debbano valutare con molta attenzione l'investimento richiesto, il rischio e le prospettive di guadagno. L'efficacia reale di un vaccino è poi un'altra variabile ben difficilmente prevedibile. Le tecnologie necessarie per la produzione di grandissime dosi di vaccino, nell'ordine di centinaia di milioni di dosi, costituiscono un'altra variabile che influenza marcatamente la realizzabilità del progetto. Però, le conseguenze di decisioni basate solo su valutazioni tecnico/finanziarie sono duplici: non c'è mercato e quindi non ci sono vaccini contro i microbi che potrebbero causare epidemie; non c'è guadagno e quindi non sono disponibili i vaccini nelle nazioni più povere.

Vaccini per i Paesi più poveri. All'incapacità dei governi delle nazioni più povere di rispondere efficacemente ai problemi della salute, alla difficoltà di superare la cultura tradizionale, alla mancanza d'informazioni sui vaccini e ai problemi per organizzare un servizio di vaccinazione efficace in aree ancora remote si unisce, così, l'atteggiamento commerciale delle ditte produttrici, che non hanno incentivi a studiare vaccini adatti alle necessità delle aree del mondo abitate da popolazioni con un potere d'acquisto estremamente limitato. La GAVI e altri consorzi internazionali stanno lavorando per favorire la messa a punto di nuovi vaccini, specifici per le malattie delle aree più povere del mondo, per

rendere possibile l'acquisizione delle tecnologie per produrli da parte dei Paesi in via di sviluppo e per rendere attuabili i programmi nazionali di vaccinazione da parte dei sistemi sanitari delle nazioni povere.

Vaccini per le epidemie che potrebbero emergere. *Le recenti epidemie di colera, meningite, della Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) o del virus Ebola o Zika hanno drammaticamente messo in evidenza l'assenza di vaccini che possano essere utilizzati per controllare l'improvviso diffondersi delle malattie. Durante l'infuriare dell'epidemia si discute su come il mondo debba essere meglio preparato, ma con l'attenuarsi del clamore dei media non se ne parla più, anche se gli scienziati hanno lunghe liste di microbi che potrebbero dare origine a epidemie spaventose. Di fronte a quest'atteggiamento fatalistico, nel 2017 durante il World Economy Forum a Davos, in Svizzera, è stata lanciata la Coalition for Epidemic Preparedness Innovations (CEPI) che ha lo scopo di favorire lo sviluppo e lo stoccaggio di vaccini contro quei microbi che potrebbero causare nuove spaventose epidemie.*

Movimenti d'opinione contro i vaccini: perché? *Gli sforzi per rendere i vaccini più efficaci e più universalmente disponibili si scontrano con le infuocate reazioni alla vaccinazione che dal 1700 a oggi serpeggiano nella popolazione. Fino al secolo scorso questi movimenti erano minoritari e la copertura vaccinale tendeva a crescere. Nel secolo attuale, i gruppi contrari alla vaccinazione hanno trovato con internet un modo efficace per diffondere le loro idee e stiamo assistendo a un calo della copertura vaccinale. L'opposizione ai vaccini è suscitata dalle caratteristiche intrinseche della vaccinazione, pratica somministrata a una persona che sta bene, per prevenire un ipotetico rischio di contagio. E' un atto individuale che, però, acquisisce particolare valore protettivo quando una larga percentuale della comunità è vaccinata (immunità di comunità). Le leggi che obbligano o invitano a farsi vaccinare possono suscitare una reazione contro l'eccessiva intrusione del pubblico nella sfera privata. L'enfaticizzazione da parte dei mass media di ipotetici effetti collaterali dei vaccini innesca ondate di paura collettiva che riguardano soprattutto l'accusa di causare l'autismo, la tossicità degli adiuvanti e dei conservanti e l'indebolimento del sistema immunitario provocato dai troppi vaccini. Mentre i movimenti contro i vaccini diffondono l'obiezione ai vaccini con un entusiasmo militante, le autorità sanitarie spesso non sembrano capaci di spiegare in modo convincente l'importanza che, anche oggi, hanno i vaccini nei Paesi più ricchi. Per quanto autorevoli siano le documentazioni prodotte, è pressoché impossibile rimuovere il sospetto che questi dati siano il frutto di manipolazioni interessate e di complotti globali.*

Il viaggio dei vaccini tra dati epidemiologici, problemi politici e Internet. *Se da una parte l'opposizione ai vaccini deve essere accettata come una realtà sociale diffusa, dall'altra parte i dati epidemiologici mettono in evidenza la scia di sofferenza, malattie e morti generata da queste contro-culture. Dove si verifica un abbassamento della copertura vaccinale, spesso malattie quasi dimenticate tornano a colpire, come per esempio il morbillo. E' un errore gravissimo pensare che non ci sia motivo di vaccinarsi contro malattie prevenibili perché quasi debellate nel nostro Paese. Molti agenti infettivi restano in circolazione in alcune parti del mondo, e la globalizzazione - con i viaggi all'ordine del giorno, migrazioni e povertà - rende la vaccinazione uno strumento più che mai necessario. Le due parole chiave a proposito dei vaccini sono ricerca e condivisione. Bisogna capire meglio come funziona la memoria immunitaria per produrre vaccini sempre più efficaci. La sfida che, più di tutte, rimane attuale e pressante è quella della condivisione. Disponiamo di strumenti straordinariamente efficaci per prevenire e arginare flagelli globali che però, spesso non sono accessibili nelle nazioni più povere o sono rifiutate da una parte delle società più benestanti. La loro condivisione è invece fondamentale per ridurre le inique disuguaglianze di salute tra le popolazioni delle diverse aree del mondo.*

1. INTRODUZIONE.

Da 100 anni a questa parte l'aspettativa di vita è notevolmente cambiata, passando da circa 40 a 80 anni per gli uomini e da 40 a 84 anni per le donne. Alla radice di questo notevole mutamento ci sono fattori diversi, dall'acqua potabile agli antibiotici, all'alimentazione. Tra questi, fondamentale è certo stato il contributo dei vaccini. Secondo le stime dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) i vaccini salvano 5 vite nel mondo ogni minuto, 7.200 ogni giorno. E consentiranno, entro il 2020, di aver evitato oltre 25 milioni di morti nel decennio che stiamo vivendo (*Rappuoli e Vozza, 2013; Mantovani, 2016*).

Insieme alle misure di risanamento ambientale i vaccini sono il principale strumento di sanità pubblica per la prevenzione e il controllo delle malattie infettive. Come evidenziato dall'analisi di dati epidemiologici raccolti in tutte le nazioni e da una serie enorme di pubblicazioni scientifiche, i vaccini sono un intervento medico a basso costo che risulta maggiormente efficace nel ridurre il carico di malattia e morte nel mondo. Grazie ai vaccini, oggi per ricordare che cosa sia un'epidemia di poliomielite o di difterite dobbiamo leggere Philip Roth, Mark Twain o Italo Svevo.

I vaccini sono uno strumento di prevenzione utile non solo per il singolo, ma per tutta la comunità, come verrà discusso in questo documento: l'immunizzazione di un alto numero di persone contro una determinata malattia impedisce al virus di trasmettersi, proteggendo i non vaccinati (*immunità di comunità*). Senza i vaccini tornerebbero a colpirci virus e batteri da tempo debellati (come appunto poliomielite e difterite), e non avremmo un efficace scudo contro malattie che, prima o poi, dovremo affrontare.

Il nostro rapporto con i microbi (virus, batteri, parassiti...) è, infatti, in costante evoluzione, e la cronaca ci ricorda di continuo quanto sia instabile il nostro equilibrio con l'ambiente microbico che ci circonda. Negli ultimi anni ci siamo trovati a fare i conti con minacce gravi, come il virus Ebola e Zika o la diffusione della Dengue a causa dei mutamenti climatici. Purtroppo non è possibile prevedere a priori la minaccia che virus e batteri nuovi rappresentano o rappresenteranno per noi e per il nostro sistema immunitario. Allarmante da questo punto di vista è lo scenario costituito dall'aumento impressionante di batteri resistenti ad antibiotici. Di nuovo, i vaccini e le armi immunologiche in generale possono svolgere un ruolo centrale nell'affrontare minacce vecchie e nuove.

Fondamentali, dunque, sono sia l'impegno a livello mondiale sul fronte del controllo e della sorveglianza delle infezioni, sia la ricerca scientifica, in particolare lo studio dei meccanismi con cui i microbi creano malattia e lo studio del sistema immunitario. L'obiettivo è mettere a punto nuove armi contro i microbi, prime fra tutte i vaccini.

Nuove sfide si presentano all'orizzonte per i vaccini. Fra queste, lo sviluppo di vaccini mucosali, da assumere per bocca o inalandoli attraverso il naso, in grado di prevenire l'ingresso dei microbi attraverso quella che è la loro principale porta d'entrata: le mucose. Proprio qui si trovano cellule specializzate nel dare i segnali d'allarme che fanno partire la risposta immunitaria appropriata a livello delle mucose e la produzione di anticorpi IgA. Riuscire ad attivare questo specifico tipo d'immunità consentirebbe perciò di prevenire l'entrata dei microbi nel nostro corpo. Senza considerare che, nei Paesi più poveri, fare a meno dell'iniezione costituirebbe un grosso vantaggio per rendere la pratica della vaccinazione meglio trasferibile a tutti.

Indispensabile, inoltre, la sfida della messa a punto di vaccini che attivino risposte nei confronti di virus subdoli come l'HIV (*l'Human Immunodeficiency Virus*), che s'insedia all'interno del sistema immunitario stesso. Ancora, la sfida scientifica forse più importante è lo sviluppo di vaccini terapeutici e

non più solo preventivi. Ad esempio contro il cancro è necessario mettere a punti vaccini basati sull'identificazione e il riconoscimento, da parte del sistema immunitario, di strutture presenti sulla cellula tumorale, vaccini che siano capaci di scatenare o riattivare una risposta che ostacoli efficacemente la crescita neoplastica. Si tratta di una frontiera della ricerca perché, in generale e non solo contro il cancro, non siamo capaci di utilizzare i vaccini nella terapia delle malattie, una sfida e una speranza su cui si sta lavorando nel nostro Paese così come in tutto il mondo. La strada è ancora lunga ma le prospettive sono aperte.

Infine, ma non ultima, la condivisione è un'ulteriore sfida legata ai vaccini. Il fatto che queste armi così efficaci non siano utilizzate per chi ne ha più bisogno - nelle nazioni più povere del mondo dove ancora non tutti hanno accesso ai vaccini più elementari - costituisce una delle più grandi frustrazioni di chi studia e lavora nel settore dell'immunologia e della vaccinologia (*Hotez et al, 2016*).

Lo scopo di questo documento dell'Accademia Nazionale dei Lincei è di mettere a disposizione della comunità i pilastri sui quali si fondano lo sviluppo e l'epidemiologia dei vaccini, oltre che di condividere le sfide della ricerca, in immunologia e in vaccinologia.

2. LA TECNOLOGIA DELLA VACCINAZIONE.

2a. Le basi scientifiche della vaccinazione: la *memoria immunitaria*.

Le barriere costituite dalla cute e dalle mucose sono una prima efficace linea di difesa contro le invasioni dei microbi. Quando i microbi riescono a superarle, l'immediata messa in circolo di vari segnali di pericolo guida, nel giro di poche ore, l'attivazione di una potente reazione di difesa che coinvolge molte cellule diverse tra cui principalmente i granulociti neutrofili, i monociti, i macrofagi, i granulociti eosinofili, le cellule *natural killer*... e i sistemi umorali di controllo come gli anticorpi pre-esistenti e il sistema del Complemento (le cellule e le molecole dell' "*immunità innata*", *Sonnenberg e Artis, 2015*). Richiamate nelle zone d'invasione le cellule dell'immunità innata mettono in atto una vasta serie di meccanismi di difesa che bloccano l'invasione, neutralizzando e uccidendo i microbi. Questa rapida e articolata reazione (*la reazione infiammatoria*) porta, nella maggior parte dei casi, al contenimento dell'invasione e alla morte dei microbi invasori.

In casi particolari la quantità di microbi che penetra dentro l'organismo oppure la loro resistenza ai meccanismi dell'immunità innata permette un'invasione più persistente. In questi casi, si assiste alla lenta attivazione di una successiva linea di difesa, basata sull'azione combinata dei linfociti detti linfociti B e linfociti T. Nel nostro corpo circolano miliardi di linfociti T e di linfociti B "*precursori*", ognuno dei quali è destinato a reagire con precisione contro un bersaglio diverso. Risulta pertanto enorme il numero dei bersagli riconosciuti dai linfociti T e B. Quando uno di questi lega il suo bersaglio in presenza di altri segnali accessori, il linfocita si attiva, inizia a dividersi e genera una famiglia (un "*clone*") di nuovi linfociti che reagiranno contro il bersaglio riconosciuto inizialmente dal linfocita da cui derivano. A questo punto i microbi bersaglio della reazione non sono più riconosciuti da uno o da pochi linfociti *precursori*, ma da un'estesa famiglia di linfociti *effettori*.

Quando i linfociti B *effettori* incontrano il loro bersaglio si trasformano in cellule capaci di produrre e secernere elevatissime quantità di anticorpi, molecole proteiche che, secrete nei liquidi organici, si attaccano fisicamente al bersaglio dovunque si trovi. Alcuni dei nuovi linfociti T *effettori*

diventano linfociti T *killer* (uccisori), linfociti che, circolando nell'organismo, scovano e uccidono le cellule dentro cui si nasconde e si riproduce il microbo invasore (virus, batteri e parassiti endocellulari). Altri linfociti T effettori diventano linfociti T *helper* (aiutanti), linfociti che quando incontrano il loro bersaglio secernono una combinazione di molecole (le *citochine*) che attivano e guidano la potente reazione delle cellule dell'immunità innata. Inoltre, tramite la secrezione localizzata di citochine, i linfociti T *helper* attivano e modulando la produzione di anticorpi da parte dei linfociti B.

Questo tipo di difesa basato sulla reazione dei linfociti T e B è detto "*immunità adattativa*"¹ perché, in risposta ad un'invasione, il sistema immunitario lentamente cambia e si adatta in modo da rispondere con maggior efficacia rendendo estremamente più numerosi quei linfociti T e B che hanno come bersaglio le molecole caratteristiche del microbo invasore. Proprio perché deve adattarsi a reagire contro quel particolare invasore e generare i nuovi cloni di linfociti *effettori*, l'immunità adattativa richiede tempo (almeno una o due settimane) per diventare efficacemente operativa. Quindi, per contenere e combattere un'invasione, il sistema immunitario attiva in sequenza diverse linee di difesa: le *barriere*, sempre operative ⇒ la rapida e potente risposta dell'*immunità innata*, attivata pochi minuti o poche ore dall'invasione ⇒ una più tardiva risposta dell'*immunità adattativa*. L'insieme delle diverse reazioni che così viene messo in funzione contro un invasore è complesso, articolato e sofisticato e in molti casi riesce, dopo una guerra più o meno lunga e aspra (il periodo di malattia), a portare a guarigione.

Quando l'invasore è eliminato, il sistema immunitario non è però più lo stesso perché sono diventati 100-1000 volte più frequenti i linfociti T e B che hanno come bersaglio il microbo invasore. La persistenza di queste popolazioni espanse conferisce all'organismo la straordinaria capacità di eliminare, spesso con estrema efficacia, una successiva invasione da parte dello stesso microbo, efficacia e rapidità tali da far sì che spesso una persona non si accorga neanche di queste successive invasioni. Si dice che queste persone sono diventate "*immuni*", esentate dal pericolo di contrarre di nuovo la stessa malattia.

Questa straordinaria protezione (*la "memoria immunitaria"*) deriva dalla persistenza nell'organismo dei numerosi linfociti T e B effettori che hanno combattuto la guerra, i linfociti *di memoria*. Un primo vivido resoconto dell'efficacia della *memoria immunitaria* si deve a Tucidide quando descrive la devastante epidemia di peste scoppiata ad Atene nel 430 a.C., durante il second'anno della guerra del Peloponneso: "*C'erano dei sopravvissuti che avevano compassione di chi stava morendo o era malato, perché ne avevano già fatto esperienza ed erano ormai in uno stato d'animo fiducioso perché la malattia non prendeva due volte la stessa persona, per lo meno non in modo da ucciderla*" (*La peste di Atene, 2016*).

I cloni dei linfociti T e B *di memoria* (vedi *Riquadro 1*) persistono espansi per lunghi periodi, spesso per decenni e, in taluni casi, per tutta la vita, tant'è che circa il 40% dei linfociti B di una persona adulta sono linfociti *di memoria* (*Seifert e Küppers, 2016*). Meccanismi epigenetici fanno sì che anche le cellule dell'immunità innata acquisiscano una forma di *memoria immunitaria* e reagiscano più efficacemente verso una successiva invasione degli stessi microbi (*Hamon, 2016*). Questa "*memoria immunitaria*

¹ Piuttosto che offrire una descrizione troppo banalizzata degli intricati meccanismi dell' "*Immunità innata*" e dell' "*Immunità adattativa*", cui si farà spesso riferimento in questo documento, si rimanda chi ne è interessato a *Murphy, 2016* oppure a *Musiani e Forni, 2017*, di libero accesso su Internet.

Riquadro 1. Rispetto ai linfociti precursori da cui derivano i linfociti T e B di memoria:

- Sono dalle 100 alle 1000 volte più numerosi;
- Presentano varie caratteristiche distintive loro proprie;
- Sono selezionati tra i linfociti che hanno i recettori che legano meglio il bersaglio;
- Vengono ri-attivati più rapidamente;
- Una volta ri-attivati generano intense risposte reattive basate sui linfociti T *killer*, T *helper* ed elevatissime produzioni di anticorpi che si legano ai microbi invasori con rimarchevole precisione;
- Vivono più a lungo dando origine ad una persistente popolazione di cellule pronte a combattere contro il bersaglio.

innata” probabilmente spiega come mai il vaccino contro la tubercolosi (il BCG) e il vaccino contro morbillo conferiscano una protezione che va al di là del bersaglio specifico verso cui il vaccino è diretto.

Spesso la prolungata persistenza dei linfociti T e B *di memoria* dipende dal fatto che, senza accorgersene, una persona è re-infettata ripetutamente dallo stesso microbo, endemico in un particolare ambiente oppure periodicamente epidemico, come nel caso dell'influenza e del virus respiratorio sinciziale (RSV). Inoltre alcuni microbi, pur confinati in piccoli distretti del corpo, possono persistere per anni o riattivarsi dopo lunghi intervalli. Le re-infezioni inapparenti o le ri-attivazioni che vengono rapidamente eradiccate dai linfociti T e B *di memoria* ne provocano ripetute ri-attivazioni e ri-espansioni, rafforzando così la

memoria immunitaria. Come nella nostra mente, i ricordi impallidiscono col tempo. Alcuni, però, vengono conservati meglio, altri ravvivati da racconti o immagini, sono mantenuti per tutta la vita. Così avviene per la *memoria immunitaria* (Mantovani, 2016).

La *memoria immunitaria* non solo ha una straordinaria importanza per la nostra sopravvivenza libera da malattie infettive, ma è anche la base della vaccinazione. Le vaccinazioni non fanno altro che creare e ri-stimolare delle memorie immunitarie artificiali, cioè memorie di battaglie che non si sono combattute perché sostituite da innocue, piccole e brevi esercitazioni, i vaccini appunto. La vaccinazione non è altro che una procedura per indurre un'efficace e spesso duratura espansione dei linfociti T e B *di memoria* e per mantenere un elevato titolo di anticorpi che specificamente reagiscono contro un particolare microbo. È proprio lo studio dei meccanismi cellulari e molecolari che portano all'induzione e al mantenimento delle popolazioni dei linfociti T e B *di memoria* che sta guidando l'evoluzione tecnologica dei vaccini: sempre più efficaci e più capaci d'indurre *memorie immunitarie* più specifiche e durature.

2b. Evoluzione tecnologica dei vaccini.

2b1. La variolizzazione. La prima testimonianza di una patologia simile al vaiolo, in Cina, risale a circa un millennio avanti Cristo. Il vaiolo fu introdotto in Europa probabilmente intorno al 500 dopo Cristo e si hanno varie testimonianze di gravi epidemie a Londra nel XVII e XVIII secolo e successivamente nelle colonie americane. Queste epidemie causarono moltissimi morti e lasciarono cicatrici deturpanti e cecità nei sopravvissuti. Per cercare di arginare la devastazione causata da queste epidemie, molto tempo prima dell'inizio della *“storia”* dei vaccini, varie pratiche vaccinali erano utilizzate empiricamente. Un antico metodo utilizzato in Cina per la prevenzione del vaiolo consisteva nel far inalare ai bambini una polvere ottenuta dalle croste delle lesioni vaiolose.

Un altro metodo, praticato in Oriente, in particolare nell'Impero Ottomano ma conosciuto anche in Europa, consisteva nell'introduzione nella cute scarificata di pus raccolto dalle pustole di persone colpite da casi lievi di vaiolo (*Behbehani, 1983*). Lady Mary Wortley Montagu, un'aristocratica inglese

(1689–1762), dopo una lunga permanenza in Turchia propagandò in Europa, con una serie di lettere inviate a personalità influenti, questa primitiva forma di vaccinazione, conosciuta come la “*variolizzazione*” o “*inoculation*”. Grazie all’influenza di Lady Wortley Montagu e di altri intellettuali appartenenti ai movimenti Illuministici, la variolizzazione si diffuse in Europa tanto che nel 1722 persino membri della famiglia reale inglese si erano fatti variolizzare (*Grundy, 1997*). Nel 1777 in America un’epidemia di vaiolo convinse George Washington a rendere obbligatoria la variolizzazione tra i suoi soldati (*Grizzar, 1985*).

La variolizzazione causava per lo più lo sviluppo di lesioni locali che guarivano e proteggevano dalla malattia. L’interpretazione attuale è che con questo metodo venivano introdotti virus uccisi o attenuati, in grado di stimolare una risposta immunitaria e la produzione di anticorpi.

2b2. Vaccini basati su microbi uccisi, attenuati e tossine inattivate. L’inizio della storia delle vaccinazioni si fa comunemente risalire al 1796, quando Edward Jenner dimostrò che l’inoculazione di materiale purulento ottenuto da lesioni di vaiolo bovino era in grado di proteggere dall’infezione del virus del vaiolo umano. Jenner era arrivato a questa fondamentale scoperta perché aveva notato che le donne addette alla mungitura delle vacche infette dal vaiolo bovino con pustole alle mammelle, svilupparono lesioni alle mani che si rimarginavano in pochi giorni. Soprattutto, si rese conto che queste donne non contraevano la malattia nel corso di epidemie di vaiolo umano. Questa scoperta iniziò l’era delle vaccinazioni e diede un contributo formidabile all’Immunologia (*Fisk, 1959*).

Louis Pasteur, circa un secolo dopo, segnò un’altra tappa fondamentale nella storia delle vaccinazioni. Riuscì, infatti, a ottenere una drastica diminuzione della patogenicità del virus della rabbia realizzando il primo vaccino antirabbico (*Debrè, 1994*). Gli studi di Jenner e di Pasteur hanno di fatto iniziato l’era della *prima generazione di vaccini*, basati sull’impiego di microbi uccisi o vivi attenuati per eliminare o ridurre drasticamente la patogenicità pur mantenendo la capacità di indurre una protezione dalla malattia (dovuta all’induzione di un’efficiente *memoria immunitaria*). Un limite dell’uso di microrganismi uccisi è soprattutto legato alla breve durata della *memoria immunitaria* che viene indotta e alla necessità di inoculare quantità più elevate di vaccino. Un’altra grande tappa nello sviluppo di vaccini contro terribili malattie molto diffuse nella specie umana è stata la messa a punto dei vaccini antidifterite e antitetano. Queste malattie sono causate da tossine proteiche e la grande scoperta di ricercatori francesi ed inglesi negli anni venti del secolo scorso è stata la procedura per trasformare le tossine difterica e tetanica in *tossoidi*, cioè loro derivati innocui ma capaci di stimolare la risposta immunitaria.

In seguito, sulla scorta delle scoperte di Pasteur e grazie alla messa a punto di colture cellulari in vitro, è stato possibile ottenere virus “*attenuati*”. Questi *vaccini di seconda generazione* comprendono una serie di vaccini quali il vaccino anti-poliomelite, sviluppato da Sabin nel 1953, poi i vaccini contro morbillo, rosolia, varicella e parotite fino al recente promettente approccio sperimentale anti-malaria basato sull’inoculo di sporozoi del plasmodio della malaria vivi e attenuati (il vaccino FfSPZ, vedi anche **3b2. Il caso della malaria**). Dato che i microbi attenuati mantengono la capacità di replicarsi “*in vivo*”, sono in grado di stimolare in maniera ottimale il sistema immunitario e di indurre una più efficace e duratura *memoria immunitaria*.

È ben noto che, grazie all’uso di vaccini basati su microbi uccisi o attenuati o tossine inattivate, centinaia di milioni di persone sono state protette da malattie invalidanti e/o mortali. Tuttavia per alcuni

microbi non è fattibile l'approccio di cui sopra, dato che non è stato possibile ottenere la loro crescita in coltura (per esempio il virus C dell'epatite, HCV, *Hepatitis C virus*). Un'altra limitazione è legata all'ipervariabilità di certi microbi (per esempio il virus HIV, *Human Immunodeficiency Virus*). Inoltre, nel caso di microbi che vivono all'interno delle cellule, lo sviluppo di un'immunità anticorpale non è protettiva, ma i meccanismi di difesa sono solo mediati dalle cellule bianche (i leucociti), coinvolgendo linfociti T e cellule fagocitarie. Per superare almeno alcuni di questi problemi e fronteggiare in tempi brevi gravi epidemie, come per esempio l'Ebola, sono state sviluppate nuove tecnologie vaccinali, quali i vaccini polisaccaridici coniugati, la "reverse vaccinology" e i vaccini a DNA o RNA.

2b3. Polisaccaridi coniugati. La necessità di mettere a punto vaccini diretti contro componenti polisaccaridiche di batteri si è scontrata con la scarsa capacità dei polisaccaridi di indurre un'efficace risposta immunitaria. Questo è vero soprattutto nei bambini nei primi due anni di vita per i quali è peraltro maggiormente necessario questo tipo di copertura vaccinale. Il problema è stato in parte risolto grazie alla coniugazione dei polisaccaridi della capsula batterica con proteine in grado di indurre una forte risposta immunitaria quali i mutanti inattivi della tossina difterica e della tossina tetanica. In questo modo è possibile ottenere una risposta T-linfocita-dipendente più intensa con produzione di anticorpi protettivi ad alta affinità della classe IgG. Vaccini coniugati di questo tipo sono stati prodotti contro la *Neisseria meningitidis* (meningococco), l'*Haemophilus influenzae* di tipo B (HIB) e lo *Streptococcus pneumoniae* (pneumococco). I primi vaccini basati su polisaccaridi coniugati sono stati realizzati da John Robbins ai National Institutes of Health (NIH), Bethesda, USA. I vaccini coniugati contro meningococco tipo A e tipo C sono stati prodotti dalla ditta Sclavo di Siena. Questa tecnica coniugativa si sta sviluppando per generare vaccini verso bersagli multipli velocizzando la loro messa a punto. Sempre a Siena, Massimo Porro ha creato una ditta per mettere a punto nuovi vaccini basati su questa tecnologia (*BiosYnth, 2017*).

2b4. La "Reverse vaccinology". Anche questa tecnologia, fortemente innovativa, è stata sviluppata da un gruppo diretto da un italiano, Rino Rappuoli, alla Novartis Vaccines di Siena. Il primo vaccino creato con quest'approccio innovativo ed entrato in commercio è il vaccino contro il meningococco tipo B (*Rappuoli, 2000*). L'approccio è basato sul sequenziamento del genoma batterico per l'individuazione di proteine presenti sulla superficie del batterio coinvolte nella patogenicità del meningococco. Sono state individuate e clonate numerose proteine, utilizzate per l'immunizzazione di topi. Dopo vari test "in vitro" e "in vivo" si è giunti all'identificazione di tre proteine comuni a diversi ceppi batterici e alla preparazione di un primo vaccino universale in grado di fornire una buona protezione contro il meningococco B.

La "Reverse vaccinology" può offrire la soluzione per lo sviluppo di vaccini difficilmente ottenibili con tecniche convenzionali. Ad esempio, questa tecnica viene utilizzata nello sviluppo di vaccini contro lo stafilococco aureo, lo pneumococco e la clamidia. Inoltre, data la scarsa capacità di alcuni di questi prodotti tecnologici di attivare una risposta immunitaria, è stata molto importante anche la messa a punto e l'utilizzo di nuovi adiuvanti, sia di derivazione batterica sia sintetici (vedi **2c. Gli adiuvanti**).

2b5. Vaccini a DNA. Questa tecnica si basa sulla possibilità di far produrre direttamente alle cellule dell'individuo da immunizzare gli antigeni contro i quali si vuol indurre una risposta immunitaria. Questo

è possibile utilizzando un cDNA che codifica la proteina di interesse veicolata da un virus non citopatico o da un plasmide. L'efficacia di questi vaccini è incrementata da una piccola e brevissima scossa elettrica nel luogo di inoculo: alterando temporaneamente la membrana cellulare favorisce la penetrazione del cDNA (“*elettroporazione*”) (Quaglino et al, 2004). La vaccinazione a DNA induce la produzione di anticorpi ma può favorire anche lo sviluppo dell'immunità cellulare mediata da linfociti T *killer* o citotossici che sono in grado di controllare meglio un'infezione virale primaria.

2b6. Vaccini a RNA. Sono stati sviluppati recentemente con lo scopo di riuscire a produrre vaccini in breve tempo con una risposta immunitaria ottimale. L'RNA è responsabile della produzione delle proteine, quindi, la possibilità di somministrare direttamente RNA specifico alle cellule porta a una rapida produzione della proteina verso cui si vuole vaccinare. Ma come somministrare RNA alle cellule? Il problema è stato risolto con l'uso di virosomi, liposomi (vedi **2cb. Liposomi e virosomi**) e altre nanoparticelle in grado di veicolare l'RNA all'interno delle cellule. Con questo metodo, ancora a livello sperimentale nei topi, si è riusciti a indurre una produzione abbondante di anticorpi contro l'influenza, l'Ebola, la Toxoplasmosi, il virus Zika (Pardi et al, 2017) anche in assenza di altri adiuvanti. Una volta confermati negli esseri umani, questi risultati permetterebbero in tempi brevissimi (una settimana) di ottenere vaccini efficaci e potrebbero rappresentare una vera e propria svolta per il trattamento di gravi epidemie.

2b7. I vaccini di nuova concezione. Sono in via di sviluppo numerose altre strategie di vaccinazione tra cui i vaccini mucosali che bloccano i microbi prima che riescano a entrare all'interno del corpo (vedi **1. Introduzione**) e i vaccini basati sulle cellule dendritiche, cellule dell'*immunità innata* che sono specializzate nella cattura delle sostanze estranee e nell'attivazione della reazione dei linfociti T contro di esse (vedi, per esempio, il vaccino contro il carcinoma della prostata discusso al punto **3c3. I vaccini nella terapia dei tumori clinicamente diagnosticati**). Sono stati sviluppati anche vaccini basati su vettori virali, nel cui genoma viene inserito il gene che codifica la proteina verso cui si vuole indurre una *memoria immunitaria*. Sono stati utilizzati a questo scopo sia virus vaccinici che adenovirus. Nel corso dell'infezione con questi virus modificati (in grado di fornire adiuvanti naturali e una immunità duratura), viene rilasciata la proteina che sarà in grado di indurre una efficace e specifica *memoria immunitaria*. Questi nuovi approcci vaccinali, anche se molto promettenti, non sono stati ancora approvati per l'uso clinico dagli Enti regolatori, tuttavia sono in avanzato stato di sperimentazione sugli esseri umani.

In conclusione, l'evoluzione dei vaccini è resa possibile grazie alla progressiva disponibilità di nuove tecnologie. Tuttavia, va sottolineato che le nuove strategie vaccinali non hanno soppiantato i vaccini tradizionali, ma si sono integrate con essi. Di fatto, stanno permettendo di ampliare lo spettro di patologie coperte dalle vaccinazioni e in molti casi sono disponibili uno o più vaccini preparati con approcci diversi.

2c. Gli adiuvanti.

La lettura magistrale, tenuta nel 1989 al “*Cold Spring Harbor Symposium*” da Charlie Janeway, costituisce una vera e propria pietra miliare dell'Immunologia perché ha rivoluzionato la nostra comprensione della risposta immunitaria mettendo in evidenza il ruolo fondamentale dell'immunità

innata nell'induzione della *memoria immunitaria* (Janeway, 1989). Le sostanze estranee che entrano nel nostro corpo, di per sé sono insufficienti ad attivare i linfociti T e B. Per attivarli si ricorreva a quello che Janeway chiama "*the Immunologist's dirty little secret*", l'uso, cioè, di estratti crudi di micobatteri, olii minerali o idrossido di alluminio, sostanze questa definite "*adiuvanti*". Prima degli studi di Janeway non era chiaro né perché gli adiuvanti fossero necessari, né come funzionassero. Grazie agli studi iniziati da Janeway si è capito che gli adiuvanti interagiscono con particolari recettori espressi dalle cellule dell'immunità innata (le *Innate Lymphoid Cells*, ILC, i macrofagi e le cellule dendritiche, i granulociti e le cellule epiteliali), cellule che, tramite questi recettori, percepiscono le tracce dell'invasione dei microbi. Proprio Janeway e Medzhitov identificarono il prototipo di questi recettori, uno dei "*Toll-like receptors*" (TLR, Medzhitov, 2009). Le scoperte dei TLR e del ruolo centrale delle cellule dell'immunità innata e delle cellule dendritiche nell'attivazione dei linfociti T e B e nell'induzione delle "*memorie immunitarie*" fruttarono i tre Premi Nobel per la Medicina del 2011. Purtroppo Charlie Janeway, il ricercatore che più l'avrebbe meritato sia per le sue intuizioni che per le sue scoperte, era deceduto molti anni prima, nel 2003, a soli 60 anni, a causa di un linfoma B contro il quale aveva lottato con coraggio per anni, senza mai rinunciare alle sue grandi passioni: la ricerca e l'insegnamento. Questa premessa, oltre a un tributo dovuto ad un grande scienziato, è necessaria perché le ricerche di Janeway hanno fornito, per prime, le basi razionali per la preparazione dei nuovi vaccini.

I primi vaccini erano costituiti da microbi vivi attenuati oppure uccisi/inattivati che esprimevano naturalmente sulla loro superficie molecole adiuvanti riconosciute dai TLR e da altri recettori simili che attivavano le cellule dell'*immunità innata*. La maggior parte dei vaccini sviluppati in questi ultimi anni sono invece costituiti da molecole o aggregati molecolari piuttosto che dal microbo intero. In questo caso, però, è necessaria l'associazione del vaccino con gli adiuvanti per innescare la risposta da parte delle cellule dell'immunità innata. Gli adiuvanti attualmente usati sono di vario tipo e agiscono con meccanismi diversi.

2ca. Sali di alluminio (Alum). I sali di alluminio ("*Alum*") sono stati i primi adiuvanti utilizzati per la preparazione di vaccini. Fu Alexander Glenny a scoprirne l'efficacia. *Alum* agisce grazie a un effetto deposito, "*intrappolando*" il vaccino al sito di iniezione (Glenny, 1921). Il vaccino rilasciato lentamente assicura uno stimolo continuo al sistema immunitario, grazie anche al reclutamento ed alla attivazione dei macrofagi, delle cellule dendritiche e di altre cellule dell'immunità innata. Inoltre *Alum* ha la capacità di legare le molecole del vaccino, formando grandi aggregati che vengono più facilmente catturati dai macrofagi e dalle cellule dendritiche che attiveranno la *memoria immunitaria* dei linfociti T e B.

Un'altra osservazione casuale, da parte di Gaston Ramon, fatta su cavalli immunizzati per ottenere anticorpi contro il tetano e la difterite, rivelò che si otteneva un netto aumento della risposta quando si era sviluppata un'inflammatione nel sito di inoculo del vaccino (Ebisawa, 1987). L'induzione di un'inflammatione locale permette l'attivazione e il reclutamento di vari tipi di cellule dell'immunità innata. *Alum* agisce favorendo soprattutto la produzione di anticorpi (schematicamente risposte immunitarie di tipo TH2) ed è quindi efficace come adiuvante principalmente per vaccini contro quei microbi che sono suscettibili all'effetto degli anticorpi, e per vaccini contro tossine batteriche.

2cb. Liposomi e virosomi. I liposomi sono vescicole con un diametro fra i 25 nm e 1 μ m le cui pareti sono composte da colesterolo e lipidi e sono in grado di veicolare al loro interno diverse sostanze, ad

esempio farmaci o vaccini. Ad esempio, il vaccino anti-malaria RTS,S/AS01 di cui si parla più avanti (vedi **3b2. Il caso della malaria**) è veicolato da un liposoma. Però il primo vaccino umano in cui è stato usato un adiuvante diverso da *Alum* è quello contro l'epatite A in cui, come adiuvante, è usato un virosoma. I virosomi sono strutture assimilabili ai liposomi che contengono proteine presenti sulla superficie dei virus, sia incapsulate al loro interno sia al loro esterno. Sfruttando le proprietà del virus di legarsi a specifici recettori cellulari, i virosomi possono veicolare diverse sostanze, ad esempio farmaci o vaccini su particolari cellule bersaglio. Oltre che per i vaccini contro l'epatite A, i virosomi sono utilizzati anche come adiuvanti per vaccini anti- influenzali.

2cc. Adjuvanti che agiscono su particolari recettori della cellula. Gli adiuvanti classici favoriscono quasi esclusivamente la produzione di anticorpi (risposte immunitarie di tipo TH2), mentre una delle sfide principali è lo sviluppo di adiuvanti che favoriscano l'attivazione dei linfociti T *killer* cioè, schematicamente, l'induzione di risposte immunitarie di tipo TH1. Per raggiungere questo obiettivo sono stati sviluppati adiuvanti, naturali o di sintesi, che si legano a particolari recettori detti Toll Like Receptors (TLR) e Pattern Recognition Receptors (PRR) espressi dalle cellule dell'immunità innata quali, ad esempio, le cellule dendritiche e i macrofagi, che vengono attivate a secernere molecole che favoriscono un'inflammatione locale (citochine e chemochine). La loro combinazione con adiuvanti classici (emulsioni o *Alum*) permette di indurre risposte particolarmente efficaci contro microbi che vivono dentro le cellule, come i virus (microbi endocellulari). Questi nuovi adiuvanti sono stati utili per il vaccino contro l'epatite e quello contro il virus del papilloma.

In vari casi, le molecole naturali che si legano a questi recettori speciali sono state sostituite da prodotti sintetici meno tossici; ad esempio (**a**) il lipopolisaccaride dei batteri Gram- negativi (LPS), che induce febbre è stato sostituito dal lipide A monofosforilato che non produce risposta febbrile, (**b**) adiuvanti a RNA a singola elica che si legano ai recettori sono stati sostituiti da imidochinoline, che attivano efficacemente le cellule dendritiche stimolando la produzione di citochine e conseguentemente risposte immunitarie di tipo TH1. Risposte immunitarie di tipo TH1 sono anche indotte da particolari sequenze di basi nucleotidiche (le sequenze CpG, Citosina fosfato-Guanina), presenti comunemente nei plasmidi ottenuti dai microbi, che fungono da adiuvanti naturali nei vaccini a DNA.

In generale è possibile affermare che le sostanze che agiscono sui TLR o sui PRR sono un importante gruppo di nuovi adiuvanti proprio in virtù della possibilità di indurre risposte immunitarie di tipo TH1 e, di conseguenza, attivare un'immunità cellulare efficace contro i microbi che vivono all'interno delle cellule del nostro organismo.

2cd. Adjuvanti moderni. Attualmente si stanno studiando nuovi approcci per rendere più efficaci i vaccini già esistenti e per produrne di nuovi. Le grandi difficoltà, vere e proprie sfide per gli immunologi, sono rappresentate non solo dalla complessità d'azione di alcuni microbi, ma anche dalla risposta immunitaria delle persone principalmente a rischio.

L'avanzare dell'età si accompagna a un indebolimento progressivo delle risposte immunitarie che causa una maggiore suscettibilità alle infezioni, associata a una diminuita capacità di rispondere ai vaccini tradizionali. Anche i neonati e, in generale i bambini sotto i tre anni, che hanno un sistema immunitario ancora in evoluzione, possono presentare risposte inadeguate ai vaccini. Per non parlare

dei pazienti con immunodeficienze congenite o acquisite (per infezioni, trattamento con chemioterapici o con farmaci immunosoppressivi).

Per superare le difficoltà legate sia alle caratteristiche biologiche del microbo patogeno sia alla risposta immunitaria della fascia di popolazione a rischio, sono allo studio diverse strategie e nuovi approcci, resi possibili dalle moderne tecnologie e dall'avanzamento delle conoscenze sui meccanismi della *memoria immunitaria*. Oltre allo sviluppo di nuovi adiuvanti, di cui si è già scritto, molta attenzione viene rivolta a metodi originali per indurre risposte immunitarie di maggiore intensità e durata, soprattutto per vaccini che prevedono l'uso di proteine o frammenti di queste che di per sé sono poco efficaci nell'attivare la reattività immunitaria. L'ottimizzazione della risposta al vaccino è importante perché consentirebbe di ridurre la quantità di vaccino da utilizzare con notevole risparmio e/o di vaccinare un maggior numero di persone.

Come accennato, si studiano combinazioni di più adiuvanti per ottenere uno stimolo più potente sulle cellule dell'*immunità innata* utilizzando ad esempio nuove emulsioni (di olio-in-acqua) contenenti squalene, un olio naturale biodegradabile che si è dimostrato efficace. A titolo di esempio si può ricordare che queste emulsioni sono state somministrate non solo insieme a proteine ma anche in associazione con il virus influenzale H5N1 (ucciso) responsabile della temibile influenza aviaria, causa di elevata mortalità negli esseri umani; associazione resa necessaria dalla scarsa capacità di questo virus di indurre un'efficace *memoria immunitaria*.

2d. Le sfide per i nuovi vaccini.

Attualmente esistono vaccini solo contro 25 specie di microbi che causano malattia negli esseri umani (Smith et al, 2011). Però, come mai prima nella storia dell'umanità, un numero elevato di ricercatori del settore pubblico e di quello privato è coinvolto in studi che portano a nuove conoscenze scientifiche e tecnologiche che si possono applicare ai vaccini. E' quindi prevedibile che nei prossimi vent'anni saranno disponibili vaccini innovativi, anche se la messa a punto di vaccini contro microbi verso cui non c'è ancora un vaccino efficace non si prospetta come un'impresa facile. I vaccini che erano più facili da mettere a punto sono già stati preparati mentre rimangono da affrontare microbi "difficili" che hanno evoluto strategie ingegnose per sfuggire alle potenti reazioni della *memoria immunitaria*.

Le sfide che stanno affrontando i nuovi vaccini sono numerose. Come accennato al punto **2cd**. *Adiuvanti moderni*, i nuovi vaccini dovranno essere in grado di indurre efficaci risposte immunitarie:

- nei neonati, popolazione che è cruciale difendere, che hanno però un sistema immunitario non ancora perfettamente evoluto;
- negli anziani, popolazione immunologicamente fragile sempre più numerosa, il cui sistema immunitario risponde male ai nuovi stimoli antigenici;
- nelle persone affette da immunodeficienza, popolazione che, a causa della diffusione dell'infezione da HIV, è numerosa in vaste zone geografiche, in particolare in Africa;
- nelle persone in trattamento per tumore che hanno un sistema immunitario depresso sia dai farmaci antitumorali sia dal tumore.

Inoltre, i nuovi vaccini dovrebbero riuscire a indurre reazioni immunitarie:

- persistenti per lunghi periodi, possibilmente per tutta la vita, evitando la necessità dei richiami frequenti. In assenza di un efficiente sistema sanitario si riesce a fare il primo inoculo, ma spesso non i successivi;
- contro parassiti e funghi. Attualmente non esiste ancora nessun vaccino approvato per uso umano contro le malattie causate da parassiti nonostante la loro drammatica diffusione;
- contro i microbi che presentano una grande variabilità delle strutture molecolari bersaglio (variabilità antigenica) e che quindi sono un bersaglio mobile in grado di sgusciar tra i meccanismi della *memoria immunitaria*. La variabilità antigenica di molti virus, batteri e parassiti è il risultato dell'accumularsi di mutazioni genetiche, dello scambio di materiale genetico tra ceppi diversi e della selezione naturale. Tipico esempio è la variabilità del virus dell'influenza e dei parassiti che causano la malaria, la leishmaniosi o la tripanosomiasi;
- basate sulla risposta selettiva dei linfociti T *helper*, oppure dei linfociti T *killer* oppure risposte basate sull'induzione di particolari classi di anticorpi;
- localizzate a livello delle mucose, in modo da neutralizzare il microbo prima che penetri nell'organismo. Una delle difficoltà da superare è costituita dalla messa a punto di adiuvanti efficaci sulle mucose, che però non inducano una risposta infiammatoria eccessiva;
- contro numerose varietà di un particolare microbo in modo da evitare che:
 - a) un vaccino sia efficace solo contro le varietà del microbo presenti in alcune aree del mondo;
 - b) che l'*immunità di comunità* indotta in una popolazione da un vaccino favorisca lo sviluppo di malattie causate da varietà del microbo che sfuggono alla reazione immunitaria indotta da quel vaccino.

Altri progressi dovrebbero portare a vaccini:

- che possano essere somministrati per vie diverse dall'iniezione con ago e siringa, pratica questa che pone problemi di sterilità e di somministrazione;
- che rimangano efficaci anche quando conservati per periodi relativamente lunghi.

Sia per problemi di sicurezza sia per rendere sempre più improbabili gli effetti collaterali si tende ad abbandonare i vaccini basati su microbi inattivati o microbi vivi ma attenuati, per sviluppare vaccini basati su molecole o piccoli aggregati molecolari che si trovano sulla superficie esterna dei microbi, spesso ottenute con la tecnologia del DNA ricombinante. Con questi vaccini s'induce una *memoria immunitaria* diretta esclusivamente verso alcune strutture critiche del microbo. Spesso, però, questi vaccini sono privi della capacità di indurre i segnali di pericolo che svolgono un ruolo essenziale nell'attivazione della risposta immunitaria. Anche in questo caso l'efficacia di questi vaccini dipende dalla messa a punto di adiuvanti appropriati (vedi quanto discusso al punto **2c. Gli adiuvanti**).

Infine, una prospettiva affascinante, anche se oggi appare ancora lontana e costosa, è quella di rimpiazzare la vaccinazione di massa con una vaccinazione "à la carte" basata sulle caratteristiche genetiche e sulla valutazione del rischio individuale di contrarre quella malattia, programma di vaccinazione che potrebbe essere straordinariamente efficace (*Moxon e Siegis, 2011*).

3. I VACCINI: SFIDE VINTE, PERSE E BATTAGLIE IN CORSO.

3a. Benefici e rischi dei vaccini: una valutazione epidemiologica.

L'eradicazione del vaiolo, decretata dall'OMS nel 1979, tre anni dopo l'identificazione in Somalia dell'ultimo caso, rappresenta sicuramente il successo più eclatante nella storia della vaccinazione e un esempio paradigmatico dell'efficacia in pratica del vaccino. La vaccinazione ha eliminato la poliomielite dalle Americhe, dall'Europa e dall'Australia mentre la sua eradicazione dall'Africa e dall'Asia è impedita da ragioni politiche e guerre, anche se è a buon punto. La vaccinazione ha anche ridotto fino al 99% i casi di difterite e tetano

I metodi utilizzati per dimostrare l'efficacia dei vaccini si sono evoluti nel corso del tempo. Di fatto, l'efficacia della vaccinazione contro il vaiolo venne presuntivamente dimostrata da Jenner immunizzando un solo bambino. Ciò che numerose osservazioni avevano suggerito venne finalmente dimostrato con un unico test *"in vivo"*, in un'epoca in cui certo non esistevano comitati etici e sperimentazioni cliniche controllate. A seguito di quella semplice dimostrazione di efficacia, la pratica della vaccinazione divenne sempre più diffusa, e la scomparsa del vaiolo dalla faccia della terra rappresenta ora un'evidenza ineludibile, che neanche il più incallito degli anti-vaccinisti potrebbe negare. Questo successo è tanto più evidente se si considera la modalità di trasmissione del vaiolo. Infatti, le infezioni che si trasmettono per via aerea difficilmente possono essere controllate attraverso altri interventi. Se ne deduce quindi che il successo ottenuto contro il vaiolo non può che essere attribuibile alle campagne di vaccinazione.

L'evidenza che deriva dall'osservazione di un declino nel numero di casi di malattia a seguito dell'introduzione di un vaccino verrebbe oggi definita come effetto di popolazione, e rappresenta una prova di *"efficacia in pratica"* che viene misurata con studi di tipo ecologico. Tali studi hanno un disegno estremamente semplice e non tengono conto dell'effetto di altre variabili che possono entrare in gioco e determinare fluttuazioni *"naturali"* nell'andamento dei casi di malattia, indipendentemente rispetto all'intervento oggetto di valutazione. Purtroppo, gli studi ecologici sono in grado di produrre evidenze scientifiche quando gli effetti, come nel caso dell'eradicazione del vaiolo, sono macroscopici.

3a1. Dall'osservazione empirica alle prove di efficacia: gli studi clinici randomizzati controllati.

Oggi giorno sono previste prove assai sofisticate per dimostrare che un vaccino funziona. In particolare, il disegno dello studio considerato come il punto di riferimento (il *"gold-standard"*) per la valutazione di efficacia è ritenuto essere lo studio randomizzato controllato, che consiste nel confrontare una coorte di persone vaccinate con un'altra costituita da persone non vaccinate, al fine di stimare il rapporto fra i tassi di incidenza della malattia nelle due diverse coorti. E' chiaro che se il vaccino funziona l'incidenza di malattia sarà molto più elevata nella coorte di non vaccinati.

La vaccinazione anti-polio, ad esempio, è stata introdotta negli anni '50 a seguito di studi clinici controllati, condotti su ampia scala, che ne hanno dimostrato l'efficacia. Attualmente, un nuovo vaccino potrebbe difficilmente essere commercializzato senza aver passato il vaglio di uno studio clinico controllato. Per fare un esempio, l'efficacia protettiva nelle persone anziane di un vaccino diretto contro 13 tipi diversi di pneumococco è stata dimostrata dopo aver eseguito uno studio su circa 85.000 individui di età superiore ai 65 anni, assegnati in maniera randomizzata alla somministrazione del vaccino o al placebo (Weinberger et al, 2015).

Per malattie a più bassa incidenza, però, non è possibile conseguire tali prove di efficacia, perché per ottenere dei risultati significativi occorrerebbe seguire un numero elevato di persone per tempo molto lungo. Si pensi ad esempio alla febbre gialla nei viaggiatori: è praticamente impossibile condurre uno studio che raggiunga un numero tale di casi nei non vaccinati da poterlo confrontare con quello ottenuto nei controlli, in quanto il rischio di contrarre l'infezione durante un viaggio in un Paese dove la malattia è endemica è estremamente basso. Si ricorre allora all'uso di marcatori surrogati, quali ad esempio la valutazione della quantità di anticorpi (il titolo anticorpale), che vengono utilizzati come indicatori di protezione.

3a2. La valutazione dell'efficacia in pratica. La valutazione dei vaccini, assumendo come criterio di efficacia eventi quali l'infezione, la malattia o il decesso, o in alcuni casi utilizzando marcatori surrogati come ad esempio il titolo anticorpale, è necessaria a fini regolatori. Dopo che un vaccino è entrato in commercio, però, è importante valutarne l'efficacia in pratica (*Weinberg et al, 2010*). Questa consiste nella valutazione dell'effetto delle vaccinazioni sulle popolazioni. Esistono fondamentalmente due modi per valutare l'impatto che ha l'introduzione di un vaccino sulla popolazione:

- confrontare l'incidenza di malattia nella popolazione prima e dopo l'introduzione del vaccino;
- stimare il rischio relativo di malattia, ovvero il rapporto fra incidenza di malattia nei vaccinati rispetto ai non vaccinati nel mondo reale.

Nel primo caso, l'efficacia del vaccino in una determinata popolazione potrebbe venire sottostimata, perché l'incidenza misurata dopo l'introduzione della vaccinazione potrebbe risentire anche della copertura vaccinale (ovvero, un certo numero di casi potrebbe comparire in persone che di fatto non si sono vaccinate). Potrebbe anche verificarsi l'opposto, che l'effetto della vaccinazione sia sovrastimato in quanto la vaccinazione di una parte della popolazione potrebbe ridurre la circolazione dell'agente infettivo, riducendo la probabilità di essere infettato. Quindi, come discusso sopra a proposito del vaiolo, le stime possono risentire dell'azione di fattori non controllati (cosiddetta "*fallacia ecologica*"). Nel secondo caso, eventuali distorsioni nella stima di efficacia potrebbero derivare dalla non totale confrontabilità dei vaccinati rispetto ai non vaccinati: a differenza di quanto avviene negli studi clinici (i "*clinical trials*"), i due gruppi non vengono randomizzati, e quindi potrebbero differire in alcune caratteristiche. Si tenga conto inoltre che, per quanto riguarda alcuni vaccini come l'anti-influenzale, l'efficacia in pratica può variare di anno in anno per diversi motivi, quali ad esempio una mutazione avvenuta durante il corso di un'epidemia stagionale del virus circolante (selvaggio) rispetto a quello vaccinale: in questo caso, il vaccino avrebbe una ridotta efficacia protettiva. Gli studi osservazionali che valutano l'efficacia in pratica sono comunque di fondamentale importanza per confermare la validità dell'approccio vaccinale al di fuori di quello che è un contesto sperimentale.

3a3. Eventi avversi e sorveglianza attiva. Una volta che sia stata determinata l'efficacia di un vaccino, che il vaccino sia stato approvato dalle autorità sanitarie nazionali e sia stato messo in commercio si continua a monitorarne l'efficacia e la tollerabilità. A questo scopo la legislazione europea ha elaborato una serie di norme per la comunicazione, raccolta, analisi e valutazione degli eventi avversi che seguono la somministrazione di un particolare vaccino.

Ad intervalli regolari l'azienda produttrice del vaccino deve inviare alle autorità sanitarie tre tipi di documenti:

- i “*Periodic Benefit Risk Evaluation Reports*” nei quali periodicamente vengono presentati e discussi i dati relativi alla sicurezza del vaccino e ai benefici che da questo derivano;
- i “*Risk Management Plans*” nei quali sono descritte le attività di vigilanza e gli interventi messi in atto per identificare, caratterizzare, prevenire e minimizzare i rischi relativi al vaccino;
- i “*Post-authorization safety studies*”, cioè la raccolta delle ricerche e degli studi che hanno l’obiettivo di identificare, caratterizzare o quantificare un rischio associato al vaccino, di confermarne il profilo di sicurezza o di valutare l’efficacia delle misure messe in atto per minimizzare i rischi associati a quella vaccinazione.

La vigilanza dell’autorità sanitaria viene anche effettuata tramite le segnalazioni spontanee degli eventi avversi che seguono la vaccinazione. Queste segnalazioni possono essere inviate dai medici, dagli operatori sanitari e dai pazienti “*online*” tramite la piattaforma dell’Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA, Vigifarmaco: www.vigifarmaco.it) o inviando per posta, fax o e-Mail il modulo debitamente compilato al Responsabile di Farmacovigilanza della struttura di appartenenza di chi invia la segnalazione. Dalla raccolta e dall’analisi di queste segnalazioni possono emergere indicazioni che meritino ulteriori approfondimenti per smentire oppure confermare il nesso di causalità tra l’evento avverso segnalato e la vaccinazione. In casi particolari, come per esempio in seguito all’introduzione di un nuovo vaccino, è l’autorità regolatoria (l’AIFA, in Italia) che attivamente incoraggia l’invio di segnalazioni da parte degli operatori sanitari.

Per gestire questo insieme complesso di attività, l’AIFA ha istituito gruppo di lavoro dedicato alla vigilanza sui vaccini. Questo gruppo di lavoro ha anche preparato una “Guida per la valutazione delle reazioni avverse osservabili dopo vaccinazione” (AIFA, 2016) e ha curato l’adattamento per l’Italia del metodo proposto dall’OMS per valutare il nesso di causalità (WHO, 2013). La valutazione del nesso di causalità tra vaccinazione e l’evento avverso è, infatti, il punto centrale per determinare la sicurezza di un vaccino. Per stabilire l’esistenza di un nesso di causalità vengono presi in considerazione una serie di elementi quali l’intervallo tra la vaccinazione e l’insorgenza della reazione, la presenza di fattori predisponenti o concomitanti, la presenza di altri trattamenti potenzialmente responsabili dell’evento avverso, la plausibilità biologica e le informazioni relative a cosa succede quando la vaccinazione viene sospesa e cosa succede, invece, quando il vaccino viene risomministrato. Sulla base di queste valutazioni il documento dell’OMS propone di classificare il nesso di causalità in quattro categorie: inclassificabile, correlabile, non correlabile e indeterminato.

Il gruppo di lavoro dedicato alla vigilanza sui vaccini svolge anche un ruolo importante di comunicazione con gli operatori sanitari e con i cittadini con pubblicazioni come il “Rapporto sulla sorveglianza postmarketing dei vaccini in Italia” che aggiornano sugli aspetti di sicurezza dei vaccini.

3a4. L’analisi dei rischi e dei benefici dei vaccini. I vaccini sono un intervento medico per cui eventi avversi non si possono escludere a priori, anche se nella stragrande maggioranza dei casi si tratta di effetti collaterali di lieve o moderata gravità. E’ logico allora pesare gli eventuali rischi di una vaccinazione con i benefici che ne possono derivare. I dati epidemiologici spesso indicano che questi ultimi sono di gran lunga superiori rispetto ai primi. Ad esempio, il rischio di encefalite a seguito di infezione naturale da virus del morbillo è di circa 1 a 1000, mentre quello post-vaccinale è di 1 a un milione, pertanto 1000 volte inferiore (vedi *Riquadro 6*). Lo stesso discorso vale per la polio, nei

confronti della quale, quando la poliomielite era una malattia molto diffusa, si è a lungo utilizzato un vaccino a virus vivo attenuato (il cosiddetto "Sabin"). Questo vaccino era preferito rispetto a quello composto da virus inattivato, e quindi del tutto inoffensivo (il vaccino "Salk") in quanto, simulando l'infezione naturale, garantiva la circolazione del virus attenuato stesso, contribuendo a creare l'immunità di comunità. Come è noto, però, un virus attenuato, specialmente se somministrato a una persona immunodepressa, può causare malattia. Quindi, non appena la poliomielite è stata eliminata dal nostro Paese, si è passati dal vaccino attenuato a quello inattivato, proprio per evitare di incorrere nei pur rari eventi avversi possibili per un vaccino a virus attenuato.

3b. La difficoltà di creare vaccini che proteggano verso malattie devastanti, antiche e nuove.

Problemi scientifici ed economici, legati al mercato e alla necessità di grandi investimenti sono i principali motivi per cui i vaccini di cui disponiamo rispondono solo a parte dei bisogni di salute. Infatti non coprono ancora tutte le malattie infettive - che costituiscono il campo tradizionale di azione dei vaccini - e neppure patologie che ne esulano come quelle croniche o degenerative (vedi anche **2d. Le sfide per i nuovi vaccini**).

Innegabile è il fallimento nello sviluppo di vaccini efficaci contro malattie infettive come tubercolosi, l'Acquired Human Immunodeficiency Syndrome (AIDS) e malaria, veri e propri flagelli globali. Si tratta di un problema diverso per ciascuna malattia, e di una sfida ancora aperta per la ricerca in immunologia. Le difficoltà incontrate dal punto di vista scientifico, e non ancora del tutto superate, devono essere da stimolo per gli scienziati a proseguire gli studi per comprendere meglio il funzionamento del sistema immunitario e i meccanismi per attivarlo, paradossalmente imparando dal comportamento dei microbi come innescare risposte protettive.

3b1. Una sfida che continua: la tubercolosi. In seguito a misure di sanità pubblica come igiene, pulizia, condizioni di vita, come l'isolamento delle persone infette nei numerosi sanatori un tempo numerosi anche nel nostro Paese, in seguito all'introduzione del vaccino e alla diffusione di farmaci come la streptomina, seppur con il problema relativo della comparsa, a lungo andare, di ceppi resistenti ai farmaci, nelle nazioni industrializzate è stato possibile tenere sotto controllo la malattia che causa "solo" circa 1 milione di morti l'anno.

Riquadro 2. I numeri dell'infezione tubercolare nel mondo sono impressionanti:

- 125.000 nuovi casi d'infezioni al giorno
- 2 miliardi di persone - più di 1/4 dell'umanità! - infette in modo latente, ossia in cui l'infezione viene tenuta sotto controllo dal sistema immunitario
- 25.000 nuovi casi di malattia tubercolare al giorno, ovvero 9 milioni all'anno
- 4.000 morti al giorno, ovvero circa 1-1.5 milioni di morti all'anno, soprattutto bambini

(Center for Disease Control and Prevention, 2017).

Invece, l'emergenza sanitaria resta nelle nazioni più povere è diventata globale come dichiarato dall'OMS a causa dei flussi migratori che hanno riportato diversi casi anche da noi.

Nonostante già dagli anni '20 del secolo scorso sia disponibile il BCG, un vaccino² sicuro ed efficace, rimane il problema del suo spettro d'azione limitato. Se il vaccino BCG da una parte protegge i bambini

² Costituito da microbi vivi attenuati, il Bacillo di Calmette-Guérin (BCG): ogni anno, circa 100 milioni di bambini vengono vaccinati con esso.

contro la tubercolosi miliare e la meningite tubercolare, dall'altra parte purtroppo non difende in modo significativo gli adulti né previene la tubercolosi polmonare. Non sorprende quindi che l'OMS nel 2015 abbia posto alla sua Assemblea l'obiettivo di ridurre la mortalità del 95% e del 90% l'incidenza della malattia entro il 2035. Un obiettivo ambizioso, raggiungibile solo con sforzi mirati a sviluppare un vaccino efficace a più ampio spettro.

Il *Mycobacterium tuberculosis* venne identificato già alla fine dell'800 dal medico e batteriologo tedesco Robert Koch che ne isolò un componente (il "purified protein derivative", PPD) che ancora oggi utilizziamo, seppur con qualche adattamento, per identificare se una persona sia venuta in contatto con il micobatterio. La ricerca del vaccino quindi è vecchia quanto la scoperta del batterio: Koch infatti tentò per primo di realizzare un vaccino usando il PPD. Purtroppo, a Koch mancava lo sviluppo scientifico che, cento anni dopo, permise di imparare a usare componenti isolati di un microbo per generare un vaccino efficace (come quello contro il virus dell'epatite B). Il BCG, basato sulla tecnologia più tradizionale dei microbi vivi e attenuati, è stato invece sviluppato dall'istituzione rivale, l'Istitut Pasteur di Parigi, nel 1921.

Il micobatterio della tubercolosi è un batterio che sopravvive all'interno delle cellule del nostro corpo, ed addirittura all'interno delle cellule del sistema immunitario, e in tal modo sfugge all'azione degli anticorpi che non sono in grado di penetrare all'interno delle cellule. L'esperienza clinica ha dimostrato comunque quanto sia importante il sistema immunitario nel controllo dell'infezione da parte di questo micobatterio: solo il 10-15% delle persone infettate sviluppa la malattia nel corso della vita a causa, generalmente, dell'abbassamento delle difese immunitarie. È il caso delle persone che, a causa di difetti congeniti di alcune componenti dell'immunità - cioè segnali di comunicazione, "i verbi" del sistema immunitario come interleuchina-12 e interferone-gamma, essenziali per la resistenza ai microbi che si annidano all'interno delle cellule come il micobatterio della tubercolosi - hanno seri problemi a controllare tutti i batteri che si comportano come quello della tubercolosi. Oppure, è il caso di malati di HIV o di artrite reumatoide (malattia autoimmune che richiede l'uso di un inibitore di una delle citochine dell'immunità innata, il TNF o *Tumor Necrosis Factor*) che devono essere seguiti con particolare attenzione, perché in queste condizioni il micobatterio si può attivare.

3b2. Il caso della malaria. Per certi versi simile è il caso della malaria, infezione da parte dei parassiti del genere *Plasmodium* trasmessa da un particolare tipo di zanzara. Il plasmodio ha un ciclo vitale estremamente complesso che lo rende in grado di eludere la risposta immunitaria.

Oggi la malaria colpisce prevalentemente le aree tropicali e in particolare l'Africa sub-sahariana, mentre in passato era presente anche in nazioni cui normalmente non associamo la presenza di questa malattia, come la Norvegia e l'Italia, in particolare l'Agro Pontino e la Maremma, le zone del Ferrarese e la Sardegna. Contagio e mortalità si sono ridotti negli ultimi anni anche in Africa, grazie all'introduzione di terapie farmacologiche e di zanzariere impregnate di insetticidi a lunga durata: tuttavia sono comparse sia varianti dei Plasmodi resistenti ai farmaci, sia delle zanzare in grado di sopravvivere agli insetticidi.

Riquadro 3. Oggi questi sono i numeri della malaria nel mondo:

- Quasi metà della popolazione mondiale è a rischio
- 250 milioni di persone sono infettate ogni anno
- 1 milione di persone soprattutto bambini, muoiono ogni anno

(Center for Disease Control and Prevention, 2017).

Nuove speranze, però, si sono accese da una parte con l'introduzione in uso clinico dell'artemisinina³ con i suoi derivati, che rappresenta un importantissimo progresso terapeutico e, dall'altra parte, con la prospettiva concreta di avere a disposizione un vaccino preventivo dopo trent'anni di tentativi falliti. Si tratta di un vaccino (RTS,S/AS01) estremamente sofisticato, basato sulla combinazione, che sembrerebbe vincente, di un frammento di una proteina della fase pre-eritrocitaria del *Plasmodium falciparum* (cioè della forma che questo parassita assume prima di infettare i globuli rossi) prodotto in cellule di lievito fuso con un frammento del virus dell'epatite. I due frammenti uniti sono inseriti in una vescicola lipidica (un liposoma, vedi **2cb**. *Liposomi e virosomi*) insieme con un adiuvante che stimola l'azione del sistema immunitario. I risultati pubblicati sul New England Journal of Medicine mostrano dati che, se confermati, potrebbero portare a breve all'approvazione del vaccino RTS,S: sui bambini, questo vaccino induce una protezione di circa il 50% contro il contagio e di circa 30% verso episodi gravi di malattia (Olotu et al, 2016).

Nonostante gli enormi sforzi fatti - 28 anni di ricerca, l'investimento di 565 milioni di dollari e uno studio pilota partito nel 2016, che durerà 3-5 anni su 1 milione di bambini - l'RTS,S non sembra essere un vaccino risolutivo, ma solo migliorativo. Come dimostrato nelle precedenti sperimentazioni, infatti, il vaccino è solo parzialmente efficace: riduce del 36% i casi di malaria nei bambini e del 26% nei neonati. Questa limitata protezione forse dipende dal fatto che il suo costituente principale, le proteine CS del *Plasmodium falciparum*, verso cui il vaccino RTS,S è diretto, sono diverse in aree differenti del mondo. Un altro importante limite sta nel fatto che la protezione indotta da RTS,S svanisce dopo tre-quattro anni dall'ultimo richiamo. Un primo passo è stato fatto, ma tanta ricerca è ancora necessaria.

Un vaccino parzialmente efficace contro la malaria non può rappresentare, da solo, la soluzione a un problema di dimensioni globali: sia perché non dà una protezione totale, sia perché il vantaggio dei vaccinati rispetto ai non vaccinati sarà modesto, in termini numerici, soprattutto nelle fasi iniziali. Combinato alle nuove terapie e a strategie ambientali ad hoc, però, anche questo vaccino potrebbe dare un contributo rilevante. Numerosi altri vaccini anti-malaria sono in via di sviluppo. Tra questi appare promettente un approccio vaccinale costituito dalle forme pre-eritrocitarie del *Plasmodium falciparum* (gli sporozoit) vive ma attenuate dalle radiazioni (il vaccino FfSPZ): quando viene somministrato a persone che assumono un farmaco anti-malaria (la cloroquina) questo vaccino sembra capace di indurre un'immunità particolarmente protettiva (Mordmuller et al, 2017). Come nel caso della vaccinazione contro la tubercolosi, nei prossimi anni sarà possibile valutare l'efficacia protettiva di vaccini anti-malaria preparati secondo strategie completamente diverse.

3b3. L'AIDS: vittorie e sconfitte. Il virus HIV penetra e si riproduce nei linfociti T *helper* e ne determina una progressiva riduzione causando gravi disfunzioni nella risposta immunitaria.

Dal punto di vista scientifico la lotta all'HIV è una storia emozionante: oltre 30 anni fa - era il 1981 - la

Riquadro 4. La fotografia numerica dell'infezione da HIV parla da sola

- Più di 35 milioni di persone infettate nel mondo
 - 2,3 milioni di nuove diagnosi ogni anno
 - 1,6 milioni di morti ogni anno
- (Center for Disease Control and Prevention, 2017).

³ La scoperta dell'artemisinina è valsa alla scienziata cinese Tu Youyou il premio Nobel nel 2015, anticipato dal Lasker Award nel 2011.

letteratura scientifica parlava solo della sindrome di immunodeficienza acquisita, l'AIDS: la sua causa venne identificata solo due anni dopo nel virus HIV, anche se già negli anni '70 erano stati riferiti casi isolati di AIDS negli Stati Uniti e in numerose altre aree del mondo come Haiti, Africa ed Europa. Scienziati e politici promisero un vaccino anti HIV in tre anni: il fatto che ancora non esista rappresenta forse la sconfitta più cocente per la ricerca scientifica (*Rappuoli e Aderem, 2011*).

Oltre 30 anni di studi e migliaia di ricercatori impegnati hanno portato a centinaia di piccole e grandi innovazioni, come l'identificazione del virus HIV, la comprensione dei meccanismi con cui infetta le cellule, le modalità di difesa del sistema immunitario e lo sviluppo di farmaci anti-retrovirali altamente efficaci. Si tratta di farmaci che colpiscono diverse fasi della storia naturale dell'infezione da virus HIV e che vengono utilizzati nelle Terapie Combinate (ART, *Anti-Retroviral Therapy*) con tre o più farmaci: pur non consentendo la guarigione, permettono di tenere sotto controllo l'infezione, e hanno modificato sostanzialmente la mortalità e l'andamento della malattia nelle persone sieropositive. In Europa, dal 1996 a oggi, il tasso di mortalità da AIDS è sceso dell'80% circa e la progressione dell'infezione da asintomatica a malattia conclamata è in proporzione diminuita, tanto da consentire speranze di vita praticamente uguali a quella degli individui non infetti: tuttavia, i dati epidemiologici di mortalità e incidenza restano drammatici nei Paesi dove, per motivi culturali, economici o politico-sociali, la terapia non viene effettuata.

Nonostante i dati positivi, i notevoli finanziamenti e le pressioni dei malati, trent'anni non sono comunque bastati a mettere a punto un vaccino. Una delle difficoltà è nel virus stesso dell'HIV, un retrovirus subdolo che s'insedia all'interno del sistema immunitario, in particolare nelle cellule dendritiche, nei linfociti T e nei macrofagi. Il virus HIV usa le cellule del sistema immunitario come "cavalli di Troia" per diffondersi in tutto l'organismo: le prime a essere infettate durante un rapporto sessuale non protetto con una persona che ha contratto il virus sono probabilmente le cellule dendritiche, ossia le sentinelle che hanno il compito di dare l'allarme al sistema immunitario in presenza di un agente estraneo. Da qui il virus passa ai linfociti T. Originati nel timo, questi linfociti hanno il compito di mantenere, come direttori dell'orchestra immunologica, l'armonico funzionamento di tutti i componenti del sistema immunitario, e diventano gli strateghi delle forze di difesa quando veniamo in contatto con agenti microbici. Infine, il virus si trasmette ai macrofagi che pattugliano tutto l'organismo e sono letteralmente in grado di mangiare gli aggressori. Dai macrofagi l'HIV arriva al sistema nervoso centrale, dove causa gravi danni. Per eludere le nostre difese, grazie alla sua struttura geneticamente instabile, il virus HIV cambia in continuazione e con rapidità, comportandosi come un bersaglio mobile.

Sebbene questo sia il motivo per cui mettere a punto il vaccino anti HIV è stato così frustrante e deludente, come per malaria e tubercolosi l'innegabile fallimento deve rappresentare uno stimolo per gli scienziati. Indispensabile proseguire gli studi per comprendere meglio il funzionamento del sistema immunitario e i meccanismi per attivarlo, in modo da innescare risposte protettive contro i microbi più subdoli, magari imparando dal loro comportamento. I vaccini, infatti, sono l'unica promessa di risoluzione delle grandi sfide di salute pubblica su scala globale.

3c. I vaccini contro i tumori.

La capacità dei vaccini di indurre un'efficace *memoria immunitaria* può interferire sullo sviluppo dei tumori in due modi operativamente e concettualmente diversi. I vaccini possono, infatti:

- prevenire le infezioni, e in particolare le infezioni croniche da parte di microbi che portano allo sviluppo di tumori (prevenzione primaria);
- indurre una reazione immunitaria contro le anomalie correlate con la trasformazione neoplastica e rallentare o inibire lo sviluppo delle lesioni pre-neoplastiche (prevenzione secondaria) o curare tumori clinicamente diagnosticati (terapia dei tumori).

3c1. Prevenzione primaria dei tumori. Quando i vaccini sono utilizzati nella prevenzione di tumori conseguenti a un'infezione cronica, si tratta di una prevenzione primaria, cioè una prevenzione basata sulla rimozione di un essenziale fattore di rischio. Vaccinazioni di questo tipo sono già ampiamente attuate e stanno avendo uno straordinario impatto sulla salute globale.

3c1a. Il caso del carcinoma del fegato illustra in maniera paradigmatica sia la straordinaria efficacia di questa forma di prevenzione sia l'importanza dell'evoluzione tecnologica dei vaccini. Il carcinoma del fegato, che rappresenta il 4% di tutti i tumori umani, insorge nell'80% dei casi dopo un'infezione cronica da parte del virus dell'epatite B (HBV, *Hepatitis B virus*), infezione che colpisce oltre 300 milioni di persone al mondo. I primi vaccini contro l'HBV, prodotti all'inizio degli anni 80, basati su proteine virali purificate da plasma umano, sono stati sostituiti da vaccini più sicuri ed efficaci costituiti da proteine del capsido dell'HBV (l'HBsAg, *B surface antigen* o antigene Australia) ottenute in lievito con la tecnologia del DNA ricombinante. La vaccinazione dei bambini contro l'HBV protegge non solo verso l'epatite acuta, ma anche contro le complicanze che si sviluppano in una minoranza di pazienti: l'epatite cronica, la cirrosi epatica e il carcinoma del fegato. I dati epidemiologici indicano che nei bambini la riduzione del rischio di sviluppare il carcinoma è direttamente correlata con il numero di vaccinazioni e col tipo di vaccino utilizzato. Quando viene completato il ciclo di vaccinazioni utilizzando il vaccino ricombinante la protezione contro il carcinoma del fegato è praticamente totale (Lollini et al, 2011).

3c1b. Il carcinoma della cervice dell'utero. I virus del papilloma umano (*Human Papilloma Virus*, HPV) sono una famiglia di oltre cento tipi di virus che infettano gli esseri umani. Promuovendo una crescita eccessiva delle cellule epiteliali, l'infezione da HPV può provocare la comparsa di comuni lesioni benigne, come le verruche che colpiscono la pelle delle mani, dei piedi o del viso e di condilomi o papillomi che colpiscono le mucose dei genitali o della bocca. I tipi più pericolosi di HPV sono quelli che provocano lesioni che lentamente possono evolvere verso carcinomi delle vie respiratorie superiori (laringe, faringe, lingua, tonsille, palato, naso) o dei genitali maschili e femminili.

L'infezione genitale si trasmette pressoché esclusivamente attraverso i rapporti sessuali, anche se non necessariamente in seguito ad un rapporto completo: è infatti una delle più frequenti malattie sessualmente trasmesse. Generalmente, le infezioni più pericolose delle vie respiratorie o del cavo orale si trasmettono attraverso il sesso orale.

L'infezione genitale da HPV è molto frequente nella popolazione: si stima che fino all'80% delle donne sessualmente attive si infetti nel corso della vita con un virus HPV, con un picco di prevalenza nelle giovani donne fino a 25 anni di età. Nella grande maggioranza dei casi, però, l'infezione viene eliminata spontaneamente nel giro di qualche anno. Solo nel 5-10% dei casi le donne che risultino positive ai tests per HPV sviluppano condilomi e verruche o lesioni intraepiteliali della cervice dell'utero che possono presentare diversi gradi di potenziale trasformazione carcinomatosa.

Nelle nazioni ricche programmi di screening basati sulla diagnosi molecolare dell'infezione da HPV, sul Pap-test e sulla colposcopia permettono l'identificazione di eventuali lesioni. Nella gran

maggioranza si tratta di lesioni intra-epiteliali a basso grado di malignità che vengono rimosse con asportazioni parziali del collo dell'utero, permettendo alla donna di mantenere inalterate le capacità riproduttive (*Humanitas 2017*). In Italia questi esami, raccomandati ogni tre anni per le donne tra 25 e 64 anni, riducono di oltre il 70% il rischio di sviluppare un tumore della cervice dell'utero (*Epicentro, 2017*). Tuttavia, nonostante questa complessa organizzazione messa in atto per la diagnosi precoce, si stima che in Italia muoiano circa 1.000 donne ogni anno a causa del tumore della cervice uterina.

Sfortunatamente, in assenza di programmi di screening, come capita in molte nazioni africane, il cancro della cervice dell'utero può diventare la prima causa di morte. Nel mondo si contano oltre 400.000 nuovi casi l'anno e oltre 250.000 morti, dati che lo prospettano come il tumore femminile più diffuso, dopo quello della mammella.

Mentre lo sviluppo di vaccini terapeutici è ancora a livello sperimentale, sono invece disponibili vaccini che prevengono efficacemente l'infezione da HPV, ma che non sono in grado di curarla. Si tratta di vaccini costituiti da proteine dell'HPV prodotte in baculovirus con la tecnologia del DNA ricombinante. I vaccini in commercio erano due, un vaccino cosiddetto "bivalente" e un vaccino "tetravalente", entrambi in grado di indurre protezione contro l'infezione da parte dell'HPV di tipo 16 e 18, i due tipi virali più frequentemente causa di lesioni tumorali. Il vaccino tetravalente, inoltre, protegge anche contro gli HPV di tipo 6 e 11, due tipi virali associati alla genesi di condilomi genitali. Il vaccino "nonavalente", reso disponibile di recente, oltre ad indurre protezione contro gli HPV di tipo 16, 18, (nonché contro gli HPV di tipo 6 e 11), protegge anche contro altri 5 tipi oncogeni di HPV.

L'implementazione a livello mondiale di programmi di vaccinazione contro l'HPV è iniziata solo dal 2007, per cui non si hanno ancora dati certi sulla durata della protezione indotta contro i tumori. Nonostante i vaccini anti-HPV siano relativamente costosi, programmi di vaccinazione sono stati attivati pressoché in tutte le nazioni ricche e anche in numerose nazioni povere. L'HPV trasmesso sessualmente infetta egualmente le femmine e i maschi ma, in varie nazioni, solo le ragazze vengono incluse nei programmi di vaccinazioni perché i tumori colpiscono soprattutto le femmine. I programmi di vaccinazione che includono maschi e femmine sono però più logici perché i maschi costituiscono un serbatoio dell'infezione. Inoltre la vaccinazione protegge anche i ragazzi perché i carcinomi dell'orofaringe e le verruche genitali colpiscono entrambi i sessi. Includere anche i maschi nei programmi di vaccinazione è anche l'unica via per instaurare l'*immunità di comunità* e puntare realisticamente all'eradicazione dell'infezione da HPV (*Michels e zur Hausen, 2009*). In Italia la vaccinazione contro HPV è disponibile a cura del Servizio Sanitario Nazionale per le ragazze e, a partire dal Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale del 2017, anche per i maschi adolescenti (vedi anche **3d1. Strategie proattive**) (*Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale, 2016*).

Benché i vaccini contro l'HPV non causino pressoché nessun tipo di evento avverso degno di nota (la sincope, che talvolta fa seguito alla vaccinazione, è molto probabilmente associata all'emotività tipica delle ragazze di quell'età), questa vaccinazione ha stimolato intense polemiche perché il vaccino deve essere somministrato prima che i ragazzi corrano il rischio di infettarsi, cioè prima che inizino qualsiasi tipo di attività sessuale. Il parere dei genitori su quale sia l'età giusta per questa vaccinazione spesso contrasta con i dati disponibili sul vero inizio dell'attività sessuale. Inoltre, il vaccino può essere inteso come un "lascia-passare" ufficiale per incominciare l'attività sessuale (vedi anche **4f. Perché la salute globale passa dalle donne**).

3c1c. Il virus di Epstein-Barr (EBV, Epstein Barr Virus). Circa il 95% della popolazione umana è infettata dall'EBV. Nei Paesi occidentali l'infezione da EBV può provocare la mononucleosi infettiva, in Asia il carcinoma nasofaringeo, in Africa il linfoma di Burkitt. In altri pazienti, particolarmente in quelli con immunodeficienza, l'infezione da EBV può provocare il linfoma di Hodgkin e linfomi non-Hodgkin. Nonostante i numerosi studi in corso, la complessità di questa infezione ha finora ostacolato la messa a punto di vaccini efficaci nel bloccare l'infezione da EBV (Cohen, 2015). Un vaccino che efficacemente prevenisse l'infezione dell'EBV potrebbe incidere significativamente sulla salute globale perché le neoplasie correlate all'infezione da EBV sono più dell'1% di tutti i tumori umani (Lollini, 2011).

3c1d. *Helicobacter pylori*. Un altro caso in cui non ci sono ancora vaccini disponibili è la prevenzione del carcinoma gastrico collegato all'infezione da parte di *Helicobacter pylori*, anche se nel mondo l'incidenza di questo carcinoma non è differente da quella del carcinoma del fegato o della cervice dell'utero. In assenza di un vaccino che conferisca una protezione a lungo termine contro l'infezione da *Helicobacter pylori* si ricorre all'eradicazione farmacologica del batterio, strategia non priva di difficoltà e che non impedisce re-infezione (Xin et al, 2016).

3c2. I vaccini nella prevenzione secondaria dei tumori. Con la prevenzione secondaria dei tumori s'intende la gestione delle lesioni pre-neoplastiche e l'inibizione della loro progressione in una neoplasia conclamata. I programmi di diagnosi precoce costituiscono la componente essenziale di questa prevenzione secondaria. Le lesioni pre-neoplastiche che così vengono diagnosticate, in genere, sono più piccole e più facilmente curabili rispetto ai tumori clinicamente diagnosticati. Nella maggior parte dei casi l'intervento chirurgico porta all'eliminazione definitiva della lesione. Tuttavia, in una vasta gamma di casi la chirurgia non è fattibile oppure non impedisce il recidivare delle lesioni. In questi casi, in teoria, una persistente *memoria immunitaria* indotta da vaccini che abbiano come bersaglio non più molecole che derivano dai microbi, come nei casi fino ad ora trattati, ma invece le anomalie che compaiono nelle cellule durante la trasformazione in senso neoplastico (vaccini contro gli antigeni tumore associati) potrebbe costituire una modalità efficace di prevenzione (Lollini et al, 2006; Lollini et al, 2015).

In effetti, prove cliniche sull'efficacia dei vaccini nel prevenire la progressione delle lesioni pre-neoplastiche iniziano a emergere. In uno studio pilota, pazienti con un carcinoma duttale *in situ* (DCIS) che esprime l'onco-antigene Her-2, un mese prima della mastectomia parziale sono state vaccinate con cellule dendritiche che esprimevano peptidi dell'Her-2. Dopo la mastectomia l'esame anatomico-patologico della porzione della mammella asportata ha messo in evidenza che in tutte le pazienti in cui la vaccinazione aveva indotto una risposta immunitaria le lesioni pre-neoplastiche non erano più visibili (Fracol et al, 2013). Solo il passare del tempo, però, potrà dire se la risposta immunitaria indotta da questo vaccino riduce effettivamente il rischio che lesioni pre-neoplastiche progrediscono fino a dare origine al carcinoma al seno.

In un altro studio i pazienti con una storia di adenomi del colon, lesioni pre-neoplastiche che col tempo progrediscono nel carcinoma, sono stati vaccinati contro una forma di mucina (Kimura et al, 2013). Anche in questo caso la valutazione della ricomparsa degli adenomi e della loro progressione in carcinoma consentirà, nei prossimi anni, di valutare l'efficacia protettiva di questa vaccinazione.

Infine, mentre i vaccini contro l'HPV discussi nella sezione precedente prevengono l'infezione del virus ma non curano le lesioni pre-neoplastiche dell'utero, vari vaccini terapeutici contro le lesioni neoplastiche indotte dall'infezione da HPV sono in fase di studio. Tra questi il VGX-3100 è un vaccino a

DNA contro due proteine dell'HPV tipo 16 e 18. Un recente studio clinico riporta che l'elettroporazione di VGX-3100 in pazienti con lesioni pre-neoplastiche dell'utero (*Cervical Intraepithelial Neoplasia, CIN*) ha portato alla regressione delle lesioni in un significativo numero di casi. Questi dati suggeriscono che VGX-3100 possa diventare una nuova opzione terapeutica per le lesioni pre-neoplastiche causate dall'HPV (*Trimble, 2015*).

3c3. I vaccini nella terapia dei tumori clinicamente diagnosticati. Gli ostacoli che i vaccini diretti contro gli antigeni tumorali devono superare per esercitare un efficace azione terapeutica contro i tumori clinicamente diagnosticati sono molteplici, ma i due principali sono legati alla capacità dei tumori di:

- rispondere all'attacco immunitario suscitato dal vaccino dando origine a cloni di cellule tumorali che sfuggono perché non esprimono più il bersaglio verso cui è diretta la reazione immunitaria, oppure lo esprimono in un modo che non può più essere aggredito da parte dei linfociti;
- creare un micro-ambiente capace di spegnere la reazione immunitaria.

Utilizzando queste e altre strategie, frequentemente messe in atto simultaneamente, i tumori sfuggono alle reazioni immunitarie indotte dai vaccini anche quando queste sono di forte intensità. Non sorprende quindi che i numerosi studi in corso a livello sperimentale e i numerosi studi clinici non abbiano ancora portato alla messa a punto di vaccini che siano efficaci nella terapia dei tumori (*Lollini et al, 2006*). L'unico vaccino attualmente approvato per uso clinico negli Stati Uniti è un vaccino per la terapia del carcinoma metastatico della prostata. Questo vaccino è basato sull'ottenimento dei leucociti dal sangue del paziente, leucociti che, inviati in centri specializzati, vengono fatti maturare in cellule dendritiche e vengono esposti a una proteina comunemente espressa dai carcinomi della prostata. Quando le cellule dendritiche così trattate vengono ri-infuse nel paziente stimolano la reattività dei linfociti T contro le cellule del carcinoma (*Kantoff et al, 2010*). Le procedure personalizzate necessarie per la preparazione di questo vaccino sono complesse e costose mentre l'efficacia terapeutica di questa vaccinazione è limitata. La ditta che ha prodotto questo vaccino è stata recentemente acquisita da un'altra ditta e non è chiaro se la produzione di questo vaccino continuerà.

Dati recenti suggeriscono che la combinazione di vaccini contro il tumore con manovre che contrastano la soppressione della risposta immunitaria possa portare a nuove ed efficaci forme di terapia dei tumori (*Moynihan et al, 2016*).

3d. Le strategie di vaccinazione routinaria, di vaccinazione reattiva e di vaccinazione in attesa di una pandemia.

La disponibilità sempre maggiore di vaccini efficaci e sicuri ha reso essenziali le decisioni circa le modalità di offerta alla popolazione di questi importanti strumenti di prevenzione. In linea generale, le strategie vaccinali possono distinguersi in due tipologie principali:

- le strategie vaccinali proattive;
- le strategie vaccinali reattive.

Le strategie proattive includono i piani nazionali, che si declinano nei cosiddetti calendari vaccinali: le vaccinazioni dell'infanzia, ad esempio, costituiscono una componente essenziale della routine vaccinale di ogni nazione. Le strategie reattive, invece, riguardano soprattutto le misure di controllo che vengono attivate a livello nazionale e/o internazionale in corso di focolai epidemici.

3d1. Strategie proattive: i Piani Vaccinali Nazionali. Come appena accennato, i calendari vaccinali dell'infanzia rappresentano il fulcro dei piani di prevenzione vaccinale messi a punto dalle diverse nazioni del mondo seguendo, con differenze inter-regionali spesso rilevanti, le raccomandazioni dell'OMS. In Italia, i piani di prevenzione vaccinale sono formulati dal Ministero della Salute e attuati dalle Regioni e Province Autonome ed hanno scadenze triennali.

I piani vaccinali definiscono chi deve essere vaccinato (tutta la popolazione nel caso di programmi di vaccinazione universale) e a quale età; per alcuni vaccini possono essere prese in considerazione differenze di genere. Per decenni sono state incluse nei calendari vaccinali le cosiddette vaccinazioni "obbligatorie", per le quali lo Stato si è fatto garante di un'offerta attiva e gratuita. In Italia, a partire dal Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale (PNPV) 2012-2014, è stata aggiunta la vaccinazione contro l'influenza stagionale per gli anziani (>65 anni) e per le persone appartenenti a categorie a rischio (es., cardiopatici, persone con patologie respiratorie

croniche, diabetici, neurolesi, ma anche donne nel terzo trimestre di gravidanza e iper-obesi). Ma una vera rivoluzione si è verificata con l'ultimo PNPV, relativo al triennio 2017-2019 (essendo slittata di un anno l'approvazione e implementazione del piano in un primo momento prevista per il triennio 2016-2018), allorché è stato praticamente adottato il cosiddetto "Calendario per la Vita", ovvero uno schema di protezione vaccinale teso a coprire non solo i più giovani ma anche le persone anziane. Oltre alla vaccinazione contro la varicella, contro i rotavirus e il meningococco B, nonché l'estensione della vaccinazione anti-HPV agli adolescenti di sesso maschile (vedi al proposito **3c1b. Il carcinoma della cervice dell'utero**), è stata introdotta anche la vaccinazione contro la cosiddetta triade maledetta dell'anziano che comprende, oltre naturalmente all'influenza, anche la malattia invasiva da pneumococco e lo zoster. Inoltre, i vaccini inclusi nel PNPV sono stati inseriti all'interno dei "livelli essenziali di assistenza" (LEA), per cui saranno offerti gratuitamente su tutto il territorio nazionale, ciò al fine di ridurre eventuali disuguaglianze fra una regione e l'altra (Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2017-2019).

Uno dei nodi critici relativi alle strategie vaccinali regolate dal PNPV riguarda il problema della obbligatorietà. Infatti, l'odierna distinzione fra vaccini "obbligatorie" e "raccomandati" sembrerebbe sancire un ordine di priorità, cosa peraltro assolutamente non vera. Le vaccinazioni "raccomandate" non sono meno importanti delle obbligatorie. Sono dette "raccomandate" perché introdotte dopo il 1991, quando ha iniziato a prevalere l'idea che alla base di qualsiasi efficace azione preventiva non ci debba essere l'obbligo ma una libera adesione dei genitori e delle persone candidate alla vaccinazione.

Tuttavia, l'obbligo vaccinale per l'accesso scolastico è una strategia da prendere in considerazione, specie in situazioni emergenziali, al fine di proteggere i bambini e i ragazzi più fragili, in particolare gli immunodepressi, che non possono essere protetti altrimenti.

Riquadro 5. Italia: Vaccini "obbligatorie" e vaccini "raccomandati"

I vaccini "obbligatorie" oggi sono quattro:

- Il vaccino anti-tetanico;
- Il vaccino anti-difterico;
- Il vaccino anti-poliomielite;
- Il vaccino contro l'epatite B

A questi si sono via via aggiunti, nel corso degli anni, i vaccini cosiddetti "raccomandati" contro:

- Il morbillo;
- La parotite;
- La rosolia;
- L'emofilo influenza di tipo B (HIB);
- La pertosse;
- Il meningococco C;
- Il meningococco B;
- Lo pneumococco;
- La varicella;
- Il virus del papilloma (HPV)
- I rotavirus
- L'influenza
- L'epatite A (per alcune categorie)

3d2. Coperture vaccinali e controllo delle malattie prevenibili da vaccini: l'importanza del numero riproduttivo di base (R_0). La soglia di copertura vaccinale stabilita come obiettivo da raggiungere per i vaccini obbligatori e per il morbillo è pari al 95%. Quando il 95% delle persone sono vaccinate è possibile

tenere del tutto sotto controllo le malattie contro le quali si vaccina, o addirittura eliminarle dal territorio nazionale, come è avvenuto da tempo per la poliomielite o la difterite (*immunità di comunità*). Per quanto riguarda il morbillo, per il quale esiste un piano di eliminazione europeo, per ora fallito a causa di una bassa copertura vaccinale, è particolarmente importante raggiungere una copertura vaccinale pari al 95%. Infatti, è stato dimostrato che una persona malata di morbillo può infettare circa 15 persone: il parametro R_0 del morbillo - ovvero il suo

Riquadro 6. Ma dai, vaccinarsi anche contro il morbillo? Ma se è una malattia che abbiamo fatto tutti!

Il morbillo è una malattia molto infettiva, ha cioè un R_0 elevato ($R_0 = 15$). Comunemente è considerata una malattia di poca importanza per cui vaccinare i neonati può sembrare superfluo.

Pur non considerando le gravissime complicazioni causate dal morbillo nelle aree più povere del mondo, i dati epidemiologici mettono in evidenza che anche nei paesi con una buona assistenza sanitaria in 30 casi su cento i bambini ammalati di morbillo si sviluppano complicanze più o meno gravi. Muore di morbillo poco meno di un bambino ogni mille bambini ammalati.

Frequenza di alcune complicanze associate al morbillo:

DIARREA	circa 1 caso ogni 10 bambini ammalati
OTITE MEDIA	circa 1 caso ogni 10 bambini ammalati
POLMONITE	circa 1 caso ogni 20/30 bambini ammalati
CONVULSIONI FEBBRILI	circa 1 caso ogni 100 bambini ammalati
TROMBOCITOPENIA	circa 3 casi ogni 1000 bambini ammalati
ENCEFALITE ACUTA	circa 1 caso ogni 1000/2000 bambini ammalati; in 1 caso ogni 4 residua un danno neurologico permanente
PANENCEFALITE SCLEROSANTE	5-10 casi ogni milione di bambini ammalati ma assai più frequente nei bambini sotto l'anno, mortale.

(Epicentro, 2017; Centers for disease control, Measles, 2017)

“numero di riproduzione di base”, che stima il numero medio di persone contagiate da un singolo individuo infetto in una popolazione completamente suscettibile e in mancanza di qualsiasi intervento – è molto elevato. Più è elevato l'indicatore di contagiosità R_0 , maggiore è la copertura vaccinale necessaria per ottenere un'immunità di comunità sufficiente a porre sotto controllo la malattia (Anderson e May, 2013).

3d3. Strategie di vaccinazione reattiva. Al contrario dei piani di vaccinazione proattiva, gli interventi che vengono condotti nel corso di focolai epidemici, o di vere e proprie pandemie, hanno il carattere di urgenza, e non sempre vengono effettuati con modalità di tipo universale. Talvolta, infatti, si può decidere di non vaccinare le persone appartenenti a una determinata categoria o classe d'età. Ad esempio, una delle strategie utilizzate con grande successo nella campagna che portò all'eradicazione del vaiolo fu la cosiddetta “vaccinazione ad anello” (*ring vaccination*), consistente nella vaccinazione dei contatti dei casi (il primo anello) o dei contatti dei contatti (secondo anello). La vaccinazione dei contatti viene oggi utilizzata anche in altre circostanze, come ad esempio nella vaccinazione dei contatti stretti dei casi di malattia invasiva da meningococco, dopo che questi sono stati sottoposti all'antibiotico-profilassi. Un'analogha strategia ad anello è stata anche utilizzata nella vaccinazione contro Ebola (Henao-Restrepo et al, 2017)

3d4. I piani pandemici. Un tipo particolare di vaccinazione reattiva è quella che fa riferimento ai cosiddetti piani pandemici, messi a punto per contrastare con misure di mitigazione e controllo le pandemie influenzali. Ad esempio, in occasione della crisi causata dall'emersione del virus dell'influenza aviaria A/H5N1 in Cina, in Italia venne messo a punto un piano pre-pandemico. Questo piano, che prevedeva l'offerta dell'eventuale vaccino agli addetti dei servizi essenziali oltre che alle persone appartenenti alle tradizionali categorie a rischio di complicanze, venne revisionato quando, nel 2009, un virus A/H1N1 di origine suina emerse in Messico e si mostrò capace, dopo aver compiuto il salto di specie, di trasmettersi efficientemente da persona a persona.

La discussione in questi casi, a fronte di una limitata disponibilità di dosi di vaccino, riguarda quali fasce d'età proteggere, ad esempio se coprire gli anziani, che sono a rischio di sviluppare la malattia in forma grave, oppure i bambini, in parte per proteggerli ma anche per bloccare la circolazione del virus laddove è più veloce, come, per esempio, negli asili e nelle scuole.

Un altro punto essenziale riguarda la messa a punto del vaccino e la sua produzione su ampia scala, possibilmente in tempi ristretti. Purtroppo, un virus influenzale può fare il giro del mondo in 6 mesi, per cui i tempi tecnici spesso non permettono la produzione di un vaccino su ampia scala (vedi anche **4h. Vaccini per le epidemie che potrebbero emergere**).

Mai come in questo campo, la sorveglianza epidemiologica per identificare i ceppi virali emergenti e l'innovazione in campo vaccinologico sono ingredienti complementari della cosiddetta "preveggenza", essenziali per il controllo dei fenomeni epidemici.

4. I VACCINI E LA SALUTE GLOBALE

4a. La vaccinazione tra tecnologia, finanza e politica.

Lo sviluppo di un nuovo vaccino, dalla progettazione fino alla disponibilità sul mercato, ha un costo che può arrivare fino a 900 milioni di euro e richiede uno sforzo scientifico e tecnologico di circa dieci anni con una probabilità di successo non superiore al 6% (*Pronker et al, 2013*). Non stupisce quindi che il mercato mondiale dei vaccini innovativi, attualmente intorno ai venticinque miliardi di euro, sia dominato da poche grandi imprese: Sanofi-Pasteur, GlaxoSmithKline, Merck Sharp Dohme, e Pfizer. A queste si affiancano numerose imprese più piccole che producono vaccini su licenza o vaccini per cui non esiste più il brevetto (*FiercePharma, 2012*). Questa concentrazione, non rara nell'industria farmaceutica, deriva dal fatto che dalla metà del 1900 in avanti, le ditte produttrici dei vaccini, che erano in gran parte statali o dipendenti da aiuti statati in quanto spesso in perdita, sono state privatizzate o acquisite da grandi compagnie farmaceutiche private.

Per decidere se sviluppare un nuovo vaccino queste imprese devono valutare con attenzione l'investimento richiesto, il rischio e le prospettive di guadagno. La fase iniziale consiste **(a)** nella stima della pressione che la malattia esercita sulla salute mondiale o su quella di una particolare area geografica e **(b)** nella valutazione del valore economico globale e dei vantaggi che potrebbero derivare alla popolazione dall'introduzione del nuovo vaccino.

I tre punti base adottati dalle multinazionali del farmaco per decidere se valga la pena imbarcarsi o meno nel rischioso sviluppo di un nuovo vaccino sono:

- Malattia: gravità, frequenza e numero di morti causate dalla malattia.

- Vaccino: difficoltà biologiche e tecniche da risolvere , nonché stime di efficacia e sicurezza.
- Prospettive economiche: costo in rapporto ai vantaggi globali che potrebbero derivare dalla messa a punto di un vaccino efficace; e pertanto ricavo e guadagno per la ditta produttrice.

La storia, però, insegna che valutazioni di questo tipo sono difficili e innumerevoli variabili fanno assumere a ciascuno di questi punti pesi e significati diversi (*Barocchi et al, 2016*). La malattia, per esempio, può essere rara ma potrebbe dare origine a epidemie o pandemie, assumendo così una gravità ben diversa. Due esempi relativamente recenti riguardano lo sviluppo dei vaccini contro Ebola e Zika. Inoltre l'efficacia reale di un vaccino è una variabile ben difficilmente prevedibile. Certamente un vaccino che riuscisse a portare all'eradicazione di una malattia (la sua scomparsa da vaste regioni geografiche o dalla faccia della terra) assumerebbe un valore particolarmente elevato.

Anche la valutazione del rapporto costi-benefici ha un suo peso, che però è spesso difficilmente valutabile in quanto deve tener conto di parametri assai ampi, come, per esempio, la prevenzione delle disabilità secondarie alla malattia e il loro costo sociale che può essere esorbitante; problema, questo, che assume particolare rilevanza nei Paesi poveri nei quali spesso il lavoro manuale rappresenta l'unica via di sostentamento. Un esempio calzante riguarda le infezioni da meningococco per le quali la mortalità è significativamente ridotta mentre rimane alta la frequenza di relinqui dovuti o alla meningite (sordità, ritardi mentali, ecc) o soprattutto, alla sepsi e alla coagulazione intravascolare (amputazioni delle estremità o altre gravi conseguenze).

Nei Paesi ricchi si deve anche considerare quale sia la fascia di popolazione che è prevalentemente colpita dalla malattia verso cui si progetta il vaccino (per esempio i bambini oppure gli anziani) e l'interesse dimostrato verso questa malattia da parte dei servizi sanitari locali. Per quanto concerne le aree più povere del mondo si deve invece valutare se misure alternative al vaccino possano controllare con più efficienza il diffondersi della malattia. Alcune malattie trasmesse da agenti vettori, come per esempio la malaria e la Zika, possono forse essere eradicare più efficacemente dalla lotta all'agente vettore piuttosto che con i vaccini. E' quindi possibile che nel tempo necessario per la messa a punto e commercializzazione di un vaccino, la malattia sia già stata controllata o addirittura eliminata con altri mezzi rendendo il nuovo vaccino pleonastico se non del tutto inutile e senza mercato (*Barocchi et al, 2016*).

Sono poi da valutare tutta un'altra serie di variabili di rischio connesse alla preparazione del vaccino: complessità biologiche e tecniche necessarie per la sua messa a punto, competizione con le cure già disponibili, necessità di studi a larga scala per validarne l'efficacia e valutarne il profilo di rischio (vedi per esempio quanto discusso a proposito del vaccino RTS,S/AS01 al punto **3b2. Il caso della malaria**).

Le tecnologie necessarie per la produzione di centinaia di milioni di dosi di vaccini a prezzo ragionevole costituiscono un'altra variabile che influenza la realizzabilità del progetto. Mentre un virus vivo ma attenuato come quello del vaccino antipoliomielite Sabin può venir prodotto in grande quantità a basso costo, tecnologie molto più complesse e costose sono richieste per mettere a punto i vaccini glicoconiugati (vedi **2b3. Polisaccaridi coniugati**) (*Smith et al, 2011*). Tecnologie rivoluzionarie, vaccini a multi componenti che possano inglobare nuovi bersagli, vaccini a DNA o a RNA dovrebbero permettere la produzione di mega dosi di vaccino con costi molto più bassi.

Il nuovo vaccino deve poi superare i diversi controlli richiesti dalle autorità regolatorie di diverse nazioni. La diversità nelle procedure di registrazione non solo complica la produzione e la

commercializzazione del vaccino ma implica anche che, nel caso di fluttuazioni nella richiesta, il vaccino destinato a una nazione non possa essere reso disponibile in un'altra.

Tutte queste variabili e complicazioni influenzano la probabilità che un nuovo vaccino possa entrare in commercio entro dieci anni dall'inizio del progetto, e che la sua commercializzazione porti a un effettivo guadagno. Nonostante le numerose difficoltà e i rischi di cui sopra, il mercato dei vaccini ha registrato una forte espansione dato che nel 2000 sono stati venduti vaccini per un valore complessivo di 6 miliardi di dollari mentre per il 2020 si prevede un aumento a 30 miliardi di dollari (*Moxon e Siegis, 2011*).

Per le grandi ditte produttrici di vaccini l'approccio più lucrativo è costituito dai vaccini contro le epidemie influenzali stagionali, vaccini che richiedono la produzione di oltre 900 milioni di dosi, vendute in gran parte ai Paesi ricchi. Sia la grande produzione sia la commercializzazione in nazioni in grado di pagare prezzi relativamente elevati per il vaccino diminuiscono il profilo di rischio dell'impresa, benché la variabilità antigenica del virus influenzale renda il progetto complesso e realizzabile solo grazie alla collaborazione di oltre 120 centri nazionali di monitoraggio distribuiti in 90 nazioni. I campioni del virus influenzale isolati nei centri nazionali vengono inviati ai centri dell'OMS di Atalanta, Tokio, Londra e Melbourne che a Febbraio (per l'emisfero Nord) e a Settembre (per quello Sud) fanno avere alle ditte le indicazioni sui virus influenzali che si prevede possano causare la prossima epidemia. A questo punto inizia una lotta contro il tempo per la produzione di un grandissimo numero di dosi di vaccino, la loro complessa convalida, l'approvazione da parte delle varie autorità nazionali e, infine, la loro commercializzazione e distribuzione (*Smith et al, 2011*). Il Nagoya Protocol operativo dal 2015 obbliga le ditte che produrranno il vaccino ad accordarsi con i governi nazionali per il compenso dovuto per il virus influenzale isolato in quella nazione, accordi che potrebbero rallentare la corsa per la messa in commercio del nuovo vaccino, con gravi conseguenze sulla salute (*Cressey, 2017*).

Basarsi solo su valutazioni tecnico/finanziarie per decidere se sviluppare un vaccino sarebbe però, una strategia miope di fronte ai gravi problemi di salute globale, anche perché è impensabile ritenere che le malattie possano restare permanentemente confinate in determinate aree del pianeta. Le gravi conseguenze di decisioni basate solo su considerazioni tecnico/finanziarie sono duplici:

- non c'è guadagno e quindi non sarebbero disponibili vaccini che siano efficaci contro le malattie dei Paesi più poveri che non hanno attualmente disponibilità economiche;
- non c'è mercato e quindi non si svilupperebbero vaccini contro microbi che potrebbero in futuro causare gravi epidemie.

4b. La "Global Alliance for Vaccines and Immunisation (GAVI)".

Nelle nazioni più povere del mondo i piani di vaccinazione sono ostacolati da molteplici fattori. All'indifferenza o incapacità dei governi verso i problemi della salute, alla difficoltà di superare gli ostacoli della cultura tradizionale, alla mancanza d'informazioni sui vaccini e ai problemi legati all'organizzazione di un servizio di vaccinazione efficace in aree ancora remote, si unisce **(a)** l'atteggiamento lucrativo spesso dimostrato dalle imprese produttrici di vaccini, e di quelli più nuovi in particolare, e **(b)** la carenza di studi sui vaccini che inducano un'immunità verso i ceppi locali dei microbi, che spesso sono differenti da quelli verso cui il vaccino è diretto. Per motivi economici le ditte non hanno interesse a produrre vaccini che siano adatti alle necessità di salute delle aree del mondo abitate da popolazioni che hanno un potere d'acquisto estremamente limitato. In queste aree, da vari decenni

l'UNICEF (*United Nations International Children's Emergency Fund*) è impegnata nei programmi di vaccinazione fornendo più del 40% dei vaccini, spesso insufficiente a fronteggiare le desolanti situazioni sanitarie.

Proprio per raggiungere obiettivi che le singole istituzioni o gruppi non potrebbero mai raggiungere da soli, nel 2000 nasce la "*Global Alliance for Vaccines and Immunisation*" (GAVI, 2017), una cooperazione tra enti e istituzioni del settore pubblico e privato impegnati nel campo delle vaccinazioni, che concentra la sua attività in 73 delle nazioni fra le più povere del mondo. A questa Alleanza, il cui comitato scientifico è costituito anche dalla presenza costante di italiani, hanno aderito, oltre alla Fondazione Bill & Melinda Gates, anche governi sia delle nazioni industrializzate sia di quelle in via di sviluppo, l'UNICEF, l'OMS, la World Bank, organizzazioni non governative, produttori di vaccini delle nazioni industrializzate e di quelle in via di sviluppo ed istituti di ricerca e sanità pubblica, oltre a personalità autorevoli che si sono distinte per la loro attività filantropica come la regina di Giordania, Graça Michel, la moglie di Nelson Mandela, e Mary Robinson, ex presidente della Repubblica d'Irlanda.

L'appello rivolto dalla GAVI alle istituzioni, all'inizio di un'importante crisi economica, è nato nella speranza di poter cambiare la sorte dei bambini più poveri che generalmente pagano il prezzo più alto in termini di mortalità. Sebbene sia ancora presto per tirare le somme definitive, l'andamento delle ultime raccolte di fondi e l'impegno dimostrato dai governi fa ben sperare che la crisi non abbia compromesso i progressi raggiunti in termini di salute globale.

La GAVI ha anche fatto la scelta, dimostratasi vincente, di utilizzare meccanismi di mercato per finanziare le proprie attività: l'*International Finance Facility for Immunization* (IFFIm) e l'*Advanced Market Commitment* (AMC) sono due strumenti finanziari innovativi che anche l'Italia, partner generoso e creativo della GAVI, ha contribuito a promuovere con un ruolo forse poco noto di leader internazionale. L'IFFIm emette obbligazioni convertendo gli impegni pubblici a lungo termine in risorse di cassa immediatamente disponibili per la produzione e acquisto di vaccini. Invece gli AMC sono contratti offerti da un governo o da un ente (in questo caso dalla GAVI) che garantiscono in anticipo una certa quantità di acquisti del prodotto (in questo caso l'acquisto di un certo numero di dosi di vaccino).

L'immissione sul mercato dei "*GAVI Bonds*", titoli garantiti dall'impegno dei Paesi donatori di rimborsare le obbligazioni e il cui primo firmatario fu Giovanni Paolo II, ha consentito di raccogliere circa 5 miliardi di dollari (di cui 600 milioni dall'Italia) che hanno permesso di mobilitare risorse per l'acquisto di vaccini nel periodo 2006-2015, salvando oltre 5 milioni di bambini e altrettanti adulti da malattie quali il morbillo e la poliomielite. Un'importante altra sfida consiste nel riuscire a ridurre il tempo (in genere di vent'anni) che intercorre fra lo sviluppo di un vaccino e il suo trasferimento ai Paesi più poveri, dove il bisogno è più urgente.

4c. I vaccini per i Paesi più poveri.

Il nuovo scenario generato dalla GAVI ha permesso che alle multinazionali e ai piccoli produttori dei Paesi occidentali si affiancassero produttori in Paesi in via di sviluppo come India, Brasile, Cuba e altri. Questi, oggi, forniscono il 65% dei vaccini utilizzati dalla GAVI, favorendo la riduzione dei costi dei vaccini (ma con le medesime certificazioni dell'OMS) a vantaggio delle aree più povere del pianeta. Attualmente il più grande produttore di vaccini non è più una delle cinque grandi multinazionali del farmaco, bensì il Serum Institute of India che produce e commercia oltre 1,3 miliardi di dosi di vaccino, la maggior parte delle quali destinate ai Paesi in via di sviluppo (*Serum Institute, 2017*).

Quest'importante cambiamento si deve ai meccanismi economici attivati dalla GAVI grazie alla creatività economica italiana. Meccanismi come i *GAVI bonds* e gli AMC (vedi **4b. La "Global Alliance for Vaccines and Immunisation"**) hanno reso possibili i grandi investimenti necessari per l'entrata sul mercato di produttori in Paesi in via di sviluppo. È anche assai significativo che sia stato possibile fronteggiare l'ultima epidemia di meningite in Niger e in Africa sub-sahariana grazie a un milione di dosi di vaccino prodotte in Brasile e 800.000 prodotte a Cuba, perché i depositi mondiali di vaccino contro la meningite erano del tutto insufficienti (vedi anche **4h. Vaccini per le epidemie che potrebbero emergere e 4g. La meningite, un problema globale**).

Proprio per favorire lo sviluppo di nuovi vaccini per le nazioni più povere, la GAVI e le altre organizzazioni internazionali si sono poste tre obiettivi fondamentali:

- rendere più rapido l'acquisto e l'uso di vaccini nuovi, e le relative tecnologie per produrli, nelle nazioni in via di sviluppo;
- rendere i sistemi sanitari locali in grado di fornire le vaccinazioni ed altri servizi sanitari;
- incrementare la programmazione e la sostenibilità dei finanziamenti a lungo termine per i programmi nazionali di vaccinazione.

L'impegno a creare nel medio-lungo periodo un mercato per vaccini ancora da mettere a punto per le malattie che colpiscono principalmente le nazioni povere è stato proposto dall'Italia nel febbraio 2005 proprio ai Ministri finanziari del G8. Il progetto pilota si concentra sullo pneumococco, la principale causa di mortalità infantile con circa 800.000 vittime sotto i 5 anni ogni anno. Secondo le stime della GAVI, l'introduzione del vaccino anti-pneumococco permessa dagli AMC potrebbe salvare entro il 2030 oltre 5 milioni di vite. Già adesso, in Africa s'iniziano a vedere i primi risultati positivi di questa sperimentazione.

Se sul fronte dei vaccini abbiamo imparato un'importante lezione ovvero che la vaccinazione non solo protegge dallo pneumococco, ma diminuisce anche l'insorgenza di ceppi batterici resistenti agli antibiotici utilizzati per curare la malattia; in merito alla sperimentazione di un nuovo vaccino contro il Rotavirus, per ora effettuato solo nelle aree del mondo più tormentate dalle infezioni intestinali, si stanno cogliendo i primi frutti; se i primi risultati, molto incoraggianti, saranno confermati, questa potenziale nuova arma sarà via via estesa a un maggior numero di Stati.

Le popolazioni delle aree dei Tropici che vivono in estrema povertà sono spesso affette anche da una serie di malattie che comunemente sono trascurate dai piani di vaccinazione, le *"Neglected Tropical Diseases"*. Alcune tra queste malattie (Leishmaniosi e Tripanosomiasi) sono estremamente letali mentre altre hanno un andamento cronico ma sono grandemente invalidanti. L'invalidità causata da queste malattie croniche a grandissima diffusione è un fattore che contribuisce a peggiorare le condizioni di vita di queste sfortunate popolazioni. Poiché le *"Neglected Tropical Diseases"* non sono attualmente tra gli obiettivi prioritari della GAVI, altri consorzi internazionali coordinati dall'OMS stanno lavorando alla messa a punto dei nuovi vaccini contro queste malattie, impresa non facile per la complessità

Riquadro 7. Alcune tra le più diffuse "Neglected Tropical Diseases"

- L'infestazione da *Anchilostoma* che colpisce oltre 440 milioni di persone;
- La *Schistosomiasi*, che colpisce oltre 250 milioni di persone;
- La *Leishmaniosi*, che colpisce oltre 10 milioni di persone;
- La *Filariosi*, che colpisce oltre 36 milioni di persone;
- La *Tripanosomiasi*, che colpisce (uccide?!) oltre 37 000 persone.

dei cicli riproduttivi dei parassiti e per l'andamento cronico della malattia da prevenire o combattere. L'efficacia di vaccini contro lo Schistosoma, contro l'Anchilostoma e contro la Leishmania è già in via di sperimentazione in studi sugli esseri umani.

4d. L'importanza dell'ultimo miglio.

Raggiungere fino all'ultima casa del villaggio più lontano con i vaccini è fondamentale per la salute globale. Oggi, anche grazie al cambiamento dello scenario produttivo, c'è una maggiore disponibilità di vaccini nelle nazioni più povere del mondo. Numerose iniziative di salute globale stanno rendendo possibile fronteggiare gli impegni finanziari richiesti sia per produrre vaccini noti fuori brevetto, sia per sviluppare vaccini nuovi, come quello per il meningococco di tipo B.

Le sfide per il futuro, quindi, sono chiare e richiedono di:

- superare le diffidenze sull'importanza e la sicurezza della vaccinazione per la prevenzione e l'eradicazione di malattie fatali, grazie a una maggiore informazione diffusa anche nella classe medica;
- continuare gli studi e gli investimenti per lo sviluppo di nuovi vaccini, come quello contro la diarrea da salmonella che, pur già disponibile, non protegge da una successiva infezione perché, per ora, non conferisce una *memoria immunitaria*;
- imparare a far arrivare i vaccini a tutta la popolazione fino all'ultimo villaggio delle aree più sfortunate del mondo.

La posta in palio è la salute globale. Che passa inevitabilmente dai vaccini.

4e. Primo obiettivo globale: ridurre la mortalità infantile.

Infezioni respiratorie, diarrea, malaria, polmonite, tetano neonatale sono le malattie di cui muoiono ogni anno milioni di bambini nelle nazioni più povere del mondo, seppur in via di sviluppo. Povertà e malnutrizione insieme a difficoltà di accesso alle cure, rendono letali malattie per lo più prevenibili con i vaccini: in queste nazioni, per esempio, di polmonite da pneumococco muoiono circa 800.000 persone all'anno, mentre diarrea e le infezioni intestinali, ovvero malattie per noi banali e curabili, costituiscono una vera e propria emergenza sanitaria.

Nel Sud del mondo dove le condizioni igieniche sono più precarie ed è più difficile accedere alla terapia di reidratazione e alle altre cure mediche, secondo l'OMS almeno 600.000 bambini muoiono ogni anno di diarrea causata da rotavirus, cioè la forma grave di gastroenterite virale che colpisce i piccoli sotto i 5 anni; senza dimenticare che la salmonellosi, infezione intestinale causata dal batterio della salmonella, provoca 400-600.000 morti ogni anno, per la stragrande maggioranza bambini.

Dal 1990 al 2010 sono stati compiuti progressi sostanziali per la diminuzione della mortalità infantile in tutto il mondo: se nel 1990 il numero di decessi di bambini al di sotto dei 5 anni di età era di 12 milioni, nel 2000 è sceso a 9,6 milioni e nel 2010 a 7,6 milioni (*Ministero della Salute, 2016*). Che cosa ha reso possibile questo andamento positivo nella riduzione della mortalità infantile?

Per quanto non ancora sufficiente, un ruolo importante ha avuto la diffusione delle vaccinazioni, in particolare contro difterite, tetano, pertosse (il vaccino DTP), considerato come il livello minimo fondamentale per tutti i bambini, e contro il morbillo (sulla diffusione mondiale di questi vaccini vedi anche **6. Conclusione**). Il vaccino contro il morbillo, in particolare, ha una duplice azione nell'aiutare a

ridurre la mortalità al di sotto dei cinque anni di età: da un lato previene e dunque riduce l'incidenza del morbillo, mentre dall'altro previene le co-infezioni responsabili di complicazioni e perfino morte, soprattutto nei bambini malnutriti (*Simons et al, 2012*).

Il sogno di vaccinare tutti i bambini delle nazioni più povere si sta trasformando in realtà. Il bilancio dei risultati ottenuti dopo i primi dieci anni di attività della GAVI indica più di 4 miliardi di euro distribuiti, 250 milioni di bambini vaccinati per le diverse malattie in 70 Paesi in via di sviluppo, 5,4 milioni di vite salvate, bambini sottratti a malattie quali difterite, pertosse, epatite B, *Haemophilus Influenzae* di tipo B (HIB), morbillo, meningite, febbre gialla, tetano e poliomielite (*Clemens et al, 2010*).

4f. Perché la salute globale passa dalle donne?

Per motivi di tipo biologico e per motivi sociali, l'80% del carico di sofferenza e malattia grava sulle donne. La gestione della malattia in una donna giovane in età fertile mette in luce problemi quali l'importanza di garantirle la possibilità di avere figli e di controllare gli effetti della gravidanza e della post-gravidanza sulla malattia stessa. Da queste riflessioni risulta evidente l'importanza di sostenere studi nella ricerca e nella medicina che si facciano carico delle differenze di genere e dei problemi legati al sesso, e comprendano da una parte la presenza di organi come ghiandole mammarie, utero e ovaie che sono potenziali bersagli di molte malattie e tumori, dall'altra la gravidanza, un momento critico di grande fragilità per la salute sia della mamma sia del nascituro. Ma è anche il caso delle malattie autoimmuni, in particolare lupus e artrite reumatoide che colpiscono le donne con una frequenza di circa nove volte superiore agli uomini. Sebbene non sia ancora chiaro il motivo per cui il sistema immunitario femminile è più incline ad auto-aggregarsi, sembrerebbe verosimile immaginare che la donna abbia meccanismi più sofisticati di regolazione dell'immunità per permetterle di portare in grembo, durante la gravidanza, un essere vivente diverso da se stessa senza "rigettarlo".

Oltre alle motivazioni di tipo biologico, anche fattori sociali quali discriminazione, minore attenzione e accesso alle cure mediche, in molte parti del mondo pesano sulla prevalenza del carico di malattia sulle donne. Ad esempio, nei Paesi più poveri le femmine vengono vaccinate meno dei maschi, ad eccezione di quelle etnie che credono, falsamente, che i vaccini possano compromettere la potenza sessuale dei maschi. Inoltre, pratiche ad alto rischio per la salute come l'infibulazione, cioè la mutilazione genitale, sono per le bambine e le donne motivo di sofferenze sotto tutti i punti di vista. In molte comunità la malattia della donna produce anche gravi effetti negativi sulla cura dei bambini e dei familiari.

Per la prima volta, la salute della donna dispone però di uno strumento fondamentale, il vaccino anti-HPV, la cui introduzione, da qualche anno a questa parte, ha rappresentato una svolta epocale nella vita delle giovani donne dell' Africa sub-sahariana, per le quali il cancro della cervice costituisce la prima causa di morte. Purtroppo, nelle nazioni più povere, dove sarebbe essenziale, il vaccino anti-HPV non è ancora presente come e quanto sarebbe necessario mentre dove è più disponibile, come nel nostro Paese, la risposta delle giovani donne non è stata massiccia come ci si aspettava (vedi anche quanto discusso a proposito della resistenza verso questa vaccinazione al punto **3c1b**, *Il carcinoma della cervice dell'utero*).

4g. La meningite, un problema globale.

L'incidenza di meningite costituisce un vero dramma nei Paesi africani della cosiddetta "Fascia della meningite" ("Meningitidis belt"), ma anche su questo fronte si sono fatti grandi passi in avanti grazie all'accoppiata vincente immunologia-solidarietà (Maurice, 2015). Il Meningitis Vaccine Project, ha portato allo sviluppo di un vaccino coniugato che induce e mantiene elevato il titolo di anticorpi contro il meningococco di tipo A, responsabile per circa l'80% dei casi nella "Fascia della meningite". La tecnologia necessaria per lo sviluppo di questo particolare vaccino è stata concessa dall'NIH, un'istituzione del governo degli Stati Uniti, al Serum Institute of India (NIH, 2014). Grazie alla collaborazione internazionale dell'OMS e della GAVI questo vaccino è stato messo in commercio nelle nazioni più povere del mondo a un costo compatibile con la vaccinazione di massa (55 centesimi di euro, mentre i vaccini coniugati sono di norma più costosi).

I dati epidemiologici degli ultimi 5 anni indicano che il vaccino, introdotto nel 2010, ha praticamente eliminato le epidemie del ceppo A in 15 nazioni africane, liberando 300 milioni di persone da un vero e proprio incubo (vedi Riquadro 8). Questo risultato è di tutto rispetto anche se non risolutivo, perché le nazioni della fascia della meningite sono più di 15 (cioè 26), le persone a rischio sono circa 700 milioni e altri ceppi di meningococco quali il C, Y, W sono in agguato.

In Australia, ad esempio, la scomparsa della meningite di tipo C, resa possibile dalla vaccinazione contro questo ceppo, non ha però migliorato la situazione per quanto riguarda il meningococco di tipo B che, a causa della diversa struttura della parete del microbo, non è aggredibile con le strategie già utilizzate per altri ceppi. La rivoluzione scientifica e tecnologica della "reverse vaccinology" (vedi anche 2b4. La "reverse vaccinology") ha permesso di realizzare un vaccino efficace, innovativo, partendo dal genoma del meningococco di tipo B. Non estranea alla rapida approvazione di questo vaccino negli Stati Uniti è stata la ripetuta comparsa di piccole epidemie di meningite di tipo B a Santa Barbara, in California e poi in una delle Università più prestigiose del Paese, Princeton. In un certo senso, il controllo e l'eliminazione di questa malattia nel mondo dipende dall'Italia: Siena è oggi l'unico sito al mondo in grado di produrre la completa gamma di vaccini contro la meningite. Un motivo di orgoglio per noi italiani.

Riquadro 8. L'epidemia di meningite del 2015 in Africa.



Nella zona della "Fascia della meningite" vivono oltre 300 milioni di persone. In questa zona ogni 5-12 anni si succedono epidemie devastanti, causate dall'infezione del meningococco che si diffonde tramite contagio tra una persona e l'altra.

Nel 2015 un'epidemia di meningite causata dal meningococco C inizia nella Nigeria e nel Niger durante la stagione secca che va da gennaio a giugno. Con le sue notti fredde e i venti che portano polvere, questa è la stagione ideale per lo sviluppo delle infezioni delle vie respiratorie superiori, in particolare legate al meningococco, tanto che a maggio si calcolavano 12.000 casi di meningite e 800 morti, con una scia difficilmente stimabile di disabilità: la meningite è la prima causa di sordità, ad esempio.

I medici di *Medecins Sans Frontieres* erano in prima linea ma i vaccini preparati per l'emergenza dall'OMS non erano sufficienti: mancavano 1,5 milioni di dosi. Grazie alla pressione esercitata dall'UNICEF e dall'OMS sono state prodotte 800.000 dosi extra, 600.000 delle quali prodotte a Cuba e in Brasile (InterHealth, 2015). A quando la prossima emergenza devastante?

4h. Vaccini per le epidemie che potrebbero emergere.

L'epidemia di colera del 2011 a Haiti ha drammaticamente messo in evidenza l'assenza di depositi di vaccini che possano essere utilizzati per controllare l'improvviso diffondersi delle epidemie. L'unico vaccino approvato dall'OMS contro il colera è il Dukoral. Nel 2011 c'erano nel mondo 400.000 dosi di Dukoral, quantità del tutto inadeguata per proteggere una popolazione a rischio di dieci milioni di persone, considerando che sono necessari due o tre richiami per indurre una protezione efficiente (Smith et al, 2011).

Nel 2013, quando scoppiò l'epidemia di Ebola in Sud Africa non c'era nessun vaccino già disponibile. C'era però un vaccino anti-Ebola (ancora a livello sperimentale) il cui sviluppo era stato abbandonato proprio per le scarse prospettive di un ritorno economico. Partendo da questo progetto, in un solo anno e mezzo è stato possibile sviluppare un vaccino efficace e sicuro per uso umano (Butler, 2017).

Durante l'infuriare di un'epidemia, come quelle di meningite, colera, SARS, Ebola o Zika si discute su come il mondo debba essere meglio preparato per combattere le future epidemie, ma con la caduta della fase più critica la stampa e la televisione dimenticano la "notizia". Gli scienziati, invece, hanno liste di microbi che potrebbero dare origine a epidemie spaventose e questo ha convinto il World Economy Forum a Davos, il 18 gennaio del 2017 a lanciare la *Coalition for Epidemic Preparedness Innovations* (CEPI) con lo scopo di favorire lo sviluppo e lo stoccaggio di vaccini contro quei microbi che potrebbero causare nuove spaventose epidemie: una quantità notevole di fondi è stata versata dalla Bill & Melinda Gates Foundation, dal Wellcome Trust e dai governi della Norvegia, Germania e Giappone (Nature Editorial, 2017 a). Le principali multinazionali del farmaco hanno annunciato di essere intenzionate a collaborare a quest'iniziativa anche se non hanno ancora specificato come. Uno degli obiettivi prioritari della CEPI è favorire lo sviluppo di vaccini (almeno due vaccini differenti) contro il Nipah virus, contro i virus che causano la Middle East Respiratory Syndrome (MERS) e contro quelli della febbre di Lassa (Butler, 2017).

5. MOVIMENTI D'OPINIONE CONTRO I VACCINI: PERCHÉ?

Già nel settecento la diffusione in Europa della pratica della variolizzazione aveva suscitato numerose reazioni contrarie di alto impatto emotivo. In una domenica del 1722 il Reverendo Edmund Massey pronunciò nella chiesa di Saint Andrew's Holborn a Londra il "*Sermon against the dangerous and sinful practice of inoculation*", sermone che stampato e diffuso in Inghilterra e Nord America accese infuocate reazioni contrarie alla vaccinazione (Massey, 2010).

La cronaca delle epidemie di vaiolo che si succedettero nella città di Boston, Massachusetts dal 1720 al 1770 mette in evidenza come sia l'opinione pubblica sia le varie autorità ondeggiassero, nel giro di poco tempo, tra il rifiuto e la proibizione della variolizzazione e il ricorrere disperato a questa pratica di fronte all'avanzare rampante delle epidemie (Blake, 1959). La variolizzazione di massa com'era praticata nel 1700 era una pratica pericolosa, non standardizzata, somministrata in condizioni igieniche primitive e comunque associata a un'alta incidenza di effetti collaterali. Nonostante tutto ciò, da subito, come diligentemente riporta Benjamin Franklin, l'effetto protettivo di questa primitiva vaccinazione antivaiolosa risulta ben evidente quando la mortalità da vaiolo viene valutata paragonando i gruppi di cittadini che si erano sottoposti alla variolizzazione o che l'avevano rifiutata (Blake, 1959).

Il motivo principale delle reazioni contro la variolizzazione, e più in generale contro la vaccinazione anti-vaiolosa era di tipo religioso/naturalistico: le epidemie di vaiolo erano interpretate come eventi naturali voluti da Dio e, quindi, bisognava lasciare a Lui decidere chi dovesse morire e chi potesse sopravvivere. La vaccinazione appariva come un *“a rebellion attempt to take Good’s work out of His hand”* mentre l’epidemia veniva vista come un’occasione per pentirsi dei propri peccati e per riconsiderare la propria vita (Massey, 2010). A questi argomenti, si associavano le proteste dei medici che consideravano la variolizzazione estranea alla cultura medica di allora, una pratica priva di basi scientifiche, importata da Paesi di cultura diversa, diffusa sfruttando l’ignoranza credulona della popolazione e pericolosa sia per chi si sottoponeva a essa sia per chi la rifiutava (Blake, 1959).

Parallelamente al successivo diffondersi della vaccinazione antivaiolosa e alla messa a punto dei vaccini moderni, vari movimenti di reazione contro i vaccini sono fioriti nel mondo occidentale. Fino al secolo scorso questi movimenti sono stati minoritari e la copertura vaccinale ha continuato a crescere. Attualmente assistiamo invece a un’inversione di tendenza e a un calo di copertura, di cui è importante cercare di comprendere le cause. In Italia la percentuale di bambini vaccinati, stabile o in leggero aumento fino al 2012, è in leggero calo per le vaccinazioni cosiddette *“obbligatorie”* (poliomielite, difterite, tetano, epatite B), che peraltro restano ancora intorno al 95% (limite per l’*immunità di comunità*), mentre presenta un calo molto più rilevante per le vaccinazioni cosiddette *“raccomandate”*: la percentuale di bambini vaccinati per morbillo, rosolia, parotite (MPR) è passata dal 90,3 % del 2013 all’86,6 % del 2014 (ISS, 2017).

L’introduzione di nuove tecnologie e nuove pratiche mediche non raramente suscita diffidenza e rifiuto. Tuttavia può apparire singolare che l’opposizione ai vaccini costituisca un movimento d’opinione così diffuso, così persistente e così capace di permeare larghi strati della popolazione. Relativamente alla maggior parte delle pratiche mediche comunemente accettate, i vaccini costano poco, sono semplici da somministrare, spesso sono molto efficaci e sono associati a rari effetti collaterali. Perché, dunque, questa persistente e diffusa opposizione?

L’opposizione ai vaccini è suscitata dalle caratteristiche intrinseche alla pratica di vaccinazione:

- la vaccinazione è un tipico atto di medicina preventiva, cioè qualcosa che viene somministrato a una persona che sta bene per prevenire un ipotetico rischio di contagio;
- la vaccinazione, come ogni atto umano, comporta un rischio e suscita un certo disagio. Rischio e disagio che un’alterata percezione del rapporto rischio/beneficio possono far percepire come inaccettabili;
- la vaccinazione è un atto individuale che acquisisce particolare valore protettivo quando diventa un atto collettivo, cioè quando una larga maggioranza della popolazione (tra l’85 e il 95%) è vaccinata (*immunità di comunità*);
- affinché una particolare vaccinazione sia somministrata alla maggior parte della popolazione è necessario emanare leggi o regolamenti che obblighino o invitino a farsi vaccinare. Ciò suscita rifiuti legati alla sensazione di perdita della libertà individuale conquistata dai cittadini a causa di un’eccessiva e inutile intrusione del pubblico nella sfera privata;
- per vaccinarsi o più ancora per vaccinare gli infanti e i bambini è necessario affrontare con una certa periodicità piccoli ma significativi disagi nella routine della vita quotidiana (permessi sul

lavoro, recarsi dove e quando il vaccino viene somministrato, attese, affrontare la reazione al vaccino...);

- in genere, poi, il fatto che i vaccini siano poco costosi o gratuiti e di comune reperibilità ne riduce il valore percepito.

L'attuale diffusione dell'opposizione verso la vaccinazione è il risultato di complessi e assai sfaccettati cambiamenti culturali, mutamenti del concetto di autorità, del rapporto medico e paziente e del facile accesso a notizie diffuse in rete (*Grignolio 2016; Burioni, 2017a,b*). E' da notare, però, che gli stessi argomenti contro la variolizzazione e contro la vaccinazione anti-vaiolosa che erano stati alla base dell'infuocato dibattito settecentesco continuano a serpeggiare tra i motivi dell'attuale opposizione ai vaccini, pur assumendo accenti e intensità differenti. Le ragioni principali che stanno portando alla riduzione della copertura vaccinale nelle popolazioni del mondo occidentale possono essere aggregate in alcuni insiemi.

5a. L'alterata percezione del rapporto rischio/beneficio.

Nelle nazioni industrializzate si è progressivamente dimenticato cosa significhi veder morire di tetano neonatale un bambino perché il parto avviene in condizioni non igieniche, per esempio quando vengono usati strumenti non sterilizzati per tagliare il cordone ombelicale. Solo i medici di una certa età ricordano le morti per croup difterico, cioè le lesioni causate dal bacillo della difterite alla laringe, che rendono difficoltosa la respirazione fino a impedirla. La generazione più recente di genitori non ha neanche più alcuna esperienza della poliomielite e molti non conoscono le conseguenze di patologie di malattie che negli ultimi anni sono quasi scomparse come la pertosse, il morbillo e la parotite epidemica (*Giovanetti e Gangemi, 2016*). La drastica riduzione delle malattie infettive nelle nazioni occidentali, in gran parte dovuta all'efficacia delle vaccinazioni di massa, ha fatto impallidire la percezione dell'importanza della vaccinazione e diminuire il coinvolgimento delle popolazioni nei programmi di vaccinazione.

Se da una parte i vaccini sono vittime della loro efficacia, dall'altra è comune che venga drammatizzato qualsiasi disturbo più o meno correlabile con la vaccinazione. Al contrario si tende ad accettare come sfortunati eventi naturali le non rare complicanze delle malattie infettive. Comuni distorsioni nella percezione del rischio portano a dare maggior importanza agli eventi pericolosi osservati direttamente o raccontati (ad esempio racconto di un bambino che sta male dopo una vaccinazione) rispetto ai dati tecnici (per esempio la lettura dei dati sull'incidenza dei rischi associati alle vaccinazioni). Si dà anche maggior importanza ai rischi creati dagli esseri umani (ad esempio danno causato dai vaccini) rispetto a quelli causati da eventi naturali (diffusione di una malattia infettiva e la sua pericolosità) (*Khan, 2013; Grignolio 2016*).

5b. La convinzione dell'inefficacia dei vaccini e i timori sulla loro pericolosità.

Nei movimenti di opposizione ai vaccini è diffusa la convinzione che i vaccini siano inefficaci: le malattie infettive sono scomparse non per la diffusione dei vaccini, ma per miglioramento della nutrizione, delle condizioni di vita, dell'igiene, ecc. I pericoli che più spesso vengono associati alle vaccinazioni sono:

- l'autismo indotto;

- la tossicità degli adiuvanti e conservanti;
- l'indebolimento del sistema immunitario causato dal gran numero di vaccini oggi offerti.

Per una puntuale e documentata confutazione di ciascuno di questi argomenti si rimanda a *Rappuoli e Vozza (2013)*; *Grignolio (2016)*; *Mantovani (2016)*; *Burioni (2017)*. Le vaccinazioni si possono paragonare a piccole esercitazioni che conferiscono al sistema immunitario la straordinaria capacità di combattere l'invasione di quel particolare microbo. Esercitazioni sempre estremamente limitate rispetto alla complessa e totale guerra che il sistema immunitario combatte contro qualsiasi malattia infettiva, dal morbillo all'influenza per non parlare delle malattie con esito ancora più grave. A diffondere la paura verso queste piccole esercitazioni contribuisce il fatto che la segnalazione di eventi negativi più o meno correlati con la vaccinazione ha un elevato impatto mediatico e suscita una forte impressione, cosa che invece non suscitano i risultati, più o meno tardivi, delle successive verifiche istituzionali. Certamente ci sono rischi associati alle vaccinazioni, ma la loro reale incidenza è molto bassa. Al contrario, la storia dei movimenti d'opinione contro la vaccinazione è costellata di segnalazioni sulle connessioni tra vaccinazione ed eventi negativi o gravi effetti

collaterali, segnalazioni che rimangono nell'immaginario collettivo anche quando le connessioni causali con il vaccino vengono dimostrate non vere. Una volta che emozioni come paura e sospetto si sono insinuati, essi si propagano epidemicamente coi rapporti personali (*Christakis e Fowler, 2009*).

Negli ultimi cento e cinquant'anni si sono susseguite continue ondate di paure collettive innescate da segnalazioni di complicazioni ed effetti collaterali causati da particolari vaccini, fobie alimentate da documentari televisivi, articoli di quotidiani e azioni legali intentate da associazioni della società civile verso i fabbricanti dei vaccini. Particolarmente dannoso è il caso dello screditato studio di A. Wakefield sulla relazione tra la vaccinazione e l'insorgenza dell'autismo.

Di volta in volta i governi e le autorità sanitarie delle varie nazioni hanno risposto con l'istituzione di commissioni d'indagine che, con maggiore o minore rapidità ed efficacia comunicativa, hanno fornito risposte rassicuranti, mettendo in evidenza l'inconsistenza del nesso causale tra vaccinazione ed evento avverso. Per autorevoli che siano queste valutazioni e per evidenti che siano i dati forniti dalle

Riquadro 9. La vaccinazione contro morbillo, parotite e rosolia (MPR) e l'insorgenza dell'autismo.

Nel 1998 Andrew Wakefield, un medico britannico ha pubblicato su *Lancet*, una prestigiosa rivista britannica, uno studio epidemiologico su una possibile relazione tra la vaccinazione MPR e l'insorgenza dell'autismo. Successivamente i dati e le conclusioni dello studio di Wakefield sono stati dimostrati falsi e lo studio è stato smentito ripetutamente oltre che ritirato dalla rivista che lo aveva pubblicato (*The Editors of the Lancet, 2010*). Inoltre sull'integrità di Wakefield, sono stati sollevati dubbi gravissimi che hanno portato alla sua espulsione dall'ordine dei medici del suo Paese.

L'autismo, le cui cause non sono ancora del tutto note, ha origine prima della nascita anche se, per sfortunata coincidenza, i suoi sintomi iniziano a manifestarsi nei primi anni di vita, proprio nel periodo in cui viene somministrato il vaccino MPR.

Recentemente, però, Wakefield ha collaborato anche al controverso film documentario "*VAXXED From cover-up to catastrophe*", in italiano "*Il film che non vogliono che tu veda*" che racconta le presunte macchinazioni canaglia messe in atto per nascondere questa relazione (*VAXXED, 2016*). Questo film, molto controverso sta continuando a suscitare forti emozioni e intense polemiche.

Con il massimo rispetto e comprensione per i genitori turbati dagli ipotetici effetti collaterali della vaccinazione contro MPR è bene ribadire che non ci sono evidenze di relazione fra vaccini e autismo. Si tratta di leggende metropolitane da contrastare con forza perché, facendo percepire i vaccini come pericolosi, creano un grave rischio sia per i bambini sia per la salute globale.

commissioni di controllo, sembra pressoché impossibile rimuovere il sospetto che queste smentite ufficiali siano il frutto di manipolazioni interessate e di complotti globali (Grignolio, 2016; Burioni, 2017a).

5c. La lotta contro gli interessi canaglia delle multinazionali del farmaco.

Numerose ipotesi, teorizzazioni e congetture attribuiscono la causa prima degli eventi umani a complotti. Tali teorie vengono spesso elaborate in occasioni di eventi che suscitano forte impressione nell'opinione pubblica anche per effetto della loro ampia diffusione da parte dei mass media (*Teorie del complotto*, 2017). Il sospetto che le pratiche della vaccinazione e della vaccinazione di massa siano il risultato di complotti internazionali corre frequentemente in rete e serpeggia nelle istanze di alcuni movimenti politici (Mieli, 2016; Battista, 2016).

Una forma particolare della teoria della cospirazione è quella per cui le imprese produttrici di vaccini corrompono medici, operatori sanitari e governi per diffondere la vaccinazione nascondendone la pericolosità (vedi *Riquadro 9*). L'informazione televisiva e dei giornali a favore dei vaccini sarebbe stimolata dai finanziamenti, più o meno occulti, delle ditte produttrici dei vaccini. Scandali e corruzione legati al commercio dei vaccini, alla loro somministrazione da parte degli operatori sanitari, ed alla loro conservazione sono stati evidenziati dai media e dalle autorità giudiziarie, ma non più che in altri campi (Grignolio, 2016).

I prezzi dei vari vaccini sono differenti secondo il reddito delle nazioni cui vengono venduti nell'ottica di favorire le nazioni più povere, dal momento che il ricavo ottenuto nelle nazioni ricche dovrebbe coprire parte del costo del vaccino in quelle povere. Le politiche applicate al costo dei vaccini e l'oligopolio dei produttori non a caso sono spesso oggetto d'indagini governative e di continui attacchi polemici da parte dei movimenti anti-vaccinazione. Rilevazioni finanziarie indicano che in questo periodo il mercato dei vaccini è in forte espansione e che c'è un profitto legato alla loro commercializzazione. Tuttavia, la spesa per i vaccini è solo il 2-3% della spesa mondiale per i farmaci.

Inoltre, come ben illustrato nell'Allegato 1 del PPN 2017-2019 il costo che hanno per il Servizio

**Tabella I. I costi dei vaccini e delle cure:
Epatite B e C**

Vaccino	Terapia ⁰
Anti HBV: 32,62 € ⁺	Epatite B: 3.000-3.500 €/anno
Anti HBV 16,31 € [§]	Epatite C: 15.000-20.000 €/ci

⁺ Farmacie territoriali;

[§] Farmacie Ospedaliere;

⁰ Considerando solo il costo dei farmaci

Tabella II. Costi* sequelae infezioni virus epatite

Costo annuo Cirrosi F0-F3	522 €
Costo annuo Cirrosi F4	1.512 €
Costo annuo Cirrosi scompensata	6.350 €
Costo annuo dell'Epatite cronica C	12.744 €
Costo Trapianto (una tantum)	90.986 €
Costo dell'anno Post-Trapianto	17.612 €

*Esclusi i trattamenti eradicanti

Scalone (2015); Cortesi (2014), Cortesi et al (2015); Ciaccio

Contro l'Epatite C non c'è un vaccino ma solo farmaci. Il dato viene mostrato per confronto con l'Epatite B e vuole indicare il risparmio che può derivare dall'introduzione di un vaccino efficace. Anche nell'Allegato 1 del Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2017-2019 è riportato quanto costa al Servizio Sanitario Nazionale ogni caso di malattia insorta per mancata vaccinazione. Sono anche riportati gli ingenti risparmi annui, nell'ordine di decine di milioni di euro, dovuti ai casi di malattia evitati grazie alla vaccinazione (*Piano Prevenzione Vaccinale 2017-2019*, 2017).

Sanitario Nazionale i farmaci e i trattamenti necessari per la terapia delle malattie, anche di quelle ritenute più leggere, possono essere assai superiori al costo del vaccino per la prevenzione di quella malattia (*Piano Prevenzione Vaccinale 2017-2019*). Ai costi dei farmaci per la cura delle malattie insorte per mancata vaccinazione si dovrebbe aggiungere il costo globale della malattia, con le sue implicazioni socio-economiche e di sofferenza personale.

5d. Il rispetto della natura.

Già nelle reazioni settecentesche la variolizzazione e la vaccinazione antivaiole apparivano come intollerabili interferenze tecnologiche con il volere di Dio e l'ordine della natura. Anche oggi una concezione della natura vista come un ordine buono non può che considerare i vaccini come un'inaccettabile interferenza (*Grignolio, 2016*). Se una malattia infettiva non è più vista come un'occasione di pentimento e redenzione, può essere invece considerata un'occasione naturale per interrompere la routine giornaliera, uno stimolo alla maturazione individuale, un diverso stato del corpo, e un modo naturale per rafforzare le difese immunitarie. Comunque le malattie infettive si possono evitare semplicemente vivendo in modo più naturale, con una migliore alimentazione e adottando migliori stili di vita. Queste teorie sono anche comuni a quanti seguono le terapie alternative. In effetti, il 50% dei genitori che rifiutano le vaccinazioni segue le teorie omeopatiche.

5e. La difesa della libertà individuale contro l'atteggiamento paternalistico e dispotico delle istituzioni.

La contrapposizione tra la libertà individuale e tutela del bene comune, rappresentato in modo emblematico dall'Antigone di Sofocle nel 442 a.C., è uno dei punti nodali della cultura occidentale. Se il contratto sociale non è condiviso, fino a che punto si deve (o si può) tollerare la libertà di rigettarlo? Per quanto riguarda le vaccinazioni, le diverse autorità nazionali e regionali hanno assunto nel tempo atteggiamenti diversi: dallo scontro (*Mello et al, 2015*), alla capacità di aggirarlo riuscendo a limitare il rifiuto del vaccino a una minoranza di persone, minoranza che, grazie all'*immunità di comunità*, risulti tollerabile (*Salmon e Omer, 2006; Grignolio 2016*). La tradizione utilitaristica suggerisce che la libertà individuale di rifiutare la vaccinazione vada rispettata fino a quando:

- questa scelta non metta in serio rischio il benessere della comunità;
- la decisione di non vaccinarsi (o di non vaccinare un figlio) sia basata su una vera convinzione e non sia solo frutto di sciattezza di comportamento;
- si tengano costantemente in considerazione le più recenti e più autorevoli conclusioni della ricerca scientifica (*Salmon e Omer, 2006*).

Nella polemica contro i vaccini questi differenti motivi di reazione vengono comunemente interconnessi con argomentazioni che sfumano da uno all'altro. Come tipico dei movimenti che si contrappongono contro il potere, la sindrome delle minoranze porta ad argomentare e diffondere le ragioni della paura e dell'obiezione con un entusiasmo militante che contrasta con la pacata e documentata risposta delle istituzioni e degli esperti (per esempio vedi *Vaccine Safety Net, 2017*). Un'interessante eccezione è il diretto libro di R. Burioni sull'importanza dei vaccini (*Burioni, 2017a*).

5f. La lotta contro i vaccini al tempo di Internet.

I gruppi contrari alla vaccinazione, che erano relegati in nicchie a causa della difficoltà di contatti col grande pubblico e della difficoltà di diffondere le loro pubblicazioni, con la rete (world-wide web, blog, network, ecc.) hanno trovato un modo molto efficace per diffondere le loro idee. In rete la discussione sui vaccini è particolarmente frequente negli Stati Uniti, Inghilterra, Canada e Australia, mentre lo è meno nei Paesi europei. Però, mentre nel primo gruppo di Paesi i messaggi (“post”) ed i siti sono prevalentemente a favore dei vaccini, nei Paesi europei avviene l’opposto (Bello-Orgaz et al, 2017) e il dibattito si polarizza pressoché solo su posizioni estremiste (Grignolio, 2016; Burioni 2017b). In Italia i siti anti-vaccinazione sono più numerosi dei siti favorevoli alla vaccinazione (67% contro 27%), mentre solo una piccola percentuale ospita entrambe le posizioni (Poscia et al., 2012).

Su Facebook il gruppo nazionale Coordinamento del Movimento Italiano per la Libertà di Vaccinazione (COMILVA, 2017), uno dei più attivi gruppi anti-vaccino, ha oltre 18.000 membri e riceve in media più di cento “post” al giorno, contenenti informazioni, notizie, commenti, annunci di eventi, testimonianze e petizioni contro i vaccini (vedi Riquadro 10) (Bellone, 2014).

Riquadro 10. In ordine di frequenza le cornici narrative più comuni dei “post” contro i vaccini sul sito COMILVA:

- Gli effetti negativi dei vaccini sulla salute
- La disinformazione della gente sugli effetti negativi dei vaccini
- I complotti associati alle vaccinazioni
- L’inefficacia dei vaccini
- La lotta per la libertà di scelta sulle vaccinazioni
- Il risarcimento dei danni causati dai vaccini
- La difficoltà di fronteggiare la pressione psicologica esercitata dai medici, parenti e amici a proposito della decisione di non vaccinare
- Lo scontro polemico con chi è favorevole alla vaccinazione

5g. Tradizione, politica e religione contro i vaccini.

Mentre nelle nazioni occidentali i movimenti d’opinione contro la vaccinazione sono in genere numerosi, in quelle a regime comunista la concezione sociale dello stato ne ha sopito la diffusione.

In Africa, invece, i temi dei movimenti che si oppongono alla vaccinazione presentano forti analogie con quelli delle reazioni settecentesche contro la variolizzazione e la vaccinazione anti-vaiolosa, ma fortemente coniugati in senso anti-occidentale. I movimenti di ribellione, spesso anche violenti, vedono la vaccinazione come l’intrusione di una pratica medica e di una concezione della vita estranei alle tradizionali culture africane, una nuova forma di violenza culturale, eco dell’oppressione coloniale. Numerosi sono i casi di operatori sanitari che si sono trovati in grande difficoltà per la reazione contro i vaccini. Nel 2004 otto operatori sanitari coinvolti in un programma di vaccinazione sono stati trucidati in Guinea (Pearson-Patel, 2015). In Nigeria, la più popolata nazione africana, all’iniziale resistenza dei capi religiosi si sono successivamente associate le autorità civili. Ancora più drammatici sono gli attentati ai centri di vaccinazione e l’uccisione di numerosi operatori sanitari impegnati in campagne di vaccinazione anti-poliomielite sponsorizzate dall’UNICEF e dall’OMS dal 2012 in avanti da parte dei Talebani in Afghanistan e Pakistan. Oltre agli atti violenti, i Talebani diffondono nella popolazione la credenza che la vaccinazione anti-poliomielite non sia altro che un complotto degli Stati Uniti per rendere impotenti i maschi e infertili le donne delle popolazioni islamiche.

In risposta a questi ostacoli nel proseguire i programmi di vaccinazione, con crudele puntualità la poliomielite è ricomparsa endemicamente tra i più di 100.000 bambini non vaccinati che vivono nelle aree di confine tra l’Afghanistan e il Pakistan diffondendosi di nuovo fino in Siria (Vaccine controversies, 2017). Nonostante le spaventose difficoltà, l’UNICEF e l’OMS stanno persistendo con i loro programmi di

vaccinazione, cercando di associare i programmi di vaccinazione con un'opera di persuasione della popolazione (*The Guardian, 2016*).

L'opposizione ai vaccini costituisce quindi un problema reale e complesso che persisterà per molto tempo, se non diventerà ancora più acuto. L'opposizione ai vaccini permea fasce diverse della popolazione mondiale e, spesso, è più diffusa tra le classi a reddito più elevato, dove è più forte il desiderio di difendere l'indipendenza decisionale rispetto a norme e obblighi sociali, e che peraltro hanno una maggiore influenza sociale. Nelle società affluenti del mondo occidentale numerose personalità, vari movimenti politici e alcuni medici esprimono dubbi o pareri contrari alla vaccinazione (*Mieli, 2016; Battista, 2016, Nature editorial, 2017 b*). D'altro canto, l'esperienza attuale e la storia delle settecentesche epidemie di vaiolo a Boston insegnano che quando il pericolo di una epidemia viene realmente percepito dalla popolazione, le obiezioni alla vaccinazione scompaiono come neve al sole, sostituite dall'affannosa corsa al vaccino che diventa tanto più richiesto quanto più difficile da reperire, nella speranza che non sia troppo tardi.

La difficoltà di fare accettare le incontestabili evidenze epidemiologiche del rapporto rischio/beneficio connesso con le vaccinazioni dovrebbe essere attentamente considerata per attuare politiche d'informazione più capaci di permeare tutte le classi sociali, scalfendo o aggirando convinzioni emotivamente radicate. Come spesso accade quando si tratta di decisioni importanti che riguardano le nuove realtà della scienza e della tecnologia, le società democratiche appaiono in difficoltà nel far comprendere quale sia la decisione che meglio contribuisce al benessere sociale (*Kahan, 2013*).

Se da una parte il rifiuto dei vaccini deve essere accettato come una realtà sociale abbastanza diffusa, dall'altra i dati epidemiologici mettono costantemente in evidenza il drammatico costo in sofferenza, malattie e morti generato da questi movimenti: "*Scientists, medics and commentators who have fought vaccine disinformation in the past must take a deep breath and return to the fray*" (*Nature editorial, 2017b*).

6. CONCLUSIONE: Il viaggio dei vaccini tra dati epidemiologici, problemi politici e Internet.

L'OMS ci dice che ogni anno, nel mondo, sono fra i 2 e i 3 milioni i bambini salvati da morte certa dai vaccini. Purtroppo, però, ci sono ancora più di 21 milioni di bambini che non ricevono le vaccinazioni più elementari. Parliamo di 1 bambino su 5!

Il vaccino DTP contro difterite, tetano e pertosse, viene considerato, dal punto di vista della salute globale, come il livello minimo fondamentale di vaccinazione, da estendere a tutti i bambini del mondo. E' efficace, non ha rischi ed ha un costo basso. Attualmente l'84% dei bambini del mondo sono vaccinati con il vaccino DTP, come pure con il vaccino contro il morbillo. Leggermente inferiore (81%) la percentuale di diffusione del vaccino contro l'epatite B. Assai più bassa, invece, la copertura vaccinale per l'*Haemophilus influenzae* (52%), batterio che causa meningite e polmonite, lo pneumococco (25%) e i Rotavirus (meno del 18%), la causa più comune di diarrea grave.

Il nostro Paese è sempre stato all'avanguardia, con una forte tradizione di promozione delle vaccinazioni come misura di salute pubblica. Il recente Piano Nazionale Vaccini è basato su solide evidenze scientifiche. Tuttavia, la copertura vaccinale negli ultimi anni è purtroppo, lentamente ma

inesorabilmente, peggiorata. Al punto che l'OMS ci ha ammonito con un cartellino giallo: la copertura vaccinale è scesa sotto la soglia di sicurezza per diverse malattie.

Mantenere coperture vaccinali elevate riduce in modo drastico le probabilità di trasmissione dei microbi, proteggendo anche coloro che non possono vaccinarsi, ad esempio perché affetti da immunodeficienze, tumori, malattie croniche: in Italia sono 1.500, ad esempio, i bambini malati di cancro. Le vaccinazioni sono dunque importanti non solo per il singolo che le effettua, ma anche indirettamente per tutta la comunità. Vaccinare contro una determinata malattia un'alta percentuale di persone per un lungo arco di tempo significa impedire al microbo di trasmettersi (vedi anche quanto discusso al punto **3d2**. *Coperture vaccinali e controllo delle malattie prevenibili da vaccini*). È il caso del vaiolo: i nostri figli neppure si vaccinano più contro questo virus, perché le precedenti generazioni l'hanno fatto, fino a far scomparire questo micidiale flagello, che in epoca pre-vaccino mieteva nella sola Europa 700.000 vite l'anno. Il virus è stato ormai eliminato in tutto il mondo. Per questo, dunque, vaccinarsi è anche un atto di solidarietà sociale e responsabilità globale.

La ridotta percezione del rischio spesso rende i genitori restii a vaccinare i propri figli. Ma dove si verifica - ad esempio per guerre - un abbassamento della copertura vaccinale, spesso malattie quasi dimenticate tornano a colpire, con il rischio di diffondersi anche altrove. Ne è testimonianza il recente ritorno della poliomielite in Siria, Afghanistan, Pakistan e Nigeria dove, per situazioni di fragilità sociale, non è possibile raggiungere tutti i bambini con i vaccini. Perfino l'Europa potrebbe rischiare il ritorno della poliomielite se non rafforzerà le politiche di vaccinazione. In altri casi, la causa della scarsa propensione alla vaccinazione è la poca consapevolezza della potenziale gravità di alcune malattie infettive - come il morbillo - e delle loro conseguenze (Roberts, 2015). Oppure, la convinzione che sia meglio per il sistema immunitario contrarre la malattia piuttosto che vaccinarsi: in realtà è vero il contrario, perché le malattie possono causare complicanze gravi mentre i vaccini sono il migliore allenamento per il sistema immunitario.

Negli ultimi anni l'Inghilterra ha dovuto fare i conti con un'epidemia di morbillo che ha causato numerosi morti: stime locali parlano di circa un milione di ragazzi fra i 10 e i 16 anni non vaccinati. Si tratta della generazione su cui ha pesato di più l'assenteismo vaccinale indotto dallo studio, dimostrato del tutto falso, sulla relazione tra vaccinazione e autismo. Nonostante la comunità scientifica internazionale, l'UNICEF e l'OMS abbiano affermato ripetutamente e senza dubbio alcuno la *non pericolosità* dei vaccini, fonti senza una base scientifica continuano a provocare una scarsa propensione delle persone alle vaccinazioni. In Italia, ad esempio, sono ancora poche le ragazze che decidono di vaccinarsi contro il papilloma virus, responsabile del cancro della cervice dell'utero.

Sulla sicurezza dei vaccini a nostra disposizione sono disponibili dati scientifici affidabili: i possibili effetti collaterali sono noti, sono in genere lievi e temporanei, e i benefici superano di gran lunga i possibili rischi. Non utilizzare a dovere i vaccini è perciò un delitto. La sfida che abbiamo davanti è non lasciarci disorientare dalle menzogne che dilagano purtroppo anche grazie ad Internet, e utilizzare i vaccini e anche promuoverne la diffusione, in particolare nei luoghi e per gli strati sociali che più ne hanno bisogno. È un errore gravissimo pensare che non ci sia motivo di vaccinarsi contro malattie prevenibili perché quasi debellate nel nostro Paese. Molti agenti infettivi restano in circolazione in alcune parti del mondo, e la globalizzazione - con i viaggi all'ordine del giorno, i flussi migratori e le sacche di povertà - rende la vaccinazione lo strumento fondamentale per la difesa della salute di tutti.

Il nostro Paese vanta una tradizione straordinaria dal punto di vista dell'invenzione, dello sviluppo e della produzione industriale dei vaccini, oltre che dell'implementazione di sagge politiche vaccinali. Ricordiamo ad esempio il caso della poliomielite. Contro questa malattia, miliardi di persone in tutto il mondo sono state vaccinate grazie alla produzione italiana del vaccino: Albert Bruce Sabin, medico e virologo polacco, concesse infatti il vaccino che aveva messo a punto - e che decise di non brevettare - alla Sclavo di Siena. Questa grande tradizione continua: sia dal punto di vista della produzione, perché l'Italia esporta molti più vaccini di quanti non ne importi, sia dal punto di vista del contributo innovativo. I vaccini coniugati contro il Meningococco di tipo A e di tipo B sono infatti il risultato della ricerca italiana, che oggi guida molti degli sforzi europei nel settore della messa a punto e del trasferimento industriale dei vaccini. Questo patrimonio si colloca nel contesto di una forte ricerca in campo immunologico, epidemiologico e di salute pubblica che caratterizza il nostro Paese. Sono molte le prospettive e sfide che si aprono innanzi a noi per generare vaccini che rispondano ai bisogni di salute globale.

Le due parole chiave sono *ricerca e condivisione*. Per mettere a punto nuovi vaccini, sempre più efficaci è fondamentale capire meglio come funziona il sistema immunitario, dalla *memoria immunitaria* a quella, di più recente scoperta, dell'*immunità innata*. Abbiamo bisogno di nuovi adiuvanti che attivino le difese più adatte, per orientare la risposta immunitaria nella direzione più utile. Abbiamo bisogno di vaccini che fermino i microbi prima che questi penetrino nel nostro corpo, bloccandoli quando entrano in contatto con le mucose.

Un campo del tutto nuovo, attualmente agli inizi, è rappresentato dai vaccini contro le malattie sempre più diffuse perché legate all'aumento dell'aspettativa di vita: tumori, arteriosclerosi, degenerazioni del sistema nervoso. Vaccini dunque di tipo terapeutico che, al momento, non sono utilizzati neppure contro gli agenti infettivi, un approccio innovativo che al momento è ancora una sfida di livello scientifico. Abbiamo le prime prove di principio: questo approccio può funzionare. Certo la strada è ancora lunga, ma se questi studi avranno successo potranno fare da apripista per approcci di tipo vaccinologico ad altre malattie degenerative, oltre che riaprire la strada per l'utilizzo dei vaccini terapeutici anche nelle malattie infettive.

La sfida che, più di tutte, rimane attuale e pressante è quella della *condivisione*. Oggi disponiamo di strumenti straordinari, che consentono di prevenire e arginare flagelli globali: i vaccini di base per i bambini, quello contro l'HPV per la salute femminile, quello contro l'epatite B per prevenire alcune forme di cancro del fegato. Queste armi così efficaci, tuttavia, spesso non sono accessibili nelle nazioni più povere a causa del loro costo. La loro condivisione, dunque, così come quella degli altri strumenti di tutela della salute che svilupperemo in futuro, è fondamentale per ridurre le inique e pericolose disuguaglianze di salute nelle diverse aree del mondo.

REFERENZE.

AIFA: Guida per la valutazione delle reazioni avverse osservabili dopo vaccinazione:

http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Guida_valutazione_reazioni_avverse_osservabili_dopo_vaccinazione_1
(2016)

Anderson R, May RM, Infectious diseases of humans. Dynamics and control, Oxford Univ Press (2013).

- Barocchi M, Black S, Rappuoli R, Multicriteria decision analysis and core values for enhancing vaccine-related decision-making, *Sci Transl Med.* 8:345 (2016)
- Battista P, Dalla Bilderberg ai vaccini, complottismo figlio dei tempi, *Corriere delle Sera* 30 ottobre (2016)
- Behbehani AM, The smallpox story: life and death of an old disease, *Microbiol Rev* 47:455 (1983)
- Bellone M, L'opposizione ai vaccini sul web, fra attivismo e informazione: il caso COMILVA, <http://urania.sissa.it/xmlui/bitstream/handle/1963/34781/Bellone.pdf?sequence=1> (2014)
- Bello-Orgaz G, Hernandez-Castro J, Camacho H, Detecting discussion communities on vaccination in Twitter, *Future Generation Comp Syst* 66:125 (2017)
- Biosynth, <http://biosynthsrl.it/technological-strategies> (2017)
- Blake JB, *Public health in the town of Boston, 1630-1822*, Harvard Univ Press, Cambridge (1959)
- Burioni R, <https://it-it.facebook.com/robertoburioniMD/> (2017b)
- Burioni R, *Il vaccino non è un'opinione*, Mondadori (2017a)
- Butler D, Epic project to stockpile vaccines, *Nature* 541:444 (2017)
- Center for Disease Control and Prevention, Measles: <https://www.cdc.gov/measles/about/complications.html> (2015)
- Centers for Disease Control and Prevention: www.cdc.gov/vaccines (2017)
- Christakis NA, Fowler JH, *Connected*, Black Bay Books, New York (2009)
- Ciacchio A *et al*, Directly acting antivirals combination for elderly patients with chronic hepatitis C: a cost-effectiveness analysis, *Liver Int.* doi: 10.1111/liv.13339 (2016)
- Clemens J *et al*, Ten years of the Global Alliance for Vaccines and Immunization: challenges and progress, *Nature Immunol* 11:1069 (2010)
- Cohen JI, Epstein-Barr virus vaccines, *Clin Translat Immunol* 4:e32 (2015).
- Comilva, www.comilva.org (2017)
- Cortesi PA *et al*, Cost-effectiveness of new direct-acting antivirals to prevent post-liver transplant recurrent hepatitis, *Am J Transplant* 15:1817 (2015 b)
- Cortesi PA *et al*, Management of treatment-naïve chronic hepatitis C genotype 1 patients: a cost-effectiveness analysis of treatment options, *J Viral Hepat* 22:175 (2015 a)
- Cressey D, Treaty to stop biopiracy threatens to delay flu vaccines, *Nature* 542:148 (2017)
- Debrè P, *Louis Pasteur*, The Johns Hopkins University Press, Baltimore (1994)
- Ebisawa I, The encounter of Gaston Ramon (1886-1963) with formalin: A biographical study of a great scientist. *Kitasato Archives of Experimental Medicine* 60:55 (1987)
- Epicentro, <http://www.epicentro.iss.it/problemi/hpv/hpv.asp> (2017 a).

- Epicentro, <http://www.epicentro.iss.it/problemi/morbillo/morbillo.asp> (2017 b)
- FiercePharma: <http://www.fiercepharma.com/special-report/top-5-vaccine-companies-by-revenue-2012> (2012)
- Fisk D, Dr. Jenner of Berkeley, Heinemann, London (1959)
- Fracol M et al, Response to HER-2 pulsed DC1 vaccines is predicted by both HER-2 and estrogen receptor expression in DCIS. *Ann. Surg. Oncol.* 20:3233 (2013)
- GAVI – The Vaccine Alliance: www.gavi.org. (2017)
- Giovanetti F, Gangemi M, La comunicazione efficace e le problematiche medico-legali nelle vaccinazioni, Quaderni acp, www.quaderniacp.it 4 (2016)
- Glenny A, Südmerson HJ, Notes on the immunity to diphtheria toxin, *J Hygiene.*20:179 (1921)
- Grignolio A, Chi ha paura dei vaccini?, Codice edizioni (2016)
- Grizzard FE, The Papers of George Washington, Univ Press of Virginia, vol. 8 (1985)
- Grundy I, Lady Mary Wortley Montagu: Selected Letters, Penguin Books (1997).
- Hamon MA, Quintin J, Innate immune memory in mammals, *Seminars Immunol* 28: 351 (2016)
- Henao-Restrepo AM et al., Efficacy and effectiveness of an rVSV-vectored vaccine in preventing Ebola virus disease: final results from the Guinea ring vaccination, open-label, cluster-randomised trial (Ebola Ça Suffit!), *Lancet*, 389:505 (2017)
- Hotez PJ, Bottazzi ME, Strych U, New Vaccines for the World's Poorest People, *Ann. Rev. Med.* 67:405 (2016)
- Humanitas, <http://www.humanitas.it/malattie/infezione-da-hpv-papilloma-virus> (2017)
- InterHealth, <https://www.interhealthworldwide.org/home/health-resources/health-alerts/2015/july/31/meningitis-outbreaks-in-nigeria-and-niger-update-1/> (2015)
- ISS Centro Nazionale per la Prevenzione delle Malattie, www.epicentro.iss.it (2017)
- Janeway Jr CA, Approaching the asymptote? Evolution and revolution in immunology, *Cold Spring Harbor Symp Quantitative Biol.* 54:1 (1989)
- Kahan DM, A Risky Science Communication Environment for Vaccines, *Science* 342:54 (2013)
- Kantoff PW *et al*, Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer, *N Engl J Med* 363: 411 (2010)
- Kimura T *et al*, MUC1 vaccine for individuals with advanced adenoma of the colon: A cancer immunoprevention feasibility study. *Cancer Prev. Res* 6:18 (2013)
- La peste di Atene, <http://www.inftub.com/italiano/greco/LA-PESTE-DI-ATENE-TUCIDIDE75547.php> (2016)
- Lollini PL *et al*, The Promise of Preventive Cancer Vaccines, *Vaccines* 3:467 (2015)
- Lollini PL *et al*, Vaccines and other immunological approaches for cancer immunoprevention, *Current Drug Targets* 12:1957 (2011)

- Lollini PL *et al*, Vaccines for cancer prevention, *Nature Rev Cancer* 6:204 (2006)
- Mantovani A, *Immunità e vaccini*, Mondadori, Milano (2016)
- Massey E, A sermon against the dangerous and sinful practice of inoculation. Preach'd at St. Andrew's Holborn, on Sunday, July the 8th, 1722. *ECCO* (2010)
- Maurice J, Vaccine shortage threatens spread of meningitis in Niger, *Lancet* 385:2241 (2015)
- Medzhitov R, Approaching the Asymptote: 20 Years Later, *Immunity* 30:766 (2009)
- Mello MM, Studdert DM, Parmet WE, Shifting vaccination politics. The end of personal-belief exemptions in California, *New Engl J Med* 785:787 (2015)
- Michels KB, zur Hausen H, HPV vaccine for all, *Lancet* 374:268 (2009).
- Mieli P, Cinque Stelle, la malattia pericolosa dei complottisti anti-vaccini. *Corriere della Sera*, 20 ottobre (2016)
- Ministero della Salute, Ridurre la mortalità infantile per il raggiungimento dell'Obiettivo di Sviluppo del Millennio, http://www.salute.gov.it/portale/documentazione/p6_2_2_1.jsp?lingua=italiano&id=1943 (2017a)
- Mordmuller B *et al*, Sterile protection against human malaria by chemoattenuated PfSPZ vaccine, *Nature* 542:445 (2017)
- Moxon ER, Siegris CA, The next decade of vaccines: societal and scientific challenges, *The Lancet* 378:348 (2011)
- Moynihan KD *et al*, Eradication of large established tumors in mice by combination immunotherapy that engages innate and adaptive immune responses, *Nature Med* 22:1402 (2016)
- Murphy K, *Janeway's Immunobiology*, Garland Science (2016)
- Musiani P, Forni G, *Basic Immunology*, <http://www.musianiforni.com/>
- Nature Editorial, New year, new aim, *Nature* 541:436 (2017 a)
- Nature Editorial, Stand up for vaccines, *Nature* 541:259 (2017 b)
- NIH, <https://www.nih.gov/news-events/news-releases/nih-fda-win-top-award-intellectual-property-licensing-meningitis-vaccine> (2014)
- Olotu A *et al*, Seven-year efficacy of RTS,S/AS01 malaria vaccine among young African children, *N Engl J Med* 374:2519 (2016).
- Pardi N *et al*, Zika virus protection by a single low-dose nucleoside-modified mRNA vaccination, *Nature* 543:248 (2017)
- Pearson-Patel J, A Brief History of Vaccines in Colonial Africa, <http://activehistory.ca/2015/04/a-brief-history-of-vaccines-in-colonial-africa/> (2015)
- Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2017-2019, http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2571 (2017)
- Poscia A *et al*, Disponibilità e qualità delle Informazioni presenti sul Web riguardo alle vaccinazioni. Revisione sistematica e implicazioni in sanità pubblica, *Ann Ig*, 2114:113 (2012)

- Pronker ES *et al*, Risk in Vaccine Research and Development Quantified, PLoS ONE 8:e57755 (2013)
- Quaglino E *et al*, Electroporated DNA vaccine clears away multifocal mammary carcinomas in Her-2/neu transgenic mice, Cancer Res 64:2858 (2004)
- Rappuoli R, Aderem A, A 2020 vision for vaccines against HIV, tuberculosis and malaria, Nature 463:469 (2011)
- Rappuoli R, Reverse Vaccinology, Curr Opin Microbiol 3:445 (2000)
- Rappuoli R, Vozza L, I vaccini dell'era globale, Zanichelli (2013)
- Roberts, L., In Vietnam, an anatomy of a measles outbreak, Science 348:962 (2015)
- Salmon DA, Omer SB, Individual freedoms versus collective responsibility: immunization decision-making in the face of occasionally competing values, Emerging Themes in Epidemiology 3:13 (2006)
- Scalone L *et al*, The societal burden of chronic liver diseases: results from the COME study, BMJ Open Gastroenterol 2:e000025 (2015)
- Seifert M, Küppers R, Human memory B cells, Leukemia 30:2283 (2016)
- Simons E *et al*, Assessment of the 2010 global measles mortality reduction goal: results from a model of surveillance data, Lancet 2173:2178 (2012)
- Smith J, Lipsitch M, Almond JW, Vaccine production, distribution, access and uptake, Lancet 30:378 (2011)
- Sonnenberg GF, Artis D, Innate lymphoid cells in the initiation, regulation and resolution of inflammation, Nature Med 21:698 (2015).
- Teorie del complotto, Wikipedia, https://it.wikipedia.org/wiki/Teoria_del_complotto (2017)
- The Editors of The Lancet, *Retraction—ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children*, The Lancet 375:9713 (2010),
- The Guardian, <https://www.theguardian.com/global-development/2016/apr/05/pakistan-afghanistan-join-forces-to-wipe-out-polio-taliban>. (2016)
- Trimble CL *et al*, Safety, efficacy, and immunogenicity of VGX-3100, a therapeutic synthetic DNA vaccine targeting human papillomavirus 16 and 18 E6 and E7 proteins for cervical intraepithelial neoplasia 2/3: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2b trial, Lancet, 386:2078 (2015)
- UNICEF, <http://www.unicef.it/doc/4769/passato-storico-verso-eliminazione-tetano-neonatale.htm> (2017)
- Vaccination controversies, Wikipedia, https://en.wikipedia.org/wiki/Vaccine_controversies (2017)
- Vaccine Safety Net, <http://www.vaccinesafetynet.org/> (2017)
- VAXXED, <http://vaxxedthemovie.com/> (2016)
- Weinberg GA, Szilagyi PG, Vaccine epidemiology: efficacy, effectiveness, and the translational research roadmap, J Infect Dis, 201: 1607 (2010).
- Weinberger DM, Bruhn CA, Shapiro ED, Vaccine against Pneumococcal Pneumonia in Adults. N Engl J Med 373:92 (2015).

WHO: Causality assessment of an adverse event following immunization (AEFI). User manual for the revised WHO classification: http://www.who.int/vaccine_safety/publications/aevi_manual.pdf (2013).

Xin Y et al, Pharmacological regimens for eradication of Helicobacter pylori: an overview of systematic reviews and network meta-analysis. BMC Gastroenterol, 16:80 (2016).

Roma , Milano, e Torino, 12 Maggio 2017