

# I VACCINI

# IMMUNOPROFILASSI

## Immunità anti-infettiva

**Immunità congenita o refrattarietà**

- ✓ di specie
- ✓ di individuo

**Immunità acquisita**

✓ Naturale

- Passiva (connatale)
- Attiva (per infezioni pregresse)

✓ artificiale

- Passiva ( $\gamma$  globuline)
- Attiva (vaccini)

**LA VACCINAZIONE** ha come obiettivo quello di creare in un soggetto recettivo ad una determinata malattia infettiva, una immunità attiva provocando le modificazioni umorali e tessutali necessarie per assicurare la difesa specifica dell'organismo contro l'agente della infezione stessa

# REQUISITI FONDAMENTALI PER L' EFFICACIA DI UN VACCINO

## - SPECIFICITA' :

si devono individuare determinanti antigenici specifici

## - PROTEZIONE:

i determinanti antigenici devono indurre immunità protettiva

## - IMMUNOGENICITA' :

la formulazione deve indurre il sistema immunitario a montare una risposta effettrice, nella sede idonea

## - INDUZIONE DI MEMORIA IMMUNOLOGICA:

la risposta immunitaria deve portare alla costituzione di memoria immunologica di lunga durata, anche in ambiente  
“antigen-free”

## L' EFFICACIA VACCINALE

Nell' infezione naturale, il tipo di microrganismo, la sua via di entrata nell' ospite e la sede di concentrazione prevalente determinano il tipo di risposta immunitaria, che sarà la più idonea alla sua eliminazione.

Anche per i vaccini il tipo di formulazione e la via di somministrazione influenzano il tipo di risposta e l' efficacia

**La risposta umorale** esercita un ruolo fondamentale nella neutralizzazione dei virus e delle tossine batteriche e nel prevenire l'adesione di microrganismi extracellulari ai recettori sulle cellule ospiti, mentre **l'immunità cellulare** è necessaria per eliminare i patogeni intracellulari

# COMPOSIZIONE

Dopo i primi vaccini, altri ne sono stati messi a punto. Allo stato attuale possiamo distinguere i seguenti tipi di vaccini:

- ❖ **Microrganismi uccisi;**
- ❖ **Microrganismi vivi ed attenuati;**
- ❖ **frazioni di microrganismi;**
- ❖ **antigeni microbici purificati;**
- ❖ **anatossine (o tossoidi);**
- ❖ **vaccini da manipolazioni genetiche.**

## VACCINI CON MICRORGANISMI UCCISI

Sono costituiti da virus o da batteri uccisi con mezzi

- FISICI (calore, raggi UV);
- CHIMICI (formolo, fenolo, acetone, betapropiolattone).

Oggi si fa ricorso a questi prodotti quando non è possibile ottenere una attenuazione stabile del microrganismo. Generalmente non conferiscono una immunità paragonabile a quella ottenibile con i vaccini vivi ed attenuati.

**Vaccini in uso: (tifo, colera), pertosse, rabbia, polio Salk**



## VACCINI CON MICRORGANISMI VIVI E ATTENUATI

Sono costituiti da virus o da batteri che mantengono la capacità di moltiplicarsi nell'organismo del vaccinato, stimolando le sue difese immunitarie, ma sono incapaci di provocare manifestazioni cliniche.

**L'attenuazione** è ottenuta attraverso passaggi seriati in animali adatti o in terreni di coltura particolari.

L'immunità che deriva da vaccini di questo tipo è in genere solida e duratura.

**Vaccini in uso: (polio Sabin); TBC; Morbillo; Rosolia; Parotite, Varicella.**

## VACCINI CON FRAZIONI DI MICRORGANISMI

Alcuni vaccini inattivati provocano spesso reazioni indesiderate al punto di inoculazione o reazioni generali.

Ciò si osserva, ad esempio, con il vaccino contro l'influenza a virus interi uccisi.

Per ovviare a questi inconvenienti sono stati preparati vaccini “split” costituiti da virus frammentati, ma senza purificazione degli antigeni protettivi, che risultano meno reattogeni e sufficientemente immunogeni.

## VACCINI COSTITUITI DA ANTIGENI PURIFICATI

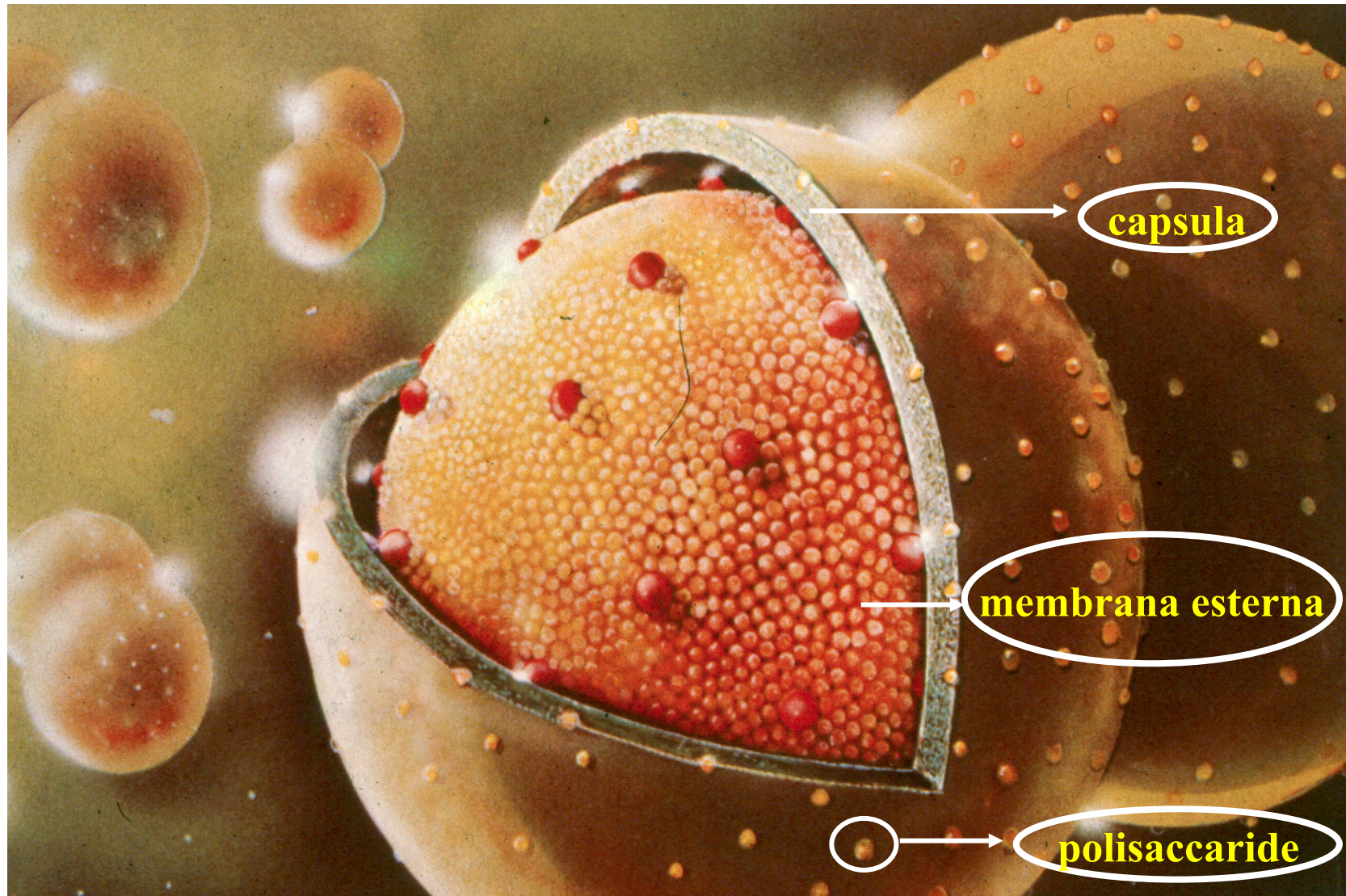
Hanno avuto un notevole sviluppo negli ultimi anni; la loro produzione richiede raffinate tecniche di purificazione delle componenti batteriche o virali. Nel caso degli antigeni polisaccaridici batterici, occorre superare la *Timo – indipendenza* di questi antigeni coniugandoli con molecole *carrier*.

VACCINI IN USO:     *Meningococco, Hib, Pneumococco.*



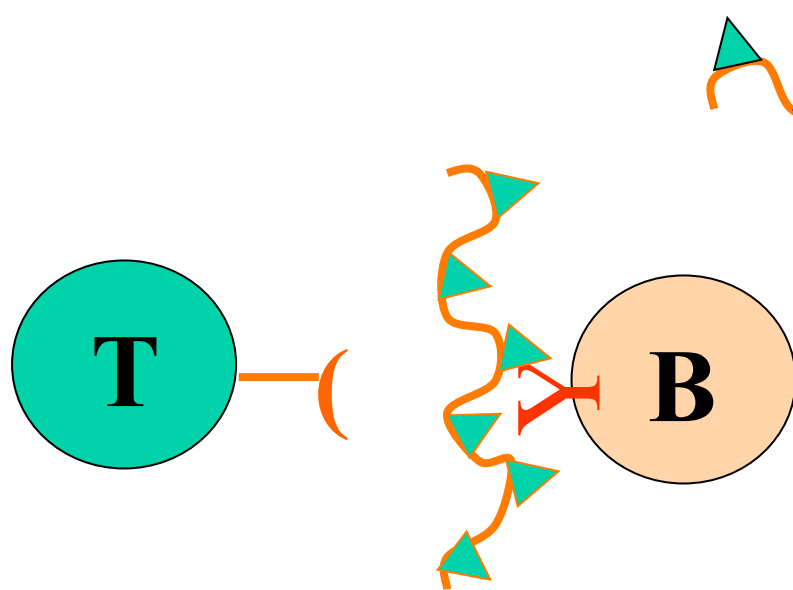
# Struttura di un batterio capsulato

---



# Antigeni polisaccaridici (T-indipendenti)

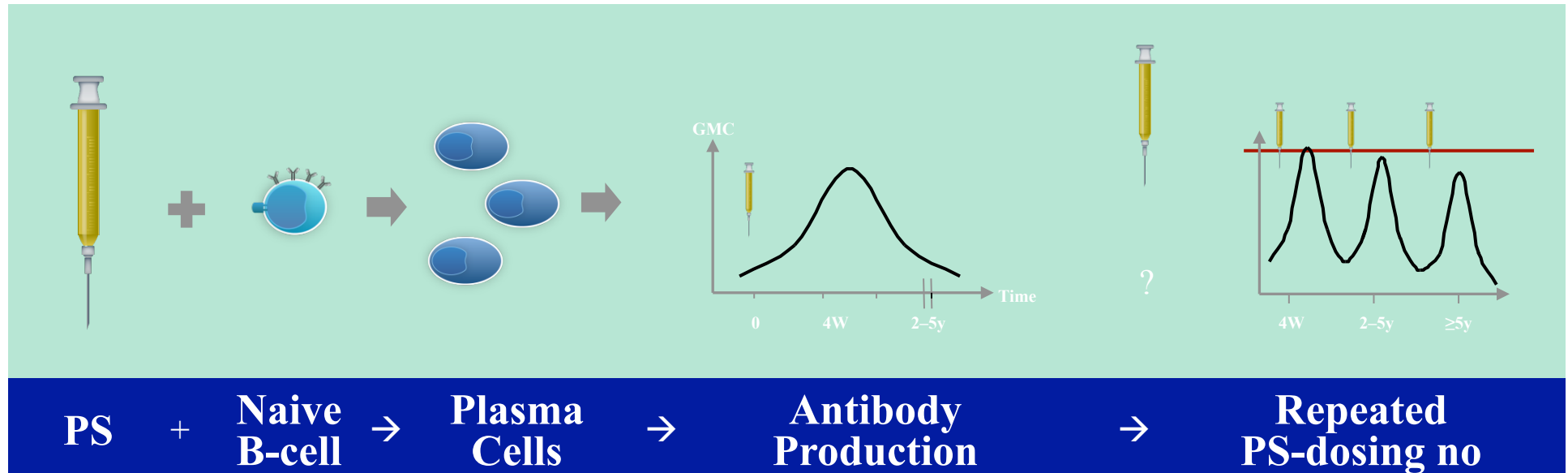
---



- assenza di T e B di memoria
- le PC producono anticorpi IgM a bassa affinità
- una buona risposta anticorpale inizia solo dopo i 2 anni di età

**vaccini polisaccaridici contro pneumococco, meningococco, Hib**

# Immune response to polysaccharide vaccines in Adults



- Plasma cells
- live 2-4 y only
- Cannot be boosted

Short life span  
of Plasma cells  
may be cause of  
hyporesponsiveness

# Vaccini polisaccaridici: limiti e conseguenze cliniche

---

## Non efficaci nei bambini sotto i due anni

- Non utilizzabili per vaccinazioni pediatriche

## Non inducono memoria immunologica

- Dosi successive di vaccino non hanno effetto booster: non stimolano una risposta immunitaria sufficiente a mantenere un adeguato livello di protezione
- Inducono iporesponsività: la risposta immunitaria a dosi successive di vaccino è inferiore rispetto alla risposta primaria

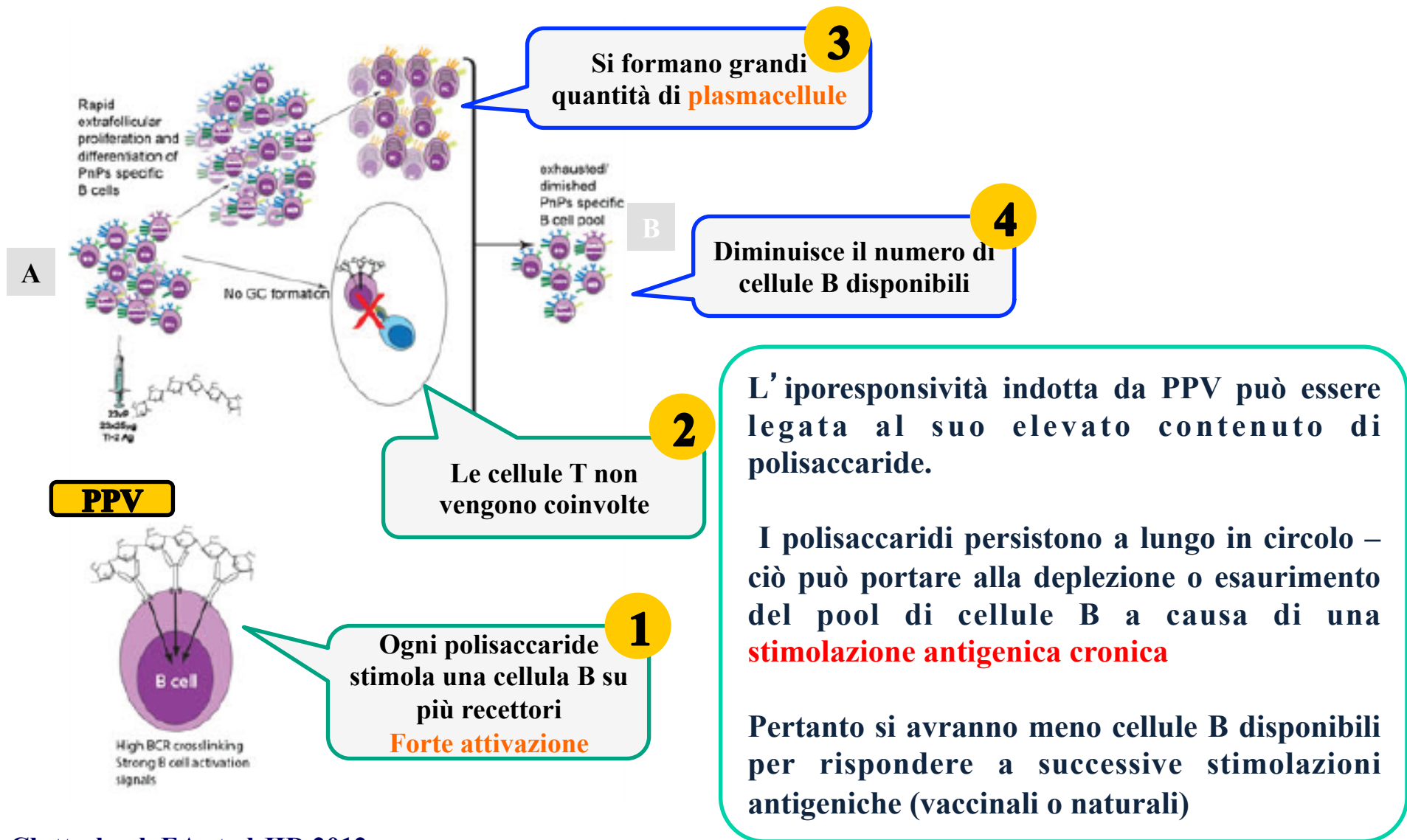
## Non riducono lo stato di portatore

- Solo gli individui vaccinati risultano protetti: non riducendosi il numero di portatori non si instaura il fenomeno di "protezione comunitaria"



# Iporesponsività

## Effetto di **PPV** sulle cellule B





# I vaccini coniugati

---

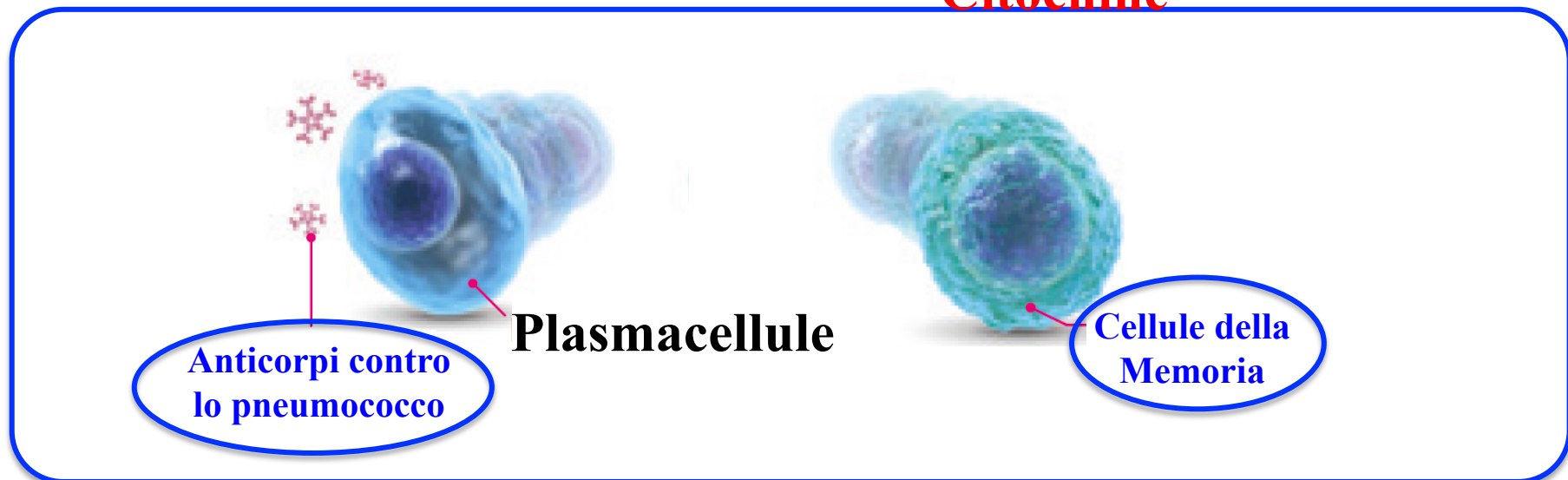
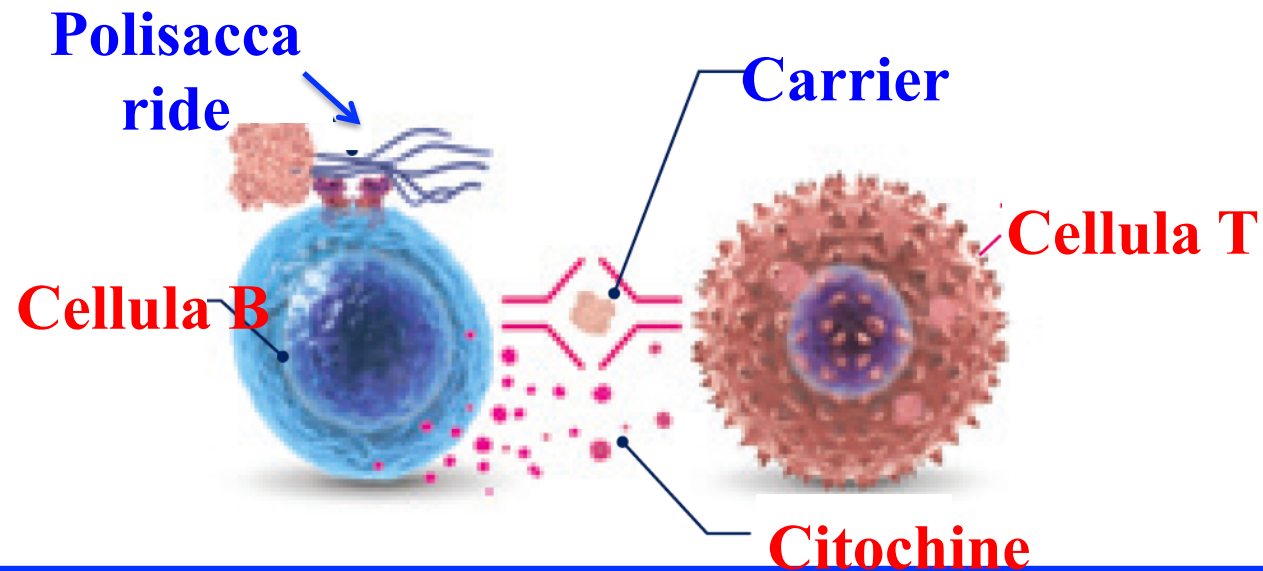
La coniugazione di un polisaccaride a una proteina *carrier* trasforma la risposta immunitaria in una risposta T-dipendente, che ha il vantaggio di generare :

- anticorpi ad alta affinità
- memoria immunologica
- responsività a eventuali dosi di richiamo

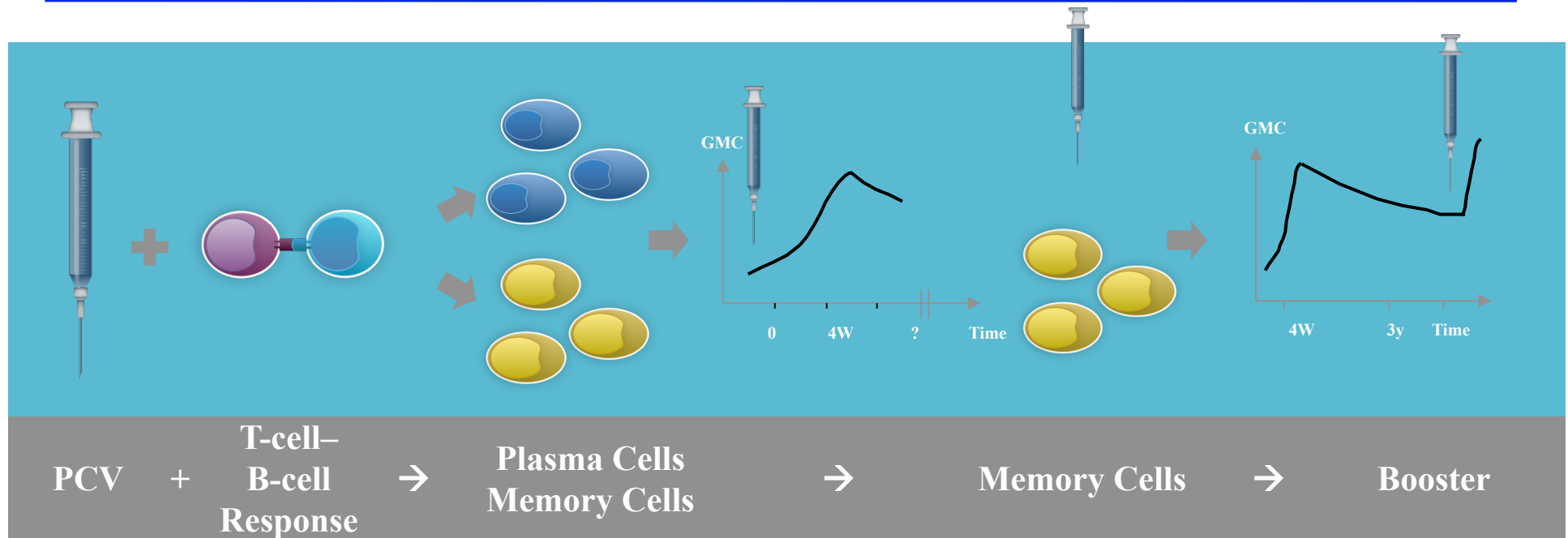


# I vaccini coniugati

## Produzione di anticorpi & cellule di memoria

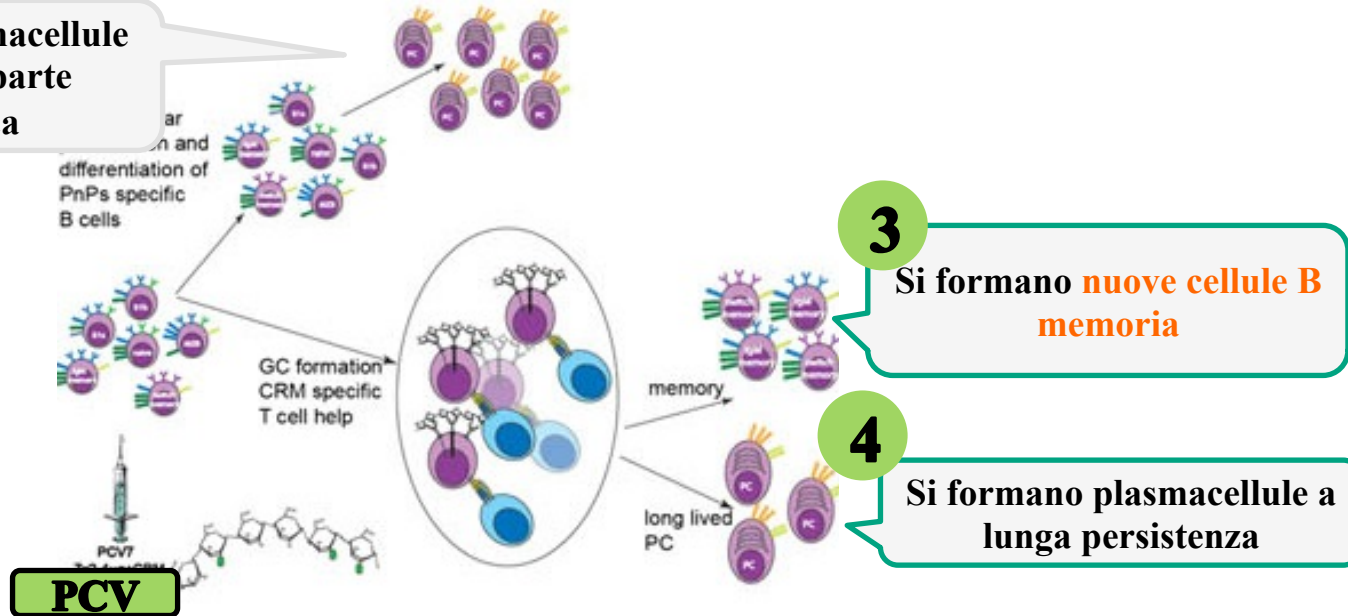


# Immune response to conjugates vaccine



# Effetto di **PCV** sulle cellule B

**Formazione** di plasmacellule dovuta alla sola parte polisaccaridica

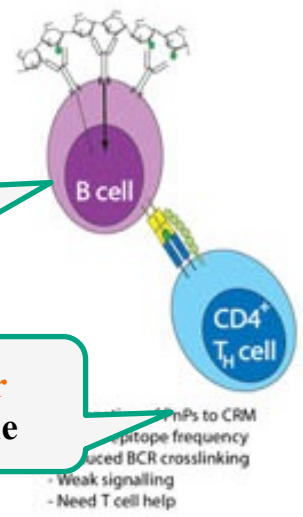


**3** Si formano **nuove cellule B memoria**

**4** Si formano plasmacellule a lunga persistenza

**1** I polisaccaridi coniugati hanno **epitopi meno ripetuti**  
**Stimolazione meno forte**

**2** Accorrono le **cellule T** per consentire la proliferazione



La formazione di nuove cellule B di memoria con PCV può superare l'iporesponsività espandendo il pool di cellule B disponibili per rispondere a stimolazioni future

## VACCINI COSTITUITI DA ANATOSSINE O TOSSOIDI

Vengono utilizzati per combattere patologie sostenute da germi produttori di tossine (*Cl. tetani*, *Cl. diphtheriae* ...).

**ANATOSSINA:** tossina trattata con **formolo** ottenendo in tal modo un prodotto antigenicamente integro ma privo di tossicità e stabile.

I vaccini così ottenuti sono chiamati **anatossine o tossoidi** e vengono inoculati allo stato fluido o adsorbiti su idrossido o fosfato di alluminio per aumentarne l'immunogenicità

## VACCINI OTTENUTI CON TECNICHE DI INGEGNERIA GENETICA

La tecnica del DNA ricombinante è stata utilizzata (una volta individuati i determinanti genetici degli antigeni protettivi di virus, batteri e protozoi) per clonare e produrre una grande quantità di un determinato Ag in un sistema ospite di facile moltiplicazione (**Vaccino HBV**).

Un'altra categoria di vaccini è quella dei microrganismi **“chimerici”** costituiti da virus e batteri attenuati manipolati geneticamente inserendo nel loro DNA i geni che codificano la produzione degli antigeni protettivi propri di altri patogeni

# VIE DI SOMMINISTRAZIONE

La via di somministrazione viene scelta per ogni tipo di vaccino in modo da ottimizzare la risposta immunologica e può essere:

- ❖ Orale
- ❖ Parenterale
- ❖ Intradermica
- ❖ Sottocutanea
- ❖ Intramuscolare

Alcune vaccinazioni prevedono la somministrazione di una dose unica, altre prevedono più dosi “*di rinforzo*” o “*di richiamo*”

**Il sistema immunitario è capace di riconoscere e di reagire contemporaneamente a diversi antigeni, quindi è possibile somministrare più vaccini combinati assieme.**



# IMMUNOGENICITA'

**Efficacia  
immunizzante**



Valutata in rapporto alla  
risposta anticorpale, stimolata  
negli animali da esperimento e  
nell'uomo

# REATTOGENICITA'

Alcuni vaccini possono provocare reazioni locali al punto di inoculazione o reazioni generali, attribuibili a componenti irritanti o allergizzanti.

## REAZIONI LOCALI

- Gonfiore
- Arrossamento
- Dolore

## REAZIONI SISTEMICHE

- Febbre
- ecc.

## REAZIONI ALLERGICHE

Possono essere causate da residui di proteine estranee, antibiotici o sostanze stabilizzanti

# CONTROINDICAZIONI

Le controindicazioni all'uso dei vaccini possono essere suddivise in temporanee e permanenti; inoltre esistono controindicazioni relative a situazioni particolari che sono evidentemente valide solo per certi vaccini e per certi soggetti.

**Controindicazioni temporanee di ordine generale valide per tutti i vaccini:**

1. malattie acute febbrili ( $> 38^{\circ}\text{C}$ )
2. malattie generali giudicate clinicamente importanti.

## Controindicazioni temporanee o permanenti relative a situazioni particolari:

### 1. stati di immunodepressione

- primitivi (immunodeficienze congenite)
- secondari a patologie (HIV, leucemie, linfomi)
- secondari a trattamenti farmacologici (antiblastici, radiazioni, steroidi a dosaggi elevati)

### 2. allergia a costituenti dei vaccini. Possibili reazioni sistemiche da:

- Componenti del vaccino
- antibiotici aggiunti o residuati dalle colture cellulari
- conservanti, stabilizzanti.

# Vaccini a microrganismi vivi ed attenuati

## controindicazioni assolute al loro utilizzo:

- ❖ gravidanza
- ❖ immunodepressione
- ❖ malattie neoplastiche in atto

## controindicazioni temporanee:

- ❖ malattie febbrile in atto
- ❖ temporanea immunosoppressione
- ❖ uso di  $\gamma$  – globuline nei tre mesi precedenti

## **FALSE CONTROINDICAZIONI - 1**

**Alcune particolari condizioni sono erroneamente ritenute controindicazioni alle vaccinazioni.**

### **Alcuni esempi:**

- modica sintomatologia acuta con febbre o diarrea lieve in bambino in buono stato di salute;**
- terapia antibiotica in corso o convalescenza da una malattia;**
- nati pretermine, anche di basso peso;**
- malnutrizione /diarrea;**
- eczema del lattante/dermatosi o infezioni localizzate;**
- infezioni da HIV ( per MPR);**

## FALSE CONTROINDICAZIONI - 2

- ❑ **modeste reazioni locali o generali alla somministrazione di un antigene vaccinale;**
- ❑ **reazione di tipo locale o generale ad una somministrazione di DTP (eritema, tumefazione nel punto di inoculo, febbre < 38-38,5°C);**
- ❑ **anamnesi positiva per allergia alla penicillina o per allergie aspecifiche;**
- ❑ **anamnesi familiare positiva per allergie aspecifiche;**

## FALSE CONTROINDICAZIONI - 3

- ❑ anamnesi familiare positiva per episodi convulsivi nei candidati alla vaccinazione antipertosse e antimorbillo o per reazioni collaterali gravi a seguito di somministrazione di DTP;
- ❑ anamnesi familiare positiva per casi di morte infantile improvvisa (SIDS) di bambini in età vaccinale;
- ❑ recente esposizione a contagio (per morbillo);
- ❑ stato di gravidanza della madre o di altra donna facente parte della famiglia;
- ❑ allattamento al seno;
- ❑ contatto con familiare immunodeficiente (per MPR).





## GUIDA ALLE CONTROINDICAZIONI ALLE VACCINAZIONI

4° edizione

Dicembre 2008

### Scheda anamnestica

DATA	...../...../.....	
1) Sta bene oggi ?	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
2) Ha o ha avuto malattie importanti ?	NO <input type="checkbox"/>	SI <input type="checkbox"/>
Se si, specificare se	malattia neurologica	SI <input type="checkbox"/>
	malattia con immunodeficienza	SI <input type="checkbox"/>
3) Ha mai avuto convulsioni ?	NO <input type="checkbox"/>	SI <input type="checkbox"/>
Se si, specificare se	con febbre	SI <input type="checkbox"/>
	senza febbre	SI <input type="checkbox"/>
4) Negli ultimi tre mesi ha assunto farmaci in continuità ?	NO <input type="checkbox"/>	SI <input type="checkbox"/>
Se si, specificare se	CORTISONICI ad alte dosi	SI <input type="checkbox"/>
	ANTINEOPLASTICI	SI <input type="checkbox"/>
5) Negli ultimi tre mesi è stato sottoposto a terapia radiante ?	NO <input type="checkbox"/>	SI <input type="checkbox"/>
6) Nell'ultimo anno ha ricevuto derivati del sangue come una trasfusione o immunoglobuline ?	NO <input type="checkbox"/>	SI <input type="checkbox"/>
7) E' allergico a qualche alimento, farmaco o vaccino ?	NO <input type="checkbox"/>	SI <input type="checkbox"/>
Se si, si tratta di un vaccino o di un suo componente ?		SI <input type="checkbox"/>
8) E' in gravidanza?	NO <input type="checkbox"/>	SI <input type="checkbox"/>
9) Ha avuto reazioni dopo le precedenti vaccinazioni ?	NO <input type="checkbox"/>	SI <input type="checkbox"/>
Se si, si è trattato di reazioni importanti ?		SI <input type="checkbox"/>
Se si, specificare (e compilare la scheda di segnalazione, di reazione avversa a vaccino se non ancora fatto):		
VACCINAZIONI PROPOSTE		
FIRMA DELL'OPERATORE SANITARIO		

## Tutti i vaccini

### Controindicazioni

- reazione allergica grave (anafilassi) dopo la somministrazione di una precedente dose
- reazione allergica grave (anafilassi) a un componente del vaccino

### Precauzioni

- malattia acuta grave o moderata, con o senza febbre
- reazione allergica grave al lattice (per i prodotti che contengono lattice nella siringa)

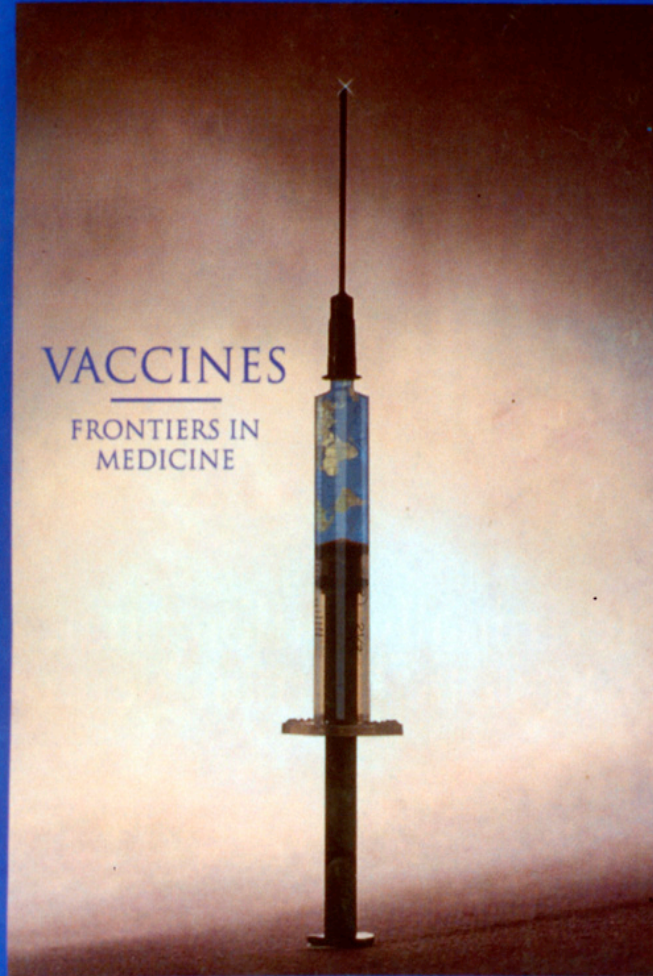
### False controindicazioni

- allattamento al seno (bambino o puerpera)
- anamnesi familiare positiva per Sids
- anamnesi positiva per allergia nei familiari
- anamnesi positiva per allergia alla penicillina, alle proteine del latte e ad altre sostanze non contenute nei vaccini
- anamnesi positiva per convulsioni febbrili
- assenza di esame obiettivo in soggetti apparentemente sani
- contatti non vaccinati
- convalescenza dopo malattia
- deficit selettivo IgA (escluso Ty21a) e IgG
- dermatite atopica e seborroica
- diabete tipo 1 e 2
- disturbi della coagulazione
- esposizione recente a malattia infettiva o prevenibile con vaccino
- fibrosi cistica
- gravidanza nei contatti
- immunodepressione nei contatti
- malattia acuta lieve, con o senza febbre

# SCIENCE

2 SEPTEMBER 1994  
VOL. 265 • PAGES 1333-1496

\$6.00

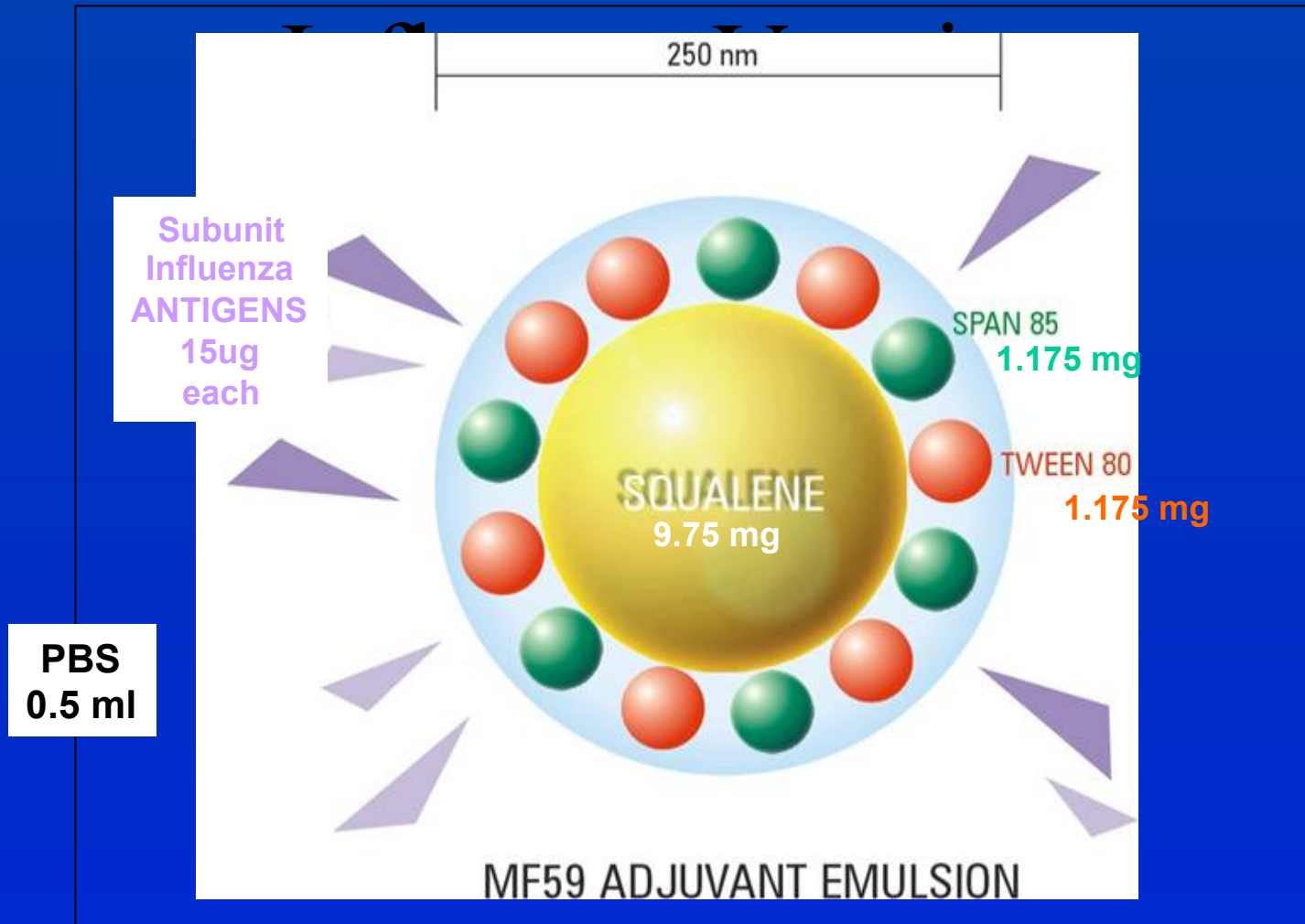


**I vaccini vengono somministrati per via parenterale.**

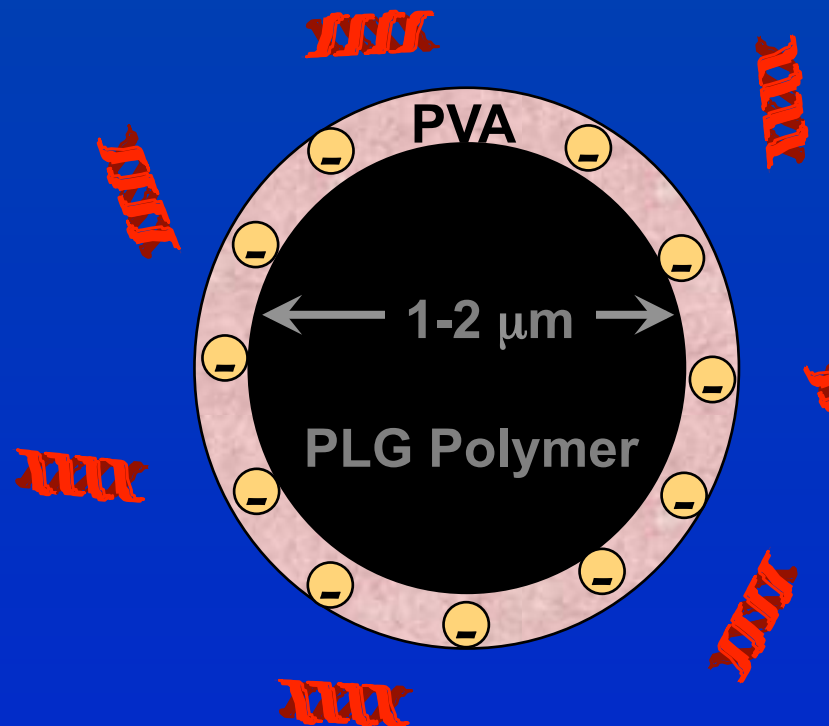
**In futuro saranno disponibili altre vie di somministrazione: orale, mucosale, ecc.**



# FLUAD, MF59 - Adjuvanted

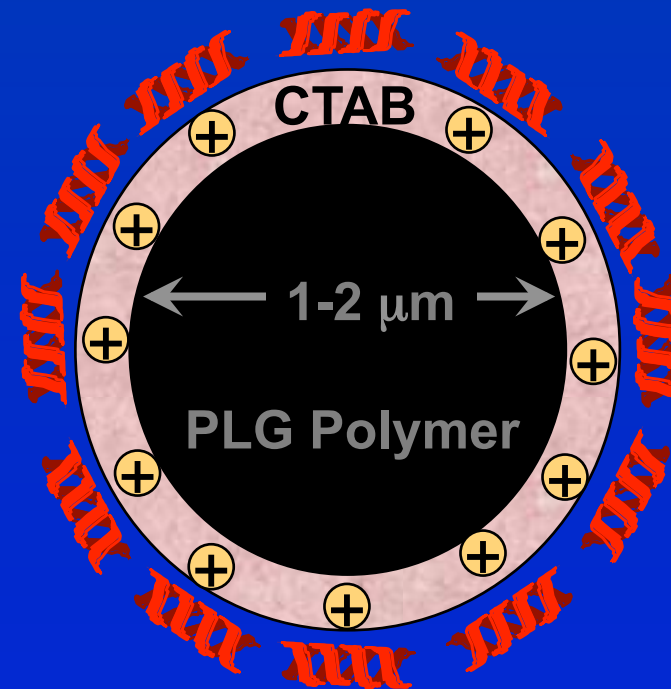


# Formulation of DNA on charged particles

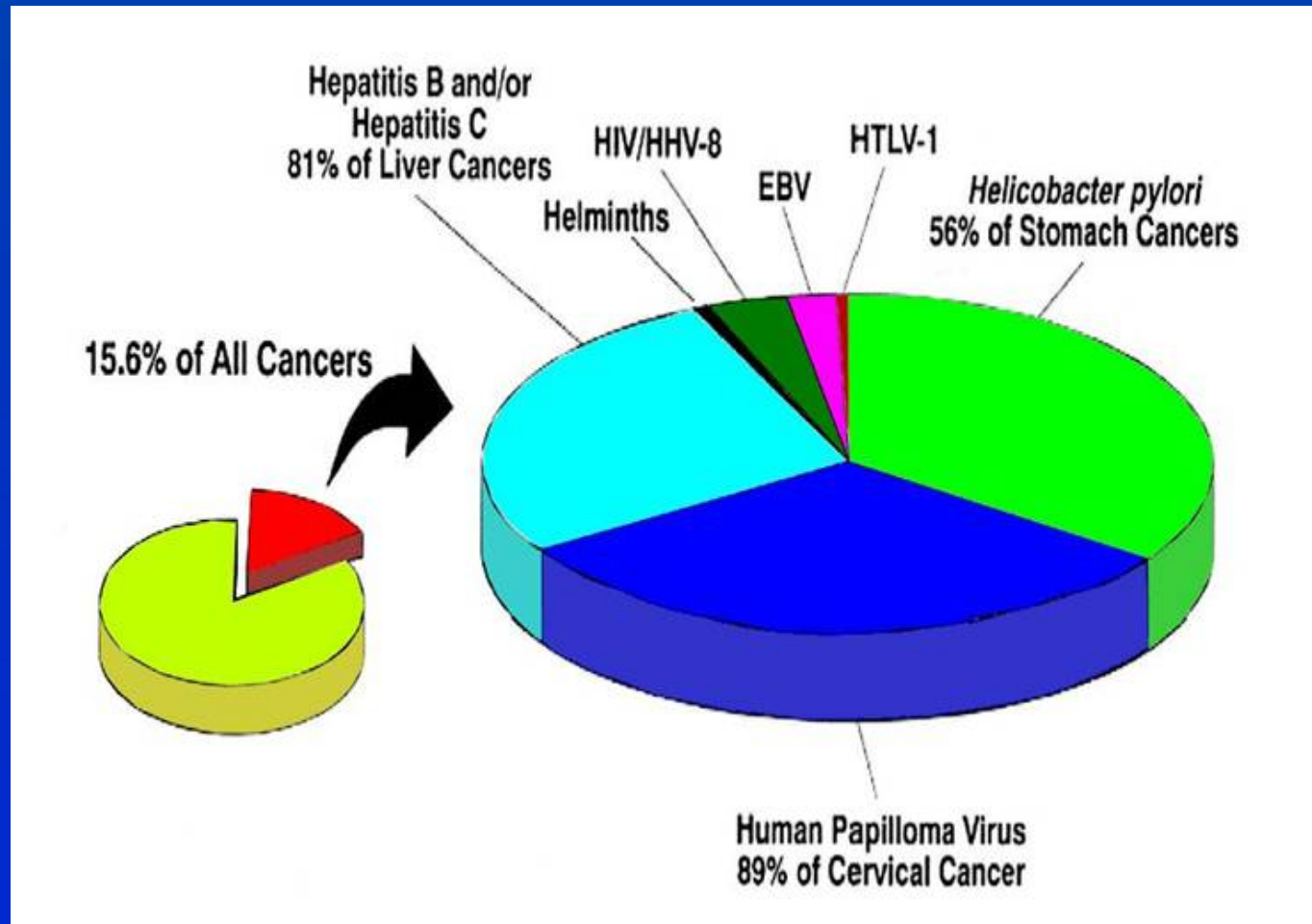


PLG/PVA/DNA

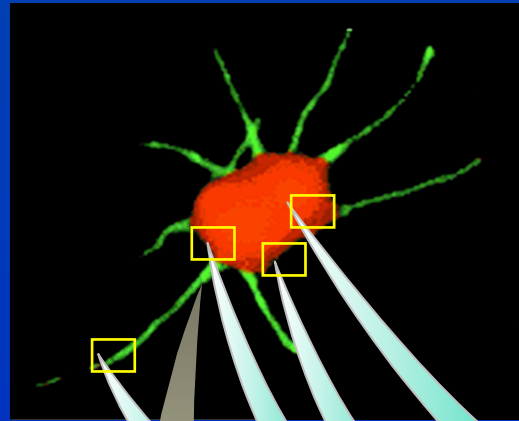
## PLG/CTAB/DNA



# Alcune forme di tumori maligni sono ad etiologia virale



# Sviluppo convenzionale di un vaccino



Cultivate Microorganism

5-15  
anni

Antigen  
selection

Clone genes

Test  
Convalescent  
sera

Test  
immunogenicit  
y

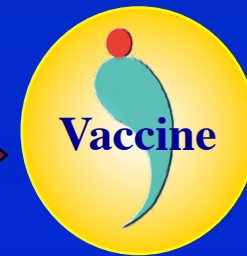
Purify  
components

Identify  
components

Immunogenicity testing  
in animal models

VACCINE  
DEVELOPMENT

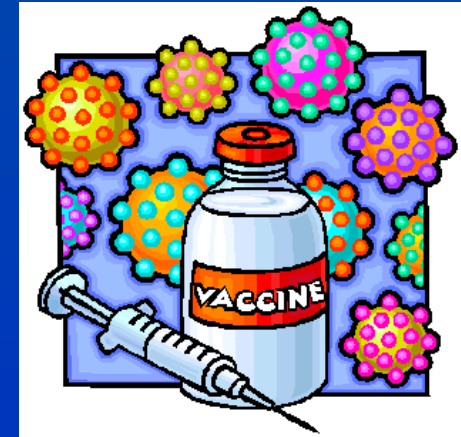
Vaccine



# Reverse Vaccinology

Saggio di immunogenicità  
in topolini

Sviluppo di un vaccino



1-2  
anni

Espressione di  
nuove  
proteine

Identificazione  
nuove proteine

Analisi al computer



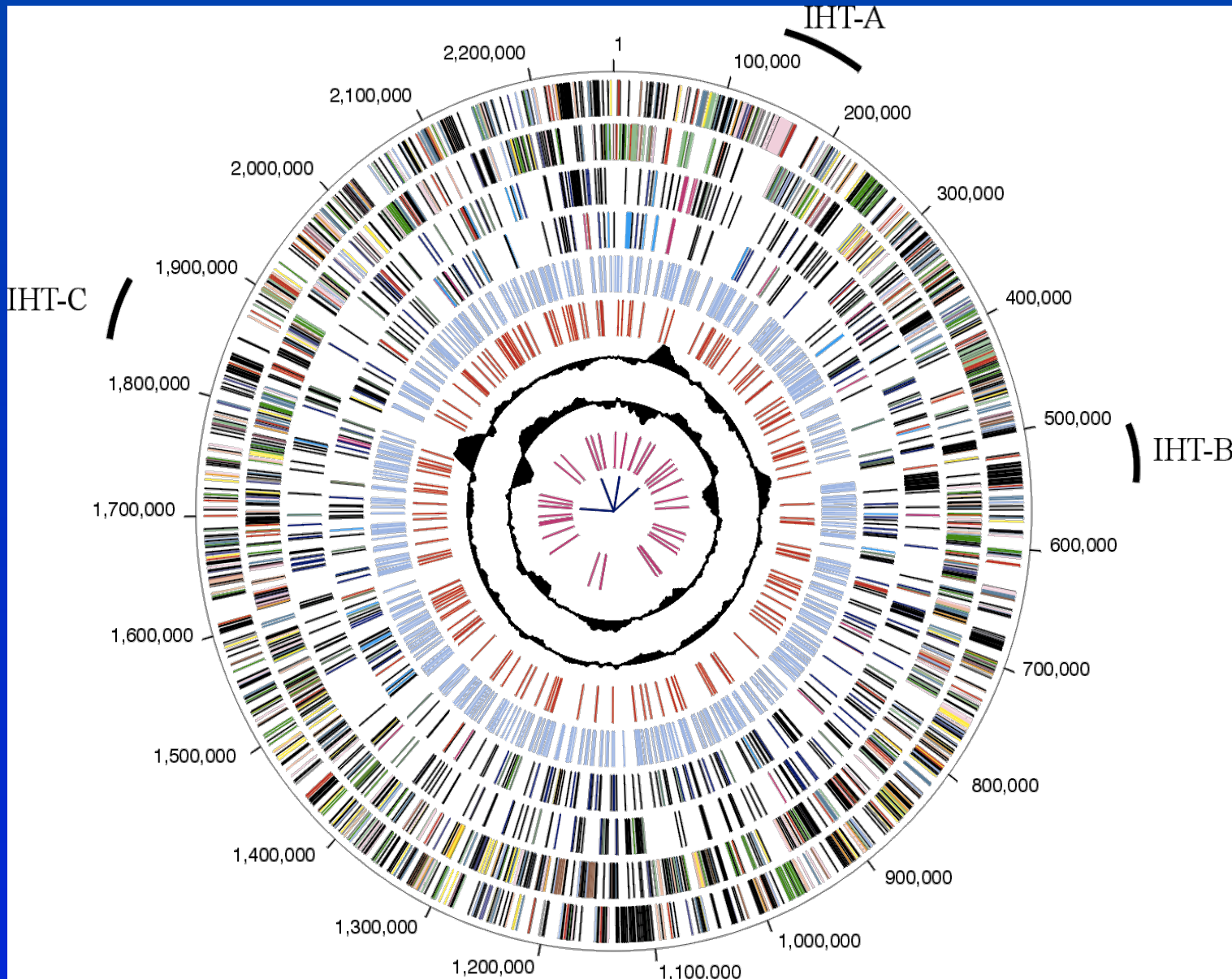
Sequenza dell'intero  
genoma batterico

*Science*, Vol 302, Issue 5645, 602 , 24 October 2003



# Mappa del genoma del MenB

Tettelin, *Science*, 287, 1809-15 (2000)



# Flusso di lavoro per la selezione

600 proteine di superficie



350 proteine espresse in *E. coli*



344 purificate e usate per immunizzare topi



Tra queste 91 nuove proteine di superficie



29 inducono anticorpi battericidi

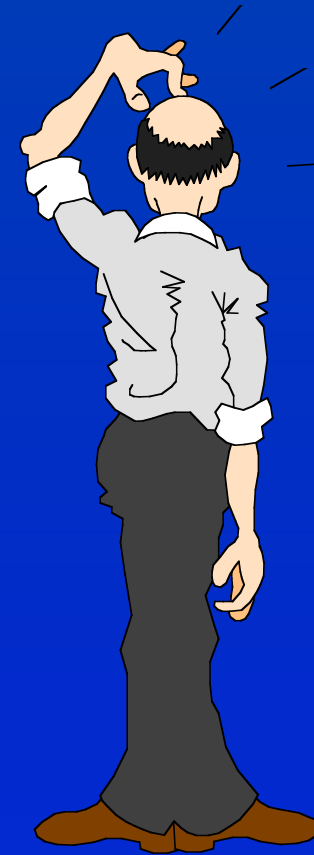


**Selezione dei candidati migliori**

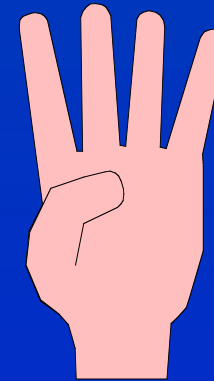
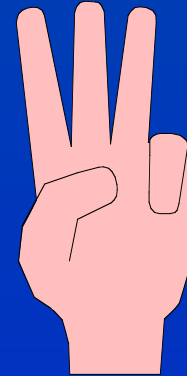
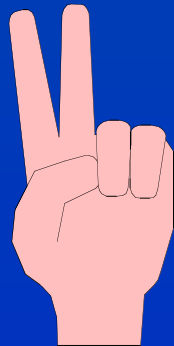
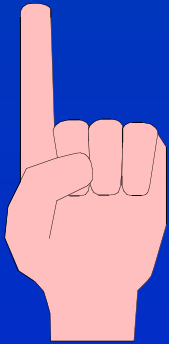
# **LO SVILUPPO CLINICO DI UN VACCINO E LE NORME DI BUONA PRATICA CLINICA**

# DOMANDE PRECLINICHE CHE RICHIEDONO UNA RISPOSTA PRIMA DI INIZIARE LO SVILUPPO CLINICO DI UN VACCINO

- Il potenziale vaccino e' sufficientemente tollerabile?
- Induce una risposta immune misurabile (umorale, cellulo mediata) nel modello animale?
- Induce protezione nel modello animale?



# **FASI DI SPERIMENTAZIONE CLINICA PER LO SVILUPPO DEI VACCINI**

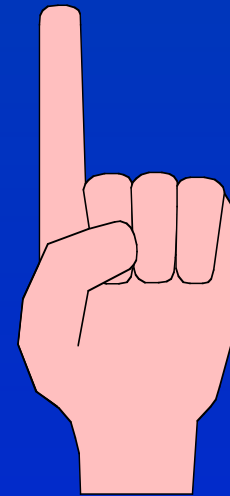


- **STUDI DI FASE I**
- **STUDI DI FASE II**
- **STUDI DI FASE III**
- **STUDI DI FASE IV**

# FASI DI SPERIMENTAZIONE CLINICA PER LO SVILUPPO DEI VACCINI

## FASE I

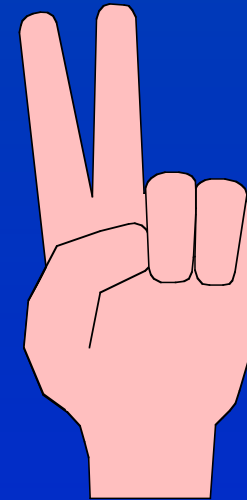
- Dimensioni
  - 10-50 soggetti
- Caratteristiche dei Soggetti
  - volontari adulti sani
- Obiettivi
  - reattogenicità locale e sistemica
  - immunogenicità



# FASI DI SPERIMENTAZIONE CLINICA PER LO SVILUPPO DEI VACCINI

## FASE II

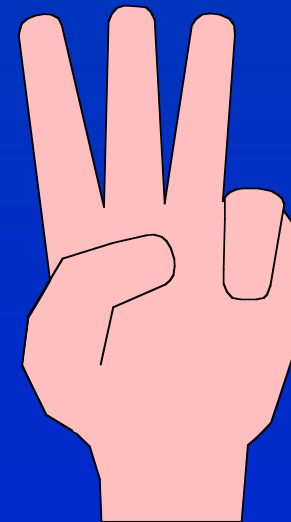
- Dimensioni
  - alcune centinaia di soggetti
- Caratteristiche dei Soggetti
  - popolazione target del vaccino
- Obiettivi
  - definizione della dose
  - schedula di immunizzazione
    - Vaccinazione primaria
    - Vaccinazione booster
  - definizione del profilo di tollerabilità
  - caratterizzazione della risposta immune (tipo, qualità, memoria etc)
  - confronto con vaccini registrati
  - interferenza tra I vari antigeni e con altri vaccini



# FASI DI SPERIMENTAZIONE CLINICA PER LO SVILUPPO DEI VACCINI

## FASE III

- Dimensioni
  - da alcune centinaia a numerose migliaia
- Caratteristiche dei Soggetti
  - popolazione target del vaccino
- Obiettivi
  - dimostrazione dell'efficacia clinica
  - consistenza clinica
  - studi “bridging” (se necessario)
  - conferma della tollerabilità

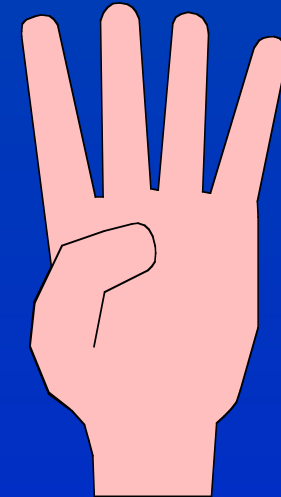




# FASI DI SPERIMENTAZIONE CLINICA PER LO SVILUPPO DEI VACCINI

## FASE IV

- Dimensioni
  - oltre 10.000 soggetti
- Caratteristiche dei Soggetti
  - popolazione target del vaccino (“popolazione aperta”)
- Obiettivi
  - valutazione degli eventi avversi non comuni ( $> 1:1000$ )
  - conferma dell'efficacia

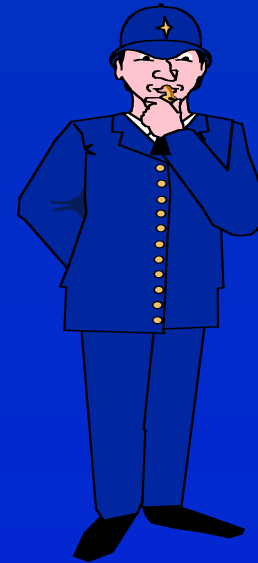
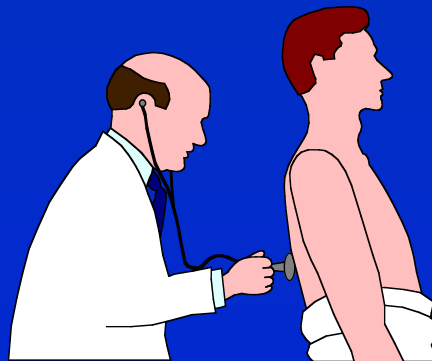


# **NORME DI BUONA PRATICA CLINICA**

**Good Clinical Practices**

# Good Clinical Practice

*E' uno standard internazionale in base al quale gli studi clinici sono progettati, condotti e registrati, in modo da garantire la tutela dei diritti e della sicurezza dei soggetti e l'attendibilità dei dati relativi allo studio*



# LINEE GUIDA

- Protezione dei soggetti:
  - Comitati Etici, Consenso Informato
- Responsabilità:
  - Sponsor, Monitor, Sperimentatore
- Raccolta ed elaborazione dei dati
- Aspetti statistici:
  - Disegno dello studio e Randomizzazione, Cieco, Analisi dei dati.
- Controlli di qualità

# LINEE GUIDA

RESPONSABILITA'

```
graph TD; A[RESPONSABILITA'] --- B[SPONSOR]; A --- C[MONITOR]; A --- D[SPERIMENTATORE]
```

SPONSOR

MONITOR

SPERIMENTATORE