

LA STORIA DEI VACCINI RACCONTATA DAI PAZIENTI

In questo periodo di pandemia, quando si parla di vaccini, la mente va subito a quello contro il “Covid-19”, facendoci quasi dimenticare le altre tipologie di vaccini precedenti, che continuano a rappresentare invece un importantissimo strumento di prevenzione.

Va tuttavia riconosciuto purtroppo proprio al Covid 19, di aver evidenziato l’importanza che la vaccinazione ha dimostrato nella prevenzione per le persone definite “fragili”, che presentano un maggiore rischio di incorrere in complicanze, se colpite da una malattia infettiva.

E sempre al Covid 19 dobbiamo il persistente dibattito sulla sicurezza dei vaccini che trova tuttavia una risposta rassicurante guardando all’iter approvativo a cui sono sottoposti i vaccini, così come avviene per tutti gli altri medicinali, dove i requisiti di qualità, sicurezza ed efficacia, nonché il rapporto tra benefici e rischi, è costantemente monitorato e sottoposto alla scrupolosa valutazione da parte delle autorità regolatorie (EMA per l’Europa, AIFA per l’Italia), per tutta la durata del suo ciclo vitale, anche dopo che è stato immesso nel mercato.

COME FUNZIONANO I VACCINI

Ricordando sempre che i vaccini, a prescindere dalla tipologia, e quindi dalla tecnica utilizzata per produrli, hanno tutti un principio comune: stimolare una risposta immunitaria attiva che protegga l’organismo dall’infezione e diventi così una sorta di “allenatore” del sistema immunitario, in grado di potenziarlo al momento giusto contro “i nemici” (patogeni) che lo attaccano.

NON È MAI TROPPO TARDI PER RECUPERARE UNA VACCINAZIONE!

Il *Piano nazionale di prevenzione vaccinale 2017-2019* (Pnpv) rappresenta un’utilissima guida per scoprire, per ciascun vaccino, a seconda dell’età e delle condizioni di salute (e/o delle patologie), quale tipologia vaccinale sia raccomandata.

Oltre alle vaccinazioni anti-Covid, infatti, ogni persona, in particolare quelle fragili, dovrebbe far verificare il proprio libretto delle vaccinazioni dal MMG o Specialista, per individuare quali sono i vaccini raccomandati per il loro profilo.

IN VIAGGIO CON LA STORIA DEI VACCINI

Narrare alcune “storie”, fatte di uomini, scoperte, tentativi ma anche di errori, possono aiutare a memorizzare, passo dopo passo, l’evoluzione che i vaccini hanno avuto fino ad oggi, facendoci fare in questo modo un appassionante viaggio nel tempo.

INOCULAZIONE

Partiamo dal termine “inoculazione” che oggi associamo ad una semplice iniezione con cui generalmente vengono somministrati i vaccini.

Premesso che bisogna attendere la metà dell’800 prima che il chirurgo e ortopedico francese **Charles Gabriel Pravaz** inventasse la siringa così come la conosciamo oggi, va ricordato che in passato l’inoculazione era una pratica decisamente più cruenta rispetto all’attuale puntura, poiché si trattava di un processo di **scarificazione**, cioè di una ferita cutanea inferta dal medico a scopo profilattico in cui poi veniva inserito del materiale purulento!

I PROTO-VACCINI

Nell’antichità già esisteva una pratica, detta “variolizzazione”, basata sull’osservazione secondo la quale chi guariva dalla malattia poi ne restava immune.

Si inoculava cioè nel paziente sano del pus prelevato da un individuo affetto da una forma lieve di vaiolo, per esempio, pensando che potesse contrarre anch’egli una forma lieve della malattia e risultare, poi, immune per tutta la vita.

La pratica era piuttosto rischiosa, perché poteva causare la malattia vera e propria, e persino determinare l’emergenza di **epidemie iatrogene** (dal greco iatròs, medico e γίγνομαι nascere, una parola che indica patologie), ovvero epidemie indotte da farmaci o trattamenti medici errati.

Seppure avvenuta in piena era vaccinale, 157 anni dopo la nascita del primo vaccino, un esempio paradigmatico di epidemia iatrogena ce lo fornisce ciò che la storia ricorda come “**La strage di Gruaro**” che causò la morte di 28 bambini. Nel marzo del 1933 il Comune di Gruaro, in provincia di Venezia, venne scelto per testare su 253 bambini un nuovo vaccino contro la **difterite**. A causa di un'errata procedura durante la sperimentazione del vaccino, dovuta ad un contenitore di siero non correttamente preparato, i piccoli pazienti vennero esposti al batterio ancora attivo e non attenuato. Le autorità dell'Italia fascista fecero passare sotto silenzio

l'episodio e nessuna inchiesta giudiziaria venne aperta sull'accaduto. Ma il caso si riaccese nel 2013, dopo l'intervista rilasciata al Gazzettino Veneto da Adamo Gasparotti, uno dei bambini che nel 1933 venne sottoposto a quella vaccinazione anti-difterite.

IL PRIMO VACCINO

A coniare il termine "vaccino", che deriva dal latino "vacca", fu nel 1796 **Edward Jenner**, un medico della campagna inglese che innestò nel braccio di un bambino del materiale purulento prelevato dalle ferite di una donna malata di *Vaiolo Vaccino*, una forma di vaiolo più lieve rispetto a quella che colpiva l'uomo, malattia invece molto pericolosa, tanto da superare per tasso di letalità quella della peste bubbonica. Il bambino non ebbe nessun disturbo e in seguito Jenner dimostrò che il piccolo era diventato immune alla forma umana del vaiolo.

Nasce così la prima forma di vaccino vero e proprio, chiamato anche **vaccino con patogeni vivi**, cioè contenente piccoli organismi (batteri, virus) portatori di malattie.

IL VACCINO NATO DA UN ERRORE

La **seconda generazione di vaccini** la dobbiamo invece a **Louis Pasteur**, un chimico e biologo francese, il cui nome ci viene ricordato ogni volta che leggiamo sull'etichetta del latte "pastorizzato", ossia trattato col calore in modo da ridurre la carica batterica e renderlo conservabile più a lungo.

Siamo nel 1879 quando Pasteur, isolato in laboratorio l'agente infettivo del **colera dei polli**, se lo dimenticò durante le vacanze estive lasciando per errore proliferare alcune colture batteriche che stava studiando. Al rientro notò che i microrganismi avevano perso la loro virulenza, ma non la capacità di generare una risposta immunitaria nei polli contro il colera. Nascono così i **vaccini attenuati**.

La casuale scoperta si rivelò rivoluzionaria, tanto che già nel **1885** riuscì a sviluppare un **vaccino attenuato contro la rabbia**, sperimentando il vaccino impiegato per i cani su un bambino morso da un cane rabbioso.

Nonostante non sia mai riuscito a isolare l'agente patogeno della rabbia, Pasteur riuscì tuttavia a mettere a punto un metodo di attenuazione del virus rabbico.

Il bambino di fatto si salvò e studi successivi confermarono la validità del vaccino: da qui l'importante prassi della **Vaccinazione Preventiva**, o prevenzione secondaria, che ha lo scopo di bloccare l'insorgere di malattie, come tetano o rabbia, con una procedura diciamo di "emergenza". Ancora oggi, dopo che si è venuti a contatto con

l'agente patogeno, ci si deve vaccinare immediatamente, poiché dopo l'insorgere dei sintomi dell'infezione, può essere troppo tardi.

Nella corsa all'isolamento di batteri, **Robert Koch**, contemporaneo e in qualche modo "rivale" di Pasteur, divenne famoso per aver isolato per primo il "bacillo" della **tubercolosi** (ancora oggi chiamato "bacillo di Koch"), utilizzato poi con successo nella diagnostica della malattia; ma per il vaccino vero e proprio bisogna tuttavia attendere gli studi del batteriologo **Albert Calmette** e della veterinaria **Camille Guérin** negli anni Venti del '900.

Solo pochi anni dopo, nel febbraio del 1930, la vaccinazione contro la **tubercolosi** ebbe tuttavia una clamorosa battuta di arresto a causa del tragico "**Incidente di Lubeca**": tra 251 neonati sottoposti alla vaccinazione, 72 morirono, mentre i 173 sopravvissuti svilupparono segni clinici e radiologici di tbc.

Successivamente venne scoperto che nel laboratorio in cui venivano prodotti i vaccini non esisteva una netta separazione spaziale tra le colture di vaccini e le colture di tubercolosi infettiva! I responsabili vennero processati e secondo quanto riportato nel rapporto della commissione d'inchiesta dell'epoca si evidenziava che: *«La contaminazione accidentale del vaccino da ceppi virulenti è responsabile di molte morti. [...] Tuttavia, più rigore e controlli avrebbero potuto evitarlo.»*

Questo triste incidente funse tuttavia da premessa, nel febbraio del 1931 (poco prima dell'avvento del Nazionalsocialismo), all'elaborazione di **nuove linee guida di etica medica** basate sui seguenti principi, ancor oggi validi: priorità alla sperimentazione animale, attenta valutazione del danno umano in caso di sperimentazione di un nuovo prodotto sui pazienti, rispetto per la vita e infine - ma non certo per importanza - divieto di pressioni sociali.

Seppure l'Incidente di Lubeca abbia fornito i primi "mattoni" di etica medica in senso moderno, va tuttavia ricordato che nel 1931 non esisteva ancora alcuna legge o dichiarazione internazionale che stabilisse quali esperimenti medici sull'uomo fossero ammessi e quali fossero illeciti; saranno solo nel 1947 il **Codice di Norimberga** e nel 1964 la **Dichiarazione di Helsinki** a definire di fatto i principi etici per la ricerca biomedica che coinvolge gli esseri umani.

Il Codice di Norimberga, nato dalle carte dei processi che si svolsero al termine della Seconda guerra mondiale, rappresentò il primo strumento giuridico internazionale

di regolamentazione sulla sperimentazione umana. L'introduzione di ciò che oggi è chiamato "**consenso informato**", ossia l'autorizzazione espressa da un paziente per ricevere un qualunque trattamento sanitario, trae origine proprio dal codice di Norimberga che aveva stabilito che *«la persona sottoposta a ricerca clinica deve essere informata sulle modalità, gli scopi e i rischi prevedibili e deve esprimere in maniera esplicita il proprio consenso.»* Ed è sempre a partire da questo testo che tutt'oggi agiscono i **Comitati Etici**, ovvero quegli organismi indipendenti che si occupano di tutelare i diritti, la sicurezza e il benessere dei soggetti che partecipano ad una sperimentazione clinica.

Con la Dichiarazione di Helsinki, che dal 1964 ha subito numerose revisioni (l'ultima delle quali nell'ottobre del 2013), i cambiamenti nella pratica e sperimentazione medica tratteggiati dal codice di Norimberga, vengono integrati da nuovi principi che pongono la figura del medico e del fisiologo in una posizione di assoluta responsabilità. Nell'ultima revisione viene ribadita, tra l'altro, sia la necessità di registrare tutti gli studi clinici in corso, che pubblicare tutti i risultati di questi studi, anche se negativi, in un database pubblico accessibile a tutti i soggetti coinvolti nella ricerca medica, pazienti compresi.

Tornando ai vaccini, i laboratori che ospitano oggi quelli attenuati sono sicuramente tutt'altra cosa rispetto a quelli di Pasteur o di Lubecca, ma il principio è tutto sommato rimasto lo stesso: il microorganismo è coltivato in laboratorio in condizioni particolari per renderlo meno aggressivo e fare in modo che, da una parte, perda la sua capacità di provocare la malattia, dall'altra conservi la cosiddetta 'capacità immunogenica' d'indurre una risposta immunitaria nel soggetto vaccinato.

I vaccini vivi attenuati mimano dunque l'immunità naturale e hanno il vantaggio di determinare una buona risposta immunitaria; ma sono controindicati per persone il cui sistema immunitario è indebolito da alcune malattie o trattamenti farmacologici.

Vaccini vivi attenuati attualmente in uso

Febbre gialla

MPR: Morbillo - Parotite - Rosolia

Herpes zoster

Rotavirus

Tubercolosi

Varicella

I VACCINI INATTIVATI

Sebbene sia stato, a partire dal 1963, sempre un vaccino “vivo attenuato” (OPV), sviluppato da **Albert Sabin**, ad essere utilizzato su scala mondiale contro la poliomielite, malattia virale causata dal *poliovirus*, la **terza generazione di vaccini** la dobbiamo in realtà a **Jonas Salk**, che nel 1955 presentò il primo vaccino inattivato (IPV), ottenuto “uccidendo” il microrganismo responsabile di questa malattia.

Se dunque vaccini vivi attenuati sono prodotti a partire da agenti infettivi resi non patogeni, quelli **inattivati** sono prodotti invece utilizzando virus o batteri uccisi tramite esposizione al calore oppure con sostanze chimiche.

I vaccini inattivati, che sono vaccini particolarmente sicuri perché i microrganismi uccisi non possono ritornare alla forma patogena e sono tanto stabili, che non richiedono uno stoccaggio e distribuzione a temperatura controllata molto bassa e per questo risultano adatti anche in paesi del terzo mondo.

Tuttavia, poiché gli agenti patogeni inattivati tendono a produrre una risposta più debole da parte del sistema immunitario rispetto agli agenti patogeni vivi, hanno tuttavia una protezione immunitaria relativamente debole, che richiede la somministrazione di diversi richiami.

Vaccini inattivati attualmente in uso

Epatite A

MEVE - Meningoencefalite da zecche

Polio

VACCINI AD ANTIGENI PURIFICATI

Con i **vaccini ad antigeni purificati** arriviamo alla **quarta tipologia di vaccini**. Si tratta di vaccini che contengono solo alcuni frammenti del batterio o del virus chiamati “antigeni”, ossia molecole in grado di essere riconosciute dal sistema immunitario come estranee o potenzialmente pericolose.

I vaccini ad antigeni purificati sono prodotti attraverso raffinate tecniche di purificazione delle componenti batteriche o virali, da cui sono estratti uno o più antigeni in grado di stimolare una risposta immunitaria protettiva.

Questi vaccini hanno il vantaggio di stimolare il sistema immunitario in modo molto mirato. La loro tolleranza è quindi eccellente; ma anche per questa tipologia di vaccini, spesso sono necessari dei richiami.

In questa categoria rientrano anche i **vaccini ad anatossine** (come tetano e difterite), che sono prodotti utilizzando molecole provenienti dall'agente infettivo, non in grado di provocare la malattia ma sufficienti ad attivare le difese immunitarie dell'organismo e i **vaccini proteici ricombinanti** (come per epatite B, Ebola, meningococco B) cioè prodotti mediante la **tecnologia del DNA ricombinante** che prevede l'inserimento di materiale genetico in grado di codificare l'antigene (una proteina o parte di essa) in microrganismi che lo produrranno; questo antigene in tal modo prodotto verrà poi raccolto e purificato.

Vaccini ad antigeni purificati attualmente in uso

Difterite

Ebola

Epatite B

HPV – papilloma virus

Influenza

Pneumococco

Pertosse

Tetano

VACCINOLOGIA INVERSA

Se la vaccinologia classica prevede che i vaccini vengano sviluppati empiricamente isolando, inattivando ed iniettando i microrganismi (o porzioni di essi) – una procedura che può richiedere anche decenni – con il sequenziamento del genoma, introdotto dalla vaccinologia inversa, tutto ciò ha subito una grande rivoluzione, consentendo di scoprire molto rapidamente nuovi antigeni vaccinali a partire direttamente dalle informazioni genomiche. Punto di partenza non è più dunque il germe stesso o le sue componenti ma partendo dal DNA del germe e dal sequenziamento del suo genoma, la vaccinologia inversa premette di puntare direttamente all'identificazione del bersaglio contro cui rivolgere il vaccino.

COME SI È ARRIVATI ALLA VACCINOLOGIA INVERSA?

Ripercorrere la storia dell'evoluzione del vaccino contro i meningococchi non solo spiega come si è giunti a sviluppare la tecnica della vaccinologia inversa, ma ci porta anche direttamente ai nostri giorni.

Esistono cinque principali tipi di meningococchi (A, B, C, W e Y). Partendo dai primi vaccini ad **antigeni purificati** utilizzati con successo contro la malattia meningococcica, sviluppati per i sierogruppi A e C circa 30 anni fa negli Stati Uniti, arriviamo alla cosiddetta **reverse vaccinology**, che ha permesso di decodificare la mappa genetica (cioè la sequenza genomica) dei meningococchi e di includere nel vaccino quattro nuove proteine comuni alla maggior parte dei ceppi.

La storia che accompagna la pioneristica scoperta della vaccinologia inversa porta il nome di uno scienziato italiano, **Rino Rappuoli**, definito anche il **pioniere dei super-anticorpi contro il Covid**.

Il Prof. Rappuoli negli anni '90 del secolo scorso, mentre lavorava ad un vaccino contro la meningite di tipo B, la più diffusa in Europa, visitò *The Institute of Genomic Research*, dove incontrò **Craig Venter**, padre di alcune delle tecniche più avanzate di sequenziamento del genoma. Grazie a questo incontro, a Rappuoli venne l'idea del principio che avrebbe portato in pochi anni alla nascita della vaccinologia inversa arrivando grazie ad essa, all'inizio del 2000, alla creazione del vaccino anti-meningococco, entrato poi in commercio ufficialmente nel 2012.

La decodificazione della mappa genetica introdotta dalla vaccinologia inversa rappresenta dunque una sorta di "capostipite" delle nuove generazioni di vaccini.

Conoscere l'origine delle pratiche mediche che nel passato, attraverso la sperimentazione basata su tentativi ed errori, resero possibile la riduzione e poi, per esempio nel caso del vaiolo, la scomparsa totale della mortalità, non dà la soluzione definitiva per affrontare la pandemia del 2020-21; tuttavia permette di sottolineare quante siano, al di là del Covid, le malattie infettive ancora tra noi e quanto i vaccini rappresentino una grande risorsa della scienza e un regalo di protezione e salute per tutti e in particolare per le tante persone "fragili".

Ursula Bonetti
3 Maggio 2022

Paziente Esperto Eupati
Presidente Associazione dei pazienti diabetici Dora Focaroli
Consigliere Feder Diabete Lazio