

# I vaccini ieri, oggi e domani

«**C**inque vite salvate nel mondo ogni minuto, 7.200 ogni giorno, 25 milioni di morti evitati entro il 2020. I vaccini sono l'intervento medico a basso costo che più di tutti ha cambiato la nostra salute e costituiscono la migliore assicurazione sulla vita dell'umanità». Con queste parole (o meglio con questi numeri) inizia uno dei tanti libri oggi dedicati ai vaccini che reputo una lettura indispensabile per tutti e soprattutto per quelli, per fortuna pochi come vedremo, che nei vaccini non credono. La differenza con tante altre letture la fa l'autore: Alberto Mantovani, un medico e immunologo di fama internazionale, che ha dedicato la sua vita alla ricerca e alla corretta scienza. Sulla mia copia del suo libro c'è una dedica: «A Paola, collega immunologa veterinaria, pensando alla gatta Filippa con cui giocavano i miei nipotini». Perché anche io, che di immunologia mi occupo da oltre 30 anni, ho voluto informarmi in maniera corretta acquistando un libro scritto da chi, molto più di me, ha il polso della situazione nel campo dei vaccini ed è riuscito con questo libro divulgativo a condividere le sue conoscenze con la popolazione. Perché della corretta informazione bisogna sempre fare tesoro. E questo libro ha lo stesso intento: informare correttamente il medico veterinario, lo studente, l'allevatore, e chiunque altro lo voglia leggere, in materia di vaccini e vaccinazioni degli animali da compagnia. Perché, quando si parla di vaccini, le domande e i dubbi sono infiniti, le risposte giuste non sempre sono così scontate e le leggende metropolitane e i falsi miti hanno ampio spazio di manovra e vanno frenati. Ma partiamo dall'inizio.

---

## Gli albori della vaccinologia

La storia non mi è mai piaciuta, ma la storia della vaccinologia ha qualcosa di intrigante e affascinante e vale la pena di raccontarla in qualche pagina. La storia della vaccinologia umana e a seguire quella veterinaria hanno origini antichissime che risalgono addirittura a 1.000 anni prima di Cristo, ma due sono i personaggi, e due gli eventi, che a distanza di un secolo l'uno dall'altro hanno segnato una svolta significativa: Edward Jenner e Louis Pasteur.

## Il vaiolo, la femminista e il medico di campagna

Tra i flagelli che hanno colpito il genere umano, sicuramente un posto importante è stato occupato dal vaiolo. Questa malattia virale – semplificando la potremmo definire una gravissima varicella – alla fine del 1700 mieteva in Europa 600.000 vittime all'anno in una popolazione molto meno numerosa di quella di adesso, e gli esseri umani erano gli unici ospiti del virus facilmente trasmissibile tramite aerosol. Già gli antichi cinesi e indiani avevano cercato di tenere sotto controllo questa pericolosa malattia facendo inalare alle persone da pro-

teggere la polvere di croste vaiolose di pazienti in via di guarigione, ma più spesso veniva prelevato del pus dalle pustole di bambini colpiti dal vaiolo (si preferiva utilizzare i bambini come fonte di materiale infettivo perché in essi la malattia era spesso meno grave e, di conseguenza, si pensava che l'agente responsabile fosse meno virulento) e tale materiale veniva inoculato nelle persone da "variolare", applicandolo su lievi ferite cutanee provocate con un ago o un bisturi. I soggetti così trattati svilupparono una forma lieve di vaiolo, che li lasciava immuni nei confronti della malattia vera e propria.

La pratica della "**variolizzazione**" si diffuse rapidamente in Medio Oriente e venne introdotta in Europa (in Inghilterra in particolare) all'inizio del 1700 grazie a Lady Mary Wortley Montagu, figlia del primo Duca di Kingston: considerata una dama bellissima, intelligente, donna di lettere dalle idee riformatrici e pioniera del femminismo, fu essa stessa vittima del vaiolo a soli 26 anni insieme al fratello, che morì mentre lei rimase deturpata sul viso, perdendo parte della sua bellezza ma non certo l'intelligenza. Nel 1712, Lady Mary aveva seguito in Turchia il marito, Edward W. Montagu, ambasciatore straordinario di Inghilterra, e lì venne a conoscenza della pratica della variolizzazione per prevenire il contagio da questa temuta malattia: ai suoi occhi, questa apparve come un rimedio stupefacente tanto che, approfittando dell'assenza del marito che era dovuto tornare in Inghilterra per rendere conto al sovrano della sua missione di ambasciatore in Turchia ed era assolutamente contrario a questa pratica empirica, sottopose a variolizzazione il figlio Edward jr. di 6 anni presso una vecchia praticona. Rientrata in Inghilterra, si fece ambasciatrice di tale pratica di inoculazione, ritenuta, però, addirittura sacrilega dagli ecclesiastici, e ne dimostrò l'efficacia: sottopose a variolizzazione 6 prigionieri e li mise successivamente a dormire insieme ad alcuni malati di vaiolo, e tutti e 6 sopravvissero senza contrarre la malattia. La variolizzazione ricevette l'ufficializzazione da parte dei medici del Royal College quando nel 1721, sotto i loro occhi, venne sottoposta a variolizzazione anche la figlia di Lady Montagu, Mary. La variolizzazione si diffuse quindi ampiamente prima in Inghilterra, poi in Europa e in altre parti del mondo. Praticato con alterni successi, però, questo trattamento rivelò ben presto i suoi limiti, rappresentati non tanto dai decessi tra le persone trattate (si ritiene che 1 variolato su

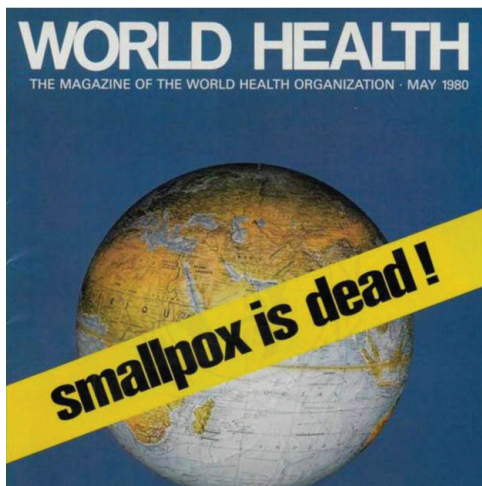
50 morisse), quanto dal rischio di contagio per le persone che entravano in contatto con i soggetti trattati che, fino alla completa guarigione, erano di fatto portatori di vaiolo. Fra i bambini sottoposti a variolizzazione c'era anche **Edward Jenner** (1749-1823), che divenne un medico di campagna inglese ed egli stesso variolizzatore quando iniziò a esercitare la professione nel Gloucestershire verso la fine del XVIII secolo. Mentre era ancora studente, parlando con una mungitrice portò il discorso sul vaiolo – che verso la seconda metà del 1700 mieteva ancora molte vittime – e scoprì che alla ragazza la malattia non faceva alcuna paura perché, come ben risaputo tra gli agricoltori, avendo già contratto il vaiolo bovino era protetta nei confronti di quello umano: sulle mani mostrava infatti quelli che oggi chiamiamo "i noduli del mungitore". L'unica "pecca" di Jenner è quella di averci messo un po' troppi anni per mettere in pratica ciò che sarebbe stato poi la scoperta del secolo. Nel 1796, infatti (quindi circa 20 anni dopo), ormai medico in carriera, prelevò del materiale da alcune vescicole presenti sulle mani di Sarah Nemes, una mungitrice affetta da vaiolo bovino contratto dalla sua mucca di nome Blossom, e lo inoculò a James Phipps, un bambino di 8 anni figlio del giardiniere di Jenner, che sopportò bene l'iniezione ed ebbe solo lievi disturbi rimettendosi completamente in breve tempo. Per dimostrare la fondatezza della sua intuizione, 2 mesi dopo Jenner richiamò il bambino e fece una cosa che oggi ci farebbe inorridire: gli iniettò del materiale infetto prelevato questa volta da un malato di vaiolo! Il ragazzino non contrasse il vaiolo ma anzi ne fu protetto, tanto da vivere fino a 70 anni, un'età notevole per l'epoca. Jenner, orgoglioso dei suoi risultati, battezzò questo metodo "**vaccinazione**" e il materiale utilizzato "**vaccino**" proprio perché proveniente da un bovino (affetto da vaiolo vaccino): tale successo ha permesso addirittura di trasformare l'aggettivo "vaccino" in sostantivo. A partire dal 1800 in Europa la vaccinazione prese rapidamente il posto della variolizzazione (in Italia a opera soprattutto di Luigi Sacco, convinto sostenitore della vaccinazione antivaiolosa) e in molti paesi venne imposto l'obbligo vaccinale. Come tutte le cose, però, la vaccinazione non ebbe vita facile e gli antivaccinisti cominciarono a farsi sentire, unendosi in vere e proprie congregazioni (le *anti-vaccination leagues*) capitanate spesso da persone che di medicina non ne capivano

**Figura 1.1** La paura del primo vaccino: i vaccinati si trasformano in bovini! (Vignetta di James Gillray, 1802).



nulla: un esempio è il filosofo Immanuel Kant, che paventava conseguenze pericolose dovute all'assorbimento di un "brutale miasma" nel sangue umano; un altro è Alfred Russel Wallace, naturalista amico e collega di Charles Darwin, che, ammettendo apertamente la propria ignoranza in materia medica, preferì addurre prove statistiche contro tale pratica cercando di evitarne l'obbligatorietà. Addirittura secondo alcuni iniettare del materiale vaccino in un uomo gli avrebbe fatto spuntare corna, zoccoli e coda, trasformandolo ben presto in un bovino, come ben raffigurato dal vignettista dell'epoca James Gillray in un'incisione del 1802 (Figura 1.1). Tutto questo scetticismo portò alla possibilità, nel 1896, dell'obiezione di coscienza alla vaccinazione, opportunità divenuta poi ufficiale con una legge nel 1898. Malgrado questo, la scienza ebbe la meglio: fino agli anni '70 del secolo scorso tutti, in tutto il mondo, siamo stati vaccinati contro il vaiolo e nell'ottobre del 1977 è stato riportato in Somalia l'ultimo caso al mondo di questa devastante malattia (caso che, grazie alla vaccinazione diffusa nel resto della popolazione, non è stato in grado di infettare nessun'altra persona). Da quel momento, il virus è scomparso dal pianeta e l'8 maggio 1980, proprio in seguito alla campagna globale di immunizzazione, l'OMS ha dichiarato **estinto dalla faccia della Terra il vaiolo**, la prima malattia eradicata a livello

mondiale e una delle peggiori piaghe che il genere umano abbia mai conosciuto (Figura 1.2). Nel 2020, anno di uscita della prima edizione di questo libro, si sono festeggiati i 40 anni di questa preziosa conquista. In seguito a ciò, la vaccinazione antivaiolosa è stata a poco a poco abbandonata: in Italia, visti il successo vaccinale e la scomparsa dei casi di vaiolo, la vaccinazione per questa malattia è stata sospesa nel 1977 e definitivamente abrogata nel 1981. Come ha detto qualcuno, se alla fine del XVIII secolo fosse esistito il premio Nobel, Edward Jenner lo avrebbe vinto a mani basse! Risale circa allo stesso periodo (seconda metà del 1700) l'applicazione di una procedura analoga per prevenire le malattie contagiose negli animali. Dal rilievo che le lesioni presenti sulla cute dei bovini affetti da **peste bovina** (una malattia che sterminava i bovini in tutta l'Europa occidentale sin dal IX secolo) erano simili a quelle causate dal vaiolo, venne sperimentata un'analoga procedura: più precisamente, una funicella veniva impregnata con il secreto nasale di un bovino colpito da peste bovina e, quindi, veniva inserita in un'incisione della giogaia dell'animale che si voleva proteggere. Si induceva così una malattia molto più blanda di quella causata dall'infezione naturale: il fatto che la "vaccinazione" funzionasse è dimostrato dalla notevole diffusione che tale pratica ebbe in Europa con vaccini sempre meno empirici e sempre più moderni. Proprio



**Figura 1.2** Copertina del maggio 1980 della rivista *World Health* della *World Health Organization* (WHO, la nostra OMS) che dichiara il vaiolo eradicato dalla faccia della Terra.

a seguito dell'applicazione sistematica della vaccinazione per questa malattia, nel 2011 l'Organizzazione Mondiale della Sanità Animale (*World Organisation for Animal Health*, WOAH, un tempo nota come OIE) ha dichiarato **ufficialmente eradicata la peste bovina a livello mondiale**: questo rappresenta il primo grande traguardo raggiunto in medicina veterinaria legato a una corretta campagna vaccinale.

## Una dimenticanza, dei polli e l'essenza della serendipità

Le eccellenti scoperte di Jenner e le successive applicazioni delle vaccinazioni sono state il risultato di pure osservazioni empiriche, dal momento che fino a circa la metà del XIX secolo si aveva solo una vaga idea della natura degli agenti eziologici delle malattie infettive, e batteri e virus dovevano ancora essere scoperti. La vera scienza della vaccinologia nacque solo più tardi, e non ancora con questo nome, nei laboratori del chimico e microbiologo francese **Louis Pasteur** (1822-1895), che iniziò la sua carriera occupandosi di tutt'altro: Pasteur infatti era intento a studiare varie situazioni che avevano un impatto sull'economia francese, quali le malattie dei bachi da seta e le cause della non corretta fermentazione di vino, birra e aceto.

Centrando in seguito la sua attenzione sulle malattie infettive dei vertebrati, decise di cominciare a interessarsi

di colera aviario. All'inizio il suo interesse si incentrò sui meccanismi delle reazioni fra parassita e ospite, ma ben presto la sua attenzione fu attirata da un avvenimento strano: una coltura del bacillo responsabile del colera aviario (all'epoca ancora ignoto, ma oggi chiamato *Pasteurella multocida* proprio in onore di chi lo ha studiato così a fondo), dimenticata in laboratorio durante le vacanze estive, non era stata in grado di far ammalare i polli che erano stati inoculati con questa. Di per sé, questa osservazione non aveva nulla di eccezionale: i batteri potevano essere morti. Ma quando questi polli e altri appena comprati al mercato vennero inoculati con una coltura viva e virulenta di bacilli del colera dei polli, gli ultimi morirono mentre quelli precedentemente inoculati con la coltura "dimenticata" sopravvissero tutti.

Pasteur riconobbe immediatamente l'analogia fra tale fenomeno e la classica vaccinazione jenneriana, e nel suo celebre discorso tenuto al Congresso Internazionale di Igiene del 1881 propose, proprio in onore di Jenner, di estendere il concetto di "**vaccinazione**" a qualsiasi inoculazione di microbi resi innocui per proteggere un soggetto nei confronti di una malattia infettiva e di definire "**vaccino**" il prodotto utilizzato, indipendentemente dalla sua origine.

È proprio la sagacia, unita a spirito di osservazione e casualità, a caratterizzare quella che oggi chiamiamo serendipità: nel caso di Pasteur, la ricerca in corso non aveva nulla a che vedere con la vaccinazione, ma d'improvviso un evento apparentemente banale, se non addirittura disturbante, aprì gli occhi al ricercatore sagace, che immediatamente captò l'importanza della propria osservazione e la collegò al problema vaccinazione, lontano mille miglia dall'obiettivo che si era prefissato con la ricerca originale. Come spesso amava ripetere lo stesso Pasteur ai suoi allievi, "la fortuna favorisce le menti preparate".

La possibilità di rendere non patogeno un microrganismo mantenendone nel contempo la capacità di conferire una protezione immunitaria, scoperta con gli esperimenti condotti con il bacillo del colera aviario, venne ulteriormente sfruttata da Pasteur per allestire altri vaccini, primo fra tutti quello contro il carbonchio ematico (antrace) (**Box 1.1**).

Negli ultimi anni della sua carriera, Pasteur si dedicò alla prevenzione della rabbia mettendo a punto il primo vaccino in grado di prevenire questa pericolosa zoonosi (vedi Capitolo 12).





**Box 1.1**

**Il buon Pastore**

Nei suoi studi per allestire un valido vaccino contro il carbonchio ematico (oggi noto anche con il termine “antrace”, dal latino *anthrax* che significa “carbone”, per il colore nero delle lesioni cutanee caratteristiche di questa infezione), Pasteur rese avirulento l’agente responsabile (il batterio *Bacillus anthracis*), facendolo crescere a una temperatura anormalmente elevata, e utilizzò questo microrganismo attenuato come vaccino per proteggere le pecore da un’infezione sperimentale con un ceppo virulento. Dato il successo ottenuto dall’applicazione sul campo di questo nuovo vaccino, giocando sulle parole il ricercatore venne soprannominato “il buon Pastore” (in francese *le bon Pasteur*).

**Perché vaccinare oggi?**

I vaccini rappresentano lo strumento di prevenzione più efficace nei confronti di malattie gravi e a volte mortali. Proprio grazie alle campagne vaccinali portate avanti a livello mondiale, alcune malattie sono scomparse dalla faccia della Terra (vaiolo, peste bovina), mentre altre lo sono solo apparentemente: malattie di cui si sente parlare sempre meno non sono affatto debellate, ma sono semplicemente dietro l’angolo, e stanno lì proprio grazie all’ampia copertura vaccinale. Ed è proprio per questo che bisogna continuare a vaccinarsi e a vaccinare i nostri animali: per evitare che si ripresentino, perché non sono state ancora eradicato del tutto a livello mondiale. Ad esempio, in medicina umana la poliomielite è man mano scomparsa dal territorio europeo e nel 2001 l’Europa è stata dichiarata *polio-free* dall’OMS dopo 3 anni di assenza di casi. Ma in Siria, un paese dilaniato dalla guerra non così lontano da noi, nel 2014 sono ricomparsi i primi 17 casi di malattia da virus selvaggio in bambini di aree sotto il tasso di immunizzazione e a basso livello igienico. Ad agosto 2020, l’OMS ha annunciato che il continente africano ha raggiunto lo stato di *polio-free*, quindi oggi (gennaio 2024), la poliomielite da poliovirus di tipo 1 rimane endemica solo in 2 paesi (Pakistan e Afgha-

nistan), dove rappresenta purtroppo ancora un’emergenza sanitaria. E uno degli obiettivi a breve termine dell’OMS è proprio quello di liberarsi di questi focolai per arrivare ad avere un pianeta libero da polio. Ma in un mondo sempre più globalizzato, dove gli spostamenti da un paese a un altro sono all’ordine del giorno, non bisogna mai abbassare la guardia.

Un discorso analogo può essere fatto anche in medicina veterinaria: la Direzione Generale per la Salute e i Consumatori, sezione della Commissione Europea (che tra i vari compiti ha quello di proteggere la salute e il benessere degli animali) da qualche anno ha preparato un poster, ripreso anche dal nostro Ministero della Salute, obbligatoriamente esposto in tutti i punti di entrata frontalieri, che parla chiaro: *Le malattie non rispettano le frontiere* (Figura 1.3). Ad esempio, il 50% dei cuccioli di cane importati illegalmente in Italia dai paesi dell’Est arriva a destinazione malato e molti cuccioli muoiono nei 3 giorni successivi all’arrivo o vengono sottoposti a



**Figura 1.3** Poster della Commissione Europea, che si trova in tutti i posti di frontiera (ad esempio, gli aeroporti), che ricorda che le malattie non si fermano alla dogana.

cure molto costose per cercare di salvarli. Le malattie diagnosticate in questi cuccioli sono diverse, ma le più frequenti sono la parvovirosi e il cimurro. Un'altra malattia infettiva che non siamo più abituati a considerare proprio grazie all'applicazione costante e a tappeto della vaccinazione è l'epatite infettiva (o epatite di Rubarth); dal 2007, però, l'epatite infettiva è considerata una malattia riemergente, in seguito a sieropositività in diversi animali selvatici e a focolai comparsi in Puglia (di probabile origine ungherese) in cuccioli importati dall'Est Europa, e nuove positività sono state segnalate di recente (2023) in Sicilia (vedi Capitolo 9). A questo problema si aggiunge, per alcune regioni soprattutto del Sud, l'elevato numero di cani randagi, che raramente vengono visitati e vaccinati e che, di conseguenza, possono veicolare patogeni di diverso tipo ed essere fonte di malattia anche per i cani di proprietà.

Per quanto riguarda i gatti, oltre all'eventuale importazione clandestina, bisogna considerare l'alto numero di gatti randagi e di colonia che popolano le nostre regioni e che, a parte la sterilizzazione obbligatoria effettuata dai veterinari ASL/ATS, non vengono sottoposti ad altri controlli veterinari se non solo occasionalmente: in questi soggetti, come vedremo, la positività a diverse patologie infettive dimostra l'ampia circolazione dei relativi agenti causali, che possono infettare anche i gatti di proprietà che hanno libero accesso all'esterno.

Per finire, un rischio comune a entrambe le specie è rappresentato dalla rabbia: a gennaio 2024, per fortuna, la rabbia in Italia è solo un ricordo, in quanto abbiamo riacquisito l'indennità nel 2013, e la vaccinazione antirabbica è necessaria solo per la movimentazione degli animali, ma non dobbiamo dimenticare che confiniamo con paesi in cui la rabbia è endemica e il rischio di un ritorno della malattia è sempre presente. Inoltre, l'attuale (aprile 2024) guerra in Ucraina rappresenta un notevole rischio di ritorno della rabbia in paesi al momento indenni, come l'Italia, dato che l'Ucraina detiene il primato europeo di casi di rabbia in animali domestici e selvatici (vedi Capitolo 12).

Che la vaccinazione sia ancora oggi un *must* in tutto il mondo è anche dimostrato dall'iniziativa presa dalla *World Veterinary Association*, associazione che rappresenta la professione veterinaria mondiale, di dedicare il tradizionale *World Veterinary Day* (giorno commemorativo) del

2019 proprio alla vaccinazione (*Value of Vaccination*), ritenuta uno strumento essenziale della medicina veterinaria preventiva. E mi fa sorridere il fatto che questo giorno così importante cadesse, nel 2019, il 27 aprile (giorno del mio compleanno...).

## Perché non ci sono vaccini contro tutto?

I vaccini sono nostri alleati preziosi e ci permettono di proteggere noi e i nostri animali da pericolose malattie che, senza di loro, avrebbero la strada libera e causerebbero gravi danni e morti sicure.

Ma perché allora non pensare di vaccinare contro ogni nostro nemico, biologico o chimico che sia?

I vaccini che abbiamo oggi a disposizione purtroppo non coprono tutte le malattie di cui siamo vittime: mancano, infatti, vaccini diretti contro molte malattie infettive causate da virus e batteri, che sono i tipici microrganismi che rappresentano la quasi totalità delle valenze vaccinali, si contano sulla punta delle dita i vaccini contro agenti patogeni più evoluti (protozoi e funghi), sono solo agli albori i vaccini contro forme tumorali, mentre mancano del tutto i vaccini verso patogeni più "voluminosi" (elminti, acari).

Vediamo perché.

## Perché non ci sono vaccini contro tutti i microrganismi?

Molto spesso i motivi per cui i vaccini rispondono solo in parte ai nostri bisogni e a quelli dei nostri animali sono di natura economica. Molti non sanno che il costo di sviluppo di un vaccino innovativo si aggira intorno al miliardo di euro, con un impegno per ricerca e sviluppo di 10-20 anni: questo rappresenta sicuramente un investimento notevole di soldi e di tempo ed è ad alto rischio. Per questi motivi, per le cosiddette "malattie minori", cioè circoscritte a particolari zone geografiche, o per le cosiddette "specie minori" dal punto di vista della rappresentatività numerica (ad esempio, furetti, tartarughe), sono praticamente nulle le preparazioni commerciali dedicate: i vaccini non avrebbero un mercato sufficientemente ampio da consentire un ritorno economico tale da ripagare l'elevato investimento di tempo e denaro.

Dal momento però che vaccinare conviene sempre, non solo dal punto di vista sanitario ma anche da quello economico, per cercare di risolvere questo problema in campo medico è nata la *Global Alliance for Vaccines and Immunization* (Gavi, The Vaccine Alliance): creata nel 2000, Gavi è un'organizzazione internazionale che unisce settori pubblici e privati con lo scopo comune di dare il medesimo accesso ai vaccini nuovi e poco usati per i bambini che vivono nelle parti più povere del pianeta. E in campo veterinario non siamo da meno: nel 2004 è nata la *Global Alliance for Livestock Veterinary Medicines* (GALVmed), in precedenza nota come *Global Alliance for Livestock Vaccines* (GALV), un'associazione no-profit per lo sviluppo della salute e del benessere dei piccoli allevatori di bestiame che vuole fornire anche ai più piccoli le stesse opportunità dei grandi.

Per altre malattie, l'assenza di vaccini efficaci non è legata a motivi economici, ma è dovuta a difficoltà di tipo strettamente scientifico: malattie come tubercolosi e AIDS in medicina umana ne sono un esempio, mentre in medicina veterinaria la situazione è leggermente più rosea (vedi i prossimi due paragrafi).

### La tubercolosi e il vaccino centenario

La tubercolosi (TB) è ritenuta una malattia mai scomparsa ma poco considerata: eppure ci sono 25.000 casi di TB ogni giorno (che vogliono dire 9 milioni all'anno), che si traducono in 4.000 morti al giorno (circa 1 milione all'anno). Ancora nel 2024 la TB rappresenta una delle 10 principali cause di morte nel mondo e proprio per questo nel 2015 l'OMS si è posta l'obiettivo di ridurre del 95% la mortalità e del 90% l'incidenza entro il 2035: obiettivo ambizioso, perché circa un quarto della popolazione mondiale è affetto da TB latente e rappresenta un grande "serbatoio umano" di malattia.

Il 24 marzo, giorno in cui nel 1882 il medico tedesco Robert Koch annunciò la scoperta del batterio responsabile, si celebra ogni anno la Giornata mondiale della tubercolosi per aumentare la consapevolezza sulla malattia e unire gli sforzi per porre fine all'epidemia globale. La pandemia di COVID-19 ha peggiorato la situazione in tutto il mondo, riducendo il numero di nuove diagnosi di TB, aumentando di conseguenza il numero di casi di TB non diagnosticata e non trattata e facilitando quindi la trasmissione della malattia senza esserne coscienti. Prima dell'avvento del vaccino, la TB era ancora più

letale, e di "mal sottile" si moriva con facilità. Poi, con l'avvento del vaccino, l'applicazione di misure di sanità pubblica e di isolamento (ad esempio, i sanatori nelle Alpi) e l'utilizzo di farmaci finalmente efficaci (come la streptomina) la situazione è migliorata. Nonostante ciò, nei paesi più poveri la TB costituisce ancora oggi una delle emergenze sanitarie più drammatiche, e i processi migratori hanno riportato anche da noi questa malattia ormai quasi dimenticata: l'Italia è comunque un paese a bassa incidenza di TB, anche se nel 2021 sono stati notificati 4 casi per 100.000 abitanti, che rappresentano un aumento di oltre l'11% rispetto all'anno precedente. Sempre nel 2021 il tasso di incidenza è tornato a crescere in tutta Europa dopo il calo dei precedenti 10 anni.

Ma di quale vaccino stiamo parlando? Pochi sanno che da oltre 100 anni l'unico vaccino a disposizione ancora oggi contro la TB è il Bacillo di Calmette e Guérin (BCG), vaccino vivo attenuato costituito da un ceppo di *Mycobacterium bovis* isolato dai ricercatori francesi Albert Calmette (batteriologo) e Camille Guérin (veterinario) all'inizio del 1900. La virulenza di tale bacillo fu attenuata mediante 230 passaggi in un terreno costituito da bile, glicerina e patata, per un periodo di ben 13 anni (dal 1908 al 1921): i continui passaggi, resisi necessari per l'impossibilità di conservare in altro modo i bacilli, hanno portato alla comparsa di una progenie di batteri vivi e avirulenti, che hanno costituito e costituiscono ancora oggi il vaccino BCG.

Il vaccino è utilizzato spesso in paesi con un'elevata incidenza di TB nei bambini piccoli: purtroppo però tale vaccino protegge nei primi 5-10 anni di vita ma non è efficace nel periodo successivo né per la prevenzione della malattia né per l'interruzione della trasmissione della TB nella popolazione; in Italia è utilizzato solo in alcune categorie a rischio risultate negative alla prova della tubercolina o nei viaggiatori che si recano in zone endemiche. Una revisione sistematica (metanalisi) della letteratura ha rivelato che il vaccino BCG riduce del 19-27% le probabilità di contrarre la tubercolosi e diminuisce del 71% la progressione di una TB già attiva. Attualmente sono quindi in corso numerose sperimentazioni per la ricerca di vaccini più efficaci. Inoltre, nel 2023 l'OMS ha ufficialmente lanciato il *Tuberculosis Vaccine Accelerator Council* per facilitare lo sviluppo, la concessione di licenze e l'uso di nuovi vaccini contro questa onnipresente malattia.

### L'AIDS e il vaccino che non c'è (però...)

Diamo altri numeri: più di 38 milioni di persone infettate nel mondo dal virus dell'immunodeficienza (*Human Immunodeficiency Virus*, HIV), ogni anno 1,5 milioni di nuove diagnosi e circa 600.000 morti. A più di 40 anni dalla descrizione dei primi casi di AIDS (era il 1981), ancora oggi l'HIV rappresenta un'emergenza; e a 40 anni dalla scoperta del suo responsabile (era il 1984) non esiste ancora un vaccino per questa terribile sindrome. Perché?

Il virus, come tutti i retrovirus, ha un comportamento subdolo. Non solo infetta le cellule del sistema immunitario (cellule dendritiche, linfociti T helper e macrofagi) e le utilizza come “cavallo di Troia” per diffondersi indisturbato in tutto l'organismo, ma, essendo molto instabile geneticamente, cambia in continuazione, mettendo in grosse difficoltà il sistema immunitario: questi sono due validi motivi che spiegano le grandi difficoltà dei ricercatori che stanno cercando con tutte le loro forze e le loro conoscenze un metodo per poter avere la meglio su questo minuscolo ma terribile patogeno. E i primi risultati sembrano finalmente arrivare. Dopo che, a inizio 2023, l'unico vaccino contro l'HIV in fase avanzata di sperimentazione clinica (studio “mosaico”) si è rivelato inefficace rispetto al placebo nella protezione dall'infezione da HIV, spegnendo le speranze delle persone a rischio e di tutta la comunità scientifica, alla fine dello stesso anno ha preso il via negli Stati Uniti e in Sudafrica la sperimentazione di un nuovo

promettente vaccino contro l'HIV (VIR-1388), progettato per insegnare ai linfociti T a riconoscere l'HIV e a montare una risposta immunitaria in grado di impedire al virus di instaurare un'infezione cronica. I primi risultati si attendono per la fine del 2024 e potrebbero essere annunciati proprio il 1° dicembre, quando in tutto il mondo si celebra la Giornata mondiale per la lotta contro l'AIDS, istituita dall'OMS nel lontano 1988 con l'obiettivo di sensibilizzare e informare la popolazione su diversi temi relativi al virus e alla malattia.

E in medicina veterinaria? La situazione, che sembra per certi versi migliore, in quanto in alcune parti del mondo l'analogo retrovirus felino (*Feline Immunodeficiency Virus*, FIV) aveva un vaccino dedicato, è oggi meno rosea, dal momento che questo vaccino non è più in commercio in molti dei paesi in cui lo era precedentemente (vedi Capitolo 14).

### Perché non ci sono (tanti) vaccini contro i parassiti?

Le infestazioni parassitarie interessano più di un quarto dell'intera popolazione umana e forse più di quella animale, rappresentando un problema soprattutto nel bestiame di tutto il mondo. Tuttavia, a oggi non è disponibile alcun vaccino a uso umano o veterinario contro questi parassiti, a parte rarissime eccezioni (che non comprendono la filariosi; **Box 1.2**). Perché? Innanzitutto perché i parassiti sono più “complicati” geneticamente rispetto a virus e batteri



#### Box 1.2

##### Per la filaria non c'è un vaccino?

Molto spesso mi sento chiedere da proprietari e a volte da allevatori cosa ne penso del “vaccino” contro la filariosi. È opportuno a questo punto chiarire bene che non tutto quello che viene somministrato per prevenire una malattia è per forza un vaccino. È questo il caso proprio della filariosi.

La filariosi cardiopolmonare (da molti sbrigativamente semplificata in “filaria”) è una malattia parassitaria dei cani, e in minor misura dei gatti, trasmessa da vettore: il responsabile è il nematode *Dirofilaria immitis* e il suo ospite intermedio è una zanzara (famiglia *Culicidae*).

Per evitare il contagio, il cane (ed eventualmente il gatto) deve essere trattato preventivamente nei periodi a rischio (da aprile a novembre, mesi di presenza delle zanzare) con sostanze che non permettano lo sviluppo del parassita adulto dalle larve: **questa terapia microfilaricida preventiva non è una vaccinazione**, ma un trattamento contro le forme larvali. I prodotti possono essere somministrati più volte *spot-on* o per via orale, oppure una sola volta per via iniettabile: ed è proprio quest'ultima che genera confusione con la vaccinazione.





### Box 1.3

#### La giardia e il vaccino scomparso

Qualcuno di voi forse se lo ricorderà: nella lista dei vaccini per il cane, le prime linee guida WSAVA per la vaccinazione del cane e del gatto del 2007 riportavano anche un vaccino per la giardiasi, ma già nelle successive (2010) il vaccino veniva dato come non più disponibile e nelle attuali (2015) non se ne fa più menzione; questo non si applica invece alle linee guida WSAVA per l'America Latina, pubblicate nel 2020, in cui il vaccino per *Giardia* è ancora presente.

Di fatto oggi questo vaccino (*GiardiaVax* della Fort Dodge), l'unico disponibile sul mercato per questa infezione, è ancora presente in Brasile. Questo vaccino è sempre stato molto discusso, tanto che anche nelle linee guida WSAVA del 2007 veniva definito “non raccomandato” per gli esigui dati sulla sua efficacia.

Ma è allo studio un nuovo promettente vaccino per cani e gatti da somministrare per via orale: questa è infatti la via più corretta per stimolare l'immunità locale a livello intestinale. Tale vaccino sembra in grado di ridurre i segni clinici e diminuire la contaminazione ambientale da parte delle cisti.

ed è necessario identificare (e produrre) i giusti antigeni protettivi, ma al momento non conosciamo perfettamente il tipo di risposta immunitaria necessaria per la protezione contro questi patogeni. La loro lunga e indisturbata sopravvivenza in ospiti mammiferi indica poi che questi invasori, durante la loro coevoluzione con l'ospite per milioni di anni, hanno sviluppato sofisticati meccanismi per eludere gli effetti citotossici della risposta immunitaria.

I recenti sviluppi nel campo della vaccinologia con nuovi vaccini nei confronti di elminti e di malattie trasmesse da vettore hanno dato qualche risultato incoraggiante per alcune infestazioni di interesse veterinario, ma per poter pensare di allestire nuovi vaccini per questi vecchi patogeni sono necessari molti altri anni di studi per definire con precisione i meccanismi alla base dell'immunità vaccino-indotta.

Un discorso altrettanto intrigante può essere fatto per i protozoi, microrganismi eucarioti unicellulari e quindi in teoria meno complicati degli altri parassiti: malgrado ciò, a oggi in medicina veterinaria disponiamo di vaccini nei confronti di protozoi (ad esempio nei confronti di leishmania, vedi Capitolo 13), mentre non è più sul mercato europeo né su quello americano un vaccino per *Giardia* sp. (Box 1.3). In medicina umana, invece, vaccini anti-protozoari non ce ne sono mai stati, ma ha appena fatto capolino un nuovo presidio che potrebbe cambiare le sorti di una grande fetta di umanità.

#### Il flagello della malaria e Mosquirix

Per anni si è cercato di produrre un vaccino contro la malaria. La malattia è causata da un protozoo (un plasmodio), del quale si conoscono 4 specie: *P. falciparum*, che causa la forma di malaria più grave per morbilità e mortalità, *P. vivax*, *P. ovale* e *P. malariae*; tale plasmodio è trasmesso da un vettore (una zanzara, *mosquito* in inglese), soprattutto del genere *Anopheles*. Nei paesi endemici la malaria rappresenta la malattia trasmessa da vettore più diffusa; in quelli non endemici è comunque la malattia d'importazione più importante, legata principalmente ai viaggi in aree tropicali e all'aumento dei flussi migratori, e mette a rischio quasi la metà della popolazione mondiale: ogni anno colpisce infatti quasi 250 milioni di persone e causa 1 milione di morti, soprattutto bambini.

Dopo quasi 30 anni di sviluppo e un investimento di 600 milioni di dollari, finalmente ad aprile 2019 è iniziata in Malawi la sperimentazione del vaccino “RTS,S”, il cui nome commerciale è *Mosquirix* (forse in ricordo di Asterix, il noto piccolo personaggio gallico dotato di grande forza), lanciato da Gavi e prodotto da GlaxoSmithKline (GSK). Nell'ottobre 2021, *Mosquirix* ha ottenuto l'approvazione dell'OMS per la vaccinazione dei bambini che vivono in regioni caratterizzate da una trasmissione moderata/elevata della malattia. Nell'ottobre 2023, l'OMS ha approvato un secondo vaccino antimalarico, *R21/Matrix-M*,

sviluppato nel Regno Unito dalla Oxford University. L'attuale disponibilità di questi due vaccini antimalarici, ritenuti entrambi sicuri ed efficaci, dovrebbe rendere possibile una loro distribuzione su vasta scala in tutta l'Africa.

## Perché non ci sono (tanti) vaccini contro i funghi?

Le infezioni fungine (micosi) comprendono un ampio range di malattie invasive e opportunistiche. Basti pensare che in medicina umana due delle principali infezioni opportunistiche fatali in pazienti con AIDS sono fungine: la criptococcosi e la pneumocistosi. Forme di candidosi generalizzate sono la prima causa di infezioni ematiche nosocomiali in Europa e, a dispetto di pesanti cure sperimentali, il tasso di mortalità si aggira intorno al 40%. Oltre a queste, diverse forme cliniche di aspergillosi impongono ogni anno cure mediche molto costose e, malgrado queste, ancora una volta i tassi di mortalità sono molto elevati. A preoccupare, oggi, si aggiungono anche le infezioni da *Candida auris*, fungo multiresistente ai farmaci che si sta diffondendo a livelli allarmanti negli Stati Uniti e per il quale l'unico mezzo efficace di controllo potrebbe essere un vaccino, in fase di studio al Lundquist Institute californiano. In Italia, casi sia importati sia autoctoni di infezione da questo superfungo sono segnalati dal 2019. Altri pazienti a rischio di sviluppare queste devastanti infezioni secondarie sono le persone con diverse forme di neoplasia e quindi sotto chemioterapia, le persone sottoposte a trapianto di midollo osseo e tutti i pazienti con forme di immunodeficienza (congenita o acquisita) che devono subire lunghi cicli di ospedalizzazione. Sarebbe quindi più che utile poter disporre di vaccini adatti per combattere queste pericolose infezioni, ma a oggi, malgrado i numerosi sforzi fatti, sul mercato umano non c'è ancora nulla: alcuni vaccini sono stati testati con trial clinici, ma nessuno è ancora stato approvato. Le maggiori limitazioni sono legate al fatto che i pazienti che più beneficerebbero di questi vaccini (i pazienti immunocompromessi) non sono in grado di montare un'adatta risposta immunitaria post-vaccinale; a questo grosso problema si aggiunge il fatto che molto spesso in persone sensibilizzate questi vaccini causano una risposta allergica.

Bisogna specificare “sul mercato umano” in quanto, ancora una volta, in medicina veterinaria un piccolo passo in più lo abbiamo fatto e disponiamo da qualche anno di un vaccino per la dermatofitosi del cane e del gatto (vedi Capitoli 13 e 14). Certo, questo è solo l'inizio, perché anche per i nostri animali mancano i vaccini per i funghi più pericolosi causa di infezioni sistemiche.

Il primo passo da fare sarebbe aumentare le nostre conoscenze in materia di immunologia nei confronti di queste particolari infezioni: solo così sarebbe possibile (il condizionale è d'obbligo) allestire e testare sul campo prodotti immunoterapeutici di successo. Il sogno, per ora ancora lontano, è quello di poter avere a disposizione un vaccino panfungino universale, adatto a tutte le situazioni, ma con le moderne tecnologie, quali le tecniche del DNA ricombinante e la proteomica, prima o poi questo sogno diventerà realtà.

## Bibliografia e letture consigliate

- Africa (2023): Usa e Sudafrica testano il vaccino contro l'Hiv. *Pagina web*: <https://www.africarivista.it/usa-e-sudafrica-testano-il-vaccino-contro-lhiv/221542/>
- American Veterinary Medical Association (AVMA) (2019): World Veterinary Day 2019 promotes value of vaccination. *Pagina web*: <https://www.avma.org/javma-news/2019-04-01/world-veterinary-day-2019-promotes-value-vaccination>
- Burioni R. (2016): Il vaccino non è un'opinione – Le vaccinazioni spiegate a chi proprio non le vuole capire. *Mondadori*, Milano
- Dall'Ara P., Sali G. (2013): Spunti di storia della vaccinologia veterinaria. In: Sali G. (ed.): *Medicina veterinaria – Una lunga storia: idee, personaggi, eventi*. Fondazione iniziative zooprofilattiche e zootecniche di Brescia, pp. 88-96
- EpiCentro – Il portale dell'epidemiologia per la sanità pubblica (2015): Vaiolo. *Pagina web*: <https://www.epicentro.iss.it/vaiolo/>
- EpiCentro – Il portale dell'epidemiologia per la sanità pubblica (2022): Tubercolosi. *Pagina web*: <https://www.epicentro.iss.it/tubercolosi/>
- EpiCentro – Il portale dell'epidemiologia per la sanità pubblica (2023): Infezione da Hiv e Aids. *Pagina web*: <https://www.epicentro.iss.it/aids/>
- European Center for Disease Prevention and Control (ECDC) (2023): Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe. *Pagina web*: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/tuberculosis-surveillance-monitoring-2023.pdf>
- Fazion C. (2023): Vaccino contro HIV: cosa fare dopo l'ultimo fallimento? *Fondazione Veronesi Magazine*. *Pagina*

- web: <https://www.fondazioneveronesi.it/magazine/articoli/da-non-perdere/vaccino-contro-hiv-cosa-fare-dopo-lultimo-fallimento>
- Global Alliance for Livestock Veterinary Medicines (GALVmed) (2020): Protecting livestock, improving human lives. *Pagina web*: <https://www.galvmed.org>
  - Global Alliance for Vaccines and Immunization (GAVI) (2020): The Vaccine Alliance. *Pagina web*: <https://www.gavi.org/>
  - Hewitson J.P., Maizels R.M. (2014): Vaccination against helminth parasite infections. *Expert Review of Vaccines*, 13(4), 473-487
  - Lopalco P.L. (2018): Informati e vaccinati – Cosa sono, come funzionano e quanto sono sicuri i vaccini. *Carocci Editore – Città della Scienza*, Roma
  - Mantovani A. (2016): Immunità e vaccini – Perché è giusto proteggere la nostra salute e quella dei nostri figli. *Mondadori*, Milano
  - Monteduro A. (2022): *Candida auris*: conosciamo meglio il super fungo resistente ai farmaci. *AmbiMed, your partner in health services*. *Pagina web*: <https://www.ambimed-group.com/it/candida-auris-conosciamo-meglio-il-super-fungo>
  - Nami S., Mohammadi R., Vakilić M. et al. (2019): Fungal vaccines, mechanism of actions and immunology: a comprehensive review. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 109, 333-344
  - National Health Service UK (NHS) (2019): BCG tuberculosis (TB) vaccine overview. *Pagina web*: <https://www.nhs.uk/conditions/vaccinations/bcg-tuberculosis-tb-vaccine/>
  - Polio Global Eradication Initiative (2024): Status of Polio in the African region. *Pagina web*: <https://polioeradication.org/countries/africa/#>
  - Scaccabarozzi P. (2023): C'era una volta, 100 milioni di anni fa, la malaria. *Fondazione Veronesi Magazine*. *Pagina web*: <https://www.fondazioneveronesi.it/magazine/i-blog-della-fondazione/kos-storia-della-medicina/cera-una-volta-cento-milioni-di-anni-fa-la-malaria#>
  - Scorza V., Lappin M.R. (2023): Giardiasis. In: Sykes J.E. (ed.): *Greene's Infectious Diseases of the Dog and Cat.*, 5<sup>th</sup> ed., *Elsevier*, St Louis, pp. 1263-1277
  - Serradell M.C., Alicia Saura A., Rupil L.L. et al. (2016): Vaccination of domestic animals with a novel oral vaccine prevents Giardia infections, alleviates signs of giardiasis and reduces transmission to humans. *Npj Vaccines*, 1, 1-11
  - Tsoumani M.E., Voyiatzaki C., Efstathiou A. (2023): Malaria vaccines: from the past towards the mRNA vaccine era. *Vaccines*, 11, 1452-1465
  - Whitfield L. (2004): Veterinary vaccines. In: Kayne S.B., Jepson M.H. (eds.): *Veterinary pharmacy*. *Pharmaceutical Press*, London, pp. 115-133
  - World Health Organization (WHO) (2010): Smallpox. *Pagina web*: [https://www.who.int/health-topics/smallpox#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/smallpox#tab=tab_1)
  - World Health Organization (WHO) (2019): Emergencies – Ten threats to global health in 2019. *Pagina web*: <https://www.who.int/news-room/spotlight/ten-threats-to-global-health-in-2019#>
  - World Health Organization (WHO) (2023): Malaria. *Pagina web*: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/malaria>
  - World Health Organization (WHO) (2023): Tuberculosis Vaccine Accelerator Council. *Pagina web*: <https://www.who.int/initiatives/tuberculosis-vaccine-accelerator-council>
  - World Small Animal Veterinary Association (WSAVA) (2020): Recomendaciones sobre vacunación para los profesionales latinoamericanos de pequeños animales: un informe del Grupo de Directrices de Vacunación de WSAVA. *Clinica Veterinaria*, 148, pp. 36-91
  - Zadig – Lo stile della ragione (2000): La serendipità, ovvero: La fortuna aiuta le menti preparate. *Pagina web*: <https://serendipity.zadig.it/serendip.htm>