

I DIFETTI DEI VACCINI SONO ACCETTABILI?

Prof. Giuseppe Barbanti Brodano, già Ordinario di Microbiologia Università di Bologna e Ferrara

Nell'ambito delle aspre polemiche che sono emerse di recente, non è stato troppo difficile difendere e lodare i vaccini, per le grandi qualità e gli indiscutibili meriti che essi hanno. Chi critica e scredita i vaccini si basa essenzialmente sulla mancanza di conoscenze, su episodiche ed aneddotiche esperienze personali o addirittura su atteggiamenti francamente superstiziosi e scaramantici. Un esempio ormai ben noto è la notizia che ha incriminato i vaccini di essere causa dell'autismo. Essa era fondata su risultati scientifici erronei, tanto che la prestigiosa rivista scientifica inglese che li aveva pubblicati è stata costretta a ritirare l'articolo che li conteneva e l'autore del testo è stato espulso dall'ordine dei medici. Paul Ehrlich, grande microbiologo del passato, inventore dei primi farmaci arsenicali per la cura della sifilide e precursore delle moderne teorie sulla sintesi degli anticorpi, fantasticava di ottenere, a scopo terapeutico, un "proiettile magico" che colpisse il bersaglio senza provocare alcun danno. Purtroppo questo strumento, in biologia e in medicina, non esiste. Infatti, in linea con tutti i farmaci ed i presidi medici, i vaccini hanno indubbiamente dei difetti. Perciò, invece di abbandonarsi a denigrazioni emotive e viscerali dei vaccini, è opportuno esaminare obiettivamente alcuni dei loro difetti ed alcuni errori delle pratiche vaccinali, considerando contemporaneamente anche i provvedimenti che la scienza medica ha messo in atto, spesso con successo, per tentare di eliminarli. Una trattazione esauriente di questi argomenti appare piuttosto complessa ed estesa. Ci limiteremo perciò ad alcuni esempi, tenendo presente che menzionare i difetti dei vaccini non significa mettere in discussione la loro indiscutibile efficacia protettiva, solidamente acquisita da più di due secoli di esperienza (La Placa, M., 2011).

Negli anni successivi al 1955 l'introduzione del vaccino antipoliomielitico a virus inattivato (Inactivated Polio Vaccine, IPV), preparato da Jonas Salk, aveva già radicalmente ridotto l'incidenza della poliomielite. L'uso, a partire dal 1961, del vaccino di Sabin a virus vivo ed attenuato (Oral Polio Vaccine, OPV), più immunogeno dell'IPV, nel corso di pochi anni aveva determinato essenzialmente la scomparsa della poliomielite nelle popolazioni vaccinate (Rappuoli, R. e Vozza, L., 2009). In Italia si era passati da 4.000-7.000 casi annuali di poliomielite, riscontrabili nelle fasi epidemiche della malattia, a una dozzina di casi all'anno, corrispondenti a un caso ogni tre milioni di dosi di vaccino inoculato. Il virus isolato da questi pazienti fu identificato come uno dei tre tipi del virus vaccinale. Quindi risultò evidente che i pochi casi residui di poliomielite erano causati non dal "virus selvatico", responsabile delle epidemie, ma dallo stesso virus che costituiva il vaccino. Vennero perciò definiti "casi di poliomielite da vaccino". Le forme più gravi si manifestavano in bambini affetti da immunodeficienze congenite o acquisite. Trattandosi di un vaccino a virus vivo ed infettante, l'incidente era plausibile. Si scoprì così che uno dei tre tipi del virus vaccinale era geneticamente instabile. Essendo stato attenuato nella virulenza tramite un trattamento di mutagenesi chimica, sviluppava, a bassa frequenza, un processo di retromutazione o

“reversione”, riassumendo le caratteristiche del “virus selvatico”, inclusa la virulenza. Si riuscì a trovare un rimedio a questo inconveniente. Il calendario delle vaccinazioni venne modificato, riprendendo in considerazione l'IPV il quale, essendo costituito da virus inattivato, non presenta alcuna minaccia di infezione. Perciò in Italia, dal 1999, con le prime due dosi della vaccinazione antipoliomielitica viene somministrato l'IPV. Ciò permette all'organismo di sviluppare una iniziale risposta immunitaria verso il virus poliomielitico, protettiva contro una eventuale reversione alla virulenza dell'OPV che viene somministrato nei successivi richiami.¹

Pochi anni dopo l'introduzione dei vaccini antipoliomielitici si scoprì che sia l'IPV che l'OPV erano spesso contaminati da un virus della scimmia, denominato SV40 (dalla nomenclatura anglosassone “Simian Virus 40”) (Sweet, B.H. e Hilleman, M.R., 1960; Fraumeni, J.F. et al., 1970)). La presenza di SV40 nel vaccino è dovuta al fatto che il virus poliomielitico viene coltivato, a scopo vaccinale, in cellule di rene di scimmia che possono essere talvolta contaminate con SV40. La permanenza di SV40 nel vaccino a virus inattivato dipende dal fatto che esso è più resistente del virus poliomielitico al formolo, usato da Salk per inattivare il virus della poliomielite. Dopo questo incidente, dalla metà degli anni '60 le cellule di scimmia, dove viene coltivato il virus poliomielitico a scopo vaccinale, vengono rigorosamente controllate per l'esclusione di SV40. Tuttavia, poiché SV40 si replica in cellule umane e sostiene nella popolazione un contagio interumano, da quelle persone, inizialmente infettate con gli stock di vaccino contaminato, SV40 si è diffuso nella popolazione umana (Shah, K.V. e Nathanson, N., 1976). SV40 non è oncogeno nell'ospite naturale, cioè nella scimmia. Però induce tumori in animali da esperimento (topi e criceti) e trasforma “in vitro” cellule normali in cellule tumorali, incluse le cellule umane. E' sorto perciò il sospetto che SV40 possa essere correlato all'insorgenza dei tumori umani. Numerosi studi sono stati condotti in molti paesi con i seguenti risultati: non si individua il virus intero, ma spesso si trovano porzioni significative del virus (DNA genomico, antigeni virali) nei tessuti di una percentuale di persone variabile secondo i luoghi di indagine. In particolare queste stimate virali si riscontrano in alcuni tumori umani (tumori cerebrali, osteosarcomi, mesoteliomi pleurici, linfomi) corrispondenti ai tipi tumorali indotti dal virus in animali

¹ Un esame più accurato della letteratura e delle pratiche vaccinali correnti ha evidenziato che in varie nazioni, compresa l'Italia, è stato adottato, nel corso degli anni, un calendario vaccinale che prevede, per quanto riguarda la vaccinazione anti-poliomielitica, l'uso del solo IPV. L'eliminazione dell'OPV dalla pratica vaccinale appare come una regressione sia dal punto di vista scientifico che sul piano sanitario. Questo provvedimento ha lasciato perplessi alcuni dei più noti ricercatori, esperti dell'allestimento e della produzione di vaccini (Rappuoli, R. e Voza, L., 2009). Infatti, rispetto all'IPV, l'OPV ha numerosi vantaggi: è più semplice la sua somministrazione per bocca, produce un'immunità più duratura, è più economico, ma soprattutto la sua introduzione nell'organismo per via orale riproduce esattamente la porta d'ingresso utilizzata dal virus poliomielitico all'inizio dell'infezione naturale. Ne consegue che l'OPV ha come primo effetto la stimolazione immunitaria dei distretti linfocitari oro-faringeo ed intestinale, inducendo la produzione di anticorpi secretori (Immunoglobuline A o IgA) che rappresentano la più immediata difesa anticorpale al momento del primo contatto del virus poliomielitico con l'organismo. L'IPV, che viene somministrato per iniezione sottocutanea o intramuscolare, è pressoché privo di questo importante effetto di difesa immunitaria mucosale. Tuttavia la decisione di abolire l'OPV dalla vaccinazione antipoliomielitica probabilmente non si presta ad un motivo di critica agli organi sanitari nazionali i quali hanno optato per la condotta più sicura in relazione all'eliminazione del sia pur minimo rischio che si possano verificare casi di “poliomielite da vaccino” correlati all'OPV. L'abolizione dell'OPV dalla vaccinazione antipoliomielitica ha anche una spiegazione fondata sulla nozione epidemiologica che in una popolazione, i cui componenti sono tutti vaccinati da numerosi anni, la pressione anticorpale indotta dalla vaccinazione riduce al minimo la circolazione del virus. Quindi è sufficiente una immunizzazione anche non perfetta in tutte le sue caratteristiche per conferire una protezione che prevenga la comparsa di nuovi casi della malattia.

da esperimento. Inoltre il 20% dei sieri umani di persone normali e il 35% dei sieri di pazienti affetti da tumore contengono anticorpi verso SV40. Tuttavia, la quantità di DNA virale individuata nei tessuti umani è molto esigua e il genoma virale si trova libero nel nucleo e non integrato nel DNA della cellula, una localizzazione che ne facilita la perdita ad ogni divisione cellulare. Alcuni studi poi non hanno confermato la presenza di SV40 nei tessuti umani (Bergsagel, D.J. et al., 1992; Carbone, M. et al., 1997; Barbanti-Brodano, G. et al., 2004; Mazzoni, E. et al., 2012) Perciò, alla luce dei risultati finora ottenuti, la situazione appare controversa e rimane incerta una eventuale correlazione fra SV40 e tumori umani. Nonostante questi inconvenienti, è fondamentale mettere in risalto la grande efficacia ed utilità del vaccino antipoliomielitico. Infatti, dopo l'eradicazione totale del vaiolo su scala mondiale, grazie all'uso massivo della vaccinazione antivaiolosa, l'Organizzazione Mondiale della Sanità ha intrapreso un programma di eradicazione totale della poliomielite, fondato sulla vaccinazione antipoliomielitica. Tale programma, bene avviato all'inizio, ha subito una fase di regressione ed è stato recentemente ostacolato per l'impossibilità di raggiungere con la vaccinazione numerose zone del mondo (Somalia, Sudan, Siria e altre), coinvolte in guerre che impediscono l'organizzazione delle campagne vaccinali. .

Una pratica vaccinale che si potrebbe definire non corretta riguarda il vaccino anti-rosolia. Si tratta di un vaccino a virus vivo ed attenuato che viene somministrato alle femmine prima del raggiungimento della pubertà. Infatti è noto che, per la capacità del virus di attraversare la barriera placentare, la prima infezione da virus della rosolia, se viene contratta durante la gravidanza, può causare gravi malformazioni all'embrione o al feto. Orbene, le ragazze che raggiungono la pubertà prive di immunità anti-rosolia sono il 12 -15 % del totale, secondo una moderata variabilità regionale. Perciò l'approccio razionale alla vaccinazione prevederebbe una preliminare analisi sierologica per individuare questa esigua quota della popolazione non immune. La pratica corrente consiste invece nel vaccinare indiscriminatamente tutte le ragazze in età prepubere, senza discriminare quelle già immuni da quelle non immuni. Ciò non è probabilmente dannoso, ma è inutile ed economicamente costoso. Un saggio comportamento nei confronti dell'infezione rubeolica viene adottato negli Stati Uniti. La prima infezione da virus della rosolia generalmente non è grave: è essenzialmente priva di complicazioni e decorre spesso come un'infezione inapparente e asintomatica. Perciò, quando una bimba contrae la rosolia, indice un "rubella party", cioè una "festa della rosolia", invitando tutte le compagne di scuola e tutte le altre amiche, affinché esse abbiano la possibilità di contrarre l'infezione naturale che è più efficace della vaccinazione nell'indurre un'immunità più ampia e duratura. Con questo comportamento si realizza una elevata probabilità di ottenere una pressoché totale immunizzazione delle ragazze in età prepubere, senza dovere ricorrere alla vaccinazione massiva. Probabilmente una incentivazione di questa pratica di contagio naturale, potrebbe ridurre in Italia la necessità di una vaccinazione generalizzata. Assolutamente sconsigliati sono invece i "parties" per trasmettere la prima infezione da morbillo, varicella e parotite. La prima infezione indotta da questi virus può infatti risultare severa e aggravata da complicazioni (polmoniti, encefaliti, orchiti, pancreatiti) e va quindi prevenuta non con la trasmissione dell'infezione naturale, ma con una appropriata vaccinazione.

Infine è forse significativo citare un curioso episodio, relativo al clamoroso

fallimento di una vasta campagna vaccinale che però, nell'ambito dell'amaro scacco subito dai promotori della vaccinazione, testimonia la fondamentale importanza attribuita ai vaccini e la totale fiducia in essi riposta per prevenire la diffusione delle epidemie (Kolata, G., 1999). Nella caserma di Fort Dix, nel New Jersey, dove erano alloggiate alcune migliaia di reclute, si sviluppò, in Gennaio 1976, un focolaio di influenza. Duecentotrenta soldati furono infettati e 122 di essi si ammalarono di influenza, con un caso mortale. Il virus fu isolato ed identificato. Si trattava di un virus ricombinante fra il virus influenzale umano ed il virus influenzale suino. Esso mostrava una composizione antigenica nuova e molto diversa rispetto ai ceppi di virus influenzale che avevano dominato le epidemie dal 1968 al 1976. Perciò, a causa della sua struttura antigenica completamente innovativa, esso aveva caratteristiche potenzialmente pandemiche. Dimostrava poi, vista la contagiosità dei casi di Fort Dix, di avere già efficientemente acquisito la capacità di trasmissione interumana. Inoltre il virus isolato dai casi di Fort Dix, caratterizzato con le tecniche disponibili a quell'epoca, mostrava una stretta somiglianza con il virus influenzale che aveva causato la grave pandemia del 1918-1920, detta anche "febbre spagnola"² (Kolata, G., 1999; Spinney, L., 2018)

Dunque la connotazione pandemica del virus e il timore che il virus potesse dare origine ad una pandemia fatale come la "febbre spagnola" indussero il Ministero della Sanità americano a varare un programma di vaccinazione con un vaccino contenente il virus di Fort Dix inattivato con formolo. In occasione delle riunioni dei comitati scientifici e delle discussioni che precedettero questo provvedimento, due dei maggiori esperti di epidemie e di vaccinazioni antivirali, Jonas Salk ed Albert Sabin, i quali, durante gli anni '50, avevano allestito con successo i vaccini antipoliomielitici, si pronunciarono decisamente a favore della vaccinazione di massa con il virus di Fort Dix. Il vaccino fu prontamente preparato e in 10 settimane, fra la fine di Settembre e la metà di Dicembre 1976, furono vaccinati 45 milioni di persone, circa un quarto della popolazione totale degli Stati Uniti in quell'epoca. Contemporaneamente a questo efficiente ed encomiabile sforzo scientifico ed organizzativo, l'evidenza epidemiologica dimostrava che l'epidemia non si stava diffondendo. Anzi il virus influenzale non era uscito da Fort Dix. La conclusione era perciò che il focolaio epidemico causato da questo virus era durato soltanto un mese ed era stato estremamente circoscritto dal punto di vista geografico. In seguito a queste evidenze epidemiologiche la vaccinazione di massa fu interrotta a metà Dicembre 1976.

2 Questa influenza pandemica è considerata, nella storia delle epidemie, una delle più gravi in termini di numero di decessi, equivalente alle terribili pestilenze del passato. Infatti si calcola che abbia causato la morte di 50-100 milioni di persone in tutto il mondo. In Europa si diffuse fra la primavera e l'autunno del 1918 e produsse più morti della Grande Guerra. Il luogo di origine di questa pandemia non è mai stato identificato. Poiché la maggior parte delle successive pandemie influenzali sono iniziate generalmente in estremo oriente, oggi si pensa che probabilmente il virus sia partito dalla Cina. I primi casi però furono diagnosticati negli Stati Uniti, in un centro militare del Kansas. Perciò si ritiene che la l'infezione sia stata portata in Europa dalle truppe americane, in seguito all'entrata in guerra degli Stati Uniti all'inizio del 1918. Fu denominata "febbre spagnola", poiché, nonostante che i casi di influenza si stessero diffondendo rapidamente in tutti i paesi europei, i primi e gli unici a darne diffusamente notizia furono i giornali spagnoli. Essi infatti non erano sottoposti alla censura militare degli Stati Maggiori delle potenze belligeranti, perché la Spagna era neutrale. La censura veniva applicata, perché le numerose defezioni nelle truppe al fronte, in seguito alla febbre influenzale, venivano considerate come una causa di indebolimento delle forze in campo e quindi come un potenziale fattore di sconfitta. Per la designazione della pandemia fu rilevante anche il fatto che il re di Spagna Alfonso XIII fu uno dei primi ad ammalarsi.

Numerosi interrogativi senza risposta sono scaturiti dall'episodio di Fort Dix. E' tuttora oscura l'origine di quel ceppo di virus influenzale. Rimane un comportamento assolutamente anomalo, rispetto agli altri virus influenzali noti, l'autolimitazione e l'estinzione dell'epidemia che non è sfociata, come era ragionevolmente prevedibile, in una pandemia. Naturalmente l'episodio di Fort Dix diede origine a violente polemiche, anche perché il Congresso americano aveva stanziato 137 milioni di dollari per il programma di vaccinazione. Il Ministero della Sanità e gli organi sanitari degli Stati Uniti furono accusati di avventatezza per non avere atteso dati virologici ed epidemiologici più sicuri in relazione al possibile sviluppo di una pandemia, rendendo così inutile e dispendioso il grande sforzo compiuto per eseguire la vaccinazione antinfluenzale. In risposta a queste critiche fu calcolato, utilizzando modelli di statistica epidemiologica, che, se si fosse sviluppata una grave pandemia, la vaccinazione antinfluenzale tempestiva e massiva avrebbe salvato circa 5 milioni di vite umane nella popolazione americana. Al contrario, se l'epidemia fosse iniziata e la popolazione non fosse stata vaccinata in anticipo, la diffusione dell'influenza sarebbe stata così rapida che avrebbe irrimediabilmente compromesso la protezione conferita da una vaccinazione eseguita in ritardo. L'episodio descritto, pur nel fallimento dell'operazione, dimostra quindi come, nelle decisioni di istituzioni competenti e responsabili, il ricorso alla vaccinazione di massa, realizzata tempestivamente, venga considerata l'unica ed efficace risorsa per controllare la diffusione delle malattie virali epidemiche.

I fatti che abbiamo esaminato dimostrano che i vaccini hanno dei difetti e possono causare degli inconvenienti. Queste mancanze sono spesso state corrette e rimate da successivi interventi oppure si sono rivelate innocue per le persone vaccinate o sono rimasti in dubbio i loro effetti nocivi sulla popolazione umana. Inoltre i difetti e le imperfezioni dei vaccini non limitano la loro fondamentale funzione protettiva sulla collettività e quindi sono accettabili. Infatti l'evidenza epidemiologica dimostra l'assoluta efficacia profilattica dei vaccini nel prevenire l'insorgenza e la diffusione delle malattie infettive. I farmaci antibatterici (sulfamidici ed antibiotici) e i vaccini antivirali hanno contrastato e talvolta debellato alcune delle malattie che per secoli hanno perseguitato l'umanità ed hanno radicalmente cambiato il destino futuro della salute dell'uomo contemporaneo.

Bibliografia

1. Barbanti-Brodano, G., Sabbioni, S., Martini, F. et al. (2004) Simian virus 40 infection in humans and association with human diseases: results and hypotheses. *Virology* 318: 1-9.
2. Bergsagel, D.J., Finegold, M.J., Butel, J.S. et al. (1992) DNA sequences similar to those of simian virus 40 in ependymomas and choroid plexus papillomas of childhood. *N. Engl. J. Med.* 326:988-993.
3. Carbone, M., Rizzo, P. and Pass, H.I. (1997) Simian virus 40, poliovaccines and human tumors: a review of recent developments. *Oncogene* 15: 1877-1888.
4. Fraumeni, J.F. Jr., Stark, C.R., Gold, E. et al. (1970) Simian virus 40 in polio vaccine. Follow-up of newborn recipients. *Science* 167: 59-60
5. Kolata, G. (1999) *Flu*. Touchstone Press. New York.
6. La Placa, M. (2011) *Virus e batteri*. Società editrice "Il Mulino". Bologna.
7. Mazzoni, E., Corallini, A., Cristaudo, A. et al. (2012) High prevalence of serum antibodies reacting with simian virus 40 capsid protein mimotopes in patients affected by malignant pleural mesothelioma. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 109: 18066-18071.

8. Rappuoli, R. e Vozza, L. (2009) I vaccini dell'era globale. Zanichelli editore. Bologna
9. Shah, K.V. and Nathanson, N. (1976) Human exposure to SV40. *Am. J. Epidemiol.* 103: 1-12.
10. Spinney, L. (2018) 1918 – L'influenza spagnola. Marsilio Editori. Venezia
11. Sweet, B.H. and Hilleman, M.R. (1960) The vacuolating virus, SV40. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 105: 420-427.