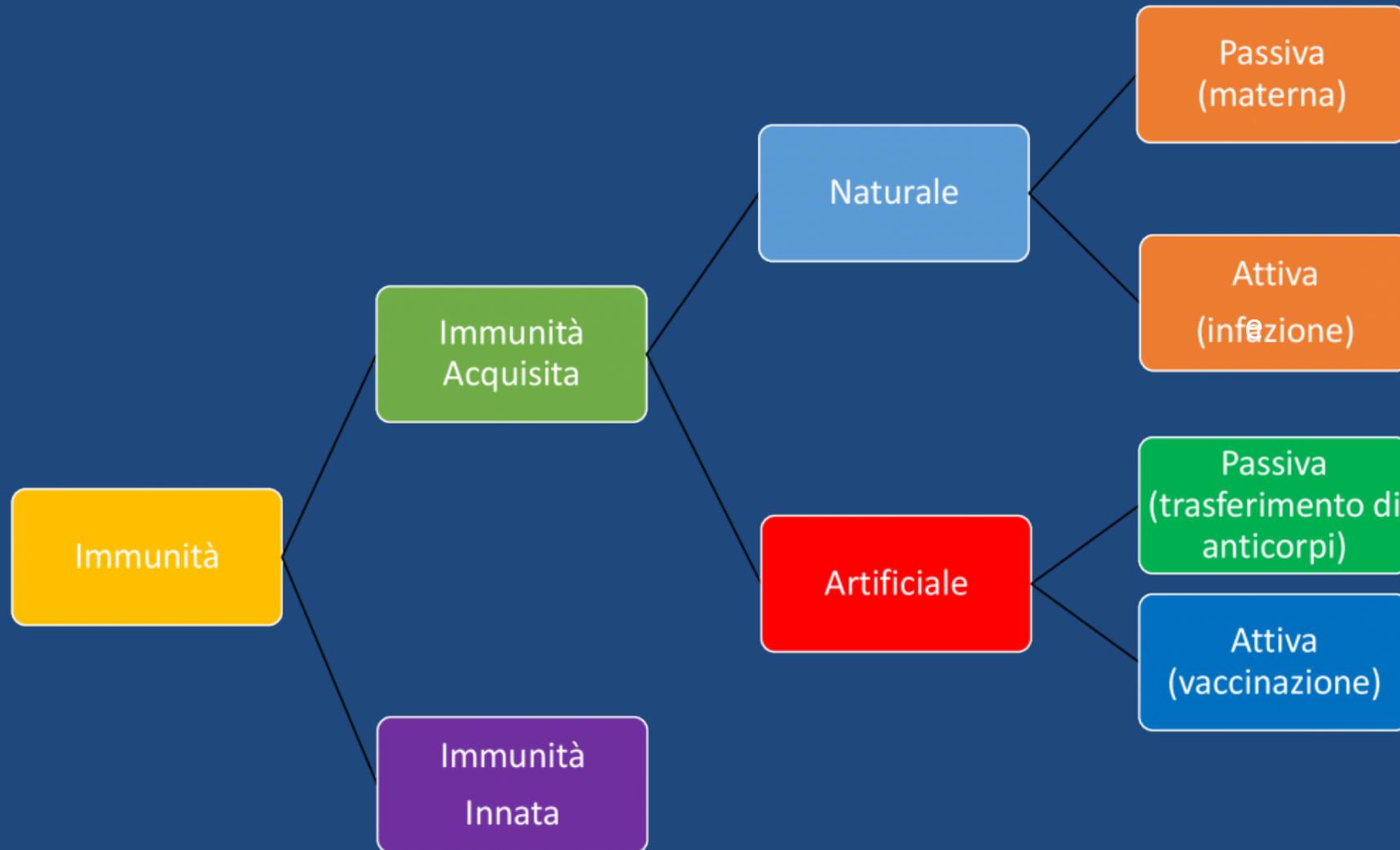
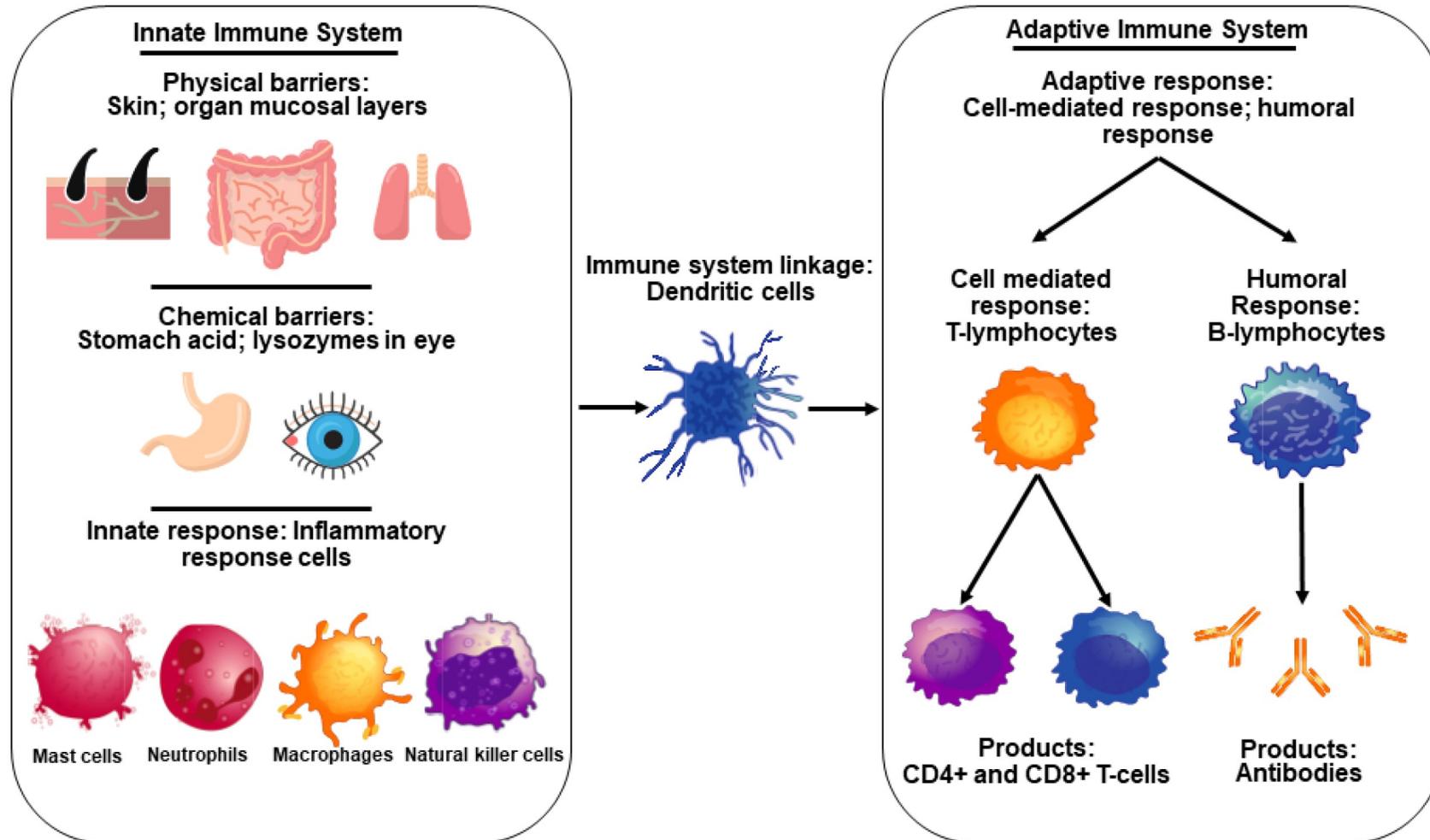


# L'immunità

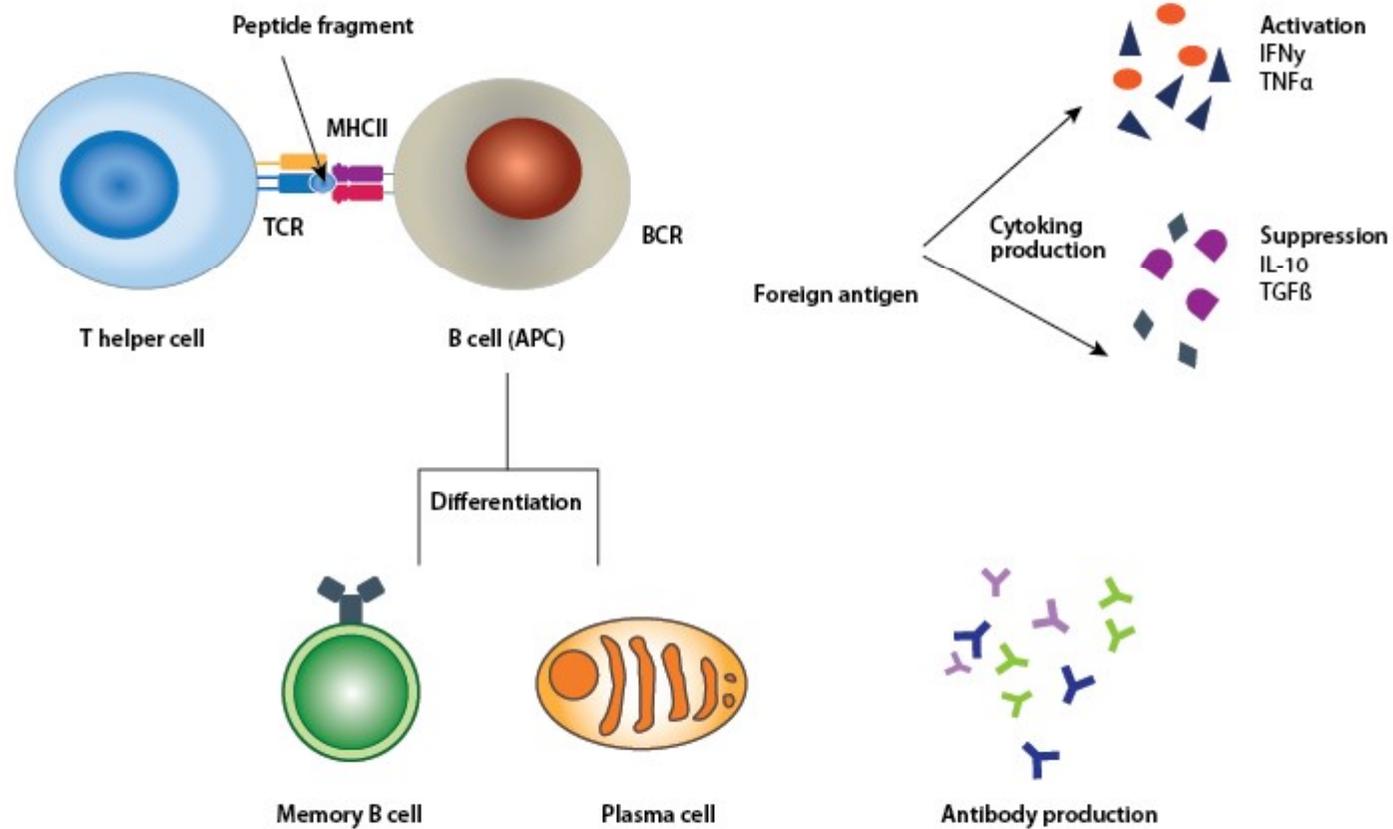


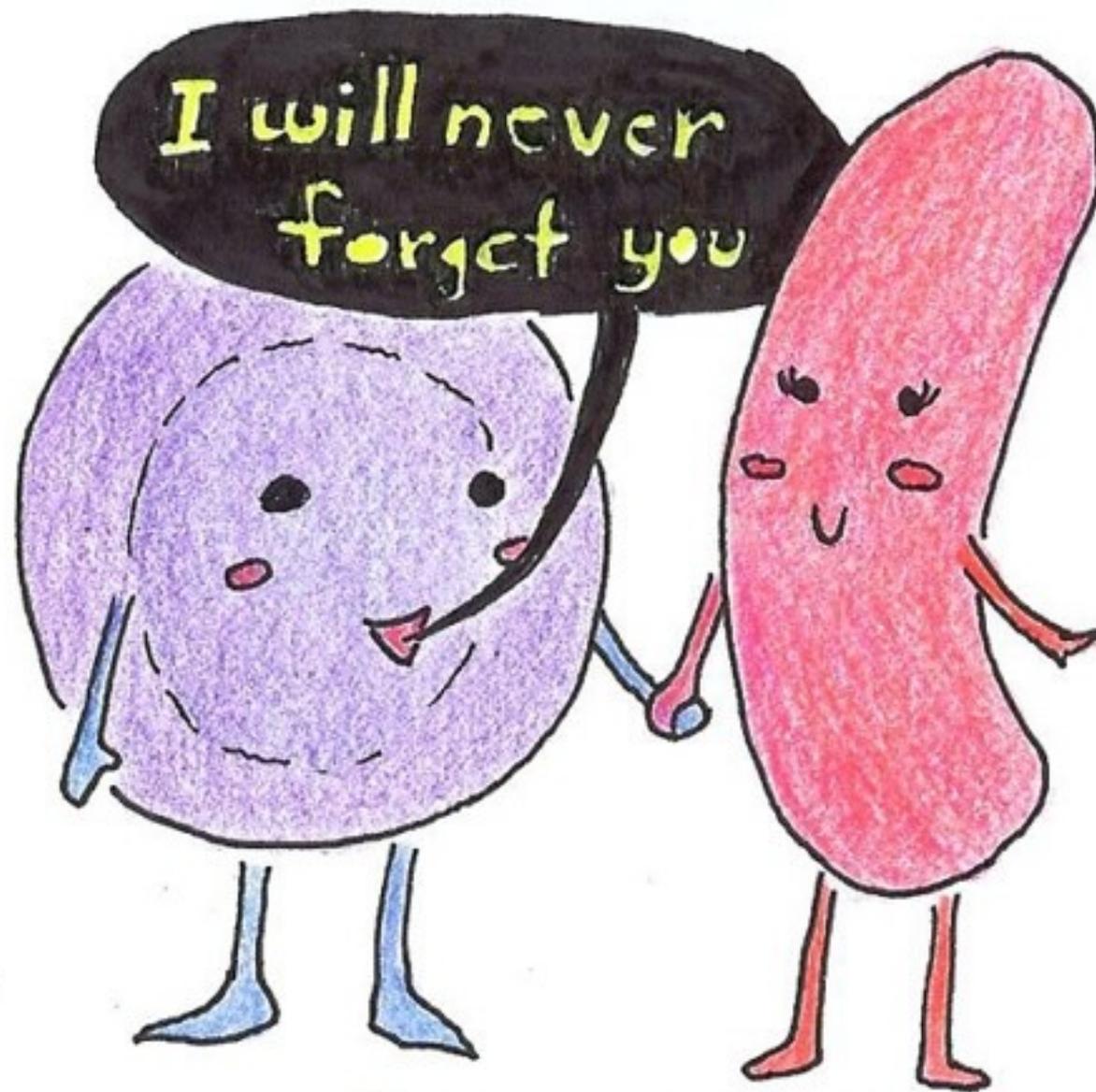
# Il sistema immunitario

## The Immune System



# la produzione di anticorpi





memory T cell

Escherichia coli

## Levitico 13,45-46

*Il lebbroso colpito dalla lebbra porterà vesti strappate e il capo scoperto, si coprirà la barba e andrà gridando: Immondo! Immondo! Sarà immondo finché avrà la piaga; e immondo se ne starà solo, abiterà fuori dell'accampamento.*

## Tucidide, Storie, II, 47-54

C'erano dei sopravvissuti che maggiormente avevano compassione per chi stava morendo o era malato, perché ne avevano già fatto esperienza ed erano ormai in uno stato d'animo fiducioso; infatti la malattia non prendeva due volte la stessa persona, per lo meno non in modo da ucciderla.



# La variolizzazione: Onesimus e lady Mary Wortley Montagu



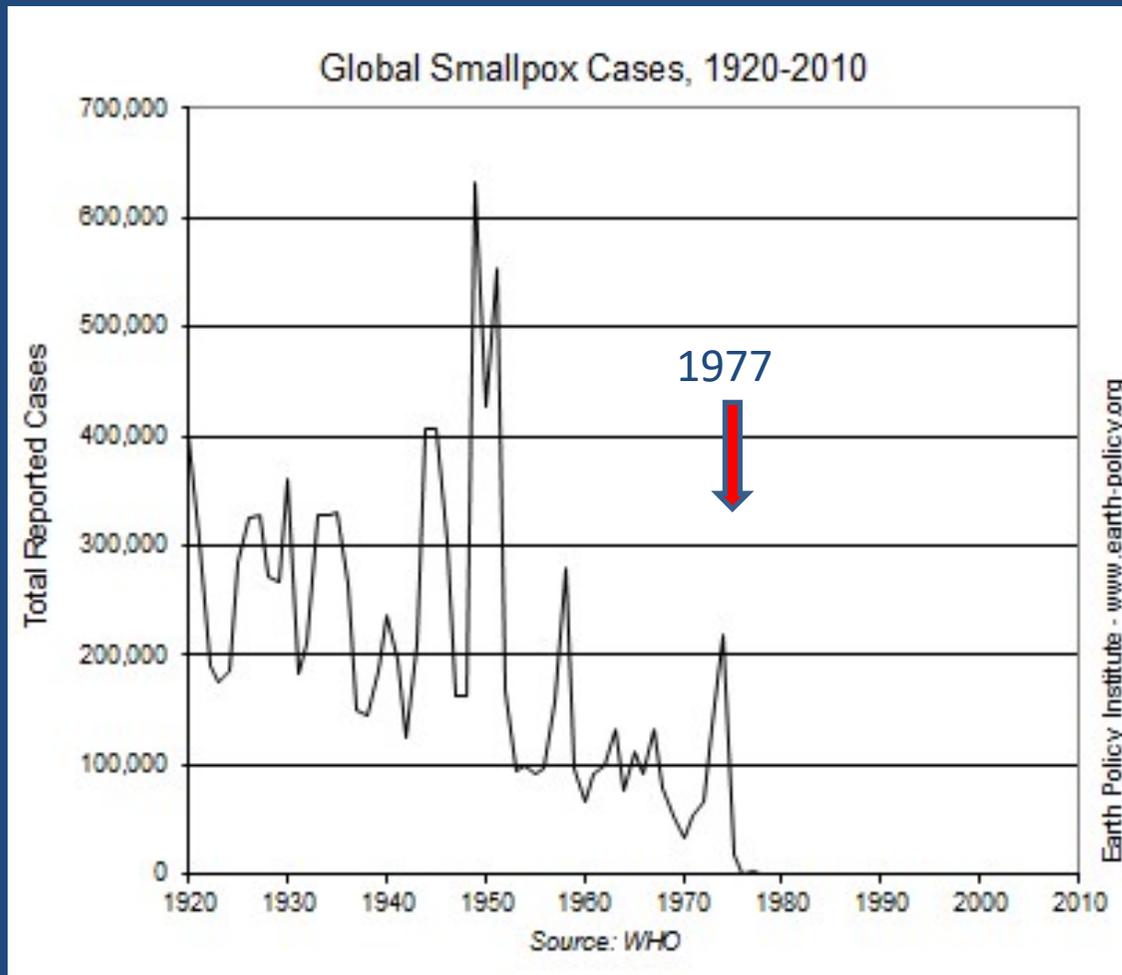
Variolizzazione: inoculazione di materiale contenente virus del vaiolo



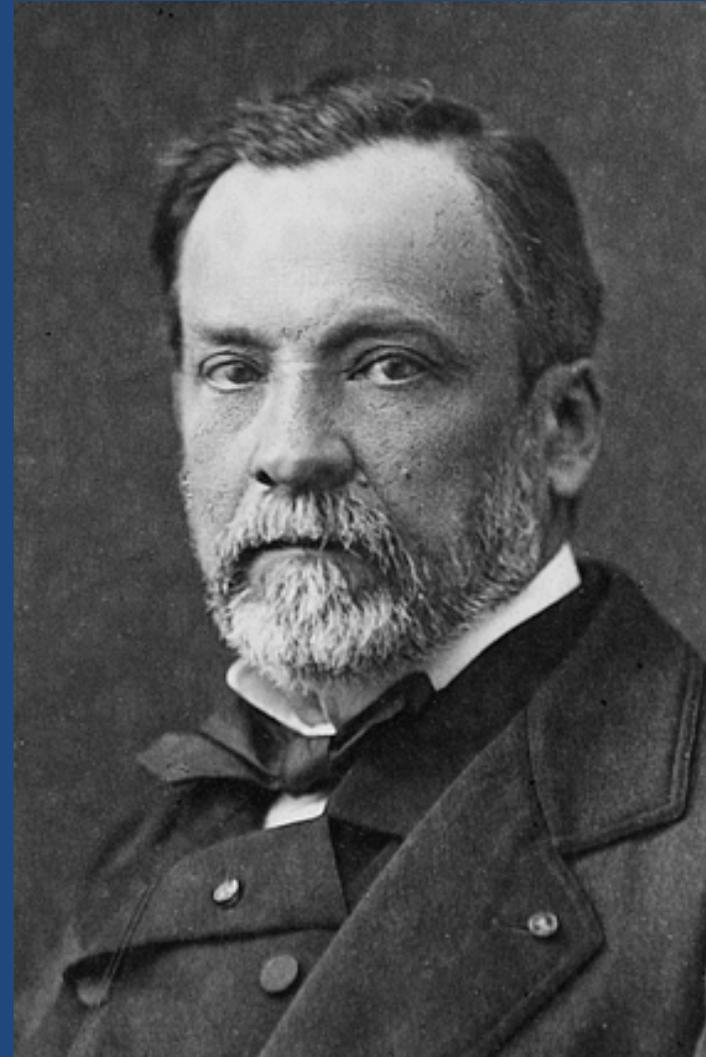
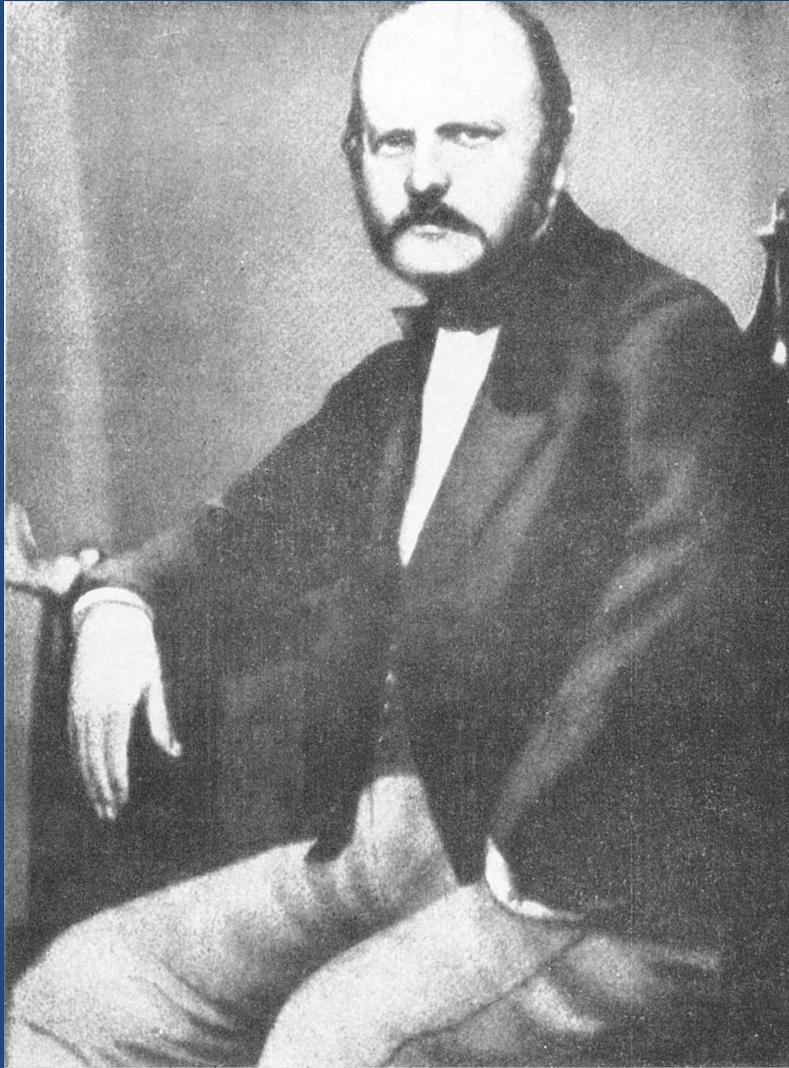
# 14 maggio 1796: Edward Jenner vaccina James Phipps



# Risultati della vaccinazione antivaiolosa



Ignaz Phillip Semmelweis 1818-1865  
Louis Pasteur 1822-1895



...a peste, fame et bello libera nos Domine  
Waldemar Haffkine, 1898



Peste di Giustiniano (VI sec dC)  
Peste nera 1350  
Peste manzoniana 1630

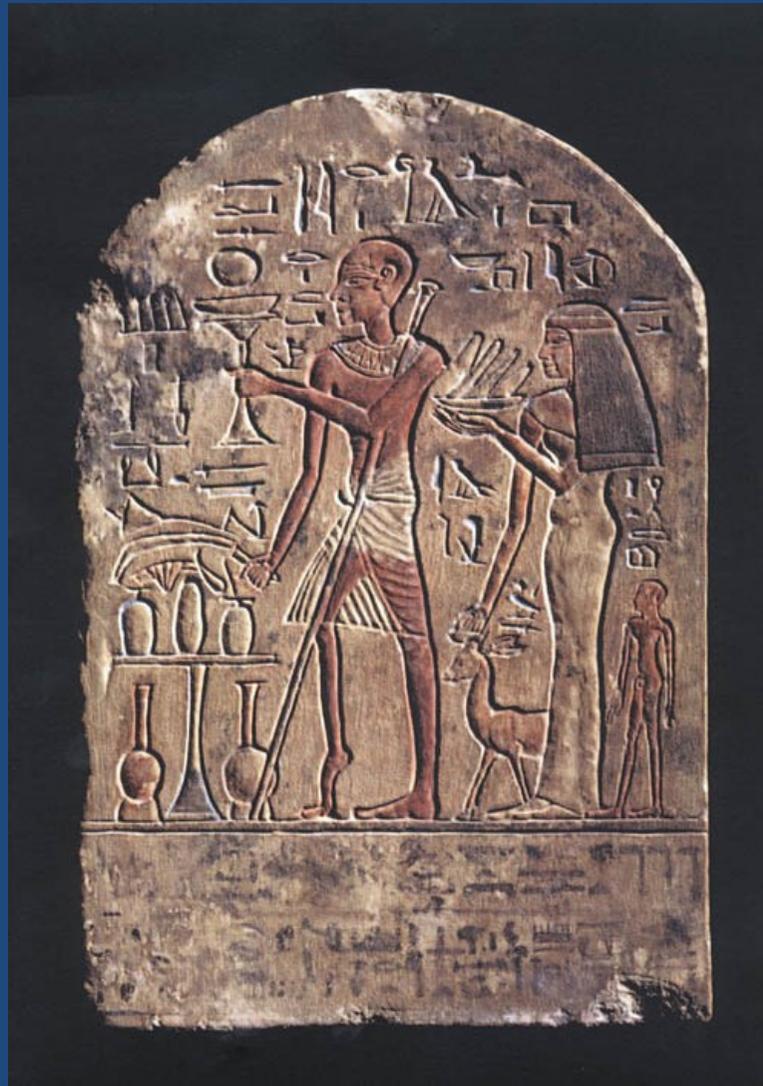
il colera: Snow (1854), Pacini (1854),  
Pasteur, Koch (1884), Strong (1906)



India, 1817

Napoli, agosto  
1973

# La polio in una stele egizia della XVIII dinastia (1543-1292 a.C)



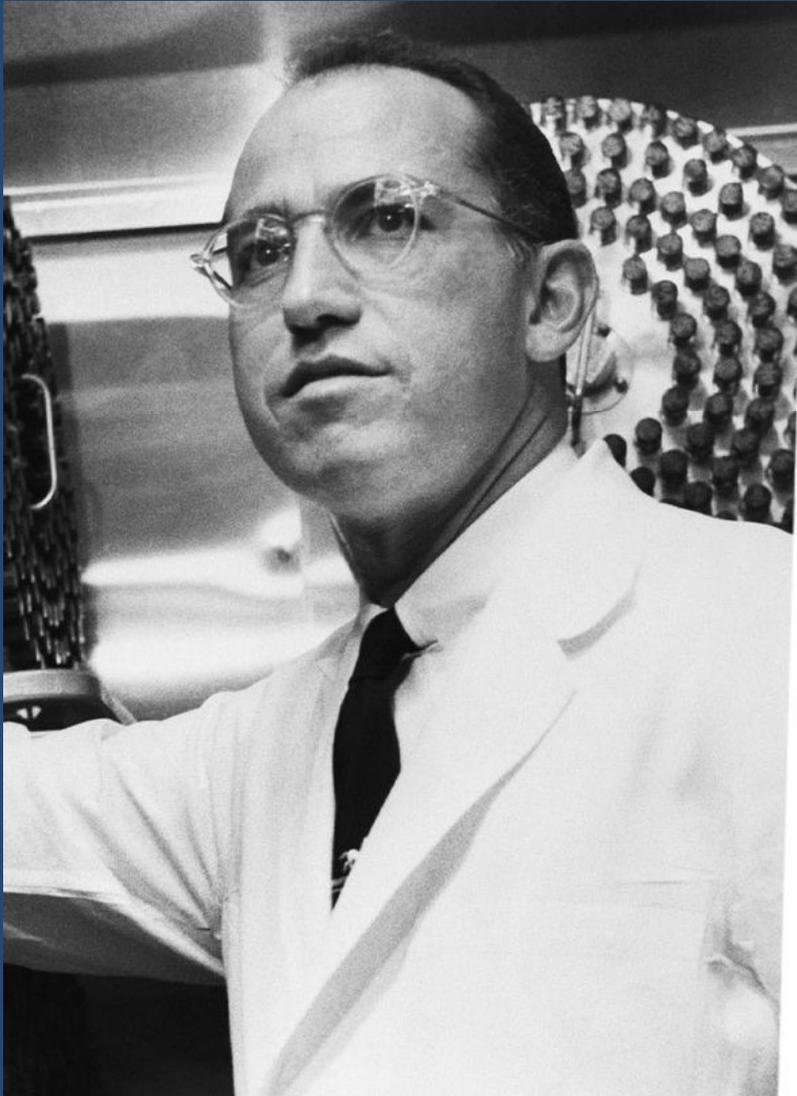
# Franklin Delano Roosevelt, 23° presidente degli Stati Uniti d'America (1882-1945)



# the National Foundation for Infantile Paralysis 1938



# Salk 1955, Sabin 1960



# Poliomielite e vaccino

Inizio della vaccinazione contro la poliomielite (1964)

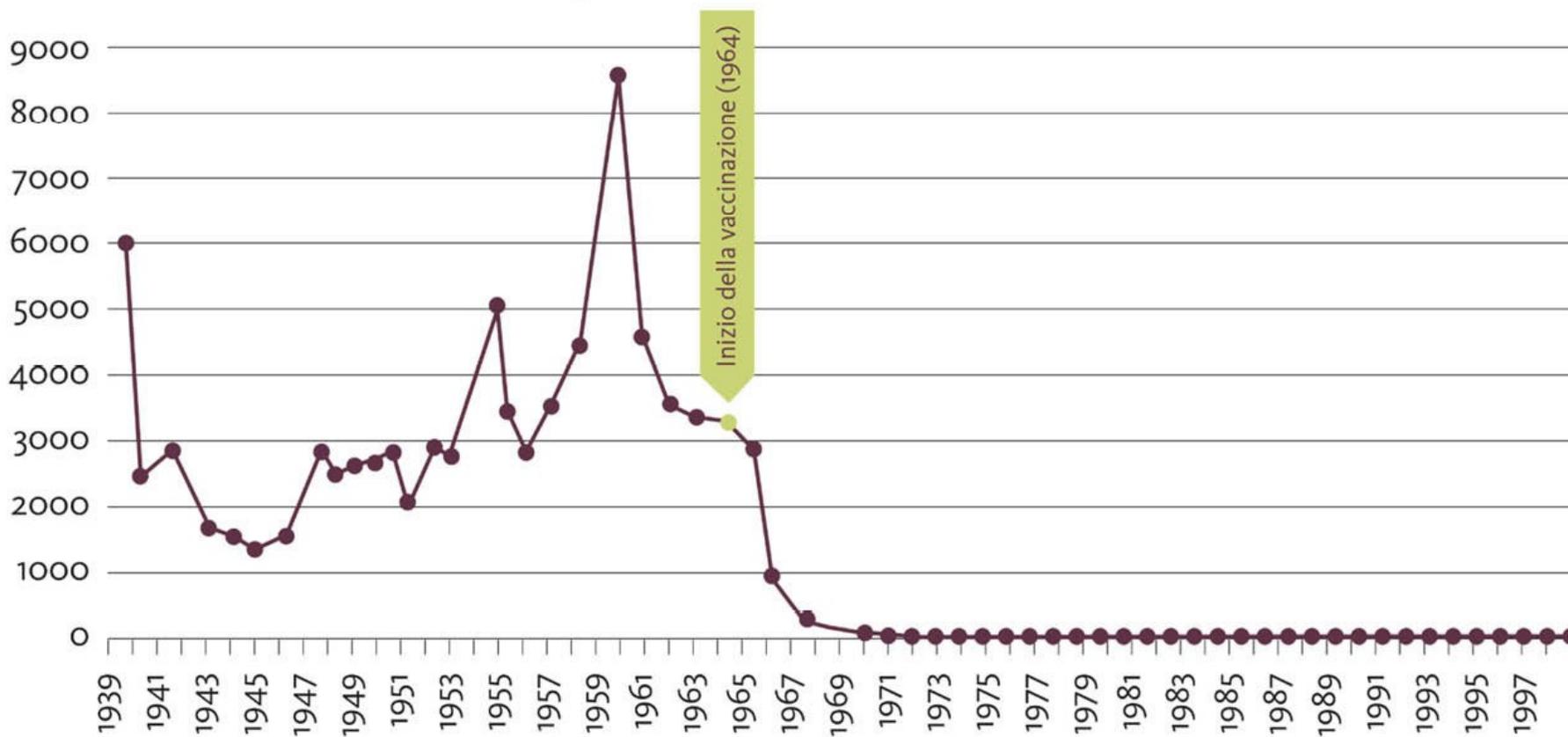




Image ID: 2GDB3Y  
www.alamy.com

equipment, and to Dr. G. E. R. Deacon and the captain and officers of R.R.S. *Discovery II* for their part in making the observations.

- <sup>1</sup> Young, F. B., Gerrard, H., and Jevons, W., *Phil. Mag.*, **40**, 149 (1920).
- <sup>2</sup> Longuet-Higgins, M. S., *Mon. Not. Roy. Astro. Soc., Geophys. Suppl.*, **5**, 285 (1949).
- <sup>3</sup> Von Arx, W. S., *Woods Hole Papers in Phys. Oceanog. Meteor.*, **11** (3) (1950).
- <sup>4</sup> Ekman, V. W., *Arkiv. Mat. Astron. Fysik. (Stockholm)*, **2** (11) (1905).

## MOLECULAR STRUCTURE OF NUCLEIC ACIDS

### A Structure for Deoxyribose Nucleic Acid

WE wish to suggest a structure for the salt of deoxyribose nucleic acid (D.N.A.). This structure has novel features which are of considerable biological interest.

A structure for nucleic acid has already been proposed by Pauling and Corey<sup>1</sup>. They kindly made their manuscript available to us in advance of publication. Their model consists of three intertwined chains, with the phosphates near the fibre axis, and the bases on the outside. In our opinion, this structure is unsatisfactory for two reasons: (1) We believe that the material which gives the X-ray diagrams is the salt, not the free acid. Without the acidic hydrogen atoms it is not clear what forces would hold the structure together, especially as the negatively charged phosphates near the axis will repel each other. (2) Some of the van der Waals distances appear to be too small.

Another three-chain structure has also been suggested by Fraser (in the press). In his model the phosphates are on the outside and the bases on the inside, linked together by hydrogen bonds. This structure as described is rather ill-defined, and for this reason we shall not comment on it.

We wish to put forward a radically different structure for the salt of deoxyribose nucleic acid. This structure has two helical chains each coiled round the same axis (see diagram). We have made the usual chemical assumptions, namely, that each chain consists of phosphate diester groups joining  $\beta$ -D-deoxyribofuranose residues with 3',5' linkages. The two chains (but not their bases) are related by a dyad perpendicular to the fibre axis. Both chains follow right-handed helices, but owing to the dyad the sequences of the atoms in the two chains run in opposite directions. Each chain loosely resembles Furberg's<sup>2</sup> model No. 1; that is, the bases are on the inside of the helix and the phosphates on the outside. The configuration of the sugar and the atoms near it is close to Furberg's 'standard configuration', the sugar being roughly perpendicular to the attached base. There



This figure is purely diagrammatic. The two ribbons symbolize the two phosphate-sugar chains, and the horizontal rods the pairs of bases holding the chains together. The vertical line marks the fibre axis.

is a residue on each chain every 3.4 Å. in the z-direction. We have assumed an angle of 36° between adjacent residues in the same chain, so that the structure repeats after 10 residues on each chain, that is, after 34 Å. The distance of a phosphorus atom from the fibre axis is 10 Å. As the phosphates are on the outside, cations have easy access to them.

The structure is an open one, and its water content is rather high. At lower water contents we would expect the bases to tilt so that the structure could become more compact.

The novel feature of the structure is the manner in which the two chains are held together by the purine and pyrimidine bases. The planes of the bases are perpendicular to the fibre axis. They are joined together in pairs, a single base from one chain being hydrogen-bonded to a single base from the other chain, so that the two lie side by side with identical z-coordinates. One of the pair must be a purine and the other a pyrimidine for bonding to occur. The hydrogen bonds are made as follows: purine position 1 to pyrimidine position 1; purine position 6 to pyrimidine position 6.

If it is assumed that the bases only occur in the structure in the most plausible tautomeric forms (that is, with the keto rather than the enol configurations) it is found that only specific pairs of bases can bond together. These pairs are: adenine (purine) with thymine (pyrimidine), and guanine (purine) with cytosine (pyrimidine).

In other words, if an adenine forms one member of a pair, on either chain, then on these assumptions the other member must be thymine; similarly for guanine and cytosine. The sequence of bases on a single chain does not appear to be restricted in any way. However, if only specific pairs of bases can be formed, it follows that if the sequence of bases on one chain is given, then the sequence on the other chain is automatically determined.

It has been found experimentally<sup>3,4</sup> that the ratio of the amounts of adenine to thymine, and the ratio of guanine to cytosine, are always very close to unity for deoxyribose nucleic acid.

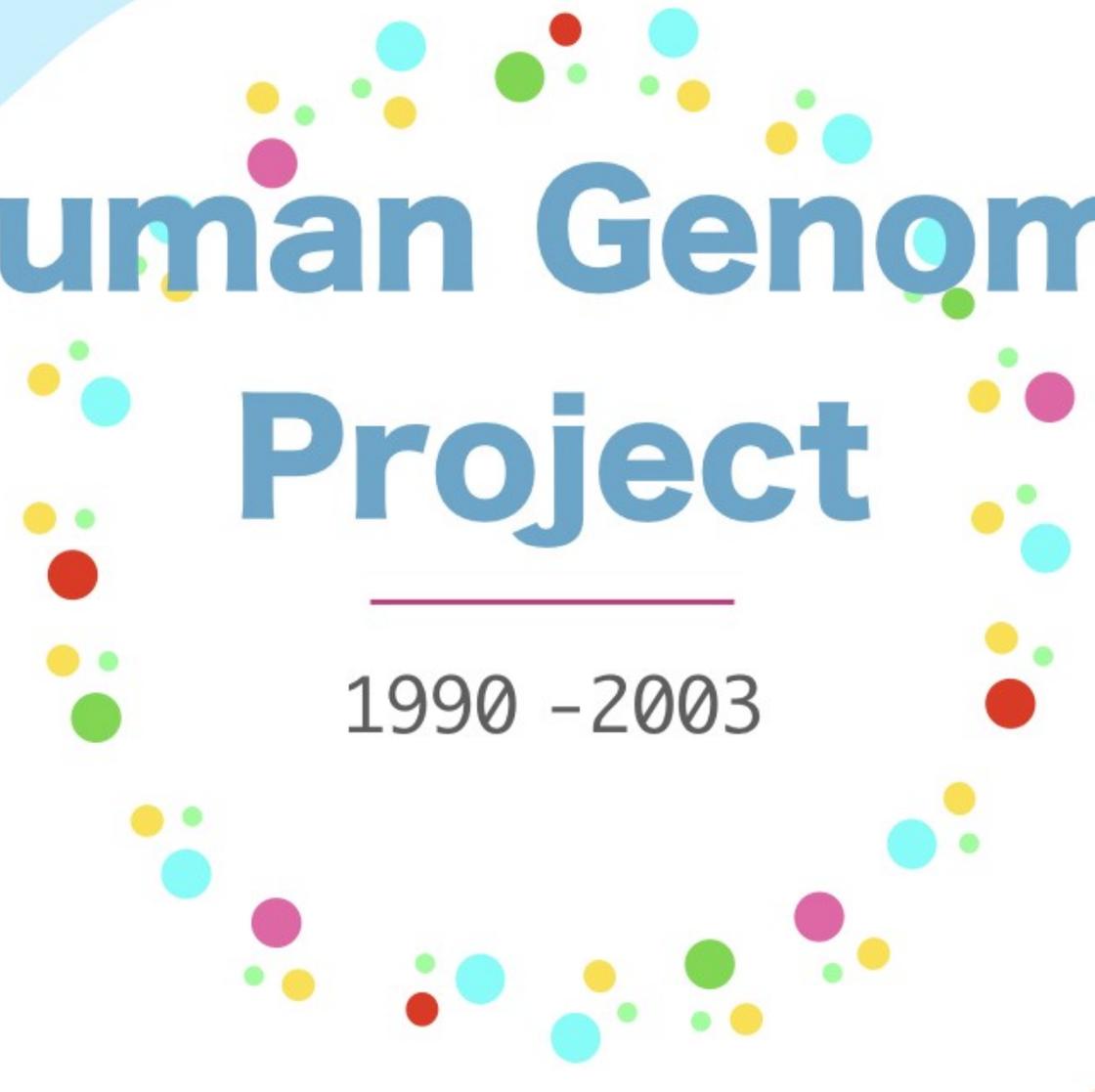
It is probably impossible to build this structure with a ribose sugar in place of the deoxyribose, as the extra oxygen atom would make too close a van der Waals contact.

The previously published X-ray data<sup>3,4</sup> on deoxyribose nucleic acid are insufficient for a rigorous test of our structure. So far as we can tell, it is roughly compatible with the experimental data, but it must be regarded as unproved until it has been checked against more exact results. Some of these are given in the following communications. We were not aware of the details of the results presented there when we devised our structure, which rests mainly though not entirely on published experimental data and stereochemical arguments.

It has not escaped our notice that the specific pairing we have postulated immediately suggests a possible copying mechanism for the genetic material.

Full details of the structure, including the conditions assumed in building it, together with a set of co-ordinates for the atoms, will be published elsewhere.

We are much indebted to Dr. Jerry Donohue for constant advice and criticism, especially on interatomic distances. We have also been stimulated by a knowledge of the general nature of the unpublished experimental results and ideas of Dr. M. H. F. Wilkins, Dr. R. E. Franklin and their co-workers at

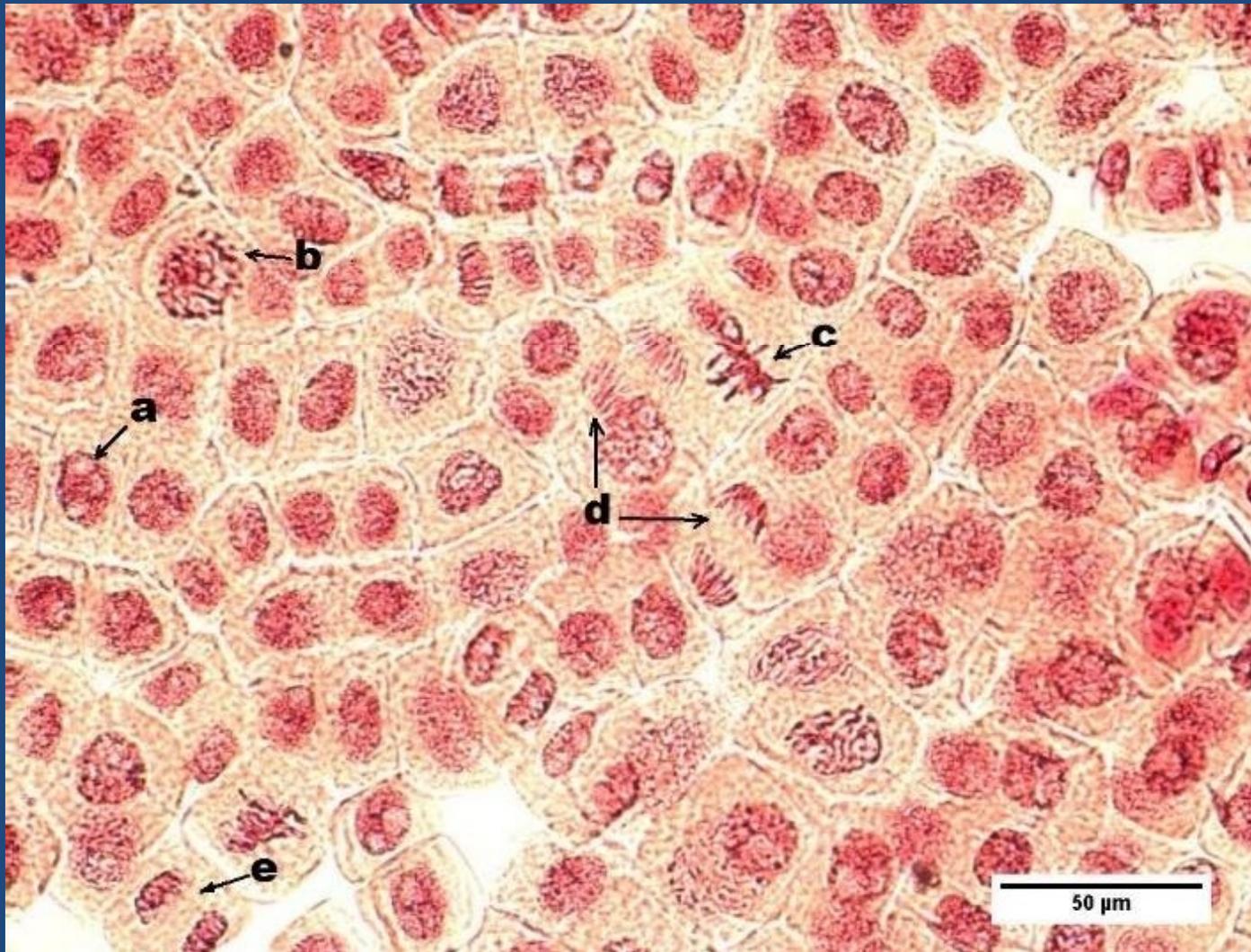
The logo for the Human Genome Project features a circular arrangement of colorful dots in shades of cyan, yellow, green, red, and magenta. The dots are of varying sizes and are scattered around the central text. The background includes light blue wavy shapes at the top and light orange wavy shapes at the bottom.

# Human Genome Project

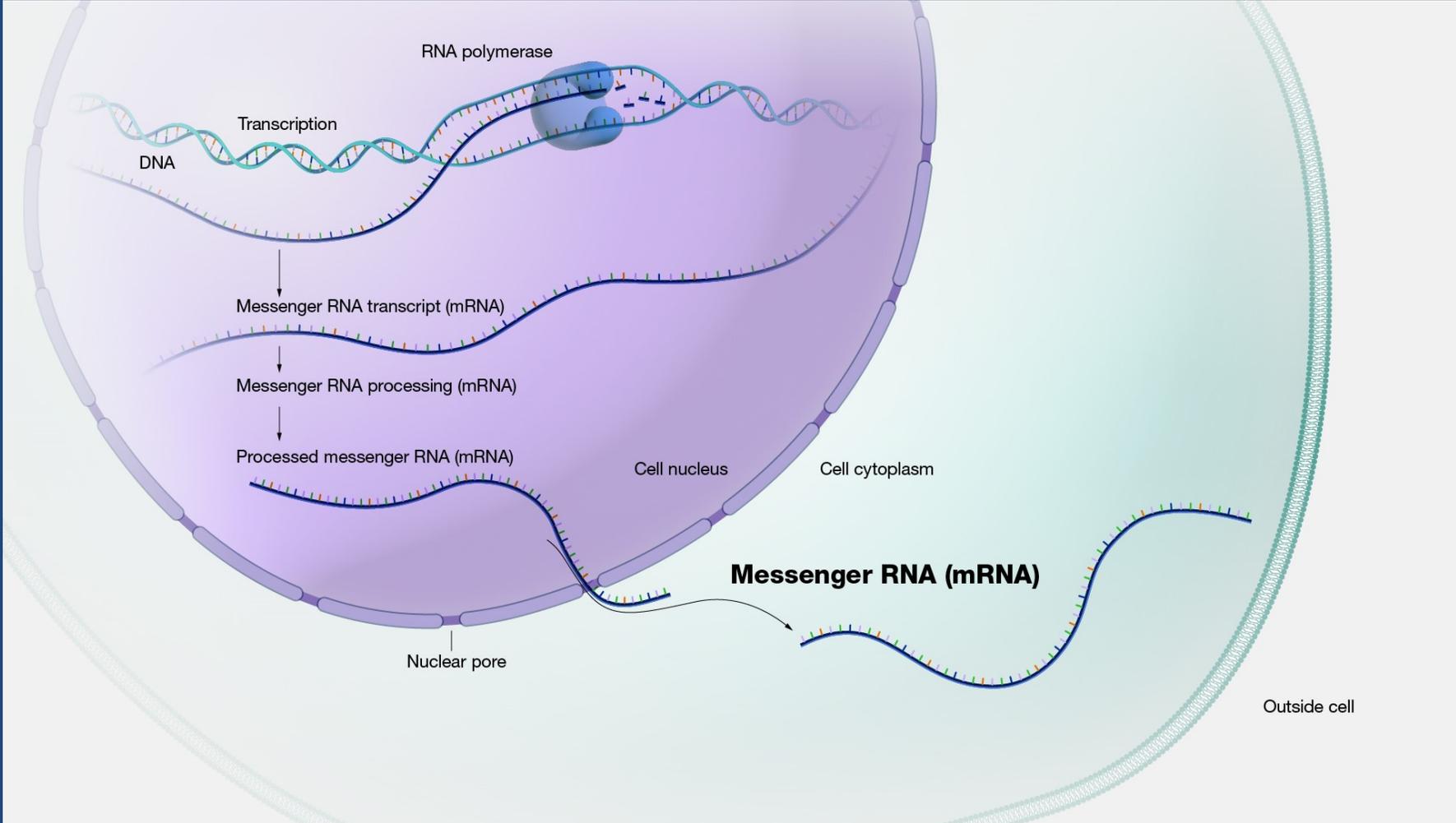
---

1990 - 2003

# DNA a 400x



# DNA e RNA



# tipologie di vaccino

- Variolizzazione
- Microbi uccisi, attenuati e tossine inattivate
- Polisaccaridi coniugati
- Reverse vaccinology
- Vaccini a DNA
- Vaccini a RNA
- Vaccini mucosali

# Come viene sviluppato e commercializzato un vaccino 1/2

La produzione di un nuovo vaccino segue le stesse fasi di sviluppo di un potenziale farmaco e richiede tempi anche molto lunghi (sino a 10 anni).

## ***Il primo passo è l'allestimento del vaccino***

Una volta ottenuto, il preparato passa alla ***fase di sperimentazione preclinica*** in cui se ne osserva il comportamento e il livello di tossicità. In laboratori altamente specializzati vengono eseguiti studi *in vitro* e *in vivo* per identificare quale componente del microrganismo sarà in grado di stimolare in maniera ottimale il sistema immunitario. In questa fase si valutano anche tolleranza, risposta immunitaria ed efficacia protettiva del vaccino da sviluppare.

## ***Terminata la sperimentazione preclinica, si passa a quella clinica.***

Regolata sia a livello comunitario che nazionale, ***si suddivide in quattro fasi***: le prime tre (che coinvolgono un numero crescente di volontari) si svolgono prima della messa in commercio del vaccino mentre la quarta è rappresentata dagli studi post-commercializzazione e coinvolge milioni di persone.

# Come viene sviluppato e commercializzato un vaccino 2/2

**fase 1**, il vaccino viene testato su un numero limitato di persone (alcune decine) per valutarne la tollerabilità, intesa come la frequenza e la gravità degli effetti collaterali del vaccino.

**fase 2**, che possono coinvolgere anche centinaia di persone, il potenziale vaccino viene somministrato a dosi diverse e se ne studiano gli effetti, sia in termini di effetti tossici che di immunogenicità, vale a dire la capacità del vaccino di indurre una risposta immunitaria valida.

**fase 3**, viene fatta una prova di efficacia del vaccino su larga scala, in genere alcune migliaia di volontari soggetti di solito arruolati in più centri di ricerca.

Dopo aver verificato che tutti i risultati dei test siano in linea con gli standard richiesti, il produttore procede alla preparazione di un dossier da inviare alle autorità competenti (l'Agencia italiana del farmaco - Aifa e la European medicines agency - Ema) per richiederne la registrazione e l'autorizzazione alla commercializzazione che può avvenire solo dopo il nulla osta ufficiale delle autorità.

A questo punto si entra negli studi di **fase 4** che consistono nel monitoraggio di sicurezza ed effetti secondari del vaccino negli anni e su una popolazione in costante aumento.

Le 27 malattie oggi prevenibili  
grazie ai vaccini

Malattia	Anno
Vaiolo	1798
Rabbia	1885
Tifo	1896
Colera	1896
Peste	1897
Difterite	1923
Pertosse	1926
Tetano	1927
Tubercolosi	1927
Influenza	1945
Febbre gialla	1953
Poliomielite	1955
Morbillo	1963
Parotite	1967
Rosolia	1969
Antrace	1970
Meningite	1975
<i>Pneumococcus</i> responsabile della polmonite	1977
Adenovirus	1980
Epatite B	1981
<i>Haemophilus influenzae</i> di tipo B	1985
Encefalite giapponese	1992
Epatite A	1995
Varicella	1995
Malattia di Lyme	1998
Rotavirus	1998
Papilloma virus (HPV)	2006

Vaccini obbligatori



Vaccini raccomandati



Cancro, prevenzione primaria:

HBV

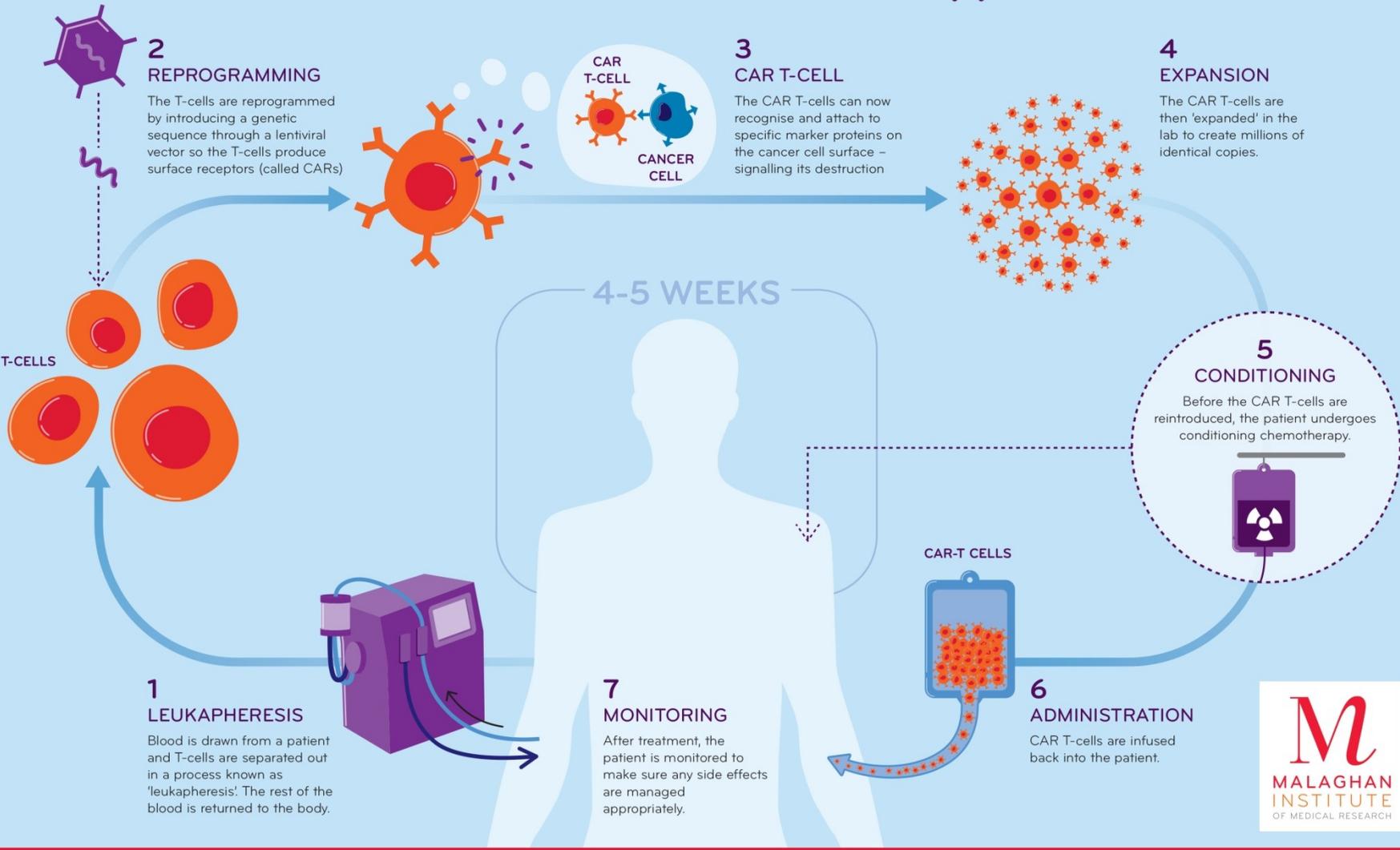
HPV

EBV

HP

Cancro, terapia

# CAR T-Cell Cancer Therapy



# Rapporto benefici-rischi della vaccinazione

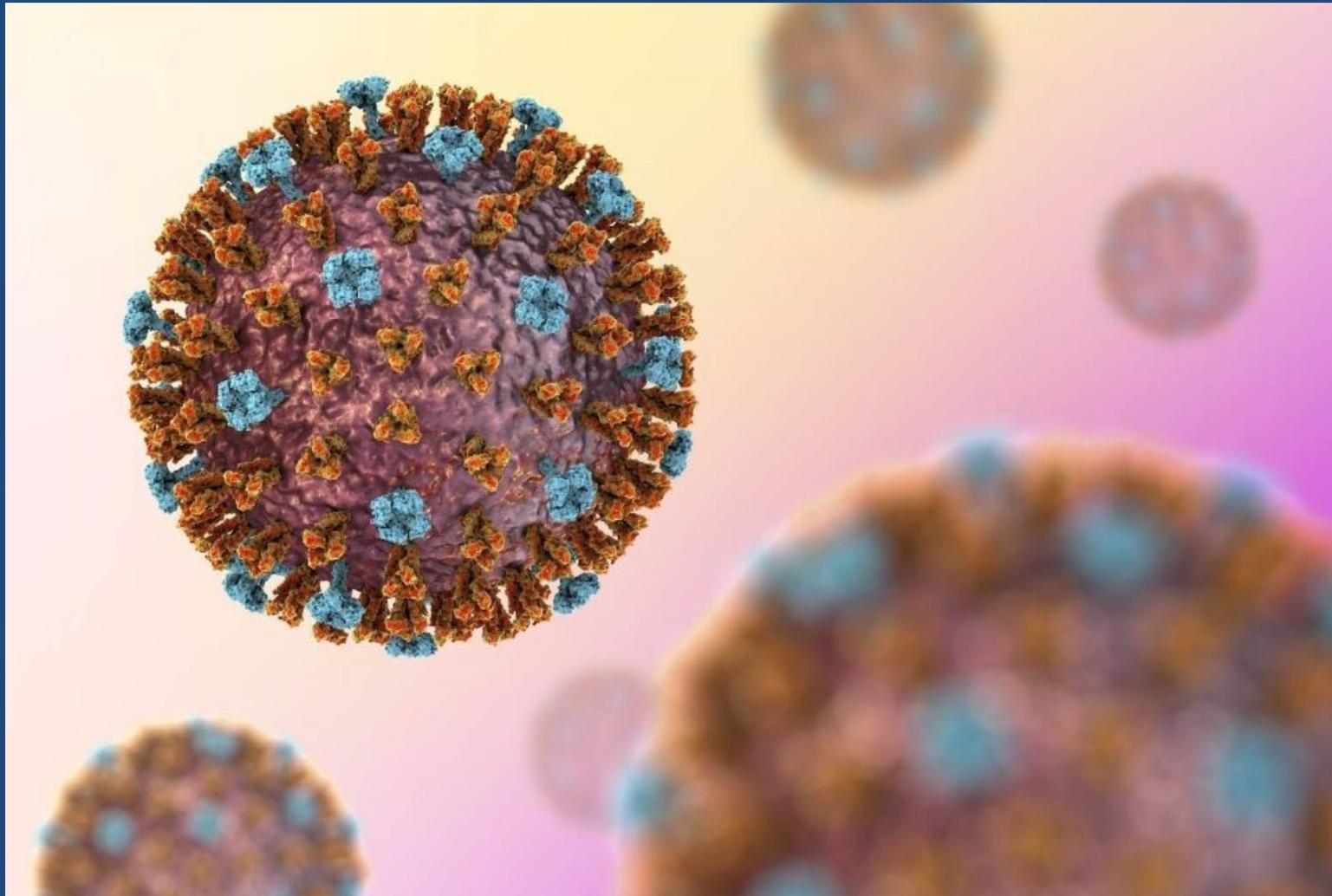
## Rapporto benefici-rischi della vaccinazione

<i>Malattia</i>	<i>Rischio da malattia (= benefici della vaccinazione)</i>	<i>Rischio da vaccino</i>
Morbillo	Polmonite: 1/20 Encefalite: 1/2000 + gravi conseguenze Morte: 1/3000	Encefalite: <1/1.000.000* Trombocitopenia transitoria: 1/30.000
Parotite	Encefalite: 1/300 Orchite: 1/4 Giovani maschi: rischio sterilità	
Rosolia	Morte fetale Malformazioni in 1/4 all'inizio della gravidanza	
Difterite	Morte: 1/20	(DTP) Pianto inconsolabile: 1/100
Tetano	Morte: 3/100	Convulsioni con recupero: 1/1750
Pertosse	Morte: 1/20 Encefalite: 1/20** Polmonite: 1/8	Encefalopatia: 0-10/1.000.000
Meningite	Morte: 1/10 Complicanze: 1/4 (amputazioni, ritardo mentale, emiplegia, sordità, ecc.)	Parestesia transitoria, ecc.: <1/10.000

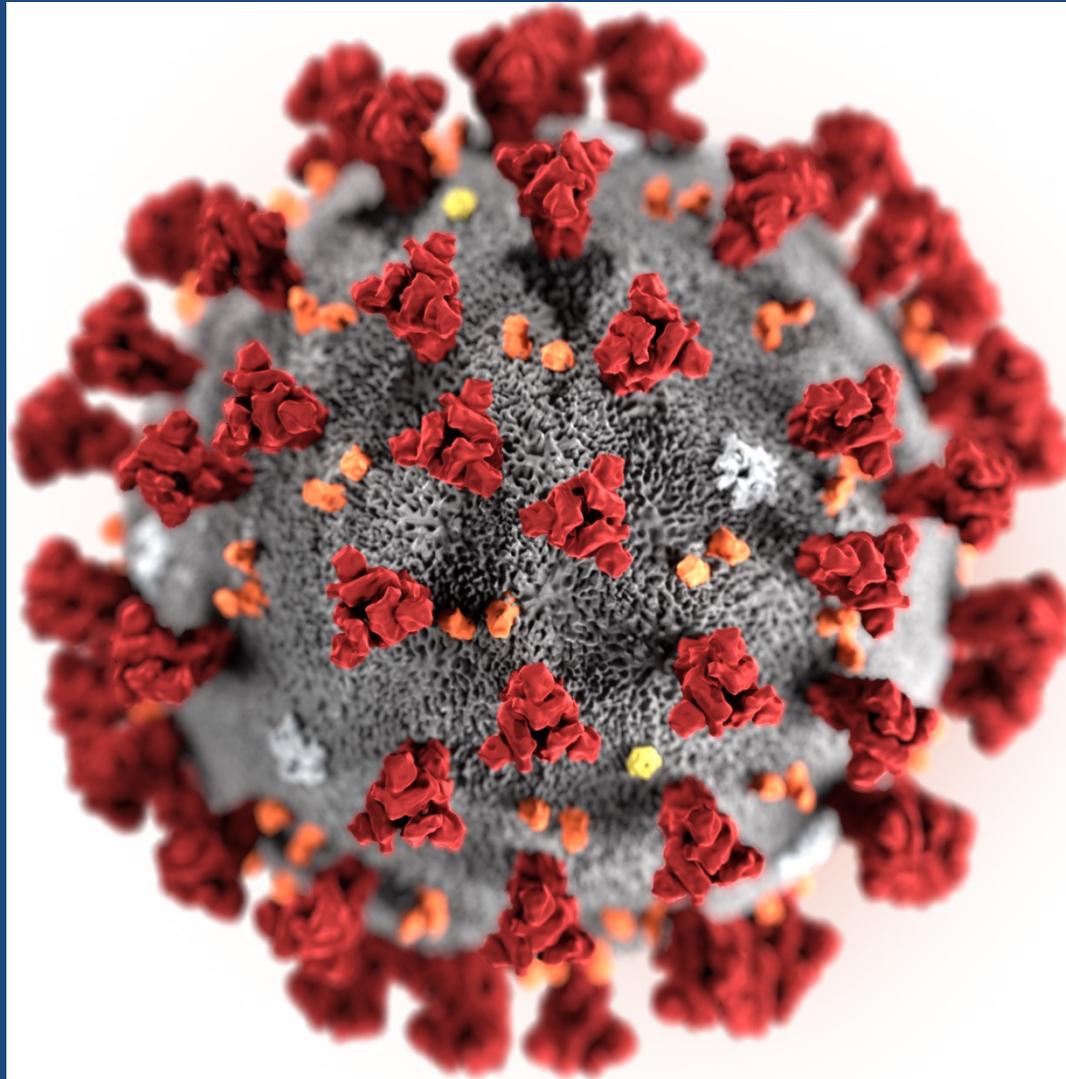
\* Convulsioni transitorie senza sequele.

\*\* La pertosse può causare convulsioni ed encefalite, ma non era noto un danno a lungo termine come l'epilessia. Uno studio pubblicato di recente sull'autorevole rivista scientifica «JAMA», basato sull'esame di 4700 bambini seguiti negli ospedali danesi fra il 1978 e il 2011, ha evidenziato che la pertosse è associata a un aumento molto significativo di casi di epilessia.

# Influenza A virus



# SARS-COV-2



# *Coronavirus umani*

- 1 - 229E (coronavirus alpha)
- 2 - NL63 (coronavirus alpha)
- 3 - OC43 (coronavirus beta)
- 4 - HKU1 (coronavirus beta)
- 5 - SARS-CoV (*Severe acute respiratory syndrome*) 2002
- 6 - MERS-CoV (*Middle East respiratory syndrome*) 2015
- 7 - SARS-CoV-2 (COVID-19)

Alpha: Gran Bretagna novembre 2020

Beta: Sud Africa novembre 2020

Delta: India novembre 2020

Omicron: Botswana e Sud Africa novembre 2021

# il salto di specie

Il salto di specie (spillover) è un processo naturale per cui un patogeno degli animali muta e diventa in grado di infettare la specie umana.

Accade più frequentemente nei virus a RNA, che hanno in media un tasso di mutazione più elevato. In seguito alla mutazione compaiono nuove versioni delle proteine del capsido capaci di penetrare nelle cellule umane.

Il salto di specie avviene in genere a seguito di un contatto prolungato tra l'uomo e l'animale portatore del patogeno originale.

Più prolungata e ravvicinata l'esposizione animale-uomo, più statisticamente probabile che un virus muti casualmente in un ceppo nuovo in grado di infettare l'essere umano.



SARS-CoV (Severe acute respiratory syndrome) 2002  
zibetto



MERS-CoV (Middle East respiratory syndrome) 2012  
cammello



SARS-CoV-2 (COVID-19)  
pangolino

## Il Covid-19 responsabile del 73% dell'incremento dei decessi nel 2020

I decessi nel 2020:

**746.324** (totale)

**+108.496** rispetto alla media 2015-19 (+14,7%)

**78.673** per Covid-19, pari al 73% dell'incremento totale dei decessi

**227.350** per malattie del sistema circolatorio

**177.858** per tumori

**57.113** per malattie del sistema respiratorio

DECESSI PER CAUSA DI MORTE NEL 2020 E CONFRONTO CON LA MEDIA DEL QUINQUENNIO 2015-2019

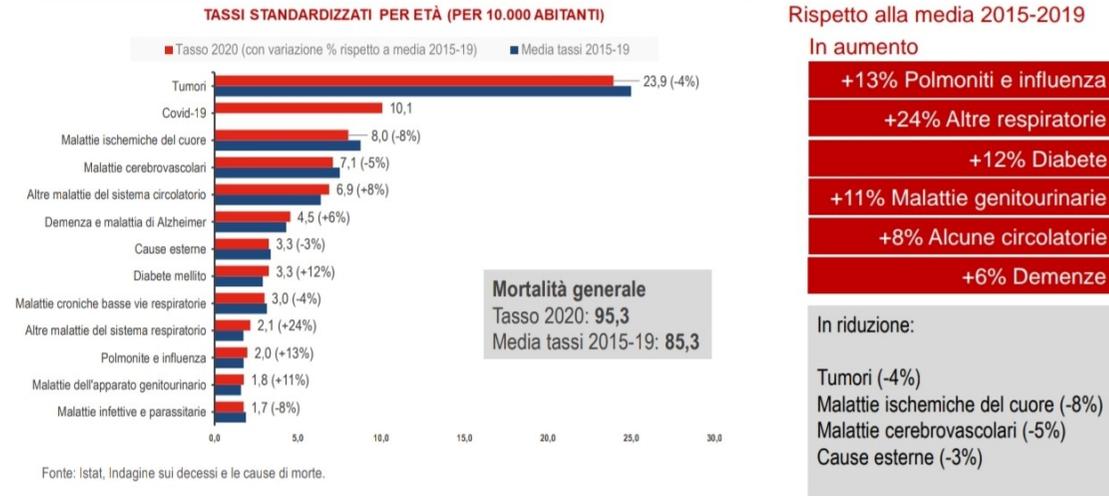
CAUSA DI MORTE	Maschi e Femmine		
	Decessi 2020	Decessi 2015-19 (media)	Differenza tra 2020 e media 2015-19
Covid-19	78.673		
Malattie del sistema circolatorio	227.350	227.467	-117
Tumori	177.858	179.613	-1.755
Malattie del sistema respiratorio	57.113	50.768	6.345
Demenza e Malattia di Alzheimer	37.768	33.775	3.993
Diabete mellito	25.739	21.837	3.902
Altre cause	141.823	124.368	17.455
<b>Totale</b>	<b>746.324</b>	<b>637.828</b>	<b>108.496</b>

Fonte: Istat, Indagine sui decessi e le cause di morte.

4 LE PRINCIPALI CAUSE DI MORTE 2020 | ROBERTA CRIALESI



## Tasso di mortalità in crescita per molte delle principali cause



5 LE PRINCIPALI CAUSE DI MORTE 2020 | ROBERTA CRIALESI



# vaccini anti Coronavirus

Virus inattivati o attenuati: Cina, India

RNA: Moderna, Pfizer, CureVac, (USA, Germania)

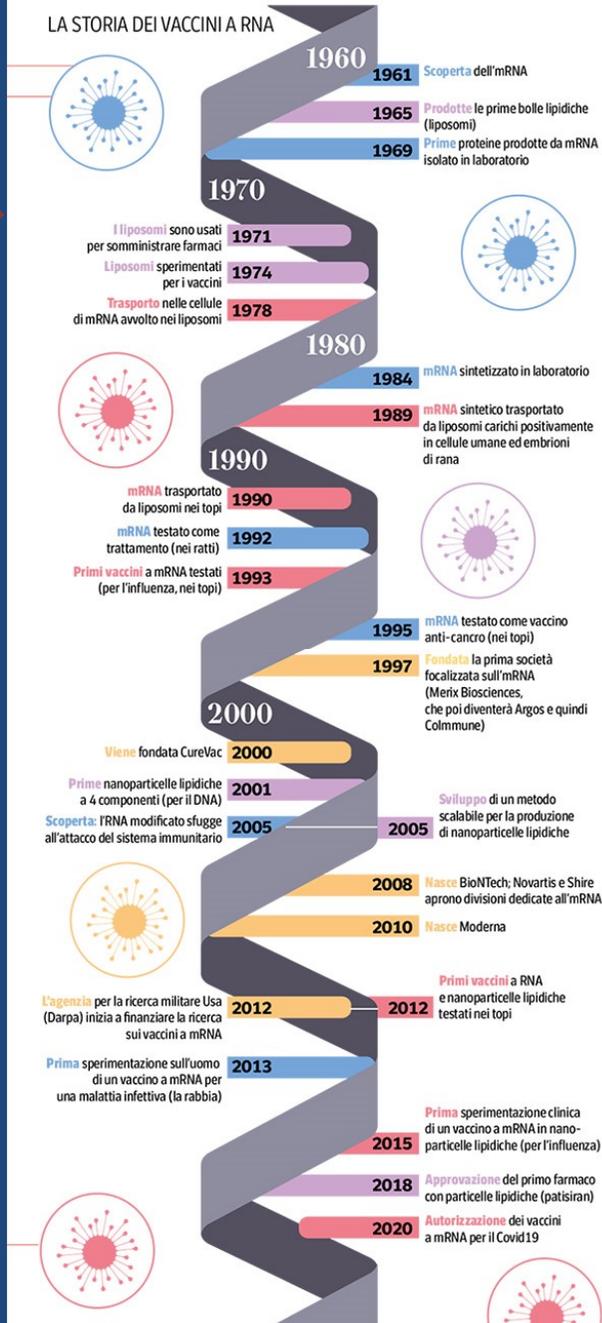
Vettori virali: Janssen, Astra Zeneca, Sputnik

Proteine virali (purificate o ricombinanti): Sanofi, Novavax (Francia-Inghilterra, USA)

# fattori facilitanti

- ricerche già condotte in passato sulla tecnologia a RNA messaggero
- Studi già disponibili sui coronavirus umani correlati al SARS-CoV-2: SARS e MERS
- ingenti risorse umane ed economiche messe a disposizione in tempi stretti
- conduzione parallela delle varie fasi di valutazione e di studio
- produzione del vaccino parallelamente agli studi e al processo di autorizzazione
- ottimizzazione della parte burocratica, valutazione da parte delle agenzie regolatorie dei risultati ottenuti man mano che questi venivano prodotti (*rolling review*) e non solo dopo il completamento di tutti gli studi.

## LA STORIA DEI VACCINI A RNA



# Real-world data show vaccination\* **reduced the risk** for COVID-19 hospitalization among adults 65 and older†

Vaccination is a critical tool to **reduce severe COVID-19** in adults 65 and older



\* Receipt of Pfizer-BioNTech or Moderna 2-dose vaccine series.  
† Patients enrolled from 24 U.S. hospitals in 14 states.

## SOSPETTE REAZIONI AVVERSE A VACCINI COVID-19

### DOSI SOMMINISTRATE

**144.354.770**

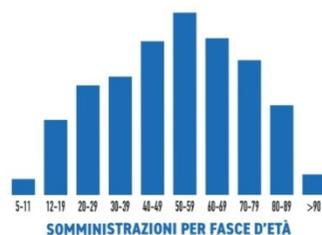
Comirnaty 66,7%  
 Spikevax 23,8%  
 Vaxzevria 8,4%  
 Jcovden 1,1%  
 Nuvaxovid 0,03%



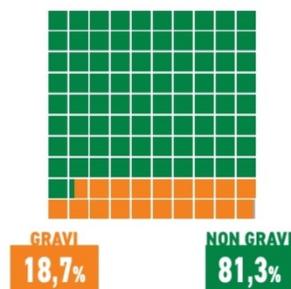
### SOSPETTE REAZIONI AVVERSE

**140.595**

Comirnaty 66,2%  
 Spikevax 15,1%  
 Vaxzevria 17,3%  
 Jcovden 1,3%  
 Nuvaxovid 0,1%



### SOSPETTE REAZIONI AVVERSE GRAVI/NON GRAVI



## HIGHLIGHTS



Al 26 dicembre 2022 sono state inserite 97 segnalazioni ogni 100.000 dosi somministrate, indipendentemente dal vaccino e dalla dose.

La maggior parte degli eventi avversi segnalati sono classificati come non gravi (81,3% circa) e in minor misura come gravi (18,7%).



Al quarto trimestre del 2022 i tassi di segnalazione relativi alla 1<sup>a</sup> dose restano più elevati rispetto alle dosi successive e sono notevolmente più bassi dopo la 4<sup>a</sup> dose (2<sup>a</sup> dose booster) per i vaccini per i quali è prevista.

Gli eventi avversi più segnalati per tutti i vaccini sono febbre, cefalea, dolori muscolari/articolari, brividi, disturbi gastro-intestinali, reazioni vaso-vagali, stanchezza, reazione locale o dolore in sede di iniezione.



Le reazioni avverse gravi correlabili sono rare e nella maggior parte dei casi caratterizzate da sintomatologia simil-influenzale; gli eventi avversi di speciale interesse sono molto rari e il tasso di segnalazione è ormai stabile nel tempo.

Non si osservano variazioni significative nell'andamento delle segnalazioni relative alla fascia pediatrica.



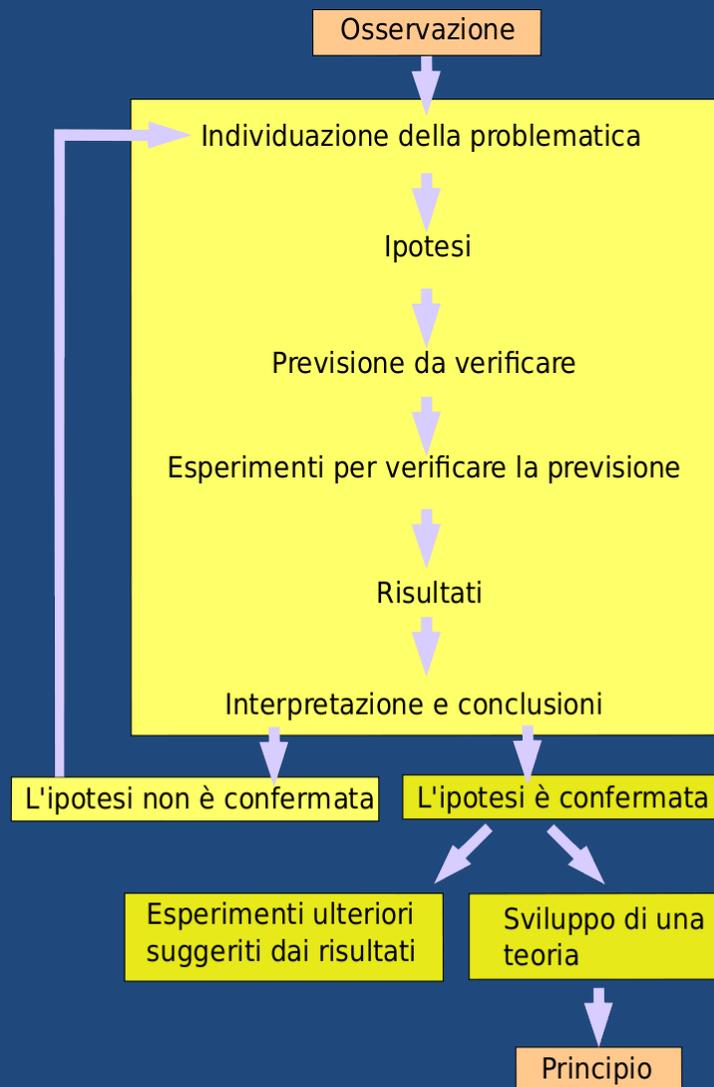
Dall'andamento e dall'analisi delle reazioni avverse segnalate dopo vaccini bivalenti aggiornati per le varianti Omicron non sono emerse al momento specifiche problematiche di sicurezza.

# La medicina non è una scienza

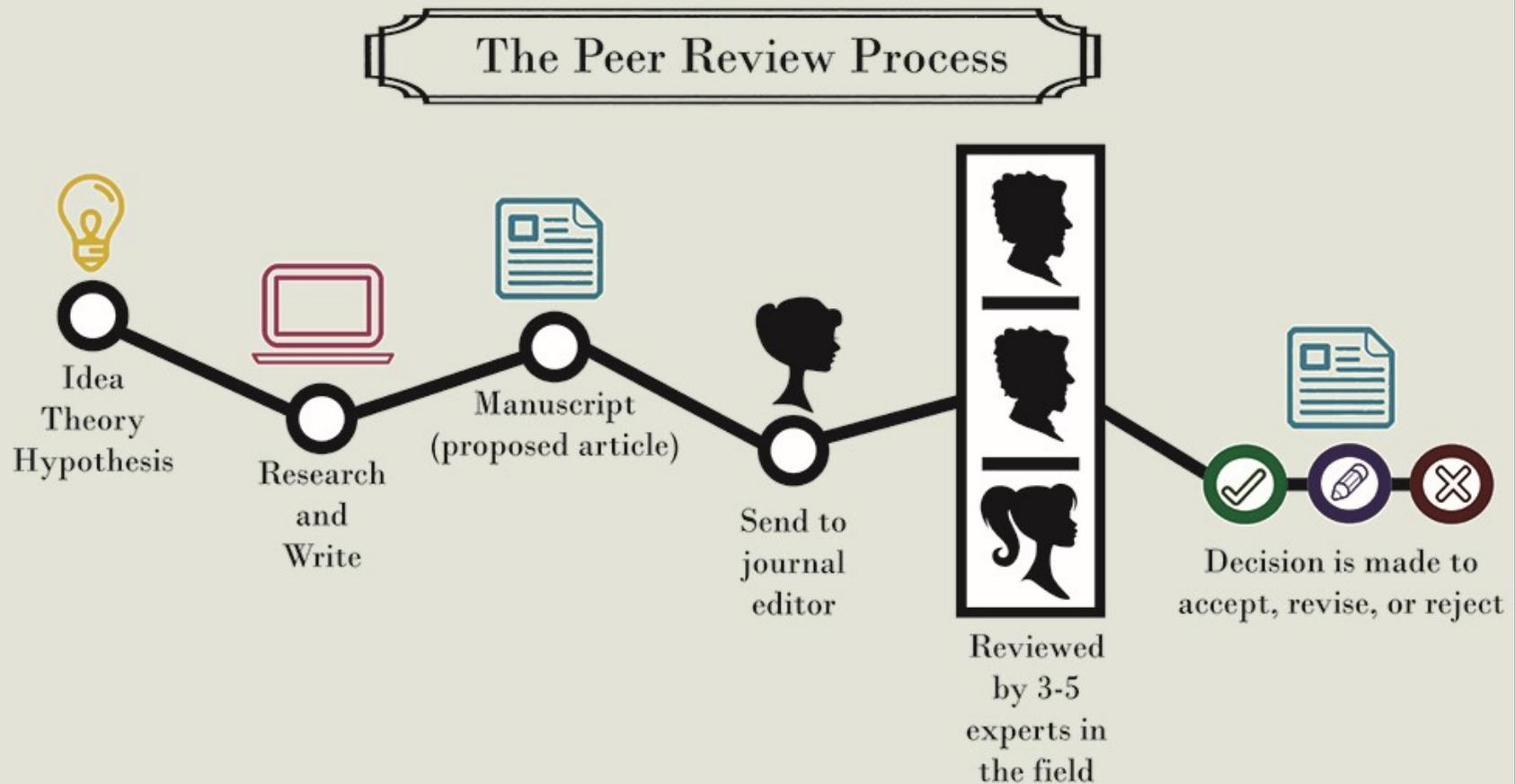


La medicina non è una scienza, è una pratica basata su scienze e che opera in un mondo di valori. E' una tecnica - nel senso ippocratico di techne - dotata di un proprio sapere, conoscitivo e valutativo, e che differisce dalle altre tecniche perché il suo oggetto è un soggetto: l'uomo

# Il metodo scientifico



# La peer review



An official website of the United States government [Here's how you know](#)

**NIH** National Library of Medicine  
National Center for Biotechnology Information

Log in

**PubMed**

Covid[Title/Abstract]

[Advanced](#) [Create alert](#) [Create RSS](#) [User Guide](#)

Sort by: Best match

344,633 results  Page 1 of 3,447

1979 2024

**The neurobiology of long COVID.**  
1 Monje M, Iwasaki A.  
Cite Neuron. 2022 Nov 2;110(21):3484-3496. doi: 10.1016/j.neuron.2022.10.006. Epub 2022 Oct 7. PMID: 36288726 **Free PMC article.** Review.  
Share Persistent neurological and neuropsychiatric symptoms affect a substantial fraction of people after COVID-19 and represent a major component of the post-acute COVID-19 syndrome, also known as long COVID. Here, we review what is understood about the pathobiolo ...

**Long COVID or post COVID-19 syndrome.**  
2 Lechner-Scott J, Levy M, Hawkes C, Yeh A, Giovannoni G.  
Cite Mult Scler Relat Disord. 2021 Oct 5;55:103268. doi: 10.1016/j.msard.2021.103268. Epub 2021 Sep 17.

An official website of the United States government [Here's how you know](#)

**NIH** National Library of Medicine  
National Center for Biotechnology Information

Log in

**PubMed**

(Vaccine[Title/Abstract]) AND (Covid[Title/Abstract])

[Advanced](#) [Create alert](#) [Create RSS](#) [User Guide](#)

Sort by: Best match

33,224 results  Page 1 of 333

1994 2024

**COVID-19 vaccine research and development: ethical issues.**  
1 Wibawa T.  
Cite Trop Med Int Health. 2021 Jan;26(1):14-19. doi: 10.1111/tmi.13503. Epub 2020 Oct 19. PMID: 33012020 **Free PMC article.** Review.  
Share The achievements of vaccine research and development bring a hope to our societies that we may cope with the COVID-19 pandemic. ...This narrative review highlights ethical issues in COVID-19 vaccine research and development that every stakeholder needs ...

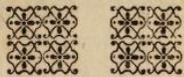
**COVID-19 vaccine hesitancy: misinformation and perceptions of vaccine safety.**  
2 Kricorian K, Civen R, Equils G.  
Cite Hum Vaccin Immunother. 2022 Dec 31;18(1):1950504. doi: 10.1050/htb.2021.1950504. Epub

# antivaccinismo

A  
**SERMON**  
AGAINST THE  
*Dangerous and Sinful Practice*  
OF  
**INOCULATION.**

PREACH'D AT  
*St. Andrew's Holborn,*  
On *Sunday, July the 8th, 1722.*

By **EDMUND MASSEY, M. A.**  
*Lecturer of St. Alban Woodstreet.*



**LONDON,**  
Printed for **WILLIAM MEADOWS,** at the *Angel* in  
*Cornhill, 1722.*

Price Six Pence.



# Movimenti d'opinione contro i vaccini: perché?

- ❖ pensiero religioso-naturalistico
- ❖ caratteristiche della medicina preventiva: rischio e disagio rispetto al rapporto costo beneficio, non si sono vissute le malattie
- ❖ Almeno 85 - 95% popolazione deve essere vaccinato: introduzione di obblighi
- ❖ Disagio nella gestione dei figli
- ❖ Prezzo basso
- ❖ Vaccini - autismo (Lancet, 1998, Wakefield)
- ❖ Convinzione dell'inefficacia dei vaccini e timori sulla loro pericolosità
- ❖ Gli interessi delle multinazionali del farmaco

## Norberto Bobbio (1909 - 2004)

si possono chiamare correttamente **egualitari** coloro che, pur non ignorando che gli uomini sono tanto eguali quanto diseguali, danno maggiore importanza, per giudicarli e per attribuire loro diritti e doveri, a ciò che li rende uguali piuttosto che a ciò che li rende diseguali

**inegualitari**, coloro che, partendo dalla stessa constatazione, danno maggiore importanza, per lo stesso scopo, a ciò che li rende diseguali piuttosto che a ciò che li rende eguali