



# Il segreto della salute

**Cecilia Garlanda**  
**HUMANITAS Clinical and Research Center**  
**HUMANITAS University**

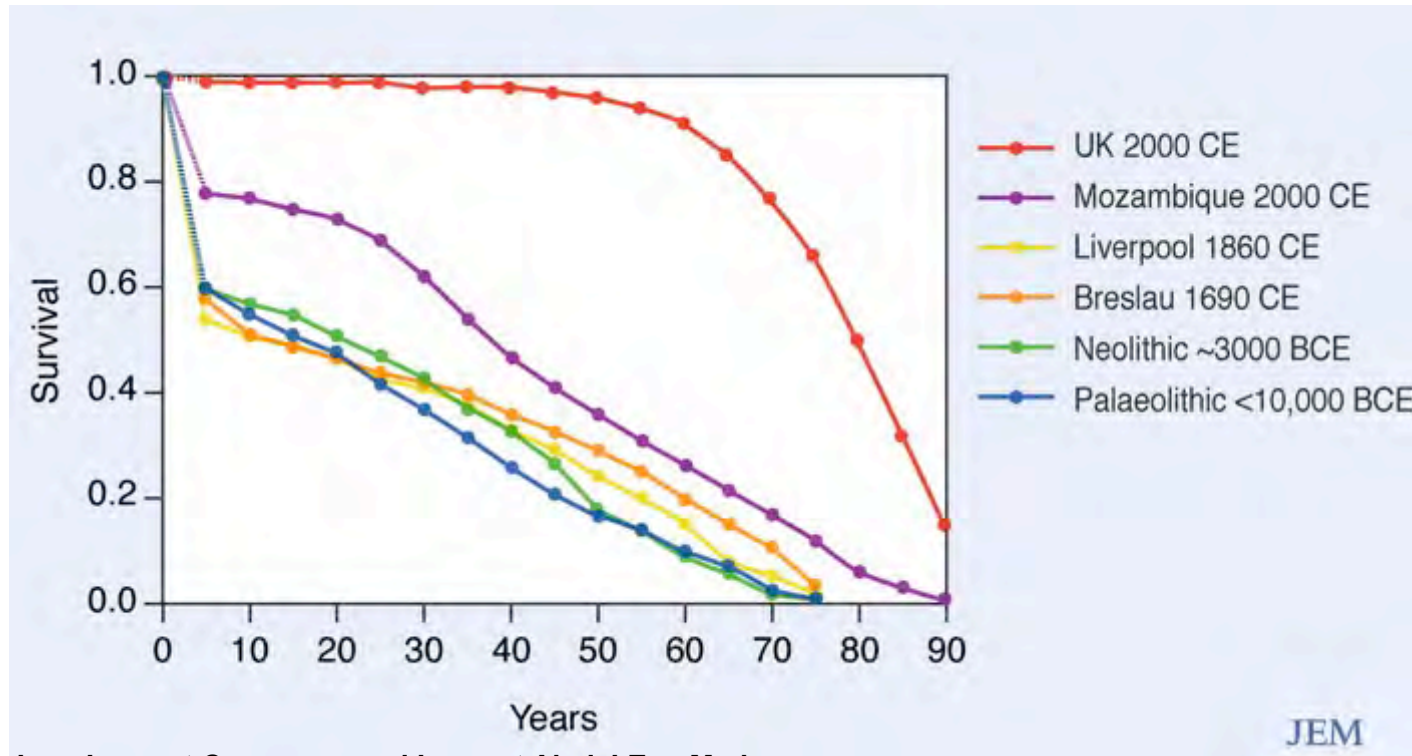


**HUMANITAS**  
RESEARCH HOSPITAL

**HUMANITAS**  
UNIVERSITY

# Sopravvivenza degli esser umani

Curve di mortalità in vari periodi storici, da Paleolitico (<10,000 a.C.) ai tempi moderni (2000 d.C.).



Jean-Laurent Casanova, and Laurent Abel J Exp Med  
2005;202:197-201

**Le infezioni sono la causa più frequente di morte nella storia umana.**

- **igiene**, (da metà del 19° secolo)
- **vaccini**, (da fine del 19° secolo)
- **farmaci anti-infettivi**, (dal 20° secolo)

# I pionieri della microbiologia e dell'immunologia

## Robert Koch (1843-1910) (Germania)

ha formulato la teoria dell'**origine microbica di alcune malattie** (per es. la TUBERCOLOSI), ha introdotto il concetto di **MICROBO PATOGENO**. Premio Nobel 1905.

## Edward Jenner (1749-1823, UK)

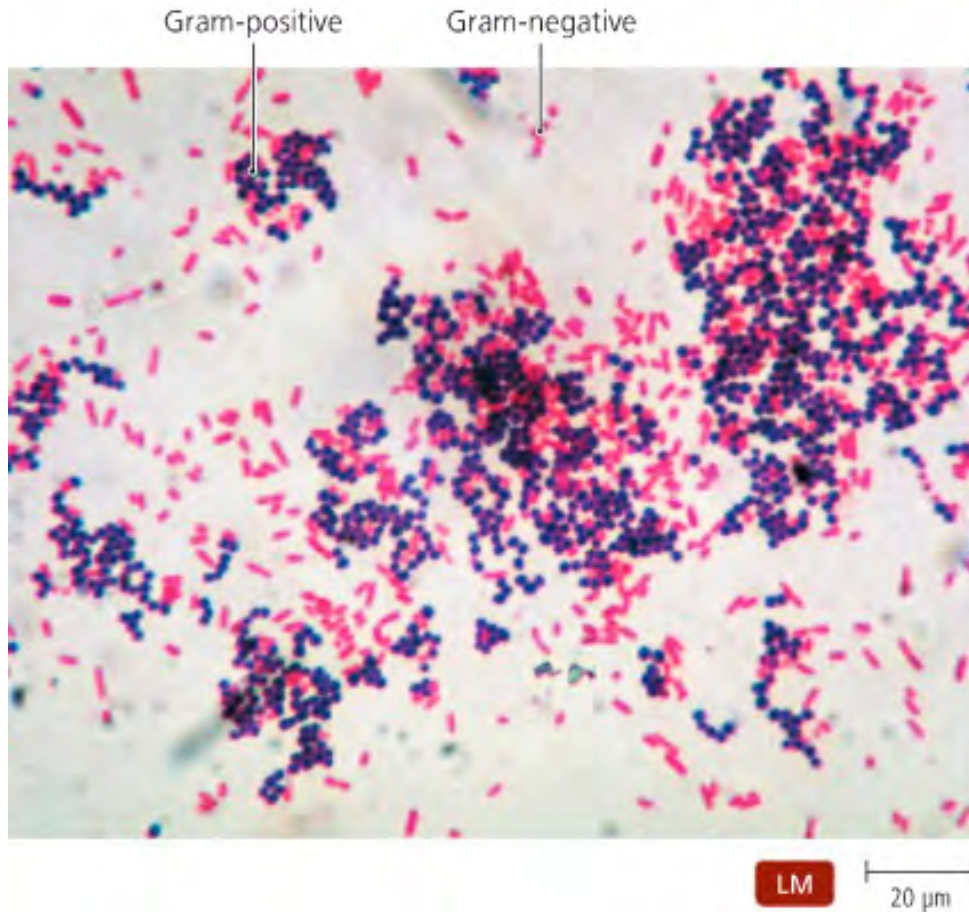
Ha dimostrato che il virus del vaiolo bovino (lieve) protegge dal virus del vaiolo umano (letale). Ha fondato la **Vaccinazione e immunologia**

**I MICROORGANISMI POSSONO CAUSARE  
MALATTIA**

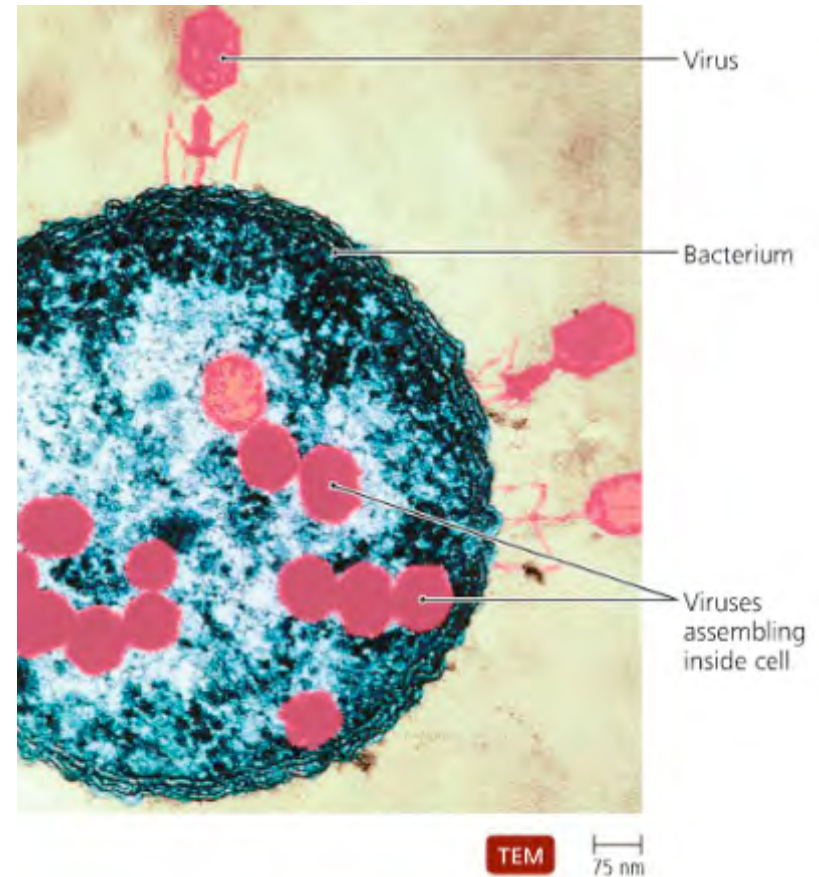
**E non una punizione divina...**

# Vedere e conoscere i microorganismi

## Batteri: fine 1800

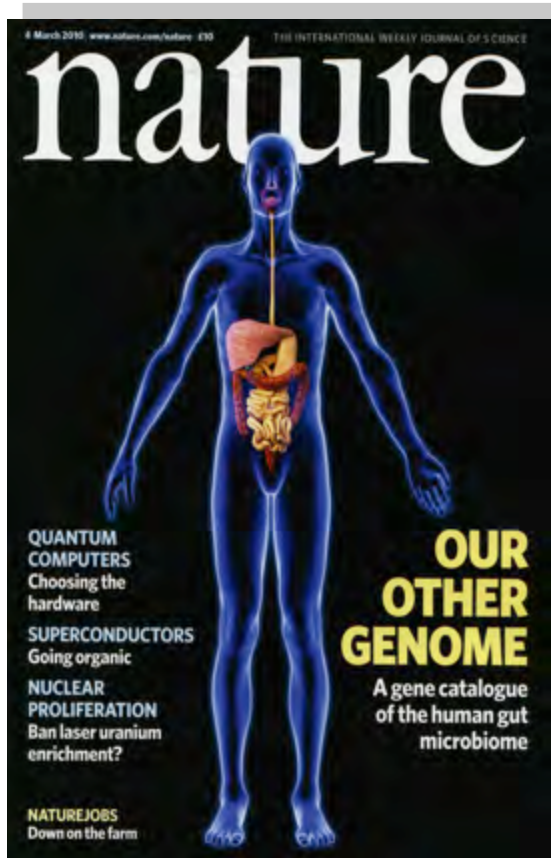


## Virus: 1930





# Non siamo soli!



[http://www.nature.com/nature/journal/v444/n7122/fig\\_tab/4441009a\\_F1.html](http://www.nature.com/nature/journal/v444/n7122/fig_tab/4441009a_F1.html)

**Il corpo umano è fatto da  $1 \times 10^{14}$  cellule!**

**Queste sono solo il 10 % delle cellule totali dell'organismo, 90 % sono microbi!!!!**

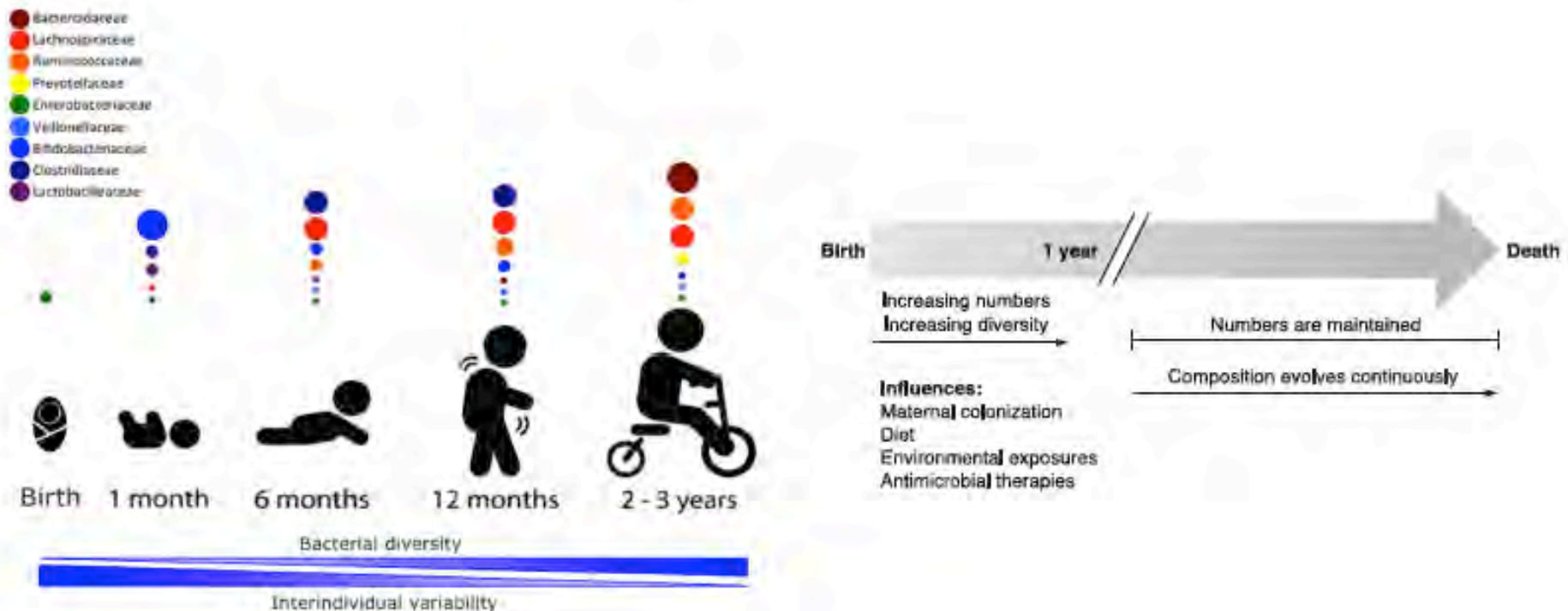
**Da dove vengono?**

**Come facciamo a sopravvivere e a non essere uccisi da questi microbi?**

# Da dove viene il microbiota?

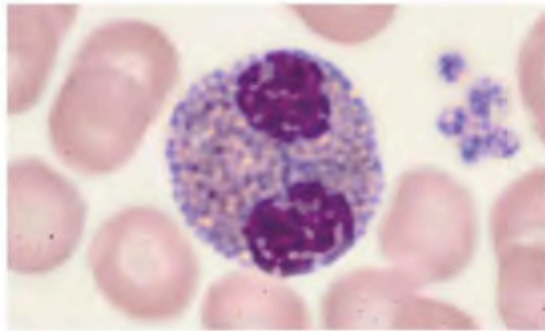
Il microbiota si stabilisce dalla nascita e aumenta numericamente durante il primo anno di vita.

La sua composizione è poi influenzata dall'ambiente, la dieta, l'uso di antibiotici, l'igiene, lo stile di vita, fattori genetici individuali.

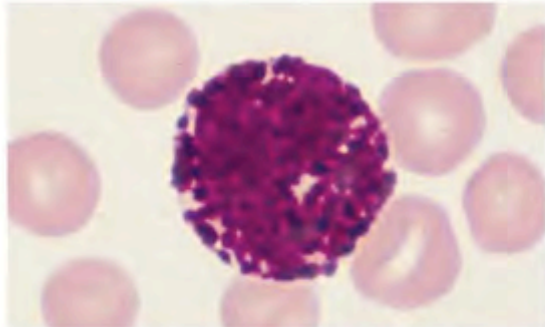


**Il microbiota si stabilizza nel nostro organismo senza creare infiammazione o danno. Anzi, è un elemento essenziale della nostra salute.**

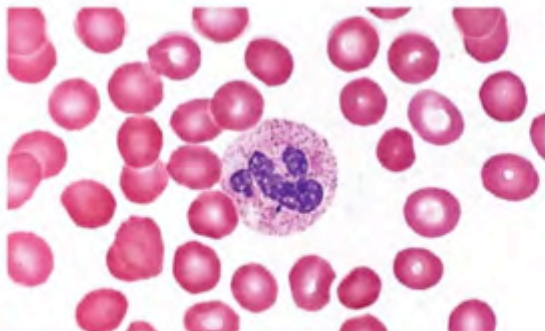
# I leucociti del sangue: cellule del sistema immunitario



Basofili 0.5–1% **LM** 7.5  $\mu\text{m}$



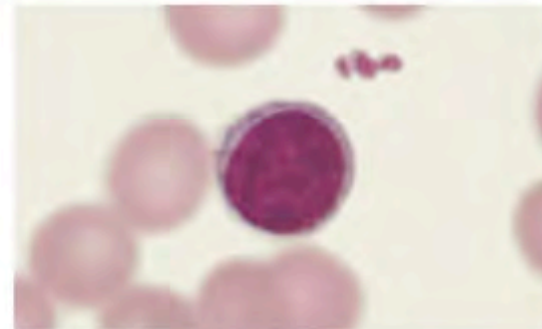
Eosinofili 2–4% **LM** 7.5  $\mu\text{m}$



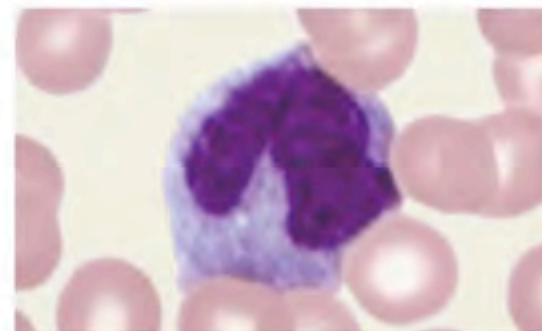
Neutrofili 60–70% **LM** 7.5  $\mu\text{m}$

(a)

**Granulociti**



Linfociti 20–25% **LM** 7.5  $\mu\text{m}$



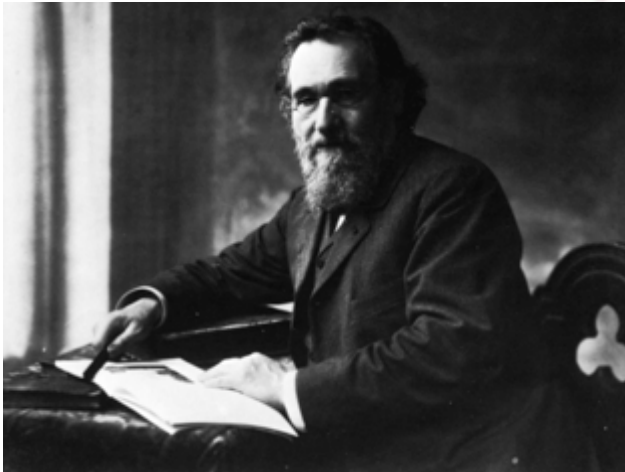
Monociti 3–8% **LM** 7.5  $\mu\text{m}$

(b)

**Cellule  
mononucleate**



## Le radici dell'immunità innata: i fagociti



### Ilya Mechnikov (1845-1916)

The Nobel Prize in Physiology and Medicine 1908

“[...] Sharp splinters were introduced into the bodies of these Bipinnaria and the next day I could see a mass of moving cells surrounding the foreign bodies to form a thick cushion layer. The analogy between this phenomenon and what happens when a man has a splinter that causes inflammation and suppuration is extraordinary.

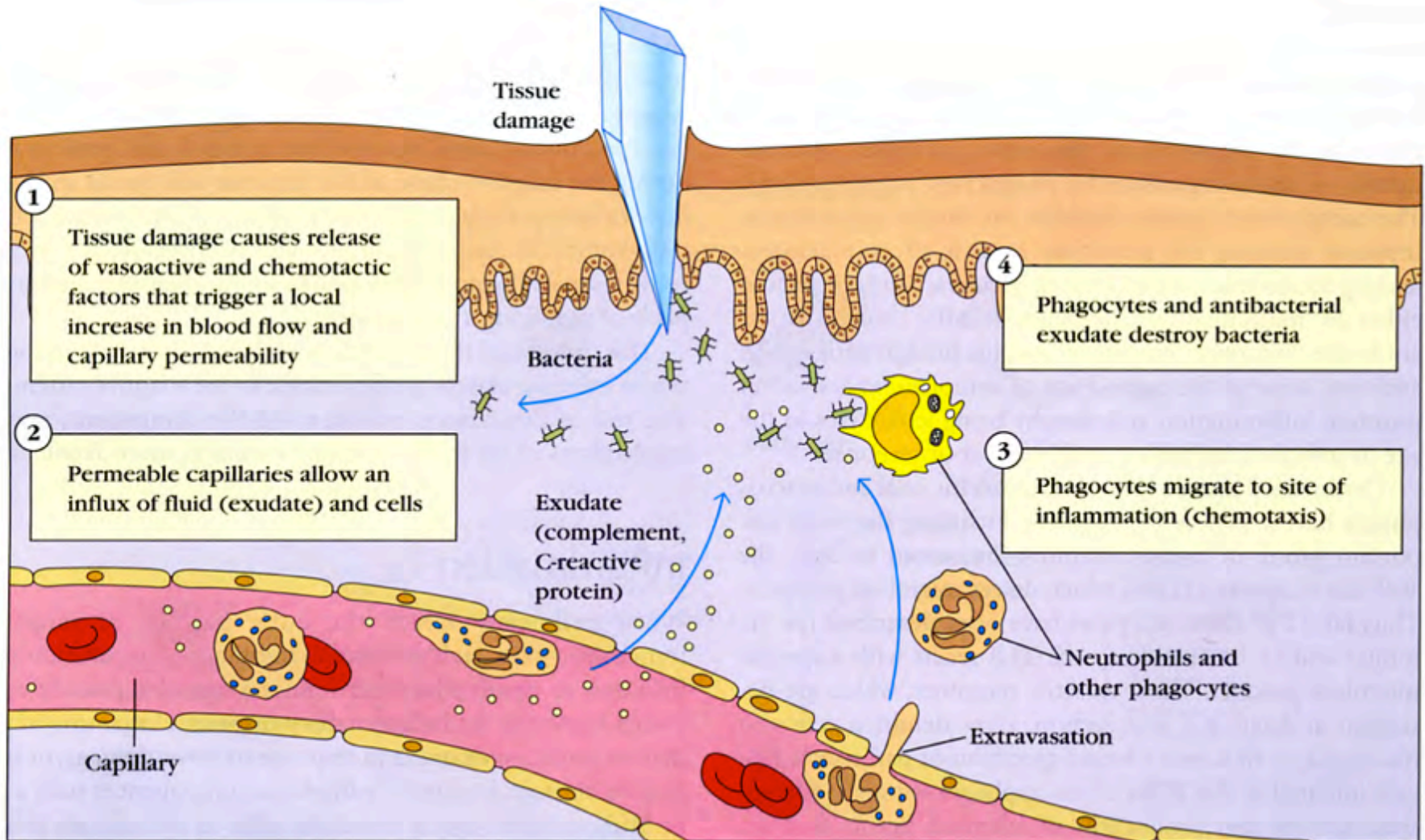
[...] **The experiment I have just outlined shows the first stage of inflammation in the animal world.**

[...] So it is held that the afflux of mobile cells towards points of lesion shows the organism's reaction against foreign bodies in general and against infectious microbes in particular.”

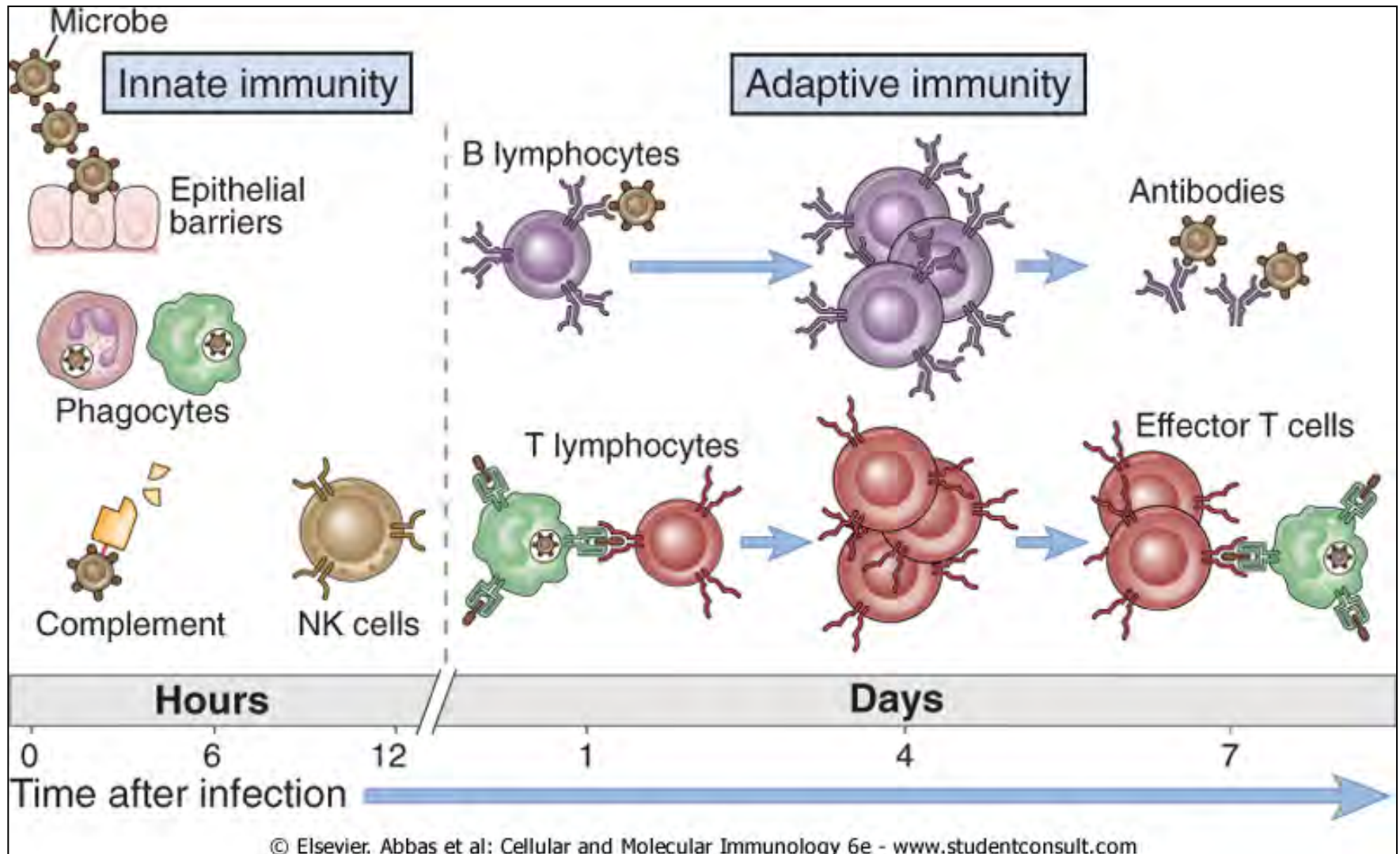
*From Nobel Lectures, Physiology or Medicine 1901-1921, Elsevier Publishing Company, Amsterdam, 1967*



# Cosa succede quando le barriere fisiche e chimiche vengono violate?

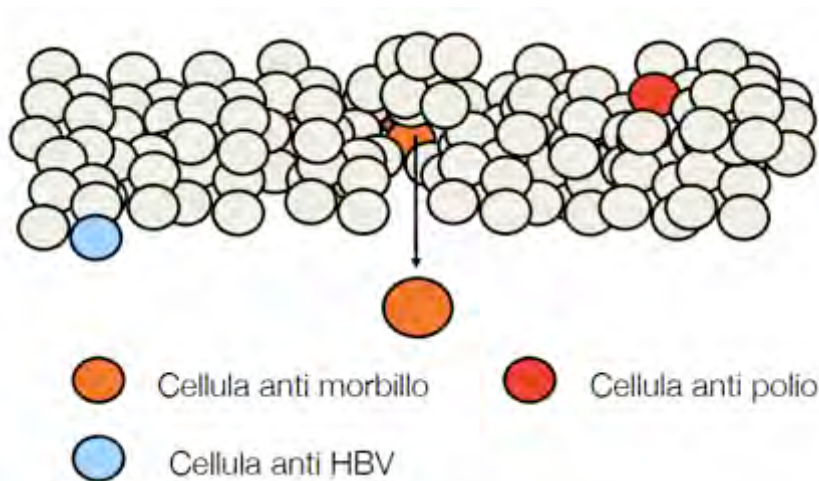


# Panoramica delle risposte immunitarie

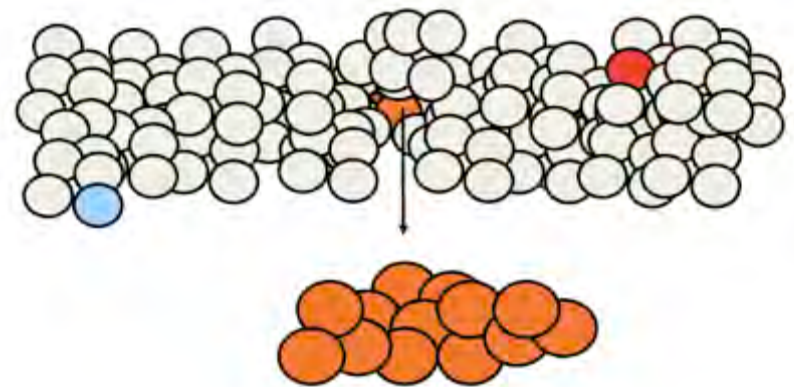


# Specificità del riconoscimento

Potenzialità di riconoscimento  
specifico dei linfociti

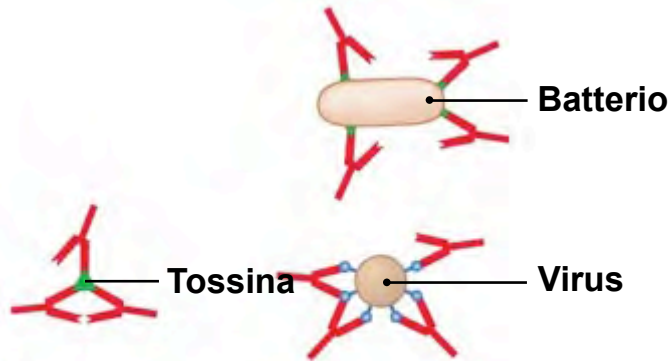


Attivazione e replicazione di un  
linfocita dopo il riconoscimento  
specifico di un microorganismo

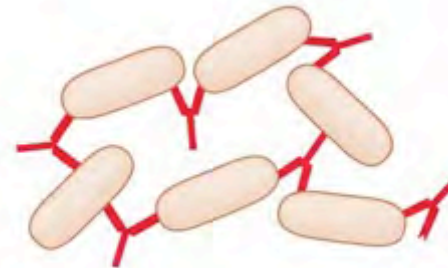




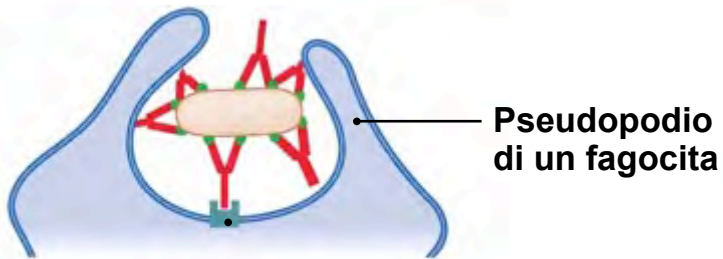
# Le funzioni degli anticorpi



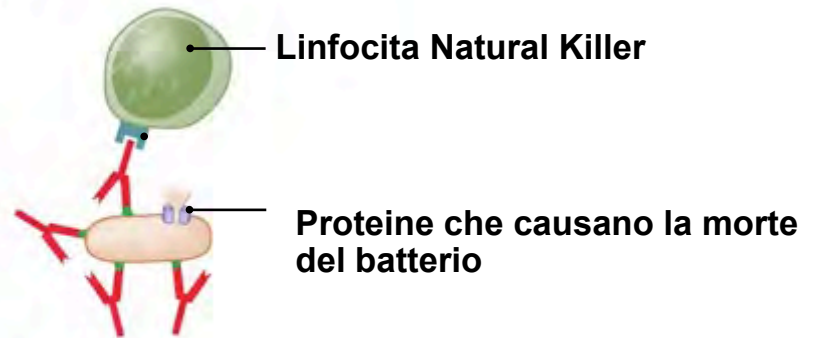
**(a) Neutralizzazione**



**(d) Agglutinazione**



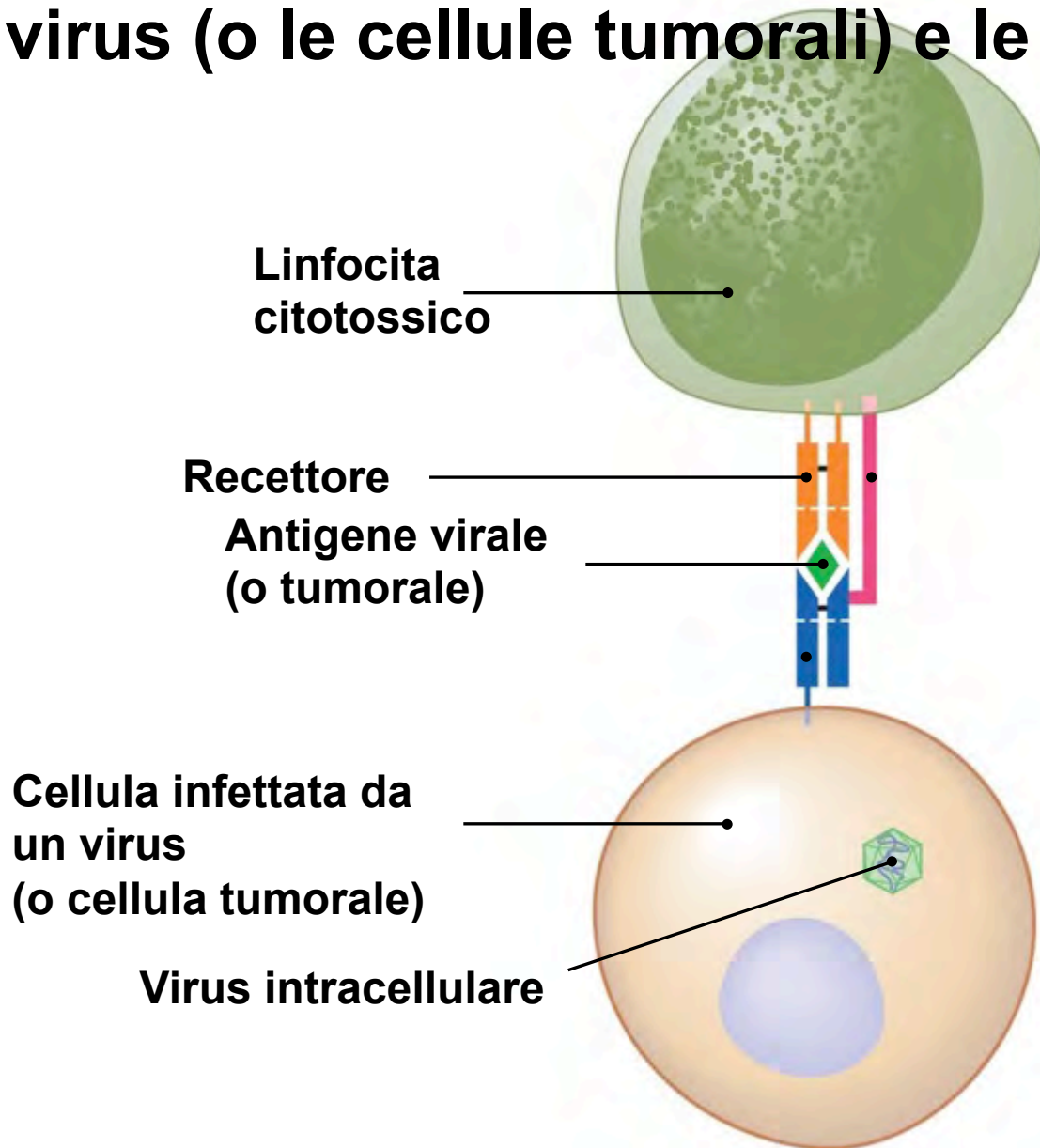
**(b) Facilitare la fagocitosi**



**(e) Citotossicità**



# I linfociti riconoscono le cellule infettate da virus (o le cellule tumorali) e le uccidono



# Immunità: parole chiave

## **Riconoscimento, comunicazione:**

**Riconoscimento del "se" (self) dal «diverso dal sé» (non-self) come fondamento.**

**Segnali di comunicazione: mediatori chimici o contatto cellulare.**

## **Specializzazione, memoria:**

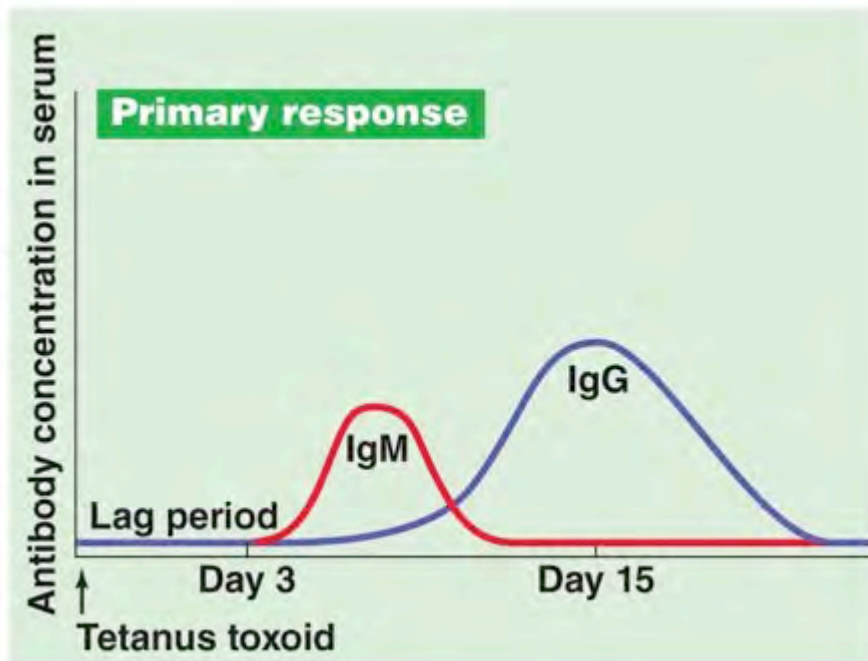
**Il riconoscimento è specifico per un patogeno.**

**Memoria del riconoscimento: la risposta effettrice è già pronta.**

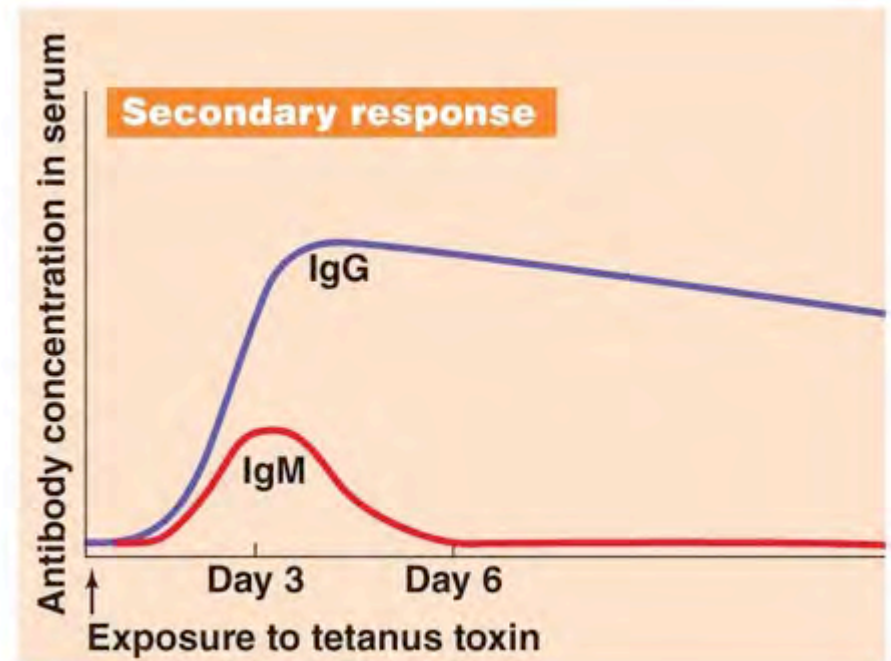
**LA MEMORIA E' IL RAZIONALE SCIENTIFICO PER LA  
VACCINAZIONE**

**Produzione di anticorpi nella risposta immunitaria primaria e secondaria: la risposta secondaria è più rapida, ampia e duratura.**

## **Memoria**



(a)



(b)

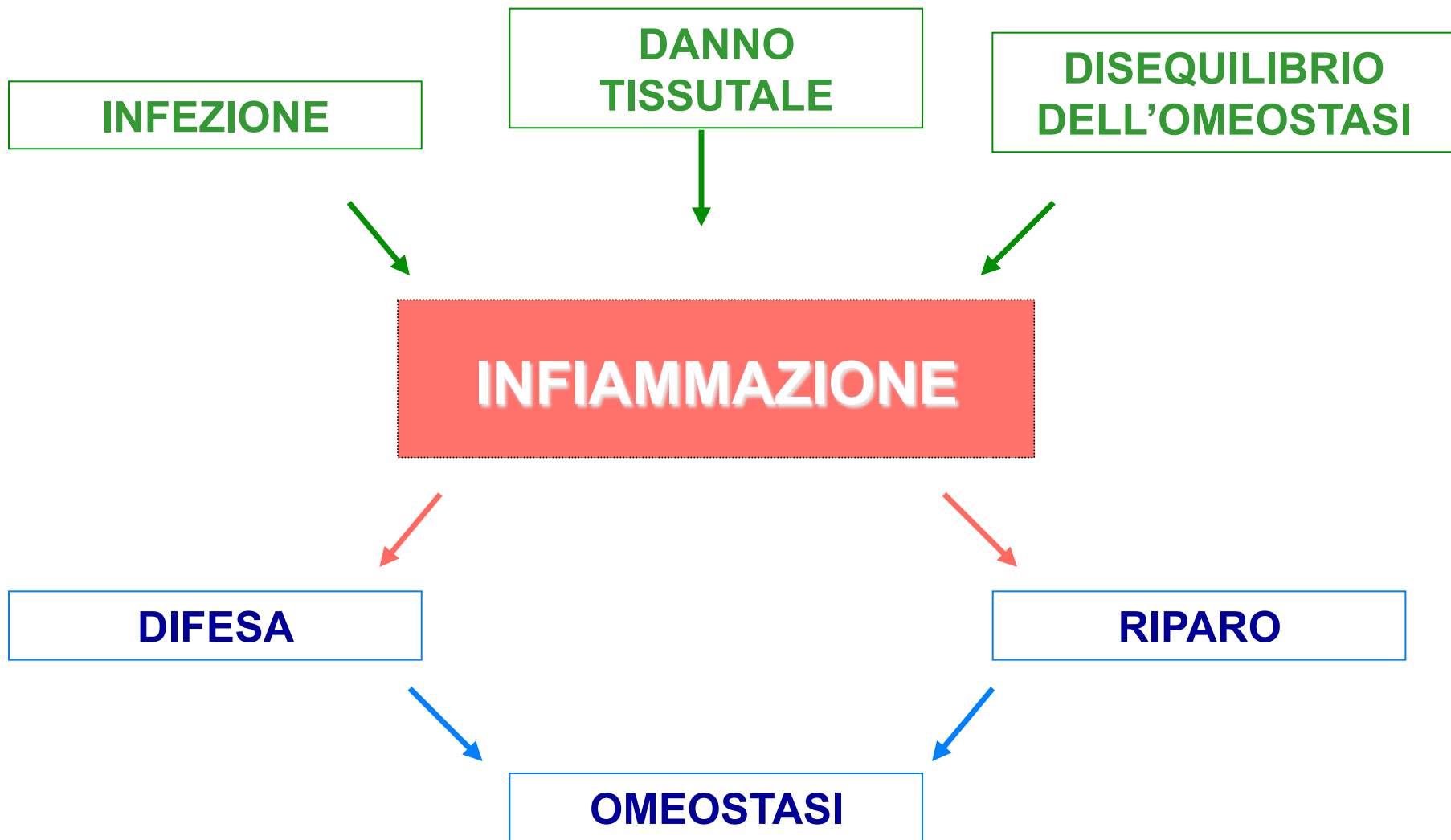
**LA MEMORIA E' IL RAZIONALE SCIENTIFICO PER LA VACCINAZIONE**

# Il sistema immunitario a volte sbaglia

- Autoimmunità
- Infiammazione cronica
- Allergia
- Cancro







**“Cancer, atherosclerosis, metabolic and autoimmune diseases are all secondary to chronic inflammation. This places research into inflammation at the heart of modern medicine”.**

**“Il cancro, l'aterosclerosi, le malattie metaboliche e le malattie autoimmuni sono tutte secondarie all'infiammazione cronica. Questo pone la ricerca sull'infiammazione al centro della medicina moderna”.**

*David Baltimore, on May 4th 2011 - Cincinnati*

---

# Inflammation and Cancer

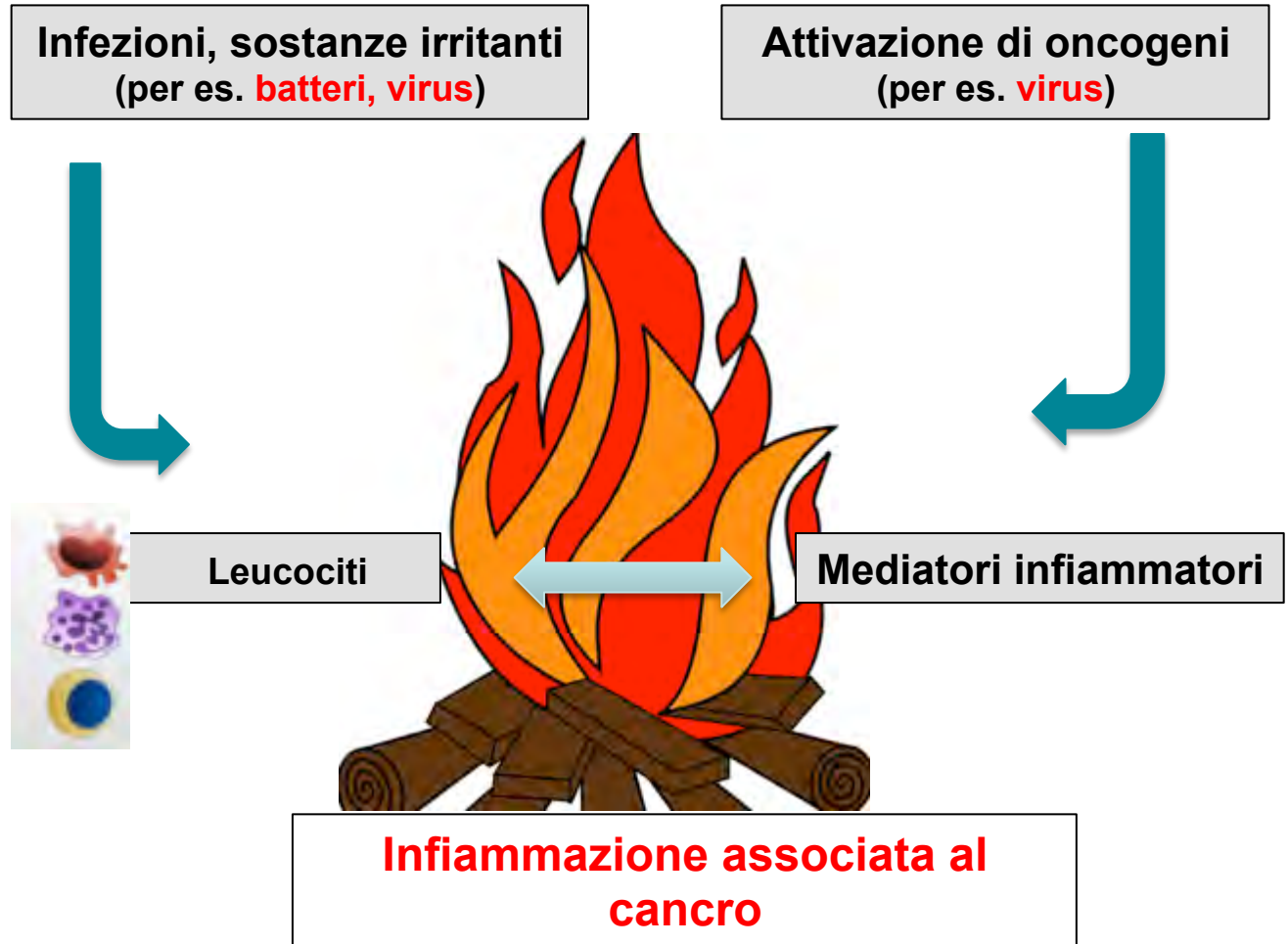


RUDOLF LUDWIG KARL  
VIRCHOW (1821-1902)

*Balkwill and Mantovani,  
Lancet 2001*

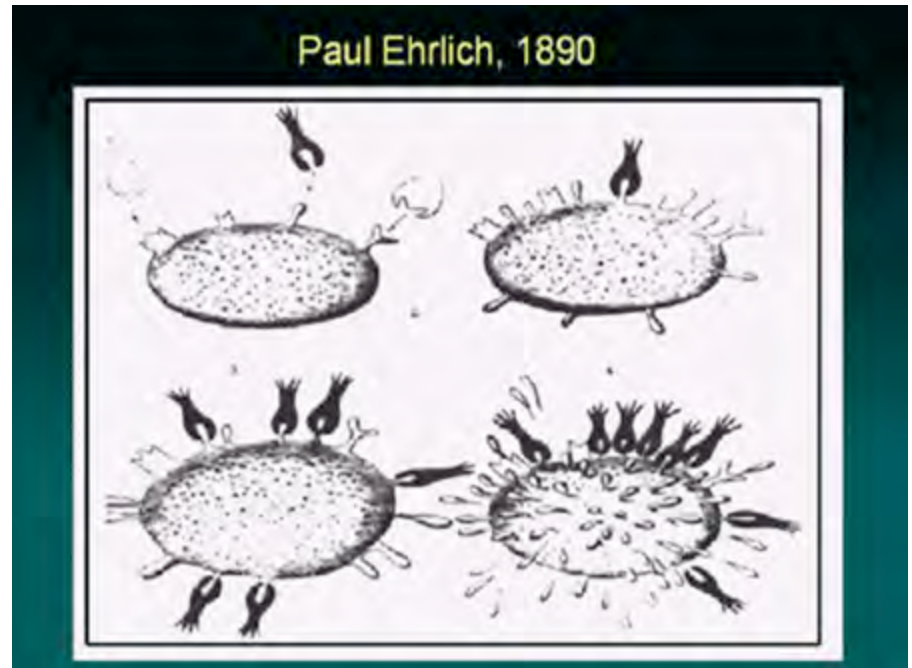
*Mantovani et al.,  
Lancet 2008*

*Mantovani et al  
Nature 2008*



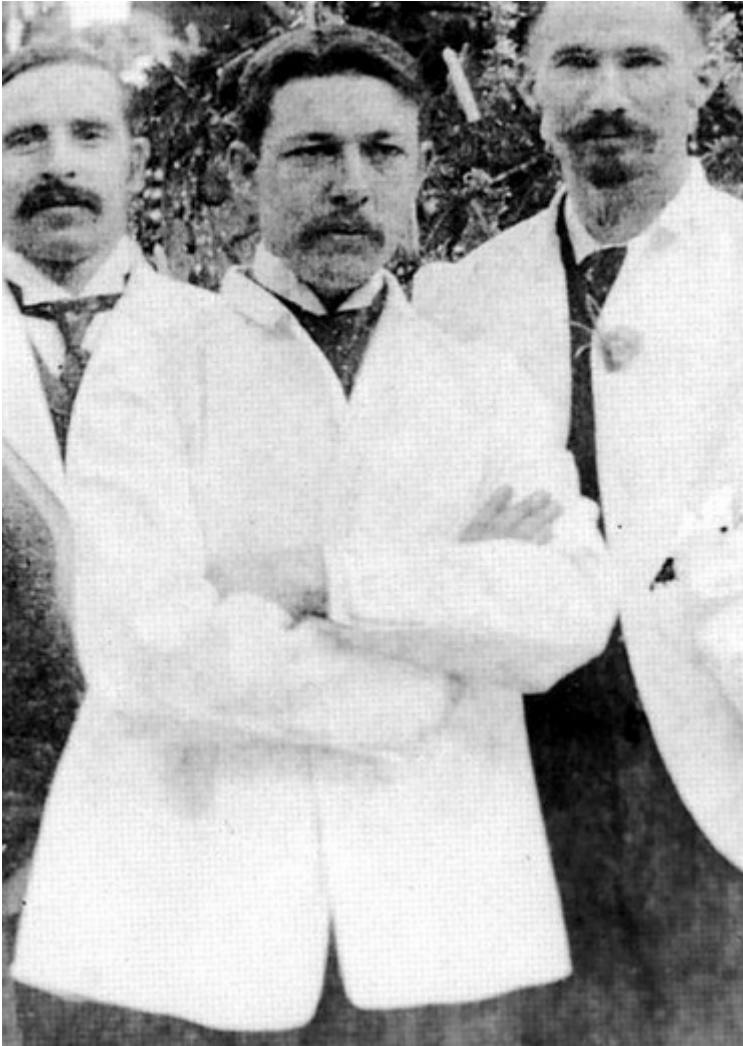


**Paul Ehrlich (1854-1915)**

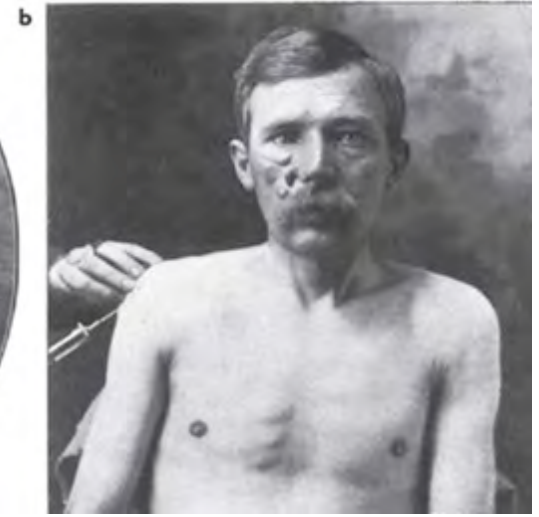


Descrive le cellule del sistema immunitario che infiltrano e attaccano i tumori: propone la teoria dell'immunosorveglianza dei tumori.





**William Bradley Cooley (1862-1936)**

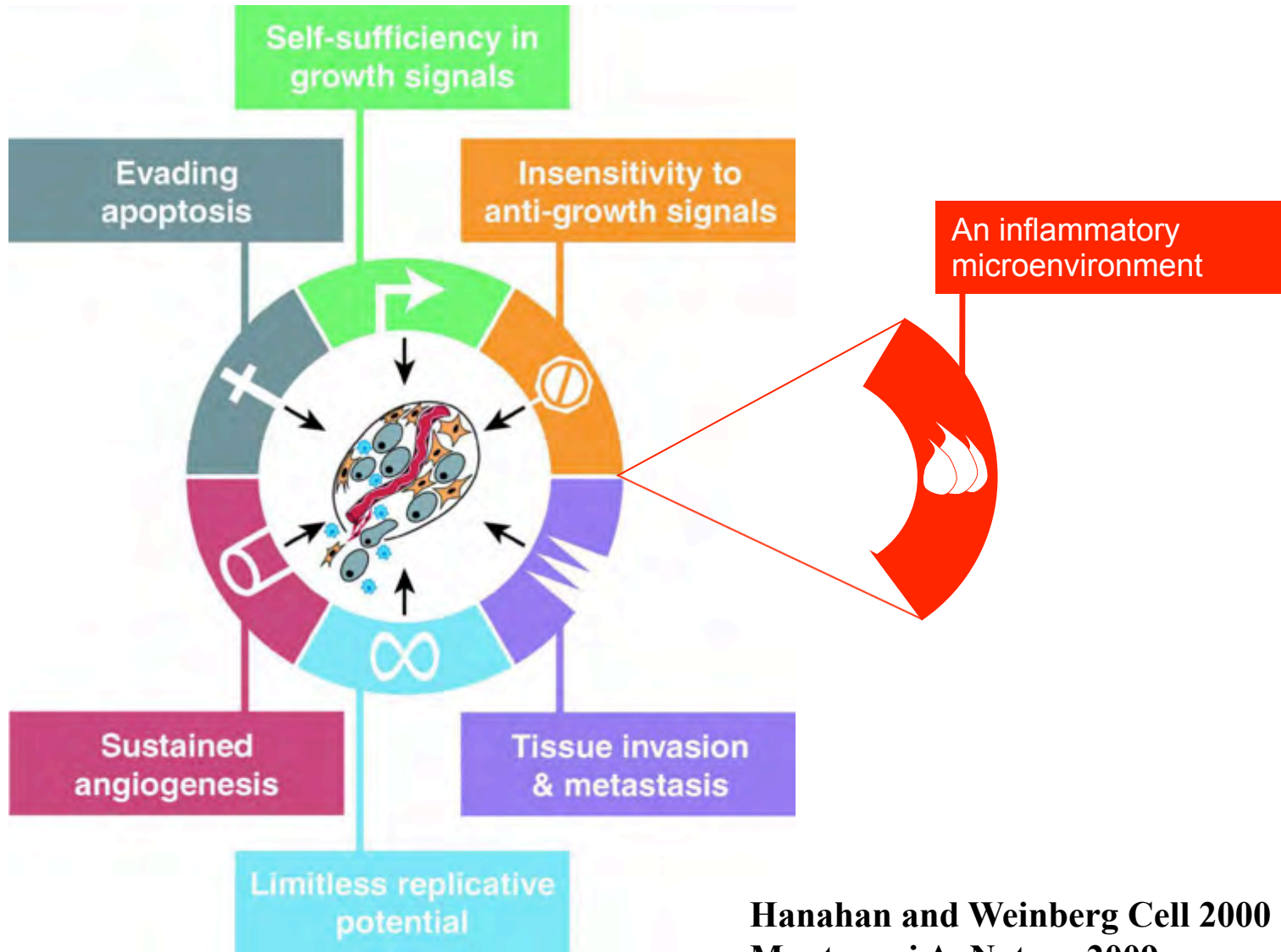


## Cooley's toxin

Cooley inoculava nei tumori materiale di origine batterica (Gram positivi e negativi), osservando riduzione o remissione di vari tumori.

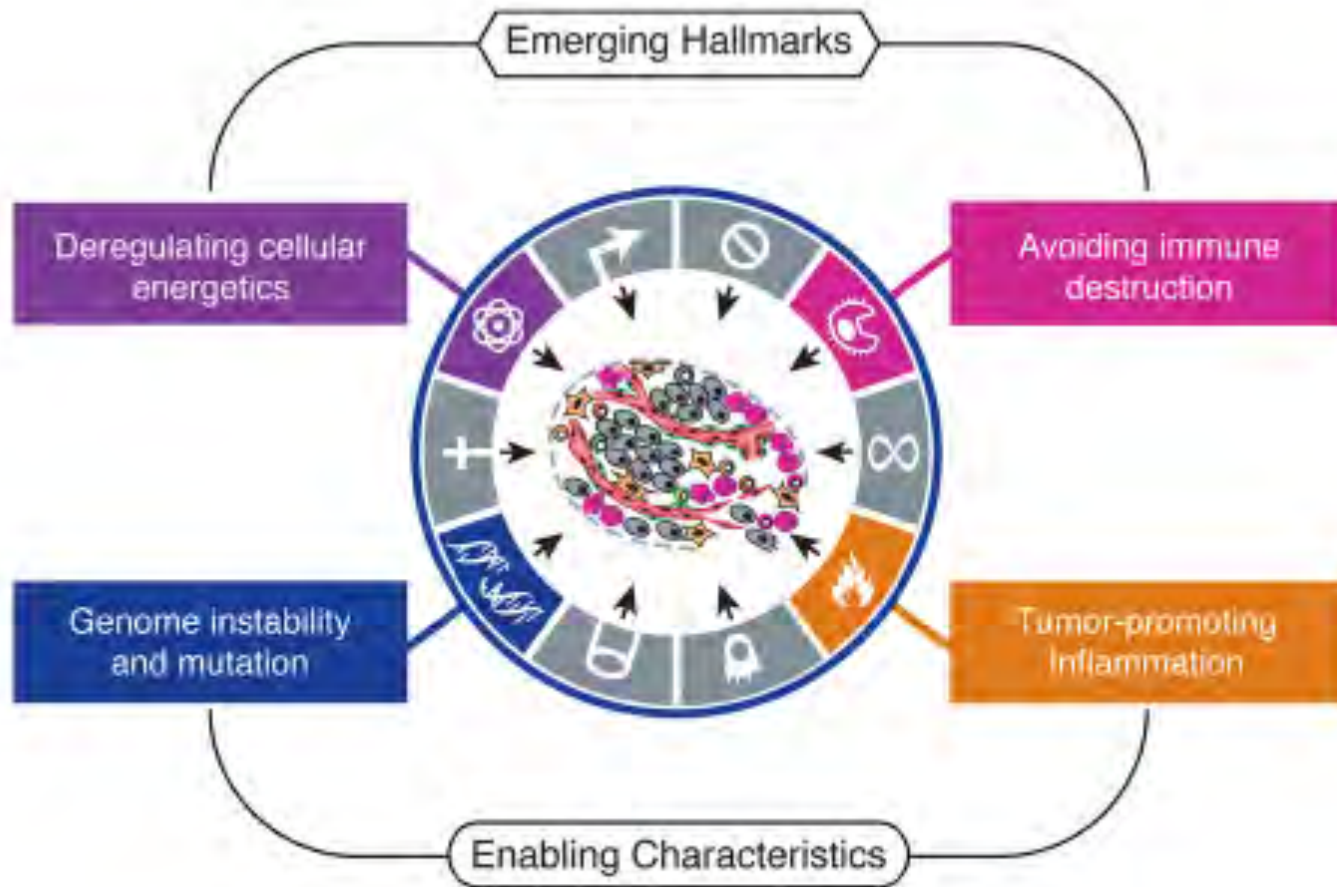
Oggi si usa il vaccino della tubercolosi (BCG) per trattare il tumore della vescica.

# Le sei caratteristiche del cancro (più una)



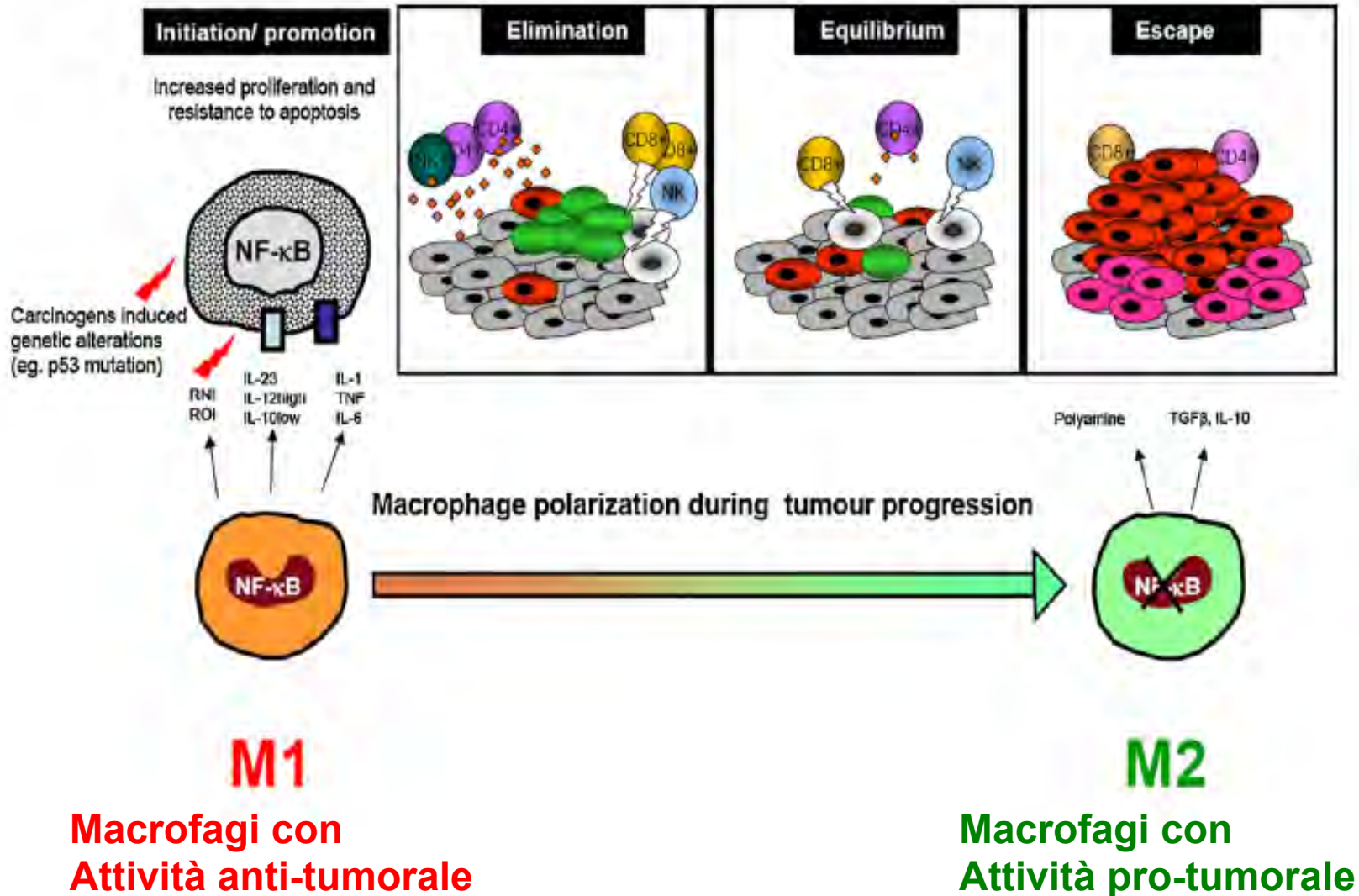
**Hanahan and Weinberg Cell 2000**  
**Mantovani A. Nature 2009**

# Nuove caratteristiche del cancro



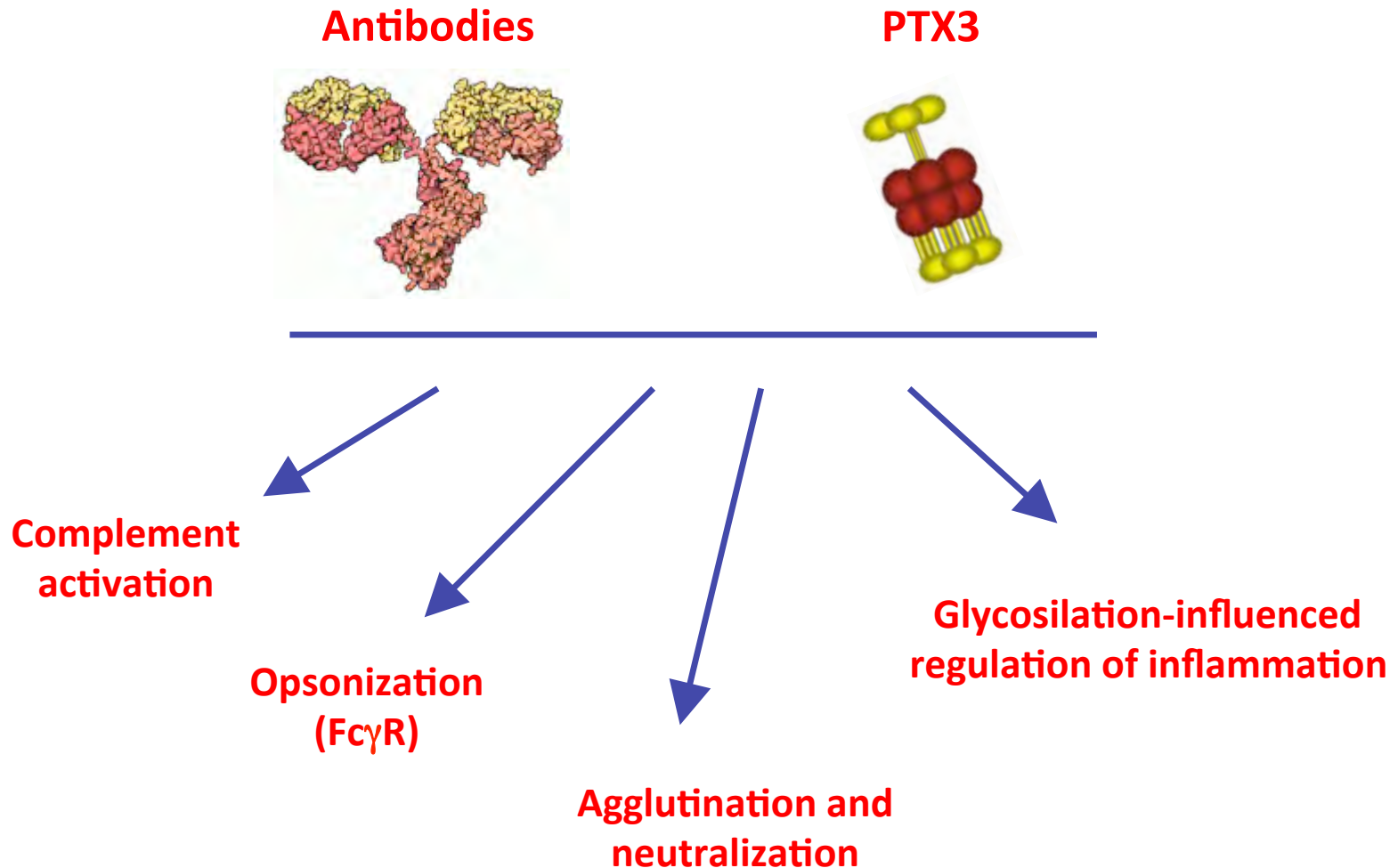
Hanahan and Weinberg Cell 2011

# I macrofagi associati al tumore nella progressione tumorale

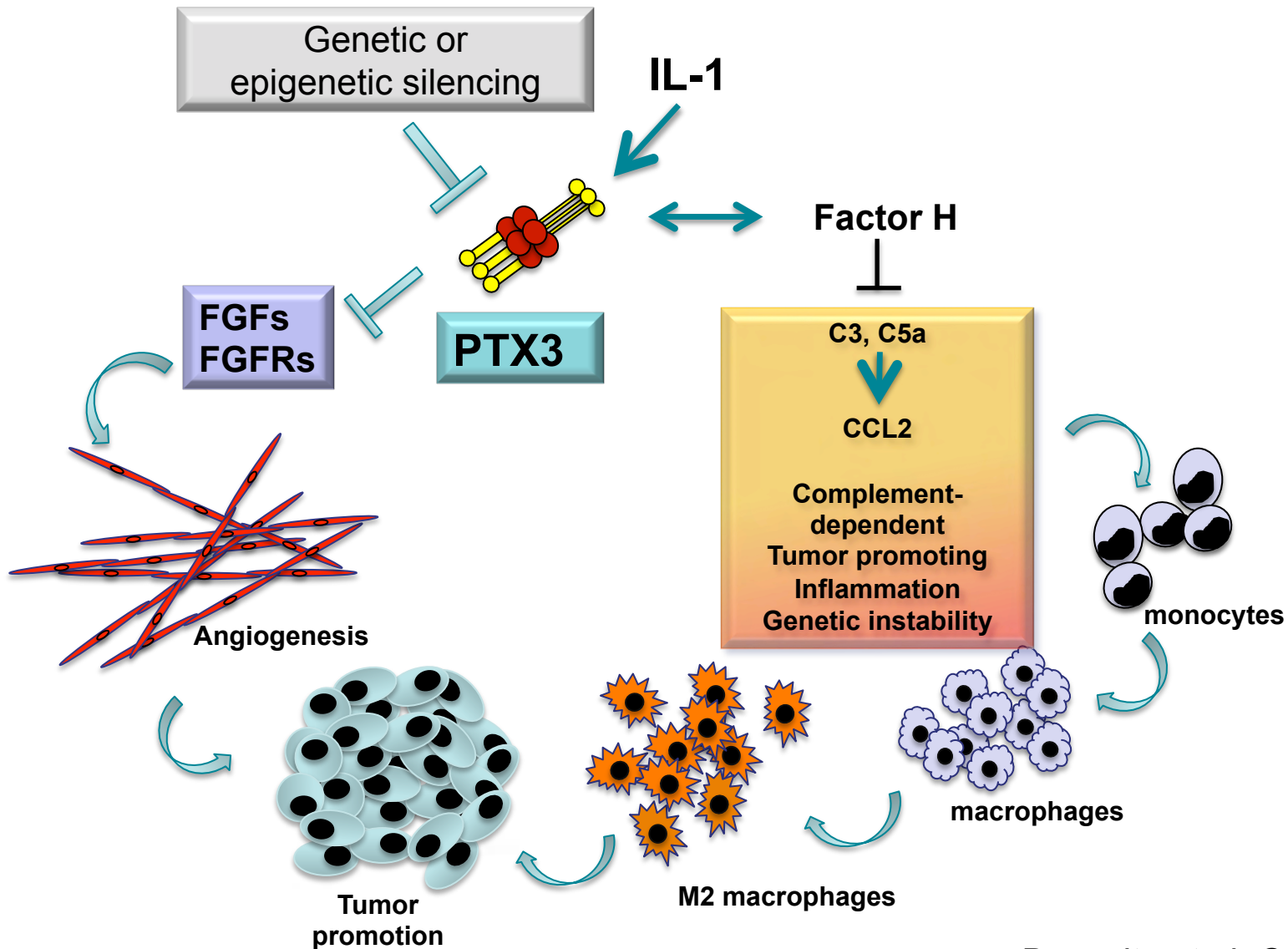




# PTX3: un elemento dell'immunità innata che agisce come un predecessore funzionale degli anticorpi



# L'immunità innata regola l'infiammazione associata al cancro



La teoria dell'**immunosorveglianza** del cancro nasce nel 1960: i linfociti possono riconoscere antigeni espressi dalle cellule tumorali e uccidere il tumore.

**Anticorpi:** 1997- Linfoma.

**Vaccini-** 2010- Tumore prostatico.

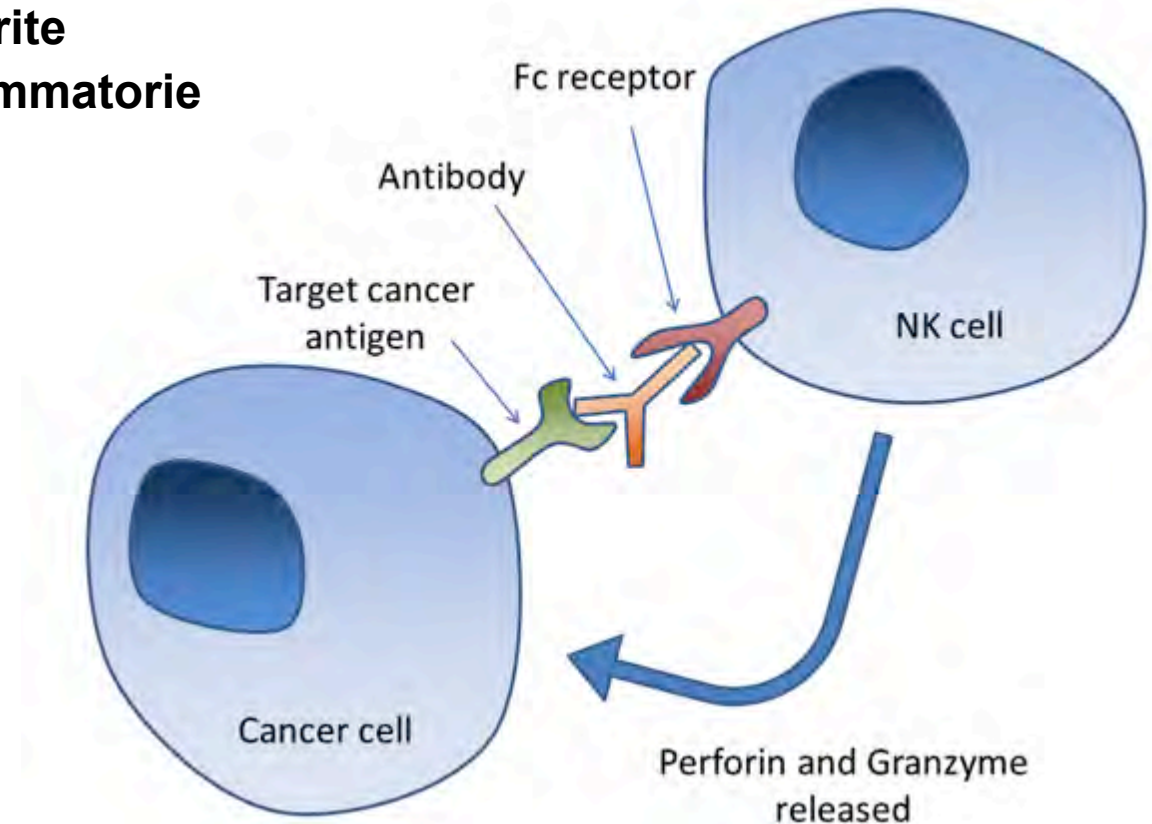
**Immunoterapia:** 2011- Inibire i freni (**checkpoint**) dei linfociti.



## Trasferire in clinica la complessità del sistema immunitario

### Anticorpi contro cellule tumorali o molecole infiammatorie

- Cancro: linfomi
- Malattie autoimmuni: artrite reumatoide, malattie infiammatorie intestinali



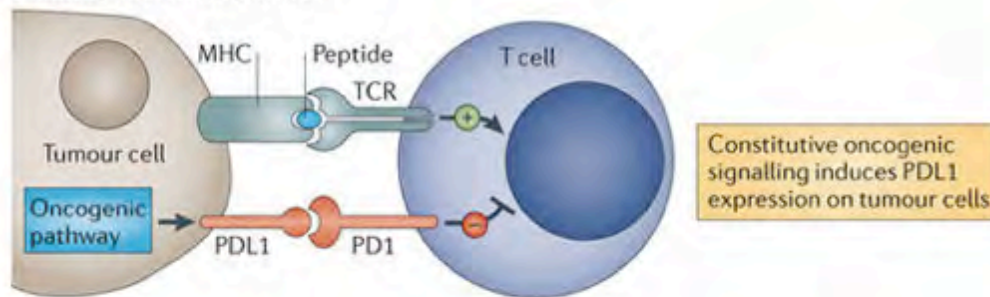


# Il sistema immunitario è altamente regolato

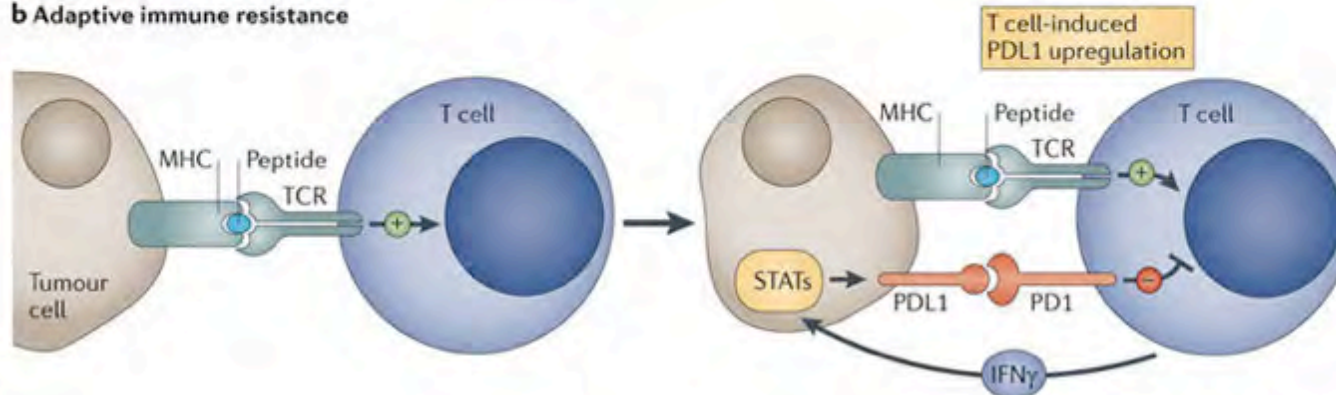
per spegnere prontamente le risposte immunitarie quando non servono più e evitare un attacco autoimmune.

Il tumore sfrutta questi sistemi di regolazione evitando l'uccisione da parte dei linfociti T.

a Innate immune resistance



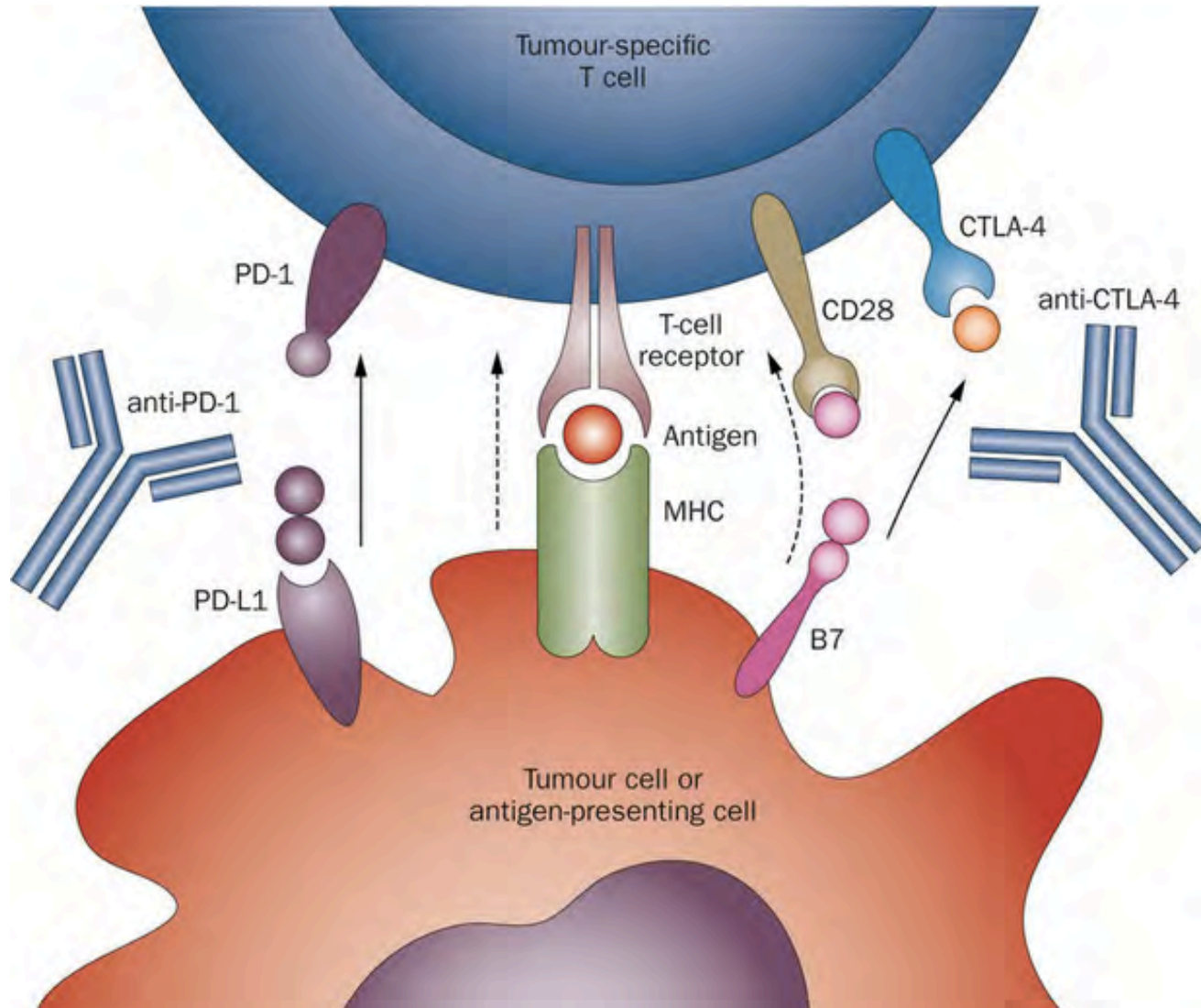
b Adaptive immune resistance



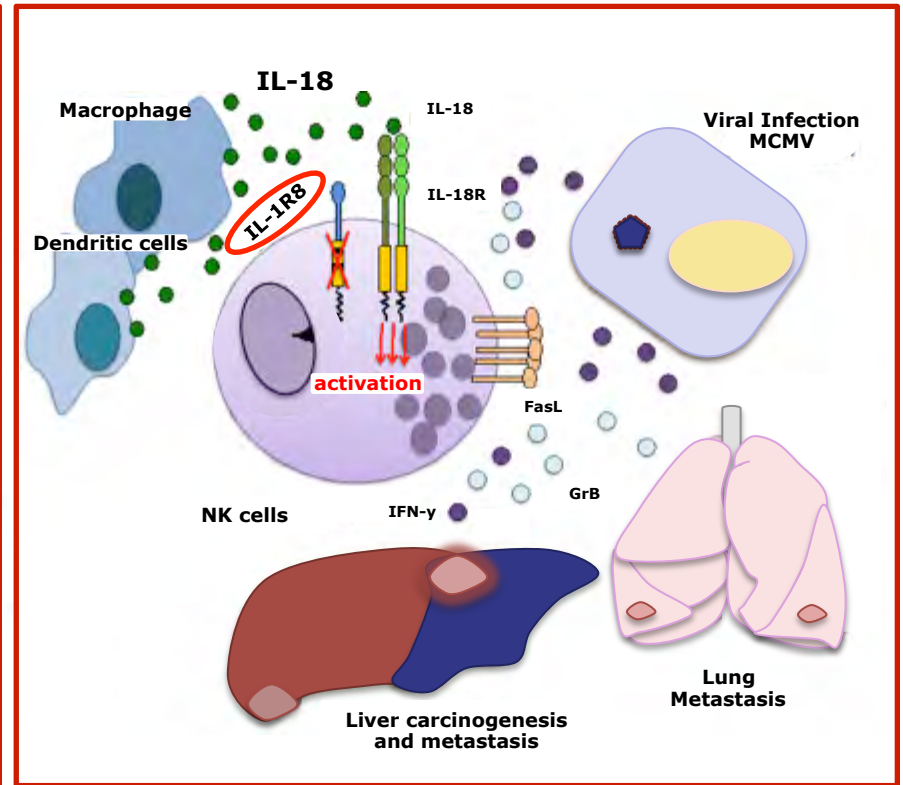
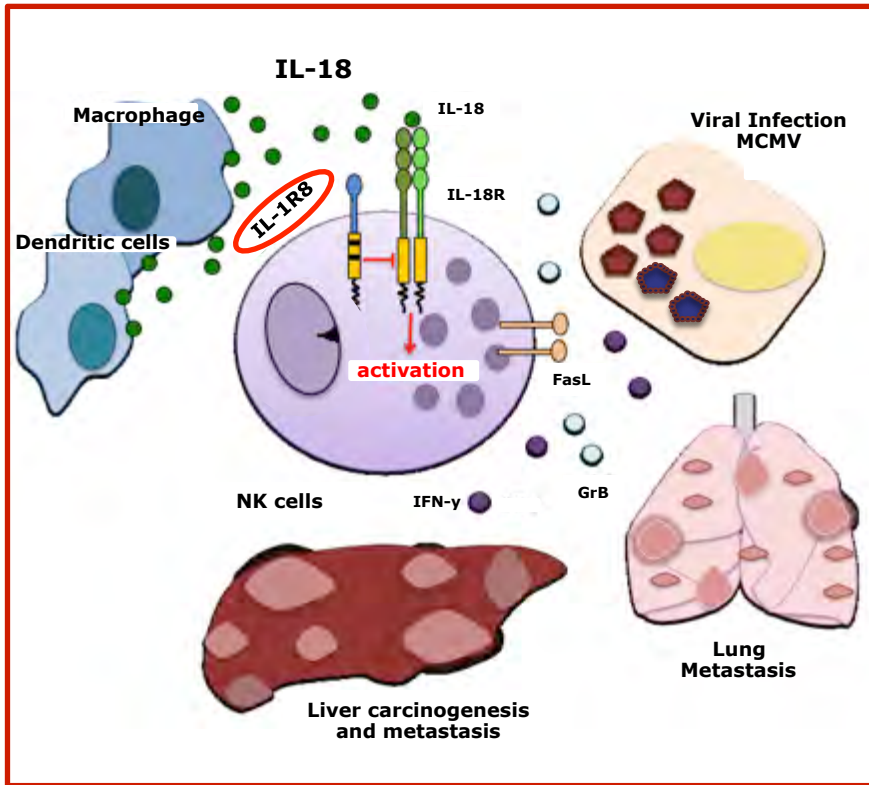
Nature Reviews | Cancer

Due meccanismi generali di espressione dei ligandi dei **checkpoints** del sistema immunitario sulle cellule tumorali

# Immunoterapia: blocco dei CHECKPOINTS immunitari per aumentare le risposte dei linfociti T antitumorali



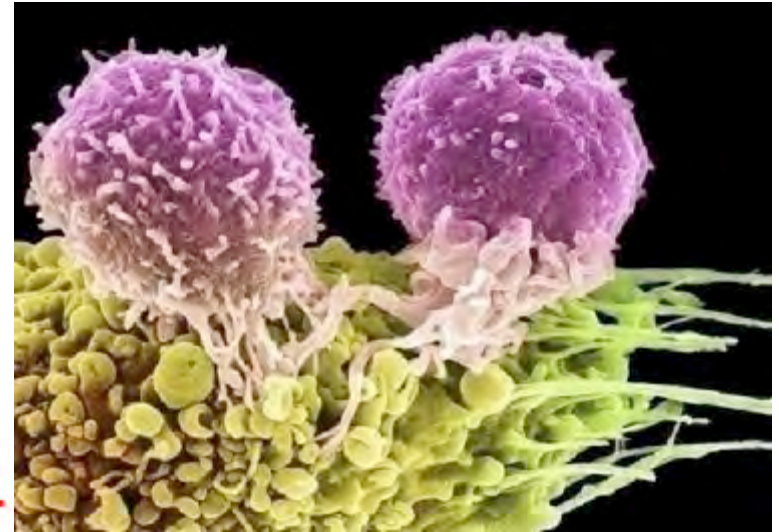
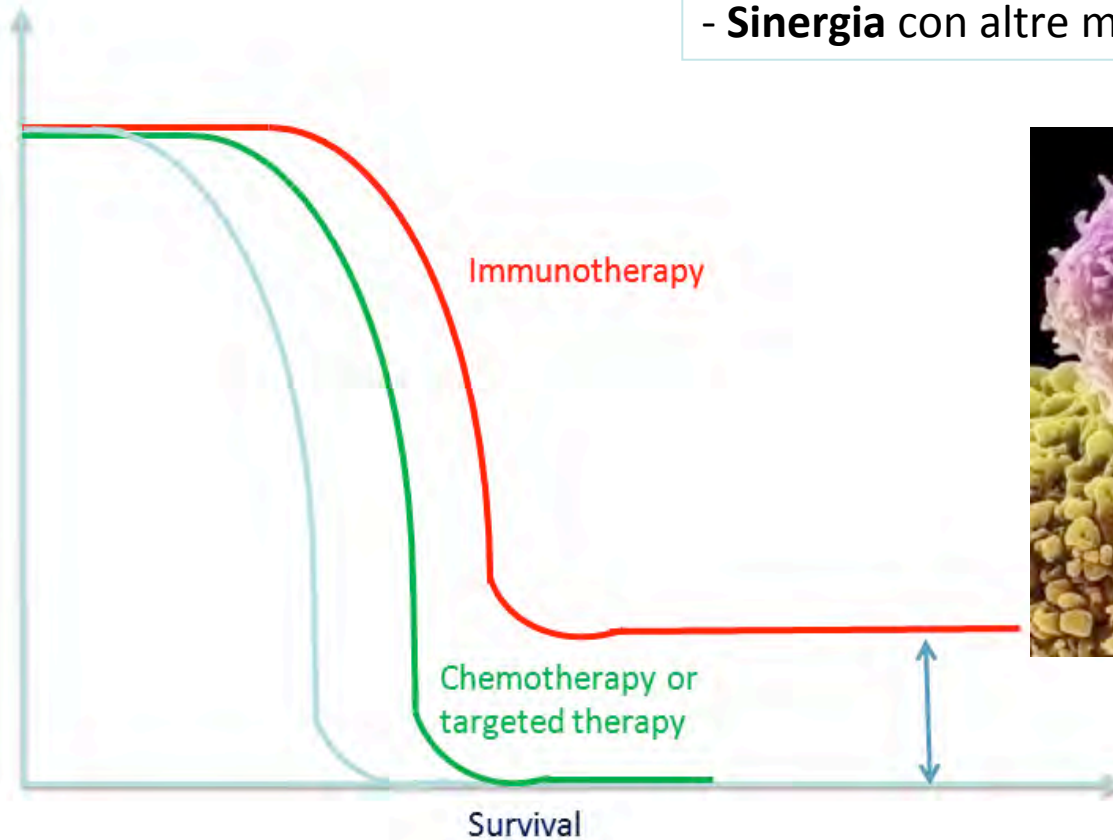
# IL-1R8: un nuovo regolatore (CHECKPOINT) delle cellule Natural Killer



(Molgora, Bonavita et al, Nature 2017)

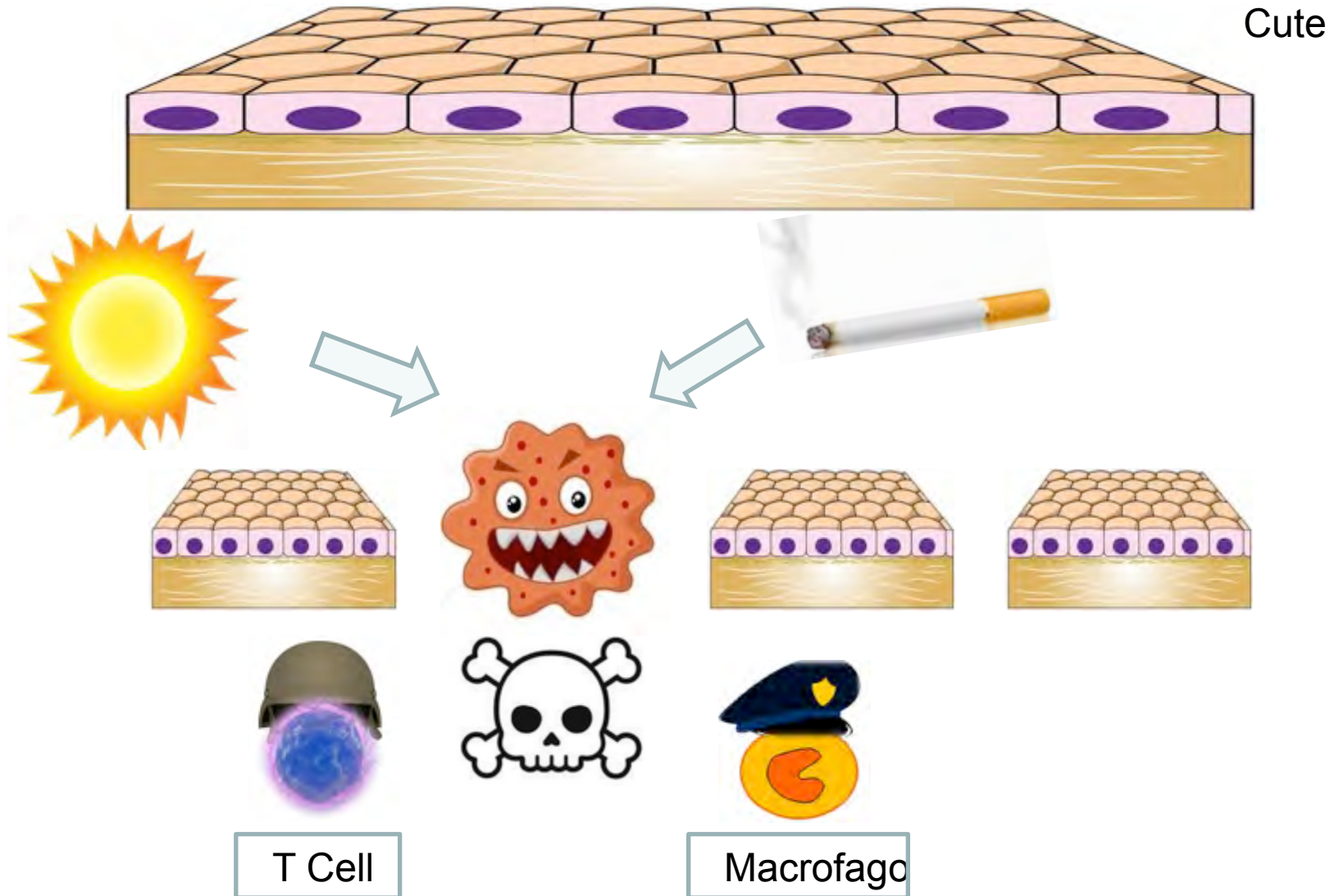
# La promessa dell'immunoterapia del cancro

- **Specificità** (instabilità genetica --->mutazioni)  
Un tallone d'Achille del cancro?
- **Memoria**
- **Adattabilità** (repertorio di specificità  $\approx 10^{15}$ )
- **Sinergia** con altre modalità di trattamento

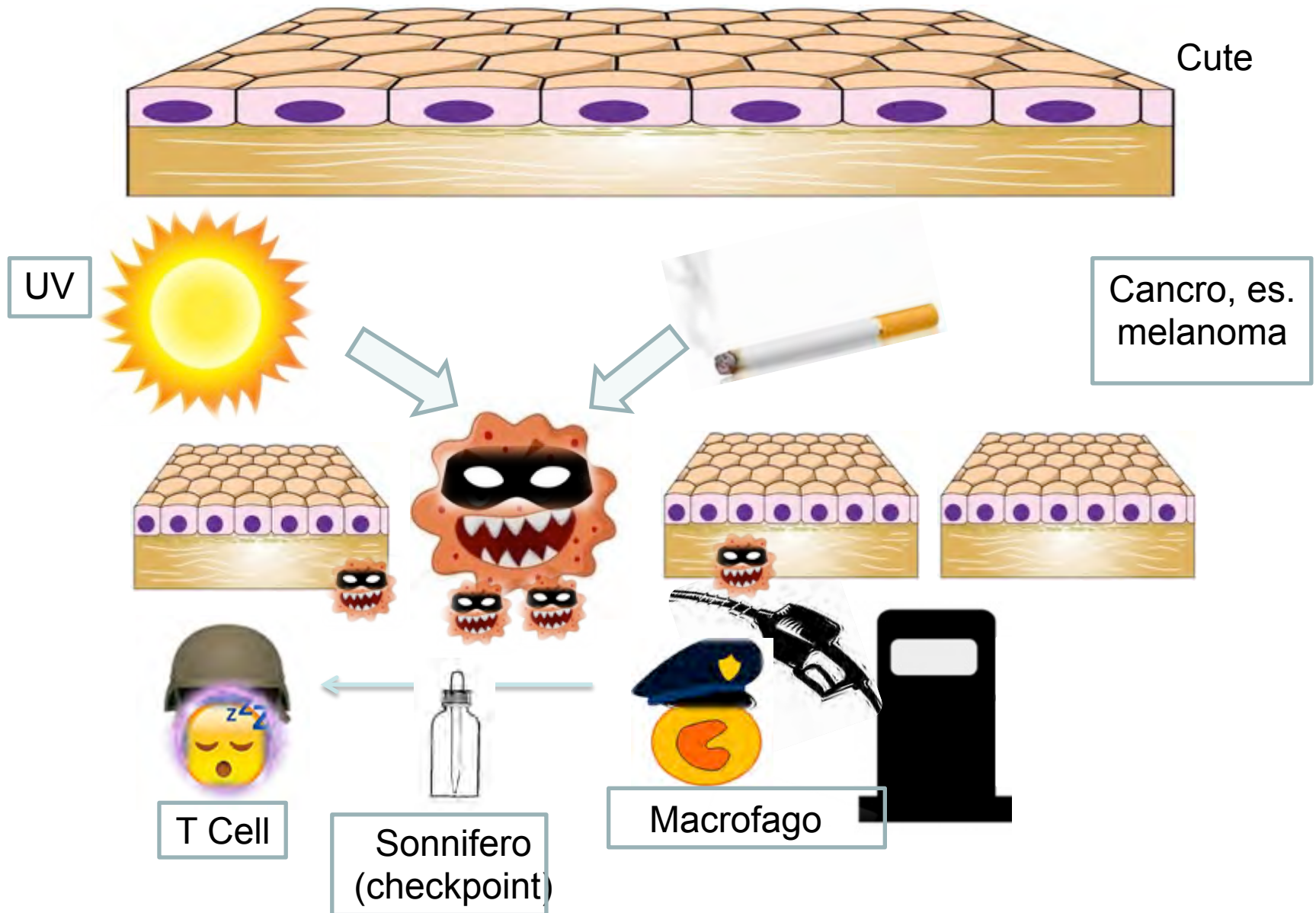




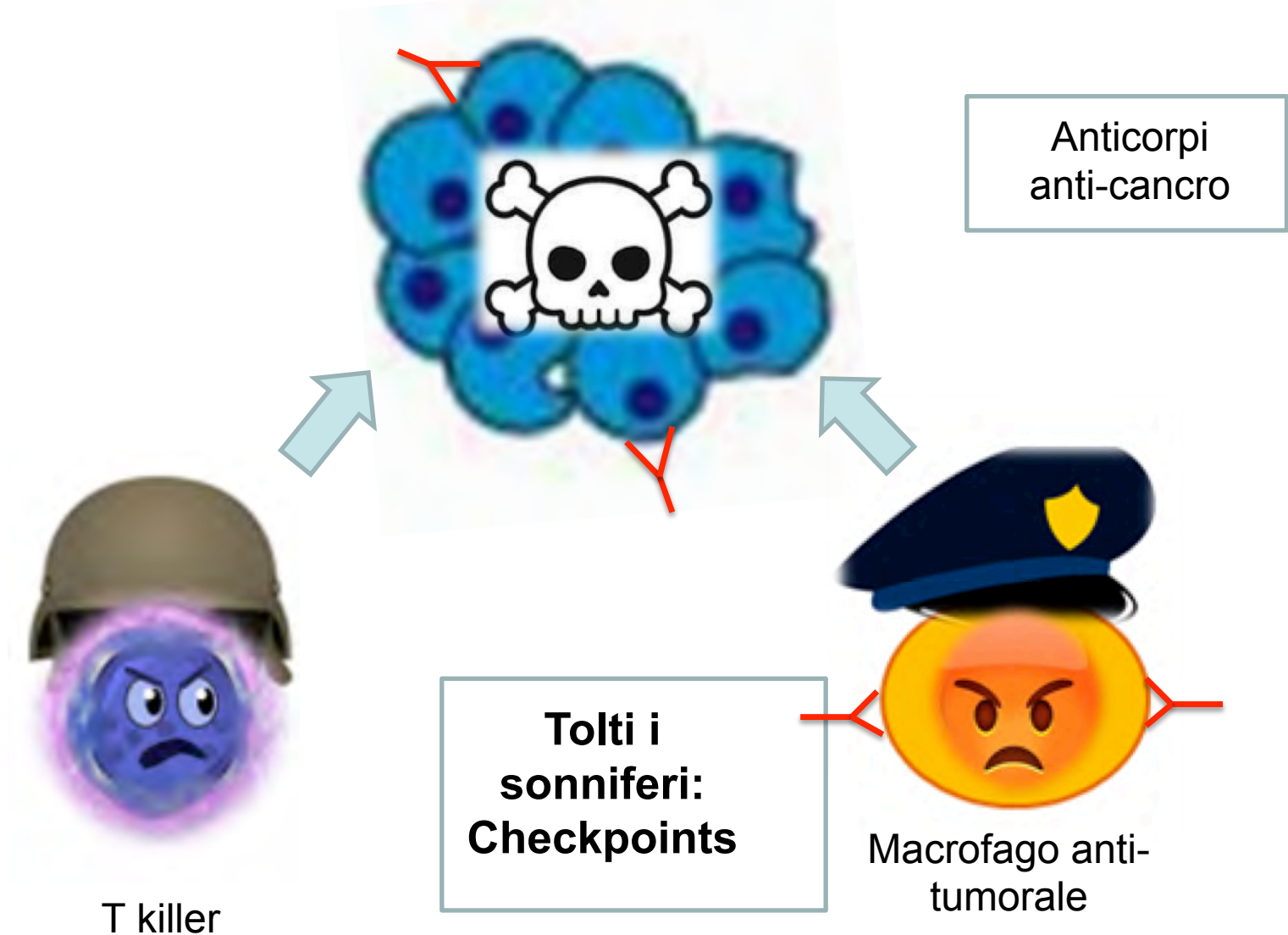
# Immunità e immunoterapia del cancro: SORVEGLIANZA



# Immunità e immunoterapia del cancro: FUGA



# Immunità e immunoterapia del cancro: IMMUNOTERAPIA



## La medicina cinese alle radici della vaccinazione: il vaiolo



Innoculations

Nel 12° secolo i cinesi incominciano a praticare la **variolazione**: inoculo di materiale (croste) ottenuto dalle lesioni cutanee di bambini sopravvissuti a forme lievi di vaiolo.

**Mortalità 2% delle persone inoculate.**



**APPROCCIO  
EMPIRICO**



# Nascita della VACCINAZIONE in Europa



## Vaiolo

**Nel 18° secolo  
causava circa  
600.000 morti/  
anno in Europa.**

**Edward Jenner** osserva che i mungitori a contatto con bovini infetti da vaiolo non si ammalano della forma umana di vaiolo. Jenner dimostra **nel 1796** che la variolazione con materiale di lesioni da vaiolo bovino o **VACCINO**, protegge dal vaiolo umano.

## **Nasce la VACCINAZIONE**

**Luigi Sacco** dal 1799 promuove l'uso del vaccino contro il vaiolo in Italia. Solo a partire della **fine del 1800**, grazie a **L. Pasteur**, la vaccinazione viene usata per altre malattie infettive, come **antrace**, **rabbia**.

# Il vaiolo è la prima malattia infettiva umana eradicata grazie alla vaccinazione nel 1980

I fattori che hanno favorito questo successo:

Il vaccino è **efficace**, stabile, poco costoso (virus del vaiolo bovino)

**Non ci sono serbatoi animali della malattia**

**I sintomi sono ovvi e facili da diagnosticare**

Non esistono casi asintomatici

Il virus si diffonde solo dopo stretto contatto

# La poliomielite causa paralisi severa

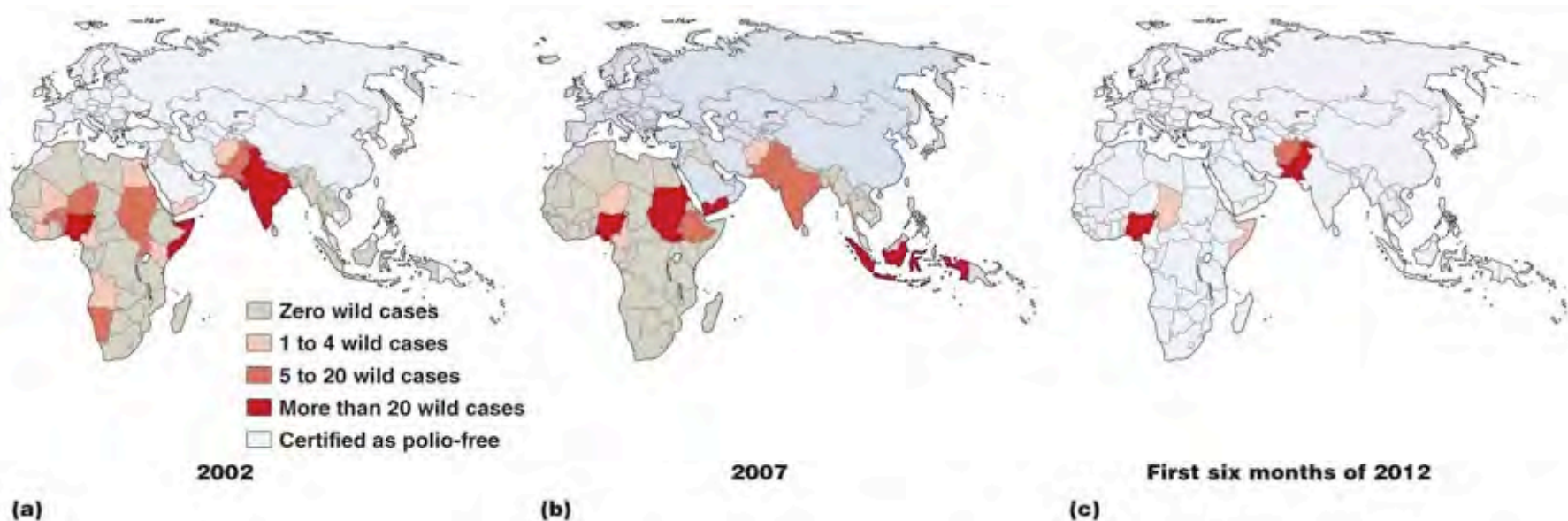


**F.D. Roosevelt**

Una grave epidemia di poliomielite negli Stati Uniti nel 1916 causò 27 000 casi con 6000 morti.



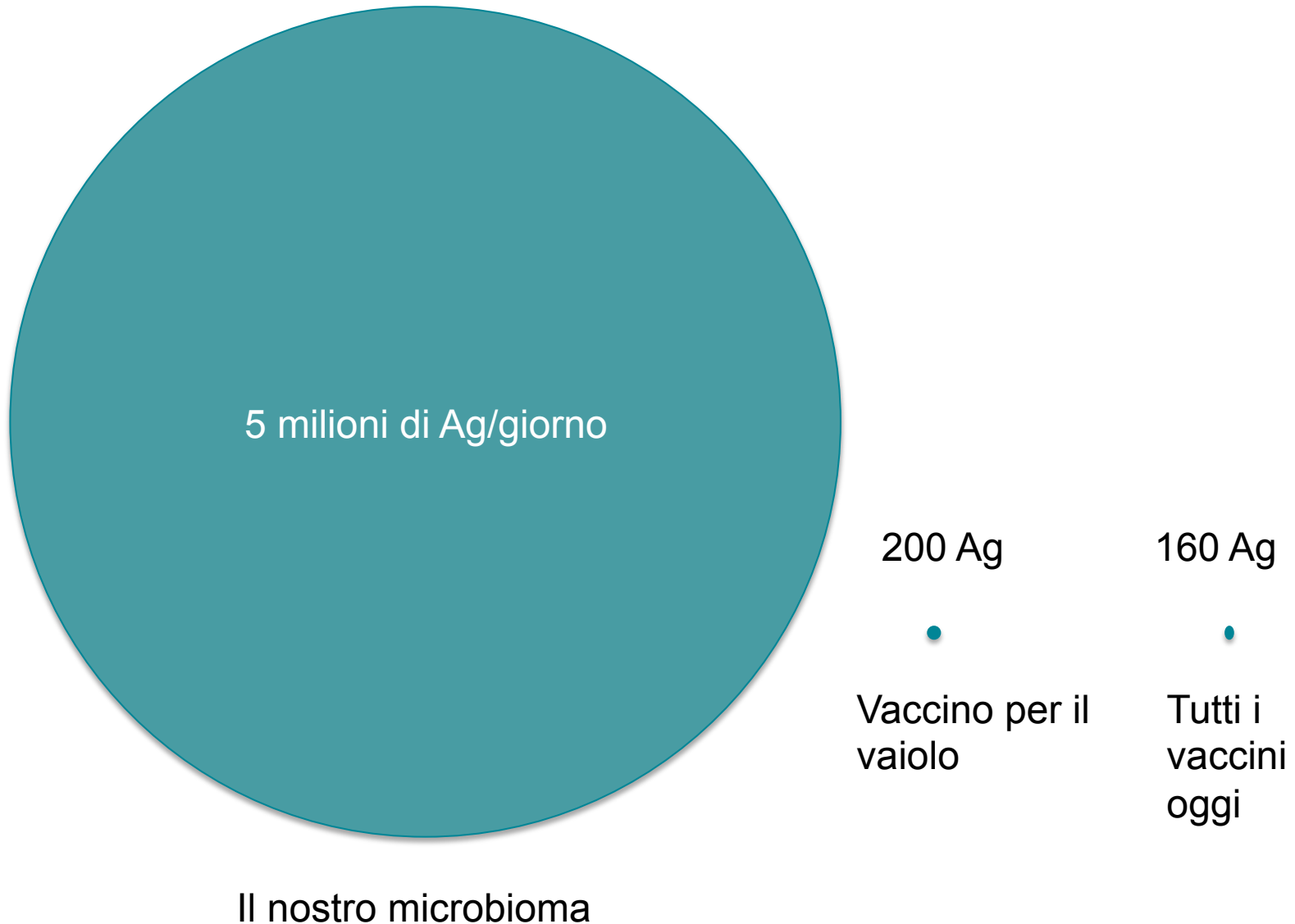
L'Europa è stata dichiarata "polio-free" dall'OMS nel 2002.



Vivo attenuato	Organismi interi uccisi	Proteine purificate o polisaccaridi	Geneticamente ingegnerizzati
<p>18° secolo</p> <p><b>Vaiolo</b> (1798)</p>			
<p>19° secolo</p> <p><b>Rabbia</b> (1885)</p>	<p>Tifo (1896)</p> <p><b>Colera</b> (1896)</p> <p><b>Peste</b> (1897)</p>		
<p>Inizio 20° secolo</p> <p><b>Tuberculosis</b> (bacille Calmette-Guérin) (1927)</p> <p>Febbre gialla (1935)</p>	<p><b>Pertosse</b> (1926)</p>	<p><b>Tossina difterica</b> (1923)</p> <p><b>Tossina tetanica</b> (1926)</p>	
<p>20° secolo, seconda metà</p> <p><b>Polio (orale)</b> (1963)</p> <p><b>Morbillo</b> (1963)</p> <p><b>Parotite</b> (1967)</p> <p><b>Rosolia</b> (1969)</p> <p><b>Tifo</b> (1989)</p> <p>Varicella (1995)</p> <p>Colera (attenuato) (1994)</p>	<p><b>Polio (inoculato)</b> (1955)</p> <p>Epatite A (1996)</p> <p>Colera (1991)</p>	<p>Meningococcus polisaccaride (1974)</p> <p><b>Meningococcus coniugato C</b> (1999)</p> <p>Pneumococcus polisaccaride (1977)</p> <p>Haemophilus influenzae tipo B polisaccaride (1985)</p> <p>H. influenzae tipo b coniugato (1987)</p> <p>Tifo (Vi) polisaccaride (1994)</p> <p>Pertosse (tossina) (1996)</p> <p>Epatite B (1981)</p>	<p><b>Epatite B ricombinante</b> (1986)</p> <p>Colera (tossina ricombinante) (1993)</p>
<p>21° secolo</p> <p>Rotavirus (2006)</p> <p>Zoster (2006)</p>	<p>Encefalite giapponese (2009)</p> <p>Colera (2009)</p>	<p><b>Pneumococco</b> (2000-2010)</p>	<p><b>Papillomavirus ricombinante (quadrivalent)</b> (2006)</p> <p>Meningococco gruppo B (2013)</p>



# Il nostro sistema immunitario viene sovraccaricato dai vaccini?



# VACCINI

**Numero di vite salvate dai vaccini nel periodo 2011  
– 2020:**

- **2.5 Milioni / anno**
- **7000 / giorno**
- **300 / ora**
- **5 / min**

***Stima dell'OMS***

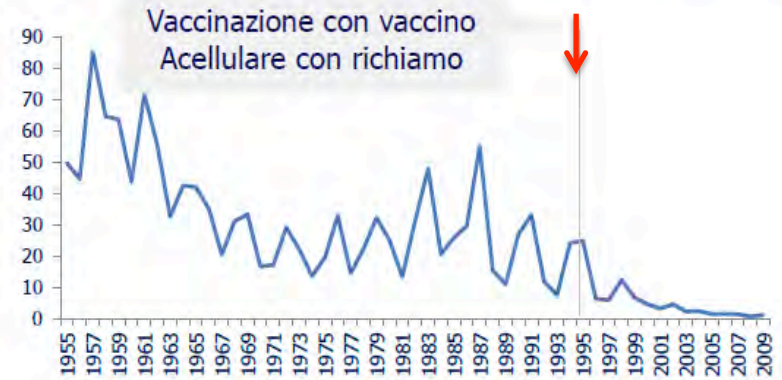
**I vaccini sono l'intervento medico a basso costo che  
più di tutti hanno cambiato la nostra salute**

# Alcuni risultati della vaccinazione in Italia

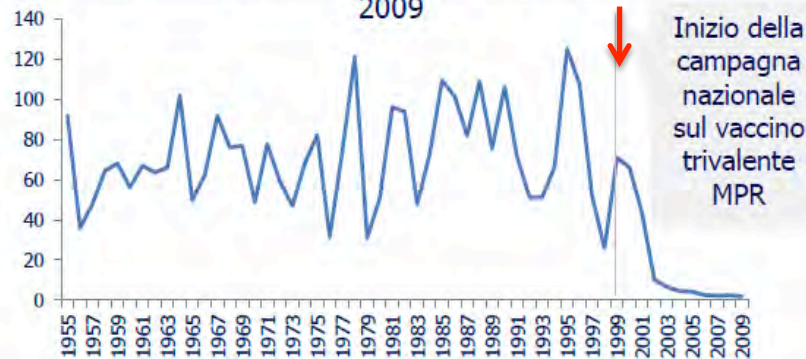
Prevalenza del Tetano in Italia su 100.000 abitanti, 1955-2009



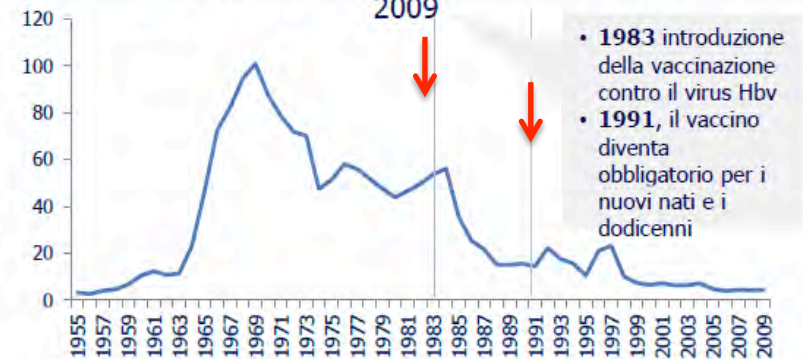
Prevalenza della Pertosse in Italia su 100.000 abitanti, 1955-2009



Prevalenza della Parotite in Italia su 100.000 abitanti, 1955-2009



Prevalenza dell'Epatite B in Italia su 100.000 abitanti, 1955-2009

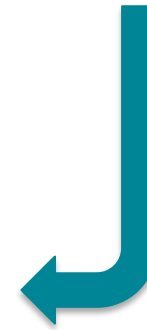



Purtroppo nello scorso decennio il tasso di copertura vaccinale è sceso sotto i valori soglia di sicurezza

# Cancro

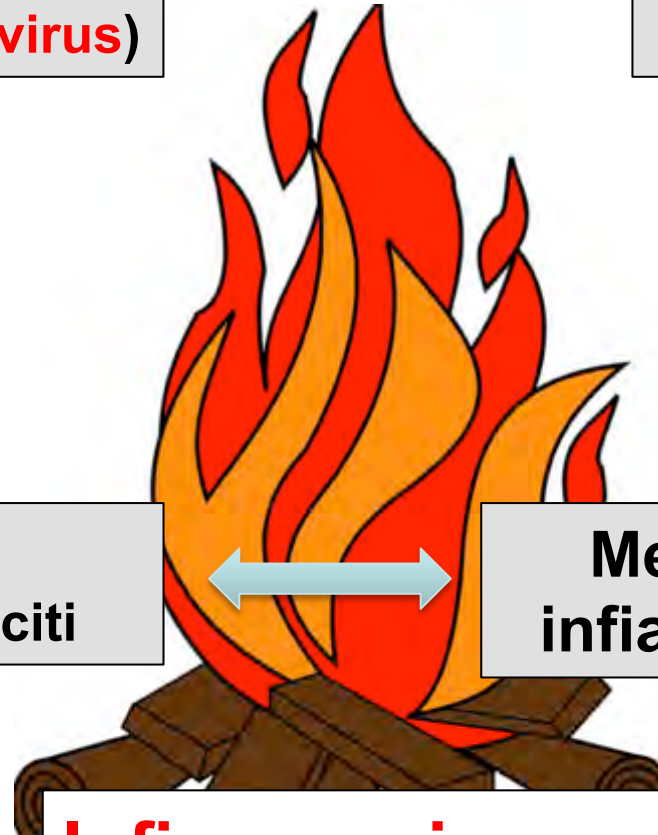
Infezioni,  
sostanze irritanti  
(per es. **batteri, virus**)

Attivazione di  
oncogeni  
(per es. **virus**)



 **Leucociti**

**Mediatori  
infiammatori**



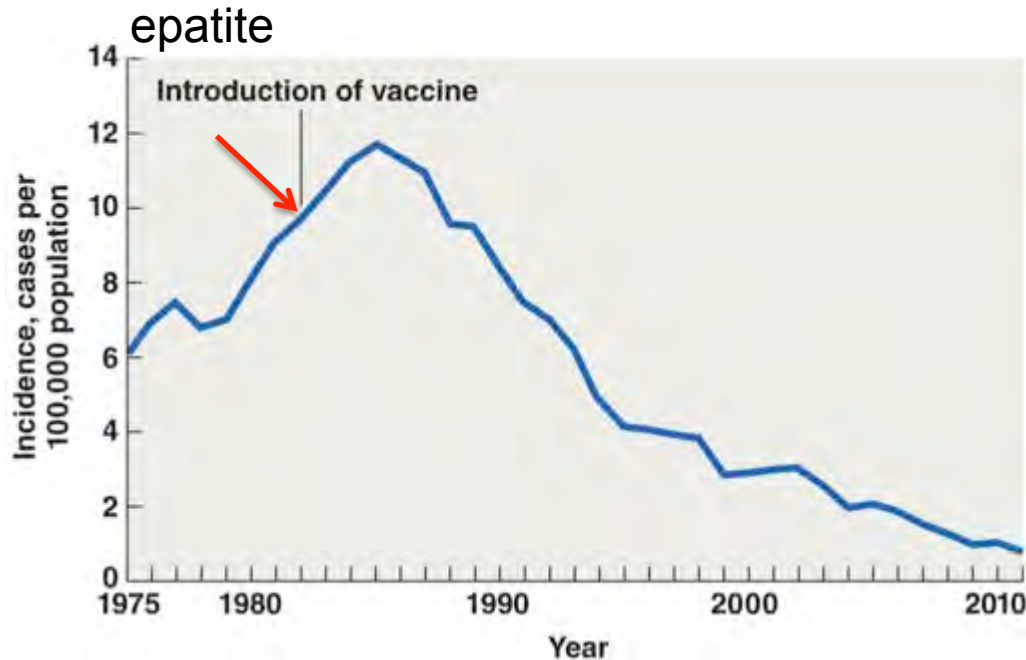
**Inflammatione  
associata al cancro**

**I virus causano  
il 20–25% dei  
tumori umani!!**



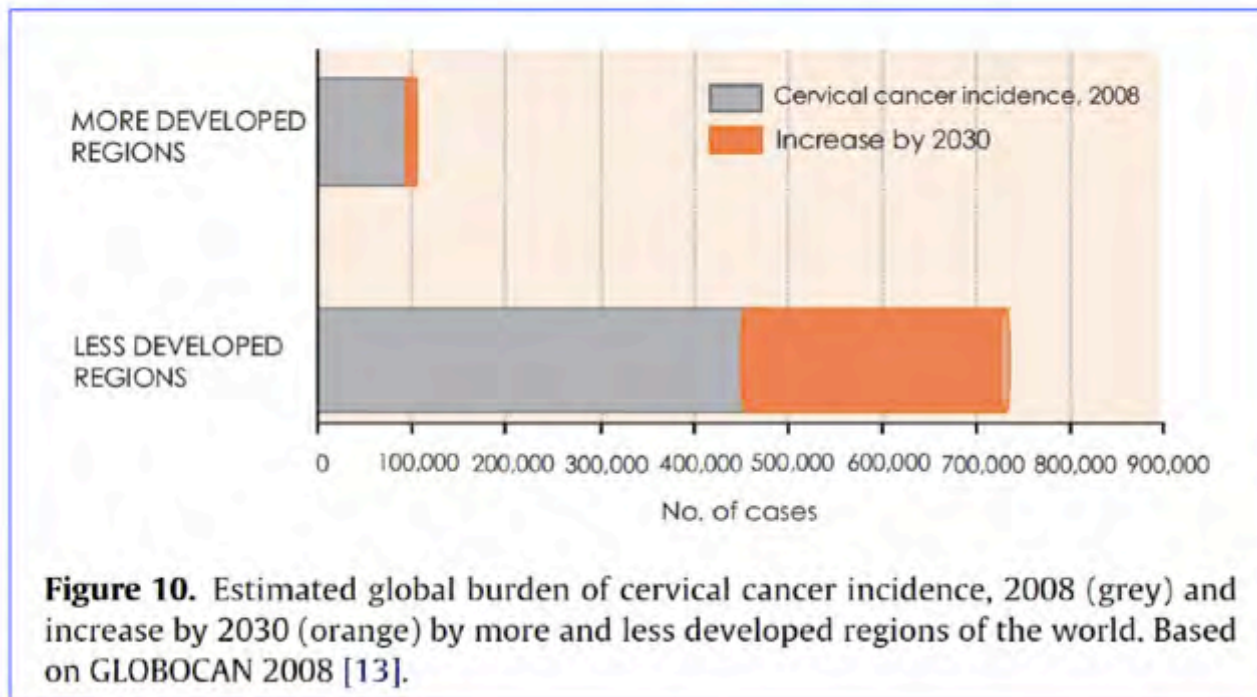
**In virus dell'epatite B causa una epatite cronica in alcuni pazienti, che può evolvere a cancro del fegato.**

**Il tumore del fegato da epatite B potrebbe essere il primo tumore eradicato da una vaccinazione**



# Una truce prospettiva per il futuro della salute globale femminile: virus del Papilloma Umano e cancro della cervice uterina (e altri)

*D. Forman et al. / Vaccine 30S (2012) F12–F23*



L'OMS ha attivato un **programma di sanità pubblica globale** per la diffusione del vaccino per il Human Papilloma virus negli **adolescenti**.

## Summary of Key Points

WHO Position Paper on Vaccines against Human Papillomavirus (HPV)  
October 2014

# IMMUNITA' DEL GREGGE



= non vaccinato  
ma sano



= vaccinato  
e sano



= non vaccinato  
malato e contagioso



**VACCINARSI E' IMPORTANTE NON SOLO PER NOI STESSI, MA ANCHE PER LA COMUNITA': SI RIDUCE LA CIRCOLAZIONE DI AGENTI PATOGENI**

**Responsabilità sociale e valore di solidarietà delle vaccinazioni.  
Ecco perché la vaccinazione viene resa obbligatoria per l'ammissione nelle scuole.**

Malattia	Rischio da malattia (= benefici della vaccinazione)	Rischio da vaccino
<b>Morbillo</b>	Polmonite: 1/20 Encefalite: 1/2.000 + gravi conseguenze Morte: 1/3.000	Encefalite: <1/1.000.000 Trombocitopenia transitoria: 1/30.000
<b>Parotite</b>	Encefalite: 1/300 Orchite: 1/4 Giovani maschi: rischio sterilità	
<b>Rosolia</b>	Morte fetale Malformazioni in 1/4 all'inizio della gravidanza	
<b>Difterite</b>	Morte: 1/20	(DTP) Pianto inconsolabile: 1/100
<b>Tetano</b>	Morte: 3/100	Convulsioni con recupero: 1/1.750
<b>Pertosse</b>	Morte: 1/20 Encefalite, rischio epilessia: 1/20 Polmonite: 1/8	Encefalopatia: 0-10/1.000.000
<b>Meningite</b>	Morte: 1/10 Complicanze: 1/4 (amputazioni, ritardo mentale, emiplegia, sordità, ecc.)	Parestesia transitoria, ecc.: <1/10.000



## **MORBILLO - PAROTITE - ROSOLIA E AUTISMO: IL CASO WAKEFIELD**

- 1998 Dr. Andrew Wakefield pubblica su Lancet associazione vaccino – autismo
- 1998 56 casi di morbillo in Inghilterra e Galles
- 1998-2008 copertura vaccinale in caduta libera (-70% in alcune aree)
- 2006 dopo oltre 10 anni, un bambino muore di morbillo
- 2008 1370 casi di morbillo
- 2004 si scopre che Wakefield era pagato (azione legale) – Dati falsi
- 2010 Lancet ritratta lo studio  
Andrew Wakefield espulso dall'Ordine dei Medici
- 1998-2015 tutti gli studi negano qualunque relazione fra vaccini e autismo  
(ultimo JAMA 2015)

**Chi è responsabile del danno fatto ai bambini?**

**Chi è responsabile del lavoro e dei costi sostenuti per smentire un falso?**

# Il morbillo: una visione globale

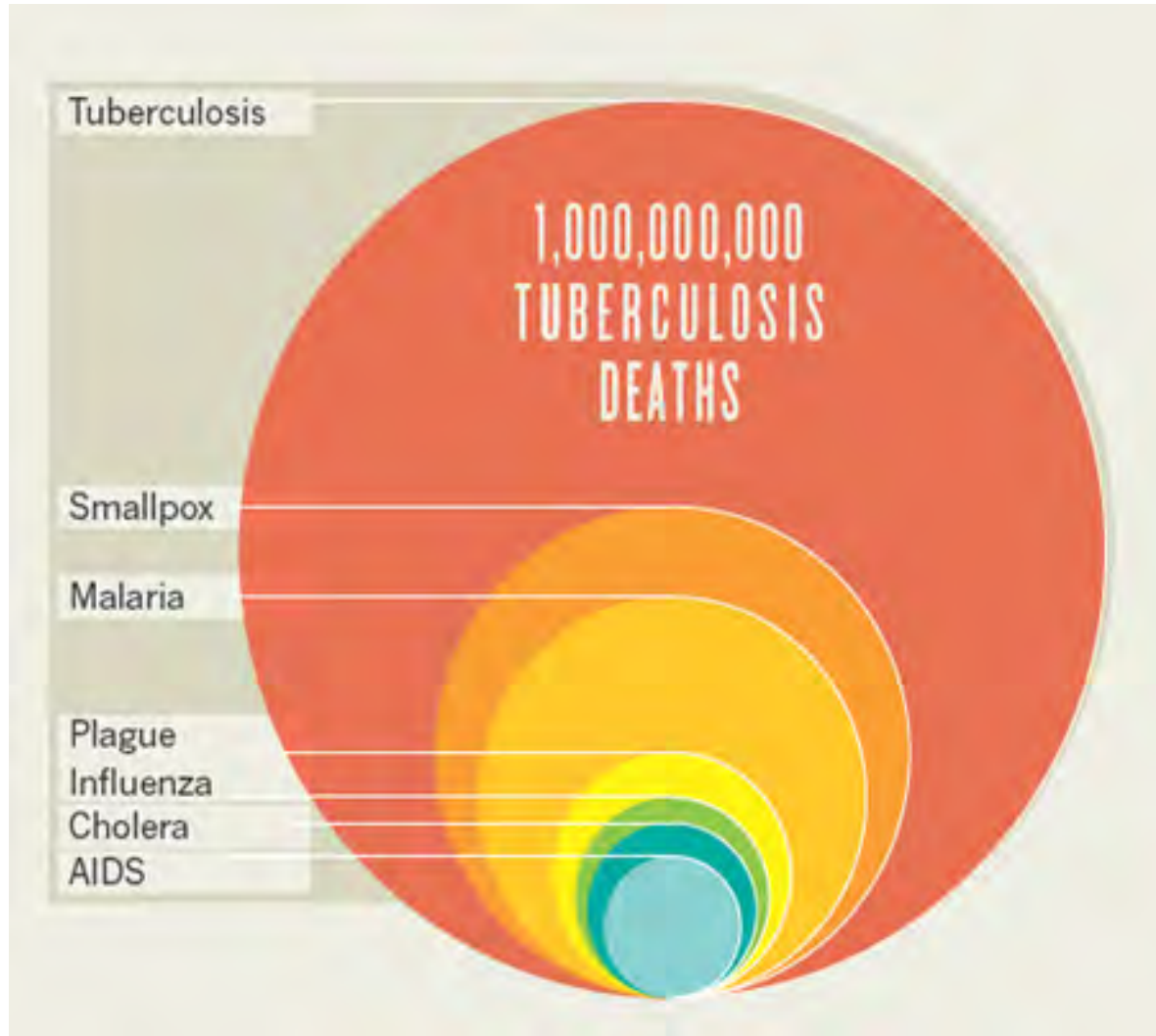
<b>Vite salvate</b>	<b>20 Milioni in 15 anni (2000 – 2015)</b>
<b>Morti da Morbillo/anno</b>	<b>651000 → 134200 - 79%</b>
<b>Morti al giorno</b>	<b>360</b>

**Malattia altamente contagiosa, lascia immunosoppressione duratura, può causare encefalite.**

# TUBERCOLOSI: IL MAGGIOR KILLER

## n° di morti negli ultimi 200 anni

(fonte: Nature, 10 October 2013)



*courtesy of Dr. S. Kaufmann*

# Per molte malattie infettive non abbiamo un vaccino

## Ragioni scientifiche:

**Tubercolosi:** 1/3 della popolazione mondiale è infetta, **4000 morti al giorno**. BCG dal 1920, ma protegge poco (50%). Il micobatterio si nasconde nelle cellule del sistema immunitario.

**Malaria:** 1 milione di morti all'anno. Dopo 30 anni di ricerca, sta uscendo un vaccino, ma la copertura è bassa.

**AIDS- HIV.** 1,6 milioni di morti all'anno. Si nasconde nei macrofagi, cavalli di Troia, e nei linfociti T, uccidendoli: distrugge le cellule della difesa immunitaria. Muta geneticamente: bersaglio mobile!

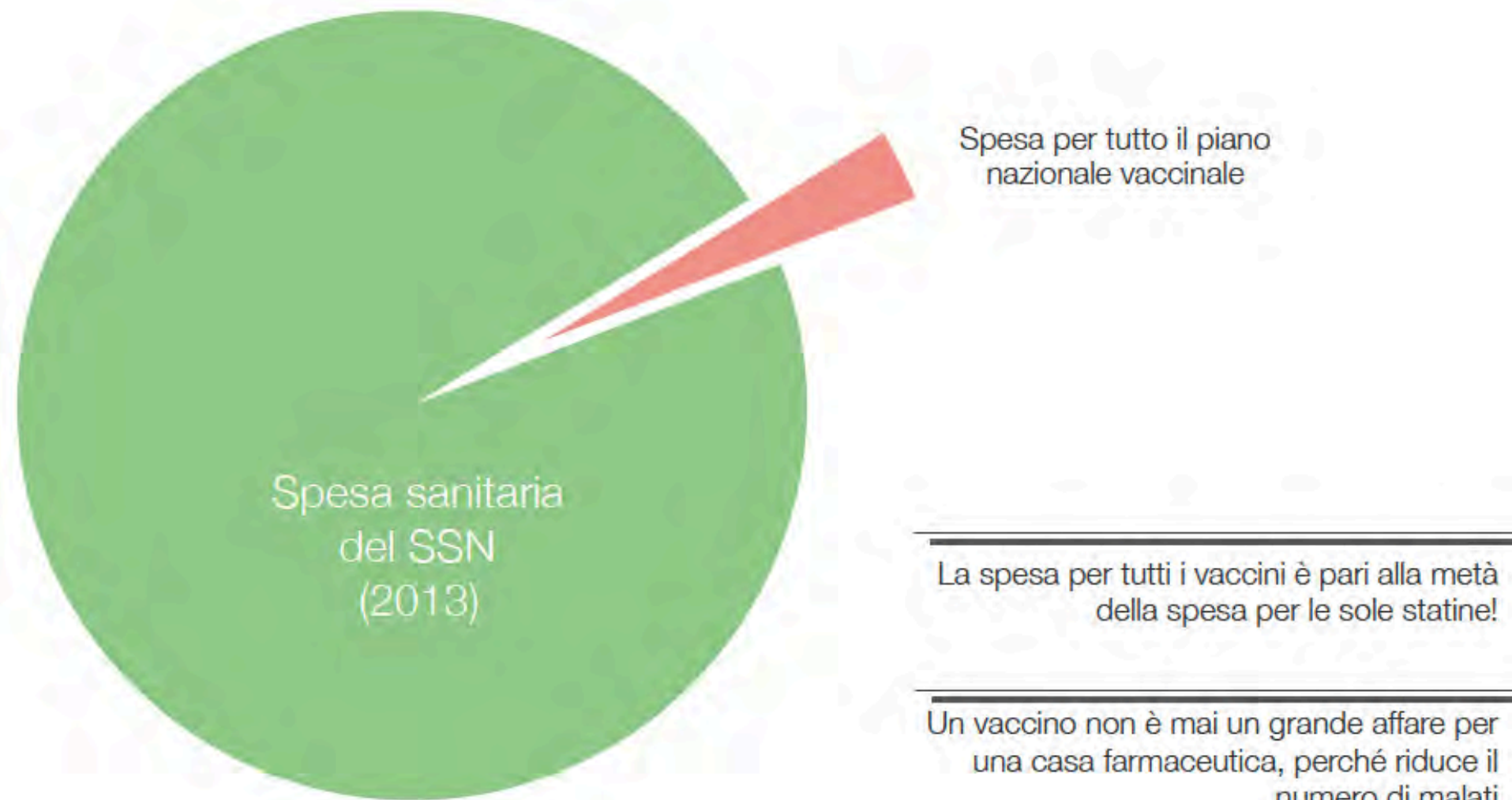
## Ragioni economiche:

Per generare un vaccino: 10 anni, 0,5-1 miliardo di dollari. Infezioni locali in paesi poveri (es. Ebola) non hanno mercato.

**In realtà vaccinare conviene dal punto di vista della spesa sanitaria.**



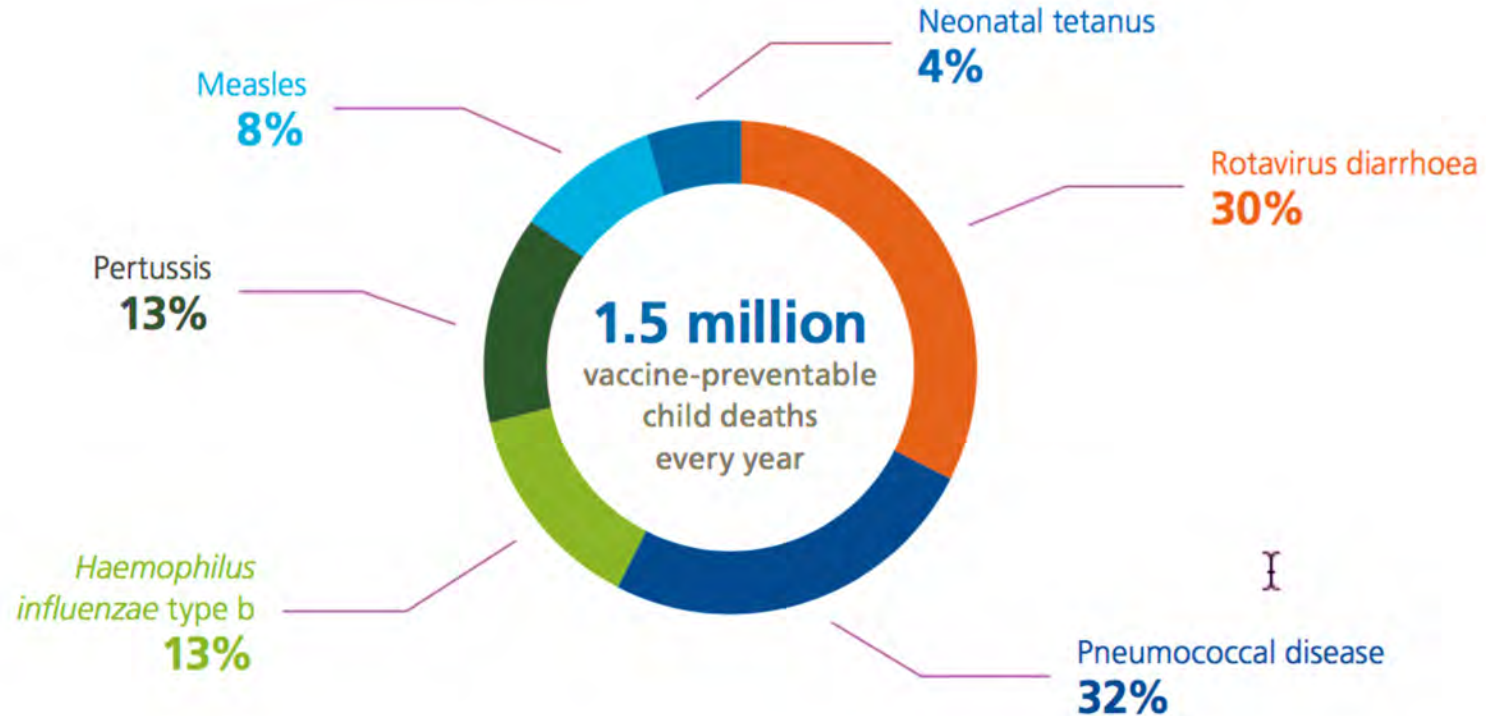
# Ma quanto costa il piano vaccinale al nostro Sistema Sanitario Nazionale?



# Mortalità infantile da infezioni: una visione globale

## Six leading vaccine-preventable diseases

Percentage of global child deaths

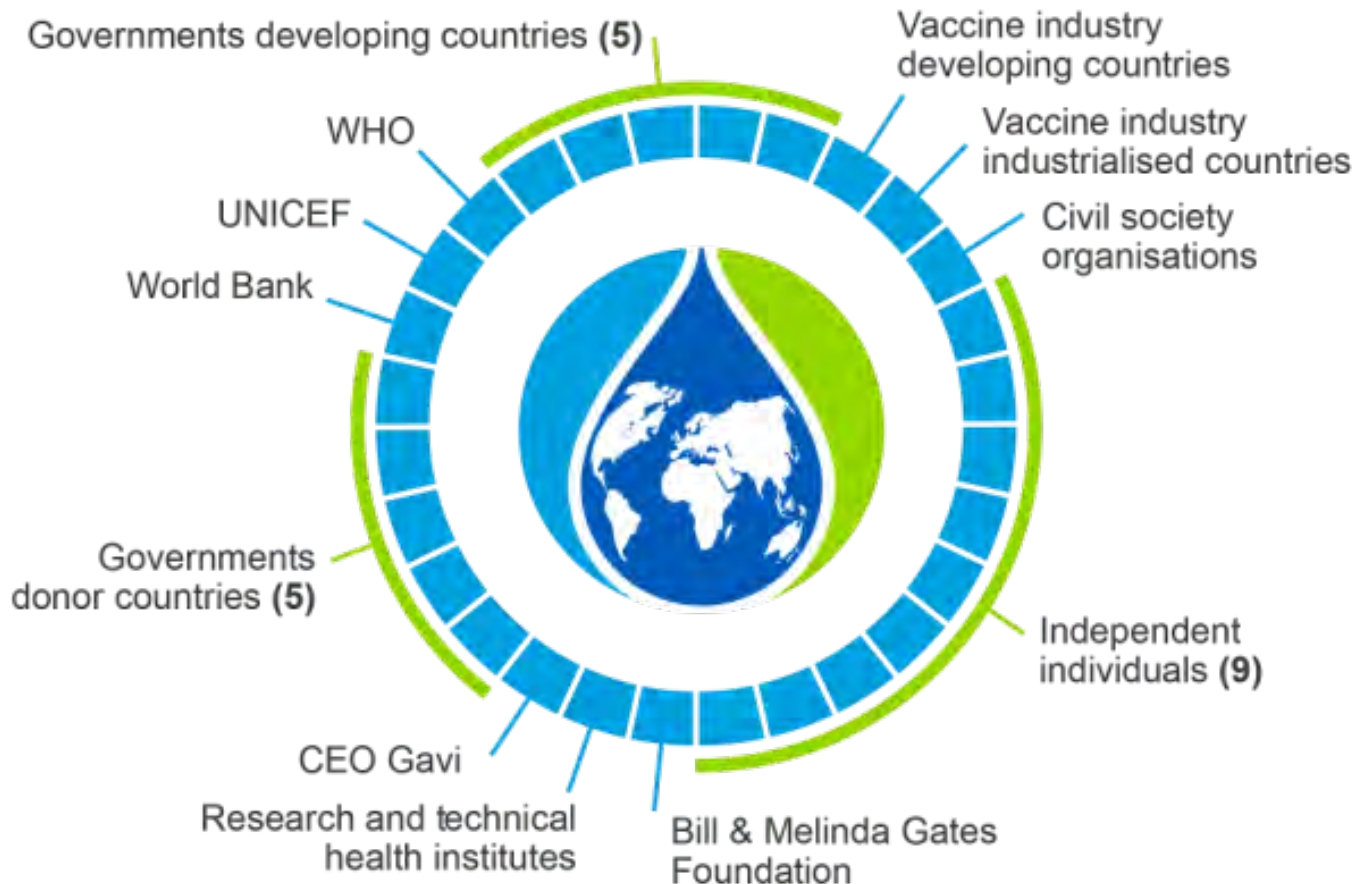


**I vaccini della prima infanzia sono uno strumento salvavita e di lotta alle disuguaglianze sociali: un diritto e un dovere per tutti**

(Gift Professor Angela Santoni)

# GAVI: Global Alliance for Vaccines and Immunization

L'espansione e il mantenimento della copertura vaccinale nei paesi in via di sviluppo dipende da un forte partenariato tra settori pubblici e privati: nel 2000 nasce GAVI



La **GAVI Alliance** (Alleanza Globale per Vaccini e Immunizzazione)  
è una partnership di soggetti pubblici e privati con lo scopo di **migliorare l'accesso  
all'immunizzazione per la popolazione umana in paesi poveri.**

**>500,000,000**  
bambini vaccinati

**>7,000,000**  
decessi evitati

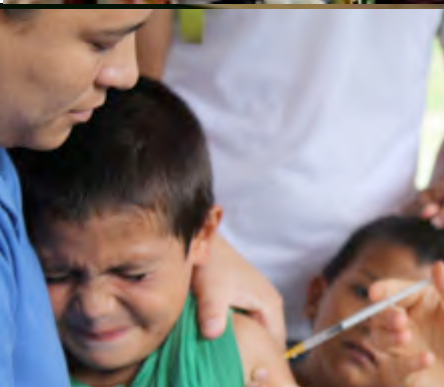






## **Maggiori ostacoli per una vaccinazione efficace nei paesi in via di sviluppo:**

- Medici e scientifici**
- Strutturali e demografici**
- Economici e politici**
- Sociali e culturali**



**Maggiori ostacoli per una vaccinazione efficace nei paesi in via di sviluppo:**

- Medici e scientifici**
- Strutturali e demografici**
- Economici e politici**
- Sociali e culturali**



(Gift Professor Angela Santoni)



# Distribuire i vaccini alla popolazione:

Fornire i vaccini e conservarli

Barriere fisiche

Barriere culturali

Situazione socio-culturale



Courtesy Dr Giovanni Pianosi

- 
- Nel 2001 Gavi ha immunizzato ~1 milione di bambini

Nel 2015 sono stati immunizzati

>55 milioni di bambini

Ma...

~1 bambino su 5 ancora non ha le vaccinazioni di base: si deve fare meglio!!

**Grazie per l'attenzione!**

