

Lo sporco segreto dei vaccini

Le vaccinazioni funzionano solo se contengono ingredienti rozzi come olio, acqua e batteri morti. Ora si comincia a capire il perché

PHYLLIDA BROWN, **NEW SCIENTIST**, GRAN BRETAGNA

Da quando, due secoli fa, Edward Jenner trovò il vaccino per il vaiolo, l'immunizzazione è uno dei successi più diffusi della medicina. Ma nonostante questo, gli scienziati non hanno ancora capito bene come funziona. *New Scientist* ci guida alla scoperta del ruolo degli adiuvanti, gli ingredienti misteriosi che permettono al nostro organismo di accorgersi della presenza dell'intruso e di reagire alle vaccinazioni.

LONDRA, 2 NOVEMBRE 1996

C'è qualcosa che dovete sapere a proposito dei vaccini. Poiché l'immunizzazione è uno dei più grandi successi della medicina e i vaccini salvano ogni anno milioni di vite, sarebbe ragionevole aspettarsi che gli scienziati sappiano esattamente come funzionano. Bene, non è affatto così. Sono trascorsi duecento anni da quando Edward Jenner immunizzò per la prima volta gli esseri umani contro il vaiolo, ma la funzione di un ingrediente chiave dei moderni vaccini resta un mistero pressoché totale. Qualcuno lo ha definito "lo sporco, piccolo segreto degli immunologi".

Si ritiene che i vaccini funzionino presentando in anteprima al sistema immunitario i suoi futuri nemici sotto forma di microrganismi patogeni indeboliti o uccisi, di frammenti di questi microrganismi, o anche di frammenti del loro Dna. Uno sguardo veloce a questa pallida imitazione, definita immunogeno, è sufficiente perché il sistema immunitario affili le sue armi, preparandosi a reagire quando il microrganismo colpirà davvero.

La grande maggioranza dei vaccini, tuttavia – e questo è il segreto –, non funziona se non contiene anche un qualcosa chiamato adiuvante, termine dal suono accattivante per un miscuglio non specifico di strani ingredienti. I vaccini basati su virus interi, come quello orale contro la polio, possono destare il sistema immunitario senza aiuti. Ma tutti i vaccini batterici e i più moderni vaccini virali, come quello contro l'epatite B, che per ragioni di sicu-

rezza utilizzano solo parti di un virus, senza un adiuvante sono condannati al fallimento.

Il misterioso ruolo di adiuvante è stato scoperto, prima o poi, da tutta una serie di sostanze dai nomi sospetti: detergenti, acqua e olio, idrossido di alluminio, batteri morti che nulla hanno a che fare con la malattia contro la quale ci si sta vaccinando, frammenti di questi batteri morti, o un misto di tutte queste cose.

Stregoneria immunologica

Questo approccio del tipo "occhio di serpente, zampa di rana" alla progettazione dei vaccini mette a disagio alcuni immunologi. Anche perché, se sono onesti, gli stessi immunologi ammettono di sapere sul funzionamento degli adiuvanti tanto quanto ne sanno sugli incantesimi delle streghe. I primi adiuvanti erano semplicemente sottoprodotti del processo di creazione dei vaccini. Ma presto gli scienziati si accorsero che essi provocavano infiammazioni, tanto più gravi quanto più il vaccino era efficace. Le risposte immunitarie più forti, quelle provocate in animali di laboratorio dai ricercatori



Questo articolo

◆ È apparso su *New Scientist* il 2 novembre 1996, a pagina 26. Il titolo originale era: *Dirty secrets*.
◆ *New Scientist* è un

settimanale britannico di informazione e divulgazione scientifica. Vende circa centomila copie (1995).
◆ In Italia può essere acquistato nelle

che studiano le cellule immunitarie e gli anticorpi, sono innescate da un adiuvante chiamato Complete Freund's, tanto infiammatorio che non può essere usato sugli esseri umani. "Apre un buco nel braccio", spiega Polly Matzinger, immunologa degli Istituti nazionali di sanità. Agli immunologi che se lo iniettano per errore può capitare di aver bisogno di un intervento chirurgico per rimuovere il tessuto danneggiato.

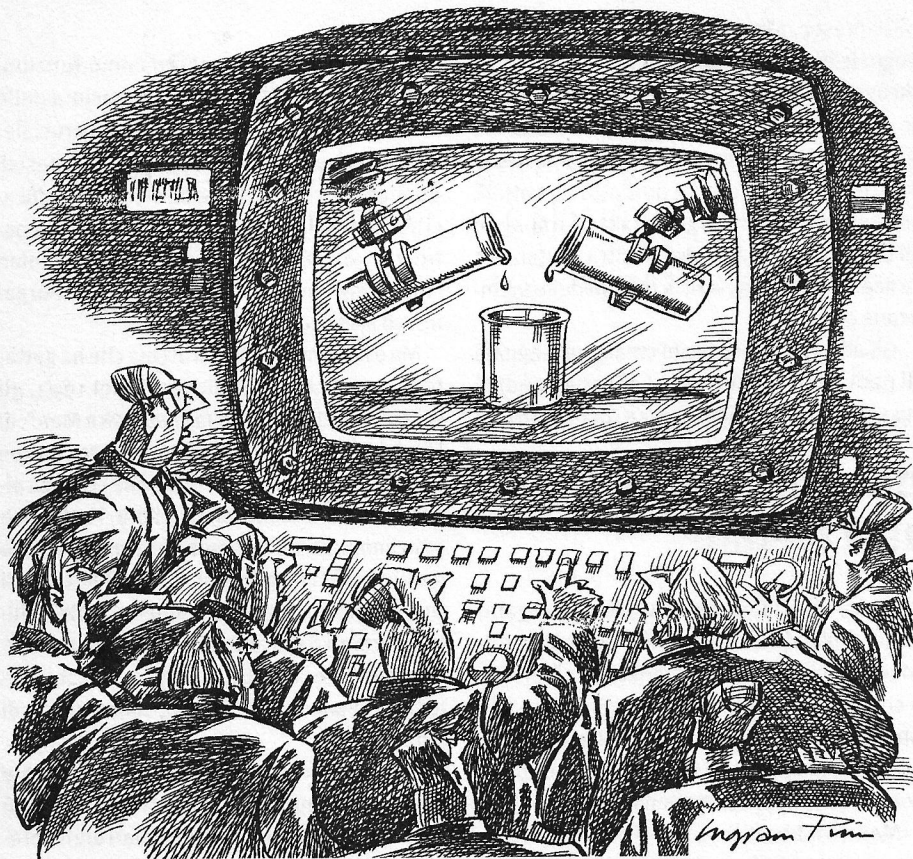
Oggi, dopo anni in cui sono stati silenziosamente nascosti sotto il tappeto, i misteriosi adiuvanti si trovano sotto la luce accecante della moderna biologia molecolare. E sebbene non si abbia ancora una spiegazione completa di come funzionano, ne sono stati già sviluppati alcuni nuovi, molto efficaci. Un vaccino sperimentale contro l'influenza, ad esempio, che utilizza come adiuvante sfere microscopiche di un olio presente nell'organismo umano, induce una risposta immunitaria di tale potenza e con effetti collaterali così scarsi che potrebbe salvare un numero significativo di vite tra le persone più anziane.

In parte, questo nuovo approccio agli adiuvanti è determinato dai produttori dei vaccini, che, nell'ansia di evitare eventuali problemi legali, sono decisi a rendere i loro prodotti impeccabili. Nessuno dei vecchi adiuvanti usati nei vaccini umani è pericoloso per la vita, ma a essi è stata attribuita la responsabilità di febbri inquietanti, prolungate crisi di pianto nei bambini e cicatrici. Il recente interesse per gli adiuvanti è riconducibile anche ad alcuni, incongrui, nuovi risultati.

La scorsa primavera, ad esempio, l'équipe di Paul Lehmann, della Case Western Reserve University di Cleveland, nell'Ohio, ha dimostrato che adiuvanti differenti possono provocare risposte immunitarie di tipo completa-

edicole che vendono stampa straniera. Costa 5.800 lire.
◆ Indirizzo: King's Reach Tower, Stamford Street, Londra SE1 9LS,

Gran Bretagna. Fax: (0044 171) 261 6464. Email: edit@mail.newsci.ipc.co.uk Web: www.newscientist.com



mente diverso. Quando Lehmann e i suoi colleghi hanno iniettato nei topi un immunogeno sperimentale – una proteina che si trova nelle uova – nell'adiuvante Complete Freund's, fatto di olio, acqua e batteri della tubercolosi morti, questo ha attivato un sottoinsieme di cellule immunitarie chiamate cellule T infiammatorie. Lo stesso immunogeno iniettato nell'adiuvante Incomplete Freund's, in cui mancano i batteri morti, ha attivato un sottoinsieme differente di cellule T che stimolano anche la produzione di anticorpi da parte delle cellule B.

La nuova generazione

Ma l'enigma forse più curioso riguarda la nuova generazione di vaccini al Dna, che contengono parte del codice genetico di un microrganismo e poco altro e riescono a provocare una risposta immunitaria molto forte in assenza di adiuvanti.

Fu l'immunologo Charlie Janeway, della Yale University di New Haven, nel Connecticut, a definire per la prima volta gli adiuvanti uno "sporco, piccolo segreto" in un prestigioso simposio che si è tenuto presso il Cold Spring Harbor Laboratory di New York nel 1989. Egli sosteneva allora – e non ha cambiato idea – che il mistero che l'immunologia sembrava determinata a ignorare poteva in realtà essere spiegato. Gli adiuvanti, afferma Janeway, avvisano il sistema immunitario dell'organi-

simo della presenza dell'immunogeno simulando qualche caratteristica chiave di un batterio che è rimossa quando il microrganismo è reso tanto innocuo da poter essere usato in un vaccino. Senza il chiaro messaggio dell'adiuvante, il quale avverte che le barricate dell'organismo sono state infrante, il sistema immunitario non si desterebbe e le componenti del vaccino che innescano la specifica risposta immunitaria sarebbero ignorate.

Per capire cosa è necessario per destare il sistema immunitario, soffermiamoci un minuto sui suoi due bracci.

Senza il messaggio degli adiuvanti, il sistema immunitario non si accorgerebbe del vaccino

La parte primitiva, o innata, del sistema immunitario risponde rapidamente, seppure in modo piuttosto rozzo, a molecole che non si trovano nei vertebrati, ma solo nei batteri, ad esempio i lipopolisaccaridi.

Il sistema immunitario primitivo controlla i macrofagi e altri tipi di cellule bianche del sangue che trangugiano tutti i batteri e i virus isolati, ma trascurano quelli che sono già all'interno delle cellule. L'altra parte è il sistema immunitario capace di adattarsi, che confeziona la sua risposta su misura per ogni nuovo microrganismo invasore e crea una memoria di quel microrganismo per uso futuro. Questa

plasticità si fonda su due tipi di cellule immunitarie, le cellule T e B, che riconoscono – e rispondono a – una varietà quasi infinita di proteine, incluse quelle che costituiscono batteri e virus. L'immunogeno dei vaccini gonfia questa seconda parte del sistema immunitario, espandendo il numero delle cellule T e B, che si mettono in attesa, pronte ad attaccare l'invasore batterico o virale.

A prova di errore

La flessibilità del sistema capace di adattarsi, tuttavia, implica che esso debba essere tenuto sotto stretto controllo per bloccare la sua azione distruttiva sui tessuti dell'organismo. Quasi tutte le cellule T e B che attaccano le proteine del proprio organismo sono uccise mentre il feto si sviluppa nel grembo materno, ma alcune sopravvivono. Un meccanismo particolare assicura che esse distruggano solo le proteine potenzialmente pericolose. Le cellule T hanno bisogno di due segnali – non di uno solo – prima di andare all'attacco, o di comunicare alle cellule B che devono produrre anticorpi. In primo luogo, la cellula deve legarsi alla proteina specifica che riconosce, la quale è già stata parzialmente processata dal sistema immunitario ed è presentata sulla superficie di una cellula, che viene quindi chiamata presentatrice dell'antigene. Queste cellule presentatrici dell'antigene, tra parentesi, sono cellule del tipo dei macrofagi, che giocano anche un ruolo nel braccio primitivo del sistema immunitario. Quindi, è necessario un secondo segnale dalla superficie della stessa cellula presentatrice dell'antigene, il quale dice: "È una cosa seria, fa' qualcosa". Questo secondo segnale arriva sotto forma di due molecole specifiche, note, prosaicamente, come B7.1 e B7.2.

E fin qui tutto bene. Ma cos'è che dice alla cellula presentatrice dell'antigene di inviare il secondo segnale? La risposta è molto controversa e fornisce indizi importanti sul funzionamento degli adiuvanti. Janeway ritiene che il meccanismo sia innescato da specifiche molecole batteriche. Queste molecole, come i lipopolisaccaridi batterici, sono riconosciute dai ricettori sulla superficie delle cellule presentatrici dell'antigene. I ricettori non si limitano a inviare il secondo segnale, ma dicono anche alle cellule presentatrici dell'antigene di produrre sostanze chimiche note come citochine, quali la interleuchina 1, che causano

infiammazione. L'adiuvante, secondo Janeway, probabilmente libera il secondo segnale, facendo le veci delle molecole batteriche. A sostegno di questo punto di vista esistono alcune prove. Si è visto che le molecole chiamate dipeptidi parietali, che costituiscono parte della parete cellulare batterica, sono l'ingrediente vitale dell'adiuvante Complete Freund's. Anche proteine innocue, inoltre, possono apparire minacciose al sistema immunitario se questo le vede in presenza dei batteri morti. Il sistema immunitario di un topo distrugge una delle proteine più vitali

plice presenza di molecole microbiche, ma un segnale di pericolo più generico proveniente da ogni danno ai tessuti che esponga le cellule presentatrici dell'antigene a molecole che normalmente vivono solo all'interno delle cellule. Il danno può essere prodotto da batteri, dal bisturi di un chirurgo durante il trapianto di un organo, o da qualsiasi altra sostanza o procedura che provochi la rottura delle membrane cellulari.

Gli adiuvanti dei vaccini creano un segnale di pericolo semplicemente danneggiando il tessuto, sostiene Matzinger e, per contro, "il

Sembra proprio che gli adiuvanti, in una forma o nell'altra, siano destinati a restare

dell'organismo – la guaina mielinica che circonda le cellule nervose dell'animale – se questa è iniettata insieme all'adiuvante Complete Freund's.

I critici, tuttavia, sottolineano due punti deboli nella teoria di Janeway. In primo luogo, il sistema immunitario reagisce a volte a proteine innocue proprie dei mammiferi e non dei batteri, proteine non-self nel caso del rigetto di organi trapiantati, o proteine self in malattie autoimmuni come l'artrite reumatoide. In secondo luogo, alcuni adiuvanti – come le emulsioni di olio e acqua, l'idrossido di alluminio e le saponine – non hanno proprio niente di batterico.

Il segreto dei detergenti

Robert Bomford, esperto di adiuvanti alla Pep-tech, un'industria britannica, ha una risposta all'ultima critica. Secondo lui, i moderni adiuvanti potrebbero imitare gli effetti fisici, piuttosto che quelli biochimici, dei batteri e dei virus. Per esempio, l'adiuvante Incomplete Freund's rende solidi gli immunogeni solubili affinché i macrofagi possano mangiarli. "Il semplice fatto di doverli circondare e ingoiare", osserva Bomford "potrebbe essere sufficiente" per far credere ai macrofagi che è presente un batterio. Analogamente, continua, gli adiuvanti detergenti potrebbero perforare le membrane delle cellule presentatrici dell'antigene, forse consentendo all'immunogeno di penetrare all'interno, dove esso può apparire più "reale" al sistema immunitario.

Se Bomford si accontenta di delineare uno scenario nel quale gli adiuvanti sono essi stessi microrganismi, oppure sono semplicemente buoni imitatori fisici, Polly Matzinger sostiene che la teoria di Janeway ha una pecca fondamentale. Secondo lei, il fattore critico che innesca il secondo segnale non è la sem-

pericolo è l'adiuvante naturale dell'organismo". Secondo lei, il segnale di pericolo è tutto, e non c'è bisogno di pensare nei termini tradizionali di un sistema immunitario che opera sulla base della distinzione tra self e non-self, tesi, questa, che molti immunologi contrastano appassionatamente.

Mentre i dibattiti su self e non-self resteranno probabilmente arcani, gli immunologi con un orientamento più pratico puntano a individuare gli esatti meccanismi e le molecole che liberano il secondo segnale, quello che attiva le cellule T e B. Sperano di riuscire così a sviluppare nuovi adiuvanti che inneschino una forte risposta immunitaria priva di effetti collaterali spiacevoli. All'industria farmaceutica Chiron Biocine di Emeryville, in California, Tyler Martin ritiene che quel giorno potrebbe non essere lontano.

La Chiron ha effettuato esperimenti con un adiuvante chiamato MF59, che consiste di un'emulsione di minuscole particelle "microfluidificate" di un tipo d'olio, lo squalene, presente in grandi quantità nel fegato degli squali e in piccole quantità nel sangue umano.

La compagnia farmaceutica ha testato l'MF59 in un vaccino antinfluenzale, scoprendo che stimola una forte risposta degli anticorpi contro il virus dell'influenza anche nelle persone più anziane, il cui sistema immunitario è meno efficiente e che sono più vulnerabili a questo virus. Secondo i risultati di questi esperimenti, presentati questa estate a un convegno che si è tenuto a Bergen, in Norvegia, gli anziani vaccinati con l'MF59 avevano, nel corso di un inverno, una probabilità di morte inferiore del 60 per cento a quella di persone vaccinate con il tradizionale vaccino privo di adiuvante.

Il Dna nudo

Martin non sa esattamente come funzioni l'MF59, ma sostiene che le dimensioni delle particelle di olio sono un elemento cruciale: quanto più piccole, tanto meglio. L'ipotesi di Bomford è che, poiché le particelle più efficaci sono piccole quanto i virus – con un diametro tra i 30 e i 150 nanometri –, esse ingannino i macrofagi inducendoli a credere che l'organismo sia attaccato dai virus.

Ma è l'arrivo dei vaccini al Dna che ha gettato nuova luce sugli adiuvanti. Nel 1993, gli scienziati dell'industria farmaceutica Merck di Filadelfia immunizzarono i topi contro il virus dell'influenza con il Dna nudo che codifica alcune proteine del virus. Da allora, i topi sono stati immunizzati nel medesimo modo contro molti altri microrganismi. Il più delle volte, il Dna è stato iniettato direttamente nelle cellule muscolari degli animali, dove sono prodotte le proteine che il Dna codifica. Queste proteine attivano le cellule T e B, senza traccia di adiuvante.

Alcuni ricercatori cominciarono a pensare che gli adiuvanti avessero i giorni contati. Si è però visto che gli annunci mortuari erano prematuri. A luglio, Eyal Raz della University of California di San Diego ha scoperto che i vaccini al Dna funzionano bene solo quando contengono certe sequenze di Dna chiamate repliche CpG.

Queste repliche sono la firma genetica dei batteri e si trovano raramente nei mammiferi. Nei vaccini al Dna, esse non si trovano nel pezzo di Dna che codifica l'immunogeno, ma nei plasmidi, anelli di Dna batterico che portano il

Dna nudo nelle cellule dei topi. Raz e la sua équipe chiamano queste sequenze "unità di adiuvante" dei vaccini. E le repliche CpG funzionano senza causare infiammazione, fornendo "la prova che l'infiammazione non è necessaria" a un vaccino efficace, afferma Raz.

Sembra dunque che gli adiuvanti, in una forma o in un'altra, siano destinati a restare. Più puliti, certo; compresi meglio, forse. Comunque sia, lo sporco, piccolo segreto degli immunologi non è più un segreto. (S.P.) ■



Un libro. Con *Il sistema immunitario*.

Selezione, specificità e memoria (La Nuova Italia Scientifica 1992, 31.500 lire) Paola Ricciardi-Castagnoli espone in maniera chiara lo stato della ricerca biologica sul sistema immunitario e le sue applicazioni in campo medico.