

Direttore Francesco Bottaccioli

pneireview

Rivista della Società Italiana di Psiconeuroendocrinoimmunologia



1

2018

Oltre i vaccini. Prendersi cura del sistema immunitario infantile

Integrated Care Science

FrancoAngeli

Scienza della Cura Integrata



1

2018

pneireview

Rivista della Società Italiana di Psiconeuroendocrinoimmunologia

FrancoAngeli

Direttore:

Francesco Bottaccioli

Editor Assistant:

Marco Chiera

Comitato di Redazione:

Franco Baldoni (Psychosomatic Medicine, Bologna University)

Fabrizio Benedetti (Neuroscience, Torino University)

Gianluca Bocchi (Philosophy of Science, Bergamo University)

Mauro Bologna (General Pathology, L'Aquila University)

Francesco Bottaccioli (Psychoneuroendocrinoimmunology, L'Aquila University)

David Lazzari (Medical Psychology, Perugia University)

Andrea Minelli (Physiology, Urbino University)

Piero Porcelli (Clinical Psychology, Chieti University)

La rivista è indicizzata su:

Catalogo italiano dei periodici/Acnp, Ebsco Discovery Service, Google Scholar, ProQuest Summon

AMMINISTRAZIONE, DISTRIBUZIONE, ABBONAMENTI: viale Monza, 106, 20127 Milano
tel. 02.2837141, fax abbonamenti 02.26141958, e-mail: riviste@francoangeli.it

ABBONAMENTI: per conoscere il canone d'abbonamento corrente, consultare il nostro sito (www.francoangeli.it), cliccando sul bottone "Riviste", oppure telefonare al nostro Ufficio Riviste (02.2837141) o, ancora, inviare una e-mail (riviste@francoangeli.it) indicando chiaramente il nome della rivista. Il pagamento potrà essere effettuato tramite assegno bancario, bonifico bancario, versamento su conto corrente, o con carta di credito.

L'abbonamento verrà attivato non appena giunta la notifica dell'avvenuto pagamento del canone.

Autorizzazione del Tribunale di Roma n. 179 del 26/9/2016 - Semestrale - Direttore responsabile: Francesco Bottaccioli - Poste Italiane S.p.A. - Spedizione in abbonamento postale - Aut. MBPA/LO-NO//A.P./2018-ART.1 COMMA 1-LO/MI - Copyright © 2018 by FrancoAngeli s.r.l. - Stampa Digital Print Service srl - sede legale: via dell'Annunciata 27, 20121 Milano; sedi operative: via Torricelli 9, 20090 Segrate (MI) e via Merano 18, 20127 Milano.

L'opera, comprese tutte le sue parti, è tutelata dalla legge sui diritti d'autore. Sono vietate e sanzionate (se non espressamente autorizzate) la riproduzione in ogni modo e forma (comprese le fotocopie, la scansione, la memorizzazione elettronica) e la comunicazione (ivi inclusi a titolo esemplificativo ma non esaustivo: la distribuzione, l'adattamento, la traduzione e la rielaborazione, anche a mezzo di canali digitali interattivi e con qualsiasi modalità attualmente nota od in futuro sviluppata). Le fotocopie per uso personale del lettore possono essere effettuate nei limiti del 15% di ciascun fascicolo dietro pagamento alla SIAE del compenso previsto dall'art. 68, commi 4 e 5, della legge 22 aprile 1941 n. 633. Le fotocopie effettuate per finalità di carattere professionale, economico o commerciale o comunque per uso diverso da quello personale, possono essere effettuate a seguito di specifica autorizzazione rilasciata da CLEARedi, Centro Licenze e Autorizzazioni per le Riproduzioni Editoriali (www.clearedi.org; e-mail autorizzazioni@clearedi.org).

In caso di copia digitale, l'Utente nel momento in cui effettua il download dell'opera accetta tutte le condizioni della licenza d'uso dell'opera previste e comunicate sul sito www.francoangeli.it.

I semestre 2018 - Finito di stampare nell'aprile 2018

pneireview

Rivista della Società Italiana di Psiconeuroendocrinoimmunologia

indice



1

2018

Editoriale

Consiglio direttivo nazionale SIPNEI Un uso razionale ed efficiente delle vaccinazioni 5

Monografia

M. Bologna Immunobiologia vaccinale: antigeni, anticorpi e memoria immunitaria 7

P. Bellavite La complessità in immunologia, dalla molecola al gregge 18

M. Valsecchi, M. Migliorini Titubanza vaccinale 41

R. Becarelli Il medico fra scienza e coscienza al tempo dell'obbligatorietà vaccinale 54

R. Ortolani Agenti microbici e sviluppo del sistema immunitario del bambino 63

C. Panisi, E. Burgio Neurosviluppo e vaccini: dall'epigenetica alla clinica 76

F. Bottaccioli Ontogenetica ed epigenetica del sistema immunitario nelle prime fasi della vita 92

Saggi

L. Colloca, N. Haycock Effetti nocebo e placebo nella ricerca traslazionale 111

Recensioni

N. Barsotti, D. Lanaro, M. Chiera, F. Bottaccioli La PNEI e le Discipline Corporee 128

Direttore Responsabile
Editor in Chief
Francesco Bottaccioli

Redazione
Piazza Mincio, 1 - Roma

Grafica e impaginazione
Argento e China

Copertina
Claude Monet
I papaveri (1873)



Un uso razionale ed efficiente delle vaccinazioni*

Vaccines: a rational and efficient use

Il Consiglio direttivo nazionale della Società Italiana di Psiconeuroendocrinoimmunologia

I vaccini, nella loro indiscutibile diversità di efficacia e di protezione – che pertanto, a nostro avviso, richiederebbe una riformulazione dei programmi di loro utilizzo evitando la scorciatoia autoritaria dell'obbligo generalizzato – sono farmaci che possono essere di grande utilità, se collocati all'interno di un robusto quadro di politiche di prevenzione primaria applicate alle prime fasi della vita.

Quello che proponiamo è un salto di qualità nella prevenzione a partire dallo studio delle prime fasi della vita, sapendo che una serie di misure in gravidanza e dopo la nascita possono porre su nuove basi non solo la salute del bambino, ma anche la suscettibilità alle stesse infezioni, verso cui ad oggi non c'è protezione, tra cui non solo il morbillo (la cui vaccinazione è prevista non prima dei 12 mesi di età), ma anche il temibile Virus respiratorio sinciziale, causa di patologie respiratorie anche gravi del neonato e che ha come effetto un ulteriore squilibrio del sistema immunitario neonatale in senso Th2.

Il fumo in gravidanza e/o negli ambienti dove vive il neonato, la dieta infiammatoria della donna gravida e che allatta, l'uso di antibiotici in gravidanza, durante il parto e nel neonato, con conseguente disbiosi materna e infantile, il tipo di parto (se vaginale o cesareo), l'inquinamento dell'ambiente di vita, le condizioni di stress causate da incertezza e povertà economica della famiglia, sono tutti potenti fattori di alterazione del sistema immunitario infantile.

È illogico, sotto il profilo scientifico (ma forse logico per istituzioni troppo adese all'industria e alle corporazioni professionali), destinare somme ingenti al finanziamento di un inedito e iper-esteso obbligo vaccinale e non intervenire in modo organico sulla protezione della gravidanza, sulla promozione sistematica dell'allattamento al seno, sulla drastica riduzione dei parti cesarei (che in tutto l'Occidente riguardano circa un terzo delle nascite, con alcune regioni italiane, tra cui Campania, Sicilia e Lazio con percentuali ancora maggiori) anche mettendo in campo risoluti interventi restrittivi a livello del servizio sanitario nazionale, sul sostegno psicologico ed economico alla famiglia che ha avuto un bambino.

*Questo testo è estratto da un più ampio documento varato dal Direttivo Sipnei alla fine di luglio 2017. Per leggere l'intero testo www.sipnei.it

Vaccinazioni. Conoscere e rispettare la diversità

Non solo i vaccini sono diversi tra loro in termini di utilità sociale, ma anche i bambini sono diversi tra loro, talvolta in modo rilevante.

La genetica e l'epigenetica ci dicono che ogni individuo è un essere peculiare e che questa peculiarità è di grande rilievo quando il nuovo essere si forma nel corso del tempo, prima e dopo la nascita. Del resto, la medicina più avanzata si sta orientando sulla personalizzazione della cura, che si gioverà dei progressi in campo genetico ed epigenetico. Di questo cambio di paradigma, che mette al centro la variabilità umana, dovrà tenere conto anche la politica vaccinale.

Basti pensare alle nascite prima del tempo, che sono in crescita in tutto l'occidente. L'Italia sembra particolarmente colpita dal fenomeno, con oltre 40.000 bambini che ogni anno, secondo l'OMS, nascono prima della trentasettesima settimana di gestazione.

Il sistema immunitario e il microbiota di questi bambini, soprattutto se nati con un cesareo e non allattati al seno, sono particolarmente squilibrati in senso allergico e infiammatorio. Nei programmi vaccinali, non ha alcun senso scientifico trattare questi bambini prematuri come se fossero nati a tempo. L'effetto probabile delle vaccinazioni potrebbe essere quello di alterare ulteriormente il sistema immunitario. Da qui la necessità di programmi ad hoc per questi bambini che dovrebbero essere seguiti e studiati personalmente da un pediatra competente sull'assetto del sistema immunitario infantile e sugli effetti dell'ambiente e dei farmaci in soggetti prematuri.

Ma pensiamo che, in linea generale, ogni bambino andrebbe studiato adeguatamente dal proprio pediatra prima di essere inviato a un programma vaccinale, che dovrebbe tenere conto delle sue peculiarità e della sua storia clinica e di vita.

La monografia di questo numero affronta nel dettaglio le principali questioni scientifiche, sanitarie e deontologiche connesse all'attuale politica vaccinale.

Immunobiologia vaccinale: antigeni, anticorpi e memoria immunitaria

Vaccine immunobiology: antigens, antibodies and immune memory

Mauro Bologna*

Ricevuto il 19 febbraio 2018, accettato il 5 marzo 2018

Il sistema immunitario difende efficacemente l'individuo da insidie microbiche numerose e variegata ed ha consentito l'evoluzione delle forme di vita più complesse, garantendo il successo biologico, la varietà delle forme di vita ed il mantenimento di un eccellente adattamento nell'ecosistema. Ogni forma di vita difende la sua unicità e lotta contro la contaminazione biologica: nell'uomo i sistemi di difesa immunologica toccano i massimi livelli di complessità e di efficacia. Le vaccinazioni sono una delle misure di prevenzione anti-infettiva più importanti tra quelle scoperte dalla ricerca bio-medica, ma devono essere effettuate con criterio e con tempestività, esclusivamente su soggetti immunocompetenti. Con ogni vaccinazione si estende la memoria immunologica dell'individuo vaccinato e si aumentano le sue capacità di difesa future. La condizione immunologica materno-fetale è tuttavia ancora in corso di studio e l'adozione di vaccinazioni multiple in epoche di vita troppo precoci del neonato non appare consigliabile ed è tuttora oggetto di intensa ricerca scientifica.

Parole chiave: Vaccini, Difese immunitarie, Memoria immunitaria, Immunità neonatale, Antigeni, Anticorpi.

The immune system effectively protects the subject from multiple microbial dangers and allowed the evolution of the most complex forms of life, ensuring the biological success, the variety of the various forms of life and the adaptation in different ecosystems. Each form of life defends its uniqueness and fights against biological contamination: in humans, the immunological defense systems reach the highest level of complexity and effectiveness. Vaccinations represent one of the most important prevention measures, among those discovered by biomedical research, but must be executed with expertise and timeliness and exclusively on immunocompetent subjects. Vaccines extend the immune memory of the individual and enhance the appropriate future defenses. The maternal-fetal immunological status is however still matter of research and the adoption of multiple vaccination procedures in early stages of the newborn remains questionable and matter of intense research still in progress.

Key words: Vaccines, Immunological defense, Immunological memory, Neonatal immunity, Antigens, Antibodies.

*Professore
Ordinario di
Patologia Generale,
Dipartimento di
Medicina Clinica,
Sanità Pubblica,
Scienze della vita
e dell'Ambiente,
Università degli
Studi dell'Aquila,
Ospedale di Coppito,
67100 L'Aquila,
Tel.: 0862/433527.
Mail:
mauro.bologna
@univaq.it

Non siamo soli nell'ecosistema: condividiamo la scena biologica del nostro ambiente di vita con milioni (miliardi) di altri esseri viventi (virus, batteri, piante, animali, ecc.) e la nostra affermazione (successo, sopravvivenza) nell'ambiente dipendono dalla capacità che abbiamo (come tutti gli altri esseri compresenti) di difenderci dagli attacchi, di respingere le forze di contaminazione e di avere una prole altrettanto sana e forte, nonché capace di difesa. Questi concetti fondamentali della biologia (convivenza, diversità, reciproca difesa e competizione per la sopravvivenza e la riproduzione) sono alla base dell'evoluzione, della complessità e della varietà degli esseri viventi.

Se non fosse emersa l'esigenza della difesa immunitaria, il pianeta sarebbe stato popolato unicamente di esseri elementari e probabilmente soltanto unicellulari, come alghe e batteri, dispersi in un brodo primordiale.

L'evoluzione invece ha permesso la comparsa e l'affermazione delle forme di vita cellulare aggregata (colonie, come le spugne - le più semplici) e poi di esseri viventi via via più complessi, prima nei mari e poi sulle terre emerse, che hanno dovuto affrontare il problema fondamentale di mantenere la loro identità di esseri pluricellulari organici e di escludere dalle proprie colonie o forme somatiche le cellule di altra origine, che avrebbero potuto contaminare (e turbare) il funzionamento della colonia e dell'essere complesso.

Già nelle spugne osserviamo segni di lotta per escludere cellule estranee (fagocitosi, come una lotta corpo a corpo evidente tra cellule di origini differenti) e la produzione di peptidi antimicrobici come le defensine (prevalentemente negli invertebrati). Molto interessante è proprio lo studio dell'evoluzione delle difese immunitarie (su cui esistono validissime ricerche ed ottimi manuali che le riassumono come, per esempio, Abbas *et al.*, 2015, *Immunologia cellulare e molecolare*, Milano: Edra; Murphy, 2014, *Immunobiologia di Janeway*, Milano: Piccin, ma anche la voce *Immune system - Mechanisms in evolution* nella Wikipedia inglese¹).

Dalle defensine prodotte dalle cellule degli animali inferiori agli anticorpi prodotti dalle cellule specializzate del sistema immunitario dei mammiferi la strada evolutiva è stata lunga, ma con enorme progresso in ambito di potenza, selettività (specificità) ed efficacia.

Il concetto forte che si ricava da questi studi di immunologia evolutiva è che in biologia è davvero fondamentale il principio dell'unicità dell'individuo, il quale per affermare e difendere se stesso attacca e rifiuta qualsiasi intrusione, persino quella (a fini terapeutici salvavita) di un trapianto d'organo da un organismo suo simile. Entro la stessa specie di mammifero, i sistemi di istocompatibilità (HLA nell'uomo, H-2 nel topo, ecc.) riconoscono ed attaccano cellule estranee e persino cellule di altri

1. https://en.wikipedia.org/wiki/Immune_system#Other_mechanisms_and_evolution, consultato il 25/02/2018.

individui della stessa specie (rigetto di trapianto omologo), con l'unica eccezione di quelli appartenenti ai gemelli identici (monocoriali).

Milioni di specie differenti di esseri viventi condividono l'ambiente di vita, si confrontano con la ricerca di cibo e con la riproduzione, in continua competizione e reciproco rapporto di parassitismo, in cui sopravvivono gli individui più resistenti, quelli meno esigenti e quelli più adatti alle condizioni mutevoli dell'ambiente.

L'equilibrio tra ospite e parassita si mantiene in virtù delle difese dell'ospite, che ha possibilità di combattere immunologicamente il parassita (fagocitosi, anticorpi neutralizzanti, ecc.), e le capacità aggressive del parassita (velocità di crescita, sopravvivenza ed invasività). Se prevalgono le difese avremo infezione senza malattia e potenziamento (con memoria) dell'immunità, viceversa avremo la malattia infettiva dell'ospite, anche con pericolo di vita.

In questo scenario della biologia evolutiva è di grande importanza il ruolo del sistema di difesa, o sistema immunitario, che si esprime (a vari livelli) con attività continue innate e specializzate (acquisite), potenziate dalla capacità di imparare dall'esperienza passata e di superare sempre meglio pericoli ricorrenti (memoria immunitaria).

Nei mammiferi, il sistema immunitario raggiunge i massimi livelli di efficacia e di specializzazione, con produzione di anticorpi specifici contro gli agenti estranei (antigeni) e con un'elevata cooperazione tra le sue varie componenti (cellulari ed umorali) aventi ruoli specializzati (linfociti, plasmacellule, cellule killer, linfocine molteplici, ecc.).

Gli antigeni sono strutture uniche che caratterizzano le superfici delle cellule e dei prodotti molecolari di tutti gli esseri viventi e gli anticorpi sono proteine specifiche, capaci di riconoscere gli antigeni, di attaccarli con alta reattività e selettività e di eliminarli rapidamente dall'organismo. La produzione di anticorpi è prerogativa soprattutto dei mammiferi e rappresenta uno dei meccanismi più evoluti e potenti dell'immunità specifica contro le malattie infettive (antigeni batterici e virali) (Bologna, 2014b; Ciafarone *et al.*, 2017a).

I vaccini: una breve storia

Dopo questa rapida sintesi sul ruolo dell'immunità, passiamo ora ad illustrare il concetto di vaccino, sviluppato teoricamente e messo in pratica dall'uomo, dopo aver osservato le risposte immuni di soggetti esposti a contagio infettivo, averne compreso l'importanza fondamentale per la protezione dei singoli ed avere quindi adottato i vaccini stessi come misure di prevenzione su individui non ancora contagiati.

L'era vaccinale si apre a fine '700 con l'osservazione di Edward Jenner sulla resistenza all'infezione vaiolosa riscontrata nelle mungitrici di latte bovino. Compito prevalentemente femminile, la mungitura esponeva le donne addette a contagiarsi con la malattia del vaiolo vaccino (pustole cutanee delle vacche infettate), la quale cosa rendeva le donne mungitrici più resistenti all'infezione da virus del vaiolo umano, con il risultato che la malattia umana non le colpiva mai in forme gravi. Jenner intuì questa interazione biologica ed incominciò ad usare materiale delle pustole del vaiolo vaccino per contagiare persone sane, che venivano così rese immuni nei confronti del vaiolo umano.

Per quale meccanismo ciò avvenisse non era comprensibile al tempo (non si conoscevano né i virus né i principi dell'immunologia) e sarebbe stato studiato e compreso soltanto molti anni più tardi, grazie alle conoscenze della virologia del '900. Ma la protezione era efficace: insomma il vaccino funzionava perché Jenner aveva intuito e riprodotto il meccanismo biologico corrispondente. A fine '700 era stata dunque individuata la prima strategia operativa di "vaccinazione" preventiva e protettiva, grazie all'osservazione ed al coraggio operativo di intervenire su soggetti sani.

La ricerca sulle malattie infettive proseguì nell'800 con la batteriologia di Koch e di Pasteur e quindi con la sierologia di Ehrlich e di Metchnikov, con cui pian piano si individuarono gli antigeni batterici e gli anticorpi che li combattevano specificamente (nei mammiferi), per giungere infine alla virologia dei primi decenni del '900. I virus (distinti dai batteri per dimensioni) erano germi microscopici "filtrabili" (ovvero più piccoli dei batteri, i quali potevano essere intrappolati da filtri sottili) e furono finalmente compresi soltanto dopo la metà del '900 con la definizione della struttura del DNA e dell'RNA, che costituisce il codice genetico infettante dei virus stessi, e con la messa a punto delle tecniche di coltura virale su embrione di pollo e su cellule di mammifero in vitro.

La disciplina dell'immunologia, emersa dalle conoscenze della fisiopatologia delle malattie infettive, dalla batteriologia, dalla sierologia e dalla virologia, prese corpo soltanto negli anni '60 del '900 ed è progressivamente cresciuta fino ad oggi con i tanti dettagli molecolari che conosciamo ed i tanti altri che sono tuttora oggetto di ricerca attiva e continua. Per una trattazione essenziale, si veda ad esempio il volume *Introduzione all'immunologia* (Actor, 2015) e per un'illustrazione delle interazioni fondamentali tra immunità e sistemi nervoso ed endocrino si veda l'importante volume di Bottaccioli (2008), *Il sistema immunitario: la bilancia della vita*.

La ricerca sui vaccini ha prodotto nel tempo metodi di immunizzazione

preventiva efficaci contro numerose malattie infettive: nella Tabella 1 sono elencate in ordine cronologico le vaccinazioni messe a punto e rese disponibili per la pratica medica e veterinaria. L'anno indicato riguarda il primo vaccino studiato e messo a punto: nel tempo, poi, sono stati prodotti vaccini migliorati per efficacia e composizione per ciascuna malattia, in relazione con i diversi agenti microbici e la purificazione dei rispettivi antigeni specifici.

Tabella 1: cronologia delle vaccinazioni, dal vaiolo del 1797 alla dengue del 2015

ANNO	Vaccino contro	Note – [scopritore] agente microbico oggi noto
1797	vaiolo	[Edward Jenner] virus del vaiolo vaccino, con protezione (cross reazione) anche nei confronti del virus del vaiolo umano
1879	colera	tossina colerica inattivata (batterio <i>Vibrio cholerae</i>)
1885	rabbia	[Louis Pasteur ed Emile Roux] virus della rabbia
1890	tetano	tossina tetanica (batterio <i>Clostridium tetani</i>)
1896	febbre tifoide	[Wright-Pfeiffer] batterio <i>Salmonella typhi</i>
1897	peste bubbonica	batterio <i>Yersinia pestis</i>
1921	tubercolosi	batterio <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
1923	difterite	tossina difterica (batterio <i>Corynebacterium diphtheriae</i>)
1926	pertosse	o tosse convulsa (batterio <i>Haemophilus pertussis</i>)
1932	febbre gialla	virus della febbre gialla
1937	Tifo	<i>Rickettsia prowazeki</i>
1941	encefalite da zecche	virus dell'encefalite da zecche (TBE)
1945	influenza	primi vaccini, poco efficaci (virus influenzali)
1952	poliomielite	vaccino iniettivo [Jonas Salk] virus polio uccisi

ANNO	Vaccino contro	Note – [scopritore] agente microbico oggi noto
1954	encefalite giapponese	virus dell'encefalite giapponese (JEV) da zanzare
1954	carbonchio	batterio <i>Bacillus anthracis</i>
1962	poliomielite	vaccino orale [Albert Sabin] virus polio vivi attenuati
1963	morbillo	virus del morbillo (vivo attenuato) (<i>measles</i>), in commercio dal 1964 circa
1967	orecchioni o parotite	virus degli orecchioni (<i>mumps</i>)
1970	rosolia	virus della rosolia (<i>rubella</i>)
1974	varicella	virus della varicella (<i>chickenpox</i>) attenuato
1977	polmonite	batterio <i>Streptococcus pneumoniae</i>
1978	meningite	batterio <i>Neisseria meningitidis</i>
1981	epatite B	[Robert Hilleman] virus dell'epatite B (HBV)
1985	meningite-polmonite	batterio <i>Haemophilus influenzae</i>
1989	febbre Q	batterio <i>Coxiella burnetii</i> (già <i>Rickettsia</i>)
1992	epatite A	virus dell'epatite A (HAV)
1998	malattia di Lyme	batterio <i>Borrelia</i> , trasmesso da zecche
1998	diarrea da rotavirus	rotavirus
2003	papillomavirus	virus del papilloma (HPV) ca. cervice uterina
2015	malaria	plasmodio malarico (primi risultati positivi)
2015	ebola	virus ebola (primi risultati positivi)
2015	dengue	virus dengue (primi risultati positivi)

L'efficacia salvavita dei vaccini è assolutamente fuori da ogni dubbio. Un gran numero di morti è stato evitato grazie alla pratica vaccinale a partire dall'anno della disponibilità dei singoli vaccini per le diverse malattie infettive in ambito medico, sia umano che veterinario. A titolo di esempio, si riporta nella Figura 1 il notevole calo dei casi di morbillo registrati in USA dopo l'avvento della vaccinazione ed ancor più dopo l'adozione della strategia terapeutica della seconda somministrazione (dose di richiamo, consigliata per il morbillo a partire dal 1999, che sfrutta la memoria immunologica dei vaccinati ed esalta il livello di protezione della popolazione contro il virus). Per una trattazione estesa in materia di epidemiologia infettivologica e di vaccinazioni, si veda Armstrong *et al.* (1999).

Nella Figura 1 è evidentissimo come l'adozione della vaccinazione anti-morbillo e della strategia della seconda dose di richiamo abbia enormemente ridotto il numero di casi della malattia.

Analoghe statistiche sono disponibili per la Gran Bretagna².

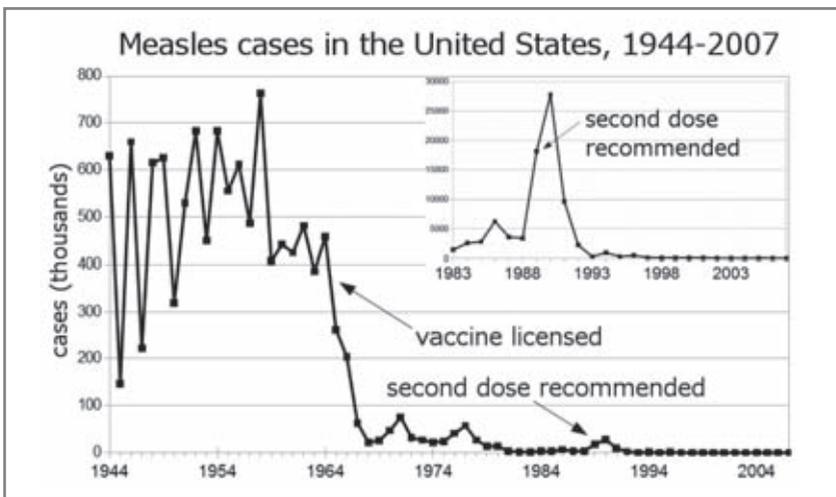


Figura 1: casi di morbillo registrati in USA negli anni indicati (Wikipedia, Timeline of Vaccines). Asse verticale: casi annuali registrati (in migliaia); asse orizzontale, anni dal 1944. Nel pannello in alto a destra è espansa la porzione dello stesso grafico relativa agli anni 1983-2003.

Malattie infettive antiche e moderne: considerazioni socio-sanitarie ed implicazioni in tema di bioterrorismo

Grazie ai vaccini alcune malattie che hanno rappresentato un flagello nel passato sono ormai quasi dimenticate. Una di esse, il vaiolo, è addirittura

2. Wikimedia. Measles cases in England and Wales, 1940-2007. Immagine disponibile al sito: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Measles_incidence_kEngland%26Wales_1940-2007.png#/media/File:Measles_incidence_England%26Wales_1940-2007.png, consultato il 25/02/2018.

estinta: nel 1980 l'Organizzazione Mondiale di Sanità (OMS/WHO) ha dichiarato il virus del vaiolo non più presente nella popolazione umana a livello mondiale. Anche il relativo vaccino non viene più usato né prodotto. Ma possiamo distruggere i campioni di virus del vaiolo esistenti nei laboratori di microbiologia nel mondo? La risposta è NO, perché la popolazione mondiale (non più vaccinata a partire dagli anni '80) col passare del tempo potrebbe essere sempre meno protetta e potrebbe essere danneggiata da una nuova eventuale diffusione del virus, se qualcuno lo introducesse magari intenzionalmente (bioterrorismo)³. Solo grazie ai campioni di virus conservati nei grandi laboratori internazionali (USA, Europa, Russia e probabilmente diversi altri laboratori nel mondo) si potrebbe riprendere la produzione di nuove dosi di vaccino. Lo stesso fenomeno si potrebbe verificare con altre malattie in via di estinzione e possibile oggetto di bioterrorismo (botulino, peste, poliovirus, carbonchio, ecc.) (Bologna, 2014a; Ciafarone *et al.*, 2017b).

3. Se può sembrare una preoccupazione eccessiva, vi invitiamo a riflettere, come molti altri (<http://www.sciencemag.org/news/2018/01/paper-showing-how-make-smallpox-cousin-just-got-published-critics-wonder-why>, consultato il 25/02/2018), su un articolo (Noyce *et al.*, 2018) apparso su *PLoS One* ad inizio gennaio secondo cui è stato ricreato artificialmente un virus del vaiolo capace di riprodursi e infettare cellule animali. Naturalmente, dobbiamo anche preoccuparci che nella popolazione l'immunità innata sia abbastanza forte ed attiva da resistere fino alla preparazione di un adeguato vaccino nei confronti della nuova minaccia.

L'influenza: un problema mondiale tuttora irrisolto

In tema di vaccinazioni, emerge per importanza la comune malattia che chiamiamo influenza. Una condizione davvero seria, talvolta letale, anche se spesso viene superata con disagio individuale lieve. Il suo nome deriva dalla sua natura a lungo inspiegabile (considerata fin dal Medio Evo come derivante *ab occulta coeli influentia*). È causata da una famiglia di virus altamente mutevoli (orthomyxovirus influenzali Tipo A, B e C ed anche virus parainflenzali) (per approfondimenti, Bologna e Lepidi, 2010).

La malattia influenzale è caratterizzata dalla sua alta contagiosità ed è responsabile di vaste epidemie, addirittura con milioni di morti in pochi anni su scala globale. La pandemia influenzale detta “spagnola” degli anni 1918-19, in particolare, fece milioni di morti, ben più di quelli pur numerosi dovuti alla Prima Guerra Mondiale; ricordiamo poi la pandemia detta “asiatica” del 1957 e la pandemia “aviaria” del 2006. Anche l'ultima stagione influenzale (2017-2018) ha avuto caratteri di elevata contagiosità e di ampia diffusione, anche se con letalità non particolarmente elevata: la statistica definitiva per l'Italia parla di oltre sette milioni di contagiati costretti a letto, con 112 decessi da settembre 2017 a febbraio 2018 (*Repubblica*, 16 febbraio 2018).

Va innanzi tutto osservato che l'influenza è una malattia sistemica, potenzialmente assai seria: i virus influenzali possono colpire qualsiasi cellula dell'organismo e possono ucciderne molte; i sintomi sono polisistemici (intestino, muscoli, articolazioni, polmoni, ecc.) ed il malessere risulta dunque profondo (se si interroga un malato, la risposta più probabile è: “mi fa male tutto”, assolutamente veritiera!). L'organo più delicato, in tale infezione,

è spesso il polmone, di prima linea per i germi aero-trasmessi. Il polmone dunque subisce ampia moria cellulare e può sviluppare facilmente forme di polmonite virale con rischio letale, soprattutto nei bambini più piccoli e negli anziani (categorie a maggior rischio).

I virus influenzali contagiano più ospiti diversi (uccelli migratori – soprattutto anatre –, maiali, cavalli, uomo, mammiferi marini, ecc.), hanno alta variabilità genetica ed ogni anno con le migrazioni delle anatre dall’artico (Siberia) verso le zone più calde (Sud-Est asiatico, Cina) portano nuovi ceppi nelle campagne asiatiche, dove è comune l’allevamento misto di anatre, galline e maiali, accuditi da uomini che ricevono per primi il contagio annuale dei nuovi ceppi; questi ultimi, ricombinandosi, presentano novità antigeniche ed infettivologiche in maniera costante, soprattutto in quelle aree geografiche.

Dai primi ammalati gravi di queste aree indocinesi vengono di regola isolati dai virologi i ceppi di virus influenzali responsabili della nuova malattia per quell’anno; i nomi dei nuovi ceppi isolati derivano dalle zone degli isolamenti stessi (ceppi cinesi, Hong-Kong, asiatici, ecc.). Sono proprio questi primi isolati che con alta probabilità infetteranno la popolazione umana a partire dalle aree neo-colpite, su scala mondiale: poi la malattia si diffonde nel globo (anche i virus prendono l’aereo, insieme con gli uomini che li portano). Ed è sulla base dei primi isolati diffusi nel nuovo anno che si preparano rapidamente, in tutto il mondo, i vaccini della nuova stagione. Ma talvolta i ceppi di maggior diffusione e di maggiore impatto non risultano i primi isolati, ma altre varianti che si sviluppano nel tempo, passando nelle diverse popolazioni.

I vaccini contro l’influenza non sono dunque mai protettivi con garanzia assoluta, perché vengono (inevitabilmente) preparati su base probabilistica, che è comunque la migliore possibile (finora). Una trattazione estesa del problema e delle strategie vaccinali anti-influenzali si può trovare nel volume *Pandemie* (Bologna e Lepidi, 2010). Recenti dati indicherebbero una responsabilità anche delle procedure produttive dei vaccini che si possono migliorare: sembra in effetti che la replicazione dei virus influenzali nelle uova di pollo possa talvolta indurre mutazioni nel virus stesso, che differirebbe dunque leggermente tra quello vaccinale e quello in circolazione contro cui si desidera indurre l’immunità (Cohen, 2017).

Alla luce dell’epidemiologia influenzale, le autorità sanitarie mondiali prevedono la comparsa, prima o poi negli anni a venire, di nuovi ceppi di virus influenzali caratterizzati da alta infettività ed alta mortalità per l’uomo, con la manifestazione di nuove epidemie su vasta scala (pandemie) analoghe o addirittura più gravi rispetto a quelle già osservate (“spagnola” ed “asiatica”, in particolare). Nel 2013, con il ceppo influenzale H7N9 (molto letale negli animali) si è giunti molto vicini ad una nuova pandemia umana,

ma fortunatamente non si è verificata la capacità del nuovo virus di passare efficacemente da uomo a uomo (Gao *et al.*, 2013).

Vaccinarsi contro l'influenza annuale è dunque utile? La risposta è assolutamente SÌ, perché ogni vaccinazione aggiunge esperienza immunologica all'individuo (con scarsissimo rischio ed a basso costo), sviluppa la produzione di anticorpi e questa rimane come annotazione utile nella memoria immunitaria dell'individuo. Per questo motivo l'adulto si ammala meno di frequente e con minor gravità rispetto ad un bambino con esperienza immunitaria limitata. Nell'anziano molte funzioni si riducono, aumenta la fragilità di vari organi e si riduce anche l'efficienza del sistema immunitario. Pertanto, la probabilità di ammalarsi di forme più severe si accresce proporzionalmente. Dunque i morti per influenza sono in genere bambini piccoli ed anziani debilitati. Negli anziani, in particolare, la vaccinazione annuale risulta particolarmente indicata.

Antigeni umani di istocompatibilità ed immunità materno-fetale

Ricollegandoci al concetto della istocompatibilità, ogni feto concepito da genitori inevitabilmente differenti (madre e padre, che non sono mai gemelli monooriali tra loro) porta ad una differenza antigenica tra madre e feto (che hanno fino al 50% di diversità per quanto riguarda gli antigeni di istocompatibilità espressi sulle loro cellule).

Ogni gravidanza dunque (ne conosciamo parecchi dettagli da studi sui mammiferi, topo e uomo soprattutto) per essere condotta a termine deve ottenere una relativa immunosoppressione (sia nella madre che nel feto) per evitare il verificarsi di un attacco immunitario crociato contro gli antigeni differenti dal "self" (sia materno che fetale). Ogni gravidanza è infatti un trapianto di tessuto eterologo al 50%, sia per la madre che per il feto.

Durante la gravidanza (che si svolge comunque normalmente, nonostante tutto, e si conclude felicemente nella maggior parte dei casi), passano inoltre al feto (soprattutto nel terzo trimestre) anticorpi materni protettivi contro molti degli antigeni infettivi che la madre ha prodotto nell'intero arco della sua vita fino a quel momento (infatti i neonati prematuri sono immunodeficitari e più soggetti a rischi infettivi molteplici). La produzione anticorpale propria del neonato incomincia attorno al terzo-sesto mese di vita (quando la copertura difensiva offerta dagli anticorpi materni si attenua).

La pratica vaccinale, dunque, non deve iniziare mai prima dell'acquisizione da parte del neonato di una sua piena competenza immunitaria, che si presume mediamente sviluppata in modo pieno attorno ad un anno di vita. Se sia opportuno o meno provvedere nel neonato in epoche molto precoci ad

una vaccinazione obbligatoria con numerosi antigeni contemporaneamente, rimane quindi, a nostro avviso, materia da studiare più approfonditamente, come sottolineato anche da recentissimi rapporti scientifici al riguardo (Mc Govern *et al.*, 2017).

Resta comunque il fatto che le vaccinazioni sono misure preventive di grande efficacia e di bassissimo rischio generale, purché eseguite su soggetti pienamente immunocompetenti.

Riferimenti bibliografici

- Actor J.** (2015). *Introduzione all'immunologia*. Milano: Pearson.
- Armstrong G.L., Conn L.A. and Pinner R.W.** (1999). Trends in infectious disease mortality in the United States during the 20th century. *JAMA*, 281(1): 61-66. DOI: 10.1001/jama.281.1.61
- Bologna M. e Lepidi A.** (2010). *Pandemie – virologia, patologia e prevenzione dell'influenza*. Torino: Bollati-Boringhieri.
- Bologna M.** (2014a). Biological Agents and Bioterrorism. In: Banoub J., editor, *Detection of Chemical, Biological and Nuclear Agents for the Prevention of Terrorism*. Doordrecht: Springer.
- Bologna M.** (2014b). Immunological Defence Mechanisms Against Biological Agents. In: Banoub J., editor, *Detection of Chemical, Biological and Nuclear Agents for the Prevention of Terrorism*. Doordrecht: Springer.
- Bottaccioli F.** (2008). *Il sistema immunitario: la bilancia della vita*. Milano: Tecniche Nuove.
- Ciafarone A., D'Amico A. and Bologna M.** (2017a). Vaccines, Immunorecognition of Biological Agents: an introduction to Immunology. In: Banoub J. and Caprioli R., editors, *Molecular Technologies for detection of chemical and Biological Agents*. Doordrecht: Springer.
- Ciafarone A., D'Amico A. and Bologna M.** (2017b). Vaccines, Sera and “New” Viruses: Ebola, Zika and Other Infectious Challenges for Human Health. In: Banoub J. and Caprioli R., editors, *Molecular Technologies for detection of chemical and Biological Agents*. Doordrecht: Springer.
- Cohen, J.** (2017): Why is the flu vaccine so mediocre? *Science*, 357: 1222-23.
- Gao R., Cao B., Hu Y., Feng Z., Wang D., Hu W., Chen J., Jie Z., Qiu H., Xu K., Xu X., Lu H., Zhu W., Gao Z., Xiang N., Shen Y., He Z., Gu Y., Zhang Z., Yang Y., Zhao X., Zhou L., Li X., Zou S., Zhang Y., Li X., Yang L., Guo J., Dong J., Li Q., Dong L., Zhu Y., Bai T., Wang S., Hao P., Yang W., Zhang Y., Han J., Yu H., Li D., Gao G.F., Wu G., Wang Y., Yuan Z. and Shu Y.** (2013). Human Infection with a Novel Avian-Origin Influenza A (H7N9) Virus. *New England Journal of Medicine*, 368(20): 1888-1897. DOI: 10.1056/NEJMoa1304459
- Mc Govern N., Shin A., Low G., Low D., Duan K., Yao L.J., Msallam R., Low I., Shadan N.B., Sumatoh H.R., Soon E., Lum J., Mok E., Hubert S., See P., Kunxiang E.H., Lee Y.H., Janela B., Choolani M., Mattar C.N.Z., Fan Y., Lim T.K.H., Chan D.K.H., Tan K.K., Tam J.K.C., Schuster C., Elbe-Bürger A., Wang X.N., Bigley V., Collin M., Haniffa M., Schlitzer A., Poidinger M., Albani S., Larbi A., Newell E.W., Chan J.K.Y. and Ginhoux F.** (2017). Human fetal dendritic cells promote prenatal T-cell immune suppression through arginase-2. *Nature*, 546(7660): 662-666. DOI: 10.1038/nature22795
- Noyce R.S., Lederman S. and Evans D.H.** (2018). Construction of an infectious horsepox virus vaccine from chemically synthesized DNA fragments. *PLoS One*, 13(1): e0188453. DOI: 10.1371/journal.pone.0188453

La complessità in immunologia, dalla molecola al gregge

Complexity in immunology, from molecule to herd

Paolo Bellavite*

*Medico chirurgo,
già Professore
Associato di
Patologia generale,
Dipartimento di
Medicina, Università
di Verona, Strada
Le Grazie 8, 37134
Verona. Mail:
paolo.bellavite
@univr.it

Ricevuto il 22 febbraio 2018, accettato il 12 marzo 2018

Per quanto la complessità del sistema immunitario sia fuori discussione, le applicazioni pratiche della vaccinologia sono spesso improntate a strategie semplicistiche e basate su un pensiero “lineare”. In questo lavoro sono evidenziati i meccanismi di base delle difese dalle infezioni, con un particolare approfondimento sui meccanismi molecolari di riconoscimento degli antigeni del virus dell’influenza. Identificando alcuni tipi di anticorpi contro l’emoagglutinina si è iniziato a comprendere anche le basi molecolari dell’autoimmunità verso tali antigeni. L’autoimmunità, in generale, può essere indotta dalle infezioni in particolari soggetti predisposti, ma può essere una rara conseguenza anche della vaccinazione, per l’interazione tra antigeni specifici, adiuvanti aspecifici, macrofagi e sistema immunitario. La complessità in vaccinologia deriva da molti fattori, legati all’intervento vaccinale vero e proprio (efficacia del vaccino, coperture, effetto gregge) oppure emergenti dallo stesso uso dei vaccini su larga scala (comparsa di ceppi resistenti, vaccinati portatori, spostamento dell’insorgenza di malattie ad età adulte, preoccupazioni per eventi avversi). Identificare i punti critici che ancora ostacolano un unanime giudizio sui vari vaccini è la premessa per promuovere un loro uso più efficace ed indirizzare la ricerca verso obiettivi utili a tal fine.

Parole chiave: Sistemi complessi, Difese biologiche, Influenza, Autoimmunità, Adiuvanti, Vaccinazioni.

Although the complexity of the immune system is out of the question, the practical applications of vaccinology are often based on simplistic strategies based on “linear” thinking. In this paper the basic mechanisms of infection defenses are highlighted, paying particular attention to the molecular mechanisms of influenza virus antigens recognition. By identifying some types of antibodies against hemagglutinin, the molecular basis of autoimmunity to these antigens has also begun to be understood. Autoimmunity, in general, can be induced by infections in particular predisposed subjects, but it can also be a rare consequence of vaccination, due to the interaction between specific antigens, nonspecific adjuvants, macrophages and immune system. The complexity in vaccinology derives

from many factors, related to the actual vaccination intervention (vaccine efficacy, coverage, herd effect) or emerging from the very use of large-scale vaccines (appearance of resistant strains, vaccinated people as carriers, shift of disease onset at adult age, concerns for adverse events). Identifying the critical points that still hinder a unanimous opinion on the various vaccines is the premise to promote their more effective use and to direct research towards objectives useful for this purpose.

Key words: *Complex systems, Biological defenses, Influenza, Autoimmunity, Adjuvants, Vaccinations.*

Introduzione

Quanto più si indagano le proprietà tipiche dei sistemi viventi, dei sistemi sociali e dell'ambiente naturale, tanto più vengono alla luce i molteplici, complessi e fini meccanismi di regolazione, fatto che rende ultimamente difficile prevedere il risultato di un intervento basato sulla modifica di uno o pochi componenti del sistema stesso. Il termine "complessità" è molto generico e non è facilmente definibile: con esso s'intende identificare quelle problematiche o quei fenomeni, emergenti in qualunque ambito scientifico, che si presentano come "non interamente riducibili", ossia non scomponibili in problemi o fenomeni più elementari: «Un sistema complesso ed adattativo è un insieme di agenti individuali liberi di agire in modi non totalmente predicibili e le cui modificazioni dinamiche sono così interconnesse che l'azione di un fattore cambia il contesto per gli altri fattori» (Plsek e Greenhalgh, 2001, p. 625, tr. nostra).

Nella visione della complessità si attribuisce particolare rilevanza alle interazioni all'interno di un sistema e con altri sistemi, non solo alle componenti individuali. Infatti, dalle interazioni emergono comportamenti nuovi, spesso imprevedibili e "non-lineari", nel senso che il risultato finale non dipende dall'intensità del cambiamento di un solo fattore. Il dualismo tra riduzionismo e complessità è evidente in ogni campo della medicina e non può essere risolto, né teoricamente, né sul piano pratico. Sia l'approfondimento delle conoscenze sul livello molecolare, sia il tentativo di costruire modelli più complessi ed onnicomprensivi hanno una loro importanza ed una loro utilità. In questo breve lavoro si cercherà di tratteggiare solo alcuni aspetti di tali problematiche, vale a dire quelli che toccano più da vicino il problema della resistenza alle malattie infettive e la vaccinologia.

Patologia generale delle malattie infettive

Il rischio di contrarre una malattia infettiva dipende da molti fattori genetici ed acquisiti, che potrebbero essere compendati nel “rapporto” tra la patogenicità del microbo e le resistenze individuali. La Figura 1 illustra i principali fattori determinanti tale rapporto. Per ragioni di brevità non è qui possibile descrivere in dettaglio ciascuna di tali variabili, ma è evidente che esse comprendono, per la parte che riguarda i microbi, sia la virulenza del microbo sia l’igiene e l’incidenza della malattia. La storia della medicina e l’epidemiologia moderna concordano nel dare importanza fondamentale all’igiene ambientale e alla potabilizzazione delle acque nella scomparsa della maggior parte delle malattie infettive e delle epidemie che hanno afflitto l’umanità nei secoli.

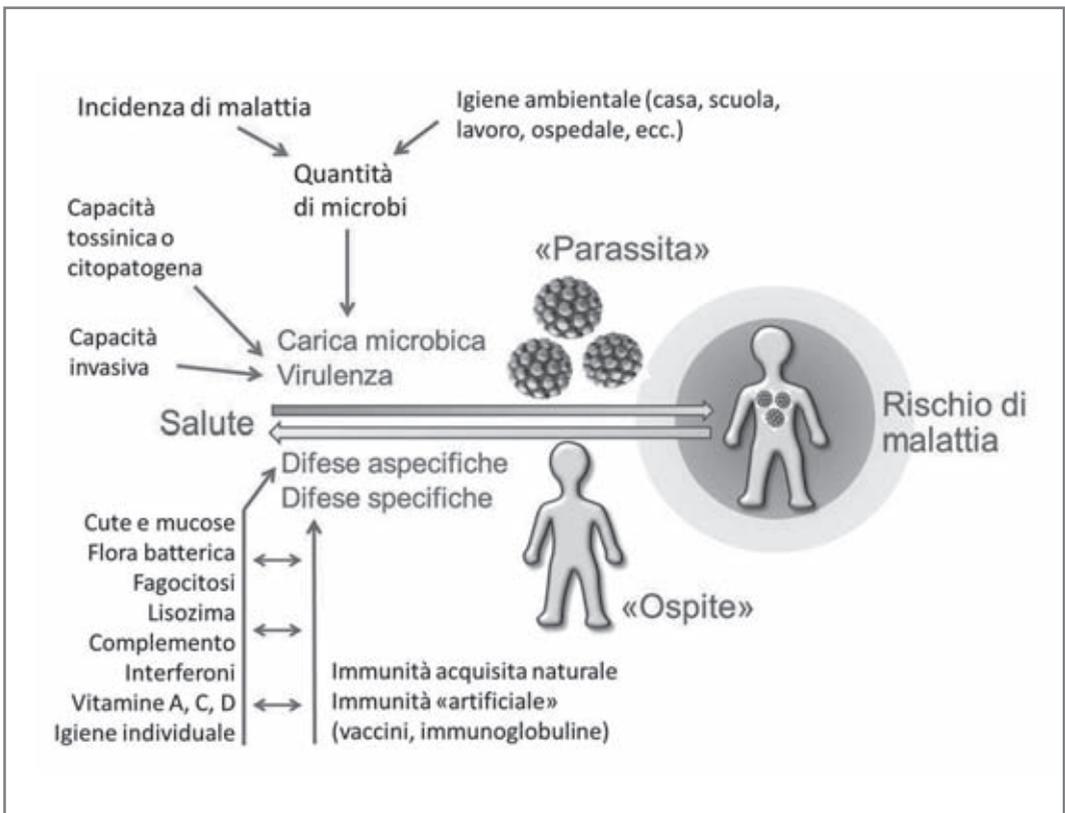


Figura 1: rappresentazione dei principali fattori determinanti il rischio di contrarre una malattia infettiva.

Per la parte dell'ospite, va sottolineata innanzitutto l'importanza delle componenti delle difese "aspecifiche" o "innate", le quali si oppongono all'aggressione microbica ben prima che insorga l'immunità vera e propria. Tra questi meccanismi biologici si trovano i protagonisti del processo infiammatorio, che è il primo sistema di difesa e di riparazione dei danni esogeni o endogeni. In altre parole, se è vero che il sistema immunitario specificamente si occupa della difesa verso tossine e virus come "seconda linea", è anche vero che gran parte del lavoro di protezione avviene prima che il microbo riesca a penetrare e diffondersi nell'organismo. Un altro aspetto delle difese biologiche che spesso viene trascurato in favore di una visione "centrata sugli anticorpi" riguarda le citochine e gli interferoni, proteine potentissime prodotte dal nostro organismo. Esse sono capaci di "incentivare" o "controllare" (secondo il tipo) lo sviluppo della risposta immunitaria ma anche di difendere le cellule dall'infezione virale in modo aspecifico, prima ancora che si sviluppino gli anticorpi. D'altra parte, i microbi hanno sviluppato dei sistemi per indebolire o neutralizzare tali difese: ad esempio la tossina della pertosse è un fattore di virulenza in quanto blocca i sistemi di trasduzione dei segnali cellulari, mentre le proteine P e V del morbillo, interagendo con STAT1 e Jak1, bloccano il segnale dei recettori degli interferoni di tipo 1 (Gerlier e Valentin, 2009).

Un altro aspetto di grande importanza, illustrato in Figura 1, è l'"interazione" tra i vari attori delle difese biologiche. È ben noto che l'immunità innata collabora con quella specifica (ad esempio mediante la presentazione degli antigeni, la produzione di citochine, la flora batterica saprofitica, il ruolo delle cellule NK) e viceversa l'immunità acquisita (anticorpi e linfociti specificamente attivati) potenzia quella innata (ad esempio mediante l'opsonizzazione dei batteri, la neutralizzazione delle tossine, la barriera sopra- e sotto-mucosale). Va segnalato inoltre il fatto che lo stato di nutrizione svolge un ruolo fondamentale nella salute e specificamente nelle difese biologiche, tanto che le campagne di vaccinazione nei Paesi a risorse limitate sono accompagnate da interventi quali la somministrazione di vitamina A, che aumenta la resistenza ai virus e l'efficacia del vaccino. Inoltre, diversi studi suggeriscono che anche la vitamina C (Nahas e Balla, 2011) e la vitamina D (Gois *et al.*, 2017) hanno un ruolo nella prevenzione o difesa contro le infezioni virali, le quali certamente sono accompagnate da stress ossidativo a livello cellulare (Camini *et al.*, 2017; Valyi-Nagy e Dermody, 2005).

Poiché gli organismi viventi si trovano perennemente sottoposti a stress ed aggressioni di vario tipo, lo sviluppo di processi infiammatori, più o meno evidenti, è inevitabile e può persino essere considerato

come un fatto positivo, in quanto contribuisce ad incrementare le difese naturali stesse. Vi sono manifestazioni del processo infiammatorio che si inquadrano con gran facilità come uno “scotto da pagare” al fine di raggiungere l’effetto dell’eliminazione degli agenti patogeni. Queste sono, ad esempio, gran parte delle sintomatologie che accompagnano le malattie infettive acute (febbre moderata, astenia, anoressia, dolore della parte colpita, esantemi). D’altra parte, vi sono fenomeni infiammatori francamente ingiustificati e, quindi, prevalentemente dannosi all’organismo, e questi sono, ad esempio, quelli legati all’autoimmunità, alle suppurazioni di tipo ascessuale, o a quei difetti dei sistemi inibitori dell’infiammazione (es.: angioedema ereditario), o al rigetto dei trapianti.

In mezzo, fra questi due estremi, si trova un’ampia serie di situazioni fisiopatologiche in cui l’infiammazione, pur iniziata a fini difensivi e/o riparativi, diviene per varie ragioni un meccanismo patogenetico che condiziona, anche pesantemente, l’evolvere della malattia stessa. In questi casi, i processi fisiopatologici innescati oscillano tra il dannoso e il difensivo in continuo disequilibrio. Il processo infiammatorio non riesce a raggiungere il suo scopo riparativo e viene coinvolto in un “disordine organizzativo” generale dell’organismo per cui il finalismo originario va perduto. Ciò avviene nelle principali malattie croniche che affliggono la popolazione dei paesi ricchi ed ha luogo spesso in modo subdolo, mediante piccoli passaggi che possono passare inosservati (Bellavite, 2009).

La risposta immunitaria specifica a una sollecitazione antigenica è un processo complesso per eccellenza, la cui regolazione coinvolge l’interazione di parecchi tipi cellulari tra cui linfociti B, T, macrofagi, senza dimenticare le mucose ma anche il sistema neuroendocrino. Le interazioni tra cellule e molecole da esse prodotte sono spesso del tipo a *feedback* o, meglio, a rete. Ad esempio: gli anticorpi prodotti sono a loro volta antigeni per altri anticorpi (gli anticorpi che riconoscono come antigene il sito combinatorio di altri anticorpi si chiamano anti-idiotipi), il tutto composto di una catena di reazioni che coinvolge un gran numero di cloni che formano il repertorio immunoglobulinico. È accertato che il *network* formato dall’interazione idiotipo-antidiotipo gioca un importante ruolo nella regolazione della risposta immune, potendo alternativamente assumere carattere soppressivo o stimolatorio e quindi divenendo fonte di oscillazioni. Un’altra fonte di variabilità e oscillazioni può essere data dalle cellule T, capaci di regolare altre cellule in grado, a loro volta, di amplificare la risposta immune.

Analizzando le dinamiche dell’andamento della produzione di un

certo anticorpo specifico e dell'anticorpo anti-anticorpo, si è visto che esse presentano sempre delle oscillazioni in cui si vedono le loro concentrazioni fluttuare con picchi ricorrenti. È interessante il fatto che simili oscillazioni siano molto irregolari (Andrighetto e Zoller, 1987; Bellavite *et al.*, 1995). Tale andamento irregolare potrebbe essere dovuto all'interazione fra più sistemi oscillanti ciascuno singolarmente e in modo antagonistico. Il fatto che le dinamiche del sistema immunitario siano finemente regolate e rispondano a meccanismi omeodinamici che generano oscillazioni potrebbe spiegare le diversità inter-individuali di risposta agli antigeni e persino stati di immunodeficienza transitoria dopo la malattia infettiva o dopo la vaccinazione.

Influenza

Per illustrare, con un esempio di una patologia comune, i problemi legati alla complessità delle malattie infettive ed alcune sfide che si pongono all'immunologia, si presenta qualche spunto sull'influenza, malattia respiratoria acuta che si trasmette per via aerea. Va precisato che, nella comune pratica clinica, si parla più correttamente di "sindromi simil-influenzali", perché esistono tanti tipi diversi di virus che provocano sintomi simili e, nella maggioranza dei casi considerati come influenza, mancano l'isolamento del virus e la conferma sierologica.

A seguito dell'infezione virale, scatta una serie di fenomeni biologici e patogenetici che rappresenta la reazione al danno cellulare causato dal virus. Sono queste reazioni, inizialmente finalizzate alla difesa e alla riparazione, che causano i sintomi e che possono anche causare notevoli complicazioni: a) attivazione di meccanismi aspecifici di infiammazione (istamina, chinine, complemento) con edema e difficoltà respiratorie per ostruzione bronchiale; b) attacco degli anticorpi e di linfociti T a virus e a cellule infettate da virus, le quali espongono proteine virali sulla loro superficie; c) formazione di un ampio fronte di focolai infiammatori linfomonocitari mucosi e sottomucosi con generazione di citochine proinfiammatorie (es.: IL-1, IL-6, TNF, ecc.) che si diffondono in sede locale e generale; d) violenta attivazione secondaria di fenomeni sistemici da parte delle citochine: febbre con brividi, mialgie, attivazione della sintesi di proteine della fase acuta nel fegato, alterazione delle proteine sieriche e della sedimentazione ematica, aumento del metabolismo basale, aumento di coagulazione e di fibrinolisi, attivazione del sistema adrenergico e cardiovascolare.

Almeno per le forme più gravi, si è visto che il quadro immunopato-

logico dipende da un'eccessiva induzione delle citochine infiammatorie e da una disregolazione dei loro segnali. Il fenomeno è stato denominato «tempesta di citochine» (*cytokine storm*) (Chan *et al.*, 2005; Wong e Yuen, 2006). Fra l'altro, un'eccessiva produzione di citochine induce anche l'apoptosi delle cellule della mucosa respiratoria, in paradossale sinergia con il virus stesso ed induce danni al sistema cardiovascolare. La complessità di un quadro acuto di questo genere è tale che, di fatto, gli interventi normalmente si limitano alla prescrizione del riposo a letto ed eventualmente al controllo di alcuni sintomi. Tutto ciò non fa che confermare la difficoltà di intervenire in una malattia apparentemente così semplice come eziologia ma così complessa come patogenesi.

La difesa dai virus e la guarigione dalla malattia dipendono in gran parte, ma non solo, dall'efficienza del sistema immunitario, vale a dire dalla produzione di anticorpi specificamente diretti contro il virus e particolarmente contro le sue proteine di superficie, che il virus stesso usa per intercettare i recettori delle cellule da parassitare (Figura 2). Quando il virus riesce ad entrare nella cellula, intervengono i sistemi di difesa basati sull'interferenza virale (qui solo menzionati in Figura 1).

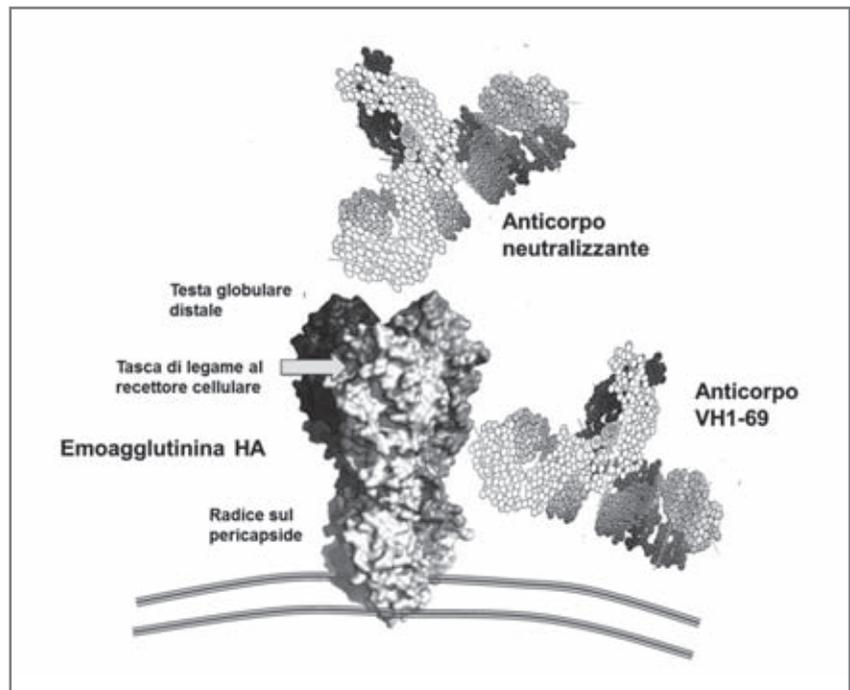


Figura 2: anticorpi anti-emoagglutinina (HA) del virus dell'influenza.

Gli anticorpi neutralizzanti diretti contro l'emoagglutinina (HA) sono necessari per proteggere dalla malattia, in quanto inibiscono il legame con le cellule epiteliali respiratorie. La testa globulare dell'HA contiene il dominio che lega il recettore cellulare (RBD) ed è l'obiettivo degli anticorpi con la più alta attività *in vivo*. In generale, questi anticorpi sono indotti facilmente dalla vaccinazione, ma purtroppo solo raramente mostrano attività di neutralizzazione incrociata contro varianti di deriva antigenica. Inoltre, il potenziale di reattività crociata di tali anticorpi è limitato dai contatti dei residui di HA ipervariabili all'esterno del RBD.

Gli esseri umani possono generare anticorpi anche contro lo “stelo” dell'HA influenzale, molti dei quali sono codificati dal gene della linea germinale VH1-69, che specifica gli aminoacidi che sembrano idealmente configurati per raggiungere una tasca idrofobica sullo stelo. Questo tipo di anticorpi sono diretti prevalentemente verso i domini conservati e non molto verso quelli nuovi, che in tal modo sfuggono al controllo anticorpale. Questo fenomeno è detto “peccato originale”, perché la formazione di anticorpi dipende dai precedenti contatti con il virus e quindi la ripetuta immunizzazione potrebbe favorire il virus che è mutato, anziché bloccarlo (Krause e Crowe Jr., 2014).

Un gruppo di ricerca del San Raffaele (Cappelletti *et al.*, 2015) ha dimostrato che gli anticorpi VH1-69 “neutralizzano” diversi virus, ma purtroppo questi anticorpi sono anche responsabili di reazioni autoimmuni originate dalle infezioni. Il meccanismo, ben noto agli specialisti, si basa essenzialmente sul fatto che lo stesso anticorpo che è stato formato per legarsi al virus “riconosce” una sostanza presente sulle cellule normali e sbaglia il bersaglio, dirigendosi verso componenti normali del nostro organismo e, di conseguenza, danneggiandole. Lo stesso lavoro riporta persino un caso ancora più preoccupante: ci sono degli anticorpi, stimolati dall'infezione virale, che mancano completamente di una capacità protettiva. Un esempio sono gli anticorpi detti VH4-34, che evidentemente sono diretti ad intercettare una sequenza virale che non è implicata nell'infezione. Purtroppo, tali anticorpi non sono solo inutili ma anche dannosi, perché hanno un ruolo patogenetico nelle malattie autoimmuni come il lupus eritematoso sistemico (Tipton *et al.*, 2015). Quest'ultimo lavoro dimostra che i malati di lupus eritematoso sistemico (LES) sono più propensi a sviluppare anticorpi “patogeni” VH4-34, visto che li si ritrova nel sangue di circa il 20% dei malati, ma è stato riportato che anche alcuni soggetti normali vaccinati con antiinfluenzale o antitetanica (da 1 a 10% dei casi) sviluppano tali anticorpi.

Autoimmunità e vaccini

Lo sviluppo di autoimmunità è una delle conseguenze più deleterie, in quanto croniche, delle infezioni in soggetti geneticamente predisposti. Il problema non riguarda solo le infezioni naturali ma anche i vaccini, perché la vaccinazione è fatta con antigeni comuni ai microbi “*wild-type*” e non vi è motivo per pensare che il fenomeno di reattività incrociata riguardi solo antigeni di componenti patogene. Ad esempio, uno degli anticorpi maggiormente stimolati dalla vaccinazione antiinfluenzale è proprio il VH1-69 (Krause e Crowe Jr., 2014). È stato riportato che i vaccini antiinfluenzali (anti-H1N1) aumentano il rischio di sviluppo di autoanticorpi in un sottogruppo di pazienti con malattie reumatiche e anche in adulti sani (Perdan-Pirkmajer *et al.*, 2012).

È noto che le risposte del sistema immunitario ai microbi o a loro componenti contenute nei vaccini si basano su tratti genetici comuni e su altri che sono tipici dei singoli individui. Ad esempio: è stato riportato che la risposta immune indotta dalla somministrazione del vaccino anti-influenzale, anche nei soggetti sani, è estremamente eterogenea (Cardinale *et al.*, 2012). Di conseguenza, sia per i tratti comuni, sia per quelli individuali, in una popolazione si determina certamente una diversità nelle risposte alle infezioni e ai vaccini, tale per cui ci sono degli individui che sviluppano risposte anticorpali deboli e altri molto forti. I primi risulteranno più suscettibili all’infezione, mentre i secondi risulteranno più protetti. Tuttavia, questa superiore “protezione” si paga perché la “sovraespressione” della risposta anticorpale a specifici antigeni in alcuni casi è correlata con una maggiore probabilità di sviluppare patologie autoimmuni.

Le componenti specifiche possono innescare un’immunità contro gli antigeni microbici, ma anche un’auto-immunità nel caso esista un mimetismo molecolare (somiglianza) tra sequenze proteiche dell’antigene e sequenze proteiche di componenti dell’organismo o recettori HLA (Cruz-Tapias *et al.*, 2012; De Martino *et al.*, 2013; Israeli *et al.*, 2012; Rinaldi *et al.*, 2014). Come spesso succede in medicina, il confine tra risposta “adattativa” e risposta “patologica” è molto sottile e dipende da una molteplicità di fattori.

Il LES è una malattia dovuta a una complessità di fattori (genetici, ormonali e ambientali) caratterizzata dalla presenza di autoanticorpi. È noto che il LES è una delle malattie autoimmuni in cui è stata dimostrata un’associazione con la vaccinazione statisticamente significativa, mediante una meta-analisi di 12 pubblicazioni (rischio relativo nei vaccinati rispetto ai non vaccinati = 1.5) (Wang *et al.*, 2017). Va precisato che in

quest'ultimo lavoro si sono considerate assieme tutte le varie vaccinazioni, mentre l'analisi dei singoli vaccini è più debole a causa della scarsa numerosità di lavori specifici. Certo, si tratta di percentuali basse (per fortuna) ma, visto che la profilassi vaccinale è somministrata a milioni di persone, il problema non può essere considerato indifferente. Le reazioni autoimmuni ai vaccini per fortuna sono rare, ma certamente possibili (Perricone *et al.*, 2014; Soriano *et al.*, 2015; Toussirot e Bereau, 2015; Wang *et al.*, 2017).

L'induzione di autoimmunità è uno dei rischi emergenti evidenziati dalla "adversomica", la scienza che studia le reazioni negative alle vaccinazioni (Poland *et al.* 2009; Poland *et al.* 2013; Whitaker *et al.* 2015).

Queste considerazioni valgono in procedure di vaccinazione ancor più che nelle malattie naturali, perché i vaccini utilizzano adiuvanti proprio per rompere i meccanismi di auto-tolleranza di protezione. I dati consentono di sostenere la possibilità di cross-reazioni tra antigeni virali e proteine umane che potrebbero essere implicate nella patogenesi di malattie neuropsichiatriche, cardiovascolari e metaboliche quali sclerosi multipla, sclerosi laterale amiotrofica, diabete e morte improvvisa. Ovviamente, maggiore è l'estensione della sequenza condivisa fra microbo e uomo, maggiore sarà il rischio di subire danni autoimmuni e sequele patologiche. Il risvolto positivo di queste ricerche è che sarebbe possibile concepire la produzione di vaccini basati solo su sequenze uniche dei patogeni, cosa che potrebbe vanificare i potenziali rischi di cross-reattività presenti nelle attuali formulazioni vaccinali (Kanduc e Shoenfeld, 2016).

Ma non si deve pensare solo al sistema immunitario: certamente le risposte alle infezioni e ai vaccini – positive o negative – dipendono anche dal sistema nervoso e da quello endocrino (Bellavite, 2009; Bottaccioli, 2003). È stato riportato recentemente che parecchi casi di malattie autoimmuni indotte da HPV sono dovuti probabilmente ad una disfunzione neuroendocrina (Jara *et al.*, 2017). Ormoni come gli estrogeni, l'ormone della crescita, la prolattina, gli ormoni tiroidei e l'insulina stimolano la risposta immunitaria. Al contrario, il cortisolo, l'ormone che rilascia la corticotropina, l'ormone adrenocorticotropico, gli androgeni e il progesterone diminuiscono le risposte immunitarie innate e adattative.

Anche in questo caso è stato suggerito un ruolo dello stress, e in particolare quello del periodo neonatale (Avitsur *et al.*, 2006; Kinsey *et al.*, 2007): quando i topi sono separati dalla madre nel periodo neonatale, hanno per il resto della vita un sistema immunitario mal regolato tale per cui sono maggiormente suscettibili all'infezione causata dal virus dell'influenza, hanno maggiore produzione di citochine pro-infiammatorie e hanno anche maggiori punteggi di ansietà nei test comportamentali.

Adjuvanti

Escluso quelli a virus attenuati, normalmente i vaccini contengono degli adiuvanti per aumentare l'efficacia dell'immunizzazione. Tali sostanze possono aumentare la reazione infiammatoria in modo aspecifico, soprattutto tramite l'azione delle cellule del sistema dei fagociti mononucleati. Infatti gli adiuvanti possono essere trasportati in varie sedi del corpo dalle cellule macrofaghe: le componenti endogene delle reazioni infiammatorie (particolarmente le citochine) si diffondono nell'organismo e possono stimolare, oltre alla reazione immunitaria specifica desiderata, anche altri processi reattivi preesistenti innescati da qualsiasi altro fattore patogeno acuto o cronico. È plausibile che le varie componenti di origine batterico (incluse le endotossine), gli antigeni e le citochine interagiscano in modo sinergico creando le condizioni per l'incremento delle risposte infiammatorie locali (iperemia, edema, granulomi) o sistemiche (febbre, emostasi).

Gli adiuvanti "classici" come quello di Freund, ma anche l'alluminio, sono in grado di indurre reazioni autoimmuni nei topi "proni" a sviluppare il LES (Favoino *et al.*, 2014). Sempre su modelli animali, si è visto che il vaccino per HBV aumenta gli anticorpi anti-nucleo in topi femmina geneticamente suscettibili a Lupus (Ravel *et al.*, 2004), che il vaccino anti-HBV induce una malattia simile al LES (Agmon-Levin *et al.*, 2014) e che un adiuvante a base di alluminio induce una malattia simile alla sindrome di Sjogren nel topo (Bagavant *et al.*, 2014; Ruiz *et al.*, 2016). L'alluminio in forma nanoparticolata è uno degli adiuvanti più comunemente usati nei vaccini ed alcuni autori lo considerano potenzialmente coinvolto nelle reazioni autoimmuni (Toussiro e Bereau, 2015) o in reazioni anafilattiche IgE-mediate (Terhune e Deth, 2013). Per evitare questo problema, è stato suggerito di sostituire l'alluminio con nanoparticelle di fosfato di calcio, più tollerato essendo componente dello stesso organismo, o di utilizzare antigeni polimerizzati che non richiedano adiuvanti (Lin *et al.*, 2017; Relyveld *et al.*, 1998).

Indipendentemente dal problema delle reazioni al vaccino, nel nostro laboratorio abbiamo studiato la risposta degli astrociti (cellule che danno struttura e regolazione al sistema nervoso) alle endotossine (lipopolisaccaridi, LPS), componenti generiche, ubiquitarie e aspecifiche dei batteri gram negativi. Sostanze lipopeptidiche hanno anche attività di adiuvanti (Kleine *et al.*, 1994). Come illustrato in Figura 3, in un preciso modello cellulare da noi utilizzato tali sostanze sono "inerti" se vengono a contatto con cellule che si trovano in uno stato basale

o di riposo, ma se contemporaneamente è presente l'IFN- γ , che è il principale prodotto dei linfociti T attivati, ecco che le stesse cellule rispondono con una fortissima produzione di ossido nitrico. Quest'ultimo, a sua volta, è considerato una sostanza che, se presente in alte concentrazioni, può avere conseguenze di tossicità sulle cellule del sistema nervoso centrale (Chang *et al.*, 2013; Quintas *et al.*, 2014). Per questi motivi la presenza in circolo o nei tessuti di sostanze lipopolisaccaridiche o di adiuvanti potrebbe attivare o riattivare focolai dove per altre ragioni siano presenti interferoni o altre citochine capaci di dare risposte infiammatorie sinergiche.

In questo contesto, un ulteriore grado di complessità deriva dal ruolo del microbioma intestinale (Rea *et al.*, 2016). C'è un crescente interesse sulla relazione tra la diversità dei microrganismi che abitano il nostro intestino (microbiota gastrointestinale umano) e la salute, compresa la salute del cervello e i disturbi del sistema nervoso centrale. L'asse microbiota-intestino-cervello è un sistema dinamico di tessuti e organi tra cui il cervello, le ghiandole endocrine, le cellule immunitarie, l'intestino e il microbiota gastrointestinale, che comunicano in modo complesso e multidirezionale per mantenere l'omeostasi. I cambiamenti in questo ambiente possono portare ad un ampio spettro di effetti fisiologici e comportamentali tra cui l'attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA) e l'attività alterata dei sistemi di neurotrasmettitori e della funzione immunitaria. Mentre una risposta fisiologica appropriata e coordinata, come una risposta immunitaria o di stress sono necessarie per la sopravvivenza, una risposta disfunzionale può essere dannosa e generare un certo numero di disturbi neurologici. Il passaggio di LPS dall'intestino alla linfa o al sangue, a causa di un aumento di permeabilità della barriera intestinale, può certamente complicare l'andamento di processi infiammatori acuti e cronici, eventualmente dovuti ad altri meccanismi eziopatogenetici.

Lo stress ossidativo è uno dei fattori predisponenti nei disturbi neurologici degli adulti e nei disturbi del cervello dello sviluppo (Caksen *et al.*, 2014; Hayashi, 2009); agenti antiossidanti potrebbero rivelarsi utili per il trattamento di pazienti con tali disturbi. Secondo un recente lavoro (Saeedan *et al.*, 2018) sul ratto, i cuccioli trattati con vaccino contro morbillo-parotite-rosolia (MMR), oppure contro difterite-pertosse (DPT), oppure con lipopolisaccaride (LPS) hanno mostrato un'alterazione significativa nei cambiamenti comportamentali con comportamenti simil-autistici e aumento dei marcatori ossidativi e infiammatori. Il paracetamolo però non solo non era in grado di prevenire ma addirittura aumentava tali sintomi.

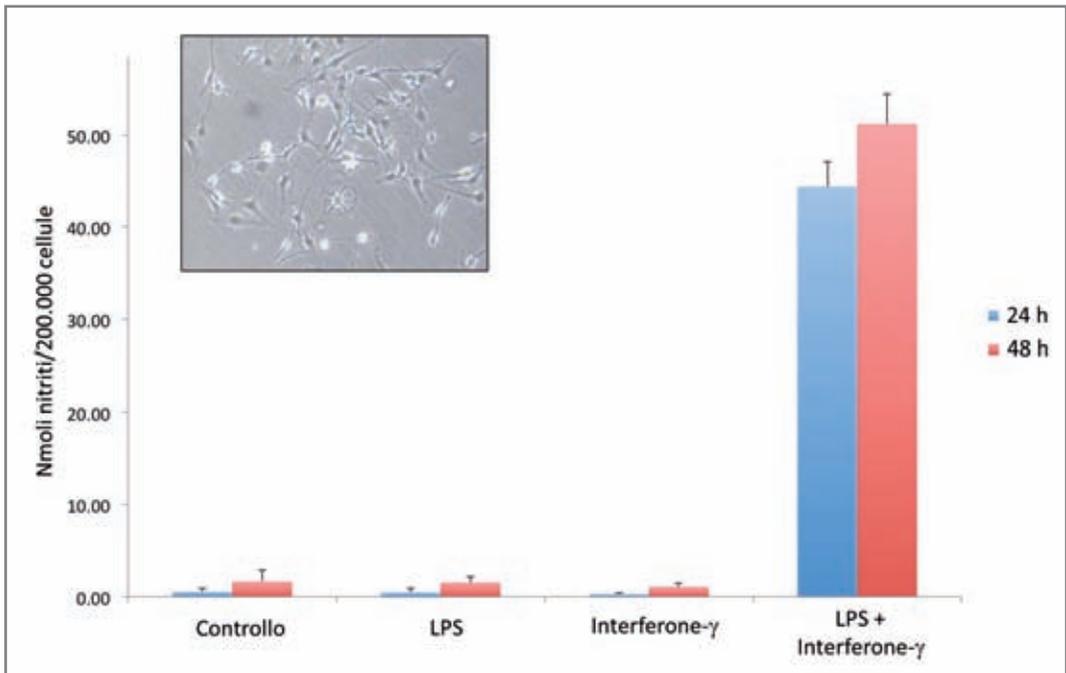


Figura 3: produzione di ossido nitrico da parte di cellule astrogliali umane in coltura, in presenza o assenza di endotossine batteriche (lipopolisaccaride, LPS) e Interferone- γ . 2×10^5 cellule di astroglioma di ratto (C6) al 2° passaggio sono state seminate in piastra da 24 in DMEM F12 10% FBS 100u/ml penicillina 100ug/ml di streptomycina. Dopo 24 ore le cellule sono state incubate in terreno completo al FBS al 2%. Dopo altre 24 ore le cellule sono state trattate con IFN- γ 100ng/ml o LPS 1 μ g/ml o IFN- γ 100ng/ml + LPS 1 μ g/ml. La concentrazione di nitriti nel terreno di coltura è stata valutata dopo 24 e 48 ore di trattamento usando il metodo Griess. Brevemente, 50 μ l di surnatante sono stati aliquotati in piastra da 96well e uniti a 25 μ l di sulfanilamide 1% in 5% acido fosforico e a 25 μ l di naphthylendiamine dihydrochloride 0,1% in acqua. La piastra è stata incubata 10 minuti al buio a temperatura ambiente. La concentrazione di nitriti è stata quantificata nei campioni da un sistema automatico di lettore di micropiastre (Victor 3 Perkin Elmer) a 550 nm attraverso taratura con una curva standard di sodio nitrito (NaNO₂). Nell'inserto: fotografia al microscopio ottico (100X) delle cellule in coltura. Si ringrazia la dott.ssa Clara Bonafini (Università di Verona) per la figura.

La complessità in vaccinologia

Sebbene le vaccinazioni abbiano costituito e costituiscano, in generale, un presidio indispensabile di profilassi, il loro uso su larga scala

ha fatto emergere dei problemi complessi, che qui sono sinteticamente presentati, utilizzando una grafica in cui i vari aspetti critici sono rappresentati come connessi tra loro (Figura 4). Non vi è lo spazio per una trattazione di ogni singolo vaccino, in cui ciascuno dei fattori in gioco può avere diversa importanza, per cui ci limitiamo ad alcune considerazioni generali ed a qualche esempio significativo.

Le coperture vaccinali sono usualmente considerate come il fattore-chiave dell'efficacia della vaccinazione come mezzo di prevenzione delle malattie infettive: quanto più alta è la copertura vaccinale, tanto più bassi sono l'incidenza della malattia ed il rischio di verificarsi di episodi epidemici. Tale idea è da vedersi come un principio generale, ma non come una proporzionalità diretta che vale in qualsiasi caso. È ovvio che se le coperture sono inferiori alla soglia critica dell'effetto gregge, il rischio di epidemia non è scongiurato: le persone vaccinate sono protette, ma il microbo continua a circolare nella massa della popolazione suscettibile. D'altra parte, l'obiettivo di portare a zero l'incidenza ed il rischio di epidemia ("eradicare" la malattia) mediante una copertura altissima e prossima al 100% potrebbe non essere raggiungibile, per la presenza di altri fattori ostacolanti.

Il principale problema, a questo proposito, è dato dall'efficacia del vaccino. Se tale efficacia non è ottimale si possono avere conseguenze negative: comparsa di resistenze microbiche, spostamento dell'età di comparsa della malattia da età infantili verso l'età adulta (in cui di solito le malattie esantematiche sono più gravi), trasporto del microbo da parte anche di soggetti vaccinati che hanno la malattia in forme meno evidenti, aumento del dubbio vaccinale ("*vaccine hesitancy*"). Quest'ultimo ad esempio è il caso della vaccinazione anti-influenzale che ha una bassa efficacia ed è questo il motivo per cui circa la metà della popolazione non ricorre a tale profilassi pur essendo la malattia molto frequente e piuttosto seria.

La presenza di variabili difficilmente controllabili e tra loro intrecciate, rende difficile prevedere l'esito di un intervento basato su un singolo fattore, come sarebbe quello teso ad aumentare "a tutti i costi" la copertura vaccinale. Come è ben esemplificato dall'andamento del morbillo negli ultimi 20 anni in Italia, le epidemie si verificano spesso in cicli apparentemente irregolari, non completamente imprevedibili, per cui sono stati applicati modelli complessi che tengono conto anche della sensibilità a piccole perturbazioni (Bolker e Grenfell, 1993; Philippe e Mansi, 1998; Rhodes e Anderson, 1996). La teoria suggerisce che questi cicli possono essere interrotti da ampie fluttuazioni stagionali di ampiezza nei tassi di trasmissione, con conseguente caos deterministico, su cui

intervengono indubbiamente dei disturbi “stocastici” totalmente imprevedibili, come piccole differenze climatiche (Dalziel *et al.*, 2016; Trottier *et al.*, 2006; Yang *et al.*, 2014) e differenze nella struttura socio-demografica della popolazione (Ferrari *et al.*, 2006; Trottier e Philippe, 2005).

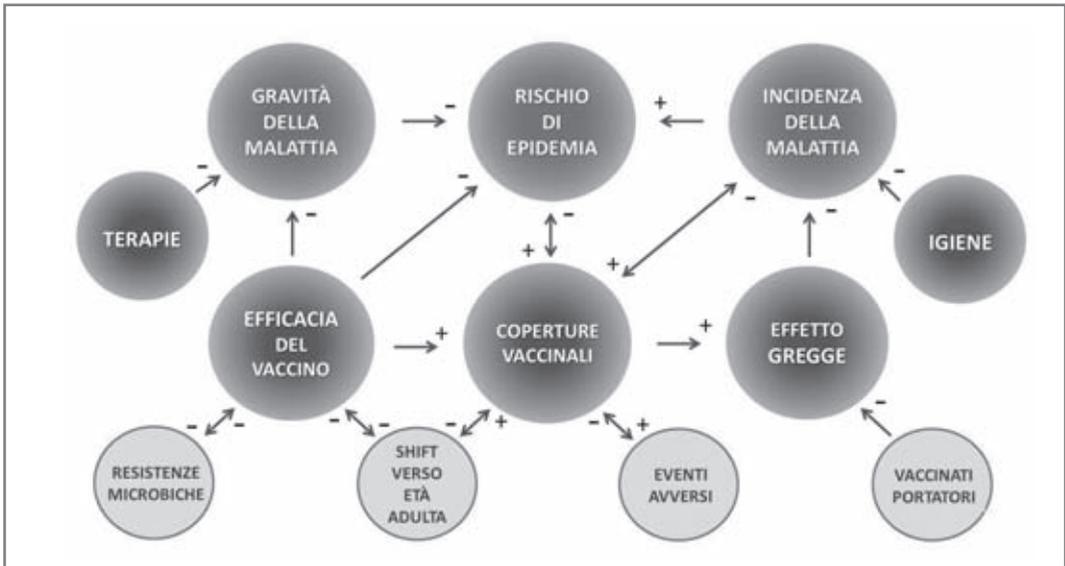


Figura 4: fattori coinvolti nei risultati delle vaccinazioni (in generale) e loro interazioni. Cerchi rossi: fattori della malattia; cerchi verdi: fattori della protezione; cerchi gialli: fattori problematici. Le frecce indicano le prevalenti direzioni degli effetti. (-): effetti in diminuzione o inibizione; (+): effetti in aumento o stimolazione.

Inoltre, sussiste incertezza sul valore di soglia critica per l’immunità di gregge, che varia in base all’agente patogeno (Fine, 1993). I valori di “coperture vaccinali critiche” che erano stati indicati in una pubblicazione dell’Istituto Superiore di Sanità¹ sono: morbillo 95%, polio 80-86%, parotite 75-86%, difterite 85%, rosolia 83-85%, vaiolo 80-85%, Hib 70%. È tuttavia chiaro che i valori dell’immunità di gregge diffusi e usati finora sono tratti da studi sulle malattie naturali, mentre non esistono valori attendibili calcolati sull’effetto reale della maggior parte dei vaccini. La differenza è notevole, perché l’immunità conseguita dalla malattia naturale è spesso permanente, o quasi, per tutta la vita, mentre quella conseguita col vaccino può non esserlo per il fenomeno della “waning immunity”, che è particolarmente importante per alcuni vaccini come quelli della pertosse e della parotite.

La difficoltà di determinare la soglia critica in modo preciso, deriva

1. Salmaso S. I vaccini come strumento di prevenzione. Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute Istituto Superiore di Sanità. Testo disponibile al sito: <http://serviziweb.unimol.it/serviziweb.unimol.it/unimol/eventi/salmaso.pdf>, consultato il 27/02/2018.

dal fatto che essa dipende da una complessa serie di fattori: la copertura, l'efficacia del vaccino, l'incidenza della malattia, l'omogeneità della popolazione, la patogenicità e virulenza del ceppo di microrganismo, i serbatoi naturali. Questi parametri non sono facili da determinare e possono variare geograficamente, oltre che cronologicamente. Un recente lavoro di autori italiani ha evidenziato come la caratterizzazione epidemiologica del morbillo sia ancora insufficiente e che servono strategie diverse dalle attuali nei Paesi ad alto reddito e bassa natalità (Trentini *et al.*, 2017). Viene sostenuto che quasi la metà della riduzione di incidenza del morbillo negli ultimi decenni è stata dovuta alla riduzione della natalità, mentre le strategie vaccinali seguite finora hanno portato a forti variazioni epidemiologiche con comparsa della maggior parte dei casi tra giovani e adulti. Gli autori suggeriscono che la vaccinazione dei soli bambini in età scolare non è certo sufficiente all'eliminazione della malattia.

Un altro problema che ostacola la vaccinazione, aumentando il dubbio vaccinale, è l'incidenza di eventi avversi, percepito dalla popolazione come un rischio incombente, vago e incontrollabile per tanti motivi, più o meno giustificati. A ben vedere, dal punto di vista del genitore che deve decidere se vaccinare o meno il figlio o la figlia, la decisione finale dipende non da tutti i fattori elencati in Figura 4 (che sono di competenza degli specialisti e delle autorità sanitarie), ma solo da tre di essi: a) gravità della malattia, b) incidenza, quindi probabilità di contrarla realmente e c) rischio degli effetti avversi. Proprio per questo, risulta di grande importanza la conoscenza dell'incidenza delle malattie, dei rischi di epidemia e dell'incidenza degli effetti avversi. Quanto più precisa e documentata è la conoscenza di tali fattori, tanto più corretta e consapevole sarà la scelta vaccinale da parte del genitore. Un grosso problema, da tale prospettiva, sta nel fatto che i sistemi di farmacovigilanza sono alquanto inefficienti, con grosse disparità tra le diverse regioni.

Se da una parte è ovvio che un maggior numero di vaccinati contribuisca ad una più rapida diminuzione di casi, dall'altra stanno emergendo dei dubbi sul fatto che la vaccinazione di un'intera popolazione, limitandosi alla fascia pediatrica e con vaccini "imperfetti" (nel senso che non danno un'immunità duratura), comporti delle conseguenze indesiderate:

- › nel caso di immunità di minore durata della naturale, problema emerso con i vaccini per la pertosse, la meningite, l'influenza e la parotite (Gu *et al.*, 2017; Vygen *et al.*, 2016) e in parte anche per il morbillo (He *et al.*, 2013; Ovsyannikova *et al.*, 2017; Viana *et al.*, 2010), ci si attende un aumento dei casi di persone protette nell'infanzia ma esposte al contagio in età adulta e quindi maggiormente suscettibili di complicanze. Ciò è stato dimostrato recentemente anche per la varicella (Donzelli e Demicheli, 2018);

- › alcuni studi dimostrano che l'immunità transplacentare, assieme a quella conferita dagli anticorpi IgA presenti nel colostro e nel latte materno, diminuisce più velocemente nei figli di madri vaccinate per morbillo rispetto a quelle che hanno contratto naturalmente l'infezione (Szenborn *et al.*, 2003). Quindi quelle madri, vaccinate in età infantile, potrebbero avere pochi anticorpi da passare ai propri figli e potrebbero di conseguenza non essere in grado di garantire loro una protezione efficace. Il modo più sicuro e provato, per le madri, di salvaguardare i loro figli che rischierebbero di morire per il morbillo, sarebbe l'aver contratto naturalmente il morbillo;
- › si registra la comparsa di ceppi resistenti al vaccino, un problema ben noto nell'influenza (deriva antigenica) ma che sta verificandosi anche con la pertosse e pneumococco (Barnett *et al.*, 2015; Croucher *et al.*, 2014). Il reale impatto di questa evoluzione sull'efficacia dei vaccini antipertossici acellulari dovrebbe essere valutato attraverso la sorveglianza standardizzata e l'isolamento di *B. pertussis* e *B. parapertussis* in tutto il mondo (Hegerle e Guiso, 2014). Infatti, l'aumento della frequenza dell'isolamento dei ceppi di PRN-negativi è stato correlato al periodo di vaccinazione di routine con vaccini acellulari (Polak e Lutynska, 2017);
- › per alcuni vaccini è documentata la presenza di soggetti portatori del germe, che la vaccinazione non ha eliminato, i quali quindi sono potenzialmente fonte di contagio. Vari studi sperimentali e clinici hanno dimostrato che i vaccini acellulari per la pertosse (quelli attualmente in uso) non prevengono la colonizzazione delle vie aeree né la trasmissione della malattia (Bolotin *et al.*, 2015; Warfel e Edwards, 2015). Dunque i vaccinati possono essere asintomatici e al tempo stesso portatori, cosa che non solo vanifica ogni possibilità di effetto gregge, ma potrebbe addirittura facilitare i contagi (Kilgore *et al.*, 2016). Anche per il morbillo è stato riportato il caso di che hanno presentato la malattia paucisintomatica (addirittura senza le manifestazioni cutanee) (Hickman *et al.*, 2011), cosa preoccupante perché in tali casi la diagnosi sarebbe più difficile e la diffusione del virus nella popolazione più probabile;
- › uno dei motivi dell'insufficienza di alte percentuali di copertura nel bloccare totalmente l'infezione del morbillo è il fatto che il valore della soglia critica di gregge, stimato inizialmente, si riferiva alla popolazione di soggetti di età pediatrica, praticamente gli unici colpiti in era pre-vaccinale, e alla previsione di un'immunità permanente come quella naturale.

Essendo colpiti i bambini, si prevedeva che vaccinando tutti i bambini la malattia si sarebbe estinta. Tale previsione a distanza di 30 anni si è rivelata infondata, non solo in Italia ma in tutti i Paesi del mondo. La letteratura sul *reproductive number* (il numero di casi in una popolazione suscettibile che sono stati contagiati da una singola persona infetta) è infatti vasta e contempla modelli più complessi che caratterizzano i diversi gruppi sociali (Ball *et al.* 2016; Goldstein *et al.*, 2009), come le comunità di famiglie e tengono conto dei vaccini di diversa efficacia. Tali modelli consentono di stimare che nell'ipotetica scelta tra aumentare l'efficacia del vaccino o i livelli di copertura, la preferenza dovrebbe andare all'aumento di efficacia.

Chiaramente, i problemi legati all'efficacia degli interventi vaccinali sono diversi se osservati con l'ottica delle autorità sanitarie, che sono giustamente preoccupate delle coperture e dell'effetto gregge, rispetto all'ottica del comune cittadino, che è preoccupato del rapporto tra rischio vaccinale e beneficio reale derivante dall'evitare una malattia infettiva mediante un vaccino efficace. Quando la malattia è molto rara, indipendentemente dal fatto che ciò sia dovuto alla vaccinazione di massa o ad altri fattori, è ovvio che la scelta di sottoporsi (o sottoporre il figlio) ad un rischio vaccinale, benché piccolo, divenga molto delicata. D'altra parte, anche per una malattia molto frequente come l'influenza, l'esitazione a vaccinarsi può originare dalla consapevolezza che l'efficacia del vaccino è scarsa.

Queste sono le principali ragioni per cui è necessario continuare a perfezionare le conoscenze sia sul lato dell'epidemiologia (per conoscere la reale incidenza di malattia e l'efficacia dei vaccini "sul campo"), sia della farmacovigilanza (potenziandola con l'introduzione di meccanismi più efficienti di segnalazione e valutazione) e, *last but not least*, incrementare la ricerca per migliorare i vaccini, rendendoli sempre più efficaci e sicuri.

Riferimenti bibliografici

- Agmon-Levin N., Arango M.T., Kivity S., Katzav A., Gilburd B., Blank M., Tomer N., Volkov A., Barshack I., Chapman J. and Shoenfeld Y. (2014). Immunization with hepatitis B vaccine accelerates SLE-like disease in a murine model. *J. Autoimmun.*, 54: 21-32. DOI: 10.1016/j.jaut.2014.06.006
- Andrighetto G. and Zoller M. (1987). Activation of help and contrasuppression as essential prerequisites for immune response. *J. Mol. Cell. Immunol.*, 3(4): 214.

- Avitsur R., Hunzeker J. and Sheridan J.F.** (2006). Role of early stress in the individual differences in host response to viral infection. *Brain Behav. Immun.*, 20(4): 339-348. DOI: 10.1016/j.bbi.2005.09.006
- Bagavant H., Nandula S.R., Kaplonek P., Rybakowska P.D. and Deshmukh U.S.** (2014). Alum, an aluminum-based adjuvant, induces Sjogren's syndrome-like disorder in mice. *Clin. Exp Rheumatol.*, 32(2): 251-255.
- Ball F., Pellis L. and Trapman P.** (2016). Reproduction numbers for epidemic models with households and other social structures II: Comparisons and implications for vaccination. *Math. Biosci.*, 274: 108-139. DOI: 10.1016/j.mbs.2016.01.006
- Barnett T.C., Lim J.Y., Soderholm A.T., Rivera-Hernandez T., West N.P. and Walker M.J.** (2015). Host-pathogen interaction during bacterial vaccination. *Curr. Opin. Immunol.*, 36: 1-7. DOI: 10.1016/j.coi.2015.04.002
- Bellavite P.** (2009). *La complessità in medicina. Fondamenti di un approccio sistematico e dinamico alla salute, alla malattia e alle terapie integrate*. Milano: Tecniche Nuove.
- Bellavite P., Andrighetto G.C. e Zatti M.** (1995). *Omeostasi, Complessità e Caos. Un'introduzione*. Milano: Franco Angeli.
- Bolker B.M. and Grenfell B.T.** (1993). Chaos and biological complexity in measles dynamics. *Proc. Biol. Sci.*, 251(1330): 75-81. DOI: 10.1098/rspb.1993.0011
- Bolotin S., Harvill E.T. and Crowcroft N.S.** (2015). What to do about pertussis vaccines? Linking what we know about pertussis vaccine effectiveness, immunology and disease transmission to create a better vaccine. *Pathog. Dis.*, 73(8): ftv057. DOI: 10.1093/femspd/ftv057
- Bottaccioli F.** (2003). *Psiconeuroimmunologia*. Como: Edizioni Red.
- Caksen H., Ozkan M., Cemek M. and Cemek F.** (2014). Oxidant and antioxidant status in children with subacute sclerosing panencephalitis. *J. Child Neurol.*, 29(11): 1448-1452. DOI: 10.1177/0883073813494475
- Camini F.C., da Silva Caetano C.C., Almeida LT. and de Brito Magalhaes C.L.** (2017) Implications of oxidative stress on viral pathogenesis. *Arch. Virol.*, 162(4): 907-917. DOI: 10.1007/s00705-016-3187-y
- Cappelletti F., Clementi N., Mancini N., Clementi M. and Burioni R** (2015). Virus-induced preferential antibody gene-usage and its importance in humoral autoimmunity. *Semin. Immunol.*, 27(2): 138-143. DOI: 10.1016/j.smim.2015.03.008
- Cardinale F., Ciofi degli Atti M., Bartolozzi G., Martire B., Moschese V. and Rizzo C.** (2012). Basi genetiche della risposta immune alle vaccinazioni. *Riv. Immunol. Allergol. Pediatr.*, 4: 38-54.
- Chan M.C., Cheung C.Y., Chui W.H., Tsao S.W., Nicholls J.M., Chan Y.O., Chan R.W., Long H.T., Poon L.L., Guan Y. and Peiris J.S.** (2005). Proinflammatory cytokine responses induced by influenza A (H5N1) viruses in primary human alveolar and bronchial epithelial cells. *Respir. Res.*, 6: 135. DOI: 10.1186/1465-9921-6-135
- Chang C.Y., Choi D.K., Lee D.K., Hong Y.J. and Park E.J.** (2013). Resveratrol confers protection against rotenone-induced neurotoxicity by modulating myeloperoxidase levels in glial cells. *PLoS ONE*, 8(4): e60654. DOI: 10.1371/journal.pone.0060654
- Croucher N.J., Chewapreecha C., Hanage W.P., Harris S.R., McGee L., van der Linden M., Song J.H., Ko K.S., de Lencastre H., Turner C, Yang F., Sa-Leao R., Beall B., Klugman K.P., Parkhill J., Turner P. and Bentley S.D.** (2014). Evidence for soft selective sweeps in the evolution of pneumococcal multidrug resistance and vaccine escape. *Genome Biol. Evol.*, 6(7): 1589-1602. DOI: 10.1093/gbe/evu120

- Cruz-Tapias P., Blank M., Anaya J.M. and Shoenfeld Y.** (2012). Infections and vaccines in the etiology of antiphospholipid syndrome. *Curr. Opin. Rheumatol.*, 24(4): 389-393. DOI: 10.1097/BOR.0b013e32835448b8
- Dalziel B.D., Bjornstad O.N., van Panhuis W.G., Burke D.S., Metcalf C.J. and Grenfell B.T.** (2016). Persistent Chaos of Measles Epidemics in the Pre-vaccination United States Caused by a Small Change in Seasonal Transmission Patterns. *PLoS Comput. Biol.*, 12(2): e1004655. DOI: 10.1371/journal.pcbi.1004655
- De Martino M., Chiappini E. and Galli L.** (2013). Vaccines and autoimmunity. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.*, 26(2): 283-290. DOI: 10.1177/039463201302600201
- Donzelli A. and Demicheli V.** (2018). Varicella vaccination: scientific reasons for a different strategic approach. *Epidemiol. Prev.*, 40. [In press]
- Favoino E., Favia E.I., Digiglio L., Racanelli V., Shoenfeld Y. and Perosa F.** (2014). Effects of adjuvants for human use in systemic lupus erythematosus (SLE)-prone (New Zealand black/New Zealand white) F1 mice. *Clin. Exp. Immunol.*, 175(1): 32-40. DOI: 10.1111/cei.12208
- Ferrari M.J., Bansal S., Meyers L.A. and Bjornstad O.N.** (2006). Network frailty and the geometry of herd immunity. *Proc. Biol. Sci.*, 273(1602): 2743-2748. DOI: 10.1098/rspb.2006.3636
- Fine P.E.** (1993). Herd immunity: history, theory, practice. *Epidemiol. Rev.*, 15(2): 265-302. DOI: 10.1093/oxfordjournals.epirev.a036121
- Gerlier D. and Valentin H.** (2009). Measles virus interaction with host cells and impact on innate immunity. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.*, 329, 163-191. DOI: 10.1007/978-3-540-70523-9_8
- Gois P.H.F., Ferreira D., Olenski S. and Seguro A.C.** (2017). Vitamin D and Infectious Diseases: Simple Bystander or Contributing Factor?. *Nutrients*, 9(7): E651. DOI: 10.3390/nu9070651
- Goldstein E., Paur K., Fraser C., Kenah E., Wallinga J. and Lipsitch M.** (2009). Reproductive numbers, epidemic spread and control in a community of households. *Math. Biosci.*, 221(1): 11-25. DOI: 10.1016/j.mbs.2009.06.002
- Gu X.X., Plotkin S.A., Edwards K.M., Sette A., Mills K.H.G., Levy O., Sant A.J., Mo A., Alexander W., Lu K.T. and Taylor C.E.** (2017). Waning Immunity and Microbial Vaccines-Workshop of the National Institute of Allergy and Infectious Diseases. *Clin. Vaccine Immunol.*, 24(7): e00034-17. DOI: 10.1128/CVI.00034-17
- Hayashi M.** (2009). Oxidative stress in developmental brain disorders. *Neuropathology*, 29(1): 1-8. DOI: 10.1111/j.1440-1789.2008.00888.x
- He H., Chen E.F., Li Q., Wang Z., Yan R., Fu J. and Pan J.** (2013). Waning immunity to measles in young adults and booster effects of revaccination in secondary school students. *Vaccine*, 31(3): 533-537. DOI: 10.1016/j.vaccine.2012.11.014
- Hegerle N. and Guiso N.** (2014). Bordetella pertussis and pertactin-deficient clinical isolates: lessons for pertussis vaccines. *Expert. Rev. Vaccines*, 13(9): 1135-1146. DOI: 10.1586/14760584.2014.932254
- Hickman C.J., Hyde T.B., Sowers S.B., Mercader S., McGrew M., Williams N.J., Beeler J.A., Audet S., Kiehl B., Nandy R., Tamin A. and Bellini W.J.** (2011). Laboratory characterization of measles virus infection in previously vaccinated and unvaccinated individuals. *J. Infect. Dis.*, 204 Suppl 1: S549-S558. DOI: 10.1093/infdis/jir106
- Israeli E., Agmon-Levin N., Blank M., Chapman J. and Shoenfeld Y.** (2012). Guillain-Barre syndrome--a classical autoimmune disease triggered by infection or vaccination. *Clin. Rev. Allergy Immunol.*, 42(2): 121-130. DOI: 10.1007/s12016-010-8213-3

- Jara L.J., Izquierdo E. and Medina G.** (2017). Is the immune neuroendocrine system the connection between epipharyngitis and chronic fatigue syndrome induced by HPV vaccine? : Editorial. *Immunol. Res.*, 65(1): 5-7. DOI: 10.1007/s12026-016-8854-2
- Kanduc D. and Shoenfeld Y.** (2016). From HBV to HPV: Designing vaccines for extensive and intensive vaccination campaigns worldwide. *Autoimmun Rev.*, 15(11): 1054-1061. DOI: 10.1016/j.autrev.2016.07.030
- Kilgore P.E., Salim A.M., Zervos M.J. and Schmitt H.J.** (2016). Pertussis: Microbiology, Disease, Treatment, and Prevention. *Clin. Microbiol. Rev.*, 29(3): 449-486. DOI: 10.1128/CMR.00083-15
- Kinsey S.G., Bailey M.T., Sheridan J.F., Padgett D.A. and Avitsur R.** (2007). Repeated social defeat causes increased anxiety-like behavior and alters splenocyte function in C57BL/6 and CD-1 mice. *Brain Behav. Immun.*, 21(4): 458-466. DOI: 10.1016/j.bbi.2006.11.001
- Kleine B., Rapp W., Wiesmuller K.H., Edinger M., Beck W., Metzger J., Ataulkhanov R., Jung G. and Bessler W.G.** (1994). Lipopeptide-polyoxyethylene conjugates as mitogens and adjuvants. *Immunobiology*, 190(1-2): 53-66. DOI: 10.1016/S0171-2985(11)80283-4
- Krause J.C. and Crowe J.E.Jr.** (2014). Committing the Oldest Sins in the Newest Kind of Ways-Antibodies Targeting the Influenza Virus Type A Hemagglutinin Globular Head. *Microbiol. Spectr.*, 2(5). DOI: 10.1128/microbiolspec.AID-0021-2014
- Lin Y., Wang X., Huang X., Zhang J., Xia N. and Zhao Q.** (2017). Calcium phosphate nanoparticles as a new generation vaccine adjuvant. *Expert. Rev. Vaccines*, 16(9): 895-906. DOI: 10.1080/14760584.2017.1355733
- Nahas R. and Balla A.** (2011). Complementary and alternative medicine for prevention and treatment of the common cold. *Can. Fam. Physician*, 57(1): 31-36.
- Ovsyannikova I.G., Schaid D.J., Larrabee B.R., Haralambieva I.H., Kennedy R.B. and Poland G.A.** (2017). A large population-based association study between HLA and KIR genotypes and measles vaccine antibody responses. *PLoS ONE*, 12(2): e0171261. DOI: 10.1371/journal.pone.0171261
- Perdan-Pirkmajer K., Thallinger G.G., Snoj N., Cucnik S., Zigon P., Kveder T., Logar D., Praprotnik S., Tomsic M., Sodin-Semrl S. and Ambrozic A.** (2012). Autoimmune response following influenza vaccination in patients with autoimmune inflammatory rheumatic disease. *Lupus*, 21(2): 175-183. DOI: 10.1177/0961203311429817
- Perricone C., Ceccarelli F., Neshet G., Borella E., Odeh Q., Conti F., Shoenfeld Y. and Valesini G.** (2014). Immune thrombocytopenic purpura (ITP) associated with vaccinations: a review of reported cases. *Immunol. Res.*, 60(2-3): 226-235. DOI: 10.1007/s12026-014-8597-x
- Philippe P. and Mansi O.** (1998). Nonlinearity in the epidemiology of complex health and disease processes. *Theor. Med. Bioeth.*, 19(6): 591-607. DOI: 10.1023/A:1009979306346
- Plsek P.E. and Greenhalgh T.** (2001). The challenge of complexity in health care. *BMJ*, 323(7313): 625-628. DOI: 10.1136/bmj.323.7313.625
- Polak M. and Lutynska A.** (2017). The importance of Bordetella pertussis strains which do not produce virulence factors in the epidemiology of pertussis. *Postepy Hig. Med Dosw. (Online)*, 71(0): 367-379. DOI: 10.5604/01.3001.0010.3821
- Poland G.A., Kennedy R.B., McKinney B.A., Ovsyannikova I.G., Lambert N.D., Jacobson R.M. and Oberg A.L.** (2013). Vaccinomics, adversomics, and the immune response network theory: Individualized vaccinology in the 21st century. *Semin. Immunol.*, 25(2): 89-103. DOI: 10.1016/j.smim.2013.04.007

- Poland G.A., Ovsyannikova I.G. and Jacobson R.M.** (2009). Adversomics: The Emerging Field of Vaccine Adverse Event Immunogenetics. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 28(5): 431-432. DOI: 10.1097/INF.0b013e3181a6a511
- Quintas C., Pinho D., Pereira C., Saraiva L., Goncalves J. and Queiroz G.** (2014). Microglia P2Y₆ receptors mediate nitric oxide release and astrocyte apoptosis. *J. Neuroinflammation.*, 11: 141. DOI: 10.1186/s12974-014-0141-3
- Ravel G., Christ M., Horand F. and Descotes J.** (2004). Autoimmunity, environmental exposure and vaccination: is there a link?. *Toxicology*, 196(3): 211-216. DOI: 10.1016/j.tox.2003.10.005
- Rea K., Dinan T.G. and Cryan J.F.** (2016). The microbiome: A key regulator of stress and neuroinflammation. *Neurobiol. Stress*, 4, 23-33. DOI: 10.1016/j.yynstr.2016.03.001
- Relyveld E.H., Bizzini B. and Gupta R.K.** (1998). Rational approaches to reduce adverse reactions in man to vaccines containing tetanus and diphtheria toxoids. *Vaccine*, 16(9-10): 1016-1023. DOI: 10.1016/S0264-410X(97)00288-0
- Rhodes C.J. and Anderson R.M.** (1996). Power laws governing epidemics in isolated populations. *Nature*, 381(6583): 600-602. DOI: 10.1038/381600a0
- Rinaldi M., Perricone C., Ortega-Hernandez O.D., Perricone R. and Shoenfeld Y.** (2014). Immune thrombocytopenic purpura: an autoimmune cross-link between infections and vaccines. *Lupus*, 23(6): 554-567. DOI: 10.1177/0961203313499959
- Ruiz J.T., Lujan L., Blank M. and Shoenfeld Y.** (2016). Adjuvants- and vaccines-induced autoimmunity: animal models. *Immunol.Res.*, 65(1): 55-65. DOI: 10.1007/s12026-016-8819-5
- Saeedan A.S., Singh I., Ansari M.N., Singh M., Rawat J.K., Devi U., Gautam S., Yadav R.K. and Kaithwas G.** (2018). Effect of early natal supplementation of paracetamol on attenuation of exotoxin/endotoxin induced pyrexia and precipitation of autistic like features in albino rats. *Inflammopharmacology*. [Epub ahead of print] DOI: 10.1007/s10787-017-0440-2
- Soriano A., Neshet G. and Shoenfeld Y.** (2015). Predicting post-vaccination autoimmunity: who might be at risk?. *Pharmacol Res.*, 92: 18-22. DOI: 10.1016/j.phrs.2014.08.002.
- Szenborn L., Tischer A., Pejcz J., Rudkowski Z. and Wojcik M.** (2003). Passive acquired immunity against measles in infants born to naturally infected and vaccinated mothers. *Med. Sci. Monit.*, 9(12): CR541-CR546.
- Terhune T.D. and Deth R.C.** (2013). How aluminum adjuvants could promote and enhance non-target IgE synthesis in a genetically-vulnerable sub-population. *J. Immunotoxicol.*, 10(2): 210-222. DOI: 10.3109/1547691X.2012.708366
- Tipton C.M., Fucile C.F., Darce J., Chida A., Ichikawa T., Gregoretto I., Schieferl S., Hom J., Jenks S., Feldman R.J., Mehr R., Wei C., Lee F.E., Cheung W.C., Rosenberg A.F. and Sanz I.** (2015). Diversity, cellular origin and autoreactivity of antibody-secreting cell population expansions in acute systemic lupus erythematosus. *Nat. Immunol.*, 16(7): 755-765. DOI: 10.1038/ni.3175
- Toussiroit E. and Berau M.** (2015). Vaccination and Induction of Autoimmune Diseases. *Inflamm. Allergy Drug Targets*, 14(2): 94-98. DOI: 10.2174/1871528114666160105113046
- Trentini F., Poletti P., Merler S. and Melegaro A.** (2017). Measles immunity gaps and the progress towards elimination: a multi-country modelling analysis. *Lancet Infect. Dis.*, 17(10): 1089-1097. DOI: 10.1016/S1473-3099(17)30421-8

- Trottier H. and Philippe P.** (2005). Scaling properties of childhood infectious disease epidemics before and after mass vaccination in Canada. *J. Theor. Biol.*, 235(3): 326-337. DOI: 10.1016/j.jtbi.2005.01.013
- Trottier H., Philippe P. and Roy R.** (2006). Stochastic modeling of empirical time series of childhood infectious diseases data before and after mass vaccination. *Emerg. Themes. Epidemiol.* 3: 9. DOI: 10.1186/1742-7622-3-9
- Valyi-Nagy T. and Dermody T.S.** (2005). Role of oxidative damage in the pathogenesis of viral infections of the nervous system. *Histol. Histopathol.*, 20(3): 957-967. DOI: 10.14670/HH-20.957
- Viana P.O., Ono E., Miyamoto M., Salomao R., Costa-Carvalho B.T., Weckx L.Y. and de Moraes-Pinto M.I.** (2010). Humoral and cellular immune responses to measles and tetanus: the importance of elapsed time since last exposure and the nature of the antigen. *J. Clin. Immunol.*, 30(4): 574-582. DOI: 10.1007/s10875-010-9420-7
- Vygen S., Fischer A., Meurice L., Mouchetrou Njoya I., Gregoris M., Ndiaye B., Ghenassia A., Poujol I., Stahl J.P., Antona D., Le Strat Y., Levy-Bruhl D. and Roland P.** (2016). Waning immunity against mumps in vaccinated young adults, France 2013. *Euro Surveill*, 21(10): 30156. DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2016.21.10.30156
- Wang B., Shao X., Wang D., Xu D. and Zhang J.A.** (2017). Vaccinations and risk of systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Autoimmun. Rev.*, 16(7): 756-765. DOI: 10.1016/j.autrev.2017.05.012
- Warfel J.M. and Edwards K.M.** (2015). Pertussis vaccines and the challenge of inducing durable immunity. *Curr. Opin. Immunol.*, 35: 48-54. DOI: 10.1016/j.coi.2015.05.008
- Whitaker J.A., Ovsyannikova I.G. and Poland G.A.** (2015). Adversomics: a new paradigm for vaccine safety and design. *Expert. Rev. Vaccines*, 14(7): 935-947. DOI: 10.1586/14760584.2015.1038249
- Wong S.S. and Yuen K.Y.** (2006). Avian influenza virus infections in humans. *Chest*, 129(1): 156-168. DOI: 10.1378/chest.129.1.156
- Yang Q., Fu C., Dong Z., Hu W. and Wang M.** (2014). The effects of weather conditions on measles incidence in Guangzhou, Southern China. *Hum. Vaccin. Immunother.* 10(4): 1104-1110. DOI: 10.4161/hv.27826

Titubanza vaccinale

Vaccine hesitancy

Massimo Valsecchi*
Mariasole Migliorini**

Ricevuto il 29 gennaio 2018, accettato il 20 febbraio 2018

Gli autori analizzano le fonti di riferimento dell'OMS sulla *vaccine hesitancy* e l'andamento di questo fenomeno nella regione Veneto (dove, a differenza del resto del Paese, sono disponibili dati aggiornati). L'*hesitancy*, in questa regione, ha avuto inizio nel 2012, il punto di massima acuzie nel 2014 ed un ritorno ai valori iniziali a fine 2016.

Sottolineano come, a livello nazionale, vengano erroneamente sommati due fenomeni diversi fra loro: il rifiuto vaccinale (fenomeno minoritario e costante nel tempo) ed il ritardo vaccinale rispetto al calendario ufficiale. Evidenziano la necessità di utilizzare, nelle analisi delle coperture vaccinali, coorti molto ampie (da uno fino a 18 anni) che riducono il confondimento dato dai ritardi all'adesione vaccinale come evidenziato dall'incidenza dei casi di morbillo.

Analizzano alcune delle cause dell'*hesitancy* sulla base di due indagini nazionali promosse dalla regione Veneto e concludono ritenendo che i recenti provvedimenti governativi che ampliano lo strumento della coercizione per migliorare l'adesione vaccinale siano in contrasto con le indicazioni fornite dall'OMS e con i buoni risultati ottenuti senza coercizione dalla regione Veneto.

Parole chiave: Titubanza vaccinale, Vaccinazioni obbligatorie, regione Veneto, Effetto gregge, Incidenza morbillo, *Nudging*.

The authors analyze the WHO reference sources on vaccine hesitancy and the trend of this phenomenon in the Veneto region (where, unlike the rest of the country, updated data are available). The hesitancy began in this Region in 2012, reaching its highest level in 2014 and returning to its starting point by the end of 2016.

They underline how, at national level, two different phenomena are incorrectly mixed together: the refusal of vaccination (a minor phenomenon, steady over time) and delayed vaccination with respect to the official calendar. They highlight the need to use – to analyze vaccination coverage – very large cohorts (from 1 to 18 years of age) to reduce confusion due to delayed immunization, as shown by the example of the incidence of measles' cases.

They analyze some of the causes of hesitancy based on two national investigations promoted by the Veneto region, and assert that the recent government

*Medico igienista,
via Valdonega n.4,
37128 Verona, Tel.:
335/6987693.
Mail:
massimo.valsecchi.vr
@gmail.com

**Medico igienista,
via Marmolada
n.1, 37060 Castel
D'Azzano, Tel.:
349/1263771.
Mail:
marisole.migliorini
@alice.it

policies extending the instrument of coercion to improve compliance of vaccination are in contrast with the indications provided by the WHO and with the good results obtained by the Veneto Region despite the absence of mandatory vaccinations.

Key words: *Vaccine hesitancy, Mandatory vaccinations, Veneto region, Herd immunity, Measles Incidence rate, Nudging.*

Definizione

Il fenomeno denominato “*vaccine hesitancy*” (in italiano esitazione o titubanza a far vaccinare i propri figli) descrive il fenomeno complessivo di parte della popolazione che rifiuta o ritarda a vaccinare i propri figli, ed esiste laddove l’accettazione della vaccinazione si mostra al di sotto dell’atteso sulla base di disponibilità di servizi ed informazioni fornite (Dubè *et al.*, 2014).

Data la rilevanza di questo fenomeno, lo *Strategic Advisory Group of Experts (Sage) on Immunization* dell’Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), nel 2012, ha creato un gruppo di lavoro specifico sul tema guidato da un Segretario congiunto OMS/Unicef. I risultati del lavoro di questo gruppo, conclusi nell’ottobre 2014, sono stati pubblicati, nell’agosto 2015, su un numero monografico della rivista *Vaccine* con il titolo *WHO Recommendations Regarding vaccine hesitancy* (Hickler *et al.*, 2015).

La definizione del Working Group OMS è la seguente: «*Vaccine hesitancy refers to delay in acceptance or refusal of vaccines despite availability of vaccination services. Vaccine hesitancy is complex and context specific varying across time, place and vaccines. It includes factors such as complacency, convenience and confidence*» (MacDonald, 2015, p. 4163).

Possibili cause

La riluttanza a far vaccinare i propri figli e la resistenza ad obbedire alle imposizioni statali in questo ambito sono fenomeni antichi, contemporanei alla diffusione delle vaccinazioni di massa.

Nell’Ottocento, in Inghilterra, storica culla delle dottrine li-

berali, la volontà governativa di praticare la vaccinazione anti-vaiolosa si scontrò vivacemente con un'opinione pubblica molto diffidente verso un intervento statale che imponeva una pratica considerata invasiva della sfera di libertà individuale. L'Inghilterra, infatti, in primo tempo rese la vaccinazione universale e gratuita e, in seguito, introdusse l'obbligo di vaccinazione (*Vaccination Acts* del 1840, 1841 e 1853). I successivi *Acts* del 1861, 1867 e 1871 introdussero la coercibilità della vaccinazione da parte dei *Vaccination Officers* con potestà di processare, imprigionare e confiscare i beni ai genitori che rifiutavano di far vaccinare i propri figli. Nel Paese si sviluppò un appassionato dibattito sui limiti d'intrusione del governo nell'ambito individuale ed un movimento di protesta tanto vivace che ottenne l'abolizione dell'obbligo nel 1898 (Assael, 1995).

Sicuramente l'obbligatorietà ha giocato un ruolo determinante in tempi passati, ma proprio il Ministero, nel suo Quaderno sul tema delle vaccinazioni (Ministero della Salute, 2017, p. 164) pubblicato solo tre mesi prima dell'emanazione del DL Vaccini, riconosce che la strada da percorrere è adesso diversa, e non tanto perché oggi la pratica medica è sempre più centrata sul rispetto dell'autonomia e sulla ricerca del consenso informato, quanto piuttosto «per il valore aggiunto che ha una scelta fortemente motivata. Le misure sanzionatorie per chi non si vaccina o non fa vaccinare i propri figli dovrebbero essere la *extrema ratio*, solo nel momento in cui tutte le altre strade (l'educazione, l'informazione sanitaria, ecc.) intraprese con convinzione e dispiego di forze fossero fallite».

Per quanto riguarda proprio il nostro Paese, i dati prodotti dal Ministero e dall'Istituto Superiore di Sanità, che esaminano questo fenomeno, scontano limiti evidenti nell'esaminarne l'andamento: riportano i dati di adesione all'offerta vaccinale con due anni di ritardo e confondono i rifiuti con i ritardi vaccinali.

Il Grafico 1 evidenzia l'adesione all'offerta vaccinale, nella regione Veneto, aggiornata al secondo semestre del 2016, superando così i limiti del sistema di rilevamento nazionale. Si osserva, con chiarezza, che il fenomeno complessivo dell'*hesitancy* (ritardo più rifiuto) comincia a manifestarsi, in Veneto, nel primo semestre del 2012, raggiunge l'apice nel 2014 e da quell'anno si attenua progressivamente. L'ultima rilevazione del secondo semestre 2016 (92,6%) riporta le coperture a valori intermedi fra il primo e il secondo semestre del 2012.

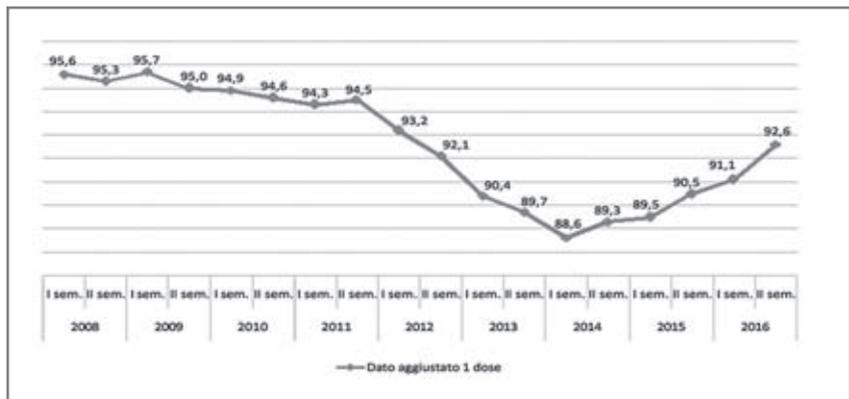


Grafico 1. Regione Veneto. Semestri 2008-2016. Andamento per coorte semestrale delle coperture vaccinali per prima dose di vaccino antipoliomielite**

**Grafico elaborato dai dati presentati in “Le strategie della regione Veneto. A cura della Direzione Prevenzione, Sicurezza Alimentare, veterinaria”. Nord Est Sanità, Anno 9, numero 6. Novembre-Dicembre 2016. www.nordestsanita.it. Dati sulle coperture vaccinali per i nuovi nati aggiornati al 31/03/2017, a cura della Direzione Prevenzione, Sicurezza Alimentare, veterinaria (regione Veneto).

“Dato aggiustato”: per ottenere dei tassi di copertura che tengano conto dell’effettiva popolazione a cui sono destinate le vaccinazioni è stata applicata una procedura di pulizia del denominatore. Tra i nati delle coorti di interesse sono quindi stati esclusi i bambini italiani domiciliati all’estero, gli stranieri temporaneamente rientrati nel Paese d’origine, i nomadi, i senza fissa dimora e i non rintracciabili. Si parla in questo caso di coperture “aggiustate”. Fanno parte di tali categorie, a titolo esemplificativo, tutti quei bambini risultanti residenti in regione e quindi registrati in anagrafe sanitaria, ma non fisicamente presenti sul territorio.

Crediamo che lo stesso andamento del fenomeno con oscillazioni temporali più o meno marcate, sia presente anche nel resto del Paese.

Le cause di questo fenomeno (così come ricordato dal Working Group OMS citato) sono complesse e molteplici; alcune di esse sono collegate al più ampio fenomeno, descritto dal sociologo Zygmunt Bauman, del progressivo “liquefarsi”, nel mondo moderno, dell’autorevolezza riconosciuta a qualsiasi autorità costituita e, di conseguenza, anche alla medicina (Bauman, 2000).

Alcune di queste cause sono, per altro, state ben delineate nella prima *Indagine sui Determinanti del Rifiuto dell’Offerta Vaccinale nella regione Veneto*¹, condotta nel 2011, per approfondire nel contesto locale le convinzioni dei genitori di fronte alla titubanza o al rifiuto vaccinale (Valsecchi *et al.*, 2012).

Il dato più interessante di questa ricerca è dato dal fatto che l’in-

1. L’intero report con allegati è disponibile al sito <https://prevenzione.ulss20.verona.it/iweb/1324/argomento.html>, consultato il 25/02/2018

tera popolazione intervistata (suddivisa fra famiglie che avevano vaccinato i loro figli con tutti i vaccini offerti, famiglie che avevano optato per una vaccinazione parziale e famiglie di non vaccinatori) condivide, sia pur in proporzioni diverse, le stesse paure e gli stessi dubbi.

Rispondono, infatti, positivamente alla domanda:

- › *Le vaccinazioni vengono effettuate su bambini troppo piccoli, bisognerebbe farle quando sono un po' più grandi*: 4,5 genitori su 5 fra coloro che non hanno effettuato nessuna vaccinazione ai loro figli, 3,6 su 5 di quelli che hanno vaccinato parzialmente ma anche 2,3 su 5 dei genitori che hanno fatto vaccinare completamente i loro figli (che costituiscono più del 90% della popolazione);
- › *Ho paura delle reazioni avverse subito dopo la vaccinazione*: 4 genitori su 5 fra coloro che non hanno effettuato nessuna vaccinazione ai loro figli, 3,6 su 5 di quelli che hanno vaccinato parzialmente ma anche 3,3 su 5 dei genitori che hanno fatto vaccinare completamente il loro figli;
- › *I vaccini per l'infanzia sono soprattutto un business economico delle case farmaceutiche*: 4,4 genitori su 5 fra coloro che non hanno effettuato nessuna vaccinazione ai loro figli, 3,5 su 5 di quelli che hanno vaccinato parzialmente e 2,3 su 5 dei genitori che hanno fatto vaccinare completamente il loro figli.

Emerge inoltre la disponibilità al dialogo all'interno del gruppo di chi non vaccina: solo il 37% di chi non ha vaccinato risulta determinato a proseguire nella scelta, mentre per il restante 63% ci sono margini di ripensamento, come anche per il 28% dei vaccinatori parziali che si dichiara disponibile a seguire il calendario completo. D'altro canto l'adesione elevatissima all'offerta vaccinale della popolazione non è automatica e il patrimonio di fidelizzazione e di adesione "di default" è tutt'altro che scontato: l'intenzione di non proseguire nelle vaccinazioni rappresenta oltre lo 0,5% tra chi ha fatto tutte le vaccinazioni, dato di un certo peso in termini assoluti, data la numerosità di questo gruppo (Simeoni *et al.*, 2014).

In questo contesto si inserisce l'utilizzo esteso dei sistemi di comunicazione informatica e la debole capacità di una parte rilevante della popolazione di discriminare fra informazioni corrette e notizie false nel materiale reperibile in rete. Alla domanda su quanti avevano utilizzato, per informarsi, fonti diverse dal pediatra di famiglia individuate su internet hanno risposto positivamente il 69% di coloro che non hanno effettuato nessuna vaccinazione ai loro figli, il 55% di quelli che hanno vaccinato parzialmente ed il 28% dei genitori che hanno fatto vaccinare completamente i loro figli.

2. Seconda indagine sui determinanti della scelta vaccinale (periodo di rilevazione: dicembre 2016-aprile 2017), con compilazione in web di questionario strutturato. Dei 6.878 genitori che hanno partecipato all'Indagine, l'84,5% (5.810) aveva vaccinato completamente i loro figli, il 4,6% (313) solo parzialmente e l'11,0% (755) aveva rifiutato tutte le vaccinazioni. L'indagine è stata realizzata all'interno del Programma "La comunicazione nell'ambito delle malattie infettive - sito Vaccinarsinveneto", inserito nel Piano Regionale della Prevenzione 2014-2018 della regione Veneto (DGRV nr. 749 del 14/05/2015).

Va infine ricordato (e il Working Group OMS non lo cita dato che si tratta di un fenomeno solamente italiano) che fra le cause dell'esitazione e del rifiuto della popolazione a far vaccinare i propri figli c'è l'effetto di una serie di sentenze della Magistratura (la prima è la sentenza n.148 emessa dal Tribunale di Rimini il 15 marzo 2012) che attribuivano ai vaccini gravi danni permanenti (in particolare l'autismo) (Valsecchi, 2015a).

È suggestivo a questo riguardo osservare come l'andamento temporale della diminuzione all'adesione vaccinale sia coevo (Grafico 1) a questa sentenza, in seguito peraltro smentita dalla sentenza di secondo grado. A conferma dell'effetto negativo delle prime sentenze della Magistratura, va notato che (risultati ancora non ancora pubblicati) nella *Seconda indagine sui determinanti delle scelte vaccinali*², appena conclusa, alla domanda "È a conoscenza della sentenza della magistratura di risarcimento per danni da vaccinazione?" hanno risposto affermativamente il 28% dei genitori che hanno vaccinato completamente i loro figli, il 61% dei genitori che hanno vaccinato solo parzialmente i loro figli ed il 74% dei genitori che non hanno vaccinato i loro figli.

Inoltre, il 21% dei genitori che hanno deciso di vaccinare i loro figli riteneva che le sentenze della magistratura confermassero, in ogni caso, che le vaccinazioni sono pericolose.

L'entità del fenomeno

Come abbiamo visto, la definizione dell'OMS di *hesitancy* accumuna due fenomeni: il ritardo vaccinale e il rifiuto a vaccinare che, pur avendo radici comuni, sono diversi fra loro in particolare per quanto concerne le politiche di sanità pubblica.

Un ritardo vaccinale comporta, infatti, un periodo di vulnerabilità del singolo e di indebolimento dell'effetto gregge limitato nel tempo; il rifiuto, invece, apre un varco permanente non solo per la sicurezza del singolo ma anche, per le malattie infettive alle quali è applicabile il concetto di effetto gregge, per tutta la comunità.

Per valutare come siano rappresentate le due componenti di questo fenomeno abbiamo esaminato nel tempo due coorti molto ampie: per il ritardo vaccinale la coorte che comprende tutti i residenti in regione Veneto da 0 a 18 anni (coorti di nascita 1998-2016), mentre per il fenomeno del rifiuto vaccinale la coorte comprende i nati dal 2008 al 2016 (limitazione dettata dal grado di affidabilità della registrazione delle motivazioni della mancata vaccinazione sull'applicativo di anagrafe vaccinale). L'analisi è stata condotta utilizzando il sistema regionale di anagrafe vaccinale elettronica unica³.

Il ritardo

La coorte complessiva ammonta a 858.394 unità per l'analisi di copertura del vaccino antipoliomielitico nelle coorti da 0 a 18 anni e a 780.000 unità per la coorte da 2 a 18 anni utilizzata per valutare la copertura della vaccinazione antimorbillo.

I dati sono inseriti nel rapporto che, nel marzo 2017, La Direzione della Prevenzione della regione Veneto ha presentato al gruppo comitato misto composto da regione, Ministero della Salute ed Istituto Superiore di Sanità che, semestralmente, controlla l'andamento regionale dell'adesione all'offerta vaccinale dopo la sospensione dell'obbligo vaccinale iniziata, in Veneto, dal primo gennaio 2008 (regione del Veneto, 2017).

I risultati (Tabella 1) dimostrano che le coperture vaccinali in essere in regione sono buone, ma anche che è imponente il fenomeno del ritardo vaccinale, che dà conto delle forti differenze di stima fra i dati di copertura ricavati dalla rilevazione delle coperture a 24 mesi e quelli ottenuti seguendo le coorti nel tempo.

Tabella 1. Regione Veneto; coperture vaccinali (al 27/02/2017) per morbillo (prima dose) e poliomielite (prima dose) nella coorte comprendente i nati residenti e domiciliati delle coorti da 2 a 18 anni.

Popolazione 2-18 anni	Vaccino	Vaccinati	Non vaccinati	% copertura
780.917	Morbillo 1 ^a dose	722.950	57.967	92,6
	Polio 1 ^a dose	747.207	33.710	95,7

Il rilevamento delle coperture vaccinali dell'infanzia in merito ai cicli primari (ad esempio, in Italia, le prime tre dosi del vaccino esavalente e la prima dose del vaccino MPR) viene effettuato infatti a 24 mesi: tale indicatore consente confronti nazionali ed internazionali, ed è prezioso in quanto consente di registrare velocemente l'andamento dell'adesione della popolazione; non consente però di cogliere il ritardo di adesione dato dalla crescente esitazione dei genitori di fronte all'offerta vaccinale.

L'entità del ritardo all'adesione dell'offerta vaccinale è però ancora meglio osservabile nella Tabella 2 e nel Grafico 2, che evidenziano due aspetti:

- > si tratta di un fenomeno omogeneamente diffuso nelle varie coorti annuali (Tabella 2);

3. Nel 2007 (con la DGR 2603), la regione Veneto ha attivato un progetto di software vaccinale unico, divenuto attivo a partire dal 2009 (SIAVr – Sistema Informativo Anagrafe Vaccinale regionale) per la gestione dell'attività vaccinale. A questo sistema hanno aderito, progressivamente, tutte le 21 le Aziende Ulss del territorio che avevano, nella maggior parte, sistemi di software e di anagrafi vaccinali aziendali. Il progetto (referente Dott.ssa Nadia Raccanello) ha consentito di monitorare con precisione le coperture vaccinali.

- › il recupero si manifesta non solo nei primi anni dopo la data prevista dal calendario vaccinale ufficiale (come rilevato dalla differenza nelle coperture vaccinali a 24 e 36 mesi) ma continua per molti anni, come evidenziato anche graficamente da una delle coorti (quella dei nati nell'anno 2000) che abbiamo scelto come esempio (Grafico 2). La copertura di questa coorte a 24 mesi, è dell'85,9% (e quindi molto bassa). La stessa coorte, in realtà, all'inizio del 2017 ha una copertura del 94,1% (e quindi molto buona) e questo recupero, parte del quale viene raggiunto già tra i 24 ed i 36 mesi, in realtà continua, sia pur con pendenza minore, per tutto il periodo considerato.

Il Grafico 2 evidenzia con chiarezza la continuità temporale del recupero vaccinale nel tempo, dato che non viene rilevato nelle statistiche ministeriali che prospettano, quindi, una situazione non reale dell'effettivo stato immunitario della popolazione.

Tabella 2: regione Veneto, coperture per Morbillo (1^a dose) nella popolazione residente e domiciliata, suddivisa per coorte di nascita ed anno di vaccinazione, coorti 1998-2016 [fonte: regione Veneto].

Le celle evidenziate riportano, per ciascuna coorte di nascita, la copertura registrata a 24 mesi e al 2017.

		Anno di vaccinazione																			
		1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Coorte di nascita	1998	0,7	50,5	83,3	85,3	85,9	86,5	87,7	88,4	88,9	89,1	89,4	89,6	89,9	90,0	90,3	90,5	90,6	90,8	91,4	91,5
	1999		0,6	52,4	84,9	87,9	88,7	89,4	90,7	91,5	91,7	92,0	92,2	92,4	92,6	92,7	92,9	93,2	93,3	93,5	93,5
	2000			0,6	52,6	85,9	89,0	89,8	90,4	91,6	92,3	92,6	92,8	93,0	93,2	93,4	93,5	93,8	94,0	94,1	94,1
	2001				0,6	55,0	87,6	90,2	90,9	91,3	92,4	92,9	93,1	93,3	93,5	93,6	93,8	93,9	94,1	94,3	94,3
	2002					0,4	61,2	88,5	90,7	91,2	91,7	92,9	93,2	93,4	93,6	93,7	93,9	94,0	94,1	94,2	94,3
	2003						0,3	68,6	88,9	90,6	91,1	91,6	92,6	92,9	93,1	93,2	93,3	93,4	93,5	93,6	93,6
	2004							0,3	68,5	89,3	90,9	91,7	92,3	93,3	93,6	93,8	93,9	94,0	94,1	94,3	94,3
	2005								0,4	59,5	89,0	91,0	91,6	92,1	93,2	93,5	93,6	93,7	93,8	93,9	94,0
	2006									0,3	61,0	90,2	91,7	92,1	92,5	93,2	93,5	93,6	93,7	93,9	93,9
	2007										0,2	63,9	90,7	92,0	92,5	92,8	93,5	93,7	93,7	93,9	93,9
	2008											0,2	64,3	91,0	92,2	92,7	92,9	93,4	93,6	93,8	93,8
	2009												0,1	66,7	91,0	92,1	92,4	92,7	93,1	93,4	93,4
	2010													0,1	66,4	90,6	91,6	91,9	92,2	92,8	92,9
	2011														0,1	65,5	88,8	89,8	90,3	90,9	91,0
	2012															0,1	64,6	86,3	87,7	88,6	88,8
	2013																0,1	61,5	85,0	87,1	87,3
	2014																	0,1	62,1	87,2	87,6
2015																		0,1	62,6	73,6	
2016																			0,0	0,6	

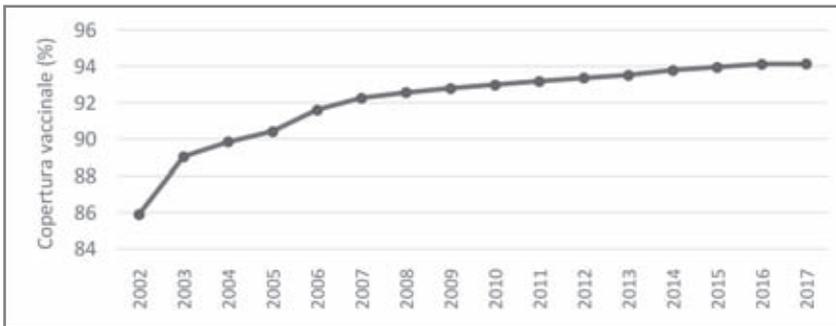


Grafico 2: regione del Veneto. Coorte di nascita anno 2000, copertura prima dose di vaccino antimorbilloso a 24 mesi ed ai successivi anni di età, residenti e domiciliati [elaborato dai dati di: regione Veneto, Report sull'attività vaccinale dell'anno 2016 – copertura vaccinale a 24 mesi, coorte 2014; estrazione al 27/02/2017].

La Seconda indagine sui determinanti della scelta vaccinale ci ha consentito di rilevare che i genitori vaccinatori totali che riferiscono di non aver effettuato la vaccinazione morbillo-parotite-rosolia diminuisce in modo netto con il tempo passando dal 18% ad 1 anno di vita al 5% a 3-6 anni di vita del bambino. Tale andamento ben disegna l'entità del problema del ritardo vaccinale che viene rilevato in forma ridotta ma ancora consistente anche nei Vaccinatori Parziali, in cui la quota di non aderenti alla vaccinazione MPR passava dal 91% a 1 anno all'87% a 3-6 anni al 64% a 10 anni e oltre d'età.

Il rifiuto

Per quanto riguarda, invece, il fenomeno del rifiuto esplicito a far vaccinare i propri figli, vediamo l'andamento nel tempo di tale fenomeno nel Grafico 3 che illustra la situazione del Veneto dal 2008 al 2016. La scelta documentata dei genitori di non vaccinare i loro figli resta un fenomeno contenuto sotto il 2% dell'intera coorte dei nati nell'anno prima del 2012, aumenta fino al 4% nel 2014 per tornare, in seguito, progressivamente fino al 2% nel 2016.

Il contributo di questa quota di dissensi definitivi all'insieme dei non vaccinati mostra uno scarto crescente negli anni centrali e questo conferma ancora una volta come la parte rilevante dei bambini registrati come non vaccinati siano bambini che, in realtà, verranno vaccinati negli anni seguenti.

Da precisare, infatti, che nel Grafico 3 la coorte di nascita è già priva

di tutte le persone irreperibili sul territorio (pulizia del denominatore), perciò le altre motivazioni registrate per la mancata vaccinazione rimangono i dissensi temporanei, la controindicazione medica (che rappresenta per ogni coorte un esiguo 2 per mille della coorte di nascita) ed il semplice ritardo.

All'interno del fenomeno della *vaccine hesitancy*, quindi, la parte più rilevante resta quella legata alla titubanza e al ritardo e non al diniego.

Questo dato viene, d'altronde, confermato dagli esiti della *Seconda indagine* che evidenzia come una parte rilevante dei genitori che non hanno vaccinato o hanno vaccinato solo parzialmente i loro figli sono disponibili a cambiare scelta.

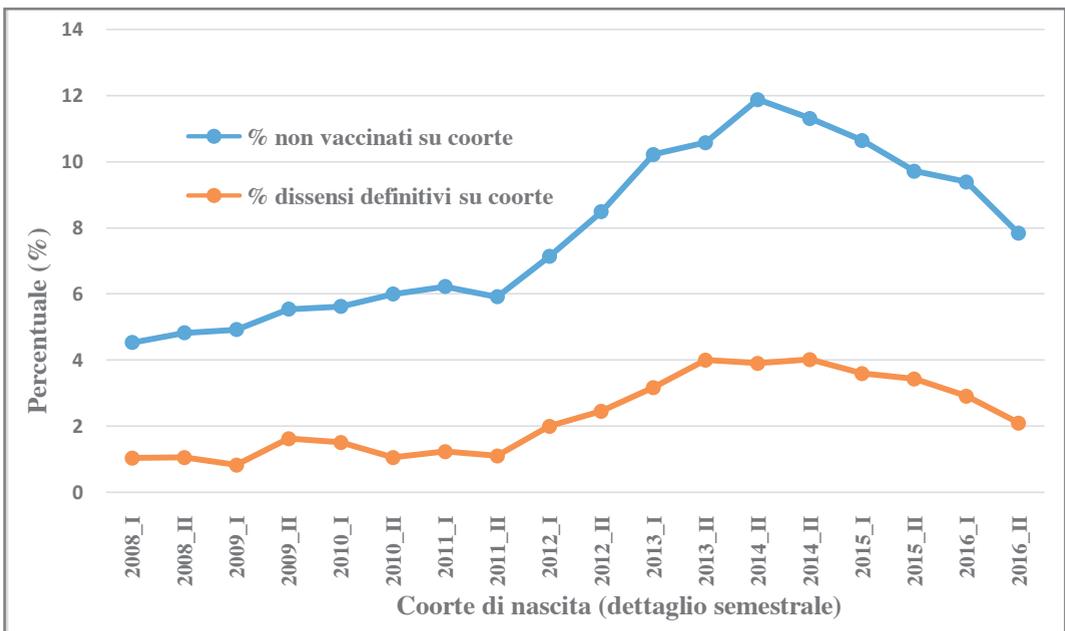


Grafico 3: regione del Veneto, coorti di nascita 2008-2016. Andamento percentuale dei non vaccinati per la poliomielite sulle rispettive coorti di nascita, e percentuale di dissensi definitivi sulla coorte dei nati [fonte: regione Veneto].

L'incidenza dei casi di morbillo

Il virus del morbillo, data la sua elevata contagiosità – descritta da un R_0 tra 12 e 18 (Fine e Mulholland, 2013) e la sua costante presenza nel nostro Paese ci consente di verificare sul campo qual è il reale intervento di contrasto che le coperture vaccinali esercitano nei confronti della sua circolazione.

La Tabella 3 confronta i tassi di incidenza (dedotti dalle notifiche di malattia) in Italia e nel Veneto, dal 2014 al 2017, anno, quest'ultimo, di particolare interesse dato che ha visto lo svilupparsi di un ritorno epidemico.

L'andamento complessivo dell'incidenza del morbillo e la sua distribuzione nella popolazione evidenzia una minore incidenza del morbillo in Veneto rispetto al resto del Paese, aspetto che risulta particolarmente evidente durante il 2017, in corso di epidemia, e, quindi, con un numero rilevanti di casi.

Tabella 3: casi di morbillo notificati e tasso di incidenza per 100.000 abitanti in Veneto e in Italia

Anno	Veneto		Italia	
	n° casi	Incidenza (per 100.000)	n° casi	Incidenza (per 100.000)
2017*	285	5,8	4.652	7,7
2016	33	0,7	844	1,4
2015	23	0,5	251	0,4
2014	61	1,2	1.674	2,8

*Casi dal 1° gennaio al 08 ottobre 2017

Fonte: Epicentro; bollettino periodico “Morbillo & Rosolia news” e bollettino settimanale “Morbillo in Italia”.

I dati del 2017 sono relativi ai mesi gennaio-luglio (bollettino del 10.10.2017 – W40).

I dati di incidenza sono stati elaborati sulla popolazione censita dall'ISTAT al 1° gennaio di ogni anno.

Conclusioni

L'andamento complessivo del fenomeno della *vaccine hesitancy* si manifesta come un problema di notevole entità e di lunga durata.

I dati discussi in questa relazione consentono di verificare (Grafico 1) che il fenomeno è iniziato in Veneto (e, presumibilmente, anche nel resto del Paese) nel 2012 ed ha raggiunto l'apice nel primo semestre del 2014. L'adesione vaccinale è da allora in costante recupero tanto che a fine 2016 si sono raggiunti i livelli di inizio 2012.

I dati ricavabili dal sistema informatico della regione Veneto evidenziano che, questo fenomeno è alimentato da due realtà diverse: una quota ridotta di genitori che rifiuta di vaccinare i loro figli ed una quota ben più ampia che fa vaccinare i propri figli in ritardo. L'entità di questo secondo fenomeno è imponente tanto da essere stato sottovalutato anche da noi nelle nostre precedenti segnalazioni (Valsecchi e Zivelonghi, 2014; Valsecchi, 2015b).

I dati che presentiamo evidenziano che l'entità del recupero del ritardo vaccinale è, in realtà, tale che consente di raggiungere, nel tempo, buone coperture vaccinali anche se in ritardo rispetto al calendario vaccinale ufficiali.

Confondere i due fenomeni è un errore dato che il sottogruppo degli "esitanti" va trattato con modalità di approccio diverse da quelle utilizzabili con i "rifiutanti".

L'aspetto del recupero, in ritardo, delle coperture è documentato, oltre che dai dati dell'anagrafe vaccinale, dalla complessiva minor incidenza del morbillo in Veneto rispetto al resto del Paese, aspetto che è risultato particolarmente evidente durante il 2017, in corso di epidemia.

È confermato dai tassi di incidenza del morbillo che nell'utilizzo del concetto di "effetto gregge" il calcolo delle coperture su coorti ampie e non quello su singoli coorti di nascita è più aderente alle dinamiche reali di circolazione del virus.

È confermato che la sospensione, nel 2008, in Veneto, dell'obbligatorietà delle vaccinazioni non ha indebolito l'adesione anche ad una vaccinazione facoltativa come quella contro il morbillo.

Le indicazioni conclusive redatte dal *Working Group on vaccine hesitancy* dell'OMS sottolineano come le strategie più efficaci rivolte al fenomeno dell'*hesitancy* siano interventi a più componenti, "dialogue-based" e diretti in maniera specifica a sottopopolazioni con basse coperture vaccinali.

Lo stesso gruppo, inoltre, in una revisione delle strategie adoperate per combattere la *vaccine hesitancy*, prende in considerazione l'obbligo di vaccinazione per l'ammissione alla frequenza scolastica, e pur constatandone l'efficacia nell'aumentare le coperture vaccinali in alcuni Paesi nei quali è stato adottato, il gruppo definisce "inadeguata" questa strategia, dal momento che suscita preoccupazioni nei riguardi della limitazione delle libertà civili, aumenta la sfiducia nei programmi di immunizzazione e nel servizio sanitario in generale, e quindi le conseguenze negative possono a lungo termine superare il beneficio delle coperture vaccinali aumentate; ma, cosa ancora più importante, non affronta alla radice le cause sottostanti la titubanza ed il rifiuto vaccinale (Dubè *et al.*, 2015).

Gli autori condividono queste indicazioni e ritengono perciò che i provvedimenti governativi (Decreto Legge del 7 giugno 2017, n. 73 recante "Disposizioni urgenti in materia di prevenzione vaccinale" convertito nella Legge n. 119 del 31 luglio 2017) che hanno inteso affrontare il problema riutilizzando lo strumento della coercizione siano in contrasto con queste indicazioni e con quanto si ricava dall'esperienza maturata in Veneto.

Riferimenti bibliografici

Assael B.M. (1995). *Il favoloso innesto. Storia sociale della vaccinazione*. Bari: Laterza.

Bauman Z. (2000). *Liquid modernity*. Cambridge: Polity Press (trad. it.: *Modernità liquida*. Bari: Laterza, 2017).

Dubè E., Gagnon D., Nickels E., Jeramd S. and Schuster M. (2014). Mapping vaccine hesitancy: country-specific characteristics of a global phenomenon. *Vaccine*, 32(49): 6649-6654. DOI: 10.1016/j.vaccine.2014.09.039

Dubè E., Gagnon D., MacDonald N.E. and the SAGE Working Group on vaccine hesitancy (2015). Strategies intended to address vaccine hesitancy: review of published reviews. *Vaccine*, 33(34): 4191-4203. DOI: 10.1016/j.vaccine.2015.04.041

Fine P.E.M. and Mullholland K. (2013). Community Immunity. In: Plotkin S.A., editor, *Vaccines*. Edinburgh: Elsevier.

Hickler B., Guirguis S. and Obregon R. (2015). Vaccine Special Issue on vaccine hesitancy. *Vaccine*, 33(34): 4155-4156. DOI: 10.1016/j.vaccine.2015.04.034

MacDonald N.E. (2015). Vaccine hesitancy: Definition, scope and determinants. *Vaccine*, 33(34): 4161-4164. DOI: 10.1016/j.vaccine.2015.04.036

Ministero della Salute (2017). *Vaccinazioni, stato dell'arte, falsi miti e prospettive. Il ruolo chiave della prevenzione*. ISSN 2038-5293. Testo disponibile al sito: http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2586_allegato.pdf, consultato il 10/10/2017.

Regione del Veneto (2017). *Attività vaccinale anno 2016 (coorte 2014)*. Testo disponibile al sito: <https://www.regione.veneto.it/web/sanita/monitoraggio-vaccinazioni>, consultato il 10-10-2017

Simeoni L., Speri L., Brunelli M., Valsecchi M. e Campara P. (2014). *La scelta di vaccinare: uno sguardo dal ponte*. In Quaderni Associazione Culturale Pediatri. Testo disponibile al sito: <https://www.acp.it/2014/10/la-scelta-di-vaccinare-uno-sguardo-dal-ponte-8215.html>, consultato il 03/02/2018.

Valsecchi M., Speri L., Simeoni L., Campara P. e Brunelli M. (2012). *Superare gli stereotipi: i risultati della Ricerca della regione Veneto sui Determinanti della Scelta Vaccinale*. Testo disponibile al sito: <http://www.epicentro.iss.it/temi/vaccinazioni/Ulss20VenetoDeterminantiVaccinazioni.asp>, consultato il 02/02/2018.

Valsecchi M. (2015a). Medicina tra scienza e diritti. Una lunga storia di invasioni di campo. *L'Arco di Giano*, 86: 37-50.

Valsecchi M. (2015b). *Vaccini e obbligo vaccinale. Lettera aperta al Ministro Lorenzin*. Testo disponibile al sito: <http://www.saluteinternazionale.info/2015/10/vaccini-e-obbligo-vaccinale-lettera-aperta-al-ministro-lorenzin/>, consultato il 10-10-2017

Valsecchi M. e Zivelonghi G. (2014). *Lo strano caso dell'andamento del morbillo nel veronese*. Testo disponibile al sito: <https://www.scienzainrete.it/contenuto/articolo/massimo-valsecchi-giambattista-zivelonghi/lo-strano-caso-dellandamento-del-morbillo>, consultato il 10/10/2017.

Il medico fra scienza e coscienza al tempo dell'obbligatorietà vaccinale *Physician between science and conscience at the time of compulsory vaccination*

Rossana Becarelli*

*Medico, antropologo, filosofo della scienza.
Ex-Direttore Sanitario Ospedale San Giovanni Vecchio, Città della Salute e della Scienza, Torino.
Mail: r.becarelli@gmail.com

Ricevuto il 17 febbraio 2018, accettato il 16 marzo 2018

La legge 119/2017 di obbligatorietà vaccinale ha posto la classe medica di fronte a un problema che interroga la loro coscienza e apre questioni di ordine deontologico, bioetico e morale.

In particolare sono in causa le deboli motivazioni scientifiche che hanno determinato l'urgenza e la gravità del provvedimento, la scarsa trasparenza dei dati forniti da AIFA su effetti avversi e danni vaccinali nel periodo di sua attività di sorveglianza (2010-2017). I medici non hanno reagito né alle imposizioni della legge, fra cui l'espulsione dei bambini non vaccinati dalle scuole dell'infanzia, alquanto ingiustificate dal punto di vista epidemiologico, né tanto meno alle preventive radiazioni inflitte a due colleghi stimati che avevano avanzato all'ISS fondati dubbi sulle politiche vaccinali. La relazione intende approfondire i motivi della diffusa indifferenza dei medici di fronte a questa situazione.

Parole chiave: Vaccini, Politiche vaccinali, Legge 119/2017, Bioetica, Scienza, Coscienza medica.

Italian Law 119/2017 about ten compulsory vaccines, from 3 months to 16 years of age, arises several bioethical, moral and professional questions that must be faced by physicians' conscience.

The law approval by the Parliament was fast-tracked using weak scientific motivations, and the low transparency about seven years surveillance data on adverse events and damages caused by vaccines from AIFA have determined many doubts and suspicions about the law into question. Italian physicians showed low concern about the ethical implications of Law 119, especially regarding the expulsion from school of unvaccinated children under 6 years of age. Neither they reacted against the decision of striking off from Medical Register two prominent colleagues, simply because they subscribed a public letter to ISS President about vaccination strategy in 2015. The Authors intend to focus on physicians' reasons for such widespread indifference.

Key words: Vaccines, Vaccine policies, Law 119/2017, Bioethics, Science, Medical conscience.

La legge 31.7.2017 n.119 di obbligatorietà vaccinale ha posto i medici davanti a un problema che interroga la loro coscienza e apre questioni di ordine deontologico, bioetico e morale (Engelhardt, 1999; Istituto Superiore di Sanità, 1998; World Medical Association, 2013).

È superfluo dire che a giugno 2017 non sussistevano i presupposti di decretazione d'urgenza invocati dal Ministro perché non erano in atto nel Paese focolai epidemici, sui quali in tal caso avrebbero dovuto essere assunti gli idonei e consueti provvedimenti contingibili e urgenti di contenimento locale, isolamento dei soggetti contagiosi e profilassi dei contatti.

L'andamento del morbillo, l'unica fra le patologie infettive ricomprese dalla norma all'attenzione dell'OMS per una strategia vaccinale su scala mondiale, presentava nel corso del 2017 in Italia un picco epidemico ciclico di normale entità, dopo due anni di bassa incidenza e valori annuali complessivi addirittura più elevati nel 2010. Il picco peraltro è normalmente rientrato nel corso dell'autunno 2017 determinando quindi dalla fine di novembre 2017 il ritorno alla pubblicazione dei dati epidemiologici nazionali su base mensile (e non più settimanale) da parte di Epicentro¹.

Tanto più ha dunque stupito la comunicazione del Ministro che in diverse interviste pubbliche ha ripetuto che la situazione italiana appariva allarmante e che c'erano state addirittura centinaia di morti per morbillo in Inghilterra², informazione smentita dal sito della sanità del Governo inglese dove era riportata una sola morte per morbillo nel 2013³.

L'insieme delle vaccinazioni proposte, dodici nel decreto n. 73 del giugno 2017, poi ridotte a dieci come esito della vasta mobilitazione popolare che ne è seguita e del conseguente dibattito in Senato, non risponde visibilmente ad alcuna convincente *ratio* epidemiologica: infatti, per quanto concerne la vaccinazione antitetanica il tetano non è una malattia contagiosa diffusiva, il vaccino antidifterico è un tossoide protettivo delle complicanze più nocive ad infezione avvenuta e quindi efficace solo per i soggetti già contagiati, la vaccinazione antiapatite B protegge i soggetti a rischio per contatto sessuale e trasfusioni ematiche, evenienze entrambe improbabili per la comunità infantile generale (Aronica *et al.*, 2017; Gabutti, 2016).

Non ci soffermiamo ulteriormente sulle altre vaccinazioni inserite e sugli specifici profili che ciascuna di esse presenta quanto a: valori percentuali di "immunità di gregge" vaccino-specifica (cfr. epidemie di morbillo nelle comunità ad altissima adesione vaccinale come in

1. EpiCentro. Morbillo & Rosolia News. Testo disponibile al sito: <http://www.epicentro.iss.it/problemi/morbillo/aggiornamenti.asp>, consultato il 18/02/2018.

2. Youtube. (2017). Beatrice Lorenzin: "nel 2013 a Londra morti 270 bambini per il morbillo". Video disponibile al sito: <http://www.youtube.com/watch?v=DLm5HIdO-U0>, consultato il 18/02/2018. England%26Wales_1940-2007.png#/media/File:Measles_incidenceEngland%26Wales_1940-2007.png, consultato il 25/02/2018.

3. GOV.UK. Measles deaths by age group: 1980 to 2016 (ONS data). Testo disponibile al sito: <https://www.gov.uk/government/publications/measles-deaths-by-age-group-from-1980-to-2013-ONS-data/measles-deaths-by-age-group-from-1980-to-2013-ONS-data>, consultato il 18/02/2018.

4. Lettera AIFA, STDG P98396 del 15.09.2017 indirizzata ad Avv. Simona Giacchi, recante ad oggetto Riscontro Vs richieste di chiarimenti del 17/07/2017 (prot. 0078507 del 18/07/2019).

Cina; Yang *et al.*, 2017), alle probabilità di fallimento vaccinale (cfr. lettera a firma del Direttore Generale dell'AIFA, Mario Melazzini⁴), ai rischi post-vaccinali per i contatti (cfr. parotite, pertosse, poliomielite; *Corriere*, 2013; *The Gazette*, 2015), alla durata dell'immunità artificiale rispetto a quella naturale con elevata probabilità di aumento del rischio di contagio in soggetti adulti vaccinati in età infantile, con complicanze generalmente più serie di quelle indotte dai "comuni esantemi infantili".

Invece la legge, con la fallace motivazione della protezione dei soggetti immunodepressi dal rischio di contagio, ha inserito la sanzione dell'espulsione dei bambini non vaccinati dalle scuole dell'infanzia (*Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana*, 2017), misura particolarmente grave nell'età evolutiva per le sue implicazioni etiche, e non meno per le ricadute psicologiche sui minori.

In realtà in prima battuta il decreto n. 73/2017 estendeva l'espulsione fino ai 16 anni – sanzione poi ridimensionata alla sola scuola dell'infanzia per la prevalenza dell'obbligo scolastico – palesando appieno con questa ingiustificata difformità fra cicli scolastici l'intento ricattatorio sulle famiglie inadempienti.

La protezione degli immunodepressi come giustificazione addotta per l'allontanamento dei minori non vaccinati dalle scuole dell'infanzia appare inoltre quanto mai pretestuosa e oggettivamente incoerente: gli immunodepressi infatti sono a rischio per una quantità innumerevole di agenti patogeni e non solo di quelli circoscritti alle dieci patologie oggetto di vaccinazione. Le misure di protezione per gli immunodepressi sono costanti, individuali e aspecifiche. Inoltre, quando sono in condizioni di frequentare la comunità, non sono confinati alle scuole per di più nella sola fascia di età 0-6 anni, laddove agisce la norma di espulsione: dai 6 ai 16 anni (e oltre) la sola sanzione pecuniaria non è quindi logicamente in grado di esercitare alcun reale vantaggio per questi soggetti.

Di fatto, valenti giuristi hanno sottolineato che la L. 119 si pone a tutti gli effetti come un TSO imposto ai soggetti da 3 mesi a 16 anni compiuti, senza alcuna tutela dei diritti della persona e della dignità umana, in aperto spregio all'art.32 della Costituzione italiana (Deidda, 2016; Stefano *et al.*, 2017).

La classe medica avrebbe avuto dunque parecchie ragioni, scientifiche, etiche e deontologiche per reagire ed opporsi alla L. 119, sia in fase di conversione del decreto che poi successivamente nella fase di applicazione. Tuttavia, c'è stato prima un grande silenzio da parte della professione e poi una larga adesione alla legge, pur trattandosi del provvedimento legislativo di un ministro fino ad allora assai poco apprezzato e stimato dalla categoria.

È indiscutibile che i medici hanno ricevuto per tempo un segnale estremamente minaccioso con i provvedimenti ordinistici che hanno anticipato di pochi mesi la promulgazione della legge: inaspettatamente due rispettabili professionisti, Roberto Gava e Dario Miedico, medici di lunga esperienza, vasto curriculum e salda reputazione clinica, sono stati radiati dai loro Ordini provinciali (*IlFattoQuotidiano*, 2017).

La radiazione è la sanzione più grave nella carriera di un medico: non significa solo perdere il posto di lavoro ma qualsiasi possibilità di lavorare. Soprattutto però la radiazione causa una macchia indelebile sull'onorabilità della persona: pochissime radiazioni sono state inflitte nel corso della storia e sempre per ragioni di gravità estrema che attenevano a reati passati in giudicato con pene pesanti e danno per il decoro della professione.

Il motivo della radiazione in questo caso attacca invece direttamente diritti fondamentali quali la libertà di pensiero e di parola, poiché la colpa dei due medici è stata di aver firmato – insieme a un centinaio di altri colleghi – una lunga, argomentata lettera al Presidente dell'Istituto Superiore della Sanità, Valter Ricciardi, in cui esprimevano fondati dubbi e perplessità sugli effetti e i rischi delle politiche vaccinali indiscriminate nella prima infanzia.

La lettera datava dal 2015, le radiazioni sono state irrogate nel corso del 2017: una lunga latenza in vista di una legge anch'essa profondamente liberticida.

Ora, ci sarebbe stato da aspettarsi che, a fronte di queste radiazioni ingiuste, ci fosse fra i medici una compatta presa di posizione a testimonianza della dignità professionale e che prevalesse l'affermazione dell'indipendenza intellettuale e della libertà scientifica, come propugnato dal codice deontologico del 2014.

Anche davanti alla L. 119, che ha imposto l'obbligatorietà di 10 vaccinazioni senza preventivo ottenimento del consenso e l'espulsione di bambini sani dalla comunità scolastica in caso di inottemperanza, i medici avrebbero potuto/dovuto schierarsi a favore della dignità della persona, richiamandosi non solo al dettato dell'art. 32 della Costituzione, ma principalmente all'imperativo ippocratico che dovrebbe ispirare tutta la pratica medica.

Le posizioni ufficiali assunte dai massimi organismi istituzionali a sostegno e suffragio della L. 119 in modo apodittico e incontrovertibile, contrastano con la possibilità di una dialettica libera e ampia, unica garanzia di vero approccio scientifico al problema, soprattutto laddove molte di queste posizioni promanano da personalità in palese conflitto d'interessi con alcune case farmaceutiche produttrici dei vaccini.

Questo ha di fatto dato il valore di dogma alle tesi vacciniste e ha relegato all'ambito dell'eresia i dubbi e gli interrogativi che fondano le basi di qualsiasi ricerca scientifica indipendente (Rete Sostenibilità e Salute, 2017; SIPNEI, 2017).

È dunque rimasto confinato al foro interiore del singolo medico il dibattito fra scienza e coscienza.

Poiché i presupposti scientifici adottati a favore della tutela della comunità rispetto alla salute individuale sono stati suffragati da dati artatamente enfatizzati su morti e complicanze delle patologie, mentre, viceversa, sono apparsi difficilmente reperibili i dati su eventi avversi e danni da vaccino (la comunicazione delle statistiche da parte di AIFA è avvenuta solo a marzo 2017 su richiesta della Procura della Repubblica di Torino a seguito di un esposto avanzato da Codacons, *Quotidianosantità.it*, 2017), sarebbe stato opportuno interrogarsi sull'effettiva neutralità e imparzialità della norma di obbligatorietà indiscriminata e, non meno, sulla correttezza e trasparenza informativa da parte degli organismi di vigilanza.

È stato inoltre solo grazie all'imponente mobilitazione popolare, durante il dibattito in Senato, che il livello della conoscenza sul tema dei vaccini è improvvisamente aumentato: sono emersi infatti innumerevoli articoli internazionali, dati, informazioni inedite sull'efficacia delle pratiche vaccinali nel mondo, sulla composizione dei prodotti in commercio, sui danni ed effetti avversi, ignorate dalla maggior parte dei medici, mostrando quanto fosse datato il livello medio dell'aggiornamento in medicina.

Dal punto di vista della coscienza professionale e della deontologia medica, è obbligatorio riconoscere che, per questo come per ogni altro aspetto della professione, occorre rimettere continuamente in discussione le proprie certezze che spesso riposano su conoscenze vetuste e non sottomesse alla prova delle evidenze più recenti.

È ignoto alla maggior parte dei medici l'entità del giro di affari che sta dietro al mercato farmaceutico, tra cui anche le vaccinazioni, che sono in mano a quattro principali aziende produttrici mondiali (D'Amico, 2017).

La corruzione indotta dalle principali multinazionali del farmaco incide grandemente sulle strategie mondiali di acquisto, consumo e sistematica disinformazione del pubblico relativa ai farmaci in commercio. Neppure la categoria medica risulta indenne dalle azioni corruttive messe in atto dalle case farmaceutiche, anzi essa è essenziale per la diffusione periferica dei prodotti. Questo rende di conseguenza la categoria poco indipendente nei suoi giudizi e nel suo operato (Goetzsche, 2015).

Anche la formazione universitaria non sembra particolarmente idonea a formare una coscienza critica, e a stimolare il ricorso alla ricerca sistematica di acquisizioni aggiornate.

La parola chiave *vaccines* presenta oggi oltre 1000 voci bibliografiche su PubMed che non pare però siano note alla più gran parte dei medici italiani.

Non esiste certezza più incontrovertibile che i vaccini siano il caposaldo della medicina, eppure conoscendo meglio la storia delle vaccinazioni si apprenderebbe per esempio che, fin dal suo inizio e ancora in epoca recente, la pratica vaccinale non è stata interamente efficace e tanto meno sicura: al contrario essa è stata costellata da incidenti anche mortali e da epidemie provocate dagli inoculi.

Raramente si accetta che i vaccini possano creare eventi avversi anche gravi compresa la morte, mentre si crede acriticamente che ogni vaccinazione corrisponda a un'effettiva immunizzazione. Quindi si rischia di sottovalutare la percentuale di “fallimenti vaccinali” come pure le conseguenze su soggetti vaccinati ma non protetti e sui contatti, a rischio essi pure di contagio.

Ben altri sono i rischi infettivi che corre oggi l'umanità, in particolare quelli dovuti all'antibiotico-resistenza che miete oggi milioni di vittime nel mondo, per cui è diventata la priorità assoluta nelle strategie dell'OMS per la promozione della salute⁵.

Né d'altra parte è stata unicamente la profilassi vaccinale a determinare il guadagno in anni di vita occorso all'Occidente negli ultimi cinquanta anni di storia, ma il miglioramento dell'igiene nelle condizioni di vita, come le fognature, la potabilizzazione delle acque, il riscaldamento nelle case e la conservazione appropriata dei cibi, oltre naturalmente all'aumento medio del reddito *pro capite*⁶.

La scienza del passato ha proceduto con un modello di legittimazione che si potrebbe definire “autoreferenziale”: l'accordo fra il ricercatore e la sua comunità di pari era preso per buono dall'istituzione che, se necessario, trasferiva le conoscenze nelle norme e nelle leggi (Mattei e Capra, 2017).

Da qualche decennio, grazie soprattutto a internet che ha reso disponibile una quantità di informazioni prima precluse o ignorate, e alla “democratizzazione” della scienza, si è assistito alla crescente necessità che la legittimazione della conoscenza non possa prescindere dal consenso esterno e che, oltre agli esperti e ai pari, anche il pubblico profano, ma portatore di interessi, abbia il diritto di essere ascoltato.

In medicina questo si è tradotta nella convenzione di Oviedo del 1997 e nella sua ratifica in Italia con la L. 28.3.2001, n. 145. Il consenso del paziente deve essere preventivamente acquisito per ogni pratica o procedura eseguita su di lui. L'assenza di un consenso debitamente informato e formalizzato ha conseguenze serie in ambito giudiziario e medico-legale, inficiando di fattola

5. EpiCentro. *Resistenza agli antibiotici*. Testo disponibile al sito: http://www.epicentro.iss.it/focus/resistenza_antibiotici/aggiornamenti.asp, consultato il 18/02/2018.

6. EpiCentro. *Il documento Oms sui determinanti sociali della salute*. Testo disponibile al sito: <http://www.epicentro.iss.it/focus/globale/determinantiSociali2014.asp>, consultato il 18/02/2018.

correttezza informativa che deve sempre intercorrere nel rapporto terapeutico fra operatore e paziente.

Da circa vent'anni, l'introduzione obbligatoria del consenso informato ha radicalmente mutato il ruolo del medico che prima si trovava ad essere il padrone assoluto della conoscenza sul paziente e della sua pratica sul corpo dell'altro. Michel Foucault ha mostrato come la medicina, attraverso la messa in opera di "dispositivi" intrusivi e coercitivi, abbia esercitato storicamente uno sconfinato potere biopolitico in nome e per conto dell'autorità costituita. Il potere della medicina sui corpi è andato sostituendo nel tempo il potere sulle anime che la Chiesa stava lentamente abbandonando (Foucault, 1998).

Il cambiamento introdotto dal recepimento della Convenzione di Oviedo, con la L. 145/2001, non è stato senza conseguenze sui medici. All'improvviso la categoria si è trovata sbalzata dal suo antico ruolo, fino ad allora del tutto asimmetrico e sbilanciato, non soggetto a critiche né minimamente repressibile, alla condizione odierna di continua "contrattazione" con il paziente, che può adesso esercitare pienamente il diritto costituzionale di decisione e autodeterminazione sulla propria persona e sulla libertà di scelta relativa alle cure che gli vengono proposte, ma che non possono più a nessun titolo essere imposte.

Una notevole mole di giurisprudenza afferma ormai l'imperativo per il medico di ottenere per ogni atto sanitario un preventivo consenso, meglio se formalizzato, e che esso sia acquisito previo debito e preciso chiarimento di ogni prevedibile circostanza sfavorevole ad esso connessa.

L'irruzione del paziente nell'universo fin lì incontrastato della medicina, mettendo in crisi l'autorità indiscussa del medico, è forse oggi alla radice di un'adesione per larga parte incondizionata alla L. 119/2017 (Jaspers, 1991)?

Recuperare una posizione dominante in tempi di accentuata parità, o forse addirittura di scacco delle certezze un tempo salde e indiscusse, potrebbe rappresentare un baluardo psicologico contro il crescente contenzioso medico-legale, l'eccessiva diffusione delle conoscenze via internet, la preponderanza del paziente nella cosiddetta alleanza terapeutica?

Il timore che si profila è che, col supporto della politica e dell'azione legislativa, si cancellino d'un tratto importanti acquisizioni di civiltà e di democrazia, ben recepite dal Codice Deontologico Medico del 2014: «Da un lato la *scienza del medico*, cioè il suo sapere offerto al paziente e corretto dalla coscienza, ovvero esercitato

nell'interesse esclusivo del malato; dall'altro *la volontà liberamente espressa e non delegabile* dell'individuo che al medico si affida» (FNOMCeO, 2014, p. 1, corsivo nostro).

Sotto questa luce, accettare l'obbligatorietà vaccinale e consentire di conseguenza la sanzione dell'espulsione dei minori non vaccinati dalle scuole dell'infanzia, misura sommamente ingiustificata e illogica dal punto di vista epidemiologico, significa adeguarsi in modo acritico e subordinato a norme dal chiaro senso ricattatorio. Non vorremmo che si ripresentassero nel nostro Paese quei fenomeni, che sotto la medesima egida di una scienza asservita al potere politico, dettero vita in anni non lontani al Manifesto della Razza (Affaritaliani.it, 2017) e alla segregazione di specifiche specie dell'umanità fino a giustificarne l'eliminazione fisica.

Riferimenti bibliografici

Affaritaliani.it (2017). *80 anni fa le leggi della vergogna. Viaggio nell'Italia senza memoria*. Testo disponibile al sito: <http://www.affaritaliani.it/culturaspettacoli/80-anni-fa-le-leggi-della-vergogna-viaggio-nell-italia-senza-memoria-503524.html>, consultato il 18/02/2018.

Aronica A., Caimi V., Cattaneo A., Conti Nibali S., Demicheli V., Donzelli A., Fabbrì A., Grandori L., Jefferson T., Missoni E. e Valsecchi M. (2017). *Un'alternativa all'attuale decreto vaccini? Ecco la nostra proposta*. Testo disponibile al sito: http://www.quotidianosanita.it/lettere-al-direttore/articolo.php?articolo_id=52451, consultato il 18/02/2018.

Corriere (2013). *L'epidemia di poliomielite in Siria è una minaccia per l'Europa*. Testo disponibile al sito: http://www.corriere.it/salute/13_novembre_07/epidemia-poliomielite-siria-minaccia-l-europa-98c599f4-47c3-11e3-b84c-522fdc351fd5.shtml, consultato il 18/02/2018.

Deidda B. (2016). *Vaccinazioni: tra Scienza e Diritto*. Testo disponibile al sito: https://www.disinformazione.it/Vaccini_diritto.htm, consultato il 18/02/2018.

D'Amico B. (2017). *Quanto valgono i vaccini? Ecco come funziona l'economia dell'immunizzazione*. Testo disponibile al sito: <http://www.lastampa.it/2017/11/14/italia/cronache/quanto-valgono-i-vaccini-ecco-come-funziona-leconomia-dellimmunizzazione-SNWkfFL8OuzfUyhZgMIWgJ/pagina.html>, consultato il 18/20/2018.

Engelhardt H.T. Jr. (1999). *Manuale di bioetica*. Milano: Il Saggiatore.

FNOMCeO (2014). *Commentario al Codice di Deontologia Medica*. Testo disponibile al sito: https://www.omceo.me.it/ordine/cod_deo/commentario.pdf, consultato il 18/02/2018.

Foucault M. (1998). *Nascita della clinica. Una archeologia dello sguardo medico*. Torino: Einaudi.

Gabutti G. (2016). *Basi epidemiologiche, obiettivi e strategie delle vaccinazioni*. Testo disponibile al sito: <http://www.unife.it/medicina/lm.medicina/studiare/minisiti/igiene-e-statistica-medica/modulo-di-igiene-generale-ed-applicata/2016-17/lez5-basi-epidemiol-e-calendario.pdf>, consultato il 18/02/2018.

Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana (2017). *Legge 21 luglio 2017, n. 119*. Testo disponibile al sito: <http://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2017/08/5/17G00132/sg>, consultato il 18/02/2018.

Goetzsche P.C. (2015). *Medicine letali e crimine organizzato – Come le grandi aziende farmaceutiche hanno corrotto il sistema sanitario*. Roma: Fioriti Ed.

Il Fatto Quotidiano (2017). *Vaccini, un altro medico scettico radiato. Dario Miedico firmò lettera all'Iss: "Presenterò ricorso. Non sono contro"*. Testo disponibile al sito: <https://www.ilfattoquotidiano.it/2017/05/24/vaccini-un-altro-medico-scettico-radiato-dario-miedico-firmo-lettera-destinata-alliss/3610993/>, consultato il 18/02/2018.

Istituto Superiore di Sanità (1998). *Raccolta dei principali documenti internazionali sui principi etici della ricerca e dei principali documenti legislativi degli Stati Uniti e della Comunità Europea sulla bioetica*. Testo disponibile al sito: http://www.iss.it/binary/publ/cont/Pagina1_154Relazione98_5.pdf, consultato il 18/02/2018.

Jaspers K. (1991). *Il medico nell'età della tecnica*. Milano: Raffaello Cortina Ed.

Mattei U., Capra F. (2017). *Ecologia del diritto. Scienza, politica e beni comuni*. Sansepolcro: Aboca.

Quotidianosanità.it. (2017). *Reazione avverse ai vaccini*. Testo disponibile al sito: http://www.quotidianosanita.it/governo-e-parlamento/articolo.php?articolo_id=51393, consultato il 18/02/2018.

Rete Sostenibilità e Salute (2017). *Vaccini: una discussione oltre le ideologie – La posizione di Rete Sostenibilità e Salute*. Testo disponibile al sito: <http://www.sostenibilitaetaesalute.org/vaccini-una-discussione-oltre-le-ideologie-la-posizione-della-rete-sostenibilita-e-salute/>, consultato il 18/02/2018.

SIPNEI (2017). *La posizione della SIPNEI sulla legge sui vaccini e sul dibattito ancora in corso*. Testo disponibile al sito: <http://sipnei.it/wp-content/uploads/2017/07/SIPNEI-SULLA-LEGGE-SUI-VACCINI.pdf>, consultato il 18/02/2018.

Stefano S., Crosta G., Gianelli F., Manera M., Marinelli D. e Scifo F. (2017). *Riflessioni sul decreto legge 7 giugno 2017, n. 73*. Testo disponibile al sito: <https://avvocatostefanostefano.files.wordpress.com/2017/10/riflessioni-sul-decreto-legge-vaccini.pdf>, consultato il 18/02/2018.

The Gazette (2015). *University of Iowa campus reports more than 100 mumps cases*. Testo disponibile al sito: <http://www.thegazette.com/subject/news/education/higher-education/university-of-iowa-campus-reports-more-than-100-mumps-cases-20151106>, consultato il 18/02/2018.

World Medical Association (2013). Dichiarazione di Helsinki della World Medical Association. Principi etici per la ricerca biomedica che coinvolge gli esseri umani. *Evidence*, 5(10): e1000059. DOI: 10.4470/E1000059

Yang W., Wen L., Li SL., Chen K., Zhang WY. and Shaman J. (2017). Geospatial characteristics of measles transmission in China during 2005-2014. *PLoS Comput Biol*, 13(4):e1005474. DOI: 10.1371/journal.pcbi.1005474.

Agenti microbici e sviluppo del sistema immunitario del bambino

The Microorganisms and the Immune System Development of the Child

Riccardo Ortolani

Ricevuto il 25 febbraio, accettato il 21 marzo 2018

L'essere umano è evoluto e continua ad evolvere in un mondo di microrganismi. Si tratta più di una simbiosi che di una competizione in quanto entrambe le parti traggono vantaggio da questa "convivenza". Il microbiota rappresenta infatti una parte importante del nostro corpo, dalla pelle al tratto gastrointestinale, e il numero totale delle cellule batteriche supera quello delle cellule umane. Il microbiota è molto importante per la competizione con i microrganismi patogeni e per lo sviluppo e l'equilibrio del sistema immunitario.

Alcuni virus hanno integrato i loro genomi nel genoma umano. Altri virus, specialmente gli herpes virus, causano un'infezione persistente che richiede il controllo del sistema immunitario per tutta la vita. Una piccola parte dei microbi è, o può diventare, patogena: questo dipende dai microbi ma, più frequentemente e in misura maggiore, dall'ospite stesso.

Dati epidemiologici sulla mortalità infantile in Europa, dalla seconda metà del XIX secolo fino a dopo la seconda guerra mondiale, mostrano chiaramente come l'impatto di alcuni agenti patogeni sulla mortalità infantile diminuì costantemente in conseguenza del miglioramento delle condizioni di vita. Dati epidemiologici della seconda metà del XX secolo mostrano una correlazione inversa tra incidenza di alcune comuni malattie infettive e l'incidenza di alcune malattie immunomediate: si tratta di una semplice coincidenza o si può ipotizzare un qualche tipo di relazione causale?

Parole chiave: Microbiota, Sviluppo del sistema immunitario, Virus, Malattie infettive, Mortalità infantile, Malattie immunomediate.

The human being has evolved and continues to evolve in a world of microorganisms. This relationship is more a symbiosis than a competition and both take advantage of this "cohabitation". In fact, the microbiota represents a part of our body, from the skin to the gastrointestinal tract, and the total number of bacteria cells exceeds that of human cells. The microbiota is very important for the competition with the pathogenic microorganisms and for the immune system development and balance.

Some viruses have integrated their genomes into the human genome.

*Medico, Specialista in Allergologia e Immunologia Clinica, UOC di Immunologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona.
Mail: riccardo.ortolani@univr.it

Some viruses, especially herpes ones, cause a persistent infection that requires control of the immune system throughout life. A small part of the microbes is, or can become, pathogenic; it depends on the microbes but, more often and much more, from the host himself.

Epidemiological data about infant mortality in Europe, from the second half of the 19th century up to after the Second World War, clearly show how the impact of some pathogens on the infant mortality steadily decreased as a result of the improvement of living conditions. Epidemiological data about the second half of the 20th century clearly show an inverse correlation between the incidence of some common infectious diseases and the incidence of some immune disorders: is this a simple coincidence or some kind of causal relationship can be hypothesized?

Key words: Vaccines, Vaccine policies, Law 119/2017, Bioethics, Science, Medical conscience.

Agenti microbici e sviluppo del Sistema Immunitario

«Nella maggior parte delle persone lo sviluppo e l'equilibrio del sistema immunitario (SI) sembrerebbero essere maggiormente condizionati dai fattori esterni rispetto ai fattori ereditati geneticamente» (Brodin *et al.*, 2015).

«Tutti gli esseri viventi, piante, mammiferi e invertebrati tollerano, e in alcuni casi promuovono, la convivenza con i microrganismi commensali, mantenendo la capacità di riconoscere e controllare gli agenti patogeni; potremmo dire che sfruttano i microrganismi non patogeni per la loro funzione di competizione e inibizione di quelli patogeni e per la loro funzione di immunomodulazione dello stesso (SI)» (Morella e Koskella, 2017). Nei primissimi anni di vita si osservano veloci cambiamenti qualitativi e quantitativi della composizione del microbiota. Fattori esterni di varia natura che interferiscano nello sviluppo di questo complesso equilibrio di specie microbiche possono contribuire a loro volta a condizionare lo sviluppo e l'equilibrio del SI (Amenyogbe *et al.*, 2017; Laforest-Lapointe *et al.*, 2017).

«Gli esseri umani sono evoluti in assoluta convivenza con i virus, alcuni dei quali hanno integrato il loro genoma in quello umano. Alcuni virus, considerati patogeni o potenzialmente patogeni, determinano un'infezione cronica/persistente che dura tutta la vita, come i virus erpetici tra cui il CMV. Il CMV è uno dei virus più ampiamente studiati e potrebbe essere visto come un modulatore dello stesso SI» (Brodin e Davis, 2016).

«Una condizione di simbiosi in buon equilibrio dei diversi microrganismi che compongono il microbiota intestinale regola positivamente l'integrità della barriera epiteliale, regola positivamente la risposta immunitaria innata e favori-

sce una risposta immunitaria specifica di tipo regolatorio rispetto a quello di tipo pro-infiammatorio Th17(∇) e Treg(∧). In presenza di fattori esterni che alterano la composizione dei microrganismi del microbiota intestinale si crea una condizione di disbiosi in cui la percentuale dei microrganismi pro-infiammatori potrebbe essere superiore a quella dei microrganismi anti-infiammatori favorendo uno stato infiammatorio che più facilmente può portare a squilibri immunologici, tra cui autoimmunità e allergie» (Anaya *et al.*, 2016).

Se più fattori esterni che alterano il microbiota si sommano tra loro, si ripetono o permangono nel tempo, questo stato di disbiosi persiste e può contribuire a determinare alterazioni all'interno del microbiota stesso e nelle relazioni con il SI. Questo stato di disbiosi favorisce la patogenicità di alcuni microrganismi, indebolisce e squilibra la risposta immunitaria contribuendo al determinarsi di infezioni croniche o di malattie immunomediate di varia natura (allergica, autoimmune, infiammatoria). Si ritiene che i primi anni di vita siano il periodo in cui questa dinamica è più critica e potrebbero anche instaurarsi condizioni irreversibili (Zeissig e Blumberg, 2014).

Agenti microbici e malattia

Alcuni agenti microbici entrando in contatto con il corpo umano e riproducendosi possono dare malattia. La malattia infettiva è il risultato di un'interazione molto complessa tra il microrganismo e il SI. In condizioni fisiologiche, nel momento in cui il corpo umano percepisce un danno mette in moto una risposta di eliminazione della causa, di contenimento del danno, di controllo e di riparazione.

Il livello di patogenicità dipende dal tipo di agente microbico, dalla carica microbica e dallo stato dell'ospite. Lo stato dell'ospite dipende da fattori genetici e ambientali che, interagendo insieme, determinano lo stato di benessere generale dell'ospite. I fattori ambientali comprendono: le condizioni di vita sin dal concepimento, l'insieme dei microrganismi dell'ambiente esterno, la storia infettivologica, tossicologica e farmacologica. I fattori genetici e ambientali sono strettamente connessi tra loro: il microbiota e il SI sono condizionati da fattori genetici; il microbiota dipende dalle condizioni di vita sin dal concepimento; il SI si sviluppa e funziona bene quando il microbiota è in equilibrio, quando la persona non è sottoposta a situazioni particolarmente forti e durature di "stress" di varia natura (fisica, psichica o altro); il microbiota e il SI sono condizionati da terapie farmacologiche, dalle malattie infettive in atto e da quelle croniche/persistenti.

La numerosità dei fattori in gioco e le strettissime relazioni tra questi rendono molto complesse le dinamiche nelle condizioni sia di salute che di malattia.

Malattie infettive: mortalità, incidenza e malattie immunomediate

La capacità di risposta agli stimoli di varia natura, la capacità di risoluzione delle malattie acute, lo sviluppo o meno di complicanze e/o di malattie croniche, lo stato di benessere e la sopravvivenza in generale sono la risultante della complessità fisiologica e fisiopatologica. La modalità principale per valutare lo stato di salute di una popolazione sono gli studi epidemiologici di malattia e di mortalità.

In un testo recente di storia della medicina, gli autori (Angeletti e Gazzaniga, 2012, pp. 152-154) riportano l'andamento della mortalità per alcune malattie infettive in questi ultimi 2 secoli:

Il declino della mortalità generale verificatosi tra il 1750 e i nostri giorni è stato oggetto di grande attenzione da parte degli epidemiologi. È ben noto che al declino della mortalità generale verificatosi in questo periodo hanno contribuito soprattutto la caduta della mortalità infantile (scesa dal 150 per mille nati vivi nel 1850 a circa l'8 per mille oggi in Europa) e di quella dipendente dalle malattie infettive nel loro complesso. (...) Per fare qualche esempio, si può ricordare che la mortalità per **tubercolosi** in Inghilterra, che nel 1840 era del 4 per mille, era già scesa al 2 per mille nel 1882, anno in cui Robert Koch identificò nel *Mycobacterium tuberculosis* il suo agente causale, per continuare a declinare fino alla 0,5 per mille prima degli anni, dopo la seconda guerra mondiale, in cui fu utilizzata per la prima volta la streptomina, per ridursi quasi allo zero ai nostri giorni. In altri termini, la mortalità per tubercolosi era già diminuita del 50% prima della scoperta della sua causa e del 90% prima della individuazione della sua terapia specifica. (...) Anche la mortalità per **difterite**, che era di circa l'1 per mille prima del 1900, era già diminuita a circa lo 0,15 per mille quando, intorno al 1930, fu introdotto su larga scala la vaccinazione anti-tossica. (...) Un altro caso che illustra quanto l'epidemiologia sia stata fondamentale nel definire i fattori che influenzano la storia naturale delle malattie infettive è quello del **morbillo**. La mortalità per questa malattia prima dei 15 anni d'età era dell'1 per mille all'inizio del XX secolo, ma era già scesa allo 0,004 per mille verso il 1970, quando cominciò a diffondersi l'uso della vaccinazione. Tuttavia, non sempre il declino ha seguito un andamento di questo tipo: per esempio, la mortalità per pertosse, che era superiore all'1 per mille nel 1880, era ancora dello 0,8 per mille nel 1906 quando fu identificata *Bordetella pertussis*, e ancora dello 0,1 per mille quando si cominciò ad applicare la vaccinazione su larga scala. L'analisi epidemiologica del declino delle malattie infettive verificatosi nel corso degli ultimi duecento anni insegna dunque che l'evoluzione della moderna microbiologia e la conseguente scoperta della maggior parte degli agenti di infezione, così come l'avvento dei chemioterapici e degli antibiotici non sono sufficienti a produrre il controllo delle infezioni. Sul piano generale, infatti, hanno importanza sia i provvedimenti di politica sanitaria (miglioramento degli standard di sanità pubblica e soprattutto dei livelli dei servizi ospedalieri) sia le condizioni socio-economiche (condizioni alimentari, approvvigionamento idrico, smaltimento rifiuti ecc.). L'analisi epidemiologica ha dimostrato che altri fattori sono all'origine del controllo generale di molte patologie; tra questi, le conseguenze della rivoluzione industriale sul tenore di vita delle popolazioni, il miglioramento dell'igiene delle costruzioni, dell'alimentazione in generale e in particolare della distribuzione delle acque potabili, le innovazioni tecnologiche nell'industria e nell'agricoltura, lo sviluppo di moderni mezzi di trasporto, la più ampia adozione di misure di isolamento di pazienti infetti e tanti altri fattori associati a questi.

A questi dati si possono aggiungere per completezza quelli epidemiologici più dettagliati dell'Istat relativi ai tassi di mortalità dei bambini sotto i cinque anni (maschi) in Italia dal 1887 al 2011¹ (Tabella 1).

Tabella 1: Tassi di mortalità in Italia dei bambini maschi sotto i 5 anni per causa di morte per 1.000 nati vivi, dal 1887 al 2011. Per semplificazione, i dati vengono qui riportati per alcune malattie e ad intervalli di 10 anni.

anno	01	02	03	03.1	03.2	03.3	03.4	03.5	03.6	06	07
	Tubercul	Inf-Bron-pol	Altre infett	Sifilide	Erisipela	Pertosse	Morbillo	Malaria	Meningite	Gastro-Tif-A	cause viol
1887	16,62237	51,27872	70,38028	1,256459	2,668079	8,125666	18,17565	7,638261	7,020994	70,91322	2,452204
1897	10,58671	57,97012	36,61317	1,346501	1,470033	5,837778	4,985406	4,845991	9,151969	73,00928	2,505938
1907	7,943311	60,27356	28,50214	1,051294	1,076935	4,686865	6,833408	1,597087	6,377359	72,14548	2,913951
1917	10,58412	74,65687	30,92004	1,597179	0,790154	5,671673	3,990136	4,178535	5,176772	76,66741	3,829855
1927	4,749078	47,51039	16,09766	0,713075	0,520545	2,682944	3,351451	0,923432	2,431585	66,24108	2,492196
1937	2,759734	48,47311	11,12143	0,854437	0,477306	2,294213	2,109576	0,271063	1,565486	51,22695	2,384567
1947	2,193164	30,17232	5,684557	0,92182	0,099864	0,489717	0,338001	0,101784	1,33856	27,14568	1,972311
1957	0,434453	14,95981	2,354026	0,124129	0,004433	0,336923	0,405637	0	0,565232	11,73466	1,383157
1967	0,084249	8,182422	0,624675	0,016439	0,00411	0,049316	0,13562	0	0,287679	3,914493	1,327435
1977	0,015742	2,161833	0,264982	0,007871	0	0,010494	0,020989	0	0,186274	0,724109	0,947114
1987	0,003514	0,386516	0,073789	0	0	0,007028	0,003514	0	0,049193	0,042165	0,544636
1997	0,003624	0,123216	0,039864	0	0	0	0,007248	0	0,025368	0,014496	0,311663
2007	0,006882	0,030969	0	0	0	0	0	0	0	0,027528	0,206462
2008	0	0,030789	0,003421	0	0	0	0	0	0,003421	0,020526	0,181313
2009	0	0,017194	0,006878	0	0	0	0	0	0,006878	0,010316	0,185696
2010	0	0,01744	0	0	0	0	0	0	0	0,038367	0,17091
2011	0	0,016639	0,001849	0	0	0	0	0	0	0,016639	0,083193

Cercando di schematizzare, in maniera molto generale, ciò che è accaduto si potrebbe riassumere dicendo che le malattie infettive, che in passato erano in grado di causare la morte di un numero considerevole di bambini (migliaia o decine di migliaia all'anno per singolo agente microbico), al variare di tutta una serie di fattori e pur continuando a rimanere presenti gli agenti patogeni (anche se, almeno per alcuni, con cariche significativamente più basse), negli anni hanno iniziato a causare la morte di un numero di persone via via sempre più basso.

Riguardo ai fattori in gioco in questa dinamica è possibile distinguere almeno 2 fasi:

- > una prima fase in cui non ci sono stati interventi diretti sull'agente patogeno ma, prevalentemente, ci sono stati numerosi cambiamenti a più livelli nelle condizioni di vita (Figura 1);
- > una seconda fase in cui si sono iniziati ad usare, e via via sempre di più, 2 tipi di interventi diretti sul patogeno (antimicrobici e profilassi vaccinale) (Figura 2).

1. Dati presi dalla Tabella 5 in Figure e Tabelle di Istat (2014). *La mortalità dei bambini ieri e oggi in Italia*. Testo disponibile al sito: <https://www.istat.it/it/archivio/109861>, consultato il 27/02/2018.

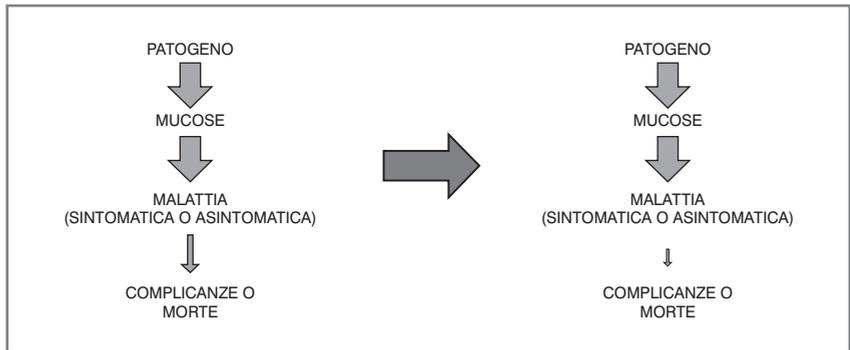


Figura 1: prima fase (1850-1950). Passaggio da una condizione in cui i patogeni presenti nell'ambiente, venendo in contatto con i bambini, causavano malattia e provocavano la morte in un certo numero di questi, ad una condizione in cui, pur causando malattia, provocavano la morte in un numero di bambini molto più basso.

Mentre nella prima fase la presenza e la circolazione degli agenti microbici patogeni rimaneva consistente (almeno per una buona parte); nella seconda fase l'uso degli antimicrobici riduceva, almeno in parte, la presenza dei patogeni e la profilassi ne modificava il tipo di contatto e ne riduceva la circolazione.

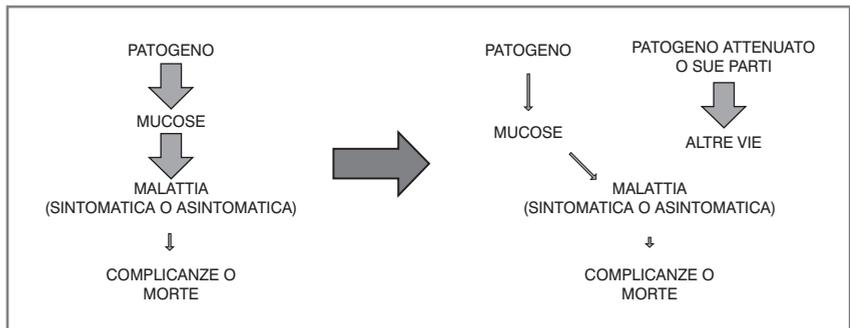


Figura 2: seconda fase (dal 1950 circa in poi). Passaggio da una condizione in cui i patogeni presenti nell'ambiente, venendo in contatto con i bambini, causavano malattia e provocavano la morte in un numero bassissimo di questi, ad una condizione in cui, l'uso degli antimicrobici e la profilassi vaccinale hanno ridotto la presenza e la circolazione dei patogeni riducendo i casi di malattia e conseguentemente, anche la mortalità. È importante considerare anche sia il cambiamento nella composizione dei patogeni che nel tipo di contatto (via di somministrazione).

Bach (2002), analizzando i dati epidemiologici dal 1950 al 2000, ha mostrato una correlazione tra la marcata riduzione dell'incidenza di alcune malattie infettive (tubercolosi, epatite A, morbillo, parotite e febbre

reumatica) e il marcato aumento dell'incidenza di alcune malattie immunomediate (sclerosi multipla, morbo di Crohn, diabete tipo 1 e asma).

I cambiamenti avvenuti nei contatti tra microrganismi e corpo umano

Al fine di spiegare la correlazione mostrata da Bach (2002) e da altri studi simili, venne fatta l'ipotesi che non solo l'eccesso di igiene ma anche la riduzione del contatto con microrganismi patogeni con cui l'organismo umano è stato in contatto per molto tempo, e dai quali potrebbe avere sviluppato la capacità di trarne vantaggi, contribuisca allo squilibrio del SI e allo sviluppo delle malattie immunomediate (Blaser e Falkow, 2009; Rook, 2013; Zeissig e Blumberg, 2014).

Si deve poi considerare che da quasi un secolo è iniziato, ed è in continuo aumento, un sostanziale cambiamento nella tipologia dei contatti e delle relazioni tra microrganismi ed essere umano, soprattutto nelle prime decadi di vita. Le modalità con cui vengono "contrastati" i microrganismi (antimicrobici) o con cui viene fatta la profilassi (vaccinazioni) hanno infatti effetti diretti sul SI. La modalità con cui avviene il contatto con un microrganismo (la via, la composizione, la dose e il momento) è determinate per il tipo di attivazione dell'immunità innata (aspecifica), per il tipo di risposta specifica che l'immunità innata induce e per le modificazioni generali del SI (Borghans *et al.*, 1999; Hu e Pasare, 2013).

La diversa suscettibilità delle persone alle complicanze da malattie infettive e alle malattie immunomediate

Un microrganismo patogeno può dare diversi quadri di malattia a seconda dello stato dell'ospite. Dall'osservazione clinica si potrebbe concludere che, per la quasi totalità dei microrganismi patogeni, lo stato dell'ospite ha decisamente il peso maggiore. Allo "stato" dell'ospite concorrono molteplici fattori di diversa natura: genetici, congeniti, microbiologici, tossicologici, farmacologici, legati allo stile di vita proprio o dei genitori, ecc.

La maggior parte di questi fattori hanno ricadute sia sul microbiota che, direttamente o indirettamente, sul SI. Alcuni probabilmente hanno un peso minimo, altri un peso più consistente. L'interazione complessa tra questi molteplici fattori passati e attuali conduce allo stato dell'ospite che è, comprensibilmente, sempre in movimento. Nei bambini i fattori

che muovono il SI sono solitamente più ravvicinati nel tempo e, di conseguenza, i cambiamenti del SI sono più significativi e “veloci”. Negli adulti i movimenti sono generalmente più “lenti”. Quando entrano in gioco fattori che hanno un peso consistente sul SI (infezioni, chemioterapie, terapie immunosoppressive, ecc.) i cambiamenti sono significativi e lo stato del SI per un certo periodo è “instabile” e meno in “equilibrio”. Potrebbero essere questi i momenti in cui una persona è più suscettibile alle complicazioni da malattie infettive o a sviluppare risposte di ipersensibilità o di tipo autoimmune.

Come misurare il SI

La storia familiare e la storia clinica sono le prime fonti di informazioni relative al SI di una persona. Tuttavia, frequentemente, cambiamenti significativi del SI si possono avere senza sintomi e/o segni clinici particolarmente marcati.

Le dinamiche fisiopatologiche che portano ad una malattia immuno-mediata, in una buona parte dei casi, richiedono tempo. Il percorso potrebbe comprendere più fasi e manifestarsi clinicamente solo dopo anni. Durante questo percorso, un’attenta analisi dei parametri immunologici potrebbe evidenziare uno stato di squilibrio e la progressione di questo. Nel bambino questi processi sono generalmente più veloci. Per questo motivo aggiungere conoscenza attraverso indagini di laboratorio può essere ragionevole e di notevole aiuto.

I parametri che più facilmente si possono misurare riguardano le cellule circolanti (globuli bianchi e formula leucocitaria: WBC, neutrofilii, linfociti, monociti ed eosinofili) e alcuni prodotti di alcune di queste cellule (i diversi tipi di anticorpi: IgG, IgA, IgM e IgE). La popolazione di globuli bianchi più diversificata al suo interno è quella dei linfociti. Le principali popolazioni di linfociti sono i linfociti T (CD3+, CD4+ e CD8+), i linfociti B (CD19+) e i linfociti NK (CD16+ e/o CD56+); a loro volta, queste principali popolazioni si suddividono in ulteriori sottopopolazioni (CD57+, CD27+ etc.) e così via. Con le moderne strumentazioni e con una disponibilità di test e di reagenti sempre maggiore, è possibile identificare un numero molto elevato di tipi cellulari e un numero molto elevato di anticorpi specifici utili nella diagnostica allergologica, in quella delle malattie autoimmuni e delle malattie infettive.

Il SI è sempre in movimento, ha un suo sviluppo e mantiene la memoria degli stimoli che riceve: è quindi molto importante valutare attentamente la storia del singolo individuo e tenere conto della sua età.

Ci sono alcuni tipi di linfociti che alla nascita sono assenti nella quasi totalità delle persone (salvo casi di infezioni particolari durante la gravidanza), poi iniziano a comparire in seguito ad alcuni stimoli e sono presenti nella popolazione generale con una notevole variabilità (Figura 3). Queste dinamiche e questa variabilità sono diverse a seconda del tipo di sottopopolazione di linfociti che si considera.

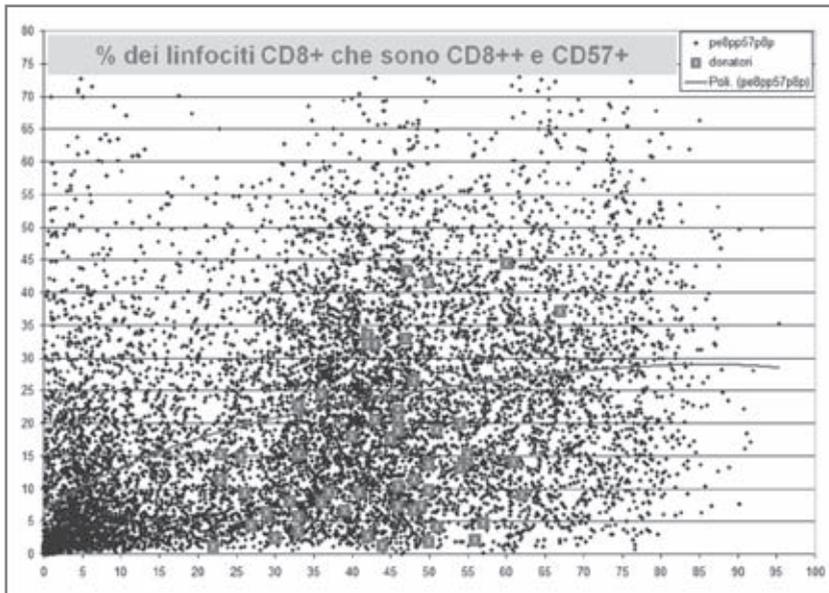


Figura 3: distribuzione per età (ascissa) della percentuale (ordinata) dei linfociti CD8+ che sono CD8++ (espressione elevata di CD8) e che esprimono anche il marcatore CD57. Si tratta di una sottopopolazione di linfociti CD8+ che si sono differenziati. È strettamente legata all'infezione da CMV, ma riveste un ruolo sull'intero SI modulandone l'attività e le risposte specifiche. Potrebbe rappresentare, insieme ad altri, un biomarcatore immunologico importante di predittività.

Date queste condizioni, per interpretare correttamente i dati, è molto importante tenere in considerazione molto precisamente la storia e l'età della singola persona, e confrontare i dati di quella persona con quelli delle altre persone aventi la stessa età, o con storia simile. Per conoscere lo stato del SI di una persona è infatti necessario avere un quadro d'insieme della sua storia e di tutti i parametri che sono stati misurati.

A tale scopo è stato fatto un tentativo, attraverso funzione statistiche, di dare un punteggio ai vari parametri in modo da vedere con maggior facilità quali parametri si discostano dalla media e quanto questi si discostano, rappresentando i punteggi in un unico grafico (Figura 4). Sovrapponendo due

grafici riferiti alla stessa persona ottenuti in tempi diversi è possibile seguire i movimenti dei suoi parametri nel tempo.

Questa rappresentazione grafica, chiamata “immunogramma”, è un tentativo di analisi di numerosi dati immunologici che vuole essere di aiuto per l’interpretazione di questi a scopo clinico (Ortolani *et al.*, 2010). Le misurazioni dei parametri immunologici (cellule e loro prodotti) ci possono aiutare a seguire lo sviluppo del SI della singola persona in relazione ai fattori esterni (contatti con agenti microbici, trattamenti antimicrobici, infezioni, altri trattamenti farmacologici). Avere informazioni sullo stato del SI può essere utile per correlare lo stato del sistema con le diverse risposte agli agenti patogeni e poter tentare di predire quali sono le persone più suscettibili alle complicanze da malattie infettive o allo sviluppo di malattie immunomediate.

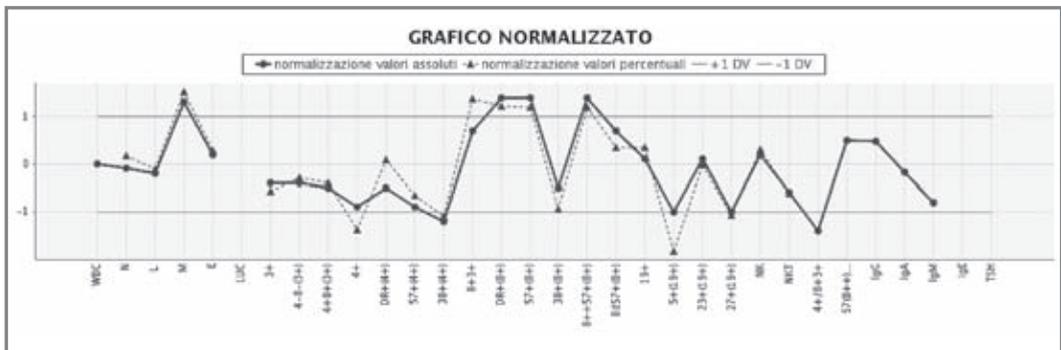


Figura 4: “immunogramma” di un bimbo di 2 anni e mezzo con infezioni ricorrenti. In ascissa alcuni parametri immunologici; in ordinata la distribuzione dei rispettivi valori in Deviazioni Standard (-1= -1 Deviazione Standard; 0 = media; 1= +1 Deviazione Standard). La linea continua unisce i punti delle deviazioni standard dei valori assoluti dei parametri; la linea tratteggiata unisce i punti delle deviazioni standard dei valori percentuali dei parametri. I valori più significativi sono soprattutto quelli superiori ad 1 o inferiori a -1 in quanto sono quelli che maggiormente si discostano da quelli degli altri bambini. In questo caso specifico possiamo notare alcuni parametri elevati, sia in percentuale che in valore assoluto: monociti; linfociti CD8+CD3+; Linfociti CD8+ che esprimono l’HLA-DR, marcatore di attivazione; linfociti CD8+ che esprimono il CD57. Si può notare anche un valore ai limiti inferiori dei linfociti CD4+. Questo quadro, nel suo insieme, è indicativo di una recente (alcuni mesi prima) infezione virale (in cui è, quasi sicuramente, coinvolto anche il CMV) con associato uno stato (molto probabilmente transitorio) di parziale immunodepressione (linfociti CD4+ ai limiti inferiori). Questo quadro richiede un monitoraggio (ripetere tra 6-12 mesi) per verificare i movimenti che indicherebbero una “risoluzione” della fase acuta e un nuovo stato di maggior equilibrio: riduzione dei monociti, riduzione dell’attivazione, riduzione dei linfociti CD8+, riduzione parziale dei linfociti CD8+ che esprimono il CD57 e un aumento dei linfociti CD4+.

Discussione

Da molti anni è prevalente un approccio che vede i microrganismi, soprattutto alcuni, come “nemici”, o potenziali tali, e che vuole eradicarli a qualsiasi costo.

In questa ottica, per molti anni si è fatto un uso massiccio degli antibiotici, sottovalutando pesantemente gli effetti di questi trattamenti sul microbiota e indirettamente e direttamente sull'intero SI. Oltre a questo, l'uso indiscriminato ha contribuito alla selezione di ceppi batterici sempre più resistenti a tutti gli antibiotici. Da qualche anno sono sempre più insistenti i richiami ad un uso molto più attento e discriminato degli antimicrobici per evitare le migliaia di morti causate da infezioni da microrganismi super resistenti.

Molti dati degli ultimi decenni dimostrano l'importanza del microbiota per la difesa dai patogeni e per lo sviluppo e l'equilibrio del SI; il ruolo chiave dell'immunità innata nel condizionare la risposta specifica e gli effetti aspecifici delle infezioni e degli stimoli in generale sul SI.

Queste osservazioni suggeriscono di valutare un approccio più integrato e complesso nella prevenzione e nella cura delle malattie infettive e di quelle immunomediate.

Qual è l'approccio più appropriato con gli agenti microbici?

A tale scopo sarebbe molto utile:

- > approfondire le conoscenze dei fattori esterni che possono compromettere il microbiota e il suo sviluppo;
- > approfondire le conoscenze sui fattori che possono aiutare il microbiota;
- > a mantenere o recuperare un equilibrio;
- > approfondire le conoscenze sui fattori esterni che “disturbano” lo sviluppo del SI;
- > approfondire le conoscenze sui fattori che possono aiutare il SI a recuperare un equilibrio che è stato compromesso;
- > considerare l'importanza della modalità con cui il microrganismo viene in contatto con il corpo umano (la via, la composizione, la dose e il momento). La modalità, infatti, condiziona sia il tipo di attivazione dell'immunità innata, sia il tipo, l'efficacia e la regolazione della risposta specifica;
- > approfondire l'utilità di alcune indagini di laboratorio per conoscere meglio il bambino e comprendere meglio la sua storia clinica;
- > approfondire le indagini di laboratorio che ci possono aiutare ad identificare precocemente le persone più suscettibili (cronicamente o temporaneamente) a complicanze da agenti patogeni;
- > approfondire le modalità migliori di prevenzione e di profilassi per

“ridurre” le complicanze nelle persone più suscettibili.

È possibile potenziare una medicina preventiva, predittiva e personalizzata riguardo alla interazione con gli agenti microbici?

Da queste brevi e sintetiche considerazioni deriva la necessità di valutare molto attentamente le relazioni tra i microrganismi (anche alcuni patogeni o potenzialmente tali) e il corpo umano, analizzando bene tutte le conseguenze (vantaggi e rischi) che derivano da questo strettissimo rapporto senza tralasciare le conseguenze (vantaggi e rischi) che derivano dalle diverse modalità adottate per contrastarli.

Riferimenti bibliografici

Amenyogbe N., Kollmann T.R. and Ben-Othman R. (2017). Early-Life Host-Microbiome Interphase: The Key Frontier for Immune Development. *Front. Pediatr.*, 5: 111. DOI: 10.3389/FPED.2017.00111

Anaya J.M., Ramirez-Santana C., Alzate M.A., Molano-Gonzales N. and Rojas-Villarraga A. (2016). The Autoimmune Ecology. *Front. Immunol.*, 7: 139. DOI: 10.3389/FIMMU.2016.00139

Angeletti L.R. e Gazzaniga V. (2012). *Storia, filosofia ed etica generale della medicina*. Milano: Elsevier.

Bach J. (2002). The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases. *NEJM*, 347(12): 911-920. DOI: 10.1056/NEJMRA.02.0100

Blaser M.J. and Falkow S. (2009). What are the consequences of the disappearing human microbiota?. *Nat. Rev. Microbiol.*, 7(12): 887-894. DOI: 10.1038/NRMICRO.2245

Borghans J.A.M., Noest A.J. and De Boer R.J. (1999). How specific should immunological memory be?. *J. Immunol.*, 163(2): 569-575.

Brodin P. and Davis M.M. (2016). Human immune system variation. *Nat. Rev. Immunol.*, 17(1): 21-29. DOI: 10.1038/NRI.2016.125

Brodin P., Jojic V., Gao T., Bhattacharya S., Lopez Angel C.J., Furman D., Shen-Orr S., Dekker C.L., Swan G.E., Butte A.J., Maecker H.T. and Davis M.M. (2015). Variation in the Human Immune System is Largely Driven by Non-Heritable Influences. *Cell*, 160(1-2): 37-47. DOI: 10.1016/J.CELL.2014.12.020

Hu W. and Pasare C. (2017). Location, location, location: tissue-specific regulation of immune responses. *J. Leukoc. Biol.*, 94(3):409-421. DOI: 10.1189/JLB.0413207

Laforest-Lapointe I. and Arrieta M-C. (2017). Pattern of Early-Life Gut Microbial Colonization during Human Immune Development: An Ecological Perspective. *Front. Immunol.*, 8: 788. DOI: 10.3389/FIMMU.2017.00788

Morella N.M. and Koskella B. (2017). The value of a Comparative Approach to Understand the Complex Interplay between Microbiota and Host Immunity. *Front. Immunol.*, 8: 1114. DOI: 10.3389/FIMMU.2017.01114

Ortolani R., Bellavite P., Paiola F., Martini M., Marchesini M., Veneri

- D., Franchini M., Chirumbolo S., Tridente G. and Vella A.** (2010). A comparative method for processing immunological parameters: developing an “Immunogram”. *Blood Transfus.*, 8(2): 118-125. DOI: 10.2450/2009.0096-09
- Rook G.A.** (2013). Regulation of the immune system by biodiversity from the natural environment: An ecosystem service essential to health. *PNAS*, 110(46): 18360-18367. DOI: 10.1073/PNAS.1313731110
- Zeissig S. and Blumberg R.** (2014). Life at the beginning: perturbation of the microbiota by antibiotics in early life and its role in health and disease. *Nat. Immunol.*, 15(4): 307-310. DOI: 10.1038/NI.2847

Neurosviluppo e vaccini: dall'epigenetica alla clinica

Neurodevelopment and vaccines: from epigenetics to clinics

Cristina Panisi*
Ernesto Burgio**

*Dipartimento di Scienze del Comportamento, Università degli Studi di Pavia. Mail: cristina.panisi@tin.it

**ECERI (European Cancer and Environment Research Institute, Bruxelles).

Ricevuto il 27 febbraio 2018, accettato il 22 marzo 2018

La ridotta percezione dell'utilità dei vaccini e il timore di effetti indesiderati hanno motivato la crescente titubanza nei confronti della vaccinoprofilassi negli ultimi anni. In particolare, la paura che i vaccini possano provocare autismo rappresenta il principale motivo di esitazione. Il tentativo di mettere sullo sfondo la paura dell'autismo mettendo in primo piano la paura delle malattie infettive appare una strategia poco efficace, poiché orienta la scelta sulla base dell'emotività e non della consapevolezza. Con l'intento di attenuare i timori dell'autismo attraverso una migliore conoscenza di questa condizione, verrà descritto il modello patogenetico che meglio rende conto delle modalità di insorgenza e delle caratteristiche cliniche dei disturbi dello spettro autistico. La presentazione porterà a concludere che un semplicistico modello tradizionale di causa-effetto non è in grado di giustificare le caratteristiche epidemiologiche e cliniche dell'autismo. Dunque, non la colpevolizzazione di un singolo fattore di rischio, bensì la consapevolezza della complessità del modello patogenetico, potrà orientare verso un efficace intervento di prevenzione primaria per i disturbi del neurosviluppo.

Parole chiave: Vaccinazioni, Titubanza vaccinale, Disturbi del neurosviluppo, Epigenetica, Neuroinfiammazione, Prevenzione primaria.

Reduced perception of usefulness of vaccines and fear of undesirable effects have motivated the growing hesitation towards vaccinoprofilaxis in recent years. In particular, fear that vaccines can cause autism is the main reason for hesitation. The attempt to put fear of autism in the background by focusing on fear of infectious diseases seems an ineffective strategy as it drives choices based on emotions instead of awareness. With the aim of attenuating fear of autism through a better knowledge of this condition, the pathogenetic model that best accounts for the onset and the clinical characteristics of autism spectrum disorders will be described. The dissertation will lead to the conclusion that a simplistic traditional cause-effect model is unable to justify the epidemiological and clinical characteristics of autism. Therefore, not the making of a single risk factor guilty, but the awareness of the complexity of the pathogenetic model can lead to an effective intervention of primary prevention for neurodevelopmental disorders.

Key words: *Vaccinations, Vaccine hesitancy, Neurodevelopmental disorders, Epigenetics, Neuroinflammation, Primary prevention.*

Introduzione

La vaccinoprofilassi ha contribuito in modo significativo alla drammatica riduzione dell'incidenza delle malattie infettive e della mortalità infantile nell'ultimo secolo. L'eradicazione del vaiolo e il controllo di tetano, difterite e poliomielite costituiscono i principali risultati ottenuti con l'immunoprofilassi attiva di massa. Il fatto che si tratti di avvenimenti lontani nel tempo rischia di trasformare queste importanti acquisizioni in fotografie sbiadite, facendo perdere il valore che esse mantengono anche oggi. È però evidente che il profondo cambiamento delle caratteristiche della società del mondo occidentale (in particolare, le condizioni igieniche e lo stato nutrizionale) richiede un'altrettanto profonda e continua rivisitazione delle strategie vaccinali, per la definizione degli obiettivi e la valutazione di efficacia.

D'altro canto, la ridotta percezione del rischio della gravità delle malattie infettive e l'emergente paura dei possibili effetti indesiderati di vaccini percepiti come non più utili rischiano di far archiviare le vecchie fotografie di stampelle e polmoni d'acciaio, senza la possibilità di trarre da quelle immagini lezioni sempre valide, se attualizzate alle condizioni della società odierna. L'epidemia di difterite dopo il crollo dell'URSS, le riflessioni sulle strategie vaccinali che seguirono a quei fatti (Dittman *et al.*, 2000), i numerosi casi di rosolia congenita nei Paesi Bassi (Hanhé *et al.*, 2005, 2009) all'interno delle comunità con bassa copertura vaccinale sono esempi recenti di come gli ottimi risultati raggiunti sul controllo delle malattie infettive non autorizzino a considerarle un ricordo relegato al passato, rinchiuso in un vaso di Pandora che non si riaprirà più. Attualmente, infatti, solamente il virus del vaiolo è rinchiuso in laboratori segreti. Questo non significa strumentalizzare la paura di gravi epidemie del passato, ma ci aiuta a riflettere su quanto sia accettabile il fatto che nella società d'oggi siano ancora presenti casi di rosolia congenita o di insufficienza respiratoria secondaria al morbillo.

Il grado di accoglienza delle strategie di immunoprofilassi attiva da parte della collettività dipende non solo dalla consapevolezza della loro importanza, ma anche dalle rassicurazioni che la comunità scientifica saprà fornire rispetto alla loro innocuità. Affinché ciò avvenga, è importante recepire, interpretare e rispondere ai timori espressi dalla popolazione (Poland e Brunson, 2015). La paura che i vaccini

possano provocare disturbi del neurosviluppo – in particolare, autismo – costituisce attualmente uno dei principali ostacoli all'accettazione della vaccinoprofilassi di massa. Dunque, nell'ottica di favorire una strategia di immunizzazione attiva accolta con consapevolezza e non rifiutata per timore, nel presente capitolo la patogenesi dei disturbi del neurosviluppo verrà presentata secondo un modello in grado di fornire una cornice coerente con le numerose evidenze scientifiche relative all'epidemiologia, alla fisiopatologia e alle manifestazioni cliniche di queste condizioni. La proposta di un modello complesso, non giustificabile con una semplicistica relazione di causa-effetto, è ritenuta dagli Autori la premessa necessaria per una scelta operata con fiducia e consapevolezza.

Disturbi dello spettro autistico

I disturbi del neurosviluppo costituiscono attualmente un capitolo molto rilevante della patologia in età evolutiva, per l'alta prevalenza, l'ampia variabilità della presentazione clinica e l'efficacia degli interventi terapeutici se appropriati e tempestivi. Tra queste condizioni, l'autismo è paradigmatico, per cui ad esso verrà dedicato il più ampio spazio.

Epidemiologia e manifestazioni cliniche dei disturbi dello spettro autistico

I tassi di prevalenza dei casi di autismo – solo in parte giustificato dalla maggiore sensibilità diagnostica – negli USA hanno mostrato un aumento da 1:1200-1500 a 1:150 in trent'anni (Centers for Disease Control and Prevention, 2007) e da 1:150 a 1:68 negli ultimi cinque (Centers for Disease Control and Prevention, 2012), con una prevalenza molto più alta nei maschi (1:54) rispetto alle femmine (1:252). Sul piano clinico, le persone con autismo presentano difficoltà nell'interazione sociale e nella comunicazione e dimostrano comportamenti stereotipati ed interessi ristretti. Le manifestazioni cliniche sono molto eterogenee, soprattutto in relazione all'estrema variabilità del funzionamento cognitivo: dalla grave disabilità intellettiva ad un'intelligenza normale o assai superiore alla norma. La deviazione della traiettoria del neurosviluppo può avvenire con tempi e modalità differenti. Su tale base, vengono distinti due gruppi principali (Lord *et al.*, 2004): nella

maggior parte dei casi il disturbo dello spettro autistico può manifestarsi come mancata acquisizione di competenze nel corso dello sviluppo (*early onset*), solitamente entro il primo anno di vita, rendendosi poi chiaramente manifesto nel corso del secondo-terzo anno. Oppure le anomalie del comportamento possono manifestarsi come perdita di competenze precedentemente acquisite (*regressive autism*). In quest'ultimo caso, si ipotizza che molteplici possibili fattori di rischio di varia natura slatentizzino una vulnerabilità preesistente, ma silente sul piano clinico.

L'ampio *range* di variabilità fenotipica, l'*overlapping* sintomatologico con altri disturbi del neurosviluppo (ADHD, disturbo ossessivo-compulsivo, disturbi dell'apprendimento) (Anholt *et al.*, 2010) fa pensare che si tratti di disturbi della "sinaptogenesi" e della costruzione delle reti neuronali: per così dire, un disturbo del *software* (connettoma), piuttosto che dell'*hardware* cerebrale (Levy *et al.*, 2009). Questo porta a ritenere che si tratti, nella maggior parte dei casi, di disturbi su base "epigenetica" piuttosto che "genetica" e, come tali, potenzialmente prevenibili e reversibili.

Modello patogenetico per i disturbi dello spettro autistico

Il modello patogenetico che meglio spiega l'aumento della prevalenza e la complessità delle manifestazioni cliniche dei disturbi dello spettro autistico (*in primis*, l'*overlapping* dei diversi disturbi del neurosviluppo e le frequenti comorbidità mediche) richiede di interpretare la perturbazione della costruzione delle reti neuronali all'interno di un paradigma complesso, che tenga conto della profonda trasformazione epidemiologica alla quale stiamo assistendo nel Nord del pianeta negli ultimi decenni (Burgio e Panisi, 2017), caratterizzata da un rapido incremento di patologie cronicodegenerative, infiammatorie e neoplastiche, con una preoccupante anticipazione dell'età di insorgenza (Burgio, 2011; Landrigan *et al.*, 2005). Accanto all'incremento dei disturbi del neurosviluppo (Fombonne, 2009) e delle malattie neurodegenerative (Brookmeyer *et al.*, 2007), viene registrato un rapido incremento per le malattie endocrino-metaboliche ("pandemia" di obesità) (Burgio *et al.*, 2015); le patologie immunomediatae (allergie, malattie autoimmuni, celiachia) (Bach, 2002); le anomalie della sfera genitale e riproduttiva (Virtanen *et al.*, 2005); dei tumori – in particolare infantili (Burgio, 2013). Tutte queste condizioni presentano un trend di crescita parallelo, realizzando una vera e propria "transizione epidemiologica" (Burgio, 2015).

Tale trasformazione appare difficilmente interpretabile sulla base dei modelli epidemiologici ed eziopatogenetici tradizionali e orienta verso un paradigma in grado di includere e giustificare questa profonda trasformazione nel suo complesso, individuando nel periodo embrio-fetale la finestra di massima vulnerabilità. Secondo questa prospettiva, i meccanismi epigenetici forniscono una spiegazione più plausibile del fenomeno rispetto ai modelli genetici in senso stretto (Gluckman e Hanson, 2004). Proprio su tali considerazioni si basa il modello patogenetico della DOHaD (*Developmental Origins of Health and Diseases*), secondo il quale l'origine di numerose patologie – inclusi i disturbi del neurosviluppo – sarebbe riconducibile ad una mancata o imperfetta corrispondenza tra programmazione epigenetica in utero e la realtà postnatale. La programmazione epigenetica del fenotipo attraverso la plasticità dello sviluppo ha valore adattativo-predittivo, in quanto permette all'individuo di programarsi in relazione all'ambiente previsto sulla base delle informazioni provenienti attraverso la madre nel corso dello sviluppo embrio-fetale (Gillman *et al.*, 2007). La malattia sarebbe, dunque, la manifestazione di un *mismatch*, di un'imperfetta corrispondenza tra la programmazione epigenetica fetale e la realtà fisica e biologica postnatale.

Considerare l'autismo all'interno di questo modello patogenetico consente di comprendere ed inquadrare meglio alcune delle caratteristiche cliniche descritte precedentemente, in particolare, l'*overlapping* dei disturbi del neurosviluppo, l'efficacia degli interventi psico-educativi precoci e la presenza delle comorbidità mediche. Il disturbo della formazione delle reti neuronali nel corso dell'ontogenesi può avere numerose conseguenze sul piano cognitivo, emozionale, percettivo, relazionale e motorio. Dunque, non sorprende che la maggior parte delle persone con un disturbo del neurosviluppo presenti quadri clinici caratterizzati dalla preponderanza di alcuni aspetti, accanto a caratteristiche tipiche di altri quadri.

Un'ulteriore implicazione della perturbazione del neurosviluppo sulla base di un "network genomico fluido in continuo dialogo con l'ambiente" è il migliore *outcome* che si ottiene nei casi in cui venga predisposto un intervento psicoeducativo precoce, in grado di orientare favorevolmente la traiettoria del neurosviluppo nel periodo di massima neuroplasticità – e, quindi, massima reversibilità – degli effetti di una precedente perturbazione. Per quanto riguarda la presenza di comorbidità, è plausibile che la perturbazione dell'ontogenesi non interessi esclusivamente il sistema nervoso centrale, ma anche altri tessuti e apparati. Questo implica la necessità di un «*assessment* diagnostico e di una prospettiva terapeutica multisistemica», orientata soprattutto verso i disturbi gastrointestinali (McElhanon *et al.*, 2014), psico-neuro-immuno-endocrini (in particolare allergie), tur-

be del sonno, epilessia (Aldinger *et al.*, 2015). Per quanto riguarda i disturbi gastrointestinali – condizione a lungo dibattuta e spesso sottostimata per la rilevanza sul piano patogenetico, diagnostico e terapeutico – è bene ricordare che si tratta di un'evidenza scientifica supportata da numerose ricerche di qualità, come dimostra la meta-analisi pubblicata da *Pediatrics* (McElhanon *et al.*, 2014).

Meccanismi patogenetici e fattori di rischio

Nel 2006 due ricercatori della Harvard School of Public Health – un pediatra, Landrigan, e un epidemiologo, Grandjean – lanciarono un allarme dalle pagine di *The Lancet*, ipotizzando un nesso diretto tra l'immissione continua in ambiente di molecole e agenti potenzialmente neurotossici e l'aumento rapidamente progressivo, in tutto il Nord del mondo, di disturbi del neurosviluppo e neuro-degenerative (*in primis* malattia di Alzheimer e morbo di Parkinson) (Grandjean *et al.*, 2006). A distanza di sette anni, gli stessi autori riproposero l'argomento su *The Lancet Neurology*, presentando un'ampia revisione della letteratura che dimostra come metalli pesanti e pesticidi siano tra i fattori neuro-tossici maggiormente implicati in questa “pandemia silenziosa” di disturbi neuropsichici (Grandjean *et al.*, 2014).

Tra i meccanismi patogenetici ipotizzati bisogna distinguere quelli legati alle caratteristiche neurotossiche proprie delle suddette sostanze (pesticidi e metalli pesanti come il piombo e il mercurio) e quelli più complessi, come appunto le interferenze epigenetiche – per definizione, più significative nelle prime fasi della vita, caratterizzate da massima plasticità dello sviluppo – e i meccanismi disreattivi e immuno-flogistici. Secondo questa prospettiva, vengono considerate questioni di fondamentale importanza da un lato l'identificazione dei principali fattori ambientali in grado di perturbare il neurosviluppo in epoca fetale e infantile, dall'altro la conoscenza dei possibili meccanismi patogenetici (epigenetici) in grado di perturbare la formazione delle reti neuronali. Tra questi sembrano avere particolare importanza l'infiammazione (primaria o reattiva, endogena o materno-fetale) (Estes e McAllister, 2016a); le alterazioni del microbiota/microbioma materno-fetale e infantile (De Theije *et al.*, 2011); le condizioni di “stress” protratto (sia materno-fetale che infantile).

Particolare attenzione è attualmente rivolta allo studio della “placenta”, ritenuta una sorta di “scatola nera della gravidanza”, per il suo ruolo centrale nella “programmazione epigenetica fetale” e nel controllo dello sviluppo del feto e delle interazioni tra feto, microambiente uterino e am-

biente esterno. La placenta, infatti, può essere vista come una cabina di regia degli adattamenti molecolari epigenetici, in particolare per quanto concerne la metilazione dei geni *imprinted* che svolgono un ruolo cruciale nel controllo dello sviluppo fetale (Kundakovic *et al.*, 2015).

Neuroinfiammazione e autismo

Il riscontro di un'anomala attività infiammatoria cerebrale in reperti autoptici di soggetti autistici (Vargas *et al.*, 2005) ha suscitato un crescente interesse per un possibile ruolo del sistema immunitario nella patogenesi dei disturbi del neurosviluppo e dell'autismo in particolare. Lo studio di Vargas evidenziava attività neuroinfiammatoria a livello di corteccia cerebrale, sostanza bianca e cervelletto dei soggetti autistici e le indagini immunoistochimiche dimostravano marcata attivazione di microglia e astroglia. Il riscontro non consentiva di stabilire l'epoca di insorgenza del quadro infiammatorio e in quale modo avesse interferito con la costituzione delle reti neuronali. È evidente che il vero problema era, a questo punto, capire se la neuro-infiammazione nei disturbi dello spettro autistico fosse primaria (causale) o secondaria (reattiva). Attualmente disponiamo per lo più di evidenze indirette, anche se è ormai noto che il sistema immunitario ha un ruolo fondamentale nello sviluppo del cervello, tanto in ambito fisiologico (Bilbo e Schwarz, 2012) che patologico (Schwarz e Bilbo, 2012).

Numerosi studi hanno successivamente confermato l'associazione tra autismo e squilibrio immunologico (Panisi, 2016), riguardante sia l'immunità innata sia la risposta specifica dei linfociti T, con scivolamento verso un pattern di tipo Th1 e prevalenza di: citochine infiammatorie; incremento di linfociti B, cellule NK e cellule dendritiche; differenti *pattern* di espressione dei *marker* di superficie (Ashwood *et al.*, 2011). "Migrazione neuronale, sinaptogenesi, organizzazione della sostanza bianca, rimodellamento (*pruning*)" rappresentano i momenti cruciali dello sviluppo e possono subire l'influenza di un'anomala risposta infiammatoria in grado di produrre anomalie del metabolismo cerebrale, della sintesi e dell'azione dei neurotrasmettitori. Ma non è ancora chiaro in quale modo il processo neuro-infiammatorio venga innescato e con quali meccanismi interferisca con la neuroplasticità del sistema nervoso nelle fasi precoci dello sviluppo.

Attualmente grande attenzione è dedicata all'attivazione immunitaria materna (MIA, *maternal immune activation*), dal momento che rappresenta un importante e articolato sistema sul quale convergono numerosi possibili fattori di rischio (per esposizione preconcezionale e durante il

periodo embrio-fetale) e dal quale vengono avviati diversi possibili percorsi patogenetici, in grado di condizionare la suscettibilità a diverse malattie nelle epoche successive. L'ipotesi di una correlazione tra infezioni materne e disturbi del neurosviluppo è piuttosto datata. In seguito alla pandemia di rosolia del 1964 fu riscontrata, infatti, una prevalenza di autismo e schizofrenia significativamente maggiore nei figli esposti all'infezione rispetto ai non esposti (Patterson, 2009). Successivamente, analoghe correlazioni furono riscontrate con epidemie di influenza, morbillo, parotite, varicella e polio (Reisinger *et al.*, 2015). Diversi studi prospettici confermarono l'associazione tra le infezioni virali materne e l'insorgenza di disturbi neuropsichiatrici nei figli e negli anni la lista si allungò con l'inclusione di infezioni batteriche (tonsilliti, sinusiti, polmoniti) e parassitarie (*Toxoplasma gondii*) (Patterson 2009; Knuesel *et al.*, 2014).

L'attivazione della risposta immunitaria materna (MIA) è l'elemento comune tra le condizioni di rischio rappresentate dai diversi patogeni. Più in generale, l'attivazione del sistema immunitario materno, a causa di qualsiasi insulto ambientale o predisposizione genetica, è correlato con un aumentato rischio di disturbi del neurosviluppo (Estes e McAllister, 2015). Questo è coerente con il fatto che le condizioni materne di autoimmunità (Sweeten *et al.*, 2003), allergia, asma, stress acuto ed esposizione ad agenti inquinanti ambientali – tutte condizioni che comportano attivazione della risposta immunitaria materna – sono state associate ad un aumentato rischio di disturbo dello spettro autistico e di schizofrenia (Knuesel *et al.*, 2014; Estes e McAllister, 2016a). Dunque la MIA può essere considerata una “condizione *primer*” per i disturbi del neurosviluppo, background sul quale intervengono successivamente ulteriori fattori di rischio (Blomström *et al.*, 2016), come “*multiple hits*” (Estes e McAllister, 2016a) con effetti sinergici non valutabili con i tradizionali modelli di causa-effetto, bensì mediante modelli più complessi, in grado di tener conto delle interconnessioni e interazioni dei diversi fattori tra loro. Questi potranno essere agenti infettivi, stimolazioni immunitarie di ogni possibile natura, esposizione a sostanze tossiche (particolarmente temibili alcool e sostanze stupefacenti), farmaci (Estes e McAllister, 2016a).

Negli studi su modelli murini con MIA sono presenti anomalie immunitarie caratterizzate da fenotipo pro-infiammatorio di linfociti T e cellule mieloidi, analogamente a quanto riscontrato *in vivo* (Estes e McAllister, 2015; Knuesel *et al.*, 2014). Confermando la stretta relazione e interdipendenza tra sistema nervoso e sistema immunitario (Kipnis, 2016), la ricostituzione della prole MIA con midollo osseo normale migliora i comportamenti ripetitivi e lo stato d'ansia, suggerendo che alcuni fenotipi MIA sono causalmente correlati agli squilibri immunitari e del sistema nervoso (Reisinger *et al.*, 2015).

Recentemente nella MIA è stata dimostrata l'importanza dei linfociti T helper 17 (Th17) e della citochina effettrice IL-17a nell'indurre fenotipi *autism-like*, agendo sul cervello fetale in via di sviluppo. È probabile che alcuni fattori ambientali correlati all'insorgenza di autismo seguano questo percorso. In considerazione delle somiglianze strutturali osservate tra le citochine della famiglia IL-17 e le neurotrofine (proteine che regolano la sopravvivenza, lo sviluppo e le funzioni dei neuroni), si ipotizza che la via di IL17Ra abbia una funzione fisiologica nel cervello fetale e adulto (Choi *et al.*, 2016). Una migliore comprensione dei percorsi a valle delle cellule T materne produttrici di IL-17 – sia nelle madri MIA sia nella loro prole – fornirà probabilmente una migliore comprensione dei meccanismi mediante i quali l'infiammazione in utero contribuisce alla insorgenza dei disturbi del neurosviluppo (Choi, 2016; Estes e McAllister, 2016b). Tra questi meccanismi, le modificazioni epigenetiche contribuiscono sicuramente agli effetti della MIA sull'ontogenesi del sistema nervoso (Tang *et al.*, 2013).

L'influenza del sistema immunitario sulla costituzione delle reti neurali – e sul conseguente fenotipo neuropsichico – chiama necessariamente in causa l'intestino, in qualità di organo nel quale si svolge la gran parte della attività immunitaria. Luogo privilegiato di incontro del sistema immunitario con il mondo esterno, l'intestino è sede della maggior parte del microbiota, un ecosistema endogeno composto da miliardi di microrganismi in grado di svolgere un ruolo di “direttore d'orchestra del sistema psico-neuro-immuno-endocrino” (El Aidy *et al.*, 2015), con interazione bidirezionale tra sistema nervoso (centrale e vegetativo) e apparato gastrointestinale (*gut-brain axis*).

La nascita e i primi mesi di vita sono fondamentali per la definizione delle caratteristiche del microbiota. Durante il parto l'intestino fetale è colonizzato dal microbiota materno, contributo fondamentale per orientare l'omeostasi immunitaria delle epoche future (Moya-Perez *et al.*, 2017; Swiatczak e Rescino, 2012). Analogamente a quanto riscontrato nelle persone con disturbo dello spettro autistico o altri disturbi neuropsichici, anche la prole MIA dei modelli murini presenta alterazioni del microbiota. Il ripristino dell'equilibrio del microbiota, non solo favorisce l'omeostasi immunitaria, ma attenua anche le anomalie comportamentali (Hsiao *et al.*, 2012).

La variabilità della risposta immunitaria correlata alle caratteristiche del microbiota è di grande interesse, in considerazione delle implicazioni sul piano terapeutico. Dal momento che le caratteristiche del microbiota vengono definite entro il primo anno di vita (Backhed *et al.*, 2015), tutti i fattori che possono influenzarlo sono estremamente importanti e in grado

di influire sulle opportunità di salute futura dell'individuo (Moya-Perez *et al.*, 2017). Oltre all'interazione con il sistema immunitario, il microbiota può influire sulle attività cellulari del sistema nervoso attraverso meccanismi epigenetici, mediante un'azione diretta dei prodotti di derivazione batterica sulla plasticità della cromatina, attraverso le modificazioni delle proteine istoniche (Stilling *et al.*, 2014).

Vaccini: quali meccanismi per i possibili effetti indesiderati?

La conoscenza e la sorveglianza attiva circa la possibilità di effetti indesiderati è parte della cultura riguardante la vaccinoprofilassi. A tal proposito, i documenti di riferimento per la sicurezza in tema di immunizzazione attiva sottolineano l'importanza di eseguire sul singolo soggetto un bilancio tra l'efficacia dei vaccini (intesa come possibilità di prevenire una malattia) e l'eventualità di effetti indesiderati per l'individuo o la collettività (World Health Organization, 2013). La consapevolezza dell'importanza di questo tema e della modalità di comunicazione alla collettività è espressa molto chiaramente: «*Public confidence in vaccine safety is increased by clear communication of risk/benefit assessments, comparing the very low vaccine-associated risk with the very significant benefits of vaccination*» (World Health Organization 2013, p. 29).

La preparazione dei vaccini secondo processi produttivi autorizzati dall'autorità regolatoria nazionale ed europea e le verifiche di qualità secondo standard nazionali ed internazionali consente di garantire norme di buona fabbricazione e sicurezza. Per quanto riguarda la recente segnalazione di metalli pesanti in forma di nanoparticelle in variabili concentrazioni nelle diverse preparazioni in commercio (Gatti e Montanari, 2017), la metodologia utilizzata non consente di escludere che si tratti di una normale contaminazione in tracce, analoga a quella riscontrabile in comuni fiale di soluzioni iniettabili di uso comune. Pertanto, in attesa di ulteriori approfondimenti delle ricerche in questo ambito, è bene ponderare con attenzione le conseguenze di ombre sulla sicurezza biologica in merito alla preparazione dei vaccini.

La sicurezza del processo produttivo non esclude comunque la possibilità di effetti indesiderati. Il timore che i vaccini possano interferire con la corretta traiettoria del neurosviluppo rappresenta negli ultimi anni uno dei principali elementi di esitazione rispetto alla accoglienza della vaccinoprofilassi. In particolare, gli aspetti che suscitano le maggiori perplessità riguardano la componente antigenica dei vaccini (precocità e molteplicità degli stimoli vaccinali entro una breve finestra temporale); la possibilità di

un'attivazione infiammatoria/autoimmunitaria da parte della componente adiuvante; la tossicità legata all'alluminio.

Per quanto riguarda la precocità e la molteplicità degli stimoli antigenici, è bene ricordare che l'attività di riconoscimento, risposta e memoria immunologica, già avviata in epoca fetale, riceve numerose e varie informazioni dalla nascita in poi (Holt e Jones, 2000). La presenza di fratelli maggiori inseriti in comunità di infanzia e la frequenza degli asili nido a partire dai primi mesi di vita favorisce il noto fenomeno delle infezioni respiratorie ricorrenti, caratterizzate da frequente compresenza di molteplici agenti virali e batterici nelle vie respiratorie (Wiertsema *et al.*, 2011). Ciascuna delle numerose possibili e continue stimolazioni antigeniche (agenti infettivi, antigeni alimentari, allergeni, ecc.) può agire come *trigger* nell'ambito del modello patogenetico della sequenza di “*multiple hits*” descritta precedentemente (Estes e McAllister, 2016a). Non sono note motivazioni che pongano le stimolazioni degli antigeni vaccinali al di fuori di queste considerazioni generali che valgono per tutte le stimolazioni antigeniche.

La componente adiuvante dei vaccini, in rari casi, può indurre indesiderate reazioni infiammatorie e autoimmunitarie. Si tratta della sindrome infiammatoria autoimmune indotta da adiuvanti (ASIA) (Esposito *et al.*, 2014; Pellegrino *et al.*, 2015; Shoenfeld e Agmon-Levin, 2011). Le sostanze adiuvanti – la più usata delle quali è attualmente l'alluminio – hanno lo scopo di favorire il dialogo e la cooperazione tra i diversi compartimenti dell'immunità, affinché possa realizzarsi una risposta immunitaria efficace in termini di specificità e memoria immunologica. In alcuni casi l'attivazione sistemica della risposta immunitaria può amplificare processi infiammatori acuti o cronici già esistenti nel soggetto. Attualmente non sono note indagini sensibili e specifiche che consentano di prevedere il rischio di questa reazione indesiderata. Un'anamnesi accurata può consentire agli operatori sanitari di individuare le situazioni nelle quali, in considerazione della preesistente condizione infiammatoria, l'opportunità della stimolazione vaccinale debba essere valutata alla luce del principio di precauzione.

Per quanto riguarda l'alluminio, si tratta di un elemento estremamente diffuso nell'ambiente e ampiamente utilizzato nelle preparazioni alimentari e negli utensili da cucina. La perplessità relativa alle vaccinazioni riguarda il fatto che la somministrazione intramuscolare comporti un assorbimento maggiore rispetto a quella orale e che l'idrossido e il fosfato di alluminio (forma in cui l'alluminio è presente negli adiuvanti) abbiano caratteristiche di solubilità – e, quindi, eliminazione – differenti rispetto all'escrezione renale dell'alluminio assunto per via orale. Le ricerche re-

lative alla neurotossicità da alluminio consentirebbero di definire meglio questi aspetti. Una recente ricerca su modello murino suggerisce che l'effetto neurotossico non sia correlato alla dose, bensì al tipo di formulazione chimica (Crepeaux *et al.*, 2017).

Conclusioni

Il modello patogenetico che meglio rende conto delle caratteristiche epidemiologiche e cliniche dei disturbi del neurosviluppo pone i meccanismi di regolazione epigenetica e l'attivazione della risposta immunitaria materna (MIA) in epoca embrio-fetale alla base dei percorsi che guideranno la traiettoria del neurosviluppo in età evolutiva e in età adulta. I vaccini possono essere annoverati tra i numerosi possibili fattori *trigger* – non causali – che contribuiscono a rendere manifesta una fragilità preesistente ma “sotto-soglia”, con conseguenze cliniche diverse, in funzione del *timing* di azione (disturbo dello spettro autistico nei primi anni di vita e psicopatologia in età adolescenziale e adulta, Estes e McAllister, 2016a). La colpevolizzazione dei vaccini per l'aumento della prevalenza dei disturbi del neurosviluppo degli ultimi anni – *in primis*, dei disturbi dello spettro autistico – non trova conferma in questo modello patogenetico e rischia di far perdere ai singoli e alla collettività un'importante conquista, tuttora di grande valore. Un sistema di sorveglianza attiva e un'anamnesi accurata, svolta secondo criteri periodicamente aggiornati sulla base delle nuove acquisizioni scientifiche, rappresentano importanti e irrinunciabili strumenti per orientare gli operatori sanitari nella valutazione di un rapporto costo/beneficio ottimale per il singolo e per la collettività.

Le posizioni ideologiche su questi temi stanno fuorviando l'attenzione dell'opinione pubblica e della comunità scientifica rispetto ad obiettivi rilevanti in ambito di ricerca e assistenza in questo ambito. L'evidenza di una vulnerabilità che precede la nascita dovrebbe urgentemente orientare verso un'efficace prevenzione primaria, identificando le combinazioni dei principali fattori di rischio e intervenendo precocemente sui meccanismi patogenetici che interferiscono con la costruzione delle reti neurali.

Un'ultima considerazione riguarda le persone con autismo e l'inquadramento del disturbo del comportamento, che dovrebbe essere considerato un sintomo da inserire – e comprendere – all'interno di una cornice più ampia. L'evidenza del ruolo dell'attivazione immunitaria e della neuroinfiammazione dovrebbe tradursi in un modello di assistenza multidisciplinare, in coerenza con il modello patogenetico e con quanto evidenziato dalla letteratura scientifica. Dunque, è auspicabile che il confronto scien-

tifico possa presto dedicare maggiore attenzione a questi temi che, per gravità e rilevanza numerica, richiedono urgentemente una risposta.

Riferimenti bibliografici

- Aldinger K.A., Lane C.J., Veenstra-VanderWeele J. and Levitt P.** (2015). Patterns of Risk for Multiple Co-Occurring Medical Conditions Replicate Across Distinct Cohorts of Children with Autism Spectrum Disorder. *Autism Res.*, 8(6): 771-781. DOI: 10.1002/aur.1492
- Anholt G.E., Cath D.C., van Oppen P., Eikelenboom M., Smit J.H., van Megen H. and van Balkom A.J.** (2010). Autism and ADHD symptoms in patients with OCD: are they associated with specific OC symptom dimensions or OC symptom severity?. *J. Autism. Dev. Disord.*, 40(5): 580-589. DOI: 10.1007/s10803-009-0922-1
- Ashwood P., Corbett B.A., Kantor A., Schulman H., Van de Water J. and Amaral D.G.** (2011). In search of cellular immunophenotypes in the blood of children with autism. *PLoS One*. 6(5): e19299. DOI: 10.1371/journal.pone.0019299
- Bach J.F.** (2002). The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases. *NEJM*, 347(12): 911-920. DOI: 10.1056/NEJMra020100
- Bilbo S.D. and Schwarz J.M.** (2012). The immune system and developmental programming of brain and behavior. *Front. Neuroendocrinol.*, 33(3): 267-286. DOI: 10.1016/j.yfrne.2012.08.006
- Backhed F., Roswall J., Peng Y., Feng Q., Jia H., Kovatcheva-Datchary P., Li Y., Xia Y., Xie H., Zhong H., Khan M.T., Zhang J., Li J., Xiao L., Al-Aama J., Zhang D., Lee Y.S., Kotowska D., Colding C., Tremaroli V., Yin Y., Bergman S., Xu X., Madsen L., Kristiansen K., Dahlgren J. and Wang J.** (2015). Dynamics and Stabilization of the Human Gut Microbiome during the First Year of Life. *Cell Host Microbe* 17: 690-703. DOI: 10.1016/j.chom.2015.04.004
- Blomström Å., Karlsson H., Gardner R., Jørgensen L., Magnusson C. and Dalman C.** (2016). Associations Between Maternal Infection During Pregnancy, Childhood Infections, and the Risk of Subsequent Psychotic Disorder--A Swedish Cohort Study of Nearly 2 Million Individuals. *Schizophrenia Bull.*, 42: 125-133. DOI: 10.1093/schbul/sbv112
- Brookmeyer R., Johnson E., Ziegler-Graham K. and Arrighi H.M.** (2007). Forecasting the global burden of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.*, 3(3): 186-191. DOI: 10.1016/j.jalz.2007.04.381
- Burgio E.** (2011). Il problema dell'incremento dei tumori infantili. Cancerogenesi transplacentare e transgenerazionale. In: Ridolfi R., a cura di, *Progetto Ambiente e Tumori*. Milano: AIOM.
- Burgio E.** (2013). Notes on the epigenetic origins of childhood cancer. *Epidemiol. Prev.*, 37(1 Suppl 1): 261-265.
- Burgio E.** (2015). Environment and Fetal Programming: the origins of some current "pandemics". *J. Pediatr. Neonat. Individual Med.*, 4(2): e040237. DOI: 10.7363/040237
- Burgio E., Lopomo A. and Migliore L.** (2015). Obesity and diabetes: from genetics to epigenetics. *Mol. Biol. Rep.*, 42(4): 799-818. DOI: 10.1007/s11033-014-3751-z
- Burgio E. e Panisi C.** (2017). La pandemia silenziosa dei disturbi del neurosviluppo. *PNEI Review* 1: 17-32.
- Centers for Disease Control and Prevention.** (2007). Prevalence of autism spectrum disorders – Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 14 sites, United States, 2002. *MMWR Surveill. Summ.*, 56(SS1): 12-28.

- Centers for Disease Control and Prevention.** (2012). Prevalence of autism spectrum disorder – Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 14 sites, United States, 2008. *MMWR Surveill. Summ.*, 61(SS03): 1-19.
- Choi G.B., Yim Y.S., Wong H., Kim S., Kim H., Kim S.V., Hoeffler C.A., Littman D.R. and Huh J.R.** (2016). The maternal interleukin-17a pathway in mice promotes autism-like phenotypes in offspring. *Science*, 351(6276): 933-939. DOI: 10.1126/science.aad0314
- Crépeaux G., Eidi H., David M.O., Baba-Amer Y., Tzavara E., Giros B., Authier F.J., Exley C., Shaw C.A., Cadusseau J. and Gherardi R.K.** (2017). Non-linear dose-response of aluminium hydroxide adjuvant particles: Selective low dose neurotoxicity. *Toxicology*, 375: 48-57. DOI: 10.1016/j.tox.2016.11.018
- De Theije C.G., Wu J., da Silva S.L., Kamphuis P.J., Garssen J., Korte S.M. and Kraneveld A.D.** (2011). Pathways underlying the gut-to-brain connection in autism spectrum disorders as future targets for disease management. *Eur. J. Pharmacol.*, 668 Suppl 1: S70-80. DOI: 10.1016/j.ejphar.2011.07.013
- Dittman S., Wharton M., Vitek C., Ciotti M., Galazka A., Guichard S., Hardy I., Kartoglu U., Koyama S., Kreysler J., Martin B., Mercer D., Rønne T., Roure C., Steinglass R., Strelbel P., Sutter R. and Trostle M.** (2000). Successful Control of Epidemic Diphtheria in the States of the Former Union of Soviet Socialist Republics: Lessons Learned. *J. Infect. Dis.*, 181 Suppl 1: S10-S22. DOI: 10.1086/315534
- El Aidy S., Dinan T.G. and Cryan J.F.** (2015). Gut Microbiota: The Conductor in the Orchestra of Immune–Neuroendocrine Communication. *Clin. Ther.*, 37(5): 954-967. DOI: 10.1016/j.clinthera.2015.03.002
- Esposito S., Prada E., Mastroli M.V., Tarantino G., Codecà C. and Rigante D.** (2014). Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA): clues and pitfalls in the pediatric background. *Immunol. Res.*, 60(2-3): 366-375. DOI: 10.1007/s12026-014-8586-0
- Estes M.L. and McAllister A.K.** (2015). Immune mediators in the brain and peripheral tissues in autism spectrum disorder. *Nat. Rev. Neurosci.*, 16(8): 469-486. DOI: 10.1038/nrn3978
- Estes M.L. and McAllister A.K.** (2016a). Maternal immune activation: implications for neuropsychiatric disorders. *Science*, 353(6301): 772-777. DOI: 10.1126/science.aag3194
- Estes M.L. and McAllister A.K.** (2016b). IMMUNOLOGY. Maternal TH17 cells take a toll on baby's brain. *Science*, 351(6276): 919-920. DOI: 10.1126/science.aaf2850
- Fombonne E.** (2009). Epidemiology of pervasive developmental disorders. *Pediatr. Res.*, 65(6): 591-598. DOI: 10.1203/PDR.0b013e31819e7203
- Gatti A.M. and Montanari S.** (2017). New Quality-Control Investigations on Vaccines: Micro- and Nanocontamination. *Int. J. Vaccines Vaccin.*, 4(1): 00072. DOI: 10.15406/ijvv.2017.04.00072
- Gillman M.W., Barker D., Bier D., Cagampang F., Challis J., Fall C., Godfrey K., Gluckman P., Hanson M., Kuh D., Nathanielsz P., Nestel P. and Thornburg K.L.** (2007). Meeting report on the 3rd International Congress on Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD). *Pediatr. Res.*, 61(5 Pt 1): 625-629. DOI: 10.1203/pdr.0b013e3180459fcd
- Gluckman P.D. and Hanson M.A.** (2004). Developmental origins of disease paradigm: a mechanistic and evolutionary perspective. *Pediatr Res.*, 56(3): 311-317. DOI: 10.1203/01.PDR.0000135998.08025.FB

- Hahné S., Macey J., Tipples G., Varughese P., King A., van Binnendijk R., Ruijs H., van Steenbergen J., Timen A., van Loon A. M. and de Melker H.** (2005) Rubella outbreak in an unvaccinated religious community in the Netherlands spreads to Canada. *Euro Surveill.*, 10(20): E050519.1. DOI: 10.2807/esw.10.20.02704-en
- Hahné S., Macey J., van Binnendijk R., Kohl R., Dolman S., van der Veen Y., Tipples G., Ruijs H., Mazzulli T., Timen A., van Loon A. and de Melker H.** (2009). Rubella Outbreak in the Netherlands, 2004-2005: High Burden of Congenital Infection and Spread to Canada. *Ped. Infect. Dis. J.*, 28(9): 795-800. DOI: 10.1097/INF.0b013e3181a3e2d5
- Holt P.G. and Jones C.A.** (2000). The development of the immune system during pregnancy and early life. *Allergy*, 55(8): 688-697. DOI: 10.1034/j.1398-9995.2000.00118.x
- Hsiao E.Y., McBride S.W., Hsien S., Sharon G., Hyde E.R., McCue T., Codelli J.A., Chow J., Reisman S.E., Petrosino J.F., Patterson P.H. and Mazmanian S.K.** (2013). Microbiota modulate behavioral and physiological abnormalities associated with neurodevelopmental disorders. *Cell*, 155: 1451-1463. DOI: 10.1016/j.cell.2013.11.024
- Kipnis J.** (2016). Multifaceted interactions between adaptive immunity and the central nervous system. *Science*, 353(6301): 766-771. DOI: 10.1126/science.aag2638
- Knuesel I., Chicha L., Britschgi M., Schobel S.A., Bodmer M., Hellings J.A., Toovey S. and Prinssen E.P.** (2014). Maternal immune activation and abnormal brain development across CNS disorders. *Nat. Rev. Neurol.*, 10: 643-660. DOI: 10.1038/nrneurol.2014.187
- Kundakovic M., Gudsnuk K., Herbstman J.B., Tang D., Perera F.P. and Champagne F.A.** (2015). DNA methylation of BDNF as a biomarker of early-life adversity. *PNAS*, 112(22): 6807-6813. DOI: 10.1073/pnas.1408355111
- Landrigan P.J., Sonawane B., Butler R.N., Trasande L., Callan R. and Droller D.** (2005). Early environmental origins of neurodegenerative disease in later life. *Environ. Health. Perspect.* 113(9): 1230-1233. DOI: 10.1289/ehp.7571
- Levy S.E., Mandell D.S. and Schultz R.T.** (2009). Autism. *Lancet*, 374(9701): 1627-1638. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61376-3
- Lord C., Shulman C. and DiLavore P.** (2004). Regression and word loss in autistic spectrum disorders. *J. Child Psychol. Psychiatry*, 45(5): 936-955. DOI: 10.1111/j.1469-7610.2004.t01-1-00287.x
- Moya-Pérez A., Luczynski P., Renes I.B., Wang S., Borre Y., Anthony Ryan C., Knol J., Stanton C., Dinan T.G. and Cryan J.F.** (2017). Intervention strategies for cesarean section-induced alterations in the microbiota-gut-brain axis. *Nutr. Rev.*, 75(4): 225-240. DOI: 10.1093/nutrit/nuw069
- McElhanon B.O., McCracken C., Karpen S. and Sharp W.G.** (2014). Gastrointestinal symptoms in autism spectrum disorder: a meta-analysis. *Pediatrics*, 133(5): 872-883. DOI: 10.1542/peds.2013-3995
- Panisi C.** (2016). Aspetti immunitari dell'autismo. In: Keller R., a cura di, *I disturbi dello spettro autistico in adolescenza e in età adulta*. Trento: Edizioni Centro Studi Erickson.
- Patterson P.H.** (2009). Immune involvement in schizophrenia and autism: etiology, pathology and animal models. *Behav. Brain. Res.*, 204(2): 313-321. DOI: 10.1016/j.bbr.2008.12.016
- Pellegrino P., Clementi E. and Radice S.** (2015). On vaccines adjuvants and autoimmunity: Current evidence and future perspectives. *Autoimmun. Rev.*, 14(10): 880-888. DOI: 10.1016/j.autrev.2015.05.014

- Poland C. and Brunson E.K.** (2015). The need for a multi-disciplinary perspective on vaccine hesitancy and acceptance. *Vaccine*, 33(2): 277-279. DOI: 10.1016/j.vaccine.2014.11.022
- Reisinger S., Khan D., Kong E., Berger A., Pollak A. and Pollak D.D.** (2015). The poly(I:C)-induced maternal immune activation model in preclinical neuropsychiatric drug discovery. *Pharmacol. Ther.*, 149: 213-226. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2015.01.001
- Schwarz J.M. and Bilbo S.D.** (2012). Sex, glia, and development: interactions in health and disease. *Horm. Behav.*, 62(3): 243-253. DOI: 10.1016/j.yhbeh.2012.02.018
- Shoenfeld Y. and Agmon-Levin N.** (2011). 'ASIA'-autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. *J. Autoimmun.*, 36(1): 4-8. DOI: 10.1016/j.jaut.2010.07.003
- Stilling R.M., Dinan T.G. and Cryan J.F.** (2014). Microbial genes, brain & behaviour – epigenetic regulation of the gut–brain axis. *Genes Brain Behav.*, 13(1): 69-86. DOI: 10.1111/gbb.12109
- Sweeten T.L., Bowyer S.L., Posey D.J., Halberstadt G.M. and McDougle C.J.** (2003). Increased prevalence of familial autoimmunity in probands with pervasive developmental disorders. *Pediatrics*, 112(5): e420.
- Swiatczak B. and Rescigno M.** (2012). How the interplay between antigen presenting cells and microbiota tunes host immune responses in the gut. *Semin. Immunol.*, 24(1): 43-49. DOI: 10.1016/j.smim.2011.11.004
- Tang B., Jia H., Kast R.J. and Thomas E.A.** (2013). Epigenetic changes at gene promoters in response to immune activation in utero. *Brain Behav. Immun.*, 30: 168-175. DOI: 10.1016/j.bbi.2013.01.086
- Vargas D.L., Nascimbene C., Krishnan C., Zimmerman A.W. and Pardo C.A.** (2005). Neuroglial activation and neuroinflammation in the brain of patients with autism. *Ann. Neurol.*, 57(1): 67-81. DOI: 10.1002/ana.20315
- Virtanen H.E., Rajpert-De Meyts E., Main K.M., Skakkebaek N.E. and Toppari J.** (2005). Testicular dysgenesis syndrome and the development and occurrence of male reproductive disorders. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 207(2 Suppl): 501-505. DOI: 10.1016/j.taap.2005.01.058
- Wiertsema S.P., Chidlow G.R., Kirkham L.A., Corscadden K.J., Mowe E.N., Vijayasekaran S., Coates H.L., Harnett G.B. and Richmond P.C.** (2011). High Detection Rates of Nucleic Acids of a Wide Range of Respiratory Viruses in the Nasopharynx and the Middle Ear of Children With a History of Recurrent Acute Otitis Media. *J. Med. Virol.*, 83: 2008-2017. DOI: 10.1002/jmv.22221
- World Health Organization** (2013). *VACCINE SAFETY BASICS learning manual Module 2- Type of vaccines and adverse reactions*. Testo disponibile al sito: http://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tech_support/Vaccine-safety-E-course-manual.pdf, consultato il 01/03/2018.

Ontogenetica ed epigenetica del sistema immunitario nelle prime fasi della vita

Early life immune system: ontogenesis and epigenesis

Francesco Bottaccioli*

*Membro della direzione del Master in “PNEI e scienza della cura integrata” Università dell’Aquila, Coordinatore del Comitato scientifico del Master in PNEI dell’Università di Torino, Fondatore e Presidente onorario SIPNEI, Roma. Mail: bottac.fra@gmail.com

Ricevuto il 26 febbraio 2018, accettato il 9 marzo 2018

Il sistema immunitario inizia la sua ontogenesi in utero dove, per le fisiologiche necessità della gravidanza, si sviluppa secondo un profilo squilibrato in senso Th2, utile al corretto compimento della medesima e ad una nascita a termine. Una serie di fattori – relativi alla gravidanza, al tempo di gestazione, alle modalità del parto, al tipo di allattamento, al legame di attaccamento che si costruisce tra madre e bambino, all’esposizione a inquinanti, farmaci e ad alcuni vaccini, tramite meccanismi epigenetici – condiziona lo sviluppo del sistema immunitario, che raggiungerà caratteristiche simile a quelle dell’adulto solo alla fine dell’adolescenza. Il corretto funzionamento del sistema immunitario da adulto è largamente dipendente dall’assetto che esso acquisisce nelle prime fasi della vita.

Parole chiave: Sistema immunitario neonatale, Microbioma, Gravidanza, Th2 bias, Allattamento al seno, Prematurità, Farmaci e vaccini.

The immune system begins its ontogeny in uterus where, due to the physiological necessities of pregnancy, it develops according to an unbalanced Th2 profile, useful for the correct fulfilment of the same pregnancy. A series of factors – related to pregnancy, the time of gestation, the modalities of delivery, the type of feeding (breast or bottle), the bond of attachment that is built between mother and child, exposure to pollutants, drugs and some vaccines, through epigenetic mechanisms – influences the development of the immune system, which will reach characteristics similar to those of the adult only at the end of adolescence. The proper functioning of the adult immune system is largely dependent on the organization it acquires in the early stages of life.

Key words: Neonatal immune system, Microbiome, pregnancy, Th2 bias, Breastfeeding, Preterm, Drugs and vaccines.

La visione tradizionale, che ha un suo fondamento nella pratica vaccinale, vede il sistema immunitario del bambino immunocompetente fin dalla nascita. Certo, deve maturarsi, come si dice, ma non ci sarebbe una differenza sostanziale con quello dell'adulto. Questa idea, che ha scarse basi scientifiche come vedremo, è esemplificata da una dichiarazione ufficiale della Società italiana di pediatria, che recita: «Il sistema immunitario del neonato è in grado di montare una eccellente risposta immunitaria poche ore dopo la nascita (...) Il lattante è in grado di generare una completa risposta immunitaria sia umorale che cellulo-mediata in risposta a multiple somministrazioni vaccinali (...) Partendo dai principi dell'immunologia è possibile stimare il numero di vaccini a cui un bambino potrebbe rispondere in una sola volta: ovvero ogni bambino avrebbe la capacità teorica di rispondere a circa 10.000 vaccini contemporaneamente» (Società Italiana di Pediatria, 2017).

Ora, a parte la perentorietà iperbolica e da “tanto al chilo” (chissà perché 10.000 e non 20.000 o 5.000), che è figlia dello stile propagandistico invalso nella polemica seguita alla legge sull'obbligo vaccinale, il concetto, che la SIP propone, è chiaro: fin dalla nascita il bambino, sulla base del programma genetico umano, sarebbe in grado di montare un'efficiente risposta umorale e cellulo-mediata e, più in generale, il suo sistema immunitario sarebbe attrezzato sia dal lato dell'immunità innata che da quello dell'immunità adattativa. Non ci sarebbero quindi sostanziali differenze qualitative, ma solo quantitative, tra il sistema immune del neonato e quello dell'adulto. Quest'idea, largamente condivisa tra i pediatri su scala internazionale, è forse all'origine dell'incredibile disinteresse per lo studio approfondito del sistema immunitario infantile, che si è registrato nel corso dei decenni e che, solo negli ultimi anni, va scemando. Si sono moltiplicati, infatti, *review* e lavori sperimentali che ci restituiscono un quadro molto meno certo di quello esibito dai pediatri, ma anche con alcune conoscenze di grande interesse che possono orientare sia la ricerca sia l'innovazione clinica.

Squilibri nell'immunità innata e in quella adattativa

Ricerche recenti hanno messo in crisi la visione tradizionale, sopra richiamata, documentando che il sistema immunitario del neonato presenta differenze qualitative con quello dell'adulto, che verranno colmate nel corso del tempo, in alcuni casi nel corso di diversi anni.

Gli squilibri riguardano sia l'immunità innata che quella adattativa.

La Figura 1 mostra i due grandi reparti del nostro sistema immunitario:

l'uno, quello adattativo, centrato sui linfociti e l'altro, quello innato, che si avvale dell'attività di numerose cellule, che, oltre ad agire in proprio, soprattutto tramite l'attività fagocitaria, hanno anche la capacità di coordinarsi con i linfociti tramite cellule (cellule dendritiche e altre cellule che presentano l'antigene) e molecole (citochine, chemochine, ecc.). Di rilievo la scoperta, negli ultimi anni, di cellule linfoidi innate, che svolgono una fondamentale funzione di cerniera tra i due reparti dell'immunità.

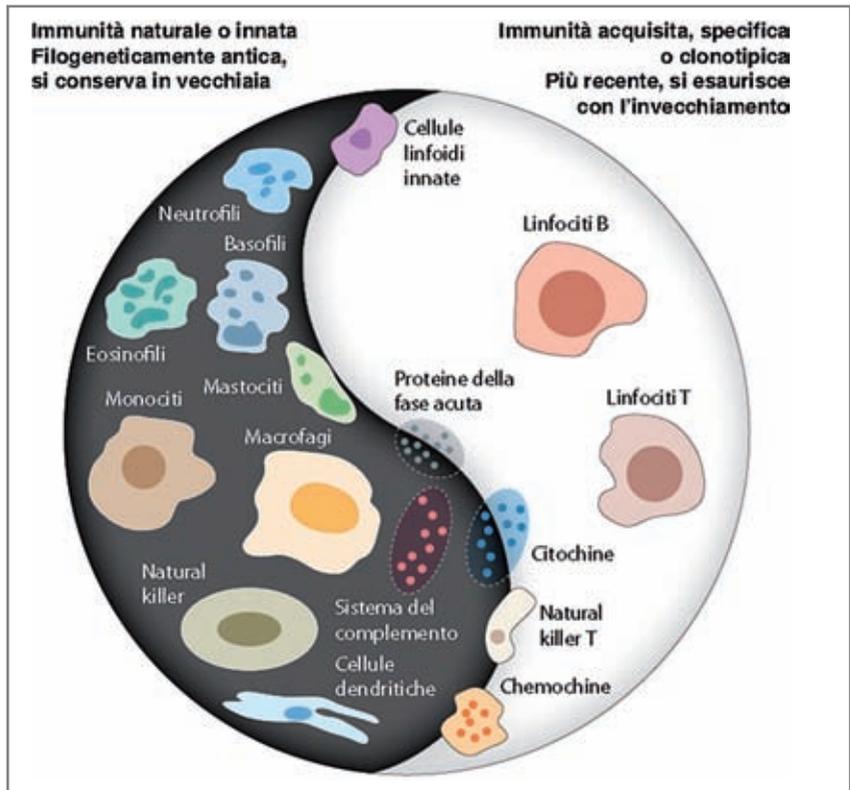


Figura 1: immunità innata e adattativa. Fonte: Bottaccioli & Bottaccioli (2017), con permesso di riproduzione.

La Figura 2 riassume le conoscenze attuali riguardo all'immunità innata neonatale e alla sua dinamica nel prosieguo della vita. Ci mostra che le principali barriere difensive verso i patogeni, rappresentate da cute, intestino, apparato respiratorio, ricche di cellule immunitarie, completano la loro "maturazione" lungo la prima e la seconda infanzia, mentre alcuni elementi strategici, come i TLR, acquisiscono un assetto

adeguato più avanti, nel periodo dell'adolescenza. I TLR, *Toll-like receptors*, rappresentano infatti, assieme alle cellule che presentano l'antigene (APC), uno dei collegamenti principali tra la risposta centrata sull'immunità innata e quella basata sull'immunità adattativa.

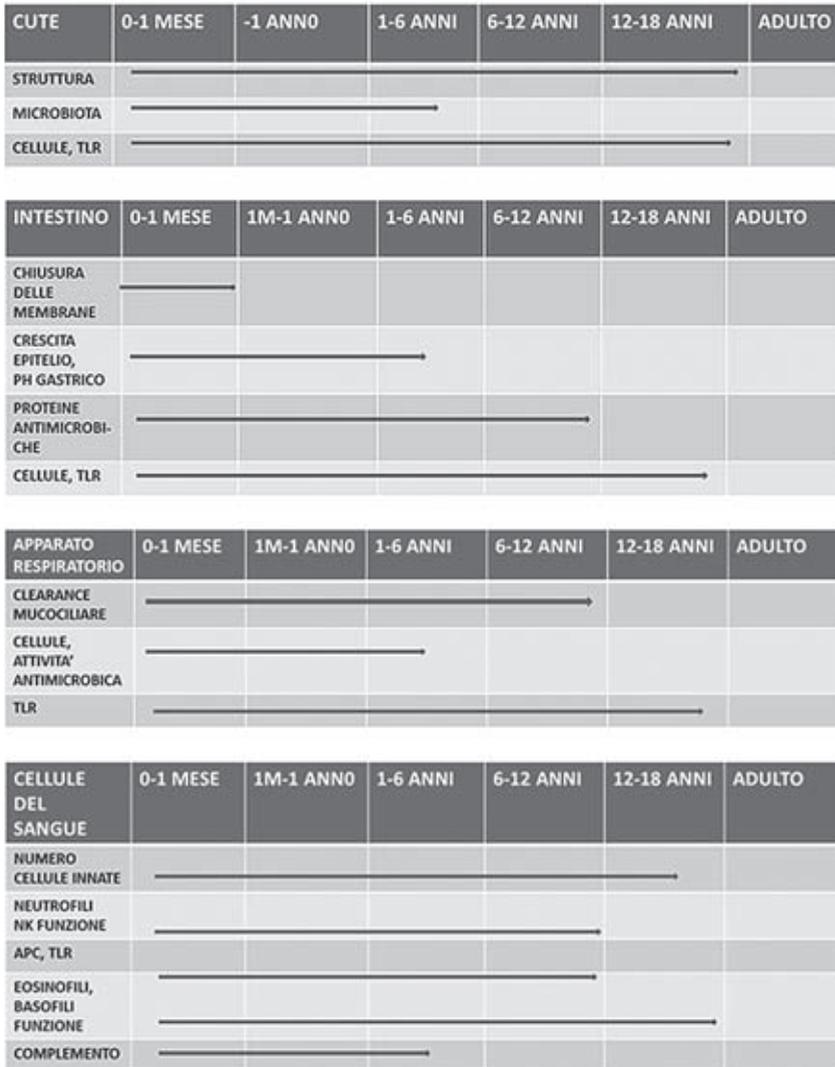


Figura 2: immunità innata nel corso dei primi due decenni di vita. Dati tratti da: Georgountzou e Papadopoulos (2017). Le frecce indicano il tempo necessario per raggiungere un assetto e una funzionalità dei principali sistemi, cellule e molecole dell'immunità innata pienamente efficienti. Va comunque notato che le conoscenze al riguardo non sono complete, in particolare per alcune cellule come gli eosinofili e i basofili. Legenda: APC, cellule che presentano l'antigene; TLR, *Toll-like receptor*.

La più recente ricerca ci segnala che anche l'immunità adattativa neonatale presenta uno squilibrio tra due circuiti fondamentali, i cosiddetti Th1 e Th2. Come mostra la Figura 3, lo squilibrio tra la forza dell'attività del Th2 e quella del Th1, a favore del primo circuito, si mantiene, pur riducendosi progressivamente, fino alla fine dell'adolescenza, allorquando assume l'equilibrato assetto di un adulto in salute.

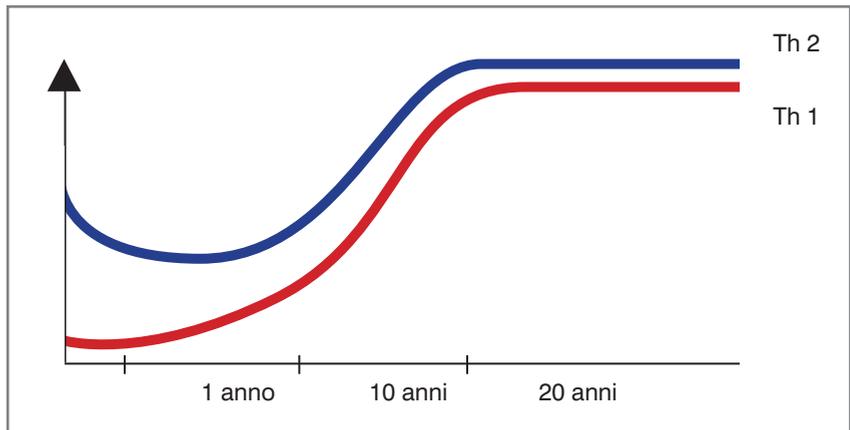


Figura 3: L'immunità adattativa (circuiti Th) nel corso dei primi due decenni di vita. Dati tratti da: Simon *et al.* (2015). Alla nascita, i circuiti Th1 e Th2 sono squilibrati, con un marcato deficit del circuito Th1, che progressivamente verrà recuperato nell'arco dei primi due decenni di vita.

L'origine dello squilibrio è di tipo fisiologico: deriva dalla gravidanza e dalla sua necessità di giungere a compimento, evitando una pericolosa attivazione del circuito Th1 materno, che costituisce un sistema potente, centrato su una risposta complessa che attiva cellule particolarmente infiammatorie (*natural killer*, NK, e linfociti T citotossici, Tc, segnatamente), che potrebbero attaccare il feto, a causa della sua parziale disomogeneità genetica. Per questo motivo, in gravidanza, il sistema immunitario materno subisce uno squilibrio fisiologico adattativo, privilegiando il circuito Th2 a scapito del Th1.

Anche il sistema immunitario del feto si adatta in questa posizione, diciamo così, meno aggressiva verso l'organismo che l'ospita. Oggi, con l'aiuto della ricerca epigenetica, possiamo conoscere i meccanismi molecolari che comandano questo assetto fisiologicamente squilibrato dell'immunità fetale che verrà mantenuto, come abbiamo visto, dopo la nascita.

È stata documentata una metilazione¹ dei geni che codificano per la produzione di interleuchina-12 (IL-12), principale segnale del circuito Th1 e, invece, un'ipometilazione dei geni che codificano per l'IL-10, principale segnale dei linfociti T regolatori, e per le IL-4 e IL-13, principali segnali del circuito Th2 (Zhang *et al.*, 2017). Il risultato è una scarsa produzione di IL-12 e un'abbondante produzione di IL-10, IL-4, IL-13. Questo assetto citochinico causa uno squilibrio immunitario caratterizzato da un deficit del circuito Th1 e da una relativa iperattivazione a favore dei circuiti Th2 e T regolatori.

Ad aggravare lo squilibrio c'è anche un altro fattore fisiologico, di grande rilievo nelle prime fasi della vita post-natale: l'avvio della termoregolazione, che è cruciale per l'omeostasi del neonato che, dopo l'uscita dall'utero, si ritrova a dover adattare la produzione del calore interno alle nuove condizioni ambientali. Questo delicato passaggio ha nell'IL-33 il segnale principale per l'attivazione, nei mitocondri delle cellule del grasso bruno, della proteina UCP1 che, localizzata a livello della membrana mitocondriale, "disaccoppia" la fosforilazione ossidativa, bloccando quindi la formazione di molecole di ATP (adenosintrifosfato) e favorendo la produzione di calore.

L'IL-33 e il suo recettore ST2, al tempo stesso, funzionano da primo segnale del circuito Th2 e, in questo contesto, anche del circuito T regolatore (Odegaard *et al.*, 2016). Viene così ad incrementarsi, nel neonato, anche per questa via, il disequilibrio tra i circuiti Th.

In conclusione, si delinea un profilo dell'immunità neonatale orientato sulla tolleranza e sul Th2, che, in base ad eventi che possono intervenire in gravidanza, nella fase perinatale e successiva, può stabilizzarsi in una quota di bambini che sembra importante. Infatti, secondo ricerche del Rochester Hospital Research Institute, nelle classi di età tra i 6-36 mesi si registra un 11% di bambini che mantengono il profilo immunitario neonatale. Questi bambini, con un profilo immunitario neonatale prolungato (*prolonged neonatal-like immune profile*) sono suscettibili, più di altri, a infezioni, tra cui l'otite media e, dato rilevante, non rispondono bene ai vaccini (Basha *et al.*, 2014).

I determinanti del sistema immunitario neonatale e infantile

Giunti a questo punto è importante comprendere meglio quali siano i determinanti principali dell'ontogenesi del sistema immunitario. La risposta tradizionale sostiene che è la genetica il fattore essen-

1. Il deposito di gruppi metilici (metilazione) in determinate aree della sequenza genica ha come risultato, di regola, il silenziamento dell'espressione genica, mentre l'ipometilazione ha effetti opposti, attivanti l'espressione genica. Il risultato finale sarà che il gene metilato non produrrà, per niente o in modo insufficiente, la proteina che codifica (nell'esempio del testo l'IL-12) e invece i geni ipometilati produrranno in modo abbondante le proteine che codificano (nell'esempio, IL-10, IL-4, IL-13). Per approfondimenti: Bottaccioli, 2014.

le: iniziare la vita con un buon sistema immunitario dipenderebbe quindi dai geni ereditati dai genitori. Ovviamente le informazioni contenute nei geni sono importanti, ma quanto sono importanti? Sono più o meno importanti dello stato di salute fisico e mentale della donna che porta avanti una gravidanza? Sono più o meno importanti del tipo di parto, di allattamento, di esposizione ambientale e farmacologica del neonato e del bambino? Insomma, il tipo di sviluppo e le caratteristiche del sistema immunitario dipendono principalmente dai geni o dall'ambiente (inteso in senso largo: utero e ambiente fisico post-natale)?

La ricerca recente sta documentando in modo inequivocabile che il grosso della variabilità immunitaria, soprattutto del comparto adattativo, viene dall'ambiente. Uno studio italiano su 1600 persone della Valle di Lanusei (Nuoro) ha dimostrato che la variabilità immunitaria su 272 tratti di 95 cellule immuni dipende dalla genetica solo per il 41% (Orrù *et al.*, 2013). Dati confermati e ampliati da una ricerca ancora più stringente, che ha preso in esame 210 gemelli in buona salute, di età compresa tra i 2 e gli 82 anni. I ricercatori, analizzando 204 differenti parametri immunitari (cellule, citochine, proteine sieriche), hanno stabilito che il 77% delle varianti è di tipo ambientale, concludendo che «le differenze nel sistema immunitario umano sono largamente determinate da influenze non ereditabili» (Brodin *et al.*, 2015). Una successiva ricerca, che ha preso in esame il sistema immunitario di 638 belgi in buona salute, di età tra i 2 e gli 86 anni, seguiti per alcuni anni e sottoposti a diversi stimoli, tra cui le vaccinazioni antinfluenzali, ha concluso che le principali variazioni immunitarie dipendono dall'età e dalla coabitazione (Carr *et al.*, 2016).

Infine, una ricerca ancora più recente ha preso in esame le differenze immunologiche tra bambini nati da genitori caucasici e asiatici. Al momento della nascita, il profilo immunitario dei bambini mostrava diversità significative a seconda dell'etnia dei genitori. In particolare, i bambini asiatici alla nascita presentavano una maggiore produzione di citochine (IL-6, IL-12 e altre) rispetto ai caucasici, differenze che, però, sparivano nel corso dei primi due anni di vita. Perché? Per la semplice ragione, concludono i ricercatori, che l'insieme del campione, indipendentemente se asiatico o caucasico, viveva nella stessa città, a conferma del ruolo centrale dell'ambiente (Garand *et al.*, 2017).

Posto quindi che i determinanti principali dello sviluppo del sistema immunitario infantile sono ambientali, è opportuno qui analizzarne, sia pur in sintesi, i principali, riassunti nella Figura 4.



Figura 4: elenco dei principali fattori che determinano lo sviluppo del sistema immunitario neonatale, fattori legati al periodo perinatale, ossia gravidanza, parto/nascita e primi mesi/anni di vita.

Gravidanza

La gravidanza è probabilmente il fenomeno fisiologico di massima plasticità adattativa dell'organismo umano nella sua versione femminile. Tutti i sistemi biologici sono sottoposti a tensione adattativa e segnatamente il sistema psiche-cervello e il sistema immunitario. Dello *shift* dal circuito Th1 al Th2 abbiamo già scritto sopra, relativamente al sistema psiche-cervello abbiamo studi che mostrano modificazioni stabili, indotte dalla gravidanza, in una serie di aree cerebrali raggruppate nel cosiddetto circuito neurobiologico della «teoria della mente» (Hoekzema *et al.*, 2017), che include aree prefrontali, parietali e posteriori, strettamente connesse al sistema dello stress.

Stress e depressione

Negli ultimi due decenni abbiamo accumulato numerose evidenze sul ruolo degli eventi stressanti e traumatici in gravidanza nel causare nascite pretermine, malformate e sottopeso (riassunte in Bottaccioli & Bottaccioli, 2017, pp. 68-71). Recentemente è stata documentata una relazione tra trauma precedente la gra-

vidanza e prole con una scarsa produzione di cortisolo sotto stress (Bade *et al.*, 2014). Ricerche sperimentali hanno identificato anche i meccanismi d'azione degli ormoni dello stress materno: le catecolamine (adrenalina, noradrenalina e dopamina) alterano la produzione di serotonina cerebrale fetale, mentre i glucocorticoidi alterano i recettori fetali per i glucocorticoidi dell'ippocampo e dell'amigdala (Van Bodegom *et al.*, 2017), strutture cerebrali di rilievo per memoria ed emozioni, influenti sull'asse dello stress. Il risultato di queste alterazioni è una disregolazione del "settaggio" del sistema dello stress del feto e, più in generale, della sua sensibilità emozionale, che s'accompagna a iper- o a ipo-cortisolemia.

Le conseguenze dell'alterazione della produzione di cortisolo sul sistema immunitario del feto e del bambino sono del tutto intuibili: un eccesso o un deficit di cortisolo causano, con meccanismi diversi che qui per brevità non discuto, una tendenza al non controllo dell'inflammatione.

Alla stessa conclusione è giunto uno studio prospettico longitudinale davvero rilevante, realizzato al King's College di Londra su un centinaio di donne gravide e sulla prole, controllata all'età di 25 anni. La conclusione è statisticamente limpida: la depressione materna in gravidanza predice un aumento della proteina C reattiva (PCR), tra i figli adulti di donne con il disturbo dell'umore, indipendentemente dai maltrattamenti e dalla depressione presente nei giovani studiati. Al riguardo, mi pare utile riportare le parole conclusive degli autori di questa ricerca: «L'esposizione fetale alla depressione materna, durante la gravidanza, ha effetti sul sistema immunitario della prole, che persiste fino a un quarto di secolo dopo la nascita» (Plant *et al.*, 2016)

Dieta e microbiota materno

Fino al maggio del 2014, l'opinione dominante era che prima della nascita non ci fosse colonizzazione batterica intestinale. Si pensava in sostanza che l'ambiente fetale fosse libero da germi e che la colonizzazione avvenisse dopo la nascita.

Grazie a uno studio di un gruppo di ricercatori dell'università di Houston (Aagaard *et al.*, 2014), che ha avuto anche un grosso impatto mediatico non solo negli USA, questa opinione è cambiata, anche se non radicalmente. I ginecologi texani hanno dimostrato che una popolazione non grande, ma significativa, di batteri è presente nella placenta e quindi nel liquido amniotico che avvolge il feto. Ciò significa che il feto ha un primo *imprinting* in utero tramite popolazioni batteriche materne. Ma da dove vengono i batteri?

Si potrebbe pensare dalla vagina, perché da tempo è nota una certa risalita batterica dalla vagina all'utero che, se è eccessiva e composta da ceppi patogeni, può anche essere all'origine di un parto pretermine. La cosa davvero singolare,

invece, è che questi batteri placentari sono della stessa natura dei batteri che si trovano nella mucosa gengivale della madre.

Non è pienamente dimostrato che ci sia una relazione diretta tra gengive infiammate e parto prematuro o *imprinting* negativo del microbiota fetale, anche se si moltiplicano le segnalazioni e le riflessioni scientifiche a sostegno di questa tesi (Choi e Song, 2017). Inoltre, è fuori di dubbio che il sistema delle mucose è unico e che in questo grande circuito viaggia la parte più imponente del nostro sistema immunitario. La Figura 5 illustra il circuito che seguirebbe il microbiota della mucosa orale della donna gravida, che colonizza la placenta e quindi il feto, il quale riceverà l'*imprinting* finale con la discesa lungo il canale del parto e con l'allattamento al seno, venendo a contatto con il microbiota della cute del seno e con quello intestinale della madre tramite l'assorbimento del suo latte, ricco non solo di anticorpi, ma anche di microbi.

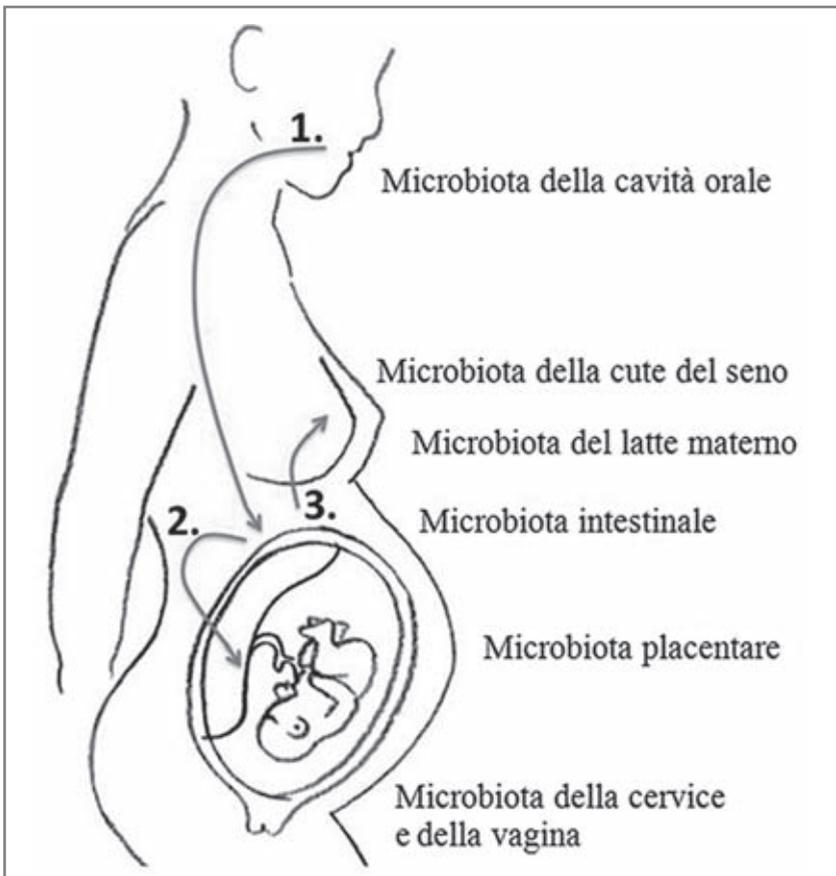


Figura 5: il microbiota materno: dalla bocca alla placenta e dall'intestino al seno.

2. La classificazione internazionale della nascita pretermine prevede: *very early* < 28 settimana; *early* 28-31; *moderate* 32-33; *late* 34-36.

Sulla base di queste evidenze, anche se ancora non definitive, nonché sulla base delle conoscenze acclerate sul ruolo centrale della dieta nella modulazione dell'assetto del microbiota, si può concludere che il sistema immunitario del bambino, a partire dalla gestazione, può essere influenzato da uno stato infiammatorio della mucosa orale e intestinale della madre. Di qui l'importanza dell'odontoiatra e del nutrizionista in gravidanza. Uno stato infiammatorio materno infatti può influire sulla stessa durata della gravidanza.

Gestazione a termine e pretermine

Le nascite pretermine, ossia che avvengono prima della 37^a settimana², sono in crescita in tutto il mondo. Si calcola che circa il 12% delle nascite (più di 13 milioni) avvenga prima del tempo: la grande maggioranza riguarda l'Africa e l'Asia, ma anche i paesi ricchi, tra cui spiccano le cifre incredibili degli Stati Uniti d'America che hanno un tasso di prematurità poco sotto quello dell'Africa: circa l'11% rispetto al 12% africano, con le donne afroamericane che sfiorano il 17% (Frey e Klebanoff, 2016). In Italia, il tasso di prematurità è attorno al 7%: riguarda circa 40.000 bambini l'anno. Il forte aumento che si è registrato negli ultimi decenni, anche in Italia e in Europa, certamente deriva in parte dalla notevole diffusione del parto cesareo e della fecondazione medicalmente assistita, ma ciò non spiega il fenomeno nella sua interezza.

Una ricerca statunitense, condotta dal *National Institute of Child Health and Human Development* (NICHD) e dal *Genomic and Proteomic Network for Preterm Birth Research* (GPN), ha identificato un gruppo di fattori che possono essere all'origine del parto pretermine, tra cui infezioni e infiammazioni, disfunzioni placentari e della cervice uterina, stress materno e altri. Uno studio su 1.025 donne ha rintracciato nello stress in gravidanza il fattore prevalente soprattutto nelle donne afroamericane (circa il 60%), mentre nelle bianche hanno un peso altrettanto importante i fattori infiammatori e di incontinenza della cervice (Esplin *et al.*, 2015).

Considerato gli accertati legami tra stress e infiammazione, di cui abbiamo discusso sopra, è evidente che una quota rilevante dell'aumento delle nascite pretermine va riferita complessivamente al non controllo dell'infiammazione, che può essere sia di origine emozionale sia microbica, alimentare e biologica in genere.

Quali sono le conseguenze di una nascita pretermine sul sistema immunitario del bambino?

Abbiamo conseguenze dirette sulla produzione di cellule immunitarie, che è massima negli ultimi mesi della gravidanza quando il midollo osseo e gli organi linfoidei secondari (milza e linfonodi) e il sistema immunitario delle mucose (intestino e polmoni) si sviluppano; produzione che nel nato prima del tempo risulta inadeguata e tendenzialmente squilibrata.

Questo squilibrio è sostenuto dalle alterazioni del microbiota del prematuro, che s'aggravano se il parto è avvenuto con un cesareo a cui è seguito l'allattamento artificiale, come mostra la Tabella 1.

Tabella 1: studio prospettico su bambini irlandesi seguiti alla nascita e poi nel tempo fino a 24 mesi di età, divisi in base al tipo di parto e all'età gestazionale. Fonte: Hill *et al.* (2017).

Tempo gestazionale	Parto vaginale	Parto cesareo
Nati a termine	Microbiota stabile fin dalla prima settimana di vita	Prime 2 settimane abbondanza di <i>Firmicutes</i> e scarsità di <i>Actinobacteria</i> . Con l'allattamento recupero
Pretermine	Eccesso di <i>Proteobacteria</i>	A 4 settimane differenze importanti con i nati a termine sia vaginale che cesareo

Queste alterazioni nel sistema immunitario dei prematuri vengono sempre più identificate come possibili cause per lo sviluppo di malattie autoimmuni nell'età adulta (Goedicke-Fritz *et al.*, 2017).

Infine, ma non secondario, va considerato che nei pretermine, soprattutto se nati prima della 34^a settimana, è praticamente d'obbligo un periodo, variabile, in incubatrice: condizione contrassegnata da stress da abbandono, da isolamento e da manovre mediche fastidiose e anche chiaramente dolorose. Studi ben costruiti hanno dimostrato che questa condizione segna l'asse dello stress (HPA) del bambino, mostrando una relazione diretta tra l'intensità del dolore subito in incubatrice e la scarsa produzione di cortisolo sotto stress, misurata nella saliva a 3 mesi di età (Provenzi *et al.*, 2016). Come sappiamo, scarsa produzione di cortisolo significa scarso controllo dell'infiammazione.

Tuttavia, può accadere anche il contrario: la prematurità può causare iperattività del sistema dello stress, che, ricordiamo, è composto da un braccio neuroendocrino (ipotalamo, ipofisi, surrene, HPA nella sigla internazionale) e da uno nervoso, centrato sul sistema simpatico. L'esperienza della nascita prematura altera anche l'attività del simpatico, con effetti che durano negli anni.

Una ricerca realizzata su bambini di età compresa tra i 7 e i 12 anni, nati prima della 32^a settimana, ha evidenziato una maggiore attività del simpatico

da svegli, una maggiore attività REM durante il sonno e un aumento del cortisolo mattutino (Urfer-Maurer *et al.*, 2018). Tutti fattori connessi all'iperattivazione del sistema dello stress, che appare collegata alla nascita pretermine non solo dal punto di vista osservazionale, ma anche dal punto di vista del meccanismo d'azione, poiché la regolazione fisiologica della bilancia simpatico-parasimpatico avviene in una fase specifica della gestazione, tra la 25^a e la 32^a settimana: la nascita in questa fase può quindi alterare l'equilibratura programmata del sistema nervoso autonomo.

Allattamento

Per lo sviluppo del sistema immunitario del bambino essere allattato al seno o con latte preparato in bottiglia fa una differenza enorme. L'allattamento al seno trasferisce non solo immunoglobuline, protettive soprattutto nei primi mesi di vita, ma anche il microbiota materno. Recentemente è stata documentata anche una segnatura epigenetica del DNA del bambino, conseguente all'allattamento materno, che interessa geni che codificano per molecole implicate nella regolazione della fame e della sazietà, come la leptina, e nel metabolismo, come GLUT4, una proteina che trasporta il glucosio (Hartwig *et al.*, 2017). Accanto a queste rilevanti informazioni biologiche, l'allattamento al seno favorisce la costruzione di legami di attaccamento madre-bambino maggiormente improntati all'accudimento, al contatto, alla tolleranza, alla reciproca regolazione dei sentimenti e dei bisogni, ad un mix emozionale e cognitivo, di cui conosciamo sempre meglio le basi neurochimiche e psicologiche (Bottaccioli F. e Bottaccioli A.G., 2017, pp. 65-69, 148).

Al contrario, l'allattamento artificiale causa una alterazione del microbiota del bambino e della maturazione del sistema immunitario che persiste nel tempo. Studi su macachi hanno documentato un'alterazione dei circuiti Th, segnatamente del Th17, che è massima a 12 mesi, ma che persiste fino a 3-5 anni di età, che equivalgono ai 15-18 anni di età di un umano. Inoltre, in questi animali, allattati artificialmente, si registra una disregolazione dei collegamenti tra i Th, che sono i registi della risposta immune adattativa, e i Tc, che sono i linfociti T citotossici incaricati della risposta antivirale e antitumorale (Narayan *et al.*, 2015). Insomma squilibri immunitari di non poco peso.

Parto cesareo, farmaci e alcuni vaccini

In tutti i paesi cosiddetti sviluppati, Cina inclusa, negli ultimi decenni, c'è stato un forte incremento dei parti cesarei, senza alcuna indicazione specifica. La media OCSE è del 27% di cesarei sul totale dei parti:

l'Italia è ai vertici mondiali, con oltre il 36% di cesarei, ma in alcune regioni, come la Campania e la Puglia, si supera il 50%. Il parto cesareo è associato all'aumento del rischio nella prole di una serie impressionante di patologie immuno-mediate: si va dal diabete di I tipo, alla malattia celiaca, all'asma e ad altre patologie allergiche (studi riassunti in Amenogbe *et al.*, 2017).

Inoltre, è documentato che l'uso massiccio di antibiotici durante il parto e nelle prime fasi della vita del bambino causa una disbiosi che è ragionevolmente all'origine dell'aumento del rischio di asma nel primo anno di vita e di allergie negli anni successivi (Hirsch *et al.*, 2017).

Anche nel campo della prescrizione di antibiotici in età pediatrica, il nostro Paese brilla ai vertici mondiali, anzi è il primo assoluto in classifica, come documenta la Tabella 2.

Tabella 2: volume di antibiotici prescritti per gruppi di età. Fonte: European Centre for Disease Prevention and Control. Health Statistics 2017. L'Italia è al primo posto nella prescrizione di antibiotici nei bambini fino a 9 anni di età. Scala al sesto posto nei giovani fino a 19 anni.

Volume di antibiotici per gruppi di età		
Nazione	0-9 anni	10-19 anni
Italia	17,7	13,0
Slovenia	16,3	18,6
Turchia	16,0	17,7
Australia	14,49	27,62
Israele	13,2	12,5
Belgio	10,25	14,96
Svezia	7,8	12,9
Finlandia	6,9	11,2
Danimarca	5,3	9,8
Paesi Bassi	4,93	5,29
Norvegia	4,20	9,41
Canada	1,11	23,35

Infine, è documentato che alcuni vaccini, come il trivalente morbillo-parotite-rosolia (Strömbeck *et al.*, 2016) e il vaccino anti-pertosse (Burdin *et al.*, 2017), di per sé, hanno un effetto di ritardo della maturazione del Th1 con persistenza del Th2.

Tale squilibrio è aggravato anche dalla composizione farmaceutica

di questi ed altri vaccini: l'alluminio, l'adiuvante più utilizzato non solo nei vaccini per l'infanzia, ma anche per quelli dell'adolescente (come il vaccino contro il Papilloma Virus, HPV), ha un documentato effetto Th2 (Marrack *et al.*, 2009). L'effetto sinergico (vaccino più adiuvante) può essere quindi quello di aggravare pesantemente lo squilibrio immunitario, soprattutto tra i più vulnerabili, come i prematuri e in generale i bambini che mantengono un profilo immunitario neonatale, di cui abbiamo discusso sopra.

Conclusioni

Il sistema immunitario inizia la sua ontogenesi in utero che, per le fisiologiche necessità della gravidanza, si sviluppa secondo un profilo squilibrato in senso Th2, utile al corretto compimento della medesima e ad una nascita a termine. Una serie di fattori, relativi alla gravidanza, al tempo di gestazione, alle modalità del parto, al tipo di allattamento, al legame di attaccamento che si costruisce tra madre e bambino, all'esposizione a farmaci e vaccini e all'ambiente fisico, tramite meccanismi epigenetici, condizionano lo sviluppo del sistema immunitario, che raggiungerà caratteristiche simili a quelle dell'adulto solo alla fine dell'adolescenza. Il corretto funzionamento del sistema immunitario da adulto è largamente dipendente dall'assetto che il sistema immunitario acquisisce nelle prime fasi della vita.

La Figura 6 riassume i principali fattori, discussi in questa *review*, che influenzano lo sviluppo del sistema immunitario nelle prime fasi della vita:

1. le condizioni psicofisiche della gravidanza, tra cui lo stress, ma anche l'alimentazione, che possono alterare l'asse HPA del nascituro e indurre un difetto nel controllo dell'infiammazione, che può essere all'origine di malattie da disregolazione immunitaria nell'infanzia e nell'età adulta (allergie e autoimmunità);
2. la durata della gestazione è cruciale: la prematurità, anche a causa di difetti nella maturazione del microbiota intestinale, induce nel bambino la persistenza, nei primi anni di vita, di un profilo immunitario neonatale;
3. l'allattamento al seno è uno strumento essenziale per il corretto sviluppo del sistema immunitario, che invece può essere danneggiato dall'allattamento artificiale;
4. il tipo di legame di attaccamento che si struttura tra madre e bambino, per le documentate relazioni psiche-emozioni-immunità (Ehrlich

et al., 2016), è un potente fattore di equilibrio o di squilibrio nello sviluppo del sistema immunitario neonatale e infantile;

- la chimica, sia sotto forma di inquinanti ambientali, sia sotto forma farmacologica, può alterare lo sviluppo dell'immunità: in particolare gli antibiotici, agendo sul microbiota, aggravano lo squilibrio immunitario neonatale, ma anche alcuni vaccini (morbillo-parotite-rosolia) e alcuni adiuvanti (come l'alluminio) possono aggravare il fisiologico squilibrio dei circuiti Th stimolando il circuito Th2 a svantaggio del circuito Th1, con effetti che possono essere anche di lungo periodo.

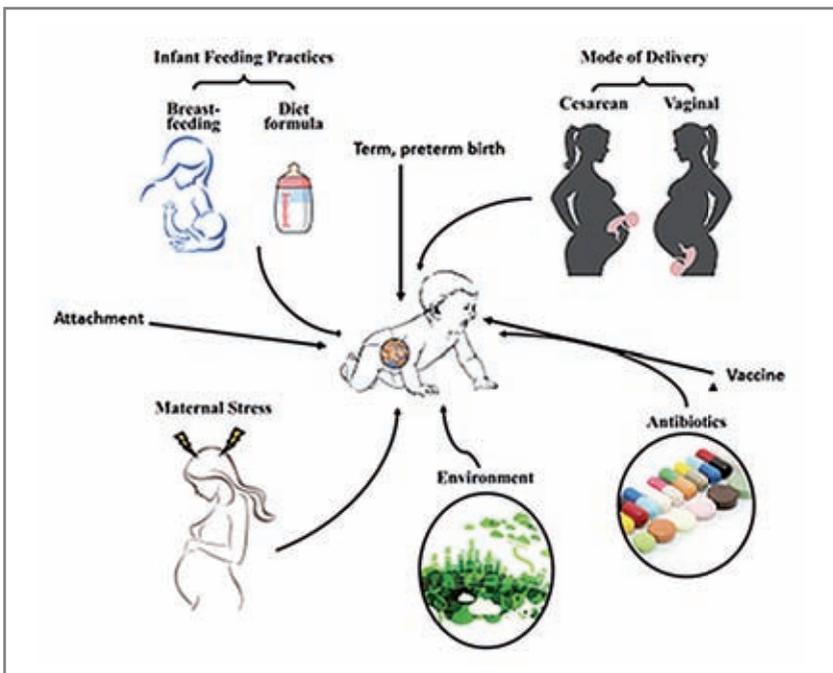


Figura 6: i principali fattori che influenzano lo sviluppo del sistema immunitario nelle prime fasi della vita con effetti di lungo periodo. Fonte: ispirata, con sostanziali modifiche, da Diaz Heijtz (2016).

È su questa base scientifica che il Direttivo nazionale della Società Italiana di Psiconeuroendocrinoimmunologia, nella sua presa di posizione sulla recente legislazione sulle vaccinazioni, ha proposto «un salto di qualità nella prevenzione a partire dallo studio delle prime fasi della vita, sapendo che una serie di misure in gravidanza e dopo la nascita possono porre su nuove basi non solo la salute del bambino, ma anche la

suscettibilità alle stesse infezioni, verso cui ad oggi non c'è protezione, tra cui non solo il morbillo (la cui vaccinazione è prevista non prima dei 12 mesi di età), ma anche il temibile Virus respiratorio sinciziale, che è causa di patologie respiratorie anche gravi del neonato e che ha come effetto un ulteriore squilibrio del sistema immunitario neonatale in senso Th2» (Società Italiana di Psiconeuroendocrinoimmunologia, 2017).

Conoscere sempre meglio il sistema immunitario neonatale e infantile consentirà di mettere in campo misure preventive e di promozione della salute materna e infantile che supereranno la scientificamente arretrata pratica vaccinale di massa.

Riferimenti bibliografici

- Aagaard K., Ma J., Antony K.M., Ganu R., Petrosino J. and Versalovic J.** (2014). The placenta harbors a unique microbiome, *Sci. Transl. Med.*, 6(237): 237ra65. DOI: 10.1126/scitranslmed.3008599
- Amenyogbe N., Kollmann T. R. and Ben-Othman R.** (2017). Early-Life Host-Microbiome Interphase: The Key Frontier for Immune Development. *Front. Pediatr.*, 5: 111. DOI: 10.3389/fped.2017.00111
- Bader H.N., Bierer L. M., Lehrner A., Makotkine I., Daskalakis N.P. and Yehuda R.** (2014). Maternal Age at Holocaust Exposure and Maternal PTSD Independently Influence Urinary Cortisol Levels in Adult Offspring. *Front. Endocrinol.*, 5: 103. DOI: 10.3389/fendo.2014.00103
- Basha S., Surendran N. and Pichichero M.** (2014). Immune Responses in Neonates. *Expert Rev. Clin. Immunol.*, 10(9): 1171-1184. DOI: 10.1586/1744666X.2014.942288
- Bottaccioli F.** (2014). *Epigenetica e Psiconeuroendocrinoimmunologia, le due facce della rivoluzione in corso nelle scienze della vita*. Milano: Edra.
- Bottaccioli F. e Bottaccioli A.G.** (2017). *Psiconeuroendocrinoimmunologia e scienza della cura integrata. Il Manuale*. Milano: Edra.
- Brodin P., Jojic V., Gao T., Bhattacharya S., Angel C.J., Furman D., Shen-Orr S., Dekker C.L., Swan G.E., Butte A.J., Maecker H.T. and Davis M.M.** (2015). Variation in the human immune system is largely driven by non-heritable influences. *Cell*. 160(1-2): 37-47. DOI: 10.1016/j.cell.2014.12.020
- Burdin N., Handy L.K. and Plotkin S.A.** (2017). What Is Wrong with Pertussis Vaccine Immunity? The Problem of Waning Effectiveness of Pertussis Vaccines. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.*, 9(12): a029454. DOI: 10.1101/cshperspect.a029454
- Carr E.J., Dooley J., Garcia-Perez J.E., Lagou V., Lee J.C., Wouters C., Meyts I., Goris A., Boeckstaens G., Linterman M.A. and Liston A.** (2016). The cellular composition of the human immune system is shaped by age and cohabitation. *Nat. Immunol.*, 17(4): 461-468. DOI: 10.1038/ni.3371
- Choi Y.S. and Song I.G.** (2017). Fetal and preterm infant microbiomes: a new perspective of necrotizing enterocolitis. *Korean J. Pediatr.*, 60(10): 307-311. DOI: 10.3345/kjp.2017.60.10.307

- Diaz Heijtz R.** (2016). Fetal, neonatal, and infant microbiome: Perturbations and subsequent effects on brain development and behavior. *Semin. Fetal Neonatal Med.*, 21(6): 410-417. DOI: 10.1016/j.siny.2016.04.012
- Ehrlich K.B., Miller G.E., Jones J.D. and Cassidy J.** (2016). Attachment and Psychoneuroimmunology. In: Cassidy J. and Shaver P.R., editors, *Handbook of attachment. 3rd ed.* New York: The Guilford Press.
- Esplin M.S., Manuck T.A., Varner M.W., Christensen B., Biggio J., Bukowski R., Parry S., Zhang H., Huang H., Andrews W., Saade G., Sadovsky Y., Reddy U.M. and Ilekis J.** (2015). Cluster analysis of spontaneous preterm birth phenotypes identifies potential associations among preterm birth mechanisms. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 213(3): 429.e1-9. DOI: 10.1016/j.ajog.2015.06.011
- Frey H.A. and Klebanoff M.A.** (2016). The epidemiology, etiology, and costs of preterm birth. *Semin. Fetal Neonatal Med.*, 21(2): 68-73. DOI: 10.1016/j.siny.2015.12.011
- Garand M, Cai B. and Kollmann T.R.** (2017). Environment impacts innate immune ontogeny. *Innate Immun.*, 23(1): 3-10. DOI: 10.1177/1753425916671018
- Georgountzou A. and Papadopoulos N.G.** (2017). Postnatal Innate Immune Development: From Birth to Adulthood. *Front. Immunol.*, 8: 957. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00957
- Goedicke-Fritz S., Härtel C., Krasteva-Christ G., Kopp M.V., Meyer S. and Zemlin M.** (2017). Preterm Birth Affects the Risk of Developing Immune-Mediated Diseases. *Front. Immunol.*, 8: 1266 DOI: 10.3389/fimmu.2017.01266
- Hartwig F.P., Loret de Mola C., Davies N.M., Victora C.G. and Relton C.L.** (2017). Breastfeeding effects on DNA methylation in the offspring: A systematic literature review. *PLoS One*, 12(3): e0173070. DOI: 10.1371/journal.pone.0173070
- Hill C.J., Lynch D.B., Murphy K., Ulaszewska M., Jeffery I.B., O'Shea C.A., Watkins C., Dempsey E., Mattivi F., Tuohy K., Ross R.P., Ryan C.A., O' Toole P.W. and Stanton C.** (2017). Evolution of gut microbiota composition from birth to 24 weeks in the INFANTMET Cohort. *Microbiome*, 5(1): 4. DOI: 10.1186/s40168-016-0213-y
- Hirsch A.G., Pollak J., Glass T.A., Poulsen M.N., Bailey-Davis L., Mowery J. and Schwartz B.S.** (2017). Early Life Antibiotic Use and Subsequent Diagnosis of Food Allergy and Allergic Diseases. *Clin. Exp. Allergy*, 47(2): 236-244. DOI: 10.1111/cea.12807
- Hoekzema E., Barba-Müller E., Pozzobon C., Picado M., Lucco F., García-García D., Soliva J.C., Tobeña A., Desco M., Crone E.A., Ballesteros A., Carmona S. and Vilarroya O.** (2017). Pregnancy leads to long-lasting changes in human brain structure. *Nat. Neurosci.*, 20(2): 287-296. DOI: 10.1038/nn.4458
- Marrack P., McKee A.S. and Munks M.W.** (2009). Towards an understanding of the adjuvant action of aluminium. *Nat. Rev. Immunol.*, 9(4): 287-293. DOI: 10.1038/nri2510
- Narayan N.R., Méndez-Lagares G., Ardeshir A., Lu D., Van Rompay K.K.A. and Hartigan-O'Connor D.J.** (2015). Persistent effects of early infant diet and associated microbiota on the juvenile immune system. *Gut Microbes*, 6(4): 284-289. DOI: 10.1080/19490976.2015.1067743
- Odegaard J.I., Lee M.W., Sogawa Y., Bertholet A.M., Locksley R.M., Weinberg D.E., Kirichok Y., Deo R.C. and Chawla A.** (2016). Perinatal Licensing of Thermo-genesis by IL-33 and ST2. *Cell*, 166(4): 841-854. DOI: 10.1016/j.cell.2016.06.040

- Orrù V., Steri M., Sole G., Sidore C., Viridis F., Dei M., Lai S., Zoledziewska M., Busonero F., Mulas A., Floris M., Mentzen W.I., Urru S.A., Olla S., Marongiu M., Piras M.G., Lobina M., Maschio A., Pitzalis M., Urru M.F., Marcelli M., Cusano R., Deidda F., Serra V., Oppo M., Pilu R., Reinier F., Berutti R., Pireddu L., Zara I., Porcu E., Kwong A., Brennan C., Tarrier B., Lyons R., Kang H.M., Uzzau S., Atzeni R., Valentini M., Firinu D., Leoni L., Rotta G., Naitza S., Angius A., Congia M., Whalen M.B., Jones C.M., Schlessinger D., Abecasis G.R., Fiorillo E., Sanna S. and Cucca F.** (2013). Genetic variants regulating immune cell levels in health and disease. *Cell*, 155(1): 242-256. DOI: 10.1016/j.cell.2013.08.041
- Plant D.T., Pawlby S., Sharp D., Zunszain P.A. and Pariante C.M.** (2016). Prenatal maternal depression is associated with offspring inflammation at 25 years: a prospective longitudinal cohort study. *Transl. Psychiatry*, 6(11), e936. DOI: 10.1038/tp.2015.155
- Provenzi L., Giusti L., Fumagalli M., Tasca H., Ciceri F., Menozzi G., Mosca F., Morandi F., Borgatti R. and Montiroso R.** (2016). Pain-related stress in the Neonatal Intensive Care Unit and salivary cortisol reactivity to socio-emotional stress in 3-month-old very preterm infants. *Psychoneuroendocrinology*, 72: 161-165. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2016.07.010
- Simon A.K., Hollander G.A. and McMichael A.** (2015). Evolution of the immune system in humans from infancy to old age. *Proc. Biol. Sci.*, 282(1821): 20143085. DOI: 10.1098/rspb.2014.3085
- Società Italiana di Pediatria** (2017). *Vaccini, ecco il decalogo SIP "antibufale"*. Testo disponibile al sito: <https://www.sip.it/2017/09/18/vaccini-ecco-il-decalogo-sip-antibufale/> (slide 10 di 11), consultato l'11/03/2018.
- Società Italiana di Psiconeuroendocrinoimmunologia** (2017). *La posizione della SIPNEI sulla legge sui vaccini e sul dibattito ancora in corso*. Testo disponibile al sito: <http://sipnei.it/wp-content/uploads/2017/07/SIPNEI-SULLA-LEGGE-SUI-VACCINI.pdf>, consultato il 18/02/2018.
- Strömbeck A., Lundell A.C., Nordström I., Andersson K., Adlerberth I., Wold A.E. and Rudin A.** (2016). Delayed adaptive immunity is related to higher MMR vaccine-induced antibody titers in children. *Clin. Transl. Immunol.*, 5(4): e75. DOI: 10.1038/cti.2016.20
- Urfer-Maurer N., Ludyga S., Stalder T., Brand S., Holsboer-Trachsler E., Gerber M., Grob A., Weber P. and Lemola S.** (2018). Heart rate variability and salivary cortisol in very preterm children during school age. *Psychoneuroendocrinology*. 87: 27-34. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2017.10.004.
- Van Bodegom M., Homberg J.R. and Henckens M.J.A.G.** (2017). Modulation of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis by Early Life Stress Exposure. *Front. Cell. Neurosci.*, 11: 87. DOI: 10.3389/fncel.2017.00087
- Zhang X., Zhivaki D. and Lo-Man R.** (2017). Unique aspects of the perinatal immune system. *Nat Rev Immunol*. 17: 495-507. DOI: 10.1038/nri.2017.54

Saggi e Recensioni

Effetti nocebo e placebo nella ricerca traslazionale

Implications of placebos and nocebos in clinical research

Luana Colloca*
Nathaniel Haycock**

Ricevuto il 26 febbraio 2018, accettato il 16 marzo 2018

*MD, PhD. Department of Pain and Translational Symptom Science, University of Maryland School of Nursing, Baltimore, MD, USA.

Departments of Anesthesiology and Psychiatry, University of Maryland School of Medicine, Baltimore, MD, USA. Center to Advance Chronic Pain Research, University of Maryland, Baltimore, MD, USA. Program in Neuroscience,

University of Maryland School of Medicine, Baltimore, MD, USA. 655 W. Lombard Street, Baltimore MD 21201. Phone: +1-410-706-8244.

Mail: colloca@umaryland.edu

**Department of Pain and Translational Symptom Science, University of Maryland School of Nursing, Baltimore, MD, USA.

Numerosi studi di fisiologia e farmacologia hanno contribuito a far capire i meccanismi alla base degli effetti nocebo e placebo. Tuttavia solo poca di questa conoscenza è tuttora applicata per migliorare la ricerca clinica. In questo articolo, gli Autori discutono l'importanza di considerare i meccanismi nocebo e placebo allo scopo di migliorare la ricerca e gli outcome clinici. Per applicare questa conoscenza alla ricerca clinica, è importante considerare l'introduzione di misure per la valutazione delle aspettative del paziente, conoscere le variazioni genetiche che contraddistinguono le differenze tra pazienti che rispondono e non rispondono agli effetti placebo e nocebo, valutare la storia clinica individuale con riferimento alle esperienze terapeutiche passate e adottare effetti di framing durante la comunicazione tra medico e paziente. In questo articolo, gli Autori suggeriscono come, quando e perché applicare la conoscenza su effetti placebo e nocebo alla ricerca clinica.

Parole chiave: Aspettativa, Disegni dei *trial* clinici, Pazienti che rispondono al placebo, Pazienti che non rispondono al placebo, Fenotipi, Effetti di *framing*.

While studies on physiological bases of placebo and nocebo effects have contributed to elucidating their underlying mechanisms, little progress has been made in translating placebo and nocebo knowledge into improved clinical research. Here the Authors discuss the importance of considering specific mechanisms of placebo and nocebo effects to improve clinical research and outcomes. In order to apply this knowledge to clinical research, it must be coupled with a person-level assessment of patients' expectations, understanding of genetic variations among patients, and consideration of both framing effects and treatment history. The Authors suggest some elements for how, when, and why to apply knowledge of placebo and nocebo effects to clinical research.

Key words: Expectations, clinical trial designs, Placebo responders, Placebo non-responders, Phenotypes, Framing effects.

The dilemma of clinical trial designs and placebo effects

Distinguishing “placebo responses” from “placebo effects” is the key to avoid confusion in interpreting findings and advance clinical research designs and outcomes (Colloca, 2017c). These terms often appear in published articles interchangeably but they do not have the same meaning. When a drug is given, the effectiveness of a treatment can be determined by comparing the changes observed in patients receiving the drug (treatment response) with those receiving placebo (placebo response). The “placebo effect” – effect of expectancy in clinical outcomes – is the difference between the placebo and no-intervention arm and allows to circumscribe any changes that would have been observed without any treatment (natural history) or through spontaneous remission, regression to mean, and the Hawthorne-effect (Colloca *et al.*, 2008). The placebo effect describes any improvements that are over and above these non-specific changes that may occur in a no-intervention arm, such as “regression to the mean” and other confounding factors. Thus, in order to talk about the placebo effect, we need clinical trials that include a no-intervention arm along with a placebo arm in order to distinguish changes seen in an untreated group from the treated arms.

Although the no-intervention arm is one way to estimate the placebo effect, it is often quite difficult to propose the kind of clinical trial design in which waiting list arms are included as the control group for placebo effects. Alternative clinical trial designs such as the Sequential Parallel Comparison Design can bring the need to disentangle placebo effects into harmony with principles of research (Fava *et al.*, 2003).

Another approach that may help detect placebo effects in the context of clinical trials (and practice) is a systematic assessment of participants' expectations. There is evidence that expectations (e.g. of pain relief) influence a variety of medical conditions (Benedetti, 2008; Gramling and Epstein, 2011). For example, patients' expectations can positively influence both long-term mortality (Barefoot *et al.*, 2011) and response to surgical interventions (Auer *et al.*, 2016). They can also potentially predict long-term postoperative walking performance following hip and knee arthroplasty (van den Akker-Scheek *et al.*, 2007) as well as patients' satisfaction following total joint arthroplasty (Mahomed *et al.*, 2002). Laboratory research has demonstrated that expectations, which are often shaped by open-hidden paradigms, can impact the response to medication such as morphine, anxiolytic diazepam, deep brain stimulation (for a review, see Colloca *et al.*, 2004), i.v. remifentanyl (Bingel *et al.*, 2011), topical lidocaine/capsaicin (Petersen *et al.*, 2014), and acu-

puncture (Linde *et al.*, 2007). Therefore, it is very useful to measure expectations and related factors (e.g. credibility and perception of effectiveness).

Measures for expectations range from single questions to multi-item scales. One common question is: «What do you expect your level of pain intensity to be?» (Vase *et al.*, 2003). Questions such as this can be corroborated with other single questions dealing with credibility of the clinician and treatment, such as «How effective do you think this treatment will be?» (Deville and Borkovec, 2000). Another important measurement to collect is perceived effectiveness of the treatment (see for example, Jarcho *et al.*, 2016; Peciña *et al.*, 2013b). Three items such as these are easy to administer to placebo and medication arms within clinical trials. It remains problematic, however, to assess them in a natural history arm.

Drug and placebo effects: additive and interaction effects

The relationship between drug and placebo responses (and placebo effects if the natural history is included) is highly relevant for clinical research given that the gold standard of efficacy in randomized clinical trials, that drug responses outperform placebo responses, is based on the specious assumption that drug and placebo responses are additive (for a review, see Colagiuri, 2010).

A 2 x 2 balanced placebo design with instructions about the drug (told drug *vs* told placebo) as one factor and actual drug (given drug *vs* given placebo) as the other factor can allow to test interactions between drug and placebo responses. This design, in combination with neuroimaging, has been helpful to explore both additive and interaction effects (Keltner *et al.*, 2006; Volkow *et al.*, 2003, 2006).

Both additive and interaction effects between drugs and placebo responses have been reported. Significant fMRI activity associated with the main effect of instructions as well as an apparent interaction with treatment in the bilateral inferior frontal gyrus and left medial frontal gyrus have been found by Kong *et al.* (2009), who used verbal instruction (positive instruction *vs* neutral instruction) alongside acupuncture (real *vs* sham).

A balanced placebo and an open-hidden design were used by Atlas *et al.* (2012), to separate the effect of remifentanil and instruction in a pharmacokinetic model. Remifentanil and instructions both reduced pain ratings but the effect of remifentanil on pain reports and fMRI

activity did not interact with verbally-induced changes. In contrast, the effect of lidocaine/prilocaine on pain ratings and brain signaling in the anterior insular ACC, anterior insula, and the ventral striatum showed an interactive effect in a study by Schenk *et al.* (2014), using fMRI. The study utilized a within-subjects design and balanced placebo(received lidocaine/prilocaine *vs* received control cream) with an instruction manipulation (told lidocaine/prilocaine *vs* told control cream). Clinical findings have also suggested that placebo and drug effects may not be merely additive (Colloca *et al.*, 2004). The additive *vs* interactive effect may depend on the mechanisms of action of the given treatment. Future research with *in vivo* receptorial radiotracers and PET imaging techniques (e.g. PET with carfentanil radiotracers) may help illustrate this aspect with relevant implication for clinical and translational research.

Silencing the DLPC to reduce placebo effects

Placebo- and nocebo-pain signaling has been associated with brain regions such as thalamus, primary and secondary somatosensory cortex (S1/S2), anterior cingulate cortex (ACC), and the insula (Apkarian *et al.*, 2005; Peyron *et al.*, 2000; Price and Barrell, 2000). Namely, reduced activity has been documented in the ACC, insula, and thalamus (Eippert *et al.*, 2009; Price *et al.*, 2007; Wager *et al.*, 2004). Further, a meta-analysis of fMRI placebo and pain studies has identified the insula, dorsal ACC, thalamus, amygdala, and right lateral prefrontal cortex as less active during placebo analgesic effects (Atlas and Wager, 2014) with a few trends in opposite directions (Kong *et al.*, 2006). The dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) has been linked to the generation and maintenance of placebo analgesia over time (Krummenacher *et al.*, 2010; Lui *et al.*, 2010; Wager *et al.*, 2004; Watson *et al.*, 2009; Zubieta *et al.*, 2005). Anticipation of placebo analgesia seen during fMRI in the DLPFC, which is involved in emotion regulation (Oschner and Gross, 2005), working memory (Petrides, 2000), and cognitive control (Miller and Cohen, 2001), correlates with the magnitude of individual placebo effects (Lui *et al.*, 2010; Wager *et al.*, 2004).

Evidence of the role of the DLPFC also stems from an experiments using transcranial magnetic stimulation (TMS) to momentarily silence the function of left and right DLPFC (Krummenacher *et al.*, 2010) and from a study with impairment of the DLPFC in patients with Alzheimer's Disease that had loss of prefrontal executive functions (Benedetti *et al.*, 2006b). Importantly, these studies suggest that it is potentially fea-

sible to modulate placebo and nocebo effects by changing the transient excitability of the rDLPFC using tDCS (Egorova *et al.*, 2015) and TMS. This approach can help to advance research on treatment efficacy since silencing the DLPFC can minimize placebo effects.

The inner pharmacy: potentials for future biomarkers?

Studies suggest that distinct systems, namely the dopamine, opioid, serotonin, endocannabinoid, oxytocin, vasopressin, and cholecystokinin systems, influence placebo and nocebo effects.

The most robust and well-established notion is that the opioid system is heavily involved in the formation of placebo analgesic effects (Amanzio and Benedetti, 1999; Eippert *et al.*, 2009; Levine *et al.*, 1978; Peciña *et al.*, 2015).

Pioneering studies have demonstrated that placebo analgesia is antagonized by the opioid antagonist naloxone (Amanzio and Benedetti, 1999; Eippert *et al.*, 2009; Levine *et al.*, 1978). Functional coupling of the rostral ACC (rACC) and the periaqueductal gray (PAG) (Eippert *et al.*, 2009) was reduced when naloxone (0,15mg/kg) was administered before the test phase of a study with a classical conditioning paradigm using placebo. Opioid signaling has been well-documented with in vivo human PET studies and the μ -opioid receptor-selective radiotracer [¹¹C]-carfentanil studies (Peciña *et al.*, 2013a, 2013b; Scott *et al.*, 2008; Wager *et al.*, 2007; Zubieta *et al.*, 2005). The activation of opioid neurotransmission has been explored along with the dopaminergic system during a placebo administration using carbon-11 [¹¹C]-labeled raclopride (and [¹¹C]-carfentanil) in the PET (Scott *et al.*, 2008). Despite negative results in shaping placebo analgesia using dopamine antagonist haloperidol (2mg) and the agonist levodopa/carbidopa (100/25mg) to test the involvement of dopamine (Skyt *et al.*, 2017), dopaminergic activation prevailed in the nucleus accumbens and accounted for 25% of the variance in placebo responders and non-responders (Scott *et al.*, 2008). The concept of placebo responders and non-responders may sound controversial, however being able to split study participants into responders and non-responders has advantages for describing behavioral, objective, and clinical phenotypes. Recently, the CB1 receptor antagonist, rimonabant, has been used to block conditioned analgesic effects when non-opioid pharmacological conditioning with the non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) ketorolac is performed (Benedetti *et al.*, 2011), which suggests an involvement of the cannabinoid system. By blocking the CCK A and B recep-

tors with the nonselective A/B receptor antagonist proglumide, placebo analgesia can be enhanced (Benedetti *et al.*, 1995) probably by reversing nocebo-induced hyperalgesia (Benedetti *et al.*, 2006a).

The concept of enhancing placebo effects opens up new approaches that leverage the use of agonists. Oxytocin agonists given intranasally enhanced placebo analgesia in men (Kessner *et al.*, 2013a) and a nonselective vasopressin agonist for both Avp1a and Avp1b receptors enhanced placebo effects in women (Colloca *et al.*, 2016). Avp1a and Avp1b vasopressin receptors largely expressed within the central nervous system regulate social behaviors, stress, conciliatory behaviors (Feng *et al.*, 2015; Rilling *et al.*, 2014), and social communication responses (Thompson *et al.*, 2004, 2006).

Pharmacological studies indicate the existence of a sort of “inner pharmacy” that is in turn activated to trigger placebo and nocebo effects. Future efforts should be made to understand the contribution of specific receptor expressions and functions within each system using selective antagonists and agonists and potential biomarkers. This knowledge is guiding research on the role of distinct genetic variants.

Is there a genetic biomarker of placebo analgesic effects?

Emerging studies on “the placebome”, or the genetic variants that influence the placebo effect (Colagiuri *et al.*, 2015; Hall *et al.*, 2015), promise to increase our understanding of the mechanisms underlying placebo analgesia and nocebo hyperalgesia and potentially help advance clinical research. In fact, understanding how specific genetic variants influence the placebo effect may allow clinical researchers to tailor treatments and study design (e.g. randomized clinical trials) to individuals to maximize outcomes and to disentangle treatment effects from placebo effects.

Namely, results from studies relating single-nucleotide-polymorphisms (SNPs) of the catechol-O-methyltransferase (COMT) gene (Hall *et al.*, 2012; Yu *et al.*, 2014), the monoamine oxidase A (MAO-A) X-linked gene (Leuchter *et al.*, 2009), dopamine beta-hydroxylase (DBH) gene (Arias *et al.*, 2014) and the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene (Peciña *et al.*, 2014b) provide evidence that polymorphisms which reduce dopaminergic activity may be linked with decreased placebo response. Genetic variants that affect dopamine pathways appear to affect the placebo effect and may eventually serve as biomarkers to differentiate placebo responders from non-responders. Serotonergic pathway genes (e.g. TPH2, 5-HTTLPR, 5-hydroxytryptamine transporter SLC6A4

SNP rs4251417, HTR2A SNPs rs2296972 and rs622337) may also be involved in placebo analgesia (Fava *et al.*, 2003; Furmark *et al.*, 2008), although further research is needed to provide conclusive evidence. In addition, studies by Peciña *et al.* (2014a), on analgesia suggest that genes involved in the cannabinoid and opioid systems may be two of the strongest mediators of placebo. The investigators found that the magnitude of placebo analgesia and improved mood was greatest for individuals homozygous for the common Pro129/Pro129 genotype of the fatty acid amide hydrolase (FAAH) gene and directly linked the opioid system with the cannabinoid system in the context of placebo analgesia, suggesting that different systems may play a role when a placebo analgesic effect is observed. So far the strongest evidence linking genetic variants with the placebo effect comes from studies of opioidergic pathways and placebo analgesia. For example, aspartic acid (G) allele carriers for the rs1799971 functional polymorphism in the μ -opioid receptor gene (*OPRM1*) showed reduced opioid receptor expression, function, and density as well as lower placebo effects, in the nucleus accumbens during placebo analgesia (Peciña *et al.*, 2015). In that same study, using positron emission tomography (PET) and selective radio tracers to label μ -opioid and dopamine receptors (D2/D3), Peciña *et al.* found that AA homozygotes had greater baseline availability of μ -opioid receptors than G allele carriers in the anterior insula, amygdala, nucleus accumbens, thalamus, and brainstem. Interestingly, G allele carriers demonstrated higher NEO-Neuroticism personality scores indicating that exploring psychological traits along with genetic variants may help identify critical phenotypes of placebo responders and non-responders (Peciña *et al.*, 2013a). Clearly, variation in *OPRM1* is involved with individual differences in response to pain and placebo.

Despite these results, the existence of many mechanisms underlying placebo effects suggest that it is unlikely that single polymorphisms can, by themselves, explain why placebo analgesia and hyperalgesia occur. However, these correlations do promise to uncover a set of common alleles that may interact to influence complex traits related to placebo effects.

Patient-doctor communication and nocebo effects: a self-fulfilling prophecy

In clinical research, nonspecific symptoms and complaints in patient populations, medication non-adherence, and need for additional drug

prescriptions are often related to nocebo effects. For example, the mere mention of headaches as a common side-effect during the informed consent process of studies on antidepressants and other medications can increase the likelihood that headaches are experienced during the study (Blasini *et al.*, 2017; Colloca, 2017a, 2017b; Klinger *et al.*, 2017).

Informing study participants about the occurrence of adverse effects leads to withdrawal from the study. For example, mentioning gastrointestinal side effects during the consent process in a randomized, double-blind, placebo-controlled trial that examined the effects of either aspirin, sulfapyrazone, or both drugs for treatment of unstable angina pectoris induced a six-fold increase of gastrointestinal symptoms and elicited consequent patient-initiated cessation of therapies (Myers *et al.*, 1987).

Discontinuation and lack of adherence to statin drugs have been also reported in population-based studies. In statin trials performed from 1994 to 2003, placebo arms showed a variety of symptoms including (but not limited to) headache (0,2% to 2,7%), and abdominal pain (0,9% to 3,9%). These adverse events were even higher in the general population when statins moved from Phase III to Phase IV (Rief *et al.*, 2006). The large Lipid-Lowering Arm of the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial recently published showed that 10mg open label atorvastatin and placebo induced an excess rate of muscle-related adverse events in the non-blinded non-randomized three year follow-up phase but not in the blinded initial five year phase. In the non-blinded phase, public claims about side effects may have caused patients and physicians to expect to experience the alerted adverse events (Gupta *et al.*, 2017).

Nocebo effects thus contribute to the occurrence of side effects and shape both clinical outcomes and patients' adherence to medication (Colloca and Finniss, 2012). Preventing deleterious communication while still protecting patients' rights and preferences is therefore critical. Since medical informed consent documents have great potential to modify patient expectations, empirical work has been conducted regarding risk and benefit communication, with special emphasis on the effect of different framing strategies on shared decision making processes. Benefits and risks can be provided verbally or numerically (Buchter *et al.*, 2014).

Information can be framed as relative, as opposed to absolute risks or "numbers needed to treat (NNT)" in a way that appears convincing and, in the clinical context, may facilitate adherence (Edwards *et al.*, 2001). Moreover, risks or benefits can be framed as gains or losses. Accordingly, negatively framed side effects focuses on the number of patients experiencing a given risk (e.g. 38 out of 100 study participants taking

antidepressants will experience headache), while positively framed information focuses on the number of participants not experiencing the adverse effect (e.g. 62 out of 100 participants will not experience headache). It seems intuitively plausible that the second wording will lead to a less negative-risk perception. However, the negative framing remains the current standard for informed consent procedures (Covey, 2014). Clearly, framing effects may be moderated by psychological factors including the recipient (participant)'s disposition and prior therapeutic experiences (see below).

Impact of positive and negative prior therapeutic experiences

Positive and negative previous therapeutic experiences may not only confound the results of cross-over designs but also shape expectancies and treatment responses. Learned placebo and nocebo effects can be elicited in healthy participants as well as in participants suffering from pain and other disorders.

Prior analgesic experiences can increase the response to a subsequent placebo, and negative hyperalgesic experiences can decrease the magnitude of placebo effects. Colloca and Benedetti (2006) performed a study whereby one group received a placebo intervention after being exposed to an intensity of painful stimulations that was surreptitiously decreased and a second group received a placebo after another treatment was made ineffective (e.g. no manipulation of the intensity of painful stimulation was performed). Both groups were tested for placebo analgesic effects after a time lag of four to seven days. Placebo effects following the effective procedure were remarkably higher than those following the ineffective treatment. These findings suggest that placebo effects may be moderated by prior experience (either positive or negative), and that the effect of initial treatment does influence the magnitude of subsequent placebo effects even after days of being exposed to them (Colloca and Benedetti, 2006).

Similarly, Kessner *et al.* (2013b), introduced a new analgesic treatment after randomization of healthy study participants to two arms exposed to effective and ineffective (actually always inert) patch treatment, to test for the effect of treatment history. As anticipated, the therapeutic response to the tested treatment was lower in the negative compared to the positive treatment history arm. The negative treatment history induced a higher activation of the bilateral posterior INS, and a lower activation of the right DLPFC that

as described above is involved in inhibitor modulatory processes for placebo (Kessner *et al.*, 2013b).

There is a relationship between the effect of prior positive and negative experiences and the magnitude of placebo and nocebo effects. The higher the number of exposure to negative and positive treatment histories, the higher nocebo and placebo effects respectively (Colloca *et al.*, 2010). Similar results have been observed in pain patients. André-Obadia *et al.* (2011), demonstrated in a cross-over study design aimed at evaluating the therapeutic efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) that the size of placebo analgesia in patients suffering from chronic neuropathic pain depends on prior experience of either successful or unsuccessful treatment histories. These findings deserve further investigation for the potential to improve the design of clinical trials and, likewise, optimize therapeutic strategies.

Conclusions

This knowledge can be applied to clinical research in numerous ways. By designing RCTs with a natural history group, as well as placebo group, and an eye to individual differences in placebo effects, researchers can control for natural history and regression to the mean, among others. Doing so will lead to an increase in the design of more rigorous, reliable, and valid studies. Beyond controlling for confounding factors, knowing what individual and contextual factors (e.g. prior experiences effects and framing effects) contribute to placebos and nocebos can enable researchers to harness those effects to yield optimal treatment outcomes.

Acknowledgments

Work reported here was supported by grants the National Institute of Dental and Craniofacial Research (R01DE025946 to LC) of the National Institutes of Health. This work was supported also by the MPowering the State Grant from the State of Maryland (LC). The content is solely the responsibility of the authors and does not necessarily represent the official views of the funding agencies. The authors report no conflict of interest. The funding sources had no role in study design; the collection, analysis and interpretation of data; the writing of the report; or in the decision to submit the chapter for publication.

References

- Amanzio M. and Benedetti F.** (1999). Neuropharmacological dissection of placebo analgesia: expectation-activated opioid systems versus conditioning-activated specific subsystems. *J. Neurosci.*, 19(1): 484-494.
- André-Obadia N., Magnin M. and Garcia-Larrea L.** (2011). On the importance of placebo timing in rTMS studies for pain relief. *Pain*, 152(6): 1233-1237. DOI: 10.1016/j.pain.2010.12.027
- Apkarian A.V., Bushnell M.C., Treede R.D., Zubieta J.K.** (2005). Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. *Eur. J. Pain*, 9(4): 463-463. DOI: 10.1016/j.ejpain.2004.11.001
- Arias A.J., Gelernter J., Gueorguieva R., Ralevski E. and Petrakis I.L.** (2014). Pharmacogenetics of naltrexone and disulfiram in alcohol dependent, dually diagnosed veterans. *Am. J. Addict.*, 23(3): 288-293. DOI: 10.1111/j.1521-0391.2014.12102.x
- Atlas L.Y. and Wager T.D.** (2014). A Meta-analysis of Brain Mechanisms of Placebo Analgesia: Consistent Findings and Unanswered Questions. In: Benedetti F., Enck P., Frisaldi E. and Schedlowski M., editors, *Placebo*. Heidelberg: Springer Berlin.
- Atlas L.Y., Whittington R.A., Lindquist M.A., Wielgosz J., Sonty N. and Wager T.D.** (2012). Dissociable influences of opiates and expectations on pain. *J. Neurosci.*, 32(23): 8053-8064. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0383-12.2012
- Auer C.J., Glombiewski J.A., Doering B.K., Winkler A., Laferton J.A., Broadbent E. and Rief W.** (2016). Patients' Expectations Predict Surgery Outcomes: A Meta-Analysis. *Int. J. Behav. Med.*, 23(1): 49-62. DOI: 10.1007/s12529-015-9500-4
- Barefoot J.C., Brummett B.H., Williams R.B., Siegler I.C, Helms M.J., Boyle S.H., Clapp-Channing N.E. and Mark D.B.** (2011). Recovery expectations and long-term prognosis of patients with coronary heart disease. *Arch. Intern. Med.*, 171(10): 929-935. DOI: 10.1001/archinternmed.2011.41
- Benedetti F.** (2008). Mechanisms of placebo and placebo-related effects across diseases and treatments. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 48: 33-60. DOI: 10.1146/annurev.pharmtox.48.113006.094711
- Benedetti F., Amanzio M. and Maggi G.** (1995). Potentiation of placebo analgesia by proglumide. *Lancet*, 346(8984): 1231. DOI: 10.1016/S0140-6736(95)92938-X
- Benedetti F., Amanzio M., Vighetti S. and Asteggiano G.** (2006a). The biochemical and neuroendocrine bases of the hyperalgesic nocebo effect. *J. Neurosci.*, 26(46): 12014-12022. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2947-06.2006
- Benedetti F., Arduino C., Costa S., Vighetti S., Tarenzi L., Rainero I. and Asteggiano G.** (2006b). Loss of expectation-related mechanisms in Alzheimer's disease makes analgesic therapies less effective. *Pain*, 121(1-2): 133-144. DOI: 10.1016/j.pain.2005.12.016
- Benedetti F., Amanzio M., Rosato R. and Blanchard C.** (2011). Nonopioid placebo analgesia is mediated by CB1 cannabinoid receptors. *Nat. Med.*, 17(10): 1228-1230. DOI: 10.1038/nm.2435
- Bingel U., Wanigasekera V., Wiech K., Ni Mhuircheartaigh R., Lee M.C., Ploner M. and Tracey I.** (2011). The effect of treatment expectation on drug efficacy: imaging the analgesic benefit of the opioid remifentanyl. *Sci. Transl. Med.*, 3(70): 70ra14. DOI: 10.1126/scitranslmed.3001244
- Blasini M., Corsi N., Klinger R. and Colloca L.** (2017). Nocebo and pain: An overview of the psychoneurobiological mechanisms. *Pain Rep.*, 2(2): e585. DOI: 10.1097/PR9.0000000000000585

- Buchter R.B., Fechtelpeter D., Knelangen M., Ehrlich M. and Waltering A.** (2014). Words or numbers? Communicating risk of adverse effects in written consumer health information: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med. Inform. Decis. Mak.*, 14: 76. DOI: 10.1186/1472-6947-14-76
- Colagiuri B.** (2010). Participant expectancies in double-blind randomized placebo-controlled trials: Potential limitations to trial validity. *Clin. Trials*, 7(3): 246-255. DOI: 10.1177/1740774510367916
- Colagiuri B., Schenk L.A., Kessler M.D., Dorsey S.G. and Colloca L.** (2015). The placebo effect: From concepts to genes. *Neuroscience*, 307: 171-190. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2015.08.017
- Colloca L.** (2017a). Nocebo effects can make you feel pain. *Science*, 358(6359): 44. DOI: 10.1126/science.aap8488
- Colloca L.** (2017b). Tell Me the Truth and I Will Not Be Harmed: Informed Consents and Nocebo Effects. *Am. J. Bioeth.*, 17(6): 46-48. DOI: 10.1080/15265161.2017.1314057
- Colloca L.** (2017c). Treatment of Pediatric Migraine. *NEJM*, 376(14): 1387-1388. DOI: 10.1056/NEJMc1701674
- Colloca L. and Benedetti F.** (2006). How prior experience shapes placebo analgesia. *Pain*, 124(1-2): 126-133. DOI: 10.1016/j.pain.2006.04.005
- Colloca L. and Finniss D.** (2012). Nocebo effects, patient-clinician communication, and therapeutic outcomes. *JAMA*, 307(6): 567-568. DOI: 10.1001/jama.2012.115
- Colloca L., Benedetti F. and Porro C.A.** (2008). Experimental designs and brain mapping approaches for studying the placebo analgesic effect. *Eur. J. Appl. Physiol.*, 102(4): 371-380. DOI: 10.1007/s00421-007-0593-6
- Colloca L., Lopiano L., Lanotte M. and Benedetti F.** (2004). Overt versus covert treatment for pain, anxiety, and Parkinson's disease. *Lancet Neurol.*, 3(11): 679-684. DOI: 10.1016/S1474-4422(04)00908-1
- Colloca L., Petrovic P., Wager T.D., Ingvar M. and Benedetti F.** (2010). How the number of learning trials affects placebo and nocebo responses. *Pain*, 151(2): 430-439. DOI: 10.1016/j.pain.2010.08.007
- Colloca L., Pine D.S., Ernst M., Miller F.G. and Grillon C.** (2016). Vasopressin Boosts Placebo Analgesic Effects in Women: A Randomized Trial. *Biol. Psychiatry*, 79(10): 794-802. DOI: 10.1016/j.biopsych.2015.07.019
- Covey J.** (2014). The role of dispositional factors in moderating message framing effects. *Health Psychol.*, 33(1): 52-65. DOI: 10.1037/a0029305
- Devilley G.J. and Borkovec T.D.** (2000). Psychometric properties of the credibility/expectancy questionnaire. *J. Behav. Ther. Exp. Psychiatry*, 31(2): 73-86. DOI: 10.1016/S0005-7916(00)00012-4
- Edwards A., Elwyn G., Covey J., Matthews E. and Pill R.** (2001). Presenting risk information--a review of the effects of "framing" and other manipulations on patient outcomes. *J. Health Commun.*, 6(1): 61-82. DOI: 10.1080/10810730150501413
- Egorova N., Yu R., Kaur N., Vangel M., Gollub R.L., Dougherty D.D., Kong J. and Camprodon J.A.** (2015). Neuromodulation of conditioned placebo/nocebo in heat pain: anodal vs cathodal transcranial direct current stimulation to the right dorsolateral prefrontal cortex. *Pain*, 156(7): 1342-1347. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000000163
- Eippert F., Bingel U., Schoell E.D., Yacubian J., Klinger R., Lorenz J. and Büchel C.** (2009). Activation of the opioidergic descending pain control system underlies placebo analgesia. *Neuron*, 63(4): 533-543. DOI: 10.1016/j.neuron.2009.07.014

- Faria V., Appel L., Ahs F., Linnman C., Pissiota A., Frans O., Bani M., Bettica P., Pich E.M., Jacobsson E., Wahlstedt K., Fredrikson M. and Furmark T.** (2012). Amygdala subregions tied to SSRI and placebo response in patients with social anxiety disorder. *Neuropsychopharmacology*, 37(10): 2222-2232. DOI: 10.1038/npp.2012.72
- Fava M., Evins A.E., Dorer D.J. and Schoenfeld D.A.** (2003). The problem of the placebo response in clinical trials for psychiatric disorders: culprits, possible remedies, and a novel study design approach. *Psychother. Psychosom.*, 72(3): 115-127. DOI: 10.1159/000069738
- Feng C., Hackett P.D., DeMarco A.C., Chen X., Stair S., Haroon E., Ditzen B., Pagnoni G. and Rilling J.K.** (2015). Oxytocin and vasopressin effects on the neural response to social cooperation are modulated by sex in humans. *Brain Imaging Behav.*, 9(4): 754-764. DOI: 10.1007/s11682-014-9333-9
- Furmark T., Appel L., Henningson S., Ahs F., Faria V., Linnman C., Pissiota A., Frans O., Bani M., Bettica P., Pich E.M., Jacobsson E., Wahlstedt K., Oreland L., Langstrom B., Eriksson E., Fredrikson M.** (2008). A link between serotonin-related gene polymorphisms, amygdala activity, and placebo-induced relief from social anxiety. *J. Neurosci.*, 28(49): 13066-13074. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2534-08.2008
- Gramling R. and Epstein R.** (2011). Optimism amid serious disease: clinical panacea or ethical conundrum?: comment on "Recovery expectations and long-term prognosis of patients with coronary heart disease". *Arch. Intern. Med.*, 171(10): 935-936. DOI: 10.1001/archinternmed.2011.40
- Gupta A., Thompson D., Whitehouse A., Collier T., Dahlof B., Poulter N., Collins R., Sever P. and ASCOT Investigators.** (2017). Adverse events associated with unblinded, but not with blinded, statin therapy in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid-Lowering Arm (ASCOT-LLA): a randomised double-blind placebo-controlled trial and its non-randomised non-blind extension phase. *Lancet*, 389(10088): 2473-2481. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31075-9
- Hall K.T., Lembo A.J., Kirsch L., Ziogas D.C., Douaiher J., Jensen K.B., Conboy L.A., Kelley J.M., Kokkotou E. and Kaptchuk T.J.** (2012). Catechol-O-Methyltransferase val158met Polymorphism Predicts Placebo Effect in Irritable Bowel Syndrome. *PLoS One*, 7(10): e48135. DOI: 10.1371/journal.pone.0048135
- Hall K.T., Loscalzo J. and Kaptchuk T.J.** (2015). Genetics and the placebo effect: the placeboome. *Trends Mol. Med.*, 21(5): 285-294. DOI: 10.1016/j.molmed.2015.02.009
- Jarcho J.M., Feier N.A., Labus J.S., Naliboff B., Smith S.R., Hong J.Y., Colloca L., Tillisch K., Mandelkern M.A., Mayer E.A. and London E.D.** (2016). Placebo analgesia: Self-report measures and preliminary evidence of cortical dopamine release associated with placebo response. *Neuroimage Clin.*, 10: 107-114. DOI: 10.1016/j.nicl.2015.11.009
- Keltner J.R., Furst A., Fan C., Redfern R., Inglis B. and Fields H.L.** (2006). Isolating the Modulatory Effect of Expectation on Pain Transmission: A Functional Magnetic Resonance Imaging Study. *J. Neurosci.*, 26(16): 4437-4443. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4463-05.2006
- Kessner S., Sprenger C., Wrobel N., Wiech K. and Bingel U.** (2013a). Effect of oxytocin on placebo analgesia: a randomized study. *JAMA*, 310(16): 1733-1735. DOI: 10.1001/jama.2013.277446
- Kessner S., Wiech K., Forkmann K., Ploner M. and Bingel U.** (2013b). The Effect of Treatment History on Therapeutic Outcome: An Experimental Approach. *JAMA Intern. Med.*, 173(15): 1468-1469. DOI: 10.1001/jamainternmed.2013.6705

- Klinger R., Blasini M., Schmitz J. and Colloca L.** (2017). Nocebo effects in clinical studies: hints for pain therapy. *Pain Rep.*, 2(2): e586. DOI: 10.1097/PR9.0000000000000586
- Kong J., Gollub R.L., Rosman I.S., Webb J.M., Vangel M.G., Kirsch I. and Kaptchuk T.J.** (2006). Brain activity associated with expectancy-enhanced placebo analgesia as measured by functional magnetic resonance imaging. *J. Neurosci.*, 26(2): 381-388. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3556-05.2006
- Kong J., Kaptchuk T.J., Polich G., Kirsch I., Vangel M., Zyloney C., Rosen B. and Gollub R.L.** (2009). An fMRI study on the interaction and dissociation between expectation of pain relief and acupuncture treatment. *Neuroimage*, 47(3): 1066-1076. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2009.05.087
- Krummenacher P., Candia V., Folkers G., Schedlowski M. and Schonbachler G.** (2010). Prefrontal cortex modulates placebo analgesia. *Pain*, 148(3): 368-374. DOI: 10.1016/j.pain.2009.09.033
- Leuchter A.F., McCracken J.T., Hunter A.M., Cook I.A. and Alpert J.E.** (2009). Monoamine oxidase a and catechol-o-methyltransferase functional polymorphisms and the placebo response in major depressive disorder. *J. Clin. Psychopharmacol.*, 29(4): 372-377. DOI: 10.1097/JCP.0b013e3181ac4aaf
- Levine J.D., Gordon N.C. and Fields H.L.** (1978). The mechanism of placebo analgesia. *Lancet*, 2(8091): 654-657. DOI: 10.1016/S0140-6736(78)92762-9
- Linde K., Witt C.M., Streng A., Weidenhammer W., Wagenpfeil S., Brinkhaus B., Willich S.N. and Melchart D.** (2007). The impact of patient expectations on outcomes in four randomized controlled trials of acupuncture in patients with chronic pain. *Pain*, 128(3): 264-271. DOI: 10.1016/j.pain.2006.12.006
- Lui F., Colloca L., Duzzi D., Anchisi D., Benedetti F. and Porro C.A.** (2010). Neural bases of conditioned placebo analgesia. *Pain*, 151(3): 816-824. DOI: 10.1016/j.pain.2010.09.021
- Mahomed N.N., Liang M.H., Cook E.F., Daltroy L.H., Fortin P.R., Fossel A.H. and Katz J.N.** (2002). The importance of patient expectations in predicting functional outcomes after total joint arthroplasty. *J. Rheumatol.*, 29(6): 1273-1279.
- Miller E.K. and Cohen J.D.** (2001). An Integrative Theory of Prefrontal Cortex Function. *Annu. Rev. Neurosci.*, 24(1):167-202. DOI: 10.1146/annurev.neuro.24.1.167
- Myers M.G., Cairns J.A. and Singer J.** (1987). The consent form as a possible cause of side effects. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 42(3): 250-253. DOI: 10.1038/clpt.1987.142
- Ochsner K.N. and Gross J.J.** (2005). The cognitive control of emotion. *Trends Cogn. Sci.*, 9(5): 242-249. DOI: 10.1016/j.tics.2005.03.010
- Peciña M., Azhar H., Love T.M., Lu T., Fredrickson B.L., Stohler C.S. and Zubieta J.K.** (2013a). Personality trait predictors of placebo analgesia and neurobiological correlates. *Neuropsychopharmacology*, 38(4): 639-646. DOI: 10.1038/npp.2012.227
- Peciña M., Stohler C.S. and Zubieta J.K.** (2013b). Role of mu-opioid system in the formation of memory of placebo responses. *Mol. Psychiatry*, 18(2): 135-137. DOI: 10.1038/mp.2012.16
- Peciña M., Martínez-Jauand M., Hodgkinson C., Stohler C.S., Goldman D. and Zubieta J.K.** (2014a). FAAH selectively influences placebo effects. *Mol. Psychiatry*, 19(3): 385-391. DOI: 10.1038/mp.2013.124
- Peciña M., Martínez-Jauand M., Love T., Heffernan J., Montoya P., Hodgkinson C., Stohler C.S., Goldman D. and Zubieta J.K.** (2014b). Valence-specific effects of BDNF Val66Met polymorphism on dopaminergic stress and reward processing in humans. *J. Neurosci.*, 34(17): 5874-5881. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2152-13.2014

- Peciña M., Love T., Stohler C.S., Goldman D. and Zubieta J.K.** (2015). Effects of the Mu opioid receptor polymorphism (OPRM1 A118G) on pain regulation, placebo effects and associated personality trait measures. *Neuropsychopharmacology*, 40(4): 957-965. DOI: 10.1038/npp.2014.272
- Petersen G.L., Finnerup N.B., Grosen K., Pilegaard H.K., Tracey I., Benedetti F., Price D.D., Jensen T.S., Vase L.** (2014). Expectations and positive emotional feelings accompany reductions in ongoing and evoked neuropathic pain following placebo interventions. *Pain*, 155(12): 2687-2698. DOI: 10.1016/j.pain.2014.09.036
- Petrides M.** (2000). The role of the mid-dorsolateral prefrontal cortex in working memory. In: Schneider W.X., Owen A.M. and Duncan J., editors, *Executive Control and the Frontal Lobe: Current Issues*. Heidelberg: Springer Berlin.
- Peyron R., Laurent B. and Garcia-Larrea L.** (2000). Functional imaging of brain responses to pain. A review and meta-analysis (2000). *Neurophysiol. Clin.*, 30(5): 263-288. DOI: 10.1016/S0987-7053(00)00227-6
- Price D.D. and Barrell J.J.** (2000). Mechanisms of analgesia produced by hypnosis and placebo suggestions. *Prog. Brain. Res.*, 122: 255-271. DOI: 10.1016/S0079-6123(08)62144-5
- Price D.D., Craggs J., Verne G.N., Perlstein W.M. and Robinson ME.** (2007). Placebo analgesia is accompanied by large reductions in pain-related brain activity in irritable bowel syndrome patients. *Pain*, 127(1-2): 63-72. DOI: 10.1016/j.pain.2006.08.001
- Rief W., Avorn J. and Barsky A.J.** (2006). Medication-attributed adverse effects in placebo groups: implications for assessment of adverse effects. *Arch. Intern. Med.*, 166(2): 155-160. DOI: 10.1001/archinte.166.2.155
- Rilling J.K., Demarco A.C., Hackett P.D., Chen X., Gautam P., Stair S., Haroon E., Thompson R., Ditzen B., Patel R. and Pagnoni G.** (2014). Sex differences in the neural and behavioral response to intranasal oxytocin and vasopressin during human social interaction. *Psychoneuroendocrinology*, 39: 237-248. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2013.09.022
- Schenk L.A., Sprenger C., Geuter S. and Büchel C.** (2014). Expectation requires treatment to boost pain relief: an fMRI study. *Pain*, 155(1): 150-157. DOI: 10.1016/j.pain.2013.09.024
- Scott D.J., Stohler C.S., Egnatuk C.M., Wang H., Koeppe R.A. and Zubieta J.K.** (2008). Placebo and nocebo effects are defined by opposite opioid and dopaminergic responses. *Arch. Gen. Psychiatry*, 65(2): 220-231. DOI: 10.1001/archgenpsychiatry.2007.34
- Skyt I., Moslemi K., Baastrup C., Grosen K., Benedetti F., Petersen G.L., Price D.D., Hall K.T., Kaptchuk T.J., Svensson P., Jensen T.S. and Vase L.** (2017). Dopaminergic tone does not influence pain levels during placebo interventions in patients with chronic neuropathic pain. *Pain* [Epub ahead of print] DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001089
- Thompson R., Gupta S., Miller K., Mills S. and Orr S.** (2004). The effects of vasopressin on human facial responses related to social communication. *Psychoneuroendocrinology*, 29(1): 35-48. DOI: 10.1016/S0306-4530(02)00133-6
- Thompson R.R., George K., Walton J.C., Orr S.P. and Benson J.** (2006). Sex-specific influences of vasopressin on human social communication. *PNAS*, 103(20): 7889-7894. DOI: 10.1073/pnas.0600406103

- Van den Akker-Scheek I., Stevens M., Groothoff J.W., Bulstra S.K. and Zijlstra W.** (2007). Preoperative or postoperative self-efficacy: which is a better predictor of outcome after total hip or knee arthroplasty?. *Patient Educ. Couns.*, 66(1): 92-99. DOI: 10.1016/j.pec.2006.10.012
- Vase L., Robinson M.E., Verne G.N. and Price D.D.** (2003). The contributions of suggestion, desire, and expectation to placebo effects in irritable bowel syndrome patients. An empirical investigation. *Pain*, 105(1-2): 17-25. DOI: 10.1016/S0304-3959(03)00073-3
- Volkow N.D., Wang G.J., Ma Y., Fowler J.S., Zhu W., Maynard L., Telang F., Vaska P., Ding Y.S., Wong C. and Swanson J.M.** (2003). Expectation enhances the regional brain metabolic and the reinforcing effects of stimulants in cocaine abusers. *J. Neurosci.*, 23(36): 11461-11468.
- Volkow N.D., Wang G.-J., Ma Y., Fowler J.S., Wong C., Jayne M., Telang F., Swanson J.M.** (2006). Effects of expectation on the brain metabolic responses to methylphenidate and to its placebo in non-drug abusing subjects. *Neuroimage*, 32(4): 1782-1792. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2006.04.192
- Wager T.D., Rilling J.K., Smith E.E., Sokolik A., Casey K.L., Davidson R.J., Kosslyn S.M., Rose R.M. and Cohen J.D.** (2004). Placebo-induced changes in fMRI in the anticipation and experience of pain. *Science*, 303(5661): 1162-1167. DOI: 10.1126/science.1093065
- Wager T.D., Scott D.J. and Zubieta J.K.** (2007). Placebo effects on human μ -opioid activity during pain. *PNAS*, 104(26): 11056-11061. DOI: 10.1073/pnas.0702413104
- Watson A., El-Deredy W., Iannetti G.D., Lloyd D., Tracey I., Vogt B.A., Nadeau V. and Jones A.K.P.** (2009). Placebo conditioning and placebo analgesia modulate a common brain network during pain anticipation and perception. *Pain*, 145(1-2): 24-30. DOI: 10.1016/j.pain.2009.04.003
- Yu R., Gollub R.L., Vangel M., Kaptchuk T., Smoller J.W. and Kong J.** (2014). Placebo analgesia and reward processing: integrating genetics, personality, and intrinsic brain activity. *Hum. Brain Mapp.*, 35(9): 4583-4593. DOI: 10.1002/hbm.22496
- Zubieta J.K., Bueller J.A., Jackson L.R., Scott D.J., Xu Y., Koeppe R.A., Nichols T.E. and Stohler C.S.** (2005). Placebo effects mediated by endogenous opioid activity on μ -opioid receptors. *J. Neurosci.*, 25(34): 7754-7762. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0439-05.2005

Ignatia-Heel

Compresse

MEDICINALE OMEOPATICO



Descrizione



Grazie all'azione complementare e sinergica dei suoi componenti e alla pronta e rapida azione indotta dalle basse diluizioni, **Ignatia-Heel** agisce efficacemente nei disturbi su base ansiosa e depressiva.

Il medicinale è specificatamente indicato per la gestione sintomatica di:

- **sindromi ansioso-depressive caratterizzate da:**
instabilità e calo del tono dell'umore, ipereccitabilità, insonnia, somatizzazioni ansiose quali tachicardia, mani sudate, ecc.
- **Disturbi psico-comportamentali di origine ansiosa, che si manifestano con:**
irritabilità sproporzionata all'evento scatenante, irrequietezza motoria, stati di apprensione eccessiva, pollachiuria, ecc..
- **Coadiuvante nelle terapie dell'insonnia**
- **Non interferisce con l'assunzione di altri farmaci o di bevande alcoliche**
- **Coadiuvante nella dissuefazione da alcool, tabacco e medicinali.**

Key word:

Ignatia-Heel

il medicinale omeopatico dell'ansia

Composizione

• **Compresse:**

1 compressa contiene:
Acidum phosphoricum D4,
Ignatia D4,
Sepia D4, ana 60 mg;
Kalium bromatum D4,
Zincum valerianicum D4 ana 30 mg.

Indicazioni

Sindromi ansioso-depressive a prevalente polarità ansiosa.

Posologia

- 1 compressa 3 volte al dì.
Nei casi acuti: 1 compressa ogni 15 minuti (per un periodo non superiore a 2 ore).

Confezione

- Flacone da 50 compresse.



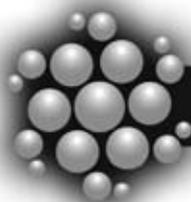
Guna S.p.a. partecipa a **Impatto Zero®**
Compensa le emissioni di CO₂
del proprio stabilimento produttivo
contribuendo a progetti di efficienza
energetica e di creazione e tutela
di foreste in crescita.

Guna
terapie d'avanguardia

Guna S.p.a.
via Palmanova 71 - 20132 Milano
www.guna.it

Deposito presso A.I.F.A. # 8.11.2007

AZIENDA CON SISTEMA
DI GESTIONE QUALITÀ
UNI EN ISO 9001:2008
CERTIFICATO DA CERTQUALITY



ENTEROSGEL®

ENTEROADSORBIMENTO SELETTIVO

Trattamento innovativo per la detossificazione gastro-intestinale



Enterosgel® è un innovativo idrogel orale inerte a base di silicio che, giunto nel lume gastro-intestinale forma una peculiare struttura a "rete tridimensionale", in grado di adsorbire selettivamente solo le sostanze tossiche endogene ed esogene di diversa natura, rimuovendole naturalmente dall'intestino.

Diversi studi clinici evidenziano che:

- ✓ *Enterosgel®* è utile sia negli adulti che nei bambini, come mezzo di detossificazione gastro-intestinale da tossine alimentari, batteri, allergeni, radionuclidi, veleni e alcool.
- ✓ *Enterosgel®* migliora il decorso anche delle diaree infettive e di altri disturbi gastro-intestinali.
- ✓ *Enterosgel®* non altera l'equilibrio della fisiologica microflora batterica e non viene assorbito dalla mucosa dell'intestino; è escreto con le feci entro 12 ore dall'ingestione.

Dispositivo medico **CE**

Leggere attentamente le avvertenze e le istruzioni d'uso.

Non contiene zucchero, dolcificanti, lattosio, glutine, grassi, coloranti e conservanti.



Guna S.p.a. partecipa a Impatto Zero®
Compensa le emissioni di CO₂,
dal proprio stabilimento produttivo
contribuendo a progetti di efficienza
energetica e di creazione e tutela
di foreste in crescita.

Distributore esclusivo per l'Italia

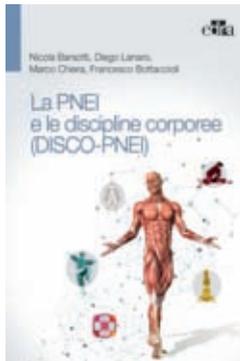
GUNA
medical device

Guna S.p.a. • Milano
guna.it

AZIENDA CON SISTEMA
DI GESTIONE QUALITÀ
UNI CEI EN ISO 13485:2012
CERTIFICATO DA CERTIQUALITY

La PNEI e le Discipline Corporee

Nicola Barsotti, Diego Lanaro, Marco Chiera, Francesco Bottaccioli



N. Barsotti, D. Lanaro, M. Chiera, F. Bottaccioli

La PNEI e le Discipline Corporee

(DISCO-PNEI)

Edra, Milano

pp. 368 € 39,00

Dopo il libro *La PNEI e il Sistema Miofasciale*, in cui abbiamo effettuato una revisione degli studi più aggiornati sulla fascia e sui suoi legami con il resto nell'organismo in ottica PNEI, si è posto come naturale prosecuzione un volume che presentasse maggiormente nel dettaglio le discipline corporee.

I primi 3 capitoli riassumono i concetti principali esposti nel precedente libro: il capitolo 1 sottolinea l'importanza di una paradigma sistemico che contempra la persona a 360°, includendo biologia, psicologia e sociologia. La PNEI è oggi probabilmente l'unica vera rappresentante di questo paradigma, in quanto altri approcci sistemici, come le scienze “-omiche”, benché dicano di essere centrate sulla persona, lasciano da parte l'aspetto psicologico. Dall'altra parte abbiamo invece certe “medicine olistiche” che si mostrano particolarmente carenti di una base scientifica, come gli orientamenti che si affidano ciecamente ed ingenuamente alla fisica quantistica.

Dopo questa introduzione sulla metodologia della scienza, il capitolo 2 riprende i legami che la fascia, il tessuto connettivo che dà forma, sostegno e protezione all'organismo, ha con i sistemi nervoso, immunitario ed endocrino. Nel far questo, si passa dal mostrare le influenze della reazione di stress (a partire da *stressor* fisici ma soprattutto psicologici) sulla fascia fino ad introdurre la recente branca della mecano-biologia: gli stimoli meccanici (tensioni, pressioni, ecc.) vengono infatti tradotti in modifiche biochimiche cellulari ed epigenetiche (cambia la trascrizione di molteplici geni legati alla crescita e alla differenziazione cellulare, così come alla produzione e secrezione di neuro-trasmettitori, ormoni e citochine).

Il capitolo 3 descrive lo stato attuale della ricerca e dell'uso delle discipline corporee, evidenziandone punti di forza (le discipline corporee sono nate per educare le persone a prendersi autonomamente cura di sé stesse) e di debolezza (vi è poca ricerca, spesso di bassa qualità e spesso lo scopo originario delle discipline corporee si è perso). In seguito, vengono esposte le conoscenze sui loro effetti e sui meccanismi alla loro base secondo le ricerche scientifiche più recenti. Nello svolgere questa presentazione, si è posto l'accento sull'importanza: di educare le persone sul funzionamento fisiologico dell'organismo (in particolare del dolore); di aiutarle a sviluppare consapevolezza del proprio sé; della relazione terapeutica. Il capitolo infine tratta delle discipline corporee "energetiche", mostrandone i limiti teorici e pratici e proponendo una loro utilità proprio sulla base della consapevolezza corporea e della relazione.

A questi primi capitoli, ne segue un quarto avente come tema il tocco, strumento d'elezione di ogni terapeuta manuale ma anche elemento fondamentale per la salute di ogni essere umano in quanto animale sociale che necessita del contatto per vivere. L'analisi del tocco, della sua fisiologia nervosa e dei suoi effetti psicologici e corporei si unisce alla descrizione dell'interocezione, il processo che permette all'organismo di integrare tutte le informazioni derivanti dal corpo, dalla mente e dall'ambiente al fine di dare un senso a quanto sta vivendo e rispondere al meglio alle richieste ambientali o interne.

Avendo questa base sistemica, i restanti capitoli (dal 5 al 14) si occupano di presentare la storia, la filosofia e le ricerche scientifiche, di fisiologia ed efficacia, di svariate discipline corporee: si parte dall'osteopatia, ormai riconosciuta in Italia come professione sanitaria, per passare alla medicina cinese (moxibustione, qigong, tuina e agopuntura), a discipline come il taijiquan e a pratiche come shiatsu, attività fisica e biodanza, arrivando poi al filone della psicoterapia corporea, ai cimenti in acque algide, alla meditazione e allo yoga, per concludere con un capitolo sulla medicina narrativa, fondamentale approccio per aiutare le persone ad esprimere il proprio vissuto, emotivo ma soprattutto, nel nostro caso, corporeo.

Questo nuovo libro si pone quindi come punto di riferimento per il mondo delle discipline corporee, mostrando il razionale scientifico alla base dell'utilità e dell'efficacia di queste pratiche.

02

Nel prossimo numero

Uscita prevista **novembre 2018**

MONOGRAFIA

EMOZIONI, STRESS, CERVELLO

LeDoux, Abbiamo equivocato i concetti di paura e ansia?

Steptoe, Benessere emotivo e processi infiammatori

Mondelli, La neuroinfiammazione

Minelli, Stress, epigenetica e allostasi

Chiera, Lanaro, Il corpo: dalla costruzione delle emozioni al dolore

Porcelli, La psicosomatica e la Psiconeuroendocrinoimmunologia

Bottaccioli, La rivoluzione Pnei per le neuroscienze e la psicologia

SAGGI

Gottardello, La gestione integrata del paziente in perichirurgia

Savio e Condelli, Caffè e salute

RECENSIONI

Gli ultimi libri di **Antonio Damasio, Lisa F. Barrett, Michael Gazzaniga** e altri nell'ambito delle neuroscienze e della psicologia

ISCRIVITI ALLA SIPNEI

le informazioni e la semplice procedura guidata su www.sipnei.it

FrancoAngeli srl, V.le Monza 106, 20127 Milano
Poste Italiane S.p.A. - Spedizione in abbonamento postale
Aut. MBPA/LO-NO//A.P./2018-ART.1 COMMA 1-LO/MI
1° semestre 2018 - Prezzo del presente fascicolo: € 31,50
R144/2017.2 - ISSN 2532-6147



FrancoAngeli
La passione per le conoscenze