

16 marzo

Avversomica e vaccinazioni di massa

*Le folle non hanno mai provato il desiderio della verità.
Chiedono solo illusioni, delle quali non possono fare a meno.
Danno sempre la preferenza al surreale rispetto al reale;
L'irreale agisce su di esse con la stessa forza che il reale..*
(Sigmund Freud)

Il team di **Gregory Poland** della *Mayo Clinic* è senza alcun dubbio è il gruppo con la maggior esperienza sulle pianificazione e monitoraggio delle vaccinazioni di massa . Nel lontano 2007 Poland e i suoi collaboratori hanno coniato i termini “Vaccinomic” e “Avversomica”, per sottolineare il ruolo dell’immunogenetica e dell’immunogenomica per determinare sia le variazioni interindividuali nella risposta ai vaccini, sia le reazioni avverse agli stessi.

In una campagna vaccinale oltre che assicurare che i vaccini disponibili sono **sicuri ed efficaci tutti allo stesso**, modo andrebbe sottolineato, per una *questione di trasparenza*, anche il ruolo del *bagaglio genetico* dei singoli individui, del sesso e di tutti gli altri fattori che potrebbero condizionare l’immunogenicità, l’efficacia e la sicurezza dei vaccini.

Nel luglio 2017, è stato pubblicato (inizialmente in formato elettronico) l’articolo **Personalized vaccinology: a review** in cui gli autori (Poland, Ovsyannikova e Kennedy) sottolineavano la necessità di un netto cambio di paradigma nella pratica vaccinale, che tenda ad una personalizzazione.

Gli stessi concetti venivano ribaditi nel febbraio 2017 in una Conferenza nazionale americana del **NVAC** (National Vaccine Advisory Committee: Comitato Consultivo Nazionale sui Vaccini), in una presentazione intitolata **The Case for Personalized Vaccinology in the 21st Century**, (i contenuti sono scaricabili dal sito del Dipartimento di Stato americano sui Servizi Sociali e della Salute: www.hhs.gov)

L’ “Avversomica”, ovvero lo studio di fattori genetici utili per identificare, caratterizzare e prevedere le reazioni avverse o le reazioni immunitarie abnormi (disadattative) ai vaccini costituisce un materiale prezioso indispensabile per un miglioramento della qualità dei vaccini e per una prevenzione dei possibili side effects.

Attualmente è possibile correlare *specifici geni o polimorfismi a singolo nucleotide (SNP)* ad eventi immuni avversi capaci ad esempio, di dare convulsioni febbrili da vaccino
Altri fattori da considerare sono l’immuno-senescenza legata all’invecchiamento della popolazione, le differenze tra i sessi, di risposta al vaccino e alla sempre maggior prevalenza di sovrappeso e obesità che influiscono pesantemente sulla qualità della risposta immunitaria

Per realizzare una *vaccinologia personalizzata* la genomica ed un approccio sistemico possono consentire di poter raggiungere l’obiettivo di fornire “il giusto vaccino al dato paziente, per giusti motivi e alla giusta dose” con un miglioramento degli outcome medici e una riduzione significativa dei costi.

Un primo passo è quello di individuare una serie di **firme immunitarie molecolari** correlati alla risposta immunitaria adattiva (appropriata) o disadattiva (abnorme) prodotte dai vaccini che consentirebbe di identificare quale sia il più indicato e a quale dose, riducendo il rischio di reazioni

avverse gravi e quindi aumentando automaticamente la sicurezza dei vaccini e la fiducia delle persone verso la pratica vaccinale .

Per studiare lo sviluppo dell'immunità è indispensabile risalire ai *geni* coinvolti nella produzione dell'anticorpo indotto dal vaccino e nelle risposte delle cellule *T CD8 +* i cui livelli di espressione potrebbero definire l'immunogenicità del vaccino somministrato .

Tali studi di sistemi sulla risposta umana alla vaccinazione richiedono metodi analitici complessi ma consentono di ottenere importanti informazioni immuno-correlate a partire da grandi set di dati. In particolare, lo studio approfondito dei cambiamenti trascrizionali nelle *cellule mononucleate del sangue periferico (PBMC)* post-vaccinazione potrebbe facilitare una migliore comprensione dello sviluppo delle risposte immunitarie umorali e cellulari ottenibili dopo la vaccinazione.

Poiché i set di dati trascrittomici sono grandi (migliaia di geni in più punti temporali), l'identificazione di singoli geni come predittori di risposte immunitarie è impegnativa e realisticamente improponibile. Questo problema è reso ulteriormente complesso in situazioni biologiche che generano tassi elevati di falsi positivi. Inoltre i PBMC rappresentano anche una complessa miscela di tipi di cellule immunitarie, ognuna con il proprio modello mutevole di espressione genica, fornendo intrinsecamente ulteriore complessità ai set di dati trascrittomici.

Tuttavia poiché i geni funzionano all'interno di reti e non individualmente, sono disponibili metodi analitici efficaci per identificare importanti fattori di immunità che si concentrano su gruppi di geni che possono modellare meglio i meccanismi di risposta.

WGCNA (Weighted Gene Correlation Network Analysis) è un nuovo algoritmo di clustering che può essere utilizzato per identificare gruppi di geni che agiscono in modo simile tra gli individui. Questo metodo di *clustering genico* è stato sviluppato al fine di studiare efficacemente i dati trascrittomici da sistemi complessi.

Ad oggi, il **WGCNA** è stato scarsamente utilizzato nello studio dell'immunologia umana, e quindi è essenziale un'ulteriore convalida di questa tecnica per tali applicazioni, ed è essenziale il confronto dei risultati con quelli dei precedenti studi di sistema sulla vaccinazione antinfluenzale nell'uomo.

E' stata dimostrata l'utilità del **WGCNA** nell'analisi dei profili trascrittomici dei PBMC dagli anziani dopo la vaccinazione contro l'influenza stagionale. L'algoritmo ha generato **quindici cluster di espressione genica**, otto dei quali sono stati altamente arricchiti per i geni correlati all'immunità. Questi cluster immuno-rilevanti avevano *funzioni distinte e biologicamente interpretabili* e l'espressione genica dei cluster era correlata con le risposte immunitarie del soggetto corrispondenti a tali funzioni biologiche.

Questi gruppi di geni consentono di identificare geni marker indipendenti per lo sviluppo dell'immunità cellulare (secrezione di citochine PBMC) e umorale (anticorpo sierico, ELISPOT a cellule B).

Il **WGCNA** potrebbe costituire un valido sistema per identificare firme epi- genomiche che se presenti su popolazioni CD8+ e su *linfociti memory* confermerebbero che il vaccino ha determinato una memoria stabile e costante nel tempo nei set dei geni coinvolti nella produzione anticorpale e nella risposta immunitaria