

**18 aprile**

## **Immunization without needles**

*Non si può mai attraversare l'oceano  
se non si ha il coraggio di perdere di vista la riva.*

Cristoforo Colombo

Nel secolo scorso, quando da studente frequentavo la Facoltà di Medicina e Chirurgia di Napoli, al contrario dei miei colleghi che riempivano quaderni di appunti che al pari di preziose reliquie (le fotocopie erano rare e costose) circolavano furtivamente prima degli esami, non prendevo appunti, ma alla fine di una lezione scrivevo una frase che riassumeva, a mio personale insindacabile giudizio il concetto essenziale di un'ora di lezione, un prototipo bonsai dell'attuale take-home .

Tempo fa ho ritrovato tra gli appunti del quarto anno quanto riportato il 14 marzo del 1970 al termine di una lezione di Clinica Chirurgica tenuta dall'immenso prof. Giuseppe Zannini che diceva *"Chiunque abbia fatto il corpo umano lo ha concepito in maniera tale da non fare entrare dentro i ferri di un chirurgo"*. Quel giorno non potevo immaginare che quelle parole avrebbero negli anni successivi influenzato profondamente la mia attività di ricerca.

Quando nel mio lavoro di istologo cominciai a scoprire che nella apparente compatezza anatomica del corpo umano esistevano *strade e percorsi microscopici nascosti*, apparentemente inaccessibili, ipotizzai che potevano essere utilizzate per raggiungere il sangue direttamente e da qui, attraverso il microcircolo, raggiungere le popolazioni cellulari dei vari tessuti.

In particolare le barriere epiteliali delle mucose apparivano come "barriere impenetrabili" che, tuttavia, potevano essere attraversate grazie a particolari strategie senza alterare e modificare la loro struttura molecolare e principalmente, senza interferire con il loro normale funzionamento.

La realizzazione di queste strategie prevedeva l'ideazione, la progettazione, e la realizzazione di *veicoli molecolari* capaci appunto di trasportare molecole di dimensioni variabili direttamente nel sangue e da qui smistarli con assoluta precisione a specifiche popolazioni cellulari

Nel corso degli anni ho avuto l'opportunità di collaborare con biologi eccezionali alla costruzione di veicoli capaci di diffondere in maniera sequenziale in territori tissutali profondamente diversi e capace di trasformarsi per adattarsi all'ambiente che attraversavano, trasformarsi capaci di sciogliere e risintetizzare il collante molecolare intercellulare e di dissolversi alla fine dell'avvenuto trasporto.

Questi veicoli, perfette realizzazioni della bioingegneria molecolare, sono attualmente utilizzati in svariate condizioni patologiche ed etichettate come anonimi biomateriali

Ed è per questo che oggi, in piena campagna vaccinale, resto stupito nel vedere che per veicolare un adenovirus, un mRNA modificato, o un epitopo proteico alle cellule dendritiche, vie di accesso primario al sistema immunitario, utilizziamo aghi e siringhe, gli ultimi anelli di una catena logistica complicata e costosa.

Purtroppo al momento tutti temiamo che l'epidemia di Wuhan dello scorso anno trasformata nella attuale pandemia covid-19 potrebbe stabilizzarsi in una condizione endemica e che gli attuali anticorpi indotti dai vaccini possano essere sempre meno "neutralizzanti" o non in grado di intercettare le spike protein delle continue varianti e che pertanto saremmo costretti a ricorrere

ad una vaccinazione praticamente continua di oltre un sesto degli abitanti del pianeta, praticamente oltre 3miliardi di aghi all'anno.

Sono personalmente convinto, ma potrei sicuramente sbagliare, che gli attuali vaccini e quelli che verranno nei prossimi mesi potrebbero raggiungere le cellule dendritiche con modalità meno invasive e meno cruenti dell'ago. Lo scopo delle riflessioni che seguiranno nei prossimi giorni è quello di valutare concretamente la possibilità di poter *vaccinare senza ago* verificare l'efficacia, la sicurezza e la fattibilità, quali sono gli ostacoli tecnici alla realizzazione e una tempistica realistica della loro realizzazione ed utilizzazione.

Inoltre valuteremo quei settori della *volatologica* in grado di sostituire gli attuali tamponi molecolari con metodologie di rilevamento della presenza del virus o delle sue varianti senza prelievo di materiale organico e tessutale.

## **Sezione Prima: aghi e siringhe**

Gli aghi e le siringhe sono il metodo più comunemente usato per somministrare all'uomo vaccini e terapie proteiche, come l'insulina. L'Organizzazione mondiale della Sanità stima che ogni anno vengano praticate 12 miliardi di iniezioni, il 5% delle quali viene utilizzato per le vaccinazioni, si ritiene che questo valore sia già triplicato.

Nonostante il loro uso comune, le immunizzazioni basate sull'ago hanno diversi limiti. La fobia dell'ago è una questione importante sia per gli adulti che per i bambini e rende le vaccinazioni un evento stressante. Inoltre, le punture accidentali dell'ago sono un problema serio sia nei paesi sviluppati che in quelli in via di sviluppo. I Centri per il controllo e la prevenzione delle malattie stima che ogni anno negli ospedali statunitensi si verificano più di 300.000 ferite da punture di aghi. Si stima che in tutto il mondo si verifichino 5 ferite accidentali da punture di aghi ogni 100 iniezioni, rappresentando un rischio considerevole per gli operatori sanitari.

Un difetto ancora maggiore delle iniezioni è il loro uso improprio e pericoloso. Ciò comporta principalmente il riutilizzo di aghi e siringhe, pratica non infrequente nei paesi in via di sviluppo per ragioni di costo e relativa disponibilità. L'OMS ha stimato che fino a un terzo delle iniezioni di immunizzazione non sono sicure in quattro delle sue sei regioni geografiche controllate.

Si ritiene che ogni anno un numero schiacciante di infezioni da HIV (80.000- 60.000), virus dell'epatite C ( 2,3-4,7 milioni) e virus dell'epatite B ( 8-16 milioni) abbia origine dal riutilizzo di aghi e siringhe dagli operatori sanitari. L'OMS stima che il 32% delle infezioni da HBV, il 40% delle infezioni da HCV e il 5% delle infezioni da HIV nei paesi in via di sviluppo siano attribuibili a pratiche di iniezione non sicure. Non sorprende che lo sviluppo di metodi di immunizzazione senza ago sia stato più volte identificato come un obiettivo importante nell'assistenza sanitaria globale e in questa pandemia una priorità assoluta.

## **Sezione seconda: la vaccinazione senza ago attualmente**

Le vaccinazioni senza ago hanno fatto la loro prima apparizione degna di nota quasi 50 anni fa con il vaccino antipolio orale, ancora utilizzato nei paesi in via di sviluppo ma è stato interrotto negli Stati Uniti dal 2000. Questo vaccino, che contiene un polivirus attenuato vivo, può infettare il tratto gastrointestinale e, successivamente, generare un'adeguata protezione immunitaria nell'ospite.

Sono ora disponibili molti altri vaccini senza ago (febbre tifoide, colera, rotavirus via orale) (influenza nasale), che contengono anche patogeni vivi attenuati. Tuttavia, negli anni la somministrazione della maggior parte dei vaccini senza l'uso di aghi si è dimostrata impegnativa, soprattutto per i vaccini non vivi (cioè, patogeni uccisi e subunità, tossoidi, peptidi e vaccini a DNA), che offrono numerosi vantaggi.

Di conseguenza, nei paesi sviluppati, così come nei paesi in via di sviluppo, la maggior parte dei vaccini infantili - compresi quelli contro l'epatite B (un vaccino a vengono somministrati utilizzando aghi e siringhe. Nell'ultimo decennio, tuttavia, c'è stato un forte passo avanti nell'affrontare le sfide tecnologiche associate all'immunizzazione senza aghi

Gli attuali metodi di immunizzazione senza ago, disponibili in commercio o in fase di sviluppo, possono essere classificati in due grandi classi

**A- Immunizzazione cutanea**

**B- Immunizzazione della mucosa**

I metodi cutanei di immunizzazione includono quanto segue: iniezione a getto di liquido, che fornisce un flusso di vaccino ad alta velocità nelle regioni intradermiche, sottocutanee o intramuscolari; metodi balistici (noti anche come immunizzazione epidermica con polvere), che accelerano il materiale del vaccino particolato e lo depositano nella pelle; e metodi di applicazione topica, che rilasciano il vaccino dentro o attraverso la pelle attraverso diffusione passiva o trasporto transdermico facilitato

I metodi di immunizzazione della mucosa prevedono la somministrazione di vaccini a una membrana mucosa, come la membrana oculare, orale, nasale, polmonare, vaginale o rettale.

**Questi metodi di immunizzazione verranno analizzati e discussi nelle sezioni successive**

**To be continued...**

