

Novità sugli antigeni dei vaccini acellulari contro la pertosse

GIORGIO BARTOLOZZI

Dipartimento di Pediatria, Università di Firenze

La rivalutazione della risposta anticorpale contro i singoli componenti dei vaccini antipertosse (tossina della pertosse, pertactina, emagglutinina filamentosa, antigeni delle fimbrie 2 e 3) ha messo in evidenza il ruolo immunogeno primario della pertactina e della tossina pertossica, ha rivalutato il ruolo degli antigeni delle fimbrie e ha ridimensionato quello della emagglutinina filamentosa. Questo potrà probabilmente consentire la produzione di vaccini ancora più efficaci degli attuali, peraltro già molto soddisfacenti.

Recentemente sono comparsi su *Vaccine*, la rivista internazionale più importante nel campo della vaccinologia, tre articoli (due originali e uno di commento) che hanno rivoluzionato le nostre conoscenze sugli antigeni della *Bordetella pertussis*, considerati essenziali per indurre una risposta immunitaria, sufficiente per conferire una buona resistenza all'infezione^{1,3}.

Vediamo per prima cosa quali sono stati, fino a oggi, i cinque antigeni considerati efficaci nel conferire difese contro la pertosse:

□ *tossina della pertosse* (TP): è questo l'antigene ritenuto il più importante. Le esperienze, più volte ripetute da Trolfors e collaboratori nella città di Göteborg, sono state illuminanti da questo punto di vista^{4,5};

□ *pertactina* (P): è un antigene ritenuto essenziale per conferire difese contro la pertosse, ma non sono disponibili esperienze che ne valutino effettivamente il valore immunizzante, se usato da solo. Le esperienze condotte da Olin e collaboratori in Svezia⁶ hanno dimostrato tuttavia che la mancanza dell'antigene pertactina abbassa notevolmente l'efficacia di un vaccino a due componenti (tossina della pertosse ed emagglutinina filamentosa);

□ *emagglutinina filamentosa* (EF): è un altro antigene della *Bordetella pertussis*, fino a oggi considerato abbastanza importante per indurre immunità contro la pertosse;

□ *antigeni delle fimbrie 2 e 3* (F2, F3): non ci sono esperienze di vaccinazione con il solo uso di questi antigeni; tutta-

NEWS ON ANTIGENES OF ACELLULAR PERTUSSIS VACCINE

(*Medico e Bambino* 18, 379-380, 1999)

Key words

Pertussis vaccine, Pertactine, Filamentous hemoagglutinine, Fimbriae antigens 2 and 3, Bordetella pertussis

Summary

Several components of Bordetella pertussis induce an immune response. Recent studies have shown that some structural antigens (such as pertactine, antigens of the fimbriae 2 and 3) and the Bordetella pertussis toxine, but not the filamentous hemoagglutinine (till now considered the main antigen), have a significant role in inducing the production of protective antibodies.

This new evidence should inform the development of new vaccines against Bordetella pertussis.

via, nell'esperienza Stoccolma 2 di Olin, è stato visto che un vaccino a cinque componenti (TP + P + EF + F2 + F3) è più protettivo rispetto a un vaccino a tre componenti (TP + P + EF).

I vaccini cellulari contengono l'intero corpo batterico, quindi tutti e cinque gli antigeni. I vaccini acellulari possono essere a due, a tre, o a cinque componenti. I due vaccini acellulari usati in Italia (Infanrix della SKB e Triacelluvax della Chiron) sono entrambi a tre componenti (TP + P + EF).

Vediamo ora cosa possono modificare, nella teoria e nella pratica, le tre pubblicazioni citate in apertura.

Storsaeter e coll. (fra i quali Olin)¹, utilizzando i dati derivati dall'esperienza Stoccolma 1^{6,7} (condotta in parallelo con il Progetto pertosse italiano, guidato dal dottor Donato Greco dell'Istituto

Superiore di Sanità⁸), hanno dimostrato che la migliore immunizzazione è legata al livello anticorpale raggiunto contro TP, P, F2 e F3. In sostanza, l'immunità contro l'emagglutinina filamentosa si è dimostrata meno importante del previsto, mentre ha assunto rilevanza maggiore dell'atteso l'immunità contro gli antigeni delle fimbrie.

Il vaccino a due componenti (P + EF) è risultato meno efficace, e responsabile di un'immunità meno protratta nel tempo, dando luogo a manifestazioni tardive e clinicamente modificate. I vaccini contro la pertosse usati nella più recente prova Stoccolma 2, che hanno dimostrato la più alta efficacia preventiva, sono stati quelli che hanno indotto i livelli anticorpali più elevati contro P, F2 e F3.

L'efficacia dei vaccini acellulari mul-

ticomponenti e dei vaccini interi nei programmi svedesi è stata caratterizzata dalla maggiore immunogenicità della P e di F2 e F3: la persistenza di questi anticorpi è stata più lunga; il livello di anticorpi contro P, F2 e F3 può essere usato come indicatore di protezione.

La seconda pubblicazione² porta come primo nome quello di J.D. Cherry, che ha legato negli ultimi decenni il suo nome allo studio della pertosse. È stata condotta un'analisi multivariata per identificare gli anticorpi che si correlano con la protezione, in una prova di efficacia condotta da pediatri tedeschi, allo scopo di confrontare l'effetto di vaccini DTPa, DTP intero e DT (la scheda per la vaccinazione DTPa è 2, 4, 6 mesi, con una quarta dose a 15-18 mesi). Da questa indagine accurata è risultato che, in presenza di anticorpi verso P, F2, F3 e TP, la presenza degli anticorpi verso EF non contribuisce a protezione. Dunque anche i dati di Cherry indicano che l'efficacia clinica dei vaccini multicomponenti che contengono pertactina e fimbrie hanno un'efficacia maggiore dei vaccini che contengono soltanto tossina della pertosse o tossina della pertosse + emagglutinina filamentosa.

Nel terzo contributo di commento critico³ vengono riportate altre considerazioni, molto importanti per una completa comprensione dell'immunologia della pertosse. È stato detto più volte nel passato che non esiste una precisa correlazione fra sierologia e protezione contro la pertosse; tuttavia i dati, sia quelli vecchi che quelli degli ultimi anni, indicano che soggetti con alti livelli di agglutinine nel siero sono protetti dalla malattia. Oggi sappiamo che la risposta agglutinina è una risposta composta, non legata a uno, ma a ben 4 anticorpi, diretti verso 4 diversi agglutinogeni: il lipo-oligosaccaride, la P e F2 e F3. L'affermazione che non esiste un rapporto tra livello anticorpale raggiunto e protezione clinica sarebbe dunque

obsoleta. Essa era da attribuire alla diversa qualità piuttosto che alla diversa quantità della risposta anticorpale: un dato di cui allora non si teneva conto e che oggi è possibile valutare.

Nonostante il numero di casi a disposizione nell'esperienza di Cherry sia relativamente scarso, si è potuto riscontrare che un basso livello di anticorpi contro la P lascia spazio alla suscettibilità (67% di possibilità di malattia), mentre alti livelli di anticorpi contro la P e la TP indicano protezione. Altri livelli di anticorpi anti-P e bassi livelli di anticorpi anti-TP suggeriscono una protezione moderata; un alto valore hanno anche contro F2 e F3. La presenza di anticorpi diretti verso l'EF non aggiunge niente alla protezione.

La P è probabilmente il più importante antigene dei vaccini multicomponenti contro la pertosse, mentre l'EF può non essere necessaria: tutti elementi a favore dell'inclusione della pertactina, delle fimbrie 2 e 3 e della tossina della pertosse nei vaccini multicomponenti contro la pertosse.

La forza di queste due ricerche, condotte in tempi e in circostanze diverse ma univoche nelle conclusioni, è notevole, anche se non tengono in considerazione l'immunità cellulare, sicuramente anch'essa molto importante.

Le conclusioni raggiunte, in accordo con tutto quanto si è acquisito negli ultimi anni circa l'effetto protettivo dei vaccini antipertosse^{4,9}, rappresentano un elemento culturalmente interessante e un evento a lungo atteso nel corso dello sviluppo dei vaccini acellulari contro la pertosse: rappresenta una pietra miliare nelle nostre conoscenze sull'immunologia delle infezioni causate dalla *Bordetella pertussis*.

Quale ripercussione hanno nella pratica queste nuove acquisizioni?

Non si tratta ancora di cambiare i nostri comportamenti nella lotta contro la pertosse, ma queste novità ci mettono

in grado di giudicare meglio i vaccini attuali e quelli che ci verranno presentati nel futuro. In primo luogo ci confermano nella scelta, già fatta anni fa, a favore del vaccino acellulare a tre componenti (TP + P + EF) e, per i Paesi che li hanno in commercio, per vaccini a cinque componenti (TP + P + F2 + F3 + EF). Queste ricerche debbono inoltre stimolare le case produttrici di vaccini contro la pertosse a migliorare le proprie formulazioni, privilegiando gli antigeni che si sono dimostrati più protettivi e tralasciando quelli che si sono dimostrati poco efficaci.

Bibliografia

1. Storsaeter J, Hallander HO, Gustafsson J, Olin P: Levels of anti-pertussis antibodies related to protection after household exposure to *Bordetella pertussis*. *Vaccine* 16, 1907-16, 1998.
2. Cherry JD, Gornbein J, Heininger U, Stehr K: A search for serological correlates of immunity to *Bordetella pertussis* cough illnesses. *Vaccine* 16, 1901-6, 1998.
3. Helvett EL, Halperin SA: Serological correlates of immunity to *Bordetella pertussis*. *Vaccine* 16, 1899-900, 1998.
4. Trollfors B, Taranger J, Lagergard T, et al: A placebo-controlled trial of a pertussis-toxoid vaccine. *N Engl J Med* 333, 1045-50, 1995.
5. Trollfors B, Taranger J, Lagergard T, et al: Immunization of children with pertussis toxoid decreases spread of pertussis within the family. *Pediatr Infect Dis J* 17, 196-9, 1998.
6. Olin P, Rassmussen F, Gustafsson J, et al: Randomized controlled trial of two-component. Three-component, and five-component acellular pertussis vaccines compared with whole-cell pertussis vaccine. *Lancet* 350, 1569-77, 1997.
7. Gustafsson J, Hollander HO, Olin P, et al: A controlled trial of a two-component acellular, a five-component acellular, and a whole-cell pertussis vaccine. *N Engl J Med* 334, 349-55, 1996.
8. Greco D, Salmaso S, Mastrantonio P, et al: A controlled trial of two acellular vaccines and one whole-cell vaccine against pertussis. *N Engl J Med* 334, 341-8, 1996.
9. Poland GA: Still more questions on pertussis vaccines. *Lancet* 350, 1564-5, 1997.

VIDEOCASSETTE CONFRONTI IN PEDIATRIA 1998

- | | |
|--|--|
| 1. Asma e dintorni | L. Businco, G. Longo |
| 2. Oculistica pediatrica | R. Frosini, P. Perissutti |
| 3. Vomito, diarrea e dintorni | M. Fontana, G. Torre |
| 4. Epatologia pediatrica | L. Zancan, G. Maggiore |
| 5. Chirurgia pediatrica | A. Pineschi, A. Messineo - modera G. Guglielmi |
| 6. Dermatite atopica | F. Arcangeli, A. Ventura - modera E. Bonifazi |
| 7. Medicine a confronto, senza trucchi | S. Gregory, N. Levi, C. Apicella, F. Panizon |
| 8. I trucchi del mestiere in Pediatria Ambulatoriale | F. Passalacqua, M. Meyer, A. Alberti - conducono G. Longo e A. Ventura |
| 9. Nefrourologia | L. Peratoner, G.F. Rizzoni - modera G. Bartolozzi |

Il costo di una videocassetta è di lire 60.000 (comprensivo di IVA e spese postali)

Modalità di pagamento: Assegno bancario non trasferibile intestato a Quickline. Bonifico bancario presso la Banca di Roma, Agenzia Trieste 3, L.go Barriera Vecchia 6, c/c 670839. Versamento su c/c postale n. 12128344 (specificando la causale) intestato a Quickline. e-mail: quick@trieste.com
Quickline sas, via Santa Caterina 3, 34122 Trieste - Tel 040 / 773737 - 363586 Fax 040 / 7606590