

Sommario

Premessa.....	3
Guida alle controindicazioni: Istituto Superiore Sanità	3
Dilemma	6
Marketing aziendale	7
Ricerca immunologica.....	8
Modalita' di somministrazione e l'endocitosi cellulare	9
Descrizione del meccanismo adiuvante nella immunizzazione	11
Ipotesi Depot	12
Fagocitosi degli aggregati di alluminio	13
Monociti	13
Linfonodi	14
Inflammatione e necrosi	15
Danger Theory della risposta immune (<i>Polly Matzinger, 1994</i>).....	16
Effetti molecolari di ABA.....	17
Attivazione della risposta Th2.....	18
Th2 e Risposta antivirale	20
Th2 e difese antitumorali.....	20
Conclusione 1: Razionale Immunologico degli adiuvanti ABA	23
Metabolismo delle dosi di alluminio utilizzate nei vaccini.....	23
Il cervello, alluminio e CCL2.....	26
Sintesi.....	27
L'influenza e le sindromi influenzali sono clinicamente indistinguibili.....	29
Il vaccino anti-influenzale protegge soggetti a rischio?.....	33
Vaccinazione antinfluenzale nelle gravide.....	37
Vaccinazione anti-influenzale ed effetto-gregge.....	38
Vaccinare il personale sanitario?.....	39

Soglie di vaccinazione e “immunità di Gregge.....	41
Codice deontologico e art:55	41
Bibliografia	43

Premessa

Sinceramente. Io, omeopata, medico che prescrive sostanze, che prevedono la regolazione delle difese organiche (psichiche e fisiche, tanto a livello endocrino quanto immunologico e/o neurologico) con opportune prescrizioni individualizzate di sostanze potenzialmente irritanti, per ottenere una reazione organica rivolta alla guarigione, non posso in alcun modo essere contraria alla prescrizione di sostanze immunostimolanti come i vaccini se esse dimostrano di essere innocue e utili nella prevenzione di importanti patologie pediatriche e/o dell'adulto. L'arma terapeutica attuale più vicina alla pratica omeopatica è proprio il vaccino, che insegna di somministrare farmaci potenzialmente nocivi, ma attenuati, per ottenere una reazione, terapeuticamente utile. Questo concetto è fondamentalmente la base della terapia omeopatica. Quindi nessun seguace dell'omeopatia può essere contrario *a priori* ad una terapia che ne rinforza i presupposti teorici.

Gli studi scientifici che vi propongo di conoscere non lasciano dubbi e' indispensabile un aggiornamento e un ripensamento serio su molte delle conoscenze con cui noi medici ci siamo formati ormai obsolete-

[Guida alle controindicazioni: Istituto Superiore Sanità](#)

Il problema della **responsabilità deontologica e clinica dell'operato del medico nei confronti dei suoi pazienti in caso di vaccinazione** è tuttora cogente. Non è richiesto affatto un suo nulla osta a questo trattamento sanitario e le norme addirittura NON prevedono nemmeno una visita individuale per evidenziare eventuali precauzioni nei singoli casi. Ogni curante è nella comoda situazione di declinare la sua responsabilità diretta in merito a possibili danni da vaccinazione e delegare tale responsabilità al vaccinatore che agirà come mero esecutore di norme di legge. Analogamente, i medici di medicina generale ed i pediatri sono espressamente invitati (i primi anche economicamente) a favorire la attuazione della politica vaccinale in tali termini.

Che io sappia gli Ordini professionali non riscontrano in tale situazione un esproprio di competenza clinica e deontologica e si fanno portatori passivi e persino garanti delle scelte politiche del Governo e delle direttive dell'Istituto Superiore di Sanità, senza sviluppare almeno una consultazione con la competenza clinica dei propri iscritti, giudicata (senza un preciso motivo) inadeguata.

Personalmente, come ogni altro collega, sono stata costretta dalle norme vigenti a studiare attentamente la "guida alle Controindicazioni alle vaccinazioni" e di seguito prospetto sinteticamente le risultanze generali di tale studio.

SI DEVONO AVER PRESENTE NORME PRUDENZIALI RIGUARDO LE VACCINAZIONI?

Come per ogni atto medico, anche per le vaccinazioni è indispensabile attenersi a norme prudenziali.

Secondo l'Istituto Superiore di Sanità, *“il personale sanitario che esegue una vaccinazione deve verificare la presenza di controindicazioni e/o precauzioni prima di somministrare un vaccino”*¹.

come viene attuata nella pratica questa norma generale??

Prima ancora che fosse emanato il “Decreto Lorenzin”, era pubblicamente disponibile sul sito dell'Istituto Superiore della Sanità il volume “Guida alle controindicazioni alla vaccinazione”², che divenne poi (con una circolare dell'agosto del 2017) il testo a cui i medici italiani dovevano attenersi in caso di certificazione di differimento o esonero vaccinale in casi singoli.

Il testo, molto puntiglioso ed utile per alcuni aspetti, era tuttavia parziale e datato: si riferiva infatti ad una situazione di diversa politica vaccinale, non affrontava diversi problemi aperti ed in particolare ed incomprensibilmente, non citava l'esistenza stessa di possibili reazioni non gravi perduranti a distanza. Da questo documento sembrerebbe infatti che, tolte le eccezionali reazioni avverse “gravi” dopo una vaccinazione, l'unica altra possibilità di effetti collaterali era quella di banali sintomi avversi “leggeri e transitori”.

Sotto questo aspetto, **l'osservazione clinica differisce da quella contemplata nel documento citato**, poiché gli effetti delle vaccinazioni sono talvolta osservabili come cambiamenti sintomatologici perduranti, al pari di quelli che possono seguire ad ogni altro intervento sanitario efficace a determinare delle modificazioni funzionali. In particolare, come noto, una vaccinazione può anche innescare reazioni sfavorevoli perduranti in alcuni soggetti predisposti. Tali variazioni patologiche sono state diverse volte evidenziate negli ultimi 200 anni, in ogni tipo di popolazione. Inoltre, esse possono talvolta razionalmente considerarsi prevedibili, in ragione dei segni e delle diatesi presenti nel singolo soggetto, prima che questi venga vaccinato.

Anche il concetto corrente che le reazioni avverse significative non siano *mai* prevedibili, pertanto, non corrisponde ad un'osservazione attenta. Ad esempio, per un principio di precauzione, non è consigliabile ripetere il richiamo di un vaccino quando/mentre alla prima esposizione antigenica dello stesso si siano verificati dei cambiamenti peggiorativi perduranti nello stato generale.

¹ Il corsivo è nella seconda pagina di copertina del documento citato in nota 3.

² Istituto Superiore di Sanità, Guida alle controindicazioni alle vaccinazioni, 2009 (92 pagine).

La guida in oggetto è stata redatta alcuni anni prima del decreto Lorenzin, non può quindi addebitarsi ai suoi compilatori l'effetto di impatto sociale che essa ha poi determinato per legge sulla popolazione. Imporre per decreto ai medici di uniformarsi alle indicazioni del documento citato non era in linea con la correttezza scientifica, con quella clinica, con quella deontologica, né soprattutto risultava a favore dei singoli individui. Inoltre spogliava il medico di autonomia decisionale nel caso reale ed indicava tutta la classe sanitaria come semplice esecutrice di una volontà politica.

Poco è cambiato da allora.

La Guida è stata modificata (2018) e ripubblicata (5° edizione) nel 2019³, recependo il fatto che essa costituisce un documento con valore legale. L'Istituto Superiore di Sanità si è così assunto la responsabilità dell'utilizzo di questo suo documento nella realtà sociale e clinica.

Quest'ultima versione è più verosimile rispetto la precedente, ma continua a **mancare del razionale per cui una guida di consultazione debba divenire una imposizione politica alla effettiva competenza del singolo atto medico.**

La redazione del nuovo documento (come la precedente) si basa sul principio implicito che si debba **aumentare prioritariamente il numero complessivo di individui vaccinati.** Questo principio, tuttavia, entra in contraddizione con quello enunciato (pag. 4) e che recita: *“quando si somministra una vaccinazione in presenza di una precauzione deve essere valutato solo il beneficio/rischio individuale”*.

Quest'ultima affermazione viene in effetti vanificata da un altro principio implicito: **è la Guida stessa e non il medico a decidere quando occorra una precauzione.** In pratica, la precauzione è stabilita a priori e non in riferimento al singolo caso. Nel momento in cui la Guida smette di essere uno strumento teorico di consultazione e diviene una regola legale imposta, la ricaduta pratica è che si suppone che il medico non sia in grado di giudicare autonomamente una condizione precauzionale nel singolo individuo, ovvero che ciò sia irrilevante. Il medico continua ad essere semplice esecutore di una volontà politica.

Un terzo implicito è che le **indicazioni del documento siano la migliore espressione delle evidenze scientifiche disponibili.** Questa affermazione, tuttavia e correttamente, non viene mai francamente esplicitata, il che conferma che la redazione del documento si basi effettivamente su una “battuta di pesca”, sia cioè il frutto di una ricerca e selezione arbitraria nella letteratura degli articoli a favore di una tesi prestabilita.

³“Guida alle controindicazioni alle vaccinazioni”, allegato al parere del Consiglio Superiore di Sanità del 23.3.2018 (209 pagine). Istituto Superiore di Sanità, “Guida alle controindicazioni alle vaccinazioni (aggiornamento 2018)”, aprile 2019 (233 pagine). Entrambi i volumi reperibili in web, il secondo differisce per layout ed alcune modifiche ed, in mancanza di ulteriori precisazioni, dovrebbe essere considerato l'attuale testo di riferimento. La presenza di due versioni quasi-uguali non facilita la consultazione dei contenuti.

Molte delle affermazioni cogenti prodotte, in realtà, non riportano nemmeno un riscontro bibliografico. La bibliografia esibita non è soltanto di tipo scientifico ma anche normativo/interpretativo, ed essa NON riguarda argomenti cruciali quali: studi sugli effetti a distanza, confronto tra popolazioni vaccinati/non vaccinati, esame di sottogruppi di pazienti vulnerabili, studio dettagliato dei singoli casi, effetto del carico vaccinale individuale, sicurezza dei vaccini, ecc.; inoltre, riguardo gli argomenti considerati in bibliografia, la “pesca” non riguarda mai studi dissenzienti o critici in riferimento a quelli scelti come validi.

Val forse la pena notare che questo modo di operare dell’Istituto Superiore di Sanità è in linea con il suo compito istituzionale, come correttamente riportato nel sito ufficiale di questa Istituzione⁴. Pertanto, anche in questo caso, si tratta di una intenzione politica e non di tipo scientifico.

Il medico deve ovviamente attenersi alle disposizioni di legge, ma deve inoltre assumersi anche una responsabilità deontologica e clinica nei confronti del singolo paziente?

In caso egli volesse assumersi la sua responsabilità personale in un singolo caso, il medico può esprimere un suo parere clinico e farlo pervenire al medico vaccinatore o, meglio, al medico di medicina generale od al pediatra, unici sanitari a cui è concesso di certificare un differimento od esonero vaccinale. E questi medici dovranno puntigliosamente studiare il testo in oggetto ed identificare la coerenza normativa del parere del curante per poter redigere eventualmente tale certificazione. In caso di minori, è bene che la eventuale certificazione di differimento/esonero non contenga alcun dato sensibile riguardo le motivazioni cliniche, in modo da poter essere recepito senza problemi dalle strutture didattiche frequentate dal soggetto.

Inutile dire che non è questa la prassi comune e che essa risulta apertamente scoraggiata, come ognuno di noi ben sa.

Sarebbe tuttavia, ritengo, un significativo atto di dignità che i medici si assumano la responsabilità che a loro spetta nei confronti dei loro pazienti. E si spera che gli Ordini dei Medici sappiano garantire l’autonomia decisionale di un proprio iscritto responsabile che non violi alcuna norma di legge e che agisca ad esclusivo beneficio del paziente.

Dilemma

Le affermazioni basate su osservazioni personali vanno integrate con le osservazioni definite ‘scientifiche’, cioè con i lavori clinici pubblicati in letteratura internazionale. Quando le osservazioni apprese direttamente dalla propria esperienza sono in discordanza con quelle ottenute dalla letteratura scientifica si apre un dilemma operativo che è uno dei più gravi ed importanti oggi in medicina, che andrebbe discusso e approfondito molto più che il tema delle vaccinazioni, perché riguarderebbe non

⁴ È scritto nella definizione della Mission (<https://www.iss.it/missione2>): “le nostre strutture orientano le politiche sanitarie sulla base di evidenze scientifiche”. Non si tratta pertanto di una Istituzione con finalità prioritariamente scientifiche, ma di un organo a fini politici che fornisce le giustificazioni “scientifiche” al Governo.

una parte ma la globalità dell'azione del medico. Utilizzando tali informazioni e non dando per scontato solo i risultati degli studi scientifici possiamo migliorare la posologia. Le indicazioni derivanti dagli studi e talora indurre al ritiro o riconsiderazione clinica dei farmaci sul mercato (vedi LABA o celecoxib). Non sono così esperta in questo campo per dilungarmi, tuttavia non posso non ricordare che la metà di tutti i farmaci immessi in commercio, dopo la pubblicazione di numerosi lavori scientifici che ne comprovano l'efficacia e la sicurezza, vengono ritirati nei primi sette anni a causa di importanti effetti collaterali, anche fatali e che numerose sono le condanne alle aziende farmaceutiche per aver manipolato tali lavori. L'esperienza mia e del gruppo di colleghi che ha partecipato alla stesura di questa comunicazione collegiale, osservazioni multiple di numerosi bambini, e ripetute negli anni ci hanno messi in allerta. Anche se tali osservazioni andrebbero approfondite e confermate in modo più rigoroso, non abbiamo potuto trascurarle. Nel 2015 con una lettera aperta al Presidente dell'Istituto Superiore di Sanità avevamo posto un interrogativo e aperto un dibattito che aveva lo scopo di mettere la sicurezza del proprio agire e della salute dei propri pazienti davanti a tutto. La risposta ai 178 medici che l'avevano firmata è stata esclusivamente di tipo punitivo e a distanza di 5 anni molti di noi sono chiamati a giustificare le motivazioni per cui avessero osato sottoscrivere tale lettera.

Alcuni elementi presentati in seguito indicano che questa realtà osservata nella pratica clinica, **possiede un fondamento su pubblicazioni scientifiche di buon livello** ed assolutamente indipendenti dalle aziende farmaceutiche.

Sappiamo quanto sia difficile reperire, leggere e commentare opportunamente lavori ben condotti destinati a far decidere un comportamento sanitario, delicato e contraddittorio come è quello delle vaccinazioni. La prudenza nelle posizioni mediche è d'obbligo, sia contro le vaccinazioni, ma anche pro.

Marketing aziendale

La posizione di un nome di riferimento Marcia Angell, una direttrice del New England Journal of Medicine, che ha scritto nel 2010: *“Molto semplicemente, non si può più prestar fede alle conclusioni della maggioranza degli studi clinici che vengono pubblicati, né dar credito alle indicazioni che vengono da medici molto conosciuti o da linee guida autorevoli. Non è per nulla piacevole arrivare ad una tale conclusione, a cui sono arrivata con gradualità e con molte resistenze durante i miei vent'anni di lavoro in questa rivista scientifica”* [2]. In generale se un lavoro clinico è finanziato da un'azienda farmaceutica, è sempre possibile o probabile che sia poco affidabile, e lo stesso se gli autori ricevono finanziamenti da una azienda farmaceutica.

Molti lavori clinici sono inficiati dalla presenza nella progettazione, realizzazione e spesso la scrittura, in modi diretti o indiretti, delle aziende farmaceutiche sponsor dello studio. Purtroppo le regolamentazioni oggi vigenti negli studi clinici prevedono tale presenza in modo massiccio sia nella raccolta dei dati finali sperimentali che nella stesura dei lavori stessi, in più rendendo difficile o impossibile la verifica dei dati, come scrisse nel 2005 l'epidemiologo Jan Vandembroucke su BMJ, dove afferma che negli studi clinici

“.. cercare di verificare se vi siano errori e debolezze metodologiche .. è un processo che non è più possibile per i farmaci, perché il monopolio delle aziende nella gestione di questi studi porta alla realizzazione di ricerche orientate in un'unica direzione, i cui risultati non possono essere messi in discussione da ricerche condotte altrove”, e ancora “Se viene a mancare la possibilità di un dibattito aperto, parlare di scienza diventa impossibile ... Tutti i dati che vengono inviati alle agenzie del farmaco dovrebbero essere accessibili a tutti, perché essi sono diversi da quelli che troviamo negli articoli pubblicati”. In pratica Vanderbroucke ha spiegato perché gli studi clinici controllati finanziati dalle aziende farmaceutiche non sono vere ricerche, ma possono essere considerati operazioni di marketing [1].

La trasparenza completa tuttavia non esiste neppure in tutti gli studi finanziati dal NIH (National Institute of Health) americano, come racconta Lenzer nel 2006 a proposito dell'impossibilità dei ricercatori di avere accesso ai dati degli studi clinici randomizzati [3] e come scrive lo stesso Lenzer sul BMJ a proposito della 'battuta di pesca' (ricerca a tutti i costi di dati positivi, manipolando a posteriori i criteri di selezione o altri presupposti) nello studio NIH del 1990 sul *New England Journal of Medicine* sull'efficacia di alte dosi di corticosteroidi in 487 pazienti con una lesione del midollo spinale [4-5]. 14 anni dopo, la terapia corticosteroidica nei traumi cerebrali è stata poi smontata dallo studio CRASH su pazienti con lesioni cerebrali da cui emergeva che questi farmaci provocavano seri danni [6]. La “battuta di pesca” ha sicuramente avuto delle conseguenze dannose, anche se non sappiamo quante. Quindi in generale se un lavoro clinico è finanziato da un'azienda farmaceutica, è sempre possibile o probabile che sia poco affidabile, e lo stesso se gli autori ricevono finanziamenti da una azienda farmaceutica.

Ricerca immunologica

Le conoscenze scientifiche sui vaccini sono aumentate negli ultimi 20 anni, mentre la formulazione dei vaccini e soprattutto degli adiuvanti si è approvata senza studi clinici prima di conoscere esattamente il funzionamento del sistema immune. e la pericolosità degli adiuvanti utilizzati nella immunomodulazione. Per gli adiuvanti minerali è mancata una verifica accurata di sicurezza su animali. Si sono utilizzati lavori tossicologici con difetti di progettazione, basati su ipotesi di azione adiuvante poi decadute e abbandonate (l'ipotesi *depot* o di aumento di esposizione dell'antigene) o su lavori in vitro poi smentiti.

I meccanismi immunitari che sostengono sia la **immunogenicità** (la capacità di riprodurre una opportuna difesa immunitaria) che la **reattogenicità** (la capacità di stimolare la reazione infiammatoria, potenzialmente pericolosa) non erano ancora conosciuti prima di 30 anni fa e sono ancora in certa parte sconosciuti. Ciò determinò che molti lavori scientifici non fossero progettati con accuratezza per mancanza di conoscenze di base, ora maggiormente disponibili.

Va precisato che l'evoluzione dei vaccini ha progredito dagli iniziali vaccini vivi o attenuati ai **moderni vaccini antigenici**. Ciò ha potuto permettere una diminuzione della reattogenicità dei vaccini vitali, considerata potenzialmente pericolosa se la politica sanitaria prevedeva di inserire vaccini sempre più numerosi, con conseguenze iatrogene probabilmente crescenti. Ha portato ad una **diminuzione di immunogenicità indesiderata**. L'utilizzo di antigeni proteici (piccole molecole a confronto con il microrganismo intero) non si è dimostrato utile nello sviluppo di una risposta anticorpale sufficiente allo scopo di proteggere gli organismi umani dalle infezioni corrispondenti.

Il sistema immune ha bisogno di un danno cellulare presente almeno localmente per attivare una risposta efficace, danno che gli antigeni non possono in alcun modo determinare.

Per superare questa difficoltà è stato necessario l'inserimento di sostanze “**adiuvanti**” in grado di aumentare la risposta anticorpale protettiva, ma essi aumentano anche la reattogenicità, quindi possono essere responsabili di effetti avversi noti. Gli adiuvanti sono in larga parte costituiti dai sali di alluminio (idrossido di alluminio, fosfato di alluminio, solfato di alluminio), oli minerali, squalene, saponine e pochi altri. Il 90% delle dosi vaccinali somministrate in Italia nel primo anno di vita contengono vaccini basati sull'adiuvante alluminio. URGE una approfondita valutazione dei meccanismi di attivazione immune permessi dagli adiuvanti più comuni, delle loro modalità di eliminazione e di neutralizzazione dell'infiammazione da loro determinata, del dosaggio previsto, della modalità di somministrazione e del possibile accumulo in organi e tessuti del vaccinato.

“Non nocere”

Il principio di “non nocere” di antica memoria, trova purtroppo motivo di seria preoccupazione dopo aver studiato i potenziali effetti dalla somministrazione di adiuvanti pro-infiammatori in organismi adulti, ma ancor più in organismi giovani e immaturi, dove la presenza di metalli pesanti (alluminio) si accompagna ad una ridotta capacità di escrezione renale, una barriera ematoencefalica ancora immatura e ad un rischio, purtroppo non trascurabile eticamente e probabilisticamente, di essere accumulato in settori organici delicati, tra cui il cervello, i muscoli ed il fegato. Solo recentemente si sono potuti comprendere i meccanismi precisi dell'azione adiuvante dei sali di alluminio, l'attivazione immunitaria che producono, il loro destino nell'organismo le susseguenti conseguenze cambiano le conoscenze radicalmente

La vecchia credenza, tutt'ora in voga tra gli esperti di vaccini sul territorio, che la potenziale tossicità tissutale vada confrontata con il carico orale che normalmente un neonato, un adolescente ed un adulto accumula durante la sua vita è obsoleta.

Modalità di somministrazione e l'endocitosi cellulare

Le modalità di somministrazione e l'endocitosi cellulare dell'alluminio dimostrate dai ricercatori mi impediscono di classificare l'alluminio come un adiuvante innocuo e senza rischio, per essere stato

inserito senza una opportuna sperimentazione su animali, ma solamente sulla base di dati epidemiologici a posteriori che, a causa della **sorveglianza attiva** ASSENTE non possono fornire dati attendibili

Le manifestazioni di danno da vaccino, sporadiche ed aneddotiche quanto si voglia, se riferite all'intera popolazione vaccinata, ma gravi e presenti tra la popolazione. osservate da qualsiasi medico attento non "sembrano" meno frequenti delle rare ma presenti complicazioni gravi delle infezioni da cui ci si vuole difendere. Anzi nell'esperienza professionale le prime appaiono perfino più frequenti delle seconde, motivo per cui l'etica e la deontologia medica mi hanno spinto ad approfondire scientificamente l'argomento..

Nel contempo i dati statistici pubblicati dalle aziende farmaceutiche sono poco attendibili, perché provengono dalle aziende farmaceutiche, cioè da chi vende tali farmaci.

Le sorveglianze di reazioni avverse da vaccino non sono quasi mai attive e quelle passive non vengono sempre considerate dal/i responsabile/i delle notifiche come dovute alla vaccinazione, ne deriva così una sottostima nella valutazione di rischio. Per esempio il Rapporto dell'Aifa OSMED-2015 [7], evidenzia alla sezione 8 (MONITORAGGIO DELLE REAZIONI AVVERSE AI FARMACI) come nel 2015 le reazioni avverse da vaccini siano state 7892, in diminuzione rispetto all'anno prima: *"Per quanto riguarda i vaccini la riduzione è più estesa (14 regioni su 21 Regioni/Province Autonome hanno una diminuzione del numero di segnalazioni da vaccini), situazione compensata dall'incremento in Veneto, legata ad un progetto di **sorveglianza attiva** sul vaccino MPRV (morbillo, parotite, rosolia e varicella). Nel 2015 il 70% delle segnalazioni relative ai vaccini proviene dalla Regione Veneto."* Se calcoliamo il valore del 70% del totale, in Veneto ci sono state 5524 reazioni avverse, ma questo è spiegato per la presenza di una sorveglianza attiva, quindi dati più attendibili, da parte delle istituzioni su 4 vaccini. Poiché tali reazioni sono state registrate nell'80% sulla popolazione entro i 2 anni di vita, significa che su 6.313 reazioni avverse in Italia in questa età il 70%, 4420, sono avvenute in Veneto (popolazione nel 2015 di circa 5 milioni di abitanti, cioè 884 per milione) e 1893 nel resto d'Italia (55 milioni di abitanti, cioè 34 per milione).

Il dato è preoccupante, in quanto ci si aspetterebbe che il dato reale delle reazioni avverse da vaccini in questa età sia molto superiore ai 105 per milione descritti dal Rapporto Aifa, e se applicassimo lo stesso valore del Veneto sulla popolazione italiana **otterremmo circa 50.000 reazioni avverse da vaccino in Italia nei bambini sotto i 2 anni di vita nel 2015**, un numero 8 volte maggiore, visto che la copertura vaccinale era simile e non esistono motivi per pensare che i bambini Veneti abbiano un comportamento ai vaccini differente dagli altri italiani. E ci preoccupa ancora di più che tale sorveglianza attiva abbia riguardato solo i 4 vaccini citati nel rapporto Aifa (MPRV) poiché forse il numero delle reazioni avverse da vaccino potrebbe a logica crescere di parecchio se anche gli altri 7 vaccini del primo anno di vita fossero sottoposti a sorveglianza attiva (70.000? 80.000? o ancora di più?). Visto che il Rapporto Aifa afferma che **le reazioni gravi da farmaci e vaccini** sono in genere risultate negli anni circa un terzo del totale, di cui il 53% con ospedalizzazione, un 38% con un protrarsi di una patologia rilevante, il 5% con pericolo di vita, un 1% con una patologia permanente e un 2% di decessi, potremmo facilmente calcolare che in ciascuna di queste voci si parla di migliaia di bambini ospedalizzati o con pericolo di vita e troppi eventi fatali. Per quanto poco corrispondenti possano essere considerate tali cifre, la probabile presenza nei bambini vaccinati di migliaia di ospedalizzazioni e di eventi avversi da molto gravi fino a fatali, non calcolate dalla sorveglianza passiva, ci deve mettere in guardia.

Infine si segnala una certa perplessità sulla decantata innocuità degli adiuvanti dei vaccini, il cui meccanismo di azione è creare una infiammazione e/o una necrosi cellulare allo scopo di attivare la risposta immune innata, senza la quale la risposta specifica anticorpale non potrebbe avvenire. Le difese non vengono attivate dagli antigeni senza che ci sia una perdita reale di popolazione cellulare o senza che venga prodotto un danno tessutale. **Gli antigeni non sono in grado di attuare tale allarme, per cui è necessario riprodurlo con un adiuvante pro-infiammatorio o necrotizzante.**

Descrizione del meccanismo adiuvante nella immunizzazione

Adiuvanti: ABA (aluminum-based adjuvant), silice, acido urico **Alluminio**

Al sito della SITI, Società Italiana di Igiene, vengono elencati i vaccini contenenti alluminio, cioè difterite (D), tetano (T), pertosse (P), emofilo dell'influenza tipo B (Hib), epatite A (HAV), epatite B (HBV), pneumococco (PCV), meningococco (MCV) e papilloma virus (HPV). La quantità di alluminio consentita in un vaccino è di 0,85 mg (milligrammi) o 850 mcg (microgrammi), e tale dose è stata ritenuta sicura anche per i bambini nel 1975 dalla FDA, cioè **molti anni prima di conoscere non solo la sua azione immunostimolante ma anche i dati reali tossicologici che descrivono la sua pericolosità e il suo destino nell'organismo.**

In un classico esavalente ci sono 0,82 mg (820 mcg) di alluminio, 0,25 mg nel vaccino anti-meningococco, 0,125 mg nel vaccino anti-pneumococco, quindi una classica vaccinazione inietta intramuscolo circa 1,2 mg di alluminio, ma le quantità finali possono variare a seconda della formulazione usata, che è molto differenziata. Poiché viene ripetuto 3 volte nel primo anno di vita si tratta di circa 3,5 mg di alluminio, o 3500 mcg, che rimangono nel tessuto con poca possibilità di venire solubilizzati né entrare facilmente nel circolo ematico per essere eliminati, a differenza dell'alluminio ingerito con l'alimentazione.

In genere si tratta di alluminio idrossido (Alhydrogel, a carica di superficie positiva) o di alluminio fosfato (Adju-Phos, a carica di superficie negativa) capaci il primo di adsorbire antigeni proteici a carica negativa e il secondo di adsorbire antigeni proteici a carica positiva. (Ghimire, 2015). Uno studio sulla distribuzione dell'alluminio dopo iniezione intramuscolo fu fatto nel 1997 da *Flarend*, sebbene esso fu poi considerato come non accurato risultò che la dissoluzione del sale fosfato era più veloce del sale idrossido, probabilmente per la sua natura più amorfa.

Più recentemente *Huang* nel 2014 ha studiato precisamente la dissoluzione dei sali di alluminio dopo l'iniezione. Le deboli forze elettrostatiche adsorbenti l'antigene all'alluminio venivano facilmente superate dopo l'iniezione dalla presenza di un complesso milieu tessutale e l'antigene era facilmente disciolto nel fluido interstiziale del muscolo, con formazione di diverse specie: antigene libero, particolati di alluminio senza antigene, particolati di alluminio con l'antigene, e specie libere di alluminio come Al^{3+} . Tuttavia non era ancora chiaro come potesse avvenire l'uptake cellulare di alluminio ed il suo passaggio nel circolo linfatico o sanguigno.

Successivamente l'uso di un marcatore molecolare selettivo per l'alluminio, lumogallion, ha dimostrato inequivocabilmente la presenza di alluminio dentro i monociti T-helper 1 (THP-1) in coltura in vitro, potendo documentare tutte le vie di internalizzazione delle particelle di alluminio attraverso la membrana cellulare fino al compartimento lisosomiale (*Mold* 2014). La fagocitosi che governa l'internalizzazione dei particolati di alluminio porta alla maturazione degli autofagosomi in autolisosomi dove l'ambiente a pH acido tra 4.0 e 4.5 determina la liberazione di Al³⁺ nel citosol cellulare (*Exley and Mold*, 2015). Ciò determina un danno cellulare con rilascio di segnali di pericolo tipo DAMPs (es. enzima catepsina B) che scatenano un'inflammatione localizzata al sito di iniezione. (*Hornung* 2008).

L'attuale comprensione del meccanismo adiuvante di alluminio si è focalizzata su:

1. capacità adsorbente l'antigene o ritenzione dell'antigene (**ipotesi “depot formation”**),
2. sull'attivazione del complesso multiproteico dell'**inflammasoma** e
3. sul rilascio di citochine infiammatorie polarizzanti la **risposta Th2**. (*Ghimire*, 2015; *Eisenbarth*, 2008).

Ipotesi Depot

Per quanto riguarda l'ipotesi “depot” si pensava che la lenta eliminazione di ‘antigeni precipitati da alluminio’ durante un lungo periodo di tempo (2-3 settimane dall'iniezione) nel sito di iniezione ed il lento rilascio di Ag in vivo permettesse un'alta concentrazione di antigene sufficiente all'attivazione delle **cellule presentanti l'Ag (APC)**, in quanto l'Ag solubile non era in grado di attivare da solo le APCs. In seguito si è visto che la produzione di anticorpi non dipendeva dalla forza di adsorbimento dell'antigene all'adiuvante, eccetto che per gli antigeni tossina tetanica e difterica. *Gupta RK et al.* nel 1996 dimostrarono che gli antigeni di tossina tetanica si staccano velocemente dall'alluminio dopo l'iniezione e si diffondono lontano dal sito di iniezione. *Noe et al* nel 2010 al contrario dimostrarono una correlazione inversa tra ritenzione di antigene caseina e titolo anticorpale. *Hutchison* nel 2012 ha dimostrato che l'escissione del sito di iniezione solo due ore dopo l'iniezione, un periodo in cui gli antigeni sono scomparsi dal sito di iniezione non altera gli effetti adiuvanti dell'alluminio. Attualmente in seguito a vari studi l'ipotesi depot e della ritenzione dell'antigene da parte dell'adiuvante non è più considerata attendibile (*Holt* 1950; *Hutchison* 2011; *Ghimire* TR, 2015) e oggi si pensa che l'effetto adiuvante dell'alluminio risulta da **una veloce stimolazione di eventi cellulari** piuttosto che da un semplice effetto depot. (*Huang F-J et al.* 2016).

Mold nel 2016 ha dimostrato inoltre che in una coltura di cellule a concentrazione salina fisiologica, anche Alhydrogel (idrossido, carica positiva nel vaccino) assume una carica esterna negativa con la formazione di una corona proteica attorno ai particolati, giustificante la carica negativa. La rapida dissoluzione dell'antigene dall'alluminio in coltura cellulare dopo una interazione

competitiva con le proteine interstiziali può spiegare le rilevate discrepanze nelle ricerche sull'effetto "depot", via una graduale e sostenuta dissociazione dell'antigene dall'adiuvante (Heimlich 1999),

Fagocitosi degli aggregati di alluminio

Nel lavoro di *Mold* 2016 sia Alhydrogel che Adju-Phos sotto forma di aggregati sono stati fagocitati in buona parte entro 24 ore dall'iniezione di adiuvanti di alluminio, giusto il tempo necessario al reclutamento di **monociti** al sito di iniezione (33) e successivamente di neutrofili. Questi esperimenti indicano che Alhydrogel viene fagocitato soprattutto dai monociti, mentre Adju-Phos viene fagocitato probabilmente dai **neutrofili** in arrivo, per i quali tuttavia la fagocitosi può solo essere ipotizzata. Un'altra parte della fagocitosi dei particolati di alluminio verrà completata dai **macrofagi** nei 7 giorni successivi all'iniezione. Per quanto riguarda l'infiltrazione cellulare al sito di iniezione le prime ad attivarsi sono le **mast-cellule** e da 6 a 72 ore i neutrofili. Questi ultimi una volta giunti al sito di iniezione producono la proteina infiammatoria MIP-2 e la chemochina CXCL2 e CXCL1 (Kool *et al.* 2008^a). In certi casi la presenza dell'infiltrato neutrofilo ritarda la presentazione dell'Ag alle cellule immunocompetenti e diminuisce la risposta anticorpale. In seguito, e con un picco a 7 giorni, si evolve il traffico di **macrofagi** al sito di iniezione, la cui presenza anche non sembra essenziale alla presentazione dell'antigene. Il richiamo di macrofagi avviene soprattutto per la chemochine CCL2 e CCL4, e diventano una fonte di secrezione di IL-1beta, IL-1 receptor antagonist (Ra), IL-6 ed eotaxina (CCL11). Entro 24 ore dall'iniezione inizia anche il reclutamento di **eosinofili** che costituiscono il 25% dell'infiltrato cellulare a 6 giorni, ciò avviene grazie alle secrezioni di istamina dalle mastcellule, un fattore ignoto dai macrofagi, chemochina CCL11 (eotaxina) e CCL24. Essi producono IL-4 pro-infiammatoria. Il numero di mast-cellule diminuisce dopo morte cellulare e secrezione dei loro granuli, perchè le mast-cellule sono la fonte primaria di IL-5, IL-16, granulocyte-colonystimulatingfactor (G-CSF), CXCL1, e MIP-2. Le mast-cellule e i macrofagi, pur essendo fonte di citochine proinfiammatorie non appaiono fondamentali alla risposta immune anticorpale specifica.

Quindi a seguito dell'iniezione si ha una attivazione delle **mast-cellule** con richiamo di **neutrofili** e contemporaneamente con diversa lentezza di **eosinofili** e di **macrofagi**. Nessuna di queste cellule né le loro secrezioni sembra necessario allo sviluppo della risposta anticorpale, ma sembra più destinato alla produzione dell'infiammazione.

Monociti

Molto diverso è il discorso per i monociti, che vengono reclutati attivamente da 1 a 7 giorni postimmunizzazione da diversi segnali rilasciati dai neutrofili e che possono differenziare in **cellule dendritiche (DCs)**, che sono le principali cellule che presentano l'Ag, nel viaggio verso i linfonodi di drenaggio. Al contrario delle altre cellule infiammatorie dette sopra la deplezione di DCs quasi completamente aboliva la risposta T-cellulare e la produzione di anticorpi, indicando che esse sono critiche nel determinare la aumentata risposta immune mediata da alluminio *in vivo* (Kool *et al.* 2008^a). In ogni caso è stato dimostrato che il destino di una gran parte dell'alluminio è di essere internalizzato

con o senza Ag legato all'interno di macrofagi, cellule giganti multinucleate, monociti e probabilmente DCs indicando che queste APCs si riempiono di alluminio in vivo. (*Morefield 2008, Lu and Hogenesch 2013, Mold 2014*). A proposito della presentazione dell'antigene è stato riportato che l'alluminio ha una scarsa capacità come adiuvante T-citotossico e attiva poco MHC-I.

Inoltre dalle cellule dove entrambi gli adiuvanti erano presenti, ma non da quelle con solo Alhydrogel, si osservava la perdita di integrità della membrana plasmatica e la presenza di materiale genetico nel mezzo extracellulare, indicante citotossicità anche a concentrazioni basse da 2.5 mcg/mL. **Il rilascio di DNA extracellulare, un noto DAMP, dalle cellule morenti** contribuiva all'aumentata adiuvantività dei sali di alluminio, attraverso l'attivazione dell'inflammasoma Nalp3, un complesso macchinario multi-proteico che porta, dopo attivazione, alla produzione di IL-1beta. La microscopia elettronica di trasmissione ha evidenziato che **barrette** di Alhydrogel semi-cristallino della lunghezza di circa 50 nm venivano prontamente internalizzate nelle vescicole intracellulari ed erano costituite da particelle primarie parzialmente ordinate di **aggetti** di alluminio lunghi 10 nm, mentre le strutture-tipo piastra di Adju-Phos erano più piccole, per la sua più facile solubilità in compartimenti acidi intracellulari. Ciò in accordo al lavoro di *Flarend, 1997*. Considerati insieme, i risultati di *Mold 2016* indicano che il rilascio di DNA e la citotossicità di Adju-Phos può essere ulteriormente influenzata dal rilascio di Al³⁺ (aq) al sito di iniezione.

In conclusione questi risultati dimostrano che per la sua minima citotossicità e l'alto carico citoplasmatico Alhydrogel, il più comune adiuvante a base di alluminio approvato clinicamente per i vaccini, è primariamente predisposto a migrare distante dal sito di iniezione attraverso la linea cellulare dei fagociti migratori. Si sa che i monociti sono in grado di differenziare o in macrofagi o in cellule dendritiche (DC), entrambi collegati alla presenza di DC MHCII-positive al sito di iniezione, sette giorni dopo la vaccinazione (*Lu & HogenEsch2013; Akinc & Battaglia, 2013*). In questo modo le cellule presentanti l'antigene (APC) includendo i monociti contenenti l'antigene internalizzato possono arrivare ai **linfonodi** locali attraverso il drenaggio delle venule endoteliali (HEVs).

Linfonodi

Poiché le cellule dendritiche derivate dal midollo osseo non sono attualmente considerate capaci di fagocitare gli adiuvanti alluminio (40),Viene considerata **migrazione di monociti reclutati localmente carichi di alluminio e antigene a siti distanti dal sito di iniezione**. La successiva attivazione dell'inflammasoma e l'aumentata espressione di siti di antigene-presentato da MHCII alla superficie delle DC attivate, inizia il reclutamento aumentato di CD4+ T cells native. Infine la stimolazione di cellule T attraverso la presentazione dell'antigene a cellule B residenti scatena la formazione di plasmacellule e la produzione di anticorpi appartenenti alle risposte immuni umorali Th2, che combattono efficacemente l'antigene bersaglio (10, 36). I risultati di [*Mold 2016*] illustrano come i particolati di alluminio possono depositarsi a siti distanti dall'iniezione attraverso il drenaggio venoso, sia ai linfonodi o ad organi distanti (*Eidi, 2015; House, 2012*). Infatti *Khan et al. 2013* ha dimostrato che **dopo la migrazione ai linfonodi alcune DCs cariche di alluminio migrano al circolo sanguigno attraverso il dotto toracico, potendo arrivare così ad organi distanti**. Il picco di migrazione ai linfonodi avviene a 4 giorni, mentre il picco di migrazione alla milza avviene a 21 giorni nel topo.

Per quanto riguarda la risposta immunitaria le DC attivate da alluminio acquisiscono la produzione di segnali infiammatori come IL-1beta, TNF-alfa, IL-6, mentre altre citochine pro-infiammatorie vengono prodotte da mast-cellule, macrofagi, eosinofili e monociti. In vitro IL-1beta e IL-18 prodotte dalle DC **differenziano le cellule T naive CD4+ in cellule Th2**, (Sokolovska 2007) mentre IL-4 e IL-13 sopprimono la risposta Th1 (Brewer 1996, e 1999). L'induzione e l'aumento della risposta Th2 è stato convalidato anche in vivo (Luther 2007, Serre 2009). Il complesso Ag-Alluminio promuove **le cellule memoria T CD4+ che dopo espansione migrano dai linfonodi regionali a linfonodi distanti non esposti all'Ag**, dove esse si localizzano ai follicoli di cellule B e producono IL-4 per la risposta Th2. Le molecole prrebbe stimolare secondariamente la risposta Th2 sono, IL-4, IL-1, IL-25, IL-6, IL-10, IL-13, GATA-3 e le chemochine CXCR5. Queste molecole attivano le cellule B produttrici Ab (risposta Th2) nei centri germinali dei linfonodi attraverso l'infiammazione.

Inflammation e necrosi

L'uso di qualsiasi adiuvante diffuso in pratica vaccinale è associato con un certo grado di infiammazione al sito di iniezione, il che è considerato essenziale per la funzione adiuvante (Qin et al. 2009). Ciò è coerente con la '**Danger Theory**' dell'attivazione immune di Polly Matzinger nel 1994, in cui la risposta immune non inizia con il riconoscimento di un microrganismo esogeno, ma piuttosto con la capacità del patogeno o altri agenti, come gli adiuvanti, di **causare un danno tessutale**. Quest'ultimo rilascia segnali di pericolo in grado di guidare l'infiammazione verso la risposta immune adattativa. Per esempio la presenza di un granuloma, riportata dal 1930 al sito di iniezione (Glenny 1931), accade da pochi giorni a più di 12 anni al sito di iniezione e supporta l'ipotesi che l'alluminio adiuvante conduce ad un **effetto infiammatorio** a breve termine in un'ambiente normale e a lungo termine in un ambiente patologico al sito di iniezione (Gherardi 2001; Kool 2008^a). Aluminium Hydroxide (AH) ha dimostrato di attivare le DC e i monociti attraverso **l'inflammasoma NLRP3** (o NALP3), il quale produce caspasi-1 attivata per **la produzione finale di IL-1beta**, la molecola chiave (Franchi and Nunez 2008). Alluminio adiuvante induce inoltre cristalli di acido urico o monosodio urato (MSU) come segnali di pericolo, inoltre HSP70, DNA, molecole secondarie al danno primario provocato e generanti direttamente l'infiammazione (Kool 2008^a; Marichal 2011, McKee 2013). Un'altra linea di esperimenti indica che alluminio attiva la risposta anticorpale IgE attraverso un recettore di membrana che induce PGE2, attivante la risposta Th2.

L'attivazione di IL-1beta e IL-18 dipende dall'attivazione dell'inflammasoma NALP3. Come già detto ciò fa seguito alla fagocitosi dell'alluminio nei lisosomi, la cui rottura permette all'alluminio di attivare il NALP3. La rottura dei lisosomi inoltre libera anche cathepsina B, un enzima che causa morte cellulare mediata da NALP3 (piroptosi) e MSU urato monosodico, una molecola di segnale che attiva vari recettori pro-infiammatori e lo stesso NALP3. Contemporaneamente il rilascio di DNA attiva i recettori purinergici/pannexina-1 che inducono ulteriore attivazione del NALP3 e perforazione cellulare con efflusso di potassio (Martinon 2010, Kanneganti 2007, Re 2011). Il DNA rilasciato in seguito a necrosi cellulare indotta da alluminio al sito di iniezione (McKee 2013, Cain 2013, Marichal 2011) attiva ulteriormente le DCs e aumenta la risposta Th2. Infine l'alluminio attiva il complemento attraverso il sentiero delle lectine, e attraverso la via alternativa (Ramanathan 1979, Guven 2013).

Danger Theory della risposta immune (*Polly Matzinger, 1994*)

Danno tissutale (necrosi, allarmine)	>> Infiammazione (monociti, citochine)	>>Riconoscimento dell'antigene (linfonodi, risposta Ab specifica)
---	---	--

Effetti molecolari di ABA

- a) -- > Danno/Necrosi cellulare --- > Rilascio di allarmine (DNA, ac. urico)
- b) -- > DNA, acido urico, HSP70 --- > NALP3, Attivazione Monociti/DC
- c) -- > Monociti/DC – NALP3 --- > IL-1b, IL-18, IL-33, Infiammazione
- d) -- > Infiammazione --- > Eosinofili - > IgE, IL-4 --- > Risposta Th2
- d) -- > attivazione dei recettori lectine --> complemento ----- > Infiammazione
- e) -- > Linfociti Th2 + basofili Th2 ---- > IL-4, IL-5, IL-13 + TSLP, IL-25, (attivaz. Th2, inibiz. Th1)

La necrosi cellulare sembra essere un meccanismo importante e necessario per l'attività adiuvante dell'alluminio (*Lambrecht BN 2009, Petrovsky N 2008, Gupta RK 1993, Jacobson LS 2013*) e di altri adiuvanti. Non solo l'alluminio è stato associato con necrosi, miofascite e formazione di granuloma al sito di iniezione ma la presenza nel sito di inoculazione di DNA a doppia elica e di acido urico testimonia la presenza di morte cellulare che guida la risposta T cellulare (*Lambrecht BN 2009, Kool M 2008, Marichal T 2011*). Infatti l'acido urico è solubile ad alte concentrazione dentro la cellula, ma un suo danno lo rilascia nel mezzo extracellulare dove è molto meno solubile e forma cristalli MSU. *Jacobson* nel 2013 riproduce con animali da esperimento gli eventi della necrosi cellulare locale da alluminio suggerendo che la morte cellulare mediata da adiuvanti è un potente induttore della risposta immune adattativa associata a Th2.

I suoi risultati indicano che l'alluminio induce la morte cellulare attraverso la rottura dei lisosomi ed il rilascio di idrolasi nel citosol. Nello stesso gruppo di esperimenti *Jacobson et al.* hanno studiato l'infiltrato di cellule nel sito di iniezione di diversi composti tossici, sia adiuvanti che LPS. I risultati mostrano che l'alluminio produce un infiltrato nodulare tipico degli agenti insolubili costituito da macrofagi che circondavano neutrofili ed eosinofili degenerati, infiltrato tipico della risposta Th2 (*Seubert A 2008*). Al contrario LPS reclutava primariamente monociti, nessun reclutamento di eosinofili e pochi granulociti, una configurazione tipica della risposta Th1 (*Moore A 1999*). Inoltre sia le cellule dell'infiltrato di LPS che di alluminio mostravano aumento delle molecole di membrana per interagire coi linfociti T, soprattutto MHC-II, con la più elevata attivazione per LPS. Ancora *Jacobson* ha studiato le dosi utili per iniezione all'attività adiuvante di alluminio e altri composti e ha dimostrato che l'alluminio coiniettato con ovalbumina (OVA), che da sola ha una immunizzazione scarsa, stimola fortemente le IgG1 OVA-specifiche iniziando l'effetto da 0,5 mg/iniezione all'effetto massimo a 1,75 mg/iniezione (IgG1 sono tipiche IgG della risposta Th2). Gli autori concludono che "Understanding

the mechanismsthat control adjuvant-mediatednecroticcelldeath and the accompanyinginflammatoryprocessesshouldimproveourability to design highlyefficientbutsafeadjuvants”, cioè auspicano di trovare attraverso questi studi sulla morte cellulare da adiuvanti dei composti migliori per sicurezza ed efficacia di quelli attuali, che loro descrivono essere nel 90% dei vaccini sotto forma dei sali di alluminio.

Solo pochi anni fa nel 2015 *Ghimire* scriveva che ancora non si conosceva tutto sui meccanismi della adiuvantività dell'alluminio. Tuttavia data la probabilità dell'alluminio di attivare la risposta anticorpale via la morte cellulare o l'infiammazione locale suggeriva di studiare ancora per avere vaccini più sicuri e nuovi adiuvanti futuri. Nessun ricercatore infatti è soddisfatto dell'uso di alluminio come adiuvante per la sua reattogenicità.

Attivazione della risposta Th2

Mosmann e Coffman nel 1986 distinguono due sottogruppi funzionali di cellule T helper (Th) recentemente scoperti. I linfociti T helper una volta attivati da antigene possono differenziare in **due diverse linee cellulari principali** (in seguito ne trovarono altre) produttori o INF-gamma (**Th1**), IL-2, IL-12, IL-18 o un pannello di citochine differenti tra cui IL-4, IL-5 e IL-10 (**Th2**) (Cohn et al. 1997). Le due diverse linee cellulari si differenziano anche per il tipo di immunoglobuline G prodotte, le IgG1 (circa 7g/L nell'adulto) reagiscono ad antigeni proteici e le IgG2 (circa 4 g/L) verso i glicani (Vidarsson G, 2014, Front Immunol 5:520). Le cellule Th1 sono importanti per l'induzione dell'immunità cellulo-mediata, citotossica, antitumorale e antivirale, e sono caratterizzate dalla produzione di anticorpi tipo IgG2 che si legano alla superficie delle cellule infettate o tumorali per indurre la morte cellulare specifica. L'induzione delle cellule Th1 avviene in seguito all'incontro dell'organismo con i virus o con cellule tumorali (Toellner, 1998). Le cellule Th2 sono essenziali per stimolare le difese anticorpali umorali e la stimolazione delle cellule B, inducono le immunoglobuline IgG1, che legandosi agli antigeni circolanti inducono la sequestrazione e distruzione del microrganismo circolante. Le cellule Th2 inducono inoltre la risposta allergica attivando la produzione di IgE. La differenziazione Th2 avviene in seguito al riconoscimento da parte del sistema immune di proteine apteniche esogene e, come per la differenziazione Th1, inizia spesso a livello dei linfonodi (Toellner, 1998). Le DC e in genere le APC o altre cellule immunitarie in presenza di interleuchine proinfiammatorie (IL-1) o di LPS a seguito del **danno tessutale** si attivano e migrano ai linfonodi regionali dove iniziano la produzione di IL-4 o di INF-gamma che condizionano la successiva differenziazione in Th2 o Th1 rispettivamente. La proliferazione e la differenziazione delle cellule T avviene tra i 3 e i 5 giorni dall'iniezione o da un danno tessutale. Appena dopo avviene l'interazione tra le cellule cognate T e B antigene-specifiche e la successiva amplificazione esponenziale delle cellule B produttori un anticorpo specifico. In sintesi la liberazione di molecole infiammatorie e la loro natura nel sito di iniezione di un vaccino contribuiscono alla maturazione delle DC e quindi la produzione di citochine e molecole costimolatorie delle DC mature. Poichè la differenziazione finale delle cellule T dipende dai segnali costimolatori liberati dalle DC a livello dei linfonodi, **il tipo e grado di infiammazione presenti al sito di iniezione sarà determinante per la successiva differenziazione della risposta T-cellulare** (Korsholm et al. 2009). In pratica il tipo di adiuvante usato a seconda delle

caratteristiche del danno cellulare locale che produce, selezionerà il tipo di risposta immunitaria e la sua forza contro gli antigeni coiniettati. Ecco il motivo per cui servono e sono essenziali gli adiuvanti.

L'alluminio è conosciuto da fine anni '80 essere capace di aumentare gli anticorpi Th2 (Brewer JM 2006, HogenHesch H 2002, Ulanova M 2001, McKee AS 2009), le IgG1, e le IgE contro gli antigeni co-iniettati e di stimolare i linfociti Th2 produttori IL-4 primariamente e inoltre IL-5 e IL-13. Uno dei meccanismi è la inevitabile necrosi cellulare indotta con produzione di acido urico e attivazione dell'inflammasoma (Kool 2008, De Gregorio et al. 2008) (vedi Korsholm 2009).

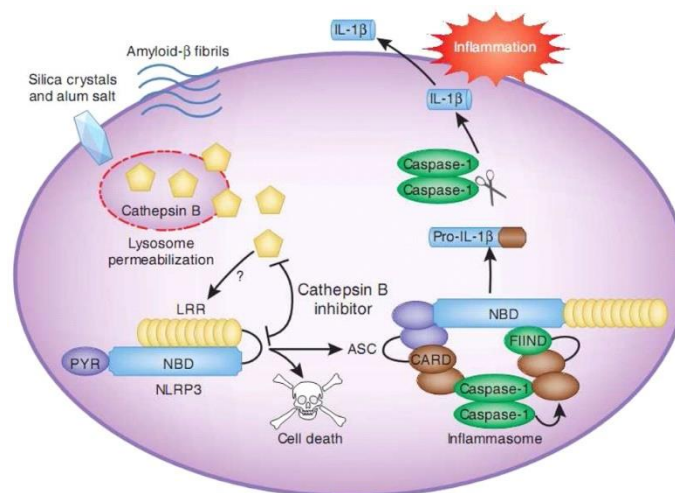


Fig.1: Attivazione dell'inflammasoma NLRP3 (NALP3) da parte dei sali di alluminio, anche acido urico può attivarlo. La sua attivazione in presenza del precursore Pro-IL-1beta produce IL-1beta pro-infiammatoria.

Huang F-J et al 2016 hanno trovato che l'alluminio è in grado di promuovere i basofili direttamente per indurre la differenziazione Th2 in vitro, ma non le DC, attraverso la produzione non di IL-4 ma di linfopoietina stromale del timo (TSLP) e di IL-25. Secondo questo lavoro i basofili dopo immunizzazione non sono presenti nel sito di iniezione ma migrano o infiltrano i linfonodi regionali del sito di iniezione e co-localizzano con le cellule T e le DCs guidando la differenziazione Th2. In presenza di IL-4 prodotta dalle DCs le altre citochine prodotte da basofili e/o eosinofili, come IL-25, TSLP e IL-33 cooperano per la differenziazione Th2 e l'inibizione Th1. Quindi l'alluminio sembra indurre la produzione di IL-4 dalle DCs e di IL-25 e TSLP dai basofili, con il risultato finale di una **attività adiuvante sull'induzione dei linfociti Th2**. In tutto ciò coopera l'attivazione dell'inflammasoma nelle APC specifiche da parte dell'alluminio direttamente (Hornung 2008) o indirettamente tramite molecole rilasciate dalle cellule dopo la fagocitosi di alluminio come acido urico (Kool 2008). L'attivazione di NALP3 porta alla produzione di IL-1b, IL-18 e IL-33 citochine pro-infiammatorie e coopera alla differenziazione Th2 (Fig.1).

La risposta Th2 una volta polarizzata in età precoce può permanere a lungo, soprattutto se l'alluminio vaccinale venisse ripetuto ad intervalli regolari in varie fasi di crescita dell'individuo. **Essa è alla base dello sviluppo di malattie infiammatorie croniche e allergiche, in quanto basata sulla produzione di citochine e anticorpi senza un bilanciamento della risposta Th1.** Tra i primi a

studiare lo sbilanciamento dell'equilibrio tra risposta Th1 e Th2 nelle malattie umane *Lucey DR, Clerici M e Shearer GM* (1996) hanno evidenziato come in un gran numero di malattie infettive (AIDS, morbillo, TBC, ecc.), nelle malattie allergiche e asma, e in molti tumori (carcinomi cutanei, linfomi e sarcoma di Kaposi) era predominante uno squilibrio di tipo Th2, mentre nelle infezioni da virus respiratorio sinciziale o dopo sua immunizzazione, nell'epatite cronica attiva B e nella sclerosi multipla era dominante una risposta Th1. Nell'infezione sifilitica invece la risoluzione della malattia era associata ad un quadro Th1 dominante, mentre la prosecuzione cronica dell'infezione con uno Th2 dominante.

Th2 e Risposta antivirale

- La predominanza del profilo cellulare Th2, e una corrispondente debolezza del profilo Th1, non è inoltre ottimale, secondo molti studi scientifici su animali, per i rischi di una debole risposta antivirale. Finke D et al nel 1995 hanno dimostrato che nel topo resistente alla encefalite da virus del morbillo è la presenza di INF-gamma e del profilo Th1 delle citochine a proteggere il topo BALB/c, mentre in quello geneticamente sensibile, il ceppo CH3, era presente un profilo citochinico Th2 e che l'assenza di IFN-gamma contribuiva alla mortalità da encefalite. Infatti l'uso di un anticorpo anti-IFN-gamma convertiva in sensibile anche il topo resistente BALB/c. Il lavoro di Finke nel modello sulla encefalite da morbillo suggerisce che cellule T con un profilo di citochine Th2 sono incapaci di ripulire il MV dal cervello. (NB: INF-g induce apoptosi difensiva). Lo stesso avviene in altre infezioni virali, dopo infezione di animali con virus influenzale il trasferimento di cellule Th1 specifiche ha protetto il topo da polmoniti letali indotte nel modello, mentre il trasferimento di cellule Th2 non produsse alcuna protezione. Inoltre si è proposto che lo switch da Th1 a Th2 delle cellule T citolitiche nell'infezione da HIV1 può contribuire alla ridotta difesa contro le infezioni virali ed i parassiti intracellulari (11). Infine la mancanza di cellule Th1 virus-specifiche e la predominante generazione di cellule Th2 che si sono viste sia dopo l'infezione naturale da morbillo che dopo la vaccinazione può contribuire alla immunosoppressione indotta da MV. [Gamma Interferon Is a Major Mediator of Antiviral Defense in Experimental Measles Virus-Induced Encephalitis DANIELA FINKE, UTE G. BRINCKMANN, VOLKER TER MEULEN, AND UWE G. LIEBE 1995] (23) (12, 44).

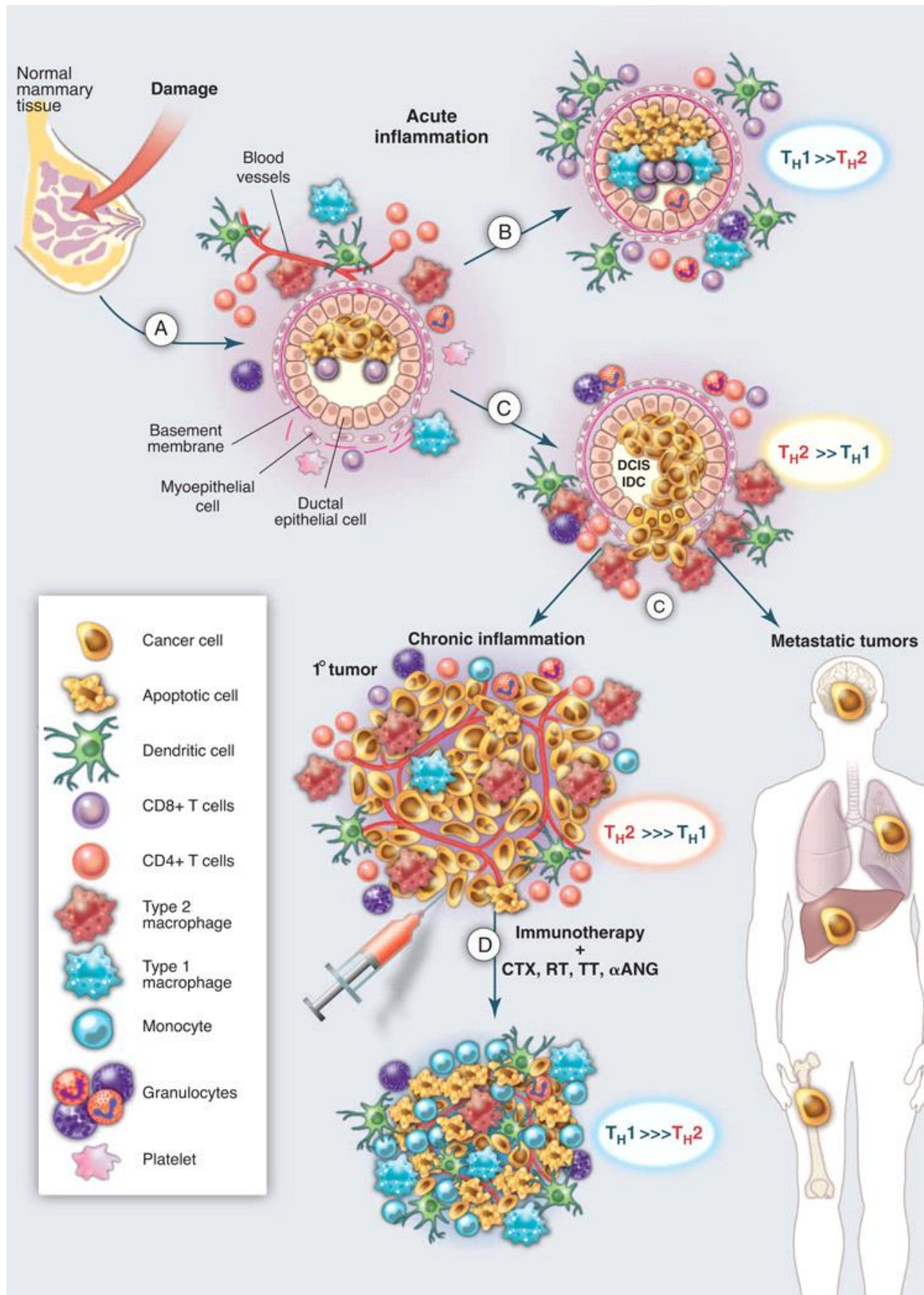
Th2 e difese antitumorali

la presenza nel profilo Th1 di IgG2 facilita l'uccisione da parte di cellule killer dipendenti da anticorpi di linee mieloidi maligne in vitro (Chen X et al 2019). Le immunoglobuline specifiche prodotte dalle cellule B nelle zone T dei linfonodi dopo l'accoppiamento tra cellule B e T cognate e la proliferazione possono essere di 4 differenti tipi: IgG1, 2, 3 e 4. (Ricordiamo brevemente che le Ig possiedono un frammento ab (antigen-binding), *Fab*, per il riconoscimento antigenico e un frammento cristallino, *Fc*, per il legame o con il **complemento** per attivazioni tipiche della risposta umorale (opsonizzazione o lisi) o con il **recettore FcR** presente su cellule deputate alla fagocitosi o all'immunità citotossica. A seguito del legame antigene-anticorpo o componente di superficie-anticorpo attraverso la regione *Fab*, la regione *Fc* è disponibile per il legame con i fagociti o cellule immuni attraverso i loro recettori Fc-gammaR (gamma è riferito al tipo di FcR specifici delle Ig gamma). I macrofagi e le cellule NK

possiedono recettori FcγR che una volta legati possono stimolare le funzioni di fagocitosi o di citotossicità dipendente da anticorpo (ADCP o ADCC rispettivamente). Esistono FcγR attivatori (CD64 o FcγRI, CD32a o FcγRIIa e CD16) e inibitori (CD32b o FcγRIIb). Le IgG2 hanno una forte affinità per un sottotipo di CD32a (H131) attivante la citotossicità ma nessuna affinità per il CD32b inibente la stessa.) Examples include IL-4 that upregulates FcγRIIb expression and IFN-γ that stimulates FcγRI expression (Boruchov et al., 2005; Dhodapkar et al., 2005; Uciechowski et al., 1998)

(DiLillo and Ravetch, 2015). These studies revealed an absolute requirement for dendritic cell FcγRIIa expression in the generation of anti-tumor T cell responses, as Fc engineered variants of anti-CD20 mAbs with enhanced affinity for FcγRIIa demonstrated augmented IgG-mediated T cell responses; an effect attributed to the increased threshold for FcγRIIb-mediated inhibition.

Molti studi hanno messo in evidenza una stretta relazione tra la presenza di una infiammazione cronica a base Th2 e la progressione facilitata di numerosi tumori (Coussens LM et al, 2013; Ruffel B et al, 2012; Aspod C, et al 2007). Il tumore cresce più velocemente quando si trova in un ambiente Th2 che esso stesso promuove, ad esempio producendo le citochine TGF-beta e IL-10 e le prostaglandine PGE2. IL-10 infatti inibisce la produzione di IFN-gamma, IL-2 e TNF-alfa e PGE2 sono immunosoppressive inibendo la produzione di IL-2 da parte delle cellule Th1, una interleuchina a proprietà immunostimolanti (Skrajnowska and Bobrowska-Korczak, 2019). Al contrario il profilo di citochine Th1 ha proprietà inibenti i tumori, come ad esempio IFN-gamma e TNF-alfa, e le cellule Th1 uccidono direttamente il tumore (attraverso il TNF-beta) (Sheu, B.C.; Lin, R.H.; Lien, H.C.; Ho, H.N.; Hsu, S.M.; Huang, S.C. Predominant Th2/Tc2 polarity of tumor-infiltrating lymphocytes in human cervical cancer. J. Immunol. 2001, 167, 2972–2978.)



Aiuvanti Th1 – La maggioranza degli aiuvanti usati, in particolare ABA, sono a polarità Th2, tuttavia esistono molti aiuvanti a polarità Th1. CPG-DNA invece è un aiuvante che sposta la risposta immune verso Th1 con produzione di INF-gamma, per attivazione di TLR (*Poetzl J* 2008, 2008 Th17 and vaccination) e lo stesso accade con l'aiuvante DDA/MPL (dimetildioctadecilammonio con monofosforil lipide A) (*Korsholm* 2009, 2009 DDA/MPL Th1 ALUM). La selezione del tipo di risposta immune dominante dipende dal tipo di infiammazione e dal tipo di recettori PRR (pattern recognition receptors) espressi sulle DC interessate dall'aiuvante utilizzato, che funziona similmente ad una molecola di patogeno o pathogen-associated molecular pattern (PAMP). In base ai recettori ed al tipo di infiammazione sviluppata si seleziona il milieu citochinico e di molecole costimolatorie che contribuiscono alla maturazione delle DC in senso Th1 o Th2 e tale maturazione specifica induce poi una specifica maturazione delle cellule T. Anche il sito di iniezione (intramuscolo, intraperitoneale o sottocutanea) può influire nel dar forma alla successiva risposta immune e risposta delle cellule T. Anche usando lo stesso composto antigenico, ad esempio ovalbumina (OVA), l'uso di ABA scatena una infiammazione e risposta immune Th2 (*Jacobson LS* 2013) mentre l'uso di aiuvanti Th1 come CPG-DNA (*Poetzl* 2008) o lattoferrina (*de la Rosa* 2008, 2009 lattoferrina adiu) porta ad una risposta specifica polarizzata Th1.

Conclusione 1: Razionale Immunologico degli aiuvanti ABA

Il discorso è molto complesso provo a riassumere le perplessità che vengono sollevate razionalmente da questi studi, in cui **l'utilizzo unidirezionale di aiuvanti Th2 a base alluminio (ABA) nei vaccini non appare congruo dal punto di vista immunologico** per almeno tre motivi:

1. stimolazione di un ambiente biochimico favorente le malattie infiammatorie croniche con produzione di PGE2,
2. la creazione di un microambiente favorente la immunosoppressione (IL-10, PGE2) e la incapacità di produrre INF-gamma, una risorsa importantissima nella risposta fisiologica antitumorale,
3. la creazione di una risposta immunitaria debole nei confronti dei virus, funghi e agenti patogeni intracellulari con diminuzione della produzione di IFN-gamma e della risposta Th1, la più importante nella risposta immune contro i virus e gli agenti patogeni intracellulari.

Metabolismo delle dosi di alluminio utilizzate nei vaccini

Se da un punto di vista prettamente fisiologico gli studi scientifici non ci rassicurano sul razionale dell'utilizzo di aiuvanti a base di alluminio (ABA) riguardo il danno cellulare indotto e dello spostamento unidirezionale verso la risposta immune tumorale (Th2), indipendentemente dalle dosi utilizzate e dalla loro neutralizzazione ed eliminazione, un altro interrogativo si rivela sulle dosi di

alluminio iniettato a livello intramuscolare e sul suo destino post-immunizzazione. Si sa infatti che le Federal Regulations per i prodotti biologici compresi i vaccini limita il quantitativo di alluminio a non più di 0,85-1,25 mg per dose (Vittorio Lodi e altri-Commissione Vaccini BO -VR 2018). In un classico esavalente (INFANRIX HEXA) ci sono frequentemente 0,5 mg di alluminio idrossido e 0,32 mg di alluminio fosfato, in totale 0,82 mg. Tuttavia spesso si associano altre vaccinazioni come la antimeningococcica (Bexsero) che contiene altri 0,5 mg di alluminio idrossido che porta a 1,32 mg la quantità totale e la antipneumococcica che porta altri 0,125 mg (totale 1,445 mg, ripetuto 3 volte nei primi 6 mesi si arriva circa a 4.5 mg). Tuttavia un documento riportato dalla Regione Veneto, una regione attenta alle campagne vaccinali e, come sopra citato, tra le poche ad aver fatto almeno una campagna di **osservazione attiva** degli effetti avversi da vaccini, afferma che nei vaccini le dosi di alluminio possono variare da 0,5 a 2,5 mg, mentre un documento dell'OMS asserisce che le dosi variano da 0,125 a 1,5 mg/dose.

Ma, riporta il documento di Bologna e Verona, nei farmaci non vaccini EMEA ha stabilito una dose massima di **10 microgrammi per giorno**, che significherebbe un assorbimento alimentare di circa 10-30 nanogrammi per giorno, **una dose quasi 100.000 volte minore di quella iniettata nei vaccini in una singola somministrazione ad un neonato di 2 mesi!** (BOVR)

(https://www.who.int/vaccine_safety/GACVSSymposiumTrack1-Safety-issues-reviewed-during-early21st-century.pdf?ua=1)

https://www.odmbologna.it/wp-content/uploads/assets_odm/3895/Documento%20Vaccini%20OMCEO%20Bologna%20Verona.pdf

Lo stesso documento WHO sostiene che *“Multiple high-quality studies haveshownthatchildrenwhoreceivevaccinescontainingaluminumadjuvantsneitherhavelevels of aluminum in the blood or hairabove minimum risk levelsestablished by the Agency for ToxicSubstances and DiseaseRegistry”*, cioè che l'alluminio iniettato coi vaccini non produce concentrazioni ematiche considerate pericolose. Affermazione che effettivamente deriva dagli studi sull'alluminio, tuttavia non si prende in considerazione

- a) che l'alluminio iniettato non verrà metabolizzato nella via ematica per poca solubilità e si manterrà a lungo nella sede di iniezione (vedi dopo lavoro di Flarend 1997),
- b) le scarse quantità assorbite dall'introduzione alimentare, sono meno dell' 1%.

Infatti l'Al iniettato si disperde poco ad un mese dal sito di iniezione sia per la localizzazione tessutale che per la scarsa solubilità delle particelle macromolecolari di alluminio nella formulazione. Dispersione che, pur essendo dichiarata da alcuni lavori a favore dell'uso di alluminio perché rapidamente eliminato, sarebbe in contrasto con l'ipotesi ancora vigente (e superata) sul meccanismo di azione dell'alluminio come adiuvante, quella 'depot', già descritta che prevede che l'alluminio mantiene a lungo l'antigene in situ per favorire il contatto con le cellule immuni.

Successivamente il documento WHO citato (2019?) afferma che le dosi iniettate non superano mai le soglie per l'alluminio “ingerite” con gli alimenti. In diverse occasioni ho verificato che attualmente le istituzioni e gli esperti promotori delle vaccinazioni spesso paragonano le dosi iniettate con quelle ingerite col cibo o bevande dove si calcola il “minimal risk level” (MRL). Viene spesso citato un lavoro Mitkus RJ et al., 2011. Ma il MRL è stato calcolato per il carico di Al ingerito, sapendo che solo

il 0,2-0,3% di esso entrerà realmente nell'organismo attraverso l'epitelio intestinale, mentre le forme iniettive sono già in ambiente tissutale. Il carico neonatale normale di alluminio stimato con il latte materno o adattato non supera i 10 mg nei primi 6 mesi di vita, ma soprattutto la quantità ingerita non corrisponde alla quantità effettivamente 'assorbita' dall'intestino e disponibile nell'organismo, che corrisponde nel neonato all'1% dell'ingerito, quindi una quantità nell'ordine dei 100 microgrammi. Invece i 3-4 mg che vengono iniettati nei primi 6 mesi (vedi odm BO-VR) hanno già passato ogni barriera di filtro, sia quella intestinale che quella endoteliale, essendo il materiale particolato già in contatto con le cellule tissutali, il tessuto connettivo ed il microambiente cellulare o fluido interstiziale. Inoltre spesso questi confronti vengono fatti con il carico orale massimo consentito nell'adulto che è di 1 mg/Kg per settimana, cioè fino a 10 mg al giorno, cosa oggi purtroppo probabile. Tuttavia nell'adulto la quantità effettivamente assimilata che attraversa l'epitelio intestinale sarà di circa lo 0,3 % ogni giorno, cioè circa 0,03 mg/die, una quantità molto inferiore a quella presente in un singolo vaccino. Inoltre il paragone tra le quantità permesse nell'adulto con quelle iniettate in un organismo che pesa 10-20 volte di meno, potrebbe essere opinabile razionalmente.

Il destino di queste particelle di alluminio non si può paragonare a quello ingerito. Le piccole quantità di alluminio ingerite e assimilate (inferiori a 30 microgrammi/die) entrano velocemente nel sangue legandosi a transferrina e citrato, e quindi in gran parte (98%) eliminate dal rene, mentre solo il 2% potrebbe avere la probabilità di accumularsi nel corpo a lungo. Mitkus ha però paragonato la distribuzione nel sangue dell'alluminio citrato assorbito dall'intestino, un sale molto più solubile dell'idrossido di alluminio meno solubile. La critica maggiore al paragone di Mitkus è che questo alluminio adiuvante iniettato intramuscolo non seguirà principalmente il trasporto ematico convenzionale, ma verrà per lo più messo **nel circolo linfatico** ed ematico dopo **fagocitosi da parte di monociti/macrofagi**. Questa distribuzione dominante per via dei fagociti non verrà smaltita facilmente con i reni e vi sono dimostrazioni che l'alluminio potrà essere rilasciato dai macrofagi in un secondo momento a livello di organi distanti, tra cui il cervello.

(Krewski, 2014, ecc.)

Per quanto riguarda l'eliminazione renale dell'alluminio spesso si utilizza un lavoro ormai superato di Flarend che nel 1997 pubblica un esperimento (due soli animali per gruppo di analisi) in cui si vede che dopo 28 giorni, nel coniglio, solo il 6% di Al^{26} idrossido era eliminato con le urine, mentre ben il 22% di Al^{26} fosfato era eliminato, risultati entrambi incompatibili con una rapida eliminazione di Al del vaccino con le urine; inoltre Flarend non conosceva e quindi non considerò minimamente il trasporto di Al attraverso le cellule. Documentò la distribuzione nota dell' Al^{26} nei vari organi del corpo, compreso il cervello. Yokel e McNamara nel 2001 ritrovano che **quasi il 100% del vaccino iniettato come adiuvante, al contrario dell'ingerito, viene assorbito**, il che lo rende potenzialmente molto più tossico di quello dietetico. Infatti l'Al nei vaccini è stato appositamente studiato per produrre una stimolazione immunitaria prolungata ed una rapida escrezione annullerebbe il motivo della sua presenza nei vaccini. Questi risultati sono stati confermati dallo studio di Khan et al., 2013 dove si vede che in topi a cui era stato iniettato intramuscolo Al idrossido in dosi simili ai vaccini infantili (200mcg/Kg) esso entrava soprattutto nel circolo linfatico attraverso i macrofagi e che poteva arrivare alla milza e al cervello dove poteva essere ritrovato a distanza di un anno. La traslocazione al cervello era mediata dai macrofagi ripieni di alluminio che viaggiavano attraverso il sistema linfatico e attraversavano la barriera ematoencefalica come un cavallo di troia. Khan concluse dicendo che le dosi ripetute di alluminio idrossido possono essere "insidiously unsafe" specialmente se presentate con attivazioni immunitarie ad intervalli brevi.

Il cervello, alluminio e CCL2

L'alluminio non è un elemento essenziale per l'organismo umano e **nessuna reazione enzimatica lo necessita**. Essendo stata la sua disponibilità ambientale sempre molto bassa prima di questa epoca 'alluminizzata', che ha visto incrementare la sua produzione a livelli incredibili rispetto al passato, gli organismi viventi hanno imparato una sola semplice difesa dalla sua presenza, la bassissima assimilazione intestinale, che è circa lo 0,3 % della quota ingerita. **Tuttavia Al^{3+} è in grado di influenzare almeno 200 reazioni biologiche importanti e di causare vari effetti avversi nel sistema nervoso centrale (SNC) dei mammiferi.** (*Kawahara M e Kato-Negishi M*, 2011). Tra queste ci sono reazioni cruciali per lo sviluppo cerebrale, come il trasporto assonale, la sintesi di neurotrasmettitori, la trasmissione sinaptica, la fosforilazione o defosforilazione delle proteine, la degradazione delle proteine, l'espressione genica e le risposte infiammatorie. L' Al^{3+} ha solo uno stato di ossidazione e quindi ha affinità elevata per i ligandi di carica negativa, donatori di ossigeno (fosfati organici e inorganici, carbossilati e gruppi idrossili deprotonati). Si lega quindi ai gruppi fosfati di DNA e RNA, influenzando l'espressione di vari geni essenziali per le funzioni cerebrali.

(I. M. Parhad, C. A. Krekoski, A. Mathew, and P. M. Tran, "Neuronal gene expression in aluminummyelopathy," *Cellular and MolecularNeurobiology*, vol. 9, no. 1, pp. 123– 138, 1989. [34] S. Oshiro, M. Kawahara, S. Mika et al., "Aluminum taken up by transferrin-independent iron uptake affects the iron metabolism in rat cortical cells," *Journal of Biochemistry*, vol. 123, no. 1, pp. 42–46, 1998.

[35] W. J. Lukiw, H. J. LeBlanc, L. A. Carver, D. R. C. McLachlan, and N. G. Bazan, "Run-on gene transcription in human neocortical nuclei: inhibition by nanomolar aluminum and implications for neurodegenerative disease," *Journal of Molecular Neuroscience*, vol. 11, no. 1, pp. 67–78, 1998.)

Al^{3+} si lega ai gruppi fosfato dei nucleosidi come ATP, quindi influenzando il livello di energia; ha capacità di inibire gli enzimi con cofattore Mg^{2+} , inibisce i processi biologici con alto scambio di Ca^{2+} . La lentezza di scambio del metallo lo rende inutile nelle reazioni enzimatiche e ne aumenta la mezzavita nell'organismo. Facendo forti legami con certi aminoacidi (Hys, Tyr, Arg) provoca oligomerizzazione delle proteine, inibizione della loro degradazione, e auto-aggregazione e accumulo di proteine del citoscheletro come quelle associate a neurofilamenti e microtubuli (MAPs). Conseguentemente Al^{3+} causa morte apoptotica dei neuroni e delle cellule gliali.

La somministrazione cronica di Al^{3+} disturba il potenziamento a lungo termine (LTP), una ben nota forma di deposito di informazione sinaptica che sta alla base dei meccanismi di memoria neuronale e produce varie alterazioni funzionali tra cui a livello dei neurotrasmettitori e dei canali del calcio neuronale. Per concludere **Al causa deficit di memoria spaziale, influenza la reattività emozionale, e altera varie funzioni cerebrali collegate con l'apprendimento e la memoria**. Rimando alla Review di *Kawahara e Kato-Negishi* per maggiori informazioni.

Studi recenti, usando la spettrometria di massa hanno dimostrato che piccole ma considerevoli quantità di Al attraversano la BEE, entrano nel cervello e si accumulano in maniera semipermanente

(S. Yumoto, H. Nagai, K. Kobayashi, A. Tamate, S. Kakimi, and H. Matsuzaki, “Al incorporation into the brain of suckling rat through maternal milk,” *Journal of Inorganic Biochemistry*, vol. 97, no. 1, pp. 155–160, 2003.

[175] N. D. Priest, “The biological behaviour and bioavailability of aluminium in man, with special reference to studies employing aluminium-26 as a tracer: review and study update,” *Journal of Environmental Monitoring*, vol. 6, no. 5, pp. 375–403, 2004.)

Morris 2017 (*Metab Brain Dis* 32:1335-1355) e Subcutaneous injections of aluminum at vaccine adjuvant levels activate innate immune genes in mouse brain that are homologous with biomarkers of autism **Dan Li, Lucija Tomljenovic, Yongling Li, Christopher A. Shaw,*.** *J Inorganic Biochem*, 2017, 177:39-54, **descrivono compiutamente il danno cerebrale da alluminio.**

Sintesi

La pericolosità neurologica dell’Al è ben studiata. Dopo questa ampia descrizione del meccanismo di azione degli adiuvanti a base alluminio, delle loro ripercussioni a livello del sistema immunitario e l’analisi della loro eliminazione dall’organismo risulta evidente che la supposta e dichiarata capacità dell’organismo di eliminare l’alluminio adiuvante attraverso le vie di escrezione renale dopo ricircolo sanguigno risulta definitivamente erronea e che la somministrazione di alluminio intramuscolare determina un destino completamente diverso rispetto all’alluminio di origine alimentare. Le due diverse somministrazioni non sono comparabili ma **questo errore** viene reiterato abitualmente e in vari documenti ufficiali.

La possibilità che l’Al iniettato come adiuvante dei vaccini possa avere un accumulo cerebrale, che venga trasportato ovunque nell’organismo tramite i fagociti ed il sistema linfatico, è documentato. Che una volta *in situ* abbia azioni molecolari svantaggiose a livello di funzionamento neuronale, è fortemente accertato.

Tutti questi elementi di insicurezza neurologica, insieme con le motivazioni immunologiche precedentemente esposte, unito al fatto che le comunicazioni istituzionali (WHO, ISS, CDC) si avvalgono di argomentazioni scientifiche obsolete, come la teoria depot, sostenuta per salvare l’Al dai dubbi di tossicità, od il paragone tra carico dietetico ‘ingerito’ e carico iniettato intramuscolarmente mi fanno pensare che ci sia molto da correggere. La sicurezza dei vaccini, l’esperienza vissuta clinicamente e professionalmente che molti bambini e adulti dopo le vaccinazioni lamentano dei disturbi non trascurabili e perfino invalidanti o gravissimi mi inducono a dedurre razionalmente che ci sono delle basi fondate e con numerosi riscontri in letteratura.

Sono molti gli autori, inascoltati, che accusano di non sicurezza la presenza di alluminio tra gli adiuvanti, sia laboratoristi e biologi esperti di studi immunologici, sia fisiologi, sia clinici o ricercatori e

sono molti coloro tra gli esperti di adiuvanti che auspicano la sostituzione dell'alluminio con adiuvanti meno polarizzati sulla risposta Th2 e meno discutibili per quanto riguarda la loro eliminazione.

Dati Noti di Letteratura

Nei vaccini antinfluenzali, che siano attenuati interi o split o solo antigenici c'è sempre la neuraminidasi. E' un enzima che è antigenico, attivo nei vaccini attenuati e in quelli antigenici, anche se c'è scritto enzimi attenuati, ma che degrada proteine cellulari attivando il proteasoma cellulare. In particolare degrada ACE2. Questo determina un fattore negativo alla difesa contro il **coronavirus** e cov2. Oggi si ritiene infatti che non sia ACE2 un fattore predisponente ma proteggente contro il cov2. Infatti la patologia polmonare sia infiammatoria che coagulativa ha un origine comune nello squilibrio tra ACE e ACE2 favorito dalla down regulation di ACE2 creata dall'entrata del virus. Il meccanismo di iperattivazione infiammatoria e coagulativa sembra essere determinato dalla perdita di ACE2, e non dall'entrata virale. Perso ACE2 infatti l'angiotensina II non ha più un controllo ed aumenta drasticamente la sua attività . Ang II è un enzima non solo vasocostrittore ma anche pro-infiammatorio attivando citochine e pro-coagulativo attivando il fattore tissutale. I pazienti covid con comorbilità hanno un ACE2 poco funzionante e questo spiega la loro sensibilità al virus.

Quindi l'uso di un vaccino antinfluenzale porta a perdita del fattore protettivo ACE2. Teoricamente è un controsenso, soprattutto nelle condizioni attuali.

Ho fatto un'estrazione di quelli che ho ritenuto essere i punti principali del lavoro di Donzelli et aa, 2020, in: <http://blog.ilgiornale.it/locati/files/2020/06/donzelli.pdf> .

La vaccinazione antinfluenzale può dare interferenza virale, e in particolare aumentare altre infezioni virali?

Nei vaccinati contro l'influenza può esserci un rischio di eccesso di altre malattie virali. Sul tema risulta disponibile un solo RCT, in 115 bambini (Cowling et al. 2012), randomizzati a una vaccinazione antinfluenzale o a un placebo. Nei successivi 9 mesi (dunque con follow-up molto più lungo di quello dei correnti RCT sull'immunogenicità dei vaccini, che spesso si limitano a poche settimane di follow-up dopo la somministrazione), i bambini sono risultati più protetti rispetto all'influenza (30 influenze stagionali in meno rispetto al placebo), ma hanno avuto un eccesso significativo di altre infezioni virali confermate virologicamente (+302 altre infezioni da virus non influenzali).

Fino ad eventuali altri RCT di segno diverso che ne ribaltino i risultati, questo RCT mette radicalmente in dubbio l'opportunità dell'antinfluenzale in età pediatrica.

Anche nello studio di coorte MoSAIC (Rikin et al. 2018) si è osservato lo stesso fenomeno su quasi 700 bambini: dopo la vaccinazione antinfluenzale c'è stato un aumento di malattie respiratorie acute causate da patogeni non influenzali rispetto ai soggetti non vaccinati, statisticamente significativo nel **triennio considerato**.

Per altro, l'interferenza virale è stata rilevata anche in adulti militari USA (Wolff 2020). I vaccinati con antinfluenzale hanno mostrato meno influenze, e significativamente meno parainfluenze e infezioni da virus respiratorio sinciziale, ma un aumento significativo di infezioni da coronavirus (+36%, anche se non circolava ancora il SARS-CoV-2), da metapneumovirus (+56%) e dall'insieme dei virus non-influenzali (+15%), oltre a un aumento quantitativamente ancor maggiore di malattie respiratorie in cui non si è potuto identificare il patogeno (+59%). L'eccesso netto di patologie respiratorie nei vaccinati è risultato importante.

Il fatto che nei vaccinati siano aumentate, tra l'altro, infezioni da coronavirus, dovrebbe indurre alla prudenza.

Indagini di associazione mostrano in Spagna una relazione diretta tra vaccinazioni antinfluenzali nei diversi territori e decessi da COVID-19. La relazione riscontrata andrebbe verificata/resa pubblica anche per l'Italia (quesiti in tal senso, disponibili a richiesta, sono stati formulati all'ISS il 22/3/2020 e il 20/4/2020), e dovrebbe indurre a grandissima prudenza.

È doveroso aggiungere che uno studio accettato per la pubblicazione (Skowronski et al. 2020) relativo a sette stagioni influenzali in Canada nega una significativa interferenza virale e critica il metodo usato nello studio sui militari USA (Wolff 2020). Anche lo studio canadese, però, che usa il disegno "influenza test-positivi vs controlli test-negativi", non chiude il dibattito, anche perché continua a mostrare un modico eccesso di infezioni da virus non influenzali nei vaccinati contro l'influenza, benché nell'analisi aggiustata l'eccesso si attenui e perda la significatività statistica (OR 1,11; 0,99-1,26).

12.1.

In base a quanto illustrato, un'eventuale vaccinazione antinfluenzale obbligatoria dei bambini sarebbe costituzionale? Con riferimento a quanto illustrato e dati i requisiti posti dalla Consulta, sembra difficile sostenerlo.

Ai fini delle scelte di sanità pubblica, a maggior ragione se rese vincolanti, è fondamentale sapere che la vaccinazione antiinfluenzale non copre gran parte delle ILI. Si stima che ogni anno il 5-10% della popolazione adulta e il 20-30% di quella pediatrica siano colpite da ILI (ISS 2020), ma solo una parte minoritaria di queste malattie è influenza da virus influenzale.

L'influenza e le sindromi influenzali sono clinicamente indistinguibili.

Dalla stagione influenzale 2014-2015 la definizione clinica di "sindrome influenzale" è stata modificata per renderla omogenea a quella adottata in Europa dall'ECDC (Decisione della Commissione Europea del 28/04/2008). Per garantire la massima omogeneità di rilevazione, è fornita una definizione clinica di "sindrome influenzale" che include le manifestazioni acute con sintomi generali e respiratori. La

definizione si applica a qualsiasi soggetto che presenti **improvviso e rapido insorgere di: almeno uno tra i seguenti sintomi generali: • febbre o febricola • malessere/spossatezza • mal di testa • dolori muscolari; e, almeno uno tra i seguenti sintomi respiratori: • tosse • mal di gola • respiro affannoso.**

È una definizione molto generica. La definizione di “sindrome covid” è differente e differenziabile.

Nell’intera stagione influenzale, il **13,6%** del campione ha avuto una ILI, per un totale stimato nella popolazione di circa 8.072.000 casi, con la seguente distribuzione per età: il 37,3% nella fascia 0-4 anni, il 19,8% nella fascia 5-14 anni, il 12,8% tra gli individui di età compresa tra 15 e 64 anni e il **6,2% tra gli anziani di età pari o superiore a 65 anni.**

Dall’analisi virologica, effettuata su 20.174 campioni, 6.401 (**31,7%**) erano **positivi ai virus** influenzali (Istituto Superiore di Sanità 2019).

Il dato non si discosta da quello della media delle cinque stagioni precedenti, dalla stagione 2013-2014 alla stagione 2017-2018. A fronte dei 29.796.000 casi complessivi stimati di sindrome influenzale, i casi di influenza confermati dalle analisi di laboratorio corrispondono a una stima di 9.162.000 casi, **il 30,7% delle ILI.** [manca il dato delle ILI nei > 65anni.]

Ipotizzabile che il tasso di influenza sia ancora minore rispetto alle ILI totali.

Si stima che la proporzione attribuibile ai virus influenzali in età pediatrica sia inferiore al 10% (Ministero Salute 2003), come confermato dall’indagine effettuata su un campione di popolazione pediatrica napoletana di età < 5 anni che ha prodotto i seguenti risultati: • Rinovirus 44%, • Adenovirus 18%, • Virus respiratorio sinciziale 13%, • Virus parainfluenzali 12%, • Virus influenzali 7% (Botti et al. 2018).

Numero di casi gravi e decessi nelle stagioni influenzali 2009/10 – 2018/19. Stagione influenzale
Gravi Deceduti:

Stagione Influenzale	Gravi	Deceduti
-------------------------	-------	----------

2009-10	582	202
2010-11	405	160
2011-12	36	8
2012-13	175	50
2013-14	72	19
2014-15	445	187
2015-16	86	34
2016-17	161	69
2017-18	587	180
2018-19	812	205

Numero di decessi per influenza e polmonite 2010-2017 secondo ISTAT.

Anno	Decessi per influenza	Decessi per polmoniti
2010	267	7.239
2011	510	8.383
2012	458	9.276
2013	417	9.068
2014	272	9.141
2015	675	11.632
2016	316	10.837
2017	663	13.561

“L’aumento di un eccesso di mortalità non specificata coincide con una proporzione aumentata di “influenza” in Europa. [...] “Ma fattori diversi dall’influenza, che includono altre infezioni del tratto respiratorio o condizioni dell’ambiente [NdA: ad es. inversione termica, picchi di PM10, PM2,5 e altri inquinanti, ondate di freddo...], possono anche giocare un importante ruolo contributivo (Molbak et al. 2015).”

l’efficacia della vaccinazione (EV) stagionale è maggiore tra le persone non vaccinate nei 5 anni precedenti. Una ridotta risposta anticorpale in soggetti ≥ 75 anni ripetutamente vaccinati è stata ancora confermata in una recente pubblicazione (Ng et al. 2020) soprattutto tra anziani che avevano ricevuto negli anni precedenti una vaccinazione contro gli stessi ceppi.

Stima dell'EV del vaccino antinfluenzale a livello europeo, che, aggiustata per gli stessi fattori di rischio, utilizzati nello studio italiano, è risultata pari al **25% (IC 95% da - 6 a + 47)** (Rizzo et al. 2016)

Per i bambini (2-16 anni, 41 studi su oltre 200.000 partecipanti, con vaccini inattivati) il NNV (numero di persone che è necessario vaccinare) è 5 per l'influenza confermata in laboratorio, ma 12 per le ILI. L'efficacia nella fascia 6-35 mesi sembra significativamente minore (Jefferson et al. 2018). Per gli adulti (16-65 anni, 52 studi su oltre 80.000 partecipanti) il NNV si situa tra 29 e 71. Per le gravide è 55 (Demicheli et al. 2018a). **Per gli anziani (>65 anni, 8 studi su oltre 5.000 partecipanti) il NNV è 30 per evitare un'influenza, 42 per evitare una ILI (che include l'influenza)** (Demicheli et al. 2018b). [Quindi, ogni 422 vaccini nei pazienti >65 anni, si evitano 10 ILI].

Vaccinare per diagnosticare meglio la Covid-19?

La proposta di vaccinare tutti i bambini contro l'influenza fu già avanzata alla vigilia della stagione influenzale 2003- 2004, sempre a causa delle somiglianze cliniche, negli stadi iniziali, tra influenza e SARS. Tale provvedimento non fu adottato sia per le differenze epidemiologiche tra le due patologie, sia perché le ILI, clinicamente indistinguibili, ma certo molto più frequenti sia dell'influenza che della SARS, avrebbero reso di fatto irrilevante il ruolo della vaccinazione antinfluenzale per una definizione della diagnosi differenziale. I dati in precedenza esposti e l'assenza di segnalazioni di criticità a carico del SSN per la mancata adozione di tale intervento hanno confermato la correttezza della decisione allora adottata.

Le differenze epidemiologiche tra influenza, sindromi influenzali e **la Covid-19** sono ancora più marcate: le prime colpiscono principalmente la popolazione pediatrica, con il 57,1% nella fascia 0-14 anni a fronte del 6,2% nella fascia sopra 65 anni (dati riferiti alla stagione 2018/2019). La Covid-19, al contrario, interessa maggiormente le fasce di età avanzata. **[Il razionale di vaccinare i bambini NON regge]**

Su 100 soggetti che presentano una sindrome influenzale, circa 30 avrebbero una vera influenza. Di questi poco meno della metà, cioè 15, non si ammalerebbero di influenza se vaccinati, mentre gli altri 85 potrebbero ammalarsi anche a causa dei virus influenzali, nonostante siano stati vaccinati.

Si comprende dunque che **la pregressa vaccinazione non aggiungerebbe nulla di sostanziale a una corretta diagnosi eziologica**, che necessita inevitabilmente di effettuare comunque almeno un test

rapido, come indicato nel punto 4. per identificare i virus influenzali, e – auspicabilmente con lo stesso tampone – un test RT-PCR per diagnosticare la presenza del SARS-CoV-2.

Anche considerazioni di sicurezza sconsigliano una vaccinazione antinfluenzale di massa, non solo per quanto sarà discusso, ma anche specifiche rispetto ai rapporti con il SARS-CoV-2. Infatti **non si conosce né sul piano teorico, né su quello sperimentale ed epidemiologico l'effetto di questo vaccino (che comunque genera uno stimolo immunitario, anche aspecifico) somministrato a un paziente che sta incubando o svilupperà COVID-19.** Si ricorda che casi gravi di COVID-19 sono caratterizzati da una sindrome iperinflammatoria (ARDS, CID, tempesta citochinica); non si può pertanto escludere che potrebbe produrre un peggioramento nel decorso della COVID-19. Questo dubbio, sollevato a torto o a ragione da molti (si veda l'associazione **tra vaccinazione pregressa e letalità da Covid** riscontrata in Spagna) e sottoposto anche all'ISS con uno specifico quesito - dovrebbe trovare risposta in un accurato studio delle cartelle dei casi di morte o COVID-19 grave, ma nel frattempo sarebbe un azzardo ignorare questa possibilità.

Esistono da tempo precise metodiche "RT-PCR" dette "multiplex" (Templeton et al. 2004, Mahony 2008), che consentono con un solo tampone orofaringeo o nasale di effettuare la diagnosi molecolare di molti diversi tipi di virus respiratori. Sono test maneggevoli, che in pochi minuti possono fornire un'indicazione diagnostica da confermare, almeno a campione, con test dotati di maggiore sensibilità e specificità. È auspicabile il potenziamento delle strumentazioni e metodologie diagnostiche di laboratorio, tra cui sarebbe molto importante disporre di test RT-PCR per effettuare in modo simultaneo la ricerca dei virus influenzali e SARS-CoV-2 nei tamponi. Oltretutto, non è infrequente una co-infezione tra SARS-CoV-2 e altri patogeni respiratori (Kim et al. 2020). Introducendo tali metodiche nel sistema diagnostico già collaudato per l'epidemia da SARS-CoV-2 si potranno discriminare in modo rapido ed efficace i casi in cui sussistano dubbi diagnostici. Tale approccio è molto più razionale e preciso rispetto al tentare diagnosi "per esclusione", considerando se un soggetto sia vaccinato o meno per una delle tante possibili ipotesi diagnostiche.

Il vaccino anti-influenzale protegge soggetti a rischio?

Il vaccino si associava a un rischio CV inferiore solo in pazienti con cardiopatia coronarica attiva. I pazienti con cardiopatia coronarica stabile non mostravano riduzioni significative di rischio né di mortalità cardiovascolare

Nei pazienti >60 anni senza cardiopatia coronarica la vaccinazione si associava a coerente tendenza all'aumento di rischio di eventi cardiovascolari, di mortalità cardiovascolare, e di mortalità da tutte le cause

Sono stati però pubblicati altri due RCT su anziani sani. Uno (Allsup et al. 2004) finanziato dal Centro Nazionale HTA (Health Technology Assessment) del Regno Unito, che ha registrato la stessa mortalità nel gruppo dei vaccinati e in quello dei non vaccinati, ha concluso che **la vaccinazione antinfluenzale non dà benefici e non riduce i costi del Servizio Sanitario Nazionale in soggetti 65-74enni sani.** L'altro, finanziato e seguito da Glaxo Smith Kline con autori in relazioni finanziarie o suoi dipendenti

(Langley et al. 2011), conferma che il vaccino è immunogeno (anche negli anziani), pur con più reazioni avverse locali e sistemiche, ma trova che si associa a meno morti rispetto al placebo.

Somma dei morti totali nei quattro RCT noti su anziani: vaccinati 1,11% (47 morti/4.217 partecipanti); placebo 1,07% (33 morti/3081 partecipanti)

Enorme studio osservazionale sull'antinfluenzale nei 55-75enni di Inghilterra e Galles dal 2000 al 2014 (che nel periodo considerato hanno avuto un aumento di 20 punti % nella copertura con vaccinazione antinfluenzale), grazie a un regression discontinuity design (Anderson et al. 2020) riduce il bias di precedenti studi osservazionali e **mostra nei vaccinati una costante tendenza al danno, benché non statisticamente significativa**. La dimensione dello studio infatti era stata decisa solo per fornire la potenza voluta (80%) per il test sull'esito principale, cioè se esistesse un'efficacia della politica vaccinale negli ultrasessantacinquenni almeno pari a quella trovata negli studi tradizionali precedenti. Le stime puntuali migliori degli effetti netti considerati (Anderson et al. 2020 – table 1 e 2) mostrano nei vaccinati: +0,6 casi di polmonite e influenza ogni 10.000 anziani, +2,3 ricoveri per malattie respiratorie “ “ “ +5,1 ricoveri per malattie circolatorie “ “ “ +1,1 morti totali “ “ “. **Se tali stime puntuali formulate per Inghilterra e Galles nei vaccinati per ricoveri (+9,1 ogni 10.000) e per mortalità totale (+1,1 ogni 10.000) (Anderson et al. 2020, Donzelli 2020) fossero proiettate su una popolazione di ~13,8 milioni di anziani, tale popolazione registrerebbe ogni anno ~12.500 ricoveri in più e ~1.500 morti in più rispetto alla strategia di non vaccinare. Ciò supera anche l'argomento, spesso invocato a favore della vaccinazione, che “alleggerirebbe il carico assistenziale”. In realtà le migliori prove ad oggi disponibili mostrano che il carico assistenziale nei confronti degli anziani non ne sarebbe affatto ridotto. Continuare a rilanciare campagne di vaccinazione antinfluenzale indiscriminata (anziché mirata ai cardiopatici per cui ci sono prove di beneficio), o, peggio, obbligatoria, non ha ad oggi un valido supporto scientifico, e potrebbe nell'insieme fare più danni che benefici.**

Alcuni autori hanno trovato un aumento significativo di ricoveri per infarto cardiaco acuto (altri anche per ictus) entro la settimana successiva a una malattia infettiva (l'aumento di rischio non persisteva oltre 7 giorni) (Kwong et al. 2018): dopo influenza B (aumento d'incidenza di infarto di ~10 volte), influenza A (aumento di ~5 volte), virus respiratorio sinciziale (aumento di 3,5 volte), altri virus (aumento di ~2,8 volte), e hanno ragionevolmente ipotizzato che infiammazioni acute potrebbero facilitare un infarto in individui predisposti, nei giorni successivi. Tuttavia anche l'inoculazione del vaccino antinfluenzale causa una reazione infiammatoria misurabile nella settimana successiva (Christian et al. 2011, 2013 e 2015). L'infiammazione che segue a una vaccinazione è certo meno importante di quella associata a un'influenza, ma, come spiegato, ,per evitare una influenza in una popolazione bisogna somministrare decine di dosi di vaccino, e solo appropriati RCT possono stabilire

quale delle due alternative abbia un effetto netto complessivo minore a livello di popolazione (Donzelli 2018a).

È stata appena autorizzata l'immissione in commercio di un **nuovo vaccino antinfluenzale “ad alto dosaggio”, Efluelda, prodotto dalla ditta Sanofi (ANSA 2020), con notifica pubblicata in Gazzetta Ufficiale il 16 maggio 2020 (AIFA 2020a). Contiene una quantità di antigene quattro volte maggiore rispetto al vaccino quadrivalente a dosaggio standard. Sarà disponibile in Italia già dalla prossima stagione influenzale**, e il produttore informa che permetterà una maggior protezione in soggetti ultra 65enni che, per il fisiologico fenomeno di immunosenescenza, hanno bisogno di vaccini specifici. Tuttavia, lascia perplessi la promessa di un'efficacia “futura” per un vaccino antinfluenzale testato solo per la stagione in cui è stato usato.

Inoltre, è noto che, in base ai ceppi virali circolanti e all'andamento delle ILI nel mondo, il Global Influenza Surveillance Network dell'OMS, in collaborazione con i National Influenza Centres (NIC), aggiorna ogni anno la composizione del vaccino antinfluenzale. **Sorprende dunque l'autorizzazione di un vaccino che, su 4 ceppi, contiene 3 ceppi diversi da quelli raccomandati dall'OMS per la stagione 2020-21**

La sollecita autorizzazione italiana potrebbe fornire sostegno a una campagna di vaccinazioni antinfluenzali (forse basata sulla “teoria” del contrasto alla Covid-19), tanto “precoci” da non consentire il tempo per allestire i vaccini secondo le indicazioni OMS. Se così fosse, **l'operazione avrebbe un razionale discutibile, ma non sembra neppure priva di rischi aggiuntivi**, dati gli alti dosaggi proposti proprio per le persone più anziane e fragili. A questo proposito, nelle comunicazioni finora veicolate manca un'informativa sulla sicurezza, benché vaccini ad alto dosaggio abbiano dato più effetti avversi di quelli a dosaggio normale.

Gli eventi avversi sono risultati doppi in chi ha ricevuto un altro vaccino concomitante, soprattutto se si trattava dell'antipneumococco 23valente (18% di eventi avversi, 1% di richieste di assistenza medica). Ciò significa che se ad es. 3 milioni di anziani aderissero non solo a un possibile obbligo di vaccinazione antinfluenzale, ma anche alla forte raccomandazione di abbinare la suddetta vaccinazione antipneumococcica, 30.000 di loro dovrebbero ricorrere ad assistenza medica per gli effetti avversi sperimentati. Quando i dati sono stati corretti con analisi multivariata, l'abbinamento di antinfluenzale ad alta dose con antipneumococcica 23valente ha dato luogo a una richiesta assai maggiore di assistenza medica: 4,1% dei casi (Pillsbury et al. 2020).

L'attuale vaccino antinfluenzale quadrivalente Efluelda è stato testato in un RCT su 2.670 anziani (Chang et al. 2019) (sponsor Sanofi Pasteur, dei 5 autori 4 sono dipendenti dallo sponsor, l'universitario è in relazioni finanziarie con lo sponsor; v. punto per le implicazioni 5.2.). La conclusione degli autori è che il vaccino quadrivalente ad alta dose non ha peggiorato la tollerabilità rispetto al gruppo di controllo attivo. Va tuttavia segnalato che il controllo non era costituito da un

placebo, e neppure da un vaccino a dose standard, ma dal precedente trivalente ad alta dose, che aveva già dimostrato più eventi avversi in ogni esito considerato rispetto a un vaccino a dose standard. [Esempio di studio non corretto]

Nel caso di questo RCT (Chang et al. 2019), gli eventi avversi raccolti con sorveglianza attiva sono di più; ad es. nel quadrivalente ad alta dose: • dolore in sede di iniezione nel 41,3% dei vaccinati; nel 3,6% è durato da 4 a 7 giorni,* nello 0,5% >7 giorni** • dolori muscolari nel 22,7%; nel 2,8% è durato 4 a 7 giorni, nello 0,5% >7 giorni • mal di testa nel 14,4% dei casi; nel 1,8% è durato 4 a 7 giorni,* nello 0,3% >7 giorni** • malessere nel 13,2% dei casi; nel 1,6% è durato 4 a 7 giorni,* nello 0,4% >7 giorni** • brividi nel 5,4% dei casi; nello 0,2% sono durati 4 a 7 giorni,* nello 0,2% >7 giorni** • arrossamento in sede di iniezione: nel 3% circa dei casi è stato di grado 2 (diametro da >5 a 10 cm) o 3 (diametro >10 cm), e il gonfiore di pari diametro si è presentato quasi nelle stesse percentuali di casi. * riportati anche come “grado 2 – richiedenti interventi terapeutici addizionali, interferenti con le normali attività ma che non hanno comportato rischi permanenti” ** riportati anche come “grado 3 – hanno interrotto le attività quotidiane, interessato lo stato clinico in modo significativo, o richiesto un intervento terapeutico intensivo”.

Tutti questi eventi sono in genere classificati come “banali”, ma se proiettati sui quasi 14 milioni di anziani italiani comporterebbero problemi di grado 2 o 3, come sopra definiti, per varie centinaia di migliaia di anziani.

Quanto a eventi non “banali”, una precedente esperienza italiana con vaccino quadrivalente a dose standard (Valent e Gallo 2018) non è stata incoraggiante, come mostrano i dati su ricoveri e mortalità.

In base a quanto illustrato, la **vaccinazione antinfluenzale obbligatoria degli anziani** sarebbe costituzionale?

La sentenza n. 258/94 (Corte Costituzionale 1994) della Corte Costituzionale spiega che le leggi che prevedono l’obbligatorietà delle vaccinazioni sono compatibili con l’art. 32 della Costituzione alle tre condizioni indicate: a) “se il trattamento sia diretto non solo a migliorare o a preservare lo stato di salute di chi vi è assoggettato, ma anche a preservare lo stato di salute degli altri b) se vi sia “la previsione che esso non incida negativamente sullo stato di salute di colui che vi è assoggettato, salvo che per quelle sole conseguenze, che, per la loro temporaneità e scarsa entità, appaiano normali di ogni intervento sanitario e, pertanto, tollerabili” (ivi); c) se nell’ipotesi di danno ulteriore alla salute del soggetto sottoposto al trattamento obbligatorio – ivi compresa la malattia contratta per contagio causato da vaccinazione profilattica – sia prevista comunque la corresponsione di una “equa indennità” in favore del danneggiato (cfr. sentenza 307 cit. e v. legge n. 210/1992). Alla luce di una valutazione dei dati prima esposti riesce **difficile parlare di legittimità costituzionale**, dato che già al punto a) la condizione non è dimostrata, se ci si riferisce a esiti di salute importanti: polmoniti, ricoveri per malattie respiratorie o circolatorie o ricoveri totali, mortalità.

Ci sono prove da RCT che la vaccinazione antinfluenzale degli adulti sani comporti vantaggi netti e che quella delle gravide sia benefica per la prole?

Una revisione sistematica Cochrane condotta su studi sulla vaccinazione antinfluenzale in adulti sani (Demicheli et al. 2018), dai 16 ai 65 anni, ne ha **ridimensionato l'efficacia** [rispetto studi osservazionali precedenti], evidenziando che “il NNV (numero di adulti sani che bisogna vaccinare per evitare 1 influenza e 1 sindrome influenzale/influenza-like illness/ILI) è compreso tra 71 e 29 vaccinazioni. Cioè, per evitare 1 caso di influenza o 1 di ILI in una popolazione bisogna effettuare rispettivamente 71 e 29 iniezioni di vaccino (Demicheli et al. 2018). Dunque la comunicazione che “consiglia l'iniezione di vaccino a chi desidera evitare un'influenza” non dà affatto un'informazione chiara. Infatti, a differenza di quanto comunemente inteso, **non si tratta di scegliere tra 1 vaccinazione o 1 influenza (che ha di certo conseguenze più serie rispetto a una vaccinazione antinfluenzale), ma lo scambio medio è tra varie decine di iniezioni di vaccino e 1 influenza.** Tuttavia è improbabile che molti adulti sani ne siano consapevoli e che facciano dunque una scelta informata.

Vaccinazione antinfluenzale nelle gravide

Nella comunicazione pubblica rivolta al personale sanitario e alla popolazione si sottolinea che le donne gravide sono considerate “gruppo prioritario per la vaccinazione antinfluenzale” per una “maggiore suscettibilità a forme severe di influenza”, benché nel decennio 2005/06 – 2014/15 (dati ISTAT) i decessi tra le donne incinte italiane siano stati 9, circa 1 all'anno su coorti annue di ~500.000 gravide, cioè lo 0,2% del numero totale dei decessi per influenza nella popolazione confermati.

Ci sono prove da RCT che la vaccinazione antinfluenzale degli adulti sani comporti vantaggi netti e che quella delle gravide sia benefica per la prole?

Il numero di vaccinazioni da effettuare (NNV) per evitare 1 influenza è elevato: nella revisione sopra citata (Demicheli et al. 2018) è risultato di 55 per le madri e di 56 per i neonati. La revisione (Demicheli et al. 2018) afferma: “l'effetto protettivo della vaccinazione per le madri e i nuovi nati è stato molto modesto... più modesto di quello osservato in altre popolazioni considerate in questa revisione... non siamo certi della protezione offerta alle gravide contro l'ILI e contro l'influenza da parte del vaccino antinfluenzale inattivato, o quanto meno tale protezione è risultata molto limitata”. A fronte di tale modesta efficacia sulle gravide, **nei quattro RCT controllati con placebo in cui si sono studiati gli effetti di questa vaccinazione la mortalità nella prole delle gravide vaccinate con antinfluenzale ha teso a essere più alta rispetto ai gruppi di controllo** (in 3 su 4 RCT: Zaman et al. 2008, Tapia et al. 2016, Steinhoff et al. 2017) e anche il 4° ha comunque avuto una tendenza alla maggior mortalità fetale: Madhi et al. 2014, Simões et al. 2019). **Gli eventi avversi gravi (SAE o**

Serious Adverse Events) complessivi hanno teso a essere più numerosi, e nel RCT di maggiori dimensioni gli eccessi di presunte/infezioni neonatali gravi e anche l'eccesso di SAE totali tra i nuovi nati sono risultati statisticamente significativi (Tapia et al. 2016, Donzelli 2019).

Il meccanismo di questi ipotetici danni non è chiaro, ma è documentato che questa vaccinazione provoca uno stress infiammatorio (Christian et al. 2011, 2013, 2015), che potrebbe comportare rischi per alcuni soggetti. Lo stress infiammatorio di un'influenza è di certo maggiore di quello di una vaccinazione antinfluenzale, ma il rapporto da considerare è tra 1 influenza e 55 vaccinazioni (Demicheli et al. 2018).

Si dirà che gli studi osservazionali danno risultati diversi. Non è così vero, se si considera una revisione sistematica molto recente degli stessi, che ha adottato maggiori controlli per fattori di confondimento e una metanalisi Bayesiana, senza più trovare benefici significativi (Jeong et al. 2019).

Una eventuale vaccinazione antinfluenzale obbligatoria delle gravide sarebbe costituzionale?

Dati i requisiti posti dalla Consulta, sembra difficile sostenerlo.

La Guida all'uso dei farmaci, prodotta dal Ministero della Salute, Direzione Generale dei Farmaci e dei Dispositivi Medici, sulla base del British National Formulary, 2003, paragrafo 14.4, pag. 517, recita: "dal momento che i vaccini antinfluenzali non controllano la diffusione della malattia, sono indicati solo nei soggetti ad alto rischio. (Ministero Salute 2003)" Anche la revisione Cochrane rileva l'assenza di prove che i vaccini prevengano la trasmissione virale (Demicheli et al. 2018).

Non sarebbe ammissibile obbligare una persona a vaccinarsi contro la propria volontà, solo per diminuire (in modo ipotetico) un rischio che si ammali un'altra persona vicina.

Vaccinazione anti-influenzale ed effetto-gregge

Una revisione sistematica più recente, di 9 RCT e 4 studi osservazionali, ha valutato se i programmi di vaccinazione antinfluenzale producano un effetto gregge, cioè se una protezione indiretta degli individui suscettibili al rischio di infezione derivi dalla presenza e vicinanza di soggetti immunizzati dalla vaccinazione (Mertz et al. 2016). La metanalisi degli RCT identificati, cioè degli studi di maggior validità (v. punto 5 Allegato: *Vaccinazione anti influenzale: che cosa dicono le prove scientifiche*), ha concluso "**non si è potuto trovare alcun effetto gregge significativo sull'incidenza di influenza nei contatti**".

Si segnala infine che, in uno studio per rilevare virus infettivi nel respiro di 178 giovani adulti volontari con sintomi influenzali, **l'aerosol fine del respiro esalato ha mostrato una diffusione virale in tendenza maggiore in chi ha riferito una vaccinazione antinfluenzale nella stagione in corso, come pure una vaccinazione antinfluenzale nel solo anno precedente, mentre in chi ha riferito una vaccinazione antinfluenzale sia nella stagione in corso che in quella precedente la diffusione virale è risultata significativamente maggiore rispetto ai non vaccinati: 6,3 volte di più (con intervalli di confidenza da 1,9 a 21,5 volte) (Yan et al. 2018). Questo è un motivo in più per considerare la vaccinazione come protettiva per i singoli che si vaccinano, ma non utilizzabile come mezzo di controllo della catena epidemiologica in una popolazione.**

Vaccinare il personale sanitario?

La revisione sistematica Cochrane (Thomas et al. 2016) conclude: “L’offerta di vaccinazione antinfluenzale a personale sanitario che assista anziani in lungodegenze può avere effetto piccolo o nullo sull’influenza confermata in laboratorio (prove di bassa qualità). Programmi vaccinali per questi operatori probabilmente hanno un piccolo effetto sulle infezioni del tratto respiratorio inferiore (prove di qualità moderata), ma possono avere effetto piccolo o nullo sui ricoveri ospedalieri. Non è chiaro l’effetto sulla mortalità respiratoria o totale (prove di qualità molto bassa)”.

È il rischio dibattuto di un’interferenza virale a giocare contro la scelta di un obbligo vaccinale senza valide prove: infatti i dati mostrano che ci sarebbe la possibilità di veder aumentare in misura più che proporzionale le patologie respiratorie da altri virus, non influenzali, con effetto addirittura opposto a quello che si intende raggiungere.

Una cosa da fare

Restare a casa quando si è ammalati ed evitare l’uso improprio di antipiretici, per infezioni banali, poiché la febbre è un efficace meccanismo di difesa contro i patogeni. Un aumento di temperatura da 37° a 38° C può ridurre la moltiplicazione dei virus di oltre 90%, e per la maggior parte di loro un ulteriore aumento arresta la moltiplicazione. La soppressione della febbre facilita la trasmissione di comuni infezioni: ad es. vi è chi ha calcolato che nell’influenza stagionale Sopprimere la febbre può aumentare del 5% i casi di malattia e le morti nella popolazione (Earn et al. 2014).

In caso di malattie infettive, evitare per quanto possibile antipiretici per trattare la febbre: potrebbero aumentare ed estendere la trasmissione delle infezioni associate (Plaisance et al. 2000, Earn et al. 2014).

Al di fuori di gruppi ad alto rischio con solide prove di benefici netti, per la generalità di anziani, adulti e donne gravide, bambini e personale sanitario vi sono ancora sostanziali incertezze sul bilancio tra possibili benefici e danni. Le prove disponibili andrebbero vagliate in un confronto scientifico aperto anche ai contributi di posizioni scientifiche oggi di minoranza, secondo un nuovo modello epistemologico di scienza da affiancare alla “scienza normale” (Kuhn 1969), che andrebbe utilizzato quando «i fatti sono incerti, i valori in discussione, gli interessi elevati e le decisioni urgenti» (Futowicz e Ravetz 1997).

In attesa che ampi RCT pragmatici, **indipendenti da sponsor commerciali**, con gruppi di controllo appropriati e **follow-up esteso**, chiariscano se vi siano benefici netti e la loro entità per le popolazioni cui questa vaccinazione è proposta, **le prove scientifiche qui documentate consigliano di rinunciare all’obbligo e una moratoria sull’estensione della vaccinazione**. Si ritiene che l’antinfluenzale possa ancora essere offerta in modo gratuito a coloro che liberamente la richiedono, purché siano informati in modo bilanciato delle incertezze esistenti, per consentire davvero una scelta e un consenso informati, principio cardine per qualsiasi attività sanitaria, che ne costituisce la legittimazione (Lavra 2017).

Soglie di vaccinazione e “immunità di Gregge

Come ben precisato per la vaccinazione antinfluenzale al punto 12 (dell'*allegato: Vaccinazione anti influenzale: che cosa dicono le prove scientifiche*) dobbiamo ritenere che il valore percentuale dell'immunità di gregge vari a seconda della malattia presa in esame, e non è detto che la massima copertura vaccinale offra la migliore protezione.

C'è tutto un ambito scientifico che affronta questa tematica nel dettaglio (ad **esempio, nel** morbillo, sarebbe importante ci fosse qualcuno che mantenesse una immunità naturale).

In veterinaria, se c'è qualche caso di malattia infettiva in un gregge non è assolutamente detto che sia opportuno vaccinare tutti i capi.

E' urgente che si studino seriamente e nel tempo le variabili e le specificità di ogni malattia che si desidera debellare attraverso il vaccinare. L'obbligatorietà si è mostrata fallimentare e fonte di disagi e sofferenza inutile per le famiglie e gli insegnanti sulla pelle dei piccoli pazienti.

Codice deontologico e art:55

La mia è una comunicazione rivolta al massimo Istituto Sanitario Italiano. E' stata una comunicazione soggettiva e intersoggettiva. Non ho alcun pregiudizio sulle vaccinazioni, ma se sulla ricaduta del modo di vaccinare e delle vaccinazioni stesse, sui pazienti reali non parlano i medici pratici, chi altri potrebbe avanzare delle osservazioni fondate? Discutere e confrontarsi su queste materie non è forse a vantaggio di una politica vaccinale che possa essere accettata meglio da tutta la popolazione, e diminuire gli eventi drammatici? Che possa permettere ad esempio, di iniziare a capire le sotto popolazioni e le condizioni a rischio prevedibili? Non è a beneficio di tutti?

Come medico competente in Medicina **Omeopatica, osservo** quotidianamente informazioni sanitarie da parte di medici, non fondate scientificamente e miranti a suscitare timori infondati e pregiudizi. Rilasciate al grande pubblico senza contraddittorio e in conflitto di interessi.

In particolare, nell'art.55 Non si parla, giustamente, di conoscenze scientifiche “certe”, perché nessuna conoscenza scientifica è “certa”. C'è scritto che l'informazione dev'essere “fondata sulle conoscenze scientifiche acquisite” Io sono perfettamente d'accordo pertanto ho il dovere di consultare tutta la letteratura disponibile esserne in grado di giudicarne l'affidabilità dopo che l'ho analizzata e la ho verificata nella pratica.

ESORTAZIONE

Ritengo che l'Ordine dei Medici dovrebbe adoperarsi per fare una osservazione su larga scala tra la popolazione infantile vaccinata e non vaccinata. Tale osservazione dovrebbe essere progettata in collaborazione con esperti indipendenti e di ogni posizione sui vaccini , svincolata il più possibile da qualsiasi professionista in rapporto, presente o passato, con partecipazioni alle industrie del farmaco o ad interessi diretti ed indiretti di quel genere.

Ritengo che il medico deve essere orgoglioso del lavoro che fa e non delegare agli interessi privati, pur legittimi, la maggior parte delle sue conoscenze nè della sua formazione, ma verificare, costruire conoscenza e informazione medica indipendentemente, correggere i possibili errori attraverso scienza e coscienza.

Ribadisco la mia fiducia nella medicina scientifica, quella dell'osservazione clinica, della prova di laboratorio, dello studio delle pubblicazioni internazionali e dell'evoluzione delle conoscenze tecnologiche.

Faccio parte del movimento omeopatico che storicamente nasce come una critica alla medicina delle discussioni dotte e cattedratiche per far emergere la medicina dell'esperienza e dell'osservazione, delle prove e delle verifiche. Non potrei esercitare una professione se i risultati dei consigli terapeutici da me attuati fossero disgiunti dal controllo e dalla verifica e non fossi convinta che la strada che consiglio fosse la più breve ed efficace in quel caso particolare. Rimando alla nota 1 del paragrafo 1 scritta da S.C.Hahnemann piu di due secoli fa nell'Organon:.”Ed e' proprio tempo che quel che si dice medico la smetta finalmente una volta di imbrogliare i poveri uomini con chiacchiere e adesso invece cominci ad agire cioè a veramente soccorrere e a guarire.”

Bibliografia

Dopo questa ampia descrizione riporto solo alcune delle numerose fonti studiate:

Akinc A. & Battaglia G. Exploiting endocytosis for nanomedicines. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 5, a016980 (2013). [[PMC free article](#)]

Bracken MB, Shepard MJ, Holford TR, Leo-Summers L, Aldrich EF, Fazl M, et al. Administration of methylprednisolone for 24 or 48 hours or tirilazadmesylate for 48 hours in the treatment of acute spinal cord injury. Results of the third national acute spinal cord injury randomized controlled trial. *National acute spinal cord injury study.* *JAMA* 1997;277:1597-1604

Eisenbarth, S. C., Colegio, O. R., O'Connor, W., Sutterwala, F. S. & Flavell, R. A. Crucial role for the Nalp3 inflammasome in the immunostimulatory properties of aluminium adjuvants. *Nature.* 453, 1122–1126 (2008).

Eidi H. et al. Fluorescent nanodiamonds as a relevant tag for the assessment of alum adjuvant particle biodisposition. *BMCMed.* 13, 144 (2015). [[PMC free article](#)]

Exley, C. & Mold, M. The binding, transport and fate of aluminium in biological cells. *J. Trace. Elem. Med. Bio.* 30, 90–95 (2015).

Flarend R. et al. In vivo absorption of aluminium-containing vaccine adjuvants using ²⁶Al. *Vaccine.* 15, 1314–1318 (1997).

Ghimire T. R. The mechanisms of action of vaccines containing aluminium adjuvants: an in vitro to in vivo paradigm. *SpringerPlus.* 4:181 (2015)

Gupta RK, Chang AC, Griffin P, Rivera R, Siber GR. In vivo distribution of radioactivity in mice after injection of biodegradable polymer microspheres containing ¹⁴C-labeled tetanus toxoid. *Vaccine* 1996; 14:1412–6.

Heimlich, J. M., Regnier, F. E., White, J. L. & Hem, S. L. The in vitro displacement of adsorbed model antigens from aluminium-containing adjuvants by interstitial proteins. *Vaccine.* 17, 2873–2881 (1999).

Hornung, V. et al. Silicacrystals and aluminiumsaltsactivate the NALP3 inflammasomethroughphagosomaldestabilization. *Nat. Immunol.* 9, 847–856 (2008).

Hornung V, Bauernfeind F, Halle A, Samstad EO, Kono H, Rock KL et al. Silicacrystals and aluminumsaltsactivate the NALP3 inflammasomethroughphagosomaldestabilization. *NatImmunol* 2008; 9:847–56.

House E., Esiri M., Forster G., Ince P. G. &Exley C. Aluminium, iron and copper in human brain tissuesdonated to the medicalresearchcouncil’s cognitive function and ageing study. *Metallomics.* 4, 56–65 (2012).

Huang M. &Wang W. Factorsaffectingalum-protein interactions. *Int. J. Pharm.* 466, 139–146 (2014)

Hutchison S, Benson RA, Gibson VB, Pollock AH, Garside P, Brewer JM. Antigen depot isnotrequired for alumadjuvanticity. *FASEB J* 2012; 26:1272–9.

Kool M, Soullie T, van Nimwegen M, Willart MA, Muskens F, Jung S et al. Alumadjuvantboostsadaptiveimmunity by inducinguric acid and activatinginflammatorydendriticcells. *J ExpMed* 2008; 205:869–82.

Lenzer J, Brownlee S. An untold story? *BMJ* 2008, 336:532-4.

Lenzer J. NIH secrets. *The New Republic* 2006 Oct 10.

Lu F. &HogenEsch H.Kinetics of the inflammatoryresponse following intramuscular injection of aluminumadjuvant. *Vaccine.* 31, 3979–86 (2013). [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

Marcovitch H. Editors, publishers, impact factors, and reprint income*PloSMed* 2010, 7: e1000355.

McKee, A. S. et al. Aluminduces innate immune responsesthroughmacrop

Mold M., Eriksson H., Siesjö P., Darabi A., Shardlow E. &Exley C.Unequivocalidentification of intracellularaluminiumadjuvant in a monocytic THP-1 cell line.*Sci. Rep.* 4, 6287 (2014).

Mold M, Shardlow E, Exley C. Insight into the cellular fate and toxicity of aluminiumadjuvantsused in clinicallyapproved human vaccinations. *Scientific Reports* 2016, DOI: 10.1038/srep31578

Pal I. & Ramsey J. D. The role of the lymphatic system in vaccine trafficking and immune response. *Adv. Drug Deliver. Rev.* 63, 909–922 (2011)

Paul, D. et al. Phagocytosis dynamics depends on target shape. *Biophys. J.* 105, 1143–1150 (2013).

Roberts I, Yates D, Sandercock P, et al. Effect of intravenouscorticosteroids on deathwithin 14 days in 10008 adults with clinicallysignificant head injury (MRC-CRASH trial): randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2004, 364:1321-8.

Vanderbroucke JP. Without new rules for industry-sponsoredresearch, science willcease to exist. *BMJ* 2005, Dec 14.

http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/Rapporto_OsMed_2015__AIFA.pdf