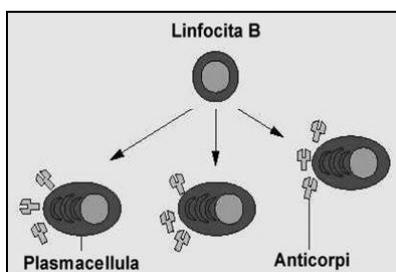


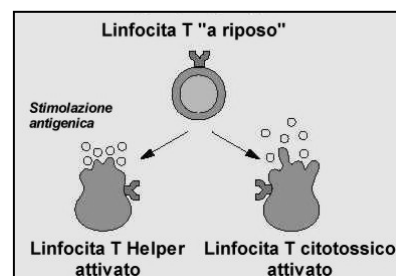
Vaccini

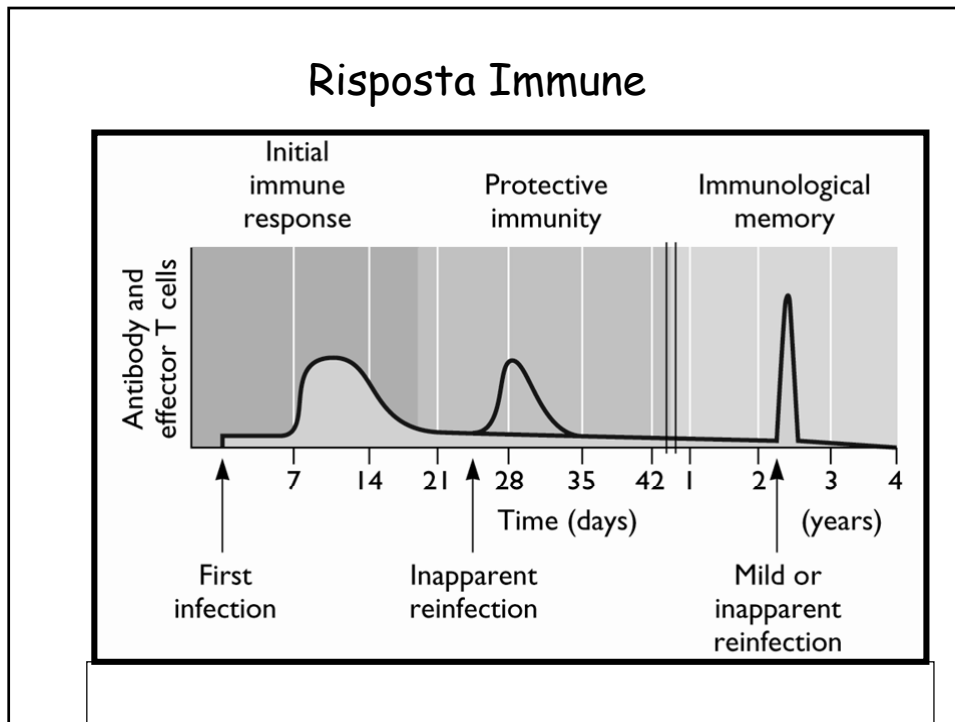
SISTEMA IMMUNITARIO

Risposta umorale



Risposta cellulare





IMMUNIZZAZIONE

L'immunità di un soggetto nei confronti di un microrganismo patogeno può essere indotta artificialmente mediante **immunizzazione attiva** (vaccinazione), oppure mediante **immunizzazione passiva** (trasferimento di anticorpi specifici).

Immunità attiva: la risposta immunitaria si sviluppa a seguito di una stimolazione antigenica (naturale o vaccinale). Essa è generata direttamente dalla stimolazione del sistema immunitario; compare dopo 15-20 giorni e dura mesi o anni.

Immunità passiva: si ottiene trasferendo in un soggetto anticorpi di un altro soggetto immune. Tale immunità è immediata, ma di breve durata (emivita anticorpi trasferiti passivamente 15 g)

Artificiale:

inoculazione di anticorpi a fini profilattici o terapeutici.

Naturale:

protezione del neonato, non ancora in grado di rispondere con un'adeguata risposta immunitaria (passaggio placenta).

VACCINO

Preparazione farmacologia antigenica

VACCINAZIONE

Somministrazione per via parenterale o per via orale di una preparazione antigenica in un soggetto sano

Il prodotto somministrato induce nell'ospite una reazione immunitaria specifica, di tipo umorale e/o cellulo-mediata che lo proteggerà, in futuro, dall'aggressione del patogeno verso cui è stato vaccinato.

Un vaccino per essere efficace deve mantenere le caratteristiche antigeniche del patogeno corrispondente, perdendo però tutti quegli attributi che consentono al microrganismo di danneggiare l'ospite.

Requirements of an effective vaccine	
Requirement	Comments
Safety	The vaccine must not cause disease. Side effects must be minimal.
Induction of protective immune response	Vaccinated individual must be protected from illness due to pathogen. Proper innate, cellular, and humoral responses must be evoked by vaccine.
Practical issues	Cost per dose must not be prohibitive. The vaccine should be biologically stable (no genetic reversion to virulence; able to survive use and storage in different surroundings). Vaccine should be easy to administer (oral delivery preferred to needles). The public must see more benefit than risk.

I tre maggiori siti per la replicazione dei virus

- **Superfici mucose dell'apparato respiratorio ed intestinale: Rhino; myxo; corona; parainfluenza; respiratory syncytial; rota**
- **Infezione delle superfici mucose seguite dalla diffusione sistemica per via ematogena e/o neuroni per arrivare agli organi bersaglio: picorna; measles; mumps; HSV; varicella; hepatitis A and B**
- **Infezione diretta del torrente circolatorio attraverso aghi o punture d'insetti seguita da diffusione agli organi bersaglio:**
- **hepatitis B; alpha; flavi; bunya; rhabdo**

L'immunità locale attraverso le IgA è molto importante in 1 e 2

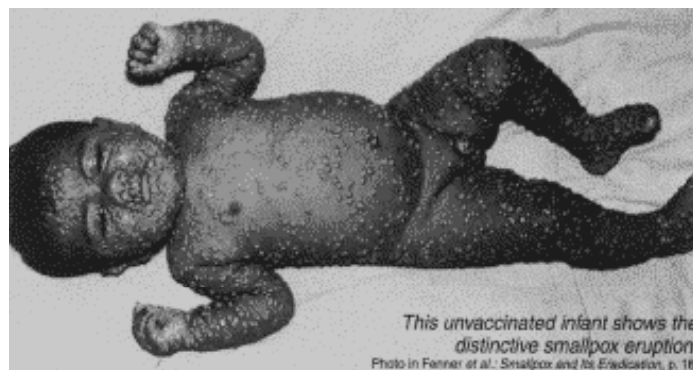
Vaccini - Problemi

- **Virus diversi causano manifestazioni sintomatologiche simili --e.g. comune sindrome influenzale**
- **Antigenic drift e shift - in particolare per i virus a RNA e quelli con genoma segmentato**
 - Shift: riassortimento di genomi segmentati (influenza A)
 - Drift: rapida mutazione - retrovirus
- **Grandi reservoirs animali - Reinfection may occur**

Vaccini - Problemi

- **Integrazione del DNA virale - I vaccini non funzionano con virus in forma latente a meno che non vengano espresse proteine antigeniche sulla superficie delle cellule infette**
- **Trasmissione del virus da cellula a cellula via syncytia**
- **Ricombinazione del ceppo virulento con quello vaccinale**

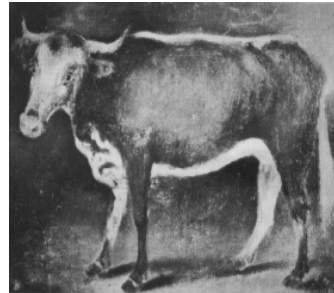
VAIOLO



Vaiolo

Vaccinazione

- Jenner 1796 : Cowpox/Swinepox
- 1800's Compulsory childhood vaccination
- 1930's Last natural UK case
- 1940's last natural US case
- 1958 WHO program
- October 1977: Last case (Somalia)



Vaiolo

- No reservoir animale
- Immunità durevole (vita)
 - Casi sub-clinici rari
- L'infettività non precede i sintomi
 - Un solo sierotipo
 - Vaccino efficace
- Grosso impegno da parte dei Governi



<table border="1"><tr><td><table border="1"><tr><td><input type="checkbox"/></td><td>Features of smallpox that enabled its eradication</td></tr><tr><td colspan="2"><hr/></td></tr><tr><td colspan="2">Virology and disease aspects</td></tr><tr><td colspan="2">No secondary hosts: this is a human-only virus</td></tr><tr><td colspan="2">Long incubation period</td></tr><tr><td colspan="2">Infectious only after incubation period</td></tr><tr><td colspan="2">Low communicability</td></tr><tr><td colspan="2">No persistent infection</td></tr><tr><td colspan="2">Subclinical infections are not a source of spread</td></tr><tr><td colspan="2">Easily diagnosed</td></tr><tr><td colspan="2"> </td></tr><tr><td colspan="2">Immunology</td></tr><tr><td colspan="2">Infection confers long-term immunity</td></tr><tr><td colspan="2">One stable serotype</td></tr><tr><td colspan="2">Effective vaccine available</td></tr><tr><td colspan="2">Vaccine is stable and cheap</td></tr><tr><td colspan="2"> </td></tr><tr><td colspan="2">Social and political aspects</td></tr><tr><td colspan="2">Severe disease with high morbidity and mortality</td></tr><tr><td colspan="2">Considerable savings to developed, nonendemic countries</td></tr><tr><td colspan="2">Eradication from developed countries demonstrated its feasibility</td></tr><tr><td colspan="2">Few cultural or social barriers to case-tracing and control</td></tr><tr><td colspan="2"><hr/></td></tr></table></td></tr></table>	<table border="1"><tr><td><input type="checkbox"/></td><td>Features of smallpox that enabled its eradication</td></tr><tr><td colspan="2"><hr/></td></tr><tr><td colspan="2">Virology and disease aspects</td></tr><tr><td colspan="2">No secondary hosts: this is a human-only virus</td></tr><tr><td colspan="2">Long incubation period</td></tr><tr><td colspan="2">Infectious only after incubation period</td></tr><tr><td colspan="2">Low communicability</td></tr><tr><td colspan="2">No persistent infection</td></tr><tr><td colspan="2">Subclinical infections are not a source of spread</td></tr><tr><td colspan="2">Easily diagnosed</td></tr><tr><td colspan="2"> </td></tr><tr><td colspan="2">Immunology</td></tr><tr><td colspan="2">Infection confers long-term immunity</td></tr><tr><td colspan="2">One stable serotype</td></tr><tr><td colspan="2">Effective vaccine available</td></tr><tr><td colspan="2">Vaccine is stable and cheap</td></tr><tr><td colspan="2"> </td></tr><tr><td colspan="2">Social and political aspects</td></tr><tr><td colspan="2">Severe disease with high morbidity and mortality</td></tr><tr><td colspan="2">Considerable savings to developed, nonendemic countries</td></tr><tr><td colspan="2">Eradication from developed countries demonstrated its feasibility</td></tr><tr><td colspan="2">Few cultural or social barriers to case-tracing and control</td></tr><tr><td colspan="2"><hr/></td></tr></table>	<input type="checkbox"/>	Features of smallpox that enabled its eradication	<hr/>		Virology and disease aspects		No secondary hosts: this is a human-only virus		Long incubation period		Infectious only after incubation period		Low communicability		No persistent infection		Subclinical infections are not a source of spread		Easily diagnosed		 		Immunology		Infection confers long-term immunity		One stable serotype		Effective vaccine available		Vaccine is stable and cheap		 		Social and political aspects		Severe disease with high morbidity and mortality		Considerable savings to developed, nonendemic countries		Eradication from developed countries demonstrated its feasibility		Few cultural or social barriers to case-tracing and control		<hr/>	
<table border="1"><tr><td><input type="checkbox"/></td><td>Features of smallpox that enabled its eradication</td></tr><tr><td colspan="2"><hr/></td></tr><tr><td colspan="2">Virology and disease aspects</td></tr><tr><td colspan="2">No secondary hosts: this is a human-only virus</td></tr><tr><td colspan="2">Long incubation period</td></tr><tr><td colspan="2">Infectious only after incubation period</td></tr><tr><td colspan="2">Low communicability</td></tr><tr><td colspan="2">No persistent infection</td></tr><tr><td colspan="2">Subclinical infections are not a source of spread</td></tr><tr><td colspan="2">Easily diagnosed</td></tr><tr><td colspan="2"> </td></tr><tr><td colspan="2">Immunology</td></tr><tr><td colspan="2">Infection confers long-term immunity</td></tr><tr><td colspan="2">One stable serotype</td></tr><tr><td colspan="2">Effective vaccine available</td></tr><tr><td colspan="2">Vaccine is stable and cheap</td></tr><tr><td colspan="2"> </td></tr><tr><td colspan="2">Social and political aspects</td></tr><tr><td colspan="2">Severe disease with high morbidity and mortality</td></tr><tr><td colspan="2">Considerable savings to developed, nonendemic countries</td></tr><tr><td colspan="2">Eradication from developed countries demonstrated its feasibility</td></tr><tr><td colspan="2">Few cultural or social barriers to case-tracing and control</td></tr><tr><td colspan="2"><hr/></td></tr></table>	<input type="checkbox"/>	Features of smallpox that enabled its eradication	<hr/>		Virology and disease aspects		No secondary hosts: this is a human-only virus		Long incubation period		Infectious only after incubation period		Low communicability		No persistent infection		Subclinical infections are not a source of spread		Easily diagnosed		 		Immunology		Infection confers long-term immunity		One stable serotype		Effective vaccine available		Vaccine is stable and cheap		 		Social and political aspects		Severe disease with high morbidity and mortality		Considerable savings to developed, nonendemic countries		Eradication from developed countries demonstrated its feasibility		Few cultural or social barriers to case-tracing and control		<hr/>		
<input type="checkbox"/>	Features of smallpox that enabled its eradication																																														
<hr/>																																															
Virology and disease aspects																																															
No secondary hosts: this is a human-only virus																																															
Long incubation period																																															
Infectious only after incubation period																																															
Low communicability																																															
No persistent infection																																															
Subclinical infections are not a source of spread																																															
Easily diagnosed																																															
Immunology																																															
Infection confers long-term immunity																																															
One stable serotype																																															
Effective vaccine available																																															
Vaccine is stable and cheap																																															
Social and political aspects																																															
Severe disease with high morbidity and mortality																																															
Considerable savings to developed, nonendemic countries																																															
Eradication from developed countries demonstrated its feasibility																																															
Few cultural or social barriers to case-tracing and control																																															
<hr/>																																															

<p style="text-align: center;">TIPI DI VACCINI Vaccini inattivati (uccisi o spenti) Vaccini vivi attenuati Vaccini costituiti da subunità Vaccini sintetici Vaccini ricombinanti Vaccini a DNA Vaccini anti-idiotipo</p>

VACCINI INATTIVATI (uccisi o spenti)

Microrganismi completi (batteri o virus), cui è stata completamente eliminata la virulenza

Inattivazione fisica : calore, radiazioni
Inattivazione chimica: formalina, β -propiolattone

I microrganismi perdono la capacità di moltiplicarsi, mentre conservano intatta le loro proteine costitutive e quindi il potere immunogeno.

Si associano ad un adiuvante per potenziarne l'immunogenicità, e richiedono somministrazioni ripetute.

Vaccini Inattivati

Vantaggi

- Immunità senza rischio di infezioni
- Impossibilità di reversione in forme virulente

Svantaggi

- Eccessiva alterazione



Scomparsa siti antigenici



Minore protezione

- Inefficaci nello stimolare una immunità cellulo-mediata
- Elevato numero di interventi
- Dosi e costi elevati

Mentre

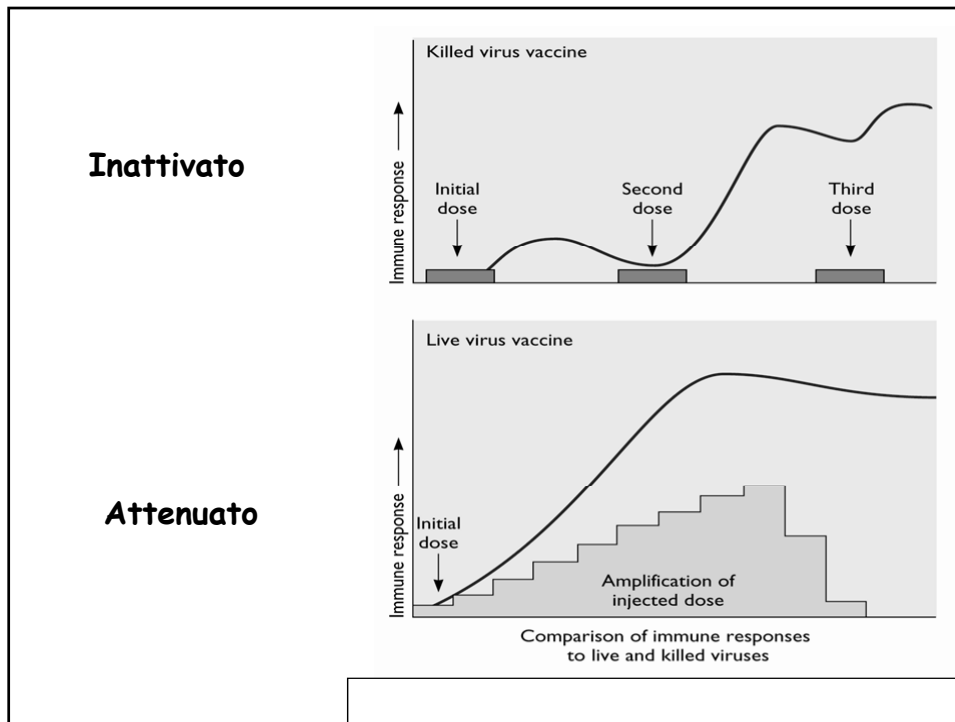
Vantaggi dei Vaccini Attenuati I

- Attivano tutte le fasi della risposta immune
- Possono produrre IgG umorali e IgA locali
- Sviluppano una risposta immune verso tutti gli antigeni protettivi. L'inattivazione può alterare l'immunogenicità.
- Immunità più durevole ; maggiore cross-reattività

Ancora

Vantaggi dei Vaccini Attenuati II

- Costi più bassi
- Stato di protezione immunitaria raggiunto più velocemente
- In alcuni casi di facile somministrazione
- Facile trasporto
- Possono portare all'eliminazione del virus dalla comunità



Anche se:

Svantaggi dei vaccini vivi attenuati

- **Mutazioni; Riconversione al ceppo virulento (frequente)**
 - **Eventuale diffusione tra i non vaccinati (potrebbe eventualmente essere un vantaggio)**
 - **La diffusione ai non vaccinati potrebbe favorire o diffondere il ceppo revertant**
- **Problemi nelle sindromi di immunodeficienza (possibile diffusione a pazienti immunodepressi))**

Poliovirus

Small RNA virus \Rightarrow possibilità non elevatissime di mutazioni

US: Sabin attenuated vaccine ~ 10 casi di malattia associata al vaccino per anno

50% vaccinati \Rightarrow feci

50% contatti

- Vaccine-associated cases: revertanti
- 1 in 4,000,000 vaccine infections \Rightarrow paralytic polio
- 1 in 100 of wt infections

Scandinavia: Salk dead vaccine

- No immunità gastrointestinale
- Impossibilità di eliminare il virus

Situazione attuale



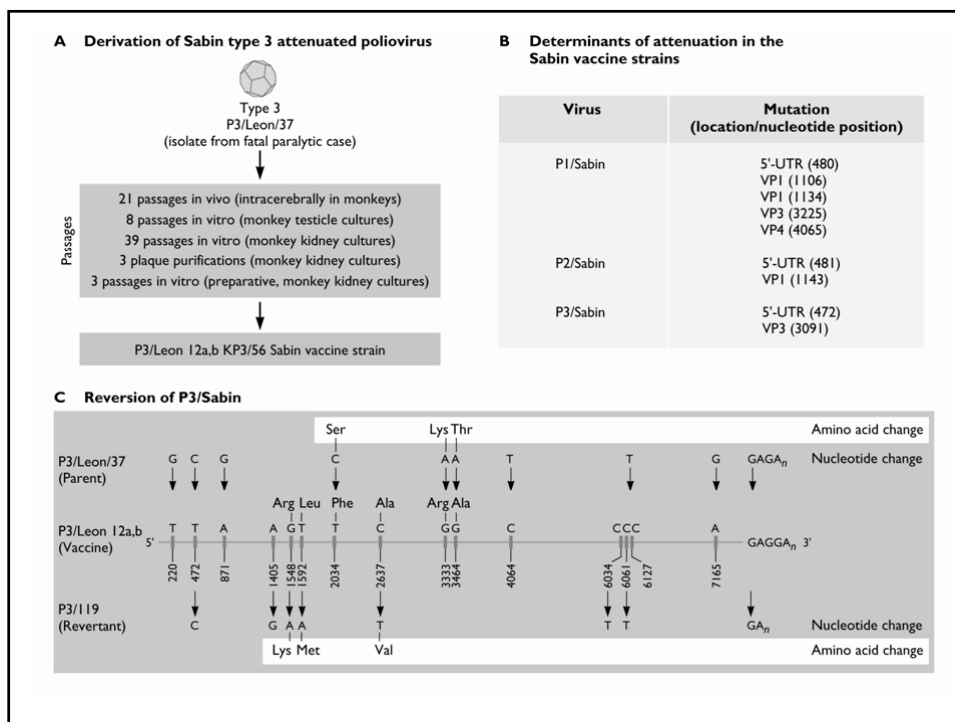
Sabin Polio Vaccine

Attenuazione mediante passaggi seriali in ospite diverso
 Maggiore affinità per l'ospite estraneo che per quello naturale (l'uomo)

Minore replicazione nell'ospite naturale

Polio:

- Monkey kidney cells
- Replica nelle cellule epiteliali
- Non penetra nelle cellule nervose
- No paralisi
- Immunità locale gastrointestinale (IgA)



Salk Polio Vaccine

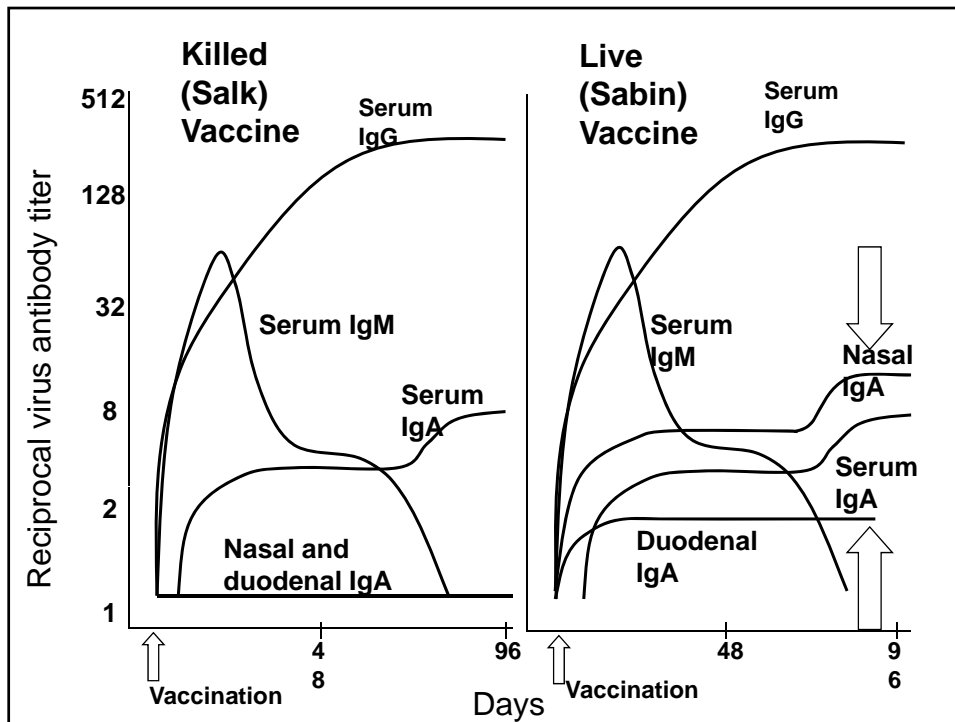
• Formaldehyde-fixed

• No reversion

Polio Vaccine

Perchè usare il vaccino Sabin?:

- Immunità locale : Il virus vaccinico come l'infezione naturale**
- Blocca la replicazione nel tratto gastrointestinale per cui blocca totalmente la replicazione**
- Il vaccino inattivato di Salk non ha alcun effetto sulla replicazione gastrointestinale**
- Maggiore crossreattività visto che anche il vaccino inattivato può andare incontro a drift antigenico**
 - Life-long immunity**



Vaccini vivi attenuati

Sono costituiti da microrganismi completi (batteri, virus) il cui potere patogeno è stato diminuito o eliminato (ceppi apatogeni) con trattamenti e procedure diverse, per cui quando vengono somministrati a d un individuo, inducono un'infezione molto blanda e contemporaneamente stimolano il completo range delle difese immunitarie tipiche dell'infezione naturale, senza però provocare la malattia.

Vengono attenuati:

- ✦ Impiego di virus sierologicamente correlati provenienti da una specie diversa
- ✦ Somministrazione del patogeno attraverso una via non naturale
- ✦ Passaggi seriali in ospiti non naturali
- ✦ Impiego di mutanti "Temperatura sensibili"
- ✦ Riassortimento genetico

**Impiego di virus sierologicamente correlati
provenienti da una specie diversa**

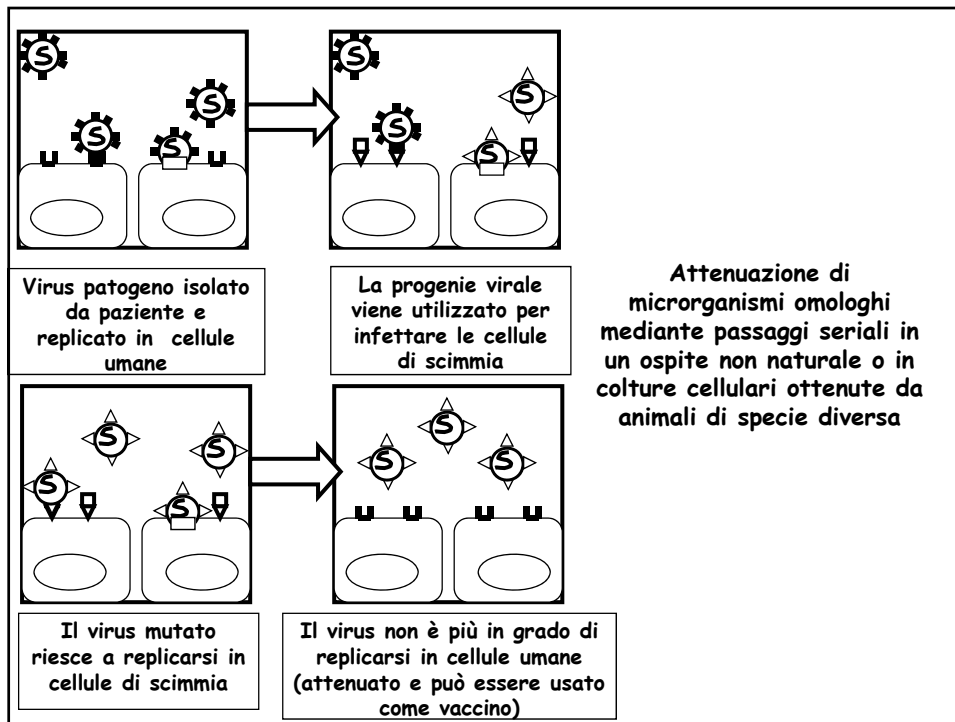
Uso del virus del vaiolo bovino per prevenire il vaiolo umano (Jenner)

Virus del morbillo per proteggere i cuccioli di cane dal virus del cimurro

Herpes virus del tacchino per proteggere il pollo dalla malattia di Marek

**Somministrazione di un microrganismo patogeno
attraverso una via non naturale**

La somministrazione all'uomo, per via orale, di adenovirus virulenti, contenuti in capsule gastroresistenti, determina un'infezione intestinale subclinica e una susseguente immunità che protegge da future infezioni anche l'apparato respiratorio (bersaglio naturale di questi virus).



La maggior parte dei vaccini usati per l'uomo o per gli animali è stata ottenuta con questa procedura.

Febbre gialla: passaggi seriali nel topo e poi nell'embrione di pollo. Viene tuttora utilizzato il ceppo 17D, ottenuto da Theiler e Smith (J. Exp. Med., 65, 787-800, 1937). Tale ceppo ha subito una sostanziale perdita di viscerotroppo- e neurotropismo.

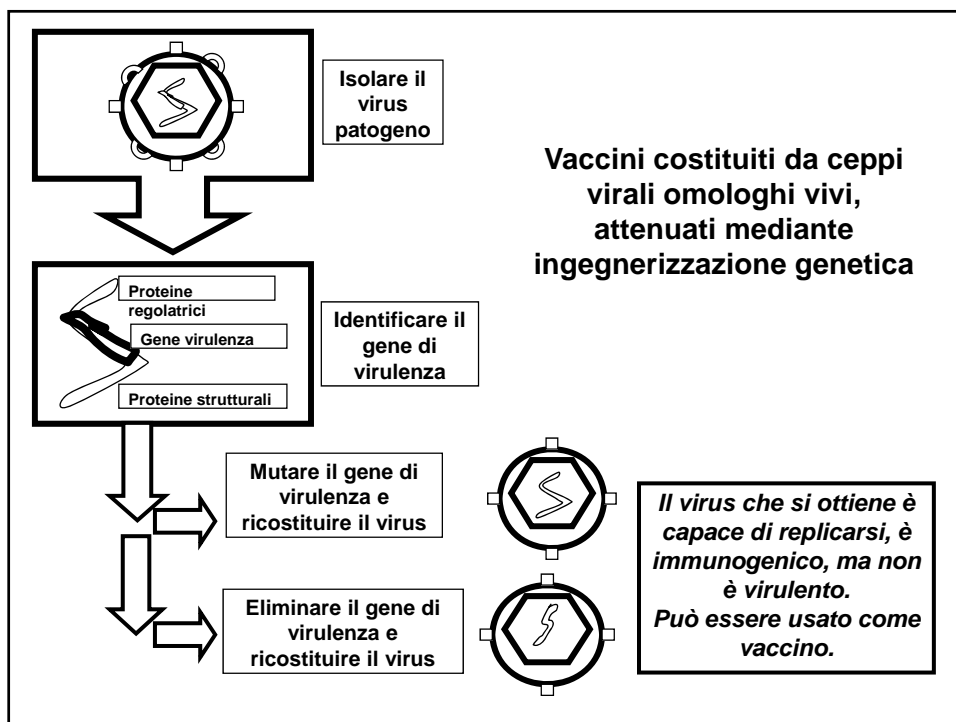
Poliovirus: (SABIN) ottenuto mediante passaggi seriali su cellule di scimmia

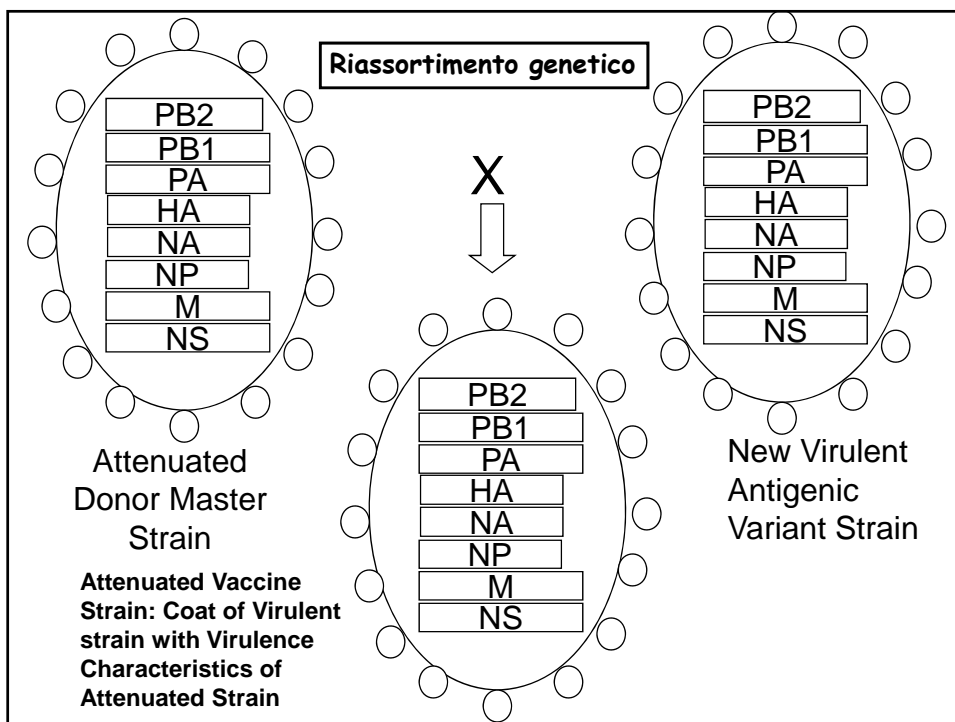
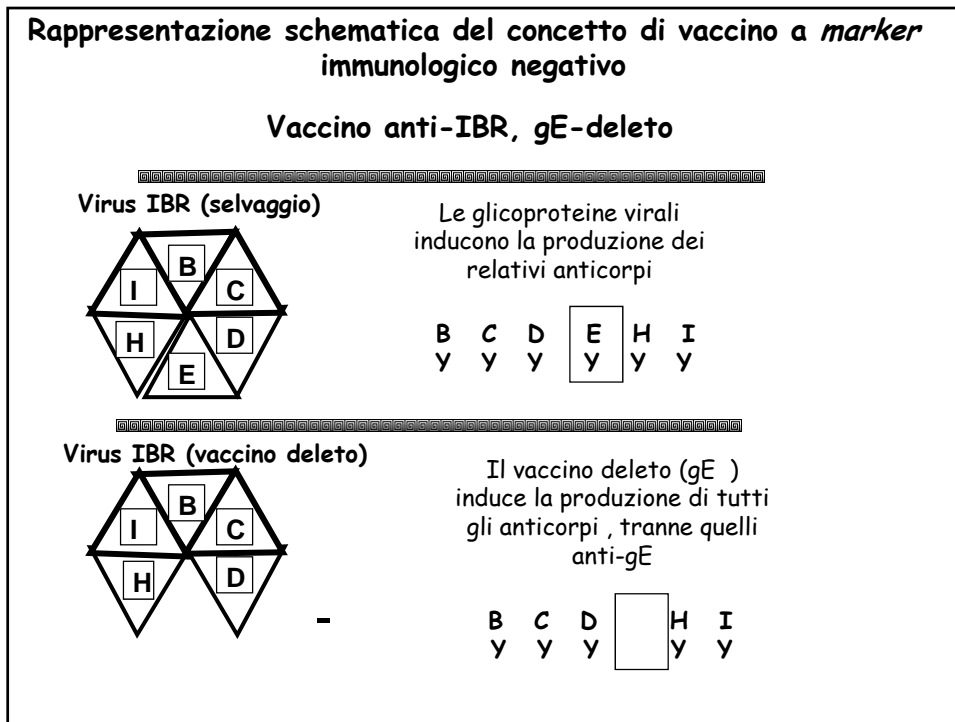
Impiego di mutanti "Temperatura sensibili"
 Virus che si replicano bene a temperature basse (permissive), ma poco a temperature più elevate (restrittive).
 Vengono usati contro le malattie virali dell'apparato respiratorio.

↑ T - Vie profonde
 ↓ T - Vie superficiali

Il virus si replica solo nelle vie superficiali e non induce patologia pur stimolando le difese immunitarie.

Fluorouracile → Incremento frequenza mutazioni virali
Possibilità di retromutazioni





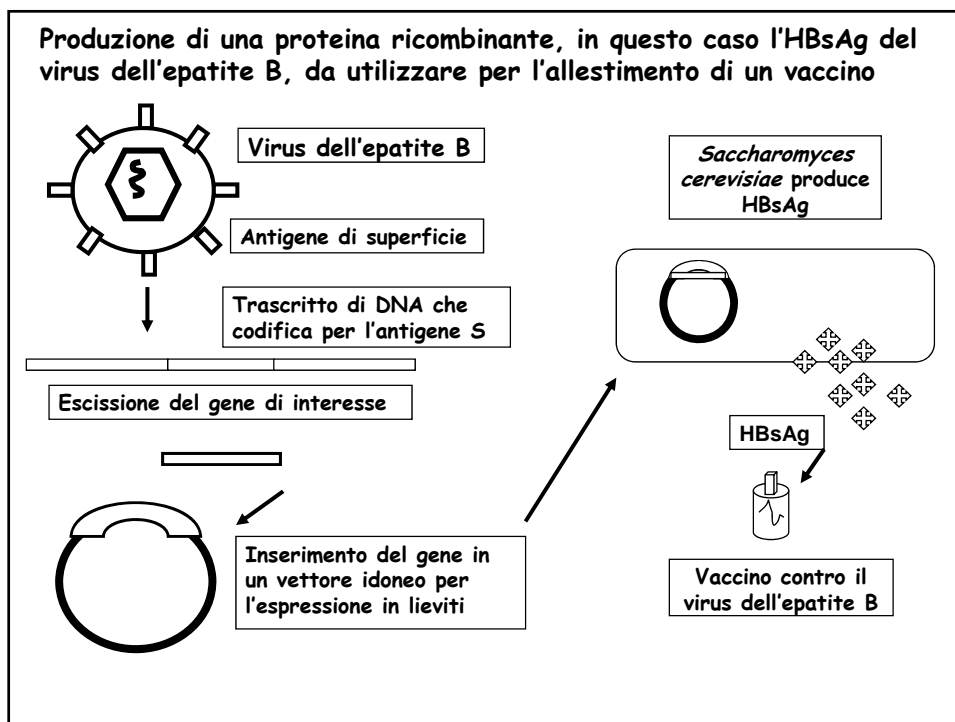
VACCINI PURIFICATI COSTITUITI DA SUBUNITA'

Questi tipi di vaccini sono particolarmente promettenti per la profilassi delle malattie virali.

Sono costituiti da singole frazioni del virione coinvolte nella virulenza e quindi nelle reazioni immunitarie anti-infettive (proteine del capsido per i virus nudi o le glicoproteine di superficie per i virus con envelope).

I vaccini allestiti con le subunità sono **SPROVVISTI DI POTERE INFETTANTE** in quanto non contengono l'acido nucleico virale.

Il **PRIMO VACCINO** di questo tipo è stato quello contro l'EPATITE B: è allestito purificando l'antigene di superficie del virus (HBsAg) presente libero nel siero di soggetti portatori.



ALTRI VACCINI PURIFICATI COSTITUITI DA SUBUNITA':

- Virus dell'Epatite A
- Virus di Epstein-Barr
- Virus Parainfluenzale 3

VANTAGGI

- Maggiore stabilità
- Trascurabile tossicità
- Assoluta sicurezza riguardo all'infettività residua

SVANTAGGI

- Ridotto potere immunogeno, a causa delle ridotte dimensioni delle frazioni antigeniche e per l'incapacità di replicarsi
- Buona risposta anticorpale ma scarsa risposta cellulo-mediata

VACCINI SINTETICI

Poiché solo una piccola parte delle proteine che costituiscono un microrganismo rappresenta gli epitopi verso cui è rilevante la risposta anticorpale di tipo protettivo, si è pensato che, sintetizzando chimicamente un opportuno frammento di proteina questo possa poi essere utilizzato come vaccino.

Sono richieste due CONDIZIONI FONDAMENTALI:

- Conoscenza della sequenza amminoacidica della proteina che porta il determinante antigenico protettivo del virus
- Sintesi abbondante

Per identificare il determinante antigenico di una proteina è necessario individuare le regioni che nella struttura terziaria si trovano esposte sulla superficie del microrganismo e sono accessibili agli anticorpi

VANTAGGI

- Trascurabile tossicità
- Assoluta sicurezza riguardo all'infettività residua
- Possibilità di utilizzare solo porzioni di proteine

SVANTAGGI

- Ridotto potere immunogeno
- Elevati costi di sintesi
- Dimensione estremamente ridotta (necessità di essere coniugati ad un carrier: albumina o emocianina o mescolati ad adiuvanti potenti o a sostanze dotate di proprietà chemiotattiche capaci di provocare una risposta infiammatoria nel sito di inoculazione con conseguente potenziamento dell'immunizzazione)

Vaccini costituiti da ceppi virali eterologhi vivi, attenuati ed ingegnerizzati per l'espressione di proteine immunogene di altri microrganismi patogeni

.....

Questo sistema prevede di sfruttare un microrganismo vettore vivo, che può essere ingegnerizzato per fargli esprimere, una volta inoculato nel soggetto da vaccinare, proteine specifiche immunogene appartenenti a patogeni diversi, e quindi proteggere l'ospite contemporaneamente verso più malattie infettive.

Alcuni esempi:

**Virus parainfluenzali: Proteine HN ed F inserite in virus vaccinico
HIV: gp120, nef , tat inserite in adenovirus**

**Single gene (subunit) in
expression vector**

Vaccinazione con virus vivi

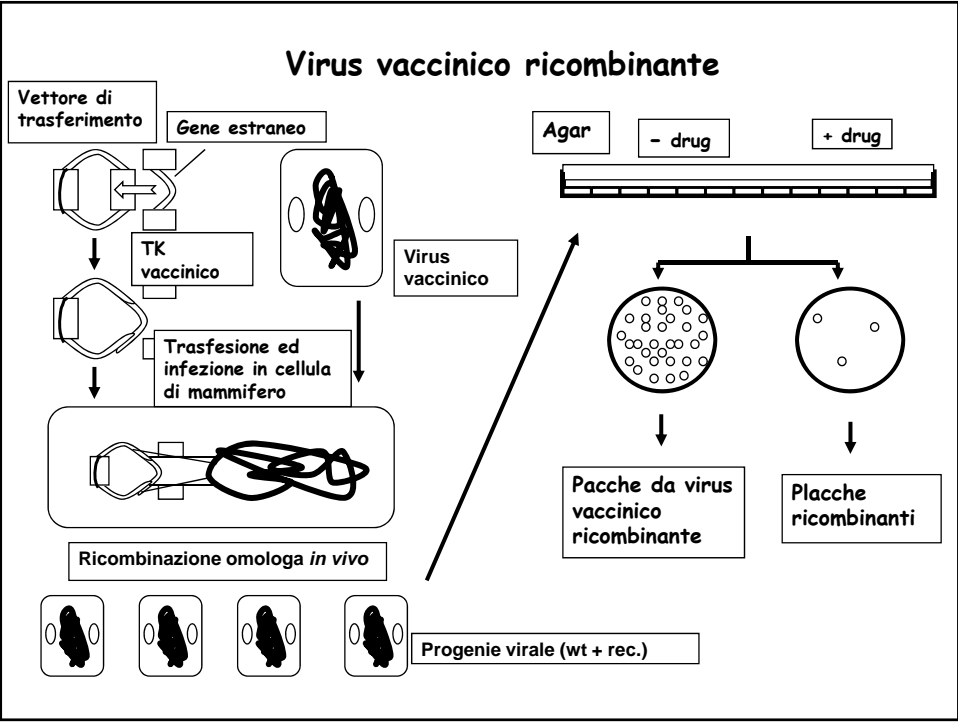
Canary Pox

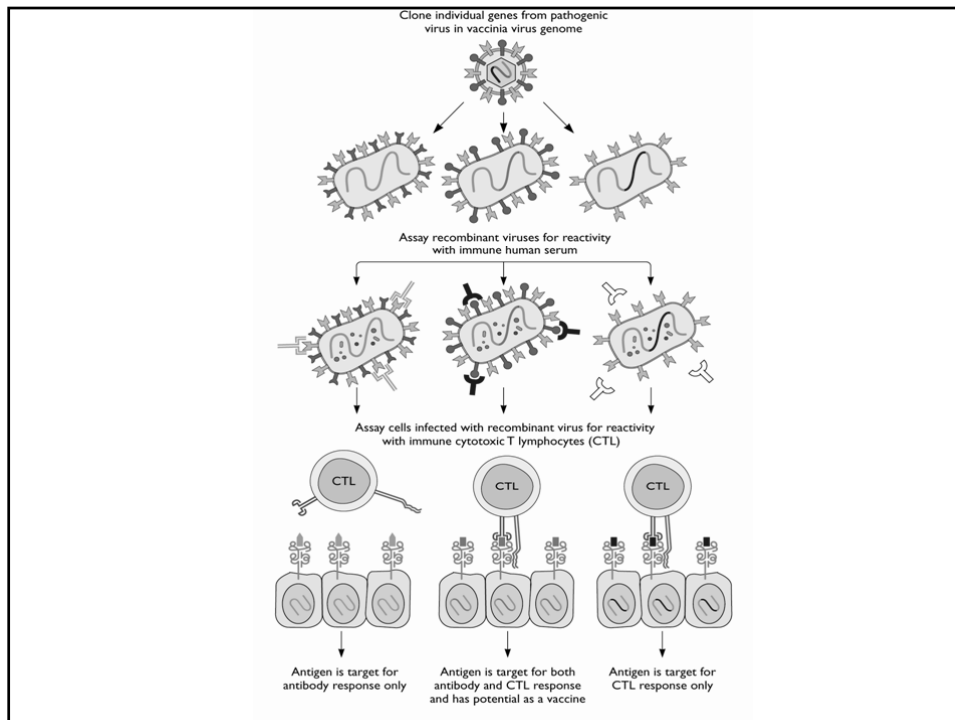
- Infetta le cellule umane ma non si replica
- Migliore presentazione degli antigeni
- Migliore risposta cellulare ed umorale

Vaccinia

Attenuated Polio

Attualmente studiati per sviluppare un vaccino per l'HIV





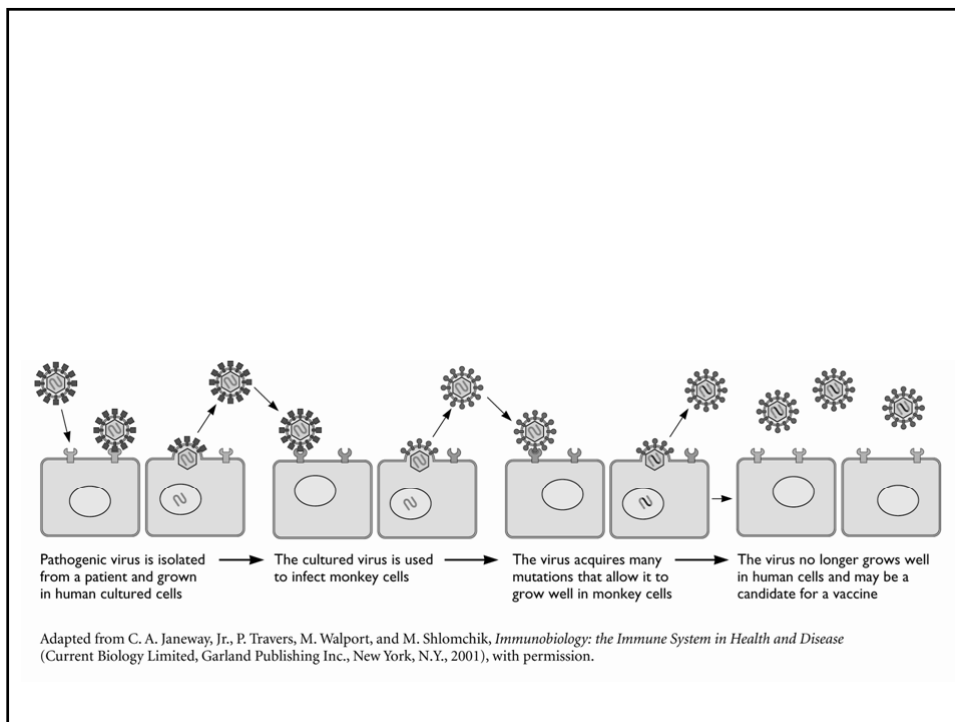
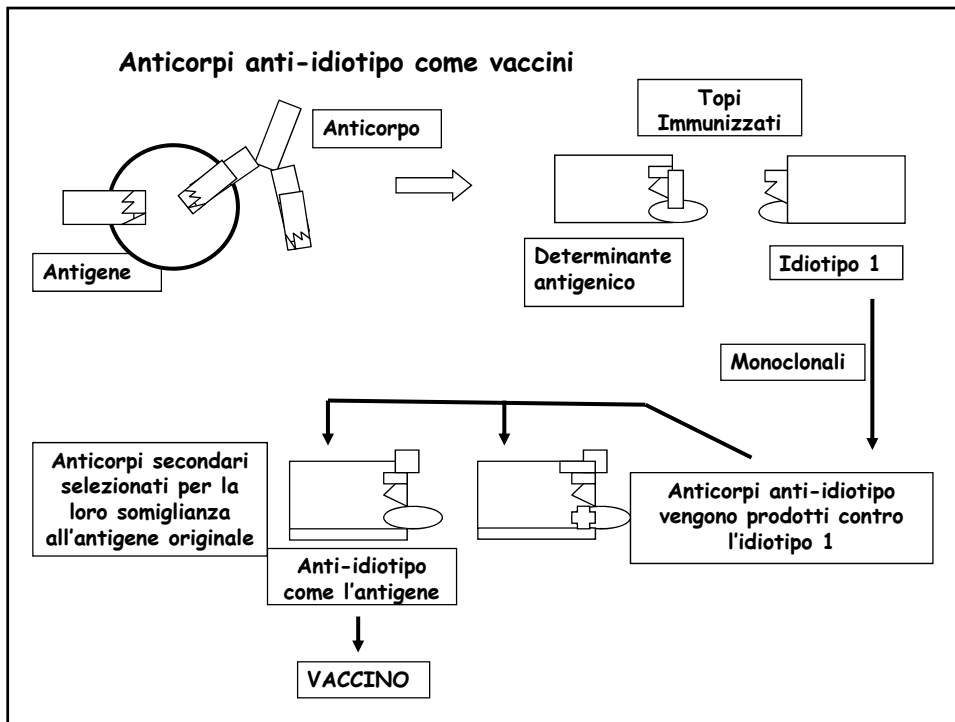
VACCINI ANTI-IDIOTIPO

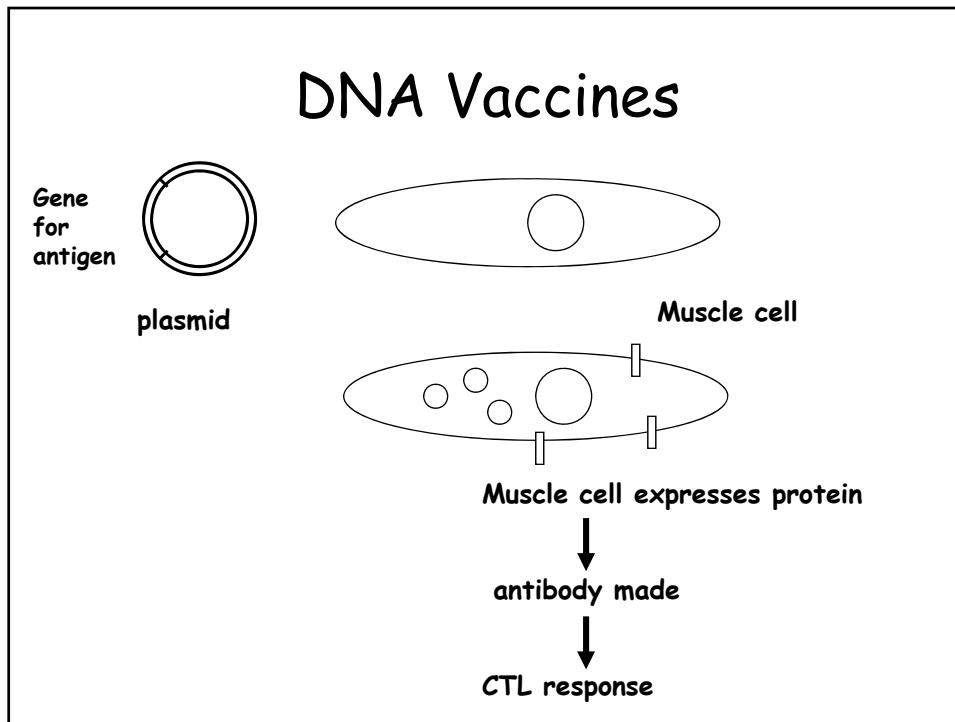
IDIOTIPO = la regione variabile di un anticorpo, quella che contiene i siti di combinazione con l'antigene, dotata essa stessa di capacità antigenica

ANTI-IDIOTIPO = Anticorpo in grado di reagire con un determinato idiotipo

E' intuibile che antigene ed anti-idiotipo hanno una struttura tridimensionale simile pur differendo sotto il profilo biochimico: è stato per questo proposto di utilizzare gli anti-idiotipi nelle vaccinazioni.

Il vaccino è cioè costituito da anticorpi che per la loro natura mimano l'equivalente dell'epitopo protettivo presente sul patogeno verso cui si vuole vaccinare il soggetto





DNA Vaccines

- Plasmids are easily manufactured in large amounts
- DNA is very stable
- DNA resists temperature extremes so storage and transport are straight forward
- DNA sequence can be changed easily in the laboratory. This means that we can respond to changes in the infectious agent
- By using the plasmid in the vaccinee to code for antigen synthesis, the antigenic protein(s) that are produced are processed (post-translationally modified) in the same way as the proteins of the virus against which protection is to be produced. This makes a far better antigen than purifying that protein and using it as an immunogen.

DNA Vaccines

- Mixtures of plasmids could be used that encode many protein fragments from a virus/viruses so that a broad spectrum vaccine could be produced
- The plasmid does not replicate and encodes only the proteins of interest
- No protein component so there will be no immune response against the vector itself
- Because of the way the antigen is presented, there is a CTL response that may be directed against any antigen in the pathogen. A CTL response also offers protection against diseases caused by certain obligate intracellular pathogens (e.g. *Mycobacterium tuberculosis*)

DNA Vaccines

Possible Problems

- **Potential integration of plasmid into host genome leading to insertional mutagenesis**
- **Induction of autoimmune responses (e.g. pathogenic anti-DNA antibodies)**
- **Induction of immunologic tolerance (e.g. where the expression of the antigen in the host may lead to specific non-responsiveness to that antigen)**

DNA Vaccines

DNA vaccines produce a situation that reproduces a virally-infected cell

Gives:

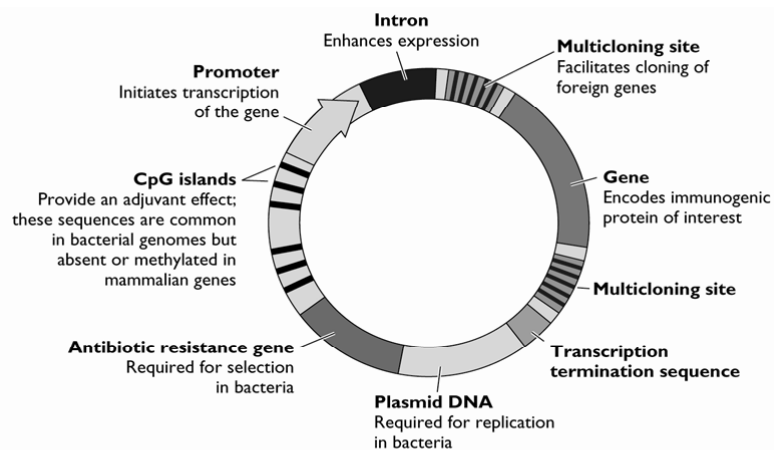
- Broad based immune response
- Long lasting CTL response

Advantage of new DNA vaccine for flu:

CTL response can be against internal protein

In mice a nucleoprotein DNA vaccine is effective against a range of viruses with different hemagglutinins

DNA Vaccines



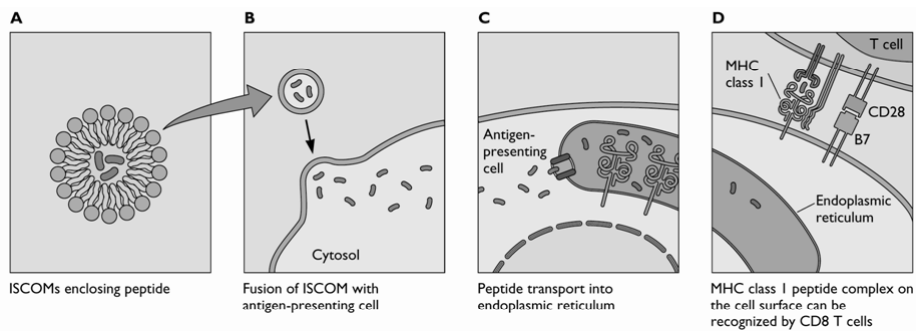
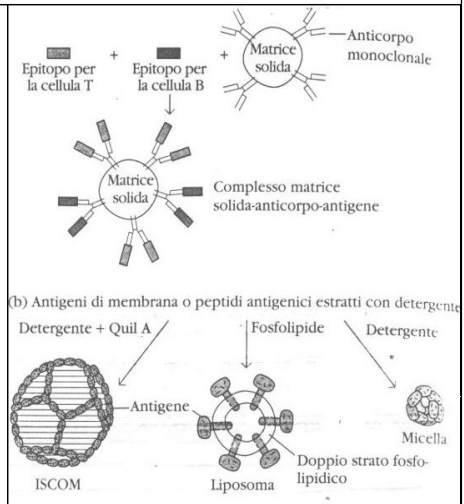
Representative results of DNA vaccine trials^a

Virus	Proteins	Induction of antibody	Induction of CTL response	Protection against challenge
Bovine herpesvirus	gD	+	ND	+ (cattle)
Hepatitis B virus	Surface and core antigens	+ (chimpanzees); ND (humans)	+ (chimpanzees)	+ (chimpanzees)
Hepatitis C virus	Nucleocapsid	+	+	+ (mice)
Herpes simplex virus type 1	gD, gB	+	+	+ (mice)
HIV type 1	Env, Gag, Rev	+	+	+ (rhesus macaques)
Influenza virus	HA, M1, Np	+	+	+ (chickens, mice)
Lymphocytic choriomeningitis virus	NP	+	+	+ (mice)
Rabies virus	Glycoprotein, NP	+	+	+ (cynomolgus monkeys)
Respiratory syncytial virus	Glycoprotein	+	+	+ (mice)

Vaccine delivery systems and adjuvants^a

Type of system or adjuvant	Characteristics
Aluminum salt	Aluminum hydroxide or phosphate. Forms precipitates with soluble antigen, making the complexes more immunogenic; antigen "depot" at site of injection; complement activation.
Emulsions	Freund's complete adjuvant: antigen suspended in water-mineral oil emulsion with killed <i>Mycobacterium tuberculosis</i> bacteria or muramyl di- or tripeptide to stimulate strong T-cell responses. Freund's incomplete adjuvant: antigen suspended in water-in-mineral oil emulsion.
Microspheres	Antigen encapsulated in polymers of lactic and glycolic acids. They are biodegradable and cause slow release of antigen.
ISCOMs	Immune-stimulating complexes composed of glycosides in an adjuvant called QuilA (a purified saponin from the plant <i>Quillaja saponaria</i>), cholesterol, phospholipids, and antigens. Form spheres of 30–40 nm in diameter that incorporate antigen.
Nucleic acid vaccines	Genes encoding antigens expressed from strong promoters are introduced directly to muscle or skin using physical methods or liposomes leading to intracellular protein production and presentation of antigen to the immune system.
Engineered viruses	Genes encoding foreign antigens are introduced into a viral genome (the vector) such that the new protein is made following infection. Common viral vectors are vaccinia virus, adenovirus, and baculovirus. Many other viruses can also be modified to express foreign genes.

Un altro sistema è quello di usare un detergente per incorporare antigeni proteici o peptidi in vescicole lipidiche o in micelle proteiche o in complessi immunostimolanti (ISCOM). Il peptide o la proteina vengono espressi come complesso multivalente sulla superficie della micella.



Viral vaccines licensed in the United States					
Virus vaccine	Number of serotypes covered by vaccine	Type of vaccine		Target population	Comments
		Live	Nonliving		
Adenovirus	2 (types 4 and 7)	+		Military recruits	Wild-type virus in enteric coated capsules for oral administration to selectively infect the gut; lapse in manufacturing
Hepatitis A	1		+	Travelers, health care workers	Parenteral immunization with whole inactivated virus vaccine, 2 doses
Hepatitis B	1		+	Universal childhood	Parenteral immunization with recombinant VLP, 3 doses
Influenza A and B	3 (H1N1, H3N2, and type B)		+	Elderly, patients with cardiopulmonary disease, others	Repeat annual parenteral immunization with disrupted virus vaccine
Japanese encephalitis virus	1		+	Travelers to endemic region	Parenteral immunization with whole inactivated virus vaccine
Measles	1	+		Universal childhood	Parenteral immunization; booster dose recommended at 4–6 years of age
Mumps	1	+		Universal childhood	Parenteral immunization; booster dose recommended at 4–6 years of age
Poliovirus	3	+	+	Universal childhood	Parenteral immunization with nonliving vaccine only is now recommended.
Rabies	1		+	High-risk persons	Prophylactic and therapeutic uses
Rotavirus	4	+		Universal childhood	Oral vaccine, three doses
Rubella	1	+		Universal childhood	Parenteral immunization
Smallpox	1	+		No longer used	Intradermal vaccine used to eradicate smallpox
Varicella	1	+		Universal childhood	Parenteral immunization
Yellow Fever	1	+		Travelers to endemic region	Parenteral immunization
Total number of viruses covered	22	16	10		

Table 19.13 Possible human immunodeficiency virus vaccine approaches

Inactivated virus
Attenuated virus
Subunit vaccine
 Envelope glycoproteins
 Gag proteins
 Viral vector producing selected immunogenic proteins or derivatives
 Viral particles (Gag-Pol cores)
 Synthetic peptides from immunogenic proteins
DNA vaccine producing immunogenic proteins
Combination: DNA vaccine to prime, and viral vector vaccine to boost
