



ANTICORPI E VACCINI: DUE FACCE DELLA STESSA MEDAGLIA

Anticorpi e vaccini sono cruciali per combattere malattie infettive e resistenza antimicrobica. Gli anticorpi monoclonali (mAb) supportano i vaccini e offrono alternative agli antibiotici. La reverse vaccinology utilizza dati genomici per sviluppare nuovi vaccini. Nonostante i costi elevati, i progressi tecnologici mirano a migliorare accesso ed efficacia, trasformando il trattamento delle infezioni.

Risposta immunitaria umorale

La risposta immunitaria umorale coinvolge le plasmacellule derivate dai linfociti B che producono anticorpi, i quali si legano agli agenti patogeni e ne innescano l'eliminazione attraverso cellule accessorie e molecole immunitarie umorali. La produzione di anticorpi richiede solitamente cellule T helper (T_H) specifiche per un frammento di antigene riconosciuto dalla cellula B. La cellula B prolifera e si differenzia al confine tra la zona T e le cellule B e successivamente nel centro germinale, dove l'ipermutazione somatica diversifica i recettori delle cellule B. Le cellule B con la più alta affinità per l'antigene vengono poi selezionate verso un'ulteriore differenziazione, mantenendo il contatto con l'antigene e presentando peptidi derivati dall'antigene alle cellule T_H del centro germinale. Questo processo aumenta l'affinità anticorpale nel tempo, soprattutto in caso di esposizione ripetuta allo stesso antigene.

Gli anticorpi contribuiscono all'immunità in tre modi principali: neutralizzano virus e batteri bloccandone l'ingresso nelle cellule, impediscono alle tossine batteriche di entrare nelle cellule e contribuiscono all'eliminazione dei patogeni facilitandone l'assorbimento da parte dei fagociti. Gli anticorpi opsonizzano gli agenti patogeni legandosi ai recettori Fc sui fagociti o attivano il sistema del complemento, che migliora ulteriormente l'opsonizzazione e il reclutamento dei fagociti. Inoltre, il

sistema del complemento può lisare direttamente i microrganismi [1]. Gli specifici meccanismi effettori impegnati dipendono dall'isotipo anticorpale prodotto.

Sviluppo di anticorpi monoclonali

Gli anticorpi monoclonali (mAb) sono diventati fondamentali per la medicina personalizzata, evolvendosi in un'industria multimiliardaria da quando è stata concessa la prima licenza quasi quarant'anni fa. Inizialmente prodotti con la tecnologia degli ibridomi, i primi mAb, come Orthoclone OKT3, hanno dovuto affrontare sfide quali gli effetti collaterali e lo sviluppo di anticorpi anti-farmaco [2]. I progressi nelle sequenze chimeriche e umanizzate hanno migliorato i risultati clinici, portando a quasi 200 mAb approvati entro la metà del 2024. Il Rituximab, lanciato nel 1997, ha segnato una svolta nella produzione di mAb su larga scala. La pandemia COVID-19 ha ulteriormente accelerato lo sviluppo dei mAb, con una produzione rapida e su larga scala che ha permesso di trattare milioni di persone e di creare un modello per le future pandemie [3].

Gli anticorpi monoclonali come strumento per combattere la resistenza antimicrobica

Il corpo umano è costantemente esposto a microrganismi, alcuni dei quali possono causare danni fatali. Il sistema immunitario ha il comples-

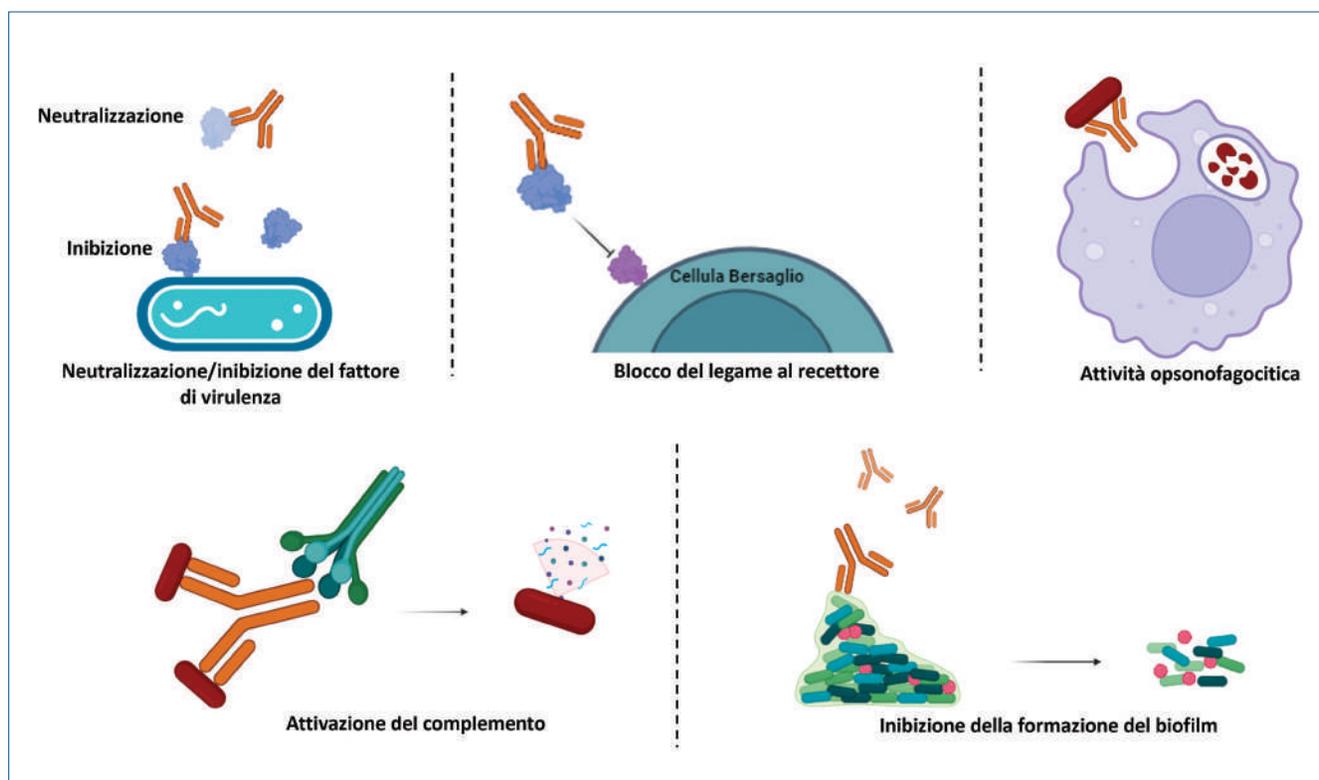


Fig. 1 - Meccanismi d'azione di mAb che impediscono la diffusione di infezioni batteriche

so compito di difenderci da un'ampia gamma di agenti patogeni, ognuno dei quali presenta notevoli differenze a livello molecolare, rendendo impossibile una risposta univoca. L'immunità alle malattie si ottiene grazie alla presenza di anticorpi monoclonali ed è classificata in immunità attiva e passiva. L'immunità attiva prevede l'esposizione dell'organismo a un antigene, che attiva il sistema immunitario a produrre anticorpi specifici per quella malattia. Questa può essere acquisita naturalmente, attraverso un'infezione, o attraverso la vaccinazione, in cui viene introdotta una forma uccisa o indebolita dell'agente patogeno. In entrambi i casi, se l'individuo incontra nuovamente l'agente patogeno, il sistema immunitario lo riconosce rapidamente e produce gli anticorpi necessari. L'immunità attiva è in genere di lunga durata, a volte anche per tutta la vita.

L'immunità passiva, invece, si verifica quando una persona riceve gli anticorpi anziché produrli. Ad esempio, i neonati acquisiscono l'immunità passiva dalle madri, un processo che nella maggior parte dei mammiferi avviene nell'utero o dopo la nascita attraverso l'ingestione di colostro ricco di

anticorpi. L'immunità passiva può essere fornita anche attraverso prodotti ematici contenenti anticorpi, che offrono una protezione immediata in caso di necessità. Tuttavia, a differenza dell'immunità attiva, l'immunità passiva ha vita breve e dura solo poche settimane o mesi [4].

Indipendentemente dal tipo di immunità, i vaccini e i mAb sono fondamentali nella lotta contro la resistenza antimicrobica (AMR). Dalla scoperta della penicillina da parte di Alexander Fleming nel 1928, l'uso eccessivo e scorretto di antibiotici nell'uomo e negli animali ha portato all'aumento di patogeni resistenti ai farmaci, creando l'attuale crisi dell'AMR. L'AMR si verifica quando i microrganismi, come batteri, virus, funghi e parassiti, mutano nel tempo e non rispondono più ai farmaci antimicrobici. La comunità scientifica è ora concentrata sullo sviluppo di nuove terapie alternative agli antibiotici tradizionali.

Gli anticorpi monoclonali, con i loro diversi meccanismi d'azione e la loro comprovata efficacia nel trattamento di malattie come il cancro e i disturbi autoimmuni, stanno emergendo come una promettente alternativa agli antibiotici tradiziona-

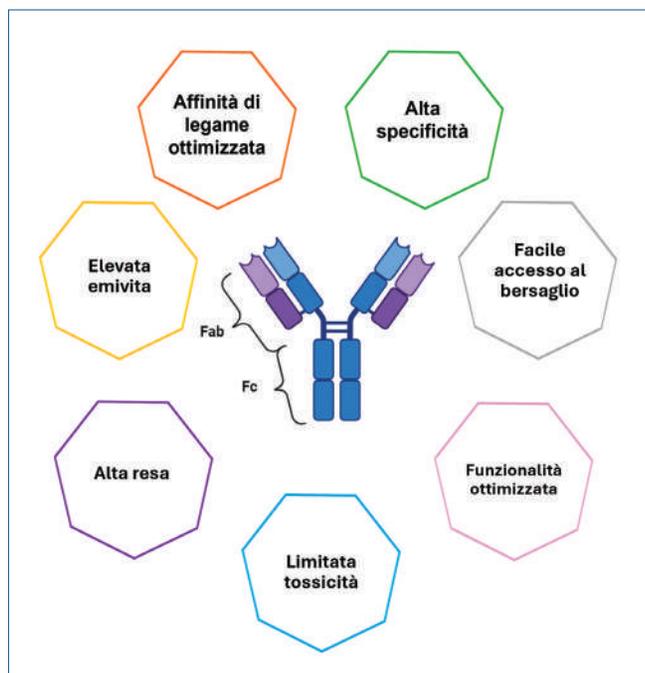


Fig. 2 - Caratteristiche necessarie allo sviluppo di un mAb

li. I mAb possono interrompere la crescita batterica inibendo la formazione di biofilm, bloccando l'acquisizione del ferro, impedendo l'attaccamento e l'adesione, neutralizzando le tossine, promuovendo l'opsonofagocitosi e attivando le vie del complemento (Fig. 1). Inoltre, i mAb possono essere somministrati come terapie autonome o in combinazione con gli antibiotici, offrendo una protezione prolungata grazie alla loro maggiore emivita. La loro elevata specificit  minimizza anche i danni al microbioma intestinale, riducendo gli effetti avversi associati agli antibiotici [5].

Nel contesto dei vaccini, i mAb sono pi  che semplici alternative: possono potenziare l'efficacia dei vaccini esistenti mirando a specifici siti di vulnerabilit  dei patogeni. Mentre i vaccini richiedono tempo per fornire una protezione completa, i mAb offrono una difesa immediata, rendendoli particolarmente utili nelle situazioni di epidemia in cui   necessaria un'azione rapida. I vaccini si basano su una forte risposta immunitaria, che pu  essere insufficiente in alcune popolazioni, come gli immunocompromessi o i pazienti che assumono farmaci immunosoppressivi. I mAb, invece, possono attaccare direttamente gli agenti patogeni senza bisogno di un robusto sistema immunitario dell'ospite, il che li rende preziosi come

trattamento per infezioni allo stadio iniziale, mentre i vaccini servono principalmente come misure preventive.

In definitiva, vaccini e mAb offrono due approcci complementari per combattere la resistenza antimicrobica. Le sinergie emergenti tra i due includono l'isolamento di potenti mAb umani da individui vaccinati o da pazienti naturalmente esposti agli agenti patogeni, che possono aiutare a chiarire i meccanismi del vaccino, identificare nuovi antigeni e determinare le funzioni protettive degli anticorpi. Insieme, queste tecnologie forniscono una strategia potente e versatile per combattere la resistenza antimicrobica e migliorare la salute globale.

Struttura e funzione dei mAb

Gli anticorpi monoclonali hanno una struttura a "Y" composta da quattro catene polipeptidiche: due catene pesanti e due catene leggere, con un peso molecolare totale di circa 150 kDa. Le regioni Fab (frammento legante l'antigene), situate sui bracci, si legano ad antigeni specifici, mentre la regione Fc (frammento cristallizzabile) sul gambo determina la classe dell'anticorpo e media le funzioni effettrici. I mAb sono classificati in cinque classi (IgM, IgD, IgG, IgE, IgA), ma le IgG rappresentano la classe principalmente utilizzata a livello terapeutico grazie alla loro stabilit , bassa immunogenicit  e farmacocinetica favorevole. Lo sviluppo di un mAb terapeutico comporta fasi complesse, tra cui l'ottimizzazione dell'affinit  di legame (misurata dalla K_D), la garanzia di un'elevata specificit  per limitare gli effetti collaterali e l'ingegnerizzazione per una funzionalit  ottimale, come la modulazione della citotossicit  e la creazione di coniugati anticorpo-farmaco (ADC). Il successo dei trattamenti con mAb richiede un accesso sufficiente al bersaglio, che pu  essere ostacolato dall'aggregazione o dalla scarsa penetrazione nei tessuti. Pertanto, gli anticorpi possono essere mutagenizzati per prevenire l'aggregazione.   fondamentale garantire una tossicit  minima, ottenuta progettando anticorpi umanizzati o chimerici con una minore immunogenicit . La produttivit  e l'elevata emivita nel siero sono essenziali per ridurre i costi di sviluppo e aumentare l'efficacia del trattamento (Fig. 2). Una bassa

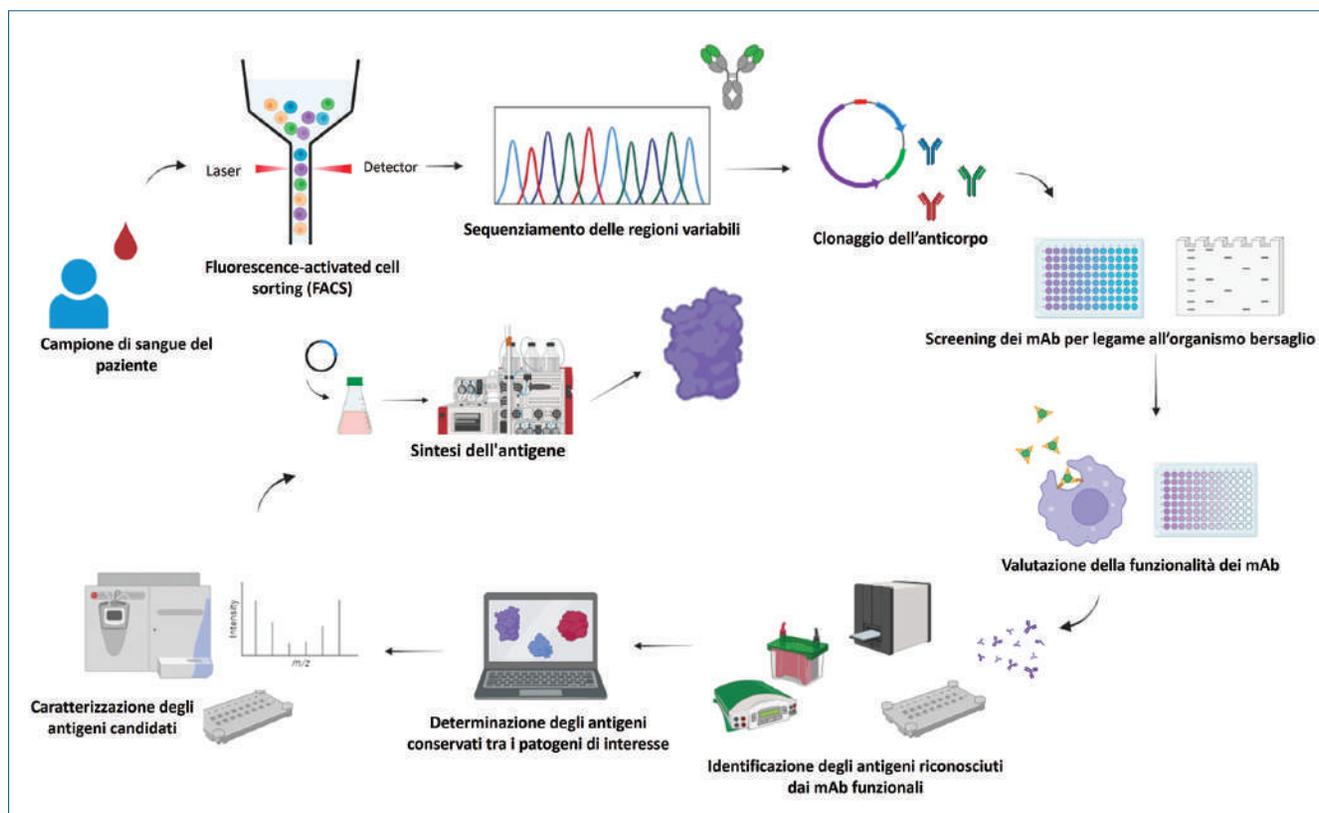


Fig. 3 - Rappresentazione illustrativa del processo di reverse vaccinology 2.0

produttività può far lievitare i costi a livelli proibitivi, mentre un'elevata emivita del siero riduce la frequenza delle iniezioni, abbassando ulteriormente i costi. I continui progressi nell'ingegneria degli anticorpi e l'integrazione dei dati genomici e medici saranno fondamentali per migliorare l'efficacia e l'accessibilità dei mAb [6].

Reverse vaccinology

Il sequenziamento del primo genoma batterico nel 1995 (*Haemophilus influenzae*) ha dato inizio a una nuova era nello sviluppo dei vaccini. I dati genomici e le analisi bioinformatiche hanno permesso di identificare potenziali antigeni localizzati sulla superficie degli agenti patogeni. Questi antigeni sono stati poi espressi in modo ricombinante e testati immunizzando animali misurando i livelli di protezione per convalidare o scartare i potenziali candidati al vaccino. Questo approccio "classico" di reverse vaccinology ha portato con successo alla creazione del vaccino multicomponente contro il meningococco del sierogruppo

B (4CMenB). Un vantaggio significativo della reverse vaccinology è che può essere applicata a qualsiasi agente patogeno con dati di Whole-Genome-Sequencing disponibili e la sua efficacia è stata dimostrata con agenti patogeni come *Acinetobacter baumannii*, multiresistente ai farmaci. Tuttavia, le analisi bioinformatiche tradizionali possono perdere proteine cruciali non-classiche associate alla superficie.

La maggior parte dei vaccini batterici si basa su anticorpi specifici per il patogeno per fornire protezione, il che sottolinea il valore di sfruttare la risposta anticorpale per identificare nuovi antigeni protettivi. La reverse vaccinology 2.0 porta avanti questo approccio isolando ed esprimendo le regioni variabili delle immunoglobuline. Gli anticorpi monoclonali ricombinanti vengono successivamente prodotti e valutati attraverso modelli animali di immunità passiva e saggi funzionali *in vitro* per determinarne la rilevanza clinica. Gli antigeni specifici legati da questi mAb funzionali vengono identificati utilizzando array di proteine o



metodi immunoproteomici (Fig. 3). In definitiva, la scoperta e la sintesi di antigeni bersaglio di mAb umani protettivi facilita e irrobustisce la progettazione di vaccini [7].

Conclusioni

Il successo degli anticorpi monoclonali nelle recenti terapie suggerisce un loro più ampio utilizzo futuro. Sebbene i progressi della vaccinologia siano promettenti, molte malattie sono ancora prive di trattamenti efficaci e la crescente resistenza antimicrobica richiede alternative agli antibiotici. I vaccini e i mAb offrono una soluzione complementare, anche se il loro costo elevato rappresenta una notevole sfida. I progressi tecnologici dovrebbero rendere i trattamenti con mAb più accessibili e la sempre migliore caratterizzazione di anticorpi specifici per patogeni aiuterà a sviluppare terapie e vaccini migliori, potenzialmente rivoluzionando il trattamento delle infezioni batteriche.

BIBLIOGRAFIA

- [1] I. Sebina, M. Pepper, *Curr. Opin. Immunol.*, 2018, **51**, 46.
- [2] G. Köhler, C. Milstein, *Nature*, 1975, **256**, 495.
- [3] B. Kelley, *mAbs*, 2024, **16**, 2373330.
- [4] D. Baxter, *Occup. Med.*, 2007, **57**, 552.
- [5] C. La Guidara, R. Adamo *et al.*, *Int. J. Mol. Sci.*, 2024, **25**, 5487.
- [6] B. Wang, S. Gallolu Kankanamalage *et al.*, *Antib. Ther.*, 2021, **4**, 45.
- [7] R. Rappuoli, M.J. Bottomley *et al.*, *Exp. Med.*, 2016, **213**, 469.

Of Antibodies and Vaccines: Two Sides of the Same Coin

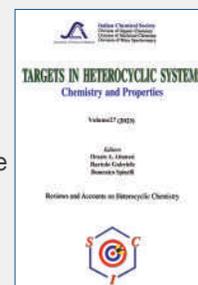
Antibodies and vaccines are crucial in fighting infectious diseases and antimicrobial resistance. Monoclonal antibodies (mAbs) complement vaccines and can serve as antibiotic alternatives. Reverse vaccinology uses genomic data to identify antigens, enabling next-generation vaccines. Despite high costs, advances in technology aim to improve access and effectiveness, transforming infection treatment.

LIBRI E RIVISTE SCI

Targets in Heterocyclic Systems Vol. 27

È disponibile il 27° volume della serie "Targets in Heterocyclic Systems", a cura di Orazio A. Attanasi, Bortolo Gabriele e Domenico Spinelli

https://www.soc.chim.it/it/libri_collane/ths/vol_27_2023



Sono disponibili anche i volumi 1-26 della serie.

I seguenti volumi sono a disposizione dei Soci gratuitamente, è richiesto soltanto un contributo spese di € 10:

- G. Scorrano "La Storia della SCI", Edises, Napoli, 2009 (pp. 195)
- G. Scorrano "Chimica un racconto dai manifesti", Canova Edizioni, Treviso, 2009 (pp. 180)
- AA.VV. CnS "La Storia della Chimica" numero speciale, Edizioni SCI, Roma 2007 (pp. 151)
- AA.VV. "Innovazione chimica per l'applicazione del REACH" Edizioni SCI, Milano, 2009 (pp. 64)

Oltre "La Chimica e l'Industria", organo ufficiale della Società Chimica Italiana, e "CnS - La Chimica nella Scuola", organo ufficiale della Divisione di Didattica della SCI (www.soc.chim.it/riviste/cns/catalogo), rilevante è la pubblicazione, congiuntamente ad altre Società Chimiche Europee, di riviste scientifiche di alto livello internazionale:

- ChemPubSoc Europe Journal
- Chemistry A European Journal
- EURJOC
- EURJIC
- ChemBioChem
- ChemMedChem
- ChemSusChem
- Chemistry Open

- ChemPubSoc Europe Sister Journals
- Chemistry An Asian Journal
- Asian Journal of Organic Chemistry
- Angewandte Chemie
- Analytical & Bioanalytical Chemistry
- PCCP, Physical Chemistry Chemical Physics

**Per informazioni e ordini telefonare in sede,
06 8549691/8553968, o inviare un messaggio
a segreteria@soc.chim.it**