

## **Influenza A e vaccinazione, gli esperti spiegano cos'è lo squalene**

*a cura di Antonio Cassone e Giovanni Rezza*

Dipartimento di Malattie Infettive, Parassitarie ed Immunomediate, ISS

Lo squalene, una sostanza che fino a pochi mesi fa era nota solo ai produttori di vaccini influenzali ed a qualche esperto biochimico, è diventata la sostanza di cui ormai si parla, quasi sempre a sproposito, anche nei mercati nazionali. Il nome è chiaramente evocativo di un pericoloso animale dei mari tropicali ma la sostanza in sé è quanto di più biologico e naturale esista: si tratta di un composto addirittura essenziale per la vita in quanto viene usato dal nostro organismo come un "mattone" per costruire ormoni steroidei ed altre sostanze lipidiche. In particolare è l'intermedio essenziale per la sintesi di colesterolo che avviene nel fegato, secondo la seguente reazione:

**2 farnesyl pirofosfato → squalene → lanosterolo → colesterolo**

È stato dimostrato che la cute umana ne secreta una certa quantità nel sebo, infatti, ne sono state riscontrate tracce nella secrezione rilasciata quando dalle impronte umane.

Ma non siamo certo i soli ad avere lo squalene nel nostro organismo: animali e vegetali ne fanno uso metabolico e ce n'è abbastanza nell'uovo, nella carne e nell'olio di oliva, in cui è presente fino allo 0.7%, in una concentrazione rilevante per un intermedio metabolico, una sostanza capace di contrastare gli effetti nocivi del colesterolo.

Negli Stati Uniti, è stato calcolato che di squalene se ne ingerisce con la dieta normale circa 25 mg al giorno (1). Infine, squalene può trovarsi nei cosmetici assai comuni quali rimmel, rossetto e borotalco, fino a concentrazione assai elevata (50%), ciò ne fa una sostanza presente nell'ambiente in modo diffuso e proprio grazie al fatto che questo composto è facile da estrarre (soprattutto da alcune specie di squali), purificare ed ottenere in quantità, in immunologia si è scelto di puntare su questa sostanza come adiuvante. Peraltro, in molti individui normali sono state rilevate piccole quantità di anticorpi anti-squalene di cui, come per gli anticorpi anti-colesterolo, non si conosce né l'origine né il significato biologico, anche se è stato ipotizzato che detti anticorpi contribuiscono a rimuovere il "cattivo" (LDL) colesterolo dal sangue attraverso l'opsonizzazione e la fagocitosi (2). L'uso vaccinale dello squalene nasce dalle osservazioni che le emulsioni di sostanze lipidiche in acqua sono potenti stimolatori dell'immunità innata. Il precursore di queste emulsioni è il notissimo Freund *incomplete adjuvant*, praticamente usato da tutti gli immunologi per ottenere buone risposte anticorpali ad antigeni solubili in modelli sperimentali. A dosi molto basse (microgrammi) l'emulsione di squalene in acqua attiva potentemente le cellule che presentano l'antigene ai linfociti, in particolare le cellule dendritiche, che secernono quindi le citochine che indirizzano le risposte anticorpali e/o citotossiche sul bersaglio antigenico. Studi sperimentali hanno dimostrato che l'emulsione squalene in acqua è superiore ai sali di alluminio come adiuvante della risposta anticorpale (3,4). Sia gli studi clinici che i dati di sorveglianza immunologica nei vaccinati dimostrano l'elevata capacità di questo adiuvante nel potenziare la risposta anticorpale contro il virus influenzale, permettendo un notevole risparmio della quantità di antigene adoperato (5). Due adiuvanti a base di squalene sono stati approvati per l'uso nei vaccini influenzali in Europa ed altre ditte farmaceutiche che producono vaccini ne stanno sperimentando diverse formulazioni.

Come vuole la norma in immunologia, la stimolazione di potenti risposte immunologiche ha il suo contraltare nell'evocazione di associate risposte infiammatorie. I vaccini formulati con emulsioni in acqua di squalene hanno una relativa maggiore tossicità e reattogenicità locale dei vaccini senza emulsioni, anche se si tratta, nella stragrande maggioranza dei casi, di eventi transitori e limitati ai primi 2-3 giorni dalla vaccinazione. Questi eventi infiammatori possono colpire fino al 30% dei vaccinati. Oltre alla piressia ed alla cefalea, osservata in circa il 20% dei vaccinati, l'evento

sistemico più frequente è l'altralgia/mialgia, osservata nel 15% circa dei vaccinati, reminiscenze dell'induzione di artrite sperimentale negli animali geneticamente suscettibili (6). Tuttavia, gli eventi avversi non-transitori e gravi quali gli eventi che richiedono ospedalizzazione, le neuropatie ed il decesso sono molto rari e non sono più frequenti nelle persone che ricevono vaccini con squalene rispetto alle persone che ricevono vaccini senza adiuvanti (6). I dati del sistema di sorveglianza delle reazioni avverse raccolti dall'AIFA durante l'attuale vaccinazione contro il virus A/H1N1 2009 sono, al momento, perfettamente in linea con quanto ci si aspetta dai risultati delle prove cliniche del Focetria.

In conclusione, lo squalene è un composto naturale che adoperato artificialmente come emulsione in acqua ed iniettato per via intramuscolare costituisce un potente adiuvante che rende possibile una efficace immunizzazione, in genere con una singola dose vaccinale (almeno negli adulti), a costi contenuti in termini di tollerabilità locale ed effetti sistemici lievi e generalmente transitori.