Data: 21-12-2020

"El hecho de que un niño muera por una enfermedad como el sarampión, que se puede prevenir con una vacuna, es francamente una atrocidad y un fracaso colectivo para proteger a los niños más vulnerables del mundo".

-Dr. Tedros Adhanom Ghebreysus.

Abans de començar, m'agradaria agrair a totes aquelles persones que han fet possible la realització del meu treball.

Primer de tot vull agrair especialment a la investigadora del CReSA-IRTA Virgínia Aragón per la seva dedicació i aportació a aquest treball, una professional que no ha dubtat en ajudar-me en qualsevol dubte durant el transcurs de tot el treball, i sense la qual no hauria sigut possible desenvolupar la part pràctica.

I com no podria ser d'altra manera, agrair al tutor del meu treball i professor de biologia, [redacted] *pels seus consells i orientacions durant el desenvolupament d'aquest treball, i la seva inspiradora feina com a docent durant aquests dos anys de classes.*

També agrair a la meva artística amiga i companya de classe, [redacted]*, per ajudar a la creació de la portada d'aquest treball.*

ÍNDEX

1. INTRODUCCIÓ 6
2. OBJECTIUS 8
3. METODOLOGIA 9
4. EL SISTEMA IMMUNITARI 10
   4.1. Definició d'immunitat 10
   4.2. Respostes immunitàries 10
   4.3. Immunitat col·lectiva 11
   4.4. Antígens 13
   4.5. Tipus d'immunitat segons l'antigen 14
   4.6. Reconeixement d'antígens 14
   4.7. Els anticossos 15
   4.8. Reacció antigen-anticòs 16
   4.9. Definició de sistema immunitari 17
   4.10. Propietats més destacades 17
   4.11. Òrgans del sistema immunitari 18
   4.12. Cèl·lules del sistema immunitari 20
5. LA VACUNA 25
   5.1. Definició de la vacuna 25
   5.2. Funció de la vacuna 25
   5.3. Resposta immunitària de les vacunes 26
   5.4. Vacunes amb una sola dosi 27
6. FONAMENT DE LES VACUNES 28
   6.1. Antígens 28
   6.2. Líquid de suspensió 28
   6.3. Conservants 29
   6.4. Additius 29
   6.5. Adjuvants 29
7. CLASSIFICACIÓ DE LES VACUNES 30
   7.1. Segons la microbiologia 30
   7.2. Segons la tecnologia de fabricació 30
   7.3. Segons el seu ús sanitari 32
   7.4. Segons la seva composició 32
8. MÈTODES D'ADMINISTRACIÓ DE LES VACUNES 33
   8.1. Oral 33
   8.2. Intradèrmica (ID) 33

8.3. Subcutània (SC) ... 33
8.4. Intramuscular (IM) ... 34
8.5. La immunització segons els mètodes d'administració ... 34
9. CONSERVACIÓ DE LES VACUNES ... 36
9.1. Cadena de fred ... 36
10. HISTÒRIA DE LES VACUNES ... 41
11. IMPORTÀNCIA DE LES VACUNES ... 44
12. L'ANTIVACUNACIÓ ... 52
12.1. Història de l'antivacunació ... 52
12.2. Antivacunació S. XXI - L'era d'internet ... 55
12.3. Reaparició de malalties gairebé erradicades a causa de l'antivacunació ... 56
12.4. Arguments dels antivacunes ... 59
12.5. Arguments dels antivacunes desmentits ... 60
13. PART PRÀCTICA: ENTREVISTA ESTHER CARABALLO. ... 63
14. PART PRÀCTICA: COVID-19 ... 70
15. PART PRÀCTICA: LA VACUNA "FALSA" ... 75
15.1. Introducció ... 75
15.2. El procés ... 76
16. EXPERIMENT TEÒRIC ... 95
17. CONCLUSIÓ ... 98
18. FONTS D'IMATGES ... 100
19. FONTS D'INFORMACIÓ ... 102
19.1. Bibliografia ... 102
19.2. Webgrafia ... 102
19.3. Altres fonts d'informació ... 106

1. INTRODUCCIÓ

Quan vaig triar aquest treball, temps abans que comencés la pandèmia de la COVID-19, ho vaig fer per la fascinació que em produïa llegir articles que parlaven sobre les vacunes, malauradament, és un tema de gran actualitat i rellevància. Amb l'objectiu de respondre algunes incògnites que em van sorgir, vaig iniciar una investigació sobre les vacunes i vaig adonar-me que aquest tema era l'ideal pel meu TdR, ja que aquest compleix dues condicions que tenia molt clares: d'una banda, s'adequa a la modalitat de batxillerat que estic cursant, científic, i està relacionat amb la biologia, una de les assignatures que més m'entusiasmen i m'agraden; a més, és un tema que m'encurioseix. Sabia que havent-hi de dedicar tantes hores havia de triar un tema que m'agradés, i realment he gaudit fent el TdR, investigant i aprenent nous conceptes que, en l'actual pandèmia global, m'ha servit molt per entendre l'actual situació mundial millor, i espero que vosaltres quan acabeu de llegir el meu treball també ho feu.

Al llarg de tot aquest treball trobareu dos grans blocs: un en el que hi consta la part pròpiament teòrica, i l'altre en el que es desenvolupa la part experimental.

En la part teòrica trobareu un apartat d'immunologia, on explico els conceptes més bàsics per poder entendre com funcionen les vacunes i quina és la resposta immunològica del nostre cos davant aquestes. A part, també trobareu l'apartat de les vacunes, on parlo sobre com es classifiquen, com funcionen, com s'emmagatzemen per evitar el trencament de la cadena del fred, entre altres. Aquests primers apartats són molt teòrics, però en l'actual situació de pandèmia global són molt útils per poder entendre, amb major facilitat, de què es parla avui en dia sobre la COVID-19 i la seva vacuna en els mitjans de comunicació. I per acabar amb el bloc teòric, he cercat informació dels antivacunes, els quals poden posar en perill la immunitat col·lectiva i la reaparició de malalties gairebé erradicades. A més, parlo sobre totes les fites de la vacunació durant tota la seva història, pretenent així que el lector d'aquest treball entengui la importància de l'ús de les vacunes i del mal que pot arribar a causar una decisió tan simple com no vacunar-se.

Respecte el bloc pràctic trobareu dues entrevistes: una a la investigadora de la vacuna contra la COVID-19 Julia Vergara del CReSA-IRTA, per conèixer alguns aspectes de la vacuna contra la COVID-19; i l'altre, a la infermera del CAP Esther Caraballo, per a parlar sobre els antivacunes de l'àrea de Lloret de Mar, els calendaris de vacunació i de les vacunes necessàries per viatjar. La resta de la part pràctica ha estat tutoritzada per la investigadora

Virgina Aragón del centre CReSA-IRTA. Inicialment anava a realitzar una vacuna "falsa" als laboratoris d'aquest centre per conèixer el procediment de creació de les vacunes, però a causa de les noves normes del centre per la pandèmia mundial, aquesta pràctica no s'ha pogut dur a terme. De totes maneres ha sigut substituïda per la recerca d'informació sobre el procediment de creació d'una vacuna i l'observació presencial d'una de les fases, la purificació de les proteïnes. A més, també sota la tutorització de la Virgina, vaig escriure el desenvolupament d'un experiment teòric, on explico quins passos seguiria per poder comprovar l'eficàcia i seguretat de la vacuna.

Des d'un principi tenia clar que seria un treball llarg i laboriós de fer, però he gaudit molt fent-lo i espero que vosaltres també desfruiteu llegint-lo.

2. OBJECTIUS

• Realitzar una recerca que m'ajudi a augmentar els meus coneixements sobre les vacunes.

• Investigar si tenen efectes secundaris.

• Conèixer més sobre els antivacunes.

• Conscienciar d'importància del seu ús.

• Entendre com es porta a terme el procediment de la fabricació de les vacunes.

• Cercar informació sobre la vacuna contra la COVID-19.

3. METODOLOGIA

El marc teòric d'aquest treball ha estat elaborat a partir de llibres sobre vacunes, teoria de biologia del curs de 2n de batxillerat i pàgines webs. Una part de la informació ha sigut buscada per internet, fent ús de pàgines webs oficials com l'OMS, la SNS d'Espanya, l'associació pediàtrica d'Espanya i altres fonts fidedignes. A més, s'ha fet ús de diferents articles sobre vacunes per investigar sobre els seus components, quins tipus hi ha, entre altres. També s'ha extret part de la informació d'alguns llibres sobre les vacunes. Totes les webs, llibres i articles consultats han estat contrastades a fi d'assegurar que la informació del meu treball tingui plena vigència.

D'altra banda, el marc pràctic s'articula de dos aparats relacionats amb el procés de fabricació d'una vacuna i dues entrevistes.

Respecte a les entrevistes una d'elles s'ha realitzat a l'Esther Caraballo, infermera de l'Equip de Pediatria del CAP de Lloret de Mar, encarregada de la vacunació escolar de Lloret de Mar, vaig aconseguir el seu contacte gràcies al meu tutor del treball, [redacted], i vaig posar-me en contacte amb ella per fer l'entrevista presencialment al CAP. L'altra entrevista s'ha realitzat a la Júlia Vergara, investigadora de la vacuna contra la COVID-19 del centre CReSA-IRTA, aquesta vaig aconseguir fer-la gràcies a la Virgina Aragón, que va aconseguir que els seus companys contestessin a les meves preguntes.

L'altra part pràctica del treball tracta sobre el procediment de fabricació d'una vacuna de subunitats, tutoritzat per la investigadora Virginia Aragón del Centre de Recerca en Sanitat Animal (CReSA-IRTA). Primerament, em vaig posar en contacte amb ella per telèfon i vam mantenir algunes conversacions per correu electrònic. Finalment, vam decidir una data per tenir una entrevista personal a fi de parlar sobre el treball. La intenció inicial era quedar durant l'estiu per dur a terme, per mi mateixa, el procediment de fabricació d'una vacuna de subunitats, però donades les circumstàncies de l'actual pandèmia de la COVID-19 aquest apartat ha sigut substituït per la investigació d'informació de com es duu a terme el procediment, amb l'ajuda i tutorització de la Virginia Aragón a través de videotrucades. Finalment, aquest apartat va poder ser complementat amb una visita a les instal·lacions del centre CReSA-IRTA i l'observació d'una part del procediment de la fabricació d'una vacuna, la purificació de les vacunes. A més, aquest apartat s'ha complementat amb un experiment teòric per comprovar l'eficàcia i seguretat de la vacuna, també tutoritzat per la Virginia Aragón.

4. EL SISTEMA IMMUNITARI

Abans d'explicar com funciones les vacunes, és necessari entendre com funciona el nostre cos quan combat les malalties infeccioses i descriure com funciona el sistema immunitari.

Quan un cos s'infecta, és a dir, microorganismes com els bacteris, virus, protozous i fongs envaeixen el nostre sistema, el cos humà es protegeix contra aquests fent servir diferents tipus de cèl·lules, que en conjunt formen el sistema immunitari.

4.1. Definició d'immunitat

El concepte d'immunitat fa referència al fet de ser invulnerable a una determinada malaltia infecciosa. Segons aquest concepte un cop superem una infecció, no tornem a emmalaltir d'aquesta, perquè som immunes a aquesta infecció. Per això existeix la vacunació, per a crear una simulació d'infecció, perquè el sistema immunitari, en un futur cas real, reconegui la infecció i sigui capaç d'eliminar-la. Per tant, un cop ens hem vacunat contra una malaltia, som immunes a aquesta, ja que hem desenvolupat una immunitat davant del microorganisme en qüestió.

4.2. Respostes immunitàries

La resposta immune és la resposta del nostre cos per a intentar eliminar el microorganisme que ha entrat en el nostre organisme. La presència d'aquest antigen en el nostre organisme, genera la resposta immunitària, que per aconseguir eliminar-lo utilitza diferents cèl·lules específiques, depenent del tipus d'immunitat. En podem trobar dos tipus d'immunitat diferents: la immunitat inespecífica; i la immunitat adquirida.

4.2.1. Immunitat inespecífica (natural o innata)

La immunitat innata és un sistema de defenses amb el qual naixem. La immunitat innata, a diferència de la immunitat adquirida, dóna respostes rapides i inespecífiques a un espectre molt ampli de microorganismes.

Aquesta immunitat la porten a terme algunes cèl·lules sanguínies, com les cèl·lules fagocítiques (monòcits i neutròfils), mastòcits i les cèl·lules NK. Aquestes cèl·lules juntament amb les barreres inespecífiques (la pell, les mucoses, ...) representen la primera barrera de defensa de l'organisme. Les cèl·lules amb capacitat fagocítica, duen a terme el

procés de la fagocitosi[1], s'encarreguen de reconèixer, ingerir i destruir els microorganismes. Per facilitar aquest procés, els mastòcits produeix una resposta inflamatòria, que facilita la sortida de plasma i de cèl·lules sanguínies, augmentant la permeabilitat vascular i dilatant els vasos sanguinis locals, perquè arribi més sang i per tant, hi hagi més cèl·lules fagocítiques a la zona infectada que eliminin el microorganisme en qüestió.

4.2.2. Immunitat adquirida (adaptativa)

La immunitat adquirida és una barrera defensiva davant la infecció del nostre organisme, un cop els microorganismes hagin superat les barreres inespecífiques. A diferència de la immunitat innata, la immunitat adquirida es desenvolupa al llarg de la vida amb l'exposició a diversos antígens, i s'activa quan es reconeixen els antígens.

En la immunitat adaptativa existeixen dos tipus de respostes: la resposta primària i la resposta secundària. La resposta primària no respon immediatament a la infecció, ja que necessita temps per a reconèixer-la, pel fet que és el primer cop que el sistema immunitari ha d'eliminar a l'antigen que ha causat la infecció. Aquesta mateixa infecció és recordada pel sistema immunitari, així que en cas de topar amb el mateix antigen un altre cop, es produirà la resposta secundària, una resposta més ràpida i més eficient que la immunitat innata.

La immunitat adquirida està construïda pels anticossos, proteïnes del grup de les immunoglobulines que s'encarreguen de reconèixer els antígens (resposta humoral). També la formen cèl·lules especials, les quals tenen com a funció reconèixer específicament microorganismes i molècules estranyes, unir-se i facilitar la destrucció, com els limfòcits i macròfags (resposta cel·lular).

4.3.Immunitat col·lectiva

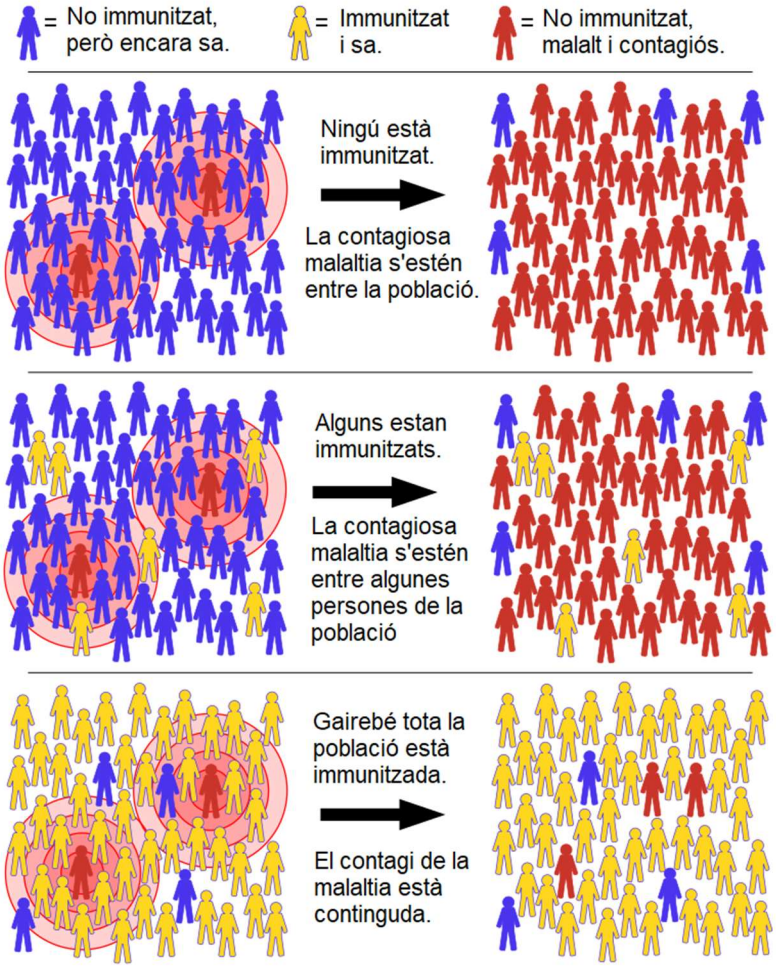
La immunitat col·lectiva o immunitat de grup és la protecció d'una determinada població davant una infecció a causa de la presència d'un elevat percentatge d'individus immunes a aquesta. És més difícil que la malaltia passi d'una persona a una altra quan el nombre de persones immunitzades contra la malaltia és prou alt, fent que sigui poc probable la transmissió de la malaltia. Com a resultat, tota la comunitat té protecció, fins i tot els que no

[1] És un tipus especial d'endocitosi per la qual s' envolta un antigen amb la membrana citoplasmàtica i l'introdueixen a l'interior de la cèl·lula.

són immunes, com els nounats, les embarassades, les persones que no es poden vacunar perquè tenen determinades malalties i els antivacunes.

El percentatge necessari per aconseguir una immunitat col·lectiva varia segons la malaltia. Com més contagiosa sigui, més alta haurà de ser el percentatge d'immunitat col·lectiva, per exemple, amb malalties com el xarampió, que és molt contagiosa, es calcula que la taxa d'immunes ha de ser d'un 94% per aconseguir la immunitat de grup.

Respecte aconseguir la immunitat de grup el més comú és parlar de la vacunació de tota la població, ja que habitualment creen immunitat sense causar la malaltia ni resultar en complicacions, però també s'ha de tenir en compte que aquesta immunitat col·lectiva també es pot aconseguir quan un nombre suficient de persones en la població s'ha recuperat d'una malaltia i ha desenvolupat anticossos contra una futura infecció. Per exemple, els que van sobreviure la pandèmia de la grip de 1918 més tard van ser immunes a la infecció amb la grip H1N1, un subtipus de grip A.



Il·lustració 1: Esquema de diferents situacions d'immunitat col·lectiva

La primera situació que observem, el quadre superior, hi ha dues persones contagiades (vermells) i la resta de la comunitat no contagiada no està immunitzada contra la malaltia en qüestió (blaus), com a conseqüència la malaltia es propaga als no contagiats (blaus), els blaus passen a ser vermells. Aquesta seria una situació on no hi ha immunitat col·lectiva.

En la segona situació, la imatge central, hi ha dues persones contagiades (vermells), i dels que no estan contagiats la majoria no estan immunitzats (blaus), però algunes persones si ho estan (grocs), el resultat d'aquesta situació és la propagació de la malaltia a la majoria dels blaus, però no tots, doncs, s'ha evitat el contagi d'alguns que no estaven immunitzats gràcies als que si ho estaven, ja que aquests no han transmès la malaltia. En aquesta situació, tot i que la taxa d'immunitzats és bastant baixa, es comença a observar a petita escala els efectes de la immunitat col·lectiva, tot i que no actua amb tanta efectivitat com a la tercera situació.

Per acabar, l'última situació, el quadre inferior, veiem com hi ha dues persones contagiades (vermells) i dels que no estan contagiats gairebé tots estan immunitzats (grocs), tot i que, hi ha quatre que no ho estan (blaus). La gran taxa d'immunització ha protegit a la majoria dels no vacunats, tot i que un s'ha infectat, és una clara situació d'immunitat col·lectiva, on gràcies a la immunització de la majoria de la comunitat es proporciona protecció als que no són immunes.

4.4.Antígens

Un antigen és qualsevol substància que el cos no reconeix, per tant intenta eliminar-la produint una resposta immunitària. Poden actuar com antígens:

Macromolècules com proteïnes, polisacàrids i lípids complexos; Heteroantígens (macromolècules de microorganismes); Isoantígens (molècules d'un altre individu de la mateixa espècie) i Autoantígens (molècules del mateix individu, l'aparell immunològic s'ataca a si mateix).

Perquè un antigen pugui ser reconegut pel sistema immunitari, una part concreta anomenada determinant antigènic o epítop, reacciona amb un anticòs, un limfòcit T o bé, amb una cèl·lula presentadora d'antigen. Segons el nombre de determinants antigènics que presenta l'antigen es poden classificar en: antigen univalent o polivalent.

-Els antígens univalents només presenten un epítop, per tant només es podrà unir una única cèl·lula.

-En canvi, quan l'antigen és polivalent significa que hi ha múltiples epítops. En aquest tipus d'antigen podem trobar dues variants: tots els determinants antigènics són diferents, per tant, podran unir-se diferents tipus d'anticossos; o bé, podem trobar-nos en la situació en la qual tots els epítops siguin iguals, en aquest cas només podrà unir-se el mateix tipus d'anticòs.

4.5.Tipus d'immunitat segons l'antigen

Segons el tipus d'antigen es poden desencadenar dos tipus de respostes immunològiques diferents: la immunitat cel·lular i la immunitat humoral. La principal diferència entre aquestes dues immunitats són les cèl·lules que intervenen. No obstant això, cal destacar que no és possible parlar d'aquests dos tipus de resposta immunitària de forma independent. Les cèl·lules participen en la iniciació de les respostes amb anticossos, i els anticossos constitueixen un nexe imprescindible en algunes reaccions realitzades per cèl·lules.

-La immunitat cel·lular és un tipus de resposta immunitària produïda per les cèl·lules, les quals interaccionen amb l'antigen que hi ha en una cèl·lula infectada, eliminant l'antigen o bé eliminant la cèl·lula infectada.

-La immunitat humoral són respostes generades per als anticossos, proteïnes que hi trobem a la sang i que s'uneixen a l'antigen estrany que ha produït. Aquesta unió facilita el treball de les cèl·lules fagocítiques i la destrucció de l'antigen.

4.6.Reconeixement d'antígens

El sistema immunitari és capaç de reconèixer als antígens gràcies als receptors, molècules proteiques de la superfície cel·lular. La unió del receptor amb l'antigen, coneguda com a unió antigen-receptor, és la que activa la resposta del sistema immunitari. Trobem diferents tipus de receptors:

-Quan els receptors els trobem als limfòcits, hi ha dos tipus: els anticossos, concretament del tipus immunoglobulina D, que són els receptors dels limfòcits B; o bé els receptors de limfòcits T (TCR), que, com bé diu el nom, són els receptors dels limfòcits T.

-En canvi, quan els receptors estan presents en altres tipus de cèl·lules, els receptors són proteïnes del complex major d'histocompatibilitat (MHC). En el cas de l'espècie humana, aquestes proteïnes s'anomenen HLA (Antigen leucocitari humà).

4.6.1. Proteïnes MHC

Les proteïnes MHC són essencials pel sistema immunitari per a reconèixer molècules estranyes. Existeixen 2 tipus d'aquesta proteïna les MHC de classe I i II. Aquests dos tipus es troben a la superfície cel·lular de les cèl·lules presentadores d'antigen, entre altres. Totes dues molècules tenen una funció similar, actuar com a receptors de pèptids, els quals recullen i presenten a la superfície cel·lular perquè puguin ser reconeguts pels limfòcits T citotòxics o col·laboradors, respectivament. Una altra diferencia entre aquests dos tipus de proteïnes, és la procedència del pèptid i on es troben. En les MHC de classe I els pèptids provenen de l'interior de la cèl·lula i es torben a totes les cèl·lules nucleades. En canvi, en les MHC de classe II els pèptids provenen de l'exterior de la cèl·lula i es troben en algunes cèl·lules del sistema immunitari.

4.7.Els anticossos

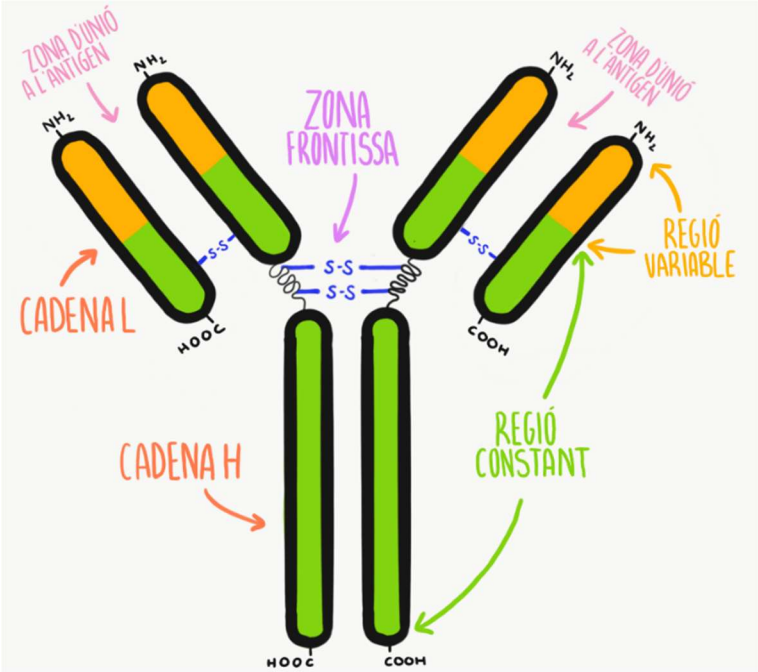
Els anticossos, o també anomenats immunoglobulines, són proteïnes del grup de les globulines i són una eina de defensa del nostre organisme per quan aquest es veu atacat per agents patògens, com els virus o els bacteris. Aquestes proteïnes les produeix el mateix sistema immunitari, concretament els limfòcits B, quan es detecten substàncies estranyes, els antígens. De fet, una vegada el cos s'ha exposat per primera vegada a un determinat antigen, els anticossos produïts per a atacar-lo persisteixen en la sang, oferint protecció en el cas que, en un futur, tornem a contactar amb el mateix antigen.

Aquestes proteïnes poden actuar com a anticossos de superfície receptors d'antígens, si s'adhereixen a la membrana plasmàtica del limfòcit B, o bé, poden actuar com a anticossos circulant a la sang, si són secretats a l'exterior de la cèl·lula.

La característica més destacada dels anticossos és que són específics, és a dir, cada tipus pot defensar a l'individu només d'un antigen específic.

4.7.1. Estructura

Els anticossos estan formats per quatre cadenes polipeptídiques. Es reparteixen en dues cadenes lleugeres (L) i dues cadenes pesants (H), les quals s’uneixen entre si per ponts disulfur. Amb aquesta unió es forma una molècula tridimensional en forma de Y que està formada per diferents parts: les cadenes, la zona frontissa, la porció variable i la porció constant (il·lustració 2)



Il·lustració 2: Estructura de l'anticòs

-Cadenes: La "tija central" està formada per part de les cadenes pesants amb els radicals àcid (-COOH). Els dos braços de l'anticòs es forma per les dues cadenes lleugeres i per la resta de les cadenes pesants, tots dos braços amb els radicals amino (-NH2).

-La zona frontissa està construïda per uns quants aminoàcids i se situa a la base dels braços de les cadenes H. Aquesta estructura facilita la unió d'antígens gràcies al fet que permet que els braços puguin moure's lleugerament.

-La porció variable i porció constant: Als extrems amino de les dues cadenes trobem la porció variable. En aquesta zona hi ha els centres d'unió als antígens, i per això depenent del tipus d'anticòs trobem diferents seqüències d'aminoàcids. En canvi, a la resta de la cadena hi trobem la porció constant, on no poden unir-se cap classe d'antigen.

4.8.Reacció antigen-anticòs

Un cop ja hem entès que és l'antigen i que és l'anticòs, només falta per entendre com s'uneixen. La reacció antigen-anticòs és una reacció essencial per a defensar-nos dels microorganismes que ens envaeixen. Com bé podem deduir, aquesta unió es produeix quan un antigen és reconegut pel seu anticòs. Aquesta unió té algunes característiques que són important reconèixer:

4.8.1. Especificitat.

La característica més important d'aquesta unió és l'especificitat. Aquesta unió ha de ser especifica, és a dir, cada antigen s'ha d'unir a un anticòs específic, ja que sinó els anticossos podrien reconèixer una varietat de molècules que no són perilloses, com cèl·lules sanes, i desencadenar una resposta immune contra aquestes.

4.8.2. Reversibilitat

Aquesta unió és reversible, és a dir, un anticòs pot separar-se de l'antigen. Aquesta característica es deu al fet que la unió entre les dues molècules la porta a terme forces no covalents, per tant són relativament dèbils.

4.8.3. Rapidesa

La rapidesa d'aquesta unió depèn de tes factors: l'afinitat de l'anticòs i de l'antigen, la concentració d'antigen, i de la concentració d'anticòs. Si hi ha més afinitat i més concertació més rapida és la unió.

4.9.Definició de sistema immunitari

El sistema immunitari és un conjunt complex d'òrgans, cèl·lules i molècules, que permeten mantenir l'homeòstasi en casos d'agressió per agents interns, com per exemple les cèl·lules canceroses, i agents externs, com bacteris, virus, radiacions, substàncies contaminants, ...

4.10. Propietats més destacades

4.10.1. Especificitat

L'especificitat és la característica més important i destacada de la immunitat, ja que segons aquesta característica, els anticossos i els limfòcits només són capaços de reconèixer a un únic determinant antigènic. El sistema immune és capaç de reconèixer molts antígens diferents, però per a cada determinant antigènic diferent, existeix un limfòcit o anticòs específic. Així doncs, segons aquesta propietat si una persona ha superat una malaltia com pot ser la varicel·la, només és immune a aquesta, no a cap altre com el tifus o la ràbia.

4.10.2. Diversitat

Gràcies a l'existència d'una gran varietat de limfòcits, els quals poden produir un gran nombre d'anticossos diferents, el sistema immunitari és capaç de donar una resposta

immunitària davant de milions de possibles agents estranys. Per això, el sistema immunitari té una gran diversitat.

4.10.3. Memòria

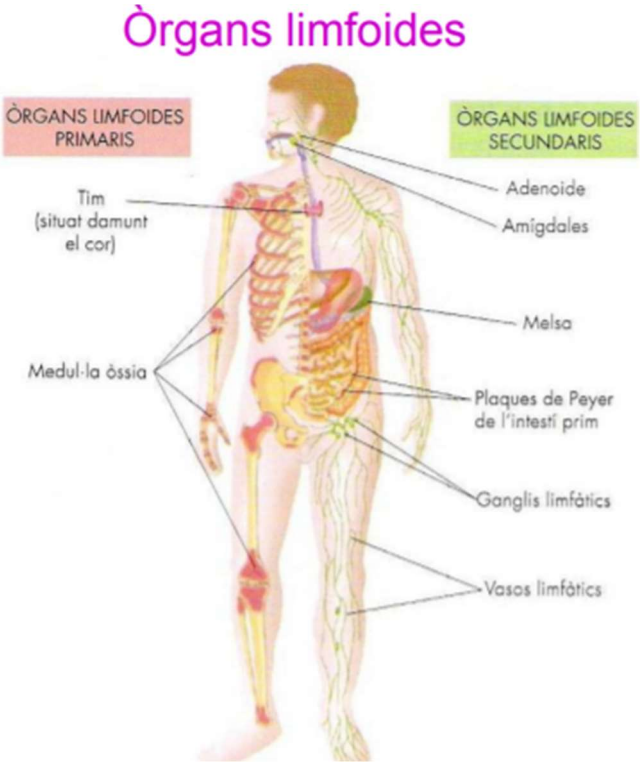
Quan un antigen, es presenta per primera vegada, al sistema immune es produeix una resposta primària. Quan aquest antigen torni a estar en contacte amb el sistema immune (resposta secundària), el limfòcit de memòria s'estimularà per a produir limfòcits específics d'una manera més ràpida i efectiva que en la resposta primària. Gràcies a aquesta propietat el sistema immunitari té la capacitat de recordar els antígens als quals ja ha estat exposat, així pot eliminar-los amb més rapidesa i de forma més efectiva en cas de reinfecció.

4.10.4. Reconeixement del què és propi i del què és estrany

El sistema immune té la capacitat de diferenciar el què és propi del què és estrany, reaccionant contra tot el que és estrany per a ell (antígens). No obstant això, no reacciona enfront dels seus propis components. Aquesta capacitat de no reaccionar davant dels propis antígens és anomenada tolerància (manca de reactivitat cap als components propis). Aquesta característica de diferenciar el propi de l'aliè, és una de les bases més importants de la immunologia, ja que aquest evita que el sistema immunitari reaccioni contra les seves pròpies molècules i lluiti contra les estranyes.

4.11. Òrgans del sistema immunitari

Els òrgans del sistema immunitari que s'encarreguen de la formació, maduració o acumulació de limfòcits, s'anomenen òrgans limfoides i es divideixen en dos tipus: òrgans limfoides primers i secundaris (il·lustració 3).



Il·lustració 3: Òrgans limfoides

4.11.1. Òrgans limfoides primaris

Els òrgans limfoides primaris, la medul·la òssia vermella i el tim, són òrgans essencials que participen en la formació i la maduració de les cèl·lules limfoides.

-La medul·la òssia vermella es troba en l'interior dels ossos plans (ossos del crani), ossos curts (ossos de les costelles), o els caps dels ossos llargs. La medul·la òssia vermella conté les cèl·lules mare precursores de limfòcits. Perquè aquestes cèl·lules mare es transformin en limfòcits B han de madurar a la medul·la òssia; o bé, poden transformar-se en limfòcits T sortint de la medul·la òssia i migrant al tim.

-El tim és una glàndula formada per dos lòbuls idèntics, localitzada entre el cor i l'estern. Es tracta d'un òrgan limfoide que compleix diverses funcions, entre elles el desenvolupament de limfòcits T. Per formar-los, algunes de les cèl·lules mare de la medul·la òssia viatgen a aquest òrgan, on es produeix una selecció, després d'aquest procés s'acaben de transformar en els òrgans limfoides secundaris.

4.11.2. Òrgans limfoides secundaris

Els òrgans limfoides secundaris, la melsa, els ganglis limfàtics i els fol·licles limfàtics, són les parts del sistema immunològic on es produeixen les reaccions immunes, és a dir, on els limfòcits reaccionen contra els antígens específics.

-La melsa es troba en la part superior esquerra de l'abdomen, sota la caixa toràcica i a prop de l'estómac. La melsa conté zones riques en limfòcits B i zones riques en limfòcits T separades. A més, ajuda a protegir el cos actuant com un filtre, s'encarrega d'eliminar del torrent sanguini eritròcits i leucòcits defectuosos, i antígens.

-Els ganglis limfàtics són unes estructures ovalades o reniformes (amb forma de ronyó), encapsulades, que se situen al llarg del trajecte dels vasos limfàtics. Es distribueixen per tot el cos, però hi ha grups especialment abundants i estratègicament situats als capil·lars limfàtics dels engonals (cuixes), en les axil·les, la zona cervical i la subclavicular. Els ganglis limfàtics actuen com a filtres de bacteris i altres substàncies de la limfa, gràcies a les cèl·lules macrofagocitàries que hi ha a l'interior.

-Els fol·licles limfàtics són una agrupació de limfòcits, cèl·lules plasmàtiques i fagòcits aïllats de manera difusa o en forma d'agregats. Solen estar associats amb l'epiteli de revestiment de les cavitats internes, per això s'anomenen estructures limfoepitelials. En aquestes estructures s'acumulen cèl·lules immunocompetents. Les estructures més importants són les amígdales, l'apèndix i les plaques de Peyer.

4.12. Cèl·lules del sistema immunitari

El sistema immunitari el forma diverses cèl·lules. Principalment trobem limfòcits, però no són les úniques cèl·lules que trobem a aquest sistema tan important. Juntament amb aquestes cèl·lules, treballen altres tipus que les ajuden a destruir els microorganismes invasors.

4.12.1. Leucòcits o glòbuls blancs

Els glòbuls blancs són les cèl·lules sanguínies que s'encarreguen de la defensa de l'organisme. Aquestes cèl·lules, com totes les cèl·lules sanguínies, comencen el seu procés de formació a la medul·la òssia i s'originen a partir de cèl·lules mare hematopoètiques, però han de viatjar a través dels vasos limfàtics i la sang als òrgans limfoides per madurar. Aquestes cèl·lules són molt diverses i trobem varius tipus: els monòcits, els granulòcits, els mastòcits, els limfòcits i les cèl·lules Natural Killer.

4.12.1.1. Monòcits o macròfags

Els monòcits primerament són produïts a la medul·la òssia i després viatgen per la sang, per emigrar a diferents teixits. Amb el pas dels dies es transformen en macròfags, cèl·lules amb capacitat fagocítica. Aquestes molècules segons la seva maduració, activació i localització, presenten diferents morfologies, però la seva principal funció és la de fagocitar agents estranys. A la seva superfície trobem les proteïnes MHC de classe II, per tant, els monòcits tenen la capacitat de presentar antígens (presenten els antígens per permetre el reconeixement per part dels limfòcits B i limfòcits T) per això els coneixem com a cèl·lules presentadores d'antígens (CPA).

4.12.1.2. Granulòcits

El grup de granulòcits es caracteritza per la presència de nombrosos lisosomes i vesícules secretores, que fa que presentin un citoplasma granulós. A més, es caracteritza per un nucli irregular o segmentat. Els granulòcits es divideixen en tres tipus i se'ls anomena en funció de la diferent coloració que adapten quan se'ls tenyeix amb colorants àcids o bàsics. Hi ha els eosinòfils, basòfils o neutròfils.

-Els eosinòfils tenen afinitat pels colorants àcids i es tenyeixen de color vermellós. Aquestes cèl·lules, com les seves germanes, neixen a la medul·la òssia, però han d'acabar de madurar a la melsa. Els eosinòfils són cèl·lules amb capacitat fagocitaria, però la seva funció principal és la d'alliberar els seus grànuls tòxics al medi extracel·lular, perquè actuïn contra agents patògens, com els protozous, els fongs o helmints, que són molt grans per a ser fagocitats. A més, també poden regular la resposta al·lèrgica i les reaccions d'hipersensibilitat (respostes inadequades o excessives del sistema immunitari), mitjançant la substitució de la histamina per la histaminasa.

-Els basòfils tenen afinitat pels colorants bàsics i es tenyeixen de color blavós. Aquestes cèl·lules sanguínies es troben de manera permanent en un mateix teixit i la principal funció d'aquestes és la síntesi i alliberació d'amines vasoactives (substàncies mediadores de la resposta inflamatòria), com la histamina i la serotonina. Per tant, els basòfils tenen una activa participació en la resposta inflamatòria del sistema immunitari. Aquesta resposta és un avís d'alarma per a tot el sistema immunològic, i facilita la sortida de plasma i de cèl·lules sanguínies, augmentant la permeabilitat vascular i dilatant els vasos sanguinis locals, perquè arribi més sang i per tant, hi hagi més leucòcits a la zona infectada.

-Els neutròfils no tenen afinitat ni per colorants àcids ni pels bàsics, per tant el seu citoplasma apareix de color rosa suau. Aquestes cèl·lules són molt importants i representen una primera línia de batalla conta els antígens. Aquesta importància es deu al fet que són els primers a arribar a la infecció. La principal funció dels neutròfils és localitzar i destruir substàncies, principalment fongs i bacteris, mitjançant la fagocitosi. Els neutròfils són atrets quimiotacticament per les substàncies químiques que alliberen els teixits infectats. Aquests teixits poden ser ajudats per aquesta cèl·lula sanguínia, gràcies al fet que és una cèl·lula molt mòbil i la seva consistència gelatinosa li facilita travessar les parets dels vasos sanguinis per dirigir-se al focus de la infecció, aquest fenomen es coneix com a diapedesi (pas d'elements formis de la sang a través de fenestracions en els capil·lars, per dirigir-se al focus d'infecció sense que es produeixi lesió estructural).

4.12.1.3. Mastòcits

De manera similar als basòfils, els mastòcits són cèl·lules que produeixen amines vasoactives i per tant també s'encarreguen de produir una resposta inflamatòria. L'única diferència entre els mastòcits i els basòfils, és que els mastòcits són cèl·lules que circulen per la sang, no es troben en un lloc fix.

4.12.1.4. Limfòcits

Els limfòcits, també anomenats cèl·lules immunocompetents, són cèl·lules que trobem a la sang i a la limfa. Morfològicament es caracteritzen per tenir un nucli arrodonit al voltant del qual trobem un citoplasma molt petit. Aquestes cèl·lules no maduren amb totalitat fins que no hi hagi un primer contacte amb l'antigen que han de destruir. Els limfòcits són molt importants perquè es consideren la base dels dos tipus d'immunitat, la humoral i la cel·lular. Hi ha dos tipus de limfòcits, els limfòcits T i els limfòcits B. A més, també existeixen els limfòcits de memòria, essencials perquè puguem tenir memòria immunològica.

4.12.1.4.1. Limfòcits de memòria

Els dos tipus de limfòcits, limfòcits T i B, després d'un primer contacte amb un antigen concret (resposta immunitària primària), es transformen en cèl·lules de memòria de llarga durada. Aquests limfòcits són necessaris perquè quan s'exposen al mateix antigen per segona vegada es produeixi una segona resposta immunitària més ràpida, efectiva i forta, és a dir, per a poder adquirir una memòria immunològica contra aquest antigen.

4.12.1.4.2. Limfòcits T

Els limfòcits T, responsables de la immunitat cel·lular, com totes les cèl·lules del sistema immunitari es formen en la medul·la òssia, però aquestes maduren al tim. Aquestes cèl·lules no són capaces de produir anticossos, sinó que són capaços de reconèixer antígens de la superfície externa d'altres cèl·lules, gràcies als receptors TCR que tenen a la seva superfície cel·lular. N'hi ha diferents tipus, cadascun amb una funció determinada, trobem els limfòcits T citotòxics (CD8+), els limfòcits T col·laboradors (CD4+), els limfòcits T supressors.

-La funció dels limfòcits T citotòxics (CD8+) consisteix a reconèixer les cèl·lules infectades per virus i destruir-les, alliberant enzims que provoquen la destrucció.

-Els limfòcits T col·laboradors (CD4+) són activats quan detecten un antigen. Un cop activats es multipliquen i produeixen diferents substàncies d'efectes diversos per col·laborar amb la resta de cèl·lules. Produeixen: interleucina 1, la qual provoca l'activació dels limfòcits B; interleucina 2, aquesta estimula els mateixos limfòcits T perquè es divideixin; i l'interferó, el qual pot augmentar la capacitat fagocítica dels macròfags.

-La funció dels limfòcits T supressors és la d'inhibir l'activitat dels limfòcits T col·laboradors un cop s'ha superat la infecció. Per tant, aquest no poden activar els limfòcits B (encarregats de la fabricació d'anticossos), i indirectament aturen la producció d'anticossos.

4.12.1.4.3. Limfòcits B

Els limfòcits B es formen en la medul·la òssia. Aquestes cèl·lules dediquen tots els seus esforços a la producció d'anticossos, per tant són responsables de la immunitat cel·lular. A la seva superfície cel·lular, tenen immunoglobulines D (anticossos de superfície), capaços de reaccionar amb antígens de microorganismes. A més, no només trobem immunoglobulines D sinó que també trobem HLA-II. Un cop s'activen, a causa del contacte amb un antigen, es converteixen en cèl·lules plasmàtiques, encarregades de la producció d'anticossos específics. Per a la producció d'anticossos, aquests limfòcits necessiten l'ajuda dels limfòcits T col·laboradors, ja que aquests activen els limfòcits B.

4.12.1.5. Cèl·lules NK o Natural Killer

Les cèl·lules NK s'activen de manera natural gràcies a les proteïnes MHC, ja que quan les NK detecten cèl·lules amb MHC diferents les ataquen, és així com detecten cèl·lules infectades. Un cop detectades, les cèl·lules NK presenten una activitat citotòxica davant de

cèl·lules infectades per virus i cèl·lules tumorals. A més, tenen una altra funció, estimular l'activitat d'altres cèl·lules del sistema immunitari.

4.12.2. Cèl·lules detrítiques

Les cèl·lules dendrítiques tenen la capacitat de captació d'antigen de manera natural, ja que són cèl·lules presentadores d'antígens. Aquestes cèl·lules es localitzen en els teixits de captació (pell i mucoses) i en els de presentació (ganglis i melsa). La seva funció és la presentació de l'antigen, capturar-lo i dur-lo al gangli per a presentar-lo als limfòcits T col·laboradors, perquè aquests destrueixin l'antígen.

5. LA VACUNA

5.1. Definició de la vacuna

La vacuna és "qualsevol preparació destinada a generar immunitat contra una malaltia estimulant la producció d'anticossos", com defineix l'Organització Mundial de la Salut.

5.2. Funció de la vacuna

Una vacuna és una preparació d'antígens que s'encarrega de generar una immunitat de l'organisme davant una malaltia en concret, imitant una infecció sense haver de patir els seus símptomes. No obstant això, aquest tipus d'infecció no provoca malaltia, però sí que estimula el sistema immunitari perquè produeixi limfòcits T i anticossos.

Les vacunes actuals utilitzen diversos tipus d'antígens. Per exemple, les vacunes de toxoides, utilitzen les toxines produïdes pels bacteris que causen la malaltia, però els tracten amb calor i químics per a què perdin la toxicitat i conservin la immunogenicitat[2]. També hi ha vacunes on s'utilitzen com antigen tot el microorganisme, però se sotmeten a procediments perquè el microorganisme estigui mort o molt afeblit, amb l'objectiu que, igual que en el cas de la vacuna de toxoides, no siguin capaços de causar la malaltia, però conservin la capacitat de produir una resposta immunològica. Encara existeixen més tipus de vacunes, però com es veu, s'utilitzen mètodes perquè les vacunes no suposin cap mena de perill per al pacient.

Com ja he explicat, el que es pretén aconseguir amb les vacunes és generar una immunitat recreant una malaltia sense haver de patir la infecció. El que fa la vacuna és produir un primer contacte contra un microorganisme, de forma que el nostre sistema immunitari pugui fabricar les defenses necessàries per a una futura infecció real, ja que si ens trobem de manera natural per primera vegada amb aquest microorganisme el sistema immune no lluitaria contra ell de manera tan efectiva. En canvi, amb la vacunació, com el microorganisme que causa la infecció està molt dèbil, el sistema immunitari pot fabricar les defenses necessàries per a una posterior infecció i lluitar contra ell de manera més efectiva, i sense ser cap perill per al pacient. La vacunació és molt efectiva, perquè una vegada ens exposem per primera vegada a aquest antigen, el sistema immunitari és capaç de recordar-ho per a una possible infecció natural. La primera vegada que ens trobem amb aquest microorganisme (resposta

[2] Capacitat que té un antigen d'activar el sistema immunitari i induir una resposta immunològica.

immunitària primària), el cos necessita fabricar els anticossos i defenses específiques que mai havia fet, per tant necessita més temps, i la resposta immunològica és més dèbil. Però, una vegada que la infecció desapareix, al cos li queda un subministrament de limfòcits T de memòria i també de limfòcits B que recordaran com destruir aquest agent infecciós en un futur cas d'infecció. Per tant, la segona resposta immunitària, serà més rapida i eficaç que la primera. Així doncs, amb malalties com poden ser galteres i la rubèola, una vegada vacunat, sense importar quantes vegades sigui exposat a la mateixa infecció, la possibilitat d'infectar-se és molt baixa, ja que el sistema immunitari recorda com combatre la malaltia.

5.3.Resposta immunitària de les vacunes

Un cop explicat el sistema immunològic i les vacunes, la pregunta és: com es produeix l'activació del sistema immunològic després de l'administració de la vacuna? Realment, la vacuna, tot i ser artificial, el que provoca és una resposta immunològica natural, la qual produeix limfòcits de memòria, que ens proporciona una memòria immunològica per a que estiguem protegits en futurs casos d'infeccions reals.

Sigui com sigui la via d'administració, la injecció de la vacuna produeix el primer senyal d'activació en el nostre sistema immunitari. Aquest fenomen genera l'alliberament de mediadors solubles per part de les cèl·lules epitelials de la pell, la funció de la qual, és la de donar el senyal d'alarma sobre un element invasor que ha entrat a l'organisme. Aquestes molècules actuen com a mediadors quimiotàctics que atrauran cap al lloc de la injecció a diferents tipus de cèl·lules, entre els quals es troben les cèl·lules dendrítiques. Aquestes cèl·lules dendrítiques actuen com a cèl·lules presentadores d'antigen. Així doncs, una vegada que capturen l'antigen, migren cap als ganglis limfàtics, per a transportar l'antigen vacunal i presentar-ho a les cèl·lules especialitzades, els limfòcits T, del gangli. Una vegada que les cèl·lules dendrítiques ingressen en el gangli limfàtic, es produeix la resposta immunitària contra els antígens de la vacuna. En primer lloc, es produirà una interacció entre la cèl·lula dendrítica (que actua com CPA) i el limfòcit T verge. Aquest esdeveniment condueix a l'activació dels limfòcits T pels antígens que inclou la vacuna. Els limfòcits T un cop activats, migren cap a les zones de limfòcits B del gangli limfàtic, activant aquestes cèl·lules. Quan els limfòcits B ja s'han activat poden evolucionar en: una cèl·lula plasmàtica productora d'anticossos que s'encarregarà de secretar anticossos específics; o bé, es convertirà en limfòcits B de memòria de llarga durada, que recordarà com eliminar el mateix antigen en cas de reinfecció. Després de l'activació dels limfòcits T verge per part de les cèl·lules

dendrítiques, una part els limfòcits T activaran a les cèl·lules B del gangli (limfòcits T col·laboradors), i una altra part es convertirà en limfòcits T citotòxics. Els limfòcits citotòxics sortiran del gangli i migraran cap al lloc de la infecció, atrets pels mediadors quimiotàctics alliberats per la zona infectada. Una vegada arriben al lloc de la infecció, comencen a alliberar citocines que destrueixen les cèl·lules afectades. Igual que els limfòcits B, una part dels limfòcits T activats es diferenciaran en limfòcits T de memòria circulants, a l'espera d'una nova trobada amb l'antigen.

Quan ja hem superat la "infecció" que ens ha causat la vacuna, com ja hem vist, una part dels limfòcits produïts s'han convertit en limfòcits de memòria. Aquests limfòcits ens protegeixen d'una possible infecció real en un futur. Per tant, amb la vacunació s'ha generat memòria immunològica contra un microorganisme en concret. Així doncs, en un futur cas d'infecció real, el cos estarà preparat per a una resposta immunitària, més rapida i efectiva, la qual cosa suposa que la possibilitat d'infectar-se disminueixi.

5.4. Vacunes amb una sola dosi

En algunes malalties les vacunes tenen diverses dosis per diversos motius:

-En algunes vacunes, principalment les vacunes inactivades, la primera dosi no proporciona tota la immunitat possible. Per tant, es necessita més d'una dosi per a una immunitat completa.

-En el cas de les sèries inicials de vacunes que reben els nens, com a part de les seves immunitzacions infantils per desenvolupar immunitat, després d'un temps, aquesta immunitat comença a esvair-se. Per això, es necessita una dosi de "reforç" per a tornar a augmentar els nivells d'immunitat.

-Per a algunes vacunes, principalment les de virus atenuats, els estudis van demostrar que es necessita més d'una dosi perquè desenvolupin la millor resposta immunitària. Per exemple, després d'una dosi de la vacuna MMR (xarampió, galteres i rubèola), és possible que algunes persones no desenvolupin suficients anticossos per a combatre la infecció. La segona dosi ajuda a assegurar-se que, gairebé tots, estiguin protegits.

-En el cas de la vacuna antigripal, els adults i nens han de rebre una dosi tots els anys. Aquestes vacunes anuals són necessàries perquè els virus que provoquen la malaltia poden variar d'un any a un altre. Tots els anys, la vacuna antigripal es dissenya per a prevenir els virus específics que els experts prediuen que circularan.

6. FONAMENT DE LES VACUNES

Les vacunes són preparats antigènics que indueixen una immunitat adquirida activa en determinats processos infecciosos i estan formades per diverses substàncies. La més abundant i important són els antígens, ja que són els encarregats de fer que les vacunes funcionin, però també hi ha presència d'altres substàncies que ajuden a la seguretat i eficàcia de la vacuna, que en cap cas causen cap problema greu, excepte les reaccions al·lèrgiques.

6.1. Antígens

Els antígens estimulen en el cos la generació de la resposta immunitària necessària per a la protecció contra la infecció. Els antígens es presenten en diverses formes:

-Els virus atenuats que són massa febles per causar la malaltia, però poden generar una resposta immunitària.

-En canvi, els virus inactivats no poden causar, si més no, una forma lleu de la malaltia, però el cos encara els reconeix i genera una resposta immunitària per a protegir-se.

-Els virus fraccionats es componen de la part específica del virus mort capaç de generar una resposta immunitària protectora.

-Els bacteris fraccionats que es componen de la part específica del bacteri mort capaç de generar una resposta immunitària protectora.

-Els toxoides que es componen de les toxines que produeix el microorganisme, i són convenientment modificades per a eliminar el seu poder tòxic.

6.2. Líquid de suspensió

El líquid de suspensió és una solució salina, o bé d'aigua destil·lada, que pot contenir proteïnes o altres productes residuals generats durant el procés de la producció de la vacuna, com per exemple:

-La proteïna d'ou. Hi ha algunes vacunes, com la de la grip o la febre groga, que es fabriquen en ous, per tant el resultat final del producte conte aquestes proteïnes. L'única cosa que pot provocar és una reacció al·lèrgica, però no té cap funció relacionada amb la vacuna.

-Antisèptics, ingredients inactius, com el formaldehid, per a afeblir o eliminar virus, bacteris o toxines en la vacuna.

-Antibiòtics, com la neomicina, ajuden a evitar que els gèrmens i bacteris externs es desenvolupin en la vacuna.

6.3.Conservants

Els conservants s'utilitzen per evitar la contaminació dels vials. Protegeixen la vacuna dels microorganismes externs. Només s'usa en els vials de vacunes amb més d'una dosi, perquè cada vegada que s'extreu una dosis individual del vial, és possible que es contamini. S'utilitza fenol, 2-fenoxietanol, entre altres. En el passat s'utilitzava el tiomersal, un derivat del mercuri, però en l'actualitat ja no s'usa..

6.4.Additius

Els additius s'utilitzen per a estabilitzar les vacunes, en condicions adveres, com per exemple, la calor. Els additius que s'utilitzen són:

-Sucres: Sacarosa, lactosa, ...

-Aminoàcids: Glicina, glutamat monosòdic (MSG)

-Proteïnes: Gelatina, albúmina seca,...

6.5.Adjuvants

Els adjuvants ajuden al cos a generar una millor resposta immunitària, és a dir, augmenten la resposta de l'antigen i la immunitat contra la malaltia. Com adjuvants s'utilitzen:

-Sals d'alumini: Hidròxid d'alumini, fosfat d'alumini, alum (sulfat d'alumini i potassi) o sals d'alumini barrejades.

-Virosomes: vesícules esfèriques diminutes amb proteïnes virals en la seva membrana.

7. CLASSIFICACIÓ DE LES VACUNES

7.1. Segons la microbiologia

Segons la microbiologia podem distingir dos tipus de vacunes: les vacunes bacterianes (fabricades a partir de bacteris) i les vacunes víriques (fabricades a partir de virus).

7.2. Segons la tecnologia de fabricació

7.2.1. Vacunes completes

7.2.1.1. Vacunes atenuades

En les vacunes atenuades s'utilitzen els microorganismes vius, als quals se'ls ha fet reduir la seva acció patògena, però conserva la seva capacitat immunològica. Per reduir la seva acció patògena s'utilitzen dos mètodes:

-El mètode més utilitzat consisteix a passar el microorganisme que provoca la malaltia a través de cultius cel·lulars o embrions d'animals, generalment de pollastres. Cada vegada que el virus es passa d'un embrió o cultiu a un altre, el virus millora la seva replicació en les cèl·lules del pollastre, però perd la capacitat de replicar-se en les cèl·lules dels éssers humans. Amb aquest mètode s'aconsegueix que el microorganisme en qüestió perdi la capacitat de replicació en cèl·lules humanes, però encara el sistema immunitari humà pot reconèixer aquesta versió del virus, per tant, es pot usar en les vacunes per crear una immunitat sense infectar-se.

-L'altre mètode, menys utilitzat, és la inactivació del virus o bacteri mitjançant la calor o agents químics, com el fenol o el formaldehid.

Aquest tipus de vacunes són més inestables i difícils de produir, però sol ser suficient l'administració d'una sola dosi. A més, amb aquest tipus de vacuna és possible la difusió de la infecció als no vacunats. Les vacunes atenuades s'utilitzen per protegir contra el rotavirus, la verola, la varicel·la, la febre groga,...

7.2.1.2. Vacunes inactivades

Les vacunes inactivades es fabriquen a partir d'una proteïna o altres petits fragments d'un virus o bacteri, un cop seleccionats, s'inactiven mitjançant mètodes físics (com la calor o raigs ultraviolats) o químics (com el formol, fenol, acetona, ...). Com els patògens inactius

no es poden replicar en absolut, no poden reproduir-se d'una forma virulenta, per tant no és capaç de provocar malalties. Són vacunes generalment ben tolerades, molt segures i de més fàcil de fabricar, però des del punt de vista immunològic són menys eficaces que les vacunes vives, precisant necessita l'administració de diverses dosis inicials i posteriorment diverses dosis de reforç perquè la protecció obtinguda sigui a llarg termini. Les vacunes inactivades s'utilitzen per protegir contra l'hepatitis A, la grip, la pòlio, la ràbia, ...

7.2.2. Vacunes de subunitats

Les vacunes de subunitats són vacunes en les quals utilitzen parts específiques del germen, com proteïnes, toxines, ... Es divideixen en: vacunes toxoides, vacunes amb recombinació genètica i vacunes conjugades.

7.2.2.1. Vacunes toxoides

En les vacunes toxoides s'utilitzen les toxines que produeix el microorganisme, responsables del quadre clínic i que són convenientment modificades per a eliminar el seu poder tòxic. Se selecciona una soca molt tòxica que es cultiva perquè produeixi gran quantitat de la seva toxina; després es tracta amb formol i calor, durant determinat temps, amb el que es conserva la capacitat d'immunitzar, però es perd l'acció de produir malaltia. Són vacunes que indueixen una immunitat excel·lent, de molts anys de durada, com és el cas de la diftèria i tètanus.

7.2.2.2. Vacunes amb recombinació genètica

En les vacunes amb recombinació genètica s'aïlla una sola proteïna viral per a cada soca del virus. Quan s'expressen aquestes proteïnes, es generen partícules semblants a un virus (Virus-like particle, VLP). Les VLP no contenen el material genètic dels virus i no poden provocar malalties, però provoquen una resposta immunològica que brinda protecció en el futur contra aquell virus, com és el cas del papil·loma humà (HPV).

7.2.2.3. Vacunes conjugades

Les vacunes conjugades s'utilitzen en bacteris que tenen els antígens amb un recobriment exterior de polisacàrids, la qual cosa dificulta que el sistema immunitari immadur el reconegui i respongui a ell, per tant, l'objectiu de les vacunes conjugades és unir el polisacàrid amb una proteïna transportadora per ajudar al sistema immunitari immadur a

reaccionar contra l'antigen i desenvolupar una resposta immunitària. Un exemple d'aquesta mena de vacuna és la vacuna contra *Haemophilus influenzae* tipus B.

7.2.3. Vacunes biosintètiques

Les vacunes biosintètiques són obtingudes per components artificials, és a dir, no contenen el virus o bacteri, però si components similars a aquests.

7.3.Segons el seu ús sanitari

7.3.1. Vacunes sistemàtiques

Les vacunes sistemàtiques són les que s'inclouen en el calendari de vacunació d'un país, per tant s'administren de forma generalitzada a tota la població amb la finalitat de protegir a la persona vacunada i aconseguir la immunitat de grup. Així tenim les vacunes que prevenen la diftèria, tètanus, hepatitis A i B, meningitis, ...

7.3.2. Vacunes no sistemàtiques

Les vacunes no sistemàtiques són les que no s'inclouen en el calendari de vacunació d'un país, per tant la seva aplicació és exclusivament individual, per a protegir a persones amb un elevat risc d'infectar-se, bé per pertànyer a grups de risc (com seria el cas de la vacunació antiràbica per al personal que treballa amb gossos o persones que hagin estat agredides per un d'aquests animals) o bé per raons geogràfiques, quan es viatja a països on existeixen malalties exòtiques al país d'origen (febre groga).

7.4.Segons la seva composició

7.4.1. Monovalent

Les vacunes monovalents contenen un sol tipus d'antigen pertanyent a una mateixa espècie microbiana.

7.4.2. Polivalents

En canvi, les vacunes polivalents són les que inclouen diferents tipus d'antígens pertanyents a una mateixa espècie sense que existeixi immunitat creuada entre ells.

7.4.3. Combinades

Les vacunes combinades són les que administren dos o més antígens de diferents espècies, com la vacuna triple DTP, que protegeix de la diftèria, tètanus i tos ferina.

8. MÈTODES D'ADMINISTRACIÓ DE LES VACUNES

Cada vacuna exigeix una via d'administració per a aconseguir la millor resposta immune i no ocasionar reaccions indesitjables o complicacions. La utilització d'una tècnica incorrecta pot donar lloc a una absorció insuficient o augmentar el risc de reaccions locals. En les vacunacions en massa es pot usar una pistola d'aire comprimit, en la qual, variant la pressió, s'aconsegueix l'entrada als diferents nivells tissulars desitjats. Amb aquest mètode és possible immunitzar a centenars de persones en un dia, amb una sola pistola. Però les principals vies d'administració són: l'oral, la intradèrmica, la subcutània i la intramuscular. En els últims tres tipus d'injecció és necessari netejar i desinfectar bé la pell de la zona abans de la injecció, habitualment fregant-la amb una gasa amb alcohol. A més, s'ha d'utilitzar una xeringa i una agulla d'un sol ús.

8.1.Oral

La vacunació oral consisteix en l'administració de la vacuna per la boca. En cas de ser una vacunació d'una sola dosi, s'administra directament en la boca, si és més d'una, s'administra amb una cullereta d'un sol ús. Si es produeixen vòmits després de l'administració de la vacuna oralment, no es repeteix la vacunació, tret que es cregui que s'ha expulsat una gran part de la vacuna, en aquest cas pot administrar-se una dosi addicional. Només pot administrar-se una dosi de reemplaçament en la mateixa visita, si els vòmits es repeteixen, no pot administrar-se una altra dosi oral.

8.2.Intradèrmica (ID)

L'administració intradèrmica és una via poc freqüent, consisteix en la injecció del producte, en un angle de 10-15° paral·lel a l'eix longitudinal de l'avantbraç, sota l'epidermis. La injecció ha de ser lenta i, si és correcta, apareixerà una petita pàpula en el punt d'injecció que desapareix espontàniament entre 10 i 30 minuts. Amb l'administració intradèrmica el producte biològic és absorbit de manera lenta i local.

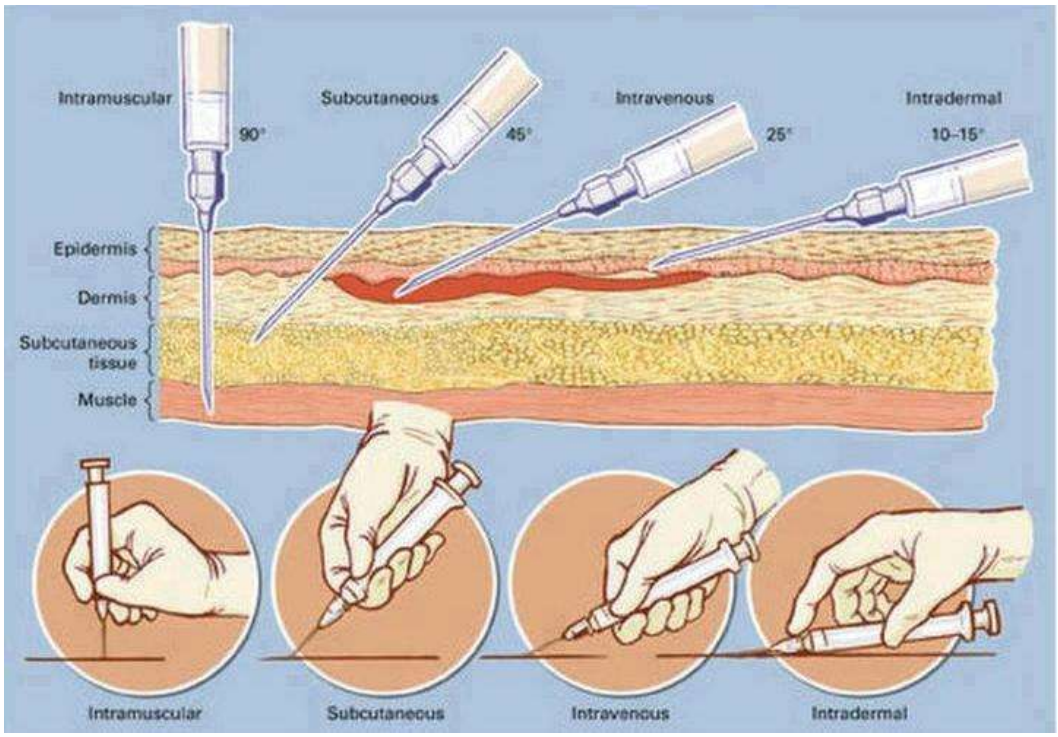
8.3.Subcutània (SC)

La vacunació subcutània consisteix a inocular el producte en el teixit adipós, que es troba sota la pell i sobre el múscul. L'angle d'injecció respecte a la pell ha de ser de 45°, el líquid es diposita en el teixit subcutani, des d'on és absorbida de manera lenta per tot l'organisme. Segons l'edat del pacient varia el lloc d'injecció: en lactants menors de dotze mesos s'injecta en el terç mitjà del vast extern de la cuixa; i en majors de dotze anys en la zona del deltoide.

Aquest tipus d'injecció requereix un període d'observació del vacunat d'entre vint i trenta minuts per a assegurar-se que no es produeixi cap reacció secundària.

8.4.Intramuscular (IM)

Amb l'administració intramuscular, la més freqüent, el producte s'inocula en el teixit muscular profund. Les zones d'injecció són el terç mitjà del vast extern en nens petits, i el deltoide en nens majors i adults. S'ha de clavar l'agulla en un angle de 90°, perpendicular a la pell, dipositant el líquid en el muscle. Es pot injectar en tres llocs diferents: en el braç, en el gluti, o bé, en les cames. La injecció intramuscular de gluti és la menys recomanable, perquè existeix la possibilitat d'injecció en teixit gras subcutani, la qual cosa comportaria pitjor absorció i major possibilitat d'efectes adversos. Des de qualsevol punt d'injecció el cos absorbeix la vacuna administrada lentament a través dels vasos sanguinis capil·lars. Després d'extreure l'agulla cal comprimir la pell amb un cotó sec durant un minut i no és necessari donar un massatge en la zona. Tot i això, el vacunat per via intramuscular ha de ser observat durant trenta minuts, per a vigilar l'aparició d'alguna reacció local o generalitzada.



Il·lustració 4: Mètodes d'administració de les vacunes

8.5.La immunització segons els mètodes d'administració

Com ja he dit, la majoria de les vacunes són administrades a través de les tres rutes principals: intramuscular (IM), subcutània (SC) i intradèrmica (ID). Segons el tipus de mètode d'administració que s'utilitzi, la immunogenicitat pot ser major o menor. Per aquest motiu,

durant els estudis d'immunogenicitat, es tria la via d'administració, per a provar quin mètode genera una major resposta immunitària.

En general, la immunització per via intradèrmica és la que genera una major resposta immunitària, encara que les immunitzacions per via subcutània i intramuscular indueixen respostes molt similars. El motiu pel qual les injeccions per via intradèrmica generen una major resposta immunitària, és l'alta concentració de cèl·lules dendrítiques que conté la dermis, que faciliten la captura de l'antigen vacunal. A més, la inflamació local generada per aquesta via és més gran, per tant, indueix la ràpida maduració i migració de les cèl·lules dendrítiques cap als ganglis limfàtics. No obstant això, la via intradèrmica produeix reaccions adverses locals més serioses, per la qual cosa el seu ús actual es restringeix a casos concrets i en grups de població que no responen a les injeccions intramusculars. Per regla general, es recomana que les vacunes inactivades que contenen adjuvants s'administrin per via intramuscular, ja que sembla que la via subcutània pot causar major irritació local, dolor, induració o formació de granuloma.

9. CONSERVACIÓ DE LES VACUNES

Actualment disposem d'un ampli nombre de vacunes que són segures i efectives, propietats que desapareixen si no es respecten una sèrie de normes d'emmagatzematge, transport i conservació. Hem de ser conscients que l'èxit d'un programa de vacunació no sols depèn d'una correcta fabricació de les vacunes sinó que també depèn d'haver respectat rigorosament les normes d'emmagatzematge, transport i conservació. En el cas d'incompliment de les normes, les vacunes perden la seva eficàcia i seguretat i no proporciona la mateixa immunogenicitat i és pot augmentar la reactogenicitat[3] local. La conservació inadequada de la vacuna pot reduir la immunogenicitat, de manera acumulativa i irreversible, incrementant-se amb el temps d'exposició a la llum i temperatures molt altes o baixes. És més, si les vacunes pateixen una gran exposició a aquests factors, pot arribar a inactivar-les totalment, per tant, l'administració d'aquesta vacuna, pot deixar als pacients com a susceptibles a patir la malaltia, o bé causar greus efectes adversos que poden causar l'aparició d'antivacunes, ja que aquesta mala experiència pot canviar el pensament respecte les vacunes. Per aquesta raó, l'adequada conservació de les vacunes és de vital importància. Per a poder a conservar-les adequadament, és imprescindible que no es trenqui la cadena de fred.

9.1.Cadena de fred

La cadena de fred és un procés organitzat de distribució, transport, manipulació, conservació i emmagatzematge, que garanteix que durant tot el procés, les vacunes es mantinguin en condicions òptimes de llum i temperatura, garantint en tot moment la immunogenicitat i seguretat de les vacunes, des de la fabricació fins a l'administració de la vacuna als pacients. La cadena de fred consta de dues parts: la cadena mòbil i la cadena fixa. Per a què la cadena del fred es mantingui sense interrupcions, a més dels recursos materials, és necessari comptar amb els recursos humans amb formació adequada que garanteixi que les vacunes arriben en òptimes condicions a les persones que han de rebre-les. Com ja hem vist, trencar la cadena de fred suposa la reducció d'eficàcia i seguretat de les vacunes, per això s'han de seguir uns requisits essencials, els més importants són: respectar i fer complir les normes recomanades pel laboratori fabricador; realitzar el transport en contenidors especials que garanteixin la temperatura estable de conservació durant tot el trajecte; registrar en un albarà les següents

[3] Reaccions adverses provocades per les vacunes

dades: data de sortida, lloc de destinació, tipus de vacunes i presentació, quantitat de dosi, data de caducitat i lots.

9.1.1. Cadena fixa

La cadena fixa és l'etapa més important de la cadena de fred, és el lloc d'emmagatzemament de les vacunes. En aquesta fase es conserven en cambres frigorífiques, congeladors i frigorífics, les quals han de tenir una temperatura mitjana entre +2 °C i +8 °C, que es revisen al matí i tarda.

9.1.2. Cadena mòbil

La cadena mòbil es refereix al sistema de transport fins a arribar al lloc o centre on les vacunes seran administrades. Durant el transport, s'utilitzen vehicles frigorífics, caixes isotèrmiques, neveres portàtils, portavacunes, acumuladors de fred (hissi-packs) i controladors de temperatura, per poder assegurar que arribin en un estat òptim.

Els vehicles frigorífics s'utilitzen per al transport i distribució de grans subministraments de vacunes i entre nivells situats a mitjana i llarga distància. En canvi, per a transports de curta durada amb petites quantitats de vacunes, com per exemple entre el magatzem principal i els punts de vacunació o entre diferents punts de vacunació (domicilis, consultoris locals...), s'utilitzen les neveres portàtils amb acumuladors de fred. Els acumuladors de fred no poden entrar en contacte amb l'embalatge de les vacunes, ja que aquestes podrien congelar-se; poden separar-se amb una placa de poliestirè, cartó gruixut rugós o papers arrugats. Quan el trajecte és de curta durada, també s'utilitzen els portavacunes, l'única diferència amb les neveres portàtils, és que només són capaços de refredar entre 12 i 36 hores, en canvi, les neveres poden refredar fins a 7 dies. Per a conservar el fred durant el viatge s'utilitzen les caixes isotèrmiques. Aquestes caixes són capaces de conservar el fred entre 2 i 6 dies, per això es recomana que cada centre en tingui, com a mínim, una, ja que en cas d'avaria, aquestes caixes són capaces de mantenir la cadena de fred durant uns dies. Les caixes isotèrmiques són solides i hermètiques, fabricades amb poliestirè expandit o poliuretà.

9.2.Conservació

Per a conservar correctament una vacuna s'han de seguir 3 normes bàsiques: la vacuna ha de conservar-se en l'embalatge original per a protegir-lo de la llum; no s'ha d'utilitzar una vacuna després de la data de caducitat indicada en la mateixa (últim dia del mes i any que

figura) i, com és possible que les dades d'estabilitat s'actualitzin amb nous estudis, abans de l'administració de la vacuna el responsable ha de posar-se en contacte amb el titular de comercialització per a comprovar la seva estabilitat. Per tant, la inactivació de la vacuna pot ser deguda a tres factors externs: la temperatura per congelació o per calor, per l'exposició a la llum i pel temps d'exposició, però també pot ser provocada per factors intrínsecs de la vacuna. Passi el que passi, això suposa la pèrdua de la capacitat immunitzant de forma permanent, acumulativa i irreversible.

9.2.1. Factors intrínsecs

Els factors intrínsecs poder ser produïts per: els tipus de soca; els estabilitzants; els conservants; els diluents i els residus; la forma de presentació, en cas de ser presentades en envasos multidosis han de ser administrades en la mateixa sessió, així com les vacunes liofilitzades que, per a no perdre les seves propietats, han de ser utilitzades abans de les 8 hores; i la caducitat.

9.2.2. Factores extrínsecs

9.2.2.1. Termoestabilitat

Respecte a la temperatura de conservació, s'ha d'establir entre +2 °C i +8 °C; qualsevol exposició fora d'aquest rang pot implicar una pèrdua de resposta immunitària de la vacuna, que no és desitjable. Depenent de la seva naturalesa poden alterar-se en ser exposades a variacions de la temperatura. La pèrdua d'estabilitat d'una vacuna pot ser causada per la desviació de la temperatura (congelació o elevació per sobre del rang superior), i la seva durada.

Les vacunes com la Td, la DTPa, la pòlio inactivada (VPI), l'hepatitis B, la grip, la Hib i, el meningococ C, contenen adjuvants i com a conseqüència són especialment sensibles a la congelació, quan es congelen mínimament la vacuna s'inactiva per complet. En canvi, com a norma general, i tret que es tracti de temperatures extremes, l'augment de la temperatura per sobre dels 8 °C únicament produeix una acceleració de la velocitat de degradació, reduint el període en què pot utilitzar-se (il·lustració 5), però de forma permanent, acumulativa i irreversible. Les vacunes com la pòlio oral (VPO), la triple vírica, la verola, alguna de les vacunes meningocòcciques i febre groga són extremadament sensibles a la calor, per tant és molt important aquestes vacunes el més fred possible.

Vacunas	Temperatura de almacenamiento				Observaciones
	2-8 ºC	22-25 ºC	35-37 ºC	>37 ºC	
Hepatitis B (ENGERIX B)	Estable 3 años	Estable 168 horas	Estable 72 horas	Se desconoce	No debe congelarse Tras la reconstitución se debe desechar si no se utiliza en un plazo de 8 horas
Hepatitis B (HB VAXPRO)	Estable 3 años	Estable 72 horas	Se desconoce	Se desconoce	Puede administrarse siempre que el tiempo total (acumulado) a 8-25 °C o 0-2 °C no sea superior a 72 horas No debe congelarse Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz
Hepatitis B adyuvada (FENDRIX)	Estable 3 años	Estable 72 horas	Estable 72 horas	Se desconoce	No debe congelarse. Proteger de la luz
DTPa (INFANRIX) Suspensión temporal de comercialización	Estable 3 años	Estable 168 horas	Se desconoce	Se desconoce	No debe congelarse
DTPa-VHB; DTPa-Hib; DTPa-VPI-Hib; DTPa-VPI-Hib-HB (excepto VAXELIS)	Estable 3-4 años	Estabilidad variable según preparado comercial y combinación de vacunas			INFANRIX HEXA entre 8 y 25 ºC estable 72 horas e INFANRIX-IPV+Hib entre 8 y 30 ºC estable 72 horas. Tras la reconstitución desechar si no se utiliza en un plazo de 8 horas. No deben congelarse
DTPa-VPI-Hib-HB (VAXELIS)	Estable 4 años	Estable 150 horas	Se desconoce	Se desconoce	La vacuna es estable a temperaturas de hasta 25 °C durante 150 horas No debe congelarse Conservar el envase en el embalaje exterior para protegerlo de la luz
Td	Estable de 2 a 7 años	Estable de 6 a 12 meses	Estable hasta 6 semanas	Actividad satisfactoria durante pocos días a 45 ºC. Inestable a más de 55 ºC	DITANRIX entre 8-25 ºC estable 72 horas. No debe congelarse
Tdpa	Estable 3 años	Estable 8 horas a 21 ºC	Se desconoce		BOOSTRIX y BOOSTRIX POLIO entre 8-21 ºC estables 8 horas. No debe congelarse
Haemophilus influenzae **tipo b** (HIBERIX)	Estable 3 años	Estable 168 horas	Estable 168 horas	Se desconoce	No debe congelarse. Fotosensible
Polio inactivada	Estable de 1-4 años	Descenso del Antígeno D del tipo 1 después de 20 días	Pérdida total del Antígeno D del tipo 1 tras 20 días	No disponible	No debe congelarse. Fotosensible

Il·lustració 5: Termoestabilitat d'algunes vacunes comercialitzades a Espanya

9.2.2.2. Fotosensibilitat

Un altre de les causes de la inactivació de les vacunes és l'exposició a la llum, per la qual cosa han d'emmagatzemar-se a les fosques i no deixar-los exposats a la llum. Les vacunes més fotosensibles són les del xarampió, la verola i la tuberculosi. Altres vacunes que han de

preservar-se de la llum, però no són tan sensibles, són l'antipoliomielítica inactiva trivalent, la triple vírica, la Hib, la VHA, la grip, el pneumococ i el meningococ C. I per últim, les vacunes que no són fotosensibles són: la DTPa i la VHB.

Com podem veure, l'únic mètode que en l'actualitat ens permet garantir la immunogenicitat i l'eficàcia protectora d'una vacuna des de la seva elaboració fins a la seva administració, és el manteniment de la cadena de fred. Així doncs, és imprescindible que es respectin estrictament les normes d'emmagatzematge i conservació de les vacunes. El sistema sanitari ha d'estar preparat per assegurar aquesta missió, ja que si fallen, pot fallar la vacuna.

10. HISTÒRIA DE LES VACUNES

Abans de la introducció de la vacunació amb verola bovina, la verola era previnguda per la inoculació de soques febles del virus de la verola humana obtinguts d'epidèmies amb baixa mortalitat. Aquestes inoculacions desenvolupaven la malaltia amb un risc de mort baix en comparació amb les morts causades per epidèmies de soques més agressius, proporcionant immunitat enfront d'aquestes epidèmies de verola. Cal afegir que aquesta pràctica no estava exempta de riscos, perquè un cert nombre de vacunats contreien la verola en una forma greu i morien. Els primers indicis de la pràctica de la inoculació amb verola s'originen a la Xina durant el segle XI. Aquesta pràctica va introduir-se en Europa, concretament en el Regne Unit, en 1721 per Lady Marry Wortley Montagu.

No obstant això, la primera vacuna, concretament contra la verola, va ser descoberta fa més de dos-cents anys al Regne Unit per Edward Jenner, un metge anglès. Jenner treballava en un entorn rural i havia observat que, per algun motiu, les persones que treballaven cuidant al bestiar eren immunes a la verola. El metge va observar a les pastores que munyien a les vaques i es va adonar que, en munyir vaques que sofrien un tipus de verola típic d'aquests animals, les joves desenvolupaven unes butllofes similars a les de la verola humana, però menys agressives. Això va cridar molt l'atenció del metge i, va pensar a inocular la verola bovina en humans, per a veure si això els feia resistents a la verola comuna. El 1796, durant el moment de major extensió del virus de la verola a Europa, el metge anglès va començar un experiment per confirmar les seves observacions. Va inocular la verola bovina de la mà de la grangera Sarah Nelmes, en el nen de vuit anys, James Phipps. L'infant va mostrar símptomes de la infecció de verola bovina. Quaranta-vuit dies més tard, quan en Phipps ja estava recuperat completament de la verola bovina, el doctor Jenner li va injectar al nen la infecció de verola humana, però no va mostrar cap símptoma o signe de malaltia. El descobriment de Jenner va ser un gran èxit en aquella època, ja que era una forma molt senzilla d'evitar el gran nombre de morts per verola a tot el món. No obstant això, malgrat que el seu mètode funcionava, Jenner no sabia què protegia als inoculats amb verola bovina de la verola humana. És més, vam trigar dècades a adonar-nos que la vacuna no proporcionava immunitat de per vida, i que els procediments podien provocar infeccions secundàries, com la sífilis, hepatitis i tuberculosi. Però la vacunació amb la verola bovina era molt més segura que la inoculació amb verola humana per insuflació. Per tant, es va prohibir aquest últim mètode a Anglaterra l'any 1840. Des de llavors, aquest procediment de

vacunació va estendre per tota Europa en 5 anys, i una dècada després aquest mètode es va tornar global.

La segona generació de vacunes va ser introduïda en la dècada de 1880, gairebé cent anys després, per Louis Pasteur. Pasteur va fer un gran pas endavant en la història de les vacunes, en demostrar que, en administrar el microorganisme que produeix la infecció, afeblit o atenuat, s'aconsegueixen unes defenses més pures que introduint un germen productor d'una altra malaltia similar a la que es vol prevenir, com havia fet Jenner. En 1885, el Dr. Pasteur va utilitzar la vacuna de la ràbia per a prevenir-la amb èxit en un nen de nou anys anomenat Joseph Meister que havia estat mossegat per un gos amb ràbia. Aquest experiment no va ser acceptat socialment en aquell moment, perquè suposava la introducció deliberada d'un microorganisme mortal en el cos humà. Naturalment, es tractava d'un microorganisme afeblit tractat de manera convenient en el seu laboratori, i l'èxit de l'experiment va ser rotund. Pasteur, a més d'aquest gran descobriment, va introduir els termes de vacuna i vacunació, que provenen de la paraula llatina "vacca" (vaca), en honor a Edward Jenner, el seu il·lustre predecessor, qui havia estat pioner en la pràctica d'inocular el virus de la verola que patia aquest animal, per immunitzar-nos de la verola comuna.

El següent pas en el desenvolupament de les vacunes va començar al S. XX, coneguda com l'edat d'or. A principis de segle es va desenvolupar les vacunes de microorganismes morts contra el tifus, el còlera i la pesta. A més, durant aquest període es van desenvolupar altres vacunes com per exemple: la tuberculosi (1909); la febre groga (1935); i la vacuna contra el virus influença A (1936). A la segona meitat del S. XX, el Dr. Jonas Salk i el Dr. Albert Sabin, van aconseguir uns dels avenços més importants en la història de les vacunes. Aquests dos investigadors van desenvolupar la vacuna de poliomielitis inactiva i la vacuna de poliomielitis activa, respectivament. Aquests descobriments han salvat a un nombre incomptable de nens a tot el món de la poliomielitis, una malaltia que amb freqüència condemna, per a tota la vida, alguns nens a anar en cadira de rodes o en crosses. Després de la vacuna de la poliomielitis, es van desenvolupar vacunes per lluitar contra el xarampió, la parotiditis, la varicel·la i la rubèola. Durant els anys 1970 i 1980 es van introduir les vacunes formulades amb proteïnes purificades o polisacàrids capsulars. És a dir, vacunes que ja no aportaven cèl·lules o microorganismes complets, sinó una petita part d'aquests, suficient per a crear una resposta defensiva del sistema immunitari contra la malaltia. Alguns exemples d'aquestes vacunes són la vacuna antimeningocòccica, la vacuna antineumocòccica i la primera generació de vacunes de l'*Haemophilus influenzae* tipus B.

Posteriorment, es va iniciar l'era de les vacunes conjugades, i més endavant l'ús de l'enginyeria genètica per a la formulació de bovines ADN recombinats.

En realitat, es pot dir que, com ocorre en altres àrees de la Medicina, la història de les vacunes no ha fet més que començar, i es continua investigant per a crear noves vacunes per a velles o noves malalties, com és el cas de la sida.

11. IMPORTÀNCIA DE LES VACUNES

Les vacunes són, han sigut, i sempre seran un mètode fonamental en la prevenció de nombroses malalties infeccioses. Les vacunes ens ajuden a reforçar el sistema immunitari i a protegir-nos de malalties infeccioses, és una intervenció sanitària econòmica i efectiva, que té pocs efectes adversos i una bona relació entre el benefici i el risc. A més, aquestes constitueixen una de les mesures sanitàries que major benefici ha produït i continua produint a la humanitat, prevenen malalties que abans causaven grans epidèmies, morts i seqüeles, com la diftèria, el xarampió, la pneumònia, el rotavirus, la rubèola, el tètanus i la pòlio. A més d'això, en els països on la cobertura de vacunació és molt alta, les vacunes beneficien a les persones vacunades, i alhora a les persones que decideixen no vacunar-se i als immunodeprimits, immunodeficients que no poden vacunar-se (immunitat col·lectiva). Gràcies a les vacunes durant els dos últims segles s'ha erradicat la verola, s'han reduït les taxes de mortalitat infantil en el món i s'han evitat innombrables anomalies congènites i discapacitats permanents, com per exemple, la paràlisi que causa la poliomielitis. També estem aconseguint erradicar més malalties en el món, a part de la verola, com el xarampió que ha deixat de ser un problema freqüent, i altres malalties com la diftèria, la tos ferina, el tètanus, l'hepatitis B i la meningitis meningocòccica estan sent controlades i s'ha aconseguit reduir el nombre de casos i la taxa de mortalitat.

Com veiem, les vacunes són capaces de protegir-nos de malalties molt greus, però tot i existir vacunes segures i eficaces, moltes persones (per no vacunar-se per motius mèdics o ideològics, o bé, perquè en el país de residència no tenen suficients recursos) moren per malalties que es podrien prevenir. No obstant aquests obstacles, la vacunació aconsegueix prevenir aproximadament 3 milions de morts cada any. Com declara l'OMS, la vacunació és una inversió essencial pel futur d'un país, fins i tot, del món i un component essencial del dret humà per a la salut.

11.1.1. Fites de la vacunació

-Actualment la immunització permet evitar de 2 a 3 milions de morts cada any per diftèria, tètanus, tos ferina, grip i xarampió en totes les edats. És una de les intervencions de salut pública més exitoses i si es millora la cobertura vacunal mundial, es podrien evitar 1,5 milions de defuncions més.

-Les epidèmies de meningitis a Àfrica s'han reduït dràsticament gràcies a la immunització. Concretament des de desembre de 2010, quan va introduir-se la vacuna contra aquesta malaltia a Àfrica. Gràcies a la introducció d'aquest mètode d'immunització s'ha pogut controlar en un total de 26 països en Àfrica.

-El nombre de defuncions per xarampió ha disminuït en un 80% en disset anys: de les 545 000 defuncions estimades en 2000 a 110 000 en 2017.

-Segons les dades sobre la poliomielitis, aquesta s'ha aconseguit reduir un 99%, per tant, l'objectiu mundial d'erradicar la transmissió de la poliomielitis està més prop d'aconseguir-se; avui dia només es produeixen casos en tres països: l'Afganistan, Nigèria i el Pakistan.

-El tètanus matern i neonatal s'ha eliminat en tres regions del món: Àsia Sud-oriental (que alberga a gairebé la quarta part de la població mundial), Amèrica i Europa.

11.1.2. Malalties afeblides gràcies a la vacunació

Les vacunes, juntament amb l'aigua potable, són la mesura de prevenció de malalties més importants i beneficioses que la humanitat ha aportat, evitant milions de morts cada any. Com ja he explicat, durant els dos últims segles, les vacunes han aconseguit innumerables èxits, inclosa l'erradicació a tot el món de la verola, un dels grans èxits de la humanitat i molts més, però a més, han aconseguit reduït al mort a causa de la pòlio, diftèria, el tètanus, el xarampió, la tos ferina, heamophilus inflienzae de tipus B i la meningitis meningocòccica, malalties molt greus que causaven milions de morts a l'any, i els que podien sobreviure quedaven amb seqüeles de per vida.

11.1.2.1. Verola

La verola va ser una malaltia infecciosa greu, contagiosa i amb un alt risc de mortalitat, causada pel virus *Variola virus*. Es tractava d'una malaltia que amenaçava a la humanitat des de feia, aproximadament, tres mil anys, causant milions de mort cada any, fins que es va detectar l'últim cas de contagi natural en octubre de 1977. Tres anys més tard, en 1980, l'OMS va certificar l'erradicació de la verola en tot el planeta, l'única, fins al moment, que està completament erradicada. La verola es caracteritzava per una erupció en la pell, amb butllofes vermelles i planes; i una elevada taxa de mortalitat, entre un 20% i un 50% segons l'edat dels pacients i altres factors del medi i de l'hoste. Els infectats que aconseguien sobreviure aquesta malaltia quedaven amb cicatrius severes de per vida, i una part dels infectats perdien la vista.

11.1.2.2. Poliomielitis

La poliomielitis, també anomenada pòlio, és una malaltia infecciosa produïda pel *poliovirus*. Aquest virus afecta principalment el sistema nerviós i als menors de cinc anys, causant febre, dolors a les extremitats, rigidesa al coll, cansament, ... Una part dels casos pateixen paràlisi irreversible, i entre un 5% i un 10%, d'aquests casos, moren a causa de la paràlisi dels músculs respiratoris. Aquesta malaltia no té cura, però si es pot evitar amb l'administració de la vacuna antipoliomelítica. Del *poliovirus* trobem tres soques (tipus 1, tipus 2 i tipus 3), el *poliovirus* de tipus 2 es va erradicar en 1999, i no s'han donat casos del *poliovirus* salvatge de tipus 3 des de l'últim notificat a Nigèria el novembre de 2012. La soca que segueix afectant la població és el *poliovirus* salvatge de tipus 1, però està gairebé erradicat. De fet, gràcies a la vacuna antipoliomelítica els casos d'aquesta malaltia, causats per la soca de tipus 1, han disminuït més d'un 99%, de 350.000 casos en 1988 a 28 casos el 2018, evitant més de 16 milions de casos de paràlisi causats per la malaltia de la pòlio. El 2019, de manera extraordinària, els casos de la pòlio tipus 1 han augmentat de 28 a 113, tots aquests casos han sigut registrats en Pakistan i Afganistan, però ja s'està solucionant la situació amb campanyes de vacunació de la poliomielitis.

11.1.2.3. Xarampió

El xarampió no és una malaltia que actualment estigui gairebé erradicada, ja que en els últims anys s'han produït uns brots causant milions de casos. Però encara que l'objectiu d'erradicar-lo no estigui al nostre abast, s'ha aconseguit reduir la xifra de morts. Aquesta malaltia causava greus epidèmies cada dos o tres anys, provocant dos milions de morts a l'any, i actualment les morts anuals no superen les 150.000 defuncions.

Els bebès i els nens petits són els que tenen una major possibilitat de patir una infecció del xarampió, amb complicacions potencials com poden ser una pneumònia, infeccions de l'oïda, diarrea intensa i encefalitis (inflamació del cervell), a més, és possible desenvolupar discapacitats a llarg termini, com dany cerebral permanent, ceguesa o sordesa. Com la poliomielitis, el xarampió no té cap tractament antiviral específic, però es pot prevenir amb la vacuna MMR (vacuna triple vírica). Gràcies a aquesta, s'està aconseguint reduir la xifra de morts. El 2016, va haver-hi 89.780 morts per xarampió a tot el món, el primer any en què el nombre de morts per xarampió va ser inferior als 100.000 per any. A més d'això, segons els càlculs de l'OMS, entre l'any 2000 i 2017 la vacuna contra el xarampió va disminuir la xifra de defuncions en un 80% en tot el món evitant així un total de 21 milions de morts.

Però, tot i que existeix una vacuna segura i econòmica, els casos d'infectats i defuncions notificats en el món van augmentar a partir del 2017. L'any 2017 va haver-hi un total de 7.585.900 casos, amb 110.000 morts. Un any més tard, en 2018, la xifra va augmentar a gairebé a 10 milions de casos, concretament un total de 9.769.400 casos i 142.300 defuncions. Aquesta xifra mostra, que tot i que tenint una vacuna segura, la malaltia ha augmentat en els últims anys. Tot això es deu al fet que per a poder protegir a la població de la infecció, la cobertura de vacunació ha de ser d'un 95%, però la cobertura de la primera dosis porta estancada anys en un 85 %, i només un 70% de nens en el món reben la segona i última dosis de la vacuna, això causa que moltes persones siguin vulnerables a la malaltia.

11.1.2.4. Diftèria

La diftèria és una malaltia infecciosa molt contagiosa causada per l'exotoxina proteica (toxina diftèrica) produïda pel bacteri *Corynebacterium diphtheriae*. Històricament la diftèria ha sigut una malaltia molt freqüent i amb greus conseqüències. De fet, a principis del segle XX constituïa la desena causa de mort en el món, causant aproximadament 1 milió de casos de diftèria a l'any i 50.000-80.000 morts anuals. No obstant això, la seva incidència ha disminuït progressivament després de la introducció d'una vacuna efectiva en la dècada de 1940. A partir de la dècada de 1970, aquesta vacuna va ser de fàcil accés, la qual cosa va conduir al fet que els casos de diftèria notificats es reduïssin de 98 000 casos el 1980 a 9000 el 2000, és a dir, es van reduir més d'un 90%. Com podem observar, gràcies a la vacunació contra la diftèria, aquesta malaltia ja no és una de les principals causes de defunció en el món, de fet, s'ha reduït notablement la seva taxa de mortalitat, per tant, com moltes altres malalties, la vacunació és fonamental per a l'erradicació de la diftèria.

En l'actualitat és una malaltia altament infreqüent als països desenvolupats gràcies a la vacunació generalitzada de la població (vacuna DTaP) i a la millora de les condicions higièniques, encara que en molts països, com l'índia, encara continua sent una malaltia endèmica, és a dir, és una malaltia habitual en aquestes regions. Les regions del món en les quals la diftèria continua sent un problema de salut pública es localitzen fonamentalment a l'Àsia i el Pacífic Occidental, l'Àfrica, l'Amèrica del Sud i l'Orient Mitjà. Des de l'any 2000, la major part de la incidència mundial de diftèria ha succeït a la regió d'Àsia Sud-oriental cada any. Com veiem gran part dels casos de diftèria, es produeixen en països no desenvolupats. De fet, els pocs casos que es produeixen en els països desenvolupats solen donar-se en persones o nens no vacunats, aquells que viatgen a zones endèmiques sense

haver complert el calendari vacunal correctament i persones que viuen amuntegades i en condicions higièniques deficitàries.

Els signes i símptomes de la diftèria, poden ser des de lleus fins a greus. Sovint els símptomes es presenten de manera gradual, començant per mal de coll i febre. En els casos de gravetat, poden causar problemes respiratoris, danys cardíacs, lesions en els nervis i problemes renals, si aconsegueixen sobreviure poden tenir greus seqüeles: Els problemes respiratoris es produeixen a causa del producte tòxic que genera el bacteri. Aquesta toxina crea a una espessa placa grisa o blanca que es forma principalment en les superfícies mucoses de les vies respiratòries, generalment al nas i a la gola. Aquesta membrana pot bloquejar les vies respiratòries, i això comporta una dificultat en la respiració. En algunes ocasions la toxina del bacteri pot passar al torrent sanguini i pot causar la inflamació i la lesió del múscul cardíac (miocarditis), causant l'alteració del ritme cardíac, i en el pitjor dels casos, la miocarditis pot causar una insuficiència cardíaca congestiva i la mort. Quan la toxina passa al torrent sanguini també pot causar inflamació en els nervis. En el cas que els nervis afectats siguin de la gola, pot ocasionar dificultat per empassar. La toxina de la diftèria també pot danyar els nervis que ajuden a controlar els músculs que s'utilitzen en el procés la respiració, si aquests queden paralitzats és necessària l'assistència mèdica per a poder respirar. També poden inflamar-se els nervis dels braços i els de les cames, la qual cosa pot causar des d'una feblesa muscular, a una paràlisi temporal. Una altra de les compilacions de la diftèria són els problemes renals o trastorns hemorràgics per caiguda del nivell de plaquetes, a causa del pas de la toxina al torrent sanguini.

11.1.2.5. Tètanus

El tètanus és una malaltia infecciosa aguda del sistema nerviós central, potencialment fatal, causada per l'acció de l'exotoxina tetanospasmina produïda pel bacteri *Clostridium tetani*, amb una potent acció bloquejadora dels neurotransmissors. Per sort, el tètanus és tractable i es pot prevenir mitjançant l'ús de la vacuna VCTT. De fet, gràcies a la vacuna s'ha aconseguit reduir la taxa de mortalitat i de casos, però el tètanus continua sent freqüent en molts països de baix nivell socioeconòmic, a causa de la falta d'higiene en les cures del cordó umbilical i a les baixes taxes de vacunació antitetànica de les embarassades.

És una malaltia que qualsevol persona pot contreure, però el tètanus és particularment comú i greu en els nounats i les embarassades que no han estat prou immunitzats amb la vacuna VCTT. Això ocorre quan s'usen instruments no esterilitzats per a tallar el cordó umbilical o

quan s'usa material contaminat per a cobrir el monyó umbilical. Els parts assistits per persones amb les mans brutes o realitzats sobre superfícies contaminades també són factors de risc. Als països d'alt nivell socioeconòmic, el tètanus està gairebé erradicat, però aquesta malaltia continua sent un important problema de salut pública en algunes parts del món, on la cobertura vacunal és baixa i els parts sense condicions asèptiques són freqüents.

Com les altres malalties comentades, les complicacions poden ser molt greus, per exemple poden causar la mort a causa dels espasmes musculars greus induïts pel tètanus (tetànics), ja que aquests poder interferir en la respiració o detenir-la; la gravetat dels espasmes també pot causar fractures en la columna vertebral, que pot causar la mort o la paràlisi permanent; i per últim, pot causar una obstrucció d'una artèria pulmonar, a causa del trasllat d'un coàgul d'una altra part del cos, i causar la falta d'oxigen que pot provocar una aturada cardíaca i la mort.

El 2015, aproximadament 34 000 nounats van morir a causa del tètanus neonatal, la qual cosa suposa una reducció del 96% respecte a 1988, quan es calcula que van morir de tètanus en el primer mes de vida 787 000 nounats. No obstant això, ha augmentat el risc de tètanus en homes adolescents i adults que se sotmeten a la circumcisió, a causa de la disminució de la immunitat i a les limitacions existents en molts països perquè els homes rebin dosis de reforç.

11.1.2.6. Tos Ferina

La tos ferina o tos convulsiva és la quarta malaltia amb major facilitat de contagi del món, causada pel bacteri *Bordetella pertussis* que infecta les vies respiratòries altes i causa tos, febre, fatiga, enrogiment d'ulls, etc. És una malaltia greu que pot afectar a persones de qualsevol edat i causar discapacitat permanent en els nadons, fins i tot, la mort, però com moltes malalties és evitable amb la vacuna Tdap. A mesura que la malaltia evoluciona, la tos ferina pot causar una tos violenta i ràpida que es repeteix una vegada i una altra fins que no queda aire en els pulmons, que provoca una inspiració sorollosa. Aquesta tos extrema pot causar vòmits i molt cansament.

La vacunació contra la tos ferina ha aconseguit reduir notablement els casos i les morts, de gairebé dos milions de casos globals el 1980 a 151.074 casos el 2018. Tot i que es veu una gran disminució de nombre de casos, aquests han augmentat en els últims anys. El 2010 es van reportar un total de 91.869 casos en tot el món, és a dir, en tan sols vuit anys els casos han augmentat, aproximadament, 60.000 casos. Aquests augments es deuen a epidèmies

ocorregudes en alguns països i ocorren per diferents raons, però la major part de les morts ocorren entre els nens petits no vacunats o amb una vacunació incompleta.

11.1.2.7. Meningitis

La meningitis és una infecció caracteritzada per la inflamació de les meninges, les quals cobreixen el cervell i la medul·la espinal, la qual es pot evitar amb la vacuna antimeningocòccica conjugada i de tipus B. El 80% dels casos és causada per un virus, aquest tipus d'infecció generalment millora sense tractament. El 15% dels casos és causada per bacteris, en aquest cas són molt més greus i poden provocar la mort o danys cerebrals. La resta dels casos es deu a intoxicacions, fongs, al·lèrgies a medicaments, paràsits, tumors i altres. Una meningitis sense tractament pot causar complicacions com: dany cerebral, acumulació de líquid entre el crani i el cervell (vessament subdural), pèrdua de l'audició, acumulació de líquid dins del crani que porta a la inflamació del cervell (hidrocefàlia), convulsions, i fins i tot, la mort.

Aquesta greu malaltia s'observa en tot el món però la majoria de casos ocorren en el cinturó de meningitis d'Àfrica sahariana, on el 1996 va causar 250.000 casos en tot l'any, només en aquesta zona, actualment es reporten aproximadament 30.000 casos anuals gràcies a la introducció de la seva vacuna a Àfrica el desembre de 2010. Des de llavors s'ha pogut controlar la malaltia en un total de 26 països en Àfrica.

Després d'haver parlat de tot això és obvi que les vacunes són un dels majors èxits de la història de la medicina moderna i de la humanitat. Ja hem parlat sobre les seves grans fites, hem aconseguit erradicar la verolasobre, estem molt a prop de l'erradicació total de la poliomielitis, el xarampió ha deixat de ser un problema freqüent, els casos de diftèria i altres malalties com la tos ferina, el tètanus, l'hepatitis B, les meningitis meningocòcciques i altres estan sent controlades. Està molt clar que gràcies al recurs de les vacunes, l'erradicació definitiva d'aquestes malalties, i altres, està al nostre abast. Tot i això, per diversos motius ja hem vist que les xifres en algunes malalties estan augmentant. La principal causa en països del tercer món és degut al fet que no tenen suficients recursos per a poder vacunar a tothom i per tant tenen una cobertura vacunal baixa, però el que més em preocupa és que en altres països més rics econòmicament, com els Estats Units o Anglaterra, els brots estan sent cada vegada més nombrosos, a causa del moviment antivacuna i no per falta de recursos. A més, algunes de les malalties que havien desaparegut totalment a alguns països, han reaparegut i

han causat brots epidemiològics a causa dels antivacunes. Les seves decisions dificulten complir els objectius de la vacunació, l'erradicació total de malalties mortals. Moltes persones que decideixen no vacunar-se pel moviment antivacuna no són conscients de la sort que tenen, per el simple fet de poder tenir l'oportunitat de vacunar-se i ser immunes a malalties que causen milers de morts anualment.

12. L'ANTIVACUNACIÓ

La immunització constitueix una eina fonamental en la salut. No obstant això, al mateix temps de l'aparició dels primers mètodes d'immunització, va aparèixer la vacil·lació vacunal, també coneguda com a antivacunació. Les persones que formen part d'aquest moviment ideològic prenen la decisió de no vacunar-se a ells mateixos i/o de no vacunar als seus fills contra malalties que poden arribar a ser mortals, malgrat la disponibilitat de serveis de vacunació. La decisió de no vacunar-se deriva de múltiples factors, com ara la manca de confiança, males experiències, ideologies religioses, modes, ... La possibilitat d'erradicar les malalties amb la vacunació es veu amenaçada per aquests corrents antivacunes, ja que el microbi és capaç de sobreviure gràcies a les persones que no estan protegides contra aquest, per tant, no permeten l'erradicació total d'una malalta. De fet, l'any 2019, l'Organització Mundial de la Salut, va catalogar la vacil·lació vacunal com una de les principals amenaces per a la salut mundial. Afortunadament, la majoria de la població comprèn que el compliment de les pautes oficials d'immunització és el camí correcte per a millorar la salut de la població infantil, però com queda reflectit amb la reaparició de malalties greus, després d'anys sense casos, els seguidors del moviment antivacunes no facilita l'erradicació de malalties.

12.1. Història de l'antivacunació

Quan al segle XIX i a principi del segle XX les epidèmies com la poliomielitis, la verola i el xarampió perjudicaven poblacions senceres, causant morts o greus seqüeles, pocs podrien imaginar que només unes dècades després es començaria a utilitzar mètodes d'immunització per disminuir la mortalitat. No obstant això, al mateix temps, va aparèixer l'oposició a aquests mètodes.

Els primers moviments antivacunes van aparèixer abans del descobriment d'Edward Jenner, eren moviments religiosos contra la inoculació. Els seguidors d'aquest moviment creien que les malalties eren enviades per Déu, amb l'objectiu de castigar el pecat, per tant, pensaven que qualsevol intent de prevenir-les, en el cas de la verola a través de la inoculació, era una "operació diabòlica". En l'actualitat, alguns anti-vacunacionistas segueixen fonamentant la seva postura en aquestes creences religioses.

Els següents moviments varen aparèixer amb la solució per a la verola d'Edward Jenner. Com ja he comentat en l'anterior apartat, la verola va ser una malaltia que va matar a milions de persones, sent la principal causa de mort en Europa, i els pocs que aconseguien sobreviure

quedaven amb cicatrius de per vida i una part quedaven cecs, però gràcies a la solució que va proposar Edward Jenner, es van poder salvar una gran quantitat de vides. No obstant això, les idees de Jenner eren noves per a la seva època, i immediatament va sorgir la crítica publica, que es basava en diferents raonaments:

- Per alguns pares de família, la vacunació contra la verola no els transmetia confiança, pel mètode que s'utilitzava, ja que s'havia d'esquinçar la carn del braç d'un nen i introduir la pus d'ampolles de la verola bovina d'una altra persona. Aquest mètode causava efectes secundaris: com els abscessos; les infeccions creuades; i també podien provocar infeccions secundàries, com per exemple, l'hepatitis o la tuberculosi.
- Altres opositors, inclosos els clergues locals, creien que la vacuna no era cristiana perquè el material utilitzat provenia d'un animal, considerat una criatura inferior. A més, com les primeres vacil·lacions vacunals, pensaven que era una "operació diabòlica".
- Per últim, molta gent no es vacunava perquè creien que atemptava contra la seva llibertat personal, aquests motius van crear una tensió que va empitjorar quan alguns governs van aprovar lleis per a obligar la vacunació.

A Anglaterra, com que una part de la població es negava a vacunar-se, es van aprovar unes lleis que van convertir les vacunes en obligatòries. El 1853, va aprovar-se la llei de vacunació, que obligava la vacunació a nadons fins als tres mesos d'edat, amb penalitzacions en cas d'incompliment. Quinze anys més tard, es va fer una modificació d'aquesta llei, es va estendre l'obligació de vacunació fins als catorze anys. Aquesta llei va causar la resistència dels ciutadans que exigien el dret de poder controlar els seus cossos i el dels seus fills. Com a conseqüència es van crear dues lligues antivacunes a Anglaterra: la Lliga d'antivacunació i la Lliga contra la vacunació obligatòria, com a resposta a les lleis que obligaven la vacunació. A més, van sorgir moltes publicacions periòdiques en contra de la vacunació.

Una altra lliga d'antivacunació, molt destacada a Anglaterra, va ser la Leicester Anti-Vaccintation League (Lliga d'antivacunació de Leicester), creada l'any 1869. Aquesta agrupació és coneguda pel mètode Leicester que va salvar moltes vides sense haver de vacunar. Aquest mètode va ser dissenyat per un metge forense de la ciutat, qui obligava que es reportessin els casos de verola. Un cop reconegut un cas, s'aïllava al pacient, la família es posava en quarantena i es desinfectaven, o fins i tot, es cremaven les pertinences de la família. De fet, aquest mètode va ser molt efectiu a Leicester, la taxa de casos de verola era

de 20,5 casos cada 10.000 habitants. Aquesta taxa era molt més baixa que la d'algunes ciutats amb bona taxa de vacunació, com per exemple, Warrington (125 casos cada 10.000 habitants) i Sheffield (144 casos cada 10.000 habitants). En contra, a la ciutat de Londres, on la vacunació era generalitzada, va haver-hi un gran èxit contenint la verola, amb una taxa de 5,5 casos de verola per cada 10.000 persones. El motiu pel qual el mètode Leicester va ser un èxit, va ser gràcies a la població tan reduïda que tenia. Si la població hagués sigut més gran, aquest mètode s'hagués tornat insostenible i no hauria funcionat. Originalment aquest mètode es va dissenyar amb la intenció d'usar-se juntament amb la vacunació, però al final la lliga ho va utilitzar com a una alternativa a la vacunació. En el moment de creació d'aquest mètode, el nombre de persones sense vacunar, a Leicester, va augmentar de dos a 1.154 en deu anys. Amb el pas dels anys les xifres van augmentar notablement i les multes van començar a aplicar-se forçadament. Doncs l'any 1884, la lliga d'antivacunació de Leicester va sol·licitar a les autoritats de Londres que no fossin tan durs amb les penalitzacions. Com la sol·licitud no va ser acceptada, en març de 1885, es va produir una manifestació massiva contra la vacunació, una de les més destacades, on entre 80.000 i 100.000 opositors a les vacunes van assistir. Aquestes demostracions, i l'oposició general a les vacunes, van aconseguir que en 1898, s'introduís una nova clàusula en la llei de vacunació, "l'opositor conscient", que permetia als pares de família, que no creien eficients ni segures les vacunes, negar-se a la vacunació sense ser penalitzats.

No tota la història dels moviments antivacunes se centren a Anglaterra, sinó amb el pas del temps van sorgir diferents lligues antivacunes arreu del món, podem trobar moltes associacions antivacunes a Austràlia i Amèrica del Nord.

Per exemple als Estats Units. A aquest país, a l'última meitat del S. XIX, gràcies a l'augment de la cobertura vacunal, els brots de verola van ser controlats. La disminució de casos de verola, va suposar la confiança per part de la població, i com a conseqüència les taxes de vacunació van disminuir. Aquests fets van comportar que la malaltia es tornés epidèmica de nou a la fi del segle XIX. A causa dels brots de la verola, es van fonamentar les campanyes de vacunació, però al mateix temps, van aparèixer activitats relacionades en contra de les vacunes. Aquests moviments van començar en 1879, amb la fundació de la Societat d'Antivacunació dels Estats Units, creada després de la visita del britànic William Tebb, empresari que s'oposava a la vacunació.

D'entre els esdeveniments del segle XX destaquen:

- L’emissió l’any 1982 de "DPT: Vaccine Roulette" un informe en el qual s'afirmava que 36 nens havien sofert conseqüències neurològiques (vòmits, irritabilitat, convulsions, espasmes) a causa de la vacuna DPT, aquesta notícia va comportar que disminuïssin les taxes de vacunació al Regne Unit causant epidèmies de diftèria.
- La publicació, l’any 1998, d'un article acadèmic escrit pel metge britànic Andrew Wakefield que relacionava l'aparició de símptomes d'autisme i diverses malalties del colon amb la vacunació de la vacuna triple vírica (xarampió, galteres i rubèola). Sis anys més tard es va demostrar que Wakefield tenia conflictes d'interessos financers i diversos dels coautors del treball es van retractar de les conclusions d'aquest. L'aparició d'aquest article, va fer que milers de famílies retiressin als seus fills dels programes de vacunació, reduint la taxa de vacunació a un 80% només al Regne Unit.

Cal recalcar que en el segle XIX i a principi del segle XX, els mètodes d'immunització eren molt nous, per tant, les vacunes no eren tan segures com ho són en l'actualitat. A més, algunes persones quan es vacunaven, emmalaltien greument i podien arribar a morir per la vacuna, per tant, es pot comprendre que en aquell moment històric apareguessin tants moviments contra la vacunació, però fa anys que les vacunes s'han convertit en mètodes més fiables i amb major seguretat, tot i que segueixen causant, en un percentatge molt baix, efectes adversos greus. Tot i això, l'oposició a les vacunes, segueix qüestionant la seva eficiència i seguretat, fins i tot, alguns antivacunes afirmen que el mètode Leicester és l'evidència que la societat pot fer front a les malalties sense la intervenció de la vacuna, però com ja s'ha comprovat científicament, aquest mètode només funciona en unes determinades condicions.

12.2. Antivacunació S. XXI - L’era d’internet

En els inicis de la vacil·lació vacunal els missatges es difonien mitjançant la utilització de propaganda com els pamflets i fulls propagandístics per a després passar a la comunicació de masses com les xerrades o mítings. Posteriorment van anar utilitzant els avenços socials com a premsa, llibres, revistes, ràdio, televisió. Però als últims anys els grups antivacunes han crescut notablement degut a l’aparició d’internet. El seu abundant ús per part de la població, ha contribuït a que aquests grups o associacions puguin amplificar els seus missatges i aconseguir rellevància mediàtica transcendent. No obstant això, el problema no són els webs antivacunes, sinó els que ofereixen informació falsa. La possibilitat que tenen de difondre noticies falses, noticies distorsionades, o mentir, de manera immediata a milions de persones, gracies a internet i les xarxes socials, ha sigut la clau per a estendre la

desinformació sobre les vacunes, manipulant així a les persones sobre el coneixement que tenen d'aquestes. Aquesta manipulació informativa comporta l'augment del nombre de seguidors del moviment antivacuna, sobre tot a països de Europa i els Estats Units. Són grups molt actius i reivindicatius, que aporten informació no contrastada i acientífica però que ja han aconseguit que les cobertures vacunals en alguns països s'hagin vist afectades.

12.3. Reaparició de malalties gairebé erradicades a causa de l'antivacunació

Els grups antivacunes van sorgir en el segle fa més de dos-cents anys, però amb el pas del temps estan prenent una major importància i donant lloc a l'aparició de malalties que es creien controlades i que s'estaven aconseguint erradicar. Com hem vist hi ha malalties que causaven milions de morts a l'any i greus seqüeles, però gràcies a la vacunació aquestes xifres han disminuït notablement. Les persones que decideixen no vacunar-se estan posant en perill l'erradicació d'aquestes malalties i estan fent augmentar el nombre de casos. Ells mateixos estan condemnant-se a tenir un risc molt elevat de sofrir malalties que, gràcies als esforços en medicina durant anys, no haurien de patir. A més no només es posen en perill a ells, amb aquesta decisió també perilla la salut de la resta de la població. D'ençà que aquest moviment va començar a créixer, s'estan observant brots epidèmics de malalties que es consideraven gairebé erradicades. Aquests brots afecten els antivacunes, als vacunats, i els que no poden vacunar-se per motius mèdics com els immunodeprimits o immunodeficients. Això és deu a què la disminució de la cobertura vacunal, causada pels antivacunes, trenca la immunitat col·lectiva i per tant, ningú està totalment protegit estigui vacunat o no. A continuació parlaré de les principals malalties, no totes, que estan reapareixent a causa de la conducta dels antivacunes.

12.3.1. Xarampió

Recordem que el xarampió és una malaltia vírica que pot causar greus complicacions com ceguesa, encefalitis, diarrea intensa, infeccions de l'oïda i pneumònia. Gràcies a la vacunació contra el xarampió es van aconseguir reduir les xifres de casos i mortalitat, és més, estava gairebé erradicada. Però en els últims anys l'augment de persones insuficientment vacunades i de no vacunades, majoritàriament antivacunes, ha comportat un augment de casos i de morts.

Només a Europa els casos han augmentat notablement en els últims dos anys. En 2018 varen haver-hi un total de 83.540 casos i 74 morts, gairebé sis vegades més que el 2016 i el quàdruple que el 2017. Els casos el 2019 també van augmentar, només els dos primers mesos es van notificar 34.300 casos i 42 morts. Concretament a Espanya els primers cinc mesos de 2019, es van confirmar un total de 157 casos de xarampió a Espanya, dels quals 57 eren de Catalunya. Dels 57 infectats, 52 no estaven vacunats, per tant, cinc persones vacunades correctament varen haver d'emmalaltir-se del xarampió a causa dels antivacunes. A un altre país de la Unió Europea, Holanda, entre l'any 1999 i 2000, va produir-se un brot de xarampió, en una escola pertanyent a una comunitat religiosa, perquè aquesta no acceptava les vacunes. Amb aquestes dades, que són un parell de moltes, podem adonar-nos que els augments de casos en països del primer món coincideix amb la falta de vacunació, confirmant-se una correlació amb el moviment d'antivacunació i l'augment de casos del xarampió.

Un altre dels països on els antivacunes es fan notar és als Estats Units. Concretament la vacuna contra aquesta malaltia, en alguns estats de E.E.U.U, tenen una cobertura de vacunació d'un 50%, aproximadament. La falta de vacunació que veiem en aquesta xifra facilita l'aparició de brots epidèmics en algunes ciutats i estats. Per exemple, en l'estat d'Indiana, es va produir un brot epidèmic de xarampió el 2005, perquè una nena que no estava vacunada va anar de viatge a Romania on va contagiar-se i en tornar al seu país de residència, els estats units, va causar un brot epidèmic perquè una part dels nens amb els quals es relacionava tampoc estaven vacunats. Un altre brot molt conegut va produir-se a principis de 2015 a Disneyland, Califòrnia, en el qual es van contagiar més de 140 persones estenent-se la malaltia per diversos estats americans. En un estudi realitzat el 2016 pel Departament d'Epidemiologia de la Universitat d'Atlanta, en col·laboració amb diversos departaments d'altres institucions, es van examinar tots els articles publicats en la base de dades PubMed que fessin referència a casos de xarampió als Estats Units des que es va creure erradicada la malaltia l'any 2000. Després d'analitzar tots els articles, finalment es va concloure que de 1416 casos de xarampió ocorreguts des de l'any 2000, el 56,8% dels afectats no havien estat vacunats (el 70,6% dels no vacunats no tenien raons mèdiques que ho justifiquessin), és a dir, l'altre 43,2% vacunat va infectar-se tot i haver estat vacunats, a causa dels antivacunes que han trencat la immunitat col·lectiva. .

Ja hem recordat que el xarampió consisteix en una infecció, amb unes conseqüències que poden resultar mortals o, en el millor dels casos, deixar seqüeles més o menys greus per a tota la vida. La nostra única protecció és la vacunació, perquè no hi ha cura contra aquesta

malaltia, i si molta gent segueix la vacil·lació vacunal, el xarampió podria tornar a instaurar-se en el món.

12.3.2. Diftèria

Com ja he explicat al anterior apartat, la diftèria és una malaltia bacteriana que es caracteritza per la formació d'una placa grisa que pot bloquejar les vies respiratòries. A més, en etapes més avançades, el bacteri pot desplaçar-se al cor, sistema nerviós i ronyons, posant així en perill la vida o, en el millor dels casos, deixant seqüeles. Gràcies a la vacunació, la seva incidència és mínima, però, hi ha petits brots a causa dels antivacunes que poden acabar fent reaparèixer la malaltia.

Un dels casos més coneguts és el cas del nen de sis anys d'Olot, Catalunya, Espanya que va ser diagnosticat de diftèria en 2015. El primer cas d'aquesta malaltia que es va detectar a Espanya des de 1987, segons els registres del Ministeri de Sanitat, és a dir, no es detectava cap cas des de feia vint-i-vuit anys. El nen no va poder resistir la fallada multiorgànica provocada per la toxina que allibera el bacteri, tenia afectades les funcions respiratòries, cardíaques i renals, necessitava respiració assistida, estava connectat a un ronyó artificial i portava diversos dies amb circulació extracorpòria. El Departament de Salut de la Generalitat va confirmar que el menor no estava vacunat ja que els seus pares eren antivacunes. En el moment en el qual es va conèixer que el petit de sis anys tenia diftèria la Generalitat va monitorar "entre 100 i 150 persones" que van estar en contacte amb el nen. Deu persones, vuit dels quals eren nens, que van estar en contacte amb el petit de sis anys eren portadors del bacteri però no van desenvolupar la malaltia perquè, a diferència del menor ingressat a Barcelona, sí que van ser vacunats en el seu moment i això va impedir que la patologia es desenvolupés. No obstant això, aquesta notícia podria haver sigut pitjor i causar un greu brot de diftèria, ja que en aquell moment a totes les escoles d'Olot hi havia 47 nens sense vacunar.

12.3.3. Tos Ferina

Com ja he comentat anteriorment, la tos ferina és una malaltia que infecta les vies respiratòries altes i pot causar una discapacitat permanent, fins i tot, la mort. Tot i que en un període de temps es va aconseguir reduir el nombre de casos, en els últims anys hi ha hagut augment de brots de Tos ferina en tot el món, que afecta sobretot menors de tres mesos.

En el cas de la tos ferina a Espanya no se sap perquè la seva incidència està augmentant lleugerament en els últims anys, però es considera la possibilitat que la causa fos la

substitució l'any 2005 de la vacuna inactivada de cèl·lules completes per una vacuna acel·lular, produint aquesta última una resposta immunològica diferent i, segons les dades, de menor eficàcia, per la qual cosa continuen apareixent casos malgrat l'alta cobertura de vacunació, però en altres països no ocorre pel mateix motiu. Per exemple, en els estats units entre el 24% i el 45% dels afectats de les últimes epidèmies no havien estat vacunats o la seva vacunació estava incompleta, per tant el motiu són els antivacunes.

Sobre la base de totes aquestes dades, s'estableix una clara relació entre l'oposició a les vacunes i el risc de contreure determinades malalties greus que tenien greus conseqüències, com el xarampió, la tos ferina o la diftèria.

12.4. Arguments dels antivacunes

En diferents estudis s'ha investigat com és el contingut que ofereixen actualment les pàgines web dels moviments antivacunes. Els arguments que s'exposen en aquestes pàgines i els que els antivacunes usen es podrien agrupar en diferents raonaments.

-Creences religioses: Per a algunes persones religioses, les vacunes suposen una ruptura amb l'equilibri natural de les coses, i pensen que són una cosa externa i innecessària, com a l'antiguitat, vacunar-se es considera una "operació diabòlica".

-Qüestions filosòfiques: Alguns membres de les vacil·lacions vacunals perceben l'obligació a la vacunació, present en alguns països, com una violació dels seus drets.

-Falta d'eficàcia: Alguns opositors a la vacunació sostenen que la disminució de la incidència de malalties vacunables ha disminuït a causa de les millores socioeconòmiques i consideren que el contacte amb els gèrmens salvatges garanteix una millor immunització, és a dir, asseguren que la protecció natural és millor que la vacunació, per tant, creuen que les vacunes ja no són necessàries i que és millor emmalaltir de manera natural a vacunar-se. A més, asseguren que les vacunes ja no són tan eficaces, ja que pretenen prevenir malalties que ja no existeixen.

-Riscos i conseqüències de la vacunació: Una gran part dels anti-vacunistes proclamen que les vacunes no són segures i que causen efectes secundaris molt greus com autisme, diabetis, malalties idiopàtiques, malalties autoimmunes, i fins i tot, afirmen que la vacuna pot causar la mort sobtada. A més, asseguren que les vacunes causen alteracions neurològiques,

debiliten el sistema immunitari i causen les malalties que diuen curar. Per a donar suport a aquestes afirmacions, diuen que la informació que tenim sobre les vacunes no és fiable i està incompleta perquè els governs i la indústria farmacèutica oculten informació, com per exemple, quines reaccions adverses greus causen i que quins químics perillosos contenen.

-Males experiències: Com explica l'Esther Carballo a l'entrevista de l'apartat pràctic 16, sobretot molts dels antivacunes de la zona de Lloret de Mar són persones de l'est les quals han patit experiències molt greus i traumàtiques que han comportat a aquesta decisió. Ens explica el cas d'una dona en particular la qual va viure una experiència tan terrible que va provocar que no es vacunés ni ella ni els seus fills, una experiència causada per una mala conservació de la vacuna que va causar el trencament de la cadena de fred, la qual causa la pèrdua d'immunogenicitat i l'aparició de possibles efectes adversos greus, com els que va patir el seu fill.

-Negoci econòmic: També afirmen que les vacunacions massives són motivades perquè els laboratoris tinguin beneficis econòmics, no només asseguren això, sinó que també diuen que els governs i els metges són còmplices d'aquests objectius econòmics.

-Efectes secundaris per la injecció: Alguns seguidors del moviment d'antivacunació utilitzen com a argument que les molèsties de les injeccions, a causa de la utilització d'una mala tècnica, pot afectar el nervi ciàtic i/o causar abscessos en el lloc d'inoculació.

12.5. Arguments dels antivacunes desmentits

-"És millor la protecció natural"

És cert que, per a alguns patògens, la immunitat natural pot ser de major durada que la generada per la vacuna. No obstant això, el risc d'adquirir una infecció de manera natural no té comparació amb el risc associat a qualsevol vacuna recomanada. Per exemple, el xarampió causa la mort de dues de cada 1000 individus infectats en països desenvolupats, mentre que la vacuna combinada de xarampió, galteres i rubèola causa una reacció al·lèrgica greu en un de cada milió d'individus vacunats. Els beneficis superen àmpliament els riscos.

-"No són segures"

Darrere de cada vacuna, nova o antiga, hi ha estudis científics que han provat la seva eficàcia i seguretat. Una vacuna no surt al mercat si no ha superat uns controls estrictes que es desenvolupen durant anys. A més, diàriament es posen centenars de milers de vacunes a tot

el món. Si realment no fossin segures, els metges ja s'haurien adonat i haurien deixat de recomanar-les.

-"Causen autisme"

Aquest és sens dubte l'argument més estès i més utilitzat pels antivacunes i té el seu origen l'any 1998, quan el britànic Andrew Wakefield va publicar en la prestigiosa revista científica "The Lancet" el resultat d'una investigació en la qual relacionava la vacuna del xarampió amb l'aparició de l'autisme. La publicació es va acabar retractant anys després, però encara avui en dia molts antivacunes continuen defensant i creient aquesta teoria. El temps ha demostrat que no tenia raó i que Wakefield, al qual li van retirar la llicència mèdica, va escriure aquest conegut informe amb l'objectiu d'enriquir-se. S'ha estudiat de manera exhaustiva la relació de qualsevol vacuna amb l'autisme, la teoria dels antivacunes respon a la causalitat. Els primers símptomes d'autisme es manifesten quan se subministren les primeres vacunes, per això atribueixen les vacunes a l'aparició de l'autisme. Es tendeix a buscar una explicació i és comprensible, però per desgràcia no n'hi ha i el que podem acabar fent és que els nens petits pateixin altres malalties per no vacunar-se i que es facin de transmissores.

-"Les vacunes són responsables de l'aparició de malalties autoimmunes i al·lèrgies"

Cap estudi a gran escala ha demostrat que les vacunes augmentin el risc de malalties autoimmunes o al·lèrgies. Sí és cert que s'ha reportat una associació entre casos d'una malaltia autoimmune anomenada trombocitopènia idiopàtica i la vacuna contra el xarampió, les galteres i la rubèola. No obstant això, diversos estudis coincideixen que la freqüència d'aquesta malaltia en nens vacunats (1 de 30.000) és molt de menor que en nens que pateixen la rubèola (1 de 3.000) o el xarampió (1 de 6.000). Així mateix, dos estudis de gran escala conclouen que no hi ha cap relació entre la vacuna contra l'Hepatitis B i l'esclerosi en plaques, com es va reportar a França entre 1991 i 1997. Aquesta vacuna s'ha usat en més de 500 milions de persones i es considera una de les vacunes més segures que existeixen.

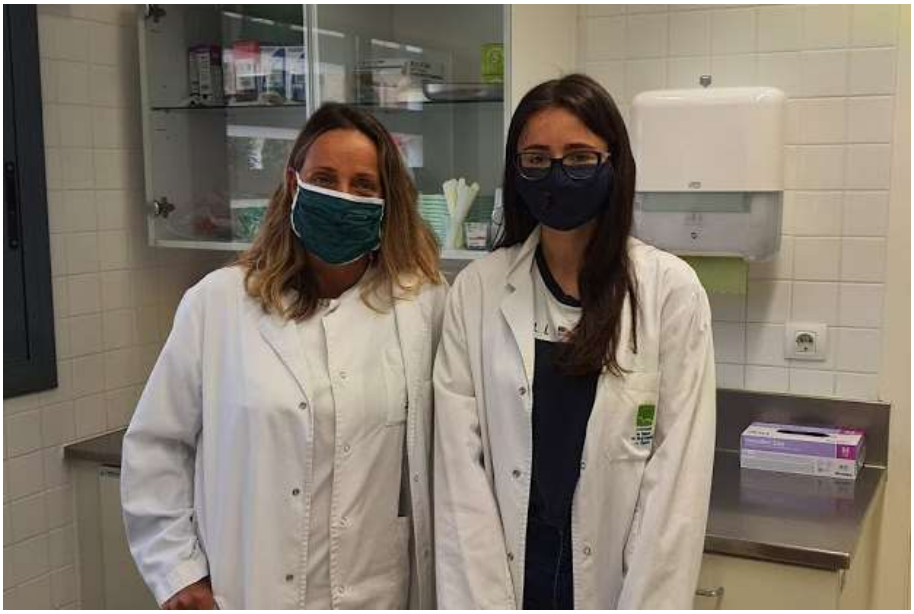
-"Contenen químics perillosos"

Segons un dels arguments utilitzats pels antivacunes, les vacunes contenen químics perillosos com a anticongelant, fenol, formaldehid, alumini i plom. És cert que moltes vacunes contenen substàncies químiques com a mercuri, alumini i formaldehid, però les dosis són tan petites, tan insignificants, que les substàncies no es consideren tòxiques. Per

exemple, les vacunes contenen petites quantitats d'alumini per a ajudar a fer que siguin més efectives. En total, l'alumini present a una vacuna és de 0,125 mg, que és molt menys que el que consumim diari d'alumini, en la dieta diària ingerim una mitjana d'entre 30 mg i 50 mg, més de 20 vegades la dosi reglamentària màxima continguda en una vacuna. Un altre dels químics és el mercuri, aquest també representava una quantitat mínima en tota la vacuna, com l'alumini, tot i això, es va eliminar de totes les vacunes, malgrat que no hi hagués proves que fos perjudicial per a la salut. I respecte al formaldehid, aquest forma part del procés de fabricació de les vacunes i es troba en el producte final, en concentracions residuals, molt menors que les que es troben circulant normalment en l'organisme.

13. PART PRÀCTICA: ENTREVISTA ESTHER CARABALLO.

Aquest apartat pràctic consisteix en una entrevista realitzada el dia 8 de juliol de 2020 a l'Esther Caraballo, infermera durant vint anys en l'Equip de Pediatria del CAP de Lloret de Mar, on ens explica temes relacionats amb els calendaris oficials de la vacunació, els antivacunes de l'àrea de Lloret de Mar i les vacunes necessàries per viatjar. Podeu trobar la gravació d'aquesta entrevista a la memòria USB entregada juntament amb el treball.



Il·lustració 6: Entrevista a l'Esther Caraballo

1. Respecte al calendari de vacunació qui l'estableix: l'estat, les comunitats autònomes o l'organització mundial de la salut?

En el cas d'Espanya, com cada comunitat autònoma té la seva pròpia protestat de sanitat, cadascuna s'encarrega d'establir el calendari sistemàtic d'aquesta. Tot s'ha de dir, que tots els calendaris sistemàtics de vacunació d'Espanya tenen les mateixes vacunes, l'única diferència entre les comunitats autònomes són les edats d'administració, però és cada comunitat autònoma qui té l'última instància respecte a les vacunes que s'administren al seu territori.

2. He llegit que l'Associació espanyola de pediatria s'encarrega de recomanar vacunes, al mateix temps també he investigat i he trobat que l'OMS té un programa sobre una acció de vacunació global, on tenen com a principal objectiu erradicar totes les malalties possibles establint algunes vacunes com obligatòries, per tant els països que col·laborin amb aquest

programa han de facilitar-les a la població, així doncs qui estableix les pautes necessàries per fer el calendari de vacunació?

A Espanya qui regeix en l'àmbit de vacunes és el comitè assessor de vacunes de l'associació espanyola de pediatria, però l'OMS també s'encarrega de fer algunes recomanacions, tot i que no es coneix com a una entitat que s'encarregui d'establir calendaris de vacunacions, sinó que s'encarrega d'erradicar malalties en concret, com el xarampió, per tant, recomana pautes i línies a seguir que cada país pot complir-les o no.

3. Quan som petits els nostres pares ens porten anualment a revisions pediàtriques, on el metge ens vacuna, llavors quin és el motiu dels plans de vacunació que es fan directament als centres educatius?

Durant el primer any de vida d'un nen els pares d'aquest es preocupen moltíssim pel seu nadó, per tant, fan moltes visites pediàtriques i totes les vacunacions d'aquest primer any s'administren quan són necessàries, ja que els pares porten al nadó molt sovint al metge. Però quan el nen creix, es fa més independent i té menys problemes, els pares a poc a poc es despreocupen. A mesura que el nen augmenta en edat, la preocupació el pare disminueix, i com a conseqüència, molts nens no compleixen correctament el calendari sistemàtic de vacunació. Per això existeix el programa de vacunació escolar, per garantir la vacunació universal a tots els nens. Gràcies a aquest programa les cobertures vacunals són molt bones i ajuda a aconseguir que tots els nens tinguin accés a una vacunació universal.

4. El Comitè Assessor de Vacunes de l'Associació Espanyola de Pediatria recomana la vacunació universal d'infeccions com la del rotavirus, una malaltia causant de la gastroenteritis, i l'antimeningocòccica B, que evita malalties molt greus, com la meningitis i la septicèmia, però en canvi no són vacunes que s'administren per la seguretat social, això a què es deu?

Aquesta mena de vacunes diem que no es troben al calendari sistemàtic, en altres paraules, no s'administren per la seguretat social, són vacunes que les trobem en el calendari no sistemàtic, és a dir, són recomanades per organitzacions, com el Comitè Assessor de Vacunes.

Comencem per entendre què fa falta per introduir una vacuna al calendari sistemàtic. Per poder introduir una vacuna al calendari sistemàtic calen molts de diners, ja que les vacunes són molt cares, per tant, aquelles que s'afegeixen al calendari sistemàtic són les què tenen un

risc-benefici alt, és a dir, que existeix un risc de mortalitat alt i l'administració de la vacuna serà realment beneficiós.

La vacuna del rotavirus i l'antimeningocòccica B són vacunes que no s'administren per la seguretat social espanyola perquè no existeix un risc de mortalitat elevat, ja que tenim suficients recursos per poder tractar-la, però en països més pobres, com Colòmbia, és una vacuna que es troba al seu calendari sistemàtic, ja que no hi ha suficients recursos per tractar la malaltia, el risc-benefici és molt alt. Cal afegir que a principis de juliol es va afegir la vacuna del rotavirus per a prematurs de menys de trenta-dues setmanes en el calendari sistemàtic espanyol, ja que en aquest grup d'edat la malaltia és molt difícil de tractar.

Però, per exemple, la vacuna antimeningococ tetravalent ACWY va afegir-se quan va tenir-se l'oportunitat al calendari sistemàtic, ja que va causar una gran quantitat de morts en adolescent i hi havia un clar risc-benefici. Es veu clarament com quan és realment necessari s'afegeixen, però quan no són essencials simplement es recomanen, perquè no fa falta la seva vacunació.

5. Quins són els efectes secundaris més freqüents que provoquen les vacunes?

Els efectes secundaris més típics són:

-Febre (més de 38 °C).

-Malestar general i pèrdua d'apetit.

-Inflamació, envermelliment i sensació de calor al lloc d'inoculació de la vacuna (cames o braç) durant les primeres 48 h, la recomanació és l'aplicació de fred. Si persisteix passades les 48 h s'ha de consultar al CAP de referència, ja que no és un símptoma tan habitual.

-Bony, com una espècie de bala, a la zona d'inculcació durant les primeres 48 h, la recomanació és l'aplicació de calor. Si persisteix passades les 48 h s'ha de consultar al CAP de referència, ja que no és un símptoma tan habitual.

A part d'aquests efectes més comuns s'ha de tenir en compte que hi ha molts més efectes adversos, més a menys greus, que no són tan habituals, però hi ha una probabilitat.

6. Un dels arguments més utilitzats pels antivacunes és que les vacunes poden causar al·lèrgies o bé conseqüències més greus com poden ser l'autisme, esclerosi múltiple, entre altres. Quins són els efectes secundaris més greus que pot arribar a causar una vacuna, realment són tan greus com afirmen els antivacunes?

Tot és cert menys que causen autisme.

L'afirmació de l'autisme porta molts anys desmentida, el mateix autor de l'article el qual afirmava aquesta teoria va admetre que no era cert. El que passa és que hi ha moltes persones que encara creuen que aquesta afirmació té veracitat perquè als dotze mesos d'edat s'aplica la vacuna triple vírica, la vacuna aparentment causant de l'autisme, quan tenen dotze mesos el nadó comença a parlar, si el nadó no parla, és molt probable que tingui autisme, per això s'ha relacionat durant tant de temps la vacuna triple vírica amb l'autisme, perquè coincideix l'aparició dels primers símptomes d'autisme amb aquesta vacunació

La resta d'efectes que has nomenat són totalment certs, i no s'oculten, hi ha una llista enorme, com ja he comentat abans, de possibles efectes adversos que depenen de la vacuna, i alguns d'ells poden ser esclerosi múltiple i d'altres igual o més greus, però són efectes els quals tenen uns percentatges de casos molt baixos, no és habitual que ocorri això, de fet, el risc-benefici de la vacunació és molt alt. És més, en els vint anys que porto treballant com a infermera l'efecte advers més greu amb el qual m'he trobat ha sigut una inflamació d'articulacions i desmais, no m'he topat amb cap efecte com esclerosi múltiple o altres.

7. Tu com a infermera de l'Equip de Pediatria i encarregada de les vacunes de les escoles, et trobes molts casos d'antivacunes? Coneixes els motius pels quals prenen aquesta decisió?

La veritat és que no hi ha molts casos de pares que no vulguin vacunar als fills, però dels que decideixen no vacunar destaquen la gent de l'est i naturistes. El motiu pel qual decideixen no vacunar-se són les males experiències i la falta de confiança. Per exemple, el cas d'una dona on en el seu país el seu fill va patir una reacció a la vacuna molt gran. El problema d'aquests països és que la conservació de la vacuna no es fa de manera correcta, es trenca la cadena del fred i això causa que la vacuna estigui en mal estat i causi una reacció adversa molt important.

8. Quines són les conseqüències que poden tenir aquesta decisió de no vacunar-se, tant per a ells com per a la resta de la societat?

Respecte a les conseqüències, el pitjor que pot passar és que si el número d'antivacunes supera un 5% el que coneixem com a immunitat de grup o immunitat col·lectiva la perderem, la qual cosa suposa que tots aquells que no estiguin vacunats, antivacunes nadons o persones amb malalties immunitàries, no estaran protegits enfront de la malaltia en qüestió.

Inconscientment els antivacunes saben que hi ha una immunitat de grup molt important, i per això prenen aquesta decisió sense cap mena de remordiments.

9. Personalment, què diries a les persones que no volen vacunar-se?

Particularment crec que es mori un nen de diftèria, com va passar a Olot, o de meningitis és una pena. El fet que mori algú per una malaltia que és previsible, com a sanitària ho considero un delicte, a més a més sent totalment gratuïta. Em sembla una pena que hi hagi nens que morin per un acte que es pot prevenir. Quan em trobo amb aquests casos intento fer tot el que està en les meves mans perquè es vacunin; els explico com són de segures les vacunes, els explico tot el que puc per fer-los entendre que tot està molt controlat i que no es repetiran les males experiències que han patit a causa del trencament de la cadena de fred. De fet, sé que no es confien gaire i els convido a fer una recerca d'informació pel seu compte, per poder aconseguir el màxim de nombre de nens vacunats.

10. Hi ha algun protocol per detectar als infants no vacunats per decisió de la família?

Ho tenim registrat en la història negativa, es fa firmar uns papers específics (il·lustració 7) de la generalitat i s'adjunta a la història del pacient.

Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

S0085

Declaració de renúncia a la vacunació de menors d'edat

Informació prèvia

El Departament de Salut recomana l'administració de les vacunes incloses en el calendari de vacunacions sistemàtiques a tots els infants a partir dels dos mesos d'edat, i considera la vacunació la millor alternativa per a la salut individual i de la comunitat i un dret dels ciutadans.

D'acord amb el marc legal estatal i autonòmic, la vacunació no és obligatòria; només s'administren les vacunes si s'accepten voluntàriament. En el cas que no s'acceptin, se'n demana la renúncia expressa.

La norma de referència és l'Ordre SLT/318/2011, de 15 de novembre, per la qual s'actualitza el calendari de vacunacions sistemàtiques.

Dades de la persona que fa la declaració

Nom i cognoms | NIF/NIE/Passaport | En qualitat de: ◯ Pare ◯ Mare ◯ Tutor/a

Dades del/de la menor d'edat

Nom i cognoms

Vacunes (*seleccioneu les vacunes que no autoritzeu*)

- ☐ DTPa o dTpa, contra la diftèria, el tètanus i la tos ferina
- ☐ VPI, contra la poliomielitis
- ☐ Hib, contra *Haemophilus influenzae* tipus b
- ☐ VHB, contra l'hepatitis B
- ☐ MCC, contra la meningitis C
- ☐ TV (triple vírica) o XRP, contra el xarampió, la rubèola i la parotiditis (galteres)
- ☐ VVZ, contra la varicel·la (escolars susceptibles de contreure-la de 6è d'educació primària)
- ☐ VPH, contra el virus del papil·loma humà (noies de 6è d'educació primària)
- ☐ VHA + B, contra l'hepatitis A i B (escolars susceptibles de contreure-les de 6è d'educació primària)
- ☐ Td, contra el tètanus i la diftèria
- ☐ Altres (*especifiqueu altres vacunes no sistemàtiques que el/la pediatre/a hagi indicat*)

Documentació annexa que cal adjuntar a la declaració

- Original i fotocòpia o fotocòpia compulsada del llibre de família, en cas dels pares.
- Original i fotocòpia o fotocòpia compulsada del nomenament de tutor/a o qualsevol altre document legal que faculti la representació en cas de representant legal o tutor.
- Original o fotocòpia compulsada del NIF/NIE del pare/mare/representant legal o tutor/a que fa la declaració de renúncia a la vacunació de menors d'edat *(aquesta fotocòpia es retornarà a la persona declarant)*.

Declaració

En qualitat de pare, mare o tutor/a del/de la menor d'edat esmentat/ada, declaro:
- Que no autoritzo la immunització mitjançant les vacunes marcades en aquesta declaració.
- Que estic informat/ada sobre els beneficis i els riscos associats a la vacunació.
- Que he entès tota la informació proporcionada.

Municipi | Data

Signatura de la persona declarant

A017-V03-11

En compliment de la normativa de protecció de dades de caràcter personal, us informem que les dades que faciliteu mitjançant aquest formulari s'incorporaran a la història clínica del pacient amb la finalitat d'atendre aquesta declaració. Us recordem que podeu exercir els drets d'accés, rectificació, cancel·lació o oposició davant de l'òrgan responsable del fitxer que en aquest cas és l'empresa proveïdora que us presta els serveis sanitaris d'atenció primària. Podeu saber-ne l'adreça o obtenir més informció al vostre CAP o a Sanitat Respon 902 111 444.

Il·lustració 7: Paper de la generalitat que es fa firmar als que no es vacunen per decisió pròpia

11. Té algun efecte legal el no vacunar el fill/a?

No només no vacunar al fill, sinó no vacunar-se a un mateix a molts països es penalitza amb multes, la vacunació és obligatòria, tot i que a Espanya aquest efecte legal sobre la no vacunació no existeix.

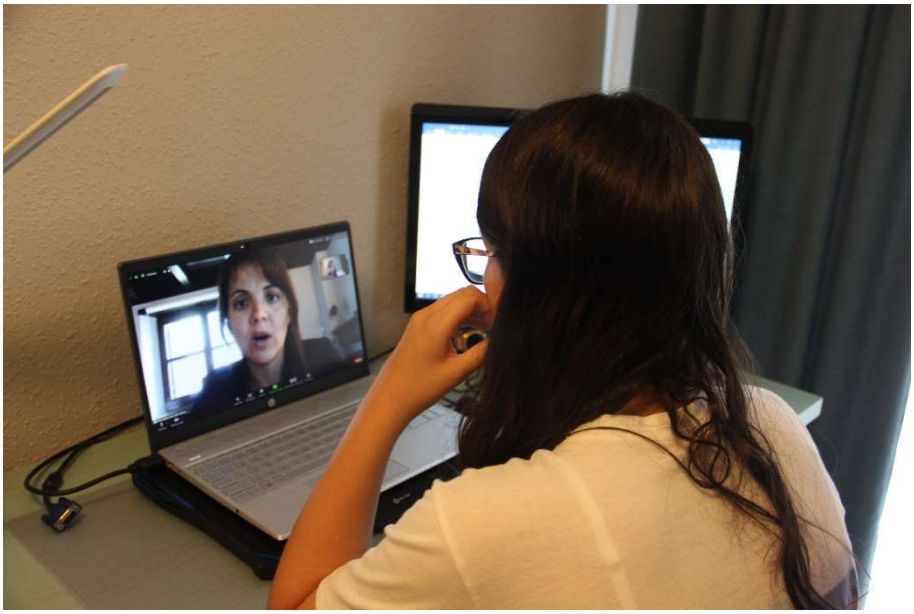
12. Sobre les vacunes que s'administren al viatger, qui les estableix el país de residència, o el país de destí? Quines són les vacunes més comunes i importants que s'administren quan viatgem a un país estranger, de què depèn del fet que en cada país s'administrin diferents vacunes?

Les vacunes necessàries per viatjar les estableix el país de destí. A alguns països és obligatòria, i altes són recomanacions, tot i que el més habitual és que les vacunes obligatòries es demanin per poder ser resident en un país; i per viatjar les vacunes solen ser simples recomanacions.

Hepatitis A, colera, tifus, tetravalent ACWY (contra la malaltia meningocòccica) i malària són les vacunes més habituals que no s'apliquen al nostre calendari i són necessàries a altres països, és a dir, són les més comunes i importants que s'administren per viatjar a països estrangers, tot i que no a tots els països s'administren les mateixes, aquestes depenen de la patologia de cada país.

14. PART PRÀCTICA: COVID-19

El 2020 ha sigut un any molt estrany per tots nosaltres, hem viscut una pandèmia causada per la nova COVID-19 que ha causat 71.500.780 contagis i 1.650.219 de víctimes mortals a tot el món, segons l'últim balanç del centre Johns Hopkins, consultat a les 17:00 h. del divendres 18 de desembre de 2020. Però per sort, en aquests dies de crisis sanitària mundial no tot són males notícies, tots sabem que s'estan investigant mètodes per combatre la COVID-19, tant vacunes com tractaments antivirals. En aquest apartat pràctic trobareu una entrevista realitzada el dia 4 d'agost de 2020 a la Dra. Júlia Vergara, investigadora de la vacuna de la COVID-19 del centre CReSA-IRTA on li pregunto sobre la vacuna que aquest centre està investigant. A causa de la pandèmia mundial l'entrevista no s'ha pogut fer de manera presencial i s'ha fet mitjançant una videotrucada. Podeu trobar la gravació d'aquesta entrevista a la memòria USB entregada juntament amb el treball. A més, he fet una recerca de les noves vacunes que han sortit contra la COVID-19 fins al moment, 18 de desembre de 2020, i com funcionen.



Il·lustració 8: Entrevista sobre la investigació de la vacuna contra la COVID-19 amb la Dra. Júlia Vergara del centre CReSA-IRTA.

14.1. Entrevista

La Júlia Vergara Alert (Olesa de Montserrat, 1984) és doctora en medicina veterinària i investigadora del Centre de Recerca en Sanitat Animal IRTA-CRESA, situat al campus de Bellaterra. L'equip de la Júlia estan participant en la recerca de la vacuna en contra la COVID-19, la malaltia que ha causat una gran pandèmia al 2020.

1. Quins centres esteu col·laborant en aquesta investigació?

Juntament amb el centre d'investigació en sanitat animal CReSA-IRTA, col·laboren els centres IrsiCaixa i el Barcelona supercomputing center, per a trobar una vacuna contra la COVID-19.

2. Quin tipus de vacuna esteu investigant?

El grup d'investigació està creant un tipus de vacuna anomenat VLPs (Virus-like particle), partícula similar a un virus. Aquest tipus de vacuna consisteix en proteïnes virals derivades de les proteïnes estructurals d'un virus. Les proteïnes que s'usen a la vacuna VLPs són similars a la del virus, per tant, desencadena una resposta immunològica, però no contenen el material genètic del virus de la COVID-19, SARS-CoV-2, doncs el virus no té la capacitat de replicar-se.

3. La vacuna que esteu investigant té diversos antígens o només un? Quins són?

La vacuna que estem creant consta d'un sol antigen, la proteïna S. Els estudis que hem realitzat al nostre centre demostren que la proteïna S és la proteïna que dóna major resposta immunològica. Aquesta se situa en l'embolcall exterior del virus, per tant, té més facilitat per mutar, per això per fer la vacuna, se selecciona la regió que menys varia de la proteïna S entre tots els coronavirus, que probablement serà la regió que menys muti. En conclusió, la proteïna S és la millor solució i és la que probablement funciona millor, de fet, l'OMS recomana fer la vacuna contra el coronavirus a partir d'aquesta proteïna.

4. Quin mètode esteu utilitzant per fabricar-la?

Primer el Barcelona supercomputing center va fer les prediccions. Aquestes consistien a observar com interactuava la proteïna S amb el receptor de la cèl·lula humana, així van poder conèixer quines zones d'aquesta proteïna són més conservades (muten menys) i més immunogeniques.

Amb aquestes prediccions l'IrsiCaixa va poder dissenyar la vacuna. Abans de preparar la vacuna han de fer proves per descobrir quin epítop dóna una immunogenicitat major, ja que les prediccions del Barcelona supercomputing center tenen un ampli ventall de possibilitats. Els epítops que tenen un percentatge més alt d'èxit se sintetitzen i s'observen a nivell *in vitro* Els que resulten funcionar millor es passen *in vivo*. Quan aquesta entrevista ha sigut realitzada els investigadors de l'IrsiCaixa ja estaven fent les proves *in vivo*, és a dir, ja estaven

en investigant la resposta immunològica en models animals, concretament en ratolins de laboratori.

Quan aquest estudi hagi finalitzat, al CReSA-IRTA seguirem amb l'estudi experimentant amb el hàmster salvatge per comprovar l'eficàcia de la vacuna. En aquest punt de la investigació, a diferència de l'anterior, no només es comprova la resposta immunològica, sinó que també es comprova que els éssers vius siguin capaços de frenar la infecció i d'eliminar el SARS-CoV-2. Si aquestes proves en animals que s'estan fent i donen bons resultats, les fases clíniques en humans podrien començar a finals de l'any 2020 o a principis del 2021.

5. Segons les vostres investigacions quina creieu que és la capacitat de mutació d'aquest virus?

El coronavirus és un virus ARN que per definició sempre muten, sempre intenten adaptar-se a l'hoste, però de moment, amb els estudis que s'han realitzat fins ara, demostren que la capacitat de mutació del coronavirus és menor comparat amb el virus de la grip.

6. Heu arribat a un punt de la investigació que us permeti determinar quina serà la capacitat immunològica de la vacuna, és possible que la vacuna hagi de ser anual o serà suficient amb una sola dosi? Per què?

La idea principal és aconseguir una vacuna molt conservada, és a dir, trobar una regió del virus que serveixi per a aquest SARS-CoV-2, possibles mutacions, o per un futur coronavirus. A més, pretenem que la resposta immunològica aconsegueixi anticossos d'una gran durada. Si aquests objectius es compleixen, la vacuna podria ser monodosi, però fins al moment ningú pot contestar aquesta pregunta, perquè hi ha passos que no es poden saltar, per a veure quant poden viure els anticossos es necessita temps i no hem tingut suficient, saber quina serà la durada de la immunitat de qualsevol vacuna requereix molt de temps. Amb el pas dels anys es podran fer més estudis i comprovar la immunitat de les vacunes, i en un futur, probablement, existiran vacunes que tindran una gran durada d'immunitat i podran ser monodosi, però el que es busca amb les primeres vacunes és la immediatesa, per tant, aquestes hauran de tenir diverses dosis, perquè, com ja he explicat, no s'han pogut fer suficients estudis de llarga durada per comprar la durada de la immunitat de la vacuna i no poden saber quant de temps pot durar la immunitat contra la COVID-19.

7. Quan creieu que podeu tenir una vacuna disponible?

Si les proves en hàmsters i en humans resulten amb bons resultats, pensem que cap a setembre del 2021, tindran una vacuna disponible, però per produir-la a milions necessitaran una gran inversió de diners i temps.

8. Les notícies diuen que hi ha investigacions arreu del món sobre diferents vacunes per a la COVID-19, creieu que aquestes empreses i organismes de diferents països que treballen per a trobar la vacuna, competeixen entre ells o col·laboren per a un bé comú?

Penso que és una mica tot. Per una banda, penso que pel que fa a països i d'empreses hi ha una competició per a ser el primer a treure la vacuna. Però per altra banda, hi ha molta col·laboració, més de la que havia vist mai. Cada setmana els grups d'investigadors de l'OMS ens reunim i compartim la informació de les últimes investigacions, un sistema molt més ràpid que publicar les investigacions en revistes, procés que pot arribar a tardar mesos. Per tant, les reunions actuals permeten compartir la informació de manera més ràpida i immediata, de manera que ens permet avançar amb més rapidesa. Tot i que hi ha molta col·laboració, alhora hi ha molta competició per ser el primer.

14.2. Vacunes

Actualment hi ha una gran investigació mundial sobre la recerca de vacunes per lluitar contra la COVID-19. A continuació explicaré alguns dels projectes que estan en fases molt avançades de desenvolupament.

La vacuna de Novavax és un tipus de vacuna com la que està investigant la Júlia Vergara, una partícula similar a la d'un virus, és a dir, conté proteïnes virals derivades de les proteïnes d'un virus, aleshores, les proteïnes que s'usen a la vacuna són similars, però no iguals, per tant, desencadena una resposta immunitària, però no conté el material genètic del virus i no té la capacitat de replicar-se i causar la malaltia.

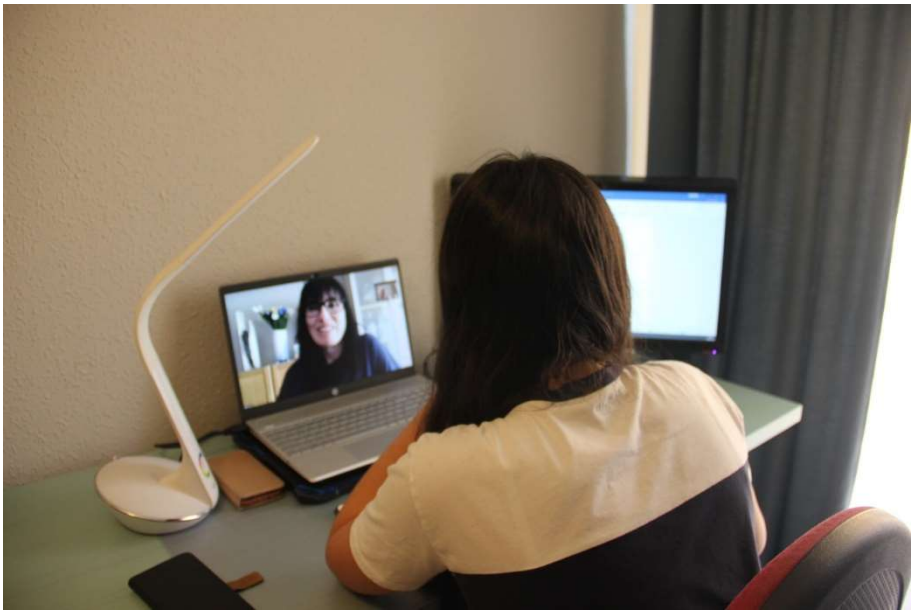
En canvi, la vacuna de Pfizer-BioNTech i la de Moderna són vacunes de tipus ARNm, fan que les nostres cèl·lules temporalment produeixin una porció de la proteïna S del virus de la COVID-19 perquè desencadeni una resposta immunitària dins del nostre organisme. Aquesta producció és temporal, ja que aquest ARNm no roman per sempre al nostre cos, sinó que es descompon uns dies després de la vacunació.

Altres projectes menys coneguts són els de Sinovac Biotech i l'Institut de Virologia de Wuhan que investiguen un tipus de vacuna inactiva, la qual conté el SARS-CoV-2 complet, però que han estat desactivats i no poden multiplicar-se i causar-nos la malalta, però si activen el nostre sistema immunitari.

I per acabar els centres: CANSINO; Universidad de Oxford & Astrazeneca i Instituto de Gamaleya estan investigant unes vacunes no-replicants, les quals utilitzen vectors adenovirals que no tenen el gen responsable de la reproducció, per tant, no pot causar-nos la malaltia, però si conté el gen que codifica la proteïna S del SARS-CoV-2 activant així el nostre sistema immunitari.

15. PART PRÀCTICA: LA VACUNA “FALSA”

A causa de l'actual pandèmia de la COVID-19, la principal part pràctica d'aquest treball no s'ha pogut realitzar. L'objectiu d'aquest apartat era realitzar una vacuna "falsa" de subunitats a partir d'una proteïna bacteriana. Aquest procediment consistia a amplificar i purificar la proteïna, que juntament amb adjuvants, es podria utilitzar com una vacuna. El procediment s'anava a dur a terme als laboratoris del centre CReSA-IRTA amb l'ajuda de la investigadora del mateix centre, Virginia Aragón. A causa de les noves regles del laboratori i del centre, per evitar la propagació de la COVID-19, no ha sigut possible realitzar la practica als laboratoris, per tant, la part pràctica ha quedat substituïda per la realització d’una investigació tutoritzada per la Virgina Aragón mitjançant reunions amb videotrucades sobre el procediment de fabricació d'una vacuna de subunitats.



Il·lustració 9: Primera reunió amb la investigadora Virgina Aragón del centre CReSA-IRTA, per a comentar la investigació realitzada sobre el procediment de fabricació d'una vacuna de subunitats.

15.1. Introducció

El primer que hem de saber és que el procediment que s'explicarà és sobre la fabricació d'una vacuna de subunitats a partir d'una proteïna bacteriana, és a dir, és una vacuna que no conté el microorganisme complet, sinó que només en té una part, en aquest cas la vacuna contindrà la proteïna bacteriana com antigen. Començarem per l'amplificació del gen mitjançant la PCR, seguit de la clonació en un plasmidi i l'addició de les cues d'histidina. Per últim, aquests plasmidis s'introdueixen en un bacteri perquè produeixi la proteïna en grans quantitats, un cop obtingudes es purifiquen gràcies a les cues d’histidina.

15.2. El procés

El procediment més utilitzat per a la fabricació d'una vacuna de subunitats consisteix en, primer de tot, localitzar i aïllar amb enzims de restricció el gen que codifica la proteïna de la superfície bacteriana que volem utilitzar com antigen. Tot seguit, hem d'amplificar aquest gen mitjançant la PCR, amb l'objectiu d'obtenir una gran quantitat de còpies. Mentrestant preparem el vector, en aquest cas el plasmidi, el qual contindrà el gen que codifica la proteïna d'interès, les cues d'histidina que faciliten la purificació de les proteïnes i un gen marcador, per conèixer quins cultius han adquirit el plasmidi i quins no. Un cop el gen d'interès s'ha introduït en el plasmidi, aquest s'introdueix en un bacteri, sovint s'utilitza *Escherichia coli (E. coli)*, per a produir la proteïna en grans quantitats. Per últim, les proteïnes obtingudes es purifiquen mitjançant el mètode IMAC (Inmobilazed Metal Affinity Chromatography - Cromatografia d'Afinitat amb Metalls Immobilitzats), amb l'objectiu d'aïllar la proteïna que volem utilitzar com antigen, de totes les produïdes pel bacteri.

15.2.1. Amplificació del gen

Per a dur a terme l'amplificació del gen, és a dir, augmentar el nombre de còpies del mateix fragment d'ADN, s'utilitza la reacció en cadena de polimerasa, la PCR.

15.2.1.1. PCR

La PCR, coneguda com la reacció en cadena de polimerasa, és una tècnica de laboratori que amplifica in vitro un fragment d'ADN en concret. L'objectiu d'aquesta tècnica és obtenir una gran quantitat de còpies d'un fragment d'ADN d'interès, partint d'una sola mostra. Els reactius clau per a una reacció de PCR són la Taq polimerasa, els primers, l'ADN "motlle" i els nucleòtids. Els reactius es col·loquen en un tub de PCR, i se sotmeten a cicles repetits d'escalfament i refredament que permeten l'amplificació del fragment de l'ADN desitjat. Gràcies a aquesta tècnica es poden produir un bilió de còpies de la seqüència en només unes poques hores.

15.2.1.1.1. Material de la PCR

-Tub de PCR: Els tubs de PCR, són uns petits contenidors cilíndrics fabricats de polipropilè, amb un fons cònic i amb una tapa unida al cos del tub per a evitar el seu despreniment.

Il·lustració 10: Tres tubs de PCR: 2 ml, 1,5 ml i 200 µl.

-Termociclador: El termociclador és una màquina que permet realitzar automàticament els cicles de temperatura necessaris per a la PCR. Essencialment l'aparell consisteix en un bloc de resistència elèctrica que distribueix una temperatura homogènia a través d'una placa durant uns períodes de temps que poden ser programables. Tenint en compte que les reaccions incubades en l'aparell són solucions aquoses, solen incloure en la tapa una placa escalfada constantment a 103 °C per a evitar la condensació de l'aigua en les tapes dels tubs, on es produeix la reacció, i així evitar que els soluts es concentrin, la qual cosa modificaria les condicions òptimes per a l'enzim polimeritzant, la Polimerasa, i la termodinàmica de l'aparellament dels primers. En cas que el termociclador no disposi d'una tapa escalfadora, s'ha d'afegir oli mineral a cada tub per evitar l'evaporació dels reactius.

Il·lustració 11: Termociclador

15.2.1.1.2. Reactius de la PCR

-ADN motlle: És el fragment d'ADN bicatenari del qual volem obtenir una còpia, és a dir, és l'ADN que volem amplificar.

-Taq Polimerasa: Igual que la replicació d'ADN en un organisme, la PCR requereix un enzim ADN polimerasa que produeixi noves cadenes complementàries d'ADN mitjançant l'ús de les cadenes existents com a motlle. Es necessita una polimerasa especial perquè l'enzim no es desnaturalitzi a les temperatures altes a les quals s'exposa amb la PCR. Per tant, es necessiten polimerases de microorganismes que sobrevisquin a les temperatures tan elevades com les que s'exposen a les PCR, ja que les de l'ésser humà no resistirien a aquestes temperatures. L'ADN polimerasa que normalment s'utilitza en la PCR s'anomena Taq polimerasa, i prové del bacteri *Thermus aquaticus*. Aquest bacteri viu en aigües termals i fonts hidrotermals. Per tant, la seva polimerasa és molt termoestable, característica que el fa ideal per a la PCR.

-Ions divalents: Els ions divalents actuen com a cofactors de la polimerasa, depenent de la seva concentració, l'eficiència de la reacció serà major o menor. Majoritàriament s'utilitza el clorur de magnesi ($MgCl_2$).

-Tampó de la polimerasa: El tampó de la polimerasa és una dilució de Tris-HCl amb clorur potàssic, que s'utilitza per preservar el pH de la reacció. Si no fos per la presència d'aquest reactiu, la polimerasa no funcionaria correctament.

-Primers: Com totes les ADN polimerases, la Taq polimerasa només pot fabricar noves cadenes d'ADN si hi ha un primer, una curta seqüència de nucleòtids, que proporcioni un punt de partida per a la síntesi d'ADN. És la peça clau en la reacció, ja que són el punt d'ancoratge de la polimerasa a l'ADN i determinen el fragment que s'ha d'amplificar.

-Nucleòtids: Els nucleòtids són els monòmers que formen l'ADN: adenina, timina, guanina i citosina. Aquestes són molècules essencials que la polimerasa necessita per poder sintetitzar les noves cadenes d'ADN.

-Aigua destil·lada: L'aigua destil·lada és necessària, ja que la reacció es realitza en dissolució aquosa.

15.2.1.1.3. Procés de la PCR

Una vegada tenim tots els reactius al tub, hem d'afavorir d'alguna forma que es produeixi la síntesi d'ADN. Per això, el primer que hem de fer és facilitar la desnaturalització de l'ADN. A continuació, permetre l'alineament dels primers i, finalment, facilitar que la polimerasa dugui a terme la síntesi d'ADN. Així que, la reacció en cadena de la polimerasa, constaria de 3 simples passos que realitza automàticament el termociclador: La desnaturalització, l'alineament i l'extensió.

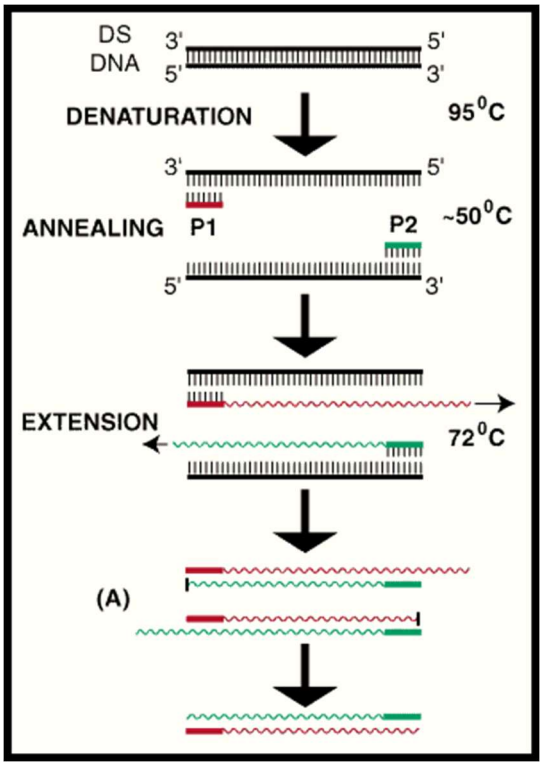
-Desnaturalització: La reacció s'escalfa bastant, fins als 95 °C, per a separar, o desnaturalitzar, les dues cadenes d'ADN. Això proporciona els motlles de cadena senzilla d'ADN per al següent pas.

-Alineament: Es descendeix la temperatura fins a una temperatura que pot oscil·lar entre 40 °C i 60 °C. Aquest refredament succeeix perquè els primers puguin unir-se correctament a la cadena de motlle d'ADN.

-Extensió: Per últim, es torna a augmentar la temperatura, als 72 °C, perquè la polimerasa estengui els primers i sintetitzi així noves cadenes d'ADN.

Aquests tres passos constitueixen un cicle. Aquest cicle es repeteix unes 25 - 40 vegades en una reacció de PCR comú, que generalment tarda 2 - 4 hores, segons la longitud de la regió d'ADN que s'amplifica. Tot això, per descomptat, es realitza de manera automatitzada. Els tubs s'introdueixen en el termociclador que de manera automàtica realitza els cicles necessaris d'amplificació.

Si la reacció és eficient, és a dir, funciona bé, pot produir milers de milions de còpies. Això és perquè no sols s'usa l'ADN original com a motlle en cada cicle, sinó que el nou ADN que es produeix en una ronda també pot servir com a motlle en el següent cicle de síntesi d'ADN. Hi ha moltes còpies dels primers i moltes molècules de Taq polimerasa que són presents a la reacció, per la qual cosa el nombre de molècules d'ADN gairebé pot duplicar-se en cada cicle.



Il·lustració 12: Esquema del funcionament de la PCR.

15.2.2. Clonació

Com ja s'ha explicat al procediment, el següent pas consisteix a clonar el gen, és a dir en crear vàries còpies idèntiques del fragment d'ADN en particular, o bé, del seu producte genètic, usualment una proteïna. Per realitzar aquest procés es fa ús dels vectors, en aquest cas plasmidis, i d'un bacteri, comunament el bacteri *E. coli*.

Abans d'explicar el procés s'han de tenir clar dos conceptes bàsics per a l'explicació: que és un plasmidi, com funciona i perquè s'utilitza a l'enginyeria genètica; i que són les cues d'histidina i perquè les utilitzarem, tot i que no influeixen en el procediment de clonació.

-El plasmidi és una molècula d'ADN bicatenari circular, present a bacteris. Aquestes molècules es coneixen com a extracromosòmiques, ja que estan separades del cromosoma bacterià, a més es repliquen de manera autònoma, és a dir, no depèn del cromosoma. El nombre de plasmidis per cèl·lula pot variar segons el tipus, hi pot haver des d'un únic plasmidi fins a diversos centenars d'aquests. La informació que alberguen aquestes molècules no sol ser essencial, encara que li proporcionen unes certes qualitats a l'hoste en determinades condicions, com codificar enzims que proporcionen resistència als antibiòtics o produir substàncies tòxiques per a diferents bacteris, entre altres. Una altra característica a destacar dels plasmidis és que poden transferir-se entre diferents cèl·lules bacterianes, o

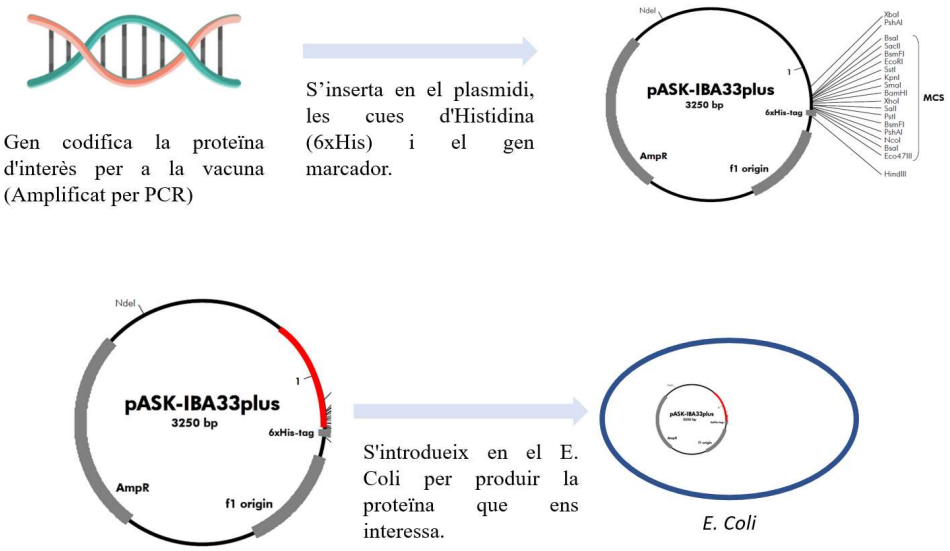
també pot integrar-se per si mateix al cromosoma de l'ADN hoste (episoma). A més els plasmidis són una eina fonamental per l'enginyeria genètica, ja que s'usen per a fabricar grans quantitats de proteïnes o fragments d'ADN. Com que els bacteris produeixen proteïnes sense la necessitat d'un cromosoma, en l'enginyeria genètica els plasmidis s'usen per a produir proteïnes a partir del nou gen inserit al plasmidi. Aquesta és una forma barata i fàcil de produir grans quantitats de proteïnes que aquest codifica de manera massiva. Per tant, confluïm que els plasmidis s'utilitzen com a vectors de clonació[4] en enginyeria genètica a causa de la seva capacitat de reproduir-se de manera independent de l'ADN cromosòmic, i perquè és relativament fàcil manipular-los i inserir en ells noves seqüències genètiques.

-Les cues d'histidina és el "tag" d'afinitat més utilitzat per a la purificació de proteïnes recombinades[5]. Molts plasmidis que s'usen per a la producció de proteïnes recombinants porten ja en la seva seqüència la cua d'histidina, darrere o davant d'on s'insereix el gen a clonar, de manera que les cues queden unides a la proteïna que purificarem. Principalment s'utilitza perquè és petita, i en molt pocs casos interfereix a la funció de la proteïna. A més, el tag de poli-histidina és un dels sistemes més usats a causa de l'afinitat de les histidines amb ions metàl·lics, que poden ser Ni^{+2}, Cu^{+2}, Co^{+2} o Zn^{+2}, que s'utilitzen per a la purificació de les proteïnes.

El procés de clonació consistirà a inserir el fragment d'ADN d'interès (en aquest cas seria el gen que codifica la proteïna que usarem com a antigen) i la cua d'histidina (per poder purificar les proteïnes) en un plasmidi. A més s'afegirà un gen marcador, una característica fàcil de rastrejar, com per exemple la resistència a un determinat antibiòtic, que no influeix en el procés, però serveix per conèixer quins bacteris han adquirit els plasmidis, i per tant el gen d'interès, i quins no, ja que si adquireixes la característica del gen marcador, també s'ha adquirit el gen d'interès perquè tots dos estan al plasmidi, la presència d'un implica la presència de l'altra. Aquest procés d'inserció es realitza mitjançant l'ús d'uns enzims de restricció (que tallen l'ADN) i l'enzim lligasa (que uneix l'ADN). Per a aconseguir la unió dels fragments d'ADN i el plasmidi, es trenquen totes dues molècules amb el mateix enzim de restricció, gràcies al fet que aquest reconeix una seqüència especifica de nucleòtids que anomenem "diana". Aquesta genera extrems cohesius que en condicions de reasociació totes dues molècules tendiran a ajuntar-se, però no s'hauran unit totalment fins que l'enzim lligasa

[4] Molècules que tenen fragments d'ADN, típicament gens, que es volen introduir o expressar en l'hoste.
[5] Les proteïnes recombinades són aquelles que obtenim a partir d'una espècie o una línia cel·lular diferent de la cèl·lula original.

uneix els extrems. A continuació es fa el procés de transformació on s'introdueix el plasmidi recombinant en bacteris, comunament el bacteri *E. coli*. Se seleccionen els bacteris que contenen el plasmidi, detectant la presència d'alguna propietat que s'ha introduït al plasmidi (gen marcador), i es cultiven. En reproduir-se, produirà còpies del mateix bacteri i alhora també del gen en qüestió.



Il·lustració 13: Esquema general de la clonació

15.2.3. Purificació

La purificació d'una proteïna és el procediment d'aïllar un únic tipus de proteïna que volem utilitzar com antigen, de la mescla de totes les proteïnes que ha produït el *E. coli*. Per a purificar-les s'utilitza el mètode IMAC, una cromatografia que es basa en la interacció entre un ió de transició i les cadenes d'histidina de la proteïna recombinada (les cues d'histidina que s'han afegit anteriorment a la proteïna que es vol purificar, la que feríem servir com antigen).

El procés de purificació amb el mètode IMAC consisteix a vessar les proteïnes produïdes pel *E. coli* juntament amb imidazole, per a que es produeixi la unió entre les cues d'histidina de la proteïna que volem usar com antigen i el níquel, en una columna que conté ions de transició (comunament s'utilitzen columnes amb níquel). Per a preparar aquestes columnes, els metalls són retinguts per agents quelants (és comunament utilitzat l'àcid nitrotriacétic Ni-TA) amb grups reactius, units covalentment a un suport sòlid. Un cop la mostra passa per la columna, només les proteïnes fusionades amb les cues d'histidina s'uneixen al níquel, i queden immobilitzades a causa d'aquesta unió. Les proteïnes que no s'han unit s'elueixen.

La proteïna d'interès és recobrada posteriorment per elusió amb imidazole o reduint el pH, que trenca la interacció entre el níquel i la Histidina. Es sol utilitzar l'imidazole, ja que és poc agressiu, per tant, permet preservar la immunogenicitat de les proteïnes.

15.2.3.1. Procediment al laboratori

Com ja he comentat no he pogut realitzar la vacuna "falsa" a causa de les noves restriccions dels laboratoris del centre CReSA-IRTA, però el dia 8 de setembre de 2020 vaig poder assistir com a visitant als laboratoris del centre. Aquest dia el grup d'investigació de la Virginia Aragón van purificar la proteïna F4 del bacteri *Haemophilus parasuis,* un bacteri que causa la malaltia de Glässer en els porcs, causant d'una alta morbiditat i mortalitat en porcs, procés que vaig poder observar i documentar.

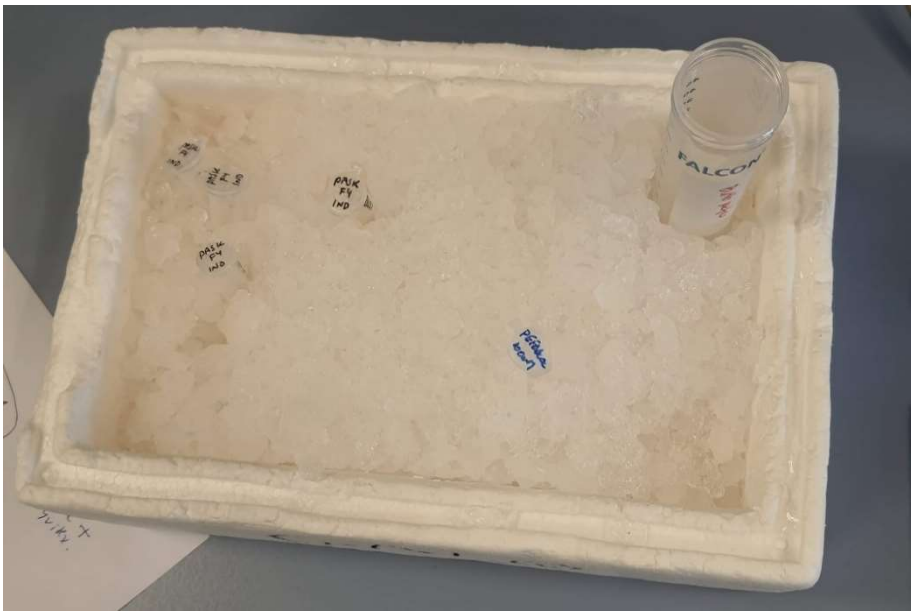
Il·lustració 14: Tecnics de laboratori Sergi Lopez Serrano i Nuria Galofre Mila

15.2.3.1.1. Preparació inicial

Abans de fer la purificació es va preparar un cultiu de bacteris *E. coli* en els quals es varen afegir la proteïna F4 del bacteri *Haemophilus parasuis* juntament amb cues d'histidina en un plasmidi. Un cop el cultiu ja estava preparat es va començar amb la purificació.

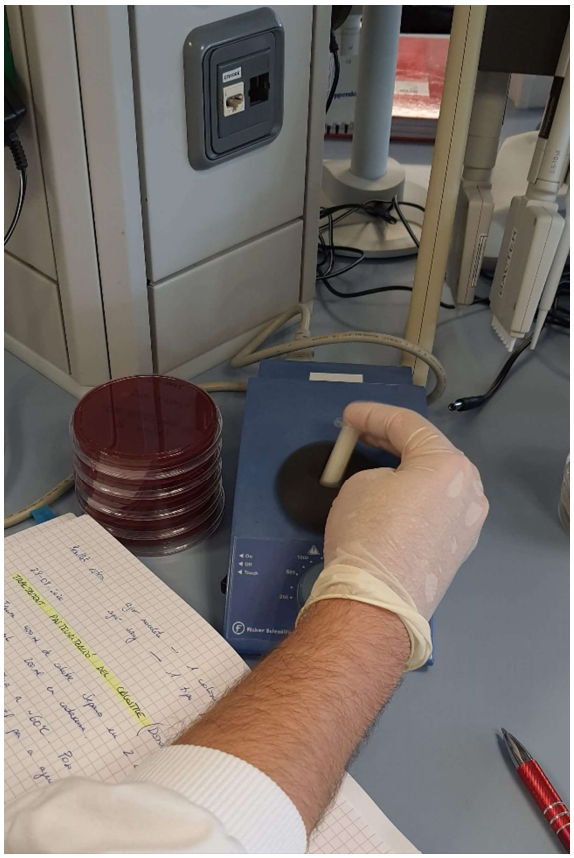
Els cultius es trobaven al congelador en tubs, i quan van retirar-los del congelador, el primer que van fer va ser deixar-los en una caixa amb gel per mantenir la temperatura. Cada tub contenia *E. coli* que ja havia produït proteïnes, les pròpies del bacteri i l'afegida amb el plasmidi, la proteïna F4. A cada tub es va afegir buffer, per evitar la desnaturalització de la proteïna, i un antioxidant, per prevenir l'oxidació de les proteïnes que implica la modificació

de la cadena d'aminoàcids. Un cop tots els reactius van ser afegits, es van mesclar el contingut dels tubs amb un agitador (il·lustració 17).



Il·lustració 15: A la part esquera de la caixa amb gel podem observar: 4 tubs els quals contenen el cultiu de E. coli; el tub que trobem al centre de la caixa conté l'antioxidant; i el tub gran que es troba a la cantonada dreta superior conté el buffer natiu.

Il·lustració 16: addició de 900 µL de Buffer a un tub amb un cultiu de E. coli.



Il·lustració 17: Mesclant totes les substàncies del tub amb un agitador.

Un cop es van afegir tots els reactius necessaris i es van mesclar, tot el contingut dels tubs es va traspassar a un tub Falcon de 50 ml. Per a poder obtenir el màxim nombre de proteïnes a cada tub es va afegir 500 µL de Buffer Natiu i així poder obtenir més quantitat de bacteris, aquesta solució també s'afegeix al tub Falcon.

15.2.3.1.2. Lisar els bacteris

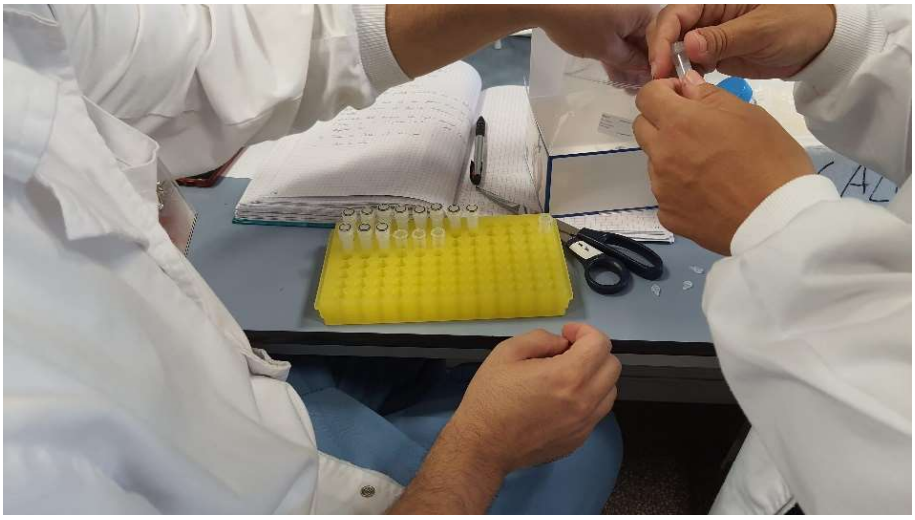
Per a lisar els bacteris vam utilitzar el sonificador, una màquina d'ultrasons, gràcies a aquesta es "xafen" els bacteris i com a resultat s'obtenen totes les proteïnes sintetitzades pel *E. coli*, inclosa la F4. El tub Falcon es va subjectar amb un suport i es va posar al sonificador, tenint en compte que la maquina no toqui cap superfície, perquè sinó aquesta no sonifica. Al voltant d'aquest es subjectava un vas de precipitats amb gel mentre s'usava el sonificador, amb l'objectiu de mantenir la temperatura de la solució i així evitar la desnaturalització de les proteïnes, ja que el sonificador és una màquina que augmenta notablement la temperatura. Quan s'utilitza aquesta màquina també s'ha de tenir en compte que no hi ha d'haver ni espuma ni bombolles en la mostra, ja que sinó no sonifica.

Il·lustració 18: Sonificador en ús

Quan s'hagin realitzat tots els cicles amb el sonificador el tub es posa a la centrifugadora perquè totes les parts dels bacteris, com el citoplasma i les membranes, baixin a la part inferior del tub. Un cop es treu de la centrifugadora es veu com totes les parts del bacteri, resultant de lisar el bacteri, queden a sota, per tant, amb una pipeta es pot treure el líquid (les proteïnes) i queden separades les proteïnes produïdes pel *E. coli* i les parts del bacteri.

15.2.3.1.3. Columnes de níquel

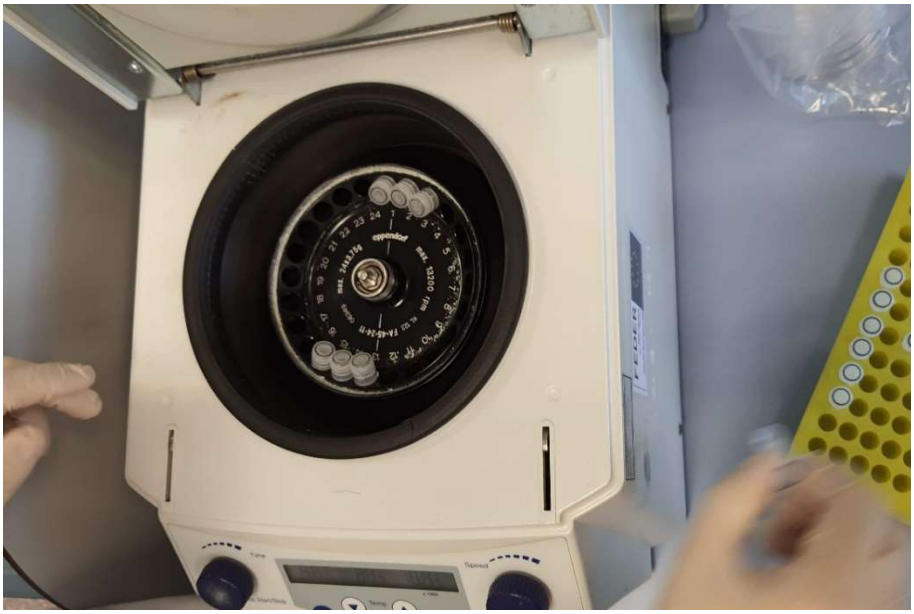
Per començar amb la preparació de les columnes de níquel van posar 14 tubs sense tapa a un suport i a sobre dels tubs van posar les columnes de níquel (il·lustració 19).



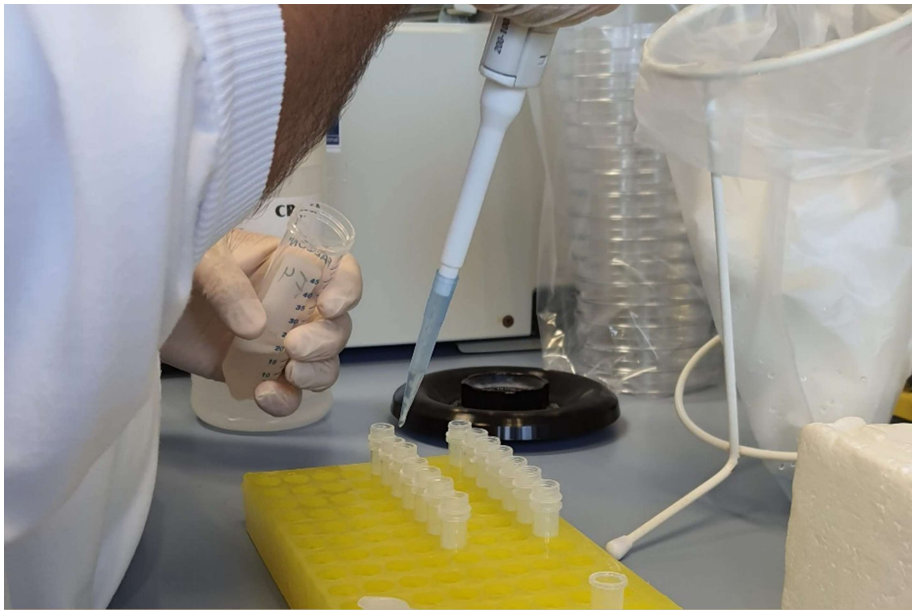
Il·lustració 19: Preparació de les columnes de níquel.

El primer que van fer va ser centrifugar les columnes de níquel (il·lustració 20) per a treure els conservants que porten de sèrie. Quan les columnes van sortir de la centrifugadora van tirar el líquid que contenia el tub, aquest líquid eren els conservants que es volien eliminar. Tot seguit, es va afegir una mescla de buffer amb imidazole, per prioritzar la unió entre les cues d'histidina i el níquel, en les columnes d'histidina. Un cop afegit això es va tornar a centrifugar i com s'ha fet anteriorment es torna a tirar el líquid restant del tub inferior. Després van afegir les proteïnes produïdes pel *E. coli* (il·lustració 21) i van tornar a centrifugar. Quan van treure-ho de la centrifugadora el líquid que es troba en el tub de sota eren totes les proteïnes produïdes pel *E. coli* menys la que es volia purificar, la proteïna F4, la qual està unida al níquel gràcies a les cues d'histidina. L'últim pas que queda és trencar la unió entre el níquel i les cues d'histidina, per poder aconseguir les proteïnes F4. Per aquest pas es van canviar els tubs inferiors, per evitar la contaminació de la F4 amb altres proteïnes o conservants de les anteriors vegades, i es fa afegir una mescla de buffer i imidazole

(il·lustració 22) per eluir la proteïna F4. Vam tornar-ho a passar per la centrifugadora, per última vegada, i com a resultat van quedar les proteïnes F4 en el tub, però s'hauran de netejar de sals i de l'imidazole amb una diàlisi perquè puguin ser vacunables.

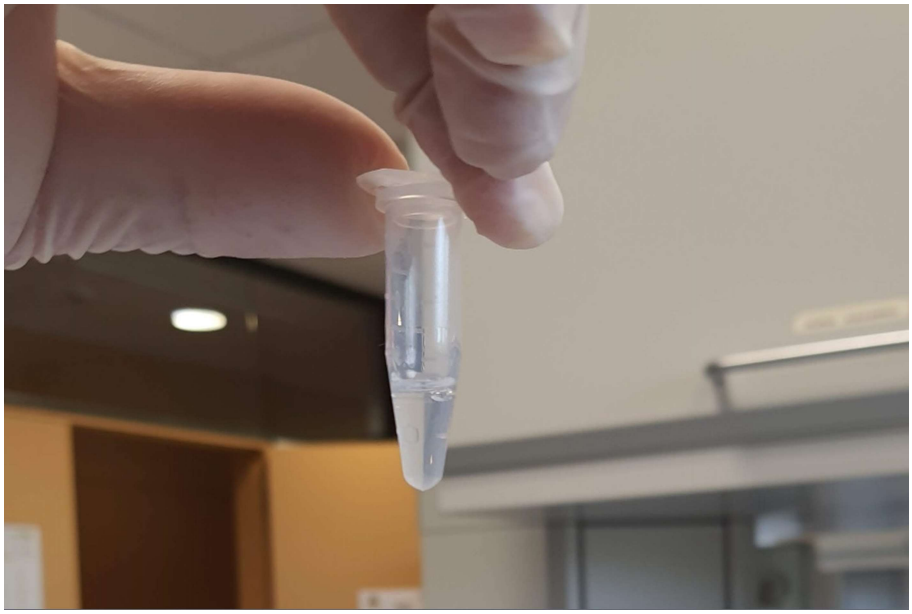


Il·lustració 20: Preparació de la centrifugadora amb les columnes de níquel.

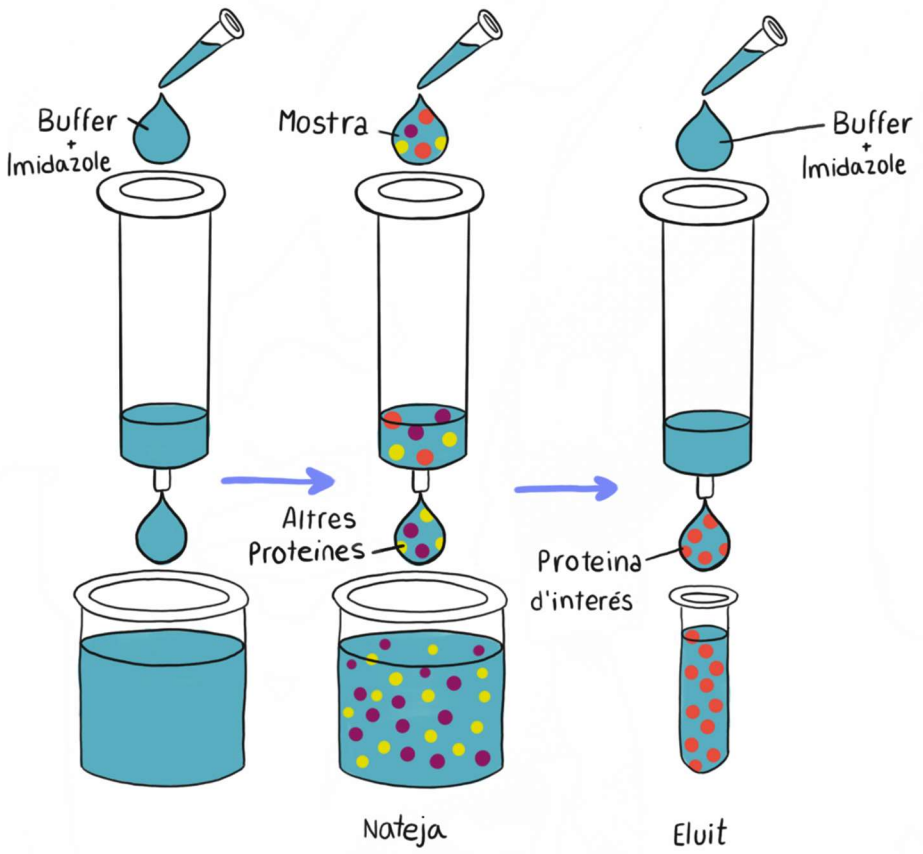


Il·lustració 21: Tècnic de laboratori afegint les proteïnes produïdes pel E. coli en les columnes de níquel.

Il·lustració 22: Adició de buffer i imidazole en les columnes de níquel un nou tub



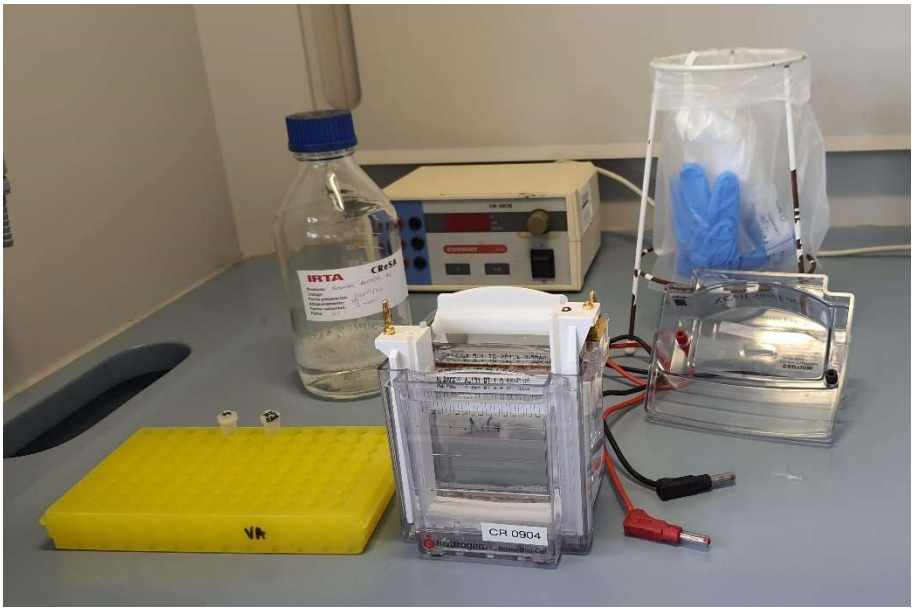
Il·lustració 23: Resultat final: Proteïna F4 amb sals i imidazole.



Il·lustració 24: Esquema del procés de purificació de les proteïnes amb les columnes de níquel.

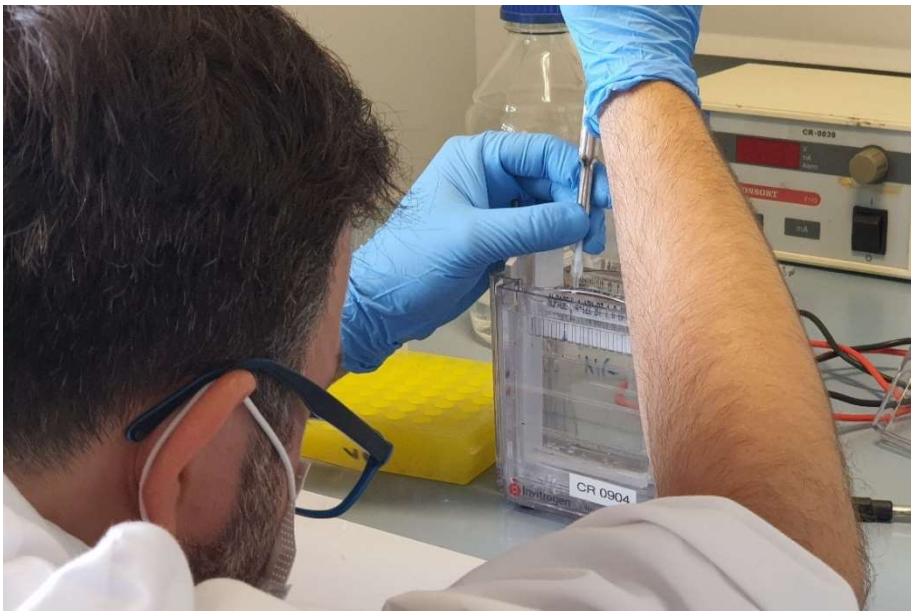
15.2.3.1.4. Comprovació de la puresa de la proteïna

Amb l'objectiu de comprovar la puresa de la proteïna purificada es va fer una electroforesi en gel. Per fer el gel es van preparar dues mostres: un control i la que es volia comprovar. Cada mostra contenia la proteïna F4 (en una mostra s'afegirà la F4 que es vol comprovar, i en l'altre una F4 la qual ja havia estat purificada i servirà com control), NuPAGE buffer i β-mercaptoetanol. Abans d'afegir el NuPAGE buffer i el β-mercaptoetanol, les proteïnes es van desnaturalitzar fins a aconseguir una estructura secundària, per a aconseguir una forma lineal i així s'aconsegueix major facilitat per desplaçar-se. Quan les mostres ja estaven preparades vam preparar l'aparell d'electroforesi (il·lustració 25) amb el gel d'acrilamida. Quan l'aparell ja estava preparat es va afegir el running buffer, que ajuda a fer que les mostres corrin millor i de manera contínua.

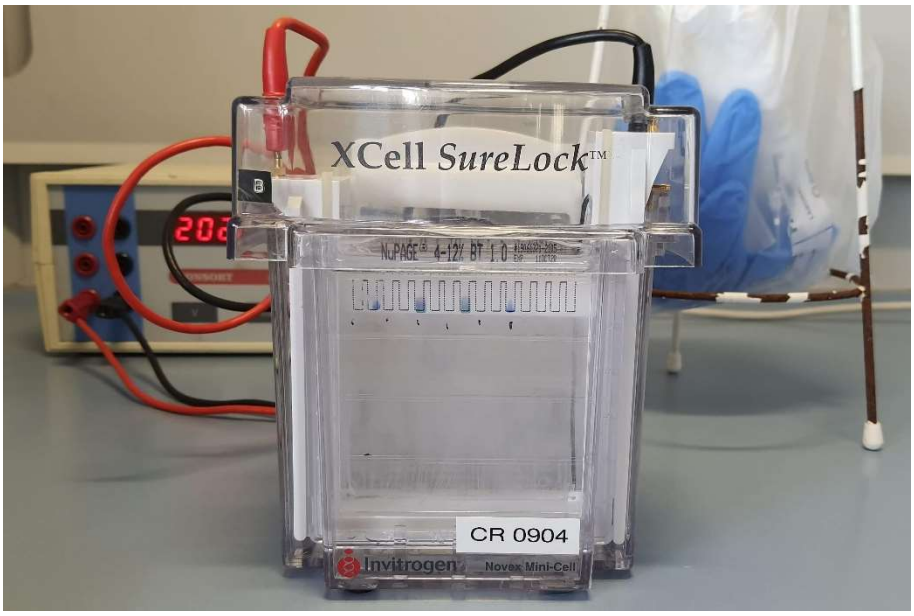


Il·lustració 25: Aparell d'electroforesi.

Tot seguit van netejar els tubs on es posen les mostres amb NuPAGE buffer, i quan aquests ja estaven nets van posar: primer un marcador de pes molecular, en segon lloc la mostra control, al seu costat la mostra que es volia comprovar i per últim van afegir un altre marcador de pes molecular.



Il·lustració 26: Tècnic laboratori posant les mostres en els tubs.

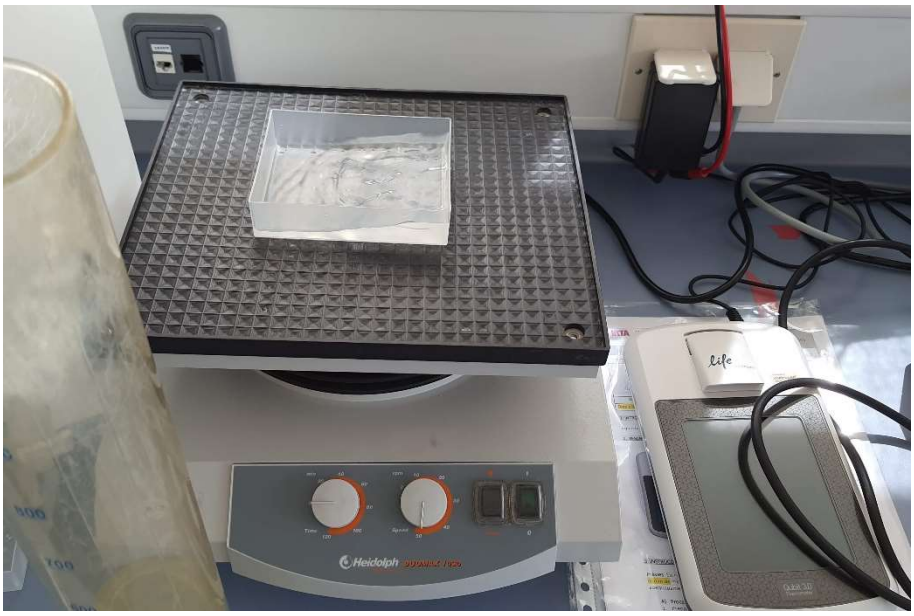


Il·lustració 27: Gel amb les 2 mostres i els 2 marcadors de pes molecular en 4 tubs.

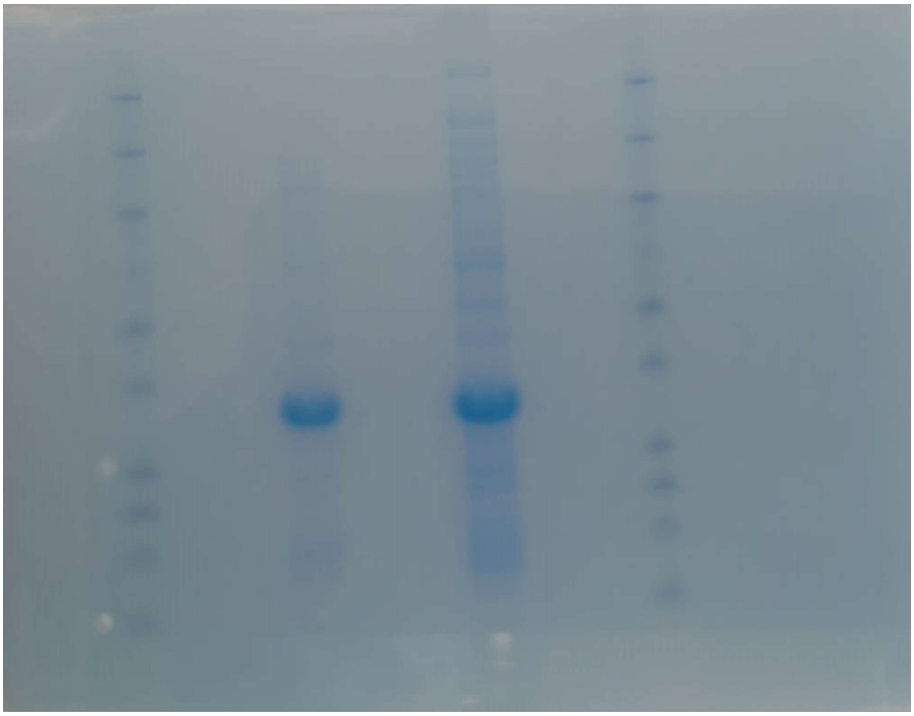
Quan van posar totes aquestes mostres en tots els tubs van encendre el voltatge i ho van deixar mitja hora. Una vegada el temps va transcórrer, van obrir el disquet on es troba el gel i el van treure amb molta delicadesa (il·lustració 28).

Il·lustració 28: Tècnic de laboratori obrint el disquet amb molta delicadesa.

Durant 15 minuts van deixar el gel amb aigua destil·lada en un agitador, per a netejar tota la brutícia. Quan ja estaven netejats els van tenyir amb Bromur d'etidi i es va deixar en l'agitador durant una hora més. Seguidament van tornar a netejar-ho amb aigua destil·lada i van tornar a deixar-ho mitja hora més a l'agitador. Després de tota aquesta espera vam obtenir un gel amb les mostres i vam poder observar si la proteïna era pura o no.



Il·lustració 29: Gel netejant-se amb aigua destil·lada en un agitador.



Il·lustració 30: Gel resultant: Primera i quarta columna són marcadors del pes molecular, la segona columna és el control, i la tercera la mostra obtinguda i que es vol comprovar.

A causa d'una confusió durant el procediment de purificació per part d'un dels tècnics de laboratori, la proteïna F4 no es va purificar correctament. Per aquest motiu, en la tercera columna del gel (il·lustració 30), on van dipositar la mostra que es volia comprovar, es poden observar moltes més bandes blaves comparant-ho amb la mostra control (segona columna). Tot aquest excés de bandes blaves es deu al fet que la mostra estava més "bruta", és a dir, com la F4 no havia sigut purificada correctament hi havia la presència d'altres proteïnes a

més de la qual volíem purificar. La proteïna que volíem purificar és la banda més intensa i que coincideix en les dues mostres.

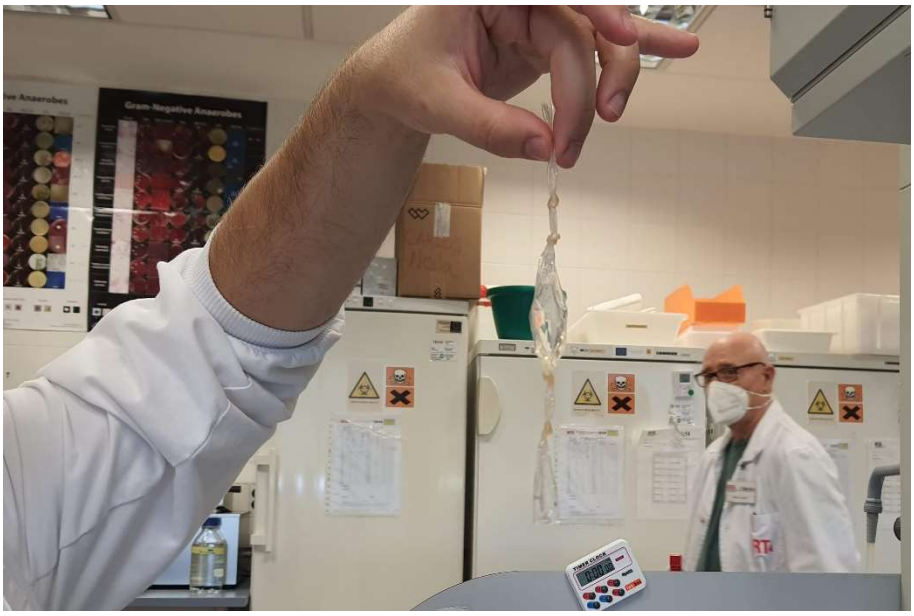
15.2.3.1.5. Últim pas abans de ser vacunable

La proteïna F4 obtinguda a partir de les columnes de níquel contenen sals i imidazole, substàncies que no poden estar presents en una vacuna, per tant, han de ser extretes. Per extreure aquestes substàncies es fa una diàlisi.

Per fer-la primer van mesclar PBS 10X amb aigua destil·lada molt pura extreta de la màquina Milli-Q, i ho van posar en un vas de precipitats. Tot seguit, van començar a preparar la paret de cel·lulosa. Primer van hidratar-la amb la mescla del vas de precipitats (il·lustració 31) i van fer dos nusos en un extrem.

Il·lustració 31: Hidratació de la paret de cel·lulosa.

Abans de seguir amb el procediment van comprovar que no hi hagués cap fissura en la paret de cel·lulosa per a no perdre les proteïnes, per fer-ho van afegir aigua destil·lada i es va observar que no hi hagués cap forat a la paret. Com no n'hi havia cap van poder seguir amb el procediment, van afegir tota la proteïna F4 purificada i van tancar la paret de cel·lulosa amb dos nusos intentant deixar el mínim de volum possible (il·lustració 32).



Il·lustració 32: Paret de cel·lulosa amb la proteïna F4.

Seguidament van lligar un fil de cosir a la paret de cel·lulosa i l'altre extrem del fil el van enganxar amb cinta a la paret externa del vas de precipitats, així van aconseguir que tota la paret de cel·lulosa estigués totalment submergida en la mescla d'aigua destil·lada i PBS. Per acabar, van afegir una mosca al vas de precipitats i ho van tapar amb paper d'alumini i ho van deixar reposar tota la nit sobre un agitador magnètic (il·lustració 33).

Il·lustració 33: Paret de cel·lulosa amb F4 submergida en PBS 10X i aigua destil·lada en un vas de precipitats en un agitador magnètic.

16. EXPERIMENT TEÒRIC

Aquest apartat consistia a fer un experiment teòric per a comprovar l'eficàcia i seguretat de la vacuna de subunitats que anava a crear en els laboratoris del centre CReSA-IRTA. Tot i que no s'ha pogut fer la creació de la vacuna, aquest apartat segueix amb el seu principal objectiu, escriure un experiment teòric sobre com comprovaria l'eficàcia i la seguretat d'una vacuna, tutoritzat per la investigadora Virgina Aragón del CReSA-IRTA.

Amb l'objectiu de comprovar l'eficàcia i seguretat d'una nova vacuna, es realitzaria un estudi prospectiu (un estudi longitudinal en el temps que es dissenya i comença a realitzar-se en el present, però les dades s'analitzen transcorregut un determinat temps), amb un simple cec (el "cec" és qui s'encarrega de fer els registres dels possibles efectes secundaris i comprovar l'eficàcia de la vacuna, sense conèixer quins subjectes han estat vacunats i quins no), amb un grup control (placebo) i un grup experimental, i constarà de dues fases però cada una amb espècies diferents, ja que és una vacuna per als humans, però si l'experiment fos per a comprovar l'eficàcia i seguretat d'una vacuna d'ús veterinari, es pot usar directament l'espècie de destí de la vacuna.

El primer que s'ha de fer abans de començar amb un experiment amb animals, és enviar els objectius i la metodologia a un comitè d'ètica perquè sigui aprovat. Una vegada ja s'hagi aprovat, perquè compleix amb la normativa de benestar animal, no és un experiment repetit i pot ser útil, es pot començar amb l'experiment.

L'experiment constarà de dues fases. En la primera fase s'utilitzaran els rosegadors, en concret el ratolí de laboratori, pel fet que en aquesta espècie és més fàcil de controlar perquè es crien especialment per als experiments, tots tenen la mateixa edat i la mateixa base genètica, dit d'una altra manera, tots els individus són homogenis, es podria dir que són com clons. Com en aquest cas la vacuna que s'està investigant ha de ser utilitzada per a l'espècie humana, els rosegadors, és possible que no donin els mateixos resultats de protecció que en la de l'ésser humà. Per aquest motiu, en la segona fase s'haurà d'utilitzar una espècie més propera als humans, com per exemple el porc.

En cada fase es faran servir dos grups. Un grup experimental, que serà vacunat, i un grup control, que no es vacunarà. Aquest mètode s'utilitza per a poder observar les diferències entre els vacunats i el que no ho estan, i així poder garantir que els resultats són fiables i que es produeixen gràcies a la vacuna i no altres factors.

Com l'experiment consta de dos grups, tots dos han de ser el més homogeni possible, per això en cada grup, de les dues fases, la meitat dels subjectes seran del sexe masculí, i l'altra meitat del sexe femení. A més, tots dos grups tindran la mateixa dieta, condicions de ventilació, temperatura i llum. I en el cas de la fase amb l'experimentació amb porcs, haurem de controlar que tots els subjectes tinguin edats similars.

Respecte al nombre d'animals per grup que s'utilitzen en els experiments, ha de ser suficient gran per a garantir que els resultats siguin fiables, però no més del necessari, sempre s'intenta fer un ús responsable dels animals d'experimentació.

Abans de començar amb l'experiment haurem d'assegurar-nos que els subjectes que participaran no tenen els anticossos que els protegeixen de la malaltia contra la qual es vol fer la vacuna, ni la malaltia en qüestió. En la primera fase, aquest pas no serà necessari, ja que com els ratolins de laboratori han sigut creats en el laboratori en unes condicions controlades ens assegurem que no hagin estat exposats a cap patogen, per tant no poden tenir la malaltia ni anticossos contra aquesta, ja que mai han estat exposats a la malaltia.

En cada fase vacunaríem amb dues dosis, per a aconseguir una immunització completa. Després de l'última dosi haurem d'esperar unes dues setmanes perquè els subjectes produeixin suficients anticossos. Durant tot aquest temps, tots dos grups viuran en el mateix habitat i tindran la mateixa dieta. El "cec" realitzaria un registre de les possibles reaccions de la vacuna de manera objectiva, ja que no coneix quins animals han sigut vacunats. Per a comprovar els efectes secundaris que pot tenir la vacuna i si és suficient segura controlarà la temperatura corporal, inflamacions en les articulacions, ... En el cas que les vacunes produeixin efectes adversos greus que puguin fer patir a l'animal amb el qual s'estan fent les proves, s'haurà de sacrificar l'animal vacunat.

Un cop els subjectes hagin fabricat els anticossos necessaris, per a comprovar l'eficàcia de la vacuna, se separaran els dos grups, el grup experimental i el grup control, per a infectar-los amb la malaltia contra la qual es vol fer la vacuna. Si la malaltia es transmet per l'aire o és molt contagiosa, els dos grups s'han de separar en dues habitacions diferents, per evitar la constant infecció del grup control (no vacunat) al grup experimental (vacunat). Si el grup vacunat rep una infecció constant, és molt probable que no es puguin observar diferències clares en els resultats. Però si la malaltia no és tan contagiosa, es poden mantenir en la mateixa habitació, però separats. Sigui com sigui, rebran les mateixes condicions: mateixa ventilació, temperatura, llum, dieta,... Els efectes de la infecció també els avaluarà un "cec"

i enregistrarà els signes clínics de manera objectiva. En el cas de sofriment en algun dels animals a causa de la infecció, com es fa amb els efectes de la vacuna, se sacrificarà l'animal.

Quan els dos grups s'infecten poden produir-se 3 casos diferents: els dos grups s'infecten, per tant, la vacuna no és efectiva; cap dels dos grups s'infecten, això significa que cap animal s'ha infectat i no ha estat gràcies a la vacuna, i per últim el resultat que sempre s'espera, que només s'infecti el grup control i desenvolupi la malaltia, la qual cosa significa que la vacuna és efectiva.

17. CONCLUSIÓ

Per acabar amb aquest gran projecte, expressaré la meva conclusió del treball.

Respecte a la part teòrica del treball, tota la recerca d'informació m'ha permès augmentar els meus coneixements de les vacunes i d'alguns aspectes immunològics. A més, tots aquests nous coneixements, que he adquirit durant els mesos de recerca, han fet que en l'actual situació mundial de recerca d'una vacuna contra la COVID-19, sigui capaç d'entendre les informacions i avanços que apareixen als medis amb major facilitat i tenir una opinió més crítica d'aquestes.

A part de la recerca d'informació teòrica de les vacunes, també he dedicat una part del treball als antivacunes. El meu objectiu respecte aquest tema era poder entendre'ls i conèixer la seva història i els seus arguments i així ha sigut. A més, he rebatut científicament els seus principals arguments, amb l´esperança que juntament amb l'apartat de les fites de les vacunes hagi conscienciat sobre la seva importància a tot aquell qui estigui llegint aquest treball, ja que aquesta era la meva principal i més important intenció, conscienciar.

Respecte a la part pràctica, com la majoria dels treballs de recerca presentats en aquest estrany any 2020, ha estat afectada a causa de la COVID-19. El meu objectiu principal de la part pràctica era la realització d'una vacuna "falsa" als laboratoris del CReSA-IRTA, per poder conèixer millor el procés de creació d'una vacuna, però a causa de l'actual pandèmia el laboratori CReSA-IRTA no ha pogut acollir-me durant l'estiu per dur a terme aquest projecte. Per mi ha sigut una llàstima, una gran oportunitat perduda, després de realitzar tota la part teòrica tenia moltes ganes de poder fer un procés com aquest en un laboratori i poder conèixer tot el procediment. Tot i això, gràcies a la Virgina Aragón, investigadora d'aquest centre, he pogut fer una recerca del procés de fabricació d'una vacuna sota la seva tutorització i he pogut observar presencialment la purificació de les proteïnes d'una vacuna que estan creant, tot i que no ha sigut com fabricar-la per mi mateixa des de l'inici, almenys he pogut entendre tot el procés de fabricació.

A més, tota aquesta situació de pandèmia va fer que aparegués un nou objectiu a la meva llista, investigar sobre la vacuna contra la COVID-19. Tot i les dificultats que aquest objectiu ha comportat ja que en un inici les informacions eren incomplertes i poc estables, finalment l'he complert. He pogut fer una entrevista a la investigadora de la vacuna contra la COVID-

19 del centre CReSA-IRTA Julia Vergara, i fer una recerca sobre com funcionen algunes de les vacunes que s'estan investigant.

Espero que hagi complert tots els meus objectius i que després de la lectura del meu treball hageu entès les vacunes, com funcionen les noves vacunes contra la COVID-19, el seu procés d'investigació i, el que és més important, sigueu conscients de la seva importància.

18. FONTS D'IMATGES

Il·lustració 1: Adaptació de: WIKIPEDIA; "Herd immunity" dins *https://es.wikipedia.org/wiki/Inmunidad_de_grupo#/media/Archivo:Herd_immunity.svg*

Il·lustració 2: Font pròpia

Il·lustració 3: MOODLE; "Biologia 2n Batxillerat" dins *https://moodle.institutguindavols.cat/pluginfile.php/14354/mod_resource/content/1/documents/sistema_immunitari.pdf*

Il·lustració 4: PLAZAS, Lorena; "Administración de fármacos por Vía Subcutánea" dins

http://medicinamnemotecnias.blogspot.com/2017/10/aprende-de-una-manera-facil-los.htm

Il·lustració 5: COMITÉ ASESOR DE VACUNAS; "Capitulo 6 – Transporte y conservación de las vacunas" dins *https://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-6*

Il·lustració 6: font pròpia

Il·lustració 7: font pròpia

Il·lustració 8: font pròpia

Il·lustració 9: font pròpia

Il·lustració 10: WIKIPEDIA; "Tubo de microcentrífuga" dins *https://es.wikipedia.org/wiki/Tubo_de_microcentr%C3%ADfuga*

Il·lustració 11: WIKIPEDIA; "Termociclador" dins *https://es.wikipedia.org/wiki/Termociclador*

Il·lustració 12: BIOTECHMIND; "PCR-Reacción en cadena de la polimerasa/Polymerase Chain Reaction" dins *https://biotechmind.wordpress.com/2015/02/02/pcr-polymerase-chain-reaction/*

Il·lustració 13: font pròpia

Il·lustració 14: font pròpia

Il·lustració 15: font pròpia

Il·lustració 16: font pròpia

Il·lustració 17: font pròpia

Il·lustració 18: font pròpia

Il·lustració 19: font pròpia

Il·lustració 20: font pròpia

Il·lustració 21: font pròpia

Il·lustració 22: font pròpia

Il·lustració 23: font pròpia

Il·lustració 24: font pròpia

Il·lustració 25: font pròpia

Il·lustració 26: font pròpia

Il·lustració 27: font pròpia

Il·lustració 28: font pròpia

Il·lustració 29: font pròpia

Il·lustració 30: font pròpia

Il·lustració 31: font pròpia

Il·lustració 32: font pròpia

Il·lustració 33: font pròpia

19. FONTS D'INFORMACIÓ

19.1. Bibliografia

-CABEZUELO HUERTA, Gloria; i d'altres; Vacunas sin miedo: Por qué son necesarias. Kailas Editorial, S.L. Madrid. 2018

-CASTILLO DE FEBRES, Olga; Manual de vacunas. Editorial médica panamericana C.A. Venezuela. 2008

-JANEWAY, JR., Charles; i d'altres; Inmunobiologia el Sistema Inmunitario en Condiciones de Salud y Enfermedad. MASSON, S.A. Barcelona. 2003

-OLIVA VIRGILI, Rafael; Genética médica. Díaz de Santos Ediciones. Madrid. 2008

-ROSA FRAILE, Manuel; Microbiologia en Ciencias de la Salud. MMIII Elsevier España, S.A. Madrid. 1997

-SALLERAS SANMARTÍ, Lluís; Vacunas preventivas. Principios y aplicaciones. MASSON, S.A. Barcelona. 2004

-Apunts de 2n de batxillerat de l'assignatura biologia.

19.2. Webgrafia

-ABYNTEK; "Tags para la purificación de proteïnes recombinantes" dins *https://www.abyntek.com/tags-purificacion-de-proteinas-recombinantes/*

-ALLSCIENCE; "¿QUÉ ES Y CÓMO FUNCIONA UN TERMOCICLADOR?" dins *https://www.e-allscience.com/blogs/news/8477021-que-es-y-como-funciona-un-termociclador*

-BBC News Mundo; "Sarampión: 3 cifras que muestran la enorme dimensión del "devastador brote" de la enfermedad" dins *https://www.bbc.com/mundo/noticias-50673046*

-BBC News; "La curiosa historia de cómo el movimiento antivacunas nació hace 150 años en Inglaterra" dins *https://www.bbc.com/mundo/noticias-50952151*

-CDC; "Tosferina" dins *https://www.cdc.gov/pertussis/countries/index-sp.html#:~:text=Tosferina%20en%20otros%20pa%C3%ADses,-English%20(US)&text=En%20el%202018%2C%20la%20Organizaci%C3%B3n,se%20produjeron%2089%20000%20muertes.*

-CHEMOCARE; "El sistema inmunitario" dins http://chemocare.com/es/chemotherapy/what-is-chemotherapy/el-sistema-inmunitario.aspx

-COMITÉ ASESOR DE VACUNAS; "Capítulo 6 – Transporte y conservación de las vacunas" dins https://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-6

-DCINENCIA; "Vacunas su origen" dins https://www.dciencia.es/vacunas-conceptos-basico-origen/

-EUSKADI.EUS; "CLASIFICACIÓN DE LAS VACUNAS" dins https://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/manual_vacunaciones/es_def/adjuntos/1_2_clasificacion-vacunas.pdf

-EUSKADI.EUS; "TÉCNICAS DE ADMINISTRACIÓN DE VACUNAS" dins https://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/manual_vacunaciones/es_def/adjuntos/2_2_tecnicas-administracion-vacunas.pdf

-FABIS; "las vacunas" dins http://fabis.org/documentos/jvii_01.pdf

-HEALTHYCHILDREN; "Historia de las vacunas" dins https://www.healthychildren.org/Spanish/safety-prevention/immunizations/Paginas/History-of-Immunizations.aspx

-HISTORY OF VACCINES; "Historia de los movimientos en contra de la vacunación" dins https://www.historyofvaccines.org/es/contenido/articulos/historia-de-los-movimientos-en-contra-de-la-vacunaci%C3%B3n

-INSTITUTO NACIONAL DEL CÁNCER; "antígeno" dins https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario/def/antigeno

-ISCIII; "SITUACIÓN DE LA TOS FERINA EN ESPAÑA, 1998-2016" dins http://revista.isciii.es/index.php/bes/article/view/1060/1302

-ISGLOBAL; "Cómo desmontar científicamente los 4 principales argumentos antivacunas" dins https://www.isglobal.org/healthisglobal/-/custom-blog-portlet/como-desmontar-cientificamente-los-4-principales-argumentos-antivacunas/3098670/0

-LA VANGUARDIA; "Muere el niño de Olot afectado de difteria" dins https://www.lavanguardia.com/vida/20150627/54433067058/muere-nino-olot-difteria.html

-MAYOCLINIC; “Inmunidad colectiva y COVID-19 (coronavirus): Todo lo que necesitas saber” dins *https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/coronavirus/in-depth/herd-immunity-and-coronavirus/art-20486808*

-MEDLINEPLUS; “Diferia” dins *https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/001608.htm*

-MEDLINEPLUS; “Meningitis” dins *https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/000680.htm*

-MEDLINEPLUS; “Tos ferina” dins *https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/001561.htm*

-MEDLINEPLUS; “Viruela” dins *https://medlineplus.gov/spanish/smallpox.html*

-NATIONAL GEOGRAPHIC; “Viruela” dins *https://www.nationalgeographic.es/ciencia/viruela*

-NEWSCIENTIST; “Controversial MMR and autism study retracted” dins *http://www.newscientist.com/article/dn4743#.VScHo_msWSo*.

-OMS; “10 datos sobre la inmunización” dins *https://www.who.int/es/news-room/facts-in-pictures/detail/immunization*

-OMS; “África, a un paso de eliminar la meningitis A gracias a una vacuna eficaz y asequible” dins https://www.who.int/features/2015/meningitis-africa-elimination/es/

-OMS; “comitè de expertos de la OMS en viruela” dins *https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/37592/WHO_TRS_283_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y*

-OMS; “Difteria” dins *https://www.who.int/features/qa/diphtheria/es/*

-OMS; “Más de 140 000 personas mueren de sarampión debido a la oleada de casos en todo el mundo” dins *https://www.who.int/es/news-room/detail/05-12-2019-more-than-140-000-die-from-measles-as-cases-surge-worldwide*

-OMS; “Meningitis meningocócica” dins *https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/meningococcal-meningitis*

-OMS; “Pertussis” dins *https://www.who.int/health-topics/pertussis#tab=tab_1*

-OMS; “Pertussis” dins https://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/burden/vpd/surveillance_type/passive/pertussis/en/

-OMS; “Poliomielitis” dins https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/poliomielitis

-OMS; “Sarampión - Región de Europa” dins https://www.who.int/csr/don/06-may-2019-measles-euro/es/

-OMS; “Sarampión” dins https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/measles

-OMS; “Tétanos” dins https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/tetanus

-OMS; “Un nuevo informe muestra que los casos de sarampión aumentan a nivel mundial debido a una cobertura vacunal insuficiente” dins https://www.who.int/es/news-room/detail/29-11-2018-measles-cases-spike-globally-due-to-gaps-in-vaccination-coverage

-OMS; “Vacuna contra la difteria ” dins https://www.who.int/immunization/wer8103Diphtheria_Jan06_position_paper_SP.pdf?ua=1

-OMS; “Vacunas” dins https://www.who.int/topics/vaccines/es/

-UGR; “PCR” dins http://www.ugr.es/~rmblazquez/pcr1.html

-UGR; “Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR)” dins https://www.ugr.es/~mgarrido/PCR.htm

-VACUNASESP; “Capítulo 46 – inmunología y vacunas” dins https://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-46#:~:text=La%20respuesta%20inmunitaria%20a%20las,a%20los%20linfocitos%20T%2DCD4%2B.

-VACUNASESP; “DIFTERIA” dins https://vacunasaep.org/profesionales/enfermedades/difteria#:~:text=La%20difteria%20es%20end%C3%A9mica%20en,y%20m%C3%A1s%20de%205000%20muertes.

-VACUNASESP; “SITUACIÓN DEL SARAMPIÓN EN ESPAÑA, ENERO A MAYO DE 2019” dins *https://vacunasaep.org/profesionales/noticias/situacion-del-sarampion-en-espana-enero-mayo-de-2019*

-VACUNASESP; “Tétanos” dins *https://vacunasaep.org/profesionales/enfermedades/tetanos*

19.3. Altres fonts d’informació

-A. PARKER; Amy; i d’altres; Implications of a 2005 Measles Outbreak in Indiana for Sustained Elimination of Measles in the United States.

-CORONA, Giuseppe; Purification of Different Biologically Active Forms of Mouse β-Nerve Growth Factor by Immobilized Metal Ion Affinity Chromatography.

-K ZIMMERMAN, Richard; i d’altres; Vaccine Criticism on the World Wide Web.

-K. PHADKE, Varun; Association Between Vaccine Refusal and Vaccine-Preventable Diseases in the United States: A Review of Measles and Pertussis.

-KATA, Anna; A postmodern Pandora's box: anti-vaccination misinformation on the Internet.

-MCKEE, Chephra; Exploring the Reasons Behind Parental Refusal of Vaccines.

-PÉREZ DE CASTRO, Ana María; Reacción en cadena de la polimerasa (Polymerase Chain Reaction, PCR).

-VALVERDE-FREDER RUIZ, María Dolores; Movimientos antivacunas y enfermedades emergentes.

-VAN DEN HOF, Susan; i d’altres; Measles Epidemic in The Netherlands, 1999–2000.